



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/198 (2021.05); A61P 1/16 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2017137643, 19.04.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.04.2016

Дата регистрации:
22.09.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.04.2015 US 62/150,238;
21.04.2015 US 62/150,676;
28.08.2015 US 62/211,619;
13.11.2015 US 62/255,300;
08.01.2016 US 62/276,754

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2019 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 22.09.2021 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.11.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2016/028298 (19.04.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/172112 (27.10.2016)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

**РУТТИМАНН Кеннет (US),
КОФФИН Марк (US),
БЕРНШТАЙН Джеймс (US),
ГУДСАН Гари (US),
ВАН Лорен (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ОСЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: AU 2014250643 A1, 2014.11.06. WO
2010144498 A2, 2010.12.16. WO 2010115055 A1,
07.10.2010. WO 2012048043 A1, 12.04.2012.
**АЛЕКСЕЕВ К.В. и др.
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА В
ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С
МОДИФИЦИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ФАРМАЦИЯ, 2009,
6, стр. 49-56, Москва, Издательский дом
"Русский врач". ЕА 011716 В1, 2009.04.28. И. М.
Перцев. (см. прод.)**

(54) СОСТАВЫ L-ОРНИТИН ФЕНИЛАЦЕТАТА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к применению пероральных составов L-орнитин фенилацетата. Указанные пероральные составы обеспечивают альтернативный путь введения, отличающийся от стандартного внутривенного введения L-орнитин фенилацетата для лечения гипераммониемии у пациентов с различными

острыми и хроническими заболеваниями и расстройствами печени, например с острой печеночной недостаточностью, циррозом печени, декомпенсацией печени, портальной гипертензией, печеночной энцефалопатией, или у пациентов с нарушениями цикла мочевины. 2 н. и 26 з.п. ф-лы, 5 пр., 3 табл., 9 ил.

(56) (продолжение):

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВ, т.1, 1999, стр.253-254, Харьков, Издательство УкрФА. Maria Jover-Cobos. Ornithine phenylacetate revisited, METABOLIC BRAIN

R U 2 7 5 5 9 0 4 C 2

R U 2 7 5 5 9 0 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/198 (2021.05); A61P 1/16 (2021.05)(21)(22) Application: **2017137643, 19.04.2016**(24) Effective date for property rights:
19.04.2016Registration date:
22.09.2021

Priority:

(30) Convention priority:
20.04.2015 US 62/150,238;
21.04.2015 US 62/150,676;
28.08.2015 US 62/211,619;
13.11.2015 US 62/255,300;
08.01.2016 US 62/276,754(43) Application published: **20.05.2019 Bull. № 14**(45) Date of publication: **22.09.2021 Bull. № 27**(85) Commencement of national phase: **20.11.2017**(86) PCT application:
US 2016/028298 (19.04.2016)(87) PCT publication:
WO 2016/172112 (27.10.2016)Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

RUTTIMANN Kennet (US),
KOFFIN Mark (US),
BERNSHTAJN Dzhejms (US),
GUFSAN Gari (US),
VAN Loren (US)

(73) Proprietor(s):

OSERA TEPAPYUTIKS, INK. (US)(54) **COMPOSITIONS OF L-ORNITHINE PHENYL ACETATE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to the use of oral compounds of L-ornithine phenyl acetate.

EFFECT: specified oral compounds provide an alternative way of injection, different from the standard intravenous injection of L-ornithine phenyl acetate for the treatment of hyperammonemia in patients with

various acute and chronic liver diseases and disorders, for example, with acute hepatic insufficiency, cirrhosis of the liver, liver decompensation, portal hypertension, hepatic encephalopathy, or in patients with urea cycle disorders.

28 cl, 5 ex, 3 tbl, 9 dwg

RU 2 755 904 C2

RU 2 755 904 C2

ВКЛЮЧЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ЗАЯВОК НА ПАТЕНТ ПРИ ПОМОЩИ ССЫЛКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №62/150238, поданной 20 апреля 2015; предварительной заявки на патент США №62/150676, поданной 21 апреля 2015; предварительной заявки на патент США №62/211619, поданной 28 августа 2015; предварительной заявки на патент США №62/255300, поданной 13 ноября 2015; и предварительной заявки на патент США №62/276754, поданной 8 января 2016; полное содержание каждой из которых включено в данное описание посредством ссылки.

10 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим пероральные составы L-орнитин фенилацетата и способам введения и применения для лечения гипераммониемии у пациентов, имеющих различные острые и хронические заболевания и расстройства печени, например, острую печеночную недостаточность, цирроз печени, декомпенсацию печени, портальную гипертензию, печеночную энцефалопатию или у пациентов с нарушениями цикла мочевины.

[0003] Хроническое заболевание печени характеризуется постепенным разрушением ткани печени с течением времени, в результате чего здоровые и регенерирующие ткани печени медленно замещаются рубцовой и некротической тканью. Это заболевание известно как цирроз печени. Нормальная функция печени ухудшается, и рубцовая ткань постепенно уменьшает кровоток через печень. По мере того, как теряется нормальная регенерирующаяся ткань печени, теряется способность печени эффективно обрабатывать питательные вещества, гормоны, лекарственные вещества и токсины. Это может привести к появлению таких симптомов, как аномальный клиренс белков, поглощаемых через кишечный тракт, что приводит к накоплению аммиака; аномальная экскреция, приводящая к накоплению билирубина в крови, вызывающему желтуху; увеличение синусоидального давления, приводящее к накоплению жидкости в брюшной полости (асцит); и портальная гипертензия (и портосистемное шунтирование), где поврежденная ткань печени выступает в качестве барьера для кровотока, что приводит к увеличению портального артериального давления и варикозному расширению вен пищевода.

[0004] Пациенты с хроническим заболеванием печени могут находиться в достаточно стабильном клиническом состоянии и иметь небольшое количество симптомов или не иметь их совсем. Однако у таких пациентов существует риск резкого ухудшения их состояния, что может привести к обострению хронической печеночной недостаточности. Этот переход из «компенсированного» состояния, когда печень может функционировать, хотя и на пониженном уровне, в «декомпенсированное» состояние, когда функция печени не осуществляется, связан с влиянием провоцирующих событий. Провоцирующие события, связанные с хроническим заболеванием печени, включают желудочно-кишечные кровотечения, инфекцию (сепсис), тромбоз воротной вены и обезвоживание.

[0005] Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является частым осложнением декомпенсированного цирроза; она оказывает значительное негативное влияние на выживание даже после трансплантации печени и связана с необратимым ухудшением когнитивной функции. По оценкам, 60-70% субъектов с циррозом имеют по меньшей мере легкие признаки нейрокогнитивных нарушений, а у госпитализированных субъектов ПЭ является основным диагнозом. Выраженная ПЭ имеет распространенность около 30% у субъектов с циррозом и является причиной примерно 150000 госпитализаций в Соединенных Штатах ежегодно.

[0006] Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплексное

психоневрологическое расстройство, которое возникает в различных клинических ситуациях, такие как острое или хроническое заболевание печени и спонтанное портосистемное венозное шунтирование. На ранних стадиях печеночной энцефалопатии происходят тонкие психические изменения, такие как плохая концентрация, путаница и дезориентация. В тяжелых случаях печеночная энцефалопатия может приводить к оцепенению, коме, набуханию головного мозга (отеку мозга) и смерти. В случае пациентов, у которых ПЭ развивается в результате хронического заболевания печени, начало ПЭ часто является результатом клинически провоцирующего события, такого как желудочно-кишечное кровотечение, сепсис (инфекция), тромбоз воротной вены или обезвоживание.

[0007] Желудочно-кишечное кровотечение и портосистемное шунтирование позволяют токсичным веществам, которые обычно метаболизируются в печени, попадать в обход печени в системный кровоток, пересечь гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое или косвенное нейротоксическое действие на центральную нервную систему. Считается, что накопление аммиака играет важную роль в развитии печеночной энцефалопатии и мультиорганной недостаточности (респираторная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность). В дополнение к аммиаку, развивающийся вскоре после желудочно-кишечного кровотечения сепсис (или бактериальный перитонит), также, вероятно, будет представлять собой фактор, влияющий на печеночную энцефалопатию.

[0008] Декомпенсация печени затем может привести к мультиорганной недостаточности и печеночной энцефалопатии. На ранних стадиях печеночной энцефалопатии возникают тонкие психические изменения, такие как плохая концентрация или невозможность создания простых объектов. В тяжелых случаях печеночная энцефалопатия может приводить к оцепенению, коме, отеку головного мозга и смерти.

[0009] Расстройство цикла мочевины или дефект цикла мочевины представляет собой генетическое нарушение, вызванное дефицитом одного из ферментов в цикле мочевины, который отвечает за удаление аммиака из кровотока. Обычно мочевина переносится в мочу и удаляется из организма. При нарушениях цикла мочевины азот накапливается в виде аммиака, который является токсическим веществом, и не выводится из организма. Сообщалось, что натрия фенилбутират можно применять для того, чтобы контролировать указанное состояние. См., например, Batshaw, M.L. et al., "Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later," J. Pediatr. (2001) 138 (1 Suppl): S46-S55.

[0010] Общая терапия для пациентов с печеночной энцефалопатией включает стратегии, направленные на снижение концентрации аммиака. К ним относятся ограничение потребления белка с пищей, введение лактулозы, неомицина, L-орнитин L-аспартата (LOLA) или бензоата натрия и очищающие клизмы. В настоящее время на рынке существуют продукты, содержащие фенилуксусную кислоту (например, AMMONUL®) или пролекарства фенилуксусной кислоты, например, фенилбутират (BUPHENYL®) или глицеринфенилбутират (RAVICTI®) в качестве акцептора аммиака (связывающего агента) для лечения гипераммониемии, обусловленной нарушением цикла мочевины (HUM). Также была проведена оценка RAVICTI® в клинических испытаниях, была показана его предварительная эффективность для лечения печеночной энцефалопатии. См., например, Rockey D. et al, "Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Glycerol Phenylbutyrate in Hepatic Encephalopathy" Hepatology, 2014, 59(3): 1073-1083. Кроме того, сообщалось, что L-орнитин фенилацетат эффективен для лечения гипераммониемии и печеночной энцефалопатии. Jalan et al. сообщили о клиническом

исследовании, данные которого показали, что L-орнитин фенилацетат полезен для снижения содержания аммиака. См. Jalan et al., "L-Ornithine phenylacetate (OP): a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy," Med Hypotheses 2007; 69(5): 1064-69. См. также публикации США №2008/0119554, 2010/0280119 и 2013/0211135, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

[0011] В настоящее время L-орнитин фенилацетат находится на двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы 2b лечения острой печеночной энцефалопатии. Промежуточный анализ позволяет предполагать, что L-орнитин фенилацетат обладает многообещающим лечебным эффектом и может обеспечить сокращение времени восстановления для пациентов с острой печеночной энцефалопатией. См. April 1, 2015 Ocera Therapeutics, Inc. Press Release.

