

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-509204
(P2010-509204A)

(43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 33/02 (2006.01)	C07C 33/02 C S P	4B018
C07C 69/145 (2006.01)	C07C 69/145	4C076
C07C 69/24 (2006.01)	C07C 69/24	4C083
C07C 69/347 (2006.01)	C07C 69/347	4C206
C07C 69/587 (2006.01)	C07C 69/587	4H006

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-535151 (P2009-535151)	(71) 出願人	509123471 プロノヴァ バイオファーマ ノルゲ ア ーエス ノルウェー王国 エヌー1366 リサケ ル, フォルスヴァイエン 6
(86) (22) 出願日	平成19年11月2日 (2007.11.2)	(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月29日 (2009.6.29)	(74) 代理人	100106840 弁理士 森田 耕司
(86) 國際出願番号	PCT/IB2007/004590	(74) 代理人	100105991 弁理士 田中 玲子
(87) 國際公開番号	W02008/139261	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(87) 國際公開日	平成20年11月20日 (2008.11.20)	(74) 代理人	100114465 弁理士 北野 健
(31) 優先権主張番号	60/856,267		
(32) 優先日	平成18年11月3日 (2006.11.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/856,268		
(32) 優先日	平成18年11月3日 (2006.11.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/856,269		
(32) 優先日	平成18年11月3日 (2006.11.3)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脂肪酸アルコール

(57) 【要約】

本発明は、オメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグを少なくとも含む脂質組成物に関し、ここで、オメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグは、少なくとも、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オール、またはそのプロドラッグ、および(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オール、またはそのプロドラッグを含む。本発明は、医薬品としての、特に上昇したトリグリセリドレベルを治療するためのこれらの使用に関する。本発明はまた、海産物油からこれらのプロドラッグを製造する方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを含む脂質組成物であって、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを含む脂質組成物。

【請求項 2】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、組成物の総脂質含量の少なくとも 30 重量 % の濃度で存在する、請求項 1 記載の脂質組成物。

【請求項 3】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、組成物の総脂質含量の少なくとも 50 重量 % の濃度で存在する、請求項 1 記載の脂質組成物。

【請求項 4】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、組成物の総脂質含量の少なくとも 70 重量 % の濃度で存在する、請求項 1 記載の脂質組成物。

【請求項 5】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、組成物の総脂質含量の少なくとも 80 重量 % の濃度で存在する、請求項 1 記載の脂質組成物。

【請求項 6】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの 20 重量 % を構成する、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 7】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの 40 重量 % を構成する、請求項 6 記載の脂質組成物。

【請求項 8】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの 70 重量 % を構成する、請求項 7 記載の脂質組成物。

【請求項 9】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの 80 重量 % を構成する、請求項 8 記載の脂質組成物。

【請求項 10】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールは、組成物中の総脂質含量の 5 重量 % から 95 重量 % を構成する、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 11】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールは、組成物中の総脂質含量の 40 重量 % から 55 重量 % を構成する、請求項 10 記載の脂質組成物。

【請求項 12】

(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中の総脂質含量の 5 重量 % から 95 重量 % を構成する、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 13】

(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールは、組成物中の総脂質含量の 30 重量 % から 60 重量 % を構成する、請求項 12 記載の脂質組成物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が99:1から1:99で含む、請求項1-13のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項15】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が10:1から1:10で含む、請求項14記載の脂質組成物。 10

【請求項16】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が5:1から1:5で含む、請求項15記載の脂質組成物。

【請求項17】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が1:2から2:1で含む、請求項16記載の脂質組成物。 20

【請求項18】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が約1.2で含む、請求項16記載の脂質組成物。

【請求項19】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が3:1から1:3で含む、請求項16記載の脂質組成物。 30

【請求項20】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを少なくとも含む脂質組成物であって、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、少なくとも、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグを含む脂質組成物。 40

【請求項21】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物の総脂質含量の少なくとも30重量%の濃度で存在する、請求項20記載の脂質組成物。

【請求項22】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物の総脂質含量の少なくとも50重量%の濃度で存在する、請求項20記載の脂質組成物。

【請求項23】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物の総脂質含量の少なくとも70重量%の濃度で存在する、請求項20記載の脂質組成物。 50

【請求項 2 4】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物の総脂質含量の少なくとも 80 重量 % の濃度で存在する、請求項 2 0 記載の脂質組成物。

【請求項 2 5】

(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグは、少なくとも 20 重量 % のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを含む、請求項 2 0 - 2 4 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 2 6】

(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグは、少なくとも 40 重量 % のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを含む、請求項 2 5 記載の脂質組成物。

【請求項 2 7】

(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグは、少なくとも 70 重量 % のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを含む、請求項 2 6 記載の脂質組成物。

【請求項 2 8】

(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグは、少なくとも 80 重量 % のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを含む、請求項 2 7 記載の脂質組成物。

【請求項 2 9】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物中の総脂質含量の 5 重量 % から 95 重量 % の(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグから構成される、請求項 2 0 - 2 4 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 3 0】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物中の総脂質含量の 40 重量 % から 55 重量 % の(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグから構成される、請求項 2 9 記載の脂質組成物。

【請求項 3 1】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物中の総脂質含量の 5 重量 % から 95 重量 % の(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成される、請求項 2 0 - 2 4 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 3 2】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、組成物中の総脂質含量の 30 重量 % から 60 重量 % の(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成される、請求項 3 1 記載の脂質組成物。

【請求項 3 3】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ : (全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 99 : 1 から 1 : 99 である、請求項 2 0 - 3 2 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 3 4】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ : (全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 99 : 1 から 1 : 99 である、請求項 2 0 - 3 2 のいずれかに記載の脂質組成物。

10

20

30

40

50

3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 1 0 : 1 から 1 : 1 0 である，請求項 3 3 記載の脂質組成物。

【請求項 3 5】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 5 : 1 から 1 : 5 である，請求項 3 4 記載の脂質組成物。
10

【請求項 3 6】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 3 : 1 から 1 : 3 である，請求項 3 5 記載の脂質組成物。

【請求項 3 7】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は 1 : 2 から 2 : 1 である，請求項 3 5 記載の脂質組成物。
20

【請求項 3 8】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールプロドラッグから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグ：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグの重量比は約 1 . 2 である，請求項 3 5 記載の脂質組成物。
30

【請求項 3 9】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの少なくとも 6 5 重量 % は，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は 3 : 1 から 1 : 3 である請求項 1 記載の脂質組成物。

【請求項 4 0】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの少なくとも 7 0 重量 % は，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は 1 : 2 から 2 : 1 である請求項 1 記載の脂質組成物。
40

【請求項 4 1】

脂質組成物はさらに抗酸化剤を含む，請求項 1 - 4 0 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 4 2】

抗酸化剤はトコフェロールである，請求項 4 1 記載の脂質組成物。
50

【請求項 4 3】

経口投与用に製剤されている、請求項 1 - 4 2 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 4 4】

マイクロカプセル化された、またはカプセルまたはサシェ中の、請求項 1 - 4 3 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 4 5】

マイクロカプセル化された固体投与形態である、請求項 1 - 4 3 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 4 6】

約 0.1 から 6 g の 1 日投与量のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラングを与えるよう製剤されている、請求項 1 - 4 4 のいずれかに記載の脂質組成物。 10

【請求項 4 7】

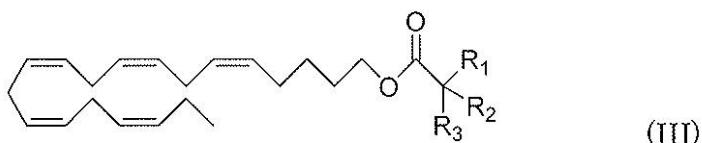
約 0.1 から 3.5 g、好ましくは約 0.5 から 1.7 g の 1 日投与量のオメガ - 3 ポリ不飽和脂質、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラングまたはこれらの混合物を与えるよう製剤されている、請求項 4 6 記載の脂質組成物。

【請求項 4 8】

さらに、(全 Z) - 6, 9, 12, 15, 18 - ヘンエイコサペンタエン - 1 - オール、(全 Z) - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン - 1 - オール、および(全 Z) - 6, 9, 12, 15 - オクタデカテトラエン - 1 - オール、またはこれらのプロドラングから選択されるオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを含む、請求項 1 - 4 4 のいずれかに記載の脂質組成物。 20

【請求項 4 9】

(全 Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールの前記プロドラングは、式(I)、

【化 5 9】

20

30

[式中、

R₁、R₂、およびR₃は、

- 水素原子、

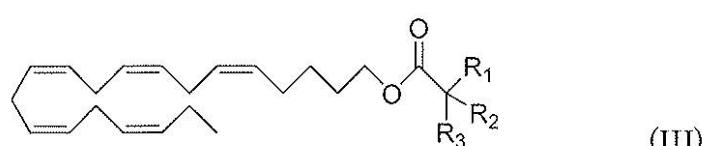
- C₁ - C₂ アルキル、および

- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ アルケニルから選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてよい]

の化合物またはその塩である、請求項 20 - 36 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 5 0】

(全 Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールの前記プロドラングは式(I)、

【化 6 0】

40

50

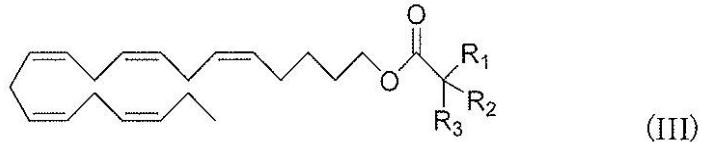
[式中、R₁、R₂、およびR₃はそれぞれ水素原子である]

の化合物である、請求項 4 9 記載の脂質組成物。

【請求項 5 1】

(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールの前記プロドラッグは，式(III)；

【化 6 1】



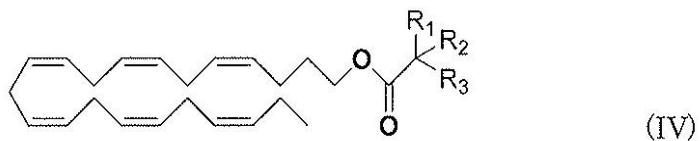
[式中，R₁，R₂，およびR₃はそれぞれメチル基である] の化合物である，請求項49記載の脂質組成物。

10

【請求項 5 2】

(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの前記プロドラッグは，式(IV)；

【化 6 2】



20

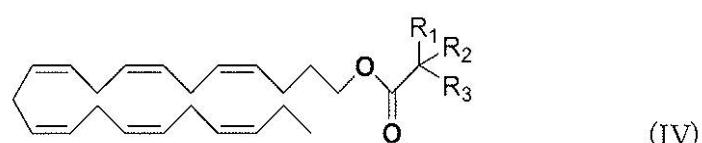
[式中，R₁，R₂，およびR₃は，
- 水素原子，
- C₁ - C₂ アルキル，および
- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ アルケニルから選択され，
ここで，アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい] の化合物またはその塩である，請求項20 - 36 のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項 5 3】

(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの前記プロドラッグは，式(IV)；

30

【化 6 3】



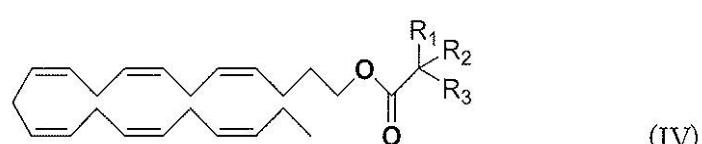
[式中，R₁，R₂，およびR₃はそれぞれ水素原子である] の化合物である，請求項52記載の脂質組成物。

【請求項 5 4】

(全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの前記プロドラッグは，式(IV)；

40

【化 6 4】



[式中，R₁，R₂，およびR₃はそれぞれメチル基である] の化合物である，請求項52記載の脂質組成物。

【請求項 5 5】

50

(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールの前記プロドラッグは、(5Z , 8Z , 11Z , 14Z , 17Z) - エイコサペンタエン - 1 - イルピバロエートおよび(5Z , 8Z , 11Z , 14Z , 17Z) - エイコサペンタエン - 1 - イルヘミスクシネートまたはその塩から選択される、請求項20 - 36のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項56】

(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの前記プロドラッグは、(4Z , 7Z , 10Z , 13Z , 16Z , 19Z) - ドコサヘキサエン - 1 - イルピバロエートおよび(4Z , 7Z , 10Z , 13Z , 16Z , 19Z) - ドコサヘキサエン - 1 - イルヘミスクシネートまたはその塩から選択される、請求項20 - 36のいずれかに記載の脂質組成物。 10

【請求項57】

脂質組成物は医薬組成物である、請求項1 - 56のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項58】

治療用の医薬品または薬剤として用いるための、または化粧用皮膚調製物として用いるための、請求項1 - 57のいずれかに記載の脂質または医薬組成物。

【請求項59】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを、組成物の総脂質含量と比較して少なくとも80重量%の濃度で含み、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの少なくとも70%は、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの組み合わせから構成され、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール:(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は1 : 3から3 : 1であることを特徴とする、トリグリセリドレベルの上昇を治療するための医薬組成物。 20

【請求項60】

オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを組成物の総脂質含量の少なくとも80重量%の濃度で含み、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの少なくとも70%は、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール:(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が1から1.5である、(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの組み合わせから構成されることを特徴とする、トリグリセリドレベルの上昇を治療するための医薬組成物。 30

【請求項61】

食品または“ライフスタイル”サプリメントとして用いるための、請求項1 - 56のいずれかに記載の脂質組成物。

【請求項62】

高トリグリセリド血症(HTG)、脂質異常症、高血圧症、高コレステロール血症、心筋梗塞後(MI)または抑うつ症、心不全、不整脈または心房細動、血管疾患および/またはアテローム性動脈硬化症の治療および/または予防用の医薬品、調合剤および/または食品または栄養補助剤を製造するための、請求項1 - 57のいずれかに記載の脂質組成物の使用。 40

【請求項63】

脂質異常症状態の予防および/または治療用の医薬品、調合剤および/または食品または栄養補助剤を製造するための、請求項1 - 57のいずれかに記載の脂質組成物の使用。

【請求項64】

ヒトにおいて、トリグリセリドレベルを約200 - 約499mg / dlに低下させる、請求項63記載の使用。

【請求項65】

被験者において非HDLコレステロールレベルを低下させるための、医薬品、調合剤および/または食品または栄養補助剤を製造するための、請求項1 - 57のいずれかに記載の 50

脂質組成物の使用。

【請求項 6 6】

アミロイドーシス関連疾患および／または認識障害の予防および／または治療用の薬剤，医薬品，および／または食品または栄養補助剤を製造するための，請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物の使用。

【請求項 6 7】

炎症性疾患または状態の予防および／または治療用の薬剤，医薬品および／または食品または栄養補助剤を製造するための，請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物の使用。

【請求項 6 8】

肥満または体重过多の予防および／または治療用，脂肪量の低下用，および／または体重の減少用の薬剤，医薬品，および／または食品または栄養補助剤を製造するための，請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物の使用。

