

(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2019-534329

(P2019-534329A)

(43) 公表日 令和1年11月28日(2019.11.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/015 (2006.01)	A 6 1 K 31/015	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/01 (2006.01)	A 6 1 K 31/01	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-545865 (P2019-545865)  
 (86) (22) 出願日 平成29年11月3日 (2017.11.3)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年7月2日 (2019.7.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/078242  
 (87) 国際公開番号 WO2018/083271  
 (87) 国際公開日 平成30年5月11日 (2018.5.11)  
 (31) 優先権主張番号 P.419363  
 (32) 優先日 平成28年11月4日 (2016.11.4)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 ポーランド (PL)  
 (31) 優先権主張番号 1618733.8  
 (32) 優先日 平成28年11月7日 (2016.11.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 英国 (GB)

(71) 出願人 519161573  
 アイエムエムディー エスパー、ゾー、オ  
 ー  
 ポーランド国、ワルシャワ 00-195  
 、スウォミンスキエゴ 15 ストリート  
 /ロック 509  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100202751  
 弁理士 岩堀 明代  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 摂取および吸収された分子の知的送達

(57) 【要約】

本出願は、薬剤の生物学的利用能および/または活性を上昇させるための方法に関係し、とりわけ薬剤を肝臓へ、もしくは肝臓を介して選択的に標的化させる、または肝臓を迂回させることができる。飽和脂肪酸 (SFA)、短鎖脂肪酸 (SCFA)、中鎖脂肪酸 (MCFA)、多価不飽和脂肪酸 (PUFA)、一価不飽和脂肪酸 (MUFA) および長鎖脂肪酸 (LCFA) のどれが組成物中に存在するか、そしてどれが優位を占めるか、を選択することにより、生物学的利用能を実質的に増大すること、および薬剤を肝臓への、または肝臓を介して送達させるか、あるいは肝臓を迂回するかを選択的に標的化することが可能になる。該アプローチは、多方面に及ぶ技術であり、一般に薬剤に適用されて、より良好でより効率な送達の実現を支援することができる。1つの好ましい実施形態において、特定のカロテノイドを用いれば、さらに送達が肝臓へのものか、肝臓を介するか、または肝臓を迂回するか、に影響を及ぼす。

【選択図】 図 1

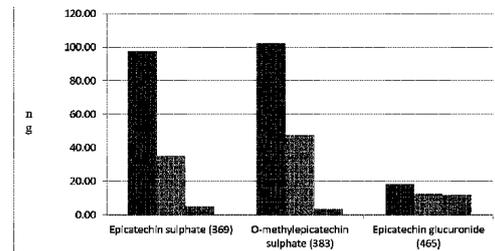


Figure 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

水不溶性の 1 種の薬剤、または複数の薬剤の送達を標的化または増進する方法における使用のための組成物であって、

( a ) 前記方法が、肝臓への、もしくは肝臓を介した前記 1 種の薬剤もしくは複数の薬剤の送達を標的化および / もしくは増進するためのものであり、前記組成物が、( i ) 少なくとも 5 % の飽和脂肪酸 ( S F A ) および / もしくは短鎖脂肪酸 ( S C F A ) および / もしくは中鎖脂肪酸 ( M C F A ) と、( i i ) 前記水不溶性の 1 種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含むか ; または

( b ) 前記方法が、前記 1 種の薬剤もしくは薬剤 ( 複数可 ) が肝臓を迂回するように、前記 1 種の薬剤もしくは薬剤 ( 複数可 ) の送達を標的化および / もしくは増進するためのものであり、前記組成物が、( i ) 少なくとも 5 % の一価不飽和脂肪酸 ( M U F A ) 、多価不飽和酸 ( P U F A ) および / もしくは長鎖脂肪酸 ( L C F A ) と、( i i ) 前記水不溶性の 1 種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含む、組成物。

10

**【請求項 2】**

( a ) 栄養補助的もしくは医薬的組成物である ;

( b ) 5 0 % ~ 9 9 % 、好ましくは 5 0 % ~ 9 0 % の飽和脂肪酸 ( S F A ) および / もしくは短鎖脂肪酸 ( S C F A ) および / もしくは中鎖脂肪酸 ( M C F A ) を含む ; または

( c ) 5 0 % ~ 9 9 % 、好ましくは 5 0 % ~ 9 0 % の一価不飽和脂肪酸 ( M U F A ) 、多価不飽和酸 ( P U F A ) および / もしくは長鎖脂肪酸 ( L C F A ) を含む、請求項 1 に記載の方法における使用のための組成物。

20

**【請求項 3】**

1 種または複数の必須脂肪酸、1 種または複数のポリフェノール、1 種または複数のカロテノイド、および 1 種または複数のビタミンから選択される 1 種の薬剤または複数の薬剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法における使用のための組成物。

**【請求項 4】**

前記必須脂肪酸のオメガ 3 を薬剤として含む、請求項 3 に記載の方法における使用のための組成物。

**【請求項 5】**

好ましくはリコペン、または カロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、アスタキサンチンおよびそれらの組み合わせから選択される、1 種または複数のカロテノイドを 1 種の薬剤または複数の薬剤として含む、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

30

**【請求項 6】**

1 種または複数の必須脂肪酸および 1 種または複数のカロテノイドの両方を含む、請求項 5 に記載の方法における使用のための組成物。

**【請求項 7】**

( a ) 1 種もしくは複数の必須脂肪酸と、リコペン ; または

( b ) 1 種もしくは複数の必須脂肪酸と、ルテイン、メソゼアキサンチン、およびゼアキサンチンのうちの少なくとも 1 つ、好ましくは、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチンのうちの少なくとも 2 つ、好ましくはルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチンの 3 つ全て、

を含む、請求項 6 に記載の方法における使用のための組成物。

40

**【請求項 8】**

前記方法が、前記水不溶性の 1 種の薬剤または複数の薬剤の生物学的利用能および / または活性の上昇をもたらす、好ましくは前記生物学的利用能の上昇が、1 種の薬剤または複数の薬剤の血清濃度の上昇である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

**【請求項 9】**

50

( a ) 界面活性剤、例えば類似の構造機能的性質を有するホスファチジルコリンおよび / もしくは他のリン脂質 ; ならびに / または

( b ) 1 種より多くの薬剤、

を含む、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 0】

好ましくは自己組織化されたカロテノイド構成要素として、

( a ) 好ましくは抗酸化剤および / もしくはシャペロンも存在する、オメガ 3 D H A、もしくは E P A、もしくは他の E F A、多価不飽和分子およびそれらの組み合わせ ;

( b ) ビタミン、例えばビタミン D <sub>1 - 2 - 3</sub>、B <sub>1 2</sub> もしくは K <sub>2 - 4 - 7</sub> ;

( c ) カロテン、例えばリコペン ;

10

( d ) キサントフィル、例えばルテイン、もしくはメソゼアキサントフィル、もしくはゼアキサントフィル、もしくはアスタキサントフィル ;

( e ) ( c ) および ( d ) の組み合わせ ;

( f ) レスベラトロール、アントシアニン、アントシアニンジンをおよびカテキンのうちの少なくとも 1 つ ;

( g ) タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸、例えばルセイン ( l u c e i n e )、アルギニンのうちの少なくとも 1 つ ;

( h ) 核酸 ;

( i ) 多糖 ;

( j ) 補酵素 ;

20

( k ) 天然もしくは合成分子 ; ならびに / または

( l ) 医薬品もしくは栄養補助品、好ましくは肝臓により必要とされるもの、もしくは肝臓において活性化されるもの、

を含む、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 1】

前記方法が、前記 1 種の薬剤または複数の薬剤を肝臓へ、または肝臓を介して標的化させるためのものである、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 2】

( a ) 前記飽和脂肪酸が、C <sub>1 2</sub> ~ C <sub>1 8</sub> 脂肪酸である ;

30

( b ) 前記飽和脂肪酸が、C <sub>4</sub> ~ C <sub>1 6</sub> 短鎖もしくは中鎖脂肪酸である ;

( c ) 前記組成物が、30 % 以上の S F A、S C F A および / もしくは M C F A を含む、そして / または

( d ) 前記組成物が、50 % 以上の S F A、S C F A および / もしくは M C F A を含む、

請求項 1 1 に記載の方法における使用のための組成物。

カカオ脂を含み、好ましくは請求項 1 2 に提示されたもののパート ( a )、( b )、( c ) または ( d ) が、カカオ脂により提供される、請求項 1 1 または 1 2 に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 3】

40

前記方法が、血清脂質、好ましくはトリグリセリドレベルを低下させ、前記組成物が、少なくとも 5 % の飽和脂肪酸 ( S F A )、カロテノイド、および 1 種または複数の必須脂肪酸を含み、好ましくは前記組成物が、リコペンおよび D H A を含む、請求項 1 1 または 1 2 に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 4】

( i ) 少なくとも 5 % の飽和脂肪酸 ( S F A ) および / または短鎖脂肪酸 ( S C F A ) および / または中鎖脂肪酸 ( M C F A ) と ; ( i i ) カロテノイド、好ましくは親油性カロテノイド、より好ましくはリコペンと、を含む、請求項 1 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 5】

50

( a ) ( i ) 少なくとも 5 % の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) カロテノイド、好ましくは親油性カロテノイド、より好ましくはリコペンと、を含む ; そして / または

( b ) 1 種の必須脂肪酸 ( E F A ) もしくは複数の必須脂肪酸も含む、

請求項 1 4 に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 6】

前記方法が、

( a ) 低比重リポタンパク質粒子 L D L へのカロテノイドの組み込みを促進して、その生物学的利用能を促進するため ;

( b ) 肝臓により生成されたりポタンパク質を組み込まれた、もしくは会合された他の疎水性もしくは両親媒性分子、例えばレスベラトロールを促進して、それらの生物学的利用能、循環における濃度、ならびに他の臓器および組織への送達レベルを増大するため ;

( c ) 肝臓により代謝活性化された他の疎水性もしくは両親媒性分子、例えばカテキンを促進して、肝臓の通過後に、それらの生物学的利用能、循環における濃度、ならびに他の臓器および組織への送達レベルを増大するため ;

( d ) 低比重リポタンパク質の過酸化の防御を促進するため ;

( e ) 高総コレステロールを低下させるため ;

( f ) 高 L D L コレステロールを低下させるため ;

( g ) L D L : H D L 比を低下させるため ;

( h ) 肝臓における酸化傷害反応および / もしくは酸化傷害により生じた代謝的結果を低減するため ;

( i ) 肝臓における炎症性酸化傷害反応および / もしくは酸化傷害により生じた代謝的結果を低減するため ;

( j ) オメガ 3 および他の E F A の生物学的利用能を改善するため ;

( k ) オメガ 3 の副作用、例えば L D L の上昇、下痢、逆流、魚臭もしくは吐気を中和するため ; そして / または

( l ) 服薬順守を改善し得るように、オメガ 3 および他の E F A の代謝および / もしくは治療有効用量を低下させるため、

のものである、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 7】

前記方法が、

( a ) 高トリグリセリドの低下のため ;

( b ) インスリン感受性を上昇させるため ;

( c ) 空腹時グルコースの低下のため ; そして / または

( d ) メタボリックシンドロームを処置するため、もしくは処置を支援するため、のものである、請求項 1 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 8】

前記方法が、前記 1 種の治療薬または治療薬 ( 複数可 ) が肝臓を迂回するように前記 1 種の治療薬または治療薬 ( 複数可 ) を標的化させるためのものである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 1 9】

( a ) 前記飽和脂肪酸が、 $C_{19}$  以上の長さの脂肪酸である長鎖脂肪酸である ;

( b ) 前記組成物が、30 % 以上の M U F A 、 P U F A および / もしくは L C F A を含む ; そして / または

( c ) 前記組成物が、50 % 以上の M U F A 、 P U F A および / もしくは L C F A を含む、

請求項 1 8 に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 2 0】

( i ) 少なくとも 5 % の一価不飽和脂肪酸 ( M U F A ) 、多価不飽和酸 ( P U F A ) お

10

20

30

40

50

よび/または長鎖脂肪酸(LCFA)と、(ii)カロテノイド、好ましくは極性カロテノイド、より好ましくはキサントフィル、例えばルテインと、を含む、請求項18または19に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項21】

(a)少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と、(ii)カロテノイド、好ましくは極性カロテノイド、より好ましくはキサントフィル、例えばルテインと、を含む；そして/または

(b)1種の必須脂肪酸(EFA)もしくは複数の必須脂肪酸も含む、請求項20に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項22】

(a)前記送達が、肝臓を迂回するカイロミクロン粒子、好ましくは600~800nm径のカイロミクロン粒子を介するものである；そして/または

(b)前記組成物が、極性カロテノイドをさらに含む、請求項18~21のいずれか1項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項23】

前記方法が、

(a)末梢臓器および組織における酸化傷害反応を低下させるため；

(b)肝臓以外、ならびに低酸素症および代謝的結果に関連する組織以外の臓器における炎症性酸化傷害反応の低下のため；

(c)肝臓を迂回するカイロミクロン粒子への取り込みを増進することにより、前記1種の治療薬または治療薬(複数可)の血中生物学的利用能を改善するため、のものである、請求項18~22のいずれか1項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項24】

前記活性剤が、カロテノイド、好ましくはリコペンであり、前記方法が、臨床的および亜臨床的低酸素症、ならびに酸素の組織飽和不足の改善のため、好ましくは身体能力および精神能力を改善するため、または臨床および亜臨床性組織低酸素症、年齢関連の骨格筋疲労性の病状、サルコペニア、悪質液、心不全、癌、および慢性臓器/組織疲労性の病状もしくは疾患から選択される病状を予防、軽減もしくは処置するためのものである、請求項18~23のいずれか1項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項25】

(a)前記薬剤が、ルテインおよび/もしくはゼアキサントシン、または神経細胞、脳および網膜などの他の臓器、その他の健康に寄与し得る他のカロテノイドである；

(b)前記薬剤が、レスベラトロール、アントシアニン、アントシアニジン、またはカテキンから選択される；

(c)前記薬剤が、タンパク質またはペプチドまたはアミノ酸、例えばロイシンまたはアルギニンから選択される；

(d)前記薬剤が、核酸、多糖、天然または合成分子から選択される；そして/あるいは

(e)前記薬剤が、医薬品または栄養補助品から選択される、請求項18~24のいずれか1項に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項26】

1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む、組成物。

【請求項27】

必須脂肪酸の1種のおメガ3脂肪酸または複数のオメガ3脂肪酸と、少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

10

20

30

40

50

( i ) 1種または複数の必須脂肪酸 ( E F A ) と ; ( i i ) カカオ脂と ; ( i i i ) リコペン、ルテイン、およびゼアキサンチンのうちの少なくとも1つ、好ましくはルテインおよびゼアキサンチンと、を含む、組成物。

【請求項 29】

D H A、カカオ脂、ルテイン、およびゼアキサンチンを含み、好ましくは5 ~ 90重量%のD H A、5 ~ 75重量%のカカオ脂、0.5 ~ 20重量%のルテイン、および0.1 ~ 5重量%のゼアキサンチンを含み、好ましくは5 ~ 80%のD H A、より好ましくは5 ~ 50%のD H Aを含む、請求項 28に記載の組成物。

【請求項 30】

( a ) 1種または複数の必須脂肪酸の血清濃度を上昇させ、好ましくはD H Aおよび/もしくはE P Aの、より好ましくは両方の血清濃度を上昇させること ;

10

( b ) オメガ3の血清濃度を上昇させること ;

( c ) 血清脂質を低下させること、好ましくはトリグリセリドおよび/もしくはL D L コレステロールレベルを、より好ましくは血清トリグリセリドレベルを低下させること ;

( d ) 炎症性酸化傷害を低減すること ; ならびに / または

( e ) L D L 酸化を低減すること、

の方法における使用のための、請求項 28または29に記載の組成物。

【請求項 31】

( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) および / または短鎖脂肪酸 ( S C F A ) および / または中鎖脂肪酸 ( M C F A ) と ; ( i i ) 1種または複数のカロテノイドと ; ( i i i ) 1種または複数のE F Aと、を含む、1種または複数の必須脂肪酸 ( E F A ) の血清濃度を上昇させる方法における使用のための組成物。

20

【請求項 32】

( a ) ( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) リコペン、またはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および / もしくはアスタキサンチンから選択される1種または複数のカロテノイドと ; ( i i i ) 1種または複数のE F A、好ましくはオメガ3 E F Aと、を含む、

( b ) ( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) 1種または複数のカロテノイドと ; ( i i i ) D H Aおよび / またはE P A、好ましくはD H Aと、を含む、

( c ) ( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) 少なくとも存在するリコペンと共に1種または複数のカロテノイドと、( i i i ) D H Aおよび / またはE P A、好ましくはD H Aと、を含む、

30

( d ) ( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) 存在するルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチンのうちの少なくとも1つ、好ましくは2つ、より好ましくは3つ全てと共に1種または複数のカロテノイドと ; ( i i i ) E F A、好ましくはオメガ3 E F Aと、を含む、

( e ) ( i ) 少なくとも5%の飽和脂肪酸 ( S F A ) と ; ( i i ) 存在するルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチンのうちの少なくとも1つ、好ましくは2つ、より好ましくは3つ全てと共に1種または複数のカロテノイドと ; ( i i i ) D H Aおよび / またはE P Aと、を含む、

40

請求項 31に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項 33】

( a ) 少なくとも10%のS F Aが存在する ;

( b ) カカオ脂を含み、少なくとも必要とされるS F Aレベルが、好ましくはカカオ脂により提供される ;

( c ) 50 ~ 750 m gのカカオ脂、好ましくは50 ~ 500 m gのカカオ脂を含む ;

( d ) 50 ~ 750 m gのE F Aを含み、例えば50 ~ 200 m gのE F A、好ましくは50 ~ 175 m gのE F Aを含み、または150 ~ 400 m gのE F A、好ましくは150 ~ 300 m gのE F Aを含む ;

( e ) 0.1 ~ 20 m gのカロテノイドなどの0.1 ~ 50 m gのカロテノイド、好ま

50

しくは0.5～10mgのカロテノイドを含む；そして/または

(f) 総量で1～50mg、例えば総量で1～25mg、好ましくは総量で5～15mgのルテイン、メソゼアキサントフェン、ゼアキサントフェンを概して含む、請求項32に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項34】

(i) 少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と；(ii) 1種または複数のカロテノイドと；(iii) 1種または複数のEFAと、を含む、血清脂質を低下させる方法における使用のための組成物であって、前記方法が、好ましくは血清トリグリセリドレベルを低下させる、組成物。

10

【請求項35】

(a) (i) 少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) 1種または複数のカロテノイドと；(iii) 1種または複数のEFAと、を含む；

(b) (i) 少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) 1種または複数の極性カロテノイドと；(iii) DHAと、を含む；

(c) (i) 少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) リコペンと；(iii) DHAと、を含む；

(d) (i) カカオ脂により提供された少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) 1種または複数のカロテノイドと；(iii) 1種または複数のEFAと、を含む；

20

(e) (i) カカオ脂により提供された少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) 1種または複数の極性カロテノイドと；(iii) DHAと、を含む；

(f) (i) カカオ脂により提供された少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)と；(ii) リコペンと；(iii) DHAと、を含む、

請求項34に記載の方法における使用のための組成物。

【請求項36】

水不溶性薬剤、好ましくは親油性薬剤の血中レベルを上昇させる方法における使用のための組成物であって、(i) 少なくとも5%の一価不飽和脂肪酸(MUFA)、多価不飽和酸(PUFA)および/または長鎖脂肪酸(LCFA)と；(ii) 1種の前記水不溶性薬剤または複数の水不溶性薬剤と；(iii) カロテノイドと、を含む、組成物。

30

【請求項37】

(a) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種の前記水不溶性薬剤もしくは複数の水不溶性薬剤と；(iii) 1種もしくは複数のキサントフィルと、を含む、

(b) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)と；(iii) 1種もしくは複数のキサントフィルと、を含む、

(c) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種の前記水不溶性薬剤もしくは複数の水不溶性薬剤と；(iii) ルテイン、メソゼアキサントフェン、ゼアキサントフェンおよびアスタキサントフェンのうちの1つもしくは複数と、を含む、

40

(d) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)と；(iii) ルテイン、メソゼアキサントフェン、ゼアキサントフェンおよびアスタキサントフェンのうちの1つもしくは複数と、を含む、

(e) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種の前記水不溶性薬剤もしくは複数の水不溶性薬剤と；(iii) ルテインと、を含む、

(f) (i) 少なくとも5%の多価不飽和酸(PUFA)と；(ii) 1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)と；(iii) ルテインと、を含む、または

(g) (a)～(f)のうちのいずれか1つに提示された通りであり、1種もしくは複数の前記薬剤がDHAを含む、

請求項36に記載の方法における使用のための組成物。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、薬剤の経口消費後に肝臓へ、もしくは肝臓を介して標的化する方法、または経口消費後に肝臓を迂回して薬剤を他の場所へ送達する方法に係る。本発明はまた、薬剤の経口消費後に生物学的利用能の上昇を実現する方法に係る。該生物学的利用能の上昇は、例えば肝臓、血流、または特定の組織であってもよい。本発明は、生体異物性、両親媒性、親油性、または疎水性の天然または合成起源の摂取および吸収された分子または粒子の輸送を選択的に方向づけて、肝臓への、もしくは肝臓を介した直接的送達を促進する、または肝臓への送達の迂回と、代替りの他の組織の標的化を支援する方法を提供する。このアプローチは、水不溶性薬剤に特に効果的である。1つの特に好ましい例において、本発明は、3、6および7脂肪酸（即ち、オメガ3、オメガ6またはオメガ7脂肪酸）などの必須脂肪酸（EFA）の経口消費後の生物学的利用能の上昇を実現する方法に係る。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

生物学的利用能は、典型的には、例えば全身循環に入る活性剤の割合および量による測定で、該活性剤が利用可能になる度合および割合を指す。不十分な生物学的利用能は、特に経口投与の場合に、多くの物質で重大な問題になる。このため、経口投与は、最も簡便な経路であるが、不十分な生物学的利用能により使用が妨害されることの多い経路である。経口投与された薬剤は、典型的には最初に腸壁を通過し、その後、2種の主な経路の一方を介して進行する。第一の経路は、吸収された分子が門脈系を介して肝臓へ通過するものである。他の主要経路は、肝臓を迂回する、リンパ系を介した循環への直接の通路である。所与の活性剤がどちらの経路で進行するかは、物質の生物学的利用能と、薬剤がどのようにして代謝工程により修飾されるかにも影響を及ぼす可能性がある。例えば、肝臓を介した所与の薬剤のプロセッシングは、例えば代謝または非代謝形態で腸に戻される、胆汁によるこれらの分子の酸化、水酸化、共役、代謝変換、および/または排泄に關与する可能性がある。そのような代謝工程は、所与の活性剤を修飾させることができ、または循環に利用可能な活性剤の量を減少させることができる。他の例において、肝臓を介して送達された薬剤は、担体に取り込まれるか、担体と会合するか、または担体に結合し、その後、該薬剤および会合された担体を循環に、そして次に組織に通過させることができる。そのような例では、担体とのそのような会合がなければ、該薬剤またはその活性基は、循環に到達して、次に体内の他の臓器および組織に（生物学的）利用性になり得ないかもしれない。1つより多くのさらなる例として、肝臓へ送達された薬剤は、より容易に輸送可能になって、またはより親水性になって単独で血中でより即座に循環できるように代謝修飾させることができる。

20

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

40

## 【0003】

経口投与後の薬剤の生物学的利用能を促進する方法が、依然として必要とされている。生物学的利用能の上昇は、薬物および医薬に重要なだけでなく、他の領域、例えば栄養補助品および食物サプリメントにおいても重要である。生物学的利用能の上昇は、投与される薬剤が同量で、循環または標的組織に到達する薬剤量を増加させることができる。生物学的利用能の上昇はまた、少ない薬剤を投与して、例えば循環において、同レベルまたはより高レベルの薬剤を実現することができることを意味し得る。同じ、またはより大きな効果を実現するのに必要となる活性剤の減少を意味し得るため、そのことは、経費の削減を支援する上で重要になり得る。同じく、服薬順守にとっても重要になり得る。例えば、様々な魚油、特にオメガ3脂肪酸が豊富なものを消費することの利益が認識されているが

50

、多くの場合、オメガ脂肪酸を含有するそのような油またはサプリメントを非常に多量に消費しなければならない。トリグリセリドを低下させるためにオメガ3を消費する個体の場合、個体への推奨量は、1日基準で4グラムのオメガ3であるが、多くの場合、魚に由来することの多いオメガ3油のそのような多量を定期的に消費するのは、喜ばしい経験でない。そのようなサプリメントの継続消費に明白な健康上の利益があるという事実にもかかわらず、多くの対象は、そのようなオメガ3油サプリメントの摂取を中止する。さらに、そのような多量のオメガ3油の消費は、複数の有害な副作用を有する可能性がある。例えば、胃腸系の副作用の頻度および重症度が、上昇する場合がある。その上、オメガ3のものなどの必須脂肪酸レベルの血漿/血清濃度は、経口投与後に、肝臓に集中する必須脂肪酸よりむしろ生理学的な食事レベルでの予測を超えたレベルまで上昇する場合もある。これにより、非限定的に筋肉および関節痛、凝固系および出血の障害、LDLコレステロールの上昇をはじめとする、別の問題につながる場合がある。特に肝臓への送達に関して、オメガ3脂肪酸のものなどの必須脂肪酸のより高い生物学的利用能を実現することで、対象がそのような多量の魚系の油を消費しなくてもよくなり、副作用の見込みも低減するため、オメガ3油などの必須脂肪酸のより少ない初期消費が可能になり、服薬順守の見込みがより高くなる。経口消費後に不十分な生物学的利用能を示す薬剤の別の例は、トランスレスベラトロールである。例えば公的に入手できるトランスレスベラトロール配合物の消費後、95%が吸収されるが、一般には5%しか生物学的利用性にならない。

10

#### 【0004】

それゆえ経口投与は、静脈内注射などの他の経路に比較して最も簡便な投与経路であるが、それは、典型的には経口消費で認められる不十分な生物学的利用能のために妨害される。それゆえ、経口投与される薬剤の生物学的利用能を上昇させる方法を提供する必要がある。経口投与される場合には、薬物の標的化を促進し、それにより送達される薬剤のレベルだけでなく、送達される場所が制御されることも、依然として必要とされている。選択された標的臓器または組織への薬剤の標的化を増進することにより、また、必要とされる薬剤をより少なくすることができ、対象により摂取されるべき量もまた、潜在的に低下され、経費の削減と、服薬順守の増進の両方が支援される。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

#### 発明の概要

本発明は、とりわけ、(i)薬剤の生物学的利用能を上昇させる方法；(ii)所望の場所への薬剤の標的化を支援する方法；および/または(iii)薬剤の活性を上昇させる方法、を提供する。本発明は、少なくとも一部として、特定の脂質の使用が経口投与後の特定の投与経路を介した所与の薬剤の通過を促進する、とりわけSFA(飽和脂肪酸)、SCFA(短鎖脂肪酸)および/またはMCFA(中鎖脂肪酸)の使用が門脈および肝臓を介した通過を促進する、あるいはMUFA(一価飽和脂肪酸)、PUFA(多価不飽和脂肪酸)および/またはLCFA(長鎖脂肪酸)の使用がリンパ系を介した送達を促進する、という発見に基づく。さらに、特定のSFA、SCFA、MCFA、PUFA、MUFAまたはLCFAの使用が、投与される薬剤の生物学的利用能上昇を支援し得る。特に好ましい例において、SFAを本発明で用いて、肝臓への、または肝臓を介した送達を促進する。さらに特に好ましい例において、PUFAまたはMUFA、好ましくはPUFAを用いて、肝臓の迂回を促進する。

30

40

#### 【0006】

本発明は、水不溶性の1種の薬剤、または複数の薬剤の送達を標的化または増進する方法における使用のための組成物であって、

(a)該方法が、肝臓への、もしくは肝臓を介した1種の薬剤もしくは複数の薬剤の送達を標的化および/もしくは増進するためのものであり、該組成物が、(i)少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/もしくは短鎖脂肪酸(SCFA)および/もしくは中鎖脂肪酸(MCFA)と、(ii)該水不溶性の1種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含むか、または

50

(b) 該方法が、該1種の薬剤もしくは薬剤(複数可)が肝臓を迂回するように、該1種の薬剤もしくは薬剤(複数可)の送達を標的化および/もしくは増進するためのものであり、該組成物が、(i)少なくとも5%の一価不飽和脂肪酸(MUFA)、多価不飽和脂肪酸(PUFA)および/もしくは長鎖脂肪酸(LCFA)と、(ii)該水不溶性の1種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含む、組成物を提供する。

【0007】

本発明はさらに、1種のおメガ3脂肪酸もしくは複数の該脂肪酸と、少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む組成物を提供する。

10

【0008】

本発明はまた、(a)1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b)少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のカロテノイドと、(c)少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む組成物を提供する。

【0009】

カロテノイドの存在を利用して、採用される経路、つまり送達が肝臓へのものか、もしくは肝臓を介するか、あるいは肝臓が迂回されるかに影響を及ぼし得ることを、さらに同定した。つまり本発明の組成物中のカロテノイドの存在を利用して、追加的に活性剤、特に必須脂肪酸の標的化に影響を及ぼすことができる。つまり1つの特に好ましい実施形態において、本発明の組成物はまた、1種または複数のカロテノイドを含み、特別には1種または複数のカロテノイドと、1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、の両方を含む。EFAの特に好ましい供給源としては、DHAおよびEPA、特にDHAが挙げられる。

20

【0010】

つまり本発明はまた、1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)の生物学的利用能および/もしくは活性を上昇させる方法における、または肝臓への、もしくは肝臓を介したEFAの送達を容易にすることにおける使用のための組成物を提供し、該組成物は、経口投与され、(a)1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b)少なくとも0.001重量%の量のカロテンと、(c)少なくとも5重量%の量の1種または複数の飽和脂肪酸(SFA)と、を含む。

30

【0011】

本発明はまた、該組成物の経口投与後に肝臓を迂回する方法における使用のための組成物を提供し、該組成物は、(a)1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b)少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のキサントフィルと、(c)少なくとも5重量%の量の1種または複数の飽和脂肪酸(SFA)と、を含む。

【0012】

本発明はまた、スタチンの送達に特に有用である。つまり、本発明はさらに、EFAと、カロテノイドと、少なくとも10%のSFAと、を含む組成物を、必要とする対象へ投与することを含む、スタチンを肝臓へ送達する方法における使用のための組成物を提供する。

40

【0013】

本発明の特に好ましい組成物としては、例えばSFAの供給源としての、カカオ脂を含むものが挙げられる。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】SFAまたはPUFAを配合されたエピカテキンの薬物動態試験の結果を示す。各群における3つの列は、左から右に向かって、SFAを含むカテキン配合物、PUFAを含むカテキン配合物、およびいずれの脂質も含まない対照抽出調製物の結果である。

【発明を実施するための形態】

50

## 【0015】

## 本発明の詳細な記載

本明細書において、単数の用語の任意の言及は、複数も包含する。つまり、例えば「a」または「an」により表される、本明細書の単数の言及は、他に断りがなければ複数を含む。つまり「a」または「an」などの用語が用いられる場合、提示されたものの1つまたは複数を用いられ得るが、一実施形態において、指定されたものが丁度1つ用いられる場合がある。用語「含むこと」、「含む (comprise)」または「含む (comprises)」が、特定の実施形態で用いられる場合、前記用語がそれぞれ「からなること」、「からなる (consist of)」または「からなる (consists of)」で置き換えられた実施形態、および用語「含むこと」、「含む (comprise)」または「含む (comprises)」が、それぞれ「から本質的になること」、「から本質的になる (consist essentially of)」または「から本質的になる (consists essentially of)」で置き換えられた実施形態も包含する。つまり1つの好ましい実施形態において、本発明の組成物は、列挙された原材料からなるであろう。別の実施形態において、該組成物は、該原材料を含むであろう。さらなる例において、該組成物は、列挙された構成因子から本質的になるであろう。数字範囲または1つの数値の任意の言及は、大まかなその範囲である値または1つの値も包含する。パーセンテージの量が参照される場合、他に断りがなければ、それは、典型的には重量でのパーセンテージ量、特に重量/重量 (w/w) を意味する。本明細書で用いられる場合の「および/または」は、他のものを含む、または含まない、2つの指定された特色または成分それぞれの具体的開示ととらえなければならない。例えば「Aおよび/またはB」は、(i) A、(ii) B、ならびに (iii) AおよびB、のそれぞれが、本明細書に個別に提示されるかのごとく、それらのそれぞれの具体的開示ととらえられなければならない。化合物が参照される本明細書のいずれの場所でも、そのような化合物の塩も用いられ得る場合には、それが、本発明においても、特にそのような生理学的に許容できる塩の使用においても包含される。所与の物体が、特定の方法における使用のために本明細書で参照される場合には、そのような方法における使用のための医薬品の製造におけるその物体の使用と同様に、該方法自体もまた提供される。処置方法における使用のための製品が、参照される場合、本発明はまた、同等の処置方法、および医薬品の製造における該製品の使用を提供する。1つより多くの組成物が、投与される場合、それらは、例えば別個、同時、または連続であってもよい。

10

20

30

## 【0016】

## 概要

本発明は、特定の脂肪酸を含む組成物を使用することにより、薬剤を優先的に肝臓へ、もしくは肝臓を介して送達する、または肝臓を迂回するように該薬剤を標的化することが可能である、という予想外の発見に基づく。一例において、送達は、肝臓へ、次に循環へ、特に必須脂肪酸が送達される場所へのものであってもよい。別のアプローチにおいて、送達が、肝臓を迂回しても、つまりリンパ系を標的としてもよく、また、特定の例において、そのようなアプローチが、幾つかの例において必須脂肪酸に用いられてもよい。

40

## 【0017】

提供されるアプローチを用いて、選択された部位、例えば肝臓または末梢組織での薬剤の生物学的利用能を上昇させてもよい。本発明は、所与の薬剤が経口投与される場所に特別に適用される。つまり一例において、提供されるアプローチは、用いられた組成物中に含まれる脂肪酸に基づき、肝臓への、または肝臓を介した、または肝臓を迂回する、薬剤の選択的標的化を可能にする。組成物が薬剤と、飽和脂肪酸 (SFA) および/または短鎖脂肪酸 (SCFA) および/または中鎖脂肪酸 (MCA) と、を含むことを利用して、肝臓での薬剤の生物学的利用能を上昇させ得ること、および肝臓への、または肝臓を介した薬剤の標的化または送達を促進し得ることが、予想外に発見された。同じく、PUFA (多価不飽和脂肪酸) および/またはMUFA (一価不飽和脂肪酸) および/またはLCFA (長鎖脂肪酸) と共に薬剤を含む、とりわけPUFAを含む組成物を使用して、肝

50

臓を迂回する、つまり他の組織への、特にリンパを介して循環に入る送達を促進し得ることが、予想外に見出された。つまり、SFA、SCFA、MCF A、MUF A、PUF AおよびLCFAのどれを本発明の組成物に組み入れるか、または該組成物中で優位を占めるか、を選択することにより、肝臓への、もしくは肝臓を介した、または肝臓を迂回する薬剤の送達を選択的に実現することが可能になる。1つの好ましい例において、結果として、循環する血液中の送達される薬剤のレベルが、上昇する。例として血清レベルが、上昇し得る。

**【0018】**

本発明を利用して、薬剤を肝臓へ、または肝臓を介して選択的に送達してもよい。そのような実施形態において、SFA、SCFAおよび/またはMCF Aと、活性剤、特に本明細書に記載された活性剤のいずれかと、を含む組成物が、用いられてもよい。1つの好ましい実施形態において、SFAが、用いられる。別の好ましい実施形態において、SCFAが、用いられる。さらなる実施形態において、MCF Aが、用いられてもよい。さらに好ましい実施形態において、SFA、SCFAおよび/またはMCF Aのうちの少なくとも2つ、好ましくは3つが、本発明の組成物中で用いられてもよい。

10

**【0019】**

1つの特に好ましい例において、本発明の組成物中の薬剤、または該薬剤中で用いられるものは、水不溶性薬剤であるか、または少なくとも一部が水不溶性であり、とりわけ該薬剤は、水不溶性である。さらに特に好ましい例において、該薬剤は、脂溶性であり、特に該組成物中に存在すると述べられた脂肪に可溶性である。さらに好ましい例において、該薬剤は、水不溶性および脂溶性の両方である。

20

**【0020】**

可能な好ましい活性剤としては、本明細書に記載された活性剤のうちの3種の特に好ましい群、即ちカロテノイド、ポリフェノールおよび必須脂肪酸の3、6および7脂肪酸(即ち、オメガ3、オメガ6およびオメガ7脂肪酸)、ならびにEFAが挙げられる。提供される本発明の1つの特に好ましい実施形態において、組成物は、1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、1種または複数のカロテノイドと、を含む。特に好ましい例において、該EFAは、オメガ3である。本明細書にさらに記載された通り、該対象は、本明細書で参照される病状のいずれかを有するものであってもよい。本発明が、ある病状のリスクの予防もしくは低減、またはある病状の予防もしくは低減を防護的に支援するため、あるいはある病態を処置するために用いられてもよい。個体が確実に、例えば生物学的利用性形態で、薬剤を推奨された量で受けること、および該薬剤が確実に、推奨された血中レベルに到達することを支援するために、本発明が単に用いられてもよい。特許請求されるアプローチは、肝臓への、もしくは肝臓を介した標的化、または肝臓の迂回をもたらすことに影響を及ぼすため、提供されるアプローチの1つの利点は、例えば同じ効果を実現するために、与える必要がある薬剤が低減され得るということである。幾つかの例において、本発明を用いて、特に必須脂肪酸が本発明の組成物中に存在する場合に、脂質の血中レベルに影響を及ぼしてもよく、例として1つの好ましい例において、EFAを含む組成物を用いて、トリグリセリドレベル、特に血清トリグリセリドレベルを低下させてもよい。1つの特別に好ましい実施形態において、本発明を用いて、EFAの生物学的利用能を上昇させてもよい。

30

40

**【0021】**

代替の実施形態において、本発明を用いて、肝臓を迂回しても、つまりリンパを介した循環への送達を促進してもよい。そのような実施形態において、提供される組成物は、好ましくはPUF Aおよび/またはMUF Aおよび/またはLCFAを、とりわけPUF AまたはLCFAを、特別にはPUF Aを、送達される薬剤と共に含む。そのようなアプローチを利用して、肝臓以外の体内組織への送達を促進してもよく、送達される薬剤が肝臓により活性が通常、低減されるものである場合、または例えば肝臓への何らかの有害作用を有する可能性があるために該薬剤を肝臓へ送達しないことが望ましい場合に、特に有用になり得る。

50

## 【0022】

本発明の1つの好ましい例において、本発明により提供される、または本発明において使用される組成物は、SFA、SCFA、MCFA、MUFA、PUFAおよび/またはLCFAと、活性剤とを含んでいてもよく、特にそれは、SFA、SCFAおよび/またはMCFAを含んでいてもよく、あるいはそれは、MUFA、PUFAおよび/またはLCFAを含んでいてもよい。特に好ましい例において、該組成物は、SFAを含んでいてもよい。さらに特に好ましい例において、該組成物は、PUFAまたはMUFAを、特にPUFAを含んでいてもよい。脂肪酸のどれが用いられるかは、典型的にはそれが肝臓へ、または肝臓を介して標的化すること、または肝臓を迂回すること、のどれが望ましいかに依存するであろう。好ましい例において、本明細書で議論された組成物のいずれかが、ホスファチジルコリンを含んでいてもよい。本明細書の他の箇所で議論される通り、いずれの適切な配合物を用いてもよい。該組成物は、肝臓への、または肝臓を介した送達に用いられる場合、該組成物は、SFA、SCFA、および/またはMCFAを含んでいてもよい。該組成物が、肝臓を迂回するために用いられる場合、PUFAおよび/またはMUFAおよび/またはLCFAが、存在してもよく、例えばPUFA、MUFA、およびLCFAのうち少なくとも1つが、存在してもよく、例えば少なくとも2つ、または幾つかの例において3つ全てが、存在してもよい。特に好ましい例において、MUFAおよび/またはPUFAが、特にPUFAが、存在してもよい。

