

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035377**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.03

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

(21) Номер заявки
201791766

(22) Дата подачи заявки
2016.02.19

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

(31) 15305278.2

(56) US-A1-20130209556
US-B2-8282961
US-B1-6893658
US-B2-8383678
US-A1-20140348930

(32) 2015.02.23

(33) EP

(43) 2018.03.30

(86) PCT/US2016/018571

(87) WO 2016/137825 2016.09.01

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОМТЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ИНК (US)**

(72) Изобретатель:
**Кубота Хиронори (JP), Рожо Этьенн
Тьерри Шарль (FR), Амеция Тору
(JP), Мейссоннир Жюльен 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 изобретении представлен фармацевтический состав в виде милликапсул, содержащий множество бесшовных милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), где композиция на основе PUFA содержит эйкозапентаеновую кислоту (EPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; докозагексаеновую кислоту (DHA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес.% и докозапентаеновую кислоту (DPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, где бесшовные милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А, и бесшовные милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр приблизительно 4 мм. Также предусмотрен способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, указанного фармацевтического состава в виде милликапсул в количестве и в течение времени, достаточных для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из тяжелой гипертриглицеридемии, смешанной дислипидемии, кистозного фиброза, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или гиперлипопротеинемии.

035377 B1

035377 B1

Предпосылки создания изобретения

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 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 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.

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 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.

Epanova® (омега-3 карбоновые кислоты) является еще одним одобренным 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 Epadel™ 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 Epanova®, можно составлять в милликапсулах и либо:

- a) имитировать профиль биодоступности Epanova® 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
- b) потенциально снизить дозу омега-3 жирных кислот, необходимую для достижения определенного влияния на липидный профиль, посредством применения милликапсул без покрытия.

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

Краткое описание изобретения

В данном документе предусмотрен фармацевтический состав в виде милликапсул, содержащий множество бесшовных милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), где композиция на основе PUFA содержит эйкозапентаеновую кислоту (EPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; докозагексаеновую кислоту (DHA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес.% и докозапентаеновую кислоту (DPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, где бесшовные милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А, и бесшовные милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр приблизительно 4 мм.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%.

В различных вариантах осуществления композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%; где по меньшей мере 90 вес.% полиненасыщенных жирных кислот в композиции представлено в форме свободной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2500 мг композиции на основе PUFA, предпочтительно содержит приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA.

В различных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит от приблизительно 40 до приблизительно 200 бесшовных милликапсул, предпочтительно содержит приблизительно 80 бесшовных милликапсул.

В некоторых вариантах осуществления бесшовные милликапсулы не имеют покрытия.

В различных вариантах осуществления бесшовные милликапсулы являются покрытыми, предпочтительно бесшовные милликапсулы являются покрытыми покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1.

В некоторых вариантах осуществления бесшовные милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1.

В некоторых вариантах осуществления бесшовные милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

В различных вариантах осуществления каждая милликапсула содержит от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг композиции на основе PUFA.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул представляет собой саше, пакет, "стик"-пакет или блистер в блистерной упаковке.

В некоторых вариантах осуществления саше представляет собой алюминиевое саше.

В различных вариантах осуществления желатин в фармацевтическом составе в виде милликапсул имеет 200 Блум +/-10%.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит в целом приблизительно 2000 мг композиции на основе полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), приблизительно 900 мг желатиновой смеси и покрытие; 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.

В данном документе также предусмотрен способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, указанного фармацевтического состава в виде милликапсул в количестве и в течение времени, достаточных для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из тяжелой гипертриглицеридемии, смешанной дислипидемии, кистозного фиброза, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или гиперлиппротеинемии.

Краткое описание графических материалов

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

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

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

На фиг. 4 показаны кривые средних концентраций DHA 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 EPA 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 DHA в плазме с поправкой на исходные данные относительно времени для четырех групп лечения из части В клинического исследования, описанного в примерах.

Подробное описание

Составы в виде милликапсул.

Милликапсулы.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические составы в виде милликапсул, которые содержат терапевтическую композицию на основе PUFA в капсуле. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы в виде милликапсул в данном документе содержат множество милликапсул.

В различных вариантах осуществления милликапсулы могут быть практически сферическими по форме и имеют диаметр приблизительно 4 мм.

Фармацевтические составы в виде милликапсул.

