



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201938143 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21) 申請案號：108123128

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 21 日

(51) Int. Cl. :

*A61K9/107 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61K31/232 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/44 (2017.01)*

(71) 申請人：日商持田製藥股份有限公司 (日本) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：伊藤博光 ITO, HIROMITSU (JP)；藤井啟達 FUJII, HIROSATO (JP)；山縣基生

YAMAGATA, MOTOO (JP)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 72 頁

(54) 名稱

 ω 3 脂肪酸之自體乳化劑及自體乳化組成物

(57) 摘要

本發明提供一種自體乳化組成物，其係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有 70~90 質量%之選自 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種之化合物、0.5~6 質量%之水、1~29 質量%之作為乳化劑之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯(任意進而含有聚氧基蓖麻油，惟卵磷脂除外)及相對於 ω 3 多元不飽和脂肪酸等 100 質量份為 3~40 質量份之卵磷脂之自體乳化組成物，其自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性及吸收性優異，且未添加乙醇及多元醇、或添加濃度低。自體乳化組成物可使用作為食品、醫藥。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

ω 3 脂肪酸之自體乳化製劑及自體乳化組成物

SELF-EMULSIFYING FORMULATION AND SELF-EMULSIFYING
COMPOSITION OF ω 3 FATTY ACID

【技術領域】

[0001] 本發明提供一種含有由 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽及酯所成之群選出之至少一種之自體乳化組成物、其醫藥、及其製法。

【先前技術】

[0002] ω 3 多元不飽和脂肪酸(以下稱為 ω 3PUFA)已知有 α -亞麻酸、二十碳五烯酸(以下記為 EPA)、二十二碳六烯酸(以下，記為 DHA)等。 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及酯由於展現抗動脈硬化作用、血小板凝聚抑制作用、血中脂質降低作用、抗炎症作用、抗癌作用、中樞作用等各種作用，故已調配於各種食品中，作為健康食品或醫藥品銷售。

[0003] EPA 乙酯(以下記為 EPA-E)在日本係作為伴隨阻塞性動脈硬化症(以下記為 ASO)之潰瘍、疼痛及冷感之改善及高血脂症之經口治療藥被銷售(商品名 EPADEL，持田製藥)。在絕食下經口投予 EPA-E 時，血漿中之 EPA

濃度之上升相較於在攝食後經口投予時較低。此認為係 EPA-E 之吸收需要以膽汁酸之分泌或來自食物之成分作為載體所致，因此，EPADEL 之用法為餐後立刻經口投藥 (參照非專利文獻 1)。

近年來隨著生活類型之變化不攝取早餐等餐的人，或僅能攝取少量之餐之患者、僅能攝取流質(牛奶、米湯、葛湯、蛋、湯、果汁、經口營養劑)之患者、腸道之吸收能力低之患者(老年者、腸疾病患者、腸手術後、末期癌症患者、服用脂酶阻礙劑時)或腦梗塞後等無法攝取餐之患者等之服用法，或遵守服藥規定成為課題之一。

[0004] 此外，於空腹時雖顯示正常值，但飯後血清三酸甘油酯(以下記為 TG)顯示異常增加，或者如該狀態拖延般之非空腹時高 TG 血症與冠狀動脈患者之關聯受到矚目，且期望即使飯前投藥亦能迅速吸收而抑制飯後之血清 TG 增加之 ω 3PUFA 製劑。

[0005] 作為製劑本身不含水、與水接觸時容易分散。自體乳化之自體乳化型製劑，已報導有含有 ω 3PUFA 與非諾貝特(fenofibrate)之有效成分及乙醇以及界面活性劑之自體乳化組成物(參照專利文獻 1 及非專利文獻 4)。

該等組成物雖含有目的為提高非諾貝特之溶解性之乙醇，但乙醇揮發時，會有膠囊變形或混入氣泡、膠囊變形或發生龜裂等之品質變化、膠囊內容物白濁或分離等之性質變性之顧慮。且，係對於酒精(乙醇)不耐性之患者無法服用或難以服用之製劑。

[0006] 已報導有除 ω 3PUFA 與界面活性劑以外，含有乙醇或多元醇、與水接觸時可生成小或者非常小之平均粒徑的分散體之自體乳化組成物(專利文獻 2)。

[0007] 作為乙醇含量少之自體乳化組成物，已報導有含有 ω 3PUFA、親水性親油性平衡(以下記為 HLB) 10 以上之乳化劑、卵磷脂、丙二醇或甘油等多元醇，且自體乳化性、空腹時之經口吸收性、吸收速度良好之自體乳化組成物(專利文獻 3)。

[0008] 已報導有含有 ω 3PUFA 酯與界面活性劑，且不含有 ω 3PUFA 游離體，不受用餐影響之自體乳化組成物(專利文獻 4)。以 ω 3PUFA 酯為主之 EPA-E 之組成物已被檢討。

[0009] 已報導組成物中之多元醇等助溶劑於經膠囊化時，會朝膠囊皮膜移行，且因組成物之變性或膠囊之軟化而產生變形(專利文獻 5)。

[0010] 自體乳化組成物一般乳化劑之使用量較多，組成物整體之液量亦多，故產生消化道之炎症或溶解於每 1 膠囊中所含之油劑之生理活性成分變少(專利文獻 6)之課題。因此，期望組成物中所使用之乳化劑即使連續投予仍無毒性或毒性少，且使用量少。

且就服用性之觀點，為了使一次服用之 ω 3PUFA 之量固定，而增加自體乳化組成物之 ω 3PUFA 以外之成分時，其一次服用之藥劑量會增加。因此，基於製劑小型化之觀點，亦期望乳化劑或醇類之使用量少。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[0011]

[專利文獻 1] 日本特表 2008-516890 號

[專利文獻 2] 日本特表 2012-519728 號

[專利文獻 3] 國際公開第 2010/134614 號說明書

[專利文獻 4] 國際公開第 2013/148136 號說明書

[專利文獻 5] 日本特開 2011-12003 號

[專利文獻 6] 日本特開 2012-180337 號

[非專利文獻]

[0012]

[非專利文獻 1] EPADEL S 醫藥品 The Interview Form，持田製藥，2012 年 6 月

[非專利文獻 2] 日本動脈硬化學會編「動脈硬化性疾病預防指引 2007 年版」，協和企劃，2007 年 4 月 25 日

[非專利文獻 3] 糖尿病(Diabetes), 57 卷, 9 號, 2382-2392, 2008 年

[非專利文獻 4] 歐洲醫藥科學期刊(European Journal of Pharmaceutical Sciences), 33 卷, 351-360, 2008 年

[非專利文獻 5] 日本醫藥添加劑協會編「醫藥品添加物辭典 2007」藥事日報社，2007 年 7 月 25 日

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

[0013] 期望一種減少自體乳化組成物中含有之乙醇及多元醇之製劑。

此外，期望一種減少自體乳化組成物中含有之乳化劑之製劑。

另外，期望使自體乳化組成物中之 ω 3PUFA 高含量化之製劑。

又，期望服藥順應性優異之自體乳化組成物。

此外，使用自體乳化組成物作為醫藥品時為了亦推定有在寒冷地帶等保存，故期望除室溫外在低溫或高溫環境下保存時，組成物不會白濁、分離等變性，且外觀良好之自體乳化組成物。

另外，期望組成物係具有安定品質之自體乳化組成物。

又，期望提供使組成物膠囊化之製劑。

另外，期望組成物膠囊化時，抑制膠囊皮膜之軟化，且不會變形之製劑。

因此，本發明之課題係提供一種改善該等性質之至少一種之自體乳化組成物，及使其組成物膠囊化之製劑。

[用以解決課題之手段]

[0014] 本發明人等鑑於上述問題，而針對取代乙醇或多元醇之成分積極檢討之結果，發現特定量之水對於自體乳化組成物之相溶性改善有用。

又，發現組成物中之水含量比乙醇或多元醇少而為

0.5~6 質量%即可，且藉由該少量水之相溶性改善效果可進一步減少乳化劑之含量，故成為 ω 3PUFA 為高含量之自體乳化組成物。

而且，發現以該組成物可獲得上述課題之至少一者優異之自體乳化組成物，因而完成本發明。

又，亦發現可使乳化劑之含量更少，而完成 ω 3PUFA 為高含量之自體乳化組成物之發明。

而且，本發明之組成物係上述課題之至少一者以上優異之組成物。

[0015] 亦即，本發明之第一樣態係以下之自體乳化組成物。

(1-1) 一種自體乳化組成物，其特徵係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有

a) 70~90 質量%之選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之乳化劑(惟卵磷脂除外)，較好為聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯的乳化劑，

d) 相對於 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯 100 質量份，為 3 至 40 質量份之卵磷脂，且

e) 乙醇及/或多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

(1-2) 一種自體乳化組成物，其特徵係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有

a) 70~90 質量%之由 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群選出之至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯的乳化劑，

d) 相對於選自 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物 100 質量份，為 3~40 質量份之卵磷脂，且

e) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，

f) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

(1-3) 如(1-1)或(1-2)所記載之自體乳化組成物，其中聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯係選自由下列所成之群之至少一種：

單月桂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、單棕櫚酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、單硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、三硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、單異硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、單油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐及三油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐。

(1-4) 如(1-1)至(1-3)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中乳化劑進而包含聚氧伸乙基硬化蓖麻油及/或聚氧伸乙基蓖麻油。

(1-5) 如(1-1)至(1-4)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中乳化劑進而包含聚氧伸乙基蓖麻油。

[0016] (1-6) 如(1-1)至(1-5)中任一項所記載之自體乳

化組成物，其中多元醇為丙二醇或丙三醇。

(1-7) 如(1-1)至(1-6)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中含有 0~4 質量%之多元醇。

(1-8) 如(1-1)至(1-6)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中不含多於 4 質量%之多元醇。

(1-9) 如(1-1)至(1-8)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中之多元醇為 1 質量%以下。

(1-10) 如(1-1)至(1-9)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中含有 0~1 質量%之多元醇。

(1-11) 如(1-1)至(1-8)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中不含多於 1 質量%之多元醇。

(1-12) 如(1-1)至(1-11)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中實質上不含多元醇。

(1-13) 如(1-1)至(1-12)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中之乙醇為 4 質量%以下。

(1-14) 如(1-1)至(1-12)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中含有 0~4 質量%之乙醇。

(1-15) 如(1-1)至(1-12)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中不含多於 4 質量%之乙醇。

(1-16) 如(1-1)至(1-15)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物中實質上不含乙醇。

[0017] (1-17) 如(1-1)至(1-16)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯係選自 EPA、DHA、該等之製藥學上容許之鹽、及該等

之酯所成之群中至少一種。

(1-18) 如(1-1)至(1-17)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中 ω 3PUFA 之酯為乙酯或三酸甘油酯。

(1-19) 如(1-1)至(1-18)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、或其酯為 EPA-E 或 DHA 乙酯(以下記為 DHA-E)。

(1-20) 如(1-1)至(1-19)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中含有選自由 EPA、DHA、該等之製藥學上容許之鹽及酯所成之群中至少一種作為有效成分。

(1-21) 如(1-1)至(1-20)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中含有 EPA-E 及/或 DHA-E 作為有效成分。

(1-22) 如(1-1)至(1-21)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中含有 EPA-E 作為有效成分。

[0018] (1-23) 如(1-1)至(1-22)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中卵磷脂係選自由大豆卵磷脂、酵素分解大豆卵磷脂、氫化大豆卵磷脂及蛋黃卵磷脂所成之群中至少一種。

(1-24) 如(1-1)至(1-23)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中選自聚氧伸乙基硬化蓖麻油、聚乙二醇脂肪酸酯及聚氧伸乙基聚氧伸丙二醇所成之群中至少一種乳化劑之含量未達組成物總量之 5 質量%。進而如(1-1)至(1-23)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中聚氧伸乙基硬化蓖麻油、聚氧伸乙基二醇脂肪酸酯及聚氧伸乙基聚氧丙醇之各乳化劑之含量各自未達組成物總量之 5 質量%。

[0019] (1-25) 如(1-1)至(1-24)中任一項所記載之自體乳化組成物，其係以任意之順序混合 a)~d)。

[0020] (1-26) 如(1-1)至(1-25)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中靜置組成物時組成物之外觀為澄清。

(1-27) 如(1-1)至(1-25)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中靜置組成物時組成物之外觀未分離或混濁。

(1-28) 如(1-1)至(1-27)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中在 5°C 或 40°C 之環境下保存組成物 12 小時時之組成物外觀為澄清。

(1-29) 如(1-1)至(1-28)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中在 5°C 或 40°C 之環境下保存組成物 12 小時時之組成物外觀未分離或混濁。

(1-30) 如(1-1)至(1-29)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中組成物之自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性之至少一者為良好。