【請求項 6 9】

高トリグリセリド血症（H T G），脂質異常症，高血圧症，高コレステロール血症，心筋梗塞後（M I）または抑うつ症，心不全，不整脈または心房細動，ホメオスタシスの高リスク患者，IgA ネフロパシー，血管疾患および／またはアテローム性動脈硬化症を治療および／または予防する方法であって，治療上有効量の請求項1-51のいずれかに記載の脂質組成物をヒトまたは動物に投与することを含む方法。

【請求項 7 0】

患者において異常なトリグリセリドレベルを低下させ，好ましくは約200 - 約499mg / dl のトリグリセリドレベルを低下させる方法であって，治療上有効量の請求項1-51のいずれかに記載の脂質組成物をヒトまたは動物に投与することを含む方法。

【請求項 7 1】

請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物を製造する方法。

【請求項 7 2】

前記脂質組成物は，植物，微生物および／または動物起源から調製される，請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物を製造する方法。

【請求項 7 3】

前記脂質組成物は，海産物油から調製される，請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物を製造する方法。

【請求項 7 4】

前記脂質組成物は，魚油またはオキアミ油から調製される，請求項73記載の脂質組成物を製造する方法。

【請求項 7 5】

請求項1-57のいずれかに記載の脂質組成物を製造する方法であって，

- 原材料はオメガ-3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを少なくとも含む少なくとも 50 重量% のオメガ-3 脂肪酸エステルを含む予め濃縮した混合脂肪酸組成物であり，そして

- 水素化物をホウ素またはアルミニウムからカルボニル化合物に移動させる試薬を用いてオメガ-3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを還元してポリ不飽和アルコールとする，

ことを特徴とする方法。

【請求項 7 6】

請求項52または54記載の脂質組成物を製造する方法であって，

- 原材料はオメガ-3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを少なくとも含む少なくとも 50 重量% のオメガ-3 脂肪酸エステルを含む予め濃縮した混合脂肪酸組成物であり，そして

- 水素化物をホウ素またはアルミニウムからカルボニル化合物に移動させる試薬を用いてオメガ-3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを還元してポリ不飽和アルコールと

10

20

30

40

50

し、

- 得られたオメガ - 3 C 2 0 : 5 および C 2 2 : 6 アルコールをアシル化する、ことを特徴とする方法。

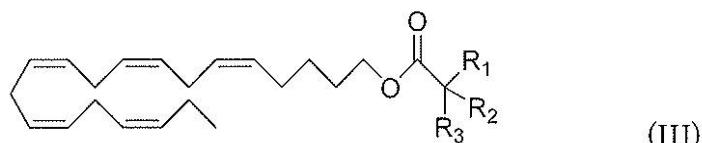
【請求項 7 7】

前記試薬は、水素化リチウムアルミニウム、例えば、LiAlH₄、LiAlH₂(OC₂CH₂OCH₃)またはLiAlH[OC(CH₃)₃]₃、および水素化ホウ素、例えば、LiBH₄、またはCa(BH₄)₂からなる群より選択される、請求項 7 5 記載の脂質組成物を製造する方法。

【請求項 7 8】

式(I II I)：

【化 6 5】



[式中、

R₁、R₂、およびR₃は、

- 水素原子、

- C₁ - C₂ ₂ アルキル、および

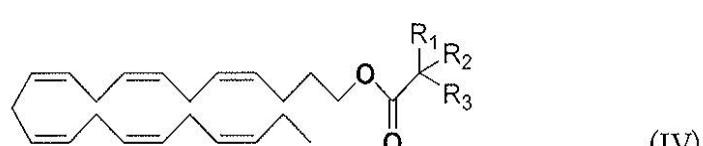
- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ ₂ アルケニル

から選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい；ただし、R₁、R₂、およびR₃はそれぞれ同時に水素原子ではない] の化合物またはその塩。

【請求項 7 9】

式(I V)：

【化 6 6】



[式中、

R₁、R₂、およびR₃は、

- 水素原子、

- C₁ - C₂ ₂ アルキル、および

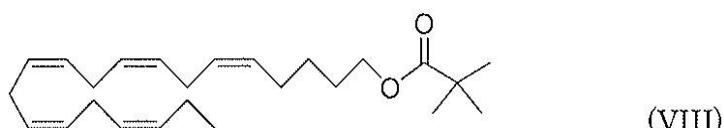
- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ ₂ アルケニル

から選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい；ただし、R₁、R₂、およびR₃はそれぞれ同時に水素原子ではない] の化合物またはその塩。

【請求項 8 0】

式(V I I I)：

【化 6 7】



10

20

30

40

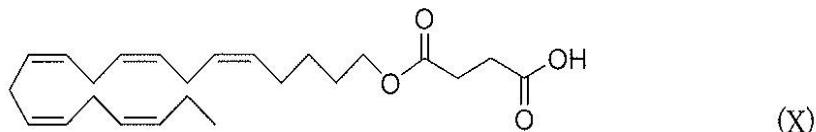
50

で表される、請求項 7 8 記載の化合物。

【請求項 8 1】

式(X)：

【化 6 8】

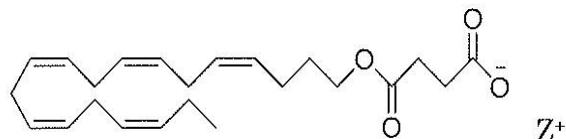


で表される、請求項 7 8 記載の化合物またはその塩。

【請求項 8 2】

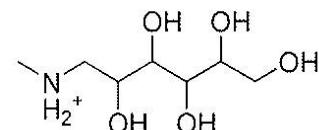
塩は、

【化 6 9】



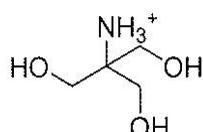
[式中、Z⁺は、Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、

【化 7 0】



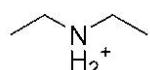
メグルミン、

【化 7 1】



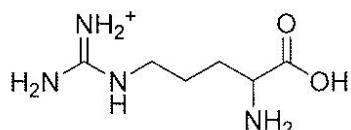
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、

【化 7 2】



ジエチルアミン、および

【化 7 3】



アルギニンからなる群より選択される]；

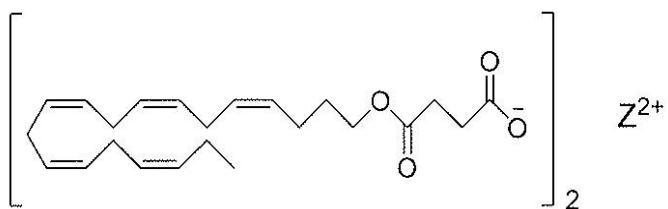
10

20

30

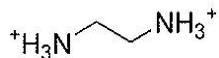
40

【化74】



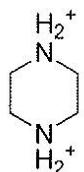
[式中，Z^{2+}は，Mg^{2+}，Ca^{2+}，

【化75】



エチレンジアミン，および

【化76】

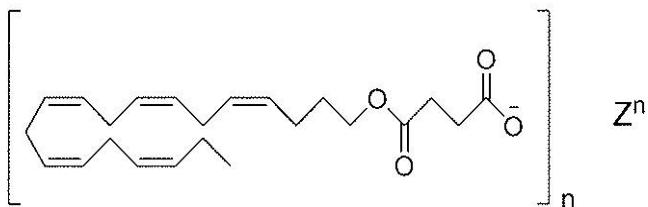


10

20

ピペラジンからなる群より選択される]；および

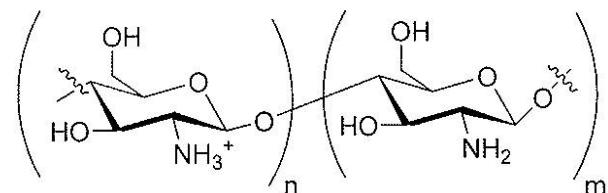
【化77】



Z^{n+}は

30

【化78】



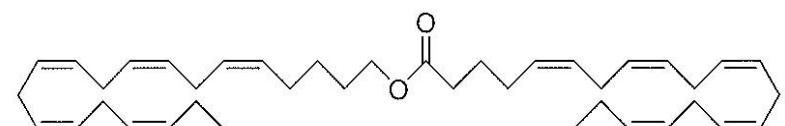
キトサンである]

から選択される，請求項81記載の化合物。

【請求項83】

次式：

【化79】



で表される，請求項78記載の化合物。

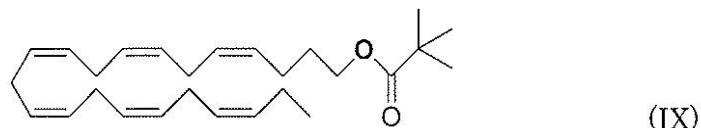
【請求項84】

式(IX)：

40

50

【化80】

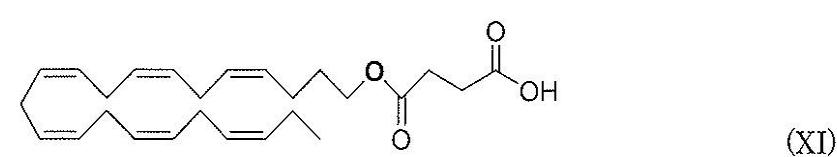


で表される、請求項79記載の化合物。

【請求項85】

式(XI)：

【化81】

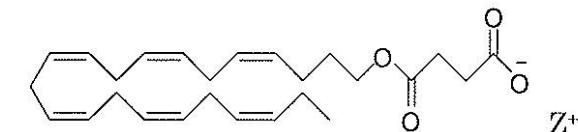


で表される、請求項79記載の化合物またはその塩。

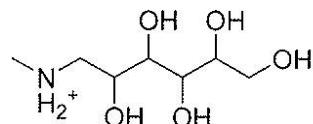
【請求項86】

塩は、

【化82】

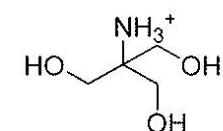
[式中、Z⁺は、Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、

【化83】



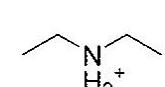
メグルミン、

【化84】



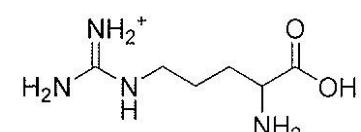
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、

【化85】



ジエチルアミン、および

【化86】



アルギニンからなる群より選択される]

10

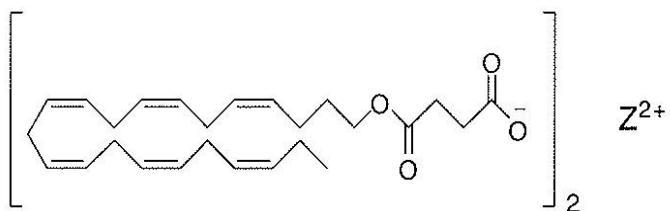
20

30

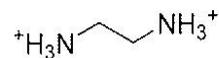
40

50

【化87】

[式中， Z^{2+} は， Mg^{2+} ， Ca^{2+} ，

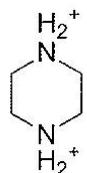
【化88】



エチレンジアミン，

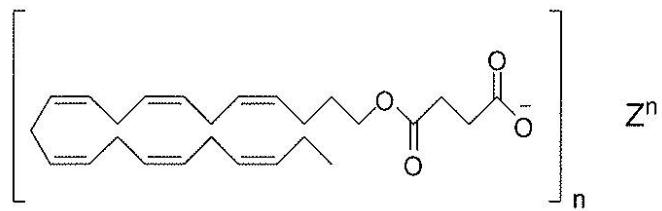
および

【化89】

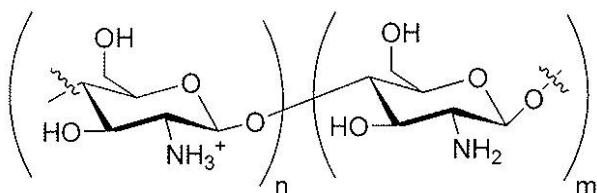


ピペラジンからなる群より選択され；および

【化90】

 Z^n は，

【化91】



キトサン

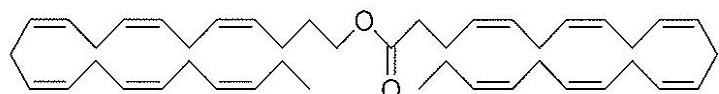
である】

から選択される，請求項85記載の化合物。

【請求項87】

次式：

【化92】



の，請求項79記載の化合物。

10

20

30

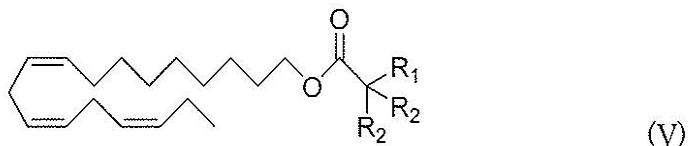
40

50

【請求項 8 8】

式 (V) :

【化 9 3】

[式中，R₁，R₂，およびR₃は，

- 水素原子，

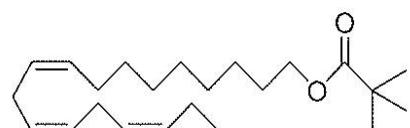
- C₁ - C₂ アルキル，および- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ アルケニルから選択され，ここで，アルキル基およびアルケニル基は，任意に置換されていてもよい
]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 8 9】

次式：

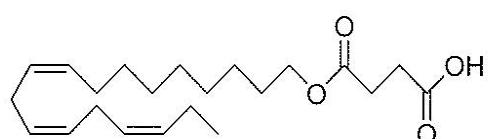
【化 9 4】

(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルピバロエートエステル
である，請求項 8 8 記載の化合物。

【請求項 9 0】

次式：

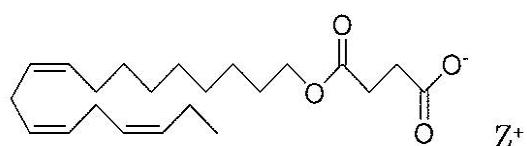
【化 9 5】

(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルヘミスクシネートである，請
求項 8 8 記載の化合物またはその塩。