В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит от приблизительно 40 до приблизительно 200 милликапсул, например 80.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит от приблизительно 1500 мг до приблизительно 2500 мг, предпочтительно 2000 мг композиции на основе PUFA.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт фармацевтический состав в виде милликапсул, который содержит множество милликапсул и имеет общий вес от приблизительно 800 до приблизительно 5000 мг, например от приблизительно 1500 до приблизительно 4300 мг, например от приблизительно 2000 до приблизительно 3800 мг, например от приблизительно 2500 до приблизительно 3300 мг, например от приблизительно 2700 до приблизительно 3100 мг, например приблизительно 2900 мг плюс/минус приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит множество милликапсул и имеет общий вес приблизительно 2000, 2500, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3500 или 4000 мг плюс/минус приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг.

В различных вариантах осуществления раскрыт фармацевтический состав в виде милликапсул, который содержит множество милликапсул и имеет общий вес от приблизительно 400 до приблизительно 2500 мг, например от приблизительно 800 до приблизительно 2100 мг, например от приблизительно 1000 до приблизительно 1900 мг, например от приблизительно 1200 до приблизительно 1700 мг, например от приблизительно 1300 до приблизительно 1600 мг, например приблизительно 1450 мг плюс/минус приблизительно 50, 100, 150 или 200 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул содержит множество милликапсул и имеет общий вес приблизительно 1000, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700 или 2000 мг плюс/минус приблизительно 25, 50, 100 или 150 мг.

Наборы для введения доз.

В другом аспекте множество фармацевтических составов в виде милликапсул, описанных выше, могут быть упакованы вместе в набор для введения дозы, чтобы повысить простоту применения и соблюдение пациентом предписаний.

В определенных вариантах осуществления несколько фармацевтических составов в виде милликапсул 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, 60 или 90 дней введения дозы. Таким образом, в выбранных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтических составов в виде милликапсул.

В различных вариантах осуществления множество фармацевтических составов в виде милликапсул 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.

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

Милликапсула содержит свиной желатин типа А. Источниками коллагена для получения желатина типа А являются без ограничения коровы, свиньи и рыба.

В некоторых вариантах осуществления желатин имеет 200 Блюм +/-10%.

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 раскрыта милликапсула, которая 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, дибutilсебацината, 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 другом 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 плюс/минус 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 плюс/минус приблизительно 1, 2, 3, 4 или 5 мг, в частности приблизительно 45 мг плюс/минус приблизительно 1, 2, 3 или 4 мг.

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" 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, 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 amb II или Opadry II соответственно (оба поставляются Colorcon™).

В определенных вариантах осуществления покрытых милликапсул покрытие позволяет высвободить композицию на основе PUF A зависимым от времени образом. В определенных вариантах осуществления, когда милликапсулы покрыты 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 мин, как определено с использованием устройства II для определения скорости растворе-

ния 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 более 70% композиции на основе PUFA высвобождается через 360 мин. 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 мин, 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 мин. 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 мин, например в течение 5 мин, например за 4 мин 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 мин. 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 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 мешках (например, условия, используемые в исследованиях, описанных в примере 4 данного документа ниже).

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 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 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.

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 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. Простой эфир целлюлозы можно выбрать из алкилцеллюлоз (таких как метилцеллюлоза и этилцеллюлоза), гидроксилалкилцеллюлоз (таких как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза),

карбоксилкилцеллюлоз (таких как карбоксиметилцеллюлоза и карбоксиэтилцеллюлоза), солей металлов карбоксилкилцеллюлоз (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 весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1. В других вариантах осуществления милликапсула характеризуется весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

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.

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 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).

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 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 раскрыт 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 раскрыт 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).

Композиции на основе PUFA.

В определенных вариантах осуществления в данном документе предусмотрены фармацевтические составы в виде милликапсул, которые содержат терапевтическую композицию на основе PUFA в капсуле. Композиция на основе 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 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 цервоновая кислота) и докозапентаеновую кислоту (C22:5 n-3) ("DPA", также известную как клупанононовая кислота), каждую, по существу, в форме свободной кисло-

ты.

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 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 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 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 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 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 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 от приблизительно 50 до приблизительно 60 вес.%.

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

В различных вариантах осуществления композиции на основе PUFA содержит DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от приблизительно 1 до приблизительно 8 вес.%.

В конкретных вариантах осуществления композиции на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%. В конкретных вариантах осуществления композиции на основе PUFA является такой, которая применяется в Epanova® или его генерической форме. В дополнительных вариантах осуществления композиции на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, где по меньшей мере 90 вес.% 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 композиции 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 композиции на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA и мороктовую кислоту, каждую, по существу, в форме свободной кислоты. В различных вариантах осуществления композиции на основе PUFA содержит EPA, DHA, DPA, мороктовую кислоту и генэйкозапентаеновую кислоту, каждую, по существу, в форме свободной кислоты. В специфических вариантах осуществления композиции 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 композиции 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 α -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 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), γ -линоленовой кислоты (C18:3 n-6), эйкозадиеновой кислоты (C20:2 n-6), дигомо- γ -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 линолевую кислоту (C18:2 n-6), γ -линоленовую кислоту (C18:3 n-6), эйкозадиеновую кислоту (C20:2 n-6), дигомо- γ -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), γ -линоленовой кислоты (C18:3 n-6), эйкозадиеновой кислоты (C20:2 n-6), дигомо- γ -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.%.