(1-31) 如(1-1)至(1-30)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中將組成物 10 μ L 滴加於 37°C 之純水或日本藥典溶出試驗第 1 液 5mL 中，僅藉滴加即自然乳化。

(1-32) 如(1-1)至(1-31)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中將組成物 10 μ L 滴加於 37°C 之純水或日本藥典溶出試驗第 1 液 5mL 中，藉攪拌組成物即分散。

(1-33) 如(1-1)至(1-32)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中將組成物 10 μ L 滴加於 37°C 之純水或日本藥典溶出試驗第 1 液 5mL 中，並無油之分離。

[0021] (1-34) 如(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中對雄性米格魯犬在 18 小時以上絕食條件下經口投予以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為每隻犬 600mg 量之自體乳化組成物，且減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正而算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度(亦稱為血中濃度最大值)為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $30\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上， ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $50\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上， ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $60\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $60\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上，或 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $70\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $70\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上。

(1-35) 如上述(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中對雄性食蟹獼猴在 12 小時以上之絕食條件下以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為體重每 1kg 為 45mg 經口投予(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 12 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $400\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上，或 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $70\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至

12 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $500\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上。

(1-36) 一種如(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物之用途，其對人類飯前以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計每人 1800mg 之量經口投予(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 2 小時後之 ω 3PUFA 血中濃度為 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。

(1-37) 如(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，其對人類飯前以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為每人 1800mg 之量經口投予(1-1)至(1-33)中任一項所記載之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 72 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $250\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上。

[0022] (1-38) 如(1-1)至(1-37)中任一項所記載之自體乳化組成物，其中相對於組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯 100 質量份，聚氧伸乙基蓖麻油為 120 質量份以下。

(1-39) 一種自體乳化組成物，其特徵為將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有

a) 70~90 質量%之 EPA-E，

- b) 0.5~6 質量%之水，
- c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之乳化劑，
- d) 相對於前述 EPA-E 100 質量份，為 3 至 40 質量份之卵磷脂，且
- e) 乙醇及/或多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

(1-40) 一種自體乳化組成物，其特徵為將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有

- a) 70~90 質量%之 EPA-E，
- b) 0.5~6 質量%之水，
- c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之乳化劑，
- d) 相對於前述 EPA-E 100 質量份，3 至 40 質量份之卵磷脂，且
- e) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，
- f) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

[0023] 本發明之第二樣態為以下之經膠囊化之自體乳化型製劑。

(2-1) 一種精膠囊化之自體乳化製劑，其特徵係內容液為如(1-1)至(1-40)中任一項所記載之自體乳化組成物，且經硬質膠囊及/或軟質予以膠囊化。

(2-2) 如(2-1)所記載之經膠囊化之自體乳化製劑，其中剛製造後之硬度良好。

(2-3) 如(2-1)或(2-2)所記載之經膠囊化之自體乳化製劑，其中剛製造後之硬度為 18kgf 以上。

(2-4) 如(2-1)至(2-3)中任一項所記載之經膠囊化之自體乳化製劑，其中將製劑注入鋁包裝中並密封且在 40℃ 保存 1 週時與保存前比較，硬度不會降低 6kgf 以上。

(2-5) 如(2-1)至(2-4)中任一項所記載之經膠囊化之自體乳化製劑，其中將製劑注入鋁包裝中並密封且在 40℃ 保存 1 週時硬度為 20kgf 以上。

(2-6) 如(2-1)至(2-5)中任一項所記載之經膠囊化之自體乳化製劑，其中將製劑注入鋁包裝中並密封且在 40℃ 保存 1 週時之硬度為保存前之硬度之 60%以上。

(2-7) 如(2-1)至(2-6)中任一項所記載之製劑，其係選自由下列所成之群之至少一種：脂質異常症(高膽固醇血症、高 LDL 膽固醇血症、高非 HDL 膽固醇血症、高 VLDL 膽固醇血症、低 HDL 膽固醇血症、高 TG 血症、高 ApoB 血症、低 ApoAI 血症等)治療劑、飯後高 TG 血症治療劑、抗動脈硬化劑、血小板凝聚抑制劑、末梢循環不全治療劑、心血管事件發作預防劑、發炎性疾病(非酒精性脂肪肝疾病(以下記為 NAFLD)、非酒精性脂肪肝症(以下記為 NASH)等)治療劑、認知症(阿茲海默症型認知症、腦血管性認知症、混合型認知症等)進行抑制劑、治療劑、抗癌劑及中樞性疾病(憂鬱症、憂鬱狀態、強迫性障礙、社會不安障礙、恐慌障礙等)治療劑。

[0024] 本發明之第三樣態為以下之自體乳化組成物

之製造方法。

(3-1) 一種自體乳化組成物之製造方法，其特徵係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，以任意之順序混合下列成分：

a) 70~90 質量%之選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之乳化劑，及

d) 相對於選自 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物 100 質量份，為 3 至 40 質量份之卵磷脂，且混合上述所得之組成物中

e) 乙醇及/或多元醇為組成物總量之 4 質量%以下。

(3-2) 一種自體乳化組成物之製造方法，其特徵係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，以任意之順序混合下列成分：

a) 70~90 質量%之選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之乳化劑，及

d) 相對於選自 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種化合物 100 質量份，為 3 至 40 質量份之卵磷脂，且於上述混合所得之組成物

中

e) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，

f) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

(3-3) 如(3-1)或(3-2)所記載之自體乳化組成物之製造方法，其包含使前述步驟之 a)、b)及/或 c)加溫至 70°C 以上且混合之步驟。

[0025] 本發明之第四樣態為以下之自體乳化組成物之特定投予方法之醫藥。

(4-1) 一種製劑，其係用於在空腹時或就寢前經口投予前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)中任一項所記載之自體組化組成物或經膠囊化之自體乳化製劑、醫藥或獸醫藥。

(4-2) 一種製劑，其係用於在空腹時或就寢前經口投予以前述(3-1)至(3-3)中任一項所記載之製造方法製造之自體乳化組成物或經膠囊化之自體乳化製劑、醫藥或獸醫藥。

(4-3) 如(4-1)或(4-2)所記載之製劑，其係選自由下列所成之群選出之至少一種：脂質異常症(高膽固醇血症、高 LDL 膽固醇血症、高非 HDL 膽固醇血症、高 VLDL 膽固醇血症、低 HDL 膽固醇血症、高 TG 血症、高 ApoB 血症、低 ApoAI 血症等)治療劑、飯後高 TG 血症治療劑、抗動脈硬化劑、血小板凝聚抑制劑、末梢循環不全治療劑、心血管事件發作預防劑、發炎性疾病(NAFLD、NASH 等)治療劑、抗癌劑及中樞性疾病(憂鬱症、憂鬱狀態、強迫性障礙、社會不安障礙、恐慌障礙等)預防劑、治療

劑、進行防止劑。

(4-4) 如前述(4-1)至(4-3)中任一項所記載之製劑，其係每日投藥 1 次。

(4-5) 一種如前述(4-1)至(4-4)中任一項所記載之製劑之投藥及/或使用方法。

(4-6) 一種提高血漿中之 ω 3PUFA 濃度方法，其係藉由經口投予前述(4-1)至(4-4)中任一項所記載之製劑。

[0026] 本發明之第五樣態為選自以下之群組之至少一種疾病之預防、進行防止及治療方法。

(5-1) 一種選自由下列所成之群之至少一種疾病之預防、進行防止及治療方法：脂質異常症(高膽固醇血症、高 LDL 膽固醇血症、高非 HDL 膽固醇血症、高 VLDL 膽固醇血症、低 HDL 膽固醇血症、高 TG 血症、高 ApoB 血症、低 ApoAI 血症等)、飯後高 TG 血症、抗動脈硬化、血小板凝聚亢進、末梢循環不全、心血管事件發作、發炎性疾病(NAFLD、NASH 等)、認知症(阿茲海默症型認知症、腦血管性認知症、混合型認知症等)、癌症及中樞性疾病(憂鬱症、憂鬱狀態、強迫性障礙、社會不安障礙、恐慌障礙等)，其特徵係對患者投予選自前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)之至少一種自體乳化組成物或經膠囊化之自體乳化製劑、醫藥或獸醫藥。

(5-2) 如前述(5-1)所記載之方法，其係在空腹時或就寢前經口投予前述之自體乳化組成物或經膠囊化之自體乳化製劑、醫藥或獸醫藥。

(5-3) 如前述(5-1)或(5-2)所記載之方法，其係每日投藥 1 次前述之自體乳化組成物或經膠囊化之自體乳化製劑、醫藥或獸醫藥。

[0027] 本發明之第六樣態為以下之自體乳化組成物。

(6-1) 一種自體乳化組成物，其對雄性米格魯犬在 18 小時以上之絕食條件下以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為每隻犬 600mg 之量經口投予前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 50 μ g/mL 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 30 μ g/mL \cdot hr 以上， ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 50 μ g/mL 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 50 μ g/mL \cdot hr 以上， ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 60 μ g/mL 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 60 μ g/mL \cdot hr 以上，或 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 70 μ g/mL 以上及/或投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 70 μ g/mL \cdot hr 以上。

(6-2) 一種自體乳化組成物，其對雄性食蟹獼猴在 12 小時以上之絕食條件下以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為體重每 1kg 為 45mg 經口投予前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之

ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 12 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $400\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上，或 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $70\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 12 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $500\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上。

(6-3) 一種自體乳化組成物，其以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為每人 1800mg 之量對人類飯前經口投予前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 2 小時後之 ω 3PUFA 血中濃度為 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。

(6-4) 一種自體乳化組成物，其以選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽及其酯所成之群中至少一種化合物計成為每人 1800mg 之量對人類飯前經口投予前述(1-1)至(1-40)、(2-1)至(2-7)之自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及/或投予 0 至 72 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積為 $250\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ 以上。

[發明效果]

[0028] 本發明之自體乳化組成物係在組成物中含少量之水代替乙醇或多元醇，且藉由該組成物提高組成物之相溶性，且亦可使所使用之乳化劑進而更少，故對動物

(包含人類)之安全性優異。且，由於 ω 3PUFA 成為高含量，故減少所使用之乳化劑，服用性優異。

而且，藉由於組成物中含水而降低乙醇或多元醇之含量，或者可不含該等，故可防止膠囊皮膜之軟化，且不發生膠囊變形。

且，相溶性(外觀)、自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性及吸收性之至少一者優異，即使飯前投藥或低脂肪食品攝取後投藥仍可迅速的吸收且抑制飯後之血清 TG 增加，或者藉由睡前投藥而預防服用脂酶阻礙劑時之必須脂肪酸之缺乏。

進而，藉由上述組成，除在室溫下保存以外，即使在低溫(例如 5°C)或高溫(例如 40°C)之條件下，組成物亦不分離、白濁，外觀良好。

本發明之自體乳化組成物具備至少一者以上，較好兩者以上之上述較佳性質，更好具備全部之性質。

【實施方式】

[0029] 以下詳細說明本發明。

本發明係由 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群選出之至少一種化合物之合計量係 70~90 質量%之範圍，且含有 1 至 29 質量%之範圍之特定乳化劑，且相對於 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯 100 質量份含有 3 至 40 質量份之卵磷脂，且未添加或添加濃度低之乙醇或多元醇之自體乳化組成物，或以其作為內容物之

經膠囊化之自體乳化製劑、其醫藥、其製法及其使用方法。

[0030] 本發明中，所謂「 ω 3PUFA」為分子內具有複數個碳-碳雙鍵，且自甲基側算起第 3 位置有第一個雙鍵之脂肪酸。代表性者例示為 α -亞麻酸、EPA、DHA、二十碳三烯酸、十八碳四烯酸、二十碳四烯酸、鱈魚酸、二十四碳五烯酸及二十四碳六烯酸(nisinic acid)等。本發明中之「 ω 3PUFA」、「EPA 類」、「DHA 類」及「脂肪酸類」之用語只要無特別指明，則係以不僅為各 ω 3PUFA、EPA、DHA 及脂肪酸，且亦包含該等之各製藥上容許之鹽或酯等之涵義使用。

[0031] 本發明中使用之 ω 3PUFA 類可為合成品、半合成品或天然品之任一種，亦可為含該等之天然油之形態。此處，所謂天然品意指以習知方法自含有 ω 3PUFA 類之天然油萃取者、粗純化者、或者使彼等更高度純化者。半合成品亦包含利用微生物等產生之 ω 3PUFA 類，且對該 ω 3PUFA 類或天然之 ω 3PUFA 類施以酯化、酯交換等化學處理者。本發明中，作為 ω 3PUFA 類可單獨使用該等中之 1 種，或組合使用 2 種以上。

