

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502090
(P2012-502090A)

(43) 公表日 平成24年1月26日(2012.1.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/202 (2006.01)	A 61 K 31/202	4 B 018
A61K 9/48 (2006.01)	A 61 K 9/48	4 B 035
A61K 47/36 (2006.01)	A 61 K 47/36	4 C 076
A61K 47/34 (2006.01)	A 61 K 47/34	4 C 206
A61K 31/232 (2006.01)	A 61 K 31/232	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-526590 (P2011-526590)	(71) 出願人	504453362 プロノヴァ・バイオファーマ・ノルゲ・ア ーエス P r o n o v a B i o P h a r m a N o r g e A S ノルウェー国、1327 リサケル、ピー ・オー・ボックス 420 P. O. B o x 4 2 0 , 1 3 2 7 L y s a k e r , N o r w a y
(86) (22) 出願日	平成21年9月10日 (2009. 9. 10)	(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月9日 (2011. 5. 9)	(74) 代理人	230111590 弁護士 金本 恵子
(86) 國際出願番号	PCT/IB2009/006933	(74) 代理人	100106840 弁理士 森田 耕司
(87) 國際公開番号	W02010/029433		
(87) 國際公開日	平成22年3月18日 (2010. 3. 18)		
(31) 優先権主張番号	12/207,824		
(32) 優先日	平成20年9月10日 (2008. 9. 10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪酸油含有乳剤を封入した多糖類カプセル

(57) 【要約】

外側外殻が、多糖類、例えば、アルギン酸塩を含む新規カプセル。カプセル内には、脂肪酸油混合物と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含む乳剤が存在する。好ましい脂肪酸油は、エイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであつて、
外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、
少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、
脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、
乳剤は、マルメロ粘液を含まない、
カプセル。

10

【請求項 2】

EPA および DHA は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 3】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される油のうちの少なくとも 1 つに由来する、請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 4】

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 80 重量 % のオメガ-3 脂肪酸を含む、
請求項 1 に記載のカプセル。

20

【請求項 5】

脂肪酸油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、EPA および DHA 以外の少なくとも 1 つのオメガ-3 脂肪酸をさらに含む、請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 6】

EPA および DHA 以外の少なくとも 1 つのオメガ-3 脂肪酸は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項 5 に記載のカプセル。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの油性相は、オメガ-6 脂肪酸をさらに含み、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも 1 つの成分をさらに含む、請求項 1 に記載のカプセル。

30

【請求項 8】

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 80 重量 % の EPA および DHA を含む、
請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 9】

乳剤は、それぞれ、前記少なくとも 1 つの乳剤の総重量に対して、約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % のゲル化塩と、をさらに含む、
請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 10】

界面活性剤は、酢酸グリセロール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリラート / ジカプラート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、およびリン脂質から選択される、請求項 1 に記載のカプセル。

40

【請求項 11】

界面活性剤は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 40、およびポリソルベート 80 から選択される、請求項 10 に記載のカプセル。

50

【請求項 1 2】

アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩、G-アルギン酸塩、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 1 3】

アルギン酸塩は、外殻の総重量に対して、約1重量%乃至約80重量%で含まれる、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 1 4】

外殻は、着色剤、安定剤、甘味剤、可塑剤、および硬化剤から選択される、少なくとも1つの添加物をさらに含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 1 5】

外殻は、総外殻重量に対して、約10重量%乃至約80重量%の可塑剤を含む、請求項14に記載のカプセル。

10

【請求項 1 6】

外殻の厚さは、約0.01mm乃至約5mmの範囲である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 1 7】

外殻の厚さは、約0.03mm乃至約1mmの範囲である、請求項16に記載のカプセル。

20

【請求項 1 8】

外殻の厚さは、約0.05mm乃至約0.5mmの範囲である、請求項17に記載のカプセル。

【請求項 1 9】

外殻の厚さは、約0.05mm乃至約0.2mmの範囲である、請求項18に記載のカプセル。

【請求項 2 0】

外殻の厚さは、約0.05mm乃至約0.17mmの範囲である、請求項19に記載のカプセル。

【請求項 2 1】

脂肪酸油混合物は、約0.400g乃至約1.300gの範囲の量で存在する、請求項1に記載のカプセル。

30

【請求項 2 2】

脂肪酸油混合物は、約0.400g乃至約0.800gの範囲の量で存在する、請求項21に記載のカプセル。

【請求項 2 3】

脂肪酸油混合物は、約0.500g乃至約0.700gの範囲の量で存在する、請求項22に記載のカプセル。

【請求項 2 4】

脂肪酸油混合物は、約0.600gの量で存在する、請求項23に記載のカプセル。

【請求項 2 5】

脂肪酸油混合物は、約0.800g乃至約1.300gの範囲の量で存在する、請求項21に記載のカプセル。

40

【請求項 2 6】

脂肪酸油混合物は、約1.000g乃至約1.200gの範囲の量で存在する、請求項25に記載のカプセル。

【請求項 2 7】

脂肪酸油混合物は、約1.200gの量で存在する、請求項26に記載のカプセル。

【請求項 2 8】

カプセルは、無継目である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 2 9】

カプセルは、医薬製剤である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 3 0】

50

EPA : DHA 重量比は、1 : 2 乃至 2 : 1 の範囲である、請求項 1 に記載のカプセル。

【請求項 3 1】

EPA : DHA 重量比は、1 : 1 乃至 2 : 1 の範囲である、請求項 3 0 に記載のカプセル。

【請求項 3 2】

EPA : DHA 重量比は、約 1 . 2 乃至 1 . 3 の範囲である、請求項 3 1 に記載のカプセル。

【請求項 3 3】

カプセル化される水中油型乳剤であって、

乳剤の約 80 重量 % 乃至 約 85 重量 % の少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物であって、
脂肪酸油混合物の少なくとも 90 重量 % のオメガ-3 エチルエステル脂肪酸を含み、
脂肪酸油混合物の約 80 重量 % 乃至 約 88 重量 % のエイコサペンタエン酸エチルエステル
およびドコサヘキサエン酸エチルエステルを含む、

脂肪酸油混合物と、

乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至 約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至 約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 1 重量 % 乃至 約 15 重量 % の水と、

を含む水中油型乳剤。

【請求項 3 4】

少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される
、少なくとも 1 つの油である、請求項 3 3 に記載の水中油型乳剤。

【請求項 3 5】

海産油は、魚油である、請求項 3 4 に記載の水中油型乳剤。

【請求項 3 6】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼であって、

外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み
、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (EPA)
およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、

多糖類ゲル膜外側表面外殼と、

乳剤の約 0 . 1 乃至 約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0 . 1 乃至 約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 0 . 5 乃至 約 5 重量 % の水と、

を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項 3 7】

カプセルは、無継目である、請求項 3 6 に記載のカプセル。

【請求項 3 8】

カプセルは、医薬製剤である、請求項 3 6 に記載のカプセル。

【請求項 3 9】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼であって、

外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み
、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (EPA)
およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、

多糖類ゲル膜外側表面外殼と、

乳剤の約 0 . 1 乃至 約 3 重量 % の界面活性剤と、

10

20

30

40

50

乳剤の約 0 . 1 乃至約 6 重量 % の C a C l ₂ · 2 H ₂ O と、
乳剤の約 0 . 5 乃至約 5 重量 % の水と、
を含み、

乳剤はマルメロ粘液を含まない、

ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、上記方法。

【請求項 4 0】

健康問題は、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、
請求項 3 9 に記載の方法。

10

【請求項 4 1】

界面活性剤は、酢酸グリセロール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリラート / ジカプラート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、およびリン脂質から選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

20

【請求項 4 2】

界面活性剤は、ポリソルベート 2 0 、ポリソルベート 4 0 、およびポリソルベート 8 0 から選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

カプセルは、総カプセル重量約 0 . 4 0 0 g 乃至約 2 . 0 0 0 g の範囲の単位用量を含む、
請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

カプセルは、総カプセル重量約 0 . 6 0 0 g 乃至約 1 . 5 0 0 g の範囲の単位用量を含む、
請求項 4 3 に記載の方法。

30

【請求項 4 5】

E P A および D H A は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 6】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される油のうちの少なくとも 1 つに由来する、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 7】

海産油は、魚油である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

脂肪酸油混合物は、 -リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、E P A および D H A 以外の少なくとも 1 つのオメガ - 3 脂肪酸をさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

40

【請求項 4 9】

E P A および D H A 以外の少なくとも 1 つのオメガ - 3 脂肪酸は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

少なくとも 1 つの油性相は、オメガ - 6 脂肪酸をさらに含み、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも 1 つの成分をさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。
。

【請求項 5 1】

脂肪酸油混合物は、約 0 . 4 0 0 g 乃至約 1 . 3 0 0 g の範囲の量で存在する、請求項 3

50

9に記載の方法。

【請求項 5 2】

混合物は、約0.400g乃至約0.800gの範囲の量で存在する、請求項51に記載の方法。

【請求項 5 3】

混合物は、約0.500g乃至約0.700gの範囲の量で存在する、請求項52に記載の方法。

【請求項 5 4】

混合物は、約0.600gの量で存在する、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

混合物は、約0.800g乃至約1.300gの範囲の量で存在する、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 6】

混合物は、約1.000g乃至約1.200gの範囲の量で存在する、請求項54に記載の方法。

【請求項 5 7】

混合物は、約1.200gの量で存在する、請求項58に記載の方法。

【請求項 5 8】

EPAおよびDHAは、エチルエステル形であって、界面活性剤は、ポリソルベート20およびポリソルベート40から選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項 5 9】

カプセルの外側表面外殻を構成するアルギン酸塩は、M-アルギン酸塩を含む、請求項39に記載の方法。

【請求項 6 0】

カプセルは、1日に1回、2回、または3回投与される、請求項39に記載の方法。

【請求項 6 1】

カプセルは、無継目である、請求項39に記載の方法。

【請求項 6 2】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)を含み、

乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項 6 3】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の75重量%未満のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、

乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項 6 4】

EPAおよびDHAは、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項63に記載のカプセル。

10

20

30

40

50

【請求項 6 5】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される油のうちの少なくとも1つに由来する、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 6 6】

脂肪酸油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸をさらに含む、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 6 7】

EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項66に記載のカプセル。

10

【請求項 6 8】

少なくとも1つの油性相は、オメガ-6脂肪酸をさらに含み、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも1つの成分をさらに含む、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 6 9】

EPAおよびDHAは、脂肪酸油混合物の約35重量%乃至約75重量%、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約70重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約65重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約60重量%のEPAおよびDHA、または脂肪酸油混合物の約50重量%乃至約55重量%のEPAおよびDHAの範囲の量で存在する、請求項63に記載のカプセル。

20

【請求項 7 0】

乳剤は、それぞれ、前記少なくとも1つの乳剤の総重量に対して、約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、約0.1重量%乃至約6重量%のゲル化塩と、をさらに含む、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 7 1】

界面活性剤は、酢酸グリセロール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、およびリン脂質から選択される、請求項63に記載のカプセル。

30

【請求項 7 2】

界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、およびポリソルベート80から選択される、請求項71に記載のカプセル。

【請求項 7 3】

アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩、G-アルギン酸塩、またはそれらの組み合わせを含む、請求項63に記載のカプセル。

40

【請求項 7 4】

アルギン酸塩は、外殻の総重量に対して、約1重量%乃至約80重量%で含まれる、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 7 5】

外殻は、着色剤、安定剤、甘味剤、可塑剤、および硬化剤から選択される、少なくとも1つの添加物をさらに含む、請求項63に記載のカプセル。

【請求項 7 6】

外殻は、総外殻重量に対して、約10重量%乃至約80重量%の可塑剤を含む、請求項75に記載のカプセル。

50

【請求項 7 7】

外殻の厚さは、約 0.01 mm 乃至約 5 mm の範囲である、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 7 8】

外殻の厚さは、約 0.03 mm 乃至約 1 mm の範囲である、請求項 7 7 に記載のカプセル。

【請求項 7 9】

外殻の厚さは、約 0.05 mm 乃至約 0.5 mm の範囲である、請求項 7 8 に記載のカプセル。

【請求項 8 0】

外殻の厚さは、約 0.05 mm 乃至約 0.2 mm の範囲である、請求項 7 9 に記載のカプセル。

【請求項 8 1】

外殻の厚さは、約 0.05 mm 乃至約 0.17 mm の範囲である、請求項 8 0 に記載のカプセル。

【請求項 8 2】

脂肪酸油混合物は、約 0.400 g 乃至約 1.300 g の範囲の量で存在する、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 8 3】

