

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201791766 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.03.30

(51) Int. Cl. A61K 9/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.02.19

(54) СОСТАВЫ В ВИДЕ МИЛЛИКАПСУЛ, СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

(31) 15305278.2

(32) 2015.02.23

(33) EP

(86) PCT/US2016/018571

(87) WO 2016/137825 2016.09.01

(71) Заявитель:

ОМТЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ИНК (US)

(72) Изобретатель:

Кубота Хиронори (JP), Рожо Этьенн
Тьерри Шарль (FR), Амеция Тору
(JP), Мейссоннир Жульен Жорж (FR),
Хольмен Андерс Гиллис, Радевик
Андреас, Карлссон Ханс, Шанц Бенгт
Стаффан (SE)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены капсулированные лекарственные формы, содержащие композиции на основе полиненасыщенных жирных кислот (PUFA). В определенных вариантах осуществления предусмотрены стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA, а также способы их применения и изготовления. В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены капсулированные лекарственные формы, которые предусматривают стандартную лекарственную форму, содержащую множество милликапсул, содержащих полиненасыщенную свободную жирную кислоту, по существу, в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA представляет собой Epanova®.

КОМПОНЕНТЫ	ПРОЦЕСС	КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ПРОЦЕССА
- Оплава - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 1 Процесс получения	
- Желатин - Глицерин - Раствор D-сорбита (70%) - Вода, очищенная - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 2 Процесс получения раствора желатина	
Триглицерид средней цепи	→ СТАДИЯ 3: Процесс инкапсулирования	Вес наполнителя: 25,3±1,2 мг Вес оболочки: 45,6±2,7 мг
	→ СТАДИЯ 4: Процесс хранения в	
- Лецитин - Триглицерид средней цепи - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 5 Процесс удаления масла/вспенивания	Прочность: ≥12N
- Соевый лецитин - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 6 Процесс очистки	
	→ СТАДИЯ 7: Заполнение саше	Вес наполнителя: 2900±145 мг

A1

201791766

201791766

A1

СОСТАВЫ В ВИДЕ МИЛЛИКАПСУЛ, СОДЕРЖАЩИЕ
ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ СВОБОДНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 В последние годы были разработаны фармацевтические композиции, богатые
омега-3 (“ ω -3” или “n-3”) полиненасыщенными жирными кислотами (“PUFA”), для
лечения различных клинических симптомов. Композиции на основе PUFA
получают из природных источников, как правило, рыбьего жира, и они содержат
10 один или несколько различных видов омега-3 PUFA, омега-6 PUFA и других
второстепенных компонентов, включая мононенасыщенные и насыщенные жирные
кислоты. PUFA в этих композициях обычно находятся либо в виде свободной
жирной кислоты, либо в какой-либо другой форме производного кислоты, такой как
форма сложного эфира, в частности, форма сложного этилового эфира.

Lovaza®, в том числе его генерические аналоги, представляет собой
15 фармацевтический продукт, одобренный FDA для лечения тяжелой
гипертриглицеридемии, и включает композицию на основе PUFA, содержащую
такие виды омега-3 PUFA, как эйкозапентаеновая кислота (“EPA”) и
докозагексаеновая кислота (“DHA”), в форме сложных этиловых эфиров в весовом
соотношении приблизительно 46:38.

20 Vascepa® является другим одобренным FDA фармацевтическим продуктом
для тех же клинических показаний и включает композицию на основе PUFA,
которая представляет собой EPA с чистотой >96% в форме сложного этилового
эфира, по существу, без DHA.

Нутрицевтический продукт OMAX3, продаваемый в качестве пищевой
25 добавки и частично способствующий снижению уровня триглицеридов, включает
композицию на основе PUFA, которая содержит EPA и DHA в весовом соотношении
приблизительно 4,1:1, где EPA и DHA также находятся в форме сложного этилового
эфира.

Erapova® (омега-3 карбоновые кислоты) является еще одним одобренным
30 FDA фармацевтическим продуктом для лечения тяжелой гипертриглицеридемии и
включает композицию на основе PUFA, содержащую EPA и DHA, а также
разновидности омега-3 PUFA, такие как докозапентаеновая кислота (“DPA”), все, по
существу, в форме свободной кислоты. Фармакокинетические исследования
продемонстрировали, что EPA и DHA из состава на основе свободной жирной

кислоты в Epanova® быстро абсорбируются, и что абсорбция менее подвержена влиянию ограничения жиров в рационе по сравнению с составом на основе сложного этилового эфира, обнаруженным для других широко применяемых продуктов с омега-3. Это связано с тем, что в отличие от составов на основе сложных этиловых эфиров омега-3 кислот нет необходимости в панкреатической липазе и липазе сложных эфиров карбоновых кислот для расщепления и абсорбции Epanova®, ферментов, которые вырабатываются, когда пациенты принимают пищу, содержащую жир. Таким образом, имеет место улучшенная биодоступность Epanova® в условиях низкого содержания жиров, что предлагает терапевтическое преимущество для пациентов с гипертриглицеридемией, которым рекомендовано ограничить ежедневное потребление жиров.

С ростом доступности и назначения методов лечения на основе PUFA, таких как Lovaza®, Vascepa®, OMAX3 и Epanova®, возрастает потребность в составлении композиций на основе PUFA в капсулированные лекарственные формы, которые проявляют как терапевтические, так и коммерческие преимущества.

Утвержденные рецептурные капсулированные лекарственные формы Epanova® содержат 1 г композиции на основе PUFA, что дает в результате относительно крупную (25 мм в длину) капсулу. В некоторых группах пациентов или обстоятельствах пациентам может оказаться трудно или неудобно проглотить такие капсулы, например, при введении детям, пожилым или немощным, которым трудно глотать (например, из-за предшествующего инсульта или другого имеющегося медицинского состояния или из-за травматического повреждения), или такие капсулы могут не приниматься из-за личных предпочтений. В таких группах пациентов или обстоятельствах было бы удобно иметь доступную лекарственную форму, которую было бы легче вводить, так что преимущества биодоступности, описанные выше, которые ассоциированы с Epanova®, стали бы доступны для всех пациентов, которые могут извлечь пользу.

Составы в виде милликапсул композиций на основе PUFA известны из уровня техники, например, такие запущенные в серийное производство, как Lotriga™ и Erapel™ в Японии, оба из которых содержат практически сферические милликапсулы диаметром 4 мм. Оба этих продукта содержат композиции на основе PUFA в форме сложного этилового эфира.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композицию на основе PUFA из свободных жирных кислот, применяемую в Еранова®, можно составлять в милликапсулах и либо:

- а) Имитировать профиль биодоступности Еранова® посредством применения относительно тонкого (как описано в данном документе ниже) покрытия из сополимера этилакрилата и метилметакрилата, но с потенциальными преимуществами, связанными с размером описанных выше милликапсул; либо
- б) Потенциально снизить дозу омега-3 жирных кислот, необходимую для достижения определенного влияния на липидный профиль, посредством применения милликапсул без покрытия.

В обоих случаях а) и б) составы в виде милликапсул неожиданно показали потенциально большую стабильность в отношении образования глицеридов, чем капсула Еранова® 1 г.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены капсулированные лекарственные формы, которые предусматривают стандартную лекарственную форму, содержащую множество милликапсул, содержащих полиненасыщенную свободную жирную кислоту, по существу, в форме свободной кислоты. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA представляет собой Еранова®.

В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2500 мг композиции на основе PUFA, например приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA. В других вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 500 мг до приблизительно 1500 мг композиции на основе PUFA, например приблизительно 1000 мг композиции на основе PUFA.

В различных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 40 до приблизительно 200 милликапсул, например приблизительно 80 милликапсул, которые представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А.

В некоторых вариантах осуществления милликапсулы стандартной лекарственной формы не имеют покрытия. В других вариантах осуществления

милликапсулы стандартной лекарственной формы покрыты, например, сополимером этилакрилата и метилметакрилата. В определенных покрытых вариантах осуществления милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1. В
5 других вариантах осуществления милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

В различных вариантах осуществления милликапсулы стандартной лекарственной формы являются практически бесшовными. В некоторых вариантах осуществления милликапсулы стандартной лекарственной формы являются
10 практически сферическими по форме и имеют диаметр, например, от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм, например приблизительно 4 мм. В определенных вариантах осуществления каждая милликапсула стандартной лекарственной формы содержит от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг
15 композиции на основе PUFA, в частности приблизительно 25 мг композиции на основе PUFA.

В некоторых вариантах осуществления стандартную лекарственную форму применяют в способе лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающем введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы в
20 количестве и в течение времени, достаточных для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1 представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления желатиновых милликапсул без покрытия согласно конкретному варианту
25 осуществления.

На ФИГ. 2А-В представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления покрытых желатиновых милликапсул согласно конкретному варианту осуществления.

На ФИГ. 3 показаны кривые средних концентраций ЕРА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения из части А
30 клинического исследования, описанного в примерах.

На ФИГ. 4 показаны кривые средних концентраций ДНА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения из части А клинического исследования, описанного в примерах.

На ФИГ. 5 показаны кривые средних концентраций ЕРА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения из части В клинического исследования, описанного в примерах.

На ФИГ. 6 показаны кривые средних концентраций ДНА в плазме с поправкой на
5 исходные данные относительно времени для четырех групп лечения из части В клинического исследования, описанного в Примерах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Составы в виде милликапсул

Милликапсулы

10 В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены капсулированные лекарственные формы, которые содержат терапевтическую композицию на основе PUFA в капсуле. В конкретных вариантах осуществления капсула имеет миллиметровые размеры, т. е. представляет собой “милликапсулу”. В некоторых вариантах осуществления капсулированные
15 лекарственные формы в данном документе содержат множество милликапсул.

В различных вариантах осуществления милликапсулы могут быть сферическими или практически сферическими по форме и имеют диаметр от приблизительно 10 до приблизительно 0,1 мм, например от приблизительно 8 до приблизительно 0,5 мм, например от приблизительно 7 до приблизительно 1 мм,
20 например от приблизительно 6 до приблизительно 2 мм, например от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм, например приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм. В некоторых вариантах осуществления милликапсулы имеют диаметр приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм.

25 В других вариантах осуществления милликапсулы являются эллипсоидальными или приблизительно эллипсоидальными по форме и включают основные полуоси (т. е. большую полуось и малую полуось соответствующих эллипсов) миллиметровых размеров. Например, милликапсулы могут быть эллипсоидальными по форме и включать основные полуоси, независимо выбранные
30 от приблизительно 10 до приблизительно 0,1 мм, например от приблизительно 8 до приблизительно 0,5 мм, например от приблизительно 7 до приблизительно 1 мм, например от приблизительно 6 до приблизительно 2 мм, например от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм, например приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм. В некоторых вариантах осуществления

милликапсулы включают основные полуоси, независимо выбранные из приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм.

В определенных вариантах осуществления, где милликапсулы являются эллипсоидальными по форме, милликапсулы имеют круглое или приблизительно круглое поперечное сечение (например, имеют две, по существу, одинаковые основные полуоси). В таких вариантах осуществления диаметр круглого поперечного сечения может быть выбран от приблизительно 10 до приблизительно 0,1 мм, например от приблизительно 8 до приблизительно 0,5 мм, например от приблизительно 7 до приблизительно 1 мм, например от приблизительно 6 до приблизительно 2 мм, например от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм, например приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм. В некоторых вариантах осуществления диаметр круглого поперечного сечения составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм.

В различных вариантах осуществления каждая милликапсула содержит весовое количество композиции на основе PUFA, которое варьирует приблизительно на 2, 5, 7, 10, 15 или 20% или менее между милликапсулами. Например, милликапсула может содержать от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг композиции на основе PUFA, например от приблизительно 5 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 7 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 75 мг, от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 30 мг, например приблизительно 25 мг \pm приблизительно 1, 2 или 3 мг. В определенных вариантах осуществления милликапсула содержит приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75 или 100 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, в частности приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

В одном варианте осуществления каждая милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

Стандартные лекарственные формы в виде милликапсул

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены стандартные лекарственные формы, которые содержат множество милликапсул. Например, в некоторых вариантах осуществления стандартная

лекарственная форма содержит от приблизительно 5 до приблизительно 500 милликапсул, например от приблизительно 10 до приблизительно 400 милликапсул, например от приблизительно 20 до приблизительно 300 милликапсул, например от приблизительно 40 до приблизительно 200 милликапсул, например от

5 приблизительно 60 до приблизительно 100 милликапсул, например от приблизительно 70 до приблизительно 90 милликапсул, например, приблизительно $80 \pm$ приблизительно 2 или 5 милликапсул. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 или 200 милликапсул \pm приблизительно 2 или

10 5 милликапсул.

В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 900 мг до приблизительно 4100 мг композиции на основе PUFA во множестве милликапсул, например от приблизительно 1500 мг до приблизительно 3500 мг, в том числе от приблизительно 1500 мг до приблизительно

15 3000 мг, от 1500 мг до приблизительно 2500 мг или от приблизительно 1900 мг до приблизительно 2100 мг. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 1750, 1900, 2000, 2100, 2250, 2500, 3000, 3500 или 4000 мг \pm 10, 20, 50 или 100 мг композиции на основе PUFA во множестве милликапсул. В конкретных вариантах осуществления стандартная

20 лекарственная форма содержит приблизительно 2000 мг \pm 10, 20, 50 или 100 мг композиции на основе PUFA во множестве милликапсул. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит дробное весовое количество композиции на основе PUFA, приблизительно от 900 мг до 4100 мг во множестве милликапсул.

В различных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA во множестве милликапсул, например от приблизительно 500 до приблизительно 1500 мг, в том числе от приблизительно 800 мг до приблизительно

25 1200 мг или от приблизительно 800 мг до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит

30 приблизительно 250, 500, 750, 900, 1000 или 1500 мг \pm 10, 20, 50 или 100 мг композиции на основе PUFA во множестве милликапсул. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит дробное

весовое количество композиции на основе PUFA, приблизительно от 100 мг до 2000 мг во множестве милликапсул.

В некоторых вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит множество милликапсул и имеет общий вес от приблизительно 800 мг до 5000 мг, например от приблизительно 1500 мг до приблизительно 4300 мг, например от приблизительно 2000 мг до приблизительно 3800 мг, например от приблизительно 2500 мг до приблизительно 3300 мг, например от приблизительно 2700 до приблизительно 3100 мг, например приблизительно 2900 мг \pm приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит множество милликапсул и имеет общий вес приблизительно 2000, 2500, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3500 или 4000 мг \pm приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг.

В различных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит множество милликапсул и имеет общий вес от приблизительно 400 мг до 2500 мг, например от приблизительно 800 мг до приблизительно 2100 мг, например от приблизительно 1000 мг до приблизительно 1900 мг, например от приблизительно 1200 мг до приблизительно 1700 мг, например от приблизительно 1300 до приблизительно 1600 мг, например приблизительно 1450 мг \pm приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг. В определенных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит множество милликапсул и имеет общий вес приблизительно 1000, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700 или 2000 мг \pm приблизительно 25, 50, 100 или 150 мг.

В одном варианте осуществления стандартная лекарственная форма содержит $80 \pm$ от 1 до 5 милликапсул, где каждая милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

Наборы для введения доз

В другом аспекте множество стандартных лекарственных форм, описанных выше, могут быть упакованы вместе в набор для введения дозы, чтобы повысить простоту применения и соблюдение пациентом предписаний.

В определенных вариантах осуществления несколько стандартных лекарственных форм упакованы в виде отдельных саше, пакетов, “стик”-пакетов или блистеров в

блистерных упаковках. Несколько саше, пакетов, “стик”-пакетов или блистерных упаковок могут быть необязательно упакованы вместе в коробке или другом корпусе с получением набора для введения дозы. Как правило, набора для введения дозы достаточно на 30 дней, 60 дней или 90 дней введения дозы. Таким образом, в
5 выбранных вариантах осуществления стандартная лекарственная форма содержит приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA в виде множества милликапсул и набор для введения дозы содержит 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 270 или 300 таких стандартных лекарственных форм.