[0032] 本發明中列舉作為 ω 3PUFA 類列舉 EPA 類及 DHA 類為較佳之例，更好之例列舉為 EPA 類。又， ω 3PUFA 之製藥學上容許之鹽例示為鈉鹽、鉀鹽等無機鹼、苄胺鹽、二乙胺鹽等有機鹼、精胺酸鹽、離胺酸鹽等之與鹼性胺基酸之鹽及作為酯類之乙酯等烷酯或單-、二-

及 TG 等之酯。較佳者列舉為乙酯或 TG 酯，更好之例列舉為乙酯。亦即，較佳之例列舉為 EPA-E、EPA 之 TG 酯、DHA-E 及 DHA 之 TG 酯，更好之例列舉為 EPA-E 及 DHA-E，又更好之例列舉為 EPA-E。

[0033] 本發明之自體乳化組成物中使用之原料 ω 3PUFA 類之純度並無特別限制，但通常以本組成物之全部脂肪酸類中之 ω 3PUFA 類之含量計，其較好為 50 質量%以上，更好為 70 質量%以上，又更好為 80 質量%以上，再更好為 90 質量%以上，又再更好為 96.5 質量%以上者，最好為 98 質量%以上。EPA 以高純度者較佳，例如在 ω 3PUFA 類中之 EPA 類之含有比為 50 質量%以上者較佳，更好為 60 質量%以上者，又更好為 70 質量%以上者，再更好為 80 質量%以上者，又再更好為 90 質量%以上者，最好為 98 質量%以上者。亦即，本劑組成物以全部脂肪酸類中之 ω 3PUFA 類純度高者較佳，更好為 ω 3PUFA 類的 EPA 類+DHA 類之純度高者，最好為實質上完全不含 DHA，或即使含有亦例如未達 1.0 質量%，較好未達 0.5 質量%，更好未達 0.2 質量%之 EPA 之純度。

例如，使用 EPA-E 與 DHA-E 時，EPA-E 之本劑組成物之純度若為上述，則 EPA-E/DHA-E 之組成比及全部脂肪酸類中之 EPA-E+DHA-E 之含量比並無特別限制，作為較佳之組成比，EPA-E/DHA-E 較好為 0.8 以上，更好為 1.0 以上，又更好為 1.2 以上。

此外，本劑組成物亦可含亞油酸、 γ -亞麻酸、二高- γ -

亞麻酸等之 ω 3PUFA 類以外之多元不飽和脂肪酸、彼等之製藥學上容許之鹽或酯，但期望花生四烯酸及彼等之製藥學上容許之鹽或酯含量較少者，較好未達 2 質量%，更好未達 1 質量%，又更好為實質上不含花生四烯酸或彼等之製藥學上容許之鹽或酯之樣態。

[0034] 本發明之自體乳化組成物中之 ω 3PUFA 類之含量為 70 至 90 質量%，較好為 70 至 86 質量%，更好為 72 至 85 質量%，又更好為 74 至 84 質量%。 ω 3PUFA 類可為一種，亦可為 2 種以上之混合物。為 2 種以上之混合物時混合物之合計量為自體乳化組成物中之 70 至 90 質量%。

[0035] 該 ω 3PUFA 類可使用日本中作為 ASO 及高血脂症治療藥可取得之含有高純度 EPA-E(96.5 質量%以上)之軟質膠囊劑(商品名 EPADEL：持田製藥公司製造)，或美國中以高 TG 血症治療藥可取得之含有高純度 EPA-E 之軟質膠囊劑(商品名 VASCEPA：AMARIN)。且，EPA-E 與 DHA-E 之混合物可使用例如作為高 TG 血症治療劑而於美國銷售之 Lovaza(註冊商標)(Glaxo Smith Kline：含有 EPA-E 約 46.5 質量%、DHA-E 約 37.5 質量%之軟質膠囊劑)，或日本銷售之 LOTRIGA(註冊商標)(武田藥品工業：含有 EPA-E 約 46.5 質量%、DHA-E 約 37.5 質量%之軟質膠囊劑)。EPA 與 DHA 之混合物可使用例如作為高 TG 血症治療劑而於美國銷售之 Epanova(註冊商標)(AstraZeneca：含有 EPA 游離酸約 50~60 質量%，DHA

游離酸約 15~25 質量%之軟質膠囊劑)。

作為 ω 3PUFA 類亦可使用純化魚油。又， ω 3PUFA 類之單縮水甘油醚、二縮水甘油醚、TG 衍生物或該等之組合等亦為較佳樣態之一。例如以 Incromea F2250、F2628、E2251、F2573、TG2162、TG2779、TG2928、TG3525 及 E5015(英國，Yorkshire，Croda International PLC)、及 EPAX6000FA、EPAX5000TG、EPAX4510TG、EPAX2050TG、EPAX7010EE、K85TG、K85EE 及 80EE(挪威，Lysaker，Pronova Biopharma)等各種含有 ω 3PUFA 類之製劑已有銷售，亦可取得該等而使用。

[0036] 本發明中，「聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯」為無水山梨糖醇之羥基之一部分以脂肪酸酯化而成之脂肪酸酯之聚氧伸乙基醚。根據經酯化之脂肪酸而定而有各種化合物銷售，例示為例如單月桂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TL-10，Polysorbate 20，Tween20)、單棕櫚酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TP-10V，Polysorbate 40，Tween40)、單硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TS-10MV，Polysorbate 60，Tween60)、三硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TS-30V，Polysorbate 65)、單異硬脂酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TI-10V)、單油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TO-10MV，Polysorbate 80，Tween80)、三油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐(NIKKOL TO-30V，Polysorbate 85)等，較佳者例示為單油酸聚氧伸乙基(20)

山梨糖醇酐、單油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐、三油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐，更好例示為單油酸聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐。

此外，可單獨使用該等中之 1 種，或亦可組合 2 種以上使用。本發明中所謂聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯係以包含所有如上述之化合物之涵義而使用。

本發明之自體乳化組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之含量只要具有本發明之效果即無特別限制，但通常將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，為 1 至 29 質量%，較好為 3 至 20 質量%，更好為 5 至 15 質量%，又更好為 5 至 9 質量%。

[0037] 本發明中，「聚氧伸乙基蓖麻油」係於蓖麻油上加成聚合有環氧乙烷之化合物。根據環氧乙烷之平均加成莫耳數而有各種化合物被銷售，例示為例如平均加成莫耳數 3 之 NIKKOL CO-3(日光化學品公司)、平均加成莫耳數 10 之 NIKKOL CO-10(日光化學品公司)、平均加成莫耳數 20 之 EMALOX C-20(日本乳化劑公司)、平均加成莫耳數 30 之 EMALOX C-30(日本乳化劑公司)、平均加成莫耳數 35 之 Kolliphor EL (BASF)(Polyoxyl 35 蓖麻油)、平均加成莫耳數 40 之 EMALOX C-40(日本乳化劑公司)及平均加成莫耳數 50 之 EMALOX C-50(日本乳化劑公司)，較好為 Kolliphor EL。此外，可單獨使用該等中之 1 種，或亦可組合使用 2 種以上。本發明中所謂聚氧伸乙基蓖麻油只要無特別指明，則以包含所有如上述之化合物之涵義使

用。

本發明之自體乳化組成物中之聚氧伸乙基蓖麻油之含量只要具有本發明之效果即無特別限制，但通常將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，為 1 至 20 質量%，較好為 2 至 15 質量%，更好為 3 至 10 質量%，又更好為 5 至 9 質量%。且，相對於組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯 100 質量份，聚氧伸乙基蓖麻油較好以 150 質量份以下，較好為 140 質量份以下，更好為 130 質量份以下，又更好為 120 質量份以下，再更好為 110 質量份以下，最好為 100 質量份以下之比例含有。且，組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯與聚氧伸乙基蓖麻油之量比宜以 100 質量份：5 至 150 質量份，較好以 100 質量份：10 至 140 質量份以下，更好以 100 質量份：20~130 質量份以下，又更好以 30~120 質量份，再更好以 100 質量份：50 至 110 質量份，最好以 100 質量份：80 至 120 質量份之比例含有。

[0038] 本發明中，「聚氧伸乙基硬化蓖麻油」係於使蓖麻油氫化而得之硬化蓖麻油中加成聚合有環氧乙烷之化合物。根據環氧乙烷之平均聚合度而定有各種化合物被銷售，例示為例如聚氧伸乙基(20)硬化蓖麻油(NIKKOL HCO-20，日光化學品公司)、聚氧伸乙基(40)硬化蓖麻油(NIKKOL HCO-40，日光化學品公司)、聚氧伸乙基(50)硬化蓖麻油(NIKKOL HCO-50，日光化學品公司)、聚氧伸乙基(60)硬化蓖麻油(NIKKOL HCO-60，日光化學品公司)及

聚氧伸乙基(100)硬化蓖麻油(NIKKOL HCO-100，日光化學品公司)，較好為聚氧伸乙基(60)硬化蓖麻油。且，可單獨使用該等中之1種，或亦可組合2種以上使用。本發明中之聚氧伸乙基硬化蓖麻油只要無特別指明，則以包含所有如上述化合物之涵義使用。

本發明之自體乳化組成物中之聚氧伸乙基硬化蓖麻油之含量只要具有本發明之效果即無特別限制，但通常將自體乳化組成物之總量設為100質量%時，為1至20質量%，較好為2至15質量%，更好為3至10質量%，又更好為5至9質量%。且，相對於組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯100質量份，聚氧伸乙基硬化蓖麻油宜以150質量份以下，較好以140質量份以下，更好以130質量份以下，又更好以120質量份以下，再更好以110質量份以下，最好以100質量份以下之比例含有。且，組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯與聚氧伸乙基蓖麻油之量比宜以100質量份：5至150質量份，較好以100質量份：10至140質量份以下，更好以100質量份：20至130質量份以下，又更好以30至120質量份，再更好以100質量份：50至110質量份，最好以100質量份：80至120質量份之比例含有。

[0039] 本發明之自體乳化組成物之特徵為至少含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯作為乳化劑。本發明之較佳樣態之一係含有聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯、與聚氧伸乙基蓖麻油及/或聚氧伸乙基硬化蓖麻油作為乳化劑。

另外，另一本發明之較佳樣態之一係含有聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油作為乳化劑。本發明之自體乳化組成物亦可含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油以外之乳化劑作為乳化劑，但其含量於將組成物中使用之乳化劑總量設為 100 質量份時，為 20 質量份以下，更好為 10 質量份以下，又更好未達 5 質量份，最好實質上不含有。進而可含有之乳化劑只要滿足前述課題之至少一者即無特別限制，列舉為例如山梨糖醇酐脂肪酸酯、丙三醇脂肪酸酯、聚氧伸乙基硬化蓖麻油、丙二醇脂肪酸酯、飽和聚二醇化縮水甘油醚、聚氧伸乙基聚氧伸丙基二醇、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、生育酚-聚乙二醇-琥珀酸酯(TPGS)等。

[0040] 本發明之自體乳化組成物中之乳化劑合計含量只要具有本發明之效果即無特別限制，但通常將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，為 1 至 29 質量%，較好為 3 至 27 質量%，更好為 5 至 27 質量%，又更好為 5 至 24 質量%，再更好為 10 至 20 質量%。或者，較好為 8 至 27 質量%，更好為 10 至 27 質量%。又，相對於 ω 3PUFA 類 100 質量份為 5 至 45 質量份，較好為 10 至 45 質量份，更好為 15 至 35 質量份，又更好為 15 至 20 質量份。

[0041] 本發明之組成物及醫藥含有少量水。通常認為於含有疏水性脂質之組成物中添加水相溶性會變差。藉由於組成中含有水，使組成物之相溶性變良好，而不需要

多元醇或乙醇，故即使不含多元醇或乙醇外觀亦澄清，不會發生組成物之分離或白濁。

少量水可在自體乳化組成物調製時添加，亦可在以明膠膠囊等膠囊化時使明膠皮膜中之水分移行到自體乳化組成物中。

且，不含多元醇或乙醇時，膠囊化時膠囊不會軟化、變形，酒精不耐性患者服用時亦不會因乙醇而造成副作用。

水在將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，較好為 0.5~6 質量%，更好為 0.5~4 質量%，又更好為 0.5~3 質量%。最好為 1~3 質量%。亦且，較好為 0.5 質量%以上未達 3 質量%，更好為 0.5 質量%以上未達 1.5 質量%。

[0042] 本發明中，「卵磷脂」為甘油磷脂質之 1 種，例示為大豆卵磷脂、酵素分解大豆卵磷脂、氫化大豆卵磷脂、蛋黃卵磷脂、氫化磷脂質、源自牛奶之磷脂質、溶血卵磷脂、磷酸膽鹼及磷脂絲胺酸。較佳者例示為大豆卵磷脂、酵素分解大豆卵磷脂、氫化大豆卵磷脂及蛋黃卵磷脂，更好例示為大豆卵磷脂。此外，可單獨使用該等中之 1 種，或亦可組合 2 種以上使用。本發明中所謂卵磷脂只要無特別指明，則以包含所有如上述之甘油磷脂質之涵義使用。本發明中，卵磷脂不含包於乳化劑中(不包含於構成要件之乳化劑中，其量並不加入於組成物中之乳化劑含量)。