10

## 【0023】

本明細書で議論される薬剤のいずれかが、本発明の組成物中に存在してよい。本発明での使用に特に好ましい薬剤は、水不溶性薬剤である。一例において、該薬剤は、既に投与されていれば、活性剤であり、さらなる例において、該薬剤は、何らかの方法で体内において、例えば肝臓において修飾されて、該薬剤を活性化するため、投与後だけに活性になるものであってもよい。一例において、1種の薬剤が、本発明の組成物中に存在してもよい。別の例において、1種または複数の活性剤が、存在してもよい。例えば幾つかの実施形態において、1種、2種、3種、4種、5種、6種またはより多くの活性剤が、本発明の組成物中に存在してもよく、例えばそのような数の特定の活性剤のいずれかが、存在してもよい。

20

## 【0024】

本発明のさらなる態様において、薬剤が肝臓へ、もしくは肝臓を介して送達されるか、または肝臓を迂回するかが、本発明の組成物が生じるカイロミクロンのサイズの関数であってもよい。特に、幾つかの例において、約0~400nmのカイロミクロンは、肝臓への、または肝臓を介した標的化に好都合であり、約400~600nmの範囲内のものは、肝臓への、または肝臓を介した一部の送達を導くだけでなく、その上、肝臓を迂回し、600~800nmのサイズ範囲のカイロミクロンは、肝臓の迂回を導き得る。つまり1つの好ましい例において、意図するものが肝臓への、もしくは肝臓を介した標的化、または少なくともそれが好都合である、本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、用いられる組成物は、0~600nm径の範囲内、例えば100~600nm径などの50~600nm径の範囲内のカイロミクロンを生じてもよい。例えば該カイロミクロンは、100~500nm径、例えば200~400nm径のサイズ範囲であってもよい。該カイロミクロンは、最大600、550、500、450もしくは400nm径、または少なくとも100、50、200もしくは250nm径、またはエンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを含む範囲内であってもよい。特別に好ましい例において、該カイロミクロンは、200~400nmサイズであってもよい。反対に、肝臓を迂回することが望ましい場合、該カイロミクロンは、400~800nm径、例えば500nm~800nm径など、550~600nm径などの450~800nm径のサイズ範囲であってもよい。好ましい例において、該カイロミクロンのサイズ範囲は、600~900nm径であってもよい。特に好ましい例において、該サイズ範囲は、600nm~800nm径であってもよい。本発明の実施形態のいずれかにおいても、例えば上述のサイズのカイロミクロンを生じることにより、肝臓への、もしくは肝臓を介した標的化、または肝

30

40

50

臓の迂回を可能にするようなサイズのカイロミクロンを生じるような組成物であってもよい。本発明は、任意の特定の理論に拘束されないが、脂肪酸のサイズおよび飽和がカイロミクロンサイズに影響を及ぼし、それにより特定の経路を介して標的化を促進してもよいと判断される。指定されたサイズ範囲のいずれの場合でも、1つの好ましい例において、指定されたサイズ範囲は、カイロミクロンの平均サイズである。送達される薬剤を含むカイロミクロンの少なくとも75%、80%、85%、90%または99%がそのサイズ範囲に含まれてもよい。本明細書で議論される通り、1つの好ましい例において、カロテノイドが、提供される組成物中に存在し、標的とされる場所にさらに影響を及ぼし、そのことはEFAの送達に特にあてはまる。

#### 【0025】

生物学的利用能および標的化

1つの好ましい例において、本発明を用いて、所与の薬剤の生物学的利用能を上昇させてもよい。例えば本発明を利用することにより、特に循環における、生物学的利用能を有意に改善してもよい。つまり本発明の利用により、生物学的利用能を上昇させてもよい。生物学的利用能の上昇は、(i)好ましい標的に達する薬剤の量を増加させる方法、および/または(ii)例えば所与の効果を実現するために、最初の場所へ投与される必要がある活性剤の量を低減する方法、として用いられてもよい。本発明の組成物の投与が、生物学的利用能を、例えば少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%または少なくとも100%上昇させてもよい。幾つかの例において、本発明は、少なくとも2倍の生物学的利用能をもたらしてもよい。他の例において、上昇のレベルは、例えば少なくとも3倍、4倍、5倍、6倍または7倍であってもよい。幾つかの例において、生物学的利用能のレベルは、例えば少なくとも10倍上昇してもよい。他の例において、上昇のレベルは、例えば上述の値の任意の対の間、例えば10%~10倍、25%~5倍などであってもよい。1つの好ましい例において、血清中の薬剤のレベルは、本発明の組成物中で用いられるSFA、PUFA、MUFA、SCFA、またはLCFAを含まない対照組成物の投与と比較して少なくとも2倍である。少なくとも5倍の上昇が認められてもよい。例えば少なくとも10倍の上昇が、認められる。少なくとも20倍の上昇が、認められてもよい。該上昇は、例えば2~20倍であってもよい。

#### 【0026】

生物学的利用能は、例えば全身循環に、とりわけ生理学的效果を有する可能性がある全身循環の一部に入る薬剤の割合に関して測定されてもよい。生物学的利用能の上昇は、活性剤が該組成物中に存在する脂質、または例えばSFA、PUFA、MUFA、SCFAもしくはLCFAを欠く組成物中で投与される場合の量と比較した、全身循環に入る活性剤の量と捉えられてもよい。そのため例えば該比較は、SFAを含む本発明の組成物と、同じ経路で投与されるSFAを欠く同等の組成物との間であってもよい。同等の組成物は、参照組成物と称されてもよい。さらなる例において、該比較は、本発明の組成物を経口投与した場合の薬剤の生物学的利用能を、同じ組成物を静脈内投与した場合の生物学的利用能と比較したものであってもよい。特別に好ましい実施形態において、本発明は、薬剤を経口投与する際に用いられる。

#### 【0027】

さらなる実施形態において、参照される生物学的利用能のレベルは、標的組織でののものであってもよい。標的組織は、例えば脳、血液、皮膚、骨格筋、神経、脊髄、心臓、肝臓、腎臓、胃、小腸、十二指腸、筋肉、肺、膵臓、腸、膀胱、生殖器官、骨、腱、または他の内部臓器もしくは組織であってもよい。一例において、生物学的利用能のレベルは、肝臓でののものであってもよい。一実施形態において、生物学的利用能のレベルは、肝臓以外の臓器内ののものであってもよい。さらに好ましい実施形態において、生物学的利用能のレベルは、循環内ののものであってもよい。別の好ましい例において、生物学的利用能のレベルは、前立腺内ののものであってもよい。

#### 【0028】

1つの特に好ましい例において、本発明の組成物の投与後に全身循環における薬剤の量

10

20

30

40

50

を測定することにより、生物学的利用能が評定されてもよい。例えば、経口投与後に該当する薬剤の血清濃度を測定することにより、生物学的利用能が評定されてもよい。そのような測定は、複数のタイムポイントで、例えば1日1回または週1回、例えば血流中の、薬剤のレベルを評定するために実施されてもよい。幾つかの例において、血清濃度を本発明の組成物の経口消費前、そして1、2、3または4週後、特に2および/または4週後、とりわけ2週後に比較してもよい。他の例において、生物学的利用能のレベルは、投与の数時間後、例えば投与の1、2、3、4、5または6時間後に測定されたものであってもよく、例えばそれは、薬剤がポリフェノール、特に本明細書で言及されたそれらのいずれかである好ましい例にあてはまり得る。本発明の幾つかの例において、SFA、SCFAおよび/またはMCF Aを含む本発明の組成物を、PUFA、MUFAおよび/またはLCFAを含む同等の本発明の組成物と比較すること、そしてその後、どれが全身循環で測定された生物学的利用能などの生物学的利用能を促進するかを決定すること、を含む方法が、提供される。任意の所与の薬剤の場合、本発明は、SFA、SCFAおよび/もしくはMCF A、またはPUFA、MUFAおよび/もしくはLCFAのどちらか、選択された場所への生物学的利用能を他方(複数可)よりも大きな度合いで促進するか、を含む組成物を提供する。

10

20

30

40

50

#### 【0029】

幾つかの例において、本発明のアプローチが薬剤を肝臓に選択的に標的化してもよい。例えば肝臓で認められた薬剤の量の増加は、本明細書で言及されたレベル上昇のいずれかで認められ、例えばその上昇は、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍またはより多くてもよく、それは、少なくとも25%、50%、75%またはより大きな上昇であってもよい。1つの好ましい例において、該上昇は、少なくとも2倍である。さらに好ましい例において、該上昇は、少なくとも5倍である。本発明の他の実施形態において、該上昇は、脂肪酸成分を欠くこと以外が同一である配合物と比較した、循環に到達する活性剤の量により評定されてもよい。薬剤の量の測定は、例えば肝臓生検により評定されてもよい。リポタンパク質画分が、用いられてもよい。あるいは薬剤の量が、血清中で測定されてもよい。そのような測定は、例えば本発明の組成物の消費後の設定されたタイムポイントで実施されてもよい。幾つかの例において、本発明の組成物は、非ヒト試験動物、特に特定部位への標的薬量および/または薬剤の活性化の評定で評定されてもよく、例えば非ヒト動物の例としては、非ヒト哺乳動物、特にラットもしくはマウスなどのげっ歯類、またはウサギ、モルモット、ヒツジおよびブタなどの動物が挙げられる。1つの好ましい例において、EFAレベルが、非ヒト動物において評定されてもよい。1つの好ましい例において、生物学的利用能は、特定の組織で、例えば組織をサンプリングすることにより、測定される。組織での測定は、例えば目標が肝臓に基づく送達を迂回することである場合に、実施されてもよい。それは、PUFA、MUFAおよび/またはLCFAを用いて肝臓を迂回する場合に、特にあてはまり得る。幾つかの例において、1回より多くの測定を行う必要があり、それは、肝臓または組織から複数の生検試料を採取することが即座にできない場合があり、つまり代わりに、標的組織により生成された特定の代謝産物のレベルに及ぼす摂取された薬剤の影響を通して、または標的臓器の特定の機能を測定することにより、間接的に生物学的利用能を評定することができる。それゆえ任意の適切な手段を用いて、本発明の影響を測定してもよい。幾つかの例において、本発明の組成物の投与前および投与後に測定を行って、比較してもよい。例えば測定は、投与前と、その後、設定されたタイムポイントなどの投与後に1回または複数回、行われてもよい。

#### 【0030】

提供された本発明を用いて、例えば経口消費後の所与の薬剤の薬物動態を、特に薬剤の血清レベルまたはそのマーカーに関して改善してもよい。本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、相乗性が認められてもよく、つまり本発明の組成物の効果が、個別の構成因子のいずれか、または各構成因子での個別の活性レベルから予測される効果よりも大きくなる。1つの好ましい例において、相乗効果は、肝臓への、もしくは肝臓を介した送達の増加に関連して、または肝臓を迂回することに関連して認められる。別の好まし

い例において、相乗性は、経口投与後の血清中の薬剤のレベルに関して認められてもよい。さらに好ましい実施形態において、カイロミクロンが、測定されてもよい。相乗性の例としては有効性の2倍もしくは3倍、またはエンドポイントとしてのそれらの値の任意の対での範囲など、例えば少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、または少なくとも100%、の改善が挙げられる。

#### 【0031】

一実施形態において、認められる改善は、単にSFA、SCFA、および/もしくはMCF A、特にSFAが添加されていない、またはPUFA、MUFA および/もしくはLCFAが添加されていない薬剤(複数可)を含む対照と比較されたものである。一例として、被験組成物がSFA、SCFA、および/またはMCF Aを含む場合、対照組成物は、PUFA、MUFA および/もしくはLCFAを含み、またはその逆も同様である。例えばSFAが用いられる場合、対照が、PUFAを含んでもよく、またその逆も同様である。それ以外では、典型的には対照は、試験下の組成物と同様であろう。

10

#### 【0032】

本発明の特に好ましい例において、SFA、SCFA、および/またはMCF A、特にSFAを用いて、特に血清中の、薬剤の生物学的利用能を上昇させる。さらに好ましい実施形態において、SFA、SCFA、および/またはMCF A、特にSFAを用いて、肝臓への、または肝臓を介した標的化を促進する。さらに好ましい実施形態において、PUFA、MUFA および/またはLCFA、特にPUFA および/またはMUFA、特別にはPUFAを用いて、肝臓以外の組織における生物学的利用能を促進する。別の好ましい例において、PUFA、MUFA、LCFA、特にPUFA および/またはMUFA、特別にはPUFAを用いて、肝臓を介した送達を迂回する。

20

#### 【0033】

##### 送達される薬剤

本発明を利用して、概ね肝臓へ、または肝臓を介して薬剤を標的化させてもよい。同じく本発明を用いて、肝臓を迂回してもよい。任意の適切な薬剤が、本発明の組成物中に存在してもよく、様々な異なる分類の薬剤が、本明細書で議論される。本発明の1つの特別に好ましい例において、送達される薬剤は、水に不溶性のものであってもよい。別の例において、該薬剤は、水不溶性、または部分的に水溶性であってもよい。該薬剤は、疎水性であってもよい。該薬剤は、親油性であってもよい。該薬剤は、両親媒性であってもよい。水不溶性の薬剤は、該薬剤が層により包囲またはカプセル化された活性剤を含む状況を包含し、それは、得られた構造全体が水不溶性であることを意味する。つまり本発明において、該活性剤は、全体的または部分的に水溶性であるが、薬剤全体が水に不溶性にならないようにカプセル化されたものであってもよい。他の例において、該薬剤は、単独で水不溶性である薬物、化合物、または他の活性剤であってもよい。該薬剤は、健康を促進または増進することに関連するものであってもよく、該薬剤は、栄養剤であってもよい。薬剤は、健康サプリメントであってもよい。該薬剤は、例えば防護的または治療的であってもよい。1つの特に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、栄養補助的または薬学的組成物である。本発明の1つの好ましい実施形態において、該組成物は、食糧ではない。他の実施形態において、本発明の組成物は、列挙された構成因子を含む食糧であつてもよい。

30

40

#### 【0034】

1つの好ましい例において、送達される薬剤が、例えば体内で分解されて活性形態を与えるプロドラッグであるため、または体内で他の方法で、例えば肝臓での酸化、水酸化、共役もしくは代謝変換によるなど、肝臓での修飾により、修飾されるため、消費後のみに活性化を受けてもよい。他の好ましい例において、本発明の組成物中の薬剤は、既に活性剤である。さらに好ましい例において、薬剤は、担体と会合して組成物中に含まれるもの、または体内で担体と会合するようになるものであつてもよく、該担体は、体内に存在する天然由来のものである。

#### 【0035】

50

活性剤および特定の薬剤の例示的型を以下に議論するが、提供される発明は、任意の適切な活性剤と共に用いられてもよい。同じく以下にさらに議論される通り、本発明の1つの特別に好ましい実施形態は、EFA、特にDHAの送達においてである。本発明はまた、EPAのために用いられてもよい。一例において、本発明の組成物は、DHAおよびEPAの両方を含んでいてもよい。本発明のさらに特別に好ましい実施形態において、組成物が、1種または複数のEFAを含む場合、それはまた、1種または複数のカロテノイドを含むであろう。

#### 【0036】

送達される薬剤としての必須脂肪酸(EFA)

1つの好ましい例において、該活性剤は、必須脂肪酸(EFA)、特別にはオメガ3、6または7脂肪酸、とりわけオメガ3脂肪酸である。本発明で用いられるEFAの1つの特別に好ましい供給源は、DHAである。一例において、SFA、SCFA、および/またはMCFAを用いて、EFA、特にDHAの送達を促進してもよい。一例において、SFAを用いて、そのようなEFAの生物学的利用能を促進する。別の例において、SFAを用いて、門脈を介した、つまり肝臓を介した送達を促進してもよい。

10

#### 【0037】

提供される組成物中のEFAの量は、例えば重量で5~95重量%、例えば10~70%などの10~80%であってもよい。それは、例えば20~70%であってもよい。それは、例えば25~75%であってもよい。幾つかの例において、それは、30~80%であってもよい。それは、例えばそれらのポイントの値の少なくともいずれかであってもよい。それは、それらのポイントの値のいずれかまでであってもよい。

20

#### 【0038】

したがって本発明は、オメガ3などのEFAの生物学的利用能を上昇させる方法として用いられてもよい。このことは、例えば従来のおメガ3サプリメントであれば、一部の個体が有効量を受けるのに4グラムもの多量のおメガ3油を消費する必要があると推定されることから、重要である。オメガ3油は多くの場合、関連の風味を有する魚から抽出されるため、それほど多くのおメガ3油を消費するのは不快になり得、多くの個体に非服薬順守を導き得る。それは、副作用を生じる場合もある。オメガ3などのEFAの生物学的利用能を上昇させることにより、循環中で同レベルのEFAを実現するために消費されるべきEFAの量が降下するため、服薬順守の機会が増加される可能性があり、副作用を低減し得るということになる。つまり、オメガ3脂肪酸などのEFAの生物学的利用能を上昇させることは、潜在的に非常に大きな利益を有する。

30

#### 【0039】

なかでも本発明が提供する事柄としては、

- ・ SFAおよびEFAを同じ組成物中で一緒に投与する、EFA、とりわけオメガ3脂肪酸の生物学的利用能を上昇させる方法における使用のためのSFA。
- ・ SFAおよびEFAを同じ組成物中で一緒に投与する、門脈および肝臓への、またはそれらを介したオメガ3脂肪酸などのEFAを標的化させる方法における使用のためのSFA。
- ・ SFAおよびEFA、特にオメガ3脂肪酸を含む組成物。
- ・ EFAがSFAも含む組成物中で投与される、本明細書で参照される病状のいずれか、とりわけEFA、特にオメガ3脂肪酸に関して以下に参照されるもののいずれかを処置する方法における使用のためのEFA、特にオメガ3脂肪酸。本発明のさらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、必須脂肪酸、とりわけオメガ3脂肪酸、およびSFAを含んでいてもよい。
- ・ 血清コレステロール、トリグリセリドおよび/またはLDLレベルを低下させる方法における使用のためのSFAおよびEFAを含む組成物。好ましい例において、該EFAは、オメガ3脂肪酸である。さらに好ましい例において、低下されるマーカーは、血清トリグリセリドレベルである。別の例において、LDL:HDL比が、低下される。肝臓へのそのような標的化は、そこがLDLを形成する場所であるため、重要である、

40

50

が挙げられる。

【0040】

先のさらに特別の好ましい例において、カロテノイドは、上記組成物のいずれかに存在するであろう。本明細書の他の箇所に説明される通り、本発明の特に好ましい組成物は、1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイド、およびEFAを含む。

【0041】

さらに好ましい例において、SCFAが、先に議論された組成物または使用のいずれかにおいて、SFAの代わりに、またはSFAと組み合わせて用いられてもよい。別の好ましい例において、MCF Aは、SCFAの代わりに、またはそれと組み合わせて用いられてもよい。つまりSFA、SCFAおよびMCF Aのうちの一つ、二つまたは三つが、該組成物中に存在してもよい。

10

【0042】

肝臓への標的化と同様に、肝臓を迂回する本発明の能力もまた、重要である。例えば、肝臓を標的化するよりむしろ、末梢組織でのEFAのレベルを促進すること、例えば認知、CNS発達、目の機能、皮膚の機能または本明細書で議論される他の状態のいずれかを促進することがより重要となる実施形態が存在する。つまり、MUF A、PUF Aおよび/またはLCFAを使用して末梢組織を標的とすることを選択することにより、EFAなどの薬剤を、それらに優先的に送達してもよい。つまり本発明は、

- ・ MUF A、PUF Aおよび/またはLCFAを、EFA、特にオメガ3脂肪酸と共に含む組成物。好ましい例において、MUF Aおよび/またはPUF Aが用いられる。特に好ましい例において、PUF Aが、用いられる。

20

- ・ EFAに末梢組織を標的化させることにおける使用のため、またはそのような組織へのEFAの標的化を促進するためのそのような組成物。

- ・ 認知、CNS発達、目の機能または皮膚の機能を増進または促進することにおける使用のためのそのような組成物、も提供する。

【0043】

先の実施形態のいずれかにおいて、該組成物は、例えばSFA、SCFA、MCF A、MUF A、PUF Aおよび/もしくはLCFA、または該組成物中に存在する他の薬剤の量または同一性、ならびに処置される疾患に関連して、本明細書の他の箇所に定義された通りであってもよい。1つの特別に好ましい例において、本発明の組成物中に存在する送達される薬剤は、オメガ3多価不飽和脂肪酸であってもよい。オメガ3多価不飽和脂肪酸は、典型的にはn-3位に、即ち脂肪酸のメチル末端から3番目の結合に共通で炭素-炭素二重結合を有する長鎖多価不飽和脂肪酸のファミリー、一般にはC16~C24、特にC20~C22鎖を有するものであると見なされる。1つの好ましい例において、オメガ3脂肪酸は、本明細書に記載された通りSFA、SCFAおよび/またはMCF Aと共に、特にSFAと共に用いられてもよい。代替の例において、本発明の組成物は、本明細書の他の箇所に記載された通りMUF A、PUF Aおよび/またはLCFA、特にMUF Aおよび/またはLCFA、特別にはPUF Aを含んでいてもよい。本発明で用いられる組成物が、他の利益のうち、SFA、SCFAおよび/またはMCF A、特にSFAに加えオメガ3脂肪酸を含む例において、予想外にそのような組成物は、コレステロール、トリグリセリドおよび/またはLDLのレベルなどの脂質レベルに正の影響を有し得る。該組成物は、例えばLDL:HLD比を低下させてもよい。いずれでも、SFAがコレステロール、トリグリセリドおよび/またはLDLのレベルを上昇させる可能性があることとみなされることが前提であれば、特にSFAが用いられる場合には、そのことは予想外である。つまり、直感に反して、SFAおよびオメガ3脂肪フェノールを含む組成物は、脂質レベルに正の影響を有し得る。先に示された通り、SCFAおよび/またはLCFAを、SFAの代わりに、またはそれと組み合わせて用いてもよい。本発明の特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、血清トリグリセリドレベルを低下させる方法において用いられる。特に好ましい例において、該組成物は、1種または複数のEFAおよび1種

30

40

50

または複数のカロテノイドの両方に加え、指定された脂肪を含むであろう。

【0044】

オメガ3油の例としては、HTA、ALA、SDA、ETE、ETA、EPA、HPA、DPA、DHA、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサペンタエン酸が挙げられ、それらのいずれを、本発明で用いてもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、油のALA（アルファ-リノレン酸）、EPA（エイコサペンタエン酸）および/またはDHA（ドコサヘキサエン酸）、とりわけEPAおよび/またはDHAを含んでいてもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、EPAを含んでいてもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、DHAを含んでいてもよい。別の好ましい実施形態において、組成物は、EPAおよびDHAの両方を含んでいてもよい。DHAは、特に用いられる好ましい薬剤であり、本明細書で言及された供給源のいずれかから、特に魚または藻類、とりわけ藻類が、用いられてもよい。藻類を用いることは、魚油を用いることに比較してより低い環境への影響を有し、そのため本発明の好ましい実施形態である。1つの好ましい例において、組成物は、EFA、特にオメガ3脂肪酸、カロテノイドおよびSFAを含んでいてもよい。好ましい例において、該オメガ3油は、DHAである。

10

【0045】

1つの好ましい例において、本発明における使用のためのオメガ3油の供給源としては、脂肪質の魚、亜麻仁油、ウォルナット油、または海洋性プランクトンのような合成または天然起源を挙げることができる。一例において、本発明の組成物は、ALAを含む植物油、または海洋性藻類もしくは植物性プランクトンに由来するものなど、海洋性油に由来するDHAおよび/もしくはEPAを含む油を含んでいてもよい。オメガ油の他の供給源としては、ウォルナット、食用種子、クラリーセージオイル、藻類の油、亜麻仁油、サンシャインチオイル、シャゼンムラサキオイルおよびヘンプオイルが挙げられ、そのような油は、特にALAを含む油の供給源として、本発明の組成物中で用いられてもよい。DHAの供給源としては、魚油、卵油、イカ油およびオキアミ油が挙げられる。1つの好ましい例において、本発明で用いられ得るEPAおよびDHAの供給源としては、魚、イカ、キャビア、オキアミ、アザラシ、ミドリイガイ/リップイガイ、牡蠣、ニシン、アンチョビ、タラ、サケ、イワシ、車海老、赤身肉、七面鳥、藻類、卵、ならびにそれらの供給源に由来する油および/または抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。合成オメガ3脂肪酸も存在し、用いられてもよい。

20

30

【0046】

オメガ3脂肪酸などのEFAを含む組成物を用いて、本明細書で言及された病状のいずれかを処置してもよく、好ましい病状の例としては、心臓疾患、高血圧症、糖尿病、肥満、早期老化および癌が挙げられる。本発明のさらに好ましい例において、オメガ3などのEFAを含む組成物を用いて、年齢関係の記憶喪失および認知障害の処置または予防を支援してもよく、例えばそれらを用いて、アルツハイマー病またはパーキンソン病、特にアルツハイマー病を処置または予防してもよい。そのような組成物を、さらなる実施形態において使用して、双極性障害、うつ病および/または自殺傾向などの病状を処置してもよい。さらに好ましい例において、処置または予防される病状は、アテローム性硬化症、アンギーナ、心臓発作、うっ血性心不全、不整脈、脳卒中および末梢血管疾患から選択されるものであってもよい。本明細書に記載された組成物、特にEFA、好ましくはオメガ3脂肪酸を含むものを、血栓または高血圧を処置または予防するのに用いてもよく、幾つかの例において、動脈壁の弾性を維持するのに用いてもよい。さらに好ましい例において、本発明の組成物、特にオメガ3などのEFAを含むものを、炎症性腸疾患、そしてとりわけ潰瘍性大腸炎などの炎症状態を処置または予防する際に用いてもよい。さらに好ましい例において、本発明の組成物、特にオメガ3などのEFAを含むものを、コレステロール、LDLおよび/またはトリグリセリドの低下を支援してもよい。本発明のそのような組成物を用いて、LDL:HDL比を低下させてもよい。本発明の他の例において、本発明の組成物、特にオメガ3脂肪酸などのEFAを含むものを、ADHDの処置または

40

50

予防の際に用いてもよい。

【0047】

1つの好ましい例において、処置される組成物を用いて、喘息、自己免疫疾患、心疾患、I I型糖尿病、癌、肥満、過敏性腸症候群、および黄斑変性から選択される病状を処置してもよい。本発明のさらに好ましい実施形態において、本発明の組成物を用いて、関節炎、特に関節リウマチまたは骨関節炎、とりわけ関節リウマチを処置してもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物、特にオメガ3油を含むものを用いて、循環疾患、心血管疾患、高血圧症、アンギーナ、不安障害、神経病、パニック障害、脳出血、脳血管疾患、心不全、脳血管痙縮、冠動脈性心疾患、血栓症、筋虚血、筋梗塞、不整脈、および関連疾患、喘息状態、慢性肺閉塞性疾患、関節炎状態または他の炎症状態から

10

【0048】

オメガ3脂肪酸などの幾つかの必須脂肪酸がPUFAおよび/またはMCF Aであることを条件に、それらを、肝臓を迂回する送達を促進する意図で、本発明の組成物中のPUFAおよび/またはMCF Aとして用いてもよい。しかし、特別に好ましい例において、オメガ3などのEFAを、SFAと共に本発明の組成物中で提供して、肝臓への送達、または少なくとも肝臓を介した送達を促進する。そのことで、例えばオメガ3脂肪酸の生物学的利用能を上昇させて、オメガ3脂肪酸の利点を増大してもよい。さらに特に好ましい例において、本発明の組成物は、DHAおよびカロテノイド、例えばDHAおよびルテインなど、DHAおよび本明細書で言及されたもののいずれかを含んでいてもよい。

20

【0049】

本発明はまた、1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCF A)と、を含む組成物を提供する。本発明はさらに、必須脂肪酸としての1種のオメガ3脂肪酸または複数の該脂肪酸と、少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCF A)と、を含むそのような組成物を提供する。特に好ましい例において、少なくとも5%のSFAが、存在してもよい。

【0050】

別の好ましい実施形態において、本発明はまた、(i)1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と；(ii)カカオ脂と；(iii)少なくとも1種のカロテノイドと、を含む組成物を提供する。特に好ましい実施形態において、本発明は、(i)1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と；(ii)カカオ脂と；(iii)リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンのうちの少なくとも1つと、を含む組成物を提供する。1つの好ましい例において、該組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、およびアスタキサンチンのうちの少なくとも1つを含む。さらに好ましい実施形態において、該組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つを含む。特に好ましい例において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てが、本発明の組成物中に存在する。さらに特に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、リコペンを含む。つまり本発明の1種の好ましい組成物は、(i)少なくとも1種のEFAと；(ii)少なくとも5%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCF A)と；(iii)リコペンと、を含む。好ましい例において、少なくとも5%のSFAが存在し、より好ましい例において、それが、カカオ脂により提供される。

30

40

【0051】

特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と；(ii)カカオ脂と；(iii)リコペン、またはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、およびアスタキサンチンのうちの少なくとも1つと、を含む。1つの好ましい例において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキ

50

サンチンのうちの少なくとも2つが、存在する。特に好ましい例において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンが、全て存在する。

【0052】

一実施形態において、本発明の組成物は、例えば10～2500mgのEFAを含んでもよい。さらなる実施形態において、組成物は、50～750mgのEFAを含んでもよい。好ましい実施形態において、本発明の組成物は、100～400mgのEFAを含んでもよい。1つの好ましい実施形態において、組成物は、200～300mgのEFA、例えば約250mgのEFAを含んでもよい。別の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、50～200mgのEFAを含んでもよい。別の好ましい実施形態において、それは、100～200mgのEFA、例えば約125mgのEFAを含んでもよい。1つの特別に好ましい例において、本発明の組成物は、1000mg未満の量のEFAを含んでもよい。例えば750mg未満のEFAが、存在してもよい。例えば、300mg未満のEFAなど、500mg未満のEFAが、存在してもよい。一例において、200mg未満のEFAが、存在する。それらの実施形態のいずれかにおいて、該組成物が、下限で少なくとも25mgのEFA、例えば少なくとも50mgのEFAを含む。一例において、少なくとも100mgのEFAが、存在する。特別に好ましい例において、該EFAは、DHAおよび/またはEPAであり、例えば両方が存在してもよい。1つの好ましい例において、DHAが、存在する。例えば特に好ましい例において、該EFAは、オメガ3であってもよい。1つの特別に好ましい例において、本発明の組成物は、DHAのそのような量としての、EFAについて本明細書に列挙された量のいずれかを含んでもよい。

10

20

【0053】

好ましい例において、EFAを含む本発明の組成物はまた、本明細書に指定されたもののいずれかなどのカロテノイドを含むであろう。特に好ましい例において、該カロテノイドは、リコペン、またはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから、特にリコペン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンから選択されよう。1つの特別に好ましい例において、該組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの1つまたは複数を含むであろう。特に好ましい例において、本発明の組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つを、好ましくは3つ全てを含んでもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、キサントフィルを含む。

30

【0054】

本発明の1つの好ましい例において、本発明の組成物は、EFA、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンを含んでもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、25～750mgのEFA、0.1～20mgのルテイン、0.1～20mgのメソゼアキサンチンおよび0.1～20mgのゼアキサンチンを含んでもよい。例えば一例において、本発明の組成物は、50～500mgのEFA、0.1～50mgのルテイン、0.1～50mgのメソゼアキサンチンおよび0.01～35mgのゼアキサンチンを含んでもよい。そのような組成物は、例えば100～300mgのEFA、0.5～10mgのルテイン、0.5～10mgのメソゼアキサンチンおよび0.25～5mgのゼアキサンチンを含んでもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、150～400mgのEFA、0.1～20mgのルテイン、0.1～20mgのメソゼアキサンチンおよび0.05～5mgのゼアキサンチンを含んでもよい。例えば組成物は、200～300mgのEFA、0.5～20mgのルテイン、0.5～20mgのメソゼアキサンチンおよび0.1～10mgのゼアキサンチンを含んでもよい。本発明の別の実施形態において、組成物は、75～200mgのEFA、0.1～20mgのルテイン、0.1～20mgのメソゼアキサンチンおよび0.05～5mgのゼアキサンチンを含んでもよい。例えば本発明の組成物は、75～200mgのEFA、0.5～10mgのルテイン、0.5～10mgのメソゼアキサンチンおよび0.25～5mgのゼアキサンチンを含んでもよい。そのような組成物中の特に好ましい例

40

50

において、該EFAは、オメガ3であり、例えばそれは、DHAまたはEPAであってもよい。特に好ましい例において、該組成物は、例えばEFAについて先に列挙された量で、DHAを含む。さらなる実施形態において、該組成物は、本明細書の他の箇所に記載された通りSFAおよび/またはSCFAおよび/またはMCF A、特にSFAを含む。つまり、本明細書に記載されたSFAおよび/またはSCFA および/またはMCF Aの量のいずれかが、存在してもよい。1つの好ましい例において、少なくとも5%が、存在する。特に好ましい例において、少なくとも10%のSFAが、存在する。特に好ましい実施形態において、そのような量のSFAが、存在する。SFAの特に好ましい供給源は、カカオ脂である。

#### 【0055】

幾つかの例において、本発明の組成物は、重量で、10%~50%のEFA、0.05%~10%のルテイン、0.05%~10%のメソゼアキサンチン、および0.01%~5%のゼアキサンチンを含んでいてもよい。幾つかの例において、組成物は、20%~50%のEFA、0.05%~5%のルテイン、0.05%~5%のメソゼアキサンチン、および0.025%~1%のゼアキサンチンを含んでいてもよい。例えば組成物は、5%~30%のEFA、0.05%~5%のルテイン、0.05%~5%のメソゼアキサンチン、および0.025%~1%のゼアキサンチンを含んでいてもよい。例えば組成物は、10%~20%のEFA、0.05%~2.5%のルテイン、0.05%~2.5%のメソゼアキサンチン、および0.025%~5%のゼアキサンチンを含んでいてもよい。幾つかの例において、本発明の組成物は、50~250:0.25~20:0.25~20:0.5~1.5のEFA:ルテイン:メソゼアキサンチン:ゼアキサンチンの重量比を含んでいてもよい。例えば該比が、50~200:0.5~15:0.5~15:1であってもよい。該EFAは、本明細書で言及されたいずれであってもよい。1つの好ましい例において、該EFAは、オメガ3、特にDHAおよび/またはEPA、好ましくはDHAである。さらなる実施形態において、該組成物は、(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCF A)、特に本明細書の他の箇所に記載されたSFAを含む。EFAの特に好ましい供給源は、カカオ脂である。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、本明細書で提示された(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCF A)、とりわけSFAをさらに含んでいてもよい。特に好ましい例において、該SFAは、カカオ脂を含む組成物により提供されよう。

#### 【0056】

例えば、25~2500mgのEFA、0.05~50mgのルテイン、0.05~50mgのメソゼアキサンチン、0.05~50mgのゼアキサンチンおよび50~2500mgのカカオ脂を含むものをはじめとする、EFA、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチンおよびカカオ脂を含む本発明の好ましい組成物のさらなる例。例えば、好ましい組成物は、25~1000mgのEFA、0.1~25mgのルテイン、0.1~25mgのメソゼアキサンチン、0.05~10mgのゼアキサンチンおよび50~750mgのカカオ脂を含む。好ましい組成物の一例は、25~1000mgのEFA、0.5~25mgのルテイン、0.5~25mgのメソゼアキサンチン、0.05~10mgのゼアキサンチンおよび50~750mgのカカオ脂を含む。別の好ましい例において、本発明の組成物は、50~175mgのEFA、0.5~10mgのルテイン、0.5~10mgのメソゼアキサンチン、0.25~3mgのゼアキサンチンおよび200~600mgのカカオ脂を含む。別の好ましい例において、本発明の組成物は、150~300mgのEFA、0.11~10mgのルテイン、0.1~10mgのメソゼアキサンチン、0.25~3mgのゼアキサンチンおよび50~150mgのカカオ脂を含む。本発明の1つの好ましい実施形態において、組成物は、ほぼ同量のルテインおよびメソゼアキサンチンを含むであろう。1つの好ましい例において、ルテインおよび/またはメソゼアキサンチンの量は、ゼアキサンチンの量よりも多いであろう。例えばルテインの量は、ゼアキサンチンよりも2~10倍多くてもよい。例えばそれは、2~5倍多くてもよい。その

10

20

30

40

50

ことは、ゼアキサンチンの量に比較したメソゼアキサンチンの量にあてはまってもよい。

【0057】

さらなる好ましい配合物の例を、以下の表Aに示す。好ましい組成物の例は、示された値の±50%以内の示された構成因子を含む組成物を包含する。例えば、提供された組成物は、示された値の±40%以内を有していてもよい。それは、示された値の±30%以内を有していてもよい。それは、示された値の±20%を有していてもよい。それは、±10%以内を有していてもよい。そのことは、示された重量値に丁度あてはまってもよい。それは、示された重量%値に丁度あてはまってもよい。それは、示された比に丁度あてはまってもよい。一実施形態において、それは、それらのうちの少なくとも2つ、または3つ全てに丁度あてはまってもよい。

【表1】

表A

配合物 1					
	DHA	リコペン	カカオ脂		
重量/mg	250 mg	7 mg	88 mg		
重量%	33%	0.9%	12%		
比	36	1	13		
配合物 2					
	DHA	ルテイン	メソゼアキサンチン	ゼアキサンチン	カカオ脂
重量/mg	250 mg	3.5 mg	3.5 mg	1.4 mg	93 mg
重量%	33%	0.5%	0.5%	0.2%	12%
比	180	2.5	2.5	1	66.4
配合物 3					
	DHA	ルテイン	メソゼアキサンチン	ゼアキサンチン	カカオ脂
重量/mg	125 mg	3.5 mg	3.5 mg	1.4 mg	405.5 mg
重量%	16%	0.5%	0.5%	0.2%	53%
比	90	2.5	2.5	1	290

【0058】

典型的には、量が、カロテノイドについて示される場合、それは、示されたカロテノイドの実際の量であり、カロテノイドを含有する油の全量ではない。

【0059】

1つの好ましい例において、EFAを含む本発明の組成物は、

- (a) 1種または複数の必須脂肪酸の血清濃度を上昇させ、好ましくはDHAおよび/もしくはEPAの、より好ましくは両方の血清濃度を上昇させること；
- (b) オメガ3の血清濃度を上昇させること；
- (c) 血清脂質を低下させること、好ましくはトリグリセリドおよび/もしくはLDLコレステロールレベルを、より好ましくは血清トリグリセリドレベルを低下させること；
- (d) 炎症性酸化傷害を低減すること；または
- (e) LDL酸化を低減すること、

の方法における使用のためであってもよい。

【0060】

本発明の1つの特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物を用いて、1種または複数のEFAの血清レベルを上昇させる。本発明の特に好ましい実施形態において、本明細書で提示された1種または複数のEFAと、1種または複数のカロテノイドと、SFA、SCFAおよび/またはMCF Aと、を含む組成物が、そのような目的で用いられる。1つの好ましい例において、1種または複数のEFAと、リコペン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンから選択される1種または複数のカロテノイドと、カカオ脂と、を含む本発明の組成物が、用いられる。1つの好ましい例において、ルテイン