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 антиоксидант представляет собой бутилированный гидроксианизол (BHA). В некоторых вариантах осуществления антиоксидант представляет собой α -токоферол.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Epanova®. Подходящие примеры композиций на основе PUFA, которые можно применять с фармацевтическими составами в виде милликапсул 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, описанных выше, следует понимать, что покрытие, если оно присутствует, находится на внешней поверхности милликапсулы и наносится на желатиновый слой.

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, 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, 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 документе, будут изго-

товлены 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 глицеридов при хранении.

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

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что милликапсулы, покрытые или непокрытые, показывают значительно меньшее образование глицеридов при длительном хранении, чем капсулы Erapova® 1 г, что должно привести к значительному увеличению срока хранения в этом отношении (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 Erapova® 1 г относительно образования глицеридов, описаны в примерах ниже в данном документе.

В других вариантах осуществления фармацевтические составы в виде милликапсул проявляют большую стабильность и имеют более длительный срок хранения, чем эталонная стандартная лекарственная форма с одной капсулой, такая как одобренная FDA США для Erapova®.

В других вариантах осуществления фармацевтические составы в виде милликапсул проявляют большую стабильность в отношении образования глицеридов, чем эталонная стандартная лекарственная форма с одной капсулой, такая как одобренная FDA США для Erapova®.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

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

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 25 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус 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 менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, содержащей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12

месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус приблизительно 5 или 10% композиции на основе PUFA, включающей EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

В конкретных вариантах осуществления предусмотрена практически сферическая мягкая милликапсула со свиным желатином с общим диаметром приблизительно 4 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 плюс/минус 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 менее 1,8% а/а, например менее 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 Блюм +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг плюс/минус 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 до 60 вес. %, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес. %; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 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 Блюм +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 23 мг плюс/минус 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 до 60 вес.%, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 25 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 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 Блюм +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 25 мг плюс/минус 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 Erapova® или его генерической форме; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 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 Блюм +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5 вес.% покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); где милликапсула содержит приблизительно 25 мг плюс/минус 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 до 60 вес.%, ДНА, по существу, в форме свободной кислоты в коли-

ридов 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 +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5 вес.% покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 23 мг плюс/минус 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 до 60 вес.%, DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 25 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 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 +/-10%, где милликапсула является практически сферической по форме с диаметром приблизительно 4 мм; где милликапсула содержит приблизительно 5 вес.% покрытия, содержащего сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1 (такой как Eudragit® NM 30D); и где милликапсула содержит приблизительно 25 мг плюс/минус 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; и где менее чем приблизительно 2% а/а, например менее 1,8% а/а, например менее 1,5% а/а глицеридов образуется после хранения милликапсулы при 25°C/60% относительной влажности в течение 12 месяцев.

Способы лечения.

В другом аспекте предусмотрен способ лечения, в котором применяется фармацевтический состав в виде милликапсул, представленный в данном документе.

Лечение тяжелой гипертриглицеридемии (более 500 мг/дл).

В первой серии вариантов осуществления лечения предусмотрен способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

Способ включает пероральное введение фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного выше, пациенту, имеющему до лечения уровни триглицеридов в сыворотке или плазме больше или равно 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 одного или в виде нескольких фармацевтических составов, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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

приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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.

В серии вариантов осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней ДРА в плазме по меньшей мере приблизительно на 110, 120%, даже по меньшей мере приблизительно на 125% выше уровней до лечения.

В серии вариантов осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней АА в плазме по меньшей мере приблизительно на 50, 55, 60, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70, 75, 80, 85, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в течение по меньшей мере 30 дней. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в течение по меньшей мере 60 дней. В конкретных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в течение по меньшей мере 90, 120, 180, 240 дней или по меньшей мере 360 дней. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в течение неопределенного периода времени.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят ежедневно. В других вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят через день.

В конкретных вариантах осуществления ежедневную дозу фармацевтического состава в виде милликапсул вводят в виде однократной суточной дозы. В других вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят с пищей. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят с пищей с низким содержанием жира. В других вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят без пищи. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят натощак.

Лечение гипертриглицеридемии (200-500 мг/дл).