[0012] В целом L-орнитин фенилацетат имеет превосходную растворимость в воде или в водном растворе. Во всех известных клинических исследованиях применения L-орнитин фенилацетата для лечения острых или хронических заболеваний печени L-орнитин фенилацетат вводят внутривенным вливанием в течение определенного периода времени, например, от 1 дня или до пяти дней в исследованиях на людях. Существует потребность в разработке альтернативных путей введения для удобства пациентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Названия разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны быть истолкованы как ограничивающие сущность настоящего изобретения.

[0014] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к пероральным фармацевтическим составам, содержащим L-орнитин фенилацетат в пероральной дозировке от примерно 2,0 г до примерно 10,0 г и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В некоторых вариантах реализации указанный состав обеспечивает профиль немедленного высвобождения L-орнитин фенилацетата при пероральном введении. В некоторых вариантах реализации указанная пероральная дозировка L-орнитин фенилацетата составляет от примерно 5,0 г до примерно 8,0 г.

[0015] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к пероральным фармацевтическим составам, содержащим эффективное количество L-орнитин фенилацетата и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, и при этом при пероральном введении указанный состав имеет профиль с контролируемым высвобождением L-орнитина и фенилацетата. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пероральный фармацевтический состав содержит ядро и один или более слоев покрытия с контролируемым высвобождением на указанном ядре, при этом указанное ядро содержит L-орнитин фенилацетат и указанные слои покрытия с контролируемым высвобождением содержат один или более полимеров.

[0016] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к способам лечения гипераммониемии, включающим введение субъекту, нуждающемуся в этом, перорального фармацевтического состава, содержащего L-орнитин фенилацетат. В некоторых вариантах реализации указанный пероральный фармацевтический состав L-орнитин фенилацетата обеспечивает контролируемое высвобождение L-орнитин фенилацетата после введения. В некоторых других вариантах реализации указанный пероральный фармацевтический состав L-орнитин фенилацетата обеспечивает немедленное высвобождение L-орнитин фенилацетата после введения. В некоторых вариантах реализации указанный субъект имеет острую недостаточность печени или

хронические заболевания печени. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет цирроз печени или декомпенсацию печени. В некоторых вариантах реализации указанный субъект имеет печеночную энцефалопатию. В некоторых других вариантах реализации указанный субъект имеет портальную гипертензию.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0017] На фиг. 1А и 1В представлены полученные при помощи микроскопа изображения частицы перорального фармацевтического состава с регулируемым высвобождением L-орнитин фенилацетата с гладким сферическим и непрозрачным покрытием, полученной методом экструзии-сферонизации.

[0018] На фиг. 2 представлена линейная диаграмма, изображающая профиль растворения *in vitro* фенилацетата для различных покрытых оболочкой экструдатов.

[0019] На фиг. 3 представлена гистограмма, изображающая фармакокинетические профили *in vivo* L-орнитина (ORN), метаболитов фенилацетата фенилуксусной кислоты (РАА) и фенилацетилглутамин (PAGN) после перорального введения составов 3, 5 и 6 L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением и раствора L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

[0020] На фиг. 4 представлена линейная диаграмма, изображающая фармакокинетические профили *in vivo* фенилуксусной кислоты (РАА) у собак породы бигль после перорального введения составов 3, 5 и 6 L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением и раствора L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

[0021] На фиг. 5 представлена линейная диаграмма, изображающая суррогатные фармакодинамические профили фенилацетилглутамин (PAGN) *in vivo* у собак породы бигль после перорального введения составов 3, 5 и 6 L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением и раствора L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

[0022] На фиг. 6А представлена линейная диаграмма, изображающая сравнение профилей растворения *in vitro* состава D и состава А в тесте на растворение в аппарате с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США.

[0023] На фиг. 6В представлена линейная диаграмма, изображающая сравнение профилей растворения *in vitro* состава Е и состава С в тесте на растворение в аппарате с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США.

[0024] На фиг. 7А и 7В представлены изображения, полученные при помощи сканирующей электронной микроскопии (SEM) мелких пеллет состава D. На фиг. 7С и 7D представлены изображения, полученные при помощи сканирующей электронной микроскопии (SEM) мелких пеллет состава Е.

[0025] На фиг. 8 представлена линейная диаграмма, изображающая фармакокинетические профили фенилуксусной кислоты (РАА) *in vivo* в плазме человека после введения составов с контролируемым высвобождением А, В и С, RAVICTI® и перорального состава L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

[0026] На фиг. 9 представлена линейная диаграмма, изображающая суррогатные фармакодинамические профили фенилацетилглутамин (PAGN) *in vivo* в плазме человека после введения составов с контролируемым высвобождением А, В и С, RAVICTI® и перорального состава L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0027] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к пероральным составам L-орнитин фенилацетата. В некоторых вариантах реализации

получают препарат с низкой дозой с применением гораздо более низких доз эквивалентного фенилацетата по сравнению с RAVICTI®. Некоторые из таких вариантов реализации представляют собой состав с немедленным высвобождением. В других вариантах реализации предусмотрена система с контролируемым высвобождением, состоящая из множества частиц. Указанная система обеспечивает меньшую изменчивость во времени транзита в желудочно-кишечном тракте и профиле высвобождения. Она также минимизирует местное воздействие высоких концентраций лекарственных средств, поскольку содержание лекарственного средства является более рассеянным. Дополнительные преимущества указанной системы с контролируемым высвобождением, состоящей из множества частиц, включают гибкость дозы и легкость введения высоких доз или нагрузок L-орнитин фенилацетата.

Составы с низкой дозой

[0028] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к фармацевтическим составам, содержащим L-орнитин фенилацетат в дозировке от примерно 2,0 г до примерно 10,0 г и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В некоторых вариантах реализации указанный состав обеспечивает профиль немедленного высвобождения L-орнитин фенилацетата при введении (например, состав для внутривенного введения или пероральный состав с немедленным высвобождением в форме жидкого раствора). Другие варианты реализации обеспечивают профиль с контролируемым высвобождением, например, с применением перорального препарата с контролируемым высвобождением, описанного ниже. В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат содержится в дозе примерно 2,0 г, примерно 2,5 г, примерно 3,0 г, примерно 3,5 г, примерно 4,0 г, примерно 4,5 г, примерно 5,0 г, примерно 5,5 г, примерно 6,0 г, примерно 6,5 г, примерно 7,0 г, примерно 7,5 г, примерно 8,0 г, примерно 8,5 г, примерно 9,0 г, примерно 9,5 г или примерно 10,0 г или в диапазоне доз, определенном любыми двумя приведенными выше значениями (например, от 5,0 г до 8,0 г). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный фармацевтический состав находится в единичной дозированной форме. В некоторых других вариантах реализации указанный фармацевтический состав находится в двух или более дозированных формах (т.е. разделенной дозы). Например, если пероральная доза составляет примерно 5,0 г, она может быть представлена в виде четырех или пяти таблеток, каждая из которых содержит примерно 1,25 г или 1,0 г L-орнитин фенилацетата. В некоторых вариантах реализации единичная лекарственная форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю, пеллеты, свободнотекущий порошок или жидкость. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 30%, более примерно 40%, более примерно 50%, более примерно 60%, более примерно 70%, больше примерно 80% или более примерно 90%. В некоторых других вариантах реализации указанный состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 80%.

[0029] Фармацевтические составы с низкой дозой, описанные в настоящем документе, можно вводить любым подходящим способом, например, пероральным, внутривенным, внутрижелудочным, внутрибрюшинным или интраваскулярным путем. В предпочтительном варианте реализации фармацевтический состав L-орнитина представляет собой пероральную лекарственную форму. В другом варианте реализации фармацевтический состав представляет собой внутривенную лекарственную форму.

Составы с контролируемым высвобождением

[0030] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к пероральным фармацевтическим составам, содержащим эффективное количество L-орнитин фенилацетата и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, и при этом при пероральном введении указанный состав имеет 5 профиль с контролируемым высвобождением L-орнитина и фенилацетата. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пероральный фармацевтический состав содержит ядро и один или более слоев покрытия на указанном ядре, при этом указанное ядро содержит L-орнитин фенилацетат и указанные слои 10 покрытия содержат один или более полимеров.

[0031] В некоторых вариантах реализации указанный полимер выбран из алкилцеллюлозы, гидроксилалкилцеллюлозы, карбоксилалкилцеллюлозы, алкилвиниловых полимеров, полимеров или сополимеров акриловой кислоты, акрилатных полимеров или сополимеров или природных или синтетических смол. В некоторых таких вариантах реализации указанный полимер представляет собой алкилцеллюлозу, например, метил 15 целлюлозу или этил целлюлозу. В одном варианте реализации указанный полимером представляет собой этилцеллюлозу. В некоторых других вариантах реализации указанный полимер выбран из полимеров или сополимеров акриловой кислоты, например, полимеров Eudragit®. В одном варианте реализации указанный полимер Eudragit® представляет собой Eudragit® NM 30 D, который представляет собой 20 нейтральный сополимер этилакрилата и метилметакрилата.

[0032] В некоторых вариантах реализации указанный пероральный фармацевтический состав L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением находится в форме таблетки, капсулы, пилюли, пеллет или свободнотекучего порошка. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат находится в форме пеллет. Средний 25 размер пеллет составляет от примерно 100 мкм до примерно 1000 мкм в диаметре, предпочтительно от примерно 200 до примерно 900 мкм, более предпочтительно от примерно 200 до примерно 800 мкм. В одном варианте реализации средний размер пеллет составляет от примерно 200 до примерно 600 мкм в диаметре. В одном варианте реализации средний размер пеллет составляет от примерно 200 до примерно 400 мкм 30 в диаметре. В одном варианте реализации средний размер пеллет составляет от примерно 300 до примерно 600 мкм в диаметре. В одном варианте реализации средний размер пеллет составляет от примерно 500 до примерно 800 мкм в диаметре. В некоторых вариантах реализации указанные пеллеты или свободнотекучий порошок поставляют в саше. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный 35 фармацевтический состав с контролируемым высвобождением находится в единичной дозированной форме. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный фармацевтический состав с контролируемым высвобождением находится в двух или более дозированных формах.