、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つ、好ましくは3つ全てが、存在する。特に好ましい例において、本明細書に列挙された任意のそのような組成物などの、DHA、カカオ脂、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンを含む組成物が、そのような目的で用いられる。好ましい例において、血清DHA濃度は、好ましくはDHA単独の同量の投与に比較して上昇する。同じく本発明の組成物を用いて、血清EPAのレベルを上昇させてもよい。幾つかの例において、血清DHAおよびEPAの両レベルが、対照に比較して上昇する。好ましい例において、認められた上昇は、EFAのみを投与された対照の対象で認められた上昇よりも、またはエンドポイントとしてのそれらの値の任意の2つを含む範囲よりも、例えば少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍大きくてもよい。例えば対照に比較して少なくとも5倍の上昇が、認められてもよい。例えば、対照に比較して少なくとも10倍の上昇が、認められてもよい。幾つかの例において、対照による上昇に比較して少なくとも25倍の上昇が、認められてもよい。血清濃度の上昇が、尺度として、例えば消費後およそ4週間目のものであってもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0061】

別の実施形態において、本発明の組成物は、血清脂質レベルを低下させるための使用である。本発明の特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物を用いて、血清脂質レベル、特に血清トリグリセリドレベルを低下させる。そのような使用のための特に好ましい組成物としては、EFAと、1種または複数のカロテノイドと、カカオ脂と、を含む本発明の組成物、特にEFAと、カカオ脂と、リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから選択される1種または複数のカロテノイドと、を含む組成物が挙げられる。好ましい実施形態において、リコペン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも1つが、存在する。好ましい実施形態において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つ、好ましくは3つ全てが、存在する。例えば、本発明の組成物で認められる低下が、EFAを単独で投与された対照の対象で認められた上昇よりも少なくとも10%、25%、50%または100%大きく、例えばトリグリセリドレベルおよび/またはLDLコレステロールレベル、特にトリグリセリドレベル、好ましくは両方にあてはまってもよい。そのような上昇はまた、代わりまたは追加として、炎症性酸化傷害(IOD)のレベルについて認められてもよい。それらはまた、LDL-Pxのレベルなどの他の炎症性マーカーの測定で認められてもよい。

#### 【0062】

さらに上記および下記の通り、複数の特に好ましい実施形態において、必須脂肪酸およびカロテノイドを含む組成物を用いて、さらに送達を行う場所への影響を支援する。つまり特に好ましい例において、本発明の組成物は、1種または複数のEFAおよび1種または複数のカロテノイドの両方を含む。そのような組成物の様々な好ましい例を、以下に記載する。

#### 【0063】

本発明の特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物が、EFAを含む場合、それは、オメガ3脂肪酸を含む。本発明の1つの特に好ましい実施形態において、1種または複数のEFAを含む本発明の組成物を用いて、1種または複数のEFAの血清濃度を上昇させてもよい。

#### 【0064】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、20~750mgのEFAを含んでもよい。例えば本発明の組成物は、25~400mgのEFAを含んでもよい。一例において、組成物は、50~300mgのEFAを含んでもよい。一例において、本発明の組成物は、100~300mgのEFAを含んでもよい。幾つかの例において、約125mgまたは約250mgが、本発明の組成物中に存在してもよい。EFAのそのような用量が、例えば1種または複数のEFAおよび1種または複数のカロテノイドを含む本発明の組成物に提供されてもよい。SFAのそのような量は、特にオメ

ガ3ではあるが、本明細書で提示されたE F Aのいずれにはあてはまってもよい。1つの特に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、そのような量のD H Aを含んでいてもよい。

【0065】

送達される活性剤としてのポリフェノール

1つの特に好ましい例において、本発明の組成物は、ポリフェノールを含んでいてもよい。一例において、用いられる好ましいポリフェノールは、排他的にシキミ酸/フェニルプロパノイドおよび/またはポリケチド経路から得られ、1つより多くのフェノール単位を特色とし、窒素に基づく官能基が欠如した、化合物である。特に好ましい例において、本発明で用いられるポリフェノールは、抗酸化活性を有するものである。1つの好ましい例において、用いられるポリフェノールは、天然由来のポリフェノールであってもよい。代替の好ましい例において、用いられるポリフェノールは、合成ポリフェノールであってもよい。つまり本発明を用いて、ポリフェノールの生物学的利用能を上昇させてもよい。本発明を用いて、1種のポリフェノールまたは複数のポリフェノールを肝臓に、または肝臓を介して標的化させてもよい。生物学的利用能および/または標的化の上昇のレベルは、本明細書で議論されるもののいずれであってもよい。薬剤、ならびにS F A、S C F A、M U F A、P U F Aおよび/またはL C F Aの相対的量は、例えば本明細書で参照される量のいずれであってもよい。

10

【0066】

用いられ得るポリフェノールの例としては、例えばレスベラトロール、アントシアニン、アントシアニジンおよびカテキンのうちの少なくとも1つが挙げられる。1つの特別に好ましいポリフェノールは、レスベラトロールである。さらに好ましいポリフェノールとしては、とりわけカテキンが挙げられる。用いられ得るフェノールのさらなる例としては、アーティチョーク、クロロゲン酸(例えば、コーヒーの木から抽出されるもの)、クルクミン(例えば、クルクミンの木から抽出されるもの)、ダイゼイン(例えば、大豆から抽出されるような)、カテキンおよびエピカテキン(例えば、カカオ、ベリー類、またはパオパブの果実から抽出されるもの)、エピガロカテキン-3-ガラート(例えば、緑茶から抽出されるような)、ゲニステイン(例えば、大豆から抽出されるような)、ジンセノシド(例えば、チョウセンニンジンから抽出されるような)、フェネチルイソチアシアナート(例えば、ブロッコリ、キャベツ、芽キャベツ、またはカリフラワーなどの植物から抽出されるような)、プテロスチルベン(例えば、ブルーベリーから抽出されるような)、スルフォラファン(例えば、ブロッコリ、キャベツまたはケールから得られるような)、ケルセチン(例えば、玉ネギ、ソバ粉または柑橘系から抽出されるような)、レスベラトロール(例えば、赤ブドウ、アロニア、ビルベリー、ブルーベリー、クランベリー、バルベリー、サクランボ、シーバックソーン、または木の实から抽出されるような)、アントシアニンおよびアントシアニジン(例えば、ナス、ベリー類から抽出されるもの)、ならびにリコペン(例えば、トマトから抽出されるような)が挙げられる。本発明における使用のためのさらに好ましいポリフェノールは、ピクノジェノールである。ピクノジェノールは、ピナス・ピナスターの木から抽出される。同様のポリフェノール調製物を、ピーナッツの皮、グレープシードおよびアメリカマンサクの樹皮から作製してもよく、ピナス・ピナスターまたは他の供給源からのポリフェノールが、用いられてもよい。それゆえ1つの好ましい例において、本明細書で議論される組成物のいずれかが、ピクノジェノールを含んでいてもよい。

20

30

40

【0067】

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、特にポリフェノールを用いる場合、例えばこの節、そして好ましくはこの段落で言及されるポリフェノールの1種が用いられる場合、癌を処置するのに用いられてもよい。癌の例としては、肝細胞癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、肺癌、皮膚癌、食道細胞癌、腎臓癌、グリオーマ、大腸癌、膵臓癌または口腔癌が挙げられる。1つの特に好ましい例において、本発明を介して処置される癌は、乳癌または前立腺癌であり、より好ましくは前立腺癌である。

50

## 【0068】

1つの好ましい例において、ポリフェノールを用いて、脳障害および/または神経変性障害、例えばアルツハイマー病またはパーキンソン病、または他の型の認知障害の処置を支援する。本発明を介したポリフェノールの投与が関連し得るさらなる障害としては、脳卒中、多発性硬化症、およびハンチントン病が挙げられる。さらに好ましい例において、処置または予防される病状は、認知症である。1つの特に好ましい例において、そのような病状を処置するのに用いられるポリフェノールは、本明細書で列挙される特定のポリフェノールのいずれか、とりわけ緑茶または白茶ポリフェノール、特に緑茶ポリフェノールであってもよい。さらなる例において、そのような病状を処置または予防するのに用いられるポリフェノールは、クルクミンであってもよい。さらに好ましい例において、特に神経変性障害を処置するのに用いられる場合の、ポリフェノールは、レスベラトロール、バ

10

## 【0069】

本発明のさらに好ましい実施形態において、本明細書で挙げられたいずれかなどのポリフェノールが、用いられる。本発明の組成物、特にポリフェノールを含むものを用いて、例えばアテローム性硬化症、高血圧症、肺高血圧症、冠動脈性疾患、慢性心不全、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎不全、網膜および黄斑変性または機能不全、ならびに勃起機能不全から選択される病状を処置してもよい。1つの好ましい例において、そのような実施形態におけるポリフェノールは、プロアントシアニジンおよび/またはエラジタンニン、好ましくはその両方である。さらに好ましい例において、ポリフェノール、例えば本明細書で指定されるものなどを用いて、炎症または炎症性傷害、例えば炎症性酸化傷害を処置してもよい。さらなる例において、ポリフェノールの使用を介して処置される病状は、関節炎であってもよい。さらに好ましい例において、ポリフェノールの使用により処置される病状は、アテローム性硬化症である。

20

## 【0070】

本発明の組成物中に存在し得る特に好ましいポリフェノールは、トランスレスベラトロールである。ポリフェノールのさらなる例としては、カプサイシン、チモール、ケイ皮酸およびロスマリン酸が挙げられ、それらのポリフェノールのいずれを、本発明の組成物中

30

## 【0071】

本発明はまた、SFA、SCFAおよび/またはMCF A、特にSFAと、特にポリフェノールがトランスレスベラトロールである場合にはポリフェノールと、を含む組成物を提供する。SFA、SCFAおよび/またはMCF A、SFA、SCFAおよび/またはMCF Aの量、ならびにそのような組成物の他のパラメータは、例えば本発明の組成物についての本明細書のいずれかの箇所に定義される通りであってもよい。本発明はまた、ポリフェノール、特にトランスレスベラトロールの生物学的利用能を上昇させるための、SFA、SCFAおよび/またはMCF A、特にSFAの使用を提供する。本発明はさらに、SFA、SCFAおよび/またはMCF A、特にSFAと、tRVと、を含む本発明の組成物を投与することを含む、トランスレスベラトロールを肝臓に、または肝臓を介して標的化させる方法を提供する。好ましい例において、生物学的利用能は、血清中のトランスレスベラトロールの量を測定することにより評定される。それは、例えばポリフェノール、とりわけtRVの血清レベルを、tRVを単独で経口摂取した場合に認められるレベルと比較して少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、10倍またはより多く上昇させてもよい。

40

## 【0072】

1つの好ましい実施形態において、該ポリフェノールは、カテキンである。本発明は、SFA、SCFAおよび/またはMCF A、特にSFAと、カテキンと、を含む組成物を

50

経口投与することにより、カテキンの生物学的利用能を上昇させることにおける使用のための、S F A、S C F Aおよび/またはM C F A、特にS F Aを提供する。本発明はまた、カテキンと、S F A、S C F Aおよび/またはM C F A、特にS F Aと、を含む組成物を投与することを含む、経口投与後に肝臓への、または肝臓を介したカテキンの標的化を増加させる方法を提供する。1つの好ましい実施形態において、生物学的利用能の上昇は、カテキンの血清濃度に関して測定されてもよい。1つの好ましい例において、該カテキンは、エピカテキンであるか、または生物学的利用能を計測するために血清中で測定される化合物が、エピカテキン(複数可)、特に本出願の実施例で測定されるものである。

**【0073】**

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、1~1000 $\mu$ gのポリフェノールを含んでいてもよい。例えば本発明の組成物は、5~700 $\mu$ gのポリフェノールを含んでいてもよい。例えば本発明の組成物は、100~500 $\mu$ gのポリフェノールを含んでいてもよい。1つの好ましい例において、ポリフェノールの量は、25~75 $\mu$ gのポリフェノールであってもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、20~40 $\mu$ gのポリフェノールを含んでいてもよい。さらに好ましい例において、本発明の組成物は、約30 $\mu$ gのポリフェノールを含んでいてもよい。本発明の特別に好ましい実施形態において、組成物は、そのような量のt R Vを含んでいてもよい。つまり、本明細書で提示された本発明の組成物のいずれかが、そのような量のt R Vを含んでいてもよい。他の例において、該ポリフェノールは、カテキンを含んでいてもよく、例えばそれは、50~2000 $\mu$ gのカテキンを含んでいてもよい。例えばそれは、100~1000 $\mu$ gのカ

10

20

**【0074】**

本発明の1つの特別に好ましい実施形態において、ポリフェノールを含む本発明の組成物を用いて、同量のポリフェノールを単独で投与された対照で認められたレベルに比較して、ポリフェノールの血清レベルを上昇させる。本発明の好ましい実施形態において、本明細書に記載された1種または複数のポリフェノール、S F A、S C F Aおよび/またはM C F Aを含む本発明の組成物が、そのように用いられる。例えば好ましい例において、該組成物は、本明細書で提示されたS F Aを含む。1つの好ましい例において、カカオ脂およびポリフェノールを含む組成物が、提供される。1つの好ましい例において、該組成物は、カカオ脂およびt R Vを含む。

30

**【0075】**

別の好ましい例において、該組成物は、カカオ脂およびポリフェノールを含む。例えば該組成物は、100~1000mgのカカオ脂などの100mg~2500mgのカカオ脂、好ましくは200~600mgのカカオ脂、ならびに例えばt R Vまたはカテキンについて、先に提示されたポリフェノールの列挙された量を含む。

**【0076】**

一例において、カテキンを含む本発明の組成物は、経口消費後に、本明細書に列挙されたM U F A、P U F Aおよび/またはL C F A、特にP U F Aを含む代わりにカテキンを含む対照組成物の投与で認められた血清濃度よりも少なくとも25%、50%、75%または100%大きなエピカテキンスルファートの血清濃度を示してもよい。そのような対照と比較した血清濃度は、例えば少なくとも2倍であってもよい。それは、例えば少なくとも5倍大きくてもよい。幾つかの例において、それは、少なくとも20倍大きいなど、少なくとも10倍大きくてもよい。O-メチルエピカテキンの血清濃度は、同じく、またはあるいはそのような上昇を示してもよい。そのような上昇は、例えば該組成物の経口摂取後1時間目に、認められてもよい。別の例において、本明細書で提示されたS F A、S C F Aおよび/またはM C F A、特にS F Aと、t R Vと、を含む本発明の組成物は、t R Vの単独での消費の少なくとも5倍、10倍、20倍または50倍大きいt R Vの血清濃度をもたらしてもよい。P U F Aを含むこと以外が同等の組成物に比較した上昇は、例

40

50

えば少なくとも10倍大きいなど、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍または6倍大きくてもよい。一例において、該上昇は、5~15倍である。例えば該上昇は、7~10倍であってもよい。

【0077】

送達される活性剤としてのカロテノイド

本発明の1つの特別に好ましい実施形態において、本発明の組成物は、1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイドを含んでもよい。カロテノイド化合物は、長鎖ポリエンを含有するテトラテルペノイドの1クラスである。カロテノイドとしては、ルテイン、メソゼアキサントフェン、ゼアキサントフェンおよびアスタキサントフェンなどのキサントフィル、ベータカロテン、アルファカロテン、ゼトカロテン (zeto-carotene) およびリコペンなどのカロテン、ならびに関連の分子、例えば1-HO-3', 4'-ジヒドロリコペン、3, 1'-(HO)2-ガンマカロテン、1, 1'-(HO)2-3, 4, 3', 4'-テトラヒドロリコペン、1, 1'-(HO)2-3, 4'-ジヒドロリコペンが挙げられる。1つの特に好ましい実施形態において、用いられる1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイドは、特にEFAが送達される場合、好ましくは送達が肝臓へである、または肝臓を介する場合には、1種のカロテンまたは複数のカロテンである。別の好ましい実施形態において、用いられる該1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイドは、特にEFAが送達される場合、好ましくは送達が肝臓を迂回することを意図する場合には、1種または複数のキサントフィルである。

【0078】

本明細書に記載される通り用いられ得る他の適切なカロテノイド化合物としては、炭化水素、例えばリコペルセン(7, 8, 11, 12, 15, 7', 8', 11', 12', 15'-デカヒドロ-, -カロテン)、フィトフルエン、ヘキサヒドロリコペン(15-シス-7, 8, 11, 12, 7', 8'-ヘキサヒドロ-, -カロテン)、トルレン(3', 4'-ジデヒドロ-, -カロテン)および-ゼアカロテン(7', 8'-ジヒドロ-, -カロテン); アルコール、例えばアロキサントフェン、シンチアキサントフェン、ペクテノキサントフェン、クリプトモナキサントフェン、((3r, 3'r)-7, 8, 7', 8'-テトラヒドロ-, -カロテン-3, 3'-ジオール)、クラスタキサントフェン(-カロテン-3, 4, 3', 4'-テトラオール)、ガザニアキサントフェン((3r)-5'-シス-, -カロテン-3-オール)、oh-クロロバクテン(1', 2'-ジヒドロ-f, -カロテン-1'-オール)、ロコキサントフェン(-カロテン-3, 19, 3'-トリオール)、リコキサントフェン(-カロテン-16-オール)、ロドピン(1, 2-ジヒドロ-, -カロテン-1-オール)、ロドピノール(別名ワルミンゴール(warmingol)); 13-シス-1, 2-ジヒドロ-, -カロテン-1, 20-ジオール)、サブロキサントフェン(3', 4'-ジデヒドロ-1', 2'-ジヒドロ-, -カロテン-3, 1'-ジオール)およびゼアキサントフェン; グリコシド、例えばオシラキサントフェン(2, 2'-ビス(-1-ラムノピラノシルオキシ)-3, 4, 3', 4'-テトラヒドロ-1, 2, 1', 2'-テトラヒドロ-, -カロテン-1, 1'-ジオール)、およびフレイキサントフェン(1'-(d-グルコピラノシルオキシ)-3', 4'-ジデヒドロ-1', 2'-ジヒドロ-, -カロテン-2'-オール); エーテル、例えばロドピブリン(1'-メトキシ-3', 4'-ジデヒドロ-1, 2, 1', 2'-テトラヒドロ-, -カロテン-1-オール)およびスフェロイデン(1-メトキシ-3, 4-ジデヒドロ-1, 2, 7', 8'-テトラヒドロ-, -カロテン); エポキシド、例えばジアジノキサントフェン(5, 6-エポキシ-7', 8'-ジデヒドロ-5, 6-ジヒドロ-カロテン-3, 3'-ジオール)、ルテオキサントフェン(5, 6:5', 8'-ジエポキシ-5, 6, 5', 8'-テトラヒドロ-, -カロテン-3, 3'-ジオール)、ムタトキサントフェン、シトロキサントフェン、ゼアキサントフェン(フラノキシド5, 8-エポキシ-5, 8-ジヒドロ-, -カロテン-3, 3'-ジオール)、ネオクロム(5', 8'-エポキシ-6, 7-ジデヒドロ-5, 6, 5', 8'-テトラヒドロ-, -カロテン-3, 5, 3'-トリオール)、フォリアクロム

10

20

30

40

50

、トリクロムおよびパウケリアキサンチン(5', 6' - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6, 5', 6' - テトラヒドロ - , - カロテン - 3, 5, 19, 3' - テトロール); アルデヒド、例えばロドピナル、ワミンゴン(13 - シス - 1 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - , - カロテン - 20 - アール)、トルラロジンアルデヒド(3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - アール); 酸および酸エステル、例えばトルラロジン(3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - オン酸)およびトルラロジンメチルエステル(メチル3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - オアート); ケトン、例えばアスタキサンチン、カンタキサンチン(別名アフアニシン)、クロレキササンチン( , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、カプサンチン( (3r, 3's, 5'r) - 3, 3' - ジヒドロキシ - , - カロテン - 6' - オン) 10

、カプソルピン( (3s, 5r, 3's, 5'r) - 3, 3' - ジヒドロキシ - , - カロテン - 6, 6' - ジオン)、クリプトカプシン( (3'r, 5'r) - 3' - ヒドロキシ - , - カロテン - 6' - オン)、2, 2' - ジケトスピリロキササンチン(1, 1' - ジメトキシ - 3, 4, 3', 4' - テトラヒドロ - 1, 2, 1', 2' - テトラヒドロ - , - カロテン - 2, 2' - ジオン)、フレキシキササンチン(3, 1' - ジヒドロキシ - 3', 4' - ジデヒドロ - 1', 2' - ジヒドロ - , - カロテン - 4 - オン)

、3 - oh - カンタキサンチン(別名アドニルピン; 別名フェニコキササンチン; 3 - ヒドロキシ - , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、ヒドロキシスフェリドデノン(1' - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 3, 4 - ジデヒドロ - 1, 2, 1', 2', 7', 8' - ヘキサヒドロ - , - カロテン - 2 - オン)、オケノン(1' - メトキシ - 1', 2' - ジヒドロ - c, - カロテン - 4' - オン)、ペクテノロン(3, 3' - ジヒドロキシ - 7', 8' - ジデヒドロ - , - カロテン - 4 - オン)、フェニコノン(別名デヒドロアドニルピン; 3 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジデヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、フェニコプテロン( , - カロテン - 4 - オン)、ルビキサントン(3 - ヒドロキシ - , - カロテン - 4' - オン)、シフォナキササンチン(3, 19, 3' - トリヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オン); アルコールのエステル、例えばアスタセイン(3, 3' - ビスパルミトイルオキシ - 2, 3, 2', 3' - テトラヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオンまたは3, 3' - ジヒドロキシ - 2, 3, 2', 3' - テトラヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオンジバルミタート)、 30

フコキササンチン(3' - アセトキシ - 5, 6 - エポキシ - 3, 5' - ジヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 6, 7, 8, 5', 6' - ヘキサヒドロ - , - カロテン - 8 - オン)、イソフコキササンチン(3' - アセトキシ - 3, 5, 5' - トリヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 8, 5', 6' - テトラヒドロ - , - カロテン - 8 - オン)、フィサリエン、ゼアキササンチンジバルミタート( (3r, 3'r) - 3, 3' - ビスパルミトイルオキシ - , - カロテンまたは(3r, 3'r) - , - カロテン - 3, 3' - ジオールジバルミタート)およびシホネイン(3, 3' - ジヒドロキシ - 19 - ラウロイルオキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オンまたは3, 19, 3' - トリヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オン19 - ラウラート); アポカロテノイド、例えば - アポ - 2' - カロテナール(3', 4' - ジデヒドロ - 2' - アポ - b - カロテン - 2' - アール)、アポ - 2 - リコペナル、アポ - 6' - リコペナル(6' - アポ - y - カロテン - 6' - アール)、アザフリナルデヒド(5, 6 - ジヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 10' - アポ - - カロテン - 10' - アール)、ピキシン(6' - メチルヒドロゲン9' - シス - 6, 6' - ジアポカロテン - 6, 6' - ジオアート)、シトラナキササンチン(5', 6' - ジヒドロ - 5' - アポ - - カロテン - 6' - オンまたは5', 6' - ジヒドロ - 5' - アポ - 18' - ノル - - カロテン - 6' - オンまたは6' - メチル - 6' - アポ - - カロテン - 6' - オン)、クロセチン(8, 8' - ジアポ - 8, 8' - カロテン二酸)、クロセチンセミアルデヒド(8' - オキソ - 8, 8' - ジアポ - 8 - カロテン酸)、クロシン(ジゲンチオビオシル8, 8' - ジアポ - 8, 8' - カロテンジオアート)、ホプキンシアキササンチン(3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジデヒドロ - 7', 8' - ジヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 4, 40

40

50

8' - ジオンまたは 3 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 7, 8 - ジデヒドロ - 8' - アポ - b - カロテン - 4, 8' - ジオン)、メチルアポ - 6' - リコペノアート (メチル 6' - アポ - y - カロテン - 6' - オアート)、パラセントロン (3, 5 - ジヒドロキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6, 7', 8' - テトラヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 8' - オンまたは 3, 5 - ジヒドロキシ - 8' - メチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6 - ジヒドロ - 8' - アポ - b - カロテン - 8' - オン) および シンタキサンチン (7', 8' - ジヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 8' - オンまたは 8' - メチル - 8' - アポ - b - カロテン - 8' - オン); ノルおよび セコ - カロテノイド、例えば アクチニオエリトリン (3, 3' - ビスアシルオキシ - 2, 2' - ジノル - b, b - カロテン - 4, 4' - ジオン)、 - カロテン (5, 6 : 5', 6' - ジセコ - b, b - カロテン - 5, 6, 5', 6' - テトロン)、ペリジニン (3' - アセトキシ - 5, 6 - エポキシ - 3, 5' - ジヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 6, 5', 6' - テトラヒドロ - 12', 13', 20' - トリノル - b, b - カロテン - 19, 11 - オリド)、ピロキサンチニノール (5, 6 - エポキシ - 3, 3' - ジヒドロキシ - 7', 8' - ジデヒドロ - 5, 6 - ジヒドロ - 12', 13', 20' - トリノル - b, b - カロテン - 19, 11 - オリド)、セミ - - カロテン (5, 6 - セコ - b, e - カロテン - 5, 6 - ジオン)、セミ - カロテノン (5, 6 - セコ - b, b - カロテン - 5, 6 - ジオンまたは 5', 6' - セコ - b, b - カロテン - 5', 6' - ジオン) および トリファシアキサンチン (3 - ヒドロキシセミ - b - カロテン 3' - ヒドロキシ - 5, 6 - セコ - b, b - カロテン - 5, 6 - ジオンまたは 3 - ヒドロキシ - 5', 6' - セコ - b, b - カロテン - 5', 6' - ジオン); レトロカロテノイド および レトロアポカロテノイド、例えば エッショルツキサンチン (4', 5' - ジデヒドロ - 4, 5' - レトロ - b, b - カロテン - 3, 3' - ジオール)、エッショルツキサントン (3' - ヒドロキシ - 4', 5' - ジデヒドロ - 4, 5' - レトロ - b, b - カロテン - 3 - オン)、ロドキサンチン (4', 5' - ジデヒドロ - 4, 5' - レトロ - b, b - カロテン - 3, 3' - ジオン) および タングラキサンチン (3 - ヒドロキシ - 5' - メチル - 4, 5' - レトロ - 5' - アポ - b - カロテン - 5' - オンまたは 3 - ヒドロキシ - 4, 5' - レトロ - 5' - アポ - b - カロテン - 5' - オン); ならびに 高級カロテノイド、例えば ノナプレノキサンチン (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - 7', 8', 11', 12' - テトラヒドロ - e, y - カロテン)、デカプレノキサンチン (2, 2' - ビス (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - e, e - カロテン)、c . p . 450 (2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - プテニル] - 2' - (3 - メチル - 2 - プテニル) - b, b - カロテン)、c . p . 473 (2' - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - 2 - (3 - メチル - 2 - プテニル) - 3', 4' - ジデヒドロ - 1', 2' - ジヒドロ - b, y - カロテン - 1' - オール) および バクテリオルベリン (2, 2' - ビス (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3, 4, 3', 4' - テトラヒドロ - 1, 2, 1', 2' - テトラヒドロ - y, y - カロテン - 1, 1' - ジオ (d i o)) が挙げられる。

#### 【0079】

1つの特に好ましいカロテンは、リコペンである。別の好ましい例において、ルテインまたはゼアキサンチンの一方または両方が、用いられる。つまり一例において、本発明の組成物は、ルテインを含む。別の例において、それは、ゼアキサンチンを含む。さらなる例において、それは、ルテインおよびゼアキサンチンの両方を含む。本発明の好ましい実施形態において、組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つを含んでいてもよい。本発明の特別に好ましい実施形態において、組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てを含んでいてもよい。

#### 【0080】

本発明の1つの好ましい実施形態において、提供される組成物は、リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから選択される1種または複数のカロテノイドを含む。特に好ましい実施形態

において、存在する該1種または複数のカロテノイドは、リコペン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンから選択される。特に好ましい実施形態において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも2つが、存在する。特別に好ましい実施形態において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てが、存在する。

#### 【0081】

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、0.001~20重量%のカロテノイドを含むであろう。例えば、それらは、0.05~20重量%のカロテノイドを含んでもよい。例えば組成物は、0.1~10重量%のカロテノイドを含んでもよい。幾つかの例において、カロテノイドの量は、0.5~2.5重量%などの0.1~5重量%のカロテノイドであってもよい。幾つかの例において、カロテノイドの重量は、0.1~30mgであってもよい。例えば重量での量は、0.5~15mgであってもよい。幾つかの例において、それは、1~10mgであってもよい。幾つかの例において、それは、5~15mgであってもよい。幾つかの例において、0.01~50mgが、存在してもよい。例えば、0.01~10重量%が、本発明の組成物中に存在してもよい。そのような値は、該組成物中の特定のカロテノイドについてであってもよい。あるいは該組成物中の全カロテノイド量全てを合計してそのような値になってもよい。

10

#### 【0082】

SFA、SCFA、および/またはMCF A、特にSFAが、肝臓への、または肝臓を介したカロテノイドの送達を増加させる際の使用に提供される。1つの好ましい例において、本発明は、カロテノイドの生物学的利用能を上昇させる方法における使用のために、SFA、SCFA、および/またはMCF A、特にSFAを含み、該方法は、カロテノイドと、SFA、SCFA、および/またはMCF A、特にSFAと、を含む組成物を経口消費することを含む。生物学的利用能の上昇は、例えば被験組成物中に存在するSFA、SCFA、および/またはMCF Aのどれが欠如した対照組成物に比較した、血清中のカロテノイドレベルの上昇に反映されてもよい。

20

#### 【0083】

本明細書に記載された組成物は、1種のカロテノイド化合物、または1種より多くのカロテノイド化合物を含有してもよい。例えば本明細書に記載された組成物は、本明細書に指定された特定のカロテノイドのそれらの数のいずれかなど、1種、2種、3種、4種、5種、6種またはより多くのカロテノイドを含んでもよい。組成物は、一例において、1種、2種または3種のカロテノイド、例えば本明細書で指定された特定のカロテノイドのいずれかを含んでもよい。1つの好ましい例において、例えばカロテノイドが本明細書で指定されたもののいずれかであれば、組成物は、1種の該カロテノイドを含んでもよい。一例において、各カロテノイドは、例えば異なる異性体形態の範囲内で存在してもよい。特別に好ましい実施形態において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てが、存在してもよい。そのことは、とりわけ該組成物が1種または複数の必須脂肪酸を含む場合に、あてはまり得る。1種または複数のカロテノイドと、1種または複数の必須脂肪酸と、の両方を含む組成物が、本発明の特別に好ましい組成物である。

30

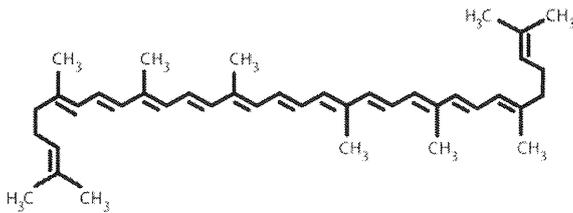
40

#### 【0084】

1つの特に好ましい実施形態において、該カロテノイド化合物は、リコペンであり、つまり本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、カロテノイドが存在する場合、好ましい例において該カロテノイドはリコペンであり、または1種より多くのカロテノイドが存在する場合、リコペンは存在するカロテノイドのうちの1種であってもよい。リコペンは、構造Iの鎖式不飽和C<sub>40</sub>カロテノイド(Chemical Abstracts Service Registry Number 502-65-8)である。

## 【化 1】

構造 I



## 【 0 0 8 5 】

10

リコペンは、トマト、グアバ、ローズヒップ、スイカおよびピンクグレープフルーツなどの植物中に天然に存在する。本明細書に記載された使用のためのリコペンは、例えば1種または複数の異なる異性体を含んでいてもよい。例えばリコペンは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の(Z)-異性体、全てが(E)-異性体、またはトランス異性体と比較して改善された生物学的利用能を有するシス-異性体、例えば5-シス-または9-シス-または13-シス-異性体を含んでいてもよい。トランス異性体は、インビボで、または貯蔵およびプロセッシングの間に、シス形態に異性体化してもよい。

## 【 0 0 8 6 】

20

本明細書に記載された使用のためのカロテノイド化合物は、天然のもの、即ち天然の供給源から得られても、例えばトマトまたはメロン、特にスイカなどの植物から抽出されてもよい。植物からカロテノイドを抽出、濃縮および/または精製するための一定範囲の方法が、当該技術分野で公知である。例えばエタノール、DMSO、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、大豆もしくは他の植物油、または非植物油を用いた溶媒抽出が、用いられてもよい。カロテノイド化合物は、単離されていてもよく、即ち天然供給源または自然環境で見出される他の分子を含まなくても、または実質的に含まなくてもよい。

## 【 0 0 8 7 】

30

本明細書に記載された使用のためのカロテノイド化合物は、合成であってもよく、即ち、人工の手段により、例えば化学合成または発酵により生成されてもよい。リコペンおよび他のカロテノイドの化学合成のための一定範囲の方法が、当該技術分野で公知である。例えば、ジクロロメタン(DCM)中のC<sub>15</sub>ホスホニウムメタンサルホナートの有機溶液、およびトルエン中のC<sub>10</sub>ジアルデヒドの有機溶液が生成され、この2種の有機溶液をナトリウムメトキシド溶液と徐々に混和して縮合反応を受け、粗製のリコペンを形成させる、カロテノイド合成のための標準のウィティッヒオレフィン化反応スキームに基づく3段階化学合成が、用いられてもよい。この粗製のリコペンをその後、日常的技術を利用して、例えば氷酢酸および脱イオン水を該混合物に添加して、力強く攪拌し、水相と有機相を分離させてDCMおよび粗製のリコペンを含有する有機相を水で抽出することにより、精製されてもよい。メタノールを有機相に添加し、DCMを減圧下での蒸留により除去する。粗製のメタノール性リコペン溶液をその後、加熱して冷却し、スラリーを結晶化させて濾過し、メタノールで洗浄する。リコペン結晶をその後、再結晶化させて、加熱窒素下で乾燥させてもよい。リコペンなどの合成カロテノイドはまた、商業的供給業者から入手可能である(例えば、BASF Corp、米国ニュージャージー州所在、DSM Nutritional Products、スイスのバーゼル所在)。

40

## 【 0 0 8 8 】

合成カロテノイドは、天然カロテノイドと比較して高い割合のシス異性体を含んでいてもよい。例えば、リコペンなどのカロテノイドの合成形態が、最大で25%の5-シス、1%の9-シス、1%の13-シスおよび3%の他のシス形態であってもよく、カロテノイドの天然形態、例えばトマトにより生成されるリコペンが、3~5%の5-シス、0~1%の9-シス、1%の13-シス、および1%未満の他のシス形態であってもよい。シ

50

スリコペンなどのシスカロテノイドは、トランスリコペンなどのトランスカロテノイドに比較して高い生物学的利用能を有するため、合成カロテノイドが、幾つかの実施形態において好ましくなり得る。

【0089】

先に記載されたカロテノイドの誘導体が、先に記載された合成と類似の化学合成により、植物材料から抽出された天然カロテノイドの化学修飾により、または微生物、酵母、藻類もしくは真菌により、生成されてもよい。例えばリコペンが、真菌ブラケスレア・トリスポラの発酵により生成されてもよい（例えば、Lyconat（商標）、Vitane SA）。

【0090】

該組成物は、0.05～90重量%、好ましくは0.1～10重量%のカロテノイド化合物を含んでいてもよい。例えば該集団は、重量で0.01%以上、0.05%以上、0.1%以上、0.2%以上、0.5%以上、1%以上、10%以上、または20%以上のカロテノイド化合物であってもよい。該集団は、重量で90%まで、80%まで、70%まで、60%まで、50%まで、40%まで、30%まで、20%まで、または10%までのカロテノイド化合物であってもよい。

【0091】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、カロテノイド粒子を含んでいてもよい。該組成物は、同一もしくは類似の量のカロテノイド化合物を含んでいてもよく、またはカロテノイド化合物の量が、該集団中の粒子により変動してもよい。該集団中の各カロテノイド粒子は、0.05～90重量%のカロテノイド化合物を含んでいてもよい。例えば、該集団中の各カロテノイド粒子は、重量で0.05%以上、0.1%以上、1%以上、10%以上、または20%以上のカロテノイド分子であってもよい。各カロテノイド粒子は、重量で90%まで、80%まで、70%まで、60%まで、50%まで、40%まで、30%まで、90%まで、またはより多くのカロテノイド化合物であってもよい。一例において、0.1～15重量%のカロテノイドが、存在してもよい。好ましい例において、1～15%が、存在してもよい。例えば、5～10重量%のカロテノイドが、存在してもよい。

【0092】

一例において、SFA、SCFA、および/またはMCF Aを用いて、経口投与後に、本明細書で指定されたもののいずれかなどのカロテノイドの送達を増加させてもよく、この場合、生物学的利用能は、血清中のカロテノイドの濃度を測定することにより評定される。1つの好ましい例において、そのような目的で用いられる組成物は、SFAを含んでいてもよい。1つの好ましい例において、組成物は、SFAの供給源としてのカカオ脂と、本明細書で指定されたもののいずれかなどの1種または複数のカロテノイドと、を含んでいてもよい。1つの好ましい実施形態において、本発明の組成物を用いて、1種または複数の必須脂肪酸の送達を増加させる。

【0093】

本発明の1つの特に好ましい実施形態において、用いられるカロテノイドは、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチンおよび/またはアスタキサンチンから選択される1つまたは複数である。特に好ましい実施形態において、該カロテノイドリコペンが、用いられる。さらに特に好ましい実施形態において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てが、本発明の組成物中に存在する。1つの好ましい例において、用いられるカロテノイドは、極性カロテノイドである。1つの特に好ましい例において、キサントフィルが、本発明の組成物中で用いられる。

【0094】

カロテノイドは、抗酸化剤である。つまり本発明を用いて、所与の量のカロテノイドの抗酸化効果を上昇させてもよく、例えばSFAおよび該カロテノイドを含む組成物を、この目的で用いてもよい。炎症性酸化傷害（IOD）の低減を評価するために用いられ得る1つのマーカーが、例えば本明細書に記載された方法を用いた、血清リポタンパク質のI

10

20

30

40

50

ODレベルである。抗酸化効果の増進を条件に、SFAおよびカロテノイドを含む組成物を、例えば炎症および酸化炎症傷害の処置を改善するのに用いてもよい。本明細書で示される通り、カロテノイドとSFAの組み合わせを用いて、トリグリセリド、LDLおよびコレステロールレベルの低下の増進を提供してもよい。つまり本発明は、カロテノイドおよびSFAを含む本発明の組成物を経口投与することを含む、トリグリセリド、LDLおよび/またはコレステロールのレベル低減の方法を提供し、特に該方法は、SFAを欠く同等の組成物、またはPUFAもしくはMUFAを含むものに比較して低減の増加をもたらす。本発明はまた、LDL:HDL比を低下させるのに用いてもよい。特別に好ましい実施形態において、本発明を用いて、血清トリグリセリドレベルを低下させる。

【0095】

1つの特に好ましい例において、用いられるカロテノイドは、リコペンであってもよい。1つの好ましい例において、用いられるカロテノイドは、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの1つまたは複数、例えばそれらのカロテノイドのうちの1つ、2つまたは全てなどである。3つ全ての組み合わせを、本明細書ではLMZと称する。つまり1つの好ましい例において、本発明の組成物は、LMZ SFA、LMZ PUFAもしくはLMZ MUFAであってもよく、またはそのような組成物が、本発明で用いられてもよい。さらに好ましいカロテノイドは、アスタキサンチンであり、またSFA、PUFA、MUFAのうちのいずれか、またはPUFAおよびMUFAの両方と組み合わせたそのカロテノイドが、用いられてもよい。

【0096】

本発明のさらなる実施形態において、MUFA、PUFAおよび/またはLCFA、特にPUFAおよび/またはMUFA、好ましくはPUFAを含む組成物を、本明細書に記載されたものなどのカロテノイドと共に用いて、肝臓を迂回し、例えばリンパ系を介した送達をもたらす。MUFA、PUFAおよび/またはLCFAの量が、本明細書に議論されるもののいずれかであってもよい。カロテノイド、およびその量は、本明細書に議論されるもののいずれかであってもよい。