【請求項 9 1】

塩が下記：

【化 9 6】

[式中，Z⁺は，Li⁺，Na⁺，K⁺，NH₄⁺，

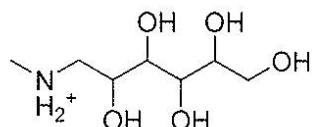
10

20

30

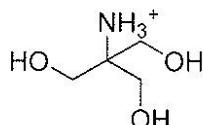
40

【化97】



メグルミン，

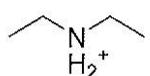
【化98】



10

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン，

【化99】

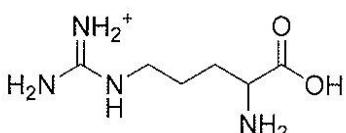


20

ジエチルアミン，

および

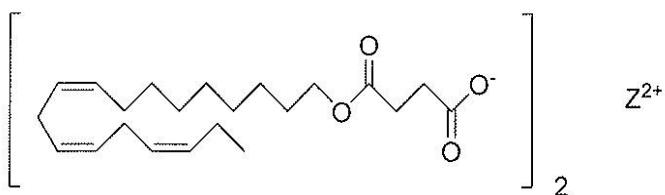
【化100】



アルギニンからなる群より選択され；

【化101】

30

[式中，Z²⁺は，Mg²⁺，Ca²⁺

【化102】

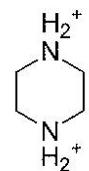


40

エチレンジアミン，

および

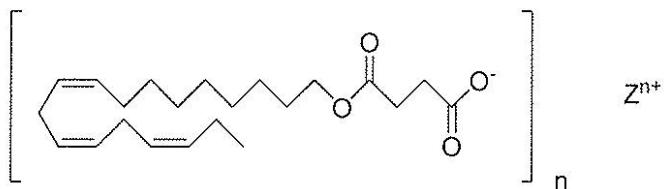
【化103】



ピペラジンからなる群より選択され；および

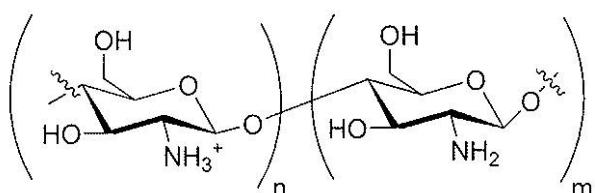
50

【化104】



Z^{n+} は、

【化105】



10

キトサン

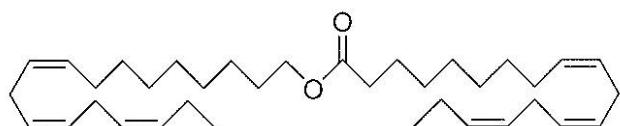
から選択される、請求項90記載の化合物。

【請求項92】

次式：

【化106】

20



で表される、請求項88記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、オメガ-3ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを少なくとも含む脂質組成物に関し、かかるオメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグは、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オール、またはそのプロドラッグ、(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オール、またはそのプロドラッグ、および(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-オール、またはそのプロドラッグの少なくとも1つを含み、ならびにヒトおよび動物、例えば非ヒト哺乳動物においてトリグリセリドレベルの上昇を低下させるための医薬品としてのこれらの使用に関する。本発明はまた、皮膚化粧品用の脂質組成物に関する。本発明はまた、これらのポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを海産物油から製造する方法に関する。本発明はさらに、新規オメガ-3ポリ不飽和プロドラッグおよび前記プロドラッグの塩に関する。プロドラッグの塩は、例えば、ヘミスクシネートエステルの塩であることができる。

40

【背景技術】

【0002】

発明の背景

(全Z)-エイコサペンタエン酸(EPA)および(全Z)-ドコサヘキサエン酸(DHA)等の食物のオメガ-3ポリ不飽和脂肪酸は、多様な生理学的プロセスに影響を及ぼし、普通の健康および慢性疾患、例えば、血漿脂質レベル、心臓血管および免疫機能、イ

50

ンスリンの作用および神経発生および視覚機能の制御に影響を与える。高度に精製されたエチルエステルの形のポリ不飽和脂肪酸は、ヒトにおいて上昇したトリグリセリドのレベルを有効に低下させることができている。

【0003】

そのような形のオメガ-3脂肪酸の1つは、DHAおよびEPAを含む魚油からの、オメガ-3、長鎖、ポリ不飽和脂肪酸のエチルエステルとしての濃縮物であり、これは、例えば、米国特許5,502,077; 5,656,667; および5,698,594(それぞれ参照として本明細書に取り込まれる)に記載されており、Omacor(登録商標)またはLovaza(登録商標)との商品名で販売されている。特に、高濃度の、少なくとも80重量%のオメガ-3脂肪酸をエチルエステルとして含み、EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルは1:2から2:1の相対量で存在し、組成物中の総脂肪酸の少なくとも約75%を構成する脂肪酸組成物は、心臓血管疾患のいくつかのリスク因子に対して驚くほど有益な効果を示し、特に、高トリグリセリド血症、軽度高血圧症、および凝固因子VIIリン脂質複合体活性に有益な効果を示す。そのような化合物、例えばOmacor(登録商標)およびLovaza(登録商標)は、血清LDL-コレステロールを低下させ、血清HDL-コレステロールを増加させ、血清トリグリセリドを低下させ、収縮期および拡張期血圧および脈拍数を低下させ、血液凝固因子VII - リン脂質複合体の活性を低下させる。EPAおよびDHAは、相乗的に作用することが示されている。さらに、本明細書に記載される脂肪酸組成物の少なくとも1つの利点は、これらが非常に許容性が高く、深刻な副作用を引き起こさないことがある。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、治療活性を有するオメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグを含む新規な脂質組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は多くの観点を含む。これらの観点のいくつかは次のとおりである。

1. オメガ-3ポリ不飽和アルコールを含む新規な脂質組成物。
2. オメガ-3ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを含む新規な脂質組成物。
3. (全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールと(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールとの組み合わせを含む新規な脂質組成物。
4. (全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールのプロドラッグと(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールのプロドラッグとを含む新規な脂質組成物。
5. 医薬品、薬剤および/または栄養補助剤として用いるための脂質組成物。
6. オメガ-3ポリ不飽和アルコールを少なくとも含み、好ましくはオメガ-3ポリ不飽和アルコールの少なくとも70%は(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールおよび(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールを含む、トリグリセリドレベルの上昇を治療するための医薬組成物。
7. 高トリグリセリド血症、脂質異常症、高血圧症、高コレステロール血症、心筋梗塞後(MI)または拘うつ症、心不全、不整脈または心房細動、IgAネフロパシー、血管疾患および/またはアテローム性動脈硬化症の治療および/または予防用の医薬品、薬剤および/または食品栄養補助剤を製造するための脂質組成物の使用。
8. 脂質異常症状態の治療のための、好ましくは高トリグリセリド血症(HTG)の治療のための、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールおよび(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールを少なくとも含む脂質組成物の使用。
9. 本明細書に記載される疾病または状態を治療および/または予防する方法。

10. 海産物油から高濃度のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグを製造する方法。

11. オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの新規なプロドラッグ。

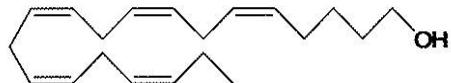
【0006】

本発明の第1の観点にしたがえば、本発明は、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを少なくとも含む脂質組成物に関し、ここで、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは、(全Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを少なくとも含む。

【0007】

本発明の例示的態様においては、脂質または医薬組成物は、米国特許5,502,077; 5,656,667; および5,698,594に記載されるオメガ - 3 脂肪酸エチルエステル組成物のアルコールを含み、例えば、

【化1】



(全Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール

および

【化2】



(全Z) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール
を含む脂質組成物である。

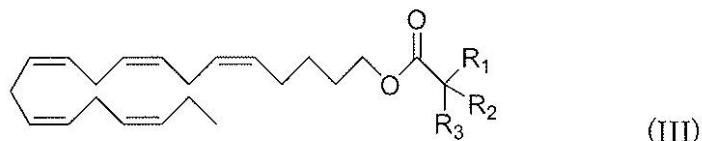
【0008】

本発明の第2の観点にしたがえば、本発明は、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを少なくとも含み、ここで、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグは、(全Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグおよび(全Z) - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグを少なくとも含む脂質組成物に関する。

【0009】

例示的態様においては、本発明は、(全Z) - 5, 8, 11, 14, 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールのプロドラッグが、式(I) :

【化3】



[式中、

R₁, R₂, およびR₃は、

- 水素原子、

- C₁ - C₂ アルキル、および

- 1 - 6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁ - C₂ アルケニル

から選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい] の化合物またはその塩である脂質組成物に関する。

【0010】

10

20

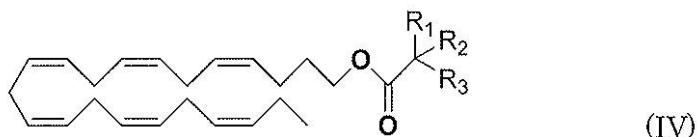
30

40

50

例示的態様においては、本発明は、(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールのプロドラッグが、式(IV)：

【化4】



[式中、

R₁, R₂, および R₃ は、

- 水素原子、

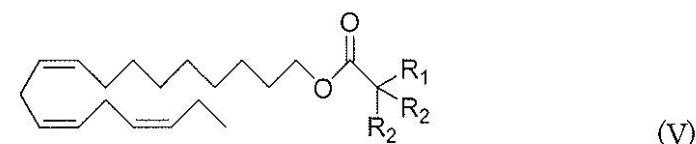
- C₁-C₂₂ アルキル、および- 1-6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁-C₂₂ アルケニルから選択され、

ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい] の化合物またはその塩である脂質組成物に関する。

【0011】

例示的態様においては、本発明は、(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-オールのプロドラッグが、式(V)：

【化5】

[式中、R₁, R₂, および R₃ は、

- 水素原子、

- C₁-C₂₂ アルキル、および- 1-6 個の二重結合を Z または E コンフィギュレーションで有する C₁-C₂₂ アルケニルから選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい]

の化合物またはその塩である脂質組成物に関する。

【0012】

例示的態様においては、本発明は、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールのプロドラッグが、(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサペンタエン-1-イルピバロエート、(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサペンタエン-1-イルヘミスクシネート、および[(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イル](全Z)-4,7,10,13,16-エイコサペンタエノエートから選択される脂質組成物に関する。

【0013】

例示的態様においては、本発明は、(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールのプロドラッグが、(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサヘキサエン-1-イルピバロエート、(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサヘキサエン-1-イルヘミスクシネート、および[(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル](全Z)-3,6,9,12,15,18-ドコサヘキサエノエートから選択される脂質に関する。

【0014】

例示的態様においては、本発明は、(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-オールのプロドラッグが、(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルピバロエート、(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルヘミスクシ

10

20

30

40

50

ネート、および〔(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イル〕(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエノエートから選択される脂質に関する。

【0015】

本発明の第3の観点にしたがえば、本発明は、オメガ-3ポリ不飽和アルコールを組成物の総脂質含量の少なくとも80重量%の濃度で少なくとも含む、トリグリセリドレベルの上昇を治療するための医薬組成物に關し、ここで、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オールと(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールとの組み合わせは、オメガ-3ポリ不飽和アルコールの少なくとも70%の濃度で存在し、(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オール:(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールの重量比は1:3から3:1である。 10

【0016】

本発明の第4の観点にしたがえば、本発明は、高トリグリセリド血症(HTG)、脂質異常症、高血圧症、高コレステロール血症、心筋梗塞後(MI)または抑うつ症、心不全、不整脈または心房細動、血管疾患および/またはアテローム性動脈硬化症の治療および/または予防用の医薬品、薬剤および/または食品または栄養補助剤を製造するための脂質組成物の使用に関する。

【0017】

例示的態様においては、本発明は、脂質異常症状態の予防および/または治療用の医薬品、薬剤および/または食品または栄養補助剤を製造するための脂質組成物の使用に関する。 20

【0018】

本発明の第5の観点にしたがえば、本発明は、高トリグリセリド血症(HTG)、脂質異常症、高血圧症、高コレステロール血症、心筋梗塞後(MI)または抑うつ症、心不全、不整脈または心房細動、ホメオスタシスの高リスク患者、IgAネフロパシー、血管疾患および/またはアテローム性動脈硬化症を治療および/または予防する方法に關し、治療上有効量の脂質組成物をヒトまたは動物に投与する。

【0019】

例示的態様においては、本発明は、患者において異常なトリグリセリドレベルを低下させる方法、好ましくは約200から約499mg/dlのトリグリセリドレベルを低下させる方法に關し、治療上有効量の脂質組成物をヒトまたは動物に投与することを含む。 30

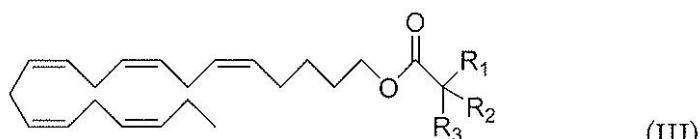
【0020】

本発明の第6の観点にしたがえば、本発明は、本明細書に記載される脂質組成物を製造する方法に関する。

【0021】

本発明の第7の観点は、式(III):

【化6】



[式中、R₁、R₂、およびR₃は、

-水素原子、

-C₁-C₂アルキル、および

-1-6個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁-C₂アルケニル、

から選択され、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい]の化合物またはその塩;

式(IV):

10

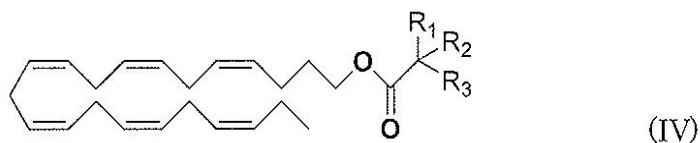
20

30

40

50

【化7】



[式中，R₁，R₂，およびR₃は，

-水素原子，

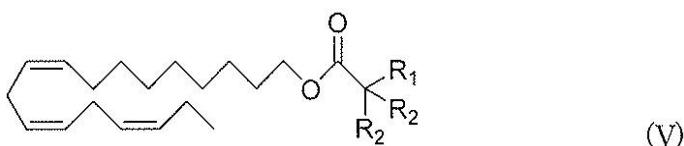
-C₁-C₂₂アルキル，および

-1-6個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁-C₂₂アルケニル
ニル

から選択され，ここで，アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい]の化合物またはその塩；および

式(V)：

【化8】



20

[式中，R₁，R₂，およびR₃は，

-水素原子，

-C₁-C₂₂アルキル，および

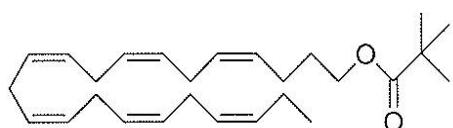
-1-6個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁-C₂₂アルケニル
ニル

から選択され，ここで，アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい]の化合物またはその塩に関する。

【0022】

例示的態様においては，本発明は，

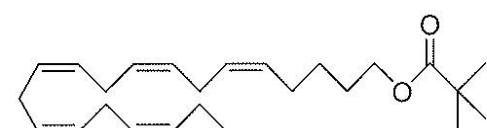
【化9】



30

(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イルピバロエート；

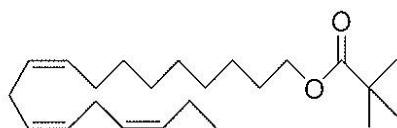
【化10】



40

(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イルピバロエート；および

【化11】

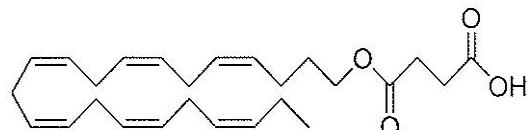


(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルビバロエート
から選択されるオメガ-3ポリ不飽和化合物のピバロエートエステルに関する。

