



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I725937 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：104118318 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/202 (2006.01)* *A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/06/06 美國 62/009,145
2014/06/30 美國 62/019,289

(71)申請人：美商海洋原料公司(美國) MARINE INGREDIENTS, LLC (US)
美國

(72)發明人：桑德內斯 歐拉夫 SANDNES, OLAV (US)；米勒 布魯斯 MILLER, BRUCE A.
(US)；戴伯格 卓恩 DYERBERG, JORN (DK)；史坦德 史提恩 STENDER,
STEEN (DK)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：
Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 83 (2010), p.
137-141。
Am J Clin Nutr 1990, 52, p. 632-639。

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：30 共 63 頁

(54)名稱

 ω -3 組成物、劑型及使用方法

(57)摘要

本文揭露 ω -3 組成物、劑型及使用方法。本文揭露之 ω -3 組成物和劑型可包括其比為約 5:2 的 DHA 和 EPA。本文揭露之 ω -3 組成物和劑型可包括再酯化三酸甘油酯。亦揭露使用該組成物和劑型的治療方法。

Omega-3 compositions, dosage forms, and methods of use are disclosed herein. The omega-3 compositions and dosage forms disclosed herein may comprise DHA and EPA at a ratio of about 5:2. The omega-3 compositions and dosage forms disclosed herein may comprise re-esterified triglycerides. Methods of treatment using the compositions and dosage forms are also disclosed.

指定代表圖：

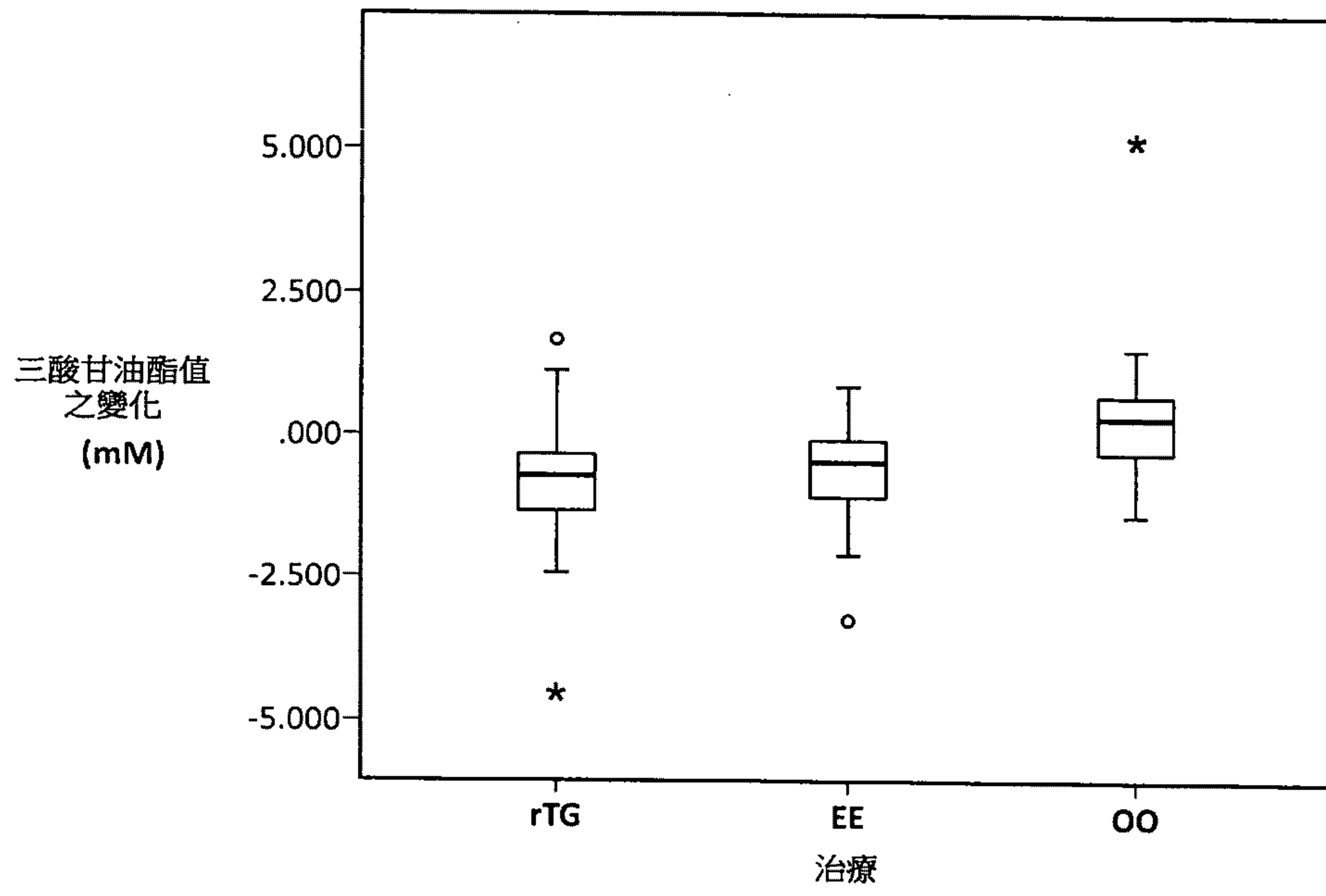


圖 1

I725937

發明摘要

※申請案號：104118318

※申請日：104年06月05日

※IPC分類：

【發明名稱】(中文/英文)

ω-3 組成物、劑型及使用方法

OMEGA-3 compositions, dosage forms, and methods of use

【中文】

本文揭露 ω-3 組成物、劑型及使用方法。本文揭露之 ω-3 組成物和劑型可包括其比為約 5:2 的 DHA 和 EPA。本文揭露之 ω-3 組成物和劑型可包括再酯化三酸甘油酯。亦揭露使用該組成物和劑型的治療方法。

【英文】

Omega-3 compositions, dosage forms, and methods of use are disclosed herein. The omega-3 compositions and dosage forms disclosed herein may comprise DHA and EPA at a ratio of about 5:2. The omega-3 compositions and dosage forms disclosed herein may comprise re-esterified triglycerides. Methods of treatment using the compositions and dosage forms are also disclosed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【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

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 組成物、劑型及使用方法

OMEGA-3 compositions, dosage forms, and methods of use

相關申請案

[0001] 本案主張 2014 年 6 月 6 日申請之名稱為“ω-3 組成物、劑型及使用方法”的美國臨時申請案第 62/009,145 號以及 2014 年 6 月 30 日申請之名稱為“ω-3 組成物、劑型及使用方法”的美國臨時申請案第 62/019,289 號兩者之優先權。此等申請案均整體以引用方式併入本文。

【技術領域】

[0002] 本發明之實施態樣係大致關於醫藥組成物，更具體地係關於 ω-3 組成物、劑型及使用方法。

【先前技術】

[0003] 哺乳動物僅具有有限之合成 ω-3 脂肪酸的能力，因而通常倚賴其他來源以獲得 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-二十碳五烯酸 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-eicosapentaenoic acid) (EPA) 以及 4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-二十二碳六烯酸 (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-docosahexaenoic acid) (DHA)。

[0004] ω -3 脂肪酸係關聯於許多健康益處，包括預防心臟疾病。某些研究確認也對其他狀況具潛在益處，包括自體免疫疾病、發炎性腸道疾病、及癌症。

【發明內容】

[0005] 以下各種實施態樣的詳述非意欲限制本揭示內容的範疇，僅係作為各種實施態樣的代表。本揭示內容係關於醫藥組成物，更具體地，係關於 ω -3 組成物、劑型及使用方法。

[0006] 在關於組成物、劑型、或彼等之部分的一或多種成份之比率、量、或百分率(percentage)時所使用之用語“約”，係包括成份之實際比率、量、及百分率(所測得的)，以及以標準校正法(例如，以抵銷(compensate)各組分之火焰離子化偵測反應(flame ionization detection response))校正後之比率、量、及百分率。舉例來說，含脂肪酸的水產動物油係包括 ω -3 多不飽和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid)(PUFA)，其中至少約 50%的脂肪酸為三酸甘油酯(TG)，此係涵蓋了其中至少約 50%的脂肪酸(基於經校正的或者未校正的)為 TG 的水產動物油。

【圖式簡單說明】

[0007] 圖 1 為盒鬚圖(box-and-whisker plot)，顯示在實施例 1 揭示之研究中，血清中三酸甘油酯值的變化。

[0008] 圖 2 係長條圖，為於實施例 1 揭示之研究的

開始與結尾時所測之非空腹三酸甘油酯值中位數 (median non-fasting triglyceride level)。

[0009] 圖 3 為長條圖，繪出於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時所測之非空腹三酸甘油酯值中位數的變化。

[0010] 圖 4 係長條圖，為於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時所測的經校正之非空腹三酸甘油酯值中位數 (median corrected non-fasting triglyceride level)。

[0011] 圖 5 為長條圖，繪出於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時所測的經校正之非空腹三酸甘油酯值中位數的變化。

[0012] 圖 6 為長條圖，提供實施例 1 揭示之研究之各實驗組別中之全死因死亡率 (all-cause mortality) 的風險比 (hazard ratio)。

[0013] 圖 7 係盒鬚圖，為實施例 1 揭示之研究的整個過程中之 ω -3 指數 (omega-3 index) 的變化。

[0014] 圖 8 為長條圖，繪出實施例 1 揭示之研究之各組別之平均 ω -3 指數 (mean omega-3 index)，包括治療之前和之後。

[0015] 圖 9 為長條圖，繪出實施例 1 揭示之研究的整個過程中之 ω -3 指數的變化。

[0016] 圖 10 為長條圖，繪出實施例 1 揭示之研究之各組別之平均劑量-校正 ω -3 指數 (mean dose-corrected omega-3 index)，包括治療之前和之後。

[0017] 圖 11 為長條圖，繪出實施例 1 揭示之研究的整個過程中的 ω -3 指數之劑量-校正變化 (dose-corrected changes in omega-3 index)。

[0018] 圖 12 係散佈圖 (scatter plot)，為實施例 1 揭示之研究的整個過程中之三酸甘油酯值 (triglyceride level) 的變化，以及於同研究的整個過程中所觀測之 ω -3 指數的變化。

[0019] 圖 13 為長條圖，係繪出於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時之紅血球中的平均 EPA 值 (mean EPA level)。

[0020] 圖 14 為長條圖，係繪出於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時之紅血球中的平均 DHA 值 (mean DHA level)。

[0021] 圖 15 係盒鬚圖，為實施例 1 揭示之研究的整個過程中所觀測之心率 (heart rate) 的變化。

[0022] 圖 16 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究各組別之心率的平均變化。

[0023] 圖 17 為盒鬚圖，係繪出實施例 1 揭示之研究的整個過程中之高密度脂蛋白-膽固醇濃度的變化。

[0024] 圖 18 為長條圖，係繪出於實施例 1 揭示之研究的開始與結尾時之平均高密度脂蛋白-膽固醇濃度。

[0025] 圖 19 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究的整個過程中之平均高密度脂蛋白-膽固醇濃度的變化。

[0026] 圖 20 係長條圖，為實施例 1 揭示之研究各

組別之平均非-高密度脂蛋白-膽固醇濃度。

[0027] 圖 21 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別之平均總膽固醇值。

[0028] 圖 22 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別之平均脂蛋白元 B (apolipoprotein B) 濃度。

[0029] 圖 23 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的整個過程中之脂蛋白元 B 濃度的平均變化。

[0030] 圖 24 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別之脂蛋白元 B 對脂蛋白元 A 之比。

[0031] 圖 25 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的整個過程之脂蛋白元 B/脂蛋白元 A 之比的變化。

[0032] 圖 26 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別中之收縮(血)壓。

[0033] 圖 27 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別中之舒張(血)壓。

[0034] 圖 28 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的各組別中之 C-反應蛋白 (C-reactive protein) 的平均濃
度。

[0035] 圖 29 為長條圖，係繪出實施例 1 揭示之研究
的整個過程中之各種量測及所測定數值的百分率變化。

[0036] 圖 30 為實施例 1 揭示之研究的再酯化三酸甘
油酯組別中所用的油之層析圖 (chromatogram)。

【實施方式】

[0037] 本文所揭示的一些組成物係包括含脂肪酸的水產動物油 (marine oil)，包括 ω -3 多不飽和脂肪酸 (PUFA)。於此等組成物中，4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-二十二碳六烯酸 (DHA) 以及 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-二十碳五烯酸 (EPA) 構成至少一部分 PUFA，DHA 對 EPA 之比可為約 3:2 至約 4:1。例如，於一些組成物中，DHA 對 EPA 之比為約 5:2。

[0038] 於一些組成物中，至少約 50% (尤其是約 55-70%) 的脂肪酸為三酸甘油酯 (TG)。於一些實施態樣中，至少約 55% 的脂肪酸為 TG。

[0039] 於一些組成物中，約 25% 至約 45% 的脂肪酸為二甘油酯 (diglyceride) (DG)。於一些組成物中，約 0% 至約 5% 的脂肪酸為單甘油酯 (monoglyceride) (MG)。於一些組成物中，約 5% 或以下 (或者，尤其是約 1% 或以下) 的脂肪酸為乙酯類。於一些組成物中，約 60% 的脂肪酸為 PUFA。於一些組成物中，至少約 55% 的脂肪酸為 ω -3 PUFA。於一些組成物中，至少約 50% 的脂肪酸為 DHA 或 EPA。

[0040] 於一些組成物中，約 0% 至約 35% 的脂肪酸為單不飽和脂肪酸 (mono-unsaturated fatty acid)。於一些組成物中，約 0% 至約 5% 的脂肪酸為飽和脂肪酸。於一些組成物中，至少約 80% 的 PUFA 為 DHA 和 EPA。於一些組成物中，至少約 15% 的水產動物油 (marine oil) 係源自頭足類動物油 (cephalopod oil)。於一些組成物中，約 10% 至約

25%的水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。於一些組成物中，約 25%至約 50%的水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。於一些組成物中，至少約 50%的水產動物油係源自頭足類動物油。

[0041] 於一些組成物中，DHA 對 EPA 之比為約 5:2，約 55%至約 70%的脂肪酸為再酯化三酸甘油酯(re-esterified triglyceride)(rTG)，以及，約 25%至約 45%的脂肪酸為再酯化二甘油酯(re-esterified diglyceride)(rDG)。

[0042] 於本文所述之實施態樣中，一部分或全部的三酸甘油酯、二甘油酯(diglyceride)、及/或單甘油酯(monoglyceride)可為再酯化的(re-esterified)。例如，於一些組成物中，至少約 50%的脂肪酸為 rTG。

[0043] 本文所揭示的一些劑型為：包括含脂肪酸之水產動物油(marine oil)，包含 ω -3 PUFA，其中，DHA 及 EPA 構成至少一部分 PUFA。於此等劑型中，DHA 之量可為至少約 450 mg，而 EPA 之量可為至少約 150 mg。

[0044] 於一些劑型中，DHA 對 EPA 之比可為約 3:2 至約 4:1(例如，約 5:2)。

[0045] 於一些劑型中，至少約 50%的脂肪酸為三酸甘油酯。

[0046] 於一些劑型中，至少約 50%的脂肪酸為再酯化三酸甘油酯。

[0047] 於一些劑型中，DHA 之量為約 450 mg 至約 700 mg。於一些劑型中，EPA 之量為約 150 mg 至約 300

mg。

[0048] 於一些實施態樣中，該劑型為膠囊，諸如液體充填膠囊 (liquid-filled capsule)，其中該液體為本文揭露的水產動物油 (marine oil)。

[0049] 於一些實施態樣中，該劑型為液體，如遞於 150 毫升瓶中。於此等實施態樣中，水產動物油係可分散於調味載體 (flavored carrier) 中。

[0050] 於一些實施態樣中，劑型之質量為約 1200 mg 至約 1600 mg。

[0051] 於一些劑型中，至少約 55% 的脂肪酸為 TG。於一些劑型中，約 55% 至約 70% 的脂肪酸為 TG。

[0052] 於一些劑型中，約 25% 至約 45% 的 PUFA 為 DG。

[0053] 於一些劑型中，約 0% 至約 5% 的脂肪酸為 MG。

[0054] 於一些劑型中，約 5% 或以下 (例如，1% 或以下) 的脂肪酸為乙酯類。於一些劑型中，少於約 1% 的脂肪酸為乙酯類。

[0055] 於一些劑型中，至少約 60% 的脂肪酸為 PUFA。

[0056] 於一些劑型中，至少約 55% 的脂肪酸為 ω -3 PUFA。

[0057] 於一些劑型中，至少約 50% 的脂肪酸為 ω -3 PUFA。

[0058] 於一些劑型中，約 0%至約 35%的脂肪酸為單不飽和脂肪酸(mono-unsaturated fatty acid)。

[0059] 於一些劑型中，約 0%至約 5%的脂肪酸為飽和脂肪酸。

[0060] 於一些劑型中，至少約 80%的 PUFA 為 DHA 和 EPA。

[0061] 於一些劑型中，至少約 15%(例如，至少約 50%)的水產動物油(marine oil)係源自頭足類動物油(cephalopod oil)。於一些劑型中，約 10%至約 25%的水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。於一些劑型中，約 25%至約 50%的水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。

[0062] 前述之組成物和劑型(以及本文揭露之其他組成物和劑型)可用於治療方法。例如，本揭示內容係包括降低個體死亡率風險的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0063] 本揭示內容係包括延長個體壽命的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0064] 本揭示內容係包括降低個體之冠狀動脈心臟病(coronary heart disease)(CHD)風險的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0065] 本揭示內容係包括降低個體之心因性猝死(sudden cardiac death)(SCD)風險的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0066] 本揭示內容係包括降低個體之心跳停止 (cardiac arrest) 風險的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0067] 本揭示內容係包括降低個體血中之非空腹三酸甘油酯值 (non-fasting triglyceride level) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0068] 本揭示內容係包括降低個體血中之空腹三酸甘油酯值 (fasting triglyceride level) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0069] 本揭示內容係包括增加個體紅血球中之 ω -3 指數 (omega-3 index) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。一些此等實施態樣復包括確認 (identifying) 個體紅血球中具有少於平均值約 8% (less than an average of about 8%) EPA 及 / 或 DHA 的個體。

[0070] 本揭示內容係包括降低個體之靜息心率 (resting heart rate) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0071] 本揭示內容係包括增加個體之高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol) (HDL-c) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0072] 本揭示內容係包括降低個體之非-高密度脂蛋白膽固醇 (非-HDL-c) 的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0073] 本揭示內容係包括降低個體之總膽固醇的方

法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0074] 本揭示內容係包括降低個體血中之脂蛋白元 B(apolipoprotein B)(Apo-B)的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0075] 本揭示內容係包括降低個體之收縮(血)壓的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0076] 本揭示內容係包括降低個體之舒張(血)壓的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。

[0077] 本揭示內容係包括治療個體之高三酸甘油脂血症(hypertriglyceridemia)的方法，其包含投予本文揭露之組成物或劑型。更具體地，使用本文揭露之組成物或劑型的一些治療高三酸甘油脂血症的方法係包括確認(identifying)具有高三酸甘油脂血症的個體。