В различных вариантах осуществления множество стандартных
10 лекарственных форм упаковано в атмосфере инертного газа, такой как азот или инертный газ, или упакованы в вакууме.

Материалы милликапсул

В конкретных вариантах осуществления отдельные милликапсулы содержат композицию на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в капсуле.

15 В некоторых вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную или практически бесшовную капсулу, такую как бесшовная желатиновая капсула, в частности, бесшовная мягкая желатиновая капсула.

Милликапсула содержит свиной желатин типа А. В некоторых вариантах осуществления милликапсула содержит желатин как типа А, так и типа В.

20 Источниками коллагена для получения желатина либо типа А, либо типа В являются без ограничения коровы, свиньи и рыба.

В определенных вариантах осуществления милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, содержащую смесь свиного желатина типа А и желатина типа В. В различных таких вариантах осуществления по меньшей мере
25 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, даже по меньшей мере 50% (вес/вес) желатина представляют собой свиной желатин типа А. В выбранных вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 55%, 60%, 65%, 70%, 75% (вес/вес) желатина представляют собой свиной желатин типа А. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере 80%, 85%, 90%, даже 95% (вес/вес)
30 желатина представляют собой свиной желатин типа А.

В различных вариантах осуществления милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А.

В некоторых вариантах осуществления желатин имеет от приблизительно 100 до приблизительно 300 Блум, например от приблизительно 150 до приблизительно 250 Блум, например приблизительно 200 Блум, например 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%.

5 В определенных вариантах осуществления милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%.

В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

15 В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

20 В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA.

30 В различных вариантах осуществления милликапсула представляет собой желатиновую капсулу, такую как описанные в патентах США №№ 7960370 и

8383678, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления милликапсула представляет собой желатиновую капсулу и характеризуется весовым соотношением композиции на основе PUFA и желатина от приблизительно 1:1 до приблизительно 5:1, например от приблизительно 1,5:1 до приблизительно 4:1, например от приблизительно 2:1 до приблизительно 3,5:1, например от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 3:1, например от приблизительно 2,5:1 до приблизительно 2,8:1, например приблизительно 2,6:1 или приблизительно 2,7:1, например приблизительно 2,67:1 \pm приблизительно 5 или 10%.

В определенных вариантах осуществления милликапсула представляет собой желатиновую капсулу и стандартная лекарственная форма, содержащая множество милликапсул, содержит от приблизительно 250 до приблизительно 1250 мг желатина, например от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг, например от приблизительно 650 до приблизительно 850 мг, например от приблизительно 700 до приблизительно 800 мг, например 750 мг \pm приблизительно 5 или 10%.

В определенных вариантах осуществления милликапсула представляет собой желатиновую капсулу и содержит от приблизительно 2 до приблизительно 30 мг желатина, например от приблизительно 5 до приблизительно 15 мг, например от приблизительно 7 до приблизительно 12 мг, например от приблизительно 8 до приблизительно 10 мг, например 9 мг \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления милликапсула содержит одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, таких как пластификаторы, растворители, эмульгаторы, смазывающие вещества, красители, окрашивающие вещества, вещества против слеживания, вещества против спекания, наполнители и вспомогательные вещества для изготовления (например, триглицерид средней цепи).

В определенных вариантах осуществления пластификатор выбирают из глицерина (например, глицеринового концентрата), сорбита (например, D-сорбита), триацетина, макрогола, полиэтиленгликолей, пропиленгликолей, ацетилтрибутилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, касторового масла, ацетилованных моноглицеридов, дибутилсебацата, диэтилфталата, трибутилцитрата и триэтилцитрата. В некоторых вариантах осуществления пластификатор представляет собой смесь глицерина и сорбита.

В различных вариантах осуществления растворитель выбирают из воды, этанола, n- или изопропанола, n- или изобутанола, простого эфира, ацетона и их смесей.

В некоторых вариантах осуществления эмульгаторы выбирают из лецитина (например, соевого лецитина), полисорбата (например, полисорбата 80), Cremophor®, Kolliphor®, Kollisolv®, полоксамера и простых эфиров целлюлозы.

В определенных вариантах осуществления смазывающие вещества, вещества против слеживания и вещества против спекания выбирают из талька, кукурузного крахмала, оксида магния и стеарата магния или кальция.

В различных вариантах осуществления наполнители выбирают из лактозы, глюкозы, сахарозы, разновидностей крахмала и их гидролизатов, микрокристаллической целлюлозы, сахарных спиртов, таких как сорбит или маннит, и полирастворимых солей кальция, таких как гидрофосфат кальция и дикальций- или трикальцийфосфат.

Понятно, что там, где желатин описывается в данном документе как состоящий, по существу, из свиного желатина типа А, это относится только к содержанию желатина в желатиновой части материала капсулы, так что другие вспомогательные вещества и вода и/или другие растворители (такие как этанол) также могут присутствовать в смеси с желатином.

В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А и этот желатин смешан с глицерином, сорбитом и водой. В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А и этот желатин смешан с глицерином, сорбитом, этанолом и водой.

В некоторых вариантах осуществления каждая милликапсула имеет незаполненный вес (т. е. не включая композицию на основе PUFA, но включая материал капсулы и любые вспомогательные вещества), которая варьирует приблизительно на 2, 5, 7, 10, 15 или 20% или менее между милликапсулами. Например, милликапсула может иметь незаполненный вес от приблизительно 5 до приблизительно 200 мг, например от приблизительно 10 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг, от приблизительно 35 до приблизительно 55 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 50 мг, например приблизительно 45 мг ±

приблизительно 1, 2 или 3 мг. В определенных вариантах осуществления милликапсула имеет незаполненный вес приблизительно 5, 10, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80 или 100 мг \pm приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5 мг, в частности приблизительно 45 мг \pm приблизительно 1, 2, 3 или 4 мг.

5 Покрытие милликапсулы

В определенных вариантах осуществления милликапсула не имеет покрытия.

В других вариантах осуществления милликапсула покрыта активным покрывающим слоем, например, включая покрытие на внешней поверхности капсулы. Используемый в данном документе термин “активный покрывающий слой”
10 означает покрывающий слой, который может влиять на характеристики высвобождения масла из капсулы. Когда милликапсула описывается в данном документе как “покрытая”, это следует понимать как то, что используется такой активный покрывающий слой. В любом варианте осуществления или аспекте милликапсулы в данном документе, описанной как покрытая или непокрытая,
15 специалисту в данной области техники будет понятно, что косметический (т. е. неактивный или нефункциональный) покрывающий слой можно нанести на милликапсулу, например, чтобы обеспечить отпечатывание идентифицирующих меток или для окрашивания. Подходящие примеры нефункциональных покрывающих слоев включают покрытия на основе поливинилового спирта (PVA) или на основе PVA и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Opadry
20 amb II или Opadry II, соответственно (оба поставляются Colorcon™).

В определенных вариантах осуществления покрытых милликапсул покрытие позволяет высвободить композицию на основе PUFA зависимым от времени образом. В определенных вариантах осуществления, когда милликапсулы покрыты
25 некоторым количеством покрытия (например, покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата), так что покрытие составляет приблизительно 5% от конечного веса милликапсулы, приблизительно от 25% до 40% композиции на основе PUFA высвобождается через 30 минут, как определено с использованием устройства II для определения скорости растворения согласно Фармакопее
30 Соединенных Штатов/Европейской фармакопее и количественного определения высвобождаемого масла с помощью HPLC и УФ-детектирования при 216 нм с применением внешнего стандарта. В определенных вариантах осуществления >70% композиции на основе PUFA высвобождается через 360 минут. Эти варианты осуществления будут понятны специалисту в данной области техники для

обозначения милликапсул, которые готовы для коммерческой продажи, так что у них было достаточно времени после изготовления для высушивания и затвердевания. Например, в этих вариантах осуществления милликапсулы хранятся в течение по меньшей мере 45 дней, например в течение по меньшей мере 60 дней, например в течение по меньшей мере 70 дней, например по меньшей мере 75 дней, например по меньшей мере 80 дней после изготовления при 25°C перед тестированием в способе с растворением. Соответственно, капсулы хранят при 25°C в течение 75 дней до тестирования на растворение. В качестве альтернативы, поскольку специалист в данной области техники поймет, что скорость высушивания и затвердевания желатина и/или покрытия зависит от температуры, милликапсулы могут храниться при более высоких температурах в течение более короткого периода времени.

В определенных вариантах осуществления, когда милликапсулы покрыты некоторым количеством покрытия (например, покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата), так что покрытие составляет приблизительно 8% от конечного веса милликапсулы, приблизительно от 25% до 30% композиции на основе PUFA высвобождается через 30 минут, как определено с использованием устройства II для определения скорости растворения согласно Фармакопее Соединенных Штатов/Европейской фармакопее и количественного определения высвобождаемого масла с помощью HPLC и УФ-детектирования при 216 нм с применением внешнего стандарта. В определенных вариантах осуществления 50-60% композиции на основе PUFA высвобождается через 240 минут. Требуется затвердевание капсул перед тестированием, как описано непосредственно выше.

В других вариантах осуществления, когда милликапсулы не имеют покрытия, практически вся композиция на основе PUFA высвобождается в течение 10 минут, например в течение 5 минут, например за 4 минуты при тестировании с использованием устройства II для определения скорости растворения согласно Фармакопее Соединенных Штатов/Европейской фармакопее и количественного определения высвобождаемого масла с помощью HPLC и УФ-детектирования при 216 нм с применением внешнего стандарта. После хранения в течение 12 месяцев при 25°C/60% относительной влажности (RH) или при хранении в течение 1 месяца при 40°C/75% RH в алюминиевых саше по меньшей мере 80% композиции на основе PUFA высвобождается через 30 минут. Милликапсулы без покрытия обычно должны

храниться в алюминиевых мешках/саше (при комнатной температуре), чтобы избежать контакта с кислородом и влагой.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что присутствие или отсутствие покрытия на милликапсулах оказывает влияние на профиль растворения милликапсул после длительного хранения, причем капсулы без
5 покрытия демонстрируют некоторое замедление скорости высвобождения с течением времени (от изначально очень быстрого высвобождения, как показано выше) и покрытые милликапсулы показывают меньшее изменение профиля растворения в течение хранения до 12 месяцев при 25°C/60% RH в алюминиевых
10 мешках (например, условия, используемые в исследованиях, описанных в примере 4 данного документа ниже).

В одном аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, содержащая множество милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной свободной жирной кислоты (PUFA), по существу, в форме
15 свободной кислоты, где милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А.

В определенных вариантах осуществления милликапсула покрыта, как описано в патентах США №№ 5792795 и 5948818, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В различных
20 вариантах осуществления с покрытием покрытие представляет собой сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1. В некоторых вариантах осуществления покрытие представляет собой Eudragit® NE 30D (Evonik Industries AG). В других вариантах осуществления покрытие представляет собой еще одно покрытие типа
25 Eudragit® (Evonik Industries AG), такое как покрытие с длительным высвобождением, например Eudragit® RL 100, RL PO, RL 30D, RL 12-5, RS100, RS PO, RS 30D, RS 12-5, NE 40D или NM 30D. Подходящим покрытием является NM 30D. Ссылка в данном документе на “NE 30D” или “NM 30D” будет означать покрытия Eudragit® NE 30D или NM 30D, соответственно.

30 В различных вариантах осуществления покрытие милликапсулы содержит одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ, таких как пластификаторы, растворители, эмульгаторы, смазывающие вещества, красители, окрашивающие вещества, вещества против слеживания, вещества против спекания, наполнители и вспомогательные вещества для изготовления (например, триглицерид

средней цепи), такие как описанные выше для самой милликапсулы. Будет понятно, что одно или несколько дополнительных вспомогательных веществ могут быть предусмотрены как часть коммерческого материала используемого полимера.

Например, Eudragit® NE 30D содержит этоксилат нонилфенола в качестве

5 поверхностно-активного вещества, а Eudragit® NM 30D содержит поверхностно-активное вещество Brij®78P, основным компонентом которого является октадециловый эфир полиэтиленгликоля.

В некоторых вариантах осуществления покрытие милликапсулы содержит целлюлозу или простой эфир целлюлозы, например, в качестве загустителя.

10 Простой эфир целлюлозы можно выбрать из алкилцеллюлоз (таких как метилцеллюлоза и этилцеллюлоза), гидроксиалкилцеллюлоз (таких как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза), карбоксиалкилцеллюлоз (таких как карбоксиметилцеллюлоза и карбоксиэтилцеллюлоза), солей металлов
15 карбоксиалкилцеллюлоз (таких как карбоксиметилцеллюлоза натрия и карбоксиметилцеллюлоза калия), ацетатфталата целлюлозы (САР) и фталата гидроксипропилметилцеллюлозы. В определенных вариантах осуществления покрытие милликапсулы содержит карбоксиметилцеллюлозу натрия.

В некоторых вариантах осуществления милликапсула характеризуется
20 весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 4:1 до приблизительно 100:1, например от приблизительно 5:1 до приблизительно 75:1, например от приблизительно 10:1 до приблизительно 50:1, например от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1, например от приблизительно 15:1 до приблизительно 20:1, например приблизительно 18:1 ± приблизительно 5 или 10%.

25 В других вариантах осуществления милликапсула характеризуется весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 50:1, например от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1, например от приблизительно 30:1 до приблизительно 45:1, например от приблизительно 34:1 до приблизительно 40:1, например приблизительно 38:1 ±
30 приблизительно 5 или 10%.

В различных вариантах осуществления милликапсула представляет собой желатиновую капсулу, такую как мягкая желатиновая капсула, а также включает покрытие. В некоторых таких вариантах осуществления милликапсула характеризуется весовым соотношением желатина и покрытия от приблизительно

2:1 до приблизительно 50:1, например от приблизительно 3:1 до приблизительно 25:1, например от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, например от приблизительно 6:1 до приблизительно 8:1, например приблизительно 7:1 ± приблизительно 5 или 10%. В других вариантах осуществления милликапсула

5 характеризуется весовым соотношением желатина и покрытия от приблизительно 2:1 до приблизительно 50:1, например от приблизительно 5:1 до приблизительно 25:1, например от приблизительно 10:1 до приблизительно 20:1, например от приблизительно 12:1 до приблизительно 17:1, например приблизительно 14:1 ± приблизительно 5 или 10%.

10 В некоторых вариантах осуществления с покрытием соответствующее покрытие наносят таким образом, чтобы покрытие составляло приблизительно 5% от общего конечного веса милликапсул; например, покрытие составляет от 4,9% до 5,1% или от 4,8% до 5,2%, или от 4,7% до 5,3%, или от 4,6% до 5,4%, или от 4,5% до 5,5% от общего конечного веса милликапсул.

15 В других вариантах осуществления с покрытием соответствующее покрытие наносят таким образом, чтобы покрытие составляло приблизительно 8% от общего конечного веса милликапсул.

Примеры подходящих покрытий представлены в примере 1 ниже в данном документе. Пример покрытия, составляющего 5% от общего веса капсул, может

20 содержать карбоксиметилцеллюлозу натрия (1,6 мг), желтый оксид железа (1,0 мг), тальк (90 мг), диоксид титана (18 мг), полисорбат 80 (1,6 мг) и Eudragit® NM 30D (52 мг) на 80 милликапсул (изготовленных в целом из 2000 мг композиции на основе PUFA и приблизительно 900 мг желатиновой смеси).