В другой серии вариантов осуществления лечения предусмотрен способ лечения пациентов, у которых уровни триглицеридов в сыворотке или плазме до лечения составляют от приблизительно 200 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 фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного выше.

Способ включает пероральное введение эффективного количества статина и последующее введение

фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в данном документе, перорально в количестве и в течение времени, достаточных для снижения уровней триглицеридов в сыворотке или плазме ниже уровней, измеренных до лечения фармацевтическим составом в виде милликапсул, описанным в данном документе. Нет необходимости вводить фармацевтический состав в виде милликапсул и статинов 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, достаточных для 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DHA 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.

В серии вариантов осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DPA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DPA 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней AA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50, 55, 60, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70, 75, 80, 85, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 или 100 мкг/мл.

В различных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для

обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 1 г на день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 3 г/день. В конкретных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 4 г/день. В типичных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 раскрыты способы увеличения соотношения EPA:AA без учета уровней триглицеридов в плазме пациента до лечения. Способы включают введение фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтического состава в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DHA 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.

В серии вариантов осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DPA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50% выше уровней до лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для повышения уровней DPA 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве и в течение времени, эффективных для снижения уровней AA в плазме по меньшей мере приблизительно на 50, 55, 60, 65 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 70, 75, 80, 85, 90 мкг/мл, даже по меньшей мере приблизительно на 95 или 100 мкг/мл.

В различных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят в количестве по меньшей мере приблизительно 1 г на день. В некоторых вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 3 г/день. В конкретных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве по меньшей мере приблизительно 4 г/день. В типичных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул вводят для обеспечения композиции на основе PUFA в количестве приблизительно 2 г/день. В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 раскрыты способы снижения уровней АроСIII в сыворотке или плазме пациента без учета уровней триглицеридов в плазме пациента до лечения. Способы включают введение фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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 раскрыты 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 фармацевтического состава в виде милликапсул, например, в профилактическом режиме дозирования фармацевтического состава в виде милликапсул.

В другом аспекте описанный в данном документе фармацевтический состав в виде милликапсул применяют для лечения других нарушений, включая одно или несколько из неалкогольного стеатогепатита (NASH), гиперлиппротеинемии, включая без ограничения гиперлиппротеинемии типа III и метаболический синдром. В другом аспекте описанный в данном документе фармацевтический состав в виде милликапсул применяют для лечения атерогенной/диабетической/смешанной дислипидемии.

В определенных вариантах осуществления фармацевтический состав в виде милликапсул 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 фармацевтический состав в виде милликапсул 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.

Фармацевтический состав в виде милликапсул, описанный в данном документе, также может быть пригоден для снижения уровней триглицеридов у пациентов с генетической предрасположенностью к повышенным уровням триглицеридов. Одним из примеров такого генетического состояния является семейная хиломикронемия.

Фармацевтический состав в виде милликапсул можно вводить для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) в педиатрических группах, таких как группы в возрастных диапазонах, описанных выше, или у взрослых.

Фармацевтический состав в виде милликапсул 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). В одном аспекте фармацевтический состав в виде милликапсул можно применять для лечения кистозного фиброза у пациентов, которые также имеют экзокринную недостаточность поджелудочной железы.

Фармацевтический состав в виде милликапсул можно вводить для лечения черепно-мозговой травмы в педиатрических группах, таких как группы в возрастных 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 фармацевтический состав в виде милликапсул применяют для снижения устойчивости к ингибиторам агрегации тромбоцитов, таким как Plavix, включая применение в способах, описанных в заявке на патент США № 13/620312, раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные способы лечения и диагностики с применением фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в данном документе, можно найти в предварительной заявке на патент США № 62/069651, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения тяжелой гипертриглицеридемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения тяжелой гипертриглицеридемии.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения смешанной дислипидемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения смешанной дислипидемии.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения кистозного фиброза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного 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 одном аспекте предусмотрен способ лечения NASH, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения NASH.

В одном аспекте предусмотрен способ лечения гиперлиппротеинемии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного в любом из вариантов осуществления или аспектов в данном документе, в количестве и в течение времени, достаточных для лечения гиперлиппротеинемии.

Способы изготовления.

В еще одном аспекте раскрыты способы изготовления фармацевтического состава в виде милликапсул, описанного выше.

Изготовление милликапсул без покрытия.

Как обсуждалось выше, в некоторых вариантах осуществления милликапсулы, применяемые в фармацевтическом составе в виде милликапсул, не имеют покрытия. На фиг. 1 представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления фармацевтического состава в виде милликапсул, содержащего желатиновые милликапсулы без покрытия, согласно конкретному варианту осуществления. 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 милликапсулы распределяют на единичные дозы и помещают в индивидуальную упаковку (например, саше, пакеты, "стик"-пакеты или блистеры).