[0078] 於本文揭露之各治療方法的一些實施態樣中，DHA 之劑量為至少約 1800 mg/天(例如，約 1800 mg/天至約 2400 mg/天)。於一些此等實施態樣中，DHA 之劑量為至少約 1800 mg/天，EPA 之劑量為約 700 mg/天至約 1000 mg/天。於一些此等實施態樣中，DHA 之劑量為約 900 mg 至約 1200 mg，每日兩次；EPA 之劑量為約 350 mg 至約 500 mg，每日兩次。

[0079] 本文揭露之各方法或治療的一些實施態樣係可降低個體血中之脂蛋白元 B(Apo-B)，以及增加個體血中之脂蛋白元 A-1(Apo-A-1)，以降低 Apo-B 對 Apo-A-1 之比。

[0080] 本文揭露之組成物的組成及前驅物(precursor)係可藉由任何適當方法製造。例如，一些組成物(至少部分)係可由粗魚油(crude fish oil)或粗頭足類動物(例如，烏賊(squid))油製得。以下用於處理魚及/或烏賊油的方法及/或步驟僅係例示，並非意欲限制本揭示內容之範疇。

[0081] 於一些方法中，粗烏賊油(crude squid oil)或粗魚油(crude fish oil)可藉由以一或多種鹼類(諸如 NaOH)處理而脫酸(deacidify)，以降低油的酸性(acidity)。更具體地，於一些方法中，NaOH 水溶液係添加至該粗魚或烏賊油中，隨後該粗油係利用水/有機相分離及蒸餾法之一或多者來加以單離。於一些方法中，於添加鹼之後，揮發性物質(例如，游離脂肪酸(free fatty acid))係可藉由汽提氣(stripping gas)(例如，高溫低壓之氣流)來取出(strip)。

[0082] 於一些方法中，乙酯類係可利用與經脫酸之魚或烏賊油的化學反應而由魚或烏賊油製得。例如，經脫酸之魚或烏賊油可與乙醇反應(例如，透過乙氧鈉(sodium ethoxide)-催化之轉酯化反應(transesterification reaction))以形成乙酯類。另外、或是或者，於一些實施態樣中，可將微生物脂酶(microbial lipases)用於此轉酯化反應。

[0083] 於一些方法中，所得乙酯類可隨後藉由分子蒸餾(molecular distillation)而濃縮。於一些方法中，乙酯類可另外、或可或者係透過尿素複合法(urea complexation)而濃縮。於一些尿素複合法程序中，乙酯類係與尿素的乙醇溶液(ethanolic solution of urea)在適度加

熱下混合。隨後讓混合物冷卻，使得尿素結晶。由於尿素結晶成六角結構(hexagonal structure)其具有適當尺寸之通道以容納直鏈飽和脂肪酸，因此，低度不飽和(low degree of unsaturation)之脂肪酸仍與尿素複合，而較高飽和度之脂肪酸(例如，DHA 和 EPA)則於溶液中分離且可藉由過濾而單離。

[0084] 處理粗魚或烏賊油之方法可包括將乙酯脂肪酸(ethyl ester fatty acid)再酯化(re-esterification)以產生再酯化三酸甘油酯(re-esterified triglyceride)。例如，可將乙酯類催化轉化(enzymatically convert)成三酸甘油酯。

[0085] 於一些方法中，魚或烏賊油(為乙酯型(ethyl ester form)或為再酯化三酸甘油酯)係可(於某些點)進行漂白處理(bleaching process)。例如，可將該油加熱(如，至約 80-85°C)並與活性漂白黏土(activated bleaching clay)及/或活性碳(activated carbon)混合。漂白黏土、活性碳、或其他漂白劑可吸收皂類(soap)、含硫化合物、微量金屬(trace metal)、色素(pigments)、及/或其他成分。

[0086] 於一些實施態樣中，魚或烏賊油可經除臭(deodorize)以去除，尤其是，游離脂肪酸、醛類、及酮類或者其他化合物或物質。若未進行此除臭，魚油會具有令人反感的味道及/或氣味特性。於一些實施態樣中，揮發性物質係藉由汽提氣(例如，高溫低壓之氣流)來取出。

[0087] 一些本文揭露之組成物係包括來自不同來源之油的混合物。例如，一些組成物或劑型係可包括頭足類

動物油 (cephalopod oil) 及 / 或 魚油。於一些實施態樣中，頭足類動物油可與魚油組合。於一些情況中，可將油組合於大容器中，其係可再用於裝較小的容器 (例如，個別販售給消費者之氮-沖洗瓶 (nitrogen-flushed bottle))。再者，於一些實施態樣中，在密封容器以銷給末端使用者之前可添加抗氧化劑、香料、生育酚 (tocopherol)、或其他添加劑。

[0088] 咸瞭解於一些實施態樣中僅一部分上述之處理步驟會實施。另外，一些組成物或劑型可不以上述方法處理，而是以本領域所知的其他方法處理。再者，一些組成物或劑型可藉由摻混已純化之油而處理。

[0089] 本文揭露之組成物及劑型的一些實施態樣係包括再酯化三酸甘油酯 (rTG)，包含再酯化 (re-esterified) EPA 及 DHA。rTG 可在醫療處置 (therapeutic setting) 上較其他脂肪酸 (諸如乙酯型 EPA 及 DHA) 更為有利。例如，如以下之實施例 1 所示，接受具再酯化三酸甘油酯之組成物的組之三酸甘油酯值 (triglyceride level)，比起接受乙酯型 EPA 及 DHA 的組之三酸甘油酯值，係較大幅度地降低。再者，接受具再酯化 EPA 及 DHA 之組成物的組，相對於接受乙酯型 EPA 及 DHA 的組，係具有較低的心率 (heart rate)、較低的風險比 (hazard ratio)、較低的收縮和舒張 (血) 壓、較高的 ω -3 指數 (omega-3 index)、提高的 HDL-c 值、較低的非-HDL-c 值、以及較低的膽固醇值。

[0090] 含有較高之 DHA 對 EPA 比率的組成物和劑型，相對於具較低之 DHA 對 EPA 比率的組成物，係可具有一或更多優點。例如，如以下之實施例 1 所示，接受約 5:2 DHA:EPA 的患者，與接受約 4:5 DHA:EPA(以相當之總 ω -3 PUFA 量)的患者相比，係具有降低之三酸甘油酯值、較低的心率、降低的血壓、以及提高的 ω -3 指數。

[0091]

實施例 1

[0092] 募集一一九名診斷為中度空腹高三酸甘油酯血症(moderate fasting hypertriglyceridemia)者(即，150 mg 三酸甘油酯/每 dL 之血漿(1.7 mM)至 500 mg 三酸甘油酯/每 dL 之血漿(5.65 mM))，調查彼等對三種不同親脂組合的反應，歷時八週。

[0093] 119 個人(年齡中位數為 64)係以 1:1:1 之比例隨機分成三個不同的組。第一組，本文中稱為再酯化三酸甘油酯(rTG)組，係處方每天 5.5 g 的 LIPOMAR™(兩 1.375 g 膠囊，每天服用兩次)。所處方之 5.5 g 的 LIPOMAR™含有 767 mg EPA 及 1930 mg DHA(即，EPA 及 DHA 總共 2696 mg)。LIPOMAR™膠囊之油為提純(refined)與再酯化(re-esterified)之烏賊油和魚油的摻混物。第二組，本文中稱為乙酯(EE)組，係處方 4.0 g 的 LOVAZA™(兩 1.0 mg 膠囊，每天服用兩次)。所處方之 4.0 g 的 LOVAZA™含有 1702 mg EPA 及 1382 mg DHA(為乙酯型)(即，EPA 及 DHA 總共 3085 mg)。第三組，本文

中稱為安慰劑組 (placebo group)，接受每天 4.0 g 的橄欖油 (OO)(兩 1.0 mg 膠囊，每天服用兩次)。

[0094] 研究開始時，測量每位之靜息心率 (resting heart rate) 及血壓。另外，採集每位患者之一或更多血液樣本，用於評估血液成分之濃度及 / 或比率。例如，檢測患者之血液以測定非空腹三酸甘油酯值 (non-fasting triglyceride level)、膽固醇值、紅血球細胞膜之 ω -3 指數 (omega-3 index)、以及在血液中之各種蛋白質和脂蛋白的濃度及 / 或比率。亦進行其他對血漿之檢測。表 1 提供研究之各實驗組別者之該些特性的總結。

	再酯化三酸 甘油酯	乙酯	橄欖油 (安慰劑)
一般特性			
參與者/組之數量	N = 39	N = 40	N = 40
平均年齡	63.3	60.4	63.6
男性參與者之數量	36 (92.3) ¹	26 (65.0)	32 (80.0)
BMI (平均值)	29	28	29
女性之平均體重(kg)	82.1	71.1	81.8
女性體重範圍 (kg)	68-98	54-86	55-96
男性之平均體重 (kg)	93.1	89.8	90.4
男性體重範圍(kg)	75-120	71-117	72-118
病史 (自稱)			
心血管疾病	30 (76.9)	30 (75.0)	32 (80.0)
異常血脂症	30 (76.9)	35 (87.5)	30 (75.0)
高血壓	22 (56.4)	19 (47.5)	20 (50.0)
第二型糖尿病	5 (12.8)	6 (15.0)	8 (20.0)
精神異常	1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.5)
治療			
史達丁療法(Statin therapy)使用者	30 (76.9)	29 (72.5)	29 (72.5)
依澤替米貝(Ezetemibe)使用者	3 (7.7)	5 (12.5)	2 (5.0)
高血壓治療使用者	27 (69.2)	26 (65)	30 (75.0)
精神藥物(Psychopharmaca)	3 (7.7)	5 (12.5)	2 (5.0)
血壓(平均)			
收縮壓 (mmHg)	145	141	145
舒張壓 (mmHg)	84	83	85
心率(平均 #, 下/分鐘)			
	67	63	65
脂質數值 (平均)			
膽固醇 (mg/dL)	247	240	218
HDL (mg/dL)	40.2	42.9	44.4
非-HDL (mg/dL)	141.3	146.7	145.9
三酸甘油酯 (mg/dL)	247	240	218
ω-3 指數 (%)	6.7	6.4	6.2

¹ 括號內之數字表示符合相關項目之參與者在各組中之百分率。

表 1

[0095] 治療四及八週後，各組之人返回，且再次進行研究開始時所實施的量測與檢測。此等結果之總結係於以下內容、表格、及所參照圖式中陳述。

[0096] 圖 1-3 提供關於研究之各組別的三酸甘油酯值變化之數據的圖解。更具體地，圖 1 提供盒鬚圖(box-and-whisker plot)，其繪出各組中，在研究開始時所測的

基礎值 (baseline level) 與研究結尾時所測的血清三酸甘油酯值之間的血清三酸甘油酯值變化。該盒鬚圖顯示中間的 (median)、上四分之一和下四分之一的、以及最大和最小的數值 (排除離群值 (outlier))。離群值數據係以圓圈或星號描繪。

[0097] 圖 2 提供長條圖，為研究開始時 (即，基礎值 (baseline level)) 與研究結尾時所測之非空腹三酸甘油酯值的中位數 (mg/dL)。圖 3 係繪出研究開始時所測之非空腹三酸甘油酯值的中位數 (mg/dL) 相對於研究結尾時所測之非空腹三酸甘油酯值的中位數的變化。如此等圖式所示，研究中之 rTG 組別與 EE 組別之非空腹三酸甘油酯值的中位數係低於基礎值 (rTG 組別，由 2.79 ± 1.12 mM 變成 1.81 ± 0.82 mM；EE 組別，由 2.70 ± 1.39 mM 變成 2.10 ± 1.23 mM)，而安慰劑組別之非空腹三酸甘油酯值的中位數 (median non-fasting triglyceride level) 則未降低 (由 2.46 ± 1.38 mM 變成 2.69 ± 1.62 mM)。

[0098] rTG 及 EE 組別之三酸甘油酯值相對於基礎值的降低係具統計顯著性 (p -值 < 0.001)。rTG 及 EE 兩組別之三酸甘油酯值的降低，與接受橄欖油之安慰劑組相比，亦具統計顯著性 (p -值 < 0.001)。安慰劑組中之三酸甘油酯值的變化並不具統計顯著性 (p -值 = 0.52)。

[0099] 研究之兩實驗組別的 EPA 和 DHA 組合總量 (重量) 是不同的。更具體地，乙酯治療組別 (即，LOVAZA)，和接受再酯化三酸甘油酯組相比，接受了多

14 重量%之 EPA 和 DHA 組合。圖 4 和 5 類似於圖 2 和 3，但針對所供應 EPA 和 DHA 總量的此差異作了校正。如此等圖式所示，研究之 rTG 組別之三酸甘油酯值中位數的降低，在針對 EPA 和 DHA 組合總重量差異進行數據校正後更為明顯。

[0100] 圖 6 為長條圖，提供研究的各實驗組別中之全死因死亡率 (all-cause mortality) 的風險比 (hazard ratio)。該風險比之檢測與定義係根據 Thomsen et al., *Low Nonfasting Triglycerides and Reduced All-Cause Mortality: A Mendelian Randomization Study*, 60 Clin. Chem 737-46 (2014)所提出者，其係以引用方式併入本文。在 EE 組和安慰劑組兩者之研究中的風險比係始終保持固定。然而，rTG 組者在研究結尾時之風險比則低於在研究開始時之風險比。

[0101] 圖 7、8、及 9 係提供與研究群組成員之 ω -3 指數 (omega-3 index) 變化相關之數據的圖解。 ω -3 指數係定義為所測紅血球細胞膜中之 EPA 和 DHA 脂肪酸組合量相對於所測紅血球細胞膜中之所有脂肪酸 (包括 EPA 和 DHA) 總量的比。該比係以比率或百分率來表示。圖 7 係提供盒鬚圖，其為在研究開始時所測之基礎值 (baseline level) 與研究結尾時所測之值之間的 ω -3 指數變化。該盒鬚圖顯示中間的 (median)、上四分之一和下四分之一的、以及最大和最小的數值 (排除離群值 (outlier))。在 rTG 和乙酯治療組別中並無離群值。對照組 (control group) 中的

四個離群值係以圓圈和星號描繪於對應的盒形圖 (box plot) 中。如圖 7 所示，在 rTG 和 EE 治療組別中者之 ω -3 指數大致為增加的，而安慰劑(橄欖油)組中者之 ω -3 指數則大致未增加。

[0102] 圖 8 繪出研究之各組別的平均 ω -3 指數 (mean omega-3 index) (在治療前與在治療期結尾時)。圖 9 繪出研究的整個過程中之平均 ω -3 指數的變化。如此等圖式所示，rTG 和 EE 治療組別中之平均 ω -3 指數，相對於安慰劑組與各組中的基礎值 (baseline level) 兩者而言，皆是增加的。相對於安慰劑組和基礎值兩者，rTG 和 EE 治療組別的 ω -3 指數 (omega-3 index) 數值之增加，係具統計顯著性 (p -值 < 0.001)。如此等圖式所示，相對於 EE 組的 rTG 組之 ω -3 指數 (omega-3 index) 數值的增加，則不具統計顯著性。此外，安慰劑組之相對於基礎值的 ω -3 指數變化則不具統計顯著性。

[0103] 圖 10 和 11 類似於圖 8 和 9，但係針對 EPA 和 DHA 總量作了校正。如此等圖式所示，相對於基礎值之平均 ω -3 指數 (omega-3 index) 數值的增加，在針對治療組別中之 EPA 和 DHA 組合總量 (重量) 差異進行數據校正後更為明顯。

[0104] 圖 12 提供散佈圖 (scatter plot)，其於 y-軸繪出在研究結尾時所測之三酸甘油酯值 (mg/dL) 與研究開始時所測之三酸甘油酯值 (即，基礎值) 之間的差異，以及於 x-軸繪出 ω -3 指數之差異 (即，研究結尾時之 ω -3 指數的

值減掉研究開始時所測之 ω -3 指數的基礎值)。如最適線 (best-fit line) 之負斜率所示，此圖顯示此兩變數間之負相關 (negative correlation) (R^2 值 = 0.233)。

[0105] 圖 13 提供長條圖，其繪出於研究開始與研究結尾時之紅血球中的平均 EPA 值 (mean EPA level)(mg/dL)。如圖 13 所示，rTG 和 EE 治療組別兩者於整個研究過程之平均 EPA 濃度是增加的，而安慰劑組之平均 EPA 濃度則未增加。相對於基礎值 (baseline level) 之兩治療組的 EPA 濃度之增加係具統計顯著性 (p -值 < 0.001)。EE 組別之 EPA 濃度的增加係顯著大於 rTG 組之 EPA 濃度的增加 (p -值 < 0.043)。安慰劑組之變化則不具統計顯著性。

[0106] 圖 14 提供長條圖，繪出治療前、後之紅血球中的平均 DHA 值 (mean DHA level)(mg/dL)。如圖 14 所示，rTG 和 EE 治療組別兩者於整個研究過程之平均 DHA 濃度是增加的，而對照組之平均 DHA 濃度則未增加。相對於基礎值 (baseline level) 之兩治療組的 DHA 濃度之增加係具統計顯著性 (p -值 < 0.001)。rTG 組別之 DHA 濃度的增加係顯著大於 EE 組別之 DHA 濃度的增加 (p -值 < 0.001)。橄欖油安慰劑組之變化則不具統計顯著性。

[0107] 圖 15 和 16 提供研究期間所收集的心率數據之圖示。更具體地，圖 15 提供盒鬚圖，為在研究開始時所測的基礎心率 (baseline heart rate) 與研究結尾時所測的心率之間的心率 (下/分鐘) 變化。盒鬚圖顯示中間的

(median)、上四分之一和下四分之一的、以及最大和最小的數值(排除離群值(outlier))。離群值係以圓圈或星號示之。如圖 15 所示，rTG 組之心率值大致為減少的，而 EE 組和安慰劑(橄欖油)組中者的心率則未減少。

[0108] 圖 16 為長條圖，係繪出研究的各組之心率(表示為：下/分鐘)的平均變化。rTG 組別中者之平均心率(mean heart rate)係每分鐘減少 2.5 下以上，而 EE 組及安慰劑組則未觀察到減少。rTG 組之心率減少，相對於安慰劑組(p-值 = 0.045)及治療前之基礎值(p-值 = 0.038)兩者，是顯著的。EE 組及安慰劑組之相對於基礎值的心率變化則不具統計顯著性。

[0109] 圖 17、18、及 19 提供研究期間測量的高密度脂蛋白-膽固醇(HDL-c)濃度值的圖示。更具體地，圖 17 提供盒鬚圖(box-and-whisker plot)，其係繪出於各組中，在研究開始時所測的基礎值與研究結尾時所測的值之間的血漿 HDL-c 值(mM)的變化。盒鬚圖顯示中間的(median)、上四分之一和下四分之一的、以及最大和最小的數值(排除離群值(outlier))。離群值係以圓圈或星號描繪。