【0023】

別の例示的態様においては、本発明は、

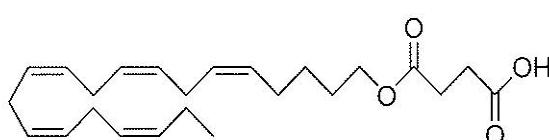
【化12】



(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イルヘミスクシネート、またはその塩；

【化13】

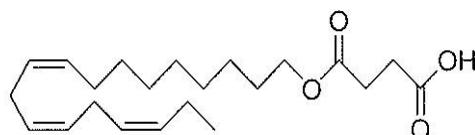
10



(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イルヘミスクシネート、またはその塩；および

【化14】

20



(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルヘミスクシネート、またはその塩、

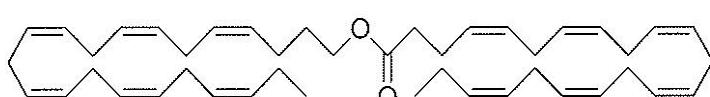
から選択されるオメガ-3ポリ不飽和化合物のヘミスクシネートエステルまたはその塩に関する。

【0024】

別の例示的態様においては、本発明は、

【化15】

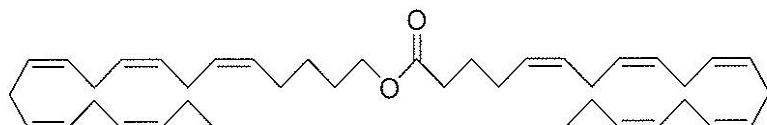
30



[(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル] (全Z)-3,6,9,12,15,18-ドコサヘキサノエート；

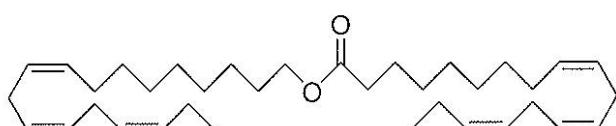
40

【化16】



[(全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - イル] (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 - エイコサペンタエノエート ; および

【化17】



[(全 Z) - 9 , 12 , 15 - オクタデカトリエン - 1 - イル] (全 Z) - 9 , 12 , 15 - オクタデカトリエノエート ,

から選択されるオメガ - 3 ポリ不飽和化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

多くの臨床研究は、オクタコサノールまたはポリコサノール等の超長鎖アルコール (C₂₄ - C₃₄) の混合物が LDL コレステロールを低下させ、HDL コレステロールを上昇させることを報告している。固有の代謝障害をもつ患者以外では毒性は認められておらず、いくつかの証拠は、長鎖アルコールが筋肉能力の側面を改善しうることを示唆する。さらに、アルコールは、インビボで生成する長鎖脂肪酸のプロドラッグであることが提唱されている。

【0026】

証拠によれば、少なくとも C₂₄までの長鎖脂肪酸およびアルコールは可逆的に相互変換することが示唆される。肝臓、線維芽細胞および脳には、脂肪族アルコールを脂肪酸に変換する酵素系が存在する。ある組織では、脂肪酸はアルコールに逆変換ができる。カルボン酸官能基は標的結合に重要であるが、このイオン性基は、薬剤が胃壁の細胞膜を横切ることを妨げる。このため、カルボン酸官能基はしばしばエステルとして保護される。エステルはカルボン酸より極性が低く、脂肪性の細胞膜を横切ることができる。いったん血流に入れば、これは血中の酵素エステラーゼにより加水分解されて、遊離カルボン酸に戻ることができる。

【0027】

血漿酵素がこれらのエステルを十分に速く加水分解せず、エステルから遊離カルボン酸への変換は主として肝臓で起こる可能性がある。ポリ不飽和脂肪酸のエチルエステルもまた、インビボで加水分解されて遊離カルボン酸となることができる。

【0028】

すなわち、改良された治療活性、増加した生物利用性、および細胞膜を横切る能力を有するポリ不飽和脂肪酸の新たなプロドラッグが求められている。

【0029】

本発明は、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを含む脂質組成物によりこの要求を満たすものであり、かかるオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグは、少なくとも (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールまたはそのプロドラッグ、および (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールまたはそのプロドラッグを含む。

【0030】

例示的態様においては、本発明にしたがう脂質組成物は、米国特許 5 , 502 , 077

10

20

30

40

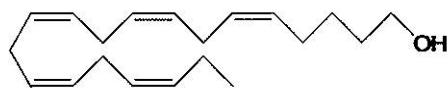
50

; 5 , 6 5 6 , 6 6 7 ; および 5 , 6 9 8 , 5 9 4 に記載されるオメガ - 3 脂肪酸のアルコールを含む。

【0031】

さらに、驚くべきことに、式(Ⅰ)：

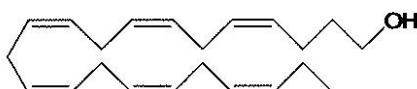
【化18】



(I)

および式(Ⅱ)：

【化19】



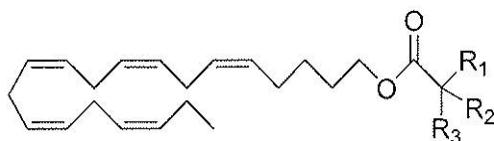
(II)

のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの組み合わせを少なくとも含む脂質組成物は、所望の薬学的活性を達成するのに適しておりかつ有用であることが見いだされた。

【0032】

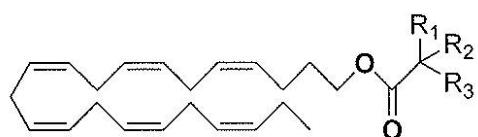
本発明にしたがうポリ不飽和オメガ - 3 アルコールの可能なプロドラッグのうち、式(Ⅲ)および(Ⅳ)：

【化20】



(III)

【化21】



(IV)

[式中、R₁、R₂、およびR₃は、

- 水素原子、

- C₁ - C₂ アルキル、および

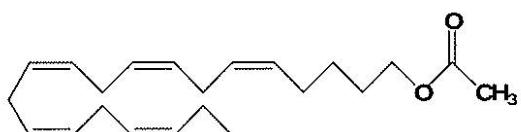
- 1 - 6 個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁ - C₂ アルケニル、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されてもよいから選択される]

またはその塩のプロドラッグが好ましい。

【0033】

本発明の例示的態様においては、脂質組成物は少なくとも1つの、式(Ⅴ)：

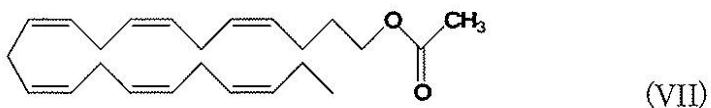
【化22】



(V)

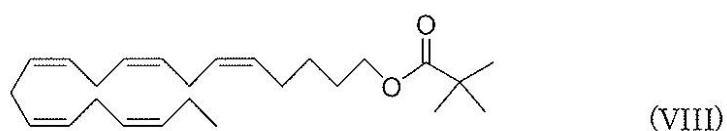
オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグ、および
式(Ⅵ)：

【化23】



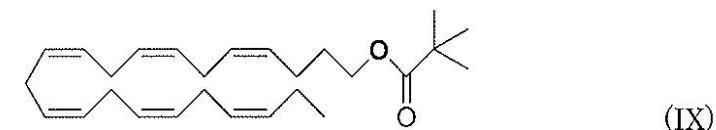
のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグの少なくとも 1 つを含む。本発明の例示的態様においては、脂質組成物は、式 (VIII) :

【化24】



のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグ、および式 (IX) :

【化25】

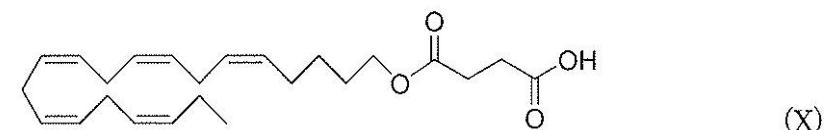


のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを少なくとも含む。

【0034】

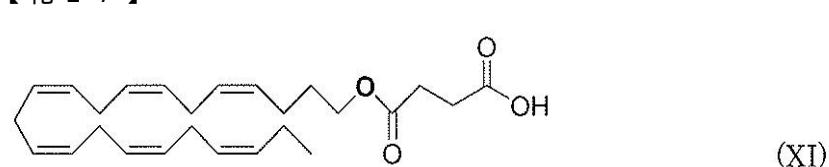
本発明の例示的態様においては、脂質組成物は、式 (X) :

【化26】



のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグまたはその塩、および式 (XI) :

【化27】



のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールのプロドラッグまたはその塩を少なくとも含む。

【0035】

本発明にしたがう別の脂質組成物は、オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグを、組成物の総脂質含量と比較して、少なくとも 30 重量 % の濃度で、好ましくは少なくとも 50 重量 %、より好ましくは少なくとも 60 %、さらにより好ましくは少なくとも 70 重量 %、最も好ましくは少なくとも 80 重量 %、さらに少なくとも 90 重量 % で含む。

【0036】

脂質組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグは、少なくとも約 20 重量 %、より好ましくは少なくとも 60 重量 %、さらにより好ましくは少なく

10

20

30

40

50

とも約 70 重量 % , 最も好ましくは少なくとも約 80 重量 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグ , および (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを含む。例示的態様においては , オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは , 約 84 重量 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを含む。

【 0037 】

本発明の例示的態様においては , 脂質組成物中のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグは , 少なくとも約 20 % から 30 重量 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグ , および (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを含む。これは , 例えば , 原材料または粗油がタラの肝油またはイワシ油である場合にあてはまる。

【 0038 】

さらに , 好ましくは , オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール , またはそのプロドラッグは , 組成物中の総脂質含量の約 5 % から約 95 重量 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを , より好ましくは , 約 40 % から約 55 重量 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを含む。さらに , 好ましくは , オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール , またはそのプロドラッグは , 組成物中の総脂質含量の約 5 % から約 95 重量 % の (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを含み , より好ましくはオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール , またはそのプロドラッグは , 約 30 % から約 60 重量 % の (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを含む。

【 0039 】

本発明の例示的態様においては , オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール , またはそのプロドラッグは , 重量で , 組成物中の総脂質含量の約 43 から 50 % の (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび 35 から 40 % の (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールを含む。

【 0040 】

本発明の例示的態様においては , オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール , またはそのプロドラッグは , (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグおよび (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オール , またはそのプロドラッグを , (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール : (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が 99 : 1 から 1 : 99 で , より好ましくは (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール : (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が 10 : 1 から 1 : 10 で , さらにより好ましくは (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール : (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が 5 : 1 から 1 : 5 で , 最も好ましくは (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール : (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が 3 : 1 から 1 : 3 で , 含むことができる。上述の重量比はすべて , (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールのプロドラッグについても含まれる。

【 0041 】

本発明にしたがう脂質組成物の例示的態様においては , 少なくとも 65 重量 % のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは , (全 Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび (全 Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン -

10

20

30

40

50

1 - オールから構成され， in a o f (全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は 3 : 1 から 1 : 3 である。より好ましい態様においては，少なくとも 70 重量% のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは，(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は 1 : 2 から 2 : 1 である。

【0042】

さらに，本発明の別の例示的態様においては，少なくとも 70 重量% のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールは，(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールから構成され，(全Z) - 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 , 19 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比は約 0 . 0 から 1 . 5 である。

10

【0043】

本発明の別の例示的態様においては，脂質組成物は，医薬組成物，栄養補助組成物，または飲食組成物である。これらの組成物はさらに，有効量の許容しうる抗酸化剤，例えば，トコフェロールまたはトコフェロール類の混合物を，1 gあたり 6 mg まで，好ましくは 1 gあたり 0 . 2 から 4 mg で，最も好ましくは 1 gあたり 0 . 5 から 2 mg で含むことができる。さらに，本発明にしたがう組成物はすべて，経口投与用に製剤することができる。

20

【0044】

本発明の例示的態様においては，脂質組成物はカプセルの形であり，これは粉体またはサシェを生成するマイクロカプセルであってもよい。組成物は固体投与形態として存在していてもよい。カプセルには風味をつけてもよい。この態様には，カプセルと封入された本発明にしたがう組成物との両方に風味がつけられているカプセルも含まれる。カプセルに風味をつけることにより，これはユーザーにとってより魅力的となる。本明細書に記載される治療用途のためには，投与される用量は，もちろん，用いられる化合物，投与のモード，望まれる治療，および治療または予防すべき疾患によって異なる。

30

【0045】

脂質組成物は，本明細書に記載されるオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグの，例えば 0 . 1 g から 10 g ; 0 . 5 g から 3 g ; または 0 . 5 g から 1 . 5 g の 1 日投与量を与えるよう製剤することができる。1 日投与量とは，24 時間あたりの投与量を意味する。投与される用量は，もちろん，用いられる化合物，投与のモード，所望の治療，および摘要疾患により異なる。典型的には，個々の被検者に最も適した実際の投与量は医師により決定される。任意の特定の患者についての特定の投与量のレベルおよび投与頻度は様々であり，種々の因子，例えば，用いられる特定の化合物の活性，その化合物の代謝安定性および作用時間の長さ，年齢，体重，一般的健康状態，性別，食事，投与のモードおよび時間，排泄速度，薬剤の組み合わせ，特定の状態の重篤度，および進行中の個々の治療法により異なるであろう。

40

【0046】

"薬学的有効量"とは，所望の薬学的および/または治療効果につながる量，すなわち，その意図される目的を達成するのに有効なオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグの量に関連する。個々の患者の要求は様々であろうが，有効量のオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグの最適な範囲の決定は当業者の能力の範囲内である。一般に，本発明の化合物および/または組成物を用いる病気の治療のための投与計画は，様々な因子，例えば，患者のタイプ，年齢，体重，性別，食事，および医学的状態にしたがって選択される。

【0047】

50

“医薬品”とは、医療または医療外目的で用いるのに適した任意の形で、例えば、医療用製品、医薬製剤または製品、栄養補助食品、食材またはサプリメント、またはいわゆる“ライフスタイル”サプリメントの形での、本発明にしたがう脂質組成物を意味する。

【0048】

“治療”には、ヒトまたは非ヒト哺乳動物に利点を与えることができるあらゆる治療上の用途が含まれる。ヒトおよび動物の治療の両方とも本発明の範囲内である。治療は現存する状態について行ってもよく、予防的であってもよい。成人、若年、新生児、胎児、または上述のいずれかの一部（例えば、臓器、組織、細胞、または核酸分子）を治療することができる。

【0049】

脂質組成物はそれ自体で使用してもよいが、一般にオメガ-3ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグ（活性成分）が薬学的に許容しうる担体、賦形剤、希釈剤、またはこれらの組み合わせとともに配合されている医薬組成物の形で投与される。さらに、治療用途に許容しうる担体、賦形剤および希釈剤は医薬品の技術分野ではよく知られており、意図する投与経路および医薬の実施基準に基づいて選択することができる。例としては、結合剤、潤滑剤、懸濁剤、コーティング剤、可溶化剤、保存剤、湿潤剤、乳濁剤、甘味料、着色料、香味料、着臭剤、バッファー、懸濁剤、安定化剤、および／または塩が挙げられる。

【0050】

本発明にしたがう医薬組成物は、好ましくはヒトまたは動物への経口投与用に製剤する。医薬組成物はまた、活性成分が有効に吸収され利用される任意の別の経路、例えば、静脈内、皮下、筋肉内、鼻腔内、直腸内、膣内または局所への投与用に製剤してもよい。