25 Понятно, что вышеуказанная смесь для покрытия содержит нерастворимый твердый материал (такой как тальк) и будет наноситься на милликапсулы в виде суспензии. Если для покрытия используются альтернативные полимеры или если полимер поставляется с другим поверхностно-активным веществом (например, два разных источника сополимера этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1), или требуется изменение других твердых компонентов (например, для

30 достижения другого цвета конечного продукта или более толстого покрывающего слоя), может потребоваться регуляция количества и/или типов вспомогательных веществ, в частности тех, которые обладают свойствами поверхностно-активных веществ. Понятно, что для фармацевтического применения милликапсулы должны быть надежно и воспроизводимо изготовлены для соответствия определенной

характеристики продукта. Поэтому важно, чтобы материал покрытия оставался в виде суспензии в течение достаточного периода времени и в достаточной степени для удовлетворения этих производственных критериев. Если суспензия начинает разделяться и образует осадок слишком рано или в слишком большой степени, конечный продукт не будет равномерно покрыт.

Поэтому в одном аспекте предусматривается стабильный раствор, подходящий для покрытия бесшовных милликапсул из свиного желатина типа А, инкапсулирующих композицию на основе PUFA, где указанный стабильный раствор содержит карбоксиметилцеллюлозу натрия, желтый оксид железа, тальк, диоксид титана, полисорбат 80 и Eudragit® NM 30D, например, в весовом соотношении 1,6:1:90:18:1,6:52, соответственно.

В дополнительном аспекте предусматривается способ покрытия бесшовных милликапсул из свиного желатина типа А, инкапсулирующих композицию на основе PUFA, покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1, включающий нанесение раствора, который содержит карбоксиметилцеллюлозу натрия, желтый оксид железа, тальк, диоксид титана, полисорбат 80 и Eudragit® NM 30D, например, в весовом соотношении 1,6:1:90:18:1,6:52, соответственно.

В одном аспекте милликапсула представляет собой мягкую желатиновую капсулу, такую как мягкая капсула из свиного желатина, где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм. В одном варианте осуществления этого аспекта милликапсула дополнительно включает покрытие толщиной 0,03-0,05 мм, например 0,032-0,048 мм, например 0,032-0,046 мм, например 0,034-0,042 мм, причем указанное покрытие содержит сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D). В некоторых вариантах осуществления этого аспекта милликапсула является сферической или практически сферической по форме с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле.

В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где

милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле и где милликапсула содержит
5 приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D).

В одном варианте осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является
10 сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм и содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле и где милликапсула содержит приблизительно 8% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при
15 соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D).

Композиции на основе PUFA

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены капсулированные лекарственные формы, которые содержат терапевтическую композицию на основе PUFA в капсуле. Композиция на основе
20 PUFA включает виды PUFA, по существу, в форме свободной кислоты. Композиция на основе PUFA может включать определенные виды PUFA, такие как EPA, DHA и DPA, либо в различных комбинациях, либо как отдельные виды при существенном исключении других.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA
25 содержит множество видов омега-3 PUFA, каждый из которых присутствует, по существу, в форме свободной кислоты.

В определенных аспектах композиция на основе PUFA может содержать эйкозапентаеновую кислоту (C20:5 n-3) (“EPA”, также известную как тимонодоновая кислота), докозагексаеновую кислоту (C22:6 n-3) (“DHA”, также известную как
30 цервоновая кислота) и докозапентаеновую кислоту (C22:5 n-3) (“DPA”, также известную как клупанодоновая кислота), каждую, по существу, в форме свободной кислоты.

Используемая в данном документе фраза “по существу, в форме свободной кислоты” относится к PUFA, в которых по меньшей мере 70% жирной кислоты

находится в форме свободной кислоты. Например, композиция, содержащая EPA, по существу, в форме свободной кислоты, означает, что по меньшей мере 70% или более молекул EPA композиции на основе PUFA находятся в форме свободной кислоты. В различных вариантах осуществления по меньшей мере 80% или по

5 меньшей мере 90% каждого из нескольких видов омега-3 PUFA в композиции находится в форме свободной кислоты. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, даже по меньшей мере 99% каждого вида омега-3 PUFA в

10 композиции присутствует в форме свободной кислоты. В иллюстративных вариантах осуществления по меньшей мере 90% от общего содержания омега-3 PUFA в композиции присутствует в форме свободной кислоты. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по

15 меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, даже по меньшей мере 99% от общего содержания омега-3 PUFA в композиции присутствует в форме свободной кислоты.

В различных вариантах осуществления по меньшей мере 90% каждого из нескольких видов омега-6 PUFA в композиции на основе PUFA находится в форме свободной кислоты. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере

20 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, даже по меньшей мере 99% каждого вида омега-6 PUFA в композиции присутствует в форме свободной кислоты. В иллюстративных вариантах осуществления по меньшей мере 90% от общего содержания омега-6 PUFA в

25 композиции присутствует в форме свободной кислоты.

В различных вариантах осуществления по меньшей мере 90% от общего содержания PUFA в композиции на основе PUFA присутствует в форме свободной кислоты. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере

30 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, даже по меньшей мере 99% от общего содержания PUFA в композиции присутствует в форме свободной кислоты.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых

процентах (“вес. %”) относительно общего количества жирных кислот в композиции на основе PUFA по меньшей мере 45 вес. %. В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах по меньшей мере 46 вес. %, по меньшей мере 47 вес. %, по меньшей мере 48 вес. %, по меньшей мере 49 вес. % или по 5 меньшей мере 50 вес. %. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах по меньшей мере 51 вес. %, по меньшей мере 52 вес. %, по меньшей мере 53 вес. %, по меньшей мере 54 вес. %, по меньшей мере 55 вес. %, по 10 меньшей мере 56 вес. %, по меньшей мере 57 вес. %, по меньшей мере 58 вес. %, по меньшей мере 59 вес. %, по меньшей мере 60 вес. %, по меньшей мере 61 вес. %, по меньшей мере 62 вес. %, по меньшей мере 63 вес. %, по меньшей мере 64 вес. % или по меньшей мере 65 вес. %.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA 15 содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 65 вес. % или менее, 62 вес. % или менее, 60 вес. % или менее, 59 вес. % или менее, 58 вес. % или менее, 57 вес. % или менее или 56 вес. % или менее. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 20 55 вес. % или менее, 54 вес. % или менее, 53 вес. % или менее, 52 вес. % или менее, 51 вес. % или менее, 50 вес. % или менее, 49 вес. % или менее, 48 вес. % или менее, 47 вес. % или менее или даже 46 вес. % или менее. Композиции на основе PUFA, описанные в данном документе, включают те, в которых нижние пределы весовых процентов EPA, описанные в предшествующем параграфе, можно объединить с 25 любым из верхних пределов весовых процентов, описанных в данном параграфе, с образованием диапазона EPA.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA 30 содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 50 вес. % до приблизительно 60 вес. %. В определенных вариантах осуществления EPA, по существу, в форме свободной кислоты, присутствует в количестве от приблизительно 52 вес. % до приблизительно 58 вес. %. В некоторых вариантах осуществления EPA, по существу, в форме свободной кислоты, присутствует в количестве от приблизительно 55 вес. % до приблизительно

56 вес. %. В определенных вариантах осуществления ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты, присутствует в количестве приблизительно 55 вес. %.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 13 вес. %. В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA
5 содержит ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 14 вес. %, по меньшей мере 15 вес. %, по меньшей мере 16 вес. %, по меньшей мере 17 вес. %, по меньшей мере 18 вес. %, по меньшей мере 19 вес. % или по меньшей мере 20 вес. %. В выбранных вариантах осуществления композиция на
10 основе PUFA содержит ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 21 вес. %, по меньшей мере 22 вес. %, по меньшей мере 23 вес. %, по меньшей мере 24 вес. %, даже по меньшей мере 25 вес. %.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых
15 процентах 30 вес. % или менее, 27 вес. % или менее, 25 вес. % или менее, 24 вес. % или менее, 23 вес. % или менее или 22 вес. % или менее. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 21 вес. % или менее, 20 вес. %
или менее, 19 вес. % или менее, 18 вес. % или менее, 17 вес. % или менее или даже
20 16 вес. % или менее. Композиции на основе PUFA, описанные в данном документе, включают те, в которых нижние пределы весовых процентов ДНА, описанные в предшествующем параграфе, можно объединить с любым из верхних пределов весовых процентов, описанных в данном параграфе, с образованием диапазона ДНА.

В различных вариантах осуществления композиции на основе PUFA
25 содержат ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 15 вес. % до приблизительно 25 вес. %. В определенных вариантах осуществления ДНА, по существу, в форме свободной кислоты, присутствует в количестве от приблизительно 17 вес. % до приблизительно 23 вес. %. В
определенных вариантах осуществления ДНА, по существу, в форме свободной
30 кислоты, присутствует в количестве приблизительно 20 вес. %.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 1 вес. %. В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей

мере 1,5 вес. %, по меньшей мере 2 вес. %, по меньшей мере 2,5 вес. %, по меньшей мере 3 вес. %, по меньшей мере 3,5 вес. %, по меньшей мере 4 вес. %, по меньшей мере 4,5 вес. %, даже по меньшей мере 5 вес. %. В выбранных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 6 вес. %, по меньшей мере 7 вес. %, по меньшей мере 8 вес. % или по меньшей мере 9 вес. %.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 10 вес. % или менее, 8 вес. % или менее, 7 вес. % или менее, 6 вес. % или менее, 5 вес. % или менее, 4 вес. % или менее, 3 вес. % или менее, или даже 2 вес. % или менее. Композиции на основе PUFA, описанные в данном документе, включают те, в которых нижние пределы весовых процентов DPA, описанные в предшествующем параграфе, можно объединить с любым из верхних пределов весовых процентов, описанных в данном параграфе, с образованием диапазона DPA.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 1 вес. % до приблизительно 8 вес. %. В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве не более чем приблизительно 10 вес. %.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 60 вес. %. В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 61 вес. %, по меньшей мере 62 вес. %, по меньшей мере 63 вес. %, по меньшей мере 64 вес. %, по меньшей мере 65 вес. %, по меньшей мере 66 вес. %, по меньшей мере 67 вес. %, по меньшей мере 68 вес. %, по меньшей мере 69 вес. % или по меньшей мере 70 вес. %. В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 71 вес. %, по меньшей мере 72 вес. %, по меньшей мере 73 вес. %, по меньшей мере 74 вес. %, по меньшей мере 75 вес. %, по меньшей мере 76 вес. %, по меньшей мере 77 вес. %, по меньшей мере 78 вес. %, по меньшей мере 79 вес. %, даже по меньшей мере 80 вес. %. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве

по меньшей мере 81 вес. %, по меньшей мере 82 вес. %, по меньшей мере 83 вес. %, по меньшей мере 84 вес. %, даже по меньшей мере 85 вес. %.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в
5 весовых процентах 80 вес. % или менее, 79 вес. % или менее, 78 вес. % или менее, 77 вес. % или менее или 76 вес. % или менее. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 75 вес. % или менее, 74 вес. % или менее, 73 вес. % или менее, 72 вес. % или менее, 71 вес. % или менее,
10 70 вес. % или менее, 69 вес. % или менее, 68 вес. % или менее, 67 вес. % или менее, 66 вес. % или менее, 65 вес. % или менее, 64 вес. % или менее, 63 вес. % или менее, или даже 62 вес. % или менее. Композиции на основе PUFA, описанные в данном документе, включают те, в которых нижние пределы весовых процентов EPA и DHA, описанные в предшествующем параграфе, можно объединить с любым из
15 верхних пределов весовых процентов, описанных в данном параграфе, с образованием диапазона EPA и DHA.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 70 вес. % до приблизительно 80 вес. %. В определенных вариантах
20 осуществления композиция на основе PUFA содержит приблизительно 75 вес. % EPA и DHA, по существу, в форме свободной кислоты.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 61 вес. %. В типичных вариантах осуществления
25 композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 62 вес. %, по меньшей мере 63 вес. %, по меньшей мере 64 вес. %, по меньшей мере 65 вес. %, по меньшей мере 66 вес. %, по меньшей мере 67 вес. %, по меньшей мере 68 вес. %, по меньшей мере 69 вес. % или по меньшей мере 70 вес. %. В определенных вариантах
30 осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в общем количестве по меньшей мере 71 вес. %, по меньшей мере 72 вес. %, по меньшей мере 73 вес. %, по меньшей мере 74 вес. %, по меньшей мере 75 вес. %, по меньшей мере 76 вес. %, по меньшей мере 77 вес. %, по меньшей мере 78 вес. %, по меньшей мере 79 вес. %, по меньшей мере

80 вес. %, по меньшей мере 81 вес. %, по меньшей мере 82 вес. %, по меньшей мере 83 вес. %, по меньшей мере 84 вес. %, по меньшей мере 85 вес. %, по меньшей мере 86 вес. %, по меньшей мере 87 вес. %, даже по меньшей мере 88 вес. %.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA
5 содержит EPA, DHA и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 95 вес. % или менее, 94 вес. % или менее, 93 вес. % или менее, 92 вес. % или менее или 91 вес. % или менее. В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA и DPA, по
10 существу, в форме свободной кислоты в количестве в весовых процентах 90 вес. % или менее, 89 вес. % или менее, 88 вес. % или менее, 87 вес. % или менее, 86 вес. % или менее, 85 вес. % или менее, 84 вес. % или менее, 83 вес. % или менее, 82 вес. % или менее, 81 вес. % или менее, 80 вес. % или менее, 79 вес. % или менее, 78 вес. % или менее или даже 77 вес. % или менее. Композиции на основе PUFA, описанные в
15 данном документе, включают те, в которых нижние пределы весовых процентов EPA, DHA и DPA, описанные в предшествующем параграфе, можно объединить с любым из верхних пределов весовых процентов, описанных в данном параграфе, с образованием диапазона EPA, DHA и DPA.

В конкретной серии вариантов осуществления композиция на основе PUFA
20 содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 55 вес. % до приблизительно 56 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 19 вес. % до приблизительно 20 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 4 вес. % до приблизительно 5 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA
25 содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 50 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 15 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве по меньшей мере 1 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA
30 содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 23 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %. В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Epanova® или его генерической форме. В дополнительных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 23 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %, где по меньшей мере 90% по весу полиненасыщенных жирных кислот в композиции представлено в форме свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления количества PUFA в весовых процентах можно измерить или округлить в процентах по площади ("a/a") на хроматограмме GC всех жирных кислот в композиции на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA дополнительно содержит один или несколько видов омега-3 PUFA, выбранных из группы, состоящей из α -линоленовой кислоты (C18:3 n-3), мороктовой кислоты (C18:4 n-3, также известной как стеаридоновая кислота), эйкозатриеновой кислоты (C20:3 n-3), эйкозатетраеновой кислоты (C20:4 n-3) и генэйкозапентаеновой кислоты (C21:5 n-3).

В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA и мороктовую кислоту, каждую, по существу, в форме свободной кислоты. В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA, мороктовую кислоту и генэйкозапентаеновую кислоту, каждую, по существу, в форме свободной кислоты. В специфических вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA, мороктовую кислоту, генэйкозапентаеновую кислоту и эйкозатетраеновую кислоту, каждую, по существу, в форме свободной кислоты. В выбранных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA, α -линоленовую кислоту (C18:3 n-3), мороктовую кислоту (C18:4 n-3), эйкозатриеновую кислоту (C20:3 n-3), эйкозатетраеновую кислоту (C20:4 n-3) и генэйкозапентаеновую кислоту (C21:5 n-3).