[0110] 如圖 17 所示，rTG 和乙酯組中者之血漿中 HDL-c 濃度係大致為增加的，而安慰劑組中者之 HDL-c 濃度則大致並無增加。

[0111] 圖 18 提供研究各組別之平均 HDL-c 值的長條圖。圖 19 之長條圖係繪出整個研究過程中各組內之平均

HDL-c 濃度的變化。此等長條圖顯示 rTG 和 EE 治療組別中者之平均 HDL-c 濃度是增加的，而安慰劑組 (placebo group) 中者之平均 HDL-c 濃度則減少。rTG 組中之 HDL-c 濃度的增加，相對於安慰劑組 (p -值 < 0.001) 和治療前之基礎值 (p -值 < 0.001) 兩者，係具統計顯著性。EE 組中之 HDL-c 濃度的增加，相對於安慰劑組 ($p = 0.025$) 和治療前之基礎值 (p -值 = 0.026)，亦具有統計顯著性。

[0112] 圖 20 之長條圖為研究的各組別之平均非-HDL-c 濃度 (mean non-HDL-c concentration) (mg/dL)。此長條圖顯示 rTG 和 EE 治療組別中者之平均非-HDL-c 濃度，相對於基礎 (即，治療前) 數值，是降低的。相對於基礎值，rTG 和 EE 組兩者之平均非-HDL-c 值的降低係具統計顯著性 (p -值 ≤ 0.001)。此外，相對於安慰劑組，rTG 組之平均 HDL-c 濃度的降低係顯著的 ($p = 0.027$)；而相對於安慰劑組，EE 組之平均 HDL-c 濃度的降低則不具統計顯著性 (p -值 = 0.064)。安慰劑組中的非-HDL-c 濃度之變化並不具統計顯著性。

[0113] 圖 21 為長條圖，係繪出研究開始時 (即，基礎值) 和研究結尾時，研究的各組別之平均總膽固醇值 (mg/dL)。此長條圖顯示，相對於基礎 (即，治療前) 數值，rTG 和 EE 治療組別中者的平均總膽固醇值是降低的。相對於基礎值之此等組的總膽固醇值之降低係具統計顯著性 (p -值 < 0.05)。然而，rTG 和 EE 組相對於安慰劑對照組 (橄欖油) 間的總膽固醇值之降低，以及安慰劑組中相對於基

礎值 (baseline level) 之膽固醇值的降低，均不具統計顯著性。同樣的，相對於 EE 組之在 rTG 組中的總膽固醇值變化之差異並不具統計顯著性。

[0114] 圖 22 和 23 提供關於研究之各組別的血漿脂蛋白元 B (Apo-B) 濃度值 (mg/dL) 之數據的圖示。更具體地，圖 22 係長條圖，繪出各組別之於研究開始時 (即，基礎值) 以及於研究結尾時之平均 Apo-B 濃度。圖 23 係長條圖，繪出各組別於整個研究過程的平均 Apo-B 濃度變化。此等圖式顯示，rTG 和 EE 組兩者之平均 Apo-B 濃度，相對於基礎 (即，治療前) 值，係顯著的降低 (p -值 < 0.01)。rTG 和 EE 組所見之平均 Apo-B 濃度的變化，相對於橄欖油安慰劑組，係不具統計顯著性。橄欖油安慰劑組中所見之相對於基礎 (即，治療前) 數值的 Apo-B 濃度之降低亦不具統計顯著性。

[0115] 圖 24 和 25 提供關於研究之各組別中者的血漿中 Apo-B 和脂蛋白元 A (Apo-A) 相對濃度的數據之圖示。更具體地，圖 24 為長條圖，繪出各組之 Apo-B 對 Apo-A 之比的平均值 (包括研究開始時以及研究結尾時)。圖 25 為長條圖，其繪出整個研究過程之平均 Apo-B/Apo-A 濃度的變化。此等圖式顯示 rTG 和 EE 組兩者之平均 Apo-B/Apo-A 之比皆降低。rTG 和 EE 組兩者中之平均 Apo-B/Apo-A 之比相對於基礎比值 (baseline ratio) 之降低係具統計顯著性，其 p -值分別為 0.003 及 0.008。rTG 組之平均 Apo-B/Apo-A 之比的降低，相對於安慰劑組，亦

具統計顯著性 (p -值 = 0.027)。EE 組之平均 Apo-B/Apo-A 之比的降低，相對於安慰劑組，並不具統計顯著性 (p -值 = 0.182)。安慰劑組之 Apo-B/Apo-A 之比相對於基礎值的變化並不具統計顯著性。

[0116] 圖 26 為長條圖，繪出各組之研究開始時與結尾時的平均收縮(血)壓。圖 27 為類似的長條圖，繪出各組之研究開始時與結尾時的平均舒張(血)壓。rTG 和 EE 組中之收縮和舒張(血)壓相對於基礎值的降低係具統計顯著性 (p -值 < 0.05)。rTG 和 EE 組之收縮和舒張(血)壓的變化，相對於安慰劑組(橄欖油)，並不具統計顯著性。

[0117] 圖 28 為長條圖，繪出研究開始與結尾時之研究各組別的 C-反應蛋白 (C-reactive protein) 平均濃度 (mg/L)。rTG 組和橄欖油安慰劑組之 C-反應蛋白 (C-reactive protein) 平均數值皆降低，但於 EE 組則為增加。相對於基礎值或安慰劑組，rTG 和 EE 組的此等變化皆不為顯著的。

[0118] 圖 29 為長條圖，繪出以下量測或數值的百分率變化(相對於基礎(即，治療前)值)：三酸甘油酯濃度、HDL-c 濃度、非-HDL-c 濃度、 ω -3 指數、心率、以及 Apo-B 對 Apo-A 之比。

[0119] 表 2 提供組間分析 (between-group analysis) (即，來自 ANOVA 的 p -值) 以及組內分析 (within-group analysis) (即，來自成對 t 檢定 (paired t -test) 的 p -值) 的統計數據。除了上述之量測、數值、及指數，該表亦提供丙

胺酸轉胺酶 (alanine transaminase)(ALAT)、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)、膽紅素 (bilirubin)、以及 HgbA1c 之值的變化之統計數據。該表亦提供研究中者於血液的凝結傾向 (clotting tendency)(利用 INR 測試來量測)以及身體質量指數 (body mass index)(BMI)之變化的統計數據。

	組之差異, ANOVA, p-值(雙尾(two-tailed))			各自的變化, 成對 t 檢定 (之後-之前)		
	rTG vs. EE	rTG vs. OO	EE vs. OO	rTG	EE	OO
三酸甘油酯	0.785	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.138
總膽固醇	0.996	0.213	0.180	0.010	<0.001	0.323
HDL 膽固醇	0.088	<0.001	0.025	<0.001	0.026	0.131
非-HDL 膽固醇	0.930	0.027	0.064	0.001	<0.001	0.521
Apo-B/A 比	0.676	0.027	0.182	0.003	0.008	0.917
Apo-A	0.478	0.478	1.000	0.682	0.131	0.277
Apo-B	0.992	0.337	0.274	0.010	0.002	0.395
心率	0.233	0.045	0.717	0.038	0.868	0.070
舒張 BP	0.947	0.996	0.972	0.006	0.010	0.043
收縮 BP	0.805	0.807	0.420	0.050	0.006	0.258
ALAT	0.379	0.070	0.638	0.009	0.600	0.492
鹼性磷酸酶	0.837	0.110	0.311	0.003	0.026	0.863
膽紅素	0.964	0.969	0.872	0.919	0.585	0.818
CRP	0.410	0.469	0.994	0.243	0.651	0.739
INR	0.068	0.031	0.999	0.021	0.604	0.239
HgbA1c	0.993	0.563	0.631	0.041	0.227	0.842
BMI	0.827	0.534	0.878	0.303	0.686	0.738
DHA	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.316
EPA	0.043	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.690
ω3 指數	0.788	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.173

表 2

[0120] 圖 30 及表 3 提供關於處方給研究之 rTG 組別者之油的脂肪酸組成之資訊。該油係利用氣液層析術 (gas-liquid chromatography) 分析以作出脂肪酸組成分佈 (fatty acid composition profile) 並測定油中之脂肪酸的相對濃度。所得層析圖 (chromatogram) 如圖 30 所示, 該層析圖之對應數據則如表 3 所示。表 3 中所示之百分率係相對於所

測之脂肪酸的總量，且不必定與油組分之總質量相符。如於此圖所示，該油包括各種長度之多種脂肪酸組分。組成中最主要的兩脂肪酸為 DHA(峰 29)和 EPA(峰 22)。

峰 #	時間	成分名稱	面積 [%]	校正面積 (Corrected Area) [%]	ω -3 面積 [%]	飽和 FAC 面積 [%]	單不飽和 FAC 面積 [%]	多不飽和 FAC 面積 [%]
1	6.035	C14:0	0.13	0.1263	0.0000	0.1263	0.0000	0.0000
2	7.336		0.07					
3	7.523	C16:0	0.50	0.4839	0.0000	0.4839	0.0000	0.0000
4	7.781	C16:1 n-7	0.31	0.3082	0.0000	0.0000	0.3082	0.0000
5	8.401		0.06					
6	8.534		0.08					
7	9.918	C18:0	1.19	1.1554	0.0000	1.1554	0.0000	0.0000
8	10.213	C18:1 n-9	3.26	3.1903	0.0000	0.0000	3.1903	0.0000
9	10.323	C18:1 n-7	1.06	1.0641	0.0000	0.0000	1.0641	0.0000
10	10.530		0.11					
11	10.949	C18:2 n-6	0.40	0.3998	0.0000	0.0000	0.0000	0.3998
12	12.102	C18:3 n-3	0.20	0.1960	0.1960	0.0000	0.0000	0.1960
13	12.707	C18:4 n-3	0.39	0.3899	0.3899	0.0000	0.0000	0.3899
14	13.554	C20:0	0.35	0.3468	0.0000	0.3468	0.0000	0.0000
15	13.867	C20:1 n-11	6.93	6.9333	0.0000	0.0000	6.9333	0.0000
16	13.957	C20:1 n-9	5.61	5.6066	0.0000	0.0000	5.6066	0.0000
17	14.150		0.65					
18	15.014		0.74					
19	16.179	C20:4 n-6	1.63	1.6317	0.0000	0.0000	0.0000	1.6317
20	16.590		0.34					
21	17.271	C20:4 n-3	1.08	1.0842	1.0842	0.0000	0.0000	1.0842
22	17.871	C20:5 n-3	16.58	16.5818	16.5818	0.0000	0.0000	16.5818
23	18.794	C22:1 n-11 + 13	10.97	11.0829	0.0000	0.0000	11.0829	0.0000
24	18.947	C22:1 n-9	1.50	1.4992	0.0000	0.0000	1.4992	0.0000
25	19.202		0.42					
26	20.810	C21:5 n-3	0.90	0.8992	0.8992	0.0000	0.0000	0.8992
27	22.545	C22:5 n-6	0.85	0.8484	0.0000	0.0000	0.0000	0.8484
28	23.666	C22:5 n-3	2.77	2.9399	2.9399	0.0000	0.0000	2.9399
29	24.587	C22:6 n-3	39.63	40.0274	40.0274	0.0000	0.0000	40.0274
30	24.821	C24:1	1.30	1.3788	0.0000	0.0000	1.3788	0.0000

表 3

[0121] 本文中揭露之任何方法可包括一或更多步驟或動作以實施所述方法。該等方法步驟及/或動作係可彼此互換。換言之，除非為了適當操作實施態樣而要求步驟或動作之特定順序，否則係可修改具體步驟及/或動作之

順序及/或使用。再者，本文所述方法之部分例行作業或是僅一部分係可在本揭示內容之範疇內為獨立的方法。除非另外說明，一些方法係可僅包含於更詳細方法中所述之一部分步驟。

[0122] 本領域具有通常知識者咸瞭解在不悖離本揭示內容之以下原則的情況下可對上述實施態樣之細節進行變化。

申請專利範圍

1.一種劑型，係包括：

含脂肪酸之水產動物油，包含 ω -3 多不飽和脂肪酸 (PUFA)，其中，4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z-二十二碳六烯酸 (DHA)以及 5Z,8Z,11Z,14Z,17Z-二十碳五烯酸 (EPA)構成至少一部分之該 PUFA，以及

其中，DHA 之量為至少 450 mg 且 EPA 之量為至少 150 mg；其中，DHA 對 EPA 之比為 2.5:1 至 4:1；其中，至少 50%的脂肪酸為三酸甘油酯 (TG)；其中，該 TG 為再酯化 TG(rTG)。

2.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，DHA 之量為 450 mg 至 700 mg。

3.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，EPA 之量為 150 mg 至 300 mg。

4.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，該劑型為膠囊。

5.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，該劑型為液體充填膠囊 (liquid-filled capsule)。

6.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，該劑型為液體。

7.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，該劑型之質量為 1200 mg 至 1600 mg。

8.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 55%的該脂肪酸為 TG。

第 104118319 號

民國 109 年 11 月 24 日修正

9.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，55%至 70%的該脂肪酸為 TG。

10.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，25%至 45%的該 PUFA 為二甘油酯(DG)。

11.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，0%至 5%的該脂肪酸為單甘油酯(MG)。

12.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，5%或以下的該脂肪酸為乙酯類。

13.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，少於 1%的該脂肪酸為乙酯類。

14.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 60%的該脂肪酸為 PUFA。

15.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 55%的該脂肪酸為 ω -3 PUFA。

16.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 50%的該脂肪酸為 DHA 或 EPA。

17.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，0%至 35%的該脂肪酸為單不飽和脂肪酸。

18.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，0%至 5%的該脂肪酸為飽和脂肪酸。

19.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 80%的該 PUFA 為 DHA 和 EPA。

20.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 15%的該水產動物油係源自頭足類動物油。

第 104118319 號

民國 109 年 11 月 24 日修正

21.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，10%至 25% 的該水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。

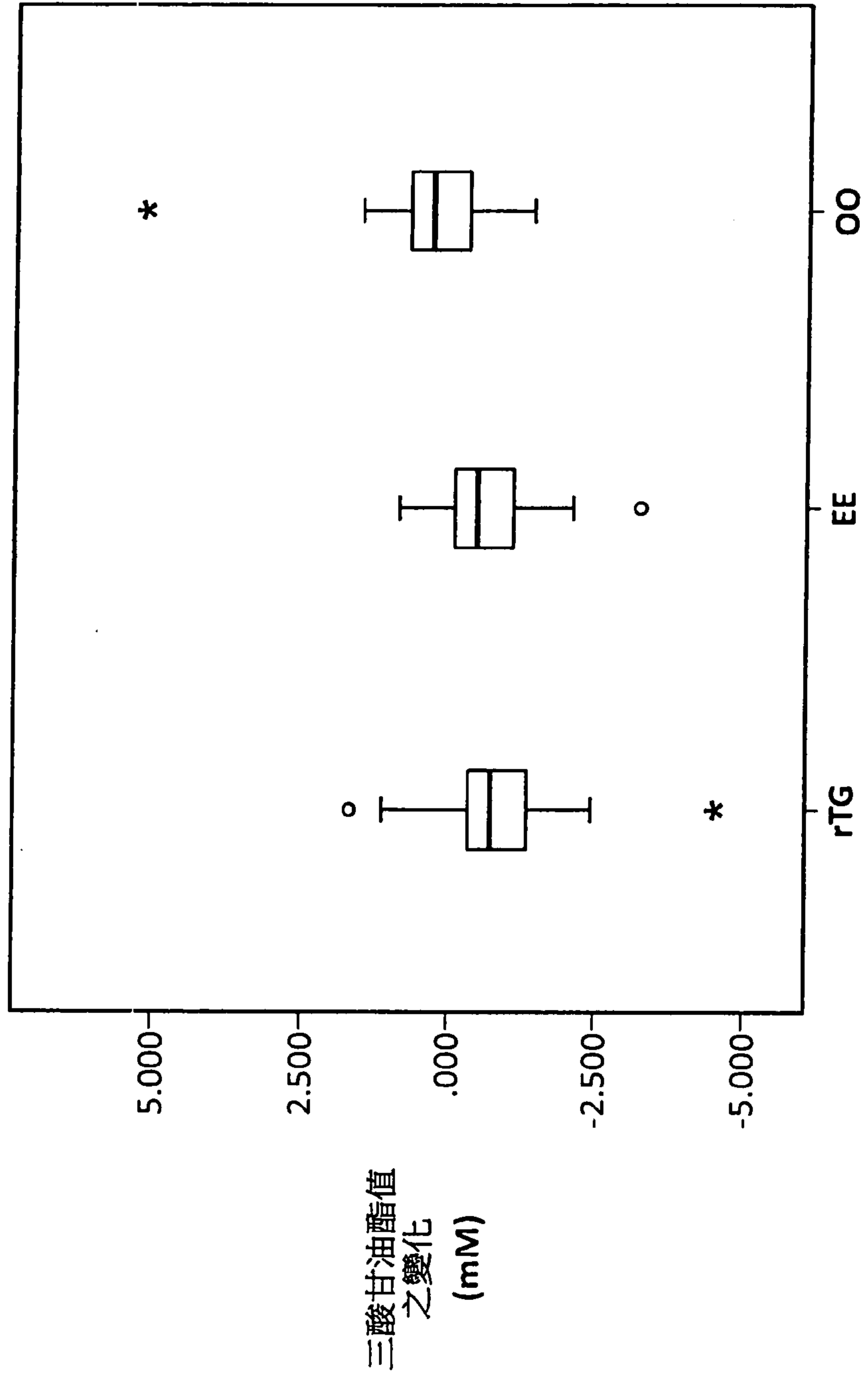
22.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，25%至 50% 的該水產動物油係源自頭足類動物油且其餘者係源自魚油。

23.如申請專利範圍第 1 項之劑型，其中，至少 50% 的該水產動物油係源自頭足類動物油。

24.一種如申請專利範圍第 1-23 項中任一項之劑型用於製備降低靜息心率(resting heart rate)之藥物的用途。

25.一種如申請專利範圍第 1-23 項中任一項之劑型用於製備增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-c)之藥物的用途。

