(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2010-506841
(P2010-506841A)
(43)公表日　平成22年3月4日(2010.3.4)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/202	(2006.01)	A61K	31/202	4C076
A61K 31/138	(2006.01)	A61K	31/138	4C206
A61K 9/54	(2006.01)	A61K	9/54	
A61P 9/06	(2006.01)	A61P	9/06	
A61P 3/06	(2006.01)	A61P	3/06	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 21 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-532459 (P2009-532459)
(86)(22)出願日　平成19年10月15日 (2007.10.15)
(85)翻訳文提出日　平成21年6月11日 (2009.6.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/021963
(87)国際公開番号　WO2008/063323
(87)国際公開日　平成20年5月29日 (2008.5.29)
(31)優先権主張番号　60/851,294
(32)優先日　平成18年10月13日 (2006.10.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　506219731
リライアント・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＲＥＬＩＡＮＴ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、０７９３８　ニュー・ジャージー州、リバティ・コーナー、アレン・ロード、１１０
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100116311
弁理士　元山　忠行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸およびそれらの組合せ品による治療法

(57)【要約】
１つまたは複数の抗不整脈薬とオメガ－３脂肪酸の混合物との組合せ、そのような組合せの投与方法および単位投薬量のそのような組合せ。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ．オメガ－３脂肪酸および適宜可溶化剤を含む単位剤形と、
ｂ．単位剤形上の１つまたは複数の外側のコーティングであって、少なくとも１つの外側コーティングが１つまたは複数の抗不整脈薬を含むコーティングと、
ｃ．適宜、単位剤形と１つまたは複数の外側コーティングとの間の１つまたは複数のバリアコーティングと、
ｄ．適宜、単位剤形上のシールコーティングと
を含む医薬組成物。
【請求項２】
１つまたは複数の外側コーティングが、１つまたは複数の抗不整脈薬の即時放出、遅延型／腸溶性放出または持続的放出用に製剤化される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
１つまたは複数のバリアコーティングが、オメガ－３脂肪酸の腸溶性／遅延型放出用に、または非機能的保護層として製剤化される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項４】
単位剤形が軟質ゼラチンカプセル、硬質ゼラチンカプセルまたは錠剤である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項５】
１つまたは複数の抗不整脈薬が、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、リドカイン、メキシレチン、トカイニド、フェニトイン、エンカイニド、フレカイニド、モリシジン、プロパフェノン、エスモロール、プロプラノロール、アセブトロール、ソタロール、メトプロロール、アミオダロン、アジミリド、ブレチリウム、クロフィリウム、ドフェチリド、テジサミル、イブチリド、セマチリド、ドロナデロン、ＲＳＤ－１２３５、ソタロール、ベラパミル、ミベフラジル、ジルチアゼム、アデノシン、ジゴキシン、ＧＹＫＩ－１６６３８、ＣＰＵ－８６０１７、ＥＧＩＳ－７２２９、ＫＣＢ－３２８、Ｌ－７６８６７３、ＲＷＪ－２８８１０、ＮＩＰ－１５１、ＮＳ－１６４３、ＫＢ－Ｒ７９４３、ＡＴＩ－２００１、ＡＬ－２７５、Ｃａｒｄｉｏｓｔｅｍ、ＫＭＵＰ－８８０７０８、ＳＬＶ－３１６、ＴＹ－１０８３５、ＡＺＤ－１３０５、ＣＬＮ－９３、ＰＱ－１００６、ＳＡＲ－１１４６４６、Ｓ－２６４６、ＸＥＮ－５０１、ＣＶＴ－３６１９、ＴＲＣ－３０Ｘ、ＡＶＥ－１２３１、ＤＬ－０１７、ＰＪ－８７５、ピルメノール、モラシジン、ピルジカイニド、ニフェカラント、デクスソタロール、ランジオロール、ニフェジピン、ＡＴＩ－２０４２、ＡＶＥ－０１１８、ニベンタン、ストバジン、ＹＭ－７５８、ＳＳＲ－１４９７４４、ロチガプチド、テジサミルおよびテカデノソンから選択される、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項６】
１つまたは複数の抗不整脈薬が、プロパフェノン、フレカイニド、アミオダロン、アジミリド、ドロナデロン、ＲＳＤ－１２３５、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ＡＴＩ－２０４２、ＡＶＥ－０１１８、ニベンタン、ストバジン、ＹＭ－７５８、ＳＳＲ－１４９７４４、ロチガプチド、テジサミルおよびテカデノソンから選択される、請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
約０．５ｍｇから約１０００ｍｇの１つまたは複数の抗不整脈薬を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項８】
オメガ－３脂肪酸が少なくとも約７０％のＥＰＡおよびＤＨＡを含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項９】
約０．１ｇから約１０ｇのオメガ－３脂肪酸を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１０】

コーティング沈着の速度を制御し、コーティング過程の温度を制御しながら１つまたは複数の抗不整脈薬を含む少なくとも１つの外側コーティングを単位剤形上にスプレーして、物理的および化学的に安定しているコーティングされた単位剤形を生成する、請求項１に記載の医薬組成物。

【請求項１１】

オメガ－３脂肪酸を含む溶媒系中に、１つまたは複数の抗不整脈薬の不均質な懸濁液または本質的に均質な溶液を含む、単位剤形中の医薬組成物。

【請求項１２】

オメガ－３脂肪酸が少なくとも約７０％のＥＰＡおよびＤＨＡを含む、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

１つまたは複数の抗不整脈薬を含む本質的に不活性の粒子の不均質な懸濁液を含む、請求項１２に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

１つまたは複数の抗不整脈薬の少なくとも約８０％が懸濁液中に固体粒子として存在する、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

本質的に均質な溶液を含む、請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

１つまたは複数の抗不整脈薬の約１０％未満が溶媒系に溶解しない、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

溶媒系が溶媒系の総重量に基づき５０重量％以下の量の少なくとも１つの可溶化剤をさらに含む、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

医薬組成物を室温および６０％相対湿度で少なくとも１カ月間保存するときに、溶解している１つまたは複数の抗不整脈薬の１０％以下が本質的に均質な溶液から沈殿する、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項１９】

高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態からなる群から選択される１つまたは複数の状態を有する対象を治療する方法であって、対象に１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の有効量を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール

（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数を有する患者の治療のために、１つまたは複数の抗不整脈薬と、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脂肪酸の混合物、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３脂肪酸との、単回投与または単位投薬量の組合せを利用する方法に関する。本発明は、１つまたは複数の抗不整脈薬と、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脂肪酸の混合物、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３脂肪酸との単回投与組合せ品にも関する。

【背景技術】

【０００２】

ヒトにおいて、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複合体の一部であり、超遠心を通して高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、中間密度リポタンパク質（ＩＤＬ）、低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）および超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）分画に分離することができる。コレステロールおよびトリグリセリドは、肝臓で合成され、ＶＬＤＬに組み込まれ、血漿中に放出される。高レベルの総コレステロール（総Ｃ）、ＬＤＬ－Ｃおよびアポリポタンパク質Ｂ（ＬＤＬ－Ｃの膜複合体）は、ヒトのアテローム硬化、ならびにアテローム硬化の疾患過程と関連するＨＤＬ－Ｃおよびその輸送複合体、アポリポタンパク質Ａのレベルの低下を促進する。さらに、ヒトにおける心血管系の罹患率および死亡率は、総ＣおよびＬＤＬ－Ｃのレベルに比例して変動し、ＨＤＬ－Ｃのレベルに反比例して変動し得る。異脂肪血症の状態または脂質異常は、ヒトにおいて、不整脈などの心臓系の急性もしくは慢性の電気的障害を起こし得る、病態生理学的事象の発生の素因となる。さらに、不整脈が起こると、未処置のまま放置した場合に異脂肪血症の状態が継続し、個体における後の事象のリスクを高める素因となる。