В различных вариантах осуществления общие омега-3 жирные кислоты, определенные как совокупность альфа-линоленовой кислоты (C18:3 n-3), мороктовой кислоты (C18:4 n-3), эйкозатриеновой кислоты (C20:3 n-3), эйкозатетраеновой кислоты (C20:4 n-3), эйкозапентаеновой кислоты (EPA) (C20:5 n-3), генэйкозапентаеновой кислоты (C21:5 n-3), докозапентаеновой кислоты (C22:5 n-3) и докозагексаеновой кислоты (DHA) (C22:6 n-3), составляют от приблизительно 80 вес. % до приблизительно 95 вес. % всех жирных кислот в композиции на основе PUFA.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит один или несколько видов омега-6 PUFA, каждый из которых присутствует, по существу, в форме свободной кислоты.

В определенных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит один или несколько видов омега-6 PUFA, выбранных из группы, состоящей из линолевой кислоты (C18:2 n-6), гамма-линоленовой кислоты (C18:3 n-6), эйкозодиеновой кислоты (C20:2 n-6), дигомо-гамма-линоленовой кислоты (C20:3 n-6) ("DGLA"), арахидоновой кислоты (C20:4 n-6) ("AA") и докозапентаеновой кислоты (C22:5 n-6, также известной как кислота Осбонда).

В конкретных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит линолевою кислоту (C18:2 n-6), гамма-линоленовую кислоту (C18:3 n-6), эйкозодиеновую кислоту (C20:2 n-6), дигомо-гамма-линоленовую кислоту (C20:3 n-6) ("DGLA"), арахидоновую кислоту (C20:4 n-6) ("AA") и докозапентаеновую кислоту (C22:5 n-6), каждая из которых присутствует, по существу, в форме сложного эфира (например, этилового эфира) или свободной кислоты.

В определенных вариантах осуществления AA присутствует в количестве не более чем приблизительно 5 вес. % жирных кислот в композиции на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления AA составляет не более чем приблизительно 4,5 вес. % жирных кислот в композиции на основе PUFA. В конкретных вариантах осуществления AA присутствует в количестве не более чем приблизительно 4 вес. % жирных кислот в композиции на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления общие омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, определенные как совокупность линолевой кислоты (C18:2 n-6), гамма-линоленовой кислоты (C18:3 n-6), эйкозодиеновой кислоты (C20:2 n-6), дигомо-гамма-линоленовой кислоты (C20:3 n-6), арахидоновой

кислоты (C20:4 n-6) и докозапентаеновой кислоты (C22:5 n-6), составляют не более чем приблизительно 10 вес. % жирных кислот в композиции на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления PUFA, отличные от омега-3 и омега-6 PUFA, присутствуют в количестве не более чем приблизительно 5 вес. %.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит не более чем приблизительно 3 вес. % насыщенных жирных кислот и не более чем приблизительно 5 вес. % мононенасыщенных жирных кислот.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA дополнительно содержит антиоксидант. В определенных вариантах осуществления 10 антиоксидант представляет собой бутилированный гидроксианизол (BHA). В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой альфа-токоферол.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Erapova®. Подходящие примеры композиций на 15 основе PUFA, которые можно применять с капсулированными лекарственными формами в данном документе, включают раскрытые в опубликованных заявках на патент США №№ 2013/0177643 и 2013/0209556, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В конкретных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены 20 стандартные лекарственные формы, которые содержат приблизительно 2000 мг ± 10, 20, 50 или 100 мг композиции на основе PUFA из Erapova® во множестве милликапсул, например, в приблизительно 80 ± приблизительно 2 или 5 милликапсул, где милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие желатин типа А. В некоторых из таких вариантов осуществления 25 милликапсулы не имеют покрытия. В других таких вариантах осуществления милликапсулы являются покрытыми, например, сополимером этилакрилата и метилметакрилата, таким как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1. В конкретных вариантах осуществления стандартными лекарственными формами являются саше, такие как алюминиевые саше.

30 В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; и где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно

25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, содержащей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 23 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, применяемую в Epanova® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D), при этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; и где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в

форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с
5 общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D), при
10 этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; и где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в
15 форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой сферическую или практически сферическую мягкую капсулу со свиным желатином с
общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм,
20 например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM30D), при этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до
25 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; и где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, применяемую в Epanova® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой
30 бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или

10% композиции на основе PUFA, содержащей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

5 В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где
10 желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 23 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, содержащей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

15 В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где
20 милликапсула содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Ерапова® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой
25 бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего
30 сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA,

по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 23 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Epanova® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блум \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. %

до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой
5 бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит
10 приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

15 В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит
20 приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Ерапова® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой
25 бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает
30 приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме

свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 23 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.

В конкретных вариантах осуществления милликапсула представляет собой бесшовную мягкую желатиновую капсулу, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм \pm приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм \pm приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула включает приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг \pm приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Еранова® или его генерической форме.

В конкретных вариантах осуществления, описанных выше, следует понимать, что покрытие, если оно присутствует, находится на внешней поверхности милликапсулы и наносится на желатиновый слой.

30 Стабильность милликапсулы

Следует понимать, что существенным требованием к фармацевтическому продукту является то, что он остается пригодным для применения в течение всего установленного срока хранения, другими словами, что он остается стабильным. Стабильность предлагаемого продукта тестируется во время его разработки, чтобы

понять, как долго он останется пригодным для применения после изготовления.
Предпочтительным является длительный срок хранения.

Как показано в приведенных в данном документе примерах, описанные в
данном документе милликапсулы изготавливают с использованием желатина,
5 который также содержит глицерин и некоторое количество сорбита в качестве
пластификаторов. Капсулы Epanova® 1 г также содержат глицерин и сорбит в
качестве пластификаторов.

Специалист в данной области техники поймет, что со временем свободные
жирные кислоты в композиции на основе PUFA, описанной в данном документе,
10 могут отчасти взаимодействовать с глицерином в желатине с образованием
глицеридов (включая ди- и триглицериды), производных свободных жирных кислот.
Для капсул Epanova 1 г такое образование глицеридов является фактором,
ограничивающим срок хранения коммерческого продукта до 30 месяцев.

Возможно, что небольшие бесшовные милликапсулы, описанные в данном
15 документе, будут изготовлены с меньшим содержанием пластификатора, чем
требуется для изготовления крупных мягких желатиновых капсул (приблизительно
четверть количества глицерина на грамм желатина можно использовать в
милликапсулах по сравнению с капсулами массой 1 г). Ожидается, что это снижение
содержания глицерина приведет к несколько более низкому образованию
20 глицеридов при хранении.

Однако отношение площади поверхности к объему милликапсул для
милликапсул намного выше, чем для капсул Epanova® 1 г. Ожидается, что это
увеличит образование глицеридов в милликапсулах вследствие пропорционально
большого взаимодействия между маслом и внутренней поверхностью
25 милликапсулы.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что
милликапсулы, покрытые или непокрытые, показывают значительно меньшее
образование глицеридов при длительном хранении, чем капсулы Epanova® 1 г, что
должно привести к значительному увеличению срока хранения в этом отношении
30 (хотя могут быть различия в других параметрах, которые также могут положительно
или отрицательно влиять на срок хранения). Исследования стабильности,
показывающие сравнение между милликапсулами и капсулами Epanova® 1 г
относительно образования глицеридов, описаны в примерах ниже в данном
документе.

В других вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, проявляют большую стабильность и имеют более длительный срок хранения, чем эталонная стандартная лекарственная форма с одной капсулой, такая как одобренная FDA США для Epanova®.

5 В других вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, проявляют большую стабильность в отношении образования глицеридов, чем эталонная стандартная лекарственная форма с одной капсулой, такая как одобренная FDA США для Epanova®.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или
10 практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по
15 существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %, и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной
20 влажности в течение 12 месяцев.

Во избежание сомнений, % а/а представляет собой процент площади на хроматограмме GC композиции.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или
25 практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по
30 существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %, и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной
влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Epanova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D), при этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, содержащей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D), при

этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; и где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 23 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена сферическая или практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где желатин образует слой толщиной от 0,10 до 0,25 мм, например 0,15-0,24 мм, например 0,18-0,24 мм; где милликапсула дополнительно включает покрытие, содержащее сополимер этилакрилата и метилметакрилата, такой как сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (например, NM 30D), при этом указанное покрытие имеет толщину от 0,03 до 0,05 мм, например от 0,032 до 0,048 мм, например от 0,032 до 0,046 мм, например от 0,034 до 0,042 мм; где желатиновый слой инкапсулирует приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Erapova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от

15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% a/a, например <1,8% a/a, например <1,5% a/a глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

5 В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула
10 содержит приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве
15 от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% a/a, например <1,8% a/a, например <1,5% a/a глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула
20 является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA
25 представляет собой композицию, которую применяют в Erapova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% a/a, например <1,8% a/a, например <1,5% a/a глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая
30 желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер

этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной
5 кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в
10 течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром
15 приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где
20 композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 23 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно % а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов
25 образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин состоит, по существу, из свиного желатина типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула
30 является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или

10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую используют в Epanova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит ЕРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 вес. % до 25 вес. % и ДРА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или

практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA является композицией, которую применяют в Erapova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блюм ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 23 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от

17 вес. % до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

5 В конкретных вариантах осуществления предусмотрена бесшовная мягкая желатиновая милликапсула, в которой желатин содержит свиной желатин типа А с 200 Блум ± приблизительно 5 или 10%, где милликапсула является сферической или практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм ± приблизительно 0,1, 0,2, 0,3 или 0,5 мм; где милликапсула содержит приблизительно 10 5% по весу покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг ± приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA в виде жидкого наполнителя в милликапсуле, где композиция на основе PUFA представляет собой композицию, которую применяют в Ерапова® или его 15 генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например <1,8% а/а, например <1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

Способы лечения

В другом аспекте предусмотрены способы лечения, в которых применяются 20 капсулированные лекарственные формы, представленные в данном документе.

Лечение тяжелой гипертриглицеридемии (>500 мг/дл)

В первой серии вариантов осуществления лечения предусмотрены способы 25 лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

Способы включают пероральное введение капсулированных лекарственных 30 форм, описанных выше (например, милликапсул и стандартных лекарственных форм, содержащих множество милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA), пациенту, имеющему до лечения уровни триглицеридов в сыворотке или плазме ≥ 500 мг/дл, в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме ниже уровней до лечения. В типичных вариантах осуществления каждую единичную дозу вводят в виде одной или в виде нескольких стандартных лекарственных форм, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней триглицеридов в плазме у субъекта, нуждающегося в этом. Уровни триглицеридов в

плазме до лечения можно получить, как описано в публикации патента США № 2013/0177643 (и ссылках, раскрытых в ней для иллюстративных способов измерения триглицеридов), которая включена в данный документ во всей своей полноте. В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 5%, 6%, 7%, 8% или по меньшей мере приблизительно на 9% ниже уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере на 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18% или 19% ниже уровней до лечения. В конкретных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 20% ниже уровней до лечения. В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, даже по меньшей мере приблизительно на 50% ниже уровней до лечения.

В определенных вариантах осуществления уровень триглицеридов в плазме снижается приблизительно на 50 мг/дл или более относительно уровня триглицеридов в плазме до лечения, например приблизительно на 60 мг/дл или более, например приблизительно на 70 мг/дл или более, например приблизительно на 80 мг/дл или более, например приблизительно на 90 мг/дл или более, например приблизительно на 100 мг/дл или более, например приблизительно на 110 мг/дл или более, например приблизительно на 120 мг/дл или более, например приблизительно на 130 мг/дл или более, например приблизительно на 140 мг/дл или более, например приблизительно на 150 мг/дл или более, например приблизительно на 160 мг/дл или более, например приблизительно на 170 мг/дл или более, например приблизительно на 180 мг/дл или более, например приблизительно на 190 мг/дл или более, например приблизительно на 200 мг/дл или более, например приблизительно на 250 мг/дл или более относительно уровня триглицеридов в плазме до лечения. Способы настоящего раскрытия могут снизить уровень триглицеридов в плазме приблизительно на 500 мг/дл или менее, например приблизительно на 400 мг/дл или

менее, например приблизительно на 300 мг/дл или менее относительно уровня триглицеридов в плазме до лечения.

В некоторых вариантах осуществления уровень триглицеридов в плазме снижается приблизительно до 700 мг/дл или менее, например приблизительно до 650 мг/дл или менее, например приблизительно до 600 мг/дл или менее, например приблизительно до 550 мг/дл или менее, например приблизительно до 500 мг/дл или менее, например приблизительно до 450 мг/дл или менее, например приблизительно до 400 мг/дл или менее, например приблизительно до 350 мг/дл или менее, например приблизительно до 300 мг/дл или менее, например приблизительно до 250 мг/дл или менее, например приблизительно до 200 мг/дл или менее.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 50 мг/дл, 60 мг/дл, 70 мг/дл, 80 мг/дл, 90 мг/дл, даже по меньшей мере приблизительно на 100 мг/дл. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 110 мг/дл, 120 мг/дл, 130 мг/дл, 140 мг/дл, даже по меньшей мере приблизительно на 150 мг/дл. В специфических вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 160 мг/дл, 170 мг/дл, 180 мг/дл, даже по меньшей мере приблизительно на 190 мг/дл или 200 мг/дл.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней холестерина, отличного от HDL-с, по меньшей мере приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, даже по меньшей мере приблизительно на 10% ниже уровней до лечения.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней HDL-с по меньшей мере приблизительно на 1% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения HDL-с по

меньшей мере приблизительно на 2%, 3%, 4%, даже по меньшей мере приблизительно на 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10% выше уровней до лечения.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения соотношения общий холестерин:HDL-с (“TC/HDL”) по меньшей мере приблизительно на 1% ниже уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения соотношения TC/HDL по меньшей мере приблизительно на 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, даже по меньшей мере приблизительно на 9% или по меньшей мере приблизительно на 10% ниже уровней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней VLDL-с по меньшей мере приблизительно на 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, или по меньшей мере приблизительно на 10% ниже уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней VLDL-с по меньшей мере приблизительно на 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, даже по меньшей мере приблизительно на 18%, 19% или 20% ниже уровней до лечения. В конкретных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней VLDL-с по меньшей мере приблизительно на 21%, 22%, 23%, 24%, даже по меньшей мере приблизительно на 25% ниже уровней до лечения.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней ApoCIII. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней ApoCIII по меньшей мере приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, даже по меньшей мере приблизительно на 8%, 9% или 10% ниже уровней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА в плазме по меньшей мере на 100% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму

вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 200%, 250%, 300%, даже по меньшей мере приблизительно на 350%, 400%, 450% или по меньшей мере приблизительно на 500% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления

5 капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 550%, 600%, 650%, даже по меньшей мере приблизительно на 700% выше уровней до лечения.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДНА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДНА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 15 65%, 70%, даже по меньшей мере приблизительно на 75%, 80%, 85% или 90% выше уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, даже по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 110%, 120%, 25 даже по меньшей мере приблизительно на 125% выше уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (АА) в плазме по меньшей мере приблизительно на 5% ниже 30 уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (АА) в плазме по меньшей мере приблизительно на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, даже по меньшей мере приблизительно на

11%, 12%, 13%, 14%, даже по меньшей мере приблизительно на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% или 21%, 22%, 23%, 24%, даже по меньшей мере приблизительно на 25% ниже уровней до лечения.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты в плазме по меньшей мере приблизительно на 25 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней АА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50 мкг/мл, 55 мкг/мл, 60 мкг/мл, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 мкг/мл или 100 мкг/мл.

В определенных вариантах осуществления эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 2 г композиции на основе PUFA в день. В различных вариантах осуществления эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 3 г композиции на основе PUFA в день. В конкретных вариантах осуществления эффективное количество составляет по меньшей мере приблизительно 4 г композиции на основе PUFA в день. В типичных вариантах осуществления эффективное количество составляет приблизительно 2 г композиции на основе PUFA в день. В определенных вариантах осуществления эффективное количество составляет приблизительно 4 г композиции на основе PUFA в день.