已市售者為純化大豆卵磷脂(日清 OILLIO)、純化蛋

黃卵磷脂(旭化成 PHAMA)、蛋黃卵磷脂 PL-100M(KEWPIE)等各種製品。大豆卵磷脂之已市售者為例如 BASIS LP-20B(日清製油)、Lipoid S45、S20 (LIPOID)等，酵素分解卵磷脂已市售者為如 BASIS LP-20E(日清製油)、Phospholipon RLPC20(LIPOID)等各種製品，亦可獲取該等而使用。

[0043] 添加於本發明之自體乳化組成物中之卵磷脂之含量並無特別限制，但相對於 ω 3PUFA 類 100 質量份較好為 3 至 40 質量份，更好為 3 至 30 質量份，又更好為 3 至 25 質量份，再更好為 3 至 20 質量份、3.2 至 17 質量份、3.5 至 15 質量份、3.7 至 17 質量份。或者，較好為 3 至 15 質量份，更好為 3 至 12 質量份，又更好為 3 至 10 質量份，最好為 5 至 10 質量份。

將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，卵磷脂較好為 2.1~ 36 質量%，更好為 2.1~20 質量%，又更好為 2.1~15 質量%，最好為 2.1~ 10 質量%。

將自體乳化組成物中之乳化劑之合計含量設為 100 質量份時，卵磷脂較好為 10~75 質量份，更好為 11~60 質量份，又更好為 20~55 質量份。最好為 25~35 質量份。將自體乳化組成物中之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之合計含量設為 100 質量份時，卵磷脂較好為 10~150 質量份，更好為 20~120 質量份，又更好為 40~90 質量份。最好為 50~70 質量份。

[0044] 本發明中，「多元醇」係具有於鏈狀脂肪族

經或環狀脂肪族類之 2 個以上之碳原子上各取代 1 個羥基之構造之多元醇化合物。例示為例如乙二醇、丙二醇、三亞甲基二醇、1,2-丁二醇、四亞甲基二醇、1,3-丁二醇、2,3-丁二醇及五亞甲基二醇等 2 元醇，丙三醇、三羥甲基丙烷及 1,2,6-己三醇等 3 元醇，二乙二醇、二丙二醇、三乙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚丙三醇等多元醇聚合物等，較好為丙二醇或丙三醇。丙三醇亦包含濃丙三醇。本發明中之多元醇只要無特別指明，則以包含所有如上述之多元醇化合物之涵義使用。

[0045] 添加於本發明之自體乳化組成物中之多元醇含量在將組成物填充於膠囊中時，以不使膠囊變形之範圍較佳。例如，將組成物整體設為 100 質量%時，組成物中較好不含多於 4 質量%之多元醇。又，組成中之多元醇含量較好為 4 質量%以下，更好為 3 質量%以下，又更好為 2 質量%以下，再更好為 1 質量%以下。最好為 0 質量%。

[0046] 本發明之自體乳化組成物中所含有之乙醇期望為在膠囊化製造步驟或流通・保存中不發生品質變化，且不發生膠囊內容物變性之範圍，且，期望為以每日投藥量計不超過醫藥品使用實際紀錄之範圍。例如，將組成物整體設為 100 質量%時，較好組成中不含多於 4 質量%之乙醇。且，組成物中之乙醇含量較好為 4 質量%以下，更好為 3 質量%以下，又更好為 2 質量%以下，再更好為 1 質量%以下。最好為 0 質量%。

此外，自體乳化組成物中含乙醇與多元醇時，將組成

物整體設為 100 質量%時，組成物中以合計含量計較好不含多於 4 質量%之乙醇及多元醇。較佳之樣態為實質上不含乙醇及多元醇。且，組成物中之乙醇及多元醇之合計量較好為 4 質量%以下，更好為 3 質量%以下，又更好為 2 質量%以下，再更好為 1 質量%以下。最好為 0 質量%以下。

[0047] 較佳之乙醇濃度可依據自體乳化組成物中之 ω 3PUFA 濃度與每日投藥量適當決定。以 ω 3PUFA 計每個體每天 1800mg 經口投予本發明之自體乳化組成物時，例如 ω 3PUFA 為 75 質量%之製劑時乙醇若為 0.135 質量%以下則將不超過醫藥品添加物藥典中所記載之每天最大使用量的 3.26mg。

[0048] 如上述之含有 ω 3PUFA 類與乳化劑之本發明之自體乳化組成物中，較佳之樣態為含有 1) EPA-E 及/或 DHA-E、2) 水、3) 作為乳化劑之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯、4) 卵磷脂之組合。將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，1) EPA-E 及/或 DHA-E 為 70~90 質量%，2) 水為 0.5~6 質量%，3) 包含聚氧伸乙基山梨糖醇酐之乳化劑為 1~29 質量%(惟卵磷脂除外)，4) 相對於 EPA-E 及/或 DHA-E 100 質量份，卵磷脂為 3~40 質量份。較佳之另一樣態為含有 1) EPA-E 及/或 DHA-E、2) 水、3) 作為乳化劑之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯、4) 聚氧蓖麻油、5) 卵磷脂之組合。將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，1) EPA-E 及/或 DHA-E 為 70~90 質量

%，2) 水為 0.5~6 質量%，3) 包含聚氧伸乙基山梨糖醇酐及聚氧蓖麻油之乳化劑(惟卵磷脂除外)為 1~29 質量%，4) 相對於 EPA-E 及/或 DHA-E 100 質量份，卵磷脂為 3~40 質量份。較佳之另一樣態為含有 1) 選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯之至少一種化合物、2) 水、3) 作為乳化劑之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油、4) 卵磷脂之組合。將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，1)選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯之至少一種化合物為 70~90 質量%，2) 水為 0.5~6 質量%，3) 以包含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油之乳化劑計，該乳化劑為 5~24 質量%，相對於聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯 100 質量份，聚氧伸乙基蓖麻油為 120 質量份以下，4) 相對於選自 ω 3PUFA、其製藥學上容許之鹽、及其酯之至少一種化合物 100 質量份，卵磷脂為 3~40 質量份之卵磷脂。

[0049] 本發明之自體乳化組成物可封入於膠囊中。膠囊可選自硬質膠囊或軟質膠囊，較好為軟質膠囊。軟質膠囊之形態未必受限定，但較好為旋轉製程式軟質膠囊或無縫膠囊。

[0050] 本發明之軟質膠囊中，膠囊皮膜之組成亦未必受限，作為主要成分列舉為例如明膠、卡拉膠、果膠、普魯蘭多糖、海藻酸鈉、澱粉、羥丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素等，及各種習知成分，但較好為明膠。明膠並無限制，可使用酸處理明膠、鹼處理明膠、兩性明膠、化

學修飾明膠等習知明膠，可使用該等之一種或兩種以上。較好為酸處理明膠或鹼處理明膠。明膠之來源亦未必受限，例如為牛骨、牛皮、豬骨、豬皮、魚鱗、魚皮，較好為牛骨、牛皮、豬骨、豬皮。

作為「明膠」列舉為軟質膠囊劑之製造中通常使用者，例如第 16 版修正日本藥典中規定之醫藥用明膠(明膠及純化明膠)。明膠亦可組合 2 種以上使用。膠囊皮膜含有其他可塑劑。

作為膠囊皮膜中調配之「可塑劑」較好為軟質膠囊劑之製造中通常使用者，例如丙三醇(例如濃丙三醇)、乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、聚丙二醇等多元醇、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇等糖醇等。該等可塑劑亦可組合 2 種以上使用。其中，以丙三醇、山梨糖醇較佳。且，亦較好使用丙三醇與山梨糖醇之組合。該情況下，較好以丙三醇與山梨糖醇之質量比為 1：5~5：1 之範圍使用，更好為 1：3~3：1 之範圍使用。

本發明之軟質膠囊劑，尤其是無縫膠囊中，膠囊皮膜液較好使明膠與可塑劑以其重量比計為 10：1~1：10 之範圍含有，更好以 10：1~1：1 之範圍含有。

膠囊皮膜液與膠囊內容物之重量比通常為 10：1~1：10，較好為 3：1~1：10。

進而，可視需要添加膠囊皮膜中一般使用之各種添加劑，例如胺基酸、檸檬酸、丙三醇、山梨糖醇、海藻糖等可塑劑、防腐劑、色素或氧化鈦等著色劑、有機酸等。

[0051] 膠囊皮膜用組成物可藉由將明膠及可塑劑、進而視需要之各種添加劑在常溫或加溫下混合溶解於水中而製造。

[0052] 以本發明之自體乳化組成物作為內容液而經膠囊化之自體乳化製劑較好剛製造後之硬度為良好，保存後硬度亦不會降低。硬度降低不僅會使膠囊變形，亦會變脆而使膠囊破裂，使內容液流出故品質上不佳。膠囊有無軟化可藉一般之硬度計測定硬度加以確認。

本發明之經膠囊化之自體乳化製劑剛製造後之硬度為 18kgf 以上，較好為 20kgf 以上，更好為 22kgf 以上。此外，期望以經密封之鋁包裝在 40°C 保管 1 週時與剛製造後比較硬度實質上亦不會降低，或者硬度不會降低 6kgf 以上，在 40°C 保管 1 週後之硬度為 10kgf 以上，較好為 15kgf 以上，更好為 20kgf 以上。

又，將剛製造後之硬度設為 100%時，以經密封之鋁包裝在 40°C 保管 1 週時之硬度維持在 60%以上，較好為 70%以上，更好為 80%以上。進而更好係維持 85%以上，又更好為 90%以上之硬度。

[0053] 本發明之自體乳化組成物所用之 ω 3PUFA 類之投予量及投予期間係展現作為對象之作用之充分量及期間，但可依據投藥方法、每 1 天之投予次數、症狀之程度、體重、年齡等而適當增減。

[0054] 經口投藥時，為例如分 1 至 3 次投予以 EPA-E 計對各個體為 0.1~5g/天，較好為 0.2~3g/天，更好為

0.3~3g/天，又更好為 0.5~3g/天，但亦可視需要 1 次或分數次投予總量。一天之投予次數較好為 1 天 1 次投予，或者 1 天分 2 次或 3 次投予。1 次/日投予時，例如以 EPA-E 計含 1g 之軟質膠囊劑時，可投予 1~10 膠囊，較好 1~8 膠囊，更好 1~6 膠囊，又更好 1~4 膠囊，再更好 1~3 膠囊。此外，可組合以 EPA-E 計含 1g 之軟質膠囊劑與含 0.5g 之軟質膠囊劑，以 0.5g/次、1.5g/次、2.5g/次、3.5g/次、4.5g/次或 5.5g/次之方式投予。前述 1 天投予量或 1 次投予量容許 $\pm 5\%$ 之差。EPA-E 之吸收由於會影響用餐，故投予時間較好為用餐中或餐後，且以剛吃完飯後(30 分鐘以內)投予更好，但本發明之自體乳化組成物在空腹時吸收性仍優異，故在餐中、餐後或剛用餐後以外之時間，例如餐前、正在餐前、用餐中、睡前投予時，對腸道之吸收能較低之患者(高齡者、腸疾病患者、腸手術後、末期癌患者、服用脂酶阻礙劑時)投予時，或者減輕投予量時仍可展現本發明之效果。

[0055] 本發明之自體乳化組成物較好具有之特徵為到達經口投予後最高血漿中濃度之時間與 $\omega 3$ PUFA 原液(指與本發明之自體乳化組成物為相同之 $\omega 3$ PUFA 類用量，且不含乳化劑等之組成物)相等或比其短。此外，較好具有最高血漿中濃度比 $\omega 3$ PUFA 原液高之特徵。又，較好具有之特徵為投予 2 小時後之血中濃度、投予 0~2 小時之血中曲線下面積及/或 0~72 小時之血中濃度曲線下面積與 $\omega 3$ PUFA 原液相等或比其高。本發明之自體乳化組成物

更好具有之特徵為達到最高血漿中濃度之時間比 ω 3PUFA 短，其濃度高，且投予 2 小時後之血中濃度、投予 0~2 小時及/或 0~72 小時之血中濃度曲線下面積以下之任一者均比 ω 3PUFA 原液高。