【０００３】

抗不整脈薬は、心臓不整脈、例えば心房細動、心房性粗動、頻脈、徐脈、心室細動、心室性不整脈および期外収縮を治療するために用いられる薬剤群である。

【０００４】

抗不整脈薬には、５つの主要なクラスがある。

【０００５】

クラスＩ抗不整脈薬は、Na^+チャネル活性をブロックまたは調節する働きをすると考えられている、ナトリウムチャネル遮断薬であり、それらは３つのサブクラスに一般に分割される。クラスＩａには、例えば、キニジン（例えば、ＱＵＩＮＩＤＥＸ（登録商標））、プロカインアミド（例えば、ＰＲＯＮＥＳＴＹＬ（登録商標））およびジソピラミド（例えば、ＮＯＲＰＡＣＥ（登録商標））を含めることができる。クラスＩｂには、例えば、リドカイン（例えば、ＸＹＬＯＣＡＩＮＥ（登録商標））、メキシレチン（例えば、ＭＥＸＩＴＩＬ（登録商標））、トカイニド（例えば、ＴＯＮＯＣＡＲＤ（登録商標））およびフェニトインを含めることができる。クラスＩｃには、例えば、エンカイニド（例えば、ＥＮＫＡＩＤ（登録商標））、フレカイニド（例えば、ＴＡＢＯＣＯＲ（登録商標））、モリシジンおよびプロパフェノン（例えば、Ｒｈｙｔｈｍｏｌ（登録商標））を含めることができる。

【０００６】

クラスＩＩ抗不整脈薬は、抗交感神経剤として作用すると考えられている、すなわち、心臓への神経シグナルの伝達を阻害すると考えられているβ遮断薬であり、その例には、例えば、エスモロール（例えば、ＢＲＥＶＩＢＬＯＣ（登録商標））、プロプラノロール（例えば、ＩＮＤＥＲＡＬ（登録商標））、アセブトロール（例えば、ＳＥＣＴＲＡＬ（登録商標））、ソタロール（例えば、ＢＥＴＡＰＡＣＥ（登録商標））およびメトプロロール（例えば、ＴＯＰＲＯＬ－ＸＬ（登録商標）またはＬＯＰＲＥＳＳＯＲ（登録商標）

）を含めることができる。
【０００７】
クラスＩＩＩ抗不整脈薬はカリウムチャネル遮断薬であり、その例には、例えば、アミオダロン（例えば、ＣＯＲＤＡＲＯＮＥ（登録商標））、アジミリド、ブレチリウム、クロフィリウム、ドフェチリド、テジサミル、イブチリド、セマチリド、ドロナデロン、ＲＳＤ－１２３５およびソタロール（例えば、ＢＥＴＡＰＡＣＥ（登録商標））を含めることができる。
【０００８】
クラスＩＶ抗不整脈薬は緩効性カルシウムチャネル遮断薬であり、その例としては、例えば、ベラパミル（例えば、ＣＡＬＡＮ（登録商標）またはＩＳＯＰＴＩＮ（登録商標））、ミベフラジル（例えば、ＰＯＳＩＣＯＲ（登録商標））およびジルチアゼム（例えば、ＣＡＲＤＩＺＥＭ（登録商標））を含めることができる。
【０００９】
クラスＶ抗不整脈薬は他のまたは未知の機構によって作用し、その例には、例えば、アデノシン（例えば、ＡＤＥＮＯＣＡＲＤ（登録商標））およびジゴキシン（例えば、ＬＡＮＯＸＩＮ（登録商標））を含めることができる。
【００１０】
他の抗不整脈薬には、ＧＹＫＩ－１６６３８、ＣＰＵ－８６０１７、ＥＧＩＳ－７２２９、ＫＣＢ－３２８、Ｌ－７６８６７３、ＲＷＪ－２８８１０、ＮＩＰ－１５１、ＮＳ－１６４３、ＫＢ－Ｒ７９４３、ＡＴＩ－２００１、ＡＬ－２７５、Ｃａｒｄｉｏｓｔｅｍ、ＫＭＵＰ－８８０７０８、ＳＬＶ－３１６、ＴＹ－１０８３５、ＡＺＤ－１３０５、ＣＬＮ－９３、ＰＱ－１００６、ＳＡＲ－１１４６４６、Ｓ－２６４６、ＸＥＮ－５０１、ＣＶＴ－３６１９、ＴＲＣ－３０Ｘ、ＡＶＥ－１２３１、ＤＬ－０１７、ＰＪ－８７５、ピルメノール、モラシジン、ピルジカイニド、ニフェカラント、デクスソタロール、ランジオロール、ニフェジピン、ＡＴＩ－２０４２、ＡＶＥ－０１１８、ニベンタン、ストバジン、ＹＭ－７５８、ＳＳＲ－１４９７４４、ロチガプチド、テジサミルおよびテカデノソンが含まれる。
【００１１】
一部の抗不整脈薬は１つまたは複数の機構によって作用することができ、したがって、複数のクラスに属するものと特徴づけることができる点に留意する必要がある。
【００１２】
一般に魚油と呼ばれる海産油は、２つのオメガ－３脂肪酸であ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）の良い供給源であり、それらは脂質代謝を調節することがわかっている。オメガ－３脂肪酸は、心血管の疾患のリスク因子に有益な影響を及ぼすこと、ならびに軽度の高血圧症、高トリグリセリド血症、および凝固第ＶＩＩ因子リン脂質複合体活性に特に良い影響を及ぼすことがわかっている。オメガ－３脂肪酸は血清ＨＤＬコレステロールを増加させ、血清トリグリセリドを低下させ、血清ＬＤＬコレステロールの粒径パターンを変化させ、収縮期および拡張期の血圧、ならびに脈拍数を低下させ、血液凝固ＶＩＩ因子－リン脂質複合体の活性を低下させる。さらに、オメガ－３脂肪酸は、重大な副作用を引き起こすことなく、良好な耐容性を示す。
【００１３】
オメガ－３脂肪酸の１つの形は、ＤＨＡおよびＥＰＡを含有する魚油由来の、オメガ－３、長鎖多価不飽和脂肪酸濃縮物であり、商標ＯＭＡＣＯＲ（登録商標）の下で販売され、現在はＬＯＶＡＺＡ（商標）の名称で知られている。オメガ－３脂肪酸のそのような形は、例えば、米国特許第５，５０２，０７７号、第５，６５６，６６７号および第５，６９８，５９４号によって記載され、それぞれは参照により本明細書にその全体が組み込まれている。
【００１４】
国際出願ＰＣＴ／ＩＥ９９／０００３１号は、水溶液で希釈すると水中油ミクロエマルジョンまたはエマルジョンを形成することができる、自己乳化前濃縮物医薬組成物を開示

する。請求されている組成物は以下を含む：水に貧溶性の治療剤の治療有効量；低ＨＬＢ油成分の薬学的に有効な量；および、約１０から２０のＨＬＢを有する少なくとも１つの界面活性剤からなる界面活性系。治療剤にはシクロスポリン、ニフェジピンまたはインドメタシンを、低ＨＬＢ油成分にはＥＰＡまたはＤＨＡを含めることができる。抗不整脈薬は、強力な治療剤として開示されていない。

【００１５】

参照により本明細書にその全体が組み込まれている米国特許出願公開第２００６／００３４８１５号は、オメガ－３油および１つまたは複数のスタチンの塩を含み、スタチンの少なくとも約８０重量％が不均質な懸濁液中に固体粒子として存在する医薬組成物を開示している。別の実施形態では、公開明細書は、オメガ－３油および１つまたは複数のスタチンの塩を含み、スタチンの量の最大１５重量％は溶液であるが、スタチンの残りの量は不均質な懸濁液中に存在する医薬組成物を提供する。抗不整脈薬は、潜在的な活性剤、すなわちスタチンのリストの中に開示されていない。