【0097】

1つの好ましい例において、本発明の組成物を用いて、消費後の本発明の組成物中に存在する1種または複数のカロテノイドの血清レベルを上昇させる。好ましい例において、本明細書で提示されたSFA、SCFA、および/またはMCF Aを含む本発明の組成物、特に本明細書で提示されたSFAを含むものを用いて、そのように実施してもよい。該上昇は、同じカロテノイド(複数可)を含むが、本明細書で提示されたMUFA、PUFAおよび/またはLCFAを含むものなどの対照と比較したもの、特に本明細書で提示されたPUFAおよび同じ1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイドを含むものと比較したものであってもよい。例えば、対照と比較した上昇は、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、少なくとも100%、または少なくとも150%であってもよい。対照との比較で認められた上昇は、例えばエンドポイントとしてこれらの値のいずれかを含む範囲、例えば50~150%であってもよい。他の実施形態において、そのような改善は、例えば対照と比較して、消費後およそ2週目に測定した場合の、血清IODについて認められてもよい。そのような改善は、例えば血清トリグリセリドレベルについて認められてもよい。それらは、総コレステロールについて認められてもよい。

【0098】

1つの特に好ましい例において、カロテノイドを用いて、胃酸の影響からの別の薬剤、特に本発明の組成物中に含まれ得る本明細書で議論されるカロテノイド粒子の防御を支援してもよい。

【0099】

- 本発明のさらに好ましい実施形態において、
- (a) 該カロテノイドは、リコペンである；
  - (b) 該カロテノイドは、ルテインである；

10

20

30

40

50

- (c) 該カロテノイドは、ゼアキサンチンである；
- (d) 該カロテノイドは、アスタキサンチンである；
- (e) 該カロテノイドは、メソゼアキサンチンである；
- (f) 該カロテノイドは、またはカロテンである；
- (g) 該カロテノイドは、別の、先に列挙されていないカロテンまたはキサントフィルである；
- (h) 該カロテノイドは、先に列挙されたカロテノイドの組み合わせである；
- (j) 該組成物は、0.001%以上のカロテノイド(複数可)を含む；
- (k) 該組成物は、0.01%以上のカロテノイドを含む；
- (l) 該組成物は、0.1%以上のカロテノイドを含む；
- (m) 該組成物は、1%以上のカロテノイドを含む；そして/または
- (n) 該組成物は、10%以上のカロテノイドを含む。

10

## 【0100】

カロテノイドを含む本発明のさらに好ましい組成物の例としては、以下のものが挙げられる：

- ・ (a) 1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b)少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のカロテノイドと、(c)少なくとも5%、好ましくは少なくとも10重量%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む組成物。

- ・ (a) 少なくとも10%のEFAと、(b)少なくとも0.001%のカロテノイドと、少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含むそのような組成物。

20

- ・ 該1種または複数のカロテンが(a)カロテン(複数可)または(b)キサントフィル(複数可)である、そのような組成物。

- ・ 該1種のカロテノイドまたは複数のカロテノイドが本明細書に記載されたもののいずれかである、そのような組成物。

- ・ (i) EFAとしての少なくとも10%のDHA、少なくとも0.005%のカロテノイドおよび少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%のSFA；(ii) EFAとしての少なくとも25%のDHA、少なくとも0.01%のカロテノイドおよび少なくとも10%のSFA；または(iii) EFAとしての少なくとも50%のDHA、少なくとも0.01%のカロテノイドおよび少なくとも10%のSFA、である上記の組成物のいずれか。

30

- ・ 好ましい組成物としては、(i) 該組成物がカロテノイドリコペンを含むもの、または(ii) 該組成物がルテインとゼアキサンチンの一方または両方を含むものが挙げられる。特に好ましい実施形態において、該組成物は、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンの3つ全てを含む。

- ・ 特に好ましい組成物は、カカオ脂を含む。

- ・ (a) 総量で50~1000mgの1種または複数の必須脂肪酸と、(b) 総量で1~25mgの1種または複数のカロテノイドと、(c) 50~500mgの量のカカオ脂と、を含む上記組成物のいずれか。

40

- ・ (a) 125~550mgのDHA、0.1~25mg、好ましくは3~20mgのカロテノイド、および20~600mgのカカオ脂；

- ・ (b) 200~500mgのDHA、1~20mg、好ましくは5~15mgのカロテノイド、および40~500mgのカカオ脂；

- ・ (c) 約250mgのDHA、約7mgのカロテノイド、および約80~100mgのカカオ脂；

- ・ (d) 約500mgのDHA、約14mgのカロテノイド、および約160~200mgのカカオ脂；ならびに/または

- ・ (e) (a)~(d)のいずれかの複数を含む組成物、

50

を含む上記組成物のいずれか。

・ 1種または複数のEFAと、1種または複数のカロテノイドと、カカオ脂と、を含み、この3種の比が、

(a) 1部のEFA : 0.002 ~ 0.1部のカロテノイド : 0.2 ~ 2部のカカオ脂 ;

(b) 1部のEFA : 0.010 ~ 0.050部のカロテノイド : 0.25 ~ 0.50部のカカオ脂 ;

(c) 1部のEFA : 0.020 ~ 0.040部のカロテノイド : 0.25 ~ 0.40部のカカオ脂 ;

(d) 1部のEFA : 0.025 ~ 0.030部のカロテノイド : 0.25 ~ 0.35部のカカオ脂 ;

(d) 該EFAがDHAである、(a) ~ (d)のいずれか ;

(e) 該カロテノイドがリコペンである、(a) ~ (d)のいずれか ; または

(f) 該EFAがDHAであり、該カロテノイドがリコペンである、(a) ~ (d)のいずれか、

である、上記組成物のいずれか。

・ 約250mgのDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) + 約7mgのリコペン(または別のカロテン) + 約80 ~ 100mgのカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

・ 約125 ~ 500mgのDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) + 約3.5 ~ 14mgのリコペン(またはカロテン) + 約60 ~ 400mgのカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

・ 1部のDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) ; 約0.002 ~ 0.1部のリコペン(またはカロテン) ; 約0.2 ~ 2部のカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

・ 約250mgのDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) + 約7mgのルテインおよび1.4mgのゼアキサンチン(またはキサントフィル、またはキサントフィルの組み合わせ) + 約90 ~ 100mgカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

・ 約125 ~ 500mgのDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) + 約3.5 ~ 14mgのルテインおよび約0.7 ~ 2.8mgのゼアキサンチン(またはキサントフィル、またはキサントフィルカロテンの組み合わせ) + 約50 ~ 400mgのカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

・ 約1部のDHA(または別のEFA、またはEFAの組み合わせ) : 0.002 ~ 0.1部のルテイン(またはキサントフィル) : 0.0005 ~ 0.1部のカロテン : 0.2 ~ 2部のカカオ脂(または主に飽和および/もしくは中鎖脂肪酸のものを含む別の生成物)を含む組成物。

#### 【0101】

本明細書で議論される通り、カカオ脂は、本発明での使用のための脂肪酸の特別に好ましい供給源を表す。そのことは、該組成物が1種または複数のカロテノイドを含む場合に、特にあてはまる。本発明の組成物中のカカオ脂の好ましい量の例としては、15 ~ 30重量%または20 ~ 30重量%などの10 ~ 75重量%のカカオ脂が挙げられる。例えば本発明の組成物、特にカロテノイドを含むものは、50 ~ 300mgのカカオ脂などの50 ~ 300mgのカカオ脂、特に50 ~ 400mgのカカオ脂を含んでいてもよい。1つの好ましい例において、組成物は、約80 ~ 100mgのカカオ脂を含んでいてもよい。別の好ましい例において、組成物は、60 ~ 400mgのカカオ脂を含んでいてもよい。

#### 【0102】

本発明のさらに好ましい実施形態において、カロテノイドおよびPUFAを含む本発明の組成物を用いて、収縮期血圧を低下させる。さらなる実施形態において、それを用いて

10

20

30

40

50

、拡張期血圧を低下させる。別の実施形態において、収縮期および拡張期の両方の血圧を低下させ、該低減は、例えば投与開始から4週間の測定で、例えば10～25mmHgなどの5～30mmHgであってもよい。

#### 【0103】

別の好ましい実施形態において、本明細書に記載されたM U F A、P U F Aおよび/またはL C F A、特にP U F Aと、1種または複数のカロテノイドと、を含む本発明の組成物を用いて、前立腺の病状を処置する。1つの特別に好ましい実施形態において、該前立腺の病状は、前立腺肥大である。該カロテノイドは、本明細書に記載されたもののいずれであってもよい。例えば一実施形態において、リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキサントフェン、ゼアキサントフェン、および/またはアスタキサントフェンから選択される1種または複数のカロテノイドが、存在する。好ましい例において、用いられる組成物は、リコペンである。一例において、そのような処置は、8～20などの5～25、例えば10～20のIPSSスコアの降下をもたらす。一例において、IPSSスコアの低減は、10～15である。一例において、そのような改善は、処置開始後約3ヶ月目に認められる。

10

#### 【0104】

送達される薬剤としてのビタミンおよび補酵素

さらに好ましい例において、本発明の組成物は、ビタミンを含んでもよい。つまり本発明は、S F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aと、1種のビタミンまたは複数のビタミンと、を含む本発明の組成物を対象に摂取させることを含む、1種のビタミンまたは複数のビタミンの生物学的利用能を上昇させる方法を提供する。本発明は、S F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aを含む組成物を、1種のビタミンまたは複数のビタミンと共に投与することを、ビタミンを肝臓へ、または肝臓を介して標的化させる方法を提供する。本発明で用いられ得るビタミンの例としては、ビタミンA、B1～B9、B12、C、D1-D2-D3、EおよびKが挙げられる。1つの特別に好ましい例において、該ビタミンは、ビタミンDであってもよい。1つのさらに好ましい例において、該ビタミンは、ビタミンB、特にビタミンB12であってもよい。幾つかの例において、1種より多くのビタミンが、存在してもよく、例えば該組成物が、マルチビタミン組成物であってもよい。そのようなマルチビタミン組成物は、少なくとも2種、4種、6種、8種、10種、12種もしくはより多いビタミン、またはエンドポイントとしてそれらの2つの値のいずれかを含む範囲内のビタミン数を含んでもよい。1つの特別に好ましい例において、本発明の組成物は、ビタミンDのみもしくはビタミンB12のみ、またはそれらのビタミンの両方を含んでもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、ビタミンA、D、EおよびKから選択される1種のビタミンまたは複数のビタミン、好ましくはそれらのビタミンの2種、3種または4種を含んでもよい。特に好ましい例において、本発明の組成物は、ビタミンA、D、EおよびKの全てを含んでもよい。ビタミンDは、肝臓により生成される担体と会合し、つまりS F AおよびビタミンDを含む組成物は、肝臓へのビタミンDの送達促進がより高い生物学的利用能に導くため、特に好ましい。つまり本発明はまた、ビタミンDと、S F A、S C F A、および/またはM C F Aと、を含む本発明の組成物を対象へ投与することを、肝臓への、または肝臓を介したビタミンD送達を増加させる方法を提供する。好ましい例において、該組成物は、ビタミンDおよびS F Aを含む。

20

30

40

#### 【0105】

該ビタミンは、存在する唯一の薬剤であってもよい。例えば本発明は、ビタミンと、S F A、S C F A、および/またはM C F Aと、を含むビタミンサプリメントを提供する。本発明はさらに、M U F A、P U F Aおよび/またはL C F Aを含むビタミンサプリメント、特にP U F Aおよび/またはM U F Aを含むもの、特別にはP U F Aを含むものを提供する。他の実施形態において、1種のビタミンまたはビタミンが、本明細書で参照されるもののいずれかなどの1種または複数の他の薬剤に加えて存在してもよい。本発明はまた、S F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aを含む組成物を、1種のビ

50

タミンまたは複数のビタミンと共に投与することを含む、ビタミンを肝臓へ、または肝臓を介して標的化させる方法を提供する。本発明はまた、SFA、SCFA、および/またはMCFA、特にSFAを含む組成物を、1種のビタミンまたは複数のビタミンと共に投与することを含む、ビタミンの生物学的利用能を上昇させるための方法を提供する。

【0106】

幾つかの例において、ビタミンと同様に、本発明の組成物は、無機物、特にサプリメント中で用いられるそれらを含んでいてもよい。そのような無機物の例としては、ホウ素、カルシウム、塩素、クロム、銅、鉄、ヨウ素、マグネシウム、マンガン、モリブデン、リン、カリウム、セレンおよび亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0107】

幾つかの例において、ビタミンを含む本発明の組成物は、特定の群に有益とみなされるビタミン(複数可)および/または無機物を含んでいてもよい。例えば本発明は、例えばとりわけ妊婦、高齢者(例えば、60歳、65歳、70歳、または75歳を超える)または若齢者に適用されてもよい。例えば対象は、妊娠中および/または授乳期にビタミンDおよび/もしくは鉄を摂取するように指導されている場合があり、本発明は、それを提供する方法を提供する。例えば対象は、本明細書で言及されるもののいずれかなど、ビタミンDおよび/または他のビタミンおよび/または無機物を摂取するように指導されている場合があり、該対象は、例えばメタボリックシンドローム、脂肪肝、過体重または肥満を有するものであってもよい。対象は、心疾患の病歴および/または高血圧の病歴を有していてもよい。

【0108】

さらに好ましい例において、本発明の組成物中に存在する薬剤は、補酵素であってもよい。1つの特に好ましい補酵素は、コエンザイムQ10であり、それは時にはユビキノン、ユビデカレノン、またはコエンザイムQとも称される。コエンザイムの他の例としては、NAD、NADP、FAD、コエンザイムA、チアミン、ピリドキシン、ピオチンおよびビタミンB12が挙げられる。それらの補酵素のいずれかが、本発明の組成物中に存在してもよい。

【0109】

本発明の組成物は、任意の補酵素を含んでいてもよい。1つの特に好ましい例において、本発明の組成物は、コエンザイムQ10を含む。例えば本発明の組成物は、本明細書に記載されたSFA、SCFA、および/またはMCFA、特にSFAと、コエンザイムQ10と、を含んでいてもよい。例えばそのような組成物は、10~1000mgのコエンザイムQ10を含んでいてもよい。それは、25~500mgのコエンザイムQ10を含んでいてもよい。幾つかの例において、それは、50~250mgのコエンザイムQ10、例えば75~150mgのコエンザイムQ10を含んでいてもよい。本発明のそのような組成物を用いて、経口消費後にコエンザイムQ10の血清濃度を上昇させてもよい。例えば、コエンザイムQ10の血清濃度の上昇は、SFAを含まない対照で認められるものに比較して、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍またはより多くてもよい。該上昇は、そのようなレベルであっても、または本明細書で提示されたものなどのPUFAを含む組成物で認められたベースラインからの上昇に比較して少なくとも15倍など、少なくとも10倍、15倍、20倍もしくは25倍であってもよい。

【0110】

1つの好ましい実施形態において、本発明の組成物は、1種または複数のビタミン、例えばビタミンD<sub>1-2-3</sub>、B<sub>12</sub>、K<sub>2-4-7</sub>から選択される1種または複数のビタミンを含んでいてもよい。とりわけ該ビタミンは、D<sub>1-2-3</sub>およびB<sub>12</sub>から選択されてもよい。

【0111】

カロテノイドを他の薬剤と組み合わせて含むさらなる組成物

1つの好ましい例において、本明細書に記載された組成物は、1種または複数のカロテノイドと、さらなる薬剤と、本明細書に記載された脂肪酸、特にSFA、SCFA、およ

10

20

30

40

50

び/またはM C F A、特別にはS F Aと、を含んでいてもよい。代替の実施形態において、S F Aよりむしろ、M U F A、P U F Aおよび/またはL C F A、特にP U F Aおよび/またはM U F A、特別にはP U F Aを用いてもよい。つまりS F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aを含む組成物が、特に肝臓へ、または肝臓を介して標的化するために用いられてもよく、あるいはM U F A、P U F Aおよび/またはL C F A、特にP U F Aおよび/ M U F A、特別にはP U F Aを含む組成物が、肝臓を迂回することを意図する場合に用いられてもよい。そのような組成物は、1種または複数のカロテノイドと、さらなる薬剤と、を含んでいてもよい。

#### 【0112】

1つの特に好ましい実施形態において、他の薬剤は、本明細書に記載されたもののいずれかなどの必須脂肪酸(E F A)であってもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、それゆえカロテノイド、E F Aを、S F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aと共に含んでいてもよい。1つの特に好ましい実施形態において、該組成物は、カロテノイド、E F AおよびS F Aを含んでいてもよい。1つの好ましい実施形態において、該カロテノイドは、E F Aをカプセル化していてもよく、または該E F Aが、カロテノイド粒子に包埋されていてもよい。カロテノイド粒子を調製する方法は、特に本明細書に記載された粒子の型に関して、全体として組み入れられるW O 2 0 1 2 / 1 0 4 5 7 6に記載されている。そのような粒子は、S F Aと共に配合されて本発明の組成物を生成していてもよい。用いられ得るカロテノイド粒子の例としては、例えばW O 2 0 1 2 / 1 0 4 5 7 6に記載される、L y c o s o m e (登録商標)が挙げられる。粒子の型の例としては、ミセルおよび逆ミセルが挙げられ、どちらも用いることができる。1つの特別に好ましい例において、そのような組成物中のE F Aは、オメガ3脂肪酸である。1つの特別に好ましい例において、そのような組成物を用いて、トリグリセリド、L D Lおよび/またはコレステロールのレベル、特にトリグリセリドレベルの上昇の処置または予防を支援してもよい。そのような組成物を用いて、L D L : H D L比を低下させてもよい。例えば、S F A、S C F A、および/またはM C F A、特にS F Aの使用を通して肝臓へ標的化させることにより、トリグリセリド、L D Lおよび/またはコレステロールをプロセッシングすることにおける肝臓の役割を前提として、トリグリセリド、L D Lおよび/またはコレステロールが、標的化に成功し得ると考えられる。あるいは幾つかの例において、肝臓を迂回し、つまり代わりに肝臓以外の臓器などの組織へ優先的に標的化させるように、E F Aを標的化することが望ましくなり得る。そのような例において、該組成物は、M U F A、P U F Aおよび/またはL C F A、とりわけM U F AまたはP U F A、特にP U F Aを含んでいてもよい。末梢組織へのE F Aのそのような標的化は、とりわけ認知、C N S発達、目の機能、および皮膚の機能のいずれかを促進する上で望ましくなり得る。

#### 【0113】

用いられ得る特に好ましいカロテノイドとしては、本明細書で言及されたもののいずれか、特にリコペン、キサントフィルのルテイン、メソゼアキサントンおよびメソゼアキサントンが挙げられる。1つの好ましい例において、キサントフィルのルテイン、メソゼアキサントンおよびメソゼアキサントンの組み合わせ(L M Zと称される)が、用いられてもよく、それはまた、本発明で使用するためのカロテノイドの好ましい組み合わせを表す。そのような組み合わせを用いて、とりわけトリグリセリド、コレステロールおよび/またはL D Lレベル、特にトリグリセリドレベルを低下させてもよい。それは、H D L : H L D比を低下させるのに用いられてもよい。それを用いて、炎症性酸化傷害のレベル、例えば酸炎症障害のレベルを低減してもよい。しかし、そのような組み合わせの組成物を用いて、本明細書で言及された病状のいずれかを予防または処置してもよい。

#### 【0114】

リン脂質

さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、1種のリン脂質または複数のリン脂質を含んでいてもよい。つまり本明細書に記載された組成物のいずれかが、リン脂質

10

20

30

40

50

も含んでいてよい。そのようなリン脂質は、該薬剤として、または本明細書に記載された他の薬剤に加えて、存在してもよい。リン脂質は、典型的にはグリセロールまたはスフィンゴシンバックボーンにエステル化された脂肪酸と、リン酸基と、親水性残基と、からなる両親媒性脂質である。1つの好ましい例において、本発明で用いられるリン脂質は、ホスファチジルコリンであってもよい。用いられ得るリン脂質の1つの供給源は、レシチンである。リン脂質の供給源は、卵またはダイズなどの天然の供給源、および合成の供給源が挙げられる。任意の適切なリン脂質が、本発明で用いられてもよい。

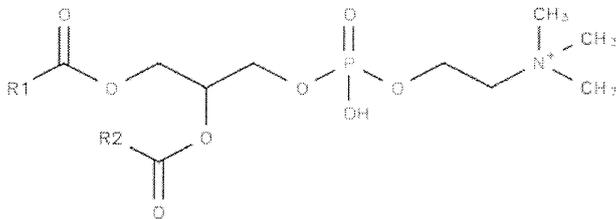
【0115】

本発明のホスファチジルコリンは、卵黄または大豆などの様々な供給源から得てもよい。用語「ホスファチジルコリン」は、本明細書において、レシチン、1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、コリンホスファチド、レイトール、ホスファチジル-N-トリメチルエタノールアミン、ホスホルテインを包含する。特定の実施形態において、該ホスファチジルコリンは、1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、10-(ペルフルオロブチル)デシルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンである。典型的には、本発明のホスファチジルコリンは、市販される精製形態である。ホスファチジルコリンは、グリセロールの1位および2位の両方にO-アシル置換基を有する構造IIのグリセロホスホコリン化合物である。

10

【化2】

構造II



20

【0116】

特に好ましい例において、ホスファチジルコリンは、リン脂質として存在してもよい。その量は、例えば10%~80%の間であってもよく、例えば少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、またはより多くが、存在してもよい。幾つかの例において、その量は、少なくとも50%、55%、60%、70%または75%であってもよい。存在する量は、エンドポイントとしてこの段落内で言及された値のいずれかの範囲内、例えば10~20%、10%~30%、15%~25%などであってもよい。

30

【0117】

リン脂質が存在する実施形態において、本明細書に列挙された病状のいずれかが、予防または処置されてもよく、好ましい病状としては、炎症、癌、心臓血管障害、神経障害、肝臓疾患が挙げられる。そのような実施形態は、好ましい例において、肝臓疾患の防御を、または該疾患のリスク低減を支援するために用いられてもよい。そのような組成物を投与して、神経発達の促進または刺激を支援してもよい。

40

【0118】

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、カロテノイドおよびホスファチジルコリンを含んでいてもよく、特に該カロテノイドは、本明細書で言及されたいずれかであり、好ましくはそれは、リコペンである。そのような組成物は、本明細書に概説されたSFA、SCFA、MCFA、MUFA、PUFA、および/またはLCFAのいずれかを含んでいてもよい。つまり好ましい組成物は、SFA、SCFA、および/またはMCFA、特にSFAを含むであろう。他の好ましい組成物は、MUFA、PUFAおよび/またはLCFA、特にMUFAおよびPUFA、好ましくはPUFAを含んでいてもよい。

【0119】

送達される他の活性剤

50

カロテノイド、ポリフェノールおよび必須脂肪酸が、送達される活性剤の特に好ましい例を表す場合、提供される組成物を用いて、任意の適切な薬剤を送達してもよい。投与され得る他の活性剤の例としては：

(a) タンパク質、ペプチドおよびアミノ酸、例えばルシン (Lucin)、アルギニンのうちの少なくとも1つ；

(b) 核酸；

(c) 多糖；

(d) 天然もしくは合成分子；および/または

(e) 医薬品もしくは栄養補助品、好ましくは肝臓により必要とされるもの、または肝臓内で活性化されるもの、

が挙げられる。

#### 【0120】

さらに好ましい例において、特にコレステロール、LDLおよび/またはトリグリセリドの上昇など、本明細書で言及された病状のいずれかを有するそれらの個体において、アテローム性硬化症および/または心疾患を有する対象において、スタチンを本発明の薬剤として用いてもよい。該対象は、高いHDL：LDL比を有し得る。スタチンは、病状を予防もしくは処置するために本発明の組成物中で単独の活性剤として用いられてもよく、または本明細書で議論された他の薬剤のいずれかと組み合わせて用いられてもよい。それゆえ本明細書で議論された組成物のいずれかが、スタチンを含んでいてもよい。

#### 【0121】

他の好ましい例において、該組成物は、肝臓への送達のために本明細書に記載されたものの1つであり、追加的に1種または複数のスタチンを含む。本明細書に記載された組成物のいずれかが、1種または複数のスタチンを含んでいてもよい。特に好ましい例において、該組成物は、カロテノイド、EFAおよびカカオ脂を含む本明細書に開示されたものの1つ、特にDHA、カロテノイドおよびカカオ脂を含むもの、特別にはDHA、リコペンおよびカカオ脂を含む記載されたものである。一例において、スタチンを含むそのような組成物は、リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキササンチン、ゼアキササンチン、および/またはアスタキササンチンのうちの1つまたは複数を含んでいてもよい。1つの好ましい例において、そのような組成物は、ルテイン、メソゼアキササンチンおよびゼアキササンチンのうちの少なくとも2つを含む。さらに好ましい例において、3つ全てが、存在してもよい。1つの好ましい例において、本発明はまた、1種または複数のEFA、カロテノイドおよび少なくとも10%のSFAを含む組成物を、必要とする対象に経口投与することを含む、スタチンを肝臓へ送達する方法を提供する。好ましい例において、該カロテノイドは、カロテン、特にリコペンであろう。さらに好ましい例において、該EFAは、DHAである。そのような組成物中に存在し得るスタチンの例としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、およびピタバスタチンが挙げられる。組成物はまた、そのようなスタチンの任意の組み入合わせを含んでいてもよい。例えば幾つかの例において、組成物は、アトルバスタチンとアムロジピンの両方、またはシンバスタチンとエチミブ (Etimibe) の両方を含んでいてもよい。スタチンを含む本発明の組成物は、有効用量、例えば5~20mgまたはおよそそのような値など、1~25mgを含むであろう。幾つかの例において、組成物は、所与のスタチンの推奨用量を含んでいてもよい。

#### 【0122】

1つの特に好ましい例において、本発明の組成物は、肝臓により活性化される薬剤を含むものであってもよい。例えば該薬剤は、肝臓により代謝された時だけ活性化される、プロドラッグであってもよい。それは、例えばタンパク質分解性切断が肝臓で薬物を活性化するため、肝臓を通過した時だけ活性化されるようになるプロエンザイムであってもよい。本発明は、SFA、SCFA、および/またはMCF Aと、例えば本明細書で議論された活性化のためのプロセスのいずれかにより、肝臓により活性化される薬剤と、を含む本発明の組成物を投与することを含む、薬剤の活性化を増加させる方法を提供する。好まし

10

20

30

40

50

い例において、該組成物は、SFAおよび/またはSCFA、とりわけSFAを含む。一例において、本発明における薬剤は、酸化されるように、水酸化されるように、他の物体に共役されるように、または胆汁中に排泄されるように、肝臓へ標的化してもよい。薬剤が修飾を受けて、活性化をもたらしてもよい。

#### 【0123】

本発明のさらに特に好ましい例において、本発明の組成物は、1種より多くの活性剤、例えば1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種またはより多くの薬剤を含んでいてもよい。組成物が、エンドポイントとしてそれらの値の任意の2つを有する範囲内の複数の薬剤を含んでいてもよい。該組成物は、2~10種の薬剤を含んでいてもよい。例えば組成物は、2~5種の薬剤を含んでいてもよい。組成物は、2~4種の薬剤を含んでいてもよい。好ましい例において、本明細書で議論された組成物のいずれかが、列挙された他の薬剤に加えて、1種のビタミンまたは複数のビタミンを含んでいてもよい。該組成物は、本明細書で言及されたもののいずれかなどの1種のビタミンまたは複数のビタミンと、スタチンを、を含む。

10

#### 【0124】

飽和脂肪酸(SFA)、短鎖脂肪酸(SCFA)および中鎖脂肪酸(MCFA)

一例において、本発明の組成物は、SFA、SCFA、および/またはMCFA、とりわけSFAを含む。つまり本発明の組成物のいずれかが、他に述べられない限り、この節に記載される通りSFA、SCFA、および/またはMCFA、とりわけSFAを含んでいてもよい。一実施形態において、重量で少なくとも5%が、存在するであろう。例えば好ましい実施形態において、少なくとも10%が、存在するであろう。幾つかの例において、少なくとも25%が、存在するであろう。幾つかの好ましい例において、少なくとも50%が、存在するであろう。例えば少なくとも50~99.9%が、存在してもよい。例えば少なくとも60%が、存在してもよい。例えば少なくとも75%が、存在してもよい。幾つかの例において、少なくとも80%が、存在してもよい。少なくとも90%が、存在してもよい。幾つかの例において、組成物は、少なくとも半量のSFA、SCFA、および/またはMCFA、とりわけSFAを含んでいてもよい。例えば50~95%。組成物は、少なくとも65%を含んでいてもよい、例えば50~89%が、存在してもよい。

20

#### 【0125】

1つの特別に好ましい例において、本発明の組成物は、SFAを含んでいてもよく、特にその場合、組成物は、生物学的利用能、特に肝臓での生物学的利用能を促進する。本発明の組成物は、好ましい例において、SFAを含んでいてもよく、その目的は、肝臓への、または肝臓を介した送達を促進することである。SFAを用いて、肝臓への標的化を増加させてもよい。SFAを用いて、肝臓への標的化を促進してもよく、好ましい例において、投与される薬剤は、肝臓により活性化されるものである。SFAは、他に述べられない限り、本発明の実施形態のいずれで用いられてもよく、該SFAは、例えば本明細書に指定された量のいずれかの、本明細書で言及されたもののいずれかなどの任意の適切なSFAであってもよい。特に好ましい例において、本発明の組成物は、少なくとも5%のSFAを含んでいてもよい。特に好ましい例において、本発明の組成物は、少なくとも10%のSFAを含んでいてもよい。

30

40

#### 【0126】

本発明の1つの特別に好ましい実施形態において、カカオ脂が、例えばSFAを提供する方法として、本発明の組成物中で用いられてもよい。本発明のさらに好ましい実施形態において、カカオ脂が、本発明の組成物中で用いられてもよい。他の好ましい実施形態において、C<sub>12</sub>~C<sub>18</sub>および/またはC<sub>4</sub>~C<sub>16</sub>短鎖または中鎖脂肪酸が、用いられて、特にそのような脂肪酸に豊富な生成物の形態で提供されてもよい。それゆえ、1つの特に好ましい例において、列挙されたSFAの量または%量は、カカオ脂により提供されてもよい。組成物が、少なくとも、例えば10%のカカオ脂を含んでいてもよい。それは、少なくとも25%であってもよい。例えばそれは、少なくとも40%のカカオ脂であっ

50

てもよい。組成物は、少なくとも50%のカカオ脂であってもよい。例えば組成物は、幾つかの例において、少なくとも60%、65%、70%または75%のカカオ脂であってもよい。

#### 【0127】

一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%のSFAを含んでもよい。1つの特に好ましい実施形態において、SFAの量は、少なくとも5重量%であってもよい。特別に好ましい実施形態において、SFAの量は、少なくとも10重量%であってもよい。さらなる例において、SFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%であってもよい。SFAの量は、例えばエンドポイントとしてこの段落で指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のSFAの量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のSFAの量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、SFAの量は、少なくとも25%であってもよい。1つの実施形態において、組成物は、組成物中の飽和脂肪の量についてのそのようなパーセンテージ値のいずれかを有していてもよい。幾つかの例において、その量は、少なくとも50重量%であってもよい。

10

#### 【0128】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、本明細書に指定されたもののいずれかなどのSFAを含む物質を含んでもよい。一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%のそのような物質を含んでもよい。さらなる例において、SFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%のそのような物質であってもよい。そのような物質の量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、そのような物質の量は、少なくとも25%であってもよい。該物質は、SFAを、チョコレート、カカオ脂、バター、油および他の脂肪関連食品製品をはじめとする好ましい例と共に含む、本明細書で言及されたもののいずれかであってもよい。

20

30

#### 【0129】

察知されるであろうが、生物学的利用能を促進する能力は、薬剤の有効性の上昇を支援することができる。さらに肝臓へ標的化させる能力は、薬剤を概ねその臓器に選択的に標的化させる方法を提示するか、またはそれによりその臓器を介した血流への通過が、強力なツールを表す。活性剤とSFAとを混合することを簡単に可能にするアプローチの簡便性はまた、より複雑な配合アプローチに比較して大きな利点である。用いられる必要がある薬剤がより低減し、そして/または同じ量の薬剤でより大きな効果を実現され得る、ということの意味し得る。同じ効果を実現するのに必要となる組成物が少なくなり得るという事実はまた、服薬順守を支援し得る。

40

#### 【0130】

任意の適切なSFAを、本発明で用いてもよい。SFA(飽和脂肪酸)は、脂肪酸が全て単結合を有し、つまり二重の炭素結合を含まないものである。同じく含まれるのは、そのエステル、再エステル化トリグリセリドまたは塩である。1つの好ましい例において、該SFAは、 $C_4 \sim C_{18}$ 脂肪酸、例えば $C_4 \sim C_{18}$ 脂肪酸、例えば $C_8 \sim C_{18}$ 脂肪酸などの $C_6 \sim C_{18}$ 脂肪酸、好ましくは $C_{10} \sim C_{18}$ 脂肪酸、より好ましくは $C_{12} \sim C_{18}$ 脂肪酸を含む、またはそれである。用いられ得るSFAの例としては、酪酸(4個の炭素を含有し、例えばバター中で共通して見出される)、ラウリン酸(12個の炭素を含有し、例えばココナッツオイル、パーム核油、および母乳)、ミリスチン酸(14個の炭素原子を含有し、例えば牛乳および他の乳製品中に見出される)、パルミチン酸(1

50

6個の炭素を含有し、パーム油および肉の中に含有される)およびステアリン酸(18個の炭素を含有し、例えば肉およびカカオ脂の中に見出される)が挙げられる。それらのSFAのいずれか、またはそれらの組み合わせが、例えば本発明中で用いられてもよく、それらは、例えば指定されたもののような供給源から得られてもよい。合成SFAもまた、用いられてよい。用いられ得るSFAの例としては、動物性または植物性脂肪を含むものが挙げられる。1つの特別に好ましい例において、SFAを含むカカオ脂が、用いられてもよい。他の例において、他の動物性または植物性脂肪が用いられてもよく、例えば該組成物は、乳脂肪またはパーム油を含んでいてもよい。任意の適切なSFAが、用いられてもよい。

#### 【0131】

一例において、用いられる組成物は、重量で少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、もしくは少なくとも60%のSFAを、または別の例においてエンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。他の実施形態において、該組成物は、例えば重量で少なくとも25%、35%、45%、55%もしくは65%のSFAを含んでいてもよく、または別の例において、エンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。1つの好ましい例において、該組成物は、重量で25~75%のSFA、とりわけ30%~60%のSFA、好ましくは30%~60%のSFAを含む。特に好ましい例において、該組成物は、少なくとも30重量%のSFAを含む。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物は、少なくとも50重量%のSFAを含む。

#### 【0132】

幾つかの例において、本発明の組成物は、SFAのみならず、MUFAおよびPUFAなどの他の脂肪酸を含んでいてもよいが、SFAの量は、本明細書で指定された重量による可能な量のいずれかであろう。特に好ましい実施形態において、SFAの量は、存在する他の脂肪酸の量よりも少なくとも5%、10%、20%、50%または100%多く、さらに好ましい実施形態において、存在するSFAの量は、組成物中に存在する他の脂肪酸の量の少なくとも2倍であろう。さらに好ましい実施形態において、SFA以外の脂肪酸は、存在しないか、または重量で少なくとも20%未満の量、好ましくは15%未満、より好ましくは10%未満、より好ましくは10%未満の量で存在する。他の例において、SFA以外の脂肪酸の量は、重量で10%未満、5%未満、2%未満、または1%未満である。

#### 【0133】

SFAを含む本発明の組成物の例としては、本明細書で言及されたもののいずれかなどのSFAおよびカロテノイドを含む組成物が挙げられる。さらに例としては、本明細書に記載されたもののいずれかなどのSFAおよびポリフェノールを含む組成物が挙げられる。さらに好ましい組成物は、SFAおよび必須脂肪酸オメガ3を含むものである。本明細書で言及された組成物のいずれかにおいて、該組成物は、界面活性剤をさらに含んでいてもよい。特に好ましい例において、該界面活性剤は、例えばリポイドP20ホスファチジルコリン20%などのホスファチジルコリンである。1つの好ましい例において、界面活性剤、例えばホスファチジルコリンの量は、2~20%、例えば3~15%、好ましくは5%~15%、より好ましくは5~10%の範囲内である。つまり1つの好ましい例において、組成物は、少なくとも30%のSFAおよび5~10%の界面活性剤を含んでいてもよく、例えば該界面活性剤は、ホスファチジルコリンである。さらに好ましい例において、該組成物は、少なくとも50%のSFAおよび5~10%の界面活性剤、例えばホスファチジルコリンなどを含んでいてもよい。1つの好ましい例において、該薬剤およびSFAは、互いにブレンドされて、特にゼラチンカプセルなどのカプセル中で提供される。

#### 【0134】

本発明の他の例において、短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸を、SFAの代わりに、またはSFAと共に用いられてもよい。つまり、SFAが用いられ得る本明細書で議論された実施形態のいずれかにおいて、SFA、SCFAおよび/またはMC

10

20

30

40

50

F A が、用いられてもよい。1つの好ましい例において、S F A、S C F A および / または M C F A のうちの少なくとも1つ、2つまたは3つが、用いられる。1つの好ましい例において、S F A が用いられてもよく、さらに好ましい例において、S C F A が用いられてもよく、さらに好ましい例において、M C F A が用いられてもよい。

【0135】

S C F A は、典型的にはグリセロールバックボーンと、6炭素原子未満の脂肪族テールを有する3種の脂肪酸と、を含むトリグリセリドである脂肪酸であり、時には揮発性脂肪酸とも称される。用いられ得る S C F A の例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸 (valenic acid)、およびイソ吉草酸 (isovalenic acid) が挙げられ、1つの好ましい例において、用いられる S C F A は、酢酸、プロピオン酸および / または酪酸を含む。S C F A の任意の適切な供給源が、本発明で用いられてもよい。M C F A は、典型的には脂肪酸であり、典型的には6~12炭素長の鎖長を有し、また、3つの脂肪酸鎖を有するグリセロールバックボーンを有する。M C F A の例としては、カプロン酸 (C6)、カプリル酸 (C8)、カプリン酸 (C10) およびラウリン酸 (C12) が挙げられ、それらのいずれかが、本発明の組成物中で用いられてもよい。

10

【0136】

一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55% または少なくとも60%の S C F A を含んでいてもよい。さらなる例において、S C F A の量は、少なくとも65%、70%、75% または少なくとも80%であってもよい。S C F A の量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含み範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中の S C F A の量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中の S C F A の量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、S C F A の量は、少なくとも25%であってもよい。一実施形態において、組成物は、該組成物中の飽和脂肪の量についてのそのようなパーセンテージ値のいずれかを有していてもよい。代替の例において、本発明の組成物は、そのような量の M C F A を含んでいてもよい。

20

【0137】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、本明細書で指定されたそれらのいずれかなどの S C F A を含む物質を含んでいてもよい。一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55% または少なくとも60%のそのような物質を含んでいてもよい。さらなる例において、S F A の量は、少なくとも65%、70%、75% または少なくとも80%のそのような物質であってもよい。そのような物質の量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含み範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、そのような物質の量は、少なくとも25%であってもよい。また、代替の例において、本発明の組成物は、そのような量の S C F A を含んでいてもよい。

30

40

【0138】

幾つかの例において、組成物は、S F A、S C F A および M C F A のうちの1つより多く、例えば：(i) S F A および S F C；(ii) S F A および M C F A；または (iii) S F A、S F C および M C F A を含んでいてもよい。一例において、存在する (i)、(ii) または (iii) の量は、累積的に存在する S F A の量について本明細書に与えられた値のいずれかであってもよく、または存在するならば S F A、S C F A、および M C F A のそれぞれが、S F A について本明細書で指定された値の1つで存在してもよい。例えば存在する S F A、S C F A、および M C F A の量は、合計で5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55% または少なくとも60%