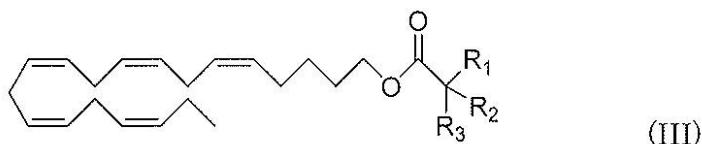
【0051】

脂質組成物はまた、（全Z）-6, 9, 12, 15, 18-ヘンエイコサペンタエン-1-オール、またはそのプロドラッグ、（全Z）-7, 10, 13, 16, 19-ドコサペンタエン-1-オール、またはそのプロドラッグ、および（全Z）-6, 9, 12, 15-オクタデカテトラエン-1-オール、またはそのプロドラッグからなる群より選択されるオメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグを含んでいてもよい。

【0052】

本発明の例示的態様においては、脂質組成物は、少なくとも、式（III）：

【化28】



[式中、R₁、R₂、およびR₃は、

- 水素原子、
- C₁-C₂アルキル、および
- 1-6個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁-C₂アルケニル、ここで、アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい
から選択される]

の化合物またはその塩から選択される（全Z）-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン-1-オールのプロドラッグを含む。

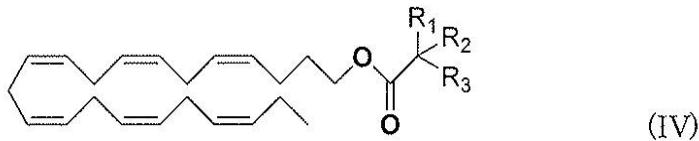
【0053】

好ましくは、Rは、2-6個のメチレン中断二重結合をZコンフィギュレーションで有するC₁-C₂ポリ不飽和アルケニルである。

【0054】

例示的態様においては、脂質組成物は、少なくとも、式（IV）：

【化29】



[式中，R₁，R₂，およびR₃は，

- 水素原子，

- C₁ - C₂ アルキル，および

- 1 - 6個の二重結合をZまたはEコンフィギュレーションで有するC₁ - C₂ アルケニル
ニル

から選択され，ここで，アルキル基およびアルケニル基は任意に置換されていてもよい] の化合物またはその塩から選択される(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールのプロドラッグを含む。

【0055】

好ましくは，Rは，2 - 6個のメチレン中断二重結合をZコンフィギュレーションで有するC₁ - C₂ ポリ不飽和アルケニルである。例示的態様においては，本発明にしたがう脂質組成物は，本明細書に記載されるプロドラッグの組み合わせを少なくとも含む。

【0056】

本発明はまた，医薬品，薬剤として用いるための，または治療において用いるための，
本発明にしたがう脂質または医薬組成物に関する。

【0057】

さらに，本発明は，下記の用途の医薬品，薬剤および/または食品または栄養補助剤の製造のための，脂質組成物または医薬組成物の使用に関する：

- ・高トリグリセリド血症(HTG)，脂質異常症，高血圧症および/または高コレステロール血症の予防および/または治療；
- ・トリグリセリドレベル，LDLコレステロールレベル，および/またはVLDLコレステロールレベルの上昇の予防および/または治療；
- ・心筋梗塞後(MI)または抑うつ症，心不全，不整脈および/または心房細動の予防および/または治療；
- ・血管疾患および/またはアテローム性動脈硬化症の予防および/または治療；
- ・肥満または体重過多の治療および/または予防；
- ・体重および脂肪質量の減少の治療および/または予防および/または体重増加の予防；
- ・炎症性疾患または状態の治療および/または予防。

【0058】

本発明の例示的態様においては，本発明にしたがう脂質組成物または医薬組成物は，脂質異常症状態の治療に用いられる。例示的態様においては，本発明は，被検者における血中脂質治療の方法を含む。この方法は，被検者に薬学的に有効量の本発明にしたがう脂質組成物を投与することを含み，ここで，被検者は200 - 499 mg/dlの基底トリグリセリドレベルを有し，被検者への投与後に，被検者のトリグリセリドレベル，好ましくはLDLコレステロールレベルが低下する。

【0059】

さらに，被検者のトリグリセリドレベルは，一般に，150 mg/dLより低ければ正常であり，約150 - 199 mg/dLの範囲内であればボーダーラインであり，約200 - 499 mg/dLの範囲内であれば高く，500 mg/dLまたはそれ以上であれば非常に高い。本発明は，"非常に高い"トリグリセリドレベルを，"高い"または"ボーダーライン"に低下させるために用いることができる。

【0060】

さらに，本明細書に記載されるオメガ-3ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを含む脂質組成物は，心臓血管疾患について知られる複数のリスク因子，例えば，高血

10

30

40

50

圧症，高トリグリセリド血症および高凝固因子V I I リン脂質複合体活性の治療および予防に有用である。脂質を低下または減少させる薬として作用するオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグは，ヒトにおける血中脂質の上昇の治療に用いることができる。

【 0 0 6 1 】

本発明の例示的態様においては，本発明は，哺乳動物の血中トリグリセリドを低下させ，および／または同時にヒト患者の血清中のH D Lコレステロールレベルを増加させるための医薬品を製造するための，オメガ - 3 ポリ不飽和アルコール，またはそのプロドラッグの使用を提供する。

【 0 0 6 2 】

例示的態様においては，トリグリセリドレベルの上昇を治療するための医薬組成物は，少なくとも，オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを組成物の総脂質含量に対して少なくとも8 0 重量%の濃度で含み，ここで，オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールの少なくとも7 0 %は，(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オール：(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの重量比が0 . 5 : 3 から3 : 0 . 5 である(全Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールと(全Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールとの組み合わせから構成される。

【 0 0 6 3 】

別の例示的態様においては，本発明にしたがう医薬組成物はまた，炎症性疾患，例えば，白血球蓄積および白血球媒介性組織傷害，神経発生および視覚機能により特徴づけられる慢性炎症性疾患に及ぼす影響を増加させることができる。例示的態様においては，本発明はまた，アテローム性動脈硬化症，乾癬，多発性硬化症および／または慢性関節リウマチの治療および／または予防用の医薬品または薬剤の製造のための，本発明にしたがう脂質組成物の使用を提供する。

【 0 0 6 4 】

本発明にしたがう脂質組成物はまたアミロイドーシス関連疾患の予防および／または治療に用いることができる。アミロイドの沈着，好ましくは線維またはプラーク形成の結果として沈着を伴うアミロイドーシス関連状態または疾病としては，アルツハイマー病または認知症，パーキンソン病，筋萎縮性側方硬化症，海綿状脳障害，例えば，クロイツフェルト - ヤーコブ病，囊胞性線維症，原発性または続発性腎アミロイドーシス，I g A ネフロパシー，および動脈，心筋および神経組織のアミロイド沈着が挙げられる。これらの疾患は，散発性であっても遺伝性であってもよく，さらにT B C またはH I V 等の感染に関連するものであってもよく，遺伝性の形ははるかに早期に現れるとしても，しばしば人生の後期にのみ現れる。特定の蛋白質またはこれらの蛋白質の凝集体は，これらの疾患にともなう病的状態の直接の原因であると考えられている。アミロイドーシス関連疾病的治療は，急性でも慢性でも行うことができる。

【 0 0 6 5 】

本発明にしたがうポリ不飽和アルコールまたはプロドラッグはまた，アミロイド凝集の低下による治療，いわゆる線維またはプラークの形成につながりうる蛋白質のミスフォールディングの予防，前駆体蛋白質，例えばA - 蛋白質（アミロイド 蛋白質）の產生の減少による治療，および，蛋白質線維，凝集体，またはプラークの形成の阻害または遅延による予防および／または治療に用いることができる。上で定義した式(I)の化合物を投与することによる線維の蓄積または形成の予防もまた本発明に含まれる。1つの態様においては，新規脂質組成物はT B C (結核)またはH I V (ヒト免疫不全ウイルス)の治療に用いられる。さらに，本発明にしたがう脂質組成物は，致命的であるかもしれないさらなる発作のリスクを低下させるために，脳供給動脈のアテローム性動脈硬化症の症状，例えば，卒中または一過性虚血性発作を有する患者に投与することができる。

【 0 0 6 6 】

本発明は，本発明にしたがうオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール，またはそのプロドラッ

10

20

30

40

50

グを含む脂質組成物を下記の少なくとも 1 つ：アテローム性動脈硬化症または I g A ネフロパシー，心臓血管疾患，心不全，心房細動および／または心筋梗塞後の複数のリスク因子の予防，卒中，T B C または H I V の治療，および H I V 患者における H T G の治療および／または予防用の医薬品または薬剤を製造するために使用することに関する。

【 0 0 6 7 】

さらに，非アルコール性脂肪肝疾患は，代謝性症候群にともなう一般的な病気である。より詳細には，脂肪肝は主として高インスリン血症およびインスリン耐性を伴う。本発明の 1 つの態様においては，オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを含む脂質組成物は，インスリン - 感作物質として作用して，肝臓脂肪症を低下させることができる。さらに，脂肪肝疾患は，2 つの主要な形で生ずる，すなわち，アルコール性および非アルコール性。いずれの用語も，肝臓における脂肪の蓄積を特徴とし，肝臓傷害，炎症，および線維症の量は様々である。脂肪肝疾患の範囲は，単なる脂肪症（良性であり進行性ではないと考えられる）から脂肪性肝炎（肝臓細胞傷害および炎症をともなう脂肪肝），進行性肝臓線維症，そして肝硬変にわたる。これらの状態はすべて，少なくとも本発明にしたがうオメガ - 3 ポリ不飽和アルコールまたはそのプロドラッグを用いる予防および／または治療に含まれる。

【 0 0 6 8 】

本発明はまた，上述のすべての状態および疾病を予防および／または治療する方法に関し，この方法は，患者に，好ましくはそれを必要とする哺乳動物に，薬学的に活性な量の本発明にしたがう脂質組成物を投与することを含む。例示的態様は，患者，好ましくは治療前に約 200 から約 499 mg / d l のトリグリセリドレベルを有する患者において，異常なトリグリセリドレベルを低下させる方法に関し，治療上有効量の本発明にしたがう脂質組成物をヒトまたは動物に投与する。

【 0 0 6 9 】

さらに，本発明は，本発明にしたがう脂質組成物を製造する方法を包含する。好ましくは，前記脂質組成物は，植物，微生物および／または動物起源から，より好ましくは海産物油から，最も好ましくは魚油またはオキアミ油から製造する。

【 0 0 7 0 】

本発明にしたがうオメガ - 3 ポリ不飽和アルコール，またはそのプロドラッグの製造における 1 つの利点は，当該技術分野において知られるオメガ - 3 脂肪酸またはエステルを含む混合脂肪酸組成物から出発して，次に酸またはエステルをそれぞれのアルコールに還元する還元工程を実施することが可能であることである。

【 0 0 7 1 】

例示的態様においては，本発明にしたがう脂質組成物は，オメガ - 3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを含む少なくとも 70 重量 % のオメガ - 3 脂肪酸エステルを少なくとも含む，予め濃縮した混合脂肪酸組成物から直接製造する。水素化物をカルボニル化合物に転移する試薬を用いて，オメガ - 3 C 20 : 5 および C 22 : 6 酸のエステルを還元してポリ不飽和アルコールとする。好ましくは，試薬は，L i A 1 H 4 , L i A 1 H 2 (O C H 2 C H 2 O C H 3)，または L i A 1 H [O C (C H 3) 3] 3 等の水素化リチウムアルミニウム，および L i B H 4 または C a (B H 4) 2 等の水素化ホウ素から選択される。

【 0 0 7 2 】

本発明にしたがう好ましい化合物および組成物は，次のカテゴリ A - B に分類することができる。

【 0 0 7 3 】

カテゴリ A : 脂質化合物 [E P A - , D H A - , および A L A - アルコールから誘導されるプロドラッグ]

ピバロエートエステル

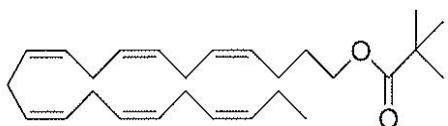
10

20

30

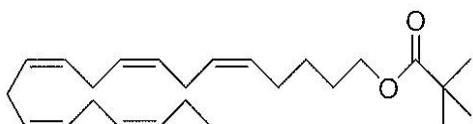
40

【化 3 0】



(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イルピバロエート

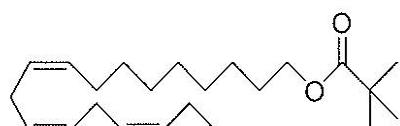
【化 3 1】



10

(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イルピバロエート

【化 3 2】

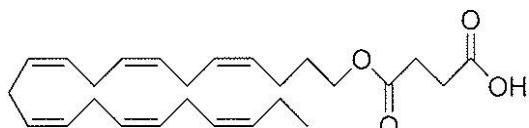


20

(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルピバロエート

ヘミスクシネートエステル

【化 3 3】

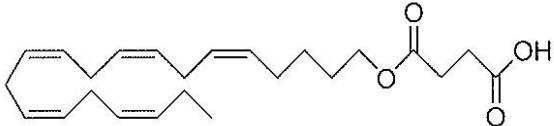


30

(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イルヘミスクシネー

ト

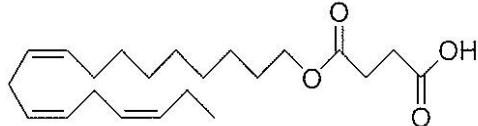
【化 3 4】



40

(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イルヘミスクシネート

【化 3 5】



(全Z)-9,12,15-オクタデカトリエン-1-イルヘミスクシネート

塩の形のヘミスクシネートエステル

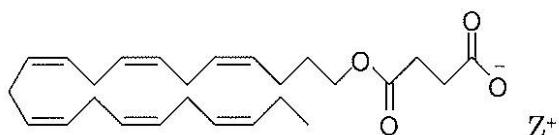
【0074】

(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イルヘミスクシネートを非限定的例として、異なる塩について説明する。

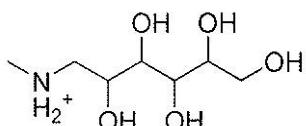
a)

50

【化36】

[式中， Z^+ は， Li^+ ， Na^+ ， K^+ ， NH_4^+ ，

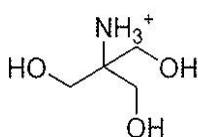
【化37】



10

メグルミン，

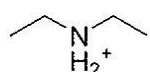
【化38】



20

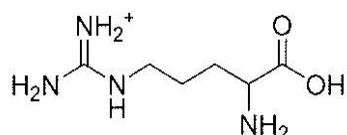
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン，