上述藥物動態可藉狗或猴子等動物確認，但較好以人類試驗確認。

[0056] 使用雄性米格魯犬進行之藥物動態試驗中，對雄性米格魯犬在 18 小時以上之絕食條件下以 ω 3PUFA 類計成為每隻犬 600mg 經口投予自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度為例如較好 50 μ g/ml 以上，更好為 60 μ g/ml 以上，又更好為 70 μ g/ml 以上。且投予 0 至 2 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積較好為 50 μ g/ml \cdot hr 以上，更好為 60 μ g/ml \cdot hr 以上，又更好為 70 μ g/ml \cdot hr 以上。另外， ω 3PUFA 最高血漿中濃度與 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積之組合較好為 50 μ g/mL 以上及 50 μ g/ml \cdot hr 以上，更好為 60 μ g/ml 以上及 60 μ g/ml \cdot hr 以上，更好為 70 μ g/ml 以上及 70 μ g/ml \cdot hr 以上。

[0057] 使用雄性食蟹獼猴進行之藥物動態試驗中，對雄性食蟹獼猴在 12 小時以上之絕食條件下以 ω 3PUFA 類計成為體重每 1kg 為 45mg 經口投予自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度較好為 50 μ g/ml 以上，更好為 70 μ g/ml 以上。且投予 0 至 12 小時之間之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積

較好為 $400\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上，更好為 $500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上。另外， $\omega 3$ PUFA 最高血漿中濃度與 $\omega 3$ PUFA 血中濃度曲線下面積之組合較好為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上及 $400\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上，更好為 $70\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上及 $500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上。

[0058] 使用人類進行之藥物動態試驗中，在飯前、剛用餐後或飯後以 $\omega 3$ PUFA 類或 EPA 類計成為每人 1800mg 之量對人類經口投予自體乳化組成物，減掉投予前之血中 $\omega 3$ 濃度進行修正算出之 $\omega 3$ PUFA 最高血漿中濃度較好為 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上，更好為 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上，又更好為 $150\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上，再更好為 $200\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上，最好為 $300\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。或者較好為 $10\sim 1000\mu\text{g}/\text{mL}$ ，更好為 $20\sim 500\mu\text{g}/\text{mL}$ ，又更好為 $40\sim 300\mu\text{g}/\text{mL}$ ，再更好為 $50\sim 150\mu\text{g}/\text{mL}$ ，最好為 $50\sim 100\mu\text{g}/\text{mL}$ 。且投予 0 至 72 小時之間之 $\omega 3$ PUFA 血中濃度曲線下面積較好為 $500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上，更好為 $1000\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上，又更好為 $1500\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$ 以上，再更好為 $2000\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上，最好為 $3000\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 以上。或者較好為 $500\sim 4500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ ，更好為 $600\sim 3000\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ ，再更好為 $700\sim 2500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ ，又再更好為 $800\sim 2000\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ ，最好為 $1000\sim 1500\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 。另外，最高血漿中濃度到達時間較好為 6 小時以下，更好為 5 小時以下，又更好為 3 小時以下，再更好為 1 小時以下，最好為 0 小時以下。或者，較好為 0.5~10 小時，更好為 1~8 小時，又更好為 1.5~7 小時，又再更好為 2~5 小時，最好為 2.5~4 小時。另外，血

漿中消失半衰期較好為 10 小時以上，更好為 20 小時以上，又更好為 30 小時以上，再更好為 40 小時以上，最好為 50 小時以上。或者，較好為 0~150 小時，更好為 10~120 小時，又更好為 30~100 小時，再更好為 25~75 小時，最好為 25~50 小時。

[0059] 使用人類進行之藥物動態試驗中，例如在飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA 類或 EPA 類計成為每人 3600mg 之量對各人經口投予自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出之 ω 3PUFA 最高血漿中濃度較好為 50 μ g/mL 以上，更好為 100 μ g/mL 以上，又更好為 150 μ g/mL 以上，再更好為 200 μ g/mL 以上，最好為 300 μ g/mL 以上。或者較好為 10~1000 μ g/mL，更好為 20~500 μ g/mL，又更好為 50~400 μ g/mL，再更好為 100~300 μ g/mL，最好為 150~200 μ g/mL。且投予 0 至 72 小時之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積較好為 500 μ g/ml \cdot hr 以上，更好為 1000 μ g/ml \cdot hr 以上，又更好為 1500 μ g/mL \cdot hr 以上，再更好為 2000 μ g/ml \cdot hr 以上，最好為 3000 μ g/ml \cdot hr 以上。或者較好為 500~ 5000 μ g/ml \cdot hr，更好為 1000~4700 μ g/ml \cdot hr，又更好為 1500~4500 μ g/ml \cdot hr，再更好為 2000~4000 μ g/ml \cdot hr，最好為 2500~3500 μ g/ml \cdot hr。且，最高血漿中濃度到達時間較好為 6 小時以下，更好為 5 小時以下，又更好為 3 小時以下，再更好為 1 小時以下，最好為 0 小時以下。或者，較好為 0.5~10 小時，更好為 1~8 小時，又更好為 1.5~7 小

時，又再更好為 2~6 小時，最好為 3~5 小時。另外，血漿中消失半衰期較好為 10 小時以上，更好為 20 小時以上，又更好為 30 小時以上，再更好為 40 小時以上，最好為 50 小時以上。或者，較好為 0~150 小時，更好為 10~120 小時，又更好為 30~100 小時，再更好為 25~75 小時，最好為 25~50 小時。

[0060] 使用人類進行之藥物動態試驗時，除前述外亦可為以下數值範圍。亦即，例如在飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA 類或 EPA 類計成為每人 1800mg 之量經口投予自體乳化組成物，減掉投予前之血中 ω 3 濃度進行修正算出時之 ω 3PUFA 血漿中濃度最大值雖無特別限制，但可選擇例如 10~50、50~100、100~150、150~200、200~250、250~300、300~350、350~400、400~450、450~500、500~600、600~700、700~800、800~900、900~1000、10~30、20~40、30~50、40~60、50~70、60~80、70~90、80~100、90~110、100~120、110~130、120~140、130~150、140~160、150~170、160~180、170~190、180~200、190~210、200~220、220~240、240~260、260~280、280~300、10~20、15~25、20~30、25~35、30~40、35~45、40~50、45~55、50~55、53~58、55~60、58~63、60~65、63~68、65~70、68~73、70~75、73~78、75~80、78~83、80~85、83~88、85~90、88~93、90~95、93~98、95~100、98~103、100~105、103~108、105~110、108~113、110~115、113~118、115~120、

118~123 、 120~125 、 123~128 、 125~130 、 128~133 、
130~135 、 133~138 、 135~140 、 138~143 、 140~145 、
143~148 、 145~150 、 150~160 、 155~165 、 160~170 、
165~175 、 170~180 、 175~185 、 180~190 、 185~195 、
190~200 、 195~205 、 200~210 、 205~215 、 210~220 、
215~225 、 220~230 、 225~235 、 230~240 、 235~245 、
240~250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，例如在飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA
類或 EPA 類計成為每人 3600mg 之量投予自體乳化組成物
時，可選擇例如 10~50、50~100、100~150、150~200、
200~250、250~300、300~350、350~400、400~450、
450~500、500~600、600~700、700~800、800~900、
900~1000、10~30、20~40、30~50、40~60、50~70、
60~80、70~90、80~100、90~110、100~120、110~130、
120~140、130~150、140~160、150~170、160~180、
170~190、180~200、190~210、200~220、220~240、
240~260、260~280、280~300、10~20、15~25、20~30、
25~35、30~40、35~45、40~50、45~55、50~55、53~58、
55~60、58~63、60~65、63~68、65~70、68~73、70~75、
73~78、75~80、78~83、80~85、83~88、85~90、88~93、
90~95、93~98、95~100、98~103、100~105、103~108、
105~110、108~113、110~115、113~118、115~120、
118~123、120~125、123~128、125~130、128~133、
130~135、133~138、135~140、138~143、140~145、
143~148、145~150、150~160、155~165、160~170、

165~175 、 170~180 、 175~185 、 180~190 、 185~195 、
190~200 、 195~205 、 200~210 、 205~215 、 210~220 、
215~225 、 220~230 、 225~235 、 230~240 、 235~245 、
240~250 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0061] 此外，投予 0 至 72 小時之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積，在例如在飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA 類或 EPA 類計成為每人 1800mg 之量投予自體乳化組成物時，可選擇例如 500~1500 、 1000~2000 、 1500~2500 、 2000~3000 、 2500~3500 、 3000~4000 、 500~1000 、 750~1250 、 1000~1500 、 1250~1750 、 1500~2000 、 1750~2250 、 2000~2500 、 2250~2750 、 2500~3000 、 2750~3250 、 3000~3500 、 、 3250~3750 、 3500~4000 、 3750~4250 、 4000~4500 、 4250~4750 、 4500~5000 、 500~700 、 600~800 、 700~900 、 800~1000 、 900~1100 、 1000~1200 、 1100~1300 、 1200~1400 、 1300~1500 、 1400~1600 、 1500~1700 、 1600~1800 、 1700~1900 、 1800~2000 、 1900~2100 、 2000~2200 、 2100~2300 、 2200~2400 、 2300~2500 、 2400~2600 、 2500~2700 、 2600~2800 、 2700~2900 、 2800~3000 、 2900~3100 、 3000~3200 、 3100~3300 、 3200~3400 、 3300~3500 、 3400~3600 、 3500~3700 、 3600~3800 、 3700~3900 、 3800~4000 、 3900~4100 、 4000~4200 、 4100~4300 、 4200~4400 、 4300~4500 、 500~600 、 550~650 、 600~700 、 650~750 、 700~800 、 750~850 、 800~900 、 850~950 、

900~1000 、 950~1050 、 1000~1100 、 1050~1150 、
 1100~1200 、 1150~1250 、 1200~1300 、 1250~1350 、
 1300~1400 、 1350~1450 、 1400~1500 、 1450~1550 、
 1500~1600 、 1550~1650 、 1600~1700 、 1650~1750 、
 1700~1800 、 1750~1850 、 1800~1900 、 1850~1950 、
 1900~2000 、 1950~2050 、 2000~2100 、 2050~2150 、
 2100~2200 、 2150~2250 、 2200~2300 、 2250~2350 、
 2300~2400 、 2350~2450 、 2400~2500 、 2450~2550 、
 2500~2600 、 2550~2650 、 2600~2700 、 2650~2750 、
 2700~2800 、 2750~2850 、 2800~2900 、 2850~2950 、
 2900~3000 、 2950~3050 、 3000~3100 、 3150~3250 、
 3200~3300 、 3250~3350 、 3300~3400 、 3350~3450 、
 3400~3500 、 3500~3600 、 3600~3700 、 3700~3800 、
 3800~3900 、 3900~4000 、 4000~4100 、 4100~4200 、
 4200~4300 、 4300~4400 、 4400~4500 $\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ ， 在例如飯
 前、剛用餐後或飯後以 $\omega 3$ PUFA 類或 EPA 類計成為
 3600mg 之量投予自體乳化組成物時，可選擇例如
 500~1500 、 1000~2000 、 1500~2500 、 2000~3000 、
 2500~3500 、 3000~4000 、 500~1000 、 750~1250 、
 1000~1500 、 1250~1750 、 1500~2000 、 1750~2250 、
 2000~2500 、 2250~2750 、 2500~3000 、 2750~3250 、
 3000~3500 、 3250~3750 、 3500~4000 、 3750~4250 、
 400~4500 、 4250~4750 、 4500~5000 、 500~700 、 600~800 、
 700~900 、 800~1000 、 900~1100 、 1000~1200 、

1100~1300 、 1200~1400 、 1300~1500 、 1400~1600 、
1500~1700 、 1600~1800 、 1700~1900 、 1800~2000 、
1900~2100 、 2000~2200 、 2100~2300 、 2200~2400 、
2300~2500 、 2400~2600 、 2500~2700 、 2600~2800 、
2700~2900 、 2800~3000 、 2900~3100 、 3000~3200 、
3100~3300 、 3200~3400 、 3300~3500 、 3400~3600 、
3500~3700 、 3600~3800 、 3700~3900 、 3800~4000 、
3900~4100 、 4000~4200 、 4100~4300 、 4200~4400 、
4300~4500 、 500~600 、 550~650 、 600~700 、 650~750 、
700~800 、 750~850 、 800~900 、 850~950 、 900~1000 、
950~1050 、 1000~1100 、 1050~1150 、 1100~1200 、
1150~1250 、 1200~1300 、 1250~1350 、 1300~1400 、
1350~1450 、 1400~1500 、 1450~1550 、 1500~1600 、
1550~1650 、 1600~1700 、 1650~1750 、 1700~1800 、
1750~1850 、 1800~1900 、 1850~1950 、 1900~2000 、
1950~2050 、 2000~2100 、 2050~2100 、 2100~2200 、
2150~2250 、 2200~2300 、 2250~2350 、 2300~2400 、
2350~2450 、 2400~2500 、 2450~2550 、 2500~2600 、
2550~2650 、 2600~2700 、 2650~2750 、 2700~2800 、
2750~2850 、 2800~2900 、 2850~2950 、 2900~3000 、
2950~3050 、 3000~3100 、 3150~3250 、 3200~3300 、
3250~3350 、 3300~3400 、 3350~3450 、 3400~3500 、
3500~3600 、 3600~3700 、 3700~3800 、 3800~3900 、
3900~4000 、 4000~4100 、 4100~4200 、 4200~4300 、