脂肪酸油混合物は、約 0.400 g 乃至約 0.800 g の範囲の量で存在する、請求項 8 2 に記載のカプセル。

【請求項 8 4】

脂肪酸油混合物は、約 0.500 g 乃至約 0.700 g の範囲の量で存在する、請求項 8 3 に記載のカプセル。

【請求項 8 5】

脂肪酸油混合物は、約 0.600 g の量で存在する、請求項 8 4 に記載のカプセル。

【請求項 8 6】

脂肪酸油混合物は、約 0.800 g 乃至約 1.300 g の範囲の量で存在する、請求項 8 2 に記載のカプセル。

【請求項 8 7】

脂肪酸油混合物は、約 1.000 g 乃至約 1.200 g の範囲の量で存在する、請求項 8 6 に記載のカプセル。

【請求項 8 8】

脂肪酸油混合物は、約 1.200 g の量で存在する、請求項 8 7 に記載のカプセル。

【請求項 8 9】

カプセルは、無継目である、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 9 0】

カプセルは、食品または栄養補助食品である、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 9 1】

EPA r DHA 重量比は、1 : 2 乃至 2 : 1 の範囲である、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 9 2】

EPA : DHA 重量比は、約 1 : 10 乃至 10 : 1、約 1 : 8 乃至 8 : 1、約 1 : 6 乃至 6 : 1、約 1 : 5 乃至 5 : 1、約 1 : 4 乃至 4 : 1、約 1 : 3 乃至 3 : 1、または約 1 : 2 乃至 2 : 1 の範囲である、請求項 6 3 に記載のカプセル。

【請求項 9 3】

EPA : DHA 重量比は、約 1.2 乃至 1.3 の範囲である、請求項 9 2 に記載のカプセル。

【請求項 9 4】

カプセル化される水中油型乳剤は、

10

20

30

40

50

乳剤の約 80 重量 % 乃至約 85 重量 % の少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物であって、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、

脂肪酸油混合物と、

乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 1 重量 % 乃至約 15 重量 % の水と、

を含む水中油型乳剤。

【請求項 9 5】

少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される、少なくとも 1 つの油である、請求項 9 4 に記載の水中油型乳剤。 10

【請求項 9 6】

海産油は、魚油である、請求項 9 5 に記載の水中油型乳剤。

【請求項 9 7】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殼であって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、 20

多糖類ゲル膜外側表面外殼と、

乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 5 重量 % の水と、

を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項 9 8】

カプセルは、無継目である、請求項 9 7 に記載のカプセル。

【請求項 9 9】

カプセルは、食品または栄養補助食品である、請求項 9 7 に記載のカプセル。 30

【請求項 10 0】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼であって、

外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、 40

多糖類ゲル膜外側表面外殼と、

乳剤の約 0.1 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0.1 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 0.5 乃至約 5 重量 % の水と、

を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、

ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、

ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、上記方法。

【請求項 10 1】

健康問題は、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、請求項 10 0 に記載の方法。 50

【請求項 102】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される、少なくとも1つの油である、請求項100に記載の方法。

【請求項 103】

界面活性剤は、酢酸グリセロール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、およびリン脂質から選択される、請求項100に記載の方法。

10

【請求項 104】

界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、およびポリソルベート80から選択される、請求項103に記載の方法。

【請求項 105】

カプセルは、総カプセル重量約0.400g乃至約2.000gの範囲の単位用量を含む、請求項100に記載の方法。

20

【請求項 106】

カプセルは、総カプセル重量約0.600g乃至約1.500gの範囲の単位用量を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項 107】

EPAおよびDHAは、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項100に記載の方法。

【請求項 108】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される油のうちの少なくとも1つに由来する、請求項100に記載の方法。

【請求項 109】

海産油は、魚油である、請求項108に記載の方法。

30

【請求項 110】

脂肪酸油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸をさらに含む、請求項100に記載の方法。

【請求項 111】

EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項110に記載の方法。

【請求項 112】

少なくとも1つの油性相は、オメガ-6脂肪酸をさらに含み、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも1つの成分をさらに含む、請求項100に記載の方法。

40

【請求項 113】

脂肪酸油混合物は、約0.400g乃至約1.300gの範囲の量で存在する、請求項100に記載の方法。

【請求項 114】

脂肪酸油混合物は、約0.400g乃至約0.800gの範囲の量で存在する、請求項113に記載の方法。

【請求項 115】

脂肪酸油混合物は、約0.500g乃至約0.700gの範囲の量で存在する、請求項114に記載の方法。

【請求項 116】

50

脂肪酸油混合物は、約0.600gの量で存在する、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

脂肪酸油混合物は、約0.800g乃至約1.300gの範囲の量で存在する、請求項113に記載の方法。

【請求項118】

脂肪酸油混合物は、約1.000g乃至約1.200gの範囲の量で存在する、請求項117に記載の方法。

【請求項119】

混合物は、約1.200gの量で存在する、請求項118に記載の方法。

【請求項120】

EPAおよびDHAは、エチルエステル形であって、界面活性剤は、ポリソルベート20およびポリソルベート40から選択される、請求項107に記載の方法。

【請求項121】

カプセルの外側表面外殻を構成するアルギン酸塩は、M-アルギン酸塩を含む、請求項100に記載の方法。

【請求項122】

カプセルは、1日に1回、2回、または3回投与される、請求項100に記載の方法。

【請求項123】

カプセルは、無継目である、請求項100に記載の方法。

【請求項124】

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約35重量%乃至約75重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約70重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約65重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約55重量%のEPAおよびDHA、または脂肪酸油混合物の約50重量%乃至約55重量%のEPAおよびDHAを含む、請求項97に記載のカプセル。

【請求項125】

EPA:DHA重量比は、約1:10乃至10:1、約1:8乃至8:1、約1:6乃至6:1、約1:5乃至5:1、約1:4乃至4:1、約1:3乃至3:1、または約1:2乃至2:1の範囲である、請求項97に記載のカプセル。

【請求項126】

脂肪酸油混合物は、エチルエステル、遊離脂肪酸、またはトリグリセリド形態に濃縮された魚油である、請求項97に記載のカプセル。

【請求項127】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも1つの油性相は、油と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含み、

乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項128】

カプセル化される水中油型乳剤であって、

乳剤の約80重量%乃至約85重量%の油と、

乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、

乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、

乳剤の約1重量%乃至約1.5重量%の水と、

を含む水中油型乳剤。

【請求項129】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

10

20

30

40

50

少なくとも 1 つの油性相は、油と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、
 乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、
 乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、
 乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 5 重量 % の水と、
 を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 130】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、

外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、油と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、

乳剤の約 0.1 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0.1 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 0.5 乃至約 5 重量 % の水と、

を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、

ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、

ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、上記方法。

【請求項 131】

油は、不飽和油、モノ不飽和油、ポリ不飽和油、および飽和油から選択され得る、請求項 130 に記載の方法。

【請求項 132】

油は、不飽和油、モノ不飽和油、ポリ不飽和油、および飽和油から選択され得る、請求項 127、128、または 129 に記載のカプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年9月10日出願の米国出願第 12/207,824 号（参照することによって全体として本明細書に組み込まれる）に基づく優先権を主張する。

【0002】

本明細書では、アルギン酸カプセル製剤内に、脂肪酸油混合物と少なくとも 1 つの界面活性剤とを含む、少なくとも 1 つの油性相を含む新規カプセル、その調製方法、およびその使用について開示される。

【0003】

アルギン酸塩外側表面外殻内にカプセル化された脂肪酸油混合物を含む、少なくとも 1 つの油性相を含む組成物について開示される。本組成物は、ゼラチンカプセルと比較して、より薄い外殻を有する無継目カプセルであり得、それによって、より多くの量の材料をカプセル化可能となる。したがって、本開示の組成物、すなわち、カプセルは、例えば、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群（M1）を含む、少なくとも 1 つの健康問題の療法的治療および/または調節のために、対象に投与され得る。

【背景技術】

【0004】

ヒトでは、コレステロールおよびトリグリセリドは、血流中のリポタンパク質複合体の一部であって、超遠心分離法を介して、高比重リポタンパク質（HDL）、中間比重リポタンパク質（IDL）、低比重リポタンパク質（LDL）、および超低比重リポタンパク

10

20

30

40

50

質（VLDL）分画に分離可能である。コレステロールおよびトリグリセリドは、肝臓内で合成され、VLDL中に取り込まれ、血漿中に放出される。高レベルの総コレステロール（総C）であるLDL-Cおよびアポリポタンパク質B（LDL-CおよびVLDL-Cの膜複合体）は、ヒトアテローム性動脈硬化症と、アテローム性動脈硬化症の発症と関連付けられる、HDL-Cおよびその輸送複合体であるアポリポタンパク質Aレベルの減少を促進する。さらに、ヒトにおける心血管疾患の罹患率および死亡率は、総CおよびLDL-Cのレベルに正比例して、かつHDL-Cのレベルに反比例して変動し得る。加えて、非HDLコレステロールは、高トリグリセリド血症、血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および関連病状の重要な指標であることが、研究者らによって認められている。実際、最近、非HDLコレステロールの低下は、NCEP ATP IIIにおける治療対象として指定された。

10

【0005】

オメガ-3脂肪酸は、血漿中脂質レベル、心血管および免疫機能、インスリン作用、神経発達、ならびに視覚機能を調節し得る。また、一般的に、魚油と称される、海産油は、脂質代謝を調節することが認められている、エイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含む、オメガ-3脂肪酸源である。また、植物性油および微生物油も、オメガ-3脂肪酸源である。オメガ-3脂肪酸は、心血管疾患、例えば、高血圧症および高トリグリセリド血症の危険因子、ならびに凝固因子VIIリン脂質複合体活性に有益な影響を有し得る。また、オメガ-3脂肪酸は、血清トリグリセリドを低下させ、血清HDLコレステロールを増加させ、収縮期と拡張期血圧および/または脈拍数を減少させ得、かつ血液凝固因子VII-リン脂質複合体の活性を低減させ得る。さらに、オメガ-3脂肪酸は、一般に、重度の副作用をもたらすことなく、十分な許容性を有する。

20

【0006】

オメガ-3脂肪酸の形態の1つは、例えば、商標名Omacor（登録商標）/ Lovaza（商標）/ Zodin（登録商標）/ Seacor（登録商標）として販売されている、DHAおよびEPAを含有する、魚油由来のオメガ-3長鎖ポリ不飽和脂肪酸の濃縮物である。例えば、米国特許第5,502,077号、第5,656,667号、および第5,698,594号を参照されたい。特に、Lovaza（商標）の1000mgの各カプセルは、少なくとも90%のオメガ-3エチルエステル脂肪酸（84%のEPA/DHA）、すなわち、約465mgのEPA（エイコサペンタエン酸）エチルエステルおよび約375mgのDHA（ドコサヘキサエン酸）エチルエステルを含有する。

30

【0007】

カプセル、例えば、軟または硬ゼラチンカプセル内への薬物の製剤は、錠剤と関連付けられた問題を解決することが報告されている。最も注目すべきは、酸化および加水分解の影響を受けやすい有効医薬品成分（API）とともにゼラチンカプセルを使用することにより、概して安定性が改善されることである。例として、ビタミンAが挙げられる。これは空気および光中において比較的に不安定であるが、カプセル化されると、所定の温度および湿度条件下で保存および包装された場合、含有物は3年以上の間、有意な有効性の損失を示さない。米国特許出願公開第2004/0224020号は、制御されたコア内で即放性ゼラチンカプセル被膜内に活性剤を含む経口投薬形態について開示している。

40

【0008】

アルギン酸カプセル製剤についても報告されている。例えば、仏国特許第FR2745979号は、動物飼料添加物として、オメガ-3脂肪酸を含むアルギン酸カプセルについて開示している。さらに、例えば、ハンガリー国特許第HU203038号は、アルギン酸塩ゲルを使用した、不飽和脂肪酸、脂肪酸エステル、およびそれらの混合物のカプセル化について開示している。

【0009】

いくつかの参考文献は、オメガ-3脂肪酸を含有する、腸溶性カプセルについて開示している。例えば、米国特許第6,531,150号は、オメガ-3脂肪酸の含有物とゼラチン系被膜層との間に酸または酸性塩を含有する、水溶性ゲルの緩衝層を有する、腸溶性

50

カプセルについて開示している。さらに、例えば、欧洲特許出願第 E P 1 5 2 9 5 2 4 号および独国特許出願第 D E 1 9 9 3 0 0 3 0 号は、キシロースによって被膜されたオメガ-3 脂肪酸を含有し、胃液に対する抵抗を提供し、安定性を向上させる、ゼラチンカプセルについて開示している。加えて、B e l l u z i e t a l . , N . E n g . J . M e d . , 3 3 4 (2 4) : 1 5 5 7 - 6 0 , 1 9 9 6 、および B e l l u z i e t a l . , G a s t r o e n t e r o l o g y , 1 0 2 (4) p t . 2 : A 5 4 2 , 1 9 9 2 はそれぞれ、遅延送達のための腸溶性被膜魚油カプセル (P U R E P A (登録商標) T i l l o t t s - P h a r m a) について開示している。

【 0 0 1 0 】

上述の一般的説明および以下の発明を実施するための形態は両方とも、例示および説明にすぎず、特許請求の範囲に示される本発明を制限するものではないことを理解されたい。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 1 】

【 特許文献 1 】米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 2 4 0 2 0 号

【 特許文献 2 】仏国特許第 F R 2 7 4 5 9 7 9 号

【 特許文献 3 】ハンガリー国特許第 H U 2 0 3 0 3 8 号

【 特許文献 4 】米国特許第 6 , 5 3 1 , 1 5 0 号

【 特許文献 5 】欧洲特許出願第 E P 1 5 2 9 5 2 4 号

【 特許文献 6 】独国特許出願第 D E 1 9 9 3 0 0 3 0 号

【 非特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 非特許文献 1 】B e l l u z i e t a l . , N . E n g . J . M e d . , 3 3 4 (2 4) : 1 5 5 7 - 6 0 , 1 9 9 6