В типичных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере 30 дней. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере 60 дней. В конкретных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в течение по меньшей мере 90 дней, 120 дней, 180 дней, 240 дней или по меньшей мере 360 дней. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в течение неопределенного периода времени.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят ежедневно. В других вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят через день.

В конкретных вариантах осуществления ежедневную дозу капсулированной лекарственной формы вводят в виде однократной суточной дозы. В других вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в виде разделенных доз с суточной дозой, разделенной на два введения, три введения или даже четыре введения в течение дня.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят с пищей. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят с пищей с низким содержанием жира. В других вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят без пищи. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят натощак.

Способы в определенных вариантах осуществления дополнительно включают совместное введение статина. В конкретных вариантах осуществления статин выбирают из группы, состоящей из правастатина, ловастатина, симвастатина, аторвастатина, флувастатина, розувастатина, тинивастатина и питавастатина.

Используемый в данном документе термин “совместное введение” относится к одновременному, совместному или последовательному введению двух терапевтических средств. Используемое в данном документе “одновременное введение” относится к введению композиции на основе PUFA и второго терапевтического средства в одной стандартной лекарственной форме.

Используемое в данном документе “совместное введение” относится к введению композиции на основе PUFA и второго терапевтического средства в отдельных стандартных лекарственных формах в течение короткого периода времени друг от друга, например, в пределах приблизительно 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 30 или 60 минут или, по существу, вводят оба лекарственных средства одновременно, но в разных лекарственных формах. Используемое в данном документе “последовательное введение” относится к первому введению либо композиции на основе PUFA, либо второго терапевтического средства, после чего начинают введение другого лекарственного средства. Период времени между введением первого лекарственного средства и второго лекарственного средства может составлять несколько часов, например, 1, 2, 3, 4, 6 или 12 часов, или период времени между введениями может быть расширен, например, дни, недели и т. д. В определенных вариантах осуществления два терапевтических средства можно вводить одним или

несколькими способами одновременного, совместного и последовательного введения.

Лечение гипертриглицеридемии (200-500 мг/дл)

В другой серии вариантов осуществления лечения предусмотрены способы
5 лечения пациентов, у которых уровни триглицеридов в сыворотке или плазме до
лечения составляют от приблизительно 200 мг/дл до приблизительно 500 мг/дл. В
определенных вариантах осуществления пациенты уже находятся на лечении
статинами; у этих пациентов уровни триглицеридов в сыворотки или плазме до
лечения являются измеренными во время лечения статинами до введения
10 капсулированной лекарственной формы, описанной выше.

Способ включает пероральное введение эффективного количества статина и
последующее введение капсулированной лекарственной формы, описанной в данном
документе, перорально в количестве и в течение времени, достаточных для
снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме ниже уровней,
15 измеренных до лечения капсулированной лекарственной формой, описанной в
данном документе. Нет необходимости вводить капсулированную лекарственную
форму и статин одновременно, с одной схемой применения или даже в одни и те же
дни. Достаточно, чтобы их вводили с достаточной временной близостью, чтобы
пациент получал терапевтическую пользу одновременно от обоих.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную
20 форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней
триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере приблизительно на 5%
ниже уровней до лечения. В различных вариантах осуществления капсулированную
лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для
25 снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме по меньшей мере
приблизительно на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, даже по
меньшей мере приблизительно на 16%, 17%, 18%, 19% или по меньшей мере
приблизительно на 20% ниже уровней до лечения.

В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную
30 форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для снижения
холестерина, отличного от холестерина HDL, по меньшей мере приблизительно на
1%, по меньшей мере приблизительно на 2%, по меньшей мере приблизительно на
3%, 4%, 5%, даже по меньшей мере приблизительно на 7%, 8%, 9% или по меньшей
мере приблизительно на 10% ниже уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для повышения уровней HDL-с по меньшей мере приблизительно на 1%, 2%, 3% или более выше уровней до лечения.

5 В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА в плазме по меньшей мере на 100% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА
10 в плазме по меньшей мере приблизительно на 200%, 250%, 300%, даже по меньшей мере приблизительно на 350%, 400%, 450% или по меньшей мере приблизительно на 500% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ЕРА в плазме по меньшей мере
15 приблизительно на 550%, 600%, 650%, даже по меньшей мере приблизительно на 700% выше уровней до лечения.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДНА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до
20 лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДНА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 65%, 70%, даже по меньшей мере приблизительно на 75%, 80%, 85% или 90% выше уровней до лечения.

25 В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней
30 ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, даже по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для

повышения уровней DPA в плазме по меньшей мере приблизительно на 110%, 120%, даже по меньшей мере приблизительно на 125% выше уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (AA) в плазме по меньшей мере приблизительно на 5% ниже уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (AA) в плазме по меньшей мере приблизительно на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, даже по меньшей мере приблизительно на 11%, 12%, 13%, 14%, даже по меньшей мере приблизительно на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% или 21%, 22%, 23%, 24%, даже по меньшей мере приблизительно на 25% ниже уровней до лечения.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты в плазме по меньшей мере приблизительно на 25 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней AA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50 мкг/мл, 55 мкг/мл, 60 мкг/мл, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 мкг/мл или 100 мкг/мл.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму, описанную в данном документе, вводят в виде стандартных лекарственных форм, описанных выше.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 1 г на день. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 3 г/день. В конкретных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 4 г/день. В типичных

вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 3 г/день или приблизительно 4 г на день.

Лечение для увеличения соотношения EPA:AA в плазме

Также предусмотрены способы увеличения соотношения EPA:AA без учета уровней триглицеридов в плазме пациента до лечения. Способы включают введение капсулированной лекарственной формы, описанной в данном документе, пациенту, имеющему соотношение EPA:AA ниже приблизительно 0,25, в количестве и в течение времени, достаточных для увеличения соотношения EPA:AA у пациента до по меньшей мере приблизительно 0,25. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, достаточных для увеличения соотношения EPA:AA у пациента до по меньшей мере приблизительно 0,3, по меньшей мере приблизительно 0,35, по меньшей мере приблизительно 0,40, по меньшей мере приблизительно 0,45, по меньшей мере приблизительно 0,50, даже до уровня по меньшей мере приблизительно 0,55, 0,60, 0,61, 0,62, 0,63, 0,64 или 0,65.

В определенных вариантах осуществления способ включает введение капсулированной лекарственной формы в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней EPA в плазме по меньшей мере на 100% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней EPA в плазме по меньшей мере приблизительно на 200%, 250%, 300%, даже по меньшей мере приблизительно на 350%, 400%, 450% или по меньшей мере приблизительно на 500% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней EPA в плазме по меньшей мере приблизительно на 550%, 600%, 650%, даже по меньшей мере приблизительно на 700% выше уровней до лечения.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DHA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную

лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДНА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 65%, 70%, даже по меньшей мере приблизительно на 75%, 80%, 85% или 90% выше уровней до лечения.

5 В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней
10 ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, даже по меньшей мере приблизительно на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% выше уровней до лечения. В выбранных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 110%, 120%,
15 даже по меньшей мере приблизительно на 125% выше уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (АА) в плазме по меньшей мере приблизительно на 5% ниже уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления капсулированную
20 лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты (АА) в плазме по меньшей мере приблизительно на 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, даже по меньшей мере приблизительно на 11%, 12%, 13%, 14%, даже по меньшей мере приблизительно на 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% или 21%, 22%, 23%, 24%, даже по меньшей мере приблизительно на
25 25% ниже уровней до лечения.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения концентрации арахидоновой кислоты в плазме по меньшей мере приблизительно на 25 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную
30 форму вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней АА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50 мкг/мл, 55 мкг/мл, 60 мкг/мл, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70 мкг/мл, 75 мкг/мл, 80 мкг/мл, 85 мкг/мл, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 мкг/мл или 100 мкг/мл.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму, описанную в данном документе, вводят в виде стандартных лекарственных форм, описанных выше.

В различных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят в количестве по меньшей мере приблизительно 1 г на день. В некоторых вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 3 г/день. В конкретных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 4 г/день. В типичных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 3 г/день или приблизительно 4 г на день.

Лечение для снижения уровней АроСIII в сыворотке или плазме

Также предусмотрены способы снижения уровней АроСIII в сыворотке или плазме пациента без учета уровней триглицеридов в плазме пациента до лечения. Способы включают введение капсулированной лекарственной формы, описанной в данном документе, пациенту, нуждающемуся в снижении уровней АроСIII, в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней АроСIII в сыворотке или плазме пациента. В типичных вариантах осуществления пациент находится в группе риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней АроСIII по меньшей мере приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, даже по меньшей мере приблизительно на 8%, 9% или 10% ниже уровней до лечения.

Другие способы лечения

В определенных аспектах настоящее раскрытие предусматривает способы лечения субъектов, которые демонстрируют нормальные уровни триглицеридов, но получают пользу при профилактическом лечении композицией на основе PUFA.

Например, субъект может иметь нормальные уровни триглицеридов, но может иметь другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как семейный анамнез заболевания сердца, ожирения, диабета или выбор образа жизни, такой как употребление табака, что ставит субъекта под угрозу сердечно-сосудистых заболеваний. В определенных вариантах осуществления субъекта с уровнями триглицеридов в плазме приблизительно 500 мг/дл или менее, например приблизительно 400 мг/дл или менее, например приблизительно 300 мг/дл или менее, например приблизительно 200 мг/дл или менее, например приблизительно 100 мг/дл или менее, можно лечить с помощью капсулированной лекарственной формой, например, в профилактическом режиме дозирования капсулированной лекарственной формы.

В другом аспекте описанную в данном документе капсулированную лекарственную форму применяют для лечения других нарушений, включая одно или несколько из неалкогольного стеатогепатита (NASH), гиперлипотеинемии, включая без ограничения гиперлипотеинемии типа III и метаболический синдром. В другом аспекте описанную в данном документе капсулированную лекарственную форму применяют для лечения атерогенной/диабетической/смешанной дислипидемии.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму вводят детям в возрасте до 18 лет, например от 5 или 6 до 18 лет, например от 10 до 18 лет, например от 5 или 6 до 10 лет. В таких вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму можно вводить для снижения уровня триглицеридов, например, у пациентов со стойкими высокими уровнями триглицеридов, которые не контролируются только рационом и статинами, или которым не показаны статины.

Капсулированная лекарственная форма, описанная в данном документе, также может быть пригодна для снижения уровней триглицеридов у пациентов с генетической предрасположенностью к повышенным уровням триглицеридов. Одним из примеров такого генетического состояния является семейная хиломикронемия.

Капсулированную лекарственную форму можно вводить для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) в педиатрических группах, таких как группы в возрастных диапазонах, описанных выше, или у взрослых.

Капсулированную лекарственную форму можно вводить для лечения кистозного фиброза в педиатрических группах, таких как группы в возрастных диапазонах, описанных выше, или у взрослых (см., например, “Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis (Review)”, Oliver and Watson, The Cochrane Library, 2013, Issue 11).

5 В одном аспекте капсулированную лекарственную форму можно применять для лечения кистозного фиброза у пациентов, которые также имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы.

Капсулированную лекарственную форму можно вводить для лечения черепно-мозговой травмы в педиатрических группах, таких как группы в возрастных
10 диапазонах, описанных выше (например, возникающие из-за спортивных травм) или у взрослых; см., например, J. Am. Coll. Nutr. 2015;34 Suppl. 1:60-1.

В определенных вариантах осуществления капсулированную лекарственную форму применяют для снижения устойчивости к ингибиторам агрегации тромбоцитов, таким как Plavix, включая применение в способах, описанных в заявке
15 на патент США № 13/620312, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные способы лечения и диагностики с применением капсулированных лекарственных форм, описанных в данном документе, можно найти в предварительной заявке на патент США № 62/069651, полное содержание
20 которой включено в данный документ посредством ссылки.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описываемая в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения тяжелой
25 гипертриглицеридемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма,
30 описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для

применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения смешанной дислипидемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения смешанной дислипидемии.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения смешанной дислипидемии.

В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения смешанной дислипидемии.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения кистозного фиброза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения кистозного фиброза, особенно у педиатрических пациентов.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения кистозного фиброза, особенно у педиатрических пациентов.

В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения кистозного фиброза, особенно у педиатрических пациентов.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения NASH, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения NASH.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения NASH.

5 В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения NASH.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения гиперлиппротеинемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения гиперлиппротеинемии.

В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения гиперлиппротеинемии.

20 В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения гиперлиппротеинемии.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения черепно-мозговой травмы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы, описанной в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения черепно-мозговой травмы.

25 В другом аспекте предусмотрена стандартная лекарственная форма, описанная в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения черепно-мозговой травмы.

30 В другом аспекте предусмотрено множество милликапсул, описанных в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, для применения при изготовлении лекарственного препарата для лечения черепно-мозговой травмы.

Способы изготовления

В еще одном аспекте предусмотрены способы изготовления капсулированной лекарственной формы, описанной выше.

Изготовление милликапсул без покрытия

5 Как обсуждалось выше, в некоторых вариантах осуществления милликапсулы, применяемые в стандартных лекарственных формах, не имеют покрытия. На ФИГ. 1 представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления стандартных лекарственных форм, содержащих желатиновые милликапсулы без покрытия, согласно конкретному варианту осуществления.

10 Стадия 1 включает смешивание композиции на основе PUFA с растворителем. Стадия 2 включает смешивание желатина и необязательных вспомогательных веществ, а также растворителей с последующим перемешиванием и нагреванием при пониженном давлении для стимуляции растворения и дегазации. На стадии 3 наполнитель со стадии 1 и раствор желатина со стадии 2 объединяют в жидком

15 вспомогательном веществе для изготовления с получением желатиновых милликапсул, которые затем помещают в охлаждаемое хранилище на стадии 4. На стадии 5 после отделения милликапсул от вспомогательного вещества для изготовления, например, путем центрифугирования, милликапсулы можно обработать эмульгатором и необязательно дополнительным растворителем с

20 последующим высушиванием. После высушивания на стадии 6 капсулы можно дополнительно обработать эмульгатором, промыть и затем снова высушить. Затем на стадии 7 милликапсулы распределяют на единичные дозы и помещают в индивидуальную упаковку (например, саше, пакеты, “стик”-пакеты или блистеры).

Изготовление покрытых милликапсул

25 Как обсуждалось выше, в определенных вариантах осуществления милликапсулы, применяемые в стандартных лекарственных формах, являются покрытыми. На ФИГ. 2А-В представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления стандартных лекарственных форм, содержащих покрытые желатиновые милликапсулы, согласно конкретному варианту осуществления.

30 Стадия 1 включает смешивание композиции на основе PUFA с растворителем. Стадия 2 включает смешивание желатина и необязательных вспомогательных веществ, а также растворителей с последующим перемешиванием и нагреванием при пониженном давлении для стимуляции растворения и дегазации. На стадии 3 наполнитель со стадии 1 и раствор желатина со стадии 2 объединяют в жидком

вспомогательном веществе для изготовления с получением желатиновых милликапсул, которые затем помещают в охлаждаемое хранилище на стадии 4. На стадии 5 после отделения милликапсул от вспомогательного вещества для изготовления, например, путем центрифугирования, милликапсулы можно обработать эмульгатором и необязательно дополнительным растворителем с последующим высушиванием. После высушивания на стадии 6 капсулы можно дополнительно обработать эмульгатором, промыть и затем снова высушить. Затем на стадии 7 материал покрытия и вспомогательные вещества растворяют или суспендируют в растворе и смешивают перед распылением на милликапсулы с последующим высушиванием. На стадии 8 можно нанести необязательное вещество против спекания (например, тальк, стеарат магния). И затем на стадии 9 милликапсулы распределяют на единичные дозы и помещают в индивидуальную упаковку (например, саше, пакеты, “стик”-пакеты или блистеры).