[0033] В некоторых вариантах реализации указанный пероральный фармацевтический 40 состав с контролируемым высвобождением содержит от примерно 0,1 г до примерно 25,0 г L-орнитин фенилацетата. В некоторых других вариантах реализации указанный состав содержит от примерно 1,0 г до примерно 20,0 г L-орнитин фенилацетата. В некоторых других вариантах реализации указанный состав содержит от примерно 2,0 г до примерно 15,0 г L-орнитин фенилацетата. В некоторых других вариантах реализации 45 указанный состав содержит от примерно 4,0 г до примерно 10,0 г L-орнитин фенилацетата. В некоторых других вариантах реализации указанный состав содержит от примерно 5,0 г до примерно 8,0 г L-орнитин фенилацетата. В одном варианте реализации указанный состав содержит примерно 20,0 г L-орнитин фенилацетата. В

одном варианте реализации указанный состав содержит примерно 15,0 г L-орнитин фенилацетата. В одном варианте реализации указанный состав содержит примерно 10 г L-орнитин фенилацетата.

5 [0034] Пероральный фармацевтический состав, описанный в настоящем документе, обеспечивает профиль контролируемого высвобождения L-орнитин фенилацетата. В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат в тесте на растворение в аппарате с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США имеет профиль растворения *in vitro*, когда в течение 2 часов высвобождается от примерно 5% до примерно 30% L-орнитин фенилацетата. В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат в тесте на растворение в аппарате с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США имеет профиль растворения *in vitro*, когда в течение 4 часов высвобождается от примерно 15% до примерно 80% L-орнитин фенилацетата. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат в тесте на растворение в аппарате с лопастной мешалкой 2 согласно фармакопее США имеет профиль растворения *in vitro*, когда в течение 6 часов высвобождается от примерно 50% до примерно 95% L-орнитин фенилацетата.

10 [0035] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный состав с контролируемым высвобождением обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 30%, более примерно 40%, более примерно 50%, более примерно 60%, более примерно 70%, больше примерно 80% или более примерно 90%. В некоторых других вариантах реализации указанный состав с контролируемым высвобождением обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 80%.

Способы лечения

25 [0036] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к способам лечения гипераммониемии, включающим пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава, содержащего эффективное количество L-орнитин фенилацетата. В некоторых вариантах реализации указанный субъект имеет острую недостаточность печени или хронические заболевания печени. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет цирроз печени или декомпенсацию печени. В некоторых вариантах реализации указанный субъект имеет печеночную энцефалопатию. В некоторых других вариантах реализации указанный субъект имеет портальную гипертензию. В некоторых вариантах реализации указанный субъект имеет нарушение цикла мочевины.

30 [0037] В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в дозе в диапазоне от примерно 10 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 900 мг/кг, от примерно 30 мг/кг до примерно 800 мг/кг, от примерно 40 мг/кг до примерно 700 мг/кг или от примерно 50 мг/кг до примерно 600 мг/кг. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в дозе в диапазоне от примерно 50 мг/кг до примерно 500 мг/кг. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в дозе в диапазоне от примерно 100 мг/кг до примерно 250 мг/кг. В одном варианте реализации L-орнитин фенилацетат вводят в дозе примерно 50 мг/кг. В одном варианте реализации L-орнитин фенилацетат вводят в дозе примерно 200 мг/кг.

45 [0038] В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в количестве от примерно 0,1 г до примерно 50,0 г в сутки, от примерно 1,0 г до примерно 40,0 г в сутки, от примерно 5,0 г до примерно 30,0 г в сутки, от примерно 10,0 до примерно 25,0 г в сутки или от примерно 15,0 до примерно 25,0 г в сутки. В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения указанный фармацевтический состав предназначен для введения по меньшей мере один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный фармацевтический состав предназначен для введения 2 или 3 раза в сутки. В одном варианте реализации указанный состав предназначен для

5 трехкратного ежедневного перорального введения.

[0039] В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в виде единичной дозы в количестве от примерно 2,0 г до примерно 10,0 г. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат вводят в виде разовой дозы в количестве от примерно 5,0 г до примерно 8,0 г. В некоторых таких вариантах реализации

10 фармацевтический состав, содержащий указанное количество L-орнитин фенилацетата, находится в двух или более дозированных формах. Например, некоторые варианты реализации включают введение от 3 до 6 дозированных форм, каждая из которых содержит от примерно 0,75 г до примерно 2,0 г L-орнитин фенилацетата или примерно от 3 до 5 дозированных форм, каждая из которых содержит от примерно 1,0 г до

15 примерно 1,5 г L-орнитин фенилацетата. Некоторые варианты реализации включают введение 4 дозированных форм, каждая из которых содержит примерно 1,25 г L-орнитин фенилацетата. Некоторые варианты реализации включают введение 5 дозированных форм, каждая из которых содержит примерно 1,0 г L-орнитин фенилацетата. В одном варианте реализации указанный фармацевтический состав вводят три раза в сутки.

20 Например, когда вводят несколько дозированных форм, введение нескольких дозированных форм повторяют три раза в сутки.

[0040] В некоторых вариантах реализации Сmax L-орнитина в плазме составляет от примерно 10 мг/л до примерно 60 мг/л, от примерно 12 мг/л до примерно 50 мг/л, или от примерно 15 мг/л до примерно 40 мг/л. В некоторых других вариантах реализации

25 Сmax L-орнитина в плазме составляет от примерно 18,0 мг/л до примерно 35,0 мг/л.

[0041] В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 15 мг/л до примерно 120 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в

30 плазме находится в диапазоне от примерно 15 мг/л до примерно 55 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 20 мг/л до примерно 100 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 40 мг/л до примерно 90 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в

35 диапазоне от примерно 50 мг/л до примерно 90 мг/л.

[0042] В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 15 мг/л до примерно 75 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в

40 плазме находится в диапазоне от примерно 15 мг/л до примерно 35 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 20 мг/л до примерно 60 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в диапазоне от примерно 25 мг/л до примерно 50 мг/л. В некоторых вариантах осуществления Сmax метаболитов фенилуксусной кислоты в плазме находится в

45 диапазоне от примерно 30 мг/л до примерно 45 мг/л.

[0043] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный фармацевтический состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 30%, более примерно 40%,

более примерно 50%, более примерно 60%, более примерно 70%, больше примерно 80% или более примерно 90%. В некоторых других вариантах реализации указанный фармацевтический состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов на более примерно 80%.

5 Определения

[0044] Если не приведено других определений, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Использование термина «включая», а также других форм, таких как «включают», «включает» и «включено», не является ограничивающим. Использование термина «имеющего», а также других форм, таких как «имеют», «имел» и «имеет», не является ограничивающим. При использовании в настоящем документе, будь то в переходной фразе или в теле формулы изобретения, термины «содержит(ат)» и «содержащий» должны интерпретироваться как имеющие открытое значение. Кроме того, указанные выше термины следует интерпретировать в качестве синонима фразы «имеет по меньшей мере» или «включает по меньшей мере». Например, при использовании в контексте способа, термин «включает» означает, что способ включает по меньшей мере перечисленные этапы, но может включать дополнительные этапы. При использовании в контексте соединения, композиции, состава или устройства, термин «содержит» означает, что соединение, композиция, состав или устройство содержит по меньшей мере перечисленные признаки или компоненты, но может содержать и дополнительные признаки или компоненты.

[0045] При использовании в настоящем документе обычные аббревиатуры определены следующим образом:

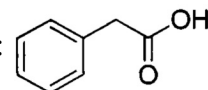
25	AUC	Площадь под кривой
	$AUC_{0 \rightarrow t}$	Площадь под кривой концентрации от времени, от времени = 0 (ноль) до времени последней измеряемой концентрации
	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	Площадь под кривой концентрации в плазме с кривой времени, экстраполированной на бесконечное время
	C_{12}	Концентрация лекарственного средства через 12 ч после введения лекарственного средства
30	CL	Уровень покрытия
	C_{max}	Максимальная концентрация в плазме
	HPMC	Гидроксипропилметилцеллюлоза
	ч	час(ы)
	IR	Немедленное высвобождение
	MCC	Микрокристаллическая целлюлоза
35	ORN	орнитин
	РАА	Фенилуксусная кислота (или фенилацетат сопряженное основание)
	PAGN	Фенилацетилглутамин
	ФД	Фармакодинамика
	ФК	Фармакокинетика
40	SEM	Сканирующая электронная микроскопия

[0046] Термин «немедленное высвобождение», используемый в настоящем описании, имеет свое обычное значение, понятное специалистам в данной области техники и, таким образом, в качестве неограничивающего примера включает высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы в течение относительно короткого периода времени после введения.

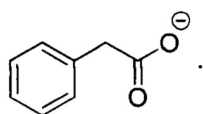
[0047] Каждый из терминов «контролируемое высвобождение» и «продолжительное высвобождение», используемые в настоящем описании, имеет свой обычный смысл, понятный специалистам в данной области техники и, таким образом, в качестве

неограничивающего примера включает контролируемое высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы в течение длительного периода времени. Например, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения составы с контролируемым высвобождением или с пролонгированным высвобождением представляют собой такие составы, у которых скорость высвобождения характеризуется большей продолжительностью, чем скорость высвобождения у сопоставимой формы с немедленным высвобождением. Два указанных термина могут использоваться взаимозаменяемо.

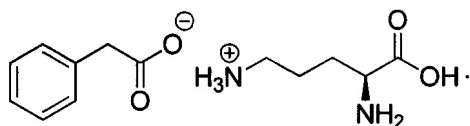
[0048] Термином «фенилуксусная кислота», используемым в настоящем описании, обозначено вещество, также известное как бензолуксусная кислота или 2-фенилуксусная кислота. Указанное вещество имеет следующую химическую структуру:



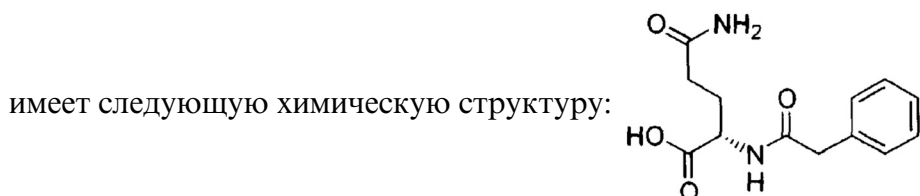
[0049] Термин «фенилацетат», используемые в настоящем описании, относится к анионной форме фенилуксусной кислоты со следующей химической структурой:



[0050] Используемый в настоящем документе термин «L-орнитин фенилацетат» относится к соединению, состоящему из катиона L-орнитина и аниона фенилацетата. Указанное вещество имеет следующую химическую структуру:



[0051] Термин «фенилацетилглутамин», используемый в настоящем документе, относится к продукту, образованному сопряжением фенилуксусной кислоты и глутамина. Это обычный метаболит, который встречается в моче человека. Указанное вещество



[0052] Термин «процент уровня покрытия», используемый в настоящем документе, относится к содержанию (в массовых процентах) покрытия частицы относительно общей массы готовой частицы. Например, «15% CL экструдат» обозначает, что покрытие частицы составляет около 15 масс. % от общей массы готовой частицы.