50

であってもよい。さらなる例において、その合計量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%であってもよい。その量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、該合計量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中の該合計量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、該合計量は、少なくとも25%であってもよい。

#### 【0139】

本発明の幾つかの実施形態において、組成物は、100~200mgのEFA、特にDHAを提供してもよい。例えば幾つかの例において、組成物は、100~150mgのEFA、特にDHAを提供してもよい。他の例において、該組成物は、150~300mgのEFA、特にDHAを提供してもよい。他の例において、提供される量は、225~275mgまたは約250mgなど、200~300mgであってもよい。他の例において、該EFAは、EHAであってもよく、本明細書で指定された量のいずれかで存在してもよい。上記の量は、例えばカプセルまたは錠剤または他の投与剤形で提供される量に対応してもよい。幾つかの例において、本発明の組成物中で用いられる薬剤のいずれかが、上記の量であってもよい。

10

#### 【0140】

多価不飽和脂肪酸(PUFA)および一価飽和脂肪酸(MUFA)

先に議論される通り、本発明の特に好ましい実施形態は、SFA、SCFA、および/またはMCF Aを用いて肝臓へ標的化させること、および/または生物学的利用能を上昇させることである。別の好ましい例において、しかしPUFA、MUFAおよびLCFA、特にPUFAおよび/またはMUFA、とりわけPUFAを用いて、薬剤に肝臓から離れて標的化してもよい。つまり他に言及されなければ、本発明の組成物は、この節に記載される通り、PUFA、MUFAおよび/またはLCFA、特にPUFAを含むものであってもよい。

20

#### 【0141】

一例において、本発明の組成物は、PUFA、MUFAおよび/またはLCFA、特にPUFAを含む。一実施形態において、重量で少なくとも5%が、存在するであろう。例えば好ましい実施形態において、少なくとも10%が、存在するであろう。幾つかの例において、少なくとも25%が、存在するであろう。幾つかの好ましい例において、少なくとも50%が、存在するであろう。例えば少なくとも50~99.9%が、存在してもよい。例えば少なくとも60%が、存在してもよい。例えば少なくとも75%が、存在してもよい。幾つかの例において、少なくとも80%が、存在してもよい。少なくとも90%が、存在してもよい。

30

#### 【0142】

本明細書で言及された薬剤のいずれかが、肝臓を優先的に迂回するような方法で標的化されてもよい。つまりさらに好ましい例において、本発明の組成物は、PUFA、MUFAおよび/またはLCFA、特にPUFAおよび/またはMUFA、特別にはPUFAを含んでいてもよく、その場合、特に該組成物は、肝臓を介して送達を迂回するためのものであり、例えば送達は、リンパを介し、その後循環または他の組織を介する。特に好ましい例において、PUFAおよび/またはMUFA、特にPUFAが存在し、その場合、特別には肝臓を迂回する送達を意図する、または肝臓を介した送達を迂回することが好適である。PUFAは、バックボーン中に1つより多くの炭素-炭素二重結合を含む脂肪酸であり、MUFAは、バックボーン中に1つの炭素-炭素二重結合を含む脂肪酸である。PUFAおよびMUFAは、そのエステル、再エステル化トリグリセリド、または塩を包含する。肝臓の迂回の促進は、所与の組織での薬剤の生物学的利用能の促進を支援する1つの方法になり得る。

40

#### 【0143】

用いられ得るPUFAの例としては、

- ・ オメガ3脂肪酸、例えばHTA、ALA、SDA、ETE、ETA、EPA、HP

50

A、DPA、DHA、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸 ( t e t r a c o s a h e x a n o i c a c i d ) ;

- ・ オメガ6脂肪酸、例えばリノレン酸、GLA、エイコサジエン酸、DGLA、AA、ドコサジエン酸、アドレン酸、ドコサペンタエン酸、テトラコサテトラエン酸、およびテトラコサペンタエン酸 ;

- ・ オメガ9脂肪酸、例えばミード酸など ;

- ・ 共役脂肪酸、例えばルメニン酸、アルファカレンジン酸、ベータカレンジン酸、J a r i c A c i d、アルファエレオステアリン酸、ベータエレオステアリン酸 ( b e t a e l e o s t e a r u c a c i d )、カタルプ酸、プニカ酸、ルメレニン酸、アルファパリナリン酸、ベータパリナリン酸およびボセオペンタエン酸 ; ならびに

10

- ・ 他のPUFA、例えばピノレン酸またはポドカルピン酸などが挙げられる。

#### 【0144】

例えば、先に列挙されたもののいずれか、そして1つの好ましい例においてオメガ3脂肪酸など、任意の適切なPUFAが用いられてもよい。1つの特に好ましい例において、該組成物は、PUFAを含む油または他の脂肪を含む。

#### 【0145】

一例において、用いられる組成物は、重量で少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、もしくは少なくとも60%のPUFA、または別の例において、エンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。他の実施形態において、該組成物は、重量で少なくとも25%、35%、45%、55%もしくは65%のPUFAを含んでいてもよく、または別の例において、エンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。1つの好ましい例において、該組成物は、重量で25~75%のPUFA、とりわけ30~60%のPUFA、好ましくは30%~60%のPUFAを含む。特に好ましい例において、該組成物は、少なくとも30重量%のPUFAを含む。さらに好ましい例において、本発明の組成物は、少なくとも50重量%のPUFAを含む。幾つかの例において、本発明の該組成物は、PUFAのみならず、SFAおよびMUFAなどの他の脂肪酸を含んでいてもよいが、PUFAの量は、本明細書で指定された重量による可能な量のいずれかであろう。特に好ましい実施形態において、PUFAの量は、存在する他の脂肪酸の量よりも少なくとも10%、20%、50%、100%多く、さらに好ましい実施形態において、存在するPUFAの量は、該組成物中に存在する他の脂肪酸の量の少なくとも2倍であろう。さらに好ましい実施形態において、PUFA以外の脂肪酸は、存在しないか、または少なくとも重量で20%未満、好ましくは15%未満、より好ましくは10%未満、より好ましくは10%未満の量で存在する。他の例において、PUFA以外の脂肪酸の量は、重量で10%未満、5%未満、2%未満または1%未満である。

20

30

#### 【0146】

一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%のPUFAを含んでいてもよい。さらなる例において、PUFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%であってもよい。PUFAの量は、例えばエンドポイントとしてこの段落で指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のPUFAの量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のPUFAの量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、PUFAの量は、少なくとも25%であってもよい。一実施形態において、組成物は、該組成物中の多価不飽和脂肪の量についてのそのようなパーセンテージ値のいずれかを有していてもよい。

40

#### 【0147】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、本明細書に指定されたもののいずれかなどのPUFAを含む物質を含んでいてもよい。一例において、本発明の組成物は、少な

50

くとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%のそのような物質を含んでいてもよい。さらなる例において、PUFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%のそのような物質であってもよい。そのような物質の量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、そのような物質の量は、少なくとも25%であってもよい。該物質は、PUFAを含むとして本明細書で言及されたもののいずれかであってもよい。

10

**【0148】**

さらに好ましい例において、MUFAは、本発明の組成物中に存在してもよい。用いられ得るMUFAの例としては、パルミチン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、ガンマリノレン酸(GLA)、ガドレイン酸、およびエルカ酸が挙げられる。幾つかの例において、該MUFAは、油の形態で提供されてもよく、これらの例としては、オリーブ油、ピーナッツ油、菜種油、ゴマ油、およびヒマワリ油が挙げられる。ヒマワリ油を、PUFAを優位に有する油として使用してもよく、オリーブ油を、MUFAが優位の油の例として使用してもよい。そのような油の他の例としては、高オレイン酸種のヒマワリ油、菜種油、およびカシューナッツオイルが挙げられる。用いられ得るMUFAを含む油のさらなる例としては、アボカドオイル、マカデミアナッツオイル、グレープシードオイル、ピーナッツ油、ゴマ油、コーン油、ポップコーンオイル、全粒小麦油、サフラワー油、アーモンドオイル、およびヘンプオイルが、挙げられる。好ましい例において、キャノーラ油、オリーブ油またはピーナッツ油が、用いられる。

20

**【0149】**

一例において、用いられる組成物は、重量で少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、もしくは少なくとも60%のMUFA、または別の例において、エンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。他の実施形態において、該組成物は、例えば少なくとも25%、35%、45%、55%もしくは65%のMUFAを含んでいてもよく、または別の例において、エンドポイントとしてそれらの値の任意の組み合わせを有する範囲を含んでいてもよい。1つの好ましい例において、該組成物は、重量で25~75%のMUFA、特に30~60%のMPUFA、好ましくは30%~60%のMUFAを含む。特に好ましい例において、該組成物は、少なくとも30重量%のMUFAを含む。さらに好ましい例において、本発明の組成物は、少なくとも50重量%のMUFAを含む。幾つかの例において、存在するMUFAの量は、SFAまたはPUFAについて本明細書に指定された量のいずれかであってもよい。

30

**【0150】**

さらなる実施形態において、本発明の組成物は、本明細書に指定されたもののいずれかなどのMUFAを含む物質を含んでいてもよい。一例において、本発明の組成物は、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%のそのような物質を含んでいてもよい。さらなる例において、MUFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%のそのような物質であってもよい。そのような物質の量は、例えばエンドポイントとしてこの段落に指定された値のいずれかを含む範囲内であってもよい。好ましい例において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも10%であってもよい。さらに好ましい実施形態において、本発明の組成物中のそのような物質の量は、少なくとも20%であってもよい。さらに好ましい例において、そのような物質の量は、少なくとも25%であってもよい。該物質は、MUFAを含むとして本明細書で言及されたもののいずれかであってもよい。

40

**【0151】**

50

幾つかの例において、本発明の組成物は、M U F Aのみならず、S F AおよびP U F Aなどの他の脂肪酸を含んでいてもよいが、P U F Aの量は、本明細書で指定された重量による可能な量のいずれかであろう。特に好ましい実施形態において、M U F Aの量は、存在する他の脂肪酸の量よりも少なくとも10%、20%、50%または100%多く、さらに好ましい実施形態において、存在するM U F Aの量は、組成物中に存在する他の脂肪酸の量の少なくとも2倍であろう。さらに好ましい実施形態において、P U F A以外の脂肪酸は、存在しないか、または少なくとも重量で20%未満の量、好ましくは15%未満、より好ましくは10%未満、より好ましくは10%未満の量で存在する。他の例において、M U F A以外の脂肪酸の量は、重量で10%未満、5%未満、2%未満、または1%未満である。

10

**【0152】**

幾つかの例において、本発明の組成物は、P U F AおよびM U F Aの両方を含んでいてもよく、例えばP U F AとM U F Aの組み合わせ量は、P U F Aを含む組成物について先に指定された値のいずれかである。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、P U F AおよびM U F Aの両方を含むがP U F Aの量がM U F Aの量よりも多い油を含み、P U F Aの量が本明細書に指定されたP U F Aの値のいずれかである油を含む。1つの特別に好ましい実施形態において、用いられる油は、ヒマワリ油である。

**【0153】**

P U F Aを含む本発明の組成物の例としては、本明細書で言及されたもののいずれかなどのP U F Aおよびカロテノイドを含む組成物が挙げられる。さらに、例としては、本明細書で言及されたもののいずれかなどのP U F Aおよびポリフェノールを含む組成物が挙げられる。さらに好ましい組成物は、P U F Aおよびオメガ3脂肪酸を含むものである。本明細書で言及された組成物のいずれかにおいて、該組成物は、界面活性剤、特に、例えばリポイドP20ホスファチジルコリン20%などのホスファチジルコリンをさらに含んでいてもよい。1つの好ましい例において、例えばホスファチジルコリンなどの界面活性剤の量は、2~20%、例えば3~15%、好ましくは5%~15%、より好ましくは5~10%の範囲内である。つまり1つの好ましい例において、組成物は、少なくとも25%のP U F Aおよび5~10%の界面活性剤、例えばホスファチジルコリンを含んでいてもよい。さらに好ましい例において、該組成物は、少なくとも40%のP U F Aおよび5~10%の界面活性剤、例えばホスファチジルコリンを含んでいてもよい。

20

30

**【0154】**

本発明の1つの特に好ましい例において、組成物は、ヒマワリ油および界面活性剤、特にホスファチジルコリンを含んでいてもよく、例えば組成物は、重量で40~99%のヒマワリ油、例えば60~95%のヒマワリ油、好ましくは70~95%のヒマワリ油、より好ましくは80~90%のヒマワリ油を含んでいてもよい。そのような組成物は、例えば界面活性剤、特にホスファチジルコリンを、重量で2~20%、例えば3~15%、好ましくは5%~15%、より好ましくは5~10%の範囲内で含んでいてもよい。本発明のさらに好ましい実施形態において、組成物は、ヒマワリ油よりもむしろオリーブ油を、例えばヒマワリ油について本明細書で指定された量で含んでいてもよく、例えば界面活性剤、例えばホスファチジルコリンを、例えば本明細書で指定された量のいずれかで、特にヒマワリ油を含む組成物に関して本明細書で指定された通り含んでいてもよい。

40

**【0155】**

1つの特に好ましい例において、M U F Aおよび/またはM U F Aが、用いられる場合、標的組織は、前立腺であってもよく、例えばM U F Aおよび/またはP U F Aを含む組成物を用いて、本明細書で議論されたもののいずれかなどの治療薬と、とりわけ本明細書で指定されたものなどのカロテノイドと、を優先的に前立腺に標的化させてもよい。そのようなアプローチを、例えば本明細書で言及された前立腺病のいずれかを処置するために用いてもよい。特別に好ましい例において、そのようなアプローチは、前立腺病、特に前立腺肥大を処置するのに用いられる。1つの好ましい例において、そのような実施形態において、本明細書で参照されるもののいずれかなどのカロテノイドが、用いられよう。好

50

ましい例において、リコペンが、用いられよう。

【0156】

1つの好ましい例において、PUFAおよび/またはMUFAが、用いられる場合、該組成物または方法は、血圧を低下させるため、または高血圧を予防するためであってもよい。例えばそれは、高血圧症を処置するため、またはその病状の発生を予防するために用いられてもよい。あるいは該方法は、低酸素症を予防もしくは低減するためのもの、および/または低酸素症により誘発されるものなどの組織損傷の予防を支援するためのものであってもよい。該方法は、組織酸素化を改善するためのものであってもよい。

【0157】

別の例において、本発明の組成物は、長鎖脂肪酸(LCFA)、典型的には炭素鎖長が13炭素以上である脂肪酸を含んでいてもよい。PUFAおよびMUFAよりもむしろLCFAが、存在する場合、LCFAの量は、PUFAについて本明細書で言及されたそれらの値のいずれか、またはMUFAについて本明細書で言及されたそれらの値のいずれかであってもよい。例えば、本発明の組成物は、そのような物質の少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%または少なくとも60%の量のLCFAであってもよい。さらなる例において、LCFAの量は、少なくとも65%、70%、75%または少なくとも80%であってもよい。つまり、PUFAまたはMUFAを用いる本明細書に記載された実施形態のいずれかにおいて、量および他のパラメータが同一にしてLCFAを代わりに用いることができる。他の例において、LCFAを、MUFAおよび/またはPUFAと共に用いてもよい。例えば、存在するLCFA、MUFAおよび/もしくはPUFAの総量が、PUFAもしくはMUFAについて本明細書に概説された値のいずれかであってもよく、またはPUFA、MUFAおよび/もしくはLCFAのそれぞれが、そのような値を有していてもよい。

【0158】

配合物

本発明の組成物は、典型的には、本明細書に記載された通り、例えば1種または複数の医薬的または栄養補助的に許容できる担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定化剤、または他の材料を含んでいてもよい。本明細書で用いられる用語「医薬的に許容できる」は、典型的には、健全な医学的判断の範囲内で、対象の組織との接触する使用に適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を起こさず、合理的利益/リスク比に釣り合う、化合物、材料、組成物、および/または投与剤形に関する。各担体、賦形剤などは、配合物の他の原材料と適合性のあるという意味でも「許容でき」なければならない。適切な担体、賦形剤などは、標準の医薬教書、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990に見出すことができる。本明細書で用いられる用語「栄養補助的に許容できる」は、食品および食事製品の中での一般的または広範囲で使用され、概ね非毒性と見なされる、化合物、材料、組成物、および/または投与剤形に関し、例えば化合物は、米国FDA認証の「GRAS」(一般に安全と見なされる)または他の管轄において同等の食品添加物の資格を有し得る。一例において、本発明の組成物は、まさしく列挙された構成因子を含んでいてもよく、または列挙された構成因子から本質的になっていてもよい。とりわけ組成物は、好ましい例において、経口投与に適した形態で、例えば経口投与に適した丸薬ケース内に、配合されていてもよい。経口投与は、本発明の組成物のための特別に好ましい投与経路である。

【0159】

該配合物は、簡便には単位投与剤形で提供されてもよく、調剤、食品科学または栄養学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてもよい。そのような方法は、1種または複数の補助的原材料を構成し得る担体を組み込むステップを含む。

【0160】

配合物は、食物製品、飲料、液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、シロツ

10

20

30

40

50

ブ、錠剤、ロゼンジ、顆粒、粉末、カプセル、カシェ剤、丸薬、アンプル、軟膏、ゲル、ペースト、クリーム、スプレー、ミスト、フォーム、ローション、オイル、ポーラス、舐剤、またはエアロゾルの形態であってもよい。本発明の組成物は、好ましくは胃腸管を介した送達のための、経口投与に適した形態であってもよい。経口投与（例えば、摂取による）に適した配合物を、それぞれが所定の量の活性化化合物を含有するカプセル、カシェ剤、もしくは錠剤などの分離した単位として；粉末もしくは顆粒として；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として；水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョンとして；ポーラスとして；舐剤として；またはペーストとして提供してもよい。1つの特に好ましい例において、本発明の配合物は、カプセル中で提供されてもよく、つまり本発明は、本発明の組成物を含むカプセルを提供する。本発明の配合物は、特に経口投与に適するであろう。経口投与は、本発明にとって最も好ましい投与経路である。一例において、本発明の組成物は、液体形態である。一実施形態において、本発明の組成物は、カプセル内の液体形態である。それゆえ本発明はまた、本発明の液体を含むカプセルを含む。

10

20

30

40

50

#### 【0161】

錠剤は、場合により1種または複数の補助的原材料と共に、従来手段、例えば打錠または成形により作製されてもよい。打錠された錠剤は、場合により1種または複数の結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤または希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）；界面活性または分散または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；および防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）と混合された、粉末または顆粒などの流動性形態の活性化化合物を、適切な機械で打錠することにより調製されてもよい。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で加湿された粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することにより作製されてもよい。該錠剤は、場合によりコーティングされていても、または切り込み線が入れられていてもよく、例えば所望の放出プロファイルを提供するようにヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いて、内部の活性化化合物の遅延または制御放出を提供するように配合されてもよい。経口投与用の組成物は、甘味剤、テクスチャ改良剤、着色剤および香味剤をさらに含んでもよい。

#### 【0162】

本明細書で用いられる用語「有効量」は、所望の効果、とりわけ所望の治療および/または防護効果を実現するのに十分な量を指す。幾つかの例において、有効量は、投与される薬剤の生物学的利用能を上昇させるのに必要となるSFA、SCFA、および/またはMCA、特にSFAの量を指してもよい。「治療有効量」は、例えば本明細書で言及される病状の1つまたは複数の兆候または症状の存在、頻度、または重症度を低減または排除するのに必要となる量であってもよい。幾つかの実施形態において、対象へ投与される配合物の量は、疾患の型、程度および重症度に、そして一般的健康状態、年齢、性別、体重および薬物への耐容性などの個体の特徴に依存するであろう。当業者は、これらおよび他の因子に応じて適当な投与量を決定することが可能である。同じく本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される組成物のいずれかを含む経口医薬投与剤形、特に本明細書に記載された組成物の1つを含むカプセル、特に本明細書に記載された薬剤の日用量を提供するカプセルである。他の実施形態において、有効量は、PUFA、MUFAおよび/またはLCFA、特にPUFAおよび/またはMUFA、特別にはPUFAの量を指してもよい。有効量はまた、存在する薬剤の量を指してもよい。

#### 【0163】

本発明の組成物の任意の適切な量が、投与されてもよい。投与される量は、例えば本発明の利益を享受しない組成物と同様の効果を含むのに必要な薬剤の量を含むこと、により認められる生物学的利用能の上昇が考慮されてもよい。他の例において、同量の薬剤を用

いてもよく、好ましくはより大きな効果を実現される。該薬剤の量は、薬剤の性質により、例えば病状を処置するための薬剤の推奨用量により定義されてもよい。用量の例としては、例えば0.1~10g、0.2~5g、0.5~1gが挙げられる。他の例において、該用量は、1~250mgなどの1~500mg、例えば1~100mgであってもよい。他の例において、薬剤の用量は、50~750 $\mu$ gまたは100~500 $\mu$ gなどの10~1000 $\mu$ gであってもよい。幾つかの例において、薬剤の量は、この段落で言及された値の任意の2つにより定義された範囲内であってもよい。しかし薬剤の量は、薬剤の性質に依存するが、理想的には治療有効量などの有効量が、投与されるであろう。一例において、この場合、カロテノイドが投与される。そのものの量は、例えば1mg~50mg、好ましくは1~15mgなど、1~10mgなどの1~25mgであってもよい。一例において、組成物は、5~10mgのカロテノイドを提供する。一例において、該薬剤が、カテキンまたは他のポリフェノールである場合、該薬剤の量は、250~750 $\mu$ gまたは例えば300~600 $\mu$ gなどの100~1000 $\mu$ gであってもよい。一例において、該薬剤が、トランスレスベラトロールなどのポリフェノールである場合、本発明の組成物中に存在する量は、10~50 $\mu$ gなどの10~100 $\mu$ g、例えば約10、20、30、40または50 $\mu$ gのカロテノイドであってもよい。さらに好ましい実施形態において、該薬剤が、オメガ3オイルなどのEFAである場合、その量は、例えば100mg~1000mg、例えば25~750mgなどの0.1~5gであってもよい。本発明の組成物は、単位投与剤形であってもよく、それが、薬剤の推奨される1日量を提供してもよい。

10

20

**【0164】**

本明細書で用いられる熟語「医薬組成物」は、「栄養組成物」または「栄養サプリメント」を包含する。しかし、本明細書に記載される組成物のいずれかが、栄養組成物またはサプリメントとして提供されてもよい。本発明の組成物は、「栄養補助品」であり、その用語は、食物製品、食糧、食事サプリメント、栄養サプリメントまたは食物製品もしくは食糧のためのサプリメント組成物を包含してもよい。

**【0165】**

本発明の1つの特に好ましい例において、本発明の組成物は、該組成物中に存在する構成因子をブレンドすることにより調製される。本発明の1つの特に好ましい例において、該組成物は、その後、本発明の組成物を含有する錠剤形態で、またはカプセルとして提供される。一例において、本発明の組成物は、ミセルまたは逆ミセルを含まない。代替の実施形態において、本発明の組成物は、そのように実行する。本発明のさらに好ましい例において、該活性剤は、ホエーである。代替の好ましい実施形態において、送達される活性剤は、ホエーでない。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、腸溶性ソフトカプセルシェル中で提供されてもよい。カプセルのシェルは、例えば天然由来の原材料で作製されていてもよい。1つの好ましい例において、本発明の方法は、食後に本発明の組成物を摂取することを含んでいてもよい。本発明の組成物は、例えば、1日ベースで、例えば食後に、または例えば1週間に1回、2週間に1回、または1ヶ月に1回の間隔などの任意の適切な間隔で与えられてもよい。1つの好ましい例において、該薬剤または薬剤が、SFA、SCFAおよび/またはMCFAを含む物質の基質(m a t r i x e s)に直接、特にカカオ脂の基質に直接、組み込まれている。別の好ましい例において、該薬剤または複数の薬剤が、MUF A、PUF Aおよび/またはLCF Aを含む物質の基質に直接、特にPUF Aを含む物質の基質に直接、組み込まれている。

30

40

**【0166】**

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、投与される医者により処方される必要のないものであってもよい。例えば、本発明の好ましい実施形態において、本発明の組成物は、サプリメントである。該組成物は、市販薬として販売されるものであってもよい。該組成物は、栄養補助品であってもよい。1つの好ましい例において、本発明の組成物は、販売前に規制当局の認可を必要とするものではない。特に好ましい例において、任意のそのような組成物は、薬剤の生物学的利用能を上昇させるものであってもよい。しかし本

50

発明は、処方される必要があるものなど、医薬品に適用されてもよい。本発明の組成物は、該組成物が規制当局の認可を必要とする様な活性剤を含むものであってもよい。

【0167】

本明細書に記載された実施形態のいずれにおいても、薬剤は、担体と会合されたもの、例えば担体に結合されたものであってもよい。該担体は、自然に体内に見出されるものであってもよく、投与された薬剤は、投与後に担体と会合してもよい。該担体は、該薬剤と共に投与されてもよい。

【0168】

一実施形態において、本発明は、本明細書に実質的に記載された、例えば本出願の実施例において本明細書に記載された組成物または方法を提供する。

10

【0169】

カロテノイドを用いる好ましい実施形態のさらなる例

本明細書の他の箇所で議論される通り、本発明の特別に好ましい例において、本発明の組成物は、1種または複数のカロテノイドを含む。幾つかの例において、カロテノイド(複数可)の存在を利用して、送達にさらに影響を及ぼしてもよい。以下の節は、カロテノイドを含む組成物、およびそれらの使用の幾つかの好ましい例を提示している。

【0170】

好ましい例において、本発明は、(a) 1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b) 少なくとも0.001重量%の量のカロテンと、(c) 少なくとも5重量%の量の1種または複数の飽和脂肪酸(SFA)と、を含む組成物を提供する。1つの好ましい例において、SFAの量は、少なくとも10重量%である。特に好ましい例において、該組成物は、1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)の生物学的利用能および/もしくは活性を上昇させる方法における使用、または肝臓への、もしくは肝臓を介したEFAの送達を容易にすることにおける使用のためのものである。つまり該組成物は、EFAまたは存在する他の活性物質の生物学的利用能を上昇させるためのものであってもよい。それは、体内のEFAの活性を上昇させるためのものであってもよい。好ましい例において、それは、肝臓への、または肝臓を介したEFAの送達を容易にすることにおける使用のためのものであってもよい。特に好ましい例において、該組成物は、経口投与のためのものである。

20

【0171】

1つの好ましい例において、それゆえ本発明は、経口投与され、(a) 1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b) 少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のカロテンと、(c) 少なくとも5重量%の量の飽和脂肪酸(SFA)と、を含む、1種もしくは複数の必須脂肪酸(EFA)の生物学的利用能および/もしくは活性を上昇させる方法における、または肝臓へのもしくは肝臓を介したEFAの送達を容易にすることにおける使用のための組成物を提供する。特に好ましい例において、該SFAは、少なくとも10重量%の量で存在する。該カロテンは、例えば本明細書で議論されたもののいずれかであってもよい。該SFAは、例えば本明細書で議論されたもののいずれかであってもよい。

30

【0172】

そのような組成物の好ましい例において、該組成物は、(i) EFAとしてのDHAと；(ii) 好ましくはリコペンである、カロテンと；(iii) SFAの供給源としてのカカオ脂と、を含む。特に好ましい例において、該組成物は、DHA、リコペンおよびカカオ脂を含む。他の好ましい例において、リコペン、もしくはカロテン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから選択される1種または複数のカロテノイドが、存在する。特に好ましい例において、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンのうちの少なくとも1つが、存在する。好ましくはそれらのカロテノイドのうちの少なくとも2つが、存在する。より好ましくはこれらのカロテノイドの3つ全て、特にEFA、特にDHAおよびEPAを含むもの、好ましくはDHAを含むものが、本発明の組成物中に存在する。先に示された通り、好ましくはカカオ

40

50

脂が、S F Aの過程として用いられる。

【0173】

本発明のさらに好ましい例は、

- ・ (a) 50 ~ 1000 mgの総量の1種または複数の必須脂肪酸と；(b) 1 ~ 25 mgの総量の1種または複数のカロテノイドと；(c) 50 ~ 500 mgの量のカカオ脂と、を含む組成物、

- ・ (a) 125 ~ 550 mgのD H A、3 ~ 20 mgのカロテン、および20 ~ 600 mgのカカオ脂；(b) 200 ~ 500 mgのD H A、5 ~ 15 mgのカロテン、および40 ~ 500 mgのカカオ脂；(c) 約250 mgのD H A、約7 mgのカロテン、および約80 ~ 100 mgのカカオ脂；(d) 約500 mgのD H A、約14 mgのカロテン、および約160 ~ 200 mgのカカオ脂、を含む組成物；(e) (a) ~ (d)のいずれかの複数をを含む組成物；(f) カロテノイドがリコペンである、(a) ~ (f)のいずれか、

- ・ 1種または複数のE F Aと、1種または複数のカロテンと、カカオ脂と、を含み、その3つの比が、(a) 1部のE F A；0.002 ~ 0.1部のカロテン；0.2 ~ 2部のカカオ脂；(b) 1部のE F A；0.010 ~ 0.050部のカロテン；0.25 ~ 0.50部のカカオ脂；(c) 1部のE F A；0.020 ~ 0.040部のカロテン；0.25 ~ 0.40部のカカオ脂；(d) 1部のE F A；0.025 ~ 0.030部のカロテン；0.25 ~ 0.35部のカカオ脂；(d) E F AがD H Aである、(a) ~ (d)のいずれか；(e) 該カロテンがリコペンである、(a) ~ (d)のいずれか；または(f) 該E F AがD H Aであり、該カロテンがリコペンである、(a) ~ (d)のいずれか、である組成物、  
を包含する。

【0174】

本発明の他の好ましい例としては、250 mgのD H A + 7 mgのリコペン（またはカロテン）+ 80 ~ 100 mgのカカオ脂、またはおおよそそのような値を含む組成物を包含する。さらなる特定の組成物としては、25 ~ 500 mgのD H A + 3.5 ~ 14 mgのリコペン（またはカロテン）+ 60 ~ 400 mgカカオ脂またはおおよそそのような値を含むものを包含する。別の好ましい実施形態は、1部のD H A：0.002 ~ 0.1部のリコペン（またはカロテン）：0.2 ~ 2部のカカオ脂を含む組成物である。そのような組成物は、例えば、とりわけ肝臓への、または肝臓を介したD H Aの送達を支援する際に用いられてもよい。それらを用いて、D H Aの生物学的利用能の上昇を支援してもよく、同じアプローチを用いて、他のE F Aのためにそのように実行してもよい。

【0175】

E F Aが肝臓へ送達される本発明の例において、本明細書の病状のいずれか、特に本願の他の箇所で肝臓を標的とすることに関係して議論されたものを処置してもよい。好ましい例としては、トリグリセリドレベルを低下させるためにE F Aを含む組成物を用いることが挙げられる。抗酸化活性を有するカロテノイドを用いる例において、本発明の方法は、1つの好ましい例において、特にカロテノイドがリコペンである場合に、L D L酸化を低減することができる。

【0176】

他の好ましい実施形態において、キサントフィルを含む組成物が、提供される。例えば本発明はまた、(a) 1種または複数の必須脂肪酸（E F A）と、(b) 少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のキサントフィルと、(c) 少なくとも10重量%の量の飽和脂肪酸（S F A）と、を含む組成物を提供する。特に好ましい例において、そのような組成物は、該組成物の経口投与後に肝臓を迂回する方法において使用されてもよい。つまり好ましい例において、本発明は、(a) 1種または複数の必須脂肪酸（E F A）と、(b) 少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のキサントフィルと、(c) 少なくとも5重量%、好ましくは10重量%の量の1種または複数の飽和脂肪酸（S F A）と、を含む該組成物の経口投与後に肝臓を迂回する方法を提供する。

## 【0177】

さらに好ましい実施形態において、そのような組成物、特に肝臓を迂回するためのものは、

- ・ (i) EFAとしてのDHAと；(ii) キサントフィルとしてのルテイン、ゼアキサントフィル、またはその両方の組み合わせと；(iii) SFAの供給源としてのカカオ脂と、を含む組成物（好ましくはそのような組成物は、存在するカロテノイドとして、ルテイン、メソゼアキサントフィルおよびゼアキサントフィルの3つ全てを含むであろう）；

- ・ DHAと、カカオ脂と、ルテインおよびゼアキサントフィルの一方または両方と、を含む組成物（好ましくはそのような組成物は、存在するカロテノイドとして、ルテイン、メソゼアキサントフィルおよびゼアキサントフィルの3つ全てを含むであろう）；

- ・ (a) 50～1000mgの総量の1種または複数の必須脂肪酸と；(b) 1～25mgの総量の1種または複数のキサントフィルと；(c) 50～500mgの量のカカオ脂と、を含む組成物；

- ・ (a) 125～550mgのDHA、3～20mgのキサントフィル、および20～600mgのカカオ脂；(b) 200～500mgのDHA、5～15mgのキサントフィル、および40～500mgのカカオ脂；(c) 約250mgのDHA、約7mgのキサントフィル、および約80～100mgのカカオ脂；(d) 約500mgのDHA、約14mgのキサントフィル、および約160～200mgのカカオ脂；(e) (a)～(d)のいずれかの複数を含む組成物；または(f) 該キサントフィルがルテイン、ゼアキサントフィルもしくはその両方である、(a)～(f)のいずれか、を含む組成物；

- ・ 1種または複数のEFAと、1種または複数のカロテンと、カカオ脂と、を含み、その3つの比が、(a) 1部のEFA；0.002～0.1部のカロテン；0.2～2部のカカオ脂；(b) 1部のEFA；0.010～0.050部のカロテン；0.25～0.50部のカカオ脂；(c) 1部のEFA；0.020～0.040部のカロテン；0.25～0.40部のカカオ脂；(d) 1部のEFA；0.025～0.030部のカロテン；0.25～0.35部のカカオ脂；(e) 該EFAがDHAである、(a)～(d)のいずれか；(f) カロテンがリコペンである、(a)～(d)のいずれか；または(g) 該EFAがDHAであり、該カロテンがリコペンである、(a)～(d)のいずれか、である組成物；

- ・ (a) 約250mgのDHA、約7mgのルテイン、約1.4mgのゼアキサントフィル、および約90～100mgのカカオ脂；(b) 約125～500mgのDHA、約3.5～14mgのルテイン、約0.7～2.8mgのゼアキサントフィル、および約50～400mgのカカオ脂、を含むか；または(c) DHA：ルテイン：カカオ脂の比が1部のDHA：0.002～0.1部のルテイン（またはキサントフィル）：0.0005～0.01部のカロテン；0.2～2部のカカオ脂、である組成物、であってよい。

## 【0178】

肝臓を迂回する送達のための特に好ましい実施形態としては、250mgのDHA、7mgのルテイン、1.4mgのゼアキサントフィル（またはキサントフィル、またはキサントフィルの組み合わせ）、および90～100mgのカカオ脂を含む組成物が挙げられる。

特に肝臓を迂回する送達のための、別の好ましい実施形態は、125～500mgのDHA、+3.5～14mgのルテイン、0.7～2.8mgのゼアキサントフィル（またはキサントフィル、またはキサントフィルカロテンの組み合わせ）、および50～400mgのカカオ脂、またはおおよそそのような量を含む組成物である。特に肝臓を迂回するための、さらに好ましい実施形態は、125～500mgのDHA、3.5～14mgのルテインおよび0.7～2.8mgのゼアキサントフィル（またはキサントフィル、またはキサントフィルの組み合わせ）、および50～400mgのカカオ脂、またはおおよそそのような量を含む。特に肝臓を迂回する送達のための、別の好ましい実施形態は、125～500mgのDHA、+0.5～14mgのルテイン、0.5～14mgのメソゼアキサントフィル、0.7～2.8mgのゼアキサントフィル（またはキサントフィル、またはキサントフィル

10

20

30

40

50

カロテンの組み合わせ)、および50~400mgのカカオ脂、またはおおよそそのような量を含む組成物である。特に肝臓を迂回する送達のための、さらに好ましい実施形態は、125~500mgのDHA、0.5~14mgのルテイン、0.5~14mgのメソゼアキサンチンおよび0.7~2.8mgのゼアキサンチン(またはキサントフィル、またはキサントフィルカロテンの組み合わせ)、および50~400mgのカカオ脂、またはおおよそそのような量を含む。

【0179】

この節に記載された組成物のいずれかが、列挙された構成因子に加えて、任意の本明細書に記載されたものなどの1種または複数の他の活性剤も含んでいてもよい。つまりそのような組成物は、EFAのみならず、他の活性剤も送達するためであってもよい。

10

【0180】

1つの好ましい実施形態において、本明細書に定義された組成物のいずれかを、単位用量として判断してもよく、本発明はさらに、単位用量、特に約1ヶ月間に単位用量に相当する、1週間、1ヶ月間もしくは3ヶ月間、または1~3ヶ月間などそれらのタイムポイントのいずれかをエンドポイントとして含む範囲に充分となる単位用量を含むパックまたはキットを提供する。

【0181】

EFAを含む本発明の組成物、そして特にカロテノイドを含むそれらを用いて、一実施形態において、EFAの日用量を個体に提供してもよい。

【0182】

上記組成物のいずれかに存在するEFAは、本明細書に記載されたもののいずれか、そして1つの特に好ましい例においてDHAであってもよい。1つの特別に好ましい実施形態において、該EFAは、オメガ3である。

20

【0183】

処置される対象および病状

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、病状を処置するのではなく、例として対象が単に適当な薬物動態プロファイルおよび生物学的利用能レベルを有する薬剤を確実に与えられるために投与されてもよい。例えば本発明の組成物は、栄養サプリメントまたは栄養補助品などのサプリメントとして用いられてもよい。つまり一実施形態において、該対象は、健常な対象であってもよい。別の好ましい例において、本発明の組成物は、ビタミンサプリメントであってもよく、該組成物は、単に対象が該組成物に含有されるビタミンを確実に受け取るように摂取される。他の実施形態において、本発明の組成物を防衛的に用いて、本明細書で言及されるもののいずれかなどの病状の発症リスクの予防または低減を支援してもよい。他の実施形態において、組成物を用いて、本明細書で言及された病状のいずれかを処置してもよい。本発明の組成物は、個体の健康維持を支援するために与えられてもよい。

30

【0184】

提供された組成物のいずれかをを用いて、本明細書で言及された病状のいずれかを処置または予防してもよい。特定の活性剤に関して先に議論された通り、それらは、とりわけ特定の障害を処置するために、有用になり得る。処置は、例えば、個体が実際に病状を有するならば、防御に加えて処置も包含してよい。本明細書で議論された方法のいずれかをを用いて、指定された病状などの病状を予防してもよく、または該病状の発生を遅延させてもよく、または病状が個体に生じたら該病状を処置してもよい。予防および処置は、本明細書で言及された症状のいずれかをを含む特定の病状の症状を低減または排除することを包含する。幾つかの例において、処置は、例えば病状の排除、または該病状の重症度を低減することを包含してもよい。例えばそれは、病状の1つの症状または複数の症状の排除または低減を含んでいてもよい。処置は、障害の回復をもたらすことを包含してもよい。一例において、認められる効果は、SFA、SCFA、MCFA、MUFA、PUFAまたはLCFAを用いずに同量の薬剤が投与された場合よりも大きくなり得る。好ましい例において、認められる効果は、相乗効果であってもよく、そのため薬剤のいずれかが個別に投

40

50

与された場合よりも大きくてもよい。その相乗性は、例えば生物学的利用能の上昇に関していてもよい。それは、追加または代わりとして、より良好な選択的ターゲティングに関していてもよい。それは、追加または代わりとして、病状およびその症状を予防または処置することにおける効果に関していてもよい。