圖式



治療 圖 1

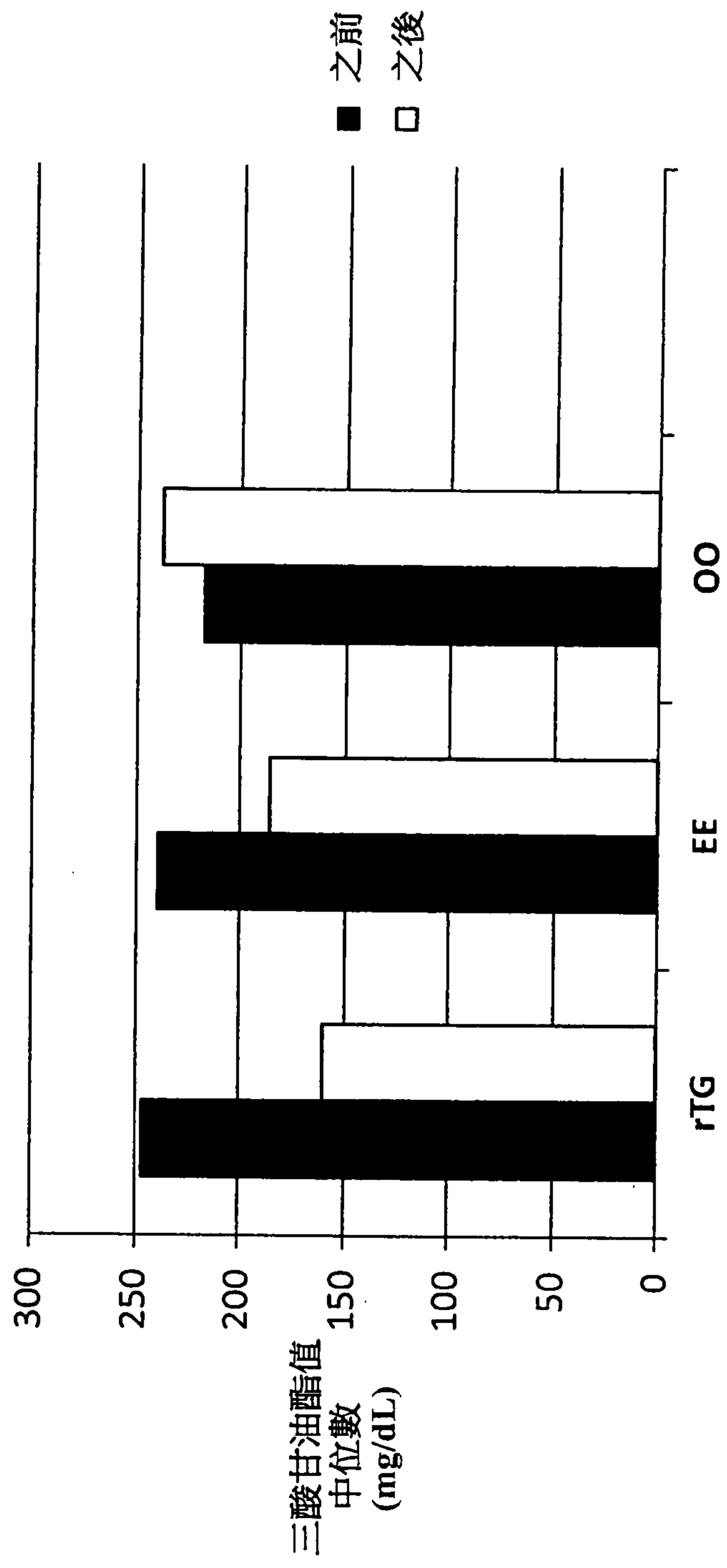


圖 2

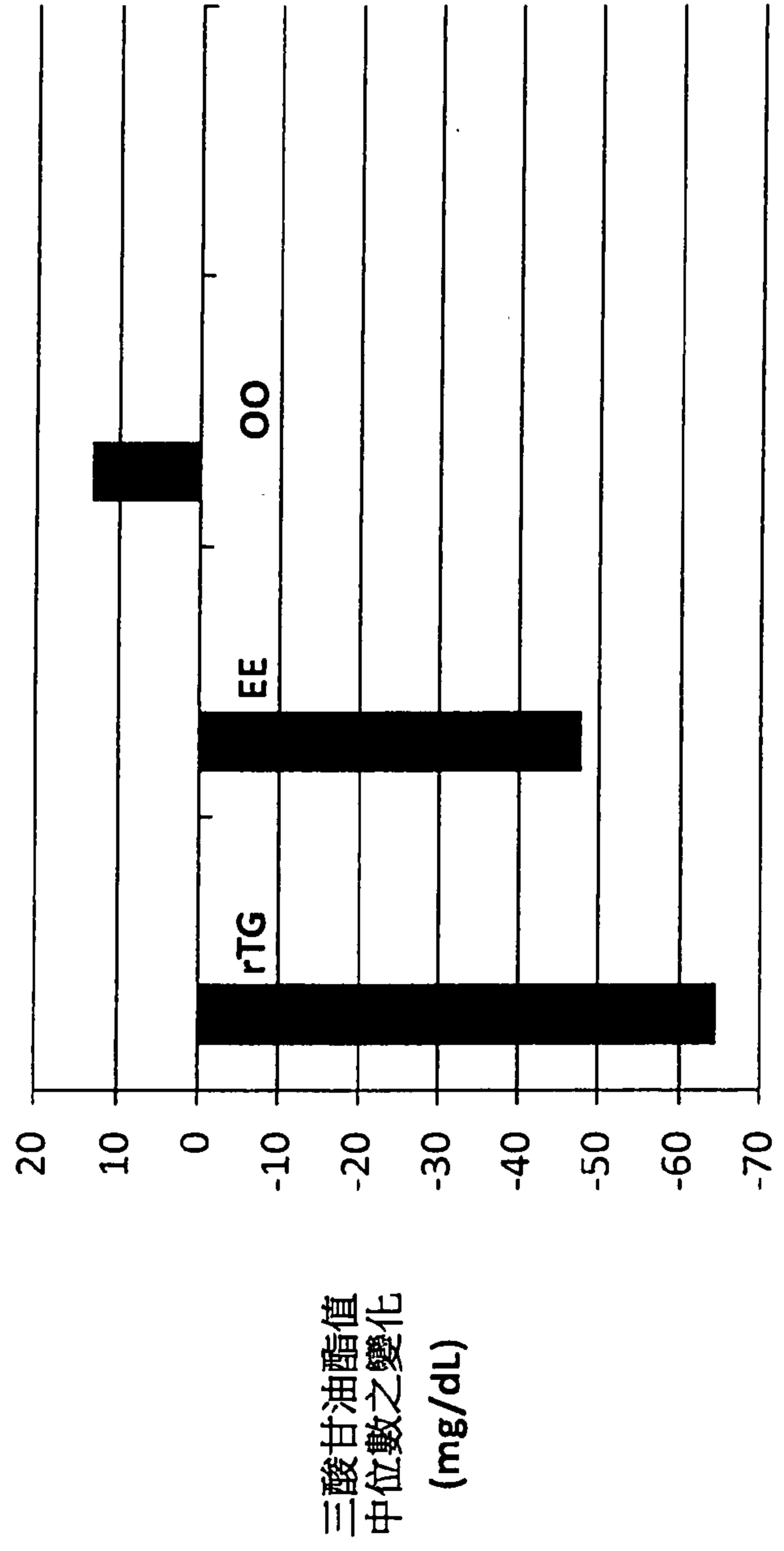


圖 3

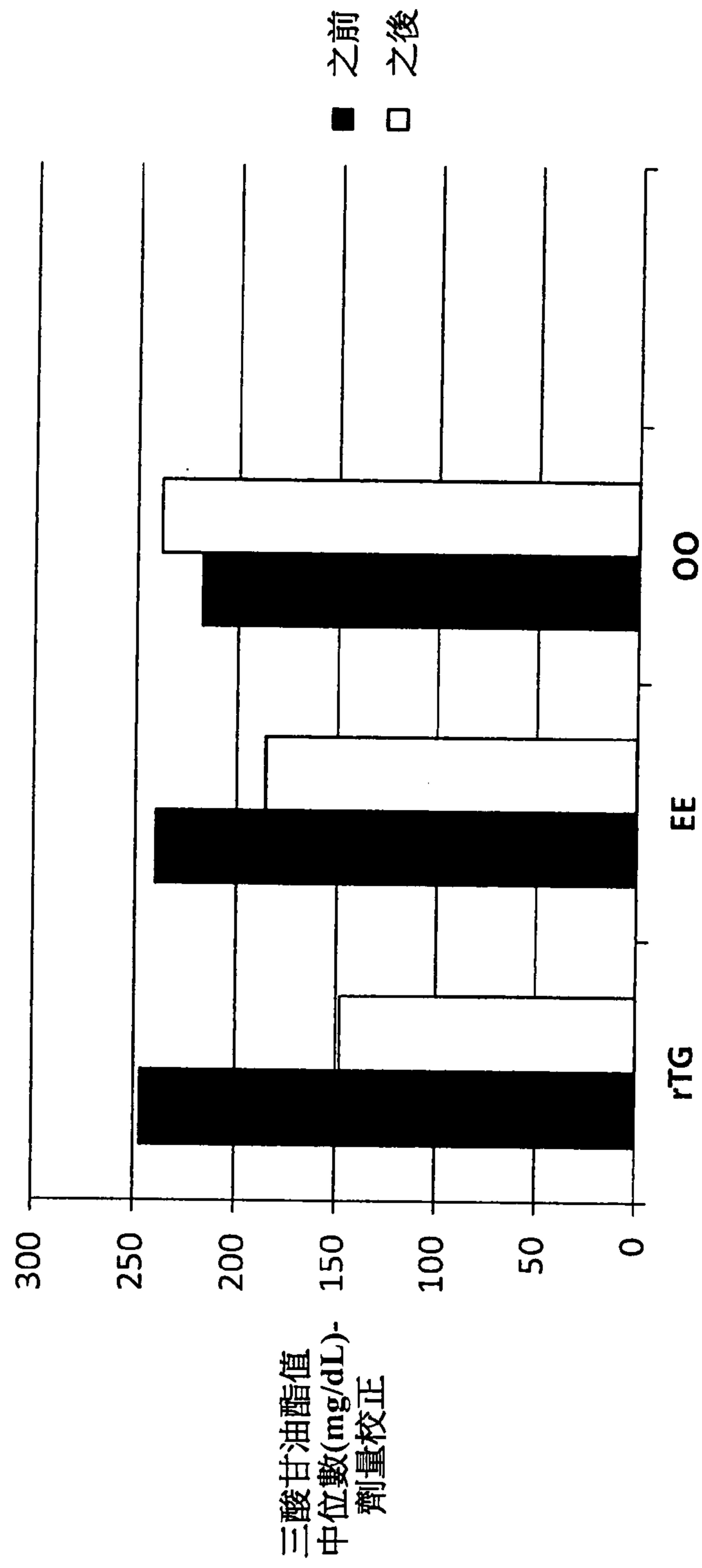


圖 4

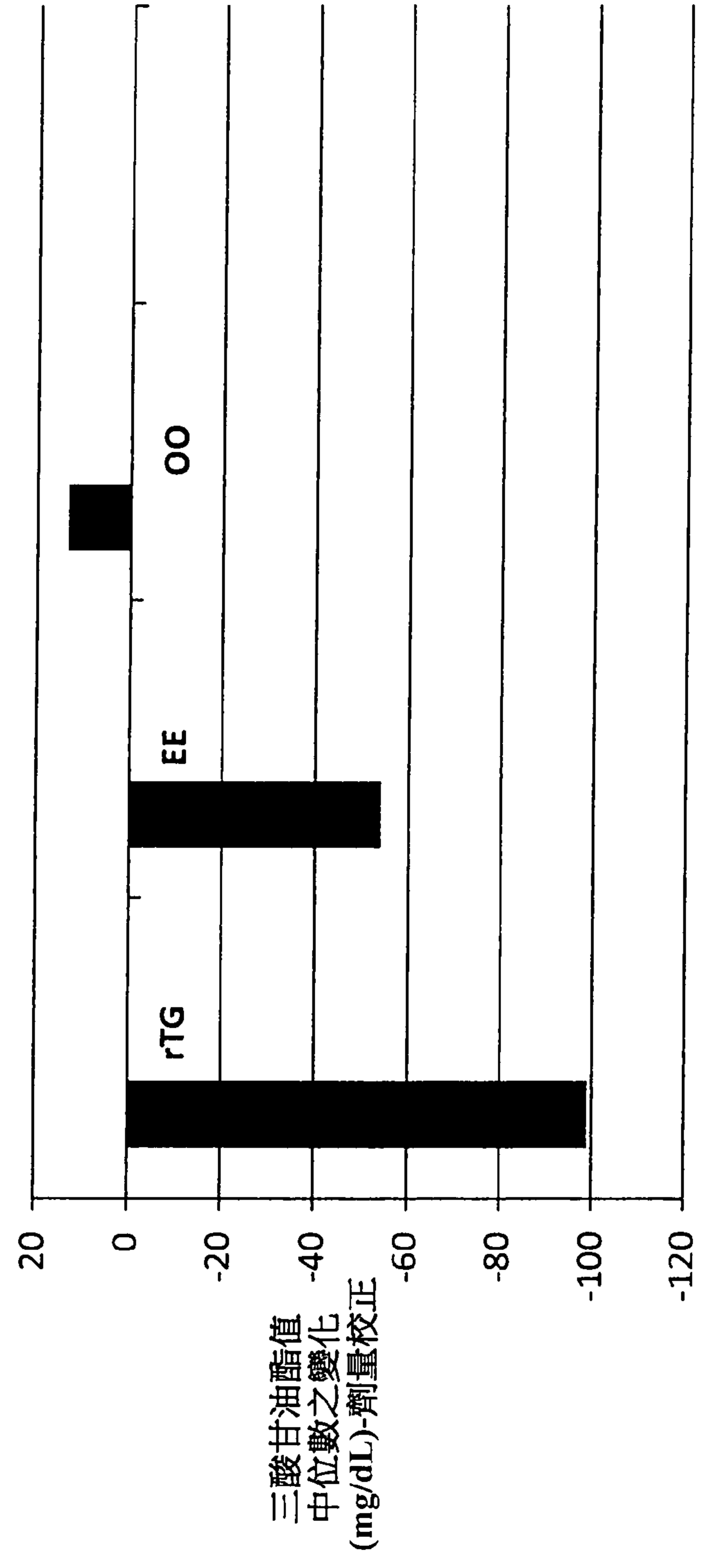


圖 5

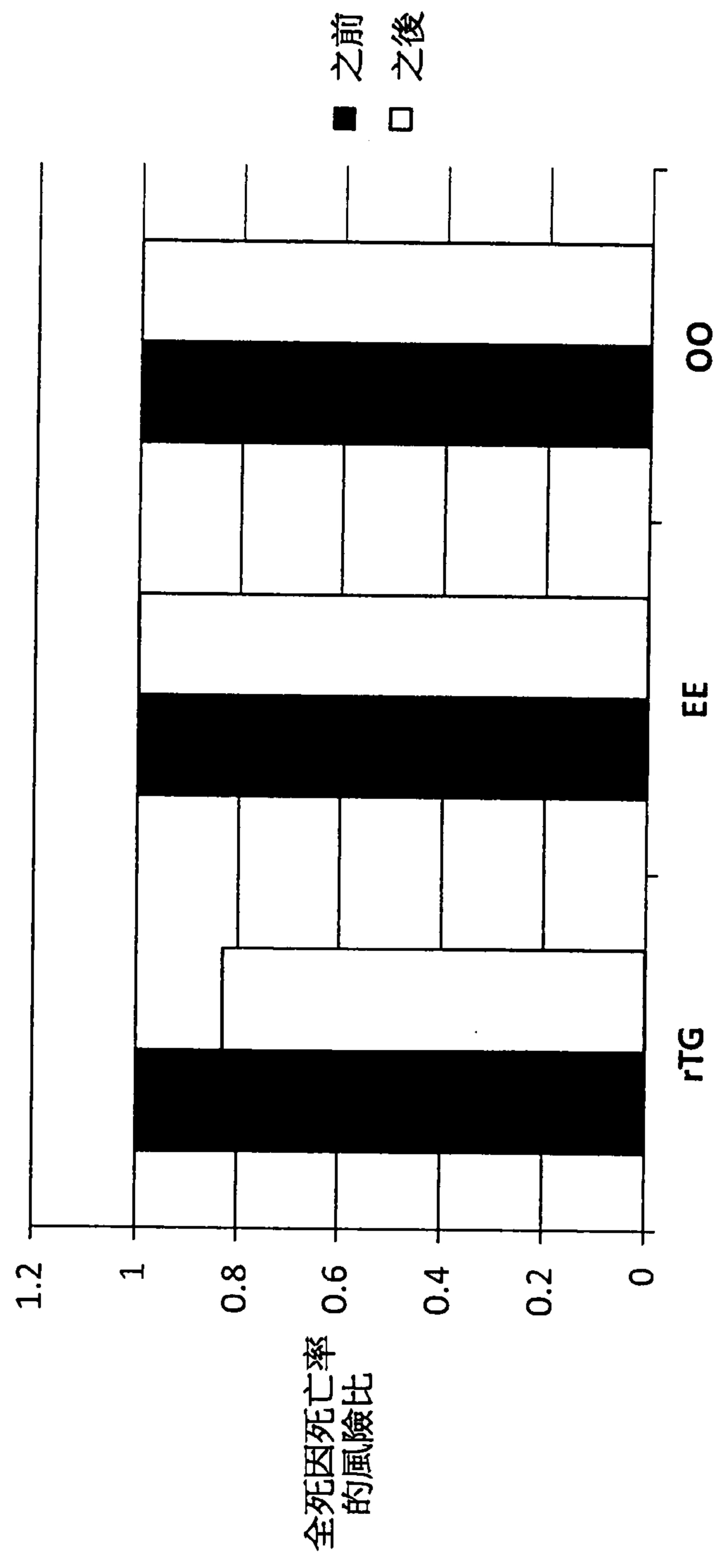
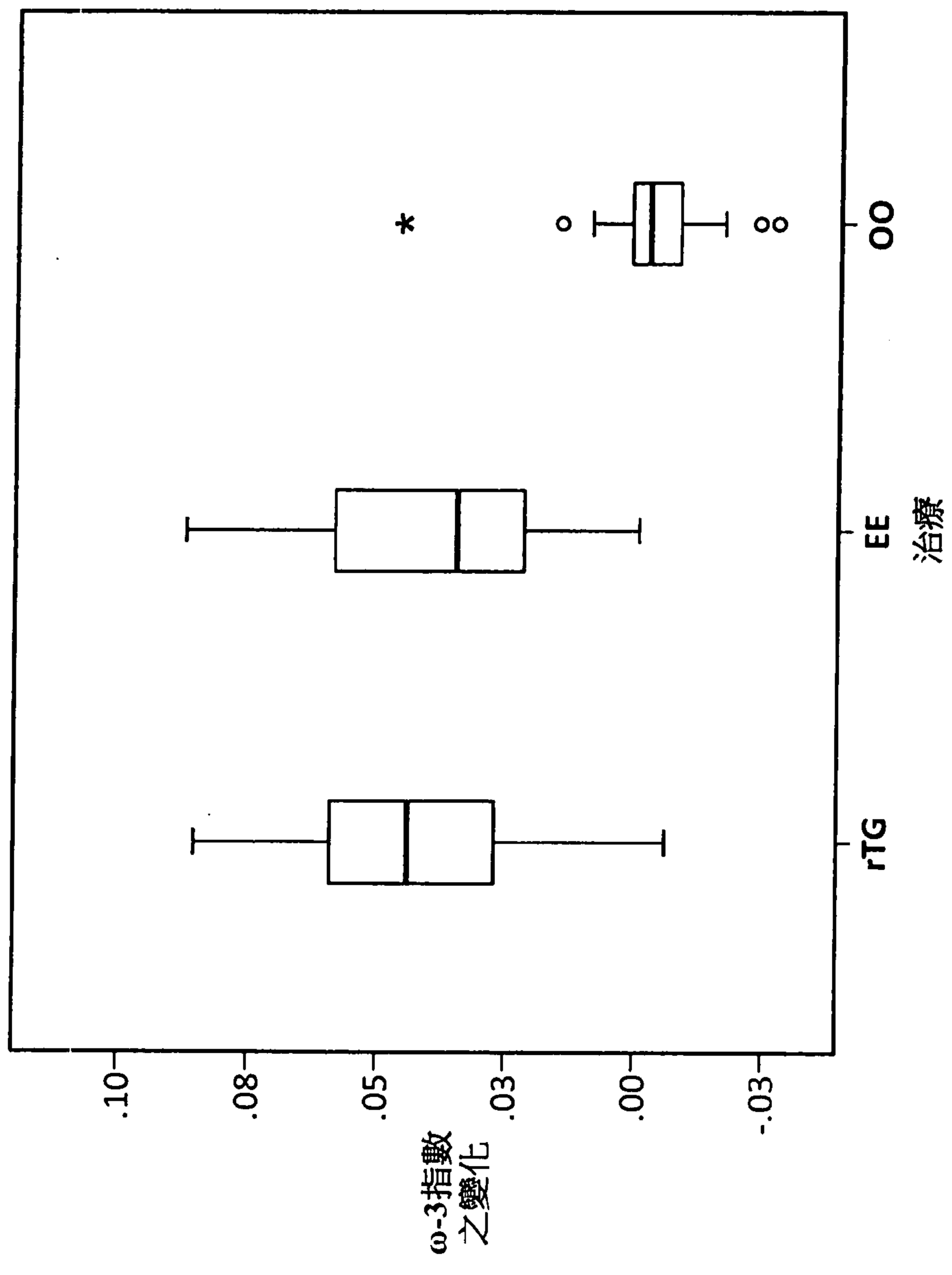