[0053] Используемый в настоящем описании термин «процент конверсии фенилацетата в фенилацетилглутамин за 24 часа» относится к вводимому пациенту фенилацетату, который превращается в фенилацетилглутамин, собранному за 24 часа в моче, выраженному в массовых процентах.

[0054] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и замедляющие всасывание вещества и т.п. Применение таких сред и агентов с фармацевтически активными веществами хорошо известно в данной области техники. Любые обычные среды или агенты могут применяться в терапевтических композициях или составах, за исключением тех случаев, когда они

несовместимы с активным ингредиентом. В композиции или составы можно также включать дополнительные ингредиенты. Дополнительно согласно настоящему изобретению предусмотрено включение различных вспомогательных веществ, таких как вспомогательные вещества, обычно применяемые в данной области техники. Эти и другие такие соединения описаны в литературе, например, в Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Основания для включения в фармацевтические композиции различных компонентов описаны, например, в публикации Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0055] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения согласно предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения могут образовывать соли с кислотами и/или основаниями благодаря присутствию аминогруппы и/или карбоксильной группы, или аналогичных им групп. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими основаниями и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п.; особенно предпочтительны соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. Многие такие соли известны в данной области, например, описанные в WO 87/05297, авторы Johnston et al., дата публикации 11 сентября 1987 года (данная публикация полностью включена в настоящее описание посредством ссылки).

[0056] Термин «субъект» в настоящем документе обозначает человека или млекопитающее, не являющееся человеком, например, собаку, кошку, мышь, крысу, корову, овцу, свинью, козу, примата, не являющегося человеком, птицу, например, курицу, а также любое другое позвоночное или беспозвоночное.

[0057] Термины «лечить», «лечение» или «процесс лечения» в настоящем документе относятся к введению фармацевтической композиции/состава в профилактических и/или терапевтических целях. Термин «профилактическое лечение» относится к лечению пациента, который еще не страдает заболеванием, но который подвержен или у которого по другой причине есть риск конкретного заболевания печени, и при этом указанное лечение снижает вероятность того, что у этого пациента разовьется заболевание печени. Термин «терапевтическое лечение» относится к назначению лечения пациенту, который

уже страдает заболеванием печени.

[0058] Описанные в настоящем документе композиции или составы в предпочтительном варианте представлены в дозированной лекарственной форме. В настоящем документе «дозированная лекарственная форма» представляет собой композицию/состав, содержащую(ий) некоторое количество соединения, которое подходит для введения субъекту, являющемуся животным, предпочтительно, млекопитающим, в одной дозе, в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Тем не менее, то, что препарат представлен в виде единичной лекарственной формы или дозированной лекарственной формы не означает, что такую лекарственную форму вводят один раз в день или один раз за курс лечения, или что указанная единичная лекарственная форма содержит все дозы, которые предназначены для введения за один раз. Предполагается, что указанные лекарственные формы вводят один раз, два раза, три раза или более в сутки и их можно вводить более одного раза в течение курса терапии, хотя отдельное введение специально не исключается. Кроме того, несколько стандартных дозированных форм можно вводить, по существу, в одно и то же время для получения полной дозы (например, пациент может проглатывать две или более таблеток для получения полной дозы). Опытный специалист поймет, что состав не определяет весь курс лечения, и такие решения будут приниматься лечащим врачом, а не специалистом в области изготовления препаратов.

20 Способы получения

[0059] Основные проблемы разработки пероральной формы L-орнитин фенилацетата включают: высокую дозу АФИ (например, примерно 20 г/сутки); высокую растворимость АФИ; короткий период полураспада АФИ (например, фенилуксусная кислота имеет короткий период полураспада, составляющий примерно 90 минут); маскировку вкуса/запаха, вкусовые качества и спиртостойкость. В частности, по причине высокой растворимости L-орнитин фенилацетата создание состава с контролируемым высвобождением становится очень сложным по причине быстрого растворения АФИ. Экстремально высокое осмотическое давление создается внутри покрытия и может разорвать мембрану покрытия, если она недостаточно сильна для того, чтобы выдержать эти силы.

[0060] Как описано в настоящем документе, варианты реализации настоящего изобретения относятся к применению системы перорального состава с контролируемым высвобождением, состоящей из множества частиц, для решения некоторых или всех ключевых проблем. Указанная система содержит ядро и один или более слоев покрытия на указанном ядре.

Композиция ядра и способы

[0061] Ядро содержит АФИ - L-орнитин фенилацетат и одно или более вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации L-орнитин фенилацетат смешивают с вспомогательным(ыми) веществом(ами) ядра с получением гранул. В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения L-орнитин фенилацетат наносят на инертное ядро (состоящее только из вспомогательных веществ) в качестве слоя, например, нанесением слоя распылением. В некоторых других вариантах реализации L-орнитин фенилацетат объединяют с ионообменными смолами в виде частиц.

[0062] Процесс гранулирования включает в себя стадию объединения L-орнитин фенилацетата со вспомогательными веществами в псевдооживленном слое или грануляторе с высоким усилием сдвига. Этим способом получают грубые, пористые частицы неправильной формы. Применение специальной технологии гранулирования

Glatt обеспечивает улучшение стандартного процесса гранулирования, что приводит к получению однородных сферических гранул с высокой нагрузкой лекарственного вещества.

5 [0063] В качестве альтернативы можно применять метод экструзии-сферонизации, включая этапы объединения L-орнитин фенилацетата и вспомогательных веществ с получением пластичного теста, экструдирования, сферонизации экструдата. Этим способом получают в какой-то мере сферические частицы.

10 [0064] Процесс нанесения слоя распылением включает в себя этап создания слоя L-орнитин фенилацетата на инертном сферическом ядре при помощи нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Указанным способом получают сферические частицы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения L-орнитин фенилацетат сначала растворяют в растворителе, необязательно содержащем гидрофильный полимер, с получением раствора L-орнитин фенилацетата для получения покрытия. Затем указанный раствор для получения покрытия распыляют на инертное ядро.

15 Неограничивающие примеры гидрофильных полимеров включают соединения, выбранные из полимеров или сополимеров акриловой или метакриловой кислоты, алкилвиниловых полимеров, гидроксилалкилцеллюлоз, карбоксилалкилцеллюлоз, полисахаридов, декстринов, пектинов, крахмалов и производных, природных или синтетических смол. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанный
20 гидрофильный полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). Неограничивающие примеры инертного ядра, описанного в настоящем документе, включают шарики из микрокристаллической целлюлозы, такие как Celphere™ от Asahi-Kasei и сферы сахар/крахмал, такие как SUGLETS® от Colorcon.

25 [0065] Способ распылительной кристаллизации расплава включает в себя стадии добавления L-орнитин фенилацетата в расплавленную восковую матрицу; распыления и охлаждения с получением сферических частиц.

[0066] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения гранулы, полученные при помощи стандартного процесса гранулирования, могут быть неподходящим субстратом для нанесения покрытия. Частицы, полученные
30 гранулированием, по своей природе являются пористыми частицами неправильной формы с шероховатой поверхностью. В указанных случаях можно применять такие способы, как нанесение слоя распылением и экструзия-сферонизация, для получения более однородных гранул ядра. См. фиг. 1А и 1В. На фиг. 1В показана готовая частица с толщиной покрытия от 122 до 126 мкм.

35 [0067] Фиг. 2 иллюстрирует профиль растворения фенилацетата различных экструдатов с покрытием из этил целлюлозы. В частности, «% l.c.» относится к проценту от номинального количества, и представляет собой процентную долю от общей дозы, растворенной в определенный момент времени в сосуде для растворения. Тест на растворение проводили так, как описано в Фармакопее США, общая глава 711, с
40 применением метода с аппаратом с лопастной мешалкой 2. На фиг. 2 показаны профили растворения четырех различных экструдатов с покрытием с различными процентами уровня покрытия (CL) - экструдаты с 15% CL, 25% CL, 30% CL и 35% CL. Профили растворения показывают, что, чем выше применяемый процент покрытия, тем медленнее скорость высвобождения. Указанные данные in vitro позволяют предположить, что
45 профиль дозирования дважды в сутки является допустимым.

Композиция покрытия и способы нанесения покрытия

[0068] Как описано в настоящем документе, система перорального состава с контролируемым высвобождением, состоящая из множества частиц, содержит один

или более слоев покрытия на ядре. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композиция для нанесения покрытия содержит производное целлюлозы, например, этилцеллюлозу, для обеспечения контролируемого высвобождения.

5 Альтернативно можно применять полиметакрилаты (Eudragit) либо в дисперсиях, либо на основе растворителей. Для настоящего изобретения можно применять другие полимеры, включая, но не ограничиваясь ими, алкилцеллюлозу, гидроксилалкилцеллюлозу, карбоксилалкилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, алкилвиниловые полимеры, полимеры или сополимеры акриловой кислоты, поливинилпирролидин, поливинилацетат, полиметакрилат, природные или синтетические смолы.

10 [0069] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение состава покрытия на водной основе может вызывать проблемы. Благодаря высокой водорастворимости L-орнитина АФИ растворяется в покрытии в процессе нанесения покрытия, тем самым эффективно увеличивая пористость покрытия. Хорошим альтернативным подходом является применение покрытия на основе растворителя.

15 [0070] Слой покрытия можно наносить на ядро различными способами. Способ нанесения покрытия в псевдооживленном слое включает стадию рециркуляции частиц в потоках воздуха; распыление покрывающего агента на частицы с постепенным наращиванием покрытия. Стадию распыления можно выполнить с помощью верхнего распыления, донного распыления, тангенциального распыления и т.д. В качестве

20 альтернативы слой покрытия можно наносить на ядро при помощи процесса нанесения покрытия по Вюрстеру. Процесс нанесения покрытия по Вюрстеру является вариантом нанесения покрытия в псевдооживленном слое и широко применяется в фармацевтике.

[0071] В некоторых вариантах реализации можно наносить два или более слоя покрытия. Многослойные покрытия могут включать защитную оболочку, контрольное

25 покрытие и/или энтеросолюбильное покрытие. Дополнительное покрытие может добавлять свойства продукта или усиливать их, например, улучшая спиртостойкость. Например, энтеросолюбильное покрытие может содержать, например, полимеры акриловой и метакриловой кислот (Eudragit®) или сополимеры или производные целлюлозы, такие как ацетофталат целлюлозы.