В одном аспекте покрытие наносят на милликапсулы в устройстве для нанесения покрытия с кипящим слоем или в дражировочном котле.

Клиническое испытание биодоступности

В примере 3 описано клиническое испытание для оценки относительной биодоступности различных стандартных лекарственных форм, описанных в данном документе (например, содержащих множество милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA), и для сравнения с эталонной стандартной лекарственной формой, содержащей одну капсулу, содержащую композицию на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют повышенную биодоступность композиции на основе PUFA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения биодоступности композиции на основе PUFA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Epanova®.

В некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют по существу сходную биодоступность композиции на основе PUFA относительно эталонной стандартной

лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность композиции на основе PUFA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Erapova®.

Биодоступность EPA

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Erapova®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют повышенную биодоступность EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения биодоступности EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения площади под кривой (“AUC”) (например, AUC_t или AUC_{∞}) для EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения C_{max} для EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Erapova®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют, по существу, сходную биодоступность EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность EPA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать AUC для EPA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере
5 одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать C_{\max} для EPA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Биодоступность DHA

10 В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Epanova®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют повышенную биодоступность DHA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в
15 виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения биодоступности DHA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%,
20 35%, 50%, 75% или 100% повышения AUC (например, AUC_t или AUC_{∞}) для DHA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения C_{\max} для DHA относительно эталонной
25 стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Epanova®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют по существу сходную биодоступность DHA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с
30 одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность DHA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать AUC для ДНА, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере
5 одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать C_{\max} для ДНА, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Биодоступность ДРА

10 В некоторых вариантах осуществления, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Ерапова®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют повышенную биодоступность ДРА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в
15 виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения биодоступности ДРА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%,
20 35%, 50%, 75% или 100% повышения AUC (например, AUC_t или AUC_{∞}) для ДРА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать до 5%, 7%, 10%, 12%, 15%, 17%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75% или 100% повышения C_{\max} для ДРА относительно эталонной
25 стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

В некоторых вариантах осуществления, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Ерапова®, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, демонстрируют по существу сходную биодоступность ДРА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с
30 одной капсулой. Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность ДРА, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать AUC для DPA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом примере
5 одна или несколько стандартных лекарственных форм в виде милликапсул могут демонстрировать C_{max} для DPA, которая находится в пределах приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 12, 15, 20 или 25% или меньше относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Соблюдение пациентом предписаний и профиль побочных эффектов

10 В определенных вариантах осуществления, в дополнение к проявлению повышенной или, по существу, сходной биодоступности, стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул композиции на основе PUFA, могут демонстрировать улучшенные характеристики соблюдения пациентом предписаний или улучшенный профиль побочных эффектов относительно эталонной
15 стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В некоторых таких вариантах осуществления композиция на основе PUFA выбрана из той, которая применяется в Epanova®.

Например, в некоторых вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, имеют более высокий
20 показатель в тестах на вкус или запах относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой, что может приводить к улучшению соблюдения пациентом предписаний относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В других вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, имеют
25 сходный показатель в тестах на вкус или запах относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В некоторых других вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, имеют несколько худший показатель в тестах на вкус или запах относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В
30 некоторых вариантах осуществления менее чем 30%, например менее чем 40%, например менее чем 50%, например менее чем 60%, например менее чем 70% субъектов, получающих милликапсулы, описали их как имеющие рыбный вкус и/или запах.

В других вариантах осуществления стандартные лекарственные формы, содержащие множество милликапсул, дают меньше случаев побочных эффектов (таких как отрыжка, неприятный запах изо рта или послевкусие, изжога, тошнота или расстройство желудка, жидкий стул или диарея, боль в животе, сыпь и кровотечения из носа) относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Снижение частоты таких побочных эффектов может привести к улучшению соблюдения пациентом предписаний относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Другие аспекты включают следующие с 1 по 18:

1. Стандартная лекарственная форма, содержащая множество милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной свободной жирной кислоты (PUFA), по существу, в форме свободной кислоты, где милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А.
2. Лекарственная форма по аспекту 1, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Erapova®.
3. Лекарственная форма по аспекту 1, содержащая от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2500 мг композиции на основе PUFA.
4. Лекарственная форма по аспекту 3, содержащая приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA.
5. Лекарственная форма по аспекту 1, содержащая от приблизительно 500 мг до приблизительно 1500 мг композиции на основе PUFA.
6. Лекарственная форма по аспекту 5, содержащая приблизительно 1000 мг композиции на основе PUFA.
7. Лекарственная форма по аспекту 1, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 200 милликапсул.
8. Лекарственная форма по аспекту 7, содержащая приблизительно 80 милликапсул.
9. Лекарственная форма по аспекту 1, где милликапсулы не имеют покрытия.
10. Лекарственная форма по аспекту 1, где милликапсулы являются покрытыми.
11. Лекарственная форма по аспекту 13, где милликапсулы являются покрытыми сополимером этилакрилата и метилакрилата.
12. Лекарственная форма по аспекту 13, где милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1.

13. Лекарственная форма по аспекту 13, где милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

14. Лекарственная форма по аспекту 1, где милликапсулы являются практически бесшовными.

15. Лекарственная форма по аспекту 1, где милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм.

16. Лекарственная форма по аспекту 1, где каждая милликапсула содержит от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг композиции на основе PUFA.

17. Способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по аспекту 1 в количестве и в течение времени, достаточных для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

18. Лекарственная форма по аспекту 1, где указанная лекарственная форма представляет собой саше.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Стандартные лекарственные формы со множеством милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA Epanova®

Получали стандартные лекарственные формы трех различных типов (А, В и С), каждая из которых содержала приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA из Epanova® (“Omefas” или “омега-3 карбоновые кислоты”) в приблизительно 80 мягких желатиновых милликапсулах с диаметром приблизительно 4 мм.

Стандартная лекарственная форма А не имела покрытия, тогда как стандартные лекарственные формы В и С были покрытыми. Каждую стандартную лекарственную форму отдельно упаковали в саше, изготовленный из алюминиевой пластины. В таблице 1 перечислены композиции каждой из полученных стандартных лекарственных форм:

Таблица 1		
Компонент	Количество (мг на саше)	Функция

	А (без покрытия)	В (покрывающий слой 1)	С (покрывающий слой 2)	
Желатиновая милликапсула				
Omefas	2000	2000	2000	Активное вещество
Желатин (из свиной кожи, типа А, 200 Блюм) и смесь пластификаторов (глицерин и сорбит 70%)	Приблизительно 900	Приблизительно 900	Приблизительно 900	Внутренний слой капсулы
Покрытие				
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	NA	1,6	2,7	Загуститель
Желтый оксид железа	NA	1,0	1,6	Цвет
Тальк	NA	90	120	Наполнитель
Диоксид титана	NA	18	29	Цвет
Полисорбат 80	NA	1,6	2,7	Эмульгатор
Сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 предоставлен в виде NM 30D	NA	52	110	Пленкообразователь
Вода	NA	По мере необходимости	По мере необходимости	Растворитель
Конечная смесь				
Тальк	NA	3,1	3,2	Вещество против спекания

Таблица 1				
Компонент	Количество (мг на саше)			Функция
	А (без покрытия)	В (покрывающий слой 1)	С (покрывающий слой 2)	
NA = Не применяется				

Покрывающий слой 1 (состав В) приводит в результате к покрытию, составляющему приблизительно 5% от конечного веса капсулы. Покрывающий слой 2 (состав С) приводит в результате к покрытию, составляющему приблизительно 8% от конечного веса капсулы. Применяли Eudragit® NM 30D (Evonik Industries, сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1, средневесовая молярная масса: приблизительно 600000 г/моль, NM 30D также содержит поверхностно-активное вещество Brij®78P, основным компонентом которого является октадециловый эфир полиэтиленгликоля).

Пример 2. Способ изготовления стандартных лекарственных форм со множеством милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA Epanova®
Способ изготовления стандартных лекарственных форм со множеством милликапсул без покрытия

На ФИГ. 1 представлена блок-схема способа изготовления стандартных лекарственных форм, содержащих желатиновые милликапсулы без покрытия, согласно конкретному варианту осуществления.

Стадия 1. Процесс получения наполнителя. Композицию на основе PUFA Epanova® (“Omefas”) и безводный этанол смешивали в инертной атмосфере (азот).

Стадия 2. Процесс получения раствора желатина. Желатин, глицерин, раствор D-сорбита (70%), очищенную воду и безводный этанол смешивали и затем перемешивали таким образом, чтобы обеспечить растворение и дегазирование смеси.

Стадия 3. Процесс инкапсулирования. Наполнитель со стадии 1 и раствор желатина со стадии 2 добавляли по каплям в циркулирующую жидкость, триглицерид средней цепи (МСТ), посредством машины для инкапсулирования с образованием мягких желатиновых милликапсул.

Стадия 4. Процесс хранения в охлаждаемом хранилище. Мягкие милликапсулы, образованные на стадии 3, хранили в охлаждаемом хранилище.

Стадия 5. Процесс удаления масла/высушивания. Милликапсулы, полученные на стадии 4, отделяли от циркулирующей жидкости посредством центрифугирования. Во время процесса центрифугирования милликапсулы опрыскивали эмульгатором и, наконец, опрыскивали этанолом. После процесса центрифугирования милликапсулы
5 высушивали.

Стадия 6. Процесс очистки. Высушенные милликапсулы промывали эмульгирующим раствором на основе этанола. Промывочную жидкость выливали, а милликапсулы дополнительно высушивали.

Стадия 7. Заполнение саше. Милликапсулы распределяли в алюминиевые саше.

10 **Способ изготовления стандартных лекарственных форм со множеством покрытых милликапсул**

На ФИГ. 2А-В представлена блок-схема способа изготовления стандартных лекарственных форм, содержащих покрытые желатиновые милликапсулы, согласно конкретному варианту осуществления.

15 Стадия 1. Процесс получения наполнителя. Композицию на основе PUFA Epanova® (“Omefas”) и безводный этанол смешивали в инертной атмосфере (азот).

Стадия 2. Процесс получения раствора желатина. Желатин, глицерин, раствор D-сорбита (70%), очищенную воду и безводный этанол смешивали и затем перемешивали таким образом, чтобы обеспечить растворение и дегазирование
20 смеси.

Стадия 3. Процесс инкапсулирования. Наполнитель со стадии 1 и раствор желатина со стадии 2 добавляли по каплям в циркулирующую жидкость, триглицерид средней цепи (МСТ), посредством машины для инкапсулирования с образованием мягких желатиновых милликапсул.

25 Стадия 4. Процесс хранения в охлаждаемом хранилище. Мягкие милликапсулы, образованные на стадии 3, хранили в охлаждаемом хранилище.

Стадия 5. Процесс удаления масла/высушивания. Милликапсулы, полученные на стадии 4, отделяли от циркулирующей жидкости посредством центрифугирования. Во время процесса центрифугирования милликапсулы опрыскивали эмульгатором и,
30 наконец, опрыскивали этанолом. После процесса центрифугирования милликапсулы высушивали.

Стадия 6. Процесс очистки. Высушенные милликапсулы промывали эмульгирующим раствором на основе этанола. Промывочную жидкость выливали, а милликапсулы дополнительно высушивали.

Стадия 7. Покрывание капсул. Тальк, диоксид титана, желтый оксид железа, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полисорбат 80 и сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 суспендировали в воде. Суспензию гомогенизировали с использованием подходящей мешалки. Суспензию распыляли на милликапсулы в устройстве для нанесения покрытия с кипящим слоем во время продолжения высушивания.

Стадия 8. Конечное смешивание. Покрывание милликапсулы смешивали с тальком в подходящей мешалке.

Стадия 9. Заполнение саше. Милликапсулы распределяли в алюминиевые саше.

Пример 3. Клиническое испытание биодоступности

Будут осуществлять рандомизированное, открытое, одноцентровое, перекрестное исследование у здоровых субъектов для оценки относительной биодоступности EPA и DHA, поставляемых в стандартных лекарственных формах А, В и С, описанных выше, относительно находящейся в обращении капсулы Epanova® в условиях натощак (часть 1) и с питанием (часть 2).

Обоснование исследования

Целью исследования является сравнение фармакокинетики (PK) трех различных составов капсул (тестовые составы А, В и С с “Omefas” или “омега-3-карбоновыми кислотами”) с капсулами Epanova® 1000 мг в условиях натощак и с питанием в исследовании из двух частей.

Цели исследования

Целью данного исследования является оценка относительной биодоступности различных составов капсул, содержащих омега-3-карбоновые кислоты (тестовые составы А, В и С), по сравнению с капсулами Epanova® 1000 мг (эталонный состав).

Первичная цель. Оценить относительную биодоступность различных составов капсул с омега-3-карбоновыми кислотами по сравнению с капсулами Epanova® 1000 мг.

Вторичные цели. Охарактеризовать и сравнить PK-профили EPA и DHA в плазме крови при введении в виде различных составов и оценить безопасность однократных доз Epanova® и тестовых составов на основе омега-3-карбоновых кислот у здоровых субъектов.

Исследовательская цель. Оценить вкус Epanova® и тестовых составов на основе омега-3-карбоновых кислот с использованием опросника.

Выходные параметры

Фармакокинетические параметры. Там, где это возможно, будут оцениваться параметры РК для EPA и DHA при вычитаемых исходных концентрациях в плазме.

- Первичные параметры РК: AUC , $AUC_{(0-72)}$, C_{max}
- 5 • Вторичные параметры РК: $AUC_{последняя}$, C_0 , t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z , λ_z
- Дополнительные параметры РК для диагностических целей: интервал λ_z , $\lambda_z N$, Rsq adj, $\%AUC_{экстраполированной}$

$AUC_{(0-72)}$ и C_{max} , а также C_0 для EPA и DHA также будут оцениваться на основе нескорректированных концентраций в плазме.

10 **План исследования**

Это исследование будет рандомизированным, открытым, перекрестным исследованием у здоровых мужчин и женщин (нерепродуктивного возраста), выполненным в одном исследовательском центре. Исследование разделено на две части: часть 1 и часть 2.

15 **Часть 1**

Часть 1. Часть 1 будет представлять собой 4-стороннее (4 вида лечения, 4 периода) перекрестное исследование для оценки относительной биодоступности, а также для характеристики и сравнения профилей РК трех различных составов капсул-прототипов (тестовые составы А, В и С “Omefas” или “омега-3-карбоновых кислот”)

20 относительно капсул Epanova® 1000 мг в условиях натощак.

Субъекты получают однократную дозу каждого вида лечения в четырех случаях, соответственно:

Вид лечения А	Капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)	2 x 2 г
Вид лечения В	Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав В)	2 x 2 г
Вид лечения С	Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав С)	2 x 2 г
Вид лечения D	Капсулы Epanova® 1000 мг (эталонный состав)	4 x 1 г

Субъектов рандомизируют согласно дизайну Уильямса с 4

25 последовательностями для 4 видов лечения и 4 периодов: ADBC, BACD, CBDA и DCAB.

Часть 1 исследования будет включать: период скрининга максимум 28 дней; четыре периода лечения, в течение которых субъекты будут под наблюдением от 2 дней перед введением дозы до 72 часов после введения дозы; выписку утром 4-го дня и заключительный предусмотренный исследованием визит для последующего наблюдения оценки безопасности в течение 10-14 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства (ИМР).

Между каждым введением дозы будет отмывочный период по меньшей мере 14 дней (по меньшей мере пять периодов полувыведения).