圖 6



治療
圖 7



圖 8

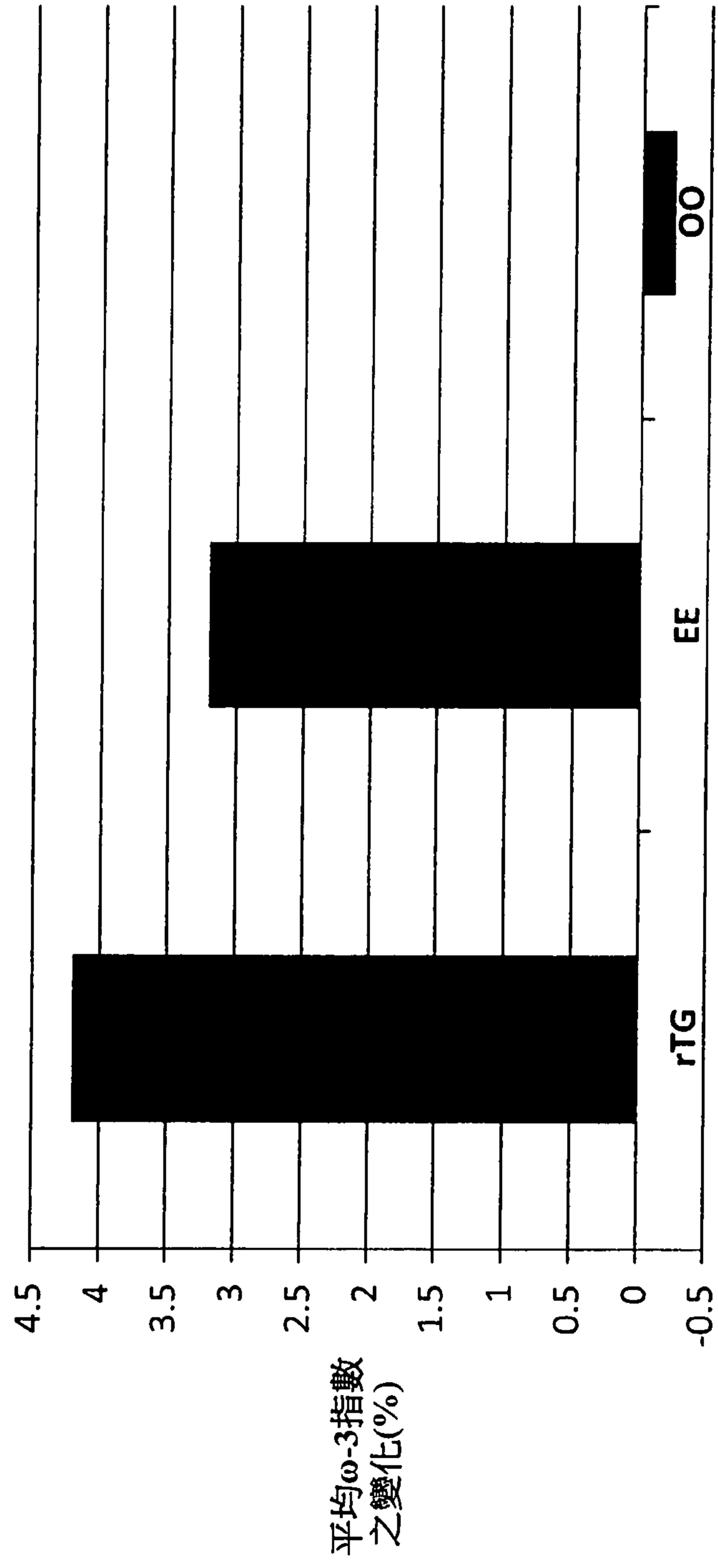


圖 9

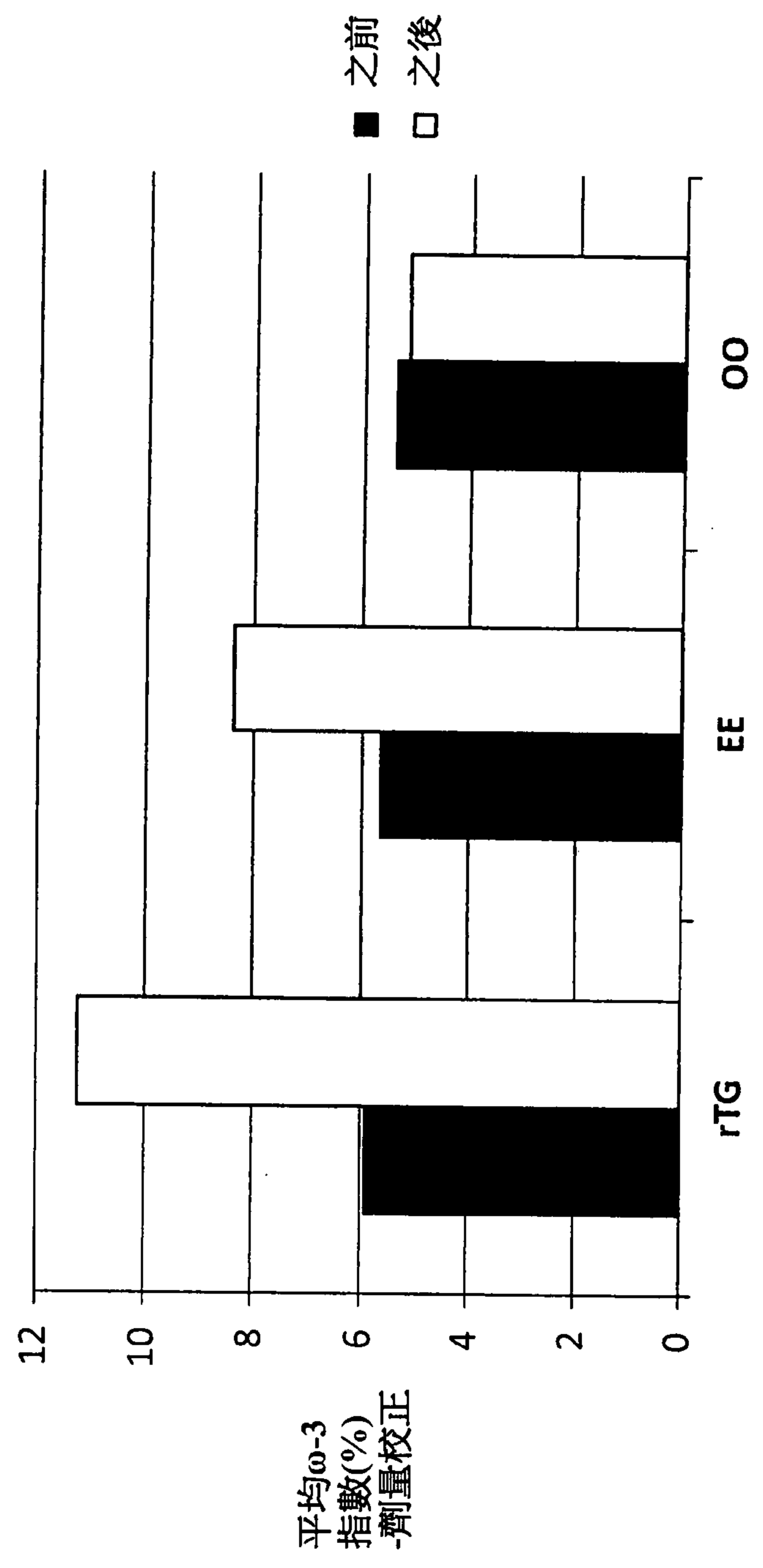


圖 10

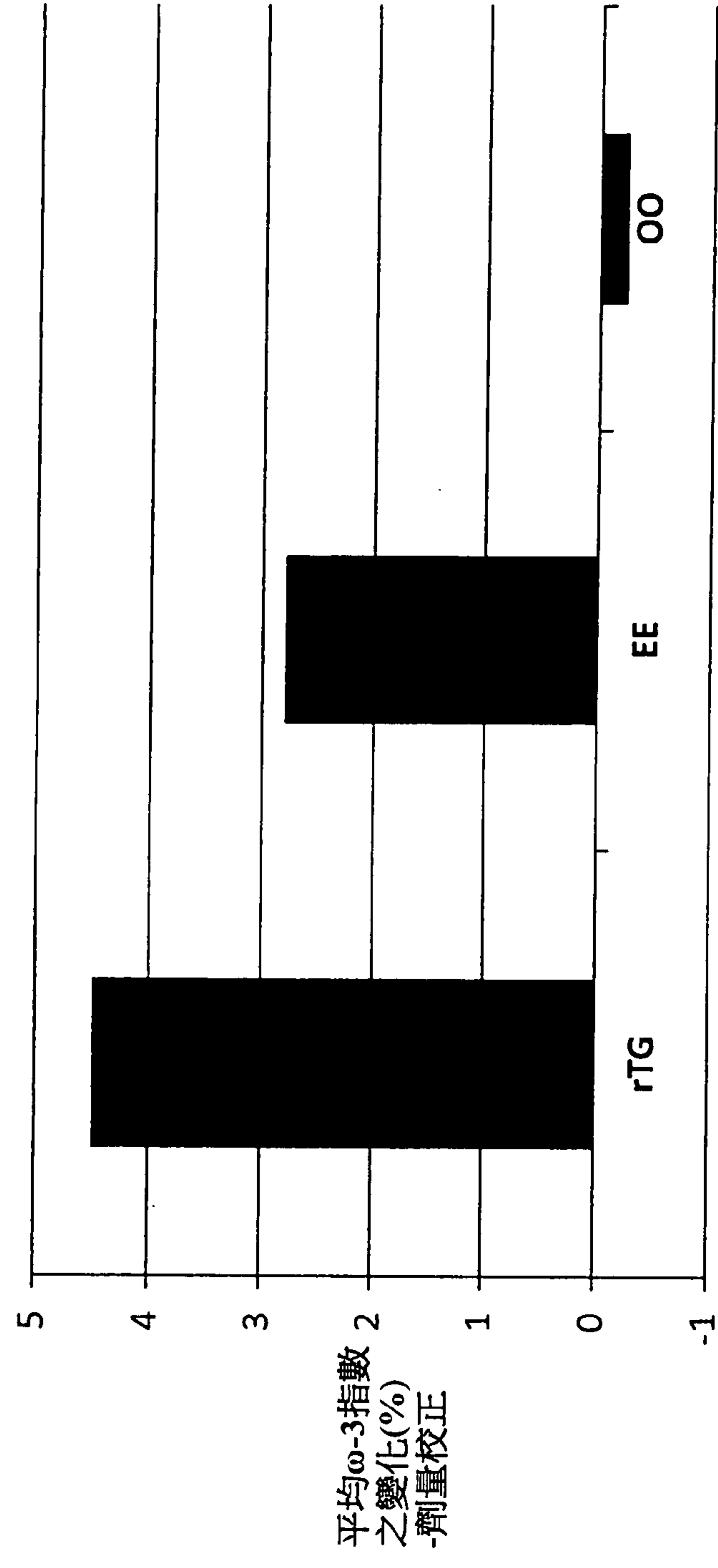


圖 11

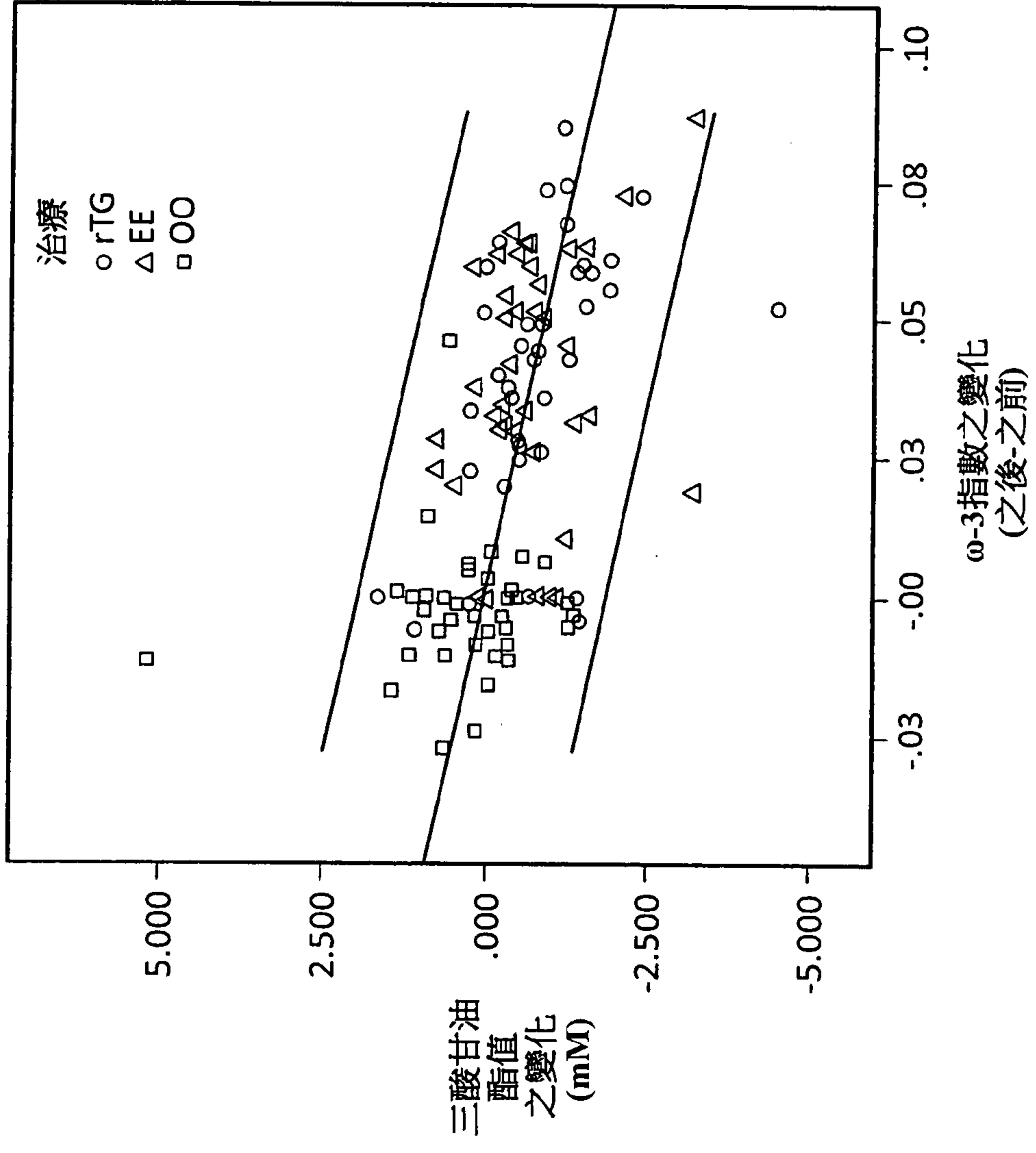