30 [0072] Другие факторы, которые могут влиять на свойства конечного продукта, включают, но не ограничиваются ими, толщину покрытия, тип и концентрацию пластификатора, порообразователя или другие добавки и технологические параметры (скорость распыления, время сушки, температура и т.д.). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения средняя толщина покрытия составляет от примерно

35 10 мкм до примерно 500 мкм, от примерно 25 мкм до примерно 250 мкм или от примерно 50 до примерно 125 мкм.

[0073] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пероральные составы с контролируемым высвобождением можно получать путем комбинирования частиц L-орнитин фенилацетата и различных покрытий. Это облегчает корректировку

40 фармакокинетического профиля готового состава с контролируемым высвобождением для достижения желаемого устойчивого воздействия.

[0074] Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал

45 и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; трагакантовая камедь в порошке; солод; желатин; тальк; твердые смазки, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло,

хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и масло какао; многоатомные спирты, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннитол и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; эмульгаторы, такие как TWEENS; смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; красители; вкусоароматические вещества; вещества для таблетирования, стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенную воду; изотонический солевой раствор, фосфатные буферные растворы.

[0075] Нелимитирующие примеры вспомогательных веществ или носителей для пероральных композиций в таблетках включают обычные фармацевтически совместимые вспомогательные вещества в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Улучшающие скольжение вещества, такие как диоксид кремния, могут использоваться для улучшения текучести порошковой смеси. Для улучшения внешнего вида можно добавлять красители, такие как красители для химической и пищевой промышленности. Подсластители и вкусоароматические вещества, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые вкусоароматические добавки, являются полезными вспомогательными веществами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или более твердых разбавителей, описанных выше.

[0076] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный пероральный состав может быть также в форме пеллет или свободнотекучих порошков. В частности, указанные пеллеты или свободнотекучий порошок можно дополнительно упаковывать в сашеты для перорального введения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные пеллеты или свободнотекучий порошок можно вводить в сочетании с пищевыми продуктами и/или напитками для улучшения приверженности пациентов терапии и для улучшения переносимости. Например, указанные пеллеты или порошок в саше можно смешивать с напитком, таким как сок или вода, с образованием суспензии. Альтернативно указанные пеллеты или порошок в саше можно смешивать с пищей. Предпочтительно частицы не являются слишком зернистыми по размеру, настолько, что их стало бы нежелательно вводить перорально. Приемлемый состав для перорального приема в саше может также содержать обычные фармацевтически совместимые адьюванты, вспомогательные вещества или носители, включая те, которые обычно применяют в составе пероральной таблетки, описанном в настоящем документе.

[0077] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанные в настоящем документе пероральные составы обеспечивают более низкие дозы, чем ранее ожидалось. Например, RAVICTI® (глицеринфенилбутират, пре-пролекарство фенилацетата) был обнаружен в клинических исследованиях в дозе 6 мл (с доставкой примерно 1,02 г/мл фенилбутирата) два раза в сутки для снижения частоты случаев печеночной энцефалопатии. Описанные в настоящем документе пероральные фармацевтические составы L-орнитин фенилацетата как с немедленным высвобождением, так и с регулируемым высвобождением обеспечивают подобный процент выведения PAGN (фенилацетилглутамина) с мочой, что позволяет применять значительно более низкие дозы АФИ по сравнению с RAVICTI® или другими фенилацетатными составами.

ПРИМЕРЫ

[0078] Следующие примеры, включая эксперименты и полученные результаты, представлены исключительно в иллюстративных целях и не должны быть истолкованы

как ограничивающие настоящее изобретение.

Пример 1 - Получение составов с контролируемым высвобождением с покрытием

[0079] Были получены три пероральных фармацевтических состава с контролируемым высвобождением L-орнитин фенилацетата (составы 3, 5 и 6). Составы 3 и 6 содержали сахарные шарики («Suglets»), на которые при помощи распыления наносили смесь L-орнитин фенилацетата и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) в водном растворе до примерно 35 масс. %. После сушки на указанные шарики с нанесенным распылением покрытием или пеллеты дополнительно наносили покрытие с применением раствора этилцеллюлозы («ETHOCEL™») в органических растворителях. Регулируя количество нанесенного этилцеллюлозного покрытия, можно регулировать свойства пеллет высвобождать активное вещество так, чтобы получить желаемый профиль высвобождения. Указанный профиль можно измерить *in vitro*, например, по результатам растворения, а также можно оценить методами *in vivo*, которыми оценивают фармакокинетический профиль лекарственного средства в плазме (или других местах, таких как моча). Состав 3 описывается как шарик с уровнем покрытия 25%, а препарат 6 - как шарик с уровнем покрытия 15%. К этилцеллюлозе также можно добавлять вспомогательное вещество тальк.

[0080] Получение состава 5 начинали аналогично получению составов 3 и 6, за исключением того, что вместо этилцеллюлозного покрытия наносили покрытие, состоящее из Eudragit NM 30 D с применением водной дисперсии полимера NM 30 D. Eudragit NM 30 D представляет собой нейтральный сополимер на основе этилакрилата и метилметакрилата. Количество покрытия составляло приблизительно 70% прироста массы по сравнению с первоначальным весом шарика с лекарственным слоем. В дополнение к полимеру Eudragit в дисперсии для нанесения покрытия применяли тальк для получения продукта с подходящими свойствами.

Пример 2 - Фармакокинетические исследования на собаках

[0081] Фармакокинетическое исследование перорального состава L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением проводили на собаках. В исследовании использовали 6 собак в двух группах по три собаки в каждой. Составы с контролируемым высвобождением (составы 3, 5 и 6, описанные в примере 1) вводили перорально в дозе 200 мг/кг. Состав с немедленным высвобождением L-орнитин фенилацетата в воде вводили перорально в дозе 50 мг/кг. На фиг. 3 показаны AUC и C_{max} в плазме веществ, определяемых при анализе - метаболитов L-орнитина и фенилацетата фенилацетилглутамина (PAGN) и фенилуксусной кислоты (PAA). Все составы с контролируемым высвобождением показали сравнимую фармакокинетику PAGN и ORN, и отношение C_{max} к AUC в плазме было равным для составов с контролируемым высвобождением для PAA и PAGN.

[0082] Были собраны ФК данные *in vivo* по метаболиту PAA и суррогатные ФД данные *in vivo* по метаболиту PAGN на животных моделях, которые представлены на фиг. 4 и 5, при этом три состава с контролируемым высвобождением (составы 3, 5 и 6) вводили в дозе 200 мг/кг, а два состава с немедленным высвобождением вводили в дозе 50 мг/кг и 200 мг/кг, соответственно.

Пример 3 - Получение крупных пеллет на основе покрытых составов с контролируемым высвобождением

[0083] Три фармацевтических пероральных состава L-орнитин фенилацетата с контролируемым высвобождением (составы А, В и С) были получены согласно методике, описанной в примере 1. В качестве ядра применяли сахарные шарики со средним диаметром от 500 до 600 мкм. Затем смесь L-орнитин фенилацетата и

гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) в водном растворе распыляли на сахарные шарики. В каждом случае применяли тальк в качестве вспомогательного вещества при получении пеллет со слоистыми ядрами.

[0084] После сушки указанные пеллеты со слоистыми ядрами дополнительно покрывали полимером для обеспечения пролонгированного высвобождения, выбранным из этилцеллюлозы или Eudragit NM 30 D. Компоненты составов А, В, и С приведены в таблице 1 ниже. Конечные пеллеты составов А, В и С содержат 15%, 30% или примерно 41% покрытия, обеспечивающего пролонгированное высвобождение, по отношению к общей массе пеллет, соответственно. Средний диаметр готовых крупных гранул составлял от примерно 650 до примерно 950 мкм, например, примерно 800 мкм.

Таблица 1			
Компонент	Количество (г/доза)		
	Состав А	Состав В	Состав С
Лекарственные пеллеты со слоистым ядром (г)			
L-орнитин фенилацетат	10,00	10,00	10,00
Сахарные шарики (500-600 мкм)	17,57	17,57	17,57
Тальк	0,50	0,50	0,50
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,50	0,50	0,50
Общее (сухая масса) гранул с ядром	28,57	28,57	28,57
Покрытие с пролонгированным высвобождением (г)			
Этилцеллюлоза	4,54	11,02	NA
Дибутил себацат	0,50	1,22	NA
Eudragit NM 30D	NA	NA	11,42
Тальк	NA	NA	8,57
Общий сухой вес на единичную дозу	33,6	40,8	48,6

Пример 4 - Получение мелких пеллет на основе поскрытых составов с

контролируемым высвобождением

[0085] Проводили крупномасштабное приготовление двух пероральных фармацевтических составов L-орнитин фенилацетата с регулируемым высвобождением (составы D и E) в соответствии со способом, аналогичным описанному в примере 1.

5 Сначала готовили раствор НРМС растворением 0,765 кг НРМС в 27,4 кг воды. Затем в указанном водном растворе НРМС растворяли 15,2 кг L-орнитин фенилацетата. Затем в указанной смеси суспендировали 0,765 кг талька. Полученную суспензию L-орнитин фенилацетата для нанесения покрытия распыляли на 5 кг шариков микрокристаллической целлюлозы со средним диаметром от 100 мкм до 200 мкм при
10 помощи процесса нанесения покрытия в псевдооживленном слое с получением пеллет с ядром. Конечные пеллеты с ядром содержат примерно 70% масс/масс. L-орнитин фенилацетата. Интересно то, что во время процесса распыления было обнаружено, что из суспензии для нанесения покрытия L-орнитин фенилацетата осаждается кристаллическая форма L-орнитин фенилацетата. Кристаллическую структуру осадка
15 определяли с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), полученные результаты подтвердили, что это форма II, ранее описанная в публикации РСТ № WO 2010/115055 A1.

[0086] Для получения состава D этилцеллюлозное покрытие наносили с увеличением массы за счет полимера на 80% масс/масс. Например, если партия пеллет с ядрами
20 имела массу 1000 г, то на указанные пеллеты с ядрами распыляли 800 г этилцеллюлозы. Для получения состава E наносили покрытие Eudragit NM 30 D с увеличением массы за счет полимера на 185% масс/масс. Например, если партия пеллет с ядрами имела 1000 г, то на указанные гранулы с ядром распыляли 1850 г Eudragit NM 30 D. Были приготовлены две партии мелких пеллет состава D.

25 [0087] Ниже в таблице 2 приведены компоненты составов D и E. Средний диаметр готовых мелких пеллет составляет от примерно 300 до примерно 600 мкм, например, от примерно 300 до примерно 425 мкм для пеллет состава D и от 425 до примерно 500 мкм для пеллет состава E.