【化39】



ジエチルアミン，および

【化40】

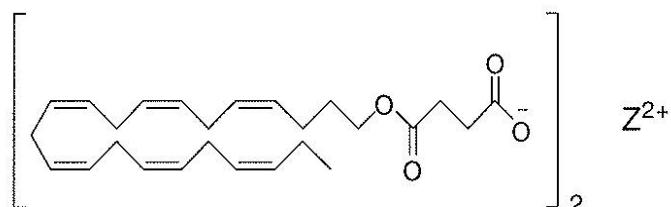


30

アルギニンからなる群より選択される]；

b)

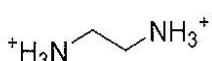
【化41】



40

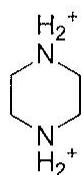
[式中， Z^{2+} は， Mg^{2+} ， Ca^{2+} ，

【化42】



エチレンジアミン，および

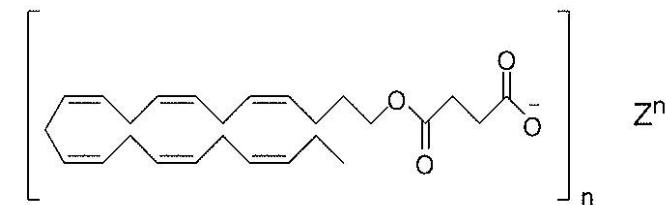
【化43】



[ピペラジンからなる群より選択される]

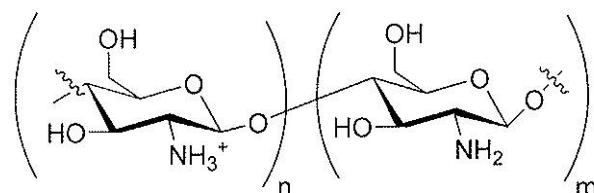
c) さらに別の任意の塩

【化44】

[Z^n^+ は

【化45】

10



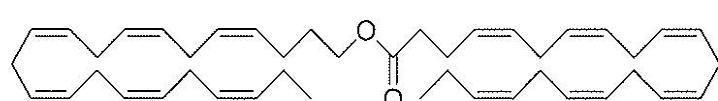
20

キトサンである]。

ポリ不飽和脂肪酸とのエステル

【化46】

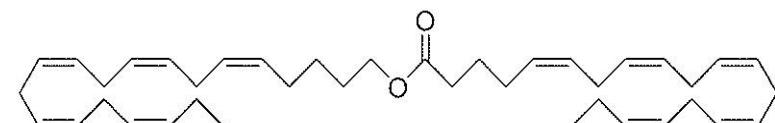
30



[(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-イル] (全Z)-3,6,9,12,15,18-ドコサヘキサエノエート

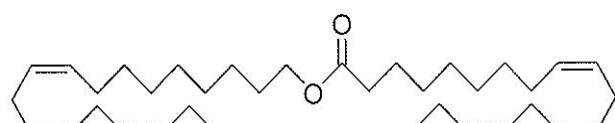
【化47】

40



[(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-イル] (全Z)-4,7,10,13,16-エイコサペンタエノエート

【化48】



50

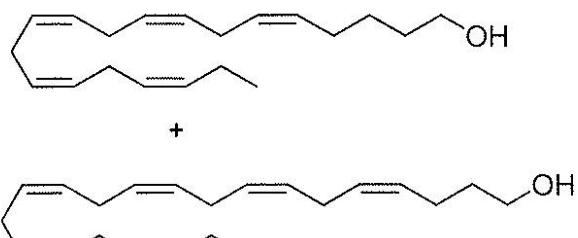
[(全 Z) - 9 , 12 , 15 - オクタデカトリエン - 1 - イル] (全 Z) - 8 , 11 , 14 - オクタデカトリエノエート。

【 0075 】

カテゴリー B : 脂質組成物

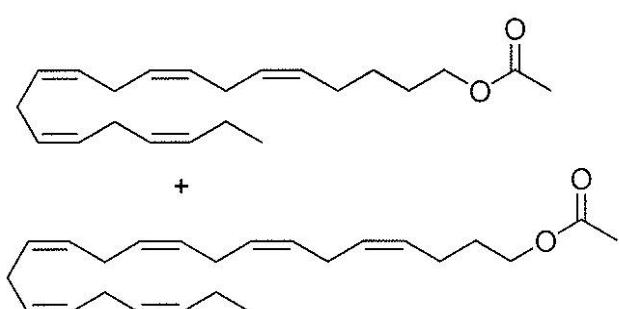
オメガ - 3 ポリ不飽和アルコールを含む脂質組成物

【 化 49 】



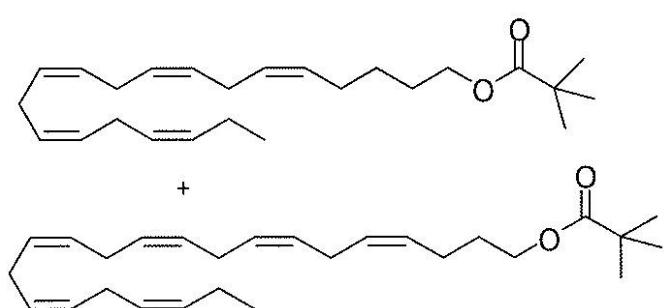
アルコールのオメガ - 3 酢酸エステルの形のプロドラッグを含む脂質組成物

【 化 50 】



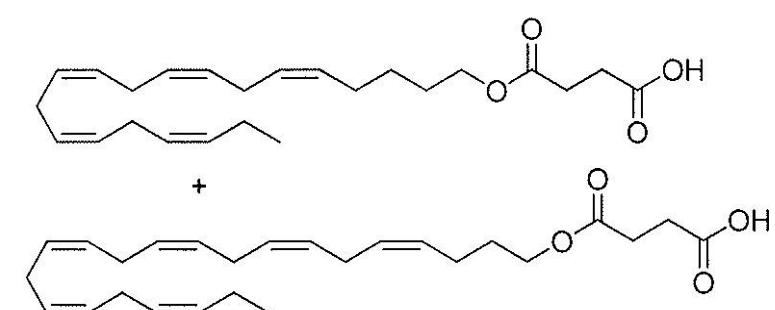
アルコールのピバロエートエステルの形のプロドラッグを含む脂質組成物

【 化 51 】



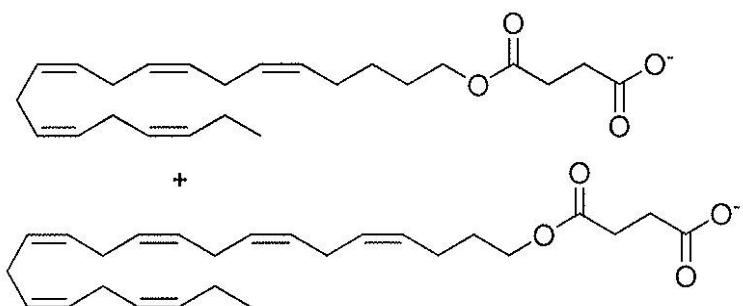
アルコールのヘミスクシネートエステルの形のプロドラッグを含む脂質組成物

【 化 52 】



アルコールのヘミスクシネートエステルの形のプロドラッグを含む脂質組成物

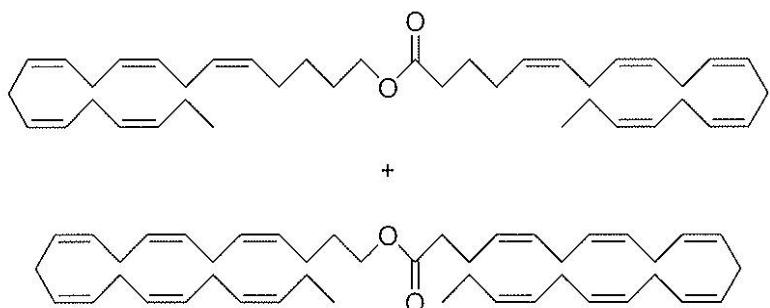
【化53】



10

アルコールのポリ不飽和脂肪酸とのエステルの形のプロドラッグを含む脂質組成物

【化54】



20

【0076】

方法

オメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグの製造方法

少なくともEPAおよびDHAを、エステル、トリグリセリド、または遊離脂肪酸のいずれかの形で含む混合組成物を製造する方法の選択について以下に説明する。これらの組成物、または中間体組成物はすべて、還元してその対応するアルコールとすることができ、これも本発明の範囲内に含まれる。

【0077】

最初に、原材料の油（これは海産物油でありうる）をエステル化して脂肪酸エチルエステルを生成する。続く加工工程は、短経路蒸留および尿素分画を含み、EPAおよびDHAの濃度を高める。脂肪酸エステルの分画は、生成物の分解を回避するのに十分な穏和な条件下で行う。

【0078】

短経路蒸留は、脂肪酸の分子量にしたがって分画し、この加工工程によりC20より短い鎖長を有するエステルの大部分が除去される。短経路蒸留は、好ましくは2つの蒸留段階で実施する。

【0079】

尿素は、脂肪酸および脂肪酸エステルと、その不飽和の程度にしたがって複合体を形成する。尿素を溶媒、通常はエタノールに溶解し、脂肪酸エステルを加えると、尿素と飽和およびより少ない不飽和エステルの複合体が形成される。尿素沈殿物を除去した後、溶媒を蒸発により除去し、単離されたエステルを水で洗浄することにより精製する。生成物画分は、高濃度のEPAおよびDHAを含む。

【0080】

尿素複合体化工程からの生成物画分を、漂白土または他の極性吸着剤で処理することによりさらに精製して、酸化副生成物等の望ましくない成分を除去することができる。

【0081】

EPAおよびDHAが豊富な脂肪酸混合物を製造する別の方法は、WO95/24459、WO2000/049117およびWO2004/043894に記載されている。これらの方法においては、リパーゼを触媒とするエステル化反応と短経路蒸留との組み合

30

40

50

わせにより E P A および / または D H A の濃度を高める。

【 0 0 8 2 】

W O 9 5 / 2 4 4 5 9 は、短鎖脂肪酸に対して高度に選択的な *Pseudomonas* リパーゼを触媒とする魚油トリグリセリドの加工タノール分解を記載する。この方法においては、大部分の短鎖脂肪酸がエチルエステルに変換される。続く短経路蒸留において、これらのエチルエステルは留去されて、E P A および D H A が豊富なグリセリド画分が残る。

【 0 0 8 3 】

W O 2 0 0 0 / 0 4 9 1 1 7 は、短鎖脂肪酸に対して高度に選択的な *Rhizomucormiehei* リパーゼを触媒とする、エチルエステルまたは遊離脂肪酸の形の魚油脂肪酸混合物の加グリセロール分解を記載する。上述の *Pseudomonas* リパーゼとは異なり、*Rhizomucormiehei* リパーゼは D H A と比較して E P A に対してはるかに高い選択性をもつ。反応条件を選択することにより、E P A およびより短い脂肪酸の両方をグリセリドに変換することができる。続く短経路蒸留において、エチルエステルまたは遊離脂肪酸の形の D H A 富化画分は留去されて、より揮発しにくいグリセリド画分が残渣として残る。

10

【 0 0 8 4 】

W O 2 0 0 4 / 0 4 3 8 9 4 は、上述と同じ *Rhizomucormiehei* を触媒とする遊離脂肪酸の形の魚油脂肪酸混合物の加工タノール分解を記載する。この反応においては、C 2 0 またはそれ以下の脂肪酸の大部分がエチルエステルに変換される。エチルエステルは遊離脂肪酸より揮発しやすいため、続く短経路蒸留により、遊離脂肪酸の形の D H A が豊富な残渣が生成する。

20

【 0 0 8 5 】

A . G a n g a ら (J A O C S , V o l . 7 5 , n o . 6 . 1 9 9 8) は、イワシ油から、2 工程の油の脱ろう、続くサポニン化、および尿素のエタノール性溶液による飽和およびより少ない不飽和遊離脂肪酸の選択的沈殿により、9 0 % エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸濃縮物を得る方法を記載する。

30

【 0 0 8 6 】

方法 I

オメガ - 3 ポリ不飽和エチルエステルの混合物の対応するアルコールへの還元

水素化物をカルボニル化合物に転移する試薬を用いてポリ不飽和エステルの濃縮物を還元して、その対応するアルコールとすることができます。そのような還元剤の非限定的例は、水素化リチウムアルミニウム、例えば、L i A l H ₂ (O C H ₂ C H ₂ O C H ₃) , L i A l H [O C (C H ₃) ₃] ₃ 等の L i A l H ₄ , および L i B H ₄ および C a (B H ₄) ₂ 等の水素化ホウ素である。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

以下に実施例により本発明をより詳細に説明する。これは本発明を限定するものと解釈してはならない。

40

【 0 0 8 8 】

いくつかの例においては、9 0 % のオメガ - 3 P U F A をエチルエステルとして含む脂質混合物を出発物質として用いた。この混合物は、約 8 5 % w / w のエチル(全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエノエートおよびエチル(全 Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエノエートを 1 . 2 w / w の比率で含む。簡単のために、この混合物を K 8 5 E E と称する。

【 0 0 8 9 】

いくつかの例においては、約 5 5 % のオメガ - 3 P U F A をエチルエステルとして含む脂質混合物を出発物質として用いた。この混合物は、約 5 0 % w / w のエチル(全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエノエートおよびエチル(全 Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエノエートを含む。簡単のために、この混合物を

50

K 5 0 E E と称する。

【 0 0 9 0 】

他の P U F A エチルエステル混合物を出発物質として用いてもよい。

【 0 0 9 1 】

実施例 1 : K 8 5 E E の K 8 5 アルコールへの還元

構造は N M R および質量分析 (M S) により確認した。 N M R スペクトルは C D C l ₃ 中で記録した。 J 値は Hz で示される。

乾燥 T H F (1 0 m L) 中の L i A l H ₄ (0 . 1 1 g , 3 . 0 m m o l) の懸濁液を , 不活性雰囲気下で 0 とし , 乾燥 T H F (1 5 m L) 中の K 8 5 E E (1 . 0 0 g , 2 . 9 m m o l) を滴加した。混合物を 0 で 1 5 分間攪拌し , 1 0 % N H ₄ C l (2 0 m L) を加え , セライトの短いパッドを通して濾過した。パッドを水 (2 0 m L) およびヘプタン (2 0 m L) で洗浄し , 層を分離した。水性相をヘプタン (2 0 m L) で抽出し , 合わせた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し , 乾燥した (M g S O ₄) 。これにより , 0 . 7 5 g (8 4 %) の表題化合物を , (全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールおよび (全 Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン - 1 - オールの 1 : 1 混合物として油状物として得た。