圖 12



圖 13

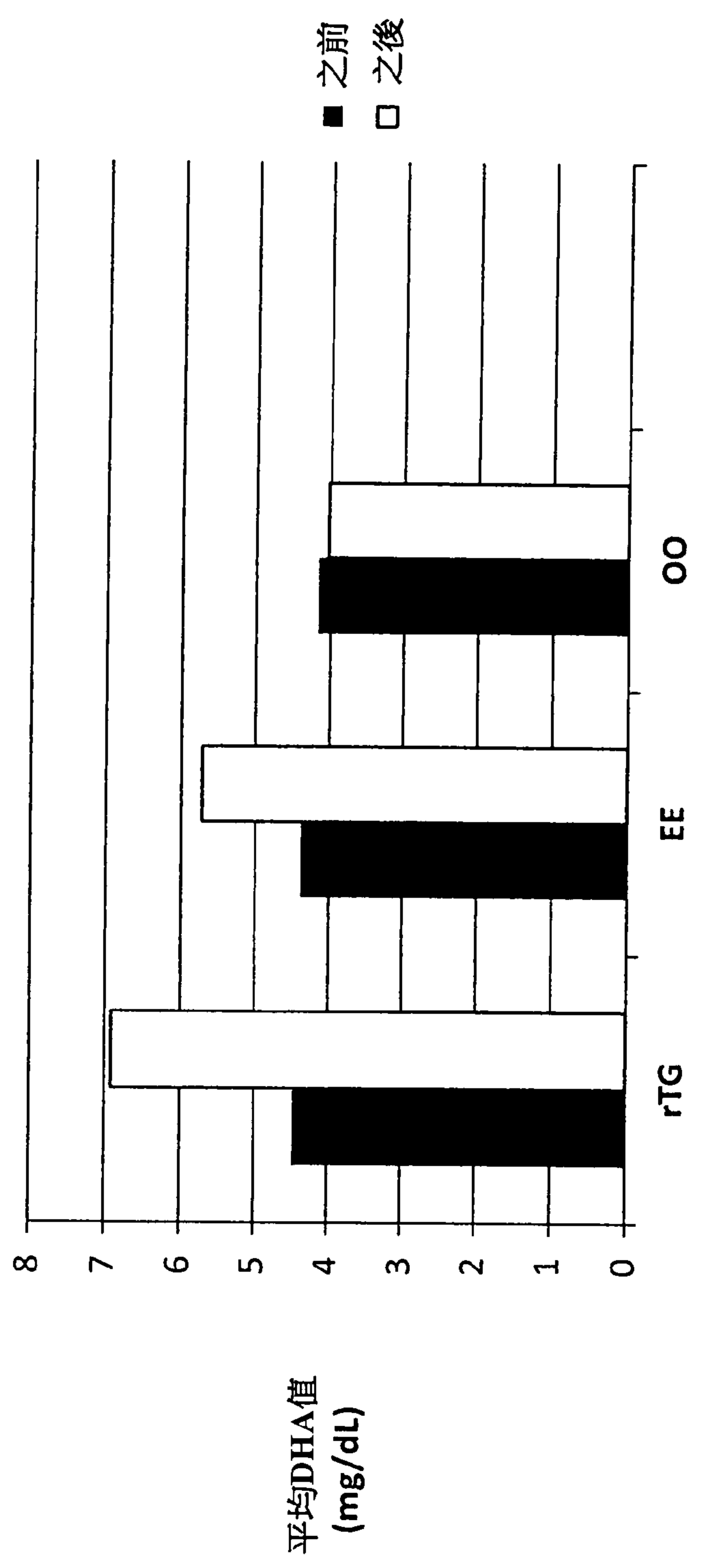


圖 14

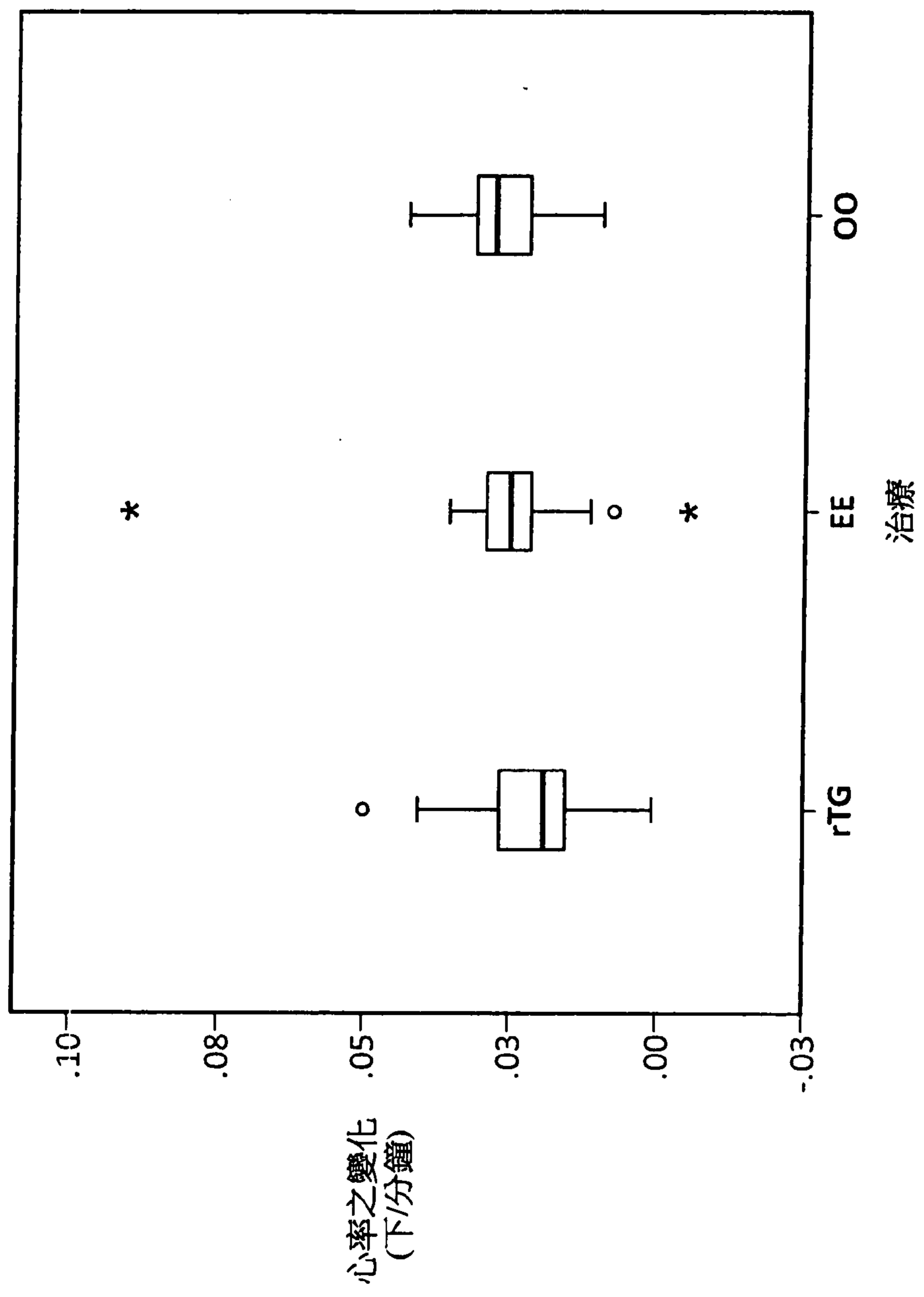


圖 15

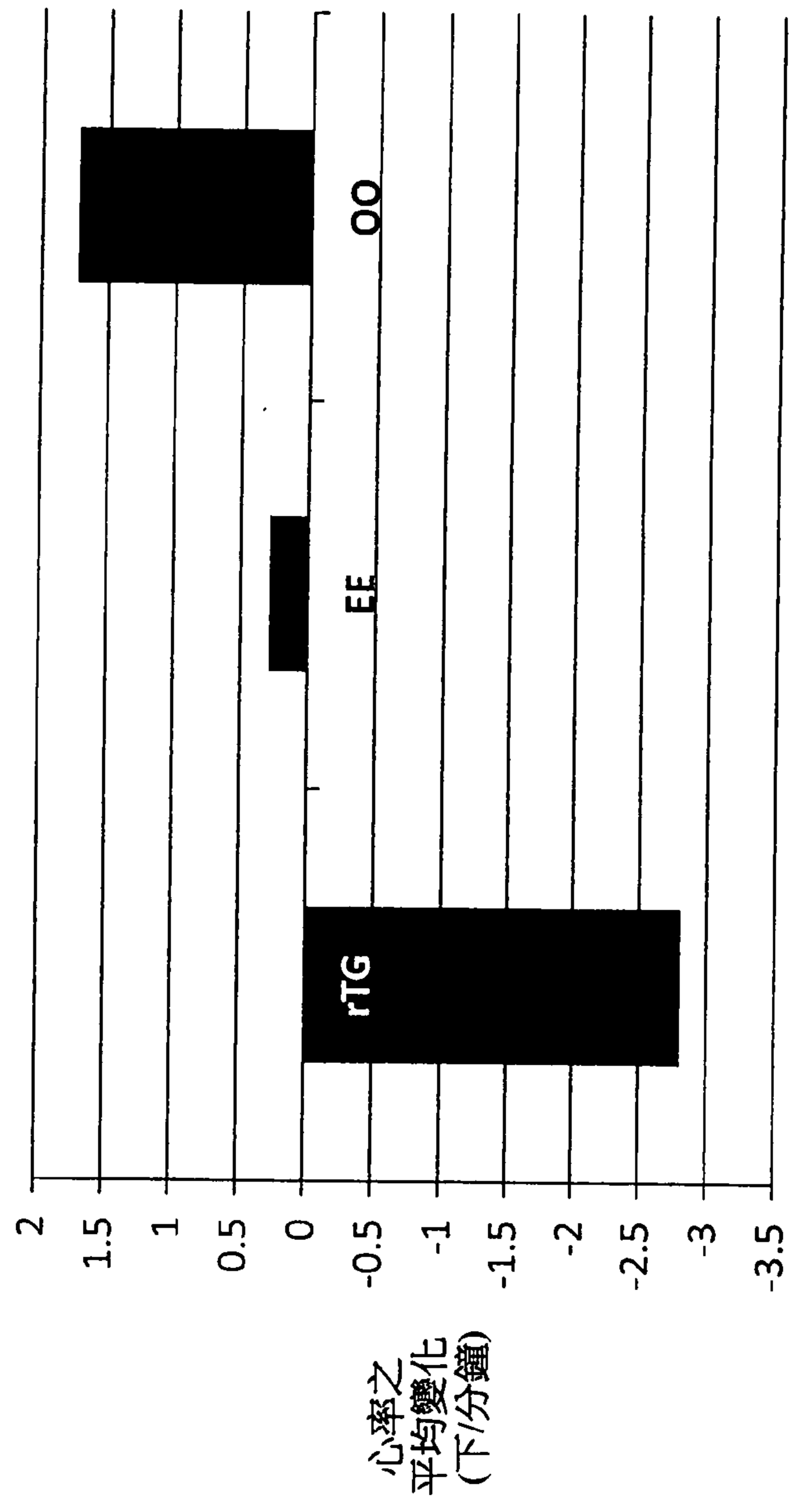
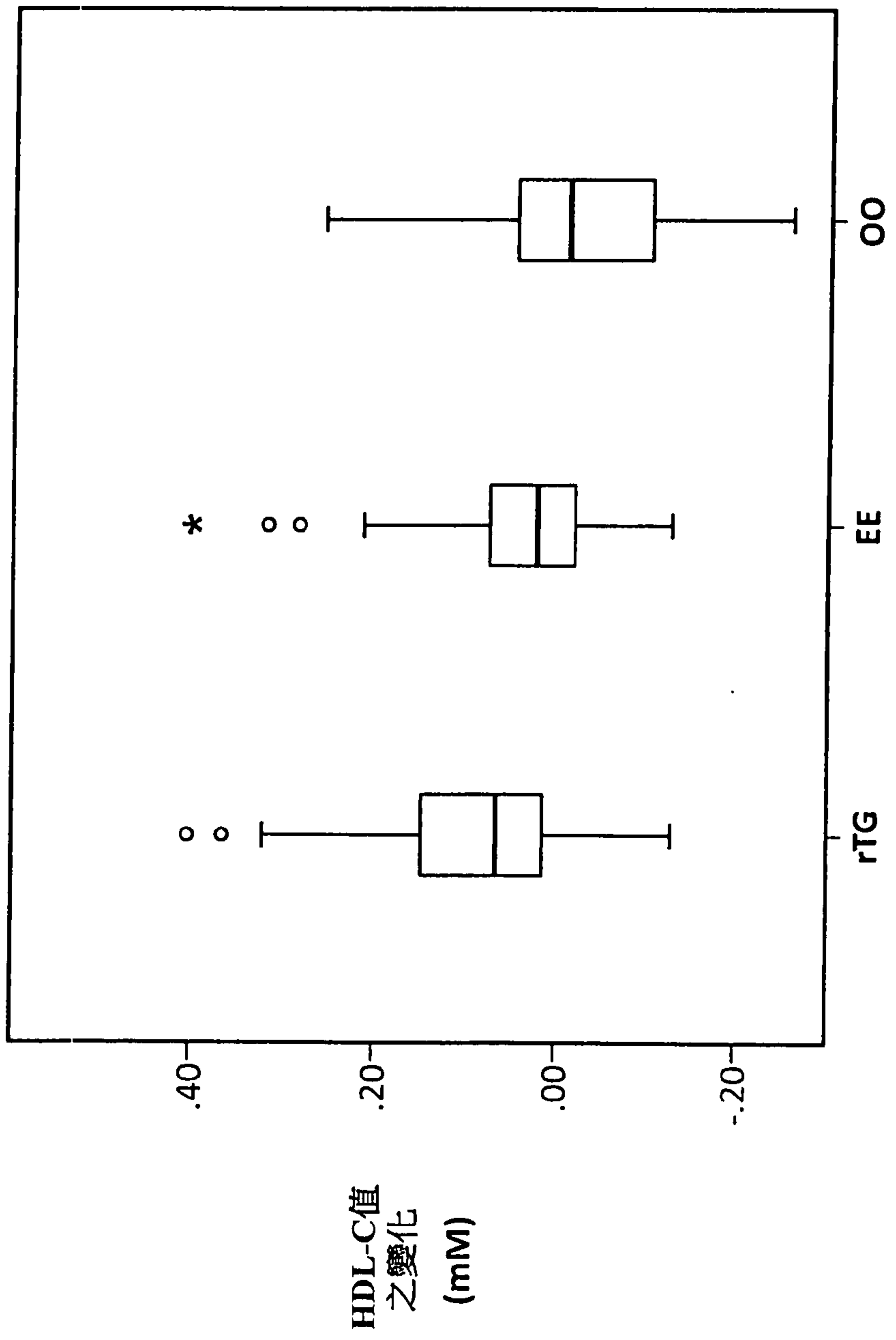