30

Таблица 2		
Компонент	Состав D	Состав E

35

40

45

Пеллеты с ядром (г)			
5	L-орнитин фенилацетат	10	10
10	Шарики микрокристаллической целлюлозы (Celphere CP102, 100-200 мкм)	3,3	3,3
	Тальк	0,5	0,5
15	Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е5)	0,5	0,5
	Общее (сухая масса) гранул с ядром	14,3 г	14,3 г
Пеллеты с пролонгированным высвобождением (г)			
20	Этилцеллюлоза (80%-ное увеличение массы за счет полимера)	11,4	NA
25	Дибутил себацат	1,3	NA
	Eudragit NM 30 D (185%-ное увеличение массы за счет полимера)	NA	26,5
30	Тальк	NA	19,9
	Общее (сухая масса) гранул с покрытием	27 г	60,7 г

35 [0088] На фиг. 6А показаны профили растворения двух партий мелких пеллет состава D и крупных пеллет состава А, при этом в каждом из них для обеспечения пролонгированного высвобождения применяли этилцеллюлозу. Тест на растворение проводили так, как описано в Фармакопее США, общая глава 711, с применением метода с аппаратом с лопастной мешалкой 2, 75 об/мин в воде при температуре, составляющей 37°C. Было обнаружено, что профиль высвобождения L-орнитин фенилацетата в мелких пеллета состава D составляет от 18% до 20% за 2 часа, от 76% до 78% за 4 часа и от 91% до 93% за 6 часов. Для сравнения, профиль высвобождения L-орнитин фенилацетата в крупных пеллетах состава А составляет примерно 27% за 2 часа, примерно 54% за 4 часа и примерно 68% за 6 часов.

45 [0089] На фиг. 6В показаны профили растворения мелких пеллет состава Е и крупных пеллет состава С, при этом в каждом из них для обеспечения пролонгированного высвобождения применяли Eudragit NM 30 D. Тест на растворение проводили так, как описано в Фармакопее США, общая глава 711, с применением метода с аппаратом с

лопастной мешалкой 2, 75 об/мин в воде при температуре, составляющей 37°C. Было обнаружено, что профиль высвобождения L-орнитин фенилацетата в мелких пеллета состава Е составляет примерно 8% за 2 часа, примерно 20% за 4 часа и примерно 82% за 6 часов. Для сравнения, профиль высвобождения L-орнитин фенилацетата в крупных пеллетах состава С составляет менее чем примерно 5% за 2 часа, примерно 32% за 4 часа и примерно 58% за 6 часов.

[0090] На фиг. 7А и 7В представлены изображения, полученные при помощи сканирующей электронной микроскопии (SEM) мелких пеллет состава D при разном увеличении. На фиг. 7С и 7D представлены изображения, полученные при помощи сканирующей электронной микроскопии (SEM) мелких пеллет состава Е при разном увеличении.

Пример 5 - Фармакокинетические исследования у человека

[0091] Для оценки фармакокинетики фенилуксусной кислоты и фенилацетилглутамин после однократной дозы трех пероральных лекарственных форм L-орнитин фенилацетата с пролонгированным высвобождением по сравнению с RAVICTI® (глицеринфенилбутират), пролекарством фенилуксусной кислоты, было проведено открытое клиническое перекрестное исследование фазы 1 с пятью периодами с применением однократной дозы в пяти вариантах на людях. В исследовании также сравнивали фармакокинетику и безопасность однократных доз указанных трех лекарственных форм L-орнитин фенилацетата с пролонгированным высвобождением по сравнению с однократной дозой перорального раствора L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением.

[0092] Указанные пять вариантов перечислены ниже: варианты А, В и С заключаются в одной пероральной дозе 10 г составов А, В и С (каждая является эквивалентом около 5 г РАА); вариант D заключаются в одной пероральной дозе 6 г RAVICTI® (эквивалент примерно 5 г РАА); вариант Е заключается в одной пероральной дозе 5 г состава L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением (эквивалент примерно 2,5 г РАА).

[0093] Основная задача состояла в том, чтобы оценить профили и фармакокинетику в плазме фенилуксусной кислоты (мощный акцептор аммиака), орнитина и фенилацетилглутамин (конечный продукт, отвечающий за вывод аммиака) после одной пероральной дозы трех составов L-орнитин фенилацетата с пролонгированным высвобождением по сравнению с пероральным раствором L-орнитин фенилацетата и пролекарством фенилуксусной кислоты (глицеринфенилбутиратом, RAVICTI®) у здоровых людей. Вторичная задача заключалась в определении безопасности, переносимости и вкусовой привлекательности трех составов с пролонгированным высвобождением у здоровых людей.

[0094] Подходящие здоровые взрослые мужчины или женщины в первую очередь получали четыре варианта (варианты А-D) в течение 4 периодов дозирования перекрестным способом с применением сбалансированного латинского квадрата 4×4 с по меньшей мере 7-дневным отмывочным периодом между различными вариантами с последующим получением варианта Е для всех субъектов в пятый (последний) период дозирования, которому предшествовал минимальный 7-дневный отмывочный период. После получения дозы в каждый период дозирования у субъектов последовательно отбирали образцы крови и мочи в течение 24 часов после введения дозы для оценки фармакокинетики.

Оценка фармакокинетики (ФК)

[0095] В периоды дозирования, когда вводили варианты А, В, С или D (состав ОРС-

002 с пролонгированным высвобождением или RAVICTI®), отбирали образцы венозной крови (5 мл каждый) в следующих временных точках: незадолго до введения дозы (в течение 15 минут), а затем через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 24 часа после введения дозы. [0095] В периоды дозирования, когда вводили состав L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением (период 5), отбирали образцы венозной крови (5 мл каждый) в следующих временных точках: незадолго до введения дозы (в течение 15 минут), а затем через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 10 и 12 часа после введения дозы.

[0096] Кроме того, собирали образцы в следующие интервалы времени: в течение 1 часа перед введением дозы (разовая порция мочи), а затем кумулятивно в следующие интервалы 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 часа после введения дозы. Образцы плазмы отделяли центрифугированием в течение 1 часа после отбора образца крови и до проведения анализа хранили при температуре примерно -80°C . Общий объем мочи для каждого интервала сбора измеряли и регистрировали, аликвоты мочи до проведения анализа хранили при температуре примерно -80°C .

Биоаналитические методы

[0097] Образцы плазмы анализировали на концентрацию фенилуксусной кислоты (РАА), фенилацетилглутамина (PAGN) и орнитина (ORN) при помощи валидированного метода ЖХ-МС/МС. Все образцы мочи анализировали на концентрацию PAGN при помощи валидированного метода ЖХ-МС/МС.

Критерии конечного результата

[0098] Фармакокинетика: Профили концентрации в плазме во времени для фенилацетата, орнитина и фенилацетилглутамина после введения одной пероральной дозы каждого исследуемого лекарственного средства были проанализированы с помощью некомпартментных ФК-методов. Проводилось определение следующих фармакокинетических параметров: C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $\text{AUC}_{0-\infty}$, C_{12} и $t_{1/2}$. Также определяли количество PAGN, выделяемого с мочой, и процент дозы РАА, выделяемый с мочой в виде PAGN, в течение каждого интервала сбора образца мочи и на протяжении всего 24-часового интервала.

[0099] На фиг. 8 и 9 приведены средние профили РАА и PAGN в плазме, соответственно, из указанного исследования фазы 1. На фиг. 8 представлены кривые средних концентраций РАА в плазме в зависимости от времени после введения одной пероральной дозы составов с контролируемым высвобождением по сравнению с раствором с немедленным высвобождением и глицеринфенилбутиратом. На фиг. 9 представлены кривые средних концентраций PAGN в плазме в зависимости от времени после введения одной пероральной дозы составов с контролируемым высвобождением по сравнению с раствором с немедленным высвобождением и глицеринфенилбутиратом.

[0100] Средняя максимальная концентрация (C_{max}) РАА в плазме после введения трех составов с пролонгированным высвобождением в диапазоне от примерно 50 до 90 мкг/мл происходит в различные моменты времени в течение 4 до 9 часов после введения дозы. Для сравнения, после введения RAVICTI® средняя C_{max} РАА в плазме составляет примерно 10 мкг/мл через 4-6 часов после введения дозы. Данные о РАА в плазме после введения одной пероральной дозы 6 мл RAVICTI® согласуются с опубликованными данными у здоровых субъектов. Кроме того, содержание РАА после введения составов L-орнитин фенилацетата с пролонгированным высвобождением имело более низкую межиндивидуальную вариабельность, чем после введения RAVICTI®.

[0101] Профили PAGN, конечного продукта захвата аммиака, были аналогичны

профилям PAA. [0100] Средняя Cmax PAGN в плазме после введения трех составов L-орнитин фенилацетата с пролонгированным высвобождением в диапазоне от примерно 30 до 45 мкг/мл происходит в различные моменты времени в течение 4 до 10 часов после введения дозы. Для сравнения, введение RAVICTI® продуцировало среднюю Cmax PAGN в плазме примерно от 20 до 25 мкг/мл примерно через 5 часов. Указанные данные также согласуются с опубликованными данными по здоровым субъектам.

[0102] Суммарные данные по экскреции PAGN с мочой на протяжении 24 часов обобщены в таблице 3 ниже. Средняя экскреция PAGN была сопоставима для вариантов от А до С, для каждого из которых примерно 80% PAA преобразовывалось в PAGN в течение 24 часов. Напротив, вариант D, представляющий собой RAVICTI®, показал коэффициент преобразования всего 40% по сравнению с вариантами А-С при приблизительно такой же молярной дозе PAA (в случае RAVICTI® PAA поставляется из пролекарства глицеринфенилбутирата). Неожиданно было обнаружено, что для состава с немедленным высвобождением, варианта E, коэффициент преобразования составлял также примерно 80%, что обеспечивает аналогичное среднее значение экскреции PAGN при приблизительно половине молярной дозы PAA, вводимой в ветке RAVICTI®.