【0185】

本明細書に記載された組成物、特に肝臓への送達を促進することを意図するものは、心臓および脳血管障害、高トリグリセリド血症、高血圧症、メタボリックシンドローム、高血圧、糖尿病前症およびII型糖尿病、過体重（例えば、BMI > 25）、肥満（例えば、BMI > 30）、または他の医学的病状、例えば貧血、リウマチ、関節リウマチ、非関節リウマチ（non-rheumatoid arthritis）、前立腺または精巣機能不全、肝疾患および障害、勃起不全、性欲喪失、セルライト、湿疹、サルコペニアおよび悪質液の処置または予防に有用になり得る。一例において、該病状は、高コレステロール血症である。

10

【0186】

幾つかの例において、本発明が適用される対象は、自己免疫疾患；アレルギーの病状；高血圧症；アテローム性硬化症；心臓病、例えば冠動脈性心疾患；血管病、例えば心内膜炎、心筋炎、心不全、心臓弁膜症、不整脈、アテローム性硬化症、高血圧症、血管炎、動脈内膜炎、静脈瘤、静脈内膜炎、内膜損傷；脳の病気；肥満；2型糖尿病；癌；サルコペニア；代謝機能不全；メタボリックシンドローム；セルライトおよび加齢性の組織分解；胃炎；胃または十二指腸潰瘍；関節炎；皮膚炎、乾癬、ニキビ、慢性皮膚潰瘍、または他の年齢関係もしくは皮膚の病状、例えば皮膚および他の組織の熱傷および創傷；運動、外傷、手術および他の損傷；悪質液；化学療法および放射線処置または放射線暴露の副作用を有していてもよく；該対象は、そのような病状のリスクがあってもよい。1つの好ましい例において、該対象は、糖尿病または糖尿病前症を有していてもよい。さらに好ましい例において、該対象は、糖尿病のリスクがある人であってもよい。

20

【0187】

本発明を用いて、酸素輸送の増加が有益になり得る病状を処置してもよい。例えば、気腫、COPD、嚢胞性線維症、喘息もしくはARDSなどの呼吸器障害、または低酸素症が共存する任意の他の病状を有する対象。該対象は、例えば肺の損傷または肺癌による、肺機能の低下を有していてもよい。一例において、該対象は、喫煙者であってもよい。本発明を用いて、炎症または自己免疫障害、例えば関節炎、炎症性腸疾患およびアテローム性硬化症の処置を支援してもよい。

30

【0188】

本発明を用いて、例えば循環機能不全または循環器疾患による血液供給の減少による、組織酸素化の障害を処置してもよい。該対象は、血流の減少を誘発する損傷、疾患または障害、例えば臓器および/または組織への血流が減少または遮断されたことによる障害を有していてもよい。本発明を利用して、組織酸素化を増加させ、循環器疾患を処置してもよい。一例において、該循環器障害は、外傷、圧迫、閉塞、腫瘍/奇形、および/または血管攣縮性の酸素化減少によるものであってもよい。該対象は、組織酸素化の減少またはDVTをもたらすアテローム性硬化症を有していてもよい。該対象は、狭心症などのアンギーナ、急性冠動脈症候群を有するもの、または心筋梗塞、内皮機能不全、もしくは組織（好ましくは皮膚）治癒不全を有するものであってもよい。本発明を用いて、本明細書で参照されるもののいずれかなどの組織の進行中の炎症状態または工程による組織炎症を有する個体を処置してもよい。

40

【0189】

本発明はまた、例えば無重力により誘発された、年齢関連の、もしくはは機能的な骨格筋消耗性の病状、または疾患、外傷もしくは手術により誘起された一過性の可動性低下など、臨床的または亜臨床的な末梢組織低酸素症を伴う病状における酸素輸送および組織酸素化に用いられてもよい。それは、疾患、外傷もしくは手術により誘起された可動性の不可逆的損失、または加齢性サルコペニアに関連する病状であり得る。本発明を用いて、例

50

えば運動、極端な身体的および精神的挑戦の際に、酸素輸送および組織酸素化を増大することにより、身体能力および認知能力を改善してもよい。

【0190】

1つの好ましい例において、特に本発明の組成物を用いて、活性剤を肝臓へ選択的に送達する場合には、該対象は、肝臓障害を有するものであってもよい。肝臓障害の例としては、肝炎、アルコール性肝疾患、脂肪性肝疾患、ウィルソン病、ギルバート症候群、硬変、肝癌、例えば肝細胞癌または胆管癌、原発性胆汁性肝硬変、および肝臓の炎症が挙げられる。そのような実施形態のいずれかにおいて、薬剤が優先的に肝臓へ送達されるということは、病状を処置することを意図するものであってもよい。1つの好ましい例において、該対象は、硬変、特にアルコール性硬変を有し、該活性剤は、その病状を処置する薬物である。病状のいずれかにおいて、意図が肝臓への送達を促進することである場合、本明細書に記載されたSFAを含む組成物が、優先的に用いられてもよい。さらに好ましい例において、用いられる組成物が、肝臓への送達を促進することを意図するものである場合、処置される病状は、特に好ましい例において、コレステロール、LDLおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇、とりわけトリグリセリドレベルの上昇であってもよい。該組成物を使用して、HDL:LDL比を低下させてもよい。さらに好ましい例において、該病状は、炎症状態、とりわけ本明細書で言及された炎症状態のいずれかであってもよい。

10

【0191】

さらに特に好ましい実施形態において、処置される障害は、前立腺障害であってもよく、特にその場合、該組成物は、PUFAまたはMUFAを含むものであり、肝臓への送達を回避することを意図する。好ましい例において、該組成物は、PUFAおよび/またはMUFAと、カロテノイドとを含むものであり、特に該組成物は、PUFAおよびカロテノイドを含むものである。好ましい組成物の例は、特に前立腺の病状を処置または予防するために、ヒマワリ油、リコペンおよびホスファチジルコリンを含むものである。処置され得る前立腺の病状の例としては、前立腺の炎症(前立腺炎)、非癌性の前立腺肥大(良性の前立腺肥大またはBPH)および前立腺癌が挙げられ、それらの病状のいずれかが処置されてもよく、特に好ましい例において、BPHが処置される。つまり本出願はまた、本明細書に記載された組成物、特に本明細書に記載されたPUFAを含むものを投与することを含む、前立腺の病状を処置するための方法を提供し、処置される病状は、前立腺炎、BPHまたは前立腺癌であり、特別には該病状は、BPHである。そのような例での使用のための特に好ましいカロテノイドは、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから選択されるものである。特に好ましい実施形態において、該カロテノイドリコペンが、用いられる。

20

30

【0192】

さらに特に好ましい例において、本発明はまた、本発明の組成物、特にPUFAを含むもの、好ましくはPUFAおよびカロテノイドを含むものを投与することを含む、高血圧を処置するための方法を提供する。そのような例における使用のための特に好ましいカロテノイドは、リコペン、ルテイン、ゼアキサンチン、および/またはアスタキサンチンから選択されるものである。特に好ましい実施形態において、該カロテノイドリコペンが、用いられる。さらに好ましい実施形態において、ルテインと、メソゼアキサンチンと、ゼアキサンチンとの組み合わせが、用いられる。

40

【0193】

本発明の特に好ましい実施形態において、好ましくは該組成物が、肝臓への優先的な送達のためのものである場合、該組成物は、(a)低比重リポタンパク質粒子LDLへのカロテノイドの組み込みを促進して、生物学的利用能を促進すること；(b)低比重リポタンパク質の過酸化の防御を促進すること；(c)高総コレステロールを低下させること；ならびに/または(d)高LDLコレステロールを低下させること；(e)肝臓における酸化傷害反応および/もしくは酸化傷害から生じた代謝的結果を低減すること；ならびに/または(f)肝臓における炎症性酸化傷害反応および/もしくは酸化傷害から生じた代

50

謝的結果を低減すること、の方法に用いられる。さらに好ましい実施形態において、特に該組成物が肝臓への優先的送達のためのものである場合、該組成物は、(a)高トリグリセリドの低下；(b)インスリン感受性の上昇；(c)空腹時グルコースの低下；および/または(d)メタボリックシンドロームの処置または該処置の支援、のための方法における使用のためのものである。

【0194】

さらに好ましい実施形態において、特に該組成物が、肝臓を迂回する送達のためのものである場合、該方法は、肝臓の臓器および組織の外側の末梢における酸化傷害反応を低減するため；肝臓以外の臓器および組織における、ならびにこの低酸素的および代謝的結果に関連する炎症性酸化傷害反応を低減するためのものである。さらに好ましい実施形態において、該活性剤は、カロテノイド、好ましくはリコペンであり、該方法は、臨床的および亜臨床的低酸素症、ならびに酸素の組織飽和不足の改善のため、好ましくは身体能力および精神能力を改善するため、または臨床および亜臨床性組織低酸素症、年齢関連の骨格筋疲労性の病状、サルコペニア、悪質液、心不全、癌、および慢性臓器/組織疲労性の病状もしくは疾患から選択される病状を予防、軽減もしくは処置するためのものである。特に好ましい例において、送達される活性剤は、ルテインおよび/もしくはゼアキサンチン、または神経、脳およびその器官、例えば目の網膜その他の健康に寄与し得る他のカロテノイドである。本発明の組成物、特にEFAを含むものは、一例において、認知の支援を提供するために用いられてもよい。それは、別の例において、視力低下を予防するために用いられてもよい。

10

20

【0195】

本発明は、任意の適切な対象、個体または患者に適用されてもよく、それらは、例えば個々の有機体、脊椎動物、哺乳動物、またはヒトであってもよい。特に好ましい例において、本発明は、ヒトに適用される。しかし本発明は、例えば非ヒト動物、例えばペットおよび市販の動物に適用されてもよく、そのような動物としては、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ブタ、およびヒツジが挙げられる。幾つかの例において、該対象は、高齢であっても、例えば60歳、65歳、70歳、75歳、または80歳を超えていてもよい。該対象は、男性または女性であってもよい。幾つかの例において、該対象は、妊娠している。幾つかの例において、該対象は、18歳未満である。例えば該対象は、16歳未満、14歳未満、10歳未満、または5歳未満であってもよい。一例において、該対象は、3歳未満である。

30

【0196】

一実施形態において、処置される病状は、神経変性状態または神経に影響を及ぼす病状ではない。一実施形態において、該病状は、自己免疫性の病状ではない。一実施形態において、該病状は、神経変性状態、神経に影響を及ぼす病状、および自己免疫性の病状のいずれでもない。

【0197】

1つの好ましい例において、本発明の組成物は、既存の組成物の副作用または望まない特色の低減または予防を支援してもよい。例えばEFA、特にオメガ3を含む本発明の組成物は、LDLの増加、下痢、逆流、魚臭または吐気の回避を支援してもよい。1つの好ましい例において、EFA、特にオメガ3の低下が必要とされるため、本発明の組成物は、魚臭を有さなくても、または魚臭の低下を有していてもよい。本発明の組成物は、オメガ3油の類似の量を含む魚油の簡単な投与に比較して吐気を誘発する可能性が低くなり得る。

40

【0198】

本発明の1つの特に好ましい例において、本発明の組成物は、より高い量/比率の摂取されたDHA/EPAおよび/または他の薬剤を末梢組織、中でも脳、網膜を含む目、筋肉、皮膚、ならびに他の臓器および組織へ送達させてもよい。特に本発明の組成物が、EFA、特別にはEFAを含む場合には、本発明の組成物が、参照、対象生成物に比較して、薬剤の血中生物学的利用能レベルを増大させてもよい。

50

## 【 0 1 9 9 】

本発明の特別に好ましい実施形態において、1種または複数のEFAおよび1種または複数のカロテノイドを含む本発明の組成物は、血清脂質レベルを低下させるのに用いられてもよい。特に好ましい実施形態において、そのような組成物は、本明細書に記載されたSFA、SCFA、および/またはMCFA、特にSFAを含むものであってもよい。とりわけ該組成物は、本明細書に記載されたDHAを含むものであろう。好ましい例において、該組成物は、カカオ脂を含むであろう。

## 【 0 2 0 0 】

本発明の様々なさらなる態様および実施形態は、本開示を考慮すれば、当業者に明白となろう。他に断りがなければ、先に提示された特色の説明および定義は、本発明の任意の特別な態様または実施形態を限定するものではなく、記載された全ての態様および実施形態に等しく適用される。本明細書で言及された全ての文書は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。本出願の実施例に記載された特定の組成物もまた、本発明の組成物として提供される。

10

## 【 0 2 0 1 】

本発明のさらなる番号付けされた実施形態

以下のものは、本発明のさらなる番号付けされた好ましい実施形態を表す：

1. (a) 1種または複数の必須脂肪酸(EFA)と、(b)少なくとも0.001重量%の量の1種または複数のカロテノイドと、(c)少なくとも10重量%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む、組成物。

20

2. (a) 少なくとも10重量%のEFAと、(b)少なくとも0.001重量%のカロテノイドと、少なくとも10重量%の飽和脂肪酸(SFA)および/または短鎖脂肪酸(SCFA)および/または中鎖脂肪酸(MCFA)と、を含む、(1)の組成物。

3. 該1種または複数のカロテンが(a)カロテン(複数可)または(b)キサントフィル(複数可)である、(1)または(2)の組成物。

4. (i) EFAとしての少なくとも10%のDHA、少なくとも0.005%のカロテノイドおよび少なくとも10%のSFA；

(ii) EFAとしての少なくとも25%のDHA、少なくとも0.01%のカロテノイドおよび少なくとも10%のSFA；または

30

(iii) EFAとしての少なくとも50%のDHA、少なくとも0.01%のカロテノイドおよび少なくとも10%のSFA、

である、(1)~(3)のいずれか1つの組成物。

5. (i) カロテノイドリコペンを含むか、または

(ii) ルテインとゼアキサントンの一方または両方を含む、

(1)~(5)のいずれか1つの組成物。

6. カカオ脂を含み、該カカオ脂が、好ましくはSFA、SCFAおよび/またはMCFA、特にSFAの供給源である、(1)~(5)のいずれか1つの組成物。

7. (a) 総量で50~1000mgの1種または複数の必須脂肪酸と、

(b) 総量で1~25mgの1種または複数のカロテノイドと、

(c) 50~500mgの量のカカオ脂と、

40

を含む、(1)~(6)のいずれか1つの組成物。

8. (a) 125~550mgのDHA、3~20mgのカロテノイド、および20~600mgのカカオ脂；

(b) 200~500mgのDHA、5~15mgのカロテノイド、および40~500mgのカカオ脂；

(c) 約250mgのDHA、約7mgのカロテノイド、および約80~100mgのカカオ脂；

(d) 約500mgのDHA、約14mgのカロテノイド、および約160~200mgのカカオ脂；ならびに/または

50

( e ) ( a ) ~ ( d ) ののいずれかの複数を含む組成物、  
を含む、( 1 ) ~ ( 7 ) のいずれか 1 つの組成物。

9 . 1 種または複数の E F A と、1 種または複数のカロテノイドと、カカオ脂と、を含み、それら 3 つの比が、

( a ) 1 部の E F A : 0 . 0 0 2 ~ 0 . 1 部のカロテノイド : 0 . 2 ~ 2 部のカカオ脂 ;

( b ) 1 部の E F A : 0 . 0 1 0 ~ 0 . 0 5 0 部のカロテノイド : 0 . 2 5 ~ 0 . 5 0 部のカカオ脂 ;

( c ) 1 部の E F A : 0 . 0 2 0 ~ 0 . 0 4 0 部のカロテノイド : 0 . 2 5 ~ 0 . 4 0 部のカカオ脂 ;

( d ) 1 部の E F A : 0 . 0 2 5 ~ 0 . 0 3 0 部のカロテノイド : 0 . 2 5 ~ 0 . 3 5 部のカカオ脂 ;

( d ) 該 E F A が D H A である、( a ) ~ ( d ) のいずれか ;

( e ) 該カロテノイドがリコペンである、( a ) ~ ( d ) のいずれか ; または

( f ) 該 E F A が D H A であり、該カロテンがリコペンである、( a ) ~ ( d ) のいずれか、

である、( 1 ) ~ ( 8 ) のいずれか 1 つの組成物。

1 0 . 1 種もしくは複数の必須脂肪酸 ( E F A ) の生物学的利用能および / もしくは活性を上昇させる方法における、または肝臓への、もしくは肝臓を介した E F A の送達を容易にすることにおける使用のための組成物であって、経口投与され、

( a ) 1 種または複数の必須脂肪酸 ( E F A ) と ;

( b ) 少なくとも 0 . 0 0 1 重量 % の量のカロテンと ;

( c ) 少なくとも 1 0 % の飽和脂肪酸 ( S F A ) および / または短鎖脂肪酸 ( S C F A ) および / または中鎖脂肪酸 ( M C F A ) と、  
を含む、組成物。

1 1 . 少なくとも 1 0 重量 % の量の 1 種または複数の飽和脂肪酸 ( S F A ) を含む、( 1 0 ) の組成物。

1 2 . ( i ) E F A としての D H A と ;

( i i ) 好ましくはリコペンである、カロテンと ;

( i i i ) S F A の供給源としてのカカオ脂と、

を含む、( 1 0 ) または ( 1 1 ) の組成物。

1 3 . D H A 、リコペンおよびカカオ脂を含む、( 1 0 ) ~ ( 1 2 ) のいずれか 1 つの組成物。

1 4 . ( a ) 5 0 ~ 1 0 0 0 m g の総量の 1 種または複数の必須脂肪酸と ;

( b ) 1 ~ 2 5 m g の総量の 1 種または複数のカロテンと ;

( c ) 5 0 ~ 5 0 0 m g の量のカカオ脂と、

を含む、( 1 0 ) ~ ( 1 3 ) のいずれか 1 つの組成物。

1 5 . ( a ) 1 2 5 ~ 5 5 0 m g の D H A 、 3 ~ 2 0 m g のカロテン、および 2 0 ~ 6 0 0 m g のカカオ脂 ;

( b ) 2 0 0 ~ 5 0 0 m g の D H A 、 5 ~ 1 5 m g のカロテン、および 4 0 ~ 5 0 0 m g のカカオ脂 ;

( c ) 約 2 5 0 m g の D H A 、 約 7 m g のカロテン、および約 8 0 ~ 1 0 0 m g のカカオ脂 ;

( d ) 約 5 0 0 m g の D H A 、 約 1 4 m g のカロテン、および約 1 6 0 ~ 2 0 0 m g のカカオ脂 ;

( e ) ( a ) ~ ( d ) のいずれかの複数を含む組成物 ;

( f ) 該カロテノイドがリコペンである、( a ) ~ ( f ) のいずれか、

を含む、( 1 0 ) ~ ( 1 4 ) のいずれか 1 つの組成物。

1 6 . 1 種または複数の E F A と、1 種または複数のカロテンと、カカオ脂と、を含み、その 3 つの比が、

10

20

30

40

50

- ( a ) 1 部 の E F A : 0 . 0 0 2 ~ 0 . 1 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 ~ 2 部 の カ カ オ 脂 ;  
 ( b ) 1 部 の E F A : 0 . 0 1 0 ~ 0 . 0 5 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 5 0 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 ( c ) 1 部 の E F A : 0 . 0 2 0 ~ 0 . 0 4 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 4 0 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 ( d ) 1 部 の E F A : 0 . 0 2 5 ~ 0 . 0 3 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 3 5 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 ( d ) 該 E F A が D H A である、( a ) ~ ( d ) のいずれか ;  
 ( e ) 該 カ ロ テ ン が リ コ ペ ン である、( a ) ~ ( d ) のいずれか ; または  
 ( f ) 該 E F A が D H A であり、該 カ ロ テ ン が リ コ ペ ン である、( a ) ~ ( d ) のい  
 づ  
 れ  
 か、  
 1 0  
 である、( 1 0 ) ~ ( 1 5 ) のいずれか 1 つの組成物。  
 1 7 . ( d ) 1 種 または 複 数 の 必 須 脂 肪 酸 ( E F A ) と ;  
 ( e ) 少 なく とも 0 . 0 0 1 重 量 % の 量 の 1 種 または 複 数 の キ サ ン ト フ ィ ル と ;  
 ( f ) 少 なく とも 1 0 重 量 % の 量 の 1 種 または 複 数 の 飽 和 脂 肪 酸 ( S F A ) と、  
 を 含 む、経 口 投 与 後 に 肝 臓 を 迂 回 す る 方 法 に お け る 使 用 の た め の 組 成 物。  
 1 8 . 少 なく とも 1 0 重 量 % の 量 の 1 種 または 複 数 の 飽 和 脂 肪 酸 ( S F A ) を 含 む、( 1  
 7 ) の 組 成 物。  
 1 9 . ( i ) E F A と し て の D H A と ;  
 ( i i ) キ サ ン ト フ ィ ル と し て の ル テ イ ン、ゼ ア キ サ ン チ ン、ま た は そ の 両 方 の 組 み 合  
 わ せ と ;  
 ( i i i ) S F A の 供 給 源 と し て の カ カ オ 脂 と、  
 を 含 む、( 1 8 ) の 組 成 物。  
 2 0 . D H A と、カ カ オ 脂 と、ル テ イ ン お よ び ゼ ア キ サ ン チ ン の 一 方 ま た は 両 方 と、を 含  
 む、( 1 9 ) の 組 成 物。  
 2 1 . ( a ) 5 0 ~ 1 0 0 0 m g の 総 量 の 1 種 または 複 数 の 必 須 脂 肪 酸 と ;  
 ( b ) 1 ~ 2 5 m g の 総 量 の 1 種 または 複 数 の キ サ ン ト フ ィ ル と ;  
 ( c ) 5 0 ~ 5 0 0 m g の 量 の カ カ オ 脂 と、  
 を 含 む、( 1 7 ) ~ ( 2 0 ) の い づ れ か 1 つ の 組 成 物。  
 2 2 . ( a ) 1 2 5 ~ 5 5 0 m g の D H A、3 ~ 2 0 m g の キ サ ン ト フ ィ ル、お よ び 2 0  
 ~ 6 0 0 m g の カ カ オ 脂 ;  
 ( b ) 2 0 0 ~ 5 0 0 m g の D H A、5 ~ 1 5 m g の キ サ ン ト フ ィ ル、お よ び 4 0 ~ 5  
 0 0 m g の カ カ オ 脂 ;  
 ( c ) 約 2 5 0 m g の D H A、約 7 m g の キ サ ン ト フ ィ ル、お よ び 約 8 0 ~ 1 0 0 m g  
 の カ カ オ 脂 ;  
 ( d ) 約 5 0 0 m g の D H A、約 1 4 m g の キ サ ン ト フ ィ ル、お よ び 約 1 6 0 ~ 2 0 0  
 m g の カ カ オ 脂 ;  
 ( e ) ( a ) ~ ( d ) の い づ れ か の 複 数 を 含 む 組 成 物 ; ま た は  
 ( f ) 該 キ サ ン ト フ ィ ル が ル テ イ ン、ゼ ア キ サ ン チ ン も し く は そ の 両 方 である、( a )  
 ~ ( f ) の い づ れ か、  
 4 0  
 を 含 む、い づ れ か 1 つ の ( 1 7 ) ~ ( 2 1 ) の 組 成 物。  
 2 3 . 1 種 または 複 数 の E F A と、1 種 または 複 数 の カ ロ テ ン と、カ カ オ 脂 と、を 含 み、  
 そ の 3 つ の 比 が、  
 ( a ) 1 部 の E F A ; 0 . 0 0 2 ~ 0 . 1 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 ~ 2 部 の カ カ オ 脂 ;  
 ( b ) 1 部 の E F A ; 0 . 0 1 0 ~ 0 . 0 5 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 5 0 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 ( c ) 1 部 の E F A ; 0 . 0 2 0 ~ 0 . 0 4 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 4 0 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 ( d ) 1 部 の E F A ; 0 . 0 2 5 ~ 0 . 0 3 0 部 の カ ロ テ ン : 0 . 2 5 ~ 0 . 3 5 部 の  
 カ カ オ 脂 ;  
 5 0

(d) 該 E F A が D H A である、(a) ~ (d) のいずれか；  
 (e) 該カロテンがリコペンである、(a) ~ (d) のいずれか；または  
 (f) 該 E F A が D H A であり、該カロテンがリコペンである、(a) ~ (d) のいずれか、  
 である(17) ~ (22) のいずれか1つの組成物。

24. (a) 約 250 mg の D H A、約 7 mg のルテイン、約 1.4 mg のゼアキサントリン、および約 90 ~ 100 mg のカカオ脂；

(b) 約 125 ~ 500 mg の D H A、約 3.5 ~ 14 mg のルテイン、約 0.7 ~ 2.8 mg のゼアキサントリン、および約 50 ~ 400 mg のカカオ脂；または

(c) D H A : ルテイン : カカオ脂の比が1部の D H A : 0.002 ~ 0.1部のルテイン(またはキサントフィル) : 0.0005 ~ 0.01カロテン : 0.2 ~ 2部のカカオ脂であること、

を含む、(23) の組成物。

25. (a) 1種または複数の必須脂肪酸(E F A)と、

(b) 少なくとも0.001重量%の量のカロテンと、

(c) 少なくとも10重量%の飽和脂肪酸(S F A)および/または短鎖脂肪酸(S C F A)および/または中鎖脂肪酸(M C F A)と、

(d) 1種のスタチンまたは複数のスタチンと、

を含む組成物を、必要とする対象へ投与することを含む、スタチンを肝臓へ送達する方法における使用のための組成物。

26. 該組成物が(10) ~ (16) の任意の1つで提示された構成因子、およびスタチンを含む、(25) の方法。

#### 【0202】

本発明のさらなる番号付けされた実施形態は、以下のものを含む：

1. 水不溶性の1種の薬剤、または複数の薬剤を標的化する方法における使用のための組成物であって：

(a) 該方法が、肝臓へ、または肝臓を介して1種の薬剤または複数の薬剤を標的化するためのものであり、該組成物が、(i) 少なくとも10%の飽和脂肪酸(S F A)および/または短鎖脂肪酸(S C F A)および/または中鎖脂肪酸(M C F A)と、(ii) 該水不溶性の1種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含むか、あるいは

(b) 該方法が、該薬剤または薬剤(複数可)が肝臓を迂回するように、該薬剤または薬剤(複数可)を標的化するためのものであり、該組成物が、(i) 少なくとも10%の一価不飽和脂肪酸(M U F A)、多価不飽和酸(P U F A)および/または長鎖脂肪酸(L C F A)と、(ii) 該水不溶性の1種の薬剤もしくは複数の薬剤と、を含む、組成物。

2. 該方法が、該水不溶性の1種の薬剤または複数の薬剤の生物学的利用能および/または活性の上昇をもたらす、(1) の方法における使用のための組成物。

3. 該1種の薬剤または複数の薬剤が、疎水性、親油性および/または両親媒性である、請求項(1)または(2)の方法における使用のための組成物。

4. 該1種の薬剤または複数の薬剤が、健康支持薬(複数可)、健康増進剤(複数可)、栄養剤(複数可)、栄養剤(複数可)である薬剤、予防薬(複数可)および治療薬(複数可)から選択される、前記請求項のいずれか1項における使用のための組成物。

5. (a) 界面活性剤、例えば類似の構造機能的性質を有するホスファチジルコリンおよび/もしくは他のリン脂質；ならびに/または

(b) 1種より多くの薬剤、

を含む、(1) ~ (4) のいずれか1つの方法における使用のための組成物。

6. 該方法が、肝臓へ、または肝臓を介して該1種の薬剤または複数の薬剤を標的化するためのものである、(1) ~ (5) のいずれか1つの方法における使用のための組成物。

7. (a) 該飽和脂肪酸が、C<sub>12</sub> ~ C<sub>18</sub> 脂肪酸である；

(b) 該飽和脂肪酸が、C<sub>4</sub> ~ C<sub>16</sub> 短鎖もしくは中鎖脂肪酸である；

10

20

30

40

50

(c) 該組成物が、30%以上のSFA、SCFAおよび/もしくはMCF Aを含む；  
そして/または

(d) 該組成物が、50%以上のSFA、SCFAおよび/もしくはMCF Aを含む、  
(6)の方法における使用のための組成物。

8. 必須脂肪酸、ポリフェノール、カロテノイド、およびビタミンから選択される薬剤を含む、(6)または(7)の方法における使用のための組成物。

9. (a) 好ましくは抗酸化剤および/もしくはシャペロンも存在する、オメガ3 DHA、もしくはEPA、もしくは他のEFA、多価不飽和分子およびそれらの組み合わせ；

(b) ビタミン、例えばビタミンD<sub>1-2-3</sub>、もしくはB<sub>12</sub>；

(c) カロテン、例えばリコペン；

(d) キサントフィル、例えばルテイン、もしくはメソゼアキサンチン、もしくはゼアキサンチン、もしくはアスタキサンチン；

(e) (c)および(d)の組み合わせ；

(f) レスベラトロール、アントシアニン、アントシアニジンおよびカテキンのうちの少なくとも1つ；

(g) タンパク質、ペプチド、およびアミノ酸、例えばルセイン(luceine)、アルギニンのうちの少なくとも1つ；

(h) 核酸；

(i) 多糖；

(j) 補酵素；

(k) 天然もしくは合成分子；ならびに/または

(l) 医薬品もしくは栄養補助品、好ましくは肝臓により必要とされるもの、もしくは肝臓において活性化されるもの、

を有する自己組織化されたカロテノイド構成要素を含む、(6)~(8)のいずれか1つ  
の方法における使用のための組成物。

10. 該薬剤が、好ましくはリコペン、ルテイン、メソゼアキサンチン、ゼアキサンチン、  
および/またはアスタキサンチンから選択される、カロテノイドである、(6)~(9)  
のいずれか1つにおける使用のための組成物。

11. 該方法が、

(a) 低比重リポタンパク質粒子LDLへのカロテノイドの組み込みを促進して、その  
生物学的利用能を促進するため；

(b) 肝臓により生成されたりポタンパク質を組み込まれた、もしくは会合された他の  
疎水性もしくは両親媒性分子、例えばレスベラトロールを促進して、それらの生物学的利  
用能、循環における濃度、ならびに他の臓器および組織への送達レベルを増大するため；

(c) 肝臓により代謝活性化された他の疎水性もしくは両親媒性分子、例えばカテキン  
を促進して、肝臓の通過後に、それらの生物学的利用能、循環における濃度、ならびに他  
の臓器および組織への送達レベルを増大するため；

(d) 低比重リポタンパク質の過酸化の防御を促進するため；

(e) 高総コレステロールを低下させるため；

(f) 高LDLコレステロールを低下させるため；

(g) LDL:HDL比を低下させるため；

(h) 肝臓における酸化傷害反応および/もしくは酸化傷害により生じた代謝的結果を  
低減するため；

(i) 肝臓における炎症性酸化傷害反応および/もしくは酸化傷害により生じた代謝的  
結果を低減するため；

(j) オメガ3および他のEFAの生物学的利用能を改善するため；

(k) オメガ3の副作用、例えばLDLの上昇、下痢もしくは吐気を中和するため；そ  
して/または

(l) 服薬順守を改善し得るように、オメガ3および他のEFAの代謝および/もしくは  
は治療有効用量を低下させるため、

10

20

30

40

50

のものである、(6) ~ (10) のいずれか 1 項の方法における使用のための組成物。

12. 該方法が、

- (a) 高トリグリセリドの低下のため；
- (b) インスリン感受性を上昇させるため；
- (c) 空腹時グルコースの低下のため；そして / または
- (d) メタボリックシンドロームを処置するため、もしくは処置を支援するため、

である、(6) ~ (11) のいずれか 1 つの方法における使用のための組成物。

13. 該方法が、該 1 種の治療薬または複数の治療薬が肝臓を迂回するように該 1 種の薬治療薬または複数の治療薬を標的化させるためのものである、(1) ~ (12) のいずれか 1 つの方法における使用のための組成物。

- 14. (a) 該飽和脂肪酸が、 $C_{19}$  以上の長さの脂肪酸である長鎖脂肪酸である；
- (b) 該組成物が、30% 以上の M U F A、P U F A および / もしくは L C F A を含む；そして / または
- (c) 該組成物が、50% 以上の M U F A、P U F A および / もしくは L C F A を含む

、(13) の方法における使用のための組成物。

15. 該送達が、肝臓を迂回するカイロミクロン粒子を介する、(13) または (14) の方法における使用のための組成物。

16. 該方法が、

- (a) 末梢臓器および組織における酸化傷害反応を低下させるため；
- (b) 肝臓以外、ならびに低酸素症および代謝的結果に関連する組織以外の臓器における炎症性酸化傷害反応の低下のため；

のものである、(13) ~ (15) のいずれか 1 つの方法における使用のための組成物。

17. 該活性剤が、カロテノイド、好ましくはリコペンであり、該方法が、臨床的および亜臨床的低酸素症、ならびに酸素の組織飽和不足の改善のため、好ましくは身体能力および精神能力を改善するため、または臨床および亜臨床性組織低酸素症、年齢関連の骨格筋疲労性の病状、サルコペニア、悪質液、心不全、癌、および慢性臓器 / 組織疲労性の病状もしくは疾患から選択される病状を予防、軽減もしくは処置するためのものである、(13) ~ (16) のいずれか 1 つの方法における使用のための組成物。

18. (a) 該薬剤が、ルテインおよび / もしくはゼアキサンチン、または神経細胞、脳および網膜などの他の臓器、その他の健康に寄与し得る他のカロテノイドである；

(b) 該薬剤が、レスベラトロール、アントシアニン、アントシアニジン、またはカテキンから選択される；

(c) 該薬剤が、タンパク質またはペプチドまたはアミノ酸、例えばロイシンまたはアルギニンから選択される；

(d) 該薬剤が、核酸、多糖、天然または合成分子から選択される；

(e) 該薬剤が、医薬品または栄養補助品から選択される、

(13) ~ (17) のいずれか 1 つの方法における使用のための組成物。

19. 1 種のオメガ 3 脂肪酸または複数の該脂肪酸と、少なくとも 10% の飽和脂肪酸 (S F A) および / または短鎖脂肪酸 (S C F A) および / または中鎖脂肪酸 (M C F A) と、を含む、組成物。

【0203】

さらに好ましい実施形態は、1 種の薬剤または複数の薬剤を肝臓へ、または肝臓を介して標的化させる方法における使用のための組成物であって、該方法において経口投与され、(a) 少なくとも 0.001%、好ましくは 1%、少なくとも 3% のカロテノイド、および 15%、好ましくは少なくとも 20%、より好ましくは少なくとも 25% の飽和脂肪酸 (S F A) と；(b) 送達される 1 種の E F A または複数の E F A と、を含む、組成物を包含する。

【0204】

別の好ましい例において、本発明の組成物において、(a) 該飽和脂肪酸が、 $C_{12}$  ~

10

20

30

40

50

C<sub>18</sub> 脂肪酸である；(b) 該飽和脂肪酸が、C<sub>4</sub> ~ C<sub>16</sub> 短鎖もしくは中鎖脂肪酸である；(c) 該組成物が、30%以上のSFAを含む、そして/または(d) 該組成物が、50%以上のSFAを含む、請求項1または2の方法における使用のための組成物。

【0205】

実施例

実施例1 カロテノイドリコペンと、SFAの例としてのカカオ脂と、を含むカプセルの調製

以下に、リコペンと、SFA(飽和脂肪酸)が豊富な構成因子の例としてのカカオ脂と、を含む配合物を調製する、本発明の組成物を作製するためのアプローチの例を提供している。とりわけ、以下の材料および機器を用いて、リコペンを含有するカプセルを調製した。

【0206】

材料：機器：

Lycored	Lyc-O-Mato	15%	温度制御式インキュベータ
Lipoid	P20	ホスファチジルコリン20%	実験用天秤
カカオ脂			高速ハンドブレンダー
サイズ00	ゼラチンカプセル		ピペッターおよびチップ
ビーフゼラチン			カプセルラック
			カプセルシール機

【0207】

カプセルが、盲検の一部として用いられる場合、カプセルの内容物の外観で被験カプセルがプラセボと異なることが分からないように、赤色のサイズ00ゼラチンカプセルを用いてカプセルを調製することができる。4~8での貯蔵から取り出した後、Lycored Lyc-O-Mato 15%を50に加熱して、徹底して混合する。作製された各カプセルは、7mgのリコペン(Lycopene Lycopene)および10mgのホスファチジルコリンを含む。カプセル300個分の配合物を、以下の通り計測する。

【0208】

1カプセル		カプセル300個分
47mg	Lyc-O-Mato 15%	14.1g
50mg	Lipoid P20	15.0g
650mg	ホスファチジルコリン20%	
	カカオ脂	195.0g

【0209】

カカオ脂を混合ボールに分配して、40のインキュベータに入れ、カカオ脂を溶融する。カカオ脂が依然として溶融されている間に、Lycored Lyc-O-Mato 15%およびLipoid P20 ホスファチジルコリン20%を添加する。混合物を、高速ハンドブレンダーを用いて徹底してブレンドし、混合物の温度を30~40に維持して、分配される間に確実に液体状態を保つようにする。微量天秤を用いて、ブレンドされた混合物の747mg量を分配するように、ピペットを設定する。サイズ00カプセルをカプセルラックに入れる。カプセルに分配する際、塊状混合物をシリコンスパチュラで攪拌して、分配工程の際に混合物の均一性を確保する。混合物747mgを各サイズ00カプセルに分配する。その後、キャップを垂直位置のカプセルに置いて、カプセルをカプセルラック内で垂直位置に維持する。その後、カプセル内の混合物を、25の周囲温度に設定しなければならない。

【0210】

その後、70のビーフゼラチン6g/蒸留水40mlの混合物を調製して、完全に溶解する。ゼラチン混合物を水浴中で60に維持し、ゼラチンを液体状態に維持する。200μlピペットチップを用いて、液体ゼラチンの薄膜シールを各カプセルに塗布する。その後、ゼラチンシールを周囲温度で乾燥させて、ブレンドされた混合物のいずれの漏出も密封予防する。その後、カプセルシール機で、加熱シールホイールによりカプセルをブリ

10

20

30

40

50

スターパックに密封し、カプセル30個の箱に包装して、使用準備済みのラベルを付す。

【0211】

SFA含有配合物の例としてカカオ脂含有配合物を用いた次の実施例に記載された実験を、この実施例に記載されたプロトコルにより実施した。

【0212】

実施例2 カロテノイドリコペンと、PUFAの例としてのヒマワリ油と、を含むカプセルの調製

以下に、リコペンと、PUFA(多価不飽和脂肪酸)が豊富な構成因子の例としてのヒマワリ油と、を含む配合物を調製する、本発明の組成物を作製するためのアプローチの例を提供している。とりわけ、以下の材料および機器を用いて、リコペンを含有するカプセルを調製することができる。

【0213】

材料：

Lycored Lyc-O-Mato 15%  
Lipoid P20 ホスファチジルコリン20%  
ヒマワリ油  
サイズ00 ゼラチンカプセル  
ビーフゼラチン

機器：

温度制御式インキュベータ  
実験用天秤  
高速ハンドブレンダー  
ピペッターおよびチップ  
カプセルラック  
カプセルシール機

【0214】

カプセルが、盲検の一部として用いられる場合、カプセルの内容物の外観で被験カプセルがプラセボと異なることが分からないように、赤色のサイズ00ゼラチンカプセルを用いてカプセルを調製することができる。4~8での貯蔵から取り出した後、Lycored Lyc-O-Mato 15%を50に加温して、徹底して混合する。作製された各カプセルは、7mgのリコペン(Lycopene Lycopene)および10mgのホスファチジルコリンを含む。カプセル300個分の配合物を、以下の通り計測する。

【0215】

1カプセル		カプセル300個分
47mg	Lyc-O-Mato 15%	14.1g
50mg	Lipoid P20 ホスファチジルコリン20%	15.0g
650mg	ヒマワリ油	195.0g

【0216】

ヒマワリ油を混合ボールで混合した後、Lycored Lyc-O-Mato 15%およびLipoid P20 ホスファチジルコリン20%と混合する。混合物を、高速ハンドブレンダーを用いて徹底してブレンドする。微量天秤を用いて、ブレンドされた混合物の747mg量を分配するように、ピペットを設定する。サイズ00カプセルをカプセルラックに入れる。カプセルに分配する際、塊状混合物をシリコンスパチュラで攪拌して、分配工程の際に混合物の均一性を確保する。混合物747mgのサイズ00カプセルに分配する。その後、キャップを垂直位置のカプセルに置いて、カプセルをカプセルラック内で垂直位置に維持する。