¹ H - N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 4 (t , 3 H) , 1 . 2 4 - 1 . 6 0 (m , 6 H) , 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 9 8 - 2 . 1 7 (m , 4 H) , 2 . 7 6 - 2 . 9 0 (m , 9 H) , 3 . 6 0 (t , 4 H) , 5 . 2 7 - 5 . 4 8 (m , 1 1 H) .
¹ ³ C - N M R (5 0 M H z , C D C l ₃) : 1 4 . 0 3 , 1 4 . 1 8 , 2 0 . 4 7 , 2 2 . 6 1 , 2 3 . 5 0 , 2 5 . 4 6 , 2 5 . 5 6 , 2 5 . 6 8 , 2 6 . 8 7 , 2 8 . 9 4 , 3 1 . 8 0 , 3 2 . 2 4 , 3 2 . 3 9 , 6 2 . 2 9 , 6 2 . 6 6 , 1 2 6 . 9 4 , 1 2 7 . 7 8 , 1 2 7 . 9 1 , 1 2 7 . 9 7 , 1 2 8 . 0 0 , 1 2 8 . 0 5 , 1 2 8 . 1 2 , 1 2 8 . 1 7 , 1 2 8 . 2 2 , 1 2 8 . 3 0 , 1 2 8 . 3 6 , 1 2 8 . 4 7 , 1 2 9 . 3 6 , 1 2 9 . 8 2 , 1 3 1 . 9 3 . M S (E S I) : 3 1 1 / 3 3 7 [M + N a ⁺] ⁺

【 0 0 9 2 】

実施例 2 : K - 5 0 E E の還元 (K - 5 0 - オールの製造) :

4 5 0 m L の乾燥 T H F 中の K - 5 0 E E (1 0 0 g) を , 0 に保持した 5 0 0 m L の乾燥 T H F 中の L i A l H ₄ (1 1 . 5 6 g , 0 . 3 0 4 m o l) の攪拌懸濁液に滴加した。混合物を 0 で不活性雰囲気下で 2 . 5 時間攪拌し , 1 0 % N H ₄ C l (2 0 0 m L) を加え , セライトの短いパッドを通して濾過した。パッドを水 (2 5 0 m L) およびヘプタン (2 5 0 m L) で洗浄し , 層を分離した。水性相をヘプタン (5 0 0 m L) で抽出し , 合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し , 乾燥した (N a ₂ S O ₄) 。これにより , 7 7 . 8 2 g の表題化合物を , E P A - O H および D H A - O H (および他の未同定化合物) の混合物として , 黄色油状物として得た。

¹ H - N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 5 (t , 3 H , J = 7 . 5 H z) , 1 . 2 3 - 1 . 3 9 (m , 1 5 . 6 H) , 1 . 4 1 - 1 . 4 3 (m , 2 . 6 H) , 1 . 5 0 - 1 . 6 5 (m , 3 . 4 H) , 1 . 9 8 - 2 . 1 5 (m , 5 . 5 H) , 2 . 7 6 - 2 . 8 5 (m , 8 . 4 H) , 3 . 5 8 - 3 . 6 6 (m , 3 H) , 5 . 3 1 - 5 . 4 4 (m , 1 0 . 9 H) ; M S (エレクトロスプレー) : 1 1 8 . 1 , 1 2 8 . 9 , 3 1 1 . 2 [E P A - O H + N a] ⁺ , 3 3 7 . 2 [D H A - O H + N a] ⁺

【 0 0 9 3 】

方法 I I

精製プロセスの初期におけるアルコールへの還元

還元の前にポリ不飽和エステルの濃縮物を製造する代わりに (方法 I を参照) , 精製プロセスのより早い段階で還元工程を行なうことが可能である。例えば , 粗魚油の還元により , 脂質アルコールの混合物が得られる。この脂質アルコール混合物は , 異なる鎖長さを有する飽和脂質およびポリ不飽和脂質の両方に由来する構造的に異なるアルコールを含有するであろう。これらのアルコール混合物は , 当該技術分野においてよく知られる精製技術により精製することができる。

10

20

30

40

50

【0094】

方法ⅠⅡⅢ

上述の方法ⅠⅡの改変法は、例えば粗魚油をエステル交換して、エステルの混合物とする方法を含むことができる。このエステル混合物は、還元工程の前に蒸留することができる。還元後、アルコール混合物を当該技術分野においてよく知られる方法にしたがって精製することができる。

【0095】

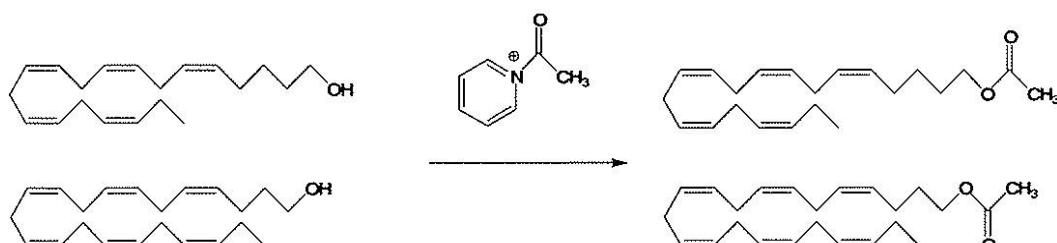
方法ⅠⅤオメガ-3ポリ不飽和アルコールのプロドラッグの製造

脂質アルコールからエステルを合成する一般的な方法は、アルコールを塩酸または他の活性化カルボン酸誘導体と反応させることを含む。製造方法は、しばしば、アルコールを塩酸と反応させるときにピリジンを触媒として用いる。4-ジメチル-アミノピリジン(DMAP)はこの反応用の代替の触媒である。脂質アルコールを酸触媒の存在下でカルボン酸と反応させるフィッシャーエステル化法も、オメガ-3ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを製造するために用いることができる。

【0096】

スキーム(A)は、オメガ-3ポリ不飽和アルコールのプロドラッグを製造するための一例を示す。オメガ-3ポリ不飽和アルコール、主として(全Z)-5,8,11,14,17エイコサペンタエン-1-オールおよび(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オールを含む脂質組成物を、ピリジンの存在下で塩化アセチルと反応させて、本発明にしたがうプロドラッグの1つを製造する。

【化55】



10

20

20

30

スキームA

【0097】

オメガ-3ポリ不飽和アルコール、またはそのプロドラッグは、海産物油以外の原材料、例えば、藻類油および遺伝的に改変した植物からの油から、同じ方法およびEPAおよびDHAを含むオメガ-3濃縮物の製造に利用可能な原理にしたがって、製造することができる。

【0098】

実施例

下記の実施例により本発明をより詳細に説明するが、これは本発明を限定するものと解釈してはならない。

【0099】

実施例2：K85アルコールの酢酸塩の合成（スキームA）

THF(800ml)中のK85アルコール(実施例1, 186.1g)の溶液をN₂雰囲気下で0℃に冷却した。ピリジン(2.0ml, 25mmol)を加えた。得られた混合物を15分間攪拌し、塩化アセチル(48.3ml, 680mmol)を加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。ヘプタン(1L)を加え、得られた混合物を飽和NaHCO₃(300ml)および水(800ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で蒸発させた。粗生成物をヘプタン(500ml)に溶解し、シリカの短いパッドを通して濾過した。収率：206.7g。(全Z)-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン-1-オール酢酸エステルおよび(全Z)-4,7,10,13,16,19-

40

50

ドコサヘキサエン - 1 - オール酢酸エステルの 1 : 1 混合物を油状物として得た。

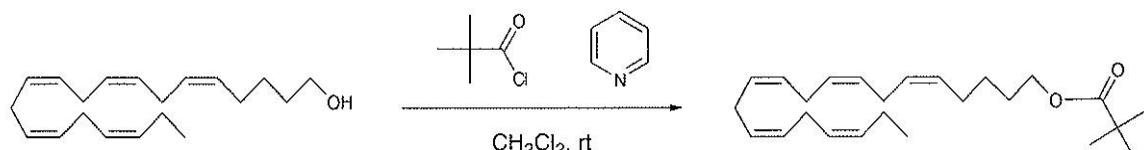
¹ H N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 3 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 1 . 2 2 - 1 . 4 2 (m , 3 . 2 H) , 1 . 5 6 - 1 . 6 9 (m , 2 . 3 H) , 1 . 9 8 (s , 4 H) , 1 . 9 8 - 2 . 3 1 (m , 3 . 3 H) , 2 . 7 4 - 3 . 1 1 (m , 8 . 8 H) , 4 . 0 2 (t , J = 6 . 5 H z , 2 . 2 H) , 5 . 0 4 - 5 . 4 1 (m , 1 0 . 8 H) ;

¹³ C - N M R (5 0 M H z , C D C l ₃) : 1 3 . 9 , 1 4 . 1 , 2 0 . 4 , 2 0 . 7 , 2 2 . 5 , 2 3 . 4 , 2 5 . 3 5 , 2 5 . 3 9 , 2 5 . 4 , 2 5 . 8 , 2 6 . 6 , 2 6 . 9 , 2 7 . 0 , 2 8 . 0 , 2 8 . 3 , 2 8 . 8 , 2 9 . 1 , 3 1 . 3 , 3 1 . 7 , 6 3 . 6 , 6 4 . 2 , 1 2 6 . 8 , 1 2 7 . 7 , 1 2 7 . 8 5 , 1 2 7 . 9 0 , 1 2 7 . 9 6 , 1 2 8 . 0 1 , 1 2 8 . 1 , 1 2 8 . 3 , 1 2 8 . 5 , 1 2 8 . 6 , 1 2 9 . 4 , 1 2 9 . 7 , 1 2 9 . 9 , 1 3 1 . 7 , 1 3 6 . 5 , 1 7 0 . 7 , 1 7 0 . 8 ; M S (E S I) ; 3 5 3 / 3 7 9 [M + N a ⁺] ⁺

【 0 1 0 0 】

実施例 3 : (全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オールピバ
ロエートエステル

【 化 5 6 】



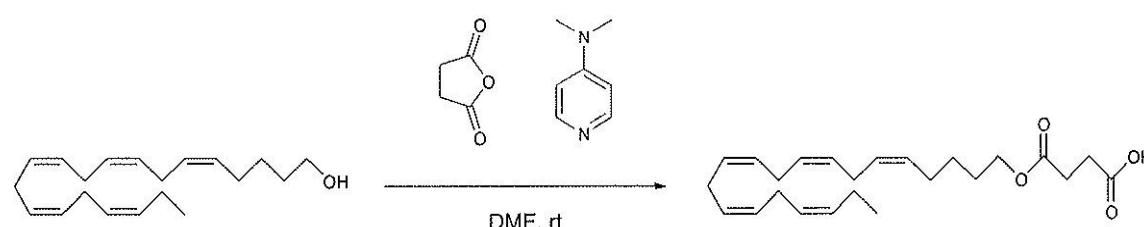
塩化ピバロイル (2 2 5 μ l , 1 . 8 3 m m o l) を , 乾燥 C H ₂ C l ₂ (3 m l) 中の (全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オール (5 0 1 m g , 1 . 7 4 m m o l) およびピリジン (0 . 1 4 m l , 1 . 7 3 m m o l) の混合物に , 室温で窒素下で加え , 得られた混合物を 1 8 時間攪拌した。ジエチルエーテル (5 0 m l) を加え , 得られた混合物を水 (2 0 m l) およびブライン (2 0 m l) で洗浄し , 乾燥し (N a ₂ S O ₄) , 真空下で蒸発させた。残渣をフラッショクロマトグラフィー (S i O ₂ , ヘプタン / 酢酸エチル 1 0 0 : 1) により精製した。収率 : 4 4 0 m g (6 8 %)

¹ H N M R (2 0 0 M H z , C D C l ₃) : 0 . 9 5 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 1 . 1 7 (s , 9 H) , 1 . 3 4 - 1 . 4 8 (m , 2 H) , 1 . 5 4 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 2 . 1 3 (m , 4 H) , 2 . 7 7 - 2 . 8 5 (m , 8 H) , 4 . 0 4 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 5 . 2 3 - 5 . 4 3 (m , 1 0 H) ; M S (E S I) ; 3 9 5 [M + N a ⁺] ⁺

【 0 1 0 1 】

実施例 4 : (全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - イルヘミスクシネート

【 化 5 7 】



乾燥 D M F (3 m l) 中の (全 Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン - 1 - オール (5 0 1 m g , 1 . 7 4 m m o l) , 無水コハク酸 (1 8 3 m g , 1 . 8 3 m m o l) および D M A P (2 1 2 m g , 1 . 7 4 m m o l) の混合物を室温で窒素下で 1 9 時間攪拌した。ジエチルエーテル (5 0 m l) を加え , 得られた混合物を 1 M H C l

50

(20ml) およびブライン (20ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン / 酢酸エチル 95 : 5 - 1 : 1) により精製した。収率: 232mg (34%)

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl₃) 0.95 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.36 - 1.47 (m, 2H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.98 - 2.12 (m, 4H), 2.55 - 2.71 (m, 4H), 2.76 - 2.89 (m, 8H), 4.08 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 5.22 - 5.43 (m, 10H); MS (ESI) ; 387 [M - H⁺]⁻

【0102】

方法V

10

オメガ-3ポリ不飽和アルコールと酸のエステルの製造

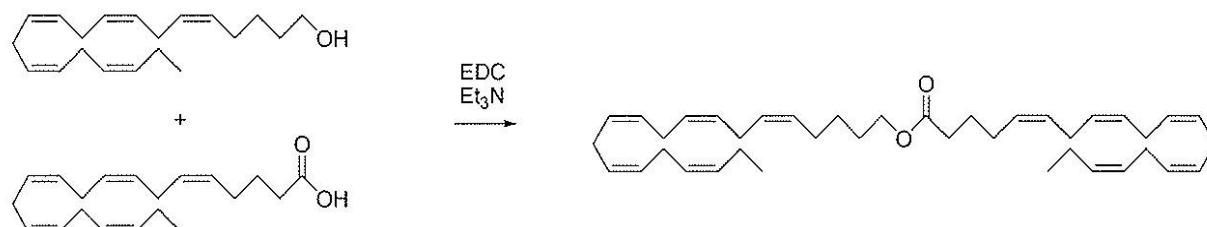
ポリ不飽和脂肪酸を用いるエステルの製造の一般的な方法は、1当量のポリ不飽和脂肪酸を、適当な溶媒中で、EDC (1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩)、または別のカルボン酸の活性化剤、および塩基 (トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等) の存在下で、1当量のポリ不飽和アルコールと反応させることを含む。

【0103】

一例をスキームBに示す。

【化58】

20



スキームB

【0104】

効果についての実験

試験例1：インビボ脂質代謝に及ぼす影響の実証

30

本発明の組成物を、下記のようにして、動物モデルにおいて試験した。

マウス

雌ヘテロ接合体 APOE * 3Leiden マウスを用いた。実験中、マウスは、清潔な慣用の動物室（相対湿度 50 - 60%，温度約 21℃，光サイクル 7am から 7pm）で、マクロロンケージ（ケージあたり 3 - 4 匹のマウス）で飼育した。個々の動物は耳パンチ穴によりマークをつけた。マウスには、餌および酸性にした水道水を自由に摂取させた。

【0105】

食餌

マウスには、Nishinara (J 脂質 Res 1990; 31: 859) に記載されるようにして、コレステロール (0.25% w/w, 最終濃度) および 15% カカオバターを含む半合成改変西洋型餌 (WTD) を与えた。

【0106】

薬剤投与

すべての試験化合物は、西洋型餌と混合して経口投与した。凍結乾燥した食餌塊は暗所の警報装置付き -20℃ 室で真空バッグ中で保存した。マウスのケージ中の餌は、1週間に 2 回交換した。