Изготовление покрытых милликапсул.

Как обсуждалось выше, в определенных вариантах осуществления милликапсулы, применяемые в фармацевтическом составе в виде милликапсул, являются покрытыми. На фиг. 2A-2B представлена иллюстративная блок-схема способа изготовления фармацевтического состава в виде милликапсул, содержащего покрытые желатиновые милликапсулы, согласно конкретному варианту осуществления. 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 рас-

творе 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 фармацевтических составов в виде милликапсул, 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 фармацевтические составы в виде милликапсул, содержащие множество милликапсул, демонстрируют повышенную биодоступность композиции на основе PUFA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов 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 фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют, по существу, сходную биодоступность композиции на основе PUFA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов 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 Epanova®.

Биодоступность EPA.

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Epanova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют повышенную биодоступность EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов 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, один или несколько фармацевтических составов 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 один или несколько фармацевтических составов 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 Epanova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют, по существу, сходную биодоступность EPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов 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, один или несколько фармацевтических составов 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 один или несколько фармацевтических составов 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 DNA.

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Epanova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют повышенную биодоступность DNA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать до 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 35, 50, 75 или 100% повышения биодоступности DNA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

Например, один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать до 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 35, 50, 75 или 100% повышения AUC (например, AUC_t или AUC_{∞}) для DNA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В другом при-

мере один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать до 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 35, 50, 75 или 100% повышения C_{\max} для ДНА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

В некоторых вариантах осуществления, где композицию на основе PUFA выбирают из той, которая применяется в Erapova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют, по существу, сходную биодоступность ДНА относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность 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.

Например, один или несколько фармацевтических составов 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 один или несколько фармацевтических составов 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 DPA.

В некоторых вариантах осуществления, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Erapova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют повышенную биодоступность DPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать до 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 35, 50, 75 или 100% повышения биодоступности DPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой.

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

В некоторых вариантах осуществления, где композиция на основе PUFA является такой, которая применяется в Erapova®, фармацевтические составы в виде милликапсул демонстрируют, по существу, сходную биодоступность DPA относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. Например, один или несколько фармацевтических составов в виде милликапсул могут демонстрировать биодоступность 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.

Например, один или несколько фармацевтических составов 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 один или несколько фармацевтических составов 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.

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

Например, в некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы в виде милликапсул имеют более высокий 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 фармацевтические составы в виде милликапсул имеют сходный показатель в тестах на вкус или запах относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические составы в виде милликапсул имеют несколько худший показатель в тестах на вкус или запах относительно эталонной стандартной лекарственной формы с одной капсулой. В 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 фармацевтические составы в виде 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 но-

са) 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.

Примеры

Пример 1. Фармацевтические составы в виде милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA Epanova®.

Получали фармацевтические составы трех различных типов (А, В и С), каждый из которых содержал 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. Фармацевтический состав А не имел покрытия, тогда как фармацевтические составы в виде милликапсул В и С были покрытыми. Каждый фармацевтический состав отдельно упаковали в саше, изготовленный из алюминиевой пластины. В табл. 1 перечислены композиции каждого из полученных фармацевтических составов:

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 Блом) 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 надобности	По мере надобности	Растворитель
Конечная смесь				
Тальк	NA	3,1	3,2	Вещество против спекания
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 фармацевтического состава в виде милликапсул, содержащих композицию на основе PUFA Epanova®. Способ изготовления фармацевтических составов в виде милликапсул без покрытия.

На фиг. 1 представлена блок-схема способа изготовления фармацевтических составов в виде милликапсул, 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 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.

Способ изготовления фармацевтических составов со множеством покрытых милликапсул.

На фиг. 2А-2В представлена блок-схема способа изготовления фармацевтических составов, содержащих покрытые желатиновые милликапсулы, 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 высушивали.

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

Стадия 7. Покрытие 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. Покрытые 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 ДНА, поставляемых в фармацевтических составах 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 (РК) 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 РК-профили EPA и ДНА 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}.

Вторичные параметры РК: AUC_{последняя}, C₀, t_{max}, t_{1/2}, λ_Z, λ_Z.

Дополнительные параметры РК для диагностических целей: интервал λ_Z, λ_Z, N, Rsq adj, %AUC_{экстра-полированной}.

AUC₍₀₋₇₂₎ и C_{max}, а также C₀ для EPA и DHA также будут оцениваться на основе нескорректированных концентраций в плазме.