【 非特許文献 2 】B e l l u z i e t a l . , G a s t r o e n t e r o l o g y , 1 0 2 (4) p t . 2 : A 5 4 2 , 1 9 9 2

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本開示は、少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルに関し、ここで、外側表面は少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は脂肪酸油混合物と少なくとも 1 つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 7 5 重量 % のエイコサペンタエン酸 (E P A) およびドコサヘキサエン酸 (D H A) を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まないことを特徴とする。

【 0 0 1 4 】

本開示はさらに、

乳剤の約 8 0 重量 % 乃至約 8 5 重量 % の少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物 (ここで、脂肪酸油混合物は少なくとも 9 0 重量 % のオメガ-3 エチルエステル脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は約 8 0 重量 % 乃至約 8 8 重量 % のエイコサペンタエン酸エチルエステルおよびドコサヘキサエン酸エチルエステルを含む) と、乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至約 6 重量 % の C a C l 2 · 2 H 2 O と、乳剤の約 1 重量 % 乃至約 1 5 重量 % の水とを含む、カプセル化される水中油型乳剤に関する。

【 0 0 1 5 】

本開示はさらに、少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻 (ここで、外側表面は少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は脂肪酸油混合物と少なくとも 1 つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は脂肪酸油混合物の少なくとも 7 5 重量 % のエイコサペンタエン酸 (E P A) およびドコサヘキサエン酸 (D H A) を含む) と、乳剤の約 0 . 1 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の

10

20

30

40

50

約0.1乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、乳剤の約0.5乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、カプセルに関する。

【0016】

本開示はさらに、対象における少なくとも1つの健康問題を調節する方法であって、カプセルをそれを必要とする対象に投与することを含む方法に関し、該カプセルは、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼（ここで、外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含む）と、乳剤の約0.1乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、乳剤の約0.5乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まないことを特徴とし、少なくとも1つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される。

10

【0017】

本開示はさらに、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殼を含むカプセルに関し、ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のエイコサペンタエン酸（EPA）を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない。

20

【0018】

本開示はさらに、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殼を含むカプセルに関し、ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の75重量%未満のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない。

20

【0019】

本開示はさらに、カプセル化される水中油型乳剤に関し、該乳剤は、乳剤の約80重量%乃至約85重量%の少なくとも1つの脂肪酸油混合物（ここで、脂肪酸油混合物は75重量%未満のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含む）と、乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、乳剤の約1重量%乃至約15重量%の水とを含む。

30

【0020】

本開示はさらに、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼（ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の75重量%未満のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含む）と、乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、乳剤の約0.1重量%乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、カプセルに関する。

40

【0021】

本開示はさらに、対象における少なくとも1つの健康問題を調節する方法であって、カプセルをそれを必要とする対象に投与することを含む方法に関し、該カプセルは、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼（ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の75重量%未満のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含む）と、乳剤の約0.1乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、乳剤の約0.5乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘

50

液を含まないことを特徴とし、少なくとも1つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される。

【0022】

本開示はさらに、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルに関し、ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は油と少なくとも1つの界面活性剤とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない。さらに、本開示は、乳剤の約80重量%乃至約85重量%の油と、乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂・2H₂Oと、乳剤の約1重量%乃至約15重量%の水とを含む、カプセル化される水中油型乳剤に関する。また、本開示は、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻（ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、油と少なくとも1つの界面活性剤とを含む）と、乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂・2H₂Oと、乳剤の約0.1重量%乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、カプセルに関する。加えて、本開示は、それを必要とする対象における少なくとも1つの健康問題を調節する方法であって、該方法は、少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻（ここで、外側表面は少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも1つの油性相は、油と少なくとも1つの界面活性剤とを含む）と、乳剤の約0.1乃至約3重量%の界面活性剤と、乳剤の約0.1乃至約6重量%のCaCl₂・2H₂Oと、乳剤の約0.5乃至約5重量%の水とを含み、乳剤はマルメロ粘液を含まないカプセルを対象に投与することを含み、少なくとも1つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される。油は、不飽和油、モノ不飽和油、ポリ不飽和油、および飽和油から選択され得る。さらに、医薬品または栄養補助剤が、油中に懸濁、分散、または溶解していてよい。また、具体的な油に関連する本発明は、本開示の説明全体を通して列挙される要素を包含することが想定される。本開示は、脂肪酸混合物および/または油を包含する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1a】図1(a)は、オスのミニブタにおける、Omacor(登録商標)とK85EEを含む本開示の組成物の単回経口投与後のEPAおよびDHAの平均血漿濃度対時間曲線をグラフとして示す。具体的には、2g(2カプセル)の経口服用後の平均EPA血漿濃度を示す。

【図1b】図1(b)は、オスのミニブタにおける、Omacor(登録商標)とK85EEを含む本開示の組成物の単回経口投与後のEPAおよびDHAの平均血漿濃度対時間曲線をグラフとして示す。具体的には、2g(2カプセル)の経口服用後の平均DHA血漿濃度を示す。

【図1c】図1(c)は、オスのミニブタにおける、Omacor(登録商標)とK85EEを含む本開示の組成物の単回経口投与後のEPAおよびDHAの平均血漿濃度対時間曲線をグラフとして示す。具体的には、4g(4カプセル)の経口服用後の平均EPA血漿濃度を示す。

【図1d】図1(d)は、オスのミニブタにおける、Omacor(登録商標)とK85EEを含む本開示の組成物の単回経口投与後のEPAおよびDHAの平均血漿濃度対時間曲線をグラフとして示す。具体的には、4g(4カプセル)の経口服用後の平均DHA血漿濃度を示す。

【図2】図2は、アルギン酸とゼラチンカプセル内のEPAおよびDHAの可溶性をグラフとして示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

10

20

30

40

50

本開示の特定の側面は、以下に詳述される。本出願で使用され、本明細書で明確化される用語および定義は、本開示内における意味を表すものと意図される。本明細書に言及され上記に参照される特許および科学文献は、参照することによって本明細書に組み込まれる。参照することによって本明細書に組み込まれる用語および／または定義と矛盾する場合、本明細書に提供される用語および定義が、優先する。

【0025】

単数形「a」、「an」、および「the」は、別途文脈によって明示されない限り、複数参照も含む。

【0026】

本明細書使用される場合、用語「オメガ-3脂肪酸」は、天然および合成オメガ-3脂肪酸、ならびに薬学的に許容可能なエステル、遊離酸、トリグリセリド、誘導体、複合体（例えば、Zalogalaの米国特許出願公開第2004/0254357号、およびHorrobinらの米国特許第6,245,811号（それぞれ、参照することによって本明細書に組み込まれる）を参照）、前駆体、塩、およびそれらの混合物を含む。オメガ-3脂肪酸油の例として、オメガ-3ポリ不飽和長鎖脂肪酸、例えば、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、-リノレン酸（ALA）；ヘネイコサペンタエン酸（HPA）；ドコサペンタエン酸（DPA）；エイコサテトラエン酸；およびオクタデカテトラエン酸；およびオメガ-3脂肪酸とグリセロールのエステル、例えば、モノ-、ジ-、およびトリグリセリド；ならびにオメガ-3脂肪酸と第1級、第2級および／または第3級アルコールのエステル、例えば、脂肪酸メチルエステルおよび脂肪酸エチルエステルが挙げられるが、それらに限定されない。さらに、例えば、オメガ-3脂肪酸油は、長鎖脂肪酸、例えば、EPAおよびDHA、それらのトリグリセリド（TG）、それらのエチルエステル（EE）、および／またはそれらの混合物である。オメガ-3脂肪酸、それらのエステル、トリグリセリド、誘導体、複合体、前駆体、塩、および／またはそれらの混合物は、それらの純形態において、および／または油成分、例えば、海産油（例えば、魚油および精製魚油濃縮物）、微生物油、ならびに植物性油として、使用可能である。

【0027】

本開示の脂肪酸油混合物は、オメガ-3脂肪酸、例えば、EPAおよびDHAを含む。油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、ならびにオクタデカテトラエン酸から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つの他のオメガ-3脂肪酸をさらに含み得る。本開示によって包含される、さらなるオメガ-3脂肪酸およびそれらの混合物の例として、European Pharmacopoeia Omega-3 Ethyl Ester 90に定義されるオメガ-3脂肪酸と、例えば、European Pharmacopoeia Omega-3 Triglycerides、European Pharmacopoeia Omega-3 acid Ethyl Esters 60、またはオメガ-3酸に豊富な魚油に関する研究論文に定義される精製海産油が挙げられる。

【0028】

異なる脂肪酸混合物（例えば、トリグリセリド（TG）、エチルエステル（EE）、遊離脂肪酸形態（FA）の形態において、および／またはリン脂質としてあり得る）を含む、本開示に好適なオメガ-3脂肪酸の市販の例として、Incromega（商標）オメガ-3海産油濃縮物、例えば、Incromega（商標）TG7010 SR、Incromega（商標）E7010 SR、Incromega（商標）TG6015、Incromega（商標）EPA500TG SR、Incromega（商標）E400200 SR、Incromega（商標）E4010、Incromega（商標）DHA700TG SR、Incromega（商標）DHA700E SR、Incromega（商標）DHA500TG SR、Incromega（商標）TG3322 SR、Incromega（商標）TG3322、Incromega（商標）E3322、Incromega（商標）TG3322、Incromega（商標）E3322、

10

20

30

40

50

Incromega (商標) Trio TG / EE (Crodal International PLC, Yorkshire, England); EPAX 6000 FA、EPAX 5000 TG、EPAX 4510 TG、EPAX 2050 TG、EPAX 7010 EE、EPAX 5500 EE、EPAX 5500 TG、EPAX 5000 EE、EPAX 5000 TG、EPAX 6000 EE、EPAX 6000 TG、EPAX 6000 FA、EPAX 6500 EE、EPAX 6500 TG、EPAX 4510 TG、EPAX 1050 TG、EPAX 2050 TG、EPAX 7010 TG、EPAX 6015 TG / EE、EPAX 4020 TG、およびEPAX 4020 EE (EPAXは、ノルウェー国企業であるAustevoll Seafood ASAの完全所有子会社である); Omacor (登録商標) / Lovaza (商標) / Zodin (登録商標) / Seacor (登録商標) 最終医薬品、K85EE、およびAGP103 (Pronova Biopharma Norge AS); MEG-3 (登録商標) EPA / DHA魚油濃縮物 (Ocean Nutrition Canada); DHA FNO「Functional Nutritional Oil」およびDHA CL「Clear Liquid」(Lonza); Superba (商標) Kri11 Oil (Aker); Martek社製DHAを含むオメガ-3生成物; Neptune社製オキアミ油 (Neptune); Moller's社製タラ肝油生成物および抗逆流魚油濃縮物 (TG); Lysi社製オメガ-3魚油; Seven Seas Triomega (登録商標) タラ肝油混成物 (Seven Seas); Fri Flyt Omega-3 (Vesteralens); ならびにEpadel (Mochida) が挙げられるが、それらに限定されない。

【0029】

さらなる油として、一般的に、長鎖トリグリセリドとして知られる、トリグリセリド植物油、例えば、ヒマシ油、コーン油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、紅花油、ゴマ油、大豆油、水素化大豆油、および水素化植物油; 中鎖トリグリセリド、例えば、ココナッツ油またはヤシ種油、モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリド由来のものが挙げられる。混合グリセリドに加え、プロピレングリコールのエステル、例えば、プロピレングリコールのカプリル酸/カプリン酸の混合ジエステル、飽和ココナッツとバーム核油由来カプリル、リノール、コハク、またはカプリン脂肪酸グリセリン、あるいはプロピレングリコールのエステル、および脂肪酸と脂肪アルコールとの間に形成されるエステル、例えば、カプリン酸またはカプリル酸とグリセロールとの間に形成されるエステル等、他の油も存在する。本発明の範囲内の油は、天然由来の乳化剤を含むものである。そのような油の1つは、レシチンを含有する、大豆油である。レシチンは、脂肪および油が多い生成物中の乳化剤として、食品製造において有用である。本発明の範囲内の好ましい油は、液体であるもの、または、例えば、20乃至95の範囲内の温度で、液化可能なものである。

【0030】

本開示による脂肪酸油混合物は、動物性油または非動物性油に由来する、あるいはその成分であり得る。本開示のいくつかの実施形態では、オメガ-3脂肪酸の混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される、少なくとも1つの油に由来し得る。海産油は、例えば、魚油、オキアミ油、および魚由来の脂質組成物を含む。植物性油は、例えば、亜麻仁油、菜種油、カラシ種油、および大豆油を含む。微生物油は、例えば、Martek社製生成物を含む。油混合物は、少なくとも1つのオメガ-6脂肪酸をさらに含み得る。