【0217】

その後、70のビーフゼラチン6g/蒸留水40mlの混合物を調製して、完全に溶解する。ゼラチン混合物を水浴中で60に維持し、ゼラチンを液体状態に維持する。200μlピペットチップを用いて、液体ゼラチンの薄膜シールを各カプセルに塗布する。その後、ゼラチンシールを周囲温度で乾燥させて、ブレンドされた混合物のいずれの漏出も密封予防する。その後、カプセルシール機での加熱シールホイールにより、カプセルをプリストアパックに密封し、カプセル30個の箱に包装して、使用準備済みのラベルを付す。

【0218】

10

20

30

40

50

リコペンと、M U F A（一価飽和脂肪酸）が豊富な構成因子の例としてのオリーブ油と、を含むカプセルを作製するために、同様のプロトコルを用いるが、先のプロトコルの唯一の変更として、ヒマワリ油をオリーブ油と置き換える。

#### 【0219】

ヒマワリ油およびオリーブ油含有組成物を用いた次の実施例における実験は全て、この実施例に記載された通り作製されたカプセルを用いて実施した。

#### 【0220】

実施例3 カロテノイドのS F A、M U F AおよびP U F A介在性送達の試験、ならびに肝臓への送達を容易にする方法としてのS F Aの同定

#### 3.1 緒言

リコペンは、カロテン化合物群に属する分子であり、酸素不含カロテノイドであり、本試験のモデルカロテノイドとして選択された。リコペンは、最も強力な抗酸化剤の1種である。その高い疎水性により、リコペンは、脂質または膜細胞構造内で最も効果的になり得る。それらの同様の疎水性により、リコペンは、既存の脂質構造に直接侵入することができず、構造が組織化される時に組み込まれる。

#### 【0221】

低比重リポタンパク質L D Lは、循環内のコレステロールの主な担体である。高L D Lコレステロールは、アテローム性硬化症発症における主な危険因子の1つと見なされる。しかし未修飾のL D L自体は、正常な代謝産物であり、有害でも病原性でもない。同時に、L D Lの修飾形態、とりわけ酸化形態は、非高レベルであっても、強い損傷性および病原性の分子である。L D Lは、空腹時血漿/血清中のトリグリセリドの主な担体でもある。高レベルの脂質は、メタボリックシンドロームの主な兆候の1つであり、アテローム性硬化症のみならず2型糖尿病の発症についても危険因子である。体内のL D Lの90%は、肝臓で産生される。L D Lは、循環内のリコペンの主な担体の1つでもある。

#### 【0222】

リコペンおよび他のカロテノイドの送達手段を提供するために、主に飽和脂肪酸（S F A）に、とりわけカカオ脂などのS F Aを含むトリグリセリドに包埋されたリコペンを含む配合物を、作製した。リコペンおよびS F Aのそのような配合物が、門脈、つまり肝臓を介した送達の改善を示すことが、見出された。とりわけ、20%以上のS F Aを含む配合物が、それらに包埋された分子の、優先的な門脈系、その後、肝臓への誘導を容易にするのに特に効果的であることが見出された。この例として、リコペンの配合物を、ヒマワリ油などの主に多価不飽和脂肪酸（P U F A）およびオリーブ油などの一価不飽和脂肪酸（M U F A）で作製した。S F A、M F AおよびP U F Aが、リコペンを異なった形で標的化すること、ならびにどれを用いるかを選択することにより、そのような「知的な送達」を介して分子を選択的に標的化し得ることを見出した。得られた結果を、以下に表す。

#### 【0223】

#### 3.2 血清リコペン濃度

血清リコペン濃度に及ぼす、リコペン含有のS F A、M F AおよびP U F A配合物の影響について、比較を実施した。先に示された通り、カカオ脂をS F Aのモデルとして用い；オリーブ油をM U F Aのモデルとして用い；ヒマワリ油をP U F Aのモデルとして用いた。以下の表1は、カカオ脂（S F A）リコペン配合物が、ヒマワリ油（P U F A）リコペン配合物の $200 \pm 21 \text{ ng/ml}$ およびオリーブ油（M U F A）リコペン配合物の $100 \pm 14 \text{ ng/ml}$ に比較して、血清リポタンパク質中のリコペン濃度の最大増加 $380 \pm 39 \text{ ng/ml}$ を与えたことを示している。S F A配合物とP U F Aの影響の差についてのp値は、 $p < 0.01$ であり、S F A配合物とM U F A配合物の間では、 $p < 0.001$ であった。リコペンの血清濃度は、門脈および肝臓を介した送達の尺度であるため、得られた結果から、S F AがM U F AおよびP U F A配合物に比較して、その経路を介して送達の改善を提供することが示される。

## 【表 2】

表 1 異なる脂肪酸の配合物を補充した後の血清リコペン濃度の変動 — 4 週間試験

生成物	n	血清リコペン濃度 (ng/ml)		
		0 週間	2 週間	4 週間
リコペン SFA	8	460 ± 50	620 ± 64 Δ = 160	840 ± 86 Δ = 380
リコペン MUFA	8	310 ± 34	480 ± 61 Δ = 170	420 ± 53 Δ = 110
リコペン PUFA	8	300 ± 41	390 ± 49 Δ = 90	500 ± 52 Δ = 200

\*リコペン — 1 カプセル中に 7 mg の日用量

10

## 【0224】

## 3.3 リポタンパク質を介した酸化防御

次に、門脈および肝臓を介した血清への選択的送達を試験するさらなる方法として、リコペンの強い抗酸化活性を前提として、酸化に及ぼす該配合物の影響を測定した。以下の表 2 は、カカオ脂 (SFA) リコペン配合物が、補充の 2 週間目に  $51 \pm 5.2 \mu\text{M}$  という、血清リポタンパク質中の最速および最深の IOD (炎症性酸化傷害) 阻害を与えたが、オリーブ油 MUFA 配合物は、 $30 \pm 3.1$  というより低い阻害を与え、ヒマワリ油 PUFA 配合物は、 $1 \pm 2.2 \mu\text{M}$  の阻害しか示さなかった。試験終了までの配合物の IOD の最終レベルは、SFA がベースラインの 45%、MUFA が 57%、PUFA が 51% であった。それゆえ SFA 配合物はまた、血清への良好な送達を促進すること、つまりより大きな抗炎症効果を促進することに関して、MUFA および PUFA 配合物より優れていた。

20

## 【表 3】

表 2. 異なる脂肪酸を配合されたリコペンの補充後の志願者の血清における炎症性酸化傷害のレベルの変動 — 4 週間試験

生成物	n	MDA 中の血清 IOD ( $\mu\text{M}$ )		
		0 週間	2 週間	4 週間
リコペン SFA	8	121 ± 11	70 ± 8 (45%) Δ = - 51 p < 0.05	54 ± 6 (45%) Δ = - 67 p < 0.01
リコペン MUFA	8	114 ± 10	84 ± (74%) Δ = - 30 p < 0.05	65 ± 7 (57%) Δ = - 49 p < 0.01
リコペン PUFA	8	132 ± 12	131 ± (99%) Δ = - 1 p > 0.05	67 ± 7 (51%) Δ = - 65 p < 0.01

\*リコペン — 1 カプセル中に 7 mg の日用量

30

## 【0225】

## 3.4 コレステロールおよびトリグリセリドの低下

肝臓を中心とした脂質代謝に及ぼす異なるリコペン配合物の影響も試験し、結果を以下の表 3 に表す。これらの配合物の幾つかによるコレステロールとトリグリセリドの両方の有意な低下が、認められた。SFA リコペン配合物についての総コレステロール低下は、 $26 \pm 2.9 \text{ mg/dL}$  であり、PUFA 配合物での低下は、前の生成物で認められたものの 65% に過ぎず、具体的には  $17 \pm 2.0 \text{ mg/dL}$  の低下であり、MUFA で認められた低下は、ほぼ 5 倍低い値、具体的には  $5 \pm 1.4 \text{ mg/dL}$  の低下であった。

40

## 【表 4】

表 3. 異なる脂肪酸を配合されたリコペンの補充後の志願者の血清における総コレステロールおよびトリグリセリド濃度の変動 — 4 週間試験

生成物	n	総コレステロール, mg/dL			トリグリセリド, mg/dL		
		0 週間	2 週間	4 週間	0 週間	2 週間	4 週間
リコペン SFA	8	293±23	274±21 (94%) Δ = - 19 p < 0.05	267±21 (91%) Δ = - 26 p < 0.01	212±20	176±18 (83%) Δ = - 36 p < 0.01	173±17 (82%) Δ = - 39 p < 0.01
リコペン MUFA	8	308±21	298±19 (97%) Δ = - 10 p > 0.05	291±18 (94%) Δ = - 17 p < 0.05	135±12	127±10 (94%) Δ = - 8 p < 0.05	120±10 (89%) Δ = - 15 p < 0.05
リコペン PUFA	8	199±16	194±15 (97%) Δ = - 5 p > 0.05	194±15 (97%) p > 0.05	218±18	216±17 (99%) Δ = - 2 p > 0.05	215±16 (99%) Δ = - 3 p > 0.05

\*リコペン — 1 カプセル中に 7 mg の日用量

10

## 【 0 2 2 6】

20

SFA リコペン配合物で認められたトリグリセリドの低下は  $39 \pm 4.2 \text{ mg/dL}$  であり、MUFA 配合物の場合、それは前の生成物のわずかに  $38\%$ 、具体的には  $15 \pm 1.9 \text{ mg/dL}$  であり、PUFA の場合、それは  $10$  倍より多く低い値で、具体的にはわずかに  $3 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$  であった。それゆえ得られた結果はまた、SFA を含むリコペン配合物が、肝臓で生じる血清リポタンパク質へのリコペンの最高レベルの取り込みを提供するだけでなく、おそらくその結果として、炎症性酸化傷害 (IOD) からの最も効果的なリポタンパク質防御を提供することを示した。要約すると、MUFA または PUFA 配合物よりむしろ SFA が肝臓へのリコペン送達により効果的な促進物質である、という他の独立した指標は、SFA が 2 種の他の肝臓を中心とした工程、即ちコレステロールおよびトリグリセリド合成に及ぼす有意により顕著な効果を有したことである。それゆえ

30

## 【 0 2 2 7】

実施例 4 a . トランスレスベラトロールおよびカテキンの SFA および PUFA 介在性送達の試験

## 4.1 緒言

トランスレスベラトロールおよびカテキンの送達に及ぼす SFA および PUFA 配合物の影響が、試験であった。得られた結果を以下にさらに記載するが、要約して、肝臓への送達、この臓器におけるポリフェノールの代謝活性化を促進し、最終的に生物学的利用能を上昇させる方法としての SFA の能力をさらに確認する。

40

## 【 0 2 2 8】

## 4.2 カテキン

一般にポリフェノール、とりわけカテキンは、食物基質から単離または抽出形態で摂取された場合に、不十分な生物学的利用能を有することが知られている。肝臓は、主要臓器の 1 つであり、それらを酵素により活性化して、それらを硫酸化、グルクロン酸化、およびメチル化されたエピカテキンの形態で輸送可能な分子に転換することができる。本発明者らは、 $35 \sim 55$  歳の男性 3 名および女性 3 名からなる志願者 6 名による薬物動態クロスオーバー試験を実施した。本発明者らは、カテキン、とりわけエピカテキンの供給源として、アロニアのベリーであるアロニア・メラノカルパからの特許保護された抽出物を選択した。本発明者らは、この抽出物の PUFA および SFA 配合物を調製し、抽出物のみ

50

の対照試料も作製した。各カプセルは、総カテキン 400 μg を含有した。

【0229】

各志願者は、12時間の絶食後、午前に朝食を摂らずに3種の生成物のうちの1つのカプセル1つを摂取した。カプセルは全て詳細を明かされず、志願者は、彼らがどの各配合物を摂取したかを知らされなかった。カプセル摂取の直前に、静脈血の最初の試料を採取した。摂取後は、血液試料を1時間ごとに4時間にわたり採取した。その後、これらの試料を遠心分離して、血清を採取し、分取して、-80 で凍結させた。摂取を支援するために、志願者は、水を使用することができた。この摂取後期間に、食事は摂らせず、水だけが可能であった。この実験を、異なる配合物で週1回繰り返した。その後、全ての凍結血清試料を、化学分析用に送付した。試料は全てコード付けされ、つまり詳細を明かされずに同時に分析された。

10

【0230】

実験の結果を、図1に表す。このグラフは、カプセル摂取の1時間後の志願者の血清濃度の平均値を示している。図1の3列の各群において左から右に向かって、グラフは、SFAを含むカテキン配合物、対照カテキン配合物、ならびにPUFAおよびカテキンを含む配合物の結果を与えている。抽出物のSFA配合物は、測定されたエピカテキンの3種の形態全てで優れたレベルのエピカテキン生物学的利用能をもたらした。その優れたレベルのエピカテキン利用能は、血液を該生成物摂取後に採取したあらゆるタイムポイントで認められた(結果は示さない)。

20

4.3 レスベラトロール

ほとんどのポリフェノールとしての単離または抽出形態のトランスレスベラトロール t-RSVの生物学的利用能は、非常に乏しい。t-RSVは、高疎水性分子であり、遊離形態で血中を循環することができず、リポタンパク質分子との会合のみである。90%のリポタンパク質が、肝臓により合成および産生される。つまり、t-RSVの生物学的利用能を増大するためには、t-RSVをこの臓器への吸収後に誘導する必要があった。

【0231】

この仮説を検証するために、本発明者らは、t-RSVをSFAと配合させ、対照として本発明者らは、PUFAとの配合物を有する。本発明者らは、レスベラトロールの供給源として、再度、アロニア抽出物または通常は高レベルのこのポリフェノールを含有する特定の栽培品種を用いた。1つのカプセルは、t-RSV 30 μgの抽出物を含有した。これらの生成物の薬物動態を、カテキン調製物で実施したのと同様の計画のクロスオーバー臨床試験で試験した(上記参照)。この試験の結果を、表4aに表す。この表は、SFAを含む配合物がトランスレスベラトロールを、曲線下面積AUCに関してPUFAを用いたものよりも10倍を超える生物学的利用性にしたことを示している。

30

【表5】

表4a. クロスオーバー試験におけるヒト血清中のトランスレスベラトロールの薬物動態

生成物	AUC <sub>0-4時間</sub> (ng/ml)
トランスレスベラトロール対照	0
トランスレスベラトロール SFA	340 ± 41
トランスレスベラトロール PUFA	34.5 ± 6.2

40

【0232】

実施例4b. ユビキノールのコエンザイムQ10のSFAおよびPUFA介在性送達の試験

コエンザイムQ10が不十分な生物学的利用能を有することは、公知である。このことに影響を及ぼし得る要因の1つが、この分子が血中で循環されるためには肝臓で合成されたタンパク質と会合されなければならない、ということである。つまり、血中濃度を上昇させず、つまりQ10を末梢組織に到達させるためには、肝臓への吸収後にこの分子の送

50

達を誘導することが重要である。

### 【0233】

この仮説を検証するために、本発明者らは、Q10をSFAと配合させ、対照として本発明者らは、PUFAとの配合物を有する。この2種の配合物の薬物動態を、市販のQ10であるSp1arと共に、4週間の並行臨床試験で試験した。この試験の結果を、表4bに表す。この表は、SFAの配合物が、Q10をPUFAまたは対照生成物よりも3倍大きな生物学的利用性にしたことを示している。

### 【表6】

表4b. 4週間の補充の間の異なるQ10配合物の薬物動態の比較

生成物	n	血清Q10 (ng/ml)		
		ベースライン	ベースラインに対する増量変動	
			2週間	4週間
100mg Q10 対照*	8	284 ± 33	476 ± 52 p < 0.01	416 ± 45 p < 0.01
100mg SFA 中 Q10	8	480 ± 51	1,339 ± 151 p < 0.001	1,418 ± 172 p < 0.001
100mg PUFA 中 Q10	8	131 ± 18	379 ± 44 p < 0.01	451 ± 56 p < 0.01

10

20

### 【0234】

実施例5 必須脂肪酸の送達を標的化し、有効性を増大して、副作用を低減するためのSFAの使用

#### 5.1 概要

必須脂肪酸EFAは、構造的および機能的分子としてヒトにとって重要であり、体内の多くの代謝的および生理学的プロセスに参与する。このことには、限定ではないが、トリグリセリド合成および細胞膜シグナル伝達の制御、神経および他の組織における重大な構造要素であること、プロスタグランジン代謝の調整を介した炎症反応の調節などが挙げられる[1~5]。ヒトは、EFAを合成することができないため、ヒトは、EFAを食物、とりわけ植物、動物、魚または海産物製品から獲得することしかできない。EFAの代替的または追加的供給源が、EFAを含む栄養補助品であり、それは例えば、上述の食物供給源からの濃縮抽出物、または合成分子を挙げることができる。

30

### 【0235】

#### 5.2 栄養補助的/医薬的EFA、特にオメガ3の難題

EFAサプリメント、特にオメガ3サプリメントは、広く使用されているが、使用に関連する難題が複数存在し、それを以下に議論する。

### 【0236】

#### 5.1.1 高用量

EFAオメガ3配合物の先進の形態が、例えば医薬製品、例えばLovaza(登録商標)およびEpanova(登録商標)として登録されている。トリグリセリド低下のための代謝活性日用量は、4グラムである。この用量の週1回の投与は、同期間にアラスカサーモン150gを連日消費することにより提供され得る用量の10倍を超える。抽出されたオメガ3が食物基質中に存在する形態よりも多いそのような高い用量で摂取される必要があるかの理由は、複数ある[6、7]。

40

### 【0237】

理由の1つは、オメガ3が、他のEFAと同様に、胃酸により容易に酸化され得る不飽和二重結合を多数有することである。オメガ3は、抽出および単離形態で摂取されると、食物基質の一部として摂取される場合よりもかなり多く胃分解を受ける。これは、少なくとも2つの要因による可能性があり、1つは、空腹時にはpH1.5~2になる胃酸のp

50

Hである。胃が満たされると、pHは3～3.5になる可能性があり、酸は、酸化活性においてそれほど攻撃的ではなからう。第二の要因は、抗酸化剤またはシャペロンなどの他の分子の存在であり、それらは、食物中に共存する可能性があり、酸化だけでなく酵素分解からもオメガ3を防御し得る、またはオメガ3の損失を遅延し得る。そのような高用量のオメガ3がトリグリセリド低下効果を実現するために投与される必要があることの他の理由は、胃腸の修飾因子よりもそれらが高いという事実には関係しない。それは、カイロミクロンを介した吸収およびリンパ系への通過の後にこれらの脂肪酸の分布が体内で乱雑になるといつ事実による。この結果、これらの分子のより少量のみが、トリグリセリド合成を担う主な臓器として肝臓に到達し得る。

#### 【0238】

高用量の連日摂取は、効果的な代謝的治療用量でのオメガ3製品の定期的投与の服薬順守に及ぼす少なからぬ影響を示す。この結果として、重篤な代謝的/医学的病状の処置のためのターゲットが、実現されない場合があり、予防での使用は多くの場合、効率的になることがほとんど予測されない用量に限定されてきた。そのことは、所望のトリグリセリド低下効果に到達するためには複数のカプセル用量を連日摂取しなければならないため、オメガ3調製物の全体的経費にも影響を有し得る。それゆえ、オメガ3脂肪酸などのEFAの肝臓生物学的利用能を増大する必要がある。

#### 【0239】

つまり一例において、例えばLDL、コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの低下を支援するために、肝臓へのオメガ3などの必須脂肪酸の送達を促進する方法を提供することが、明らかに望ましい。肝臓へ、または肝臓を介して標的化する方法としてSFA、SCFAおよび/またはMCFAを用いることの本明細書で議論されたアプローチの能力が、そのことを可能にする。反対に、オメガ3などの必須脂肪酸に末梢組織を標的化させて、例えば認知および神経発達の改善を支援することがより好ましくなる他の例がある。それゆえ、必須脂肪酸に、最も必要とされる場所を選択的に標的化させる能力、および損失を最小限に抑える能力も、明らかに重要である。

#### 【0240】

##### 5.12 副作用

オメガ3の投与における別の難題は、患者による処置の中止またはこの製品を推奨した医師による重大な懸念のいずれかを引き起こし得る複数の副作用である。患者により観察または経験され得る製品の副作用は、下痢、吐気、腹部不快感、魚臭の逆流、口内の魚臭などである。これらの影響が、多量のこれらの油に基づく製品に関連する場合、別の潜在的有害反応は、本質的に代謝性であり、通常は患者に気づかれず、医師のみが気づく。とりわけそれは、オメガ3を摂取するヒトの血漿中の低比重リポタンパク質LDLの濃度の上昇、特にLDL:HDL比の上昇である。それゆえ、代謝的/治療的用量のこれらの製品の投与のための任意の処方または推奨は、LDL血中レベルの定期的モニタリングを伴わなければならない[8、9]。このレベルが、注目すべき程度にまで上昇し始める場合、オメガ3が処置ターゲットに到達する前であっても、オメガ3の投与を終了しなければならない。本発明者らは、上記難題を克服する全く新しい方法を提示する。本発明の組成物のいずれか、特にEFA、特別にはオメガ3を含む本明細書で言及されたものは、例えば上記副作用を予防または処置するために、例えばそれを排除もしくは低減すること、またはそれらの重症度を軽減することにおいて、用いられてもよい。

#### 【0241】

##### 5.2 EFAを伴ったSFAの使用

以下にさらに議論される通り、SFAが、数ある中でも以下の事柄のいずれかのために用いられ得ることが、本発明者らのアプローチから示される：

- ・ 肝臓への必須脂肪酸送達を容易にし、他の臓器および組織への利用性を低下させないだけでなく上昇させること；
- ・ 血清トリグリセリドを低下させて、EFAの有意により低い代謝活性/治療用量の利用を可能にする、EFAの能力を増進すること；

10

20

30

40

50

- ・ LDL 血中レベルに関するオメガ3の有害反応を中和するだけでなく、反対の効果、即ち該有害作用の有意な低下を実現すること；および/または
- ・ EFAの抗酸化および抗炎症性の効力を増進すること。

【0242】

### 5.3 技術の原理

EFAは、主に大きなカイロミクロンと共に吸収される傾向があるPUFAであり、好ましくは門脈よりもむしろリンパ系を介して循環へ進む。これらの分子の肝臓を標的化した送達を容易にするために、本発明者らは、SFAを用いた。これをさらに促進するために、本発明者らは、良好な親和性を有してSFAおよびPUFAをはじめとする広範囲の脂質と相互作用する、自己組織化カロテノイドを用いた。これらのカロテノイドの他の有利な特性は、それらが胃の酸性度および消化器酵素に対してかなりより耐性であることである。それゆえ、EFAを捕捉し得る自己組織化物質Lycosomeを作製するためのそれらの使用は、胃腸酸化および分解からのこれらの脂肪酸の防御を支援することができる[10]。

10

【0243】

本発明者らは既に、SFAがどのようにしてカロテノイドそのものの肝臓標的化送達を容易にし得るかを、先に記載した。この場合、本発明者らは、EFAとの複合体の送達について新たな適用例を有する。他の重要な要因は、本発明者らの技術でほとんどのEFA分子を肝臓へ方向づけることが可能だけでなく、これらの脂肪酸に肝臓を迂回させ、そしてリンパ系を介して循環へ進ませ、そこでそれらが脳から心臓まで、骨格筋から皮膚までの、そのような他の重要な臓器および組織に直接到達し得ることもまた、非常に望ましい、ということである。それゆえ本発明者らは、本発明者らがテストする組成物の全脂肪酸量に対してより小さいパーセンテージのSFAのみを導入しようと試みた。

20

【0244】

### 5.4 方法および組成物

以下に、DHAと、カロテノイドと、SFAの供給源としてのカカオ脂と、を含む配合物を調製した、本発明の2種の組成物を作製するための一アプローチの例を提供している。1つの配合物において、該カロテノイドは、カロテンリコペンであり、別のものでは、それは、キサントフィルルテイン、メソゼアキササンチンおよびゼアキササンチンの組み合わせLMZであった。とりわけ、以下の材料および機器を用いてDHA-リコペン-カカオ脂を含有するカプセルを調製することができる。

30

【0245】

配合物1 .

材料：

DSM lifeのDHA 40%  
 Lycored Lyc-O-Mato 15%  
 カカオ脂  
 ビーフゼラチン  
 サイズ00 ゼラチンカプセル

機器：

温度制御式  
 インキュベータ  
 実験用天秤  
 高速ハンドブレンダー  
 ピペッターおよびチップ  
 カプセルラック  
 カプセルシール機

40

【0246】

カプセルが、盲検の一部として用いられる場合、カプセルの内容物の外観で被験カプセルがプラセボと異なることが分からないように、赤色のサイズ00ゼラチンカプセルを用いてカプセルを調製することができる。DHAを-20 貯蔵から取り出した後に解凍して周囲温度まで昇温させ、徹底して混合しなければならない。Lycored Lyc-O-Mato 15%を、4~8 の貯蔵から取り出した後、50 に加温して、徹底して混合する。各カプセルは、250mgのDHAおよび7mgのリコペンを含む。カプセル300個分の配合物を、以下の通り計測する。

【0247】

50

1 カプセル		カプセル 300 個分
625 mg	DSM life の DHA 40 %	187.5 g
47 mg	Lycored Lyc - O - Mato 15 %	14.1 g
88 mg	カカオ脂	26.4 g

【0248】

方法：

DHA およびカカオ脂を混合ボールに分配した後、Lycored Lyc - O - Mato 15 % を分配する。それらを、高速ハンドブレンダーを用いて徹底してブレンドする。必要とする比重のリコペンを基剤とする Lycosome (商標) 組織化の顕微鏡検証を、粒子の視覚化により実施してもよい。

10

【0249】

微量天秤を用いて、ブレンドされた混合物の 752 mg 量を分配するように、ピペットを設定する。サイズ 00 カプセルをカプセルラックに入れる。ブレンドされた混合物を、サイズ 00 カプセルあたりに 752 mg として分配する。塊状混合物をシリコンスパチュラで攪拌して、分配工程の際に混合物の均一性を確保する。キャップをカプセルに置いて、カプセルをカプセルラック内で垂直位置に維持する。70 のビーフゼラチン 6 g / 蒸留水 40 ml の混合物を調製して、完全に溶解する。ゼラチン混合物を水浴中で 60 に維持し、ゼラチンを液体状態に維持する。200 μl ピペットチップを用いて、液体ゼラチンの薄膜シールを各カプセルに塗布する。ゼラチンシールを周囲温度で乾燥させる。ゼラチンシールは、ブレンドされた混合物の漏出を密封予防する。カプセルシール機で、加熱シールホイルによりカプセルをプリスターパックに密封する。その後、カプセル 30 個の箱に包装して、ラベルを付す。

20

【0250】

配合物 2 .

とりわけ、以下の材料および機器を用いて、DHA - LMZ - カカオ脂を含有するカプセルを調製することができる。

【0251】

材料：

DSM life の DHA 40 %	
Lycored Lyc - O - ルテイン 20 %	
PIVEG Mariz ゼアキサンチン 20 %	
カカオ脂	

機器：

温度制御式インキュベータ
実験用天秤
高速ハンドブレンダー
ピペッターおよびチップ

30

サイズ 00 ゼラチンカプセル

カプセルラック

ビーフゼラチン

カプセルシール機

【0252】

カプセルが、盲検の一部として用いられる場合、カプセルの内容物の外観で被験カプセルがプラセボと異なることが分からないように、赤色のサイズ 00 ゼラチンカプセルを用いてカプセルを調製することができる。DHA を - 20 貯蔵から取り出した後に解凍して周囲温度まで昇温させる。それを徹底して混合する。異性体のメソゼアキサンチンを 50 : 50 の比で自然に含有する Lycored Lyc - O - ルテイン 20 % を、4 ~ 8 貯蔵から取り出した後に 50 に加温して、徹底して混合する。PIVEG Mariz ゼアキサンチン 20 % を、4 ~ 8 貯蔵から取り出した後に 50 に加温して、徹底して混合する。

40

【0253】

作製された各カプセルは、250 mg の DHA および 7 mg のリコペン / 1.4 mg ゼアキサンチンを含む。そのようなカプセル 300 個分の配合物を、以下の通り計測する。

1 カプセル		カプセル 300 個分
625 mg	DSM life の DHA 40 %	187.5 g
35 mg	Lycored Lyc - O - ルテイン 20 %	10.5 g

50

7 m g P I V E G M a r i Z ゼアキサンチン 20% 2.1 g  
 93 m g カカオ脂 27.9 g

## 【0254】

方法：

DHAおよびヒマワリ油を混合ボールに分配した後、Lycored Lyc-O-ルテイン 20%およびPIVEG MariZ ゼアキサンチン 20%を分配する。それらを、高速ハンドブレンダーを用いて徹底してブレンドする。必要とする比重のLMZを基剤とするLycosome(商標)組織化の顕微鏡検証を、実施してもよい。その後、同様の手順を、配合物1について先に記載された通り実施する。

## 【0255】

配合物3.

作製された各カプセルは、125 mgのDHAおよび7 mgのルテイン/1.4 mgゼアキサンチンを含む。そのようなカプセル300個分の配合物は、以下の通りであった。

1カプセル		カプセル300個分
312.5 mg	DSM lifeのDHA 40%	93.75 g
35 mg	Lycored Lyc-O-ルテイン 20%	10.5 g
7 mg	PIVEG MariZ ゼアキサンチン 20%	2.1 g
405 mg	カカオ脂	121.65 g

## 【0256】

DHA-LMZ-カカオのこの配合物を作製するには、2つの目的があった。第一の目的は、血中のDHAの上昇、そしておそらくその効果が、本発明者らの配合物中での摂取後に、何らかの用量依存性を有するか否かを検証することであった。

## 【0257】

第二の目的は、PUFAを超えてSFAの存在を増加させることであった。DHAの商業的調製物は、これらの脂肪酸の2種のタイプ：40%DHAおよび60%ヒマワリ油を含む。加えて、ルテインおよびゼアキサンチンの両方の商標的調製物は、これらのカロテノイドが懸濁された80%のPUFAを含む。

## 【0258】

それゆえ配合物2において、SFAとPUFAとの比は、93 mg : [625 + 52.5 = 677.5] mg、または1 : 7.28であり、該生成物は、PUFAが支配的な基質であった。

## 【0259】

配合物3において、該比は、405.5 mg : [312.5 + 52.5 = 365] mg、1 : 0.90であり、言い換えればSFAは、この配合物中ではPUFAを超えていた。

## 【0260】

本発明者らは、SFAがPUFAそのものであるDHAの送達を、肝臓にシフトして、この臓器における代謝および炎症経路を標的化する際に効力を増大するために用いられ得るか否かを判断した。

## 【0261】

材料、機器、方法論および生成物の検証は、配合物2の調製物と同様であった。

## 【0262】

## 5.5 臨床検証

## 5.4.1 DHAおよびEPAの薬物動態

表5に表されたデータから、DHAのみ500 mgの連日投与が試験2週目に血清中でDHAを26%、そしてEPAを21%と少量上昇させ、試験終了時の4週目までにその濃度が、ほとんどベースラインに戻ることを実証される。リコペンおよびSFAを含むDHA 250 mgの配合物の投与は、患者の血清中のDHAおよびEPAの低下または上昇のいずれももたらさなかった。しかしLMZおよびSFAを配合されたDHA 250 mg

10

20

30

40

50

は、全試験期間にDHAおよびEPAの両方の有意で安定した上昇をもたらした。対照のDHA用量のわずか半量を含むこの配合物の投与が、この脂肪酸の送達を4倍増加させたことから、認められた結果は、印象的な観察である。

【0263】

補充が、DHA 125mgを含む配合物で行われた場合、2週目および4週目を合計した血清DHA増加が、60.4μg/mlであった。これは、250mg用量の配合物で観察された増加124.6μg/mlよりも約50%低く、対照DHAの500mgよりも2倍高かった。

【0264】

類似の用量依存的な効果が、血清EPA濃度について観察された。認められた合計の増加は、摂取用量125mgでは23.7μg/ml、そして250mgでは40.8μg/mlであった。対照500mg DHAでのEPAの増加は、125mgの配合物の半量11.6μg/mlに過ぎなかった。

【表7】

表5. 異なるDHA用量および異なるカロテノイド-SFA配合物の補充4週間後のDHAおよびEPAの薬物動態の比較

生成物	n	血清中 DHA μg/ml			血清中 EPA μg/ml		
		0 週間	2 週間	4 週間	0 週間	2 週間	4 週間
DHA 500mg	8	106±11	134±12 Δ = +28	108±12 Δ = +2	56.5±6.2	68.1±7.4 Δ = +11.6	35.8±5.3
DHA 250mg+リコペン 7mg PUFA:SFA=7:1	8	95.7±6.8	90.0±9.4	92.0±8.7	33.2±6.4	33.1±8.3	31.0±7.9
DHA 250mg +LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA=7:1	8	94.2 ± 12.5	117±10.1 Δ =+22.8	196±21.6 Δ =+101.8	49.5±7.8	43.2±3.2	90.3±9.5 Δ =+40.8
DHA 125mg+LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA=0.9:1	8	88.8±8.5	109±10.5 Δ =+20.2	129±11.6 Δ =+40.2	26.1±2.5	24.4±2.3	49.8±4.5 Δ =+23.7

【0265】

DHA - カロテノイド - SFA 組成物は、血液レベルでのpKプロファイル、ならびに血中のDHAおよびEPA生物学的利用能を有意に改善することもできる。つまり本発明を用いて、特に必須脂肪酸 - カロテノイドと、SFA、SCFAおよび/MCFAとを一緒に配合することにより、血液レベルで特定のpKプロファイルおよび/または生物学的利用能を与えてもよい。特に好ましい例において、そのような組成物中のEFAは、本明細書で言及されたもののいずれか、特にDHAである。さらに好ましい例において、SFAおよび/またはSCFA、とりわけSFAが、用いられてもよい。

【0266】

5.4.2 肝臓脂質代謝への影響 - トリグリセリドおよびLDL

肝臓脂質代謝に及ぼすEFAのSFA配合物の影響についての結果の比較を、以下の表6に表す。1日500mgのDHA投与により、血清トリグリセリド13mg/dLの有意な低下をもたらした。同時に、対照用量の半量のみを含有するDHAのSFA配合物は両者とも、有意なトリグリセリド低下効果を実証し、DHA-LMZでは低下が17mg/dL、DHA-リコペンでは25mg/dLであった。対照群において、リコペンまたはLMZのいずれかが、DHA配合物中に存在するのと同じ用量で投与された場合、試験終了までにトリグリセリド濃度の有意な変動はなかった。肝臓が、トリグリセリドを合成して主要な臓器であり、リポタンパク質粒子中で循環に産生されるため、これらの結果は、DHAがSFAを含むこれらの配合物中で投与された時に、この臓器におけるDHAレベルおよび/またはその効力が増大したことを強く示している。

## 【表 8】

表 6. 血清トリグリセリドおよび LDL レベルに及ぼす DHA および異なるカロテノイド - SFA 配合物の影響の比較 - 4 週間試験

生成物	n	トリグリセリド, mg/dL		LDL コレステロール, mg/dL	
		0 週間	4 週間	0 週間	4 週間
DHA 500mg	8	197±18	184±17 (93%) Δ = - 13 p < 0.05	154±16	149±15 Δ = - 5 p > 0.05
DHA 250mg+リコペン 7mg PUFA:SFA = 7:1	8	181±19	156±16 (86%) Δ = - 25 p < 0.01	141±14. 5	120±12.5 Δ = - 21 p < 0.01
DHA 250mg+LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA = 7:1	8	194±17	177±18 (91%) Δ = - 17 p < 0.05	141±15	132±13 Δ = - 9 p < 0.05
DHA 125mg+LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA=0.9:1	8	149±15	130±13 (87%) Δ = - 19 p < 0.01	138±15	112±12 Δ = - 16 p < 0.01
リコペン 7mg	8	155±12	150±13 (97%) Δ = - 5 p > 0.05	158±17	154±16 Δ = - 4 p < 0.05
LM 7mg+Z 1.4mg	8	188±18	187±18 (99%) Δ = - 1 p > 0.05	188±18	185±119 Δ = - 3 p > 0.05

10

20

## 【0267】

DHA 500mg 用量の投与は、参加者の血清中 LDL レベルに影響を及ぼさなかった。しかし、本発明者らの SFA 配合物は両者とも、このパラメータを有意に低下させ、DHA-LMZ のものは 9 mg/dL、DHA-リコペンでは 21 mg/dL の低下であった。DHA 配合物と同じ期間および同じ用量によるリコペンまたは LMZ いずれか単独の投与は、LDL のレベルに影響を及ぼさなかった。

## 【0268】

興味深い効果が観察され、本発明者らの臨床実験で DHA の用量を 125 mg にさらに低下させた場合に、脂質低下効果が 250 mg のものよりも強く、トリグリセリドは 19 mg/dL、LDL コレステロールは 16 mg/dL であった。この効果は、後者よりも前者の配合物を投与した後に、増加する血清 DHA のより低いレベルであったにもかかわらず観察された（上記参照）。LDL およびトリグリセリドは、主に肝臓で合成されるため、より低い 125 mg 用量で 250 mg より強くなった理由の可能な説明の 1 つは、少量の DHA を該配合物にブレンドされた余分の SFA の添加により「補填して」、DHA をこの臓器中の代謝ターゲットへより効率的に送達した、ということであり得る。言い換えれば、これらのデータから、SFA の用量依存性を、肝臓での標的化送達の促進因子として確認している。125 mg 配合物におけるそのほぼ 4 倍の用量増加、およびその内部に随伴する PUFA の比率低下が、2 倍用量の 250 mg 配合物よりもトリグリセリド低下効果では 11% 強く、LDL 低下効果では 77% であった。

30

40

## 【0269】

これらの観察の重要性は、2 倍である。

- ・ 第一に、トリグリセリドの場合と同様に、肝臓が LDL 産生を担う主要臓器である。つまりこれらのリポタンパク質レベルにおける有意な変動が、これらの新しい DHA-SFA 配合物の肝臓トロピズムを超える観察を確証した。
- ・ 第二は、これらの新しい生成物が、DHA の主要な代謝副作用の 1 つを中和することによりそれ自体が有益である LDL レベルに影響を及ぼすだけでなく、これらのリポタンパク質のレベルを能動的に低下させることである。

## 【0270】

この予想外の新しい特性が、トリグリセリドの適用のみならず、コレステロール/LDL

50

L低下の適用からのDHAの使用に拡張させる。言い換えれば、該DHA - カロテノイド - SFA生成物は、脂質代謝の包括的管理のための新しい介入ツールの一群と見なすことができる。つまり本発明の組成物のいずれか、特にSFA、カロテノイドをSFA、SCFAおよび/またはMCF A (特にSFA) と共に用いたものなどを、トリグリセリド、コレステロールおよび/またはLDLに影響を及ぼすために用いてもよい。とりわけ、そのような組成物を用いて、血清トリグリセリド、血清コレステロールおよび/またはLDLを低下させてもよい。そのような組成物を用いて、先に記載された通りリポタンパク質のレベルを低下させてもよい。

#### 【0271】

炎症および酸化傷害

DHAそのものは、抗酸化および抗炎症性を有するため、カロテノイドおよびSFAを含む配合物がそれらの性質を変化させるか否かを評定することが重要であった。酸化傷害および炎症性障害の血中マーカーに及ぼすDHAおよび新しい配合物の影響の比較を、表7に表す。