Таблица 3

Вариант	Статистика	Общее количество PAGN, выведенного в течение 24 ч (г)	Общее количество эквивалентов PAA, выведенных в течение 24 ч (г)	Процент дозы PAA, выведенной в течение 24 ч (%)
A	N	12	12	12
	Среднее	8,26	4,26	83,8
	Медиана	8,47	4,37	86,0
	%CV	14,7	14,7	14,7
B	N	12	12	12
	Среднее	7,77	4,00	78,9
	Медиана	7,77	4,00	78,8
	%CV	10,7	10,7	10,8
C	N	12	12	12
	Среднее	8,53	4,39	86,6
	Медиана	8,39	4,33	85,3
	%CV	11,3	11,3	11,3
D	N	12	12	12
	Среднее	4,11	2,12	42,7
	Медиана	4,06	2,09	42,1
	%CV	24,9	24,9	27,9
E	N	12	12	12
	Среднее	4,01	2,07	81,5
	Медиана	4,14	2,13	84,0
	%CV	15,2	15,1	15,1

[0103] Вывод: Составы с контролируемым высвобождением и с немедленным высвобождением хорошо переносились на протяжении всего исследования, при этом не наблюдалось какой-либо токсичности или серьезных побочных эффектов. Результаты показали устойчивую картину пролонгированного высвобождения для всех трех составов с пролонгированным высвобождением со средней концентрацией PAA в плазме, превышающей средние концентрации, полученные при введении RAVICTI® (глицеринфенилбутират) во все моменты времени по меньшей мере в течение 24 часов после введения дозы. Кроме того, средние концентрации PAGN в плазме и экскреция PAGN с мочой были более высокими для всех трех дозированных форм с пролонгированным высвобождением, чем для RAVICTI®, при примерно одинаковой молярной дозе PAA. Также было продемонстрировано, что экскреция PAGN с мочой

для состава L-орнитин фенилацетата с немедленным высвобождением была примерно в два раза эффективнее, чем для RAVICTI®.

(57) Формула изобретения

- 5 1. Применение перорального фармацевтического состава для лечения гипераммониемии, содержащего L-орнитин фенилацетат в суточной пероральной дозе от примерно 8,0 г до примерно 15,0 г и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей, при этом указанный состав обеспечивает профиль немедленного высвобождения L-орнитин фенилацетата при пероральном
10 введении.
2. Применение по п. 1, в котором указанная пероральная доза L-орнитин фенилацетата составляет примерно 4,0 г для введения дважды в сутки.
3. Применение по п. 1, в котором указанная пероральная доза L-орнитин фенилацетата составляет примерно 6,0 г для введения дважды в сутки.
- 15 4. Применение по любому из пп. 1-3, в котором указанный состав находится в единичной дозированной форме.
5. Применение по любому из пп. 1-3, в котором указанный состав находится в двух или более дозированных формах.
6. Применение по п. 4 или 5, в котором указанная единичная дозированная форма
20 представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю, гранулы, свободнотекущий порошок или жидкость.
7. Способ обеспечения профиля немедленного высвобождения L-орнитин фенилацетата при пероральном введении для лечения гипераммониемии, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтического состава
25 немедленного высвобождения, содержащего L-орнитин фенилацетат в суточной пероральной дозе от примерно 8,0 г до примерно 15,0 г.
8. Способ по п. 7, в котором указанный субъект имеет острую недостаточность печени или хроническое заболевание печени.
9. Способ по п. 8, в котором указанный субъект имеет цирроз печени или
30 декомпенсацию печени.
10. Способ по п. 7, в котором указанный субъект имеет печеночную энцефалопатию.
11. Способ по п. 7, в котором указанный субъект имеет портальную гипертензию.
12. Способ по п. 7, в котором указанный субъект имеет нарушение цикла образования мочевины.
- 35 13. Способ по любому из пп. 7-12, в котором указанный фармацевтический состав вводят по меньшей мере один раз в сутки.
14. Способ по любому из пп. 7-12, в котором указанный фармацевтический состав вводят от 2 до 3 раз в сутки.
15. Способ по п. 14, в котором указанный фармацевтический состав вводят два раза
40 в сутки.
16. Способ по любому из пп. 7-15, в котором Смах L-орнитина в плазме составляет от примерно 18 мг/л до примерно 35 мг/л.
17. Способ по любому из пп. 7-15, в котором Смах фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 15 мг/л до примерно 120 мг/л.
- 45 18. Способ по п. 17, в котором Смах фенилуксусной кислоты в плазме составляет от примерно 50 мг/л до примерно 90 мг/л.
19. Способ по любому из пп. 7-15, в котором Смах фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 15 мг/л до примерно 75 мг/л.

20. Способ по п. 19, в котором Стах фенилацетилглутамина в плазме составляет от примерно 30 мг/л до примерно 45 мг/л.

21. Способ по любому из пп. 7-20, в котором указанный фармацевтический состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов
5 более чем примерно на 30%.

22. Способ по п. 21, в котором указанный фармацевтический состав обеспечивает превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов более чем примерно на 50%.

23. Способ по п. 22, в котором указанный фармацевтический состав обеспечивает
10 превращение фенилацетата в фенилацетилглутамин в течение 24 часов более чем примерно на 80%.

24. Способ по п. 7, включающий пероральное введение два раза в сутки от 2 до 6
единичных дозированных форм, каждая из которых содержит от примерно 0,75 г до
примерно 2,0 г L-орнитин фенилацетата.

15 25. Способ по п. 24, включающий пероральное введение два раза в сутки от 2 до 5
единичных дозированных форм, каждая из которых содержит от примерно 1,0 г до
примерно 1,5 г L-орнитин фенилацетата.

26. Способ по п. 24, включающий пероральное введение два раза в сутки 4 единичных
20 дозированных форм, каждая из которых содержит примерно 1,0 г L-орнитин
фенилацетата.

27. Способ по п. 7, включающий пероральное введение два раза в сутки единичной
дозированной формы, содержащей от примерно 4,0 до примерно 6,0 г L-орнитин
фенилацетата.

28. Способ по любому из пп. 24-27, в котором указанная единичная дозированная
25 форма представляет собой таблетку, капсулу, пилюлю, гранулы, свободнотекущий
порошок или жидкость.