圖 16



治療

圖 17

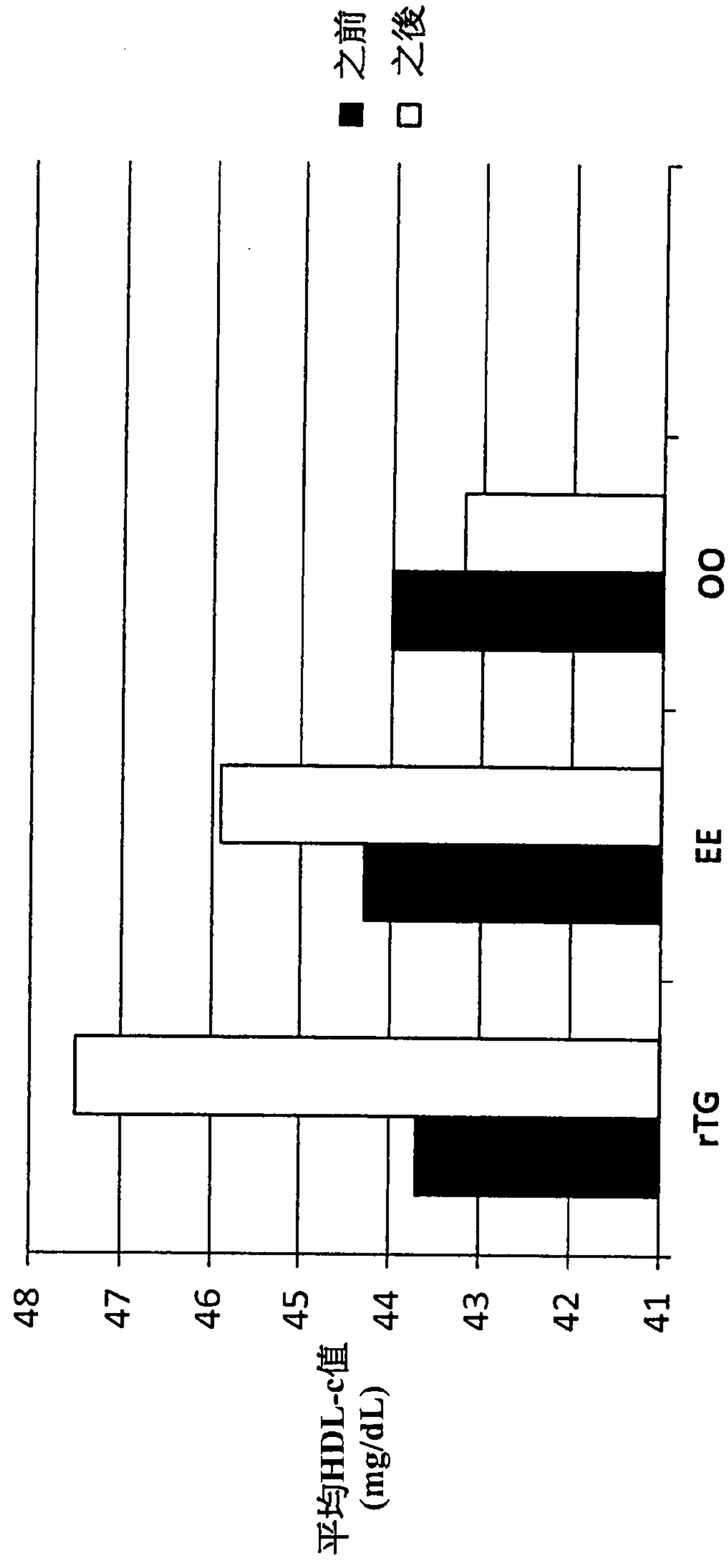


圖 18

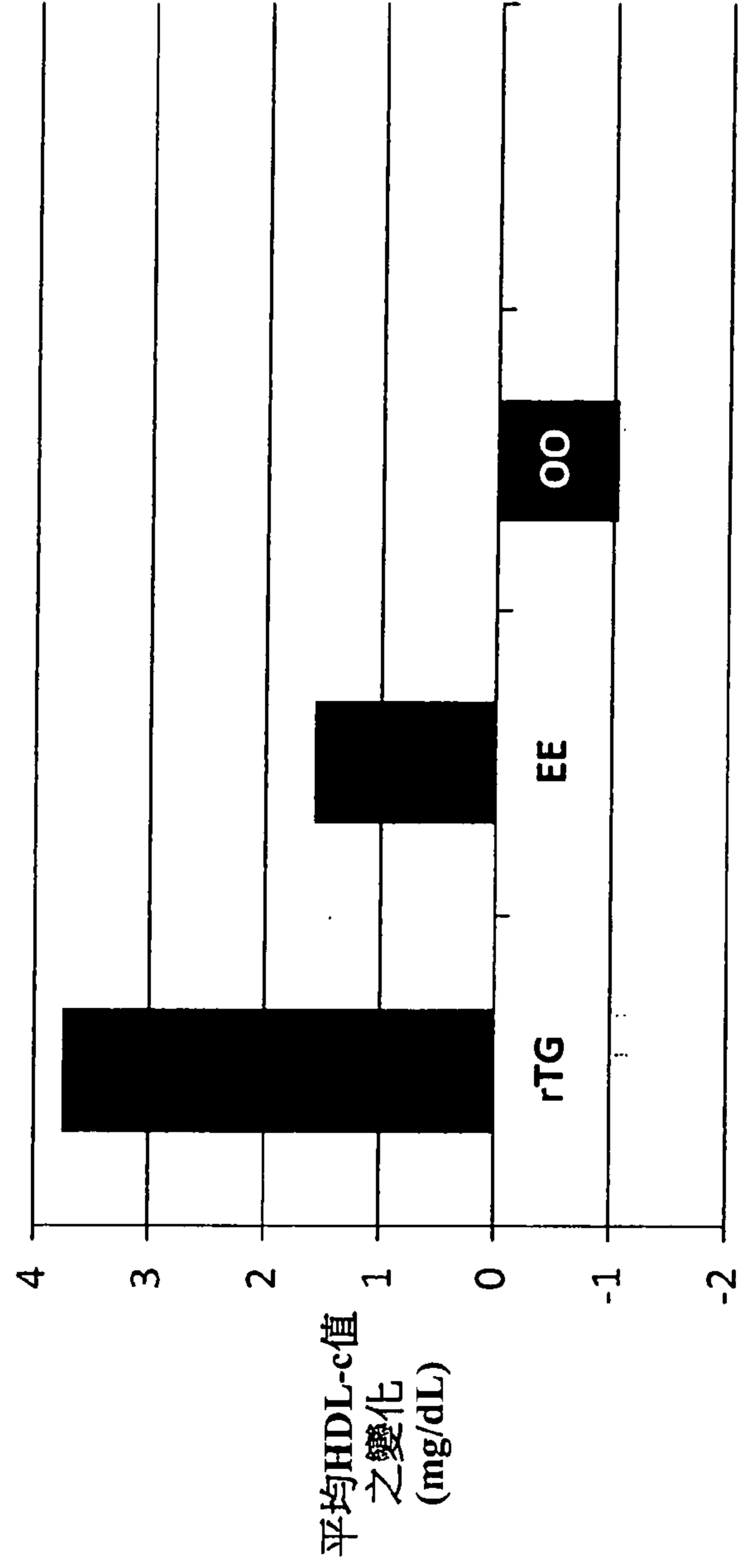


圖 19

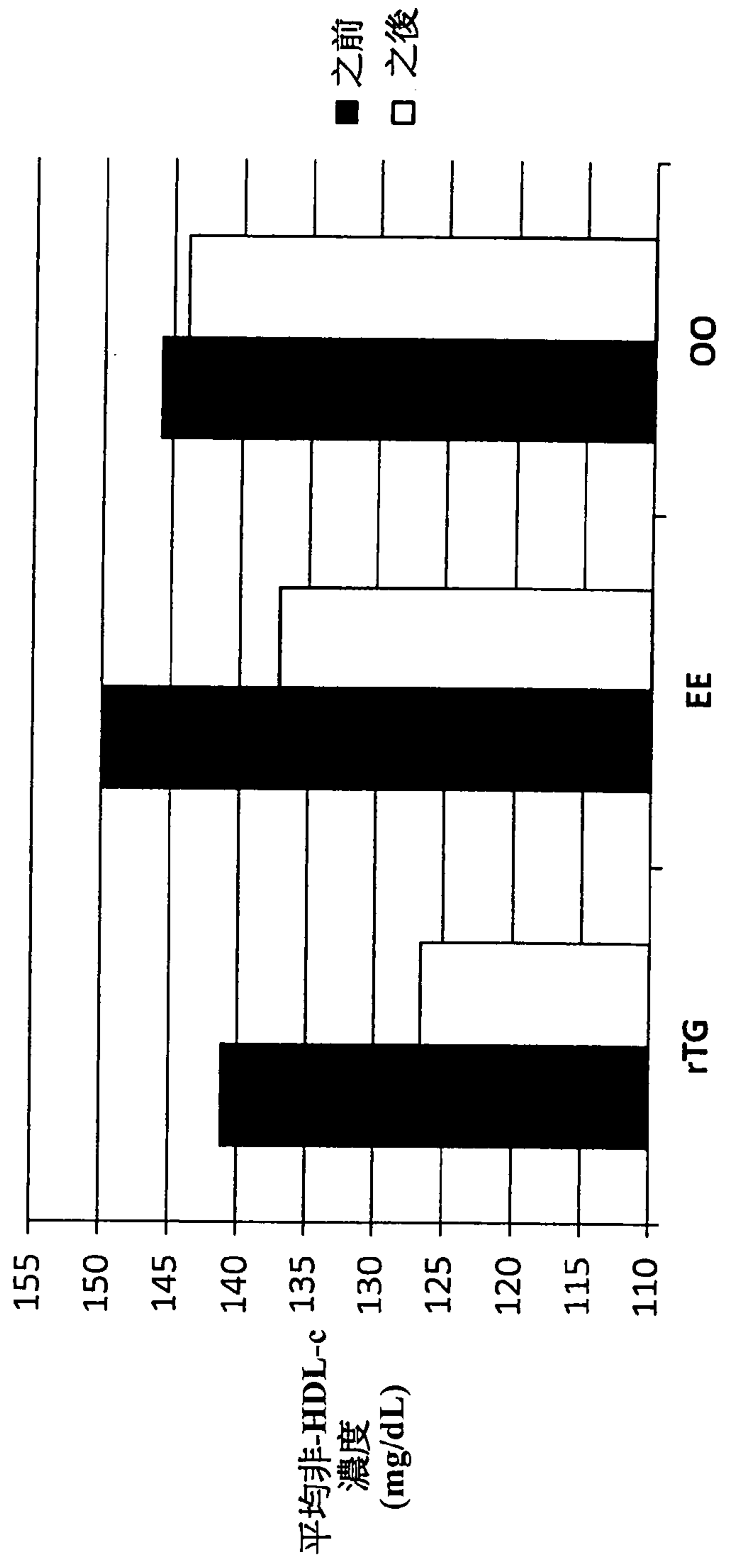


圖 20

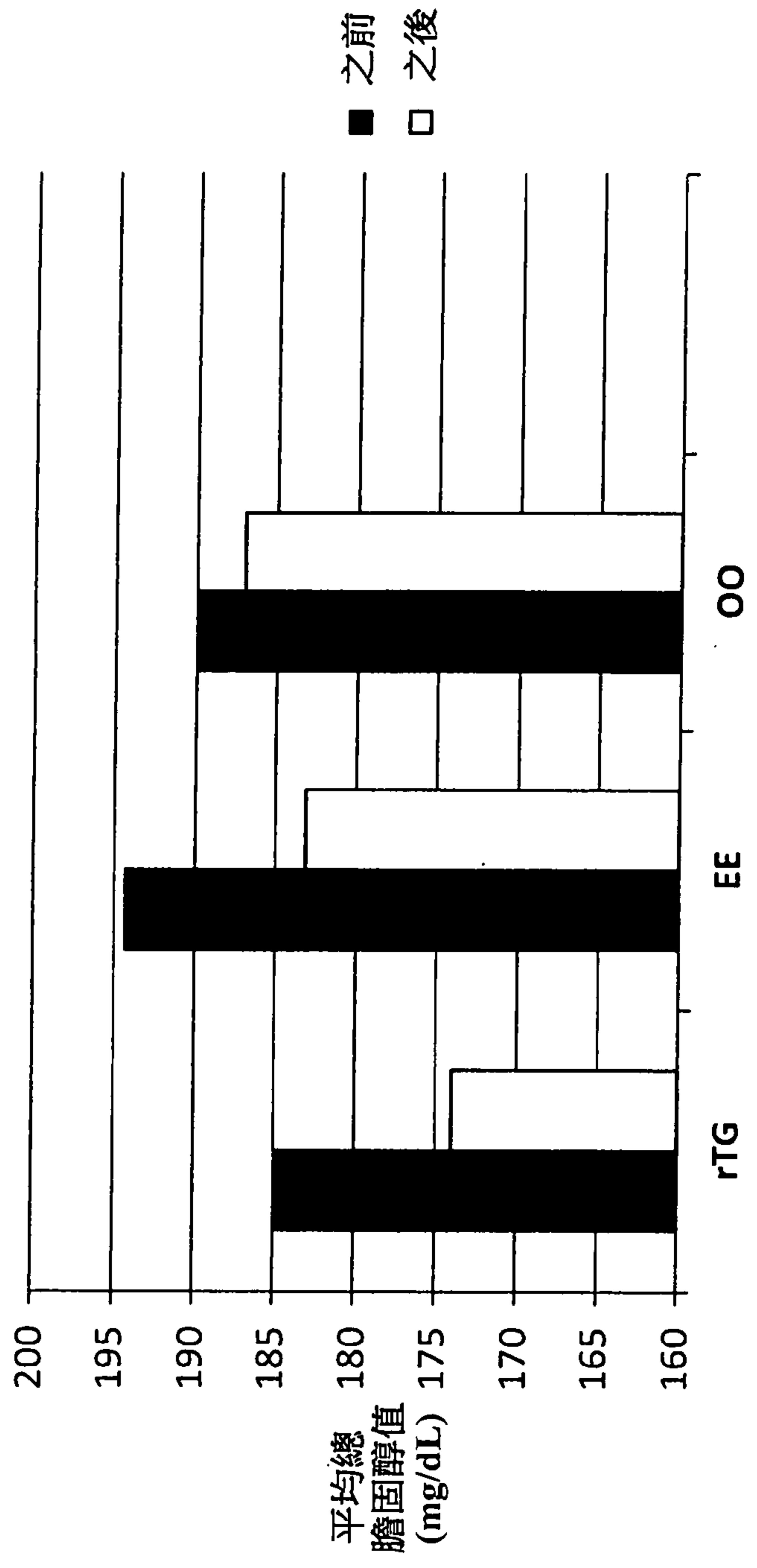


圖 21

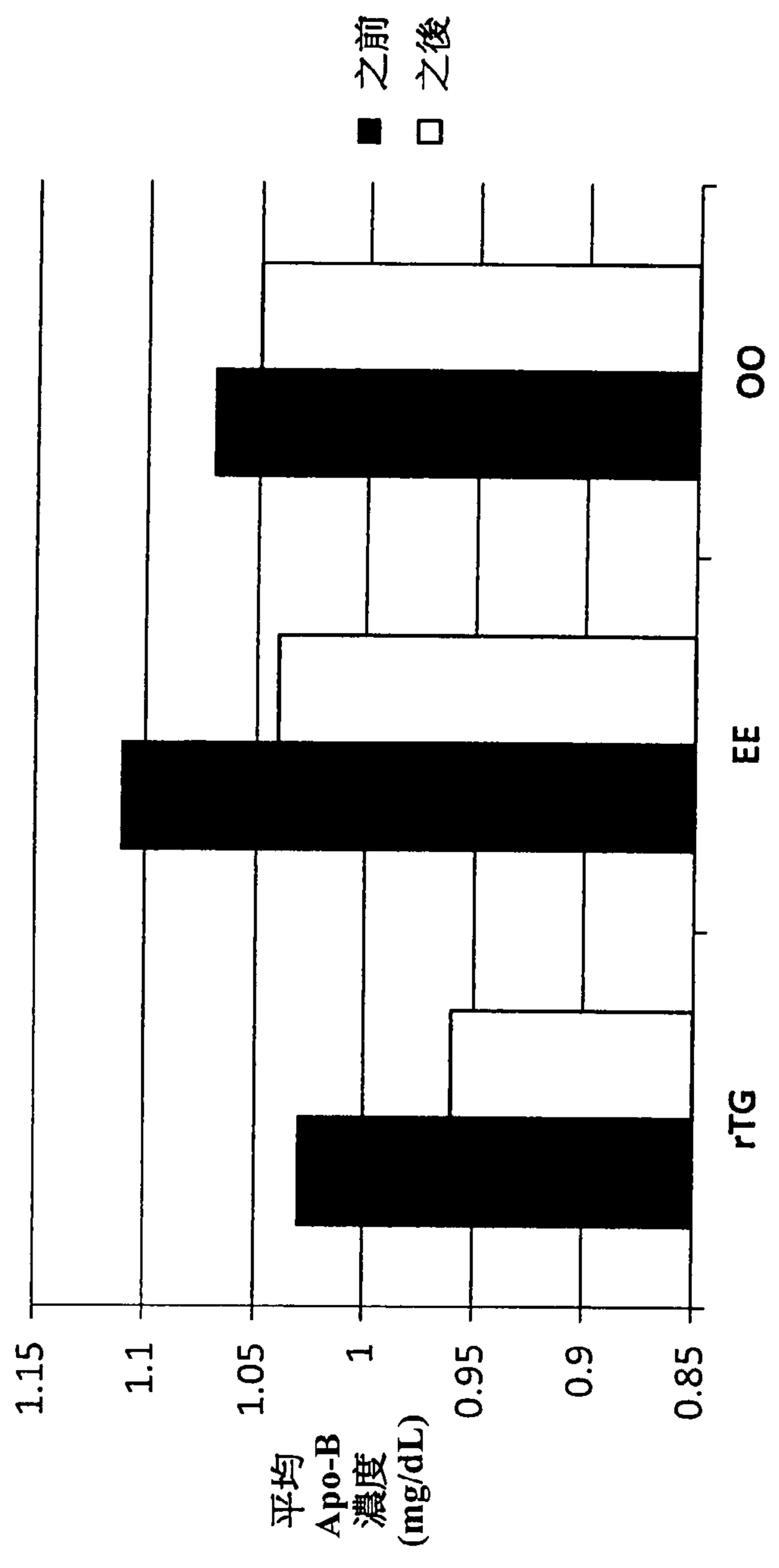


圖 22

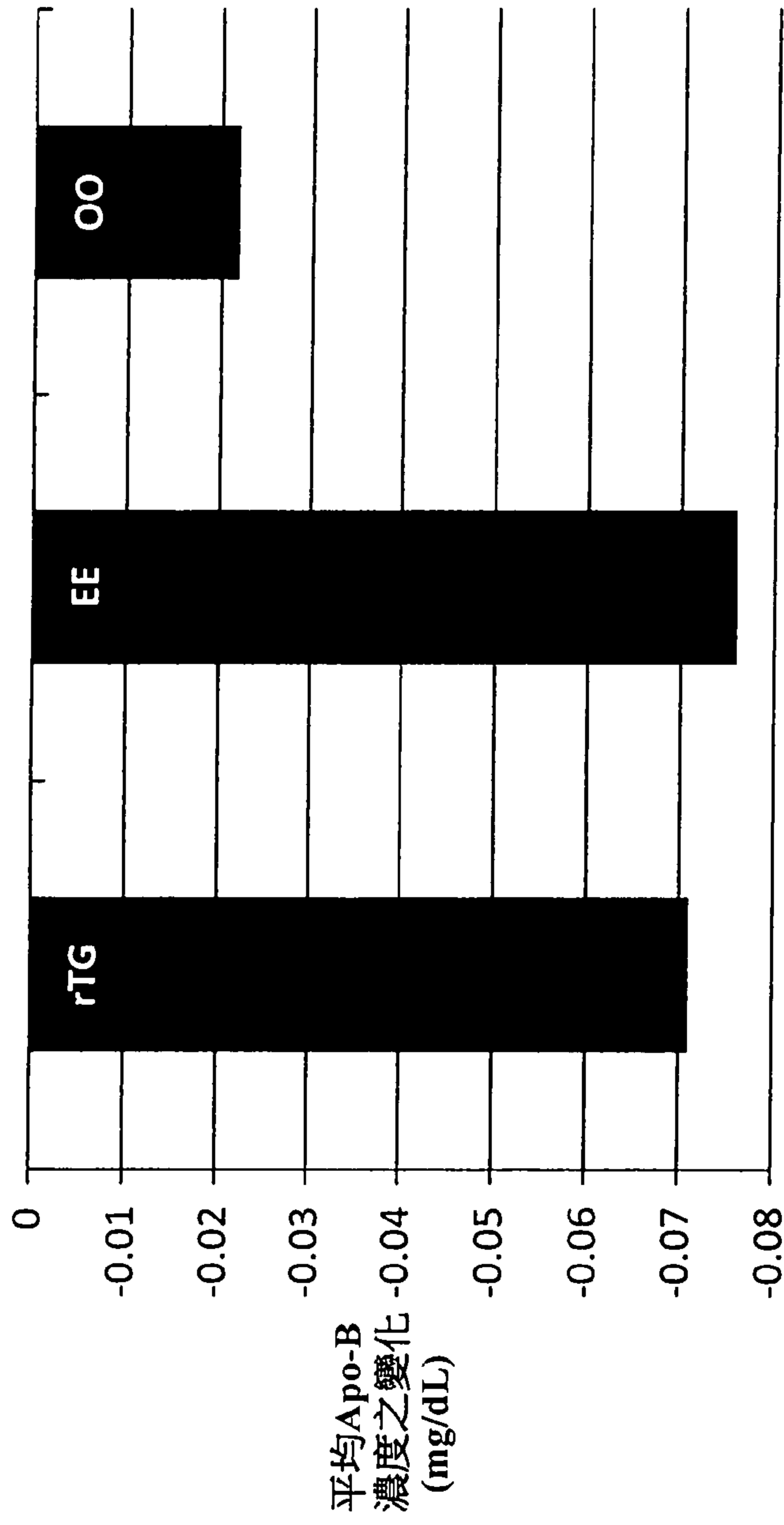