【００１６】

Ｇｉｌｌｉｓらは、単離され、潅流されたウサギ心臓において、プロパフェノンの薬力学に対する食物脂肪の影響を調査した。Ｇｉｌｌｉｓら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ、８５（４）：１５０１～１５０９（１９９２）。この研究は、オメガ－３脂肪酸含有量が魚油群で最高であり、魚油群における心室伝導時間の変化が、プロパフェノン投与の間、ラードおよびサフラワー油群間の中間であることを証明した。

【００１７】

過去の研究は、脂肪酸を用いてアミオダロンの毒作用を低下させることができることを示している。例えば、ＥＰＡ前処置と続くＥＰＡおよびアミオダロンによる同時処置は、アミオダロンによって誘発される細胞傷害から保護することが示された。Ｆｕｔａｍｕｒａ、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、６９：３３５～３４１（１９９５）。同様に、アミオダロンによって誘発される細胞傷害は、ＤＨＡによる前処置と続くＤＨＡおよびアミオダロンによる同時処置によって軽減することもできる。Ｆｕｔａｍｕｒａ、Ｊ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ｓｃｉ．、２１：２５３～２６７（１９９６）。

【００１８】

Ｋａｎｇらは、メキシリチンなどのクラスＩ抗不整脈薬の投与が、心臓のＮａ$^{+}$チャネル発現の上方制御をもたらすことができることを示した。しかし、ＥＰＡ補充、またはＥＰＡおよびメキシリチンの併用療法は、メキシリチンによって誘発される心臓ナトリウムチャネル発現の増加を減少させることがわかった。Ｋａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、９４：２７２４～２７２８（１９９７）。

【００１９】

最後に、致死性の心臓不整脈を予防するオメガ－３脂肪酸の能力は、クラスＩ抗不整脈薬リドカインによってもたらされるものに類似することがわかった。Ｋａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．、９１：９８８６～９８９０（１９９４）。オメガ－３脂肪酸のクラスＩ様およびクラスＩＩＩ様抗不整脈的および電気生理学的影響を開示する、Ｄｈｅｉｎら、Ｎａｕｎｙｎ－ＳｃｈｍｉｅｄｅｂｅｒｇのＡｒｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、３７１：２０２～２１１（２００５）も参照されたい。１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の投与は、開示されていない。

【００２０】

先行技術は、本発明で開示されるような１つまたは複数の抗不整脈薬とオメガ－３脂肪酸、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３脂肪酸との併用療法を開示していない。さらに、先行技術は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（ＡｐｏＢ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤ

Ｌ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数のための、新規でより効率的な医薬品治療を可能にする、１つまたは複数の抗不整脈薬とオメガ－３脂肪酸、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３脂肪酸との、単回投与または単位投薬量の組合せを開示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００２１】

【特許文献１】米国特許第５，５０２，０７７号

【特許文献２】米国特許第５，６５６，６６７号

【特許文献３】米国特許第５，６９８，５９４号

【特許文献４】国際出願ＰＣＴ／ＩＥ９９／０００３１号

【特許文献５】米国特許出願公開第２００６／００３４８１５号

【非特許文献】

【００２２】

【非特許文献１】Ｇｉｌｌｉｓら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ、８５（４）：１５０１～１５０９（１９９２）

【非特許文献２】Ｆｕｔａｍｕｒａ、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、６９：３３５～３４１（１９９５）

【非特許文献３】Ｆｕｔａｍｕｒａ、Ｊ．Ｔｏｘｉｃｏｌ．Ｓｃｉ．、２１：２５３～２６７（１９９６）

【非特許文献４】Ｋａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．、９４：２７２４～２７２８（１９９７）

【非特許文献５】Ｋａｎｇら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．、９１：９８８６～９８９０（１９９４）

【非特許文献６】Ｄｈｅｉｎら、Ｎａｕｎｙｎ－ＳｃｈｍｉｅｄｅｂｅｒｇのＡｒｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ、３７１：２０２～２１１（２００５）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００２３】

当技術分野において、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の組合せ品に対する満たされていない必要性がある。詳細には、当技術分野において、特定の治療特性をもたらす単位投薬量で、オメガ－３脂肪酸（例えば、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸）および、例えば１つまたは複数の抗不整脈薬の単回投与をもたらす組合せ品に対する満たされていない必要性がある。

【００２４】

当技術分野において、単回投与または単位投薬量の製品の投与の方法に対する満たされていない必要性もある。さらに、当技術分野において、１つまたは複数の抗不整脈薬をオメガ－３脂肪酸と組み合わせて特定の治療特性をもたらす、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸（例えば、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸）を含む単回投与または単位投薬量の製品に対する満たされていない必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【００２５】

本発明は、以下状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇

、アポリポタンパク質（ＡｐｏＢ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数の有効な医薬品治療をもたらすことができる１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の単位投薬量を共投与または投与することによって、当技術分野の満たされていない必要性ならびに他の必要性を満たす。

【００２６】

本発明の一部の実施形態は、以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数において１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の組合せを利用する方法を提供する。

【００２７】

本発明の他の実施形態は、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸を含む組合せ品、例えば単位投薬量を目的とする。実施形態の一態様では、組合せ品は、以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数の治療で用いられる。

【００２８】

本発明のさらに他の実施形態は、以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数の治療のための方法であって、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸、好ましくは特定製品ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸の併用投与を含む方法である。

【００２９】

本発明の他の特徴および利点は、以下のものの精査により、または本発明の実施によって学ぶことにより、当業者に明らかとなる。

【発明を実施するための形態】

【００３０】

本発明は、以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数の治療のための、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３脂肪酸、ならびに１つまたは複数の抗不整脈薬および１つまたは複数のオメガ－３脂肪酸を含む組合せ品または単位投薬量の利用を目的とする。

【００３１】

一部の実施形態では、本発明は以下の状態：高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状動脈性心疾患（ＣＨＤ）、心不全、心臓不整脈、心房細動、発作性心房細動、虚血性認知症、凝固に関係する障害、腎症、認知障害、炎症性疾患、メタボリックシンドローム、血管性疾患、アテローム硬化性疾患および関係する状態、異脂肪血症および関係する状態、腎疾患、総コレステロール（総Ｃ）上昇、低密度リポタンパク質コレステロール（ＬＤＬ－Ｃ）上昇、アポリポタンパク質（Ａｐｏ　Ｂ）上昇、低い高密度リポタンパク質コレステロール（ＨＤＬ－Ｃ）、コレステロール関連の良性および悪性の腫瘍、心臓の事象および／もしくは心血管系の事象および／もしくは血管の事象および／もしくは症状の治療および／もしくは予防および／もしくは軽減、ならびにコレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下、ならびに／またはそのような組合せによる治療が有益である任意の他の状態の１つまたは複数の治療のための新規組合せ品であって、患者への組合せ品の投与を含む組合せ品を提供する。好ましい実施形態では、投与は、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸の形態のオメガ－３脂肪酸、および１つまたは複数の抗不整脈薬を含み、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸は１つまたは複数の抗不整脈薬の投与と同時に投与される。

【００３２】

他の好ましい実施形態では、投与は、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸の形態のオメガ－３脂肪酸、および１つまたは複数の抗不整脈薬を含み、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸は１つまたは複数の抗不整脈薬の投与とは別に投与される。例えば、１つまたは複数の抗不整脈薬を１週間に１回投与し（例えば、パッチによって）、オメガ－３脂肪酸（例えば、ＬＯＶＡＺＡ（商標）カプセル）を毎日摂取させてもよい。本開示の利益を受ける当業者は、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸および１つまたは複数の抗不整脈薬の投与のための正確な投薬量およびスケジュールが、例えば投与経路および病状の重大性などの多数の因子によって異なることを理解するであろう。