#### 【表9】

表7. 酸化的小および炎症性血中マーカーに及ぼすDHAおよび異なるカロテノイド-SFA配合物の影響 - 4週間試験

生成物	n	MDAでのIOD ( $\mu\text{M}$ )		ELISAでのLDL-Px ( $\times 10^3$ )	
		0週間	4週間	0週間	4週間
DHA 500mg	8	165 $\pm$ 18	107 $\pm$ 11 (65%) $\Delta = -58$ p < 0.01	700 $\pm$ 76	265 $\pm$ 27 (38%) $\Delta = -435$ p < 0.001
DHA 250mg+リコペン 7mg PUFA:SFA = 7:1	8	102 $\pm$ 10	37 $\pm$ 4.59 (36%) $\Delta = -65$ p < 0.01	710 $\pm$ 74	98 $\pm$ 9 (14%) $\Delta = -612$ p < 0.001
DHA 250mg+LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA=7:1	8	111 $\pm$ 12	59 $\pm$ 6 (53%) $\Delta = -52$ p < 0.01	1,110 $\pm$ 122	352 $\pm$ 15 (32%) $\Delta = -758$ p < 0.001
DHA 125mg+LM 7mg+Z 1.4mg PUFA:SFA=0.9:1	8	151 $\pm$ 14	92 $\pm$ 8.5 (61%) $\Delta = -59$ p < 0.01	490 $\pm$ 55	167 $\pm$ 15 (34%) $\Delta = -323$ p < 0.001
リコペン 7mg	8	111 $\pm$ 12	79 $\pm$ 9 (71%) $\Delta = -32$ p < 0.05	133 $\pm$ 19	115 $\pm$ 14 (86%) $\Delta = -18$ p > 0.05
LM 7mg + Z 1.4mg	8	72 $\pm$ 6	42 $\pm$ 4.5 (58%) $\Delta = -30$ p < 0.05	447 $\pm$ 46	262 $\pm$ 29 (59%) $\Delta = -185$ p < 0.001

#### 【0272】

これらの結果から、LMZ - DHA - SFA配合物が、DHA単独、またはLMZブレンドのみを含有する調製物と同等の抗IOD活性を有することが実証される。リコペン - DHA - SFA配合物がDHAまたはリコペンそのもののいずれかよりも有意に強いことに留意することは、興味深かった。

#### 【0273】

両方のカロテノイド - SFA配合物で、DHAの抗炎症性に関して相乗効果が観察された。DHA - リコペン - SFAの補充の4週間後に、このマーカーのレベルが、 $612 \times 10^3$  ELISA単位、低下し、これはDHAのみおよびリコペンの効果が添加された場合には、 $159 \times 10^3$  ELISA単位強い。DHA - LMZ - SFAの場合にも、 $138 \times 10^3$  ELISA単位というわずかに低い値であったが、相乗的影響が観察された。それらのカロテノイド - SFA配合物は両者とも対照DHAの用量の半量しか用いられていないため、実際の相乗効果はより顕著になり得ることは、指摘に値する。

#### 【0274】

実施例6 非肝臓経路を介した送達の容易性

10

20

30

40

50

## 6.1 概要

ヒトの体内には、最高レベルのカロテノイド受容体を有する4つの臓器があり、それは肝臓、副腎、精巣および前立腺である。肝臓をどのようにして選択的に標的化するかを同定することで、肝臓へのカロテノイド「運搬」を減少させる可能性を、肝臓送達を迂回する方法、つまり代わりに末梢臓器および組織への送達を増加させる方法として検討した。主にM U F AまたはP U F Aに包埋されたリコペンを含む2種の配合物を、それらに包埋された分子のリンパ系への駆動を容易にし、それにより門脈を介した輸送を減少させるモデルとして作製した。つまりこれらの配合物を、肝臓への送達を迂回し、代わりに末梢組織への送達を増加させる能力について検討した。S F Aは、肝臓を介した送達を増加させる方法として同定されたため、リコペンなどのカロテノイドのM U F AおよびP U F A配合物の使用では、その逆を実施した。

10

【0275】

## 6.2 リンパのカイロミクロン輸送

先に言及された通り、門脈を介した肝臓への送達は、S F Aを用いて促進することができる。送達をその経路から離れるように切り替えるM U F AおよびP U F Aの能力を、志願者10名での食後クロスオーバー試験を利用して試験した。最初の実験では、志願者がM U F A配合物中のリコペン7mgの1カプセルを摂取した後の食後血液で、リコペン濃度を計測した。1週間の中断後に、同じ志願者にリコペン7mlの1カプセルを摂取するように依頼し、この時、M U F A配合物ではなく代わりにS F A配合物で行った。両方の実験で、志願者の血中カイロミクロンの外観を同定することができず、志願者の血清リコペン濃度には変化が認められなかった。

20

【0276】

次の試験では、両方の配合物中でリコペン脳生物学的利用能を増大しながら、同じ脂肪酸環境を保持することを決定した。同じクロスオーバーの計画で、志願者10名に再度、先に実験と同様に同じ7mgリコペンM U F Aと、同時にバージンオリーブ油50gを摂取するように依頼した。1週間の休薬後に、同じ志願者にS F A中の7mgリコペン配合物をカカオ脂50gと共に摂取するように依頼した。先に示された通り、オリーブ油は、M U F Aおよびカカオ脂S F Aを提供する。

【0277】

試験結果を、以下の表8に表す。それらから、バージンオリーブ油50gの摂取が志願者の血中カイロミクロンの顕著な外観をもたらし、油の摂取後3時間目に最大値であったことが示される。同量の脂肪（この時はカカオ脂の形態）の摂取後のカイロミクロン濃度は、3倍少ないこれらの分子数をもたらした（表8の上半分を参照）。

30

## 【表 10】

表 8. MUFA または SFA 摂取後のカイロミクロンおよびリコペンの食後濃度上の表 - 比濁分析の光散乱に関する血清カイロミクロン濃度の変動; 下の表 - 血清リコペン濃度の変動

リコペン MUFA カイロミクロン光散乱 Δ比濁分析単位、LSI				リコペン SFA カイロミクロン光散乱 Δ比濁分析単位、LSI			
食後時間			AUC	食後時間			AUC
1h	2h	3h	1-3 時間	1h	2h	3h	1-3 時間
89±9.3	158±17.3	168±18.2	415±42.5	25±3.1	55±6.0	57±6.2	137±14.3

10

リコペン MUFA 血清リコペン濃度の増分 Δ, ng/ml				リコペン SFA 血清リコペン濃度の増分 Δ, ng/ml			
食後時間			AUC	食後時間			AUC
1h	2h	3h	1-3 時間	1h	2h	3h	1-3 時間
17.8±2.1	33.3±3.8	42.2±4.5	93.3±9.7	12.2±1.3	30.0±3.5	14.4±1.6	56.6±6.3

\* オリーブ油 50 g または カカオ脂 50 g を含むリコペン用量 7 mg

20

## 【0278】

リコペン濃度の変動は、両方の実験でこの時点で検出可能であった（表 8 の下半分を参照）。MUFA 中のリコペンの摂取は、SFA 中の摂取よりも食後血清中でより大きな増加を提供し、 $p < 0.01$  で 1.65 倍の差があった。

## 【0279】

## 6.3 末梢組織の濃度

主に不飽和脂肪酸を含むカイロミクロンによりリコペンの肝臓運搬の回避を増大することが、カロテノイドの接近に利益をもたらすことを検証するために、本発明者らは次に、耳糞または耳垢中のリコペンの可能な出現について測定することを決定した。以下の表 9 は、得られた結果を要約しており、4 週間の補充後の PUFA 配合物中のリコペンが、MUFA に基づく配合物  $65 \pm 7.3 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0.01$ ) に対して、耳糞中のリコペン濃度の最大増加  $116 \pm 12.3 \text{ ng/mg}$  を提供することを実証している。耳垢中のリコペン濃度増加の増分は、SFA 配合物の補充の同期間の後、3 つの生成物全ての中で最も低かった。つまり同じく、結果から、SFA よりむしろ PUFA または MUFA の使用を介して、肝臓を介した送達を迂回して、代わりに末梢組織への送達を標的化することが可能であることが示される。

30

## 【表 11】

表 9. 異なる脂肪酸の配合物を補充した後の血清リコペン濃度の変動 - 4 週間試験

生成物	n	耳垢のリコペン濃度 (ng/mg)		
		0 週間	2 週間	4 週間
リコペン SFA	8	53±6.4	51±5.9	102±11.5 Δ = 49
リコペン PUFA	8	29±8.3	80±9.1 Δ = 49	145±16.2 Δ = 116
リコペン MUFA	8	0	11±6.7 Δ = 11	65±7.8 Δ = 65

40

\*リコペン - 1 カプセル中に 7 mg の日用量

## 【0280】

## 6.4 血圧の制御

カロテノイドが豊富な副腎は、血圧 (BP) をはじめとする体内の複数の本質的な生理

50

学的工程を制御する上で必須である。つまり同じく、カロテノイドを選択的に標的化する能力は、著しい利点である。リコペンの補充またはリコペンが豊富な食事が脈管系のパラメータ、とりわけBPの損傷を改善するという発表が複数存在する[11、12]。しかしこれらの結果は、必ずしも再現性があるわけではなく、このことは、可変性のある食事因子、食物基質の差による可能性があり、これは多くの場合、可変性のある補充賦形剤と比べものにならない[13、14]。先に認められた結果を前提とし、本発明者らはさらに、主要循環への送達を最大にして肝臓を迂回し、それにカロテノイド受容体が豊富なそれらの他の臓器および組織がこの余分の利用可能なリコペンから利益を受ける最大の機会を提供する、リコペンの配合物を生成するための可能な方法としての本発明者らのアプローチの能力を試験した。この可能性を検証するために、高血圧前症の志願者における収縮期および拡張期血圧のパラメータに及ぼす該配合物の影響を試験した。先に議論されたこれまでの結果から、主要循環への直接的送達を容易にするリコペンのPUFAに基づく配合物を、SFA配合物と比較した。

10

20

30

40

**【0281】**

以下の表10のデータから、リコペン - PUFAの4週間の補充が、SFA配合物中の同用量のリコペンの補充よりも収縮期および拡張期血圧の上昇を有意に強く低下させることが示された。リコペン20mgを含む前者での収縮期BPの低下は、 $10 \pm 2.4$  mmHgであり、同量のこのカロテノイドを含む後者の配合物では、 $2.1 \pm 1.8$  mmHg ( $p < 0.005$ )であった。リコペンPUFAの拡張期BPの低下は、 $7.1 \pm 1.1$  mmHgであり、リコペン - SFAでは $2.2 \pm 0.4$  mmHg ( $p < 0.01$ )であった。つまり同じく、PUFAに基づく配合物は、肝臓を迂回して末梢組織へのより大きな影響を有するような方法で、リコペンの送達を促進することができ、結果から、血圧への影響に関するそのようなアプローチの効用が示された。良好なリコペン用量依存性効果があることに留意することも、興味深い。リコペンの用量を40mgに増加させると、上昇した血圧の低下がより顕著になり、収縮期BPで $15.1$  mmHg、拡張期BPで $12.2$  mmHgであった。さらに、リコペン用量を1日あたり60mgまで増加させると、収縮期血圧の低下がより顕著になり、 $20.6$  mmHgであった。拡張期血圧のさらなる低下はなかった。

**【0282】**

得られたデータから、不飽和、特に多価不飽和脂肪酸(PUFA)配合物がリコペンにとって効果的な促進物質になり得ることが示される。事実、これらの実験において、リコペンはモデル化合物として作用し、得られた結果を他の化合物に適用してもよく、例えばこのアプローチが用いられ得る他の化合物の例としては、他のカロテノイドおよび疎水性/親油性分子が挙げられる。つまり、SFA、PUFAまたはMUFAが用いられるかを選択することにより、送達が門脈、つまり肝臓へのものか、あるいは肝臓の迂回を選択して末梢組織への送達を増加させるか、を選択することが可能と思われる。さらに結果から、そのような選択的送達を利用して、特定のパラメータの標的化を支援してもよく、この場合、PUFAまたはMUFAを利用して肝臓への輸送を減少させることが、脈管の機能および血圧の制御を支援する方法として示された他の臓器および組織にリコペンをより利用可能にすることが示される。

## 【表 1 2】

表 1 0. 異なる脂肪酸を配合されたリコペンを補充した後の高血圧前症の志願者における収縮期および拡張期血圧の変動 - 4 週間試験

生成物	n	収縮期血圧 (mm Hg)		拡張期血圧 (mm Hg)	
		0 週間	4 週間	0 週間	4 週間
リコペン* PUFA	6	135.2±11.4	125.2±10.8 Δ = -10, p < 0.001	86.1±8.3	79.0±7.8 Δ = - 7.1, p < 0.01
リコペン** PUFA	6	137.5±12.3	122.4±10.8 Δ = -15.1, p < 0.001	87.2±8.9	75.0±7.7 Δ = - 12.2, p < 0.01
リコペン*** PUFA	6	138.8±13.1	118.2±11.0 Δ = -20.6, p < 0.001	85.9±8.9	74.0±7.7 Δ = - 11.9, p < 0.01
リコペン* SFA	6	137.1±12.3	135.0±12.1 Δ = - 2.1, p > 0.05	84.5±7.6	82.3±8.1 Δ = -2.2, p > 0.05

\*リコペン - 1 カプセル中に 20 mg 日用量 ;

\*\*リコペン - 1 カプセル中に 40 mg 日用量 ;

\*\*\*リコペン - 1 カプセル中に 60 mg 日用量 ;

10

20

## 【 0 2 8 3 】

## 6 . 5 組織低酸素症の標的化

次に、送達を選択的に標的化する能力を、重要な組織パラメータを表す低酸素ストレステストで酸素飽和  $StO_2$  を回復させる方法として試験した。つまり肝臓を迂回するリコペンの PUFA および MUFA 配合物を再度、迂回しない SFA リコペン配合物と比較した。得られたデータを以下の表 1 1 に表しており、これはリコペンの MUFA 配合物、そしてとりわけ PUFA 配合物での志願者の補充が SFA リコペンを摂取した群よりも有意に高い  $StO_2$  増加をもたらすことを実証した。

## 【 0 2 8 4 】

$StO_2$  に及ぼす MUFA の影響が SFA 配合物で認められたものよりもほんのわずかに高かったが、ナノグラムあたりで測定された循環における酸素輸送を増大することに関する MUFA 配合物の影響は、PUFA 配合物よりも 2 . 5 倍高く、SFA 配合物で認められた値よりも 3 . 6 大きいことに留意することは興味深かった。

## 【表 1 3】

表 1 1. 異なる脂肪酸を配合されたリコペンの補充後の志願者における血漿酸素供給量ならびに皮膚、皮下脂肪および骨格筋中の組織酸素飽和量の変動 - 4 週間試験

生成物	n	組織酸素飽和量 $StO_2$ (AUC mm)		血漿酸素量 Δ μM $O_2$ / リコペン濃度 Δ ng
		0 週間	4 週間	
リコペン PUFA	8	64±4.9	89±6.6 (Δ = + 25) p < 0.01	1.7 μM $O_2$ : 1ng Lyc
リコペン MUFA	8	62±5.1	80±7.4 (Δ = + 20) p < 0.01	4.3 μM $O_2$ : 1ng Lyc
リコペン SFA	8	56±4.2	75±5.5 (Δ = + 19) p < 0.01	1.2 μM $O_2$ : 1ng Lyc

\*リコペン - 1 カプセル中に 7 mg の日用量

30

40

## 【 0 2 8 5 】

50

それゆえ得られた結果から、M U F A、そしてとりわけP U F Aの包埋/配合物は、酸素飽和に影響を及ぼすような方法などで、肝臓送達を迂回し、それにより末梢組織へのより効果的な送達を可能にする効果的方法を提供することが示される。つまり、配合物の選択を通して、提供されたアプローチを、例えばサルコペニアまたは癌などの年齢関連または疾患に関係する垂臨床的な、または臨床的に証明された低酸素状態または病態の、管理のための方法として用いることができる。

【 0 2 8 6 】

6 . 6 前立腺肥大

高レベルのリコペンと前立腺癌の低発症率とを結びつけた文献は少なからぬ存在する [ 1 5 ~ 1 8 ]。しかし、このカロテノイドを含むリコペンが豊富な食事製品またはサプリメントでの介入試験から、陽性の、または有益でない、即ち決定的でない結果が示されている [ 1 9、2 0 ]。同じくこれは、食事因子の変異性、食物基質の差による可能性があり、これは多くの場合、変異性のある補充賦形剤と比べものにならない [ 1 3、1 4 ]。前立腺肥大の背後にある主な原因の1つは、前立腺組織における低酸素状態の発生である [ 2 1、2 2 ]。

【 0 2 8 7 】

良性前立腺肥大 ( B P H ) の患者の症状に及ぼす2種のリコペン配合物の可能な影響を評価および比較するために、本発明者らは、P U F AおよびS F A配合物を用いて、概念を証明するための二重盲検試験を実施した。それゆえ、該試験に、16以上の中等度の国際前立腺症状スコア ( I P S S ) を有する51~70歳の男性8名を動員した。B P Hとは別に、対象は、いずれの他の医学的病状も有さず、いずれの薬品またはリコペンサプリメントも摂取していなかった。各個体を4名からなる群2つに分別し、年齢および体重を軸にして無作為化した。この試験を3ヶ月間継続した。

【 0 2 8 8 】

試験結果を、以下の表12に表す。これらから、P U F AおよびS F Aリコペン配合物は両者とも、I P S Sの有意な改善を生じることを示している。しかし前者のP U F A配合物の影響は、後者よりも3倍効果的であった (  $p < 0 . 0 0 1$  )。

【 表 1 4 】

表 1 2 . 異なる脂肪酸を配合されたリコペンの補充後の前立腺肥大の志願者における総前立腺機能 I P S S の変動 — 3ヶ月試験

生成物	n	IPSS	
		ベースライン	3ヶ月後
リコペン PUFA	4	19.4±4.1	7.1±2.2 $\Delta = - 12.3$ $p < 0.001$
リコペン SFA	4	18.5±4.3	14.4±3.7 $\Delta = - 4.1$ $p < 0.05$

\*リコペン — 1カプセル中に40mgの日用量

【 0 2 8 9 】

対象8名で実施された小規模試験で、リコペンが最初に肝臓に進む場合よりも多くのリコペンをカイロミクロンにより循環に輸送する場合に、前立腺としての末梢臓器がより利益を得られるという指示を提供された。

【 0 2 9 0 】

実施例7 他のカロテノイドであるアスタキサンチン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンを用いた試験

7 . 1 緒言

アスタキサンチン、ルテイン、自然に抽出されたルテイン調製物中に存在するルテインの異性体であるメソゼアキサンチン、およびゼアキサンチンは、酸素化カロテノイドの化合物のキサントフィル群に属する分子である。アスタキサンチン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンは、強力な酸化剤であり、他の疎水性カロテノイドと同様

に、脂質または膜細胞構造内で最も効果的である。リコペンと同様の疎水性により、それらは両者とも、既存の脂質構造に直接侵入せず、代わりに組織化の際に組み込まれる。リコペン、アスタキサンチン、ルテイン、メソゼアキサンチンおよびゼアキサンチンは、ヒトの体内の主要な疎水性カロテノイドであり、ほとんど全ての臓器および組織内に存在する。リコペンの場合と同様に、肝臓は、胆管系を介して過剰のルテインおよびゼアキサンチンを腸に効果的に戻すことができる主要臓器である。リコペンは、主としてLDLにより運搬されるが、アスタキサンチン、ルテインおよびゼアキサンチンは、いずれのリポタンパク質粒子にも組み込まれ、運搬され得る。リコペンに比較してルテインおよびゼアキサンチンの別の差異は、それらの荷電したヒドロキシル基により、これらの2種のカロテノイドがリコペンに比較してより容易に血液脳関門(BBB)を交差することである。そのことで、これらのカロテノイドは脳および網膜組織内の主要カロテノイドとされる。

10

## 【0291】

アスタキサンチン、ルテインおよびゼアキサンチンの吸収された分子のカイロミクロン輸送を増大するために、これらのカロテノイドの配合物を、不飽和脂肪酸MUF AおよびPUF Aで開発した。本発明者らは、それらの配合物の薬物動態および薬物力学を、先に記載された試験から門脈系を介し、その後肝臓に直接運搬するのを容易にするSFA内に包埋されたカロテノイドと比較した。

## 【0292】

## 7.2 血漿濃度

以下の表13は、PUF A補充の4週間後に、ルテイン-メソゼアキサンチン-ゼアキサンチンLMZ配合物が、SFA配合物の400±4.1ng/mlに対して、血清中ルテイン濃度の最大上昇540±5.4ng/mlを提供したことを実証している。ゼアキサンチンの場合、薬物動態が、わずかに異なった。最大濃度はPUF A配合物と同様で、補充後2週間に最大値29ng/mlに達した。PUF Aゼアキサンチン配合物の補充の4週間で、血清中の濃度が下降し、ベースラインレベルとの差は22ng/mlに減少した。MUF A配合物では、ゼアキサンチン濃度の最大値は、4週目の25ng/mlであった。

20

## 【0293】

要約すると、該SFA配合物は、試験終了までにゼアキサンチン濃度の最小増加13ng/mlを提供した。

30

## 【表15】

表13. 異なる脂肪酸の配合物の補充後の血清ルテイン濃度の変動 - 4週間試験

生成物	n	血清ルテイン濃度 (ng/ml)			血清ゼアキサンチン濃度 (ng/ml)		
		0週間	2週間	4週間	0週間	2週間	4週間
LMZ MUFA	8	150±16	410±53 Δ = 260	540±57 Δ = 390	18±1.9	28±2.3 Δ = 10	43±4.1 Δ = 25
LMZ PUFA	8	190±21	720±69 Δ = 530	730±70 Δ = 540	21±2.3	50±4.8 Δ = 29	43±3.9 Δ = 22
LMZ SFA	8	150±17	520±55 Δ = 370	550±61 Δ = 400	22±1.9	41±35 Δ = 19	35±3.3 Δ = 13

40

\*ルテイン:メソゼアキサンチン50%:50%(7mgを7mgと混和)およびゼアキサンチン1.4mg - 1カプセル中の日用量

## 【0294】

表14から、補充の4週間後にPUF Aアスタキサンチン配合物がSFA配合物の421ng/mlに対して血清中アスタキサンチン濃度の最大増加40ng/mlを提供したことが実証される。

## 【表 16】

表 14. 異なる脂肪酸の配合物の補充後の血清アスタキサンチン濃度の変動 — 4 週間試験

生成物	n	血清ルテイン濃度 (ng/ml)	
		0 週間	4 週間
アスタキサンチン PUFA	8	0	40 + 3.9
アスタキサンチン MUFA	8	0	39 + 3.7
アスタキサンチン SFA	8	0	21 + 2.8

## 【0295】

10

## 7.3 酸化からのリポタンパク質防御

次に、酸化から防御する該配合物の能力の試験を実施した。表 15 は、結果を要約しており、MUFA LMZ 配合物が、補充の 2 週目に ELISA による測定で、LDL 過酸化 LDL-Px の最速かつ最深の阻害  $95 \pm 10.1 \times 10^{-3}$  を提供することを実証している。試験終了までに、その配合物の阻害は、 $208 \pm 22.3 \times 10^{-3}$  ELISA となった。PUFA 配合物の場合、このパラメータの試験期間終了までの同期間の低下は、 $65 \pm 9.2$  で、MUFA 配合物に対して  $p < 0.01$  となり、SFA 配合物では該阻害は、 $62 \pm 6.8 \times 10^{-3}$  ELISA であり、MUFA 配合物に対して  $p < 0.001$ 、そして PUFA 配合物に対して  $p < 0.05$  であった。

## 【表 17】

20

表 15. 異なる脂肪酸を配合された LMZ の補充後の志願者血清中の LDL 過酸化レベルの変動 — 4 週間試験

生成物	n	LDL-Px $\times 10^{-3}$ ELISA		
		0 週間	2 週間	4 週間
LMZ MUFA	8	237 $\pm$ 32	142 $\pm$ 16 (60%) $\Delta = -95$ $p < 0.001$	29 $\pm$ 11 (12%) $\Delta = -208$ $p < 0.001$
LMZ PUFA	8	147 $\pm$ 18	138 $\pm$ 15 (94%) $\Delta = -9$ $p > 0.05$	62 $\pm$ 9 (42%) $\Delta = -65$ $p < 0.01$
LMZ SFA	8	290 $\pm$ 34	232 $\pm$ 25 (80%) $\Delta = -58$ $p < 0.01$	190 $\pm$ 22 (66%) $\Delta = -100$ $p < 0.001$

30

\*混和されたルテイン：メソゼアキサンチン 50%：50% 7 mg およびゼアキサンチン 1.4 mg — 1 カプセル中の日用量

## 【0296】

## 7.4 炎症性酸化傷害

アスタキサンチンは、強力な抗酸化剤であるだけでなく、強い抗炎症性も有する。本発明者らは、このマーカーの存在が陽性である人々の血中 IOD 変動を測定することにより、この二重の活性に及ぼす、異なる脂肪酸を含むカロテノイド配合物の影響を評定する。表 16 に表された結果から、アスタキサンチン PUFA が SFA 配合物よりも 2 倍強かったことが示される。補充の 4 週後に、前者生成物は、IOD を  $125 \mu M$  阻害したが、後者は  $58 \mu M$  であった。

40

## 【表 18】

表 16. 異なる脂肪酸を配合されたアスタキサンチンの補充後の志願者血清における炎症性酸化傷害レベルの変動 — 4 週間試験

生成物	n	MDA の IOD ( $\mu\text{M}$ )	
		0 週間	4 週間
アスタキサンチン PUFA	8	227 $\pm$ 23	102 $\pm$ 7 $\Delta = -125$ p < 0.001
アスタキサンチン MUFA	8	199 $\pm$ 19	120 $\pm$ 12 $\Delta = -79$ p < 0.005
アスタキサンチン SFA	8	188 $\pm$ 18	130 $\pm$ 14 $\Delta = -58$ p < 0.01

10

## 【0297】

## 組織低酸素症のターゲット

先に表された結果から、不飽和、とりわけ多価不飽和脂肪酸配合物が、リコペンのカイロミクロン輸送の効果的促進物質であり、該配合物が他の臓器および組織でのカロテンの利用能を上昇させることが見出された。さらにこのアプローチがルテインおよびゼアキサンチンへ適用され得ることを検証するために、本発明者らは、低酸素ストレステスト後に酸素飽和量  $\text{StO}_2$  を回復する能力としての重要な組織パラメータについて、SFA 配合物を含むそれらのカロテノイドの PUFA および MUFA 配合物の効力を比較した。

20

## 【0298】

得られたデータを以下の表 17 に表しており、LMZ の MUFA、そしてとりわけ PUFA 配合物による志願者の補充が、SFA LMZ を摂取した群よりも急速な、そして有意に高い  $\text{StO}_2$  増加をもたらしたことが実証される。

## 【表 19】

表 17. 異なる脂肪酸を配合された LMZ の補充後の志願者における血漿組織酸素供給量、ならびに皮膚、皮下脂肪および骨格筋における組織酸素飽和量の変動 — 4 週間試験

生成物	n	組織酸素飽和量 $\text{StO}_2$ (AUC mm)		
		0 週間	2 週間	4 週間
LMZ MUFA	8	49 $\pm$ 7.1	74 $\pm$ 6.2 ( $\Delta = +25$ ) p < 0.01	81 $\pm$ 7.0 ( $\Delta = +32$ ) p < 0.01
LMZ PUFA	8	47 $\pm$ 5.0	70 $\pm$ 6.1 ( $\Delta = +23$ ) p < 0.01	81 $\pm$ 8.3 ( $\Delta = +34$ ) p < 0.01
LMZ SFA	8	50 $\pm$ 5.5	57 $\pm$ 5.5 ( $\Delta = +7$ ) p > 0.05	66 $\pm$ 6.2 ( $\Delta = +16$ ) p < 0.05

30

\* 混和されたルテイン：メソゼアキサンチン 50% : 50% 7 mg およびゼアキサンチン 1.4 mg — 1 カプセル中の日用量

## 【0299】

それゆえ結果からさらに、MUFA および PUFA の両方の配合物が肝臓送達を迂回し、代わりにルテインおよびゼアキサンチンのカイロミクロン輸送を増大して、末梢組織へのかなり効果的な送達を与えることが確認される。

40

## 【0300】

これらの配合物は、例えば年齢関連または疾患に関係する亜臨床な、または臨床的に証明された低酸素の病状または病態の、そしてとりわけ神経細胞組織、脳および網膜などにおける、管理のための使用になり得る。

## 【0301】

## 参考資料

1. Walz CP, Barry AR, Koshman SL - Omega 50

- a - 3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention of cardiovascular disease. - *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May; 149(3):166-7.
2. Backes J, Anzalone D, Hilleman D, Catini J - The clinical relevance of omega-3 fatty acids in the management of hypertriglyceridemia. - *Lipids Health Dis*. 2016 Jul 22; 15(1):118.
3. Bazan NG, Musto AE, Knott EJ. - Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity. - *Mol Neurobiol*. 2011 Oct; 44(2):216-22.
4. Weiser MJ1, Butt CM2, Mohajeri - MH3. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. - *Nutrients*. 2016 Feb 17; 8(2):99. doi: 10.3390/nu8020099.
5. Kevin L Fritsche - The Science of Fatty Acids and Inflammation. - *Adv Nutr*. 2015 May; 6(3): 293S-301S.
6. Stine M Ulven1 and Kirsten B Holven - Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. - *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 511-524.
7. Wooki Kim1, David N. McMurray, and Robert S. Chapkin - omega-3 polyunsaturated fatty acids - physiological relevance of dose. - *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2010: 82(4-6): 155-158.
8. Nadeem Tajuddin, Ali Shaikh, and Amir Hassan Prescription omega-3 fatty acid products: considerations for patients with diabetes mellitus. - *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9: 109-118.
9. Bernstein AM1, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A Meta-Analysis Shows That Docosahexaenoic Acid from Algal Oil Reduces Serum Triglycerides and Increases HDL-Cholesterol and LDL-Cholesterol in Persons without Coronary Heart Disease. - *J Nutr*. 2012 Jan; 142(1):99-104.
10. Petyaev I.M Carotenoid particles and uses thereof. - Patent Application WO2012104576 A2, PCT/GB2012/000075, 2011
11. Ried K, Fakler P. Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of interventi

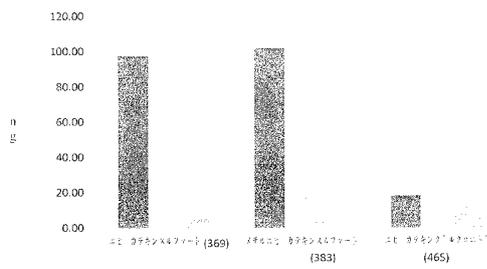
- on trials. - *Maturitas* (2011), 68, 299-310.
12. Gajendragadkar PR, Hubsch A, Maki-Petaja KM, Serg M, Wilkinson IB, Cheriyan J. Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healthy volunteers: a randomised controlled trial. - *PloS One* (2014), 9(6) doi: 10.1371/journal.pone.00999070. 10
13. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Dark chocolate or tomato extract for prehypertension: a randomised controlled trial. - *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2009, 9:22, doi:10.1186/1472-6882-9-22.
14. Burton-Freeman B, Sesso HD. Whole food versus supplement: comparing the clinical evidence of tomato intake and lycopene supplementation on cardiovascular risk factors. - *Adv Nutr* (2014), 5(5), 457-485. 20
15. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Frazer GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* (1989), 64, 598-604.
16. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Willaims AW, Moore BJ, Erdman JW Jr. Cis-trans Lycopene Isomers, Carotenoids, and Retinol in Human Prostate. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (1996), 5, 823-833. 30
17. Giovanucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene and prostate cancer. *Experimental Biology Medicine* 2002;227:852-8.
18. Barber NJ, Barber J. Lycopene and prostate cancer. - *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2002), 5, 6-12.
19. Schwartz S, Obermuller-Jevic UC, Helmlis E, Koch W, Jacobi G, Biesalski HK. Lycopene Inhibits Disease Progression in Patients with Benign Prostate Hyperplasia. *J Nutr* (2008), 138(1), 49-53. 40
20. Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, Yang Y, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M. Antioxidant Effects of Lycopene in African American Men with Prostate Cancer or Benign Prostate Hyperplasia: A Randomized, Controlled T 50

rial. - Cancer Prev Res (2011), 4(5), 711-718.

21. Hansen-Smith FM. Capillary Network Patterning During Angiogenesis. Clin Exp Pharmacol Physiol. (2000), 27:830-5.

22. Baldwin AL. A brief history of capillaries and some examples of their apparently strange behavior. Clin Exp Pharmacol Physiol. (2000), 27, 821-825.

【図1】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/078242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K9/48	A61K31/01	A61K31/047	A61K31/05	A61K31/065
	A61K31/122	A61K31/202	A61K31/353	A61P1/16	A61P21/00
	A61P9/00	A61P35/00	A61P43/00	A23G1/38	
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)					
A61K A61P A23G					
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)					
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	US 2006/134294 A1 (MCKEE DWIGHT [US] ET AL) 22 June 2006 (2006-06-22) abstract; claims 6, 7-8,17-22 paragraphs [0018] - [0026], [0029] - [0030]				1-37
X	Anonymous: "Altacor Eye Products - Maintain healthy vision", 25 April 2016 (2016-04-25), XP055443677, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20160425114804/http://altacoreyeproducts.co.uk:80/index.php/maintain-healthy-vision [retrieved on 2018-01-23] the whole document				1-28, 30-37
	-----				
	-/--				
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.				<input checked="" type="checkbox"/>
	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			"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		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date			"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		
"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)			"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		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
24 January 2018			01/02/2018		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer		
			Madalinska, K		

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/078242

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/037562 A2 (SCHAEFER CHEM INST [CH]; HITZ HANS [CH]; SCHAEFER ROLF [CH]; SCHAEFER) 26 March 2009 (2009-03-26)	1-28, 30-37
Y	abstract; claim 22	29
X	WO 2011/107259 A1 (OPHTHALMOPHARMA AG [CH]; GERON MORDECHAI [CH]; DE CHADAREVIAN SAMIR [C] 9 September 2011 (2011-09-09)	1-28, 30-37
	abstract; claims 1, 7, 30-31; examples 3A-3I,	
X	WO 2013/079967 A1 (IP SCIENCE LTD [GB]) 6 June 2013 (2013-06-06)	1-20, 22-26, 28,30-37
Y	abstract; claims 1-15; examples on pages 27-40 page 23, lines 1-29	29
X	WO 2015/073515 A1 (ABBOTT LAB [US]) 21 May 2015 (2015-05-21)	1-12, 14-27, 31-37
	abstract; claims 1-28; figure 1; example 1	
X	AU 2011 218 634 A1 (ABBOTT LAB) 15 September 2011 (2011-09-15)	1-12, 14-27, 31-37
	abstract; claims 1-19 page 12, paragraph experiments - page 14, paragraph 3	
X	WO 2010/074940 A1 (ALCON RES LTD [US]; LANG JOHN C [US]) 1 July 2010 (2010-07-01)	1-12, 14-27, 31-37
	abstract; claims 1-3	
X	WO 2012/131493 A1 (PALUPA MEDICAL LTD; MARIOS PANTZARIS [CY]; IOANNIS PATRIKIOS [CY]; GEO) 4 October 2012 (2012-10-04)	1-6, 8-27, 31-37
	abstract; claims 1-30	
X	WO 2010/125516 A1 (GRAAL SRL [IT]; SENECA ALESSANDRO [IT]; SENECA ANTONIO [IT]) 4 November 2010 (2010-11-04)	28,29
	abstract; claims 1-24; example 4	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/078242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006134294 A1	22-06-2006	AT 519379 T	15-08-2011
		EP 1835818 A2	26-09-2007
		US 2006134294 A1	22-06-2006
		WO 2006063219 A2	15-06-2006
WO 2009037562 A2	26-03-2009	AU 2008300328 A1	26-03-2009
		CA 2698535 A1	26-03-2009
		EP 2200455 A2	30-06-2010
		JP 2010538674 A	16-12-2010
		US 2010143543 A1	10-06-2010
		WO 2009037562 A2	26-03-2009
		WO 2011107259 A1	09-09-2011
CA 2790097 A1	09-09-2011		
EP 2542096 A1	09-01-2013		
ES 2547088 T3	01-10-2015		
JP 5917416 B2	11-05-2016		
JP 2013520968 A	10-06-2013		
US 2013243845 A1	19-09-2013		
WO 2011107259 A1	09-09-2011		
WO 2013079967 A1	06-06-2013	AU 2012343524 A1	03-07-2014
		CA 2857575 A1	06-06-2013
		CN 104080354 A	01-10-2014
		EA 201491085 A1	30-10-2014
		EP 2785195 A1	08-10-2014
		JP 2015502150 A	22-01-2015
		JP 2017212999 A	07-12-2017
		KR 20140098237 A	07-08-2014
		US 2014288187 A1	25-09-2014
		WO 2013079967 A1	06-06-2013
		ZA 201404728 B	29-04-2015
		WO 2015073515 A1	21-05-2015
EP 3068386 A1	21-09-2016		
US 2016279095 A1	29-09-2016		
WO 2015073515 A1	21-05-2015		
AU 2011218634 A1	15-09-2011	NONE	
WO 2010074940 A1	01-07-2010	AR 074861 A1	16-02-2011
		TW 201028105 A	01-08-2010
		US 2010159029 A1	24-06-2010
		WO 2010074940 A1	01-07-2010
WO 2012131493 A1	04-10-2012	AU 2012235869 A1	17-10-2013
		BR 112013025088 A2	14-02-2017
		CA 2831506 A1	04-10-2012
		CN 104010634 A	27-08-2014
		CY 1117828 T1	17-05-2017
		DK 2691086 T3	15-08-2016
		EA 201391407 A1	31-03-2014
		EP 2691086 A1	05-02-2014
		ES 2585066 T3	03-10-2016
		GE P201606568 B	10-11-2016
		HK 1194665 A1	30-06-2017
		HR P20160939 T1	07-10-2016
		HU E028065 T2	28-11-2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/078242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 6092843 B2	08-03-2017
		JP 2014512351 A	22-05-2014
		NZ 616554 A	30-10-2015
		PL 2691086 T3	30-12-2016
		UA 114706 C2	25-07-2017
		US 2012252888 A1	04-10-2012
		WO 2012131493 A1	04-10-2012
		ZA 201307256 B	23-12-2014
-----			
WO 2010125516 A1	04-11-2010	EP 2424502 A1	07-03-2012
		IT 1393710 B1	08-05-2012
		WO 2010125516 A1	04-11-2010
-----			

## 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 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	
A 6 1 K 31/59 (2006.01)	A 6 1 K 31/59	
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 33/10	
A 2 3 L 33/115 (2016.01)	A 2 3 L 33/115	

(31)優先権主張番号 1705491.7

(32)優先日 平成29年4月5日(2017.4.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
英国(GB)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, 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, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX , MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ペトロフ, イワン エム.  
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー4 0ディーエス, カウリーロード,  
セント ジョンズ イノベーション パーク, ザ プラティナム ビルディング, 2階(72)発明者 オーロウスキ, マレク  
ポーランド国, ワルシャワ 01 548, ツアルニエツキエゴ 60, ウル.Fターム(参考) 4B018 LB10 LE02 MD07 MD08 MD11 MD12 MD13 MD15 MD19 MD20  
MD23 MD27 MD44 ME14  
4C076 AA53 AA95 BB01 CC22 CC23 DD41 DD63 EE53  
4C084 AA17 MA02 MA37 MA52 NA05 NA06 NA13  
4C086 AA01 AA02 DA15 DA39 EA11 MA02 MA03 MA05 MA37 MA52

	NA05	NA06	NA13	ZA36	ZA42	ZA94	ZB26	ZC22	ZC33	ZC35
4C206	AA01	AA02	BA02	BA04	CA10	CA20	CB15	CB16	GA37	KA01
	MA02	MA03	MA05	NA05	NA06	NA13	ZA36	ZA42	ZA94	ZB11
	ZB26	ZC22	ZC33	ZC75						