【0107】

実験の設計

APOE * 3Leiden マウスには、半合成西洋型餌 (WTD, 15% カカオバター

40

50

, 40% ショ糖および 0.25% コレステロール ; すべて w/w) を与えた。4週間の慣熟期間後 , 低応答性マウスを実験から除き , 残りのマウスを , 血漿コレステロール , トリグリセリド , 遊離脂肪酸および年齢 (t = 0) についてマッチしたマウス 10 匹ずつの 5 群に分けた。

5 群を以下のように処置した :

群 1 : W T D , 添加物なし , 対照

群 2 : W T D + K 85 オールから誘導された酢酸エステル

群 3 : W T D + K 85 エチルエステルから誘導されたアルコール (K 85 オール)

群 4 : W T D + Fenofibrate

【 0108 】

10

3 週間の処置 (t = 3 週間) の後 , 4 時間絶食後血液サンプルを採取し , 血漿総コレステロール (T C) , 総トリグリセリド (T G) を測定した。 [デルタ値は次のように定義される : 血漿レベル (t = 0) - 血漿レベル (t = 3)] 結果を表 1 および 2 に示す。これらの結果から明らかなように , 本発明の化合物はすべて脂質低下効果を有することが示された。

【 0109 】

結果 :

【 表 1 】

20

表 1: 3 週間の処置後の血漿デルタコレステロールレベル(デルタ TC)

物質	投与量	数	平均 (デルタ TC)	標準偏差
群 1	対照	10	1,02	2,276
群 2	565 mg/kg bw/d	10	6,32	3,077
群 3	497 mg/kg bw/d	10	4,76	2,632
群 4	1mg/kg bw/day	10	4,71	2,324

30

【 0110 】

【 表 2 】

表 2: 3 週間の処置後の血漿デルタトリグリセリドレベル(デルタ TG)

物質	投与量	数	平均 (デルタ TG)	標準偏差
群 1	対照	10	0,77	0,889
群 2	565 mg/kg bw/d	10	1,30	0,664
群 3	497 mg/kg bw/d	10	1,15	0,761
群 4	1mg/kg bw/day	10	1,16	0,521

40

【 0111 】

製剤および組成物

脂肪酸または脂肪酸アルキルエステルを海産物油から分画するプロセスは , 広範囲にわたって様々な濃度の E P A および D H A を含む混合脂肪酸組成物を製造するために , 別々に行っても組み合わせて行ってもよく , 入手可能な市販のサンプルはこれを反映している。 E P A および D H A の濃度は , 出発材料中の濃度および用いられる分画プロセスによっ

50

て，ならびにプロセス収率によって異なる。商業的に用いられるプロセスとしては，短経路蒸留，超臨界液体分画，尿素錯体形成，調製用クロマトグラフィーおよびエキストログラフィーが挙げられる。

【0112】

海産物油からの脂肪酸の分画は，一般に50 - 60重量%のEPA + DHAの濃度を有し，典型的には30 - 40%のEPAおよび20 - 30%のDHAを含有する長鎖ポリ不飽和オメガ-3油を製造するための短経路蒸留または超臨界液体分画により行うことができる。

【0113】

そのような混合脂肪酸組成物の市販品の例は，EPAX5500TGおよびEPAX6000FA(EPAX A.S.)，K50EE(Pronova Biocare A.S.)，Incromega E3322およびIncromega TG3322(Croda)，およびMEG-3 Concentrate 30/20EEおよびMEG-3 Concentrate 40/20TG(Ocean Nutrition Canada)である。これらの組成物は，本発明にしたがうアルコール，またはそのプロドラッグの形であってもよい(エステル，トリグリセリド，遊離脂肪酸の形ではなく)。

【0114】

高純度長鎖ポリ不飽和オメガ-3油，典型的にはEPA + DHAが75%より多い油を製造するために特別の分画を行うことができる。そのような混合脂肪酸組成物の市販品の例は，K70EE，K80EE，K85EE，K85TG，およびAGP103(Pronova Biopharma Norge AS)であり，これらの組成物は，本発明にしたがうアルコール，またはそのプロドラッグの形であってもよい(エステル，トリグリセリド，遊離脂肪酸の形ではなく)。別の市販品の例は，薬剤製品であるEPAdel(高濃縮EPA脂質製品)である。

【0115】

さらに，脂肪酸またはエチルエステルの分画は，選択的にEPAを富化したな長鎖ポリ不飽和オメガ-3油の製造と同様にして行うことができる。そのような混合脂肪酸組成物の市販品の例は，EPAX4510TGおよびEPAX7010EE(EPAX A.S.)，Incromega EPA500TGおよびIncromega E7010SR(Croda)，およびMEG-3 60/03TGおよびMEG-3 50/20EE(Ocean Nutrition Canada)であり，これらの組成物は，本発明にしたがうアルコール，またはそのプロドラッグの形であってもよい(エステル，トリグリセリド，遊離脂肪酸の形ではなく)。

【0116】

さらに，脂肪酸または脂肪酸エチルエステルの分画は，選択的にDHAを富化した長鎖オメガ-3油の製造と同様にして行うことができる。そのような混合脂肪酸組成物の市販品の例は，EPAX2050TG(EPAX A.S.)，Incromega DHA500TGおよびIncromega 700ESR(Croda)，およびMEG-3 20/50TGおよびMEG-3 05/55EE(Ocean Nutrition Canada)であり，これらの組成物は，本発明にしたがうアルコール，またはこれらのプロドラッグの形であってもよい(エステル，トリグリセリド，遊離脂肪酸の形ではなく)。

【0117】

すなわち，本明細書に言及されるすべての市販品の例のアルコールおよびプロドラッグは本発明の態様として含まれる。

【0118】

本発明にしたがう脂質組成物の最も好ましい形は，Omacor(登録商標)オメガ-3エチルエステルのオメガ-3アルコールまたは酢酸エステル，すなわち，K85EE(Pronova Biocare A.S.，Lysaker，Norway)であり，

10

20

30

40

50

好ましくは下記の特性（1回投与形（1000mg）あたり）を有する脂質組成物を含む：

【0119】

【表3】

K85 アルコール	最小値	最大値
(全Z)-5,8,11,14,17 エイコサペンタエン-1-オール	430 mg/g	495 mg/g
(全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オール	347 mg/g	403 mg/g
(全Z)-5,8,11,14,17 エイコサペンタエン-1-オール および (全Z)-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン-1-オール	800 mg/g	880 mg/g
総オメガ-3ポリ不飽和アルコール	90 % (w/w)	

【国際調査報告】

60900490006



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/004590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K31/045	A61K31/075	A61K31/10	A61K31/047
	A61K31/225	A61K31/255	A61K31/265	A61K31/232
	A61P27/00	A61P3/04	A61P3/06	A61P17/06
				A61K8/55

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)
C07C C07F A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/092673 A (PRONOVIA BIOCARE AS [NO]; CALDER PHILIP [GB]; GRIMBLE ROBERT [GB]; GALL) 13 November 2003 (2003-11-13) page 1, paragraphs 1,2	1-77
X	US 2002/081315 A1 (KATZ DAVID P [US] ET AL) 27 June 2002 (2002-06-27) claims 1,4	1-77
X	WO 02/102394 A (NEPTUNE TECHNOLOGIES & BIORESS [CA]; SAMPALIS TINA [CA]) 27 December 2002 (2002-12-27) page 7, paragraph 1; claims 2,20	1-77
X	US 5 502 077 A (BREIVIK HARALD [NO] ET AL) 26 March 1996 (1996-03-26) cited in the application claims	1-77
	-/-	

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

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 July 2009	13/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040; Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Leherte, Chantal 11.9.2009

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/004590

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 2005/060954 A (PRONOVIA BIOCARE AS [NO]; BRYHN MORTEN [NO]; KOPECKY JAN [CZ]) 7 July 2005 (2005-07-07) claims	1-77
X	EP 1 310 249 A (QUATEX NV [AN] PRO APARTS INVESTIMENTOS E CON [PT]) 14 May 2003 (2003-05-14) abstract; claims	1-77
X	WO 2004/078166 A (SOLVAY PHARM GMBH [DE]; OELZE RAINER [DE]; VERBOOM Cees-Nico [DE]) 16 September 2004 (2004-09-16) abstract; claims	1-77
X	EP 1 544 281 A (KAO CORP [JP]) 22 June 2005 (2005-06-22) abstract; claims	1-77
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 12, 18 March 1990 (1990-03-18), Columbus, Ohio, US; abstract no.: 104582, OSHIMA, MANABU ET AL: "Hair growth stimulating preparations and hair tonics containing unsaturated fatty acid esters" XP002521886 abstract & JP 01 207224 A (NONOGAWA SHOJI CO., LTD., JAPAN) 21 August 1989 (1989-08-21)	1-77
A	GRANLUND L ET AL: "Effects of structural changes of fatty acids on lipid accumulation in adipocytes and primary hepatocytes" BIOCHIMICA AND BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR AND CELL BIOLOGY OFLIPIDS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1687, no. 1-3, 21 February 2005 (2005-02-21), pages 23-30, XP00474976 ISSN: 1388-1981 the whole document	1-77
A	EP 1 121 928 A (HAERTING S A [CL]) 8 August 2001 (2001-08-08) abstract	1-77
A	US 2004/106591 A1 (PACIORETTY LINDA M [US] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) abstract	1-77

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/IB2007/004590
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)	
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p style="text-align: center;">see additional sheet</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input checked="" type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 58 (partially, 1-57,59-77) 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 	
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input checked="" type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2007/004590

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 41-48, 57, 58, 61-75, 77 (all partially), 1-19, 39, 40, 59, 60,

A lipid composition comprising omega-3 polyunsaturated alcohols, wherein the omega-3 polyunsaturated alcohols comprise (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol and (all-Z)-4,7, 10,13,16,19-docosahexaen-1-ol, and its use in therapy as a medicament, a pharmaceutical and/or a supplement,

2. claims: 41-48, 57, 58, 61-75, 77 (all partially), 20-38, 49-56, 76

A lipid composition comprising at least a pro-drug of omega-3 polyunsaturated alcohols, wherein the pro-drug of omega-3 polyunsaturated alcohols comprise at least prodrugs of (all-Z)-5, 8, 11, 14,17-eicosapentaen-1-ol and (all-Z)-4,7, 10, 13 , 16, 19- docosahexaen-1-ol, and its use in therapy as a medicament, a pharmaceutical and/or a supplement

3. claim: 58 (partially)

A lipid composition comprising omega-3 polyunsaturated alcohols, wherein the omega-3 polyunsaturated alcohols comprise (all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol and (all-Z)-4,7, 10,13,16,19-docosahexaen-1-ol, for use as a cosmetic skin preparation,

4. claim: 58 (partially)

A lipid composition comprising at least a pro-drug of omega-3 polyunsaturated alcohols, wherein the pro-drug of omega-3 polyunsaturated alcohols comprise at least prodrugs of (all-Z)-5, 8, 11, 14,17-eicosapentaen-1-ol and (all-Z)-4,7, 10, 13 , 16, 19- docosahexaen- 1 -ol, for use as a cosmetic skin preparation.

5. claims: 78, 80-83

A compound of formula (III)

6. claims: 79, 84-87

A compound of formula (IV)

International Application No. PCT/IB2007/004590

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7. claims: 88-92

A compound of formula (V)

6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/IB2007/004590	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO 03092673	A 13-11-2003	AU 2003229993 A1 BR 0309740 A CA 2485116 A1 CN 1665496 A EP 1501493 A1 JP 2005529903 T NZ 548508 A		17-11-2003 22-02-2005 13-11-2003 07-09-2005 02-02-2005 06-10-2005 30-04-2008	
US 2002081315	A1 27-06-2002	US 2003091654 A1 US 2006204517 A1 US 2006204518 A1		15-05-2003 14-09-2006 14-09-2006	
WO 02102394	A 27-12-2002	AT 419858 T CA 2449898 A1 CN 1516592 A DK 1406641 T3 EP 1406641 A2 EP 1997498 A2 ES 2321066 T3 JP 2004534800 T		15-01-2009 27-12-2002 28-07-2004 04-05-2009 14-04-2004 03-12-2008 02-06-2009 18-11-2004	
US 5502077	A 26-03-1996	NONE			
WO 2005060954	A 07-07-2005	AU 2004305325 A1 CA 2549103 A1 EP 1699449 A1 JP 2007514733 T		07-07-2005 07-07-2005 13-09-2006 07-06-2007	
EP 1310249	A 14-05-2003	AT 331510 T DE 60212786 T2 DK 1310249 T3 ES 2262741 T3 IT MI200112384 A1 JP 2003146874 A PT 1310249 E US 2003100610 A1 US 2008269331 A1		15-07-2006 28-06-2007 25-09-2006 01-12-2006 12-05-2003 21-05-2003 29-09-2006 29-05-2003 30-10-2008	
WO 2004078166	A 16-09-2004	AU 2004216856 A1 BR P10408006 A CA 2515328 A1 CN 1756545 A JP 2006519244 T MX PA05009432 A		16-09-2004 14-02-2006 16-09-2004 05-04-2006 24-08-2006 23-11-2005	
EP 1544281	A 22-06-2005	AU 2003252324 A1 CN 1675344 A WO 2004018598 A1 KR 20050026536 A		11-03-2004 28-09-2005 04-03-2004 15-03-2005	
JP 1207224	A 21-08-1989	NONE			
EP 1121928	A 08-08-2001	AT 384518 T DE 60132508 T2 DK 1121928 T3 ES 2298197 T3 US 2002016314 A1		15-02-2008 30-04-2008 17-03-2008 16-05-2008 07-02-2002	

7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
Information on patent family members			
International application No PCT/IB2007/004590			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004106591 A1	03-06-2004	US 2008114065 A1	15-05-2008

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 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 8/34 (2006.01)	A 6 1 K 8/34	
A 6 1 K 8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37	
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22	
A 6 1 K 31/225 (2006.01)	A 6 1 K 31/225	
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 101	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 105	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 2 3 L 1/30 Z	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
	A 6 1 P 25/00	

(31) 優先権主張番号 0602352-7

(32) 優先日 平成18年11月3日(2006.11.3)

(33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

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

(74) 代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72) 発明者 ホルマイデ, アン, クリストゥン

ノルウェー王国 エヌ-0489 オスロ, オリオンヴァイエン 12

(72) 発明者 ロスマン, ジェニー

スウェーデン王国 エス-440 30 マーストランド, フィスクホルムスガテン 26

F ターム(参考) 4B018 LE02 MD14 MD15 MD16 MD17 MD26 ME04 ME14 MF01

4C076 AA53 AA61 BB01 CC21 DD59S
4C083 AC061 AC351 CC02 EE11
4C206 AA01 AA02 AA03 CA08 DB02 DB09 DB50 KA12 KA13 KA18
KA19 MA03 MA05 NA06 NA14 NA15 ZA02 ZA12 ZA15 ZA36
ZA42 ZA45 ZA70 ZA81 ZA94 ZB11 ZB21 ZC01 ZC33
4H006 AA01 AB20 BS10 FE11