【００３３】

本発明は、現在公知であるか将来公知である抗不整脈薬を、安全と一般に認識される量で組み込むことができる。例えば、抗不整脈薬には、以下を含めることができる。クラスＩａ抗不整脈薬（例えば、キニジン（例えば、ＱＵＩＮＩＤＥＸ（登録商標））、プロカインアミド（例えば、ＰＲＯＮＥＳＴＹＬ（登録商標））およびジソピラミド（例えば、ＮＯＲＰＡＣＥ（登録商標））；クラスＩｂ抗不整脈薬（例えば、リドカイン（例えば、ＸＹＬＯＣＡＩＮＥ（登録商標））、メキシレチン（例えば、ＭＥＸＩＴＩＬ（登録商

標））、トカイニド（例えば、ＴＯＮＯＣＡＲＤ（登録商標））およびフェニトイン）；クラスＩｃ抗不整脈薬（例えば、エンカイニド（例えば、ＥＮＫＡＩＤ（登録商標））、フレカイニド（例えば、ＴＡＢＯＣＯＲ（登録商標））、モリシジンおよびプロパフェノン（例えば、ＲＨＹＴＨＭＯＬ（登録商標））；クラスＩＩ抗不整脈薬（例えば、エスモロール（例えば、ＢＲＥＶＩＢＬＯＣ（登録商標））、プロプラノロール（例えば、ＩＮＤＥＲＡＬ（登録商標））、アセブトロール（例えば、ＳＥＣＴＲＡＬ（登録商標））、ソタロール（例えば、ＢＥＴＡＰＡＣＥ（登録商標））およびメトプロロール（例えば、ＴＯＰＲＯＬ－ＸＬ（登録商標）またはＬＯＰＲＥＳＳＯＲ（登録商標））；クラスＩＩＩ抗不整脈薬（例えば、アミオダロン（例えば、ＣＯＲＤＡＲＯＮＥ（登録商標））、アジミリド、ブレチリウム、クロフィリウム、ドフェチリド、テジサミル、イブチリド、セマチリド、ドロナデロン、ＲＳＤ－１２３５およびソタロール（例えば、ＢＥＴＡＰＡＣＥ（登録商標））；クラスＩＶ抗不整脈薬（例えば、ベラパミル（例えば、ＣＡＬＡＮ（登録商標）またはＩＳＯＰＴＩＮ（登録商標））、ミベフラジル（例えば、ＰＯＳＩＣＯＲ（登録商標））およびジルチアゼム（例えば、ＣＡＲＤＩＺＥＭ（登録商標））；クラスＶ抗不整脈薬（例えば、アデノシン（例えば、ＡＤＥＮＯＣＡＲＤ（登録商標））およびジゴキシン（例えば、ＬＡＮＯＸＩＮ（登録商標））。他の可能性のある抗不整脈薬には、ＧＹＫＩ－１６６３８、ＣＰＵ－８６０１７、ＥＧＩＳ－７２２９、ＫＣＢ－３２８、Ｌ－７６８６７３、ＲＷＪ－２８８１０、ＮＩＰ－１５１、ＮＳ－１６４３、ＫＢ－Ｒ７９４３、ＡＴＩ－２００１、ＡＬ－２７５、Ｃａｒｄｉｏｓｔｅｍ、ＫＭＵＰ－８８０７０８、ＳＬＶ－３１６、ＴＹ－１０８３５、ＡＺＤ－１３０５、ＣＬＮ－９３、ＰＱ－１００６、ＳＡＲ－１１４６４６、Ｓ－２６４６、ＸＥＮ－５０１、ＣＶＴ－３６１９、ＴＲＣ－３０Ｘ、ＡＶＥ－１２３１、ＤＬ－０１７、ＰＪ－８７５、ピルメノール、モラシジン、ピルジカイニド、ニフェカラント、デクスソタロール、ランジオロール、ニフェジピン、ＡＴＩ－２０４２、ＡＶＥ－０１１８、ニベンタン、ストバジン、ＹＭ－７５８、ＳＳＲ－１４９７４４、ロチガプチド、テジサミルおよびテカデノソンを含めることができる。好ましい実施形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬には、分類群Ｉｃ、好ましくはプロパフェノンおよび／もしくはフレカイニド、ならびに／またはクラスＩＩＩ抗不整脈薬、好ましくはアミオダロン、アジリミリド、ドロナデロン、ＲＳＤ－１２３５、ソタロール、イブチリド、ドフェチリド、ならびに／または、ＡＴＩ－２０４２、ＡＶＥ－０１１８、ニベンタン、ストバジン、ＹＭ－７５８、ＳＳＲ－１４９７４４、ロチガプチド、テジサミルおよび／もしくはテカデノソンなどの他の抗不整脈薬が含まれる。

【００３４】

１つまたは複数の抗不整脈薬を含む本発明の組合せ品は、互いに異なる。一部の実施形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬の複数の形を、オメガ－３脂肪酸の量と組み合わせる。

【００３５】

本明細書で用いるように、用語「オメガ－３脂肪酸」には、天然もしくは合成のオメガ－３脂肪酸、またはその薬学的に許容されるエステル、誘導体、コンジュゲート体（それぞれ参照により本明細書に組み込まれているＺａｌｏｇａら、米国特許出願公開第２００４／０２５４３５７号、およびＨｏｒｒｏｂｉｎら、米国特許第６，２４５，８１１号を参照）、その前駆体または塩、およびその混合物が含まれる。オメガ－３脂肪酸油の例には、それらに限定されないが、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）およびα－リノレン酸などのオメガ－３多価不飽和長鎖脂肪酸；モノ、ジおよびトリグリセリドなどのオメガ－３脂肪酸とグリセロールとのエステル；ならびに、脂肪酸メチルエステルおよび脂肪酸エチルエステルなどのオメガ－３脂肪酸と第一、第二または第三アルコールとのエステルが含まれる。好ましいオメガ－３脂肪酸油は、ＥＰＡまたはＤＨＡなどの長鎖脂肪酸、それらのトリグリセリド、それらのエチルエステルおよびそれらの混合物である。オメガ－３脂肪酸、またはそれらのエステル、誘導体、コンジュゲート体、前駆体、塩およびそれらの混合物は、それらの純粋な形態で、または、魚油、好ま

しくは高度精製魚油濃縮物などの油の成分として用いることができる。本発明での使用に適するオメガ－３脂肪酸の市販例には、Ｉｎｃｒｏｍｅｇａ Ｆ２２５０、Ｆ２６２８、Ｅ２２５１、Ｆ２５７３、ＴＧ２１６２、ＴＧ２７７９、ＴＧ２９２８、ＴＧ３５２５およびＥ５０１５（Ｃｒｏｄａ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ＰＬＣ社、Ｙｏｒｋｓｈｉｒｅ、Ｅｎｇｌａｎｄ）およびＥＰＡＸ６０００ＦＡ、ＥＰＡＸ５０００ＴＧ、ＥＰＡＸ４５１ＯＴＧ、ＥＰＡＸ２０５ＯＴＧ、Ｋ８５ＴＧ、Ｋ８５ＥＥ、Ｋ８０ＥＥおよびＥＰＡＸ７０１０ＥＥ（ＥＰＡＸ Ａ．Ｓ．社、１３２６ Ｌｙｓａｋｅｒ、Ｎｏｒｗａｙ）が含まれる。

【００３６】

オメガ－３脂肪酸の好ましい形態は、ここに参照によりその全体が本明細書に組み込まれている米国特許第５，５０２，０７７号、第５，６５６，６６７号および第５，６９８，６９４号に挙げられている。