ИМР будут вводить после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов. Потребление пищи можно возобновить через 4 часа после введения дозы. Оценки безопасности, отбор проб для РК и тестирование вкуса будут проводиться в соответствии с графиком проведения оценок. Оценки вкуса ИМР будут определять с использованием опросника через 1 час и 4 часа после введения дозы в каждый период лечения.

На основании результатов, полученных в части 1, будут выбраны два из трех различных составов капсул, которые будут вводиться вместе с капсулами Erapova® 1000 мг в часть 2 в условиях с питанием.

Часть 2

Часть 2 будет представлять собой 3-стороннее (3 вида лечения, 3 периода) перекрестное исследование для оценки относительной биодоступности, а также для характеристики и сравнения профилей РК двух различных составов капсул (тестовые составы А и В или С “Omefas” или “омега-3-карбоновых кислот”) относительно капсул Erapova® 1000 мг в условиях с питанием.

Субъекты получают однократную дозу каждого вида лечения в трех случаях,

соответственно:

Вид лечения А	Капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)	2 x 2 г
Вид лечения В	Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав В) ИЛИ Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав С)	2 x 2 г
Вид лечения	Капсулы Erapova® 1000 мг (эталонный состав)	4 x 1 г

С		
---	--	--

Субъектов рандомизируют согласно дизайну Уильямса с 6 последовательностями для 3 видов лечения и 3 периодов: ABC, BCA, CAB, ACB, BAC и CBA.

5 Часть 2 исследования будет включать: период скрининга максимум 28 дней; три периода лечения, в течение которых субъекты будут под наблюдением от 2 дней перед введением дозы до 72 часов после введения дозы; выписку утром 4-го дня и заключительный предусмотренный исследованием визит для последующего наблюдения оценки безопасности в течение 10-14 дней после последнего введения
10 IMP.

Между каждым введением дозы будет отмывочный период по меньшей мере 14 дней (по меньшей мере пять периодов полувыведения).

В утро введения дозы испытуемым будет подан завтрак до введения дозы. IMP будут вводить через 30 минут после начала приема высококалорийного завтрака
15 с высоким содержанием жиров, состоящего из ингредиентов стандартного завтрака согласно FDA. Оценки безопасности, отбор проб для РК и тестирование вкуса будут проводиться в соответствии с графиком проведения оценок. Оценки вкуса IMP будут определять с использованием опросника через 1 час и 4 часа после введения дозы в каждый период лечения.

Исследуемое лекарственное средство

Состав	<p>Часть 1</p> <p>Капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)</p> <p>Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав В)</p> <p>Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав С)</p> <p>Капсулы Epanova[®] 1000 мг (эталонный состав)</p> <p>Часть 2</p> <p>Капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)</p> <p>Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав В)</p> <p>ИЛИ</p> <p>Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав С)</p> <p>Капсулы Epanova[®] 1000 мг (эталонный состав)</p> <p>Капсулы Epanova[®] 1000 мг представляют собой одиночную капсулу, содержащую 1 г омега-3-карбонowych кислот. Различные составы капсул-прототипов содержат несколько маленьких капсул в “стик”-пакете. Каждый “стик”-пакет содержит дозу 2 г омега-3-карбонowych кислот.</p>	
Количество/концентрации:	<p>Капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)</p> <p>Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем</p>	2 г

	1 (тестовый состав В) Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем	2 г
	2 (тестовый состав С) Капсулы Epanova [®] 1000 мг (эталонный состав)	2 г
		1 г
Доза:	4 г омега-3-карбоновых кислот	
Путь введения	Пероральный	
Схема приема	Однократная доза	

Продолжительность исследования

Каждый субъект будет участвовать в исследовании в течение приблизительно 12 недель, если он участвует в части 1, и приблизительно 10 недель, если он участвует в части 2.

Время отбора образцов для фармакокинетики и анализ образцов

Образцы крови для определения концентраций общих EPA и ДНА в плазме будут собирать для каждого периода лечения: 3 образца до введения дозы (-12, -1 и 0 часов; перед введением IMP) и после введения дозы через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,5, 9, 12, 24, 36, 48 и 72 часа (17 образцов за период лечения).

Образцы будут собирать, обрабатывать, метить, хранить и отправлять, как описано в лабораторных методических рекомендациях. Образцы плазмы будут анализировать в отношении общих EPA и ДНА с использованием утвержденного анализа.

Анализ фармакокинетических данных

Популяция, подлежащая анализу PK будет включать всех здоровых субъектов, которые получили по меньшей мере одну дозу тестового или эталонного состава без значительных отклонений в протоколе или нарушений, которые, как полагают, существенно влияют на PK (например, субъект со рвотой, введение неправильной дозы, прием запрещенных сопутствующих лекарственных препаратов).

PK-параметры в плазме будут вычислять с использованием исходных вычитаемых концентраций EPA и ДНА. $AUC_{(0-72)}$ и C_{max} , а также C_0 для EPA и ДНА также будут оцениваться на основе нескорректированных концентраций в плазме.

Исходной концентрацией будет среднее арифметическое доступных данных из образцов до введения дозы для каждого периода лечения (-12 ч., -1 ч. и 0 ч. до введения IMP), применимое к нескорректированным и исходным вычитаемым параметрам.

5 Анализы будут осуществляться с использованием линейного анализа смешанных эффектов модели дисперсии (ANOVA) с использованием натурального логарифма AUC, $AUC_{(0-72)}$ и C_{max} в качестве зависимых переменных. Линейная модель смешанных эффектов будет содержать независимые переменные, связанные с последовательностью, периодом и видом лечения в качестве фиксированных

10 эффектов, и субъектами, вложенными в последовательность в качестве свободного эффекта.

Будут оценены и представлены обратно преобразованные из логарифмической шкалы геометрические средние вместе с доверительными интервалами (CI) (2-сторонние 95%) для AUC и C_{max} . Кроме того, будут оценены и представлены

15 отношения геометрических средних вместе с CI (2-сторонними 90%). Анализ, описанный для AUC и C_{max} , также будет проведен для $AUC_{(0-72)}$.

Данные от субъектов, исключенных из популяции, подлежащей анализу PK, будут включены в списки данных, но не в сводные данные или статистический анализ.

Результаты

Часть А

Мягкие желатиновые капсулы Ерапова получали с использованием свиного желатина типа А и покрывали посредством Eudragit NE 30D (Evonik Industries AG). Капсулы содержали 545 мг/капсулу EPA, 194 мг/капсулу DHA и общее содержание

25 омега-3 жирных кислот составляло 862 мг/капсулу (капсулы содержали в среднем 1002 мг масла).

Милликапсулы получали при помощи способа, описанного в примерах выше, и оставляли без покрытия или покрывали посредством Eudragit NM 30D (Evonik Industries AG), как описано выше.

Состав композиции на основе жирных кислот (EPA, DHA, EPA + DHA, общие

30 омега-3 жирные кислоты) оценивают посредством способа газовой хроматографии с использованием колонки USP G5, температурного градиента и пламенно-ионизационного детектора. Свободные жирные кислоты и сложные этиловые эфиры жирных кислот превращают в сложные метиловые эфиры жирных кислот перед хроматографическим анализом. Композицию определяют путем сравнения времени

удерживания и количественного определения по подходящей стандартной смеси. Композиция на основе PUFA в милликапсулах содержала 570 мг/г EPA, 195 мг/г ДНА и общее содержание омега-3 жирных кислот составило 873 мг/г.

На ФИГ. 3 показаны кривые средних концентраций EPA в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения.

Вид лечения A = милликапсулы без покрытия, T_{max} = 6 ч.

Вид лечения B = покрывающий слой 1, T_{max} = 7,5 ч.

Вид лечения C = покрывающий слой 2, T_{max} = 9,0 ч.

Вид лечения D = эталонная капсула, T_{max} = 7,5 ч.

10

Соотношения геометрических средних с 90% доверительным интервалом для AUC (0-72 ч.) и C_{max}, рассчитанные по концентрациям EPA с поправкой на исходные данные, приведены в таблицах ниже.

15 Аналит = EPA, PK = AUC-72 (скорректированные по исходным данным)

	N	Соотношения (90% CI)	P- значение	Коэффициент индивидуальной вариабельности (%CV)	Коэффициент межсубъектной вариабельности (%CV)
A против D	36	1,59 (1,29, 1,96)	0,0006	56,57	28,25
B против D	37	1,00 (0,79, 1,26)	0,9830	67,11	37,53
C против D	37	0,49 (0,38, 0,64)	<0,0001	76,45	50,40

Аналит = EPA, PK = C_{max} (скорректированные по исходным данным)

	N	Соотношения (90% CI)	P- значение	Коэффициент индивидуальной вариабельности	Коэффициент межсубъектной вариабельности
--	---	-------------------------	----------------	---	--

				(%CV)	(%CV)
A против D	36	1,90 (1,49, 2,43)	<0,0001	68,81	35,59
B против D	37	1,09 (0,84, 1,43)	0,5760	76,82	55,36
C против D	37	0,50 (0,37, 0,66)	0,0002	81,43	55,45

На ФИГ. 4 показаны кривые средних концентраций ДНА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения:

Вид лечения А= милликапсулы без покрытия

5 Вид лечения В= покрывающий слой 1

Вид лечения С= покрывающий слой 2

Вид лечения D = эталонная капсула

10 Соотношения геометрических средних с 90% доверительным интервалом для AUC (0-72 ч) и C_{max}, рассчитанные по концентрациям ДНА с поправкой на исходные данные, приведены в таблицах ниже.

Аналит = ДНА, РК = AUC-72 (скорректированные по исходным данным)

Обработка	Среднеквадратичное среднее (90%CI)
A (без покрытия)	581,74 (472,56, 716,14)
B (покрывающий слой 1)	399,14 (321,16, 496,06)
C (покрывающий слой 2)	297,08 (233,09, 378,63)
D (стандартная капсула)	347,88 (283,05, 427,56)

	N	Соотношения (90% CI)	P- значе ние	Коэффициент индивидуальной вариабельности (%CV)	Коэффициент межсубъектной вариабельности (%CV)
A против D	36	1,65 (1,29, 2,12)	0,0017	69,99	45,65
B против D	37	1,14 (0,87, 1,48)	0,4238	76,77	46,64
C против D	37	0,84 (0,65, 1,09)	0,2695	73,32	63,75

Аналит = ДНА, РК = Стах (скорректированные по исходным данным)

Обработка	Среднеквадратичное среднее (90% CI)
A (без покрытия)	46,99 (39,99, 55,23)
B (покрывающий слой 1)	30,98 (25,90, 37,07)
C (покрывающий слой 2)	18,60 (15,39, 22,48)
D (стандартная капсула)	23,75 (20,16, 27,98)

5

	N	Соотношения (90% CI)	P- значи е	Коэффициент индивидуальной вариабельности (%CV)	Коэффициент межсубъектной вариабельности (%CV)
A против D	36	1,95 (1,61, 2,37)	<0,0001	51,66	35,42
B против D	37	1,30 (1,06, 1,60)	0,0371	56,50	43,21

С против D	37	0,78 (0,63, 0,96)	0,0475	56,39	46,41
------------------	----	-------------------	--------	-------	-------

Результаты, приведенные выше, показывают, что вид лечения В, милликапсулы с более тонким покрывающим слоем 1, составляющим 5% от общего веса капсулы, был наиболее близок по биоэквивалентности к стандартным капсулам Еранова (вид 5 лечения D), поэтому их использовали в качестве покрытого состава в части В данного исследования.

Часть В

На фигурах 5 и 6 показаны концентрации ЕРА и DНА с течением времени для части 10 В данного исследования.

- Вид лечения А. Бесшовные капсулы без покрытия (саше)
Вид лечения В. Покрытые (№1) бесшовные капсулы (саше)
Вид лечения С. Эталон – капсула Еранова Моно

Концентрация ЕРА

	Т _{max} (ч.)	Соотношение и 90%CI	
		С _{max}	AUC _{0-72 ч.}
В против С	6,7	0,76 (0,7 – 0,83)	0,88 (0,85 – 0,92)
С (эталон)	5,7		

Концентрация DPA

	Т _{max} (ч.)	Соотношение и 90%CI	
		С _{max}	AUC _{0-72 ч.}
В против С	6,6	0,78 (0,69 – 0,89)	0,90 (0,78 – 1,05)
С (эталон)	5,1		

5 Опросник для оценки вкуса

Участникам испытания в части А данного исследования задавали вопрос:

«Считаете ли вы, что этот лекарственный препарат имеет рыбный вкус?» через 1 час после введения дозы и через 4 часа после введения дозы.

10 Ответы показали, что была незначительной или практически отсутствовала разница между тремя составами в милликапсулах (без покрытия или с двумя покрывающими слоями разной толщины), причем около половины участников обнаруживали рыбный вкус в оба момента времени (см. таблицу ниже). Меньшее количество (7/37) участников, получавших эталонную монокапсулу, сообщили о рыбном вкусе через 1 час, но это количество увеличилось до 14/37 к 4 часам.

Состав	1 час - количество сообщивших о рыбном вкусе (общее количество участников)	4 часа - количество сообщивших о рыбном вкусе (общее количество участников)
Без покрытия	17 (37)	15 (37)
Покрывающий слой 1	22 (40)	23 (40)
Покрывающий слой 2	17 (37)	17 (37)

Выводы

Во-первых, вид лечения В, милликапсулы с более тонким покрывающим слоем 1, составляющим приблизительно 5% от общего веса капсулы, был наиболее близок по биоэквивалентности к стандартным капсулам Ерапова (вид лечения D).

Во-вторых, вид лечения А, милликапсулы без покрытия, давал удивительно высокую Стах и, следовательно, более высокую абсорбцию омега-3 жирных кислот в кровотоки. Это увеличение абсорбции потенциально позволяет вводить меньшую дозу композиции на основе жирных кислот, что, как понятно специалисту в данной области техники, может быть желательным по нескольким причинам, включая пользу для пациента (например, потенциальное снижение желудочных побочных эффектов) и другие экономические и социальные преимущества (снижение стоимости, сокращение количества рыбы, пойманной для поставки масла, используемого для изготовления композиции).

В-третьих, отсутствие покрывающего слоя на милликапсулах не оказало отрицательного влияния на послевкусие лекарственного препарата.

Пример 4. Исследования стабильности

Партии милликапсул (без покрытия и с покрывающим слоем № 1 (вид лечения В)), используемые в клиническом исследовании, описанном в примере 3, хранили при 25°C/60% RH в течение 12 месяцев и при 40°C/75% RH в течение 6 месяцев, в количествах по 2 г в алюминиевых саше, и их стабильность оценили.

Результаты образования глицеридов приведены ниже (все в % площади на хроматограмме GC).

Милликапсула без покрытия: Содержание глицеридов

Условие хранения	Исходное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
25°C/60%RH	0,5%	0,7%	1,0%	1,0%	1,3%	1,3%
40°C/75% RH	0,5%	0,8%	1,6%	2,6%	Не тестировали	Не тестировали

Покрытая милликапсула (покрывающий слой №1): Содержание глицеридов

Условие хранения	Исходное	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
25°C/60%RH	0,6%	0,6%	0,9%	1,0%	1,4%	1,3%
40°C/75% RH	0,6%	0,7%	1,9%	2,4%	Не тестировали	Не тестировали

- 5 Для сравнения, капсулы Еранова 1 г продемонстрировали следующее образование глицеридов в аналогичных исследованиях стабильности при упаковке в бутылки (ожидаемая рыночная упаковка), где партии А, В и С представляют собой не те же партии композиции на основе PUFA, которые использовались в клиническом исследовании, описанном в примере 3.