圖 23

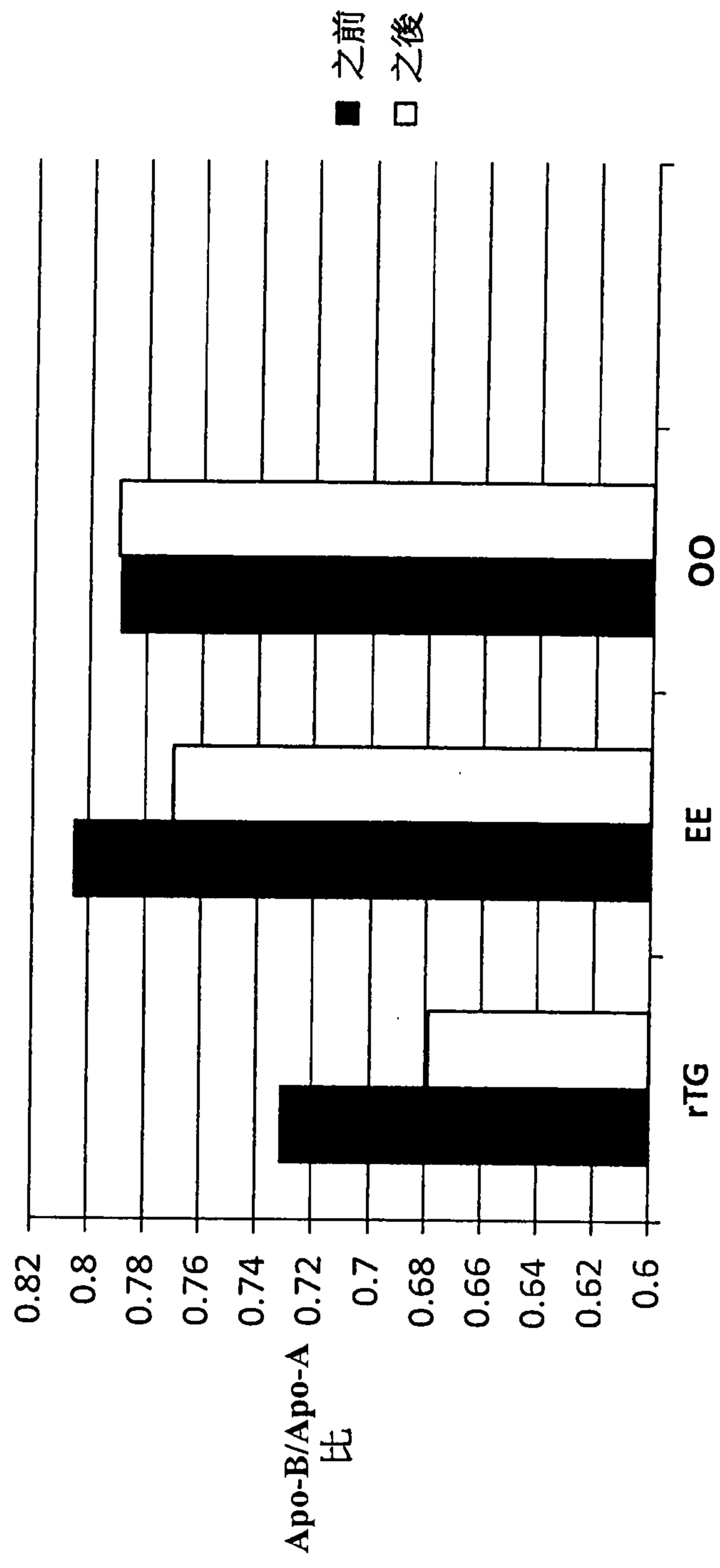


圖 24

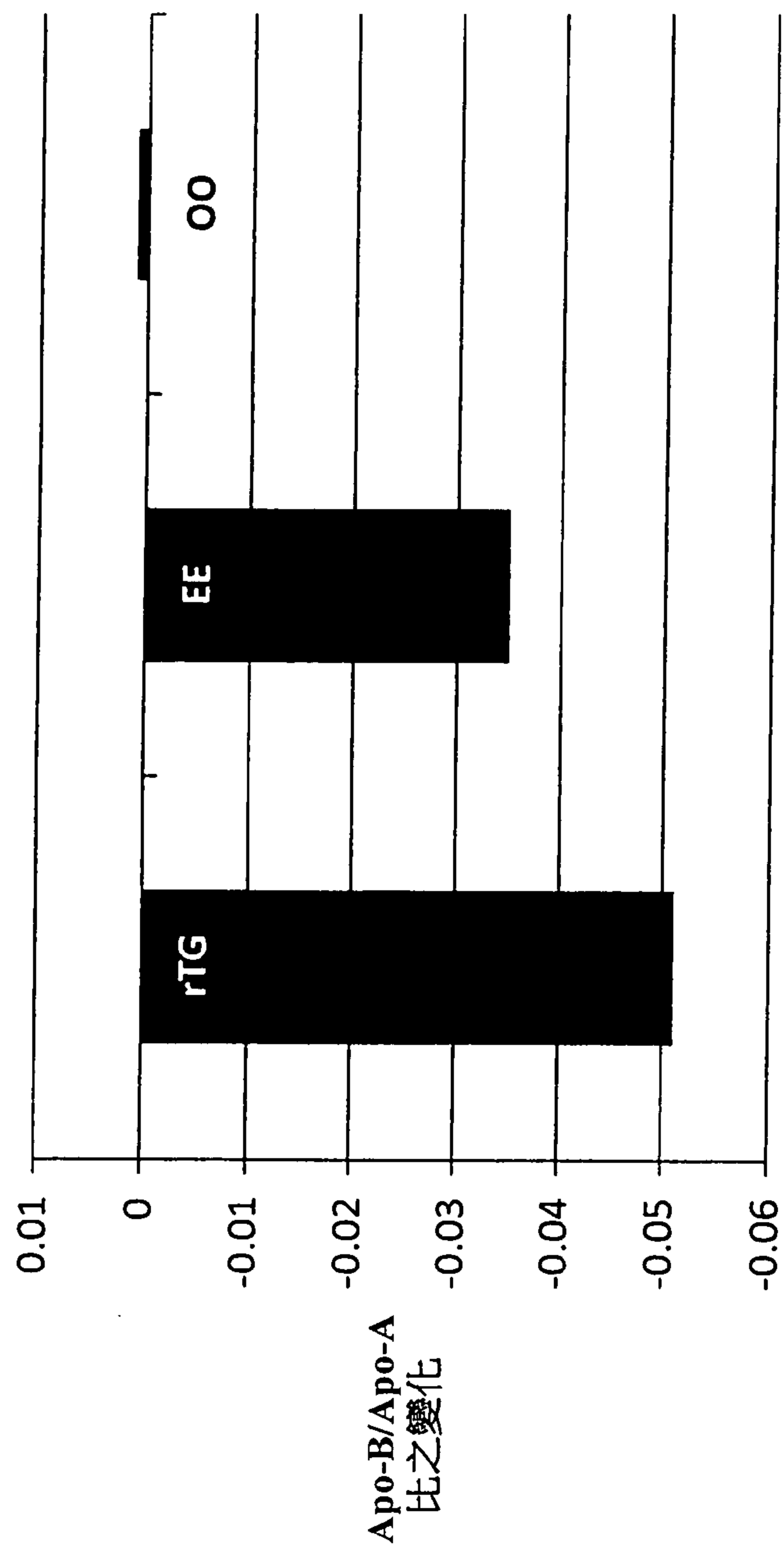


圖 25

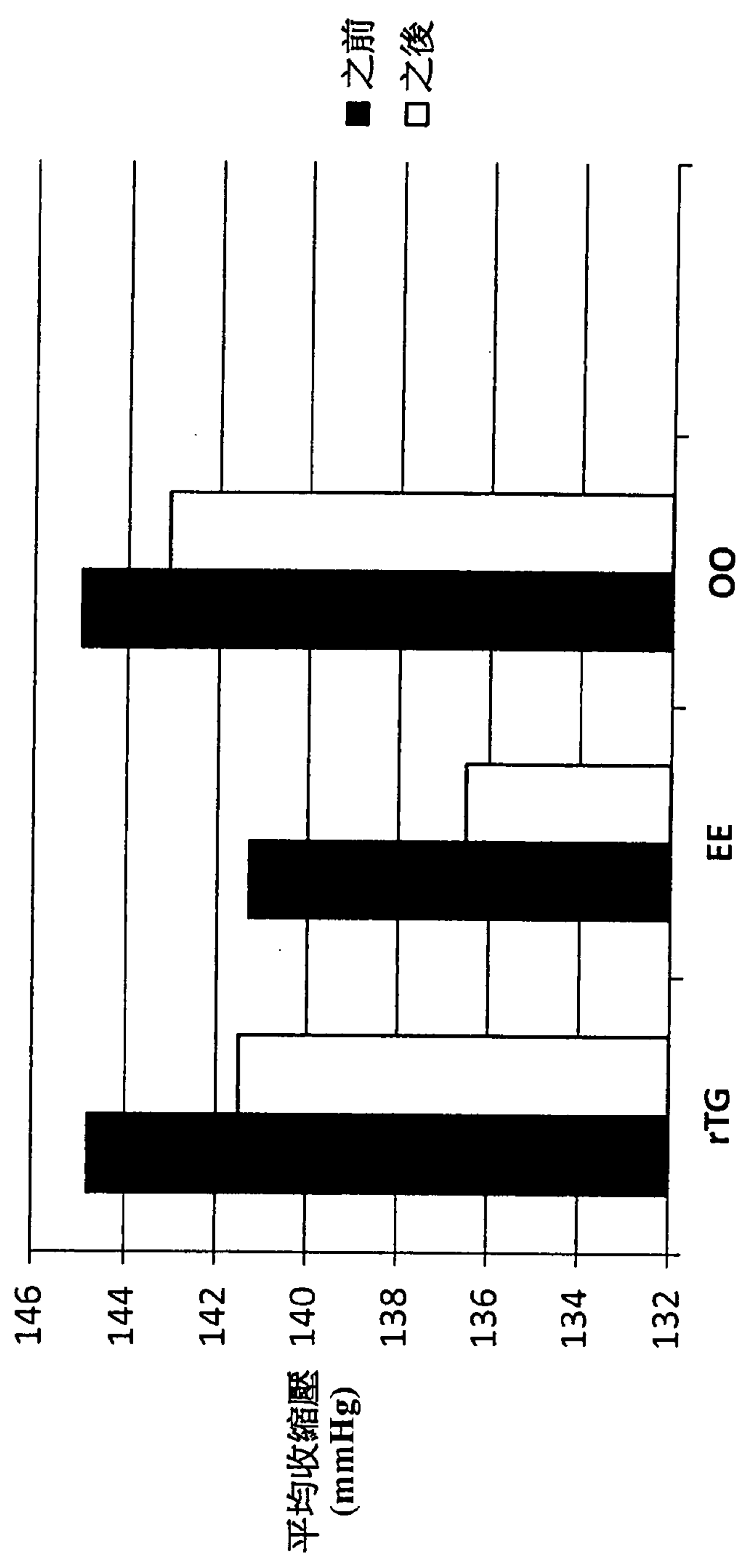


圖 26

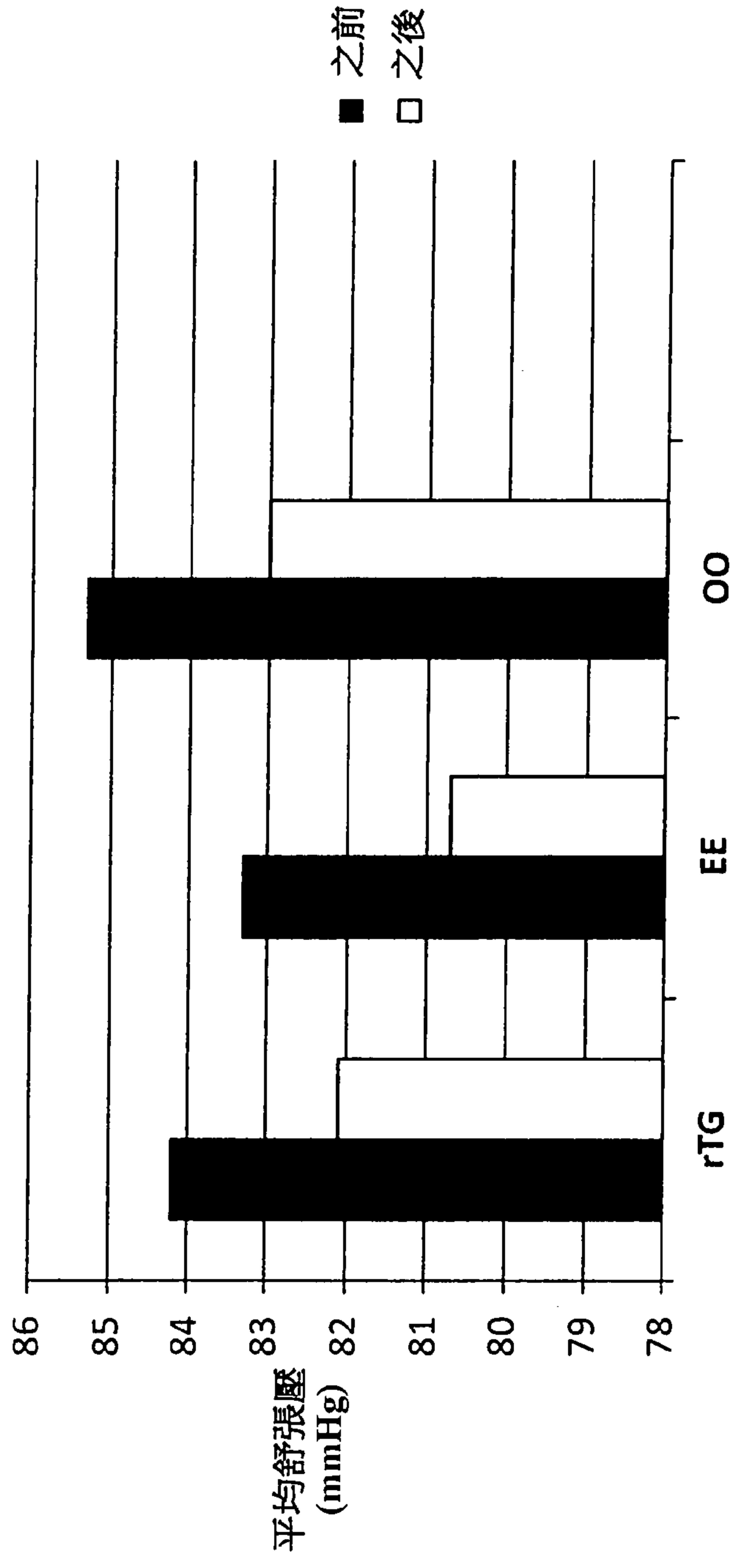


圖 27

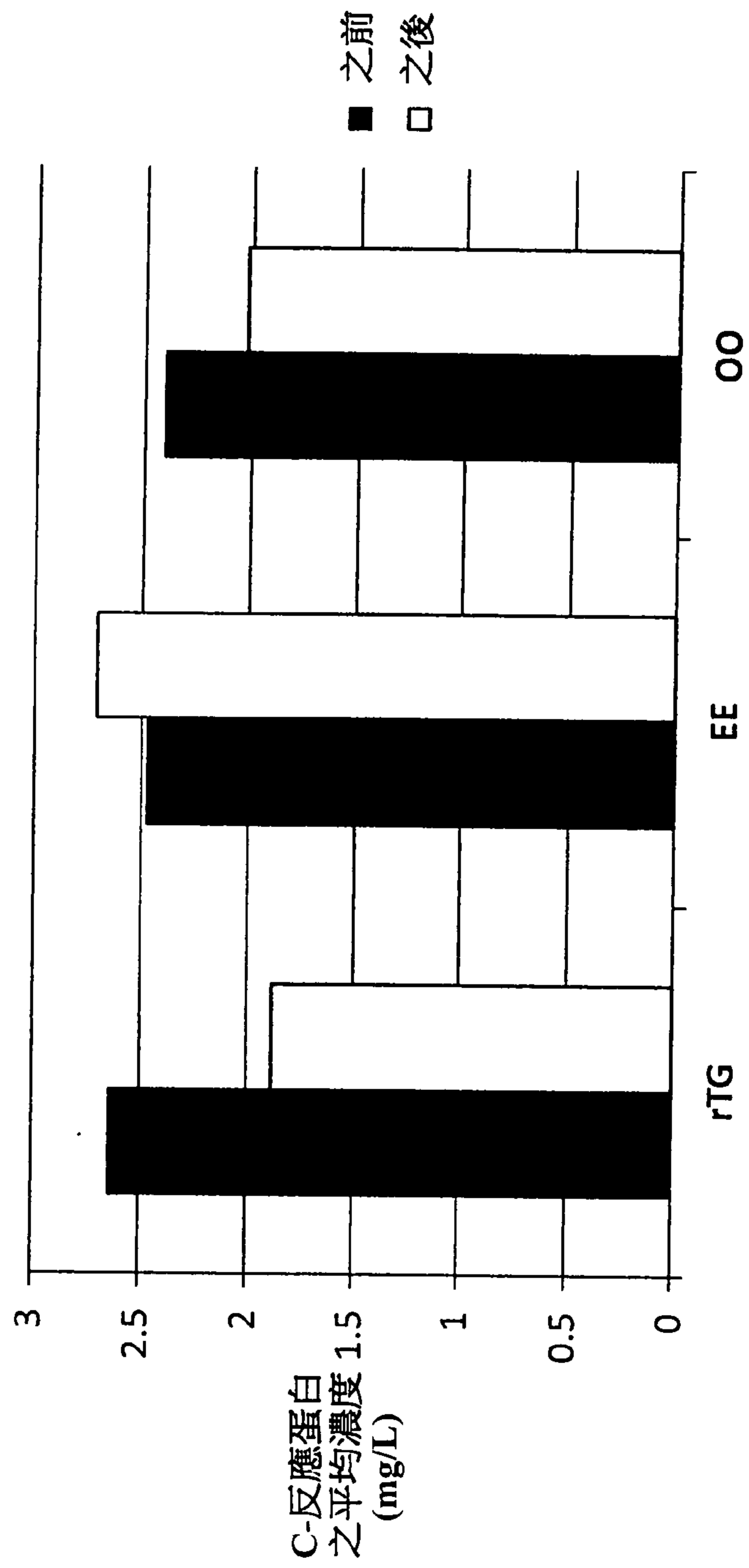


圖 28

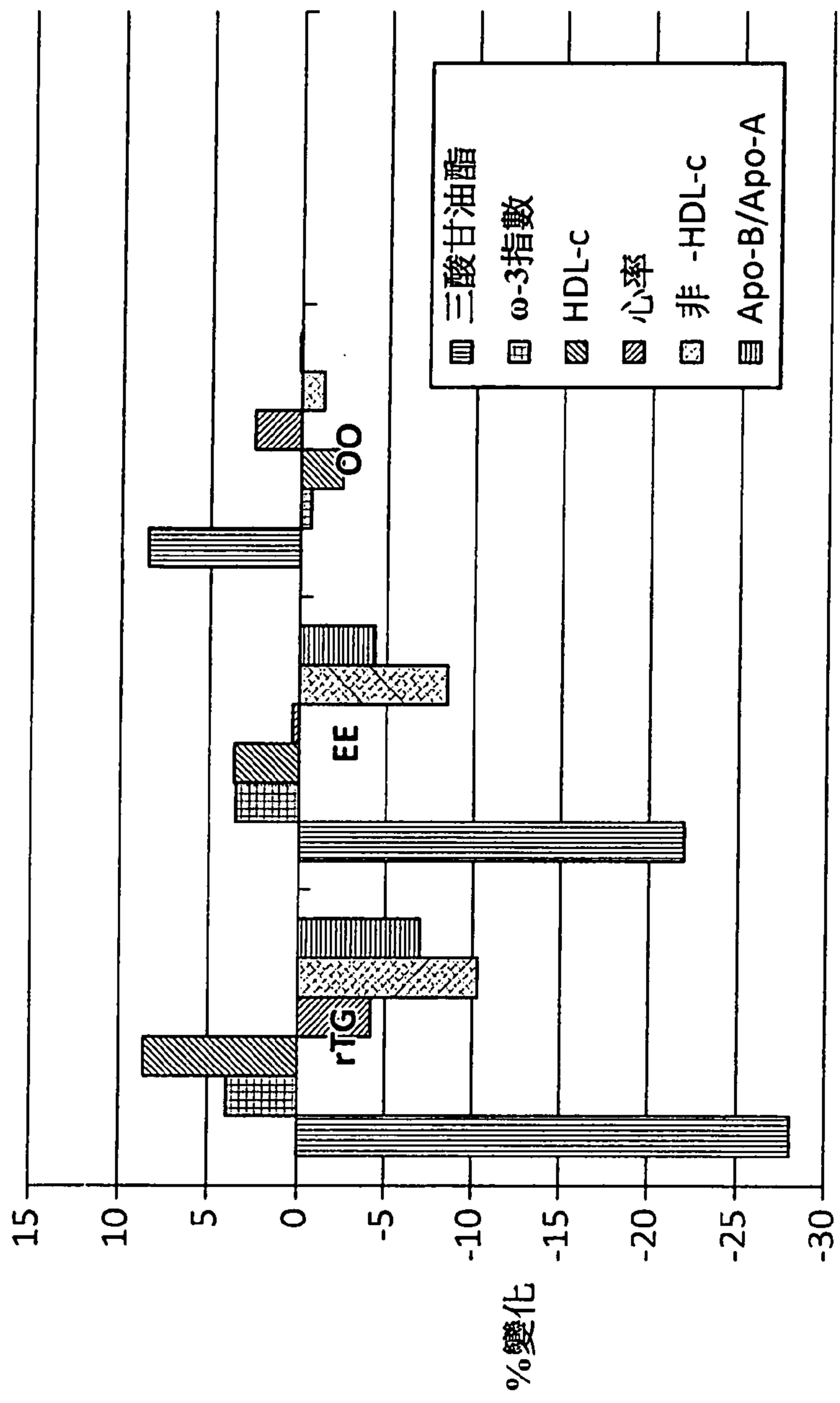


圖 29

圖 30