【００３７】

別の好ましい組成物は、少なくとも４０重量％、好ましくは少なくとも５０重量％、より好ましくは少なくとも６０重量％、より好ましくは少なくとも７０重量％、最も好ましくは少なくとも８０重量％、またはさらには少なくとも９０重量％の濃度で存在するオメガ－３脂肪酸を含む。好ましくは、オメガ－３脂肪酸は、ＥＰＡおよびＤＨＡを少なくとも５０重量％、より好ましくは少なくとも６０重量％、より好ましくは少なくとも７０重量％、最も好ましくは少なくとも８０重量％、例えば約８４重量％を含む。好ましくは、オメガ－３脂肪酸は約５から約１００重量％、より好ましくは約２５から約７５重量％、より好ましくは約４０から約５５重量％、最も好ましくは約４６重量％のＥＰＡを含む。好ましくは、オメガ－３脂肪酸は約５から約１００重量％、より好ましくは約２５から約７５重量％、より好ましくは約３０から約６０重量％、最も好ましくは約３８重量％のＤＨＡを含む。特に明記しない限り、上の全ての百分率は、組成物中の総脂肪酸含有量と重量で比較したものである。重量百分率は遊離の酸またはエステルの形態に基づき得るが、たとえ他の形態が本発明に従って利用される場合でも、オメガ－３脂肪酸のエチルエステル形態に基づくことが好ましい。

【００３８】

ＥＰＡ：ＤＨＡ比は９９：１から１：９９、好ましくは４：１から１：４、より好ましくは３：１から１：３、最も好ましくは２：１から１：２であることができる。オメガ－３脂肪酸は、純粋なＥＰＡまたは純粋なＤＨＡを含むことができる。

【００３９】

所望によりオメガ－３脂肪酸油は、αトコフェロールなどの化学抗酸化剤、ダイズ油および部分水素化植物油などの油、ならびに分画ヤシ油、レシチンおよびその混合物などの滑沢剤を含む。

【００４０】

オメガ－３脂肪酸の最も好ましい形態はＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸（Ｋ８５ＥＥ、Ｐｒｏｎｏｖａ Ｂｉｏｃａｒｅ Ａ．Ｓ．社、Ｌｙｓａｋｅｒ、Ｎｏｒｗａｙ）であり、好ましくは以下の特性を有する（剤形別）：

【００４１】

【表１】

試験	最小値	最大値
エイコサペンタエン酸Ｃ２０：５	４３０ｍｇ／ｇ	４９５ｍｇ／ｇ
ドコサヘキサエン酸Ｃ２２：６	３４７ｍｇ／ｇ	４０３ｍｇ／ｇ
ＥＰＡおよびＤＨＡ	８００ｍｇ／ｇ	８８０ｍｇ／ｇ
総ｎ－３脂肪酸	９０％（ｗ／ｗ）	

【００４２】

１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸、好ましくはＬＯＶＡＺＡ（商標

）オメガ－３酸の組合せ品は、当技術分野で公知である任意の手段によって投与することができる。そのような様式には、経口、経直腸、経鼻、局所（口内および舌下を含む）または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与が含まれる。これらの組成物は、好ましくは経口投与される。

【００４３】

本発明の組成物中の有効成分の投薬量は、変更することができる。しかし、有効成分の量は、適する剤形が得られるようなものであることを必要とする。選択される投薬量は、所望の治療効果、投与経路および治療期間に依存する。基本的に本発明の一部の実施形態の組成物は、１つまたは複数の抗不整脈薬の有効量、薬学的に有効な量または治療有効量を含む。

【００４４】

当技術分野で公知であるように、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の組合せ品は、カプセル、錠剤、飲料中に分散させることができる粉末、液剤、軟質ゲルカプセル、または他の都合のよい剤形、例えばカプセル内の経口用液剤で投与することができる。一部の実施形態では、カプセルは硬質ゼラチンで形成される。組合せ品は、注射または注入に適する液体に含めることもできる。

【００４５】

本発明の有効成分、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸は、１つまたは複数の不活性医薬成分（本明細書で一般に「賦形剤」としても知られる）の組合せと一緒に投与することもできる。不活性成分は、有効成分を、例えば、安全で、便利で、その他の形で使用が許容される、適用性のある有効な調製物に可溶化、懸濁、粘凋化、希釈、乳状化、安定化、保存、保護、着色、風味付けおよび成形する役目を果たす。したがって、不活性成分には、コロイド状二酸化ケイ素、クロスポピドン、ラクトース一水和物、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ム（ｘａｎｔｈｕｍ）ガムを含めることができる。

【００４６】

ほとんどの実施形態では、賦形剤には主に、プロピレングリコールモノカプリレート、グリセロールおよび長鎖脂肪酸の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、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プリレート／ジカプレート、ポリエチレン－ポリプロピレングリコール共重合体およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの界面活性剤、エタノール、グリセロール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールなどの助溶剤、ならびにココナッツ、オリーブまたはサフラワー油などの油が含まれる。界面活性剤、助溶剤、油またはそれらの組合せの使用は医薬分野では一般に公知であり、当業者ならば理解するように、任意の適する界面活性剤を本発明およびその実施形態と一緒に用いることができる。

【００４７】

オメガ－３脂肪酸は、１日の量が約０．１ｇから約１０ｇ、より好ましくは、約０．５ｇから約８ｇ、最も好ましくは約０．７５ｇから約４ｇで投与することができる。好ましくは、単位剤形では、オメガ－３脂肪酸は、約０．１ｇから約２ｇ、好ましくは約０．５ｇから約１．５ｇ、より好ましくは約１ｇの量で存在する。

【００４８】

本発明の一実施形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬は、そのような抗不整脈薬の選択次第で、約０．５ｍｇから約１０００ｍｇ、好ましくは約１ｍｇから約７５０ｍｇ、より好ましくは約２．５ｍｇから約５００ｍｇの量で一般に存在することができる。

【００４９】

本発明の一部の変形形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸（例えば、ＬＯＶＡＺＡ（商標）オメガ－３酸）の組合せは、単回投与または単位投薬量に製剤化される。

【００５０】
１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の日用量は、１回から１０回の投薬量で一緒に投与することができ、好ましい投薬回数は１日につき１回から４回である。投与は好ましくは経口投与であるが、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の単位投薬量を提供する他の様式の投与を用いることができる。
【００５１】
一部の好ましい実施形態では、軟質ゼラチンカプセルが用いられる。軟質ゼラチンカプセルの製造は、当業者に一般に公知である。例えば、参照により本明細書に組み込まれている、Ｅｂｅｒｔ（１９７８）、「軟質弾性ゼラチンカプセル：独特な剤形（Ｓｏｆｔ Ｅｌａｓｔｉｃ Ｇｅｌａｔｉｎ Ｃａｐｓｕｌｅｓ：Ａ Ｕｎｉｑｕｅ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ）」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １（５）を参照。一部の実施形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬および／またはオメガ－３脂肪酸は、軟質ゼラチンカプセル中に含まれる。ある実施形態では、軟質ゼラチンカプセル中の有効成分を、可溶化剤と組み合わせる。可溶化剤には、界面活性剤、親水性もしくは疎水性の溶媒、油またはそれらの組合せが含まれる。
【００５２】
用いることができる可溶化剤の１つの型は、ビタミンＥ物質である。この群の可溶化剤には、α－、β－、γ－、δ－、ζ１－、ζ２－およびη－トコフェロール、それらのｄｌ、ｄおよびｌ型ならびにトコトリエノールなどのそれらの構造類似体；有機酸で生成される対応する誘導体、例えばエステル；ならびにそれらの混合物の群に属する物質が含まれる。好ましいビタミンＥ物質可溶化剤には、トコフェロール、トコトリエノール、ならびに酢酸、プロピオン酸、胆汁酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、ポリエチレングリコールコハク酸およびサリチル酸などの有機酸とのトコフェロール誘導体が含まれる。特に好ましいビタミンＥ物質可溶化剤には、α－トコフェロール、α－酢酸トコフェリル、α－コハク酸トコフェリル酸、α－コハク酸トコフェリルポリエチレングリコール１０００およびそれらの混合物が含まれる。
【００５３】
可溶化剤の別の群は、有機酸の一価アルコールエステルである。一価アルコールは、例えば、エタノール、イソプロパノール、ｔ－ブタノール、脂肪族アルコール、フェノール、クレゾール、ベンジルアルコールまたはシクロアルキルアルコールであることができる。有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、６～２２個の炭素原子の脂肪酸、胆汁酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸およびサリチル酸であることができる。この群の中の好ましい可溶化剤には、クエン酸トリアルキル、低級アルコール脂肪酸エステルおよびラクトンが含まれる。好ましいクエン酸トリアルキルには、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリブチルおよびそれらの混合物が含まれ、クエン酸トリエチルが特に好ましい。特に好ましい低級アルコール脂肪酸エステルには、オレイン酸エチル、リノール酸エチル、カプリル酸エチル、カプリン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルおよびそれらの混合物が含まれる。ラクトンも、可溶化剤の役目を果たすことができる。例には、ε－カプロラクトン、δ－バレロラクトン、β－ブチロラクトン、それらの異性体およびそれらの混合物が含まれる。
【００５４】
可溶化剤は、窒素含有溶媒であってもよい。好ましい窒素含有溶媒には、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタムおよびそれらの混合物が含まれ、アルキルは$C_{1\sim12}$分枝鎖または直鎖のアルキルである。特に好ましい窒素含有溶媒には、Ｎ－メチル２－ピロリドン、Ｎ－エチル２－ピロリドンまたはそれらの混合物が含まれる。あるいは、窒素含有溶媒は、ポリビニルピロリドンなどの重合体の形で