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.

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 A, B и C "Omefas" или "омега-3-карбоновых кислот") относительно капсул Erapova® 1000 мг в условиях натощак.

Субъекты получат однократную дозу каждого вида лечения в четырех случаях соответственно

Вид лечения A	Капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав A)	2 x 2 г
Вид лечения B	Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав B)	2 x 2 г
Вид лечения C	Покрытые капсулы с омега-3-карбоновыми кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав C)	2 x 2 г
Вид лечения D	Капсулы Erapova® 1000 мг (эталонный состав)	4 x 1 г

Субъектов рандомизируют согласно дизайну Уильямса с 4 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 ч 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 ч. Потребление пищи можно возобновить через 4 ч 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 и 4 ч 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 A и B или C "Omefas" или "омега-3-карбоновых кислот") относительно капсул Erapova® 1000 мг в условиях с питанием.

Субъекты получат однократную дозу каждого вида лечения в трех случаях соответственно

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

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

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 ч после введе-

ния дозы; выписку утром 4-го дня и заключительный предусмотренный исследованием визит для последующего наблюдения оценки безопасности в течение 10-14 дней после последнего введения 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 мин после начала приема высококалорийного завтрака 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 и 4 ч 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 Erapova® 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 Erapova® 1000 мг (эталонный состав)</p> <p>Капсулы Erapova® 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:	Капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг без покрытия (тестовый состав А)	2 г
	Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 1 (тестовый состав В)	2 г
	Покрытые капсулы с омега-3-карбонowymi кислотами 2000 мг с покрывающим слоем 2 (тестовый состав С)	2 г
	Капсулы Erapova® 1000 мг (эталонный состав)	1 г
Доза:	4 г омега-3-карбонowych 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 DHA в плазме будут собирать для каждого периода лечения: 3 образца до введения дозы (-12, -1 и 0 ч; 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 ч (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 DHA с использованием утвержденного анализа.

Анализ фармакокинетических данных.

Популяция, подлежащая анализу РК, 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 РК (например, субъект со рвотой, введение неправильной дозы, прием запрещенных сопутствующих лекарственных препаратов).

РК-параметры в плазме будут вычислять с использованием исходных вычитаемых концентраций EPA и DHA. $AUC_{(0-72)}$ и C_{max} , а также C_0 для EPA и DHA 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.

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 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 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 РК, будут включены в списки данных, но не в сводные данные или статистический анализ.

Результаты.

Часть А.

Мягкие желатиновые капсулы Epanova 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 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 плюс DHA, общие 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 DHA 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 А - милликапсулы без покрытия, $T_{max}=6$ ч.

Вид лечения В - покрывающий слой 1, $T_{max}=7,5$ ч.

Вид лечения С - покрывающий слой 2, $T_{max}=9,0$ ч.

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

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.

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

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

Вид лечения В - покрывающий слой 1.

Вид лечения С - покрывающий слой 2.

Вид лечения D - эталонная капсула.

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, PK=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- значени е	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, PK=C_{max} (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)				

	N	Соотношения (90% CI)	P- значени 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
C 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 лечения D), поэтому их использовали в качестве покрытого состава в части В данного исследования.

Часть В.

На фиг. 5 и 6 показаны концентрации ЕРА и ДНА с течением времени для части В данного исследования.

Вид лечения А. Бесшовные капсулы без покрытия (саше).

Вид лечения В. Покрываемые (№ 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 ДРА

	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		

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 ч после введения дозы и через 4 ч после введения дозы.

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, получивших эталонную монокапсулу, сообщили о рыбном вкусе через 1 ч, но это количество увеличилось до 14/37 к 4 ч.

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 Еранова (вид лечения D).

Во-вторых, вид лечения А, милликапсулы без покрытия, давал удивительно высокую С_{max} и, следовательно, более высокую абсорбцию омега-3 жирных кислот в кровоток. 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 желудочно-кишечных побочных эффектов) и другие экономические и социальные преимущества (снижение стоимости, сокращение количества рыбы, пой-

манной 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

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 (% а/а)*	3 месяца (% а/а)	6 месяцев (% а/а)	9 месяцев (% а/а)	12 месяцев (% а/а)
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

* - % а/а представляет собой процент площади на хроматограмме GC.

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

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 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. Фармацевтический состав в виде милликапсул, содержащий множество бесшовных милликапсул, содержащих композицию на основе полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), где композиция на основе PUFA содержит эйкозапентаеновую кислоту (EPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; докозагексаеновую кислоту (DHA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 15 до 25 вес.% и докозапентаеновую кислоту (DPA), по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес.%, где бесшовные милликапсулы представляют собой мягкие желатиновые капсулы, содержащие свиной желатин типа А, и бесшовные милликапсулы являются практически сферическими по форме и имеют диаметр приблизительно 4 мм.

2. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.1, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес.% и DPA, по существу, в форме свободной ки-

слоты в количестве от 1 до 8 вес. %.

3. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.1 или 2, где композиция на основе PUFA содержит EPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 50 до 60 вес.%; DHA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 17 до 23 вес. % и DPA, по существу, в форме свободной кислоты в количестве от 1 до 8 вес. %; где по меньшей мере 90 вес. % полиненасыщенных жирных кислот в композиции представлено в форме свободной кислоты.

4. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из пп.1-3, содержащий от приблизительно 1500 до приблизительно 2500 мг композиции на основе PUFA, предпочтительно содержащий приблизительно 2000 мг композиции на основе PUFA.

5. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из предыдущих пунктов, содержащий от приблизительно 40 до приблизительно 200 бесшовных милликапсул, предпочтительно содержащий приблизительно 80 бесшовных милликапсул.

6. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из предыдущих пунктов, где бесшовные милликапсулы не имеют покрытия.

7. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из пп.1-5, где бесшовные милликапсулы являются покрытыми, предпочтительно где бесшовные милликапсулы являются покрытыми покрытием, содержащим сополимер этилакрилата и метилметакрилата при соотношении 2:1.

8. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.7, где бесшовные милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 10:1 до приблизительно 25:1.

9. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.7, где бесшовные милликапсулы характеризуются весовым соотношением композиции на основе PUFA и покрытия от приблизительно 25:1 до приблизительно 50:1.

10. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из предыдущих пунктов, где каждая милликапсула содержит от приблизительно 15 до приблизительно 50 мг композиции на основе PUFA.

11. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из пп.1-10, где указанный состав представляет собой саше, пакет, "стик"-пакет или блистер в блистерной упаковке.

12. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.11, где саше представляет собой алюминиевое саше.

13. Фармацевтический состав в виде милликапсул по любому из предыдущих пунктов, где желатин имеет 200 Блум +/-10%.

14. Фармацевтический состав в виде милликапсул по п.1, содержащий в целом приблизительно 2000 мг композиции на основе полиненасыщенной жирной кислоты (PUFA), приблизительно 900 мг желатиновой смеси и покрытие;

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.

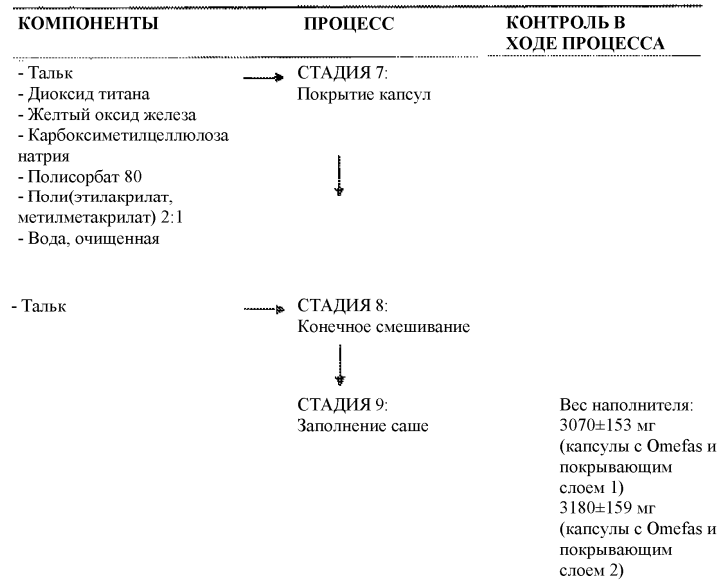
15. Способ лечения заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава в виде милликапсул по любому из предыдущих пунктов в количестве и в течение времени, достаточных для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из тяжелой гипертриглицеридемии, смешанной дислипидемии, кистозного фиброза, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или гиперлипопротеинемии.