【0031】

本開示のいくつかの実施形態では、脂肪酸、例えば、オメガ-3脂肪酸は、アルキルエステル等、エステル化される。それらのアルキルエステルとして、エチル、メチル、プロピル、およびブチルエステル、およびそれらの混合物を含み得るが、それらに限定されない。少なくとも一実施形態では、オメガ-3脂肪酸は、遊離脂肪酸 (FA) の形態として存在する。

10

20

30

40

50

【0032】

別の実施形態によると、脂肪酸は、モノ-、ジ-、およびトリグリセリドから選択される。別の実施形態では、脂肪酸は、リン脂質の形である。

【0033】

いくつかの実施形態では、脂肪酸油混合物および/または油性相は、有効医薬品成分(APCI)としての役割を果たすことが可能である。いくつかの実施形態では、油混合物は、香味油、食品、および/または食品添加物を含み得る。また、油混合物は、油可溶性有効成分の担体であり得、油可溶性有効成分は、別の医薬品、栄養剤、香味料、香料、または食品を含む。

【0034】

油自身は、食品等の有効成分、または医薬、栄養補助、動物用有効成分であることが可能である、もしくは食品、あるいは医薬、栄養補助、または動物用活性剤等の有効成分の担体であることが可能である。油が、食品、あるいは医薬、栄養補助、または動物用活性剤等の有効成分は、油中に溶解される、もしくは油中に分散可能である。油は、例えば、医薬、動物用、栄養補助、および食品産業における使用のためのカプセル化形態において有用性が認められる、任意の油または油の組み合わせから選択され得る。好適な油としては、魚、動物、植物、微生物、またはそれらの抽出物を含む、海洋および非海洋源由来油；合成または他の手段によって導出される化学化合物、あるいはそれらの製剤である油；もしくは脂肪酸、エステル、塩、またはそれらの誘導体である油が挙げられるが、それらに限定されない。

10

20

30

【0035】

本開示の少なくとも一実施形態では、カプセルは、海産油、例えば、魚油を含む。

【0036】

本明細書使用される場合、用語「アルギン酸塩」は、アルギン酸および/またはその薬学的に許容可能な塩を含み、概して、(1-4)-結合-D-マンヌロン酸(M)と、そのC-5エピマー-L-グルロン酸(G)残基を含むコポリマーと称される。本明細書の開示に好適なアルギン酸塩の非限定的例は、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、およびアルミニウムのアルギン酸塩を含む。一実施形態では、アルギン酸塩は、全部または部分的に、M-アルギン酸塩を含む。別の実施形態では、アルギン酸塩は、全部または部分的に、G-アルギン酸塩を含む。別の実施形態では、アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩とG-アルギン酸塩との組み合わせを含む。少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、少なくとも30重量%のG-アルギン酸塩含有量を有する。他の実施形態では、アルギン酸塩は、約40重量%乃至約80重量%の範囲のG-アルギン酸塩含有量を有する。少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、外殻の総重量に対して、約1重量%乃至約80重量%で含まれる。本開示の少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩、G-アルギン酸塩、またはそれらの組み合わせを含む。少なくとも一実施形態では、カプセルの外側表面外殻を構成するアルギン酸塩は、M-アルギン酸塩を含む。

【0037】

一実施形態では、外殻内のアルギン酸塩は、(a)MおよびG含有量の重量に基づいて、50重量%-62重量%のM含有量を有し、(b)60 rpmおよびスピンドル#1において、Brookfield LV粘度計を使用して、20の3.5%の水溶液中にアルギン酸単価金属イオンとして測定される場合、35-80 cpsの粘度を有する、アルギン酸多価金属イオンである。

40

【0038】

少なくとも一実施形態では、アルギン酸外殻は、対象への投与に応じて、オメガ-3脂肪酸の徐放性送達を達成する。

【0039】

本開示のいくつかの実施形態では、アルギン酸外殻は、着色剤、安定剤、甘味剤、可塑剤、および/または硬化剤をさらに含む。

50

【0040】

少なくとも一実施形態では、アルギン酸外殻は、総外殻重量に対して、約10重量%乃至約80重量%の可塑剤を含む。

【0041】

カプセル外殻を構成するポリマーとして想定される他のポリマーとしては、ポリエステル、ポリアクリレート、ポリシアノアクリレート、多糖類、ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物が挙げられる。他のポリマーとして、例えば、ゼラチン、アルギン酸カルボキシメチルセルロース、カラギーナン、ペクチン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アセトフタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メチルコポリマー(Eudragit(登録商標)L and S)、メタクリル酸ジメチルアミノエチルコポリマー(Eudragit E)、メタクリル酸トリメチルアンモニウムエチルコポリマー(例えば、Eudragit(登録商標)RL and RS)、乳酸とグリコール酸のポリマーおよびコポリマー、ならびにそれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、ポリマーは、可塑剤添加物、例えば、クエン酸トリエチル、フタル酸ブチル、およびそれらの混合物を含むが、それらに限定されない。随意に、他の添加物、例えば、流体化剤、例えば、タルクが、カプセル化プロセス、を改良および/または促進するために導入され得る。

10

【0042】

本開示のカプセルは、少なくとも1つの非有効医薬品成分(また、本明細書では、概して、「賦形剤」としても知られる)を含み得る。非有効成分は、安全、便利、および/または別様に使用が許容可能となり得るように、有効成分を適用可能かつ有効調製剤に可溶化、懸濁、濃化、希釈、乳化、安定化、保存、保護、着色、着香、および/または適応し得る。少なくとも1つの非有効成分は、コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ラクトースー水和物、レシチン、微結晶性セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、タルク、二酸化チタン、およびキサンタンガムから選択され得る。

20

【0043】

界面活性剤は、例えば、酢酸グリセロールおよびアセチル化グリセロール脂肪酸エステル、例えば、アセチン、ジアセチン、トリアセチン、および/またはそれらの混合物から選択され得る。好適なアセチル化グリセロール脂肪酸エステルは、アセチル化モノグリセリド、アセチル化ジグリセリド、およびそれらの混合物を含むが、それらに限定されない。

30

【0044】

加えて、界面活性剤は、グリセロール脂肪酸エステル、例えば、約6-22の炭素原子の脂肪酸成分を含むものから選択され得る。グリセロール脂肪酸エステルは、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、および/またはそれらの混合物から選択され得る。好適なグリセロール脂肪酸エステルとして、モノグリセリド、ジグリセリド、約6-12の炭素を有する脂肪酸を有する中鎖トリグリセリド、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。Capmul(登録商標) MCM(中鎖モノおよびジグリセリド)は、1つの例である。

40

【0045】

本開示による界面活性剤は、プロピレングリコールエステルから選択され得る。例えば、プロピレングリコールエステルとして、炭酸プロピレン、プロピレングリコールモノアセタート、プロピレングリコールジアセタート、プロピレングリコール脂肪酸エステル、アセチル化プロピレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸モノエステル、プロピレングリコール脂肪酸ジエステル、およびそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。脂肪酸は、例えば、約6-22の炭素原子を含み得る。プロピレングリコールエステルの例として、プロピレングリコールモノカプリラート(Capryol(登録商標))、プロピレングリコールジカプリラート、プロピレングリコールジカプラート、プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート、およびそれらの混合物

50

が挙げられるが、それらに限定されない。

【0046】

本開示による界面活性剤は、エチレングリコールエステル、例えば、モノエチレングリコールモノアセタート、ジエチレングリコールエステル、ポリエチレングリコールエステル、およびそれらの混合物から選択され得る。さらなる例として、エチレングリコールモノアセタート、エチレングリコールジアセタート、エチレングリコール脂肪酸モノエステル、エチレングリコール脂肪酸ジエステル、およびそれらの混合物が挙げられる。加えて、エチレングリコールエステルは、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル、およびそれらの混合物から選択され得る。エチレングリコールエステルは、ポリエチレングリコールとトリグリセリドのエステル交換、植物性油、および/またはそれらの混合物から得られ得、例えば、Labrafil (登録商標) およびLabrasol (登録商標) として市販されているものを含む。ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル (また、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、およびポリソルベート80とも呼ばれる)、例えば、4乃至25のアルキレン部分、例えば、Tween (登録商標)、例えば、Tween (登録商標) 80、Tween (登録商標) 40、およびTween (登録商標) 20を含む、モノラウリル、トリラウリル、パルミチル、ステアリル、およびオレイルエステルである。本開示で使用され得る、界面活性剤のさらなる例として、Criellet、例えば、Criellet 4およびCriellet 1、Span 20、ならびにCriellet 1が挙げられる。本開示の少なくとも一実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート40、およびポリソルベート80から選択される。

【0047】

好適な界面活性剤の別の群として、プロピレングリコールモノカブリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート (Tergitol (登録商標))、グリセロールエステル、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカブリラート/ジカブリート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートが挙げられる。さらなる例として、Polo xamer 188、PIuronnic / Lutrol F68、Brigel 96V、Cremophor EL、Etocas 35 HV、Cremophor RH 40、HCO-40、Croduret 40 LD、Cremophor RH 60、HCO-60、およびSolutol HS-15が挙げられる。

【0048】

好適な界面活性剤の別の群として、リン脂質、例えば、大豆レシチン、卵レシチン、ジオレオイルfosphaチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、PEG化リン脂質、およびジミリストイルホスファチジルコリンが挙げられる。

【0049】

使用され得る親水性溶媒として、水混和性アルコール、例えば、無水エタノールおよび/またはグリセロールを含む、アルコールが挙げられるが、それらに限定されない。他のアルコールとして、グリコール、例えば、酸化物、例えば、エチレン酸化物から得ることが可能な任意のグリコール、例えば、1,2-プロピレングリコールが挙げられる。他の非限定的例として、ポリオール、例えば、ポリアルキレンジリコール、例えば、ポリ(C₂₋₃)アルキレンジリコールが挙げられる。非限定的例の1つは、ポリエチレングリコールである。親水性成分は、N-アルキルピロリドン、例えば、N-(C₁₋₁₄アルキル)ピロリドン、例えば、N-メチルピロリドン、クエン酸トリ(C₁₋₄アルキル)、例えば、クエン酸トリエチル、硝酸ジメチル、(C₅₋₁₃)アルカン酸、例えば、カプリル酸、および/または炭酸プロピレンを含み得るが、それらに限定されない。親水性溶媒は、主要または単独成分、例えば、アルコール、例えば、C₁₋₄-アルコール、例えば、エタノールを含み得る、あるいは代替として、共成分、例えば、部分的低級エーテルまたは

10

20

30

40

50

低級アルカノールから選択され得る。好適な部分的エーテルとしては、例えば、Transcutol（登録商標）（化学式 $C_2H_5 - [O - (CH_2)_2]_2 - OH$ を有する）、Glycofurool（登録商標）（また、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテルとしても知られる）、または低級アルカノール、例えば、エタノール、例えば、酢酸グリセロールおよびアセチル化グリセロール脂肪酸エステルが挙げられる。

【0050】

本開示のいくつかの実施形態では、カプセルは、脂肪酸油混合物水と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含む、少なくとも1つの油性相をカプセル化する。いくつかの実施形態では、油性相は、乳剤、例えば、水中油型乳剤、油中水型乳剤、または水中油中水型乳剤を含む。

10

【0051】

少なくとも1つの油性相は、オメガ-6脂肪酸をさらに含み得る。オメガ-6脂肪酸の例として、レノイン酸、ガンマ-レノイン酸、およびアラキドン酸が挙げられるが、それらに限定されない。

【0052】

本開示のいくつかの実施形態によると、乳剤は、乳剤の少なくとも30重量%の油混合物、例えば、乳剤の少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量、少なくとも65重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、少なくとも85重量%、少なくとも90重量%、またはさらに少なくとも95重量%の油混合物を含む。例えば、いくつかの実施形態では、乳剤は、乳剤の約75重量%乃至約90重量%の油混合物、例えば、乳剤の約80重量%乃至約85重量%の油混合物、乳剤の8重量5%乃至約90重量%の油混合物を含む。

20

【0053】

いくつかの実施形態では、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも70重量%のオメガ-3脂肪酸、例えば、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、またはさらに約95重量%を含む。少なくとも一実施形態では、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約90重量%乃至95重量%のオメガ-3脂肪酸を含む医薬油混合物である。少なくとも一実施形態では、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のオメガ-3脂肪酸を含む。

30

【0054】

脂肪酸油混合物は、例えば、EPA、DHA、DPA、HPA、またはそれらの任意の組み合わせを含み得る。EPA、DHA、DPA、およびHPAは、例えば、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形態として、相互に独立して得る。少なくとも一実施形態では、脂肪酸油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸をさらに含む。

40

【0055】

いくつかの実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の70重量%超、例えば、脂肪酸油混合物の75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、またはさらに95重量%超を含む。例えば、いくつかの実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約70%乃至約95重量%、例えば、脂肪酸油混合物の約75%乃至約90重量%、例えば、約80%乃至約88重量%で含まれる。少なくとも一実施形態では、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のEPAおよびDHAを含む。少なくとも一実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約84重量%で含まれる。

【0056】

本開示のいくつかの実施形態では、EPA:DHAの重量比は、約1:10乃至10:

50

1、約1:8乃至8:1、約1:6乃至6:1、約1:5乃至5:1、約1:4乃至4:1、約1:3乃至3:1、または約1:2乃至2:1の範囲である。少なくとも一実施形態では、EPA:DHAの重量比は、約1:2乃至2:1の範囲である。少なくとも一実施形態では、EPA:DHAの重量比は、約1:1乃至2:1の範囲である。少なくとも一実施形態では、EPA:DHAの重量比は、約1:2乃至1:3の範囲である。

【0057】

本開示のいくつかの実施形態では、カプセルは、医薬製剤であって、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%、例えば、脂肪酸油混合物の80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、またはその間の任意の数値を含む。いくつかの実施形態では、例えば、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約75重量%乃至約95重量%、例えば、脂肪酸油混合物の約75重量%乃至約90重量%、脂肪酸油混合物の約75重量%乃至約85重量%、脂肪酸油混合物の約75重量%乃至約80重量%、脂肪酸油混合物の約80重量%乃至約95重量%、脂肪酸油混合物の約80重量%乃至約90重量%、脂肪酸油混合物の約80重量%乃至約85重量%、脂肪酸油混合物の約85重量%乃至約95重量%、脂肪酸油混合物の約85重量%乃至約90重量%、さらに、例えば、脂肪酸油混合物の約90重量%乃至約95重量%、またはその間の任意の数値を含む。少なくとも一実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約80重量%乃至約85重量%、例えば、84重量%で含まれる。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のEPA、例えば、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のEPAを含む。少なくとも一実施形態では、カプセルは、医薬製剤であって、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のEPAを含む。

20

【0059】

他の実施形態では、カプセルは、食品または栄養補助食品であって、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の75重量%未満を含む。いくつかの実施形態では、例えば、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の70重量%未満、65重量%未満、60重量%未満、55重量%未満、50重量%未満、4重量5%未満、4重量0%未満、またはさらに35重量%未満を含む。いくつかの実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約75重量%、例えば、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約70重量%、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約65重量%、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約55重量%、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約50重量%、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約45重量%、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約40重量%、さらに、例えば、脂肪酸油混合物の約30%重量乃至約35重量%で含まれる。例えば、いくつかの実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の70重量%、65重量%、60重量%、55重量%、50重量%、45重量%、40重量%、35重量%、30重量%、またはその間の任意の数値を含む。さらなる実施形態では、EPAおよびDHAの合計は、脂肪酸油混合物の約30重量%乃至約35重量%、約35重量%乃至約40重量%、約40重量%乃至約45重量%、約45重量%乃至約50重量%、約50重量%乃至約55重量%、約60重量%乃至約65重量%、約65重量%乃至約70重量%、さらに、約70重量%乃至約75重量%で含まれる。少なくとも一実施形態では、EPAおよびDHAは、脂肪酸油混合物の約35重量%乃至約75重量%、約40重量%乃至約70重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約65重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約40重量%乃至約55重量%のEPAおよびDHA、脂肪酸油混合物の約50重量%乃至約55重量%のEPAおよびDHAの範囲の量で存在する。乳剤は、乳剤の約0.05重量%乃至約25重量%、例えば、乳剤の約0.1重量%乃至約20重量%、例えば、約0.1%乃至約1.5重量%の水を含み得る。水は、精製され得る。カプセル化される水中油型乳剤は、例えば、乳剤の約0.5重量%乃至約20重量%の水、例えば、乳剤の約1重量%乃至約1.5%の水、またはさらに乳

30

40

50

剤の約1重量%乃至約10重量%の水を含み得る。いくつかの実施形態では、カプセル化後の乳剤は、乳剤の約0.05重量%乃至約10重量%の水、例えば、乳剤の約0.1重量%乃至約7重量%の水、またはさらに乳剤の約0.5重量%乃至約5重量%の水を含む。

[0 0 6 0]

乳剤は、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 5 重量 % の界面活性剤、例えば、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 4 重量 %、例えば、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % を含み得る。

【 0 0 6 1 】

乳剤は、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 10 重量 %、例えば、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 8 重量 %、例えば、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の少なくとも 1 つのゲル化剤を含み得る。少なくとも一実施形態では、ゲル化剤は、塩化カルシウム二水和物 (CaCl₂ · 2H₂O) である。

【 0 0 6 2 】

乳剤は、少なくとも1つの抗酸化物質をさらに含み得る。本開示による、抗酸化物質の非限定的例として、-トコフェロール(ビタミンE)およびカルシウム2ナトリウムEDTAが挙げられる。少なくとも一実施形態では、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも1つの成分を含む。

【 0 0 6 3 】

本開示の少なくとも一実施形態では、カプセルは、無継目である。少なくとも一実施形態では、カプセルは、マルメロ粘液を含まない。

【 0 0 6 4 】

少なくとも一実施形態では、カプセルは、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、隨意に、ゲル膜上の被膜と、を含む。多糖類ゲル膜は、イオン性であり得る。いくつかの実施形態では、多糖類ゲル膜は、1つ以上の二次フィルム形成要素をさらに含む。例示的二次フィルム形成要素としては、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸酪酸ポリビニル、酢酸ビニル-マレイン酸無水物コポリマー、スチレン-マレイン酸モノ-エステルコポリマー、アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸塩-メタクリル酸-アクリル酸オクチルコポリマー、アルギン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール、カラギーナン、ペクチン、キトサン、グーガム、アカシアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、澱粉、およびマルトデキストリンが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

10

20

30

40

50

量)を有するアルギン酸塩の混合物を含む。いくつかの実施形態では、(i)と(ii)の比率((i):(ii))は、約0.1乃至約20、例えば、約1乃至約16の範囲であり得る。

【0066】

本開示カプセルは、球形または球形以外の形状であり得る。例えば、本開示のいくつかの実施形態では、カプセルは、長方形、橢円形、または円筒形である。カプセルは、湿潤または乾燥状態であり得る。

【0067】

本開示カプセルのアルギン酸外殻を構成する多糖類ゲル膜の厚さは、約0.01ミリメートル(mm)乃至約50ミリメートルの範囲であり得る。多糖類ゲルフィルムは、湿潤または乾燥状態であり得る。いくつかの実施形態では、多糖類ゲルフィルムの厚さは、約0.3ミリメートル乃至約4ミリメートルの範囲である。いくつかの実施形態では、多糖類ゲルフィルムの厚さは、約0.04ミリメートル乃至約0.5ミリメートルの範囲である。いくつかの実施形態では、外殻の厚さは、約0.01mm乃至約5mm、例えば、約0.03mm乃至約1mm、約0.05mm乃至約0.5mm、約0.05mm乃至約0.2mm、約0.05mm乃至約0.17mm、またはさらに約0.05mm乃至約0.15mmの範囲である。

10

【0068】

本開示によるカプセルは、約0.5ミリメートル乃至約50ミリメートル、例えば、約1ミリメートル乃至約40ミリメートルの範囲の湿潤カプセル直径を有し得、ゲル膜は、約0.1ミリメートル乃至約5ミリメートル、例えば、約0.3ミリメートル乃至約4ミリメートルの範囲の厚さを有する。

20

【0069】

いくつかの実施形態では、カプセルは、乾燥され、ゲル膜は、乾燥されたカプセルの最大10重量%を構成する、外側表面上の乾燥多糖類ゲルフィルムを含む。いくつかの実施形態では、乾燥カプセルは、約0.5ミリメートル乃至約35ミリメートルの範囲の直径を有し、乾燥多糖類ゲルフィルムは、約0.01ミリメートル乃至約5ミリメートルの範囲の厚さを有する。いくつかの実施形態では、乾燥多糖類ゲルフィルムの厚さは、約0.04ミリメートル乃至約0.5ミリメートルの範囲である。

30

【0070】

いくつかの実施形態では、カプセルは、オメガ-3脂肪酸を含む約0.400g乃至約1.300gの油混合物を含む。例えば、いくつかの実施形態では、カプセルは、約0.400g乃至約0.800gの油混合物、例えば、約0.500g乃至約0.700gの油混合物、例えば、約0.600g乃至約0.650gの油混合物、または約0.500g乃至約0.550gの油混合物を含む。いくつかの実施形態では、カプセルは、約0.650gの油混合物を含む。少なくとも一実施形態では、カプセルは、約0.600gの油混合物を含む。他の実施形態では、カプセルは、約0.800g乃至約1.300gの油混合物、例えば、約1.000g乃至約1.200gの油混合物、例えば、約1.100g乃至約1.250gの油混合物を含む。少なくとも一実施形態では、カプセルは、約1.150gの油混合物を含む。少なくとも一実施形態では、カプセルは、約1.200gの油混合物を含む。

40

【0071】

本開示によると、オメガ-3脂肪酸は、約0.100g乃至約10.000g、例えば、約0.250g乃至約5.000gおよび約0.400g乃至約2.000gを含む、約0.500g乃至約8.000gの範囲の総カプセル重量を有するカプセルとして、それを必要とする対象に投与され得る。単位用量形態では、オメガ-3脂肪酸を含むカプセルは、例えば、約0.100g乃至約4.000g、例えば、約1.000g乃至約4.000g、さらに、例えば、2.000gおよび/または4.000gの単位用量の範囲の総カプセル重量を含み得る。少なくとも一実施形態では、カプセルは、約0.400g

50

乃至約2.000g、例えば、約0.400g乃至約1.740g、例えば、約0.420g乃至約1.680gの範囲の単位用量として、対象に投与される。

【0072】

オメガ-3脂肪酸の1日投与量は、1乃至10の用量として、例えば、1日1乃至4回、例えば、1日1回、2回、3回、または4回、さらに、例えば、1日1回、2回、または3回投与され得る。投与は、ある用量のオメガ-3脂肪酸を対象に提供する、経口または任意の他の形態の投与であり得る。

【0073】

一実施形態では、本開示の製剤は、有効成分の有効性を向上させることを可能にし、一方または両方が、先行技術における製剤と比較して、従来のそのままの濃度の用量として投与され得る。一実施形態では、本開示の製剤は、先行技術における製剤と比較して、オメガ-3脂肪酸の用量を減量可能にする一方、依然として、各有効成分の有効性を維持する、またはさらに向上させ得る。

10

【0074】

少なくとも一実施形態によると、水中油型乳剤は、経口投与のためのカプセル、例えば、無継目カプセル内にカプセル化される。また、無継目カプセルは、概して、ソフトゲルとしても知られ得る。

【0075】

本開示の無継目カプセルは、例えば、第WO 2003/084516号に開示される方法であって、(a)油と、水と、乳化剤と、水可溶性単価金属塩、多価金属塩、および酸のうちの少なくとも1つと、を含む、乳剤を調製するステップであって、油は、乳剤の少なくとも50重量%量として存在する、ステップと、(b)少なくとも1つのイオン性多糖類から構成される水性ゲル化浴に、乳剤の少なくとも一部を添加し、それによって、多糖類ゲル膜内に乳剤の少なくとも一部をカプセル化するステップと、随意に、(c)結果として得られるカプセルを乾燥させるステップと、を含む、方法によって調製され得る。水性ゲル化浴は、ゲル化浴の3重量%乃至4重量%の量のアルギン酸塩を含み得る。また、ゲル化浴は、単価金属塩、例えば、ゲル化浴の0.1重量%乃至0.5重量%の量の塩化ナトリウムを含み得る。次いで、カプセルは、水と、グリセロールと、非結晶化可塑剤と、を含む、水性可塑剤溶液中で処理される前に、水で洗浄され得、非結晶化可塑剤とグリセロールの重量比は、約1:1乃至約8:1である。次いで、カプセルは、乾燥可能となる。

20

【0076】

本開示の一実施形態では、少なくとも1つの多価金属塩は、塩化カルシウム(CaCl₂)であって、少なくとも1つのイオン性多糖類は、アルギン酸塩である。少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、全部または部分的に、M-アルギン酸塩である。少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、全部または部分的に、G-アルギン酸塩を含む。少なくとも一実施形態では、アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩とG-アルギン酸塩の混合物を含む。

30

【0077】

アルギン酸カプセル内にオメガ-3脂肪酸油を有することの利点は、ゼラチンカプセルと比較して、無継目アルギン酸カプセルの平均フィルム厚さが、ゼラチンフィルムよりも有意に薄い、例えば、20%超、または25%超、または30%超、または50%超、または80%超、またはさらに85%超と薄いため、有効成分として、増加量のオメガ-3脂肪酸を含むという有利な状況にあり得る。

40

【0078】

アルギン酸カプセルは、ゼラチンカプセルに勝るいくつかの効果をもたらし得る。例えば、アルギン酸カプセルは、ゼラチンカプセルよりも温度安定性かつ湿度安定性であり得る。さらに、アルギン酸カプセルは、ゼラチンカプセルのように、牛海綿状脳症(SSSE)の試験を必要とせず、アルギン酸カプセルは、胃食道逆流症候群、例えば、げっぷを軽減させ得る。加えて、アルギン酸カプセルは、より薄いカプセル壁によって、より小型で