4300~4400、4400~4500 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 。

[0062] 此外，最高血漿中濃度到達時間在例如飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA 類或 EPA 類計成為每人 1800mg 至 3600mg 之量投予自體乳化組成物時，可選擇例如 0~2、1~3、2~4、3~5、4~6、5~7、6~8、7~9、8~10、0~1、0.5~1.5、1~2、1.5~2.5、2~3、2.5~3.5、3~4、3.5~4.5、4~5、4.5~5.5、5~6、5.5~6.5、6~7、6.5~7.5、7~8、7.5~8.5、8~9、8.5~9.5、9~10、0~0.5、0.3~0.8、0.5~1、0.8~1.3、1~1.5、1.3~1.8、1.5~2、1.8~2.3、2~2.5、2.3~2.8、2.5~3、2.8~3.3、3~3.5、3.3~3.8、3.5~4、3.8~4.3、4~4.5、4.3~4.8、4.5~5、4.8~5.3、5~5.5、5.3~5.8、5.5~6、5.8~6.3、6~6.5、6.3~6.8、6.5~7、6.8~7.3、7~7.5、7.3~7.8、7.5~8、7.8~8.3、8~8.5、8.3~8.8、8.5~9、8.8~9.3、9~9.5、9.3~9.8、9.5~10 小時。

[0063] 且，血漿中消失半衰期在例如飯前、剛用餐後或飯後以 ω 3PUFA 類或 EPA 類計成為每人 1800mg 至 3600mg 之量投予自體乳化組成物時，可選擇例如 0~50、25~75、50~100、75~125、100~150、125~175、150~200、0~20、10~30、20~40、30~50、40~60、50~70、60~80、70~90、80~100、90~110、100~120、110~130、120~140、130~150、0~10、5~15、10~20、15~25、20~30、25~35、30~40、35~45、40~50、45~55、50~60、55~65、60~70、65~75、70~80、75~85、80~90、85~95、90~10、

95~105、100~110、105~110、110~120 小時。

[0064] 前述，亦可組合由 ω 3PUFA 血漿中濃度最大值、投藥 0 至 72 小時之 ω 3PUFA 血中濃度曲線下面積、最高血漿中濃度到達時間、血漿中消失半衰期所選擇之 2 者以上特定本發明。

[0065] 本發明之自體乳化組成物中亦可含有乳化輔助劑、安定化劑、防腐劑、界面活性劑、抗氧化劑等。乳化輔助劑例示為硬脂酸、油酸、亞油酸、棕櫚酸、亞麻酸、肉荳蔻酸等碳數 12 至 22 之脂肪酸或彼等之鹽等。安定化劑例示為磷脂酸、抗壞血酸、丙三醇、十六烷醇等。防腐劑例示為對羥基苯甲酸乙酯、對氧苯甲酸丙酯等。界面活性劑例示為蔗糖脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、丙三醇脂肪酸酯、聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧伸乙基烷基醚、聚氧伸乙基脂肪酸酯、聚氧伸乙基烷基苯基醚、聚氧伸乙基聚氧伸丙基烷基醚等。抗氧化劑例示為丁酸酯化羥基甲苯、丁酸酯化羥基苯甲醚、梛酸丙酯(propyl gallate)、沒食子酸丙酯、作為醫藥可容許之醌、蝦青素及 α -生育酚等油溶性之抗氧化劑。

[0066] 又，可與一般使用之適當載體或媒體、著色劑、香味劑、視需要之植物油、進而無害性有機溶劑或無害性溶解輔助劑、乳化劑、懸浮化劑(例如 Tween 80、阿拉伯膠溶液)、等張劑、pH 調整劑、安定化劑、矯味劑、著香劑、保存劑、抗氧化劑、吸收促進劑等添加劑適當選擇組合而調製成適當之醫藥用製劑。

[0067] 尤其， ω 3PUFA 類由於為高度不飽和，故期望含有有效量之油溶性之抗氧化劑，例如選自丁酸酯化羥基甲苯、丁酸酯化羥基苯甲醚、棊酸丙酯、沒食子酸丙酯、作為醫藥容許之醜、蝦青素及 α -生育酚等之至少 1 種作為抗氧化劑。

[0068] 本發明之自體乳化組成物由於亦用於醫藥用途，故較好為外觀良好，且自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性及保存安定性優異。外觀以自體乳化組成物不分離、不混濁、不固化、不析出，且為澄清較佳。外觀不良時作為醫藥較不佳，且有不具有自體乳化性等原先所需之性能之可能性。

保存溫度考慮自體乳化組成物或該等之經膠囊化製劑在寒冷地帶或高溫環境下處置之可能性，較好在低溫・高溫時外觀亦澄清。

[0069] 自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性優異之自體乳化組成物之情況下，與水接觸時迅速分散，且形成具有適度乳化滴徑之微乳液。EPA-E 等之油之吸收性與乳化滴徑之大小有關，藉由測定此可預測投藥於動物食之吸收性是否良好。

[0070] 本發明中，「平均乳化滴徑」係利用粒度分佈測定裝置(例如，Nanotorac，日機裝製造)，使用水作為分散介質，以標準測定方法(例如，置零(Setzero)時間 30 秒，測定時間 30 秒、測定次數 3 次之平均)測定之乳化組成物中之體積平均粒徑之值。將本發明之自體乳化組成物

分散於水等中時之平均乳化滴徑為 $2\mu\text{m}$ 以下，且只要在乳化分散性、乳化安定性或吸收性優異之範圍即無特別限制，但通常平均乳化滴徑例示為 $1.5\mu\text{m}$ 以下，更好為 $1.0\mu\text{m}$ 以下，又更好為 $0.5\mu\text{m}$ 以下，最好例示為 $0.3\mu\text{m}$ 以下。

[0071] 亦可於本發明之自體乳化組成物中組合使用第二有效成分。第二有效成分可依據對象疾病及症狀程度任意選擇，較好不減弱 $\omega 3\text{PUFA}$ 類之效果，例示為例如，高血脂症治療藥、降壓藥、抗糖尿病藥、抗氧化劑、血流改善劑、膽汁酸衍生物、NAFLD・NASH 治療藥、認知症進行抑制・治療劑等。

[0072] 較佳之第二有效成分在高血脂症治療藥中列舉為例如聚磷脂醯膽鹼 (polyenephosphatidylcholine)、大豆油未皂化物(豆固醇 (soysterol))、 γ -穀維素、丁酸核黃素、葡聚糖硫酸鈉硫 18、泛酸、彈性蛋白酶。且，亦列舉如普發史他汀 (pravastatin)、辛發史他汀 (simvastatin)、阿托發史他汀 (atorvastatin)、氟發史他汀 (fluvastatin)、匹發史他汀 (pitavastatin)、瑞舒發史他汀 (rosuvastatin)、西利發史他汀 (cerivastatin) 之史他汀 (statin) 或如雙貝特 (simfibrate)、安妥明 (clofibrate)、克利貝特 (clinofibrate)、苯查貝特 (bezafibrate)、非若貝特 (fenofibrate) 之貝特類 (fibrates) 系藥劑，或者如羅氏鮮 (orlistat)、西替利斯他 (cetilistat) 之脂肪分解酵素阻礙劑、如可利斯散 (colestyramine) 或考來替蘭 (colestimide) 之

樹脂、維妥利定(ezetimibe)等。

[0073] 降壓藥列舉為如安普若維(irbesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、坎第沙坦(candesartan)、替米沙坦(telmisartan)、巔沙坦(valsartan)、羅沙坦鉀(losartan potassium)之血管收縮素 II 受體拮抗劑，如阿拉普利(alacepril)、米達普利(imidapril)鹽酸鹽、依納普利(enalapril)馬來酸鹽、卡托普利(captopril)、喹納普利(quinapril)鹽酸鹽、希納普利(cilazapril)水合物、特模普利(temocapril)鹽酸鹽、迪拉普利(delapril)鹽酸鹽、托蘭普利(trandolapril)、苯納及普利(benazepril)鹽酸鹽、普蘭多普利(perindopril)、里西諾普利(lisinopril)水合物之血管收縮素轉換酵素阻礙劑，如阿折地平(azelnidipine)、苯磺酸胺脈地平(amlodipine besylate)、阿雷地平(aranidipine)、鹽酸依福地平(efonidipine hydrochloride)、西尼地平(cilnidipine)、鹽酸尼卡第平(nicardipine hydrochloride)、尼非地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼伐地平(nilvadipine)、巴尼地平鹽酸(barnidipine hydrochloride)、非洛地平(felodipine)、貝尼地平(benidipine)，如馬尼地平(manidipine)之鈣離子拮抗劑，如妥拉蘇林(tolazoline)、酚妥拉明(phentolamine)之 α 受體阻斷劑，如阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)、艾思布妥(acebutolol)、心得安(propranolol)、心得樂(pindolol)、卡維地洛(carvedilol)，如鹽酸拉貝洛爾(labetalol)

hydrochloride)之 β -阻斷劑，如可樂定(clonidine)、甲基多巴(methyldopa)等之 α 受體刺激藥，如依普利酮(eplerenone)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟噻米(furosemide)之利尿藥等。

[0074] 抗糖尿病藥，亦列舉為如阿卡波醣(acarbose)、伏力波醣(voglibose)、米格列醇(miglitol)之 α -葡糖苷酶阻礙劑，如甲磺吡脲(gliclazide)、格列苯脲(glibenclamide)、格列美脲(glimepiride)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)之磺醯脲系降血糖藥，如那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)之速效型胰島素分泌促進藥，如鹽酸二甲雙胍(metformin hydrochloride)、鹽酸丁二胍(buformin hydrochloride)之雙胍系降血糖藥，如西格列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利納列汀(linagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)之二肽基磷酸酶 4 抑制劑，如鹽酸吡格列酮(pioglitazone hydrochloride)、馬來酸羅格列酮騙(rosiglitazone maleate)之噻唑啉系藥，如艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)之類升糖素肽 1 衍生物藥，如伊格列淨(ipragliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、卡格列淨(canagliflozin)、伊帕列淨(empagliflozin)之鈉·葡萄糖共軛輸送體 2 阻礙劑等。

[0075] 抗氧化劑，列舉為例如抗壞血酸(維他命 C)或

生育酚(維他命 E)、生育酚菸鹼酸酯等之維他命類、N 乙醯基半胱胺酸、丙丁酚(probucol)等。

[0076] 血流改善劑，列舉為例如西洛他唑(cilostazol)、鹽酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、前列地爾(alprostadil)、利馬前列素(limaprost)、貝前列素鈉(beraprost sodium)、鹽酸沙格雷酯(sarpogrelate hydrochloride)、阿加曲班(argatroban)、萘呋胺酯(naftidrofuryl)、鹽酸依速普寧(isoxsuprine hydrochloride)、巴曲酶(batroxobin)、二氫麥角毒素甲烴磺酸鹽(dihydroergotoxine mesilate)、鹽酸妥拉唑啉(tolazoline hydrochloride)、滅脂靈(hepronicate)、四物湯萃取物等。

[0077] 膽汁酸衍生物列舉為例如熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)、鵝脫氧膽酸(chenodeoxycholic acid)、膽汁粉末、去氧膽酸(deoxycholic acid)、膽酸、膽汁萃取物、熊膽、牛黃或去氫膽酸等。且作為較佳例列舉生物素(維他命 B7)、氰鈷胺(維他命 B12)、泛酸(維他命 B5)、葉酸(維他命 B9)、硫胺(thiamin) (維他命 B1)、維他命 A、維他命 D、維他命 K、酪胺酸、吡哆醇(維他命 B6)、白胺酸·異白胺酸·纈胺酸等之分支鏈胺基酸類，鈣、鐵、亞鐵、銅、鎂。亦列舉大豆蛋白質、殼聚糖(chitosan)、低分子褐藻酸鈉、源自洋車前草種皮之食物纖維、磷脂質結合大豆肽、植物甾醇酯、植物甾烷醇酯、二醯基丙三醇、球蛋白蛋白分解物、茶兒茶素等之特定保