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	
	↓	
	СТАДИЯ 7: Заполнение саше	Вес наполнителя: 2900±145 мг

Фиг. 1

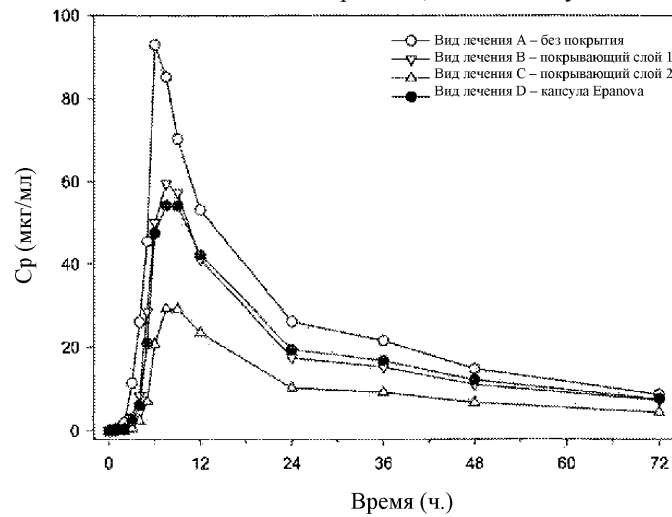
КОМПОНЕНТЫ	ПРОЦЕСС	КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ПРОЦЕССА
- Omefas - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 1: Процесс получения	
	↓	
- Желатин - Глицерин - Раствор D-сорбита (70%) - Вода, очищенная - Этанол, безводный	→ СТАДИЯ 2: Процесс получения раствора желатина	
	↓	
Триглицерид средней цепи	→ СТАДИЯ 3: Процесс инкапсулирования	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	
	↓	

Фиг. 2А



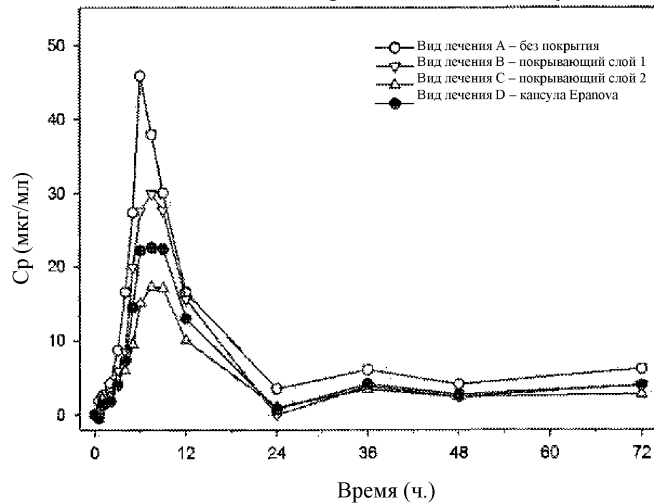
Фиг. 2В

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



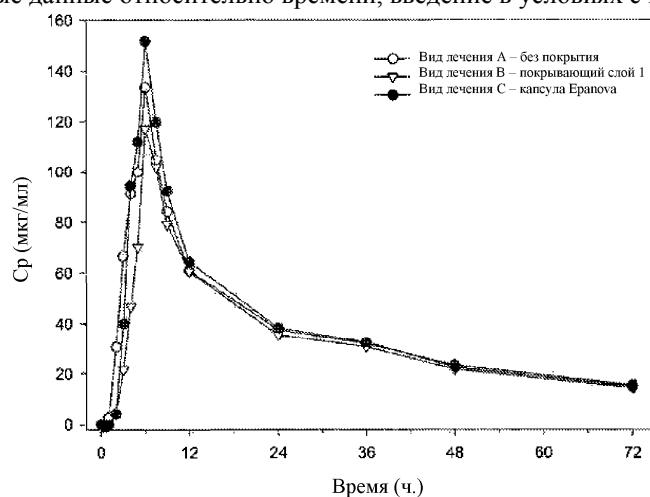
Фиг. 3

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



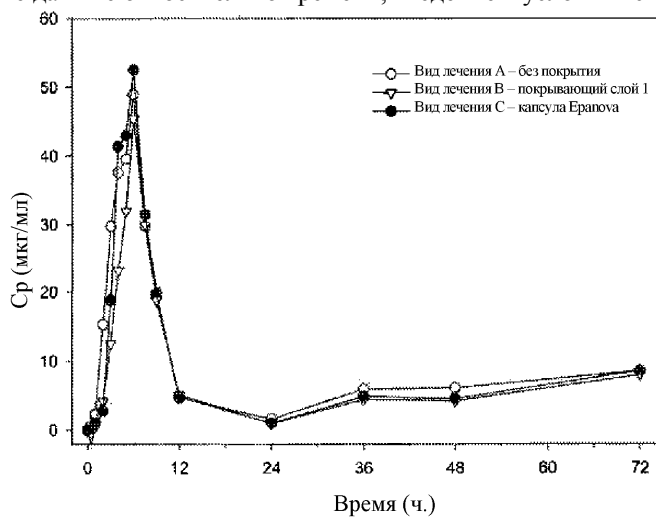
Фиг. 4

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



Фиг. 5

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



Фиг. 6



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2