50

あり得る。より薄い壁は、同一カプセルサイズに対して、充填体積の増加を可能にし得る。増加した充填体積は、対象が、所与の用量に対して、1日当たりに必要とされるカプセル数が少なくなるように、カプセル当たりの用量を多くし得る。アルギン酸カプセルは、嚥下をより容易にし、ともに粘着しないように、低粘性であり得る。また、カプセルは、外見上透明かつ無色であって、患者に対する知覚を改善し得る。

【0079】

アルギン酸カプセルは、増加した充填体積を有し、より多量のカプセルの単位体積当たりの用量を可能にし得る。カプセルの充填体積は、ゼラチンカプセルと比較して、約20%、または約25%、またはさらに約30%増加し得る。したがって、同一治療を達成するために、より少ない数のアルギン酸カプセルが、対象に投与され得る（例えば、4つのゼラチンカプセルの代わりに、3つのアルギン酸カプセルの投与）。また、より大型のゼラチンカプセルと同一用量を有する、より小型のカプセルを生産可能である。より小型のサイズは、カプセルがより容易に嚥下可能であることから、患者コンプライアンスを向上させ得る。より多量のカプセルの単位体積当たりの用量は、有効医薬品成分（API）の所与の用量に到達するように摂取する必要がある、カプセルの数を減少させ得る。本明細書の開示によると、APIは、概して、油混合物、例えば、海産油、例えば、魚油、オキアミ油、および魚由来脂質組成物、植物性油、および微生物油由来のもの、ならびに海産油、植物性油、および微生物油を含むオメガ-3脂肪酸を含み得る。本開示カプセルは、海産油、植物性油、および微生物油に加え、他の有効医薬品成分を含み得る。いくつかの実施形態では、カプセルは、海産油またはカプセル外殻内にマイクロカプセル化される、少なくとも1つの他の有効医薬品成分をさらに含み得る。

10

20

30

【0080】

本開示カプセルは、大量摂取活動分子、酸感受性活動分子、胃の炎症をもたらす活動分子、または酸素感受性活動分子に好適であり得る。

【0081】

本開示の単一アルギン酸カプセルは、同一サイズのゼラチンカプセルの量より少量または多量の油混合物（例えば、APIまたは栄養補助油濃縮物）を含み得る。例えば、本開示カプセルは、同一サイズのゼラチンカプセルと比較して、約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、またはさらに2倍の量の油混合物を含みを含み得る。少なくとも一実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約0.400g乃至約0.440gの油混合物を含む。別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約0.800g乃至約0.880gの油混合物を含む。さらに別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約0.480g乃至約0.520gの油混合物を含む。別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約0.980g乃至約1.020gの油混合物を含む。別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約1.200g乃至約1.400gの油混合物を含む。別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約1.680gの油混合物を含む。別の実施形態では、単一アルギン酸カプセルは、約1.740gの油混合物を含む。

30

【0082】

本明細書に開示される、カプセル、無継目カプセル、および/またはマイクロカプセルの調製は、文献に記載の方法のいずれかに従って実行され得る。限定ではなく、説明として、カプセルを得るための異なるプロセスは、以下のカテゴリーにグループ化され得る。

40

【0083】

A) 単純液滴形成法

好適な溶媒中において、ポリマー溶液およびポリマーの可能性として考えられる添加物を調製する。カプセル化される薬物を溶液中に懸濁させ、薬物結晶上にポリマーを堆積せんように、ポリマーの非溶媒を添加する。そのようなプロセスの例は、例えば、第E S 2009346号、第E P 0052510号、および第E P 0346879号に見出しが可能である。

【0084】

50

B) 複合液滴形成法

複合液滴形成法は、反対の電荷を有する2つのコロイド間の相互作用に基づくものであって、カプセル化される薬物の粒子上に堆積される不溶性複合体を発生させ、薬物を単離する膜を形成する。そのようなプロセスの例は、例えば、第G B 1 3 9 3 8 0 5号に見出すことが可能である。

【0085】

C) 二重乳剤法

カプセル化される薬物を水またはいくつかの他の共補助剤の溶液中に溶解し、好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン中のポリマーおよび添加物の溶液内で乳化される。順に、結果として得られた乳剤が、水または乳化剤の水溶液、例えば、ポリビニルアルコール中に乳化される。本第2の乳剤がもたらされると、ポリマーおよび可塑剤が溶解した溶媒は、蒸発または抽出によって排除される。結果として得られたマイクロカプセルは、濾過または蒸発によって、直接得られる。また、これらのプロセスの例も、特許文書、例えば、第U S 4,652,441号に見出すことが可能である。

10

【0086】

D) 単純乳剤法

カプセル化される薬物、ポリマー、および添加物は、好適な溶媒中にともに溶解される。本溶液は、水または乳化剤溶液、例えば、ポリビニルアルコール中に乳化され、有機溶媒は、蒸発または抽出によって排除される。結果として得られたマイクロカプセルは、濾過または乾燥によって正常な状態に戻される。また、これらのプロセスの例も、例えば、第U S 5,445,832号に見出すことが可能である。

20

【0087】

E) 溶媒蒸発方法

カプセル化される薬物、ポリマー、および添加物は、好適な溶媒中にともに溶解される。本溶液は、蒸発され、結果として得られた残渣は、好適なサイズに微粉末化される。また、本プロセスの例も、例えば、第G B 2,209,937号に見出すことが可能である。

20

【0088】

上述の方法は、継続的処理およびバッチサイズの柔軟性を提供し得る。本開示カプセルは、低酸素条件下で製造され、製造プロセスの際、オメガ-3脂肪酸および/または追加有効医薬品成分の酸化を抑制し得る。

30

【0089】

少なくとも1つの脂肪酸油混合物を含む本開示によるカプセルは、療法的治療のために、対象に投与され得る。カプセルは、それを必要とする対象に投与され、少なくとも1つの健康問題、例えば、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群を調節し得る。

【0090】

以下の実施例は、本開示を例証することを意図するが、しかしながら、事実上限定されるものではない。当業者が、本明細書に提供される開示と一致する、本発明のさらなる実施形態を企図するであろうことを理解されたい。

40

【実施例】

【0091】

実施例1：カプセルの調製

以下を組み合わせることによって、水中油型乳剤を調製した。

約85%のL o v a z a (商標) (約800-880mg)

0.2-1.2重量%のポリソルベート40

2-6重量%のC a C l ₂ · 2 H ₂ O (ゲル化塩)

4-15重量%の水

0.01-2のカルシウムナトリウムE D T A

50

【0092】

ノズルを通して、乳剤を押出して、分画に切断し、次いで、ゲル化浴中に滴下した。ゲル化浴は、約3.5重量%のアルギン酸ナトリウムと、水と、NaClと、を含む。約20分間、ゲル化を行った。結果として得られたカプセルを精製水中で4時間洗浄し、水と、約4重量%のグリセリンと、12.5重量%の非結晶化ソルビトール溶液（Polysorb-85/70/00）と、を含む水性可塑剤溶液中に放置した。次いで、カプセルを乾燥させた。

【0093】

実施例2：吸収

2つのアルギン酸組成物（M-アルギン酸塩およびG-アルギン酸塩）中のn-3脂肪酸（EPAおよびDHA）の生物学的到達性（腸管吸収の潜在的利用能）に関して、ゼラチン製剤（Omacor（登録商標））と比較検討した（生物学的到達性とは、腸管吸収のために潜在的に利用可能な化合物の割合として定義される）。脂質の場合、ミセル相中の生成物が、吸収に利用可能であると考えられる。

【0094】

空腹状態のシミュレーション条件下、胃および小腸の動的胃腸モデルの通過実験を行った。実験の際、栄養素の消化（率）および吸収動態または機能性成分の安定性および活性の優れた洞察を与えるために、経時的に、GI管の異なる部位から試料を採取した。

【0095】

以下の組成物の試験を行った。

- (1) ゼラチンカプセル（Omacor（登録商標））内包K85EE；1000mg；
 (2) (a) MおよびG含有量の重量に基づいて、50重量% - 62重量%のM含有量と、(b) 60rpmおよびスピンドル#1において、Brookfield LV粘度計を使用して、20の3.5%の水溶液中アルギン酸単価金属イオン（例えば、アルギン酸ナトリウム）として測定される場合、35-80cpsの粘度と、を有する、高M-アルギン酸カプセル（「M-アルギン酸塩」すなわち、アルギン酸多価金属イオン）内包K85EE；1000mg；
 (3) 高G-アルギン酸カプセル（「G-アルギン酸塩」）内包K85EE；1000mg。

【0096】

Omacor（登録商標）（組成物1）は、市販のものであって、組成物(2)および(3)は、実施例1に従って調製した。胃小腸管内の連続的動的条件をシミュレートする、胃および小腸の動的多区画システムにおいて、例えば、体温、pH曲線、電解質の濃度、胃および小腸内の酵素の活性、腸管の異なる部分内の胆汁塩の濃度（ミセルの生成のため）、ならびに胃および小腸のGI含有物の通過動態の研究を行った。

【0097】

健康なヒトの成人の上部胃腸管において、平均生理学的条件のシミュレーション下、摂食状態および空腹状態条件の実験を行った。これらの条件として、特に、胃内容排出および腸管通過時間の動態、胃および腸管pH値、ならびに分泌物の組成および活性を含んだ。生物学的到達性は、摂取の割合（2カプセル）として表した。

【0098】

専用濾過システムを使用して、脂質消化の生成物およびミセル内に取り込まれた脂溶性化合物を除去した。中空ファイバ半透過性膜システムを介して、モデルの空腸および回腸区画から、形成されたミセルを継続的に濾過した。除去した成分を収集し、脂肪酸、コレステロール、および脂肪可溶性栄養素/化合物の生物学的到達性の割合を判定した。

【0099】

空腹状態条件下、全3種類のカプセルからのEPAおよびDHAの放出および生物学的到達性は、低かった。M-アルギン酸塩およびゼラチンカプセル化物内の生物学的到達性は、摂取の約2-3%であった。生物学的到達性は、食事による摂食状態条件下、増加した（M-アルギン酸カプセルの場合、約20%、およびゼラチンカプセルの場合、約35%

10

20

30

40

50

%)。空腸に送達されるEPAおよびDHAの量(十二指腸送達の割合)に対して補正される場合、EPAおよびDHAの生物学的到達性は、ゼラチンカプセルと比較して、M-アルギン酸カプセル内において、より高いことが認められた。

【0100】

M-アルギン酸カプセルは、リン酸緩衝剤中におけるように、シミュレーション(リン酸塩がない場合)において、同時に開放しなかった。G-アルギン酸カプセルの場合、空腹または摂食状態条件下、上部GI管の通過の際、EPAおよびDHAは、放出されず、生物学的に到達可能とならなかった。GI管内では、リン酸塩は、主に、食事に由来し、膵臓および胆汁分泌からのものは少量である。

【0101】

実施例3：単回投与薬物動態

ヒト消化系を表す動物モデル(ミニブタ；5-6ヶ月齢)において、本開示による組成物の生物学的利用能を検討した。2つの用量レベル：2g(=2カプセル；「低用量」)および4g(=4カプセル；「高用量」)において、動物に経口投薬を行った。最初に、2gのOmacor(登録商標)を全動物に投与し、翌週、2gのK85EEアルギン酸カプセル(実施例1および2に記載の組成物2)を投与した。続いて、これは、高用量群(4g)に対して、第3週および第4週に、これを繰り返した。投薬前、投薬後1、2、4、6、8、10、12、16、24、および36週目に、血液採取を行った。

【0102】

各血漿試料において、EPAおよびDHA濃度に加えて、コレステロール、トリグリセリド、およびHDLレベルの判定を行った。高用量群では、投薬前および投薬後24時間において、さらなるパラメータ集合の判定を行った。すなわち、血小板数(plt)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、ビリルビン(Tbil)、プロトロンビン時間(PTT)、フィブリノゲン(Fib)、および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)である。EPAおよびDHAに対して、薬物動態分析を行い、以下のパラメータを求めるデータが算出された。すなわち、最大到達血漿濃度(C_{max})、投薬後最大濃度到達時間(T_{max})、終末相半減期(T_{1/2})、分布容積(V_d)、総クリアランス(C₁)、無限大に外挿される濃度-時間曲線下の面積(AUC_{0-∞})、および最終測定時間帯に外挿される濃度-時間曲線下の面積(AUC_{0-t_n})である。

【0103】

低用量群では、K85EEアルギン酸カプセルは、Omacor(登録商標)と比較して、より高いEPAおよびDHAの摂取を示した。例えば、図1(a)および1(b)を参照されたい。EPAの場合、K85EEアルギン酸カプセルのC_{max}は、27.7mg/L、Omacor(登録商標)の場合、22.3mg/Lであった。T_{max}に関しては、K85EEアルギン酸カプセルは、Omacor(登録商標)より後に観察された(すなわち、それぞれ、21時間対9.5時間)。DHAの場合、K85EEアルギン酸カプセルのC_{max}は、18.6mg/L、Omacor(登録商標)の場合、14.1mg/Lであった。両製剤間のT_{max}は、類似していた(6.5時間)。K85EEアルギン酸塩のAUC_{0-t_n}は、平均的に、Omacor(登録商標)と比較して、EPAの場合、1.6倍高く、DHAの場合、1.9倍高いことが認められた。