健用食品或營養機能食品之成分。

[0078] NAFLD · NASH 治療劑列如上述之普發史他汀 (pravastatin)、辛發史他汀 (simvastatin)、阿托發史他汀 (atorvastatin)、氟發史他汀 (fluvastatin)、匹發史他汀 (pitavastatin)、瑞舒發史他汀 (rosuvastatin)、西利發史他汀 (cerivastatin) 之史他汀系藥劑，如安普若維 (irbesartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、坎第沙坦 (candesartan)、替米沙坦 (telmisartan)、巔沙坦 (valsartan)、羅沙坦鉀 (losartan potassium) 之血管收縮素 II 受體拮抗劑，如鹽酸二甲雙胍 (metformin hydrochloride)、鹽酸丁二胍 (buformin hydrochloride) 之雙胍系降血糖藥，如鹽酸吡格列酮 (pioglitazone hydrochloride)、馬來酸羅格列酮鹽 (rosiglitazone maleate) 之噻唑啉系藥，如阿斯匹靈、熊去氧膽酸、鵝脫氧膽酸、奧貝膽酸 (obeticholic acid) 之類法呢醇 X 受體 (以下稱為 FXR) 配位基等。

[0079] 認知症進行抑制 · 治療劑舉例為如多奈哌齊 (donepezil) 鹽酸鹽、雪花胺 (galanthamine) 氫溴酸鹽之乙醯膽鹼酯酶阻礙劑，如美金剛 (memantine) 鹽酸鹽之 NMDA 受體阻礙劑、阿斯匹靈、保栓通 (clopidogrel) 硫酸鹽、希洛他唑 (cilostazol)、替洛吡啉 (ticlopidine) 鹽酸鹽之抗血小板劑，如利瓦沙班 (rivaroxaban)、艾皮沙班 (apixaban) 之 Xa 因子阻礙劑等。又，上述之高脂血症治療藥、降壓藥、抗糖尿病藥、抗氧化劑、血流改善劑等亦可作為認知症進行抑制 · 治療劑使用。

[0080] 本發明之自體乳化組成物期望以可展現 ω 3PUFA 類之藥理作用之方式，而具有外觀優異、自體乳化性優異、組成物分散性優異、乳化安定性優異、保存安定性(亦包含低溫、高溫之安定性)優異、吸收性，尤其是空腹時之吸收性、吸收速度優異、患者之服用便利性、或者順應性優異之製劑之至少任一者以上之效果。

[0081] 本發明之自體乳化組成物可使用作為動物特別是哺乳動物之各種疾病治療劑，例如脂質異常症(高膽固醇血症、高 LDL 膽固醇血症、高非 HDL 膽固醇血症、高 VLDL 膽固醇血症、低 HDL 膽固醇血症、高 TG 血症、高 ApoB 血症、低 ApoAI 血症等)治療劑、飯後高 TG 血症治療劑、抗動脈硬化劑、血小板凝聚抑制劑、末梢循環不全治療劑、心血管事件發作預防劑、發炎性疾病(NAFLD、NASH 等)治療劑、認知症(阿茲海默症型認知症、腦血管性認知症、混合型認知症等)進行抑制、治療劑、抗癌劑及中樞性疾病(憂鬱症、憂鬱狀態、強迫性障礙、社會不安障礙、恐慌障礙等)治療劑。前述疾病之治療中，本發明之自體乳化組成物之每天投予次數並無限制，較好為每天投予一次，或每天分成 2 次或 3 次投予，更好為每天投予 1 次或 2 次，又更好為每天投予 2 次。

接著，前述疾病中，尤其以脂質異常症、飯後高 TG 血症之改善或治療、再發預防或代謝症候群或心、腦血管事件或四肢末梢潰瘍或壞死等之進行抑制有效。哺乳動物列舉為例如人類或牛、馬、豬等家畜動物、或犬、貓、兔

子、大鼠、小鼠等家庭用動物等，較好為人類。尤其，期待顯示出代謝症候群患者等之血中脂質增加、展現胰島素抵抗性、或者血壓上升之脂質異常症患者中脂質異常症或飯後高 TG 血症之改善或治療效果。

[實施例]

[0082] 接著，例示實施例及比較例，更具體說明本發明，但本發明並不受限於該等。

[0083]

實施例 1

量取水 0.09g、聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐油酸酯 0.53g、大豆卵磷脂 0.39g、EPA-E 4.0g，經密封，邊加溫至約 70℃ 邊混合，調製自體乳化組成物。自體乳化組成物經氮氣置換並密封，在實施評價之前，於室溫保存。表 1 顯示自體乳化組成物之配方。

[0084]

實施例 2~11、比較例 1~2

如表 1 所記載之組成比般，以與實施例 1 相同之方法調製及保存實施例 2~8 之自體乳化組成物及比較例 1~2 之組成物。表 1 顯示自體乳化組成物及組成物之配方。

[0085]

比較例 3~4

如表 1 所記載之組成比般，以與實施例 1 相同之方法調製及保存比較例 3、4 之組成物。表 1 顯示組成物之配

方。

[0086] 將以前述方法製造之自體乳化組成物及比較例之組成物封入主成分中具有明膠之軟質膠囊中。

[0087]

試驗例 1〈外觀之評價〉

以上述之製造方法製造自體乳化組成物及比較例之組成物後，經靜置，評價約 1 小時後之外觀。相溶性優異、組成物均一時記為「澄清」，分離時記為「分離」，不透明時記為「霧濁」。

表 1 顯示試驗結果。

[0088]

試驗例 2〈自體乳化性之評價〉

針對以上述製造方法製造之自體乳化組成物及比較例之組成物，將 10 μ L 之各組成物滴加於試驗管內之 37 $^{\circ}$ C 純水及日本藥典溶出試驗第 1 液各 5mL 中，針對自體乳化性進行評價。僅滴加即乳化之情況評價為良好，僅滴加無法自然乳化之情況評價為不良。接著，以均一條件輕輕攪拌後，評價其性狀。針對組成物分散性，組成物分散時評價為良好，組成物之一部分未分散而以塊狀殘留時評價為不良。針對乳化安定性，未出現油分離之情況評價為良好，有油分離之情況評價為不良。又外觀之評價中未評價為「澄清」之組成物由於組成物不均一故認為無法適當評價，而未進行評價。

表 1 顯示試驗結果。

[0089]

試驗例 3 〈乳化滴徑之評價〉

使用上述試驗例 2 所得之乳化組成物約 1.5mL，利用粒度分佈測定裝置(Nanotorac，日機裝製造)，使用水作為分散介質，測定平均乳化滴徑(體積平均粒徑)。

[0090]

試驗例 4 〈過度嚴苛條件保管後之外觀評價〉

針對試驗例 1 之「澄清」或「霧濁」之組成物，在 5℃或 40℃靜置隔夜(約 12 小時)保管後，評價外觀。相溶性優異，組成物均一時評價為「澄清」，分離時評價為「分離」，不透明時評價為「霧濁」。

表 1 顯示試驗結果。

[0091]

試驗例 5 〈米格魯犬之藥物動態〉

對各雄性米格魯犬(年齡 2~6 歲，體重 8~13kg，Marshall 米格魯 3 隻、Nosan 米格魯 3 隻)6 隻在絕食條件下經口投予所製造之組成物或膠囊，且評價 EPA 之血中濃度之推移。又，各被驗動物自投予 18 小時以上之前絕食，各動物係投予以 EPA-E 計成為 600mg 量之組成物。投予前、投予後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及 24 小時進行採血，分離血漿進行處理後，以 LC/MS/MS(以液體層析分離樣品，以質量分析將其分離並測定之方法)測定血漿中之 EPA 濃度。且，亦投予填充於膠囊中之 EPA-E 原液作為對照群。

表 1 中顯示由試驗結果算出之最高血漿中濃度 (C_{max})、0 小時至 2 小時之間之血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-2})、0 小時至 24 小時之間之血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-24})。又，各參數算出時係自各血中濃度減掉投予前之血中 EPA 濃度進行修正。

[0092]

試驗例 6〈食蟹獼猴之藥物動態〉

對食蟹獼猴(2~5 歲，體重 2.70~4.65kg，HAMRI)6 隻在絕食條件下經口投予所製造之組成物或膠囊，評價 EPA 之血中濃度之推移。又，各被驗動物自投藥之 12 小時以上之前絕食，各動物係投予以 EPA-E 計成為 45mg/kg 量之自體乳化組成物。且，亦投予填充於膠囊之 EPA-E 原液作為對照群。投予前、投予後 1、2、4、6、8、10、12、24、48 及 72 小時進行採血，分離血漿進行處理後，以 LC/MS/MS 測定血漿中之 EPA 濃度。由試驗結果算出之最高血漿中濃度 (C_{max})、0 小時至 12 小時之間之血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-12})、0 小時至 72 小時之間之血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-72})。又，各參數計算出時係自各血中濃度減掉投予前之血中 EPA 濃度進行修正。投予實施例 14 之組成物之動物與對照群比較，確認 C_{max} 及 AUC_{0-12} 等之血中濃度參數上升。亦即，投予實施例 14 之自體乳化組成物時，確認不僅吸收量增加，且經口投予後 EPA 迅速被吸收。

[0093]

試驗例 6-2 〈人類之藥物動態(單次投藥試驗，投藥 1800mg)〉

對人類(20~40 歲，體重 55.0~77.0kg，BMI 18.5 以上且未達 25.0 之健康成人男性) 12 人在絕食條件下經口投予含有 80 質量%之 EPA-E 作為內容物之本發明之自體乳化組成物之膠囊，評價 EPA 之血中濃度之推移。每人係於早上空腹時使用水 200mL 單次經口投予以 EPA-E 計成為 1800mg 之量之自體乳化組成物。在投藥後 0、5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、18、24、48 及 72 小時進行採血。採血後，立即冰冷，在 4℃、以 2000×g 離心分離 10 分鐘，分離血漿且在 -20℃ 以下凍結保存。以 LC/MS/MS(以液體層析分離樣品，以質量分析將其分離並測定之方法)測定所得血漿中之 EPA 濃度。

又，在剛吃完飯後之條件下亦經口投予含有 80 質量%之 EPA-E 作為內容物之本發明之自體乳化組成物之膠囊，進行同樣測定。

另外，對人類(20~40 歲，體重 55.0~77.0kg，BMI 18.5 以上且未達 25.0 之健康成人男性) 12 人在絕食條件下經口投予作為對照群之填充於膠囊中之 EPA-E 原液(係指與本發明之自體乳化組成物相同之 EPA-E 用量，且不含乳化劑之高純度 EPA-E(96.5 質量%以上)，以下同)，且進行同樣測定。

表 2 中顯示由試驗結果算出之最高血漿中濃度(C_{max})、投予後 24 小時之血漿中濃度(C₂₄)、0 小時至 72

小時之間之血中濃度曲線下面積(AUC₀₋₇₂)、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、血漿中消失半衰期(t_{1/2})。又，各參數算出時係自各血中濃度減掉投予前之血中 EPA 濃度進行修正。

[0094]

試驗例 6-3〈人類之藥物動態(單次投藥試驗，投藥 3600mg)〉

將試驗例 6-2 中之投藥量設為 3600mg，同樣進行試驗。又對人類 6 人實施。表 3 中顯示由試驗結果算出之最高血漿中濃度(C_{max})、投予後 24 小時之血漿中濃度(C₂₄)、0 小時至 72 小時之間之血中濃度曲線下面積(AUC₀₋₇₂)、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})、血漿中消失半衰期(t_{1/2})。又，各參數算出時係自各血中濃度減掉投予前之血中 EPA 濃度進行修正。

[0095]

試驗例 7〈膠囊之外觀〉

針對實施例所得之各軟質膠囊，以目視確認關於填充、乾燥完成後、膠囊顏色、形狀及填充液之性狀。

針對顏色確認到變色者、形狀確認到變形或凹凸等者、填充液之性狀確認到混濁或分離等者均記為不良，均未確認到者記為正常。

表 1 顯示試驗結果。下述表中記載「—」表示未添加該成分，或未測定。

[0096]

[表 1]