Партия	Условие	Исходное (% a/a)*	3 месяца (% a/a)	6 месяцев (% a/a)	9 месяцев (% a/a)	12 месяцев (% a/a)
A	25°C/60%RH	0,6	1,8	2,3	3,8	3,3
A	40°C/75% RH	0,6	4,4	8,1	Не тестировали	Не тестировали
B	25°C/60%RH	<0,1	1,6	2,0	2,6	3,4
B	40°C/75% RH	<0,1	5,8	9,8	Не тестировали	Не тестировали
C	25°C/60%RH	<0,1	1,7	1,3	2,0	3,6
C	40°C/75% RH	<0,1	4,2	7,7	Не тестировали	Не тестировали

*% a/a представляет собой процент площади на хроматограмме GC.

Эти данные демонстрируют сниженное образование глицеридов в милликапсулах при упаковке в алюминиевое саше.

5

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты, заявки на патент и другие документы, приведенные в настоящей заявке, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой документ были отдельно указаны для

10

включения посредством ссылки для всех целей.

Хотя проиллюстрированы и описаны различные конкретные варианты осуществления, будет понятно, что могут быть сделаны различные изменения без отклонения от сущности и объема заявленного изобретения(изобретений).

Формула изобретения

1. Стандартная лекарственная форма, содержащая множество милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной свободной жирной кислоты (PUFA), по существу, в форме свободной кислоты, где милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А.
5
2. Лекарственная форма по п. 1, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. %.
10
3. Лекарственная форма по п. 1 или п. 2, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Epanova®.
15
4. Лекарственная форма по любому из пп. 1-3, содержащая от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2500 мг композиции на основе PUFA.
5. Лекарственная форма по п. 4, содержащая приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA.
20
6. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 200 милликапсул.
25
7. Лекарственная форма по п. 6, содержащая приблизительно 80 милликапсул.
8. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где милликапсулы не имеют покрытия.
30
9. Лекарственная форма по любому из пп. 1-7, где милликапсулы являются покрытыми.

10. Лекарственная форма по п. 9, где милликапсулы являются покрытыми покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1.

5 11. Лекарственная форма по п. 10, где милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1.

10 12. Лекарственная форма по п. 10, где милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

13. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где милликапсулы являются практически бесшовными.

15

14. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр от приблизительно 5 до приблизительно 3 мм.

20

15. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр приблизительно 4 мм.

25

16. Лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где каждая милликапсула содержит от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг композиции на основе PUFA.

17. Лекарственная форма по любому из пп. 1-16, где указанная лекарственная форма представляет собой саше.

30

18. Лекарственная форма по п. 1, содержащая:
множество бесшовных, практически сферических мягких желатиновых милликапсул, каждая из которых имеет диаметр приблизительно 4 мм и содержит свиной желатин типа А;

где лекарственная форма содержит в целом приблизительно 2000 мг композиции на основе полиненасыщенной свободной жирной кислоты (PUFA), приблизительно 900 мг желатиновой смеси и покрытие;

где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 вес. % до 60 вес. %; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 вес. % до 25 вес. %; и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 вес. % до 8 вес. % композиции на основе PUFA;

где покрытие изготовлено из 1,6 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 1,0 мг желтого оксида железа, 90 мг талька, 18 мг диоксида титана, 1,6 мг полисорбата 80, 52 мг сополимера этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1, смешанного с октадециловым эфиром полиэтиленгликоля и водой.

19. Способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по любому из предыдущих пунктов в количестве и в течение времени, достаточных для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

20. Способ лечения смешанной дислипидемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по любому из пп. 1-18 в количестве и в течение времени, достаточных для лечения смешанной дислипидемии.

21. Способ лечения кистозного фиброза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по любому из пп. 1-18 в количестве и в течение времени, достаточных для лечения кистозного фиброза, особенно у педиатрических пациентов.

22. Способ лечения NASH, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по любому из пп. 1-18 в количестве и в течение времени, достаточных для лечения NASH.

23. Способ лечения гиперлипопротеинемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, стандартной лекарственной формы по любому из пп. 1-18 в количестве и в течение времени, достаточных для лечения гиперлипопротеинемии.

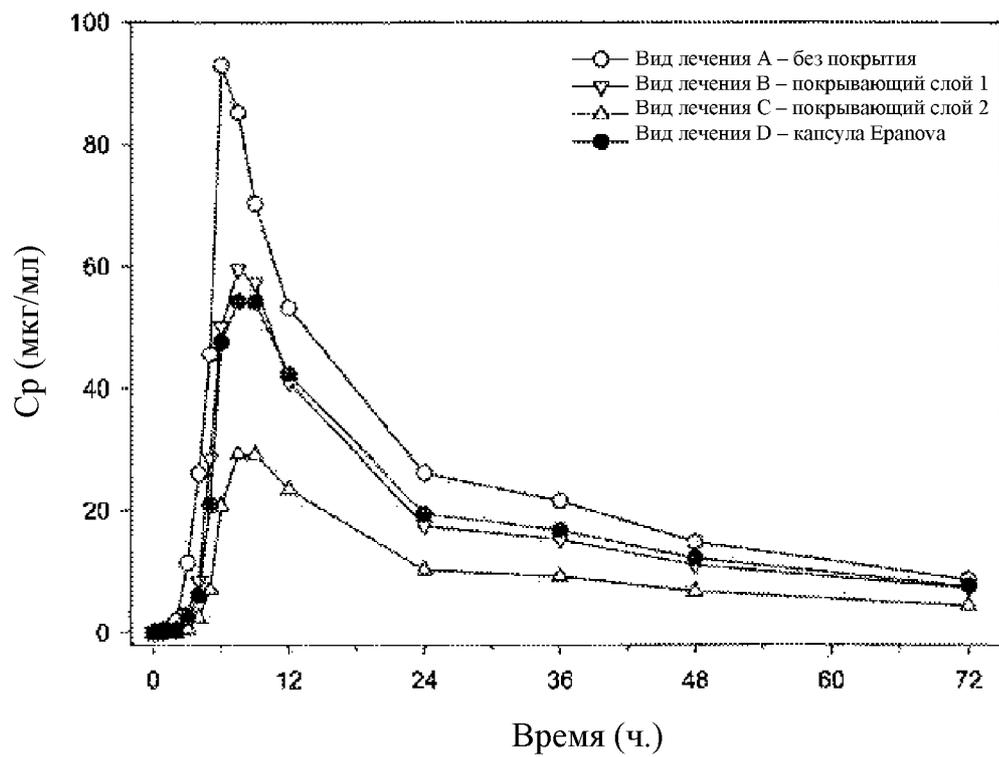
**Фигура 1**

КОМПОНЕНТЫ	ПРОЦЕСС	КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ПРОЦЕССА
- Omefas - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 1: Процесс получения	
	↓	
- Желатин - Глицерин - Раствор D-сорбита (70%) - Вода, очищенная - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 2: Процесс получения раствора желатина	
	↓	
Триглицерид средней цепи	→ СТАДИЯ 3: Процесс инкапсулирования	Вес наполнителя: 25,3±1,2 мг Вес оболочки: 45,6±2,7 мг
	↓	
	СТАДИЯ 4: Процесс хранения в	
	↓	
- Лецитин - Триглицерид средней цепи - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 5: Процесс удаления масла/высушивания	Прочность: ≥12N
	↓	
- Соевый лецитин - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 6: Процесс очистки	
	↓	

Фигура 2А

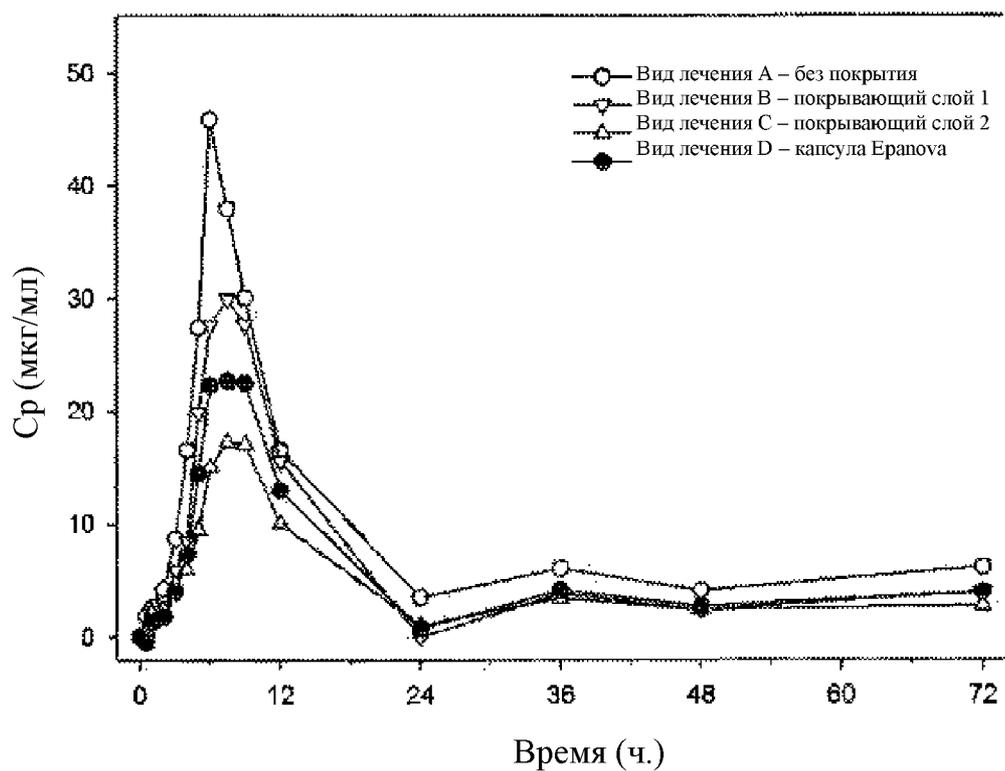
КОМПОНЕНТЫ	ПРОЦЕСС	КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ПРОЦЕССА
- Тальк - Диоксид титана - Желтый оксид железа - Карбоксиметилцеллюлоза натрия - Полисорбат 80 - Поли(этилакрилат, метилметакрилат) 2:1 - Вода, очищенная	→ СТАДИЯ 7: Покрывание капсул ↓	
- Тальк	→ СТАДИЯ 8: Конечное смешивание ↓	
	СТАДИЯ 9: Заполнение саше	Вес наполнителя: 3070±153 мг (капсулы с Omefas и покрывающим слоем 1) 3180±159 мг (капсулы с Omefas и покрывающим слоем 2)

Фигура 2В



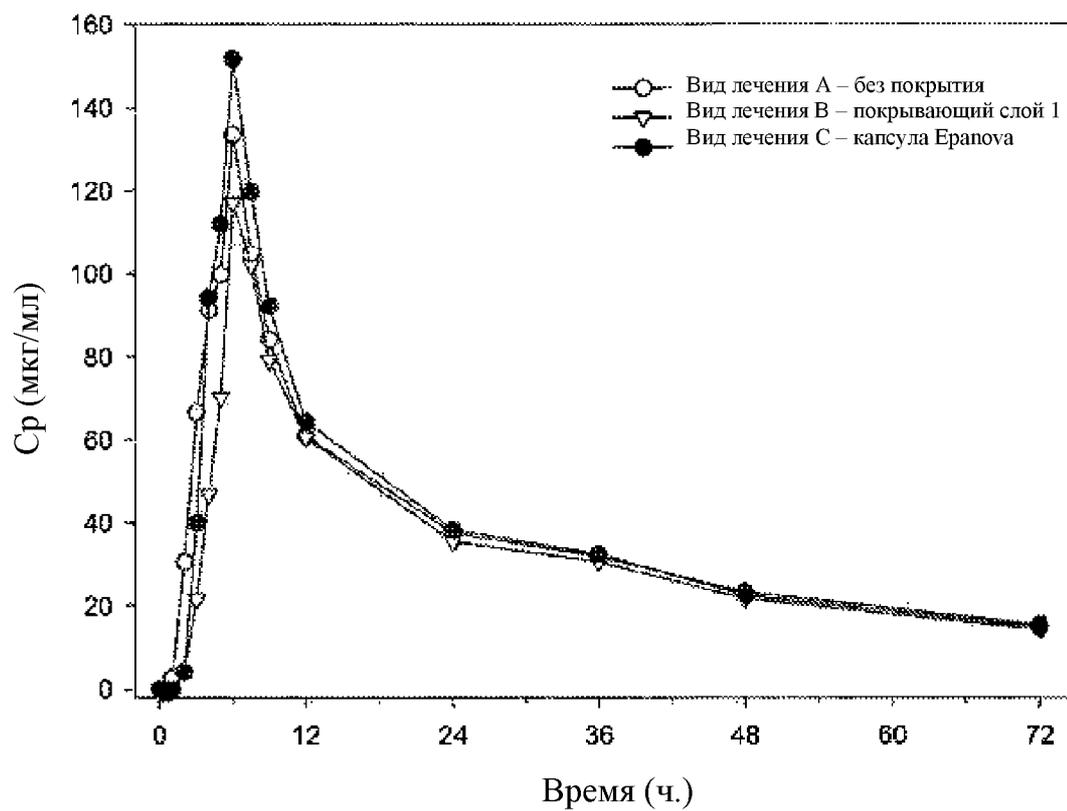
Часть А. ЕРА, кривые средних концентраций в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени, введение в условиях натошак

Фигура 3



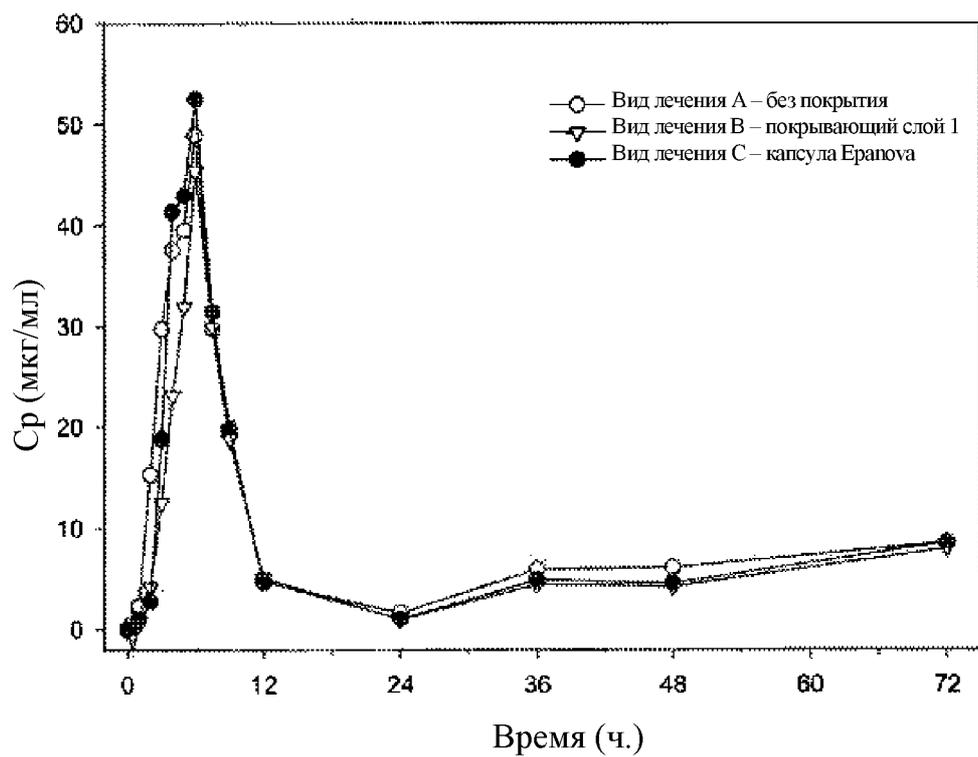
Часть А. ДНА, кривые средних концентраций в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени; введение в условиях натошак

Фигура 4



Кривые средних концентраций ЕРА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени, введение в условиях с питанием

Фигура 5



Кривые средних концентраций ДНА в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени, введение в условиях с питанием

Фигура 6