【0104】

また、高用量群は、EPAおよびDHAのK85EEアルギン酸カプセルの場合、Omacor(登録商標)と比較して、より高い摂取量を示した。例えば、図1(c)および1(d)を参照されたい。EPAの場合、K85EEアルギン酸カプセルのC_{max}は、71.7mg/L、Omacor(登録商標)の場合、25.53mg/Lであった。T_{max}に関しては、K85EEアルギン酸カプセルは、Omacor(登録商標)より早く(すなわち、それぞれ、11.5時間対23時間)。DHAの場合、K85EEアルギン酸カプセルのC_{max}は、42.4mg/L、Omacor(登録商標)の場合、17.5mg/Lであった。K85EEアルギン酸カプセルのT_{max}は、Omacor

10

20

30

40

50

(登録商標)の17.5時間に対して、4.5時間であった。K85EEアルギン酸塩のAUC_{0-t₁}は、平均的に、Omacor(登録商標)と比較して、EPAの場合、1.5倍高く、DHAの場合、1.7倍高いことが認められた。結果は、図1(a)-(d)に示される。

【0105】

以下のパラメータ: C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t₁}、AUC_{0-∞}、およびT_{1/2}に関しては、各用量群内の動物間の高変動性のため、高用量群と低用量群との間に統計的差異は認められなかった。Omacor(登録商標)およびK85EEアルギン酸カプセルの投薬後、全用量群において、血漿中のコレステロールおよびHDLの量に減少が認められた。トリグリセリド濃度の差異は、それほど顕著ではなかった。

【0106】

K85EEアルギン酸カプセルは、両用量群において、Omacor(登録商標)より高い生物学的利用能を示した。2gの場合、EPAの生物学的利用能は、Omacor(登録商標)と比較して、約1.6倍高く、DHAの場合、1.9倍、高かった。AUCの幾何平均に基づいて算出される場合、K85EEアルギン酸カプセルの相対的生物学的利用能は、さらに高く、すなわち、Omacor(登録商標)と比較して、両EPAおよびDHAの両方に対して、2.5倍であった。4gの経口用量の場合、EPAの生物学的利用能は、Omacor(登録商標)と比較して、1.5倍高く、DHAの場合、1.7倍高かった。

【0107】

本データは、Omacor(登録商標)と比較して、K85EEアルギン酸カプセルからのEPAおよびDHAの生物学的利用能が向上したことを支持する。

【0108】

実施例4: 単位用量投与

カプセル化される油混合組成物の例

【表1】

	K85EE/AG P103	高オメガ-3濃縮物	油栄養補助剤
油混合物	100重量%	100重量%	100重量%
EPA+DHAEE	80-88重量%	>75重量%	<75重量%
総オメガ-3EE	>90重量%	>80重量%	35-80重量%

【0109】

【表2】

	医薬品油	高オメガ-3濃縮物	油栄養補助剤
油混合物(EE、TG、またはFA形態)	100重量%	100重量%	100重量%
EPAおよび/またはDHA、あるいはそれらの組み合わせ(EE、TG、またはFA形態)	少なくとも80重量%	>75重量%	<75重量%
総オメガ-3(EE、TG、またはFA形態)	>90重量%	>80重量%	35-80重量%

10

20

30

40

50

【0110】

対象への投与のために、実施例1の手順に従って、無継目アルギン酸カプセルを調製した。カプセルは、表1に示されるように、異なる単位用量で調製した。

【表3】

表1：調製されたアルギン酸カプセルバッチ（実施例4（a）-4（e））

カプセル実施例	4(a)	4(b)	4(c)	4(d)	4(e)
充填含有量：脂肪酸油混合物（g）および界面活性剤	0.644	1.130	0.544	1.234	1243

10

【0111】

算出されたカプセルのさらなる例は、実施例4（f）-4（i）に記載され、表2に示される。

【0112】

実施例4（f）

有効医薬品成分（「API」）は、エステル形態として存在する、EPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物（K85EEまたはAGP103）とした。カプセルは、0.504gのEPA+DHAと、0.600gの総油混合物重量、および0.720gの総カプセル重量から構成した。カプセルは、比較のゼラチンカプセルのEPA+DHAの約0.6倍の量から構成された（表2参照）。

【0113】

実施例4（g）

有効医薬品成分は、エステル形態として存在する、EPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物（K85EEまたはAGP103）とした。カプセルは、から構成した0.840gのEPA+DHAと、1.000gの総油混合物重量、および1.150gの総カプセル重量から構成した。したがって、カプセルは、比較のゼラチンカプセルのEPA+DHAの約同一量（約1倍量）から構成された。

【0114】

実施例4（h）

有効医薬品成分は、エステル形態として存在する、EPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物（K85EEまたはAGP103）とした。カプセルは、0.420gのEPA+DHAと、0.500gの総油混合物および0.600gの総カプセル重量から構成した。したがって、カプセルは、比較のゼラチンカプセルのEPA+DHAの約0.5倍の量から構成された。

30

【0115】

実施例4（i）

有効医薬品成分は、エステル形態として存在する、EPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物（K85EEまたはAGP103）とした。カプセルは、1.008gのEPA+DHAと、1.200gの総油混合物および1.380gの総カプセル重量から構成した。したがって、カプセルは、比較のゼラチンカプセルのEPA+DHAの約1.2倍の量から構成された。

40

【0116】

【表4】

表2：アルギン酸カプセル4 (f) - (i) および比較のゼラチンカプセル

カプセル実施例	4(f)	4(g)	4(h)	4(i)	ゼラチン
EPA+DHA (g)	0.504	0.840	0.420	1.008	0.840
脂肪酸油混合物 (g)	0.600	1.000	0.500	1.200	1.000
総カプセル重量 (g)	0.720	1.150	0.600	1.380	1.430

10

【0117】

実施例5a) アルギン酸カプセル

【表5】

アルギン酸カプセルの例

混合脂肪酸油 (TG、EE、またはFA形態)	1000mg
EPA+DHA (TG、EE、またはFA形態)	840mg
アルファ-トコフェロール	1-6mg
ポリソルベート20、40、または80	4-250mg
カプセル外殻成分：	110-250mg

20

【0118】

実施例5b) K85EE (またはAGP103) アルギン酸カプセル

【表6】

アルギン酸カプセルの例

K85EE薬物物質	1000mg	500mg
EPA+DHA EE	840mg	420mg
アルファ-トコフェロール	4mg	2mg
ポリソルベート40	7mg	3, 6mg
カプセル外殻成分：	約148mg	約100mg
総カプセル重量	1150mg	600mg

30

【0119】

上述の表中に提示される、界面活性剤と油混合物の量との間の同一%関係は、他の投薬形態を設計するためにも使用可能であることを理解されたい。

40

【0120】

実施例6：可溶性

以下のように、アルギン酸およびゼラチンカプセル内のEPAおよびDHAの可溶性の試験を行った。

【0121】

方法

アルギン酸カプセル(バッチ番号080520-1)：375mgは、ドコサヘキサエン酸EE (DHA-EE) であって、463mgは、エイコサペンタエン酸EE (EPA-EE) である、KE-85 EEを含有。

50

【0122】

Omacor カプセル(バッチ番号 6923441) : 375mg は、ドコサヘキサエン酸EE (DHA-EE) であって、463mg は、エイコサペンタエン酸EE (EPA-EE) である、KE-85 EE を含有。

胆汁塩：ブタ胆汁抽出物 (Sigma B8631 ロット番号 037K0196) : グリシンと、ヒオデオキシコール酸および他の胆汁塩のタウリン複合体と、を含有。

レシチン：リン脂質 (LIPOID AG 社製 LIPOID SPC)

トリズママレアート：Sigma Aldrich (T3128)

オレイン酸：Fluka 75096 (ロット番号 1333648 51107P25)

10

モノオレイン：Danisco 社製 Rylo MG19 Pharma (バッチ 401 0380689)

装置：LC Agilent Technologies 1200 系

カラム：Agilent 社製 Eclipse XDB C18 (2.1 × 150 mm, 5 μm)

カラム温度：30

移動相：A：水 (0.1% の酢酸)、B：MeCN (0.1% の酢酸)

勾配：0 から 8 分 : 70% の B 乃至 100% の B、8 から 15 分 : 100% の B、16 から 16 分 : 100% の B 乃至 70% の B、16 から 20 分 : 70% の B。

20

流速：0.5 ml / 分

UV @ 210 nm

注入量：5 μl

稼働時間：20 分

摂食状態媒体中の可溶化

【0123】

本研究の目的は、1時間の空腹状態媒体中の異なるカプセルの事前処理後、摂食状態媒体中のKE85-EE のアルギン酸カプセル製剤の分解に対する遅延時間を比較することであった。さらに、摂食状態媒体中の異なる製剤のKE85-EE の可溶化速度に続いて、ミセル相からの試料のHPLC 分析を行った。

30

【0124】

溶解実験は、標準的溶解機器 (Erweka DT70、USP 2) を用いて行った。

【0125】

空腹状態媒体の初期組成は、表1に示され、可溶化媒体の混合後の最終組成は、表3に示される。

【0126】

実験はすべて、以下の設定で行った。攪拌速度：200 RPM、温度：37.5、空腹状態媒体の最終体積：100 ml、および摂食状態媒体の最終体積：500 ml。

【0127】

個々の溶解容器内の用量：可溶化研究のために、KE 85-EE (最終濃度「合計」1676 μg / ml) を含有する、アルギン酸またはゼラチンのカプセル1つを使用した。

40

【0128】

【表7】

表3：媒体の組成：媒体1

胆汁塩、ブタ (mM)	0. 08
レシチン (mM)	0. 02
塩化ナトリウム (mM)	34. 2
ペプシン (mg/ml)	0. 1
pH	1. 6 (1M HClで調節)
オスモル濃度 (mosm/kg)	120

10

【0129】

【表8】

表4：摂食状態媒体

レシチン mM	オレイン 酸 mM	モノオレ イン m M	トリスマレ イン酸塩 mM	塩化ナトリ ウム mM	胆汁抽出物 mM	Ca mM
6. 25	12	6. 25	12	59. 5	25	3. 75

20

【0130】

【表9】

表5：可溶化媒体の最終組成

レシチン mM	オレイン 酸 mM	モノオレ イン m M	トリスマレ イン酸塩 mM	塩化ナトリ ウム mM	胆汁抽出物 mM	Ca mM
5	10	5	10	59. 5	20	3

30

【0131】

異なるカプセルを用いた溶解実験

アルギン酸塩：溶解媒体1 (100ml) に対して、30分間、37.5に平衡化し、100RPMで攪拌し、K85-E8を含有するアルギン酸カプセル1つを添加した。

1時間、媒体1中でアルギン酸カプセルを攪拌した。60分後、媒体1 (カプセルを含有する100ml) (t = 0) を、90分間37に予平衡化された媒体2 (400ml) に添加した。2つの媒体の混合後、可能な限り速く、1N水酸化ナトリウムによって、混合媒体のpHをpH 6.5に調節した。カプセルの分解後、視覚検査を行い、分解までの時間を記録した。カプセルの分解後、以下の時点において、試料 (2ml) を採取した。

10、30、60、90、120、150、225分。採取直後、試料を超高速で遠心分離し、HPLCによって、ミセル相内のK85-E8の濃度を判定した。ミセル相からの試料は、アセトニトリル1:2で希釈し、分析前に、7分間、10000rpmで遠心分離した。N = 6。

【0132】

ゼラチン：37.5°Cに平衡化された溶解媒体1 (100ml) を、1時間、100RPMで攪拌した。1時間後、1時間37°Cに予平衡化された媒体2 (400ml) に、媒体1 (100ml) を添加した。混合媒体のpHは、2つの媒体の混合後、可能な限り速く、1N水酸化ナトリウムによって、pH 6.5に調節した。7mgのポリソルベー

40

50

ト-40 (Tween-40) を、3つの容器に添加した。1時間、混合物を攪拌後、ゼラチンカプセル (t = 0) 1つを、容器のそれぞれに添加した。カプセルの分解後、視覚検査を行い、分解までの時間を記録した。カプセルの分解後、以下の時間点：15、60、120、180分において、試料 (2ml) を採取した。

【0133】

結果

ゼラチンカプセルの可溶化曲線は、図2に示される。視覚検査から、カプセルはすべて、摂食状態媒体に添加後、2分未満で分解したことが分かる。アルギン酸カプセルの可溶化曲線は、図に示される。視覚検査から、カプセルは、摂食状態媒体に添加後、70分未満で分解したことが分かる。

10

【0134】

KE85-Eの異なる製剤の比較

全く同一実験条件下で評価した個々の製剤を比較し、要約データを図に描写する。グラフから、アルギン酸カプセルは、カプセルの分解後、可溶化プロセスにおいて、ゼラチンカプセルと比較して異なる挙動を示すことが明白である。アルギン酸塩を含む製剤中のKE85-Eの可溶化速度は、ゼラチン製剤中のKE85-Eの可溶化速度より遙かに速い。高Mアルギン酸カプセルからのKE85-Eの可溶化の時間は、ゼラチンカプセルのKE85-Eの可溶化までの時間より早く到達するであろうが、分解までの時間は、高Mアルギン酸は、ゼラチンカプセルより長い。