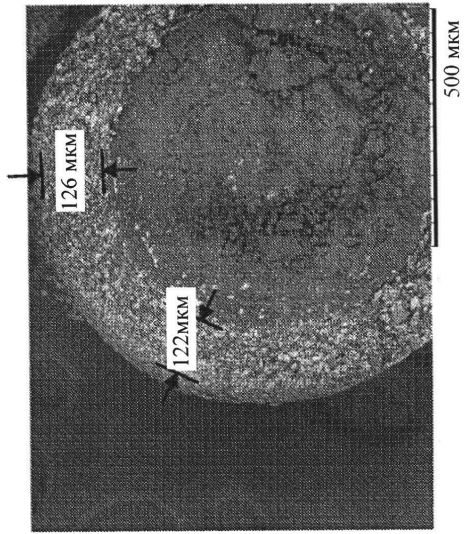
30

35

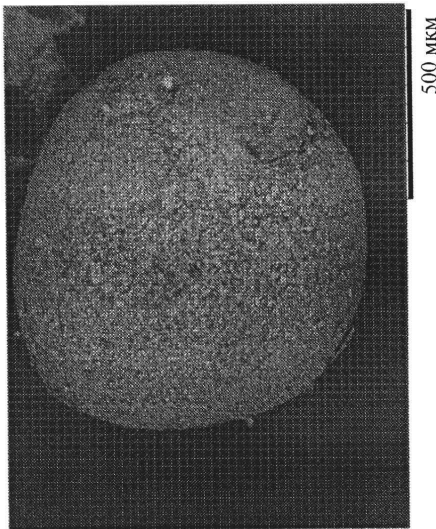
40

45

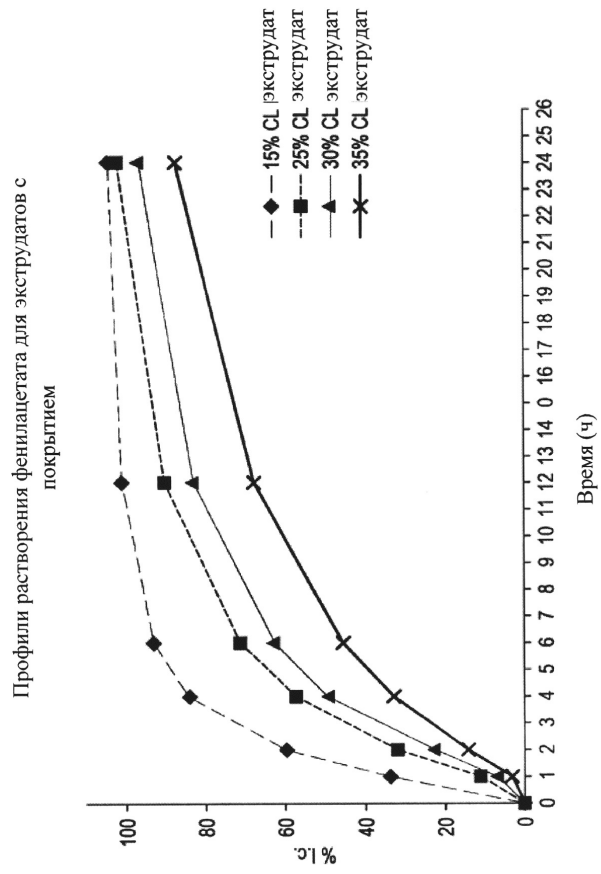
1/11



ФИГ. 1В

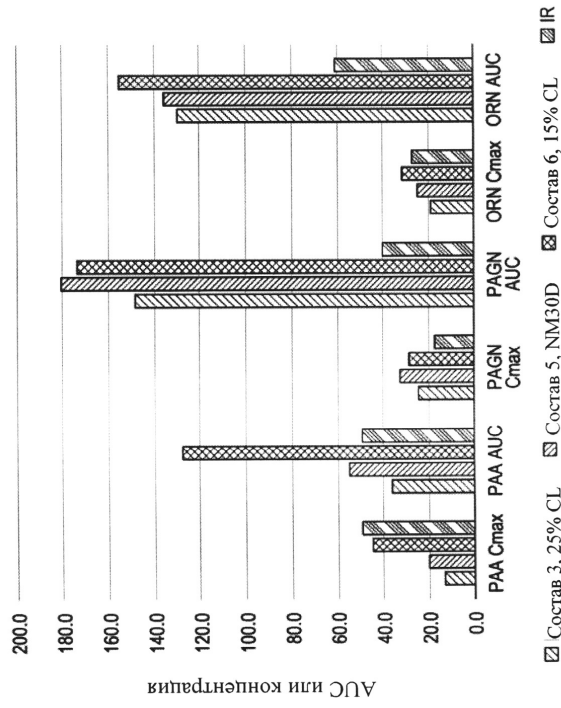


ФИГ. 1А

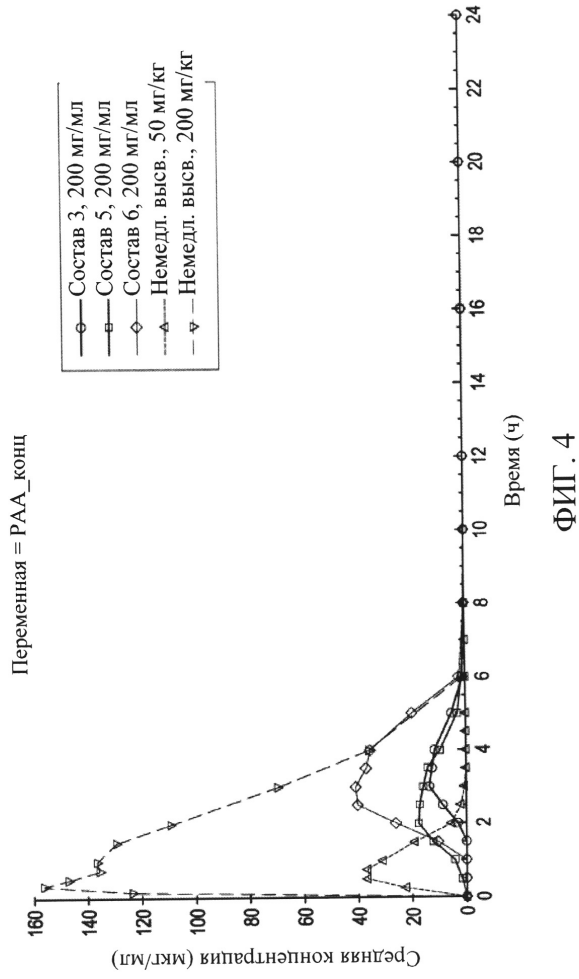


ФИГ. 2

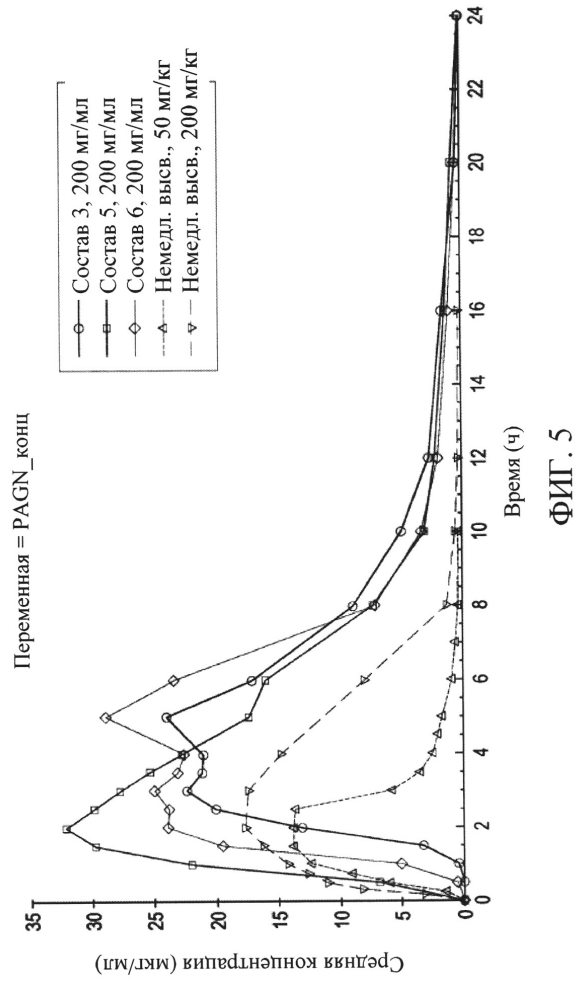
Смах и AUC для PAA, PAGN и ORN
n = 3 собаки

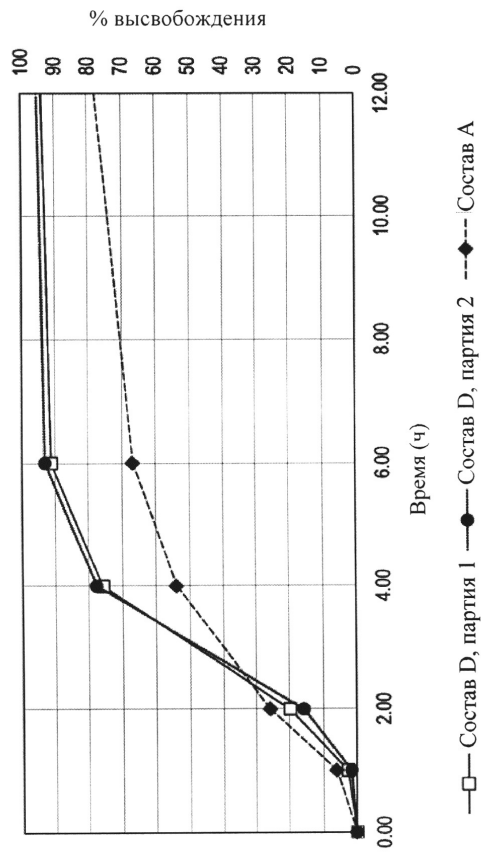


ФИГ. 3

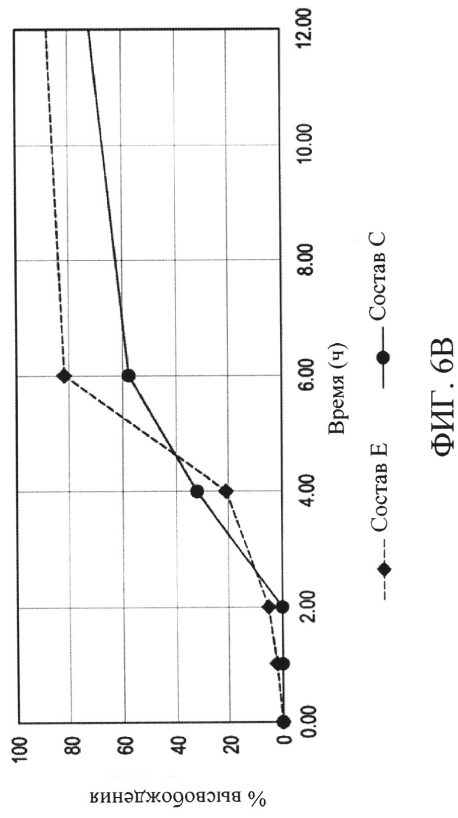


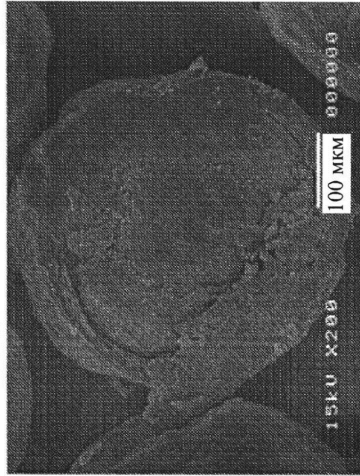
5/11



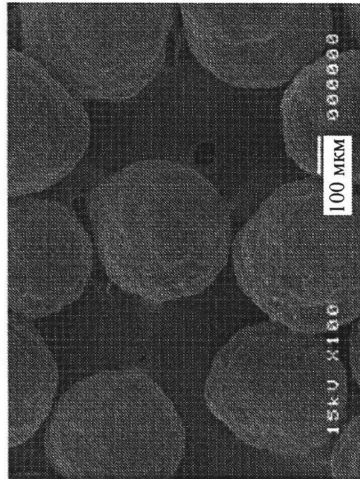


ФИГ. 6А



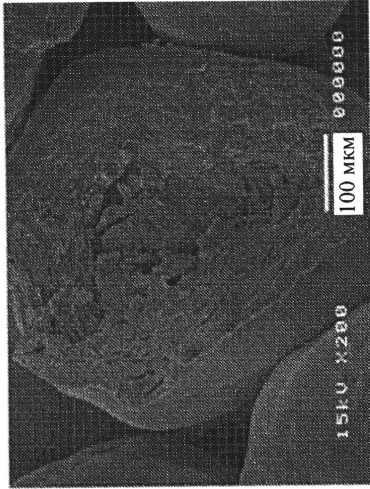


ФИГ. 7В

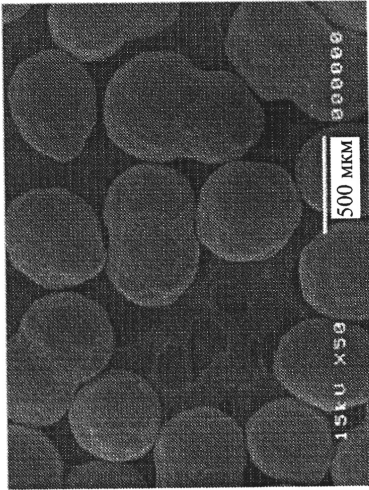


ФИГ. 7А

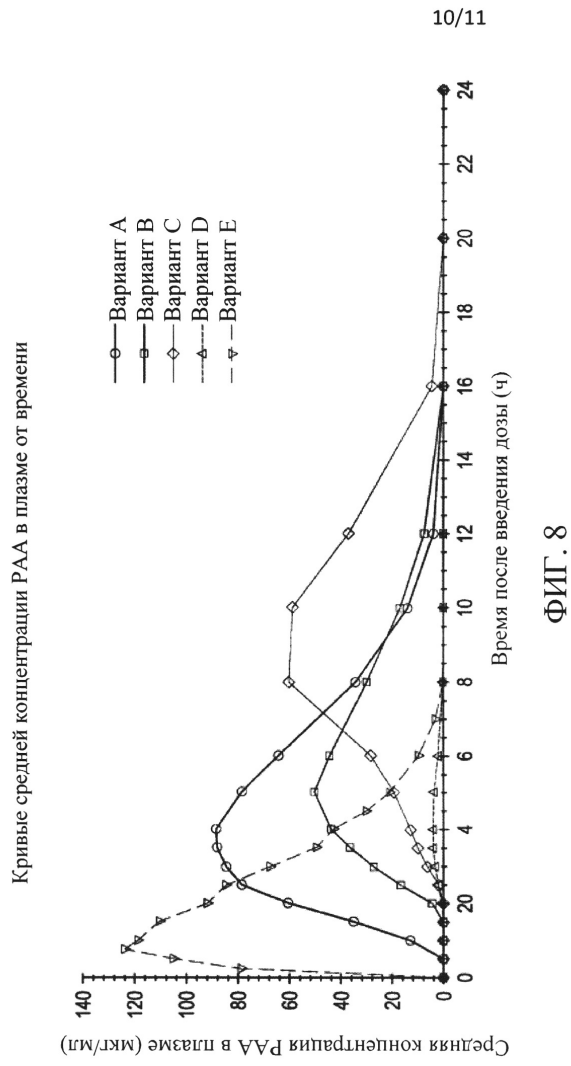
9/11



ФИГ. 7D



ФИГ. 7C



11/11