あってもよい。

【００５５】

可溶化剤の別の群には、リン脂質が含まれる。好ましいリン脂質には、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、レシチン、リゾレシチン、リゾホスファチジルコリン、ポリエチレングリコール化（ｇｌｙｃｏｌａｔｅｄ）リン脂質／リゾリン脂質、レシチン／リゾレシチンおよびそれらの混合物が含まれる。

【００５６】

好ましい可溶化剤の別の群は、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である。好ましい酢酸グリセロールには、アセチン、ジアセチン、トリアセチンおよびそれらの混合物が含まれ、トリアセチンが特に好ましい。好ましいアセチル化グリセロール脂肪酸エステルには、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が含まれる。

【００５７】

さらに、可溶化剤はグリセロール脂肪酸エステルでもよい。脂肪酸成分は、炭素原子数が約６～２２個である。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、トリグリセリドまたはそれらの混合物でよい。好ましいグリセロール脂肪酸エステルには、約６～１２個の炭素を有する脂肪酸を有するモノグリセリド、ジグリセリド、中鎖トリグリセリドおよびそれらの混合物が含まれる。特に好ましいグリセロール脂肪酸エステルには、約６～１２個の炭素を有する脂肪酸を有する中鎖モノグリセリド、約６～１２個の炭素を有する脂肪酸を有する中鎖ジグリセリド、およびそれらの混合物が含まれる。

【００５８】

可溶化剤は、プロピレングリコールエステルであってもよい。好ましいプロピレングリコールエステルには、炭酸プロピレン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、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、およびそれらの混合物が含まれる。あるいは、プロピレングリコール脂肪酸エステルは、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またはそれらの混合物であってもよい。脂肪酸は、約６～２２個の炭素原子を有する。プロピレングリコールエステルがプロピレングリコールモノカプリレート（ＣＡＰＲＹＯＬ（登録商標））であるのが特に好ましい。他の好ましいプロピレングリコールエステルには、プロピレングリコールジカプリレート、プロピレングリコールジカプレート、プロピレングリコールジカプリレート／ジカプレート、およびそれらの混合物が含まれる。

【００５９】

可溶化剤の別の群は、エチレングリコールエステルである。エチレングリコールエステルには、モノエチレングリコールモノアセテート、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が含まれる。追加の例には、エチレングリコールモノアセテート、エチレングリコールジアセテート、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含まれる。あるいは、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またはその混合物であってもよい。上と同じく、脂肪酸成分は約６～２２個の炭素原子を含む。特に好ましいエチレングリコールエステルは、ＬＡＢＲＡＦＩＬ（登録商標）およびＬＡＢＲＡＳＯＬ（登録商標）の名称の下で市販されているものである。

【００６０】

例えば４から２５個のアルキレン部分のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベートとも呼ばれる）、例えば、公知の、かつ商品名ＴＷＥＥＮ（登録商標）の下で市販されている種類であるモノ－およびトリ－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も、界面活性剤として適する。

【００６１】

用いることができる親水性溶媒には、水混和性アルコール、例えば無水エタノール、またはグリセロールなどのアルコールが含まれる。他のアルコールには、グリコール、例えばエチレンオキシドなどのオキシドから得られる任意のグリコール、例えば１，２－プロピレングリコールが含まれる。他の例は、ポリオール、例えばポリアルキレングリコール、例えばポリ（$C_{2\sim3}$）アルキレングリコールである。典型的な例は、ポリエチレングリコールである。あるいは、親水性成分は、好ましくは、Ｎ－アルキルピロリドン、例えばＮ－（$C_{1\sim14}$アルキル）ピロリドン、例えばＮ－メチルピロリドン、トリ（$C_{1\sim4}$アルキル）シトレート、例えばトリエチルシトレート、ジメチルイソソルビド、（C_5～C_{13}）アルカノン酸、例えばカプリル酸または炭酸プロピレンを含むことができる。

【００６２】

親水性溶媒は、主であるか唯一の成分、例えばアルコール、例えば$C_{1\sim4}$－アルコール、例えばエタノール、あるいは、例えば部分低級エーテルまたは低級アルカノールから選択することができる共成分を含むことができる。好ましい部分エーテルは、例えば、ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）（式C_2H_5－［Ｏ－（CH_2）$_2$］$_2$－ＯＨを有する）、ＧＬＹＣＯＦＵＲＯＬ（登録商標）（別名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）、またはエタノールなどの低級アルカノールである。

【００６３】

１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の組合せ品は、オメガ－３脂肪酸油中での１つまたは複数の抗不整脈薬の溶解性によって助けられている。本発明の一部の実施形態では、単位剤形の医薬組成物は、天然もしくは合成のオメガ－３脂肪酸または薬学的に許容されるそのエステル、誘導体、コンジュゲート体、前駆体もしくは塩、またはそれらの混合物を含む溶媒系に本質的に溶解する１つまたは複数の抗不整脈薬を含む本質的に均質な溶液を含み、１つまたは複数の抗不整脈薬の約１０％未満は溶媒系に溶解しない。１つまたは複数の抗不整脈薬をオメガ－３脂肪酸油に実質的に溶解して、実質的に均質な組成物を提供する。好ましくは、本発明のこの態様は、１つまたは複数の抗不整脈薬を溶解するための、多量の可溶化剤を含まない。好ましくは、１つまたは複数の抗不整脈薬は、多量の可溶化剤（オメガ－３脂肪酸以外の）を使わずに医薬組成物中に含有され、実質的に溶解される（すなわち、１０％未満、好ましくは５％未満は溶媒系に未溶解のままである）。

【００６４】

好ましい実施形態では、１つまたは複数の抗不整脈薬は、完全に溶解する。好ましい実施形態では、それが存在する場合は、オメガ－３脂肪酸以外の可溶化剤は、剤形中の溶媒系の総重量に基づき、５０重量％以下、好ましくは４０％以下、より好ましくは３０％以下、より好ましくは２０％以下、より好ましくは１０％以下、最も好ましくは５％以下の量で存在する。一部の実施形態では、溶媒系は、オメガ－３脂肪酸以外の可溶化剤を含まない。本明細書で用いるように、「溶媒系」は一般に油の形のオメガ－３脂肪酸を含む。他の好ましい実施形態では、他の可溶化剤に対するオメガ－３脂肪酸の重量比は少なくとも０．５対１、より好ましくは少なくとも１対１、より好ましくは少なくとも５対１、最も好ましくは少なくとも１０対１である。

【００６５】

好ましい実施形態では、オメガ－３脂肪酸は剤形中の溶媒系の総重量に基づき、少なくとも３０重量％、より好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、最も好ましくは少なくとも６０％の量で存在する。ある実施形態では、量は少なくとも７０％、少なくとも８０％または少なくとも９０％でよい。