20

【0135】

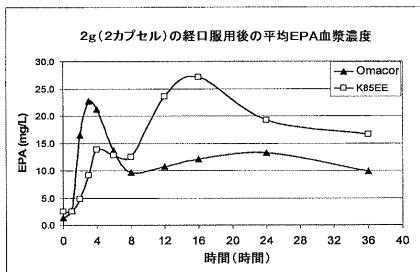
実施例以外、または別様に指示される場合、明細書および請求項において使用される、成分の量、反応条件、分析測定等を表す数字はすべて、全事例において、用語「約」によって、修飾されるものと理解されたい。故に、それとは反対の指示がない限り、明細書および添付の請求項に規定の数値パラメータは、本開示によって得ようとされる所望の特性に応じて、変動し得る近似値である。最低限でも、請求分の範囲に匹敵する原理の用途を限定するものとしてではなく、各数値パラメータは、有効桁の数字および通常の丸め手法に照らして解釈されたい。

30

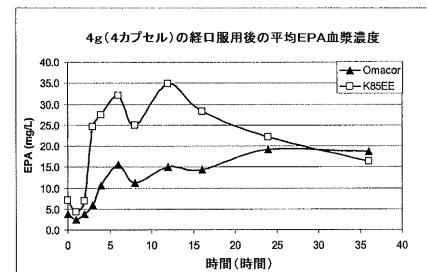
【0136】

本開示の広義の範囲を規定する数値範囲およびパラメータは、近似値ではあるが、別途示されない限り、具体的例に規定される数値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、いずれの数値も、本質的に、それらそれぞれの試験測定において認められた標準偏差から必然的に生じるある程度の誤差を含有する。

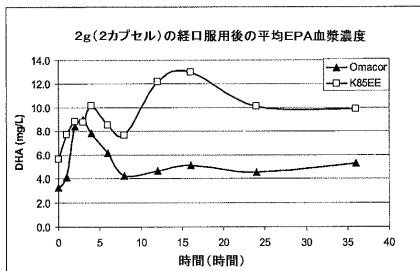
【図 1 a】



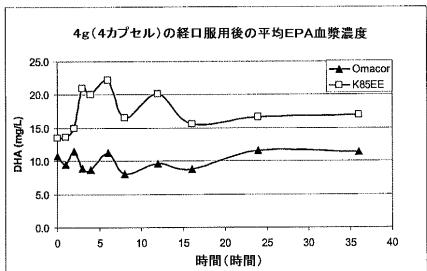
【図 1 c】



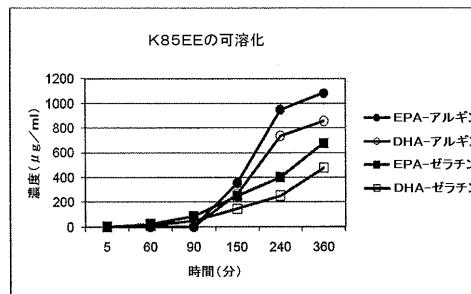
【図 1 b】



【図 1 d】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】平成23年7月12日(2011.7.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであつて、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、

乳剤は、マルメロ粘液を含まない、

カプセル。

【請求項2】

EPAおよびDHAは、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項3】

脂肪酸油混合物は、海産油、植物性油、および微生物油から選択される油のうちの少なくとも1つに由来する、請求項1に記載のカプセル。

【請求項4】

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のオメガ-3脂肪酸を含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項5】

脂肪酸油混合物は、-リノレン酸、ヘネイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸、およびオクタデカテトラエン酸から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸をさらに含み、ここで、EPAおよびDHA以外の少なくとも1つのオメガ-3脂肪酸は、エチルエステル、遊離脂肪酸、およびトリグリセリドから選択される形である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項6】

少なくとも1つの油性相は、オメガ-6脂肪酸をさらに含み、乳剤は、抗酸化物質およびゲル化剤から選択される、少なくとも1つの成分をさらに含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項7】

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のEPAおよびDHAを含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項8】

界面活性剤は、酢酸グリセロール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコールモノカプリラート、長鎖脂肪酸のグリセロールとポリエチレングリコールエステルの混合物、ポリエトキシル化ヒマシ油、ノニルフェノールエトキシレート、オレオイルマクロゴールグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート、ポリエチレン-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート80、およびリン脂質から選択される、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 9】

アルギン酸塩は、M-アルギン酸塩、G-アルギン酸塩、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 10】

アルギン酸塩は、外殻の総重量に対して、約1重量%乃至約80重量%で含まれる、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 11】

外殻は、着色剤、安定剤、甘味剤、可塑剤、および硬化剤から選択される、少なくとも1つの添加物をさらに含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 12】

外殻は、総外殻重量に対して、約10重量%乃至約80重量%の可塑剤を含む、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 13】

外殻の厚さは、約0.01mm乃至約5mm、約0.03mm乃至約1mm、約0.05mm乃至約0.5mm、約0.05mm乃至約0.2mm、または約0.05mm乃至約0.17mmの範囲である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 14】

脂肪酸油混合物は、約0.400g乃至約1.300g、約0.400g乃至約0.800g、約0.500g乃至約0.700g、約0.800g乃至約1.300g、約1.000g乃至約1.200gの範囲の量で存在するか、または、約0.600gまたは約1.200gの量で存在する、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 15】

カプセルは、無継目である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 16】

カプセルは、医薬製剤である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 17】

EPA:DHA重量比は、1:2乃至2:1、1:1乃至2:1、または約1.2乃至1.3の範囲である、請求項1に記載のカプセル。

【請求項 18】

カプセル化される水中油型乳剤であって、

乳剤の約80重量%乃至約85重量%の少なくとも1つの脂肪酸油混合物であって、

脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のオメガ-3エチルエステル脂肪酸を含み、

脂肪酸油混合物の約80重量%乃至約88重量%のエイコサペンタエン酸エチルエステルおよびドコサヘキサエン酸エチルエステルを含む、

脂肪酸油混合物と、

乳剤の約0.1重量%乃至約3重量%の界面活性剤と、

乳剤の約0.1重量%乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、

乳剤の約1重量%乃至約15重量%の水と、

を含む水中油型乳剤。

【請求項 19】

少なくとも1つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、

外側表面は、少なくとも1つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも1つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1つの界面活性剤と、を含み、

脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含む、

多糖類ゲル膜外側表面外殻と、

乳剤の約0.1乃至約3重量%の界面活性剤と、

乳剤の約0.1乃至約6重量%のCaCl₂·2H₂Oと、

乳剤の約0.5乃至約5重量%の水と、

を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 2 0】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、乳剤の約 0.1 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0.1 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、乳剤の約 0.5 乃至約 5 重量 % の水と、を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、上記方法。

【請求項 2 1】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 95 重量 % のエイコサペンタエン酸 (EPA) を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 2 2】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 2 3】

カプセル化される水中油型乳剤は、乳剤の約 80 重量 % 乃至約 85 重量 % の少なくとも 1 つの脂肪酸油混合物であって、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、脂肪酸油混合物と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、乳剤の約 1 重量 % 乃至約 1.5 重量 % の水と、を含む水中油型乳剤。

【請求項 2 4】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 5 重量 % の水と、を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 2 5】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 75 重量 % 未満のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、乳剤の約 0.1 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0.1 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、乳剤の約 0.5 乃至約 5 重量 % の水と、を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞後症候群から選択される、上記方法。

【請求項 2 6】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻を含むカプセルであって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、油と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、カプセル。

【請求項 2 7】

カプセル化される水中油型乳剤であって、乳剤の約 80 重量 % 乃至約 85 重量 % の油と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、乳剤の約 1 重量 % 乃至約 15 重量 % の水と、を含む水中油型乳剤。

【請求項 2 8】

少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻であって、外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、少なくとも 1 つの油性相は、油と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含む、多糖類ゲル膜外側表面外殻と、乳剤の約 0.1 重量 % 乃至約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至 約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、
乳剤の約 0 . 1 重量 % 乃至 約 5 重量 % の水と、
を含み、乳剤は、マルメロ粘液を含まない、
カプセル。

【請求項 29】

それを必要とする対象における少なくとも 1 つの健康問題を調節する方法であって、
少なくとも 1 つのアルギン酸塩を含む多糖類ゲル膜外側表面外殼であって、

外側表面は、少なくとも 1 つの油性相を含む乳剤をカプセル化し、

少なくとも 1 つの油性相は、油と、少なくとも 1 つの界面活性剤と、を含む、
多糖類ゲル膜外側表面外殼と、

乳剤の約 0 . 1 乃至 約 3 重量 % の界面活性剤と、

乳剤の約 0 . 1 乃至 約 6 重量 % の $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ と、

乳剤の約 0 . 5 乃至 約 5 重量 % の水と、

を含み、乳剤はマルメロ粘液を含まない、

ことを特徴とするカプセルを対象に投与することを含み、

ここで、少なくとも 1 つの健康問題は、異常血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、
視覚機能、インスリン作用、神経発達、高トリグリセリド血症、心不全、および心筋梗塞
後症候群から選択される、上記方法。

【国際調査報告】

1	INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
		International application No. PCT/IB2009/006933
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61K <small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CADATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5656667 A (BREIVIK, HARALD ET AL), 12 August 1997 (12.08.1997), claims 1-2, 14, abstract, example, columns 10-11	128
Y	---	1-132
X	WO 03084516 A1 (FMC BIOPOLYMER AS), 16 October 2003 (16.10.2003), page 6, line 27 - line 31, claims 1, 25, 33-37, abstract, examples 1-5	63, 94, 97, 127
Y	---	1-132
A	EP 1157692 A1 (QUATEX N.V.), 28 November 2001 (28.11.2001), abstract	1-132

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 3 February 2010		Date of mailing of the international search report 08-02-2010
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Ingrid Eklund / EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2009/006933
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 39-61, 100-123
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9-61, 100-123 relate to a method for treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as
....
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2009/006933
--

Box II.1

diagnostic methods, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been made for these claims. The search has been directed to the technical content of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2009/006933
--

International patent classification (IPC)**A61K 31/202** (2006.01)**A61K 9/48** (2006.01)**A61K 47/36** (2006.01)**Download your patent documents at www.prv.se**

The cited patent documents can be downloaded:

- From "Cited documents" found under our online services at www.prv.se (English version)
- From "Anfördta dokument" found under "e-tjänster" at www.prv.se (Swedish version)

Use the application number as username. The password is **DBEYQQKV TU**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2009/006933

US	5656667	A	12/08/1997	NONE		
WO	03084516	A1	16/10/2003	AT	406875 T	15/09/2008
				AU	2003219623 A	20/10/2003
				BR	0308866 A	04/01/2005
				CN	1655769 A	17/08/2005
				DE	60323357 D	16/10/2008
				EP	1496871 A,B	03/09/2008
				EP	1990045 A	12/11/2008
				ES	2312761 T	01/03/2009
				JP	2005526819 T	08/09/2005
				KR	20050025151 A	11/03/2005
				US	20050106233 A	19/05/2005
EP	1157692	A1	28/11/2001	SE	1157692 T3	
				AT	305810 T	15/10/2005
				DE	60022987 D,T	19/10/2006
				DK	1157692 T	06/02/2006
				ES	2246769 T	01/03/2006
				PL	347655 A	03/12/2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 2 3 L 1/00 (2006.01)	A 2 3 L 1/00	C
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	B
	A 2 3 L 1/30	A

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100105991

弁理士 田中 玲子

(74) 代理人 100119183

弁理士 松任谷 優子

(74) 代理人 100114465

弁理士 北野 健

(74) 代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72) 発明者 ベルジェ, グナー

ノルウェー王国 エヌ-0357 オスロ, スコイエンヴァイエン 5 デー

(72) 発明者 ハストヴェット, スヴァイン, オラフ

ノルウェー王国 エヌ-0690 オスロ, ボラルヴァイエン 16 ゲー

(72) 発明者 アンデルセン, トーマス

ノルウェー王国 エヌ-1165 オスロ, ムンケルドフォーレン 30

(72) 発明者 ガセロッド, オラフ

ノルウェー王国 エヌ-3053 スタインベルク, オレ フリージス ファイ 17

(72) 発明者 アンデルセン, ペーデル, オスカー

ノルウェー王国 エヌ-1181 オスロ, エノクスファイ 27

(72) 発明者 ラーセン, クリストイアン, クライン

ノルウェー王国 エヌ-2003 リリストロム, フェストバイガタ 51

F ターム(参考) 4B018 MD10 MD11 MD12 MD13 MD14 MD15 MD17 MD38 ME03 ME04

ME14 MF14

4B035 LC05 LE20 LG12 LG25 LK04 LK11 LK13 LK17

4C076 AA53 BB01 CC01 CC10 CC11 CC21 CC40 DD09F EE36 FF43

FF68 GG21

4C206 AA01 AA02 DA05 DB09 DB48 MA03 MA05 MA57 MA72 NA10

ZA01 ZA33 ZA36 ZA37 ZA40 ZB07 ZC33 ZC35