成分名	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	實施例 9	實施例 10	實施例 11	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5 (PPA-B原液 (總食時 對照))	
於膠囊之封入	有	有	有	-	有	有	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
二十碳五烯酸乙酯	80.0	75.0	80.0	80.0	80.0	83.0	80.0	80.0	80.0	80.0	83.0	80.0	80.0	75.2	80.0	-	
純化水	1.7	1.1	1.2	1.2	2.0	1.0	1.2	1.2	4.0	2.0	2.0	-	8.0	-	1.2	-	
聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐 油酸酯	10.5	10.8	7.2	6.5	5.8	8.5	11.1	13.1	5.1	-	8.0	7.2	3.8	5.8	-	-	
三油酸聚氧伸乙基山梨糖醇酐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.8	-	-	-	-	-	-	
聚氧基35蓖麻油	-	10.8	7.2	7.9	5.8	4.5	3.3	1.3	5.1	5.8	-	7.2	3.8	5.8	14.4	-	
聚氧伸乙基硬脂化蓖麻油60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.0	-	-	-	-	-	
大豆卵磷脂	7.8	2.4	4.4	4.4	6.4	3.0	4.4	4.4	5.8	6.4	3.0	5.6	4.4	6.5	4.4	-	
丙二醇	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.7	-	-	
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
試驗例1 外觀	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	霧濁
試驗例2 自體乳化性	良好	良好	良好	良好	-	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	霧濁
試驗例2 組成物分散性	良好	良好	良好	良好	-	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	霧濁
試驗例3 乳化成性	良好	良好	良好	良好	-	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	霧濁
試驗例3 37°C純化水 (μm)	0.44	0.34	0.27	-	0.35	0.25	-	-	0.28	-	-	-	-	0.15	-	-	
試驗例3 37°C日本藥典1號液 (μm)	0.36	0.29	0.22	-	0.57	0.29	-	-	0.32	-	-	-	-	0.18	-	-	
試驗例4 5°C保管時 外觀	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	霧濁
試驗例4 40°C保管時 外觀	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	霧濁
試驗例5 C _{max}	104.7	-	128.7	-	80.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18.4
試驗例5 AUC ₀₋₁	94.0	-	97.8	-	60.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11.3
試驗例5 AUC ₀₋₂₄	617.8	-	1036.3	-	566.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	76.6
試驗例6 膠囊外觀	正常	正常	正常	-	正常	正常	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0097]

[表 2]

試驗例6-2	試驗例6-2之膠囊劑 (投藥量1800mg)	試驗例6-2之膠囊劑 (投藥量1800mg)	對照群EPA -E原液
用餐	無	有	無
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	65.1	111.3	4.6
C24hr($\mu\text{g/mL}$)	19.5	28.6	2.4
AUC0-72hr($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	1266.0	1932.1	113.1
Tmax(hr)	5.2	3.3	10.8
t _{1/2} (hr)	31.2	42.6	71.7

[0098]

[表 3]

試驗例6-3	試驗例6-3之膠囊劑 (投藥量3600mg)	試驗例6-3之膠囊劑 (投藥量3600mg)	對照群EPA -E原液
用餐	無	有	無
Cmax($\mu\text{g/mL}$)	174.2	184.5	3.6
C24hr($\mu\text{g/mL}$)	36.4	37.7	1.2
AUC0-72hr($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	2845.5	2615.9	113.7
Tmax(hr)	5.2	4.3	21.8
t _{1/2} (hr)	58.7	42.4	22.8

[0099] 實施例 1 係於組成物中僅含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯作為乳化劑，進而含特定範圍之卵磷脂、水之組成，如表 1 所示，組成物之外觀良好，自體乳化性等優異。由該結果，可知含有卵磷脂之組成物中，即使乳化劑僅為聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之組成仍具有本發明之效果。

[0100] 實施例 2~10 為組成物中進而含有聚氧伸乙基蓖麻油作為乳化劑之組成，針對該等同樣如表 1 所示，組成物外觀良好，自體乳化性等優異。

[0101] 實施例 11 為組成物中進而含有聚氧伸乙基硬化蓖麻油作為乳化劑之組成，針對該等同樣如表 1 所示，組成物外觀良好，自體乳化性等優異。

[0102] 比較例 1 為組成物中不含水之組成，該組成分離。且比較例 2 為組成物中含 8 質量%水之組成，該組成亦同樣分離。

本發明中，用於使組成物之相溶性變良好時，並不含乙醇或多元醇，而是使用水。不含水時由於組成物不具有充分相溶性故分離。且，即使是含水之配方其量相對於組成物過多亦同樣分離。水為 1 至 4 質量%之實施例 1~6 則未分離。因此可知含有 0.5 至 6 質量%左右之特定量之水對於外觀等優異致為重要。

[0103] 比較例 3 為不含水，而含多元醇之組成。該組成物之外觀良好，自體乳化性等優異方面與實施例 1 等共通。

然而，在 40℃ 保存隔夜時分離。因此，可知含有 0.5 至 6 質量%左右之特定量之水對於外觀等優異致為重要。

[0104] 比較例 4 為組成物中含有聚氧伸乙基蓖麻油作為乳化劑，且不含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之組成，該組成之外觀變得霧濁。

因此可知含有聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯作為乳化劑者對於外觀優異致為重要。

[0105] 實施例 1、3、5 顯示對絕食時之動物投予自體乳化組成物時之動態結果。

投予該等自體乳化組成物之動物相較於投予對照群(絕食時)之動物，吸收速度之參數 C_{max} 及 AUC_{0-2} 值顯著較高。亦即，確認投予實施例之自體乳化組成物時，相較

於對照群，直至經口投予 24 小時後不僅 EPA 吸收量增加，尤其經口投藥後 EPA 迅速被吸收。

[0106] 試驗例 6-2 顯示對人類投予以 EPA-E 計成為 1800mg 之含 80 質量%之 EPA-E 之本發明之自體乳化組成物與投予 EPA-E 1800mg 時之各參數。絕食條件下之 C_{max} 、 C_{24} 、 AUC_{0-72} 之任一參數，實施例組成物均高約 10 倍左右，確認經口投予後 EPA 迅速被吸收。試驗例 6-3 為顯示投予以 EPA-E 計為 3600mg 之前述自體乳化組成物與投予 EPA-E 3600mg 時之各參數，確認同樣迅速被吸收。且，確認本發明之自體乳化組成物不易受用餐之影響，不管有無用餐均顯示高的 EPA 吸收性。

據此，本發明之自體乳化組成物在飯前或睡前等空腹時服用時血中之 EPA 濃度迅速、且更上升，可期待可用作為其藥理作用迅速且更有效發揮之自體乳化型製劑。

[0107]

實施例 2-1 及 2-2 之自體乳化型膠囊製劑、比較例 2-3 之膠囊製劑

如成為表 4 所記載之組成般，以與實施例 1 同樣方法調製並保存自體乳化組成物及比較例 2-3 之組成物。表 4 顯示自體乳化組成物之配方。

以旋轉製程法製造分別於實施例 2-1 及 2-2 係填充 375mg 該自體乳化組成物，於比較例 2-3 係填充 441mg 該自體乳化組成物(均以 EPA-E 計為 300mg)之軟質明膠膠囊。以本方法製造之自體乳化型膠囊製劑未確認有膠囊皮

膜之變形等。

表 4 顯示內容液之組成。

[0108]

試驗例 8〈膠囊硬度〉

針對實施例 2-1 及 2-2、比較例 2-3 之各膠囊製劑測定硬度。且針對 40°C 相對濕度 75% 下保存 1、2、4 週之製劑同樣測定硬度。

各製劑之初期、40°C 下保存 1、2、4 週時之結果示於表 4。又，初期係指膠囊製造後製評價之前在室溫下保管之製劑。又，各製劑係以鋁包裝密封且在 40°C 保存，故不受濕度影響。

[0109]

[表 4]

成分名		實施例 2-1 質量%	實施例 2-2 質量%	比較例 2-3 質量%
二十碳五烯酸乙酯		80.0	80.0	68.0
純水		2.0	1.8	-
聚氧伸乙基(20)山梨糖醇酐油 酸酯		5.8	5.8	7.1
聚氧35蓖麻油		5.8	5.8	7.1
大豆卵磷脂		6.4	6.4	9.5
分解卵磷脂		-	0.2	-
生育酚		-	-	-
異抗壞血酸鈉		-	-	-
丙二醇		-	-	8.3
合計		100.0	100.0	100.0
試驗例7	初期	28.9	24.7	15.7
硬度 (kgf)	40°C 1週	25.5	22.3	9.1
	40°C 2週	24.5	20.5	8.9
	40°C 4週	27.4	22.3	8.1

[0110] 實施例 2-1 及 2-2 為本發明之自體乳化組成物經膠囊化之製劑。該等膠囊具有 20kgf 以上之硬度。另一方面，含 8.3 質量%之多量多元醇的丙二醇之比較例 2-3 在初期時點硬度相較於實施例已較低。評價在密封環境下於 40°C 保存 1 至 4 週後之硬度後，實施例 2-1 及 2-2 幾乎無變化，相對於此，比較例 2-3 在 1 週時硬度即降低至初期之 57%，經時硬度進一步降低。

[產業上之可利用性]

[0111] 本發明之自體乳化組成物之相溶性(外觀)、自

體乳化性、組成物分散性、乳化安定性及吸收性之至少一者優異，即使飯前投藥亦可迅速被吸收且抑制飯後之血清TG增加。作為調配於各種食品中之特別用途食品、保健功能食品(特定保健用食品及營養功能食品)或健康食品(補給品)或醫藥品有用。

本發明之自體乳化組成物由於未添加多元醇或添加濃度低，故流通過程或保存中不會引起因於多元醇之膠囊軟化、變形，品質變化之風險低。

此外，在低溫或高溫環境下保存時組成物亦無白濁、分離等之變性，故作為醫藥使用時具有可在寒冷地帶或高溫地帶保存之品質。

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

ω 3 脂肪酸之自體乳化製劑及自體乳化組成物

SELF-EMULSIFYING FORMULATION AND SELF-EMULSIFYING
COMPOSITION OF ω 3 FATTY ACID

【中文】

本發明提供一種自體乳化組成物，其係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有 70~90 質量%之選自 ω 3 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽、及其酯所成之群中至少一種之化合物、0.5~6 質量%之水、1~29 質量%之作為乳化劑之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯(任意進而含有聚氧基蓖麻油，惟卵磷脂除外)及相對於 ω 3 多元不飽和脂肪酸等 100 質量份為 3~40 質量份之卵磷脂之自體乳化組成物，其自體乳化性、組成物分散性、乳化安定性及吸收性優異，且未添加乙醇及多元醇、或添加濃度低。自體乳化組成物可使用作為食品、醫藥。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種自體乳化製劑，其係將自體乳化組成物作為內溶液而保持於膠囊中之經膠囊化之經口投予的自體乳化製劑；且前述自體乳化組成物係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有：

a) 70~90 質量%之選自由 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯所成之群組之至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯的乳化劑，

d) 相對於選自 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯之至少一種化合物 100 質量份，為 3~40 質量份之卵磷脂，且

e) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，

f) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

2. 如請求項 1 之自體乳化製劑，其係使用於選自由食品、特別用途食品、保健功能食品、健康食品及醫藥品所成群組之至少一種。

3. 如請求項 2 之自體乳化製劑，其係使用於醫藥品。

4. 如請求項 1 或 2 之自體乳化製劑，其中，前述膠囊為硬質膠囊及/或軟質膠囊。

5. 如請求項 4 之自體乳化製劑，其中，前述軟質膠

囊之膠囊皮膜包含明膠。

6. 如請求項 1 或 2 之自體乳化製劑，其中，前述乳化劑進而包含聚氧伸乙基硬化蓖麻油及/或聚氧伸乙基蓖麻油。

7. 如請求項 1 或 2 之自體乳化製劑，其中，前述乳化劑包含聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油。

8. 如請求項 1 或 2 之自體乳化製劑，其中，乙醇為前述組成物總量之 1 質量%以下。

9. 如請求項 1 或 2 之自體乳化製劑，其中，多元醇為前述組成物總量之 1 質量%以下。

10. 一種自體乳化製劑，其係將自體乳化組成物作為內溶液而保持於膠囊中之經膠囊化之經口投予的自體乳化製劑；且前述自體乳化組成物係將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有：

a) 70 至 90 質量%之選自由 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯所成之群組之至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧伸乙基蓖麻油的乳化劑，

d) 相對於 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯 100 質量份，為 3~40 質量份之卵磷脂，且

e) 相對於前述聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯 100

質量份，前述聚氧伸乙基蓖麻油為 120 質量份以下，

f) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，

g) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

11. 一種自體乳化組成物，其係經口投予之自體乳化組成物，且將自體乳化組成物之總量設為 100 質量%時，含有：

a) 70~90 質量%之選自由 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯所成之群組之至少一種化合物，

b) 0.5~6 質量%之水，

c) 1~29 質量%之聚氧伸乙基山梨糖醇酐脂肪酸酯之乳化劑，

d) 相對於 $\omega 3$ 多元不飽和脂肪酸、其製藥學上容許之鹽，及其酯 100 質量份，為 3~40 質量份之卵磷脂，且

e) 乙醇為前述組成物總量之 4 質量%以下，

f) 多元醇為前述組成物總量之 4 質量%以下。

12. 如請求項 11 之自體乳化組成物，其係使用於選自由食品、特別用途食品、保健功能食品、健康食品及醫藥品所成群組之至少一種。

13. 如請求項 11 或 12 之自體乳化組成物，其中，前述乳化劑進而包含聚氧伸乙基硬化蓖麻油及/或聚氧伸乙基蓖麻油。

14. 如請求項 11 或 12 之自體乳化組成物，其中，乙醇為前述組成物總量之 1 質量%以下。

15. 如請求項 11 或 12 之自體乳化組成物，其中，多元醇為前述組成物總量之 1 質量%以下。