【００６６】

本質的に均質な溶液を含む剤形は、室温（約２３℃から２７℃、好ましくは約２５℃）および６０％相対湿度で少なくとも１カ月間、好ましくは少なくとも６カ月間、より好ましくは少なくとも１年間、最も好ましくは少なくとも２年間安定であるべきである。「安定」により、出願人は、可溶化された１つまたは複数の抗不整脈薬において、例えば１０％未満、好ましくは５％未満の量が溶液から沈殿しないこと、および評価可能な程度に化

学修飾されないことを意味する。

【００６７】

さらに、本質的に均質な溶液を含む剤形は、１つまたは複数の抗不整脈薬を分解から保護するべきである。一部の実施形態は、最初の測定時間（t_0）における剤形中の１つまたは複数の抗不整脈薬の初期量の少なくとも９０％が、室温および６０％相対湿度の中で１カ月間保存された後でも維持されるべきである、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の単位剤形を含む。

【００６８】

組合せ品は、１つまたは複数の抗不整脈薬を、オメガ－３脂肪酸、および所望により親水性溶媒、界面活性剤、他の可溶化剤および／または他の賦形剤と組み合わせることによって、当業者に公知である任意の方法によって製造することができる。

【００６９】

本発明の他の実施形態は、オメガ－３脂肪酸中の１つまたは複数の抗不整脈薬の懸濁液を目的とする。一部の実施形態では、懸濁液は、オメガ－３脂肪酸中の１つまたは複数の抗不整脈薬の不活性固体結晶粒子、不活性固体非晶質粒子、またはそれらの混合物を含む。他の実施形態は、オメガ－３脂肪酸中の１つまたは複数の抗不整脈薬の懸濁液を含む医薬組成物を含み、１つまたは複数の抗不整脈薬の一部は、オメガ－３脂肪酸に、または組成物の別の成分に溶解している。例えば、一部の実施形態では、本発明は、オメガ－３脂肪酸および１つまたは複数の抗不整脈薬を含む医薬組成物を提供し、１つまたは複数の抗不整脈薬の約１～１５重量％は溶液中にあり、１つまたは複数の抗不整脈薬の残りの量は懸濁液中に存在する。

【００７０】

他の実施形態では、本発明はオメガ－３脂肪酸および１つまたは複数の抗不整脈薬を含む医薬組成物を提供し、１つまたは複数の抗不整脈薬の少なくとも約８０重量％、好ましくは約８５％、より好ましくは約９０％、より好ましくは約９５％、最も好ましくは約９９％は、懸濁液中の固体粒子として存在する。

【００７１】

本発明の別の実施形態は、１つまたは複数の抗不整脈薬でコーティングされた軟質ゼラチンカプセルを目的とする。そのような実施形態では、軟質ゼラチンカプセルの外側に塗布される少なくとも１つのコーティングは、１つまたは複数の抗不整脈薬、ならびに、膜形成材および／または結合剤を、また所望により他の従来の添加剤、例えば滑沢剤、充填剤および抗接着剤などのコーティング材を含む。好ましいコーティング材には、抗酸化剤、可溶化剤、キレート化剤および／または吸収促進剤が含まれる。界面活性剤は、可溶化剤および吸収促進剤の両方の働きをすることができる。

【００７２】

コーティングは、パンコーティング、流動床コーティングまたはスプレーコーティングなどの任意の従来の技術によって塗布することができる。コーティングは、懸濁液、スプレー、ダストまたは粉末として塗布することができる。コーティングは、当技術分野で公知の方法に従って、第二の医薬活性物質の即時放出、遅延型／腸溶性放出または持続的放出用に製剤化することができる。従来のコーティング技術は、例えば参照により本明細書に組み込まれている、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１８版（１９９０）に記載される。

【００７３】

即時放出コーティングは、製品の品を向上させるために、ならびに水分障壁、風味、および匂いのマスキングのために通常用いられる。胃媒体中での膜の急速な分解は重要であり、有効な崩壊および溶解に至る。ＥＵＤＲＡＧＩＴ ＲＤ１００（Ｒｏｈｍ社）は、そのようなコーティングの例である。それは、水溶性セルロースエーテルとの水不溶性カチオン性メタクリレート共重合体の組合せである。粉末形態では、それは、乾燥して平滑な膜を残す、スプレーが容易な懸濁液中に容易に分散できる。そのような膜は、水性媒体中では、ｐＨおよび膜厚とは無関係な速度で速やかに崩壊する。

【００７４】
保護コーティング層（すなわち、シールコート）は、所望により、水または適する有機溶媒中の重合体溶液を用いるパンコーティングもしくは流動床コーティングなどの従来のコーティング技術によって、または水性重合体分散液を用いることによって塗布することができる。保護層に適する材料には、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、エチルセルロース水性分散液などが含まれる。保護コーティング層は、抗酸化剤、キレート剤、着色剤または色素を含むことができる。

【００７５】
腸溶コーティング層は、水または適する有機溶媒中の重合体溶液を用いるパンコーティングもしくは流動床コーティングなどの従来のコーティング技術によって、または水性重合体分散液を用いることによって、シールコーティングの有無に関係なくコアに塗布することができる。全ての市販のｐＨ感受性重合体が含まれる。医薬活性物質は、約ｐＨ４．５未満の酸性胃環境では放出されないが、この値に限定されるものではない。医薬活性物質は、ｐＨ感受性層がより高いｐＨで溶解するとき；ある遅延時間の経過後；またはユニットが胃を通過した後に利用可能にならなければならない。好ましい遅延時間は、１時間から６時間の範囲である。

【００７６】
腸溶性重合体には、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、共重合メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル、例えば、商品名ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ１２．５、Ｌ１００、もしくはＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｓ１２．５、Ｓ１００で知られる物質、または腸溶コーティングを得るために用いられる類似化合物が含まれる。水性コロイド状重合体の分散液または再分散液を塗布することもでき、その例には、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ　３０Ｄ－５５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ１００－５５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｓ１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ調製物４１１０Ｄ（Ｒｏｈｍ　Ｐｈａｒｍａ社）；ＡＱＵＡＴＥＲＩＣ、ＡＱＵＡＣＯＡＴ　ＣＰＤ　３０（ＦＭＣ社）；ＫＯＬＬＩＣＯＡＴ　ＭＡＥ　３０Ｄおよび３０ＤＰ（ＢＡＳＦ社）；ＥＡＳＴＡＣＲＹＬ　３０Ｄ（Ｅａｓｔｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ社）が含まれる。

【００７７】
持続的放出膜コートは、ワックスもしくはワックス様物質、脂肪族アルコール、シェラック、ゼイン、水素化植物油、水不溶性セルロース、アクリル酸および／もしくはメタクリル酸の重合体、ならびに当技術分野で公知である消化または分散が遅い任意の他の固体などの水不溶性物質を含むことができる。疎水性コーティング材のための溶媒は、有機または水性でよい。好ましくは、疎水性の重合体は、（ｉ）アルキルセルロース、好ましくはエチルセルロースなどの水不溶性セルロースの重合体；（ｉｉ）アクリル重合体；または（ｉｉｉ）それらの混合物から選択される。本発明の他の好ましい実施形態では、制御放出コーティングを含む疎水性物質は、アクリル重合体である。薬学的に許容される任意のアクリル重合体を、本発明のために用いることができる。アクリル重合体は、カチオン性、アニオン性または非イオン性重合体であってもよく、メタクリル酸またはメタクリル酸エステルで形成されるアクリレート、メタクリレートであることができる。適するアクリル重合体の例には、それらに限定されないが、アクリル酸およびメタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸エトキシエチル、メタクリル酸シアノエチル、メタクリル酸メチル、共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸メチル共重合体、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、メタクリル酸アルキルアミン共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸）（無水物）、メタクリル酸メチル、ポリメタクリレート、メタクリル酸メチル共重合体、ポリ

（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸メチル）共重合体、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキル共重合体、ポリ（メタクリル酸無水物）、およびメタクリル酸グリシジル共重合体が含まれる。

【００７８】

外側コートと軟質ゼラチンシェルとの間に、バリアコートが含まれてもよい。バリアコートは、腸溶性／遅延型放出コート（上のような）、またはバリア（非機能的）層で構成することができ、それは、シェルから外側の医薬活性物質成分へのリーチング、またはその逆を阻止する保護膜の役目を果たす。

【００７９】

本発明の一実施形態では、オメガ－３脂肪酸を有する１つまたは複数の抗不整脈薬は、第一および第二の部分に分けられ、１つの部分はコーティング上に置かれ、第二の部分は軟質ゼラチンカプセル内に置かれる。剤形には、例えばバリア層として提供される腸溶コーティングによって、第一の部分の投与と第二の部分の投与との間にラグタイムがもたらされる。他の実施形態では、第一の部分の即時放出があり、その後、第二の部分の遅延型または持続型放出が続く。さらなる実施形態では、第一の部分の遅延型放出があり、その後、第二の部分のボーラスが続く。

【００８０】

医薬品産業では、例えば単一の剤形への機能的もしくは非機能的コートの塗布のために、および糖ビーズ上へのＡＰＩの沈着のためにコーティング技術が広く用いられるが、軟質ゼラチンカプセルのコーティングの過程ではいくつかの難題に遭遇することがある。これらの難題は、ゼラチンおよび剤形の特性にしばしば起因する。軟質ゼラチンカプセルは、一般に、油または親水性液体（充填液）に溶解または分散する医薬を含む。軟質ゼラチンカプセルの固有の柔軟性は、カプセルシェル中の可塑剤の存在および残留水分による。したがって、軟質ゼラチンカプセルは、従来の錠剤または硬質ゼラチンカプセルよりも動的な系である。大気水分が、カプセルシェル内または充填液中に浸透することがある。薬剤または充填液はカプセルシェル内へ移動することがあるが、可塑剤または残留水ゼラチンは、充填液中に移動する可能性がある。軟質ゼラチンカプセル中の揮発性成分は、大気中に流出することができる。

【００８１】

上記のように、重合体のコーティングは水ベースの溶液、有機ベースの溶液または分散液として一般に塗布され、その場合、重合体を含有する液滴が空気で霧化され、基質上にスプレーされる。溶媒の蒸発および膜形成を促進するために、熱を塗布装置に加えることができる。軟質ゼラチンカプセルの場合、スプレー速度および床温の処理パラメータを制御しなければならない。ゼラチンは水溶性であるので、水ベースの重合物質を速い速度でスプレーすることは、ゼラチンの可溶化およびカプセルの凝集をもたらすことがある。高い床温はカプセルシェルからの残留水の蒸発を引き起こし、カプセルがもろくなる原因になることがある。したがって、本発明は、これらの結果が回避される、軟質ゼラチンカプセルのコーティング法を含む。

【００８２】

さらに、軟質ゼラチンカプセルの表面に低薬量の１つまたは複数の抗不整脈薬を高精度で沈着させることには、いくつかの因子が影響を及ぼし得る。沈着精度は、コーティング済みカプセルの質量分散およびコーティングされた１つまたは複数の抗不整脈薬の含有量の分散を含む、コーティング均質性を評価することによって証明する必要がある。

【００８３】

本発明は、オメガ－３脂肪酸の混合物を含む軟質ゼラチンカプセルを、コーティング材および１つまたは複数の抗不整脈薬を含むコーティングでコーティングする方法を提供し、その方法は、軟質ゼラチンカプセル上へのコーティング沈着速度を制御することと、コーティング過程の温度を制御して、物理的および化学的に安定しているコーティングされた軟質ゼラチンカプセルを生成することとを含む。

【００８４】

他の実施形態では、本発明のコーティングは、硬質ゼラチンカプセルまたは錠剤に塗布することもできる。硬質ゼラチンカプセルは、液体の代わりに、粉末、ビーズまたはマイクロタブレット（例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，６８１，５８８号と類似した系）を含むことができる。

【００８５】

本発明の他の実施形態は、最初の測定時間（t_0）における剤形中の１つまたは複数の抗不整脈薬の初期量の少なくとも９０％が、室温および６０％相対湿度の中で１カ月間保存された後でも維持されるはずである、１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の単位剤形を含む。

【００８６】

一部の実施形態では、本発明の製剤は、１つまたは両方が従来の定力価用量で投与される場合、各有効成分の有効性の向上を可能にする。他の実施形態では、本発明の製剤は、各有効成分の有効性を維持しつつまたは向上さえしながら、先行技術の製剤と比較して、１つまたは複数の抗不整脈薬および／またはオメガ－３脂肪酸の投薬量の低減を可能にすることができる。

【００８７】

１つまたは複数の抗不整脈薬およびオメガ－３脂肪酸の本組合せは、２つの薬剤だけの任意の予想される組合せ効果または付加効果よりも大きな効果を可能にすることができる。したがって、２つの有効成分の、別々の投与による、または本発明の新規組合せ品を通しての併用治療は、標準の投薬量による有効性の増加を可能にするか、２つの有効成分の低下させた投薬量で有効性の維持を可能にする、有効成分の効果の予想外の増加をもたらすことができる。現実には、薬剤または他の有効成分の改善された生物学的利用率または有効性は、日用量の適宜削減を可能にすることがよく認識されている。いかなる望ましくない副作用も、より低い投薬量および賦形剤（例えば、界面活性剤）の減少の結果として減らすこともできる。

【００８８】

本明細書で引用した全ての文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/21963

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61K 9/48(2006.01)
A61K 9/52(2006.01)

USPC: 424/451,463,457
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 424/451, 463, 457

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	JP 40-29928 A (NIPPON OIL & FATS CO LTD.) 31 JANUARY, 1992 (31.01.1992), ABSTRACT.	19 --- 1-18
X --- Y	DERWENT ABSTRACT OF WO 03017774 A1 (ISIS INNOVATION LTD) 06 MARCH 2003 (03.06.2003), SEE ABSTRACT (2 PAGES)	11-14, 17 AND 19 --- 1-10, 15-16 AND 18
Y	DERWENT ABSTRACT OF EP 1352648 A1 (BONGIOVANNI et al) 15 October 2003 (15.10.2003), SEE ABSTRACT 2 PAGES.	1-10, 15, 16 AND 18
Y	US 5,840,329 A (BAI) 24 NOVEMBER 1998 (24.11.1998), SEE ENTIRE DOCUMENT.	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 August 2008 (01.08.2008)

Date of mailing of the international search report
29 OCT 2008

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Lakshmi S. Channavajjala
Telephone No. 571-272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　9/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ　9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ　13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｋ　9/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/28	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00　１２１	
Ａ６１Ｋ　9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｐ　29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史
(74)代理人　100156100
弁理士　西野　満
(74)代理人　100156155
弁理士　水原　正弘
(72)発明者　ジョージ・ボボタス
アメリカ合衆国３４６８９フロリダ州ターポン・スプリングズ、ノース・フロリダ・アベニュー１２４５番
(72)発明者　ルーロフ・エム・エル・ロンヘン
アメリカ合衆国０７８３０ニュージャージー州カリトン、フェアモント・ロード・イースト１３１番
(72)発明者　アブデル・エイ・ファウジー
アメリカ合衆国１８０４２ペンシルベニア州イーストン、テイラー・アベニュー３６０番
(72)発明者　イホー・ターレッキージ
アメリカ合衆国０７００３ニュージャージー州ブルームフィールド、ダーリン・アベニュー１５番

Ｆターム(参考)　4C076 AA22 AA44 AA60 AA94 BB01 CC11 FF31 GG16
4C206 AA01 AA02 DA05 FA21 MA02 MA04 MA43 MA55 MA57 MA72
NA05 NA12 ZA15 ZA36 ZA40 ZA45 ZA81 ZB11 ZB26 ZC33
ZC75