

(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2017-526623

(P2017-526623A)

(43) 公表日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 229/26 (2006.01)	C O 7 C 229/26 C S P	4 B O 1 8
A61K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 B O 3 5
A61K 31/201 (2006.01)	A 6 1 K 31/201	4 C O 7 6
A61K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 C 2 O 6
A61K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

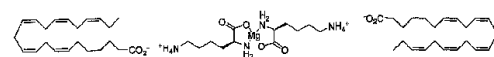
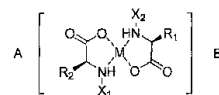
(21) 出願番号	特願2016-573816 (P2016-573816)	(71) 出願人	513177772
(86) (22) 出願日	平成27年6月12日 (2015. 6. 12)		テティス・ファーマシューティカルズ・エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月16日 (2017. 2. 16)		アメリカ合衆国・コネチカット・0689
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/035686		0・サウスポート・オールド・ポスト・ロード・167
(87) 国際公開番号	W02015/195491	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成27年12月23日 (2015. 12. 23)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	62/013, 904	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成26年6月18日 (2014. 6. 18)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101373
(31) 優先権主張番号	62/058, 491		弁理士 竹内 茂雄
(32) 優先日	平成26年10月1日 (2014. 10. 1)	(74) 代理人	100118902
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 修
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 活性物質のミネラル・アミノ酸錯体

(57) 【要約】

本発明は、式 I の化合物、ならびに関連の組成物および方法を提供する。式 I において、 R_1 および R_2 は、それぞれ、少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する、炭素原子 1 ~ 20 個の分枝または非分枝炭素鎖を表わし； R_1 と R_2 は、同一であるかまたは異なり； X_1 および X_2 は、独立して H および -CO-Z から選択され、ここで Z は 1 ~ 5 個のアミノ酸またはその医薬的に許容できる塩を含むペプチド部分であり； X_1 と X_2 は、同一であるかまたは異なり；M は、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される 2 価金属カチオンであり；A および B は、それぞれ、少なくとも 1 つの酸性官能基を有する分子であり、A または B のいずれかは、両方ではないが、存在しなくてもよく、A および B が両方とも存在する場合、A と B は同一でも異なってもよい。特定の態様では、「A」および「B」のうち少なくとも一方または両方が脂肪酸である。本願の代表例は、式の後に示す化合物、マグネシウム リジネート ビス ドコサペンタエン酸である；本願の錯体は医薬組成物または食品添加物とし

(I)

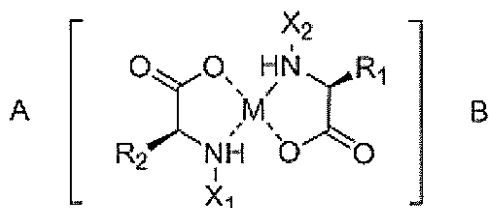


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

10

式中：

R_1 および R_2 は、それぞれ、少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する、炭素原子 1 ~ 20 個の分枝または非分枝炭素鎖を表わし；

R_1 と R_2 は、同一であるかまたは異なり；

X_1 および X_2 は、独立して H および $-CO-Z$ から選択され、ここで Z は 1 ~ 5 個のアミノ酸またはその医薬的に許容できる塩を含むペプチド部分であり；

X_1 と X_2 は、同一であるかまたは異なり；

M は、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される 2 価金属カチオンであり； 20

A および B は、それぞれ、少なくとも 1 つの酸性官能基を有する分子であり；

A または B のいずれかは、両方ではないが、存在しなくてもよく；そして

A および B が両方とも存在する場合、A と B は同一でも異なってもよい、の化合物、またはその鏡像異性体、多型、溶媒和物、もしくは水和物。

【請求項 2】

R_1 および R_2 の塩基性官能基が、第 1 級アミン、第 2 級アミン、第 3 級アミン、およびグアニジンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 および R_2 が、独立して $(CH_2)_3 - Y_1$ および $(CH_2)_4 - Y_2$ から選択され、ここで Y_1 および Y_2 はそれぞれ同一でも異なってもよい塩基性官能基である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。 30

【請求項 4】

X_1 および X_2 がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R_1 および R_2 がそれぞれ $(CH_2)_3 - Y_1$ であり、 Y_1 は $NHC(NH_2^+)NH_2$ である、請求項 3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_1 および R_2 がそれぞれ $(CH_2)_4 - Y_2$ であり、 Y_2 は NH_3^+ である、請求項 3 または 4 に記載の化合物。 40

【請求項 7】

R_1 が $(CH_2)_3 - Y_1$ であり、 Y_1 は $NHC(NH_2^+)NH_2$ であり、 R_2 が $(CH_2)_4 - Y_2$ であり、 Y_2 は NH_3^+ である、請求項 3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 が $(CH_2)_4 - Y_2$ であり、 Y_2 は NH_3^+ であり、 R_2 が $(CH_2)_3 - Y_1$ であり、 Y_1 は $NHC(NH_2^+)NH_2$ である、請求項 3 または 4 に記載の化合物。

【請求項 9】

A もしくは B または両方が脂肪酸である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

。

【請求項 10】

50

請求項 9 に記載の 2 種類以上の異なる化合物の混合物を含む組成物。

【請求項 1 1】

A および B がそれぞれ脂肪酸である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の 2 種類以上の異なる化合物の混合物を含む組成物。

【請求項 1 3】

A または B が脂肪酸であり、残りは非脂肪酸分子である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の 2 種類以上の異なる化合物の混合物を含む組成物。

10

【請求項 1 5】

非脂肪酸分子が、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、メタンスルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン、リボ酸、ガバペンチン、プレガバリン、インドメタシン、スリダク、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカムから選択される、請求項 1 3 または 1 4 に記載の化合物または組成物。

【請求項 1 6】

非脂肪酸分子がガバペンチンである、請求項 1 5 に記載の化合物または組成物。

【請求項 1 7】

非脂肪酸分子が NSAID である、請求項 1 5 に記載の化合物または組成物。

20

【請求項 1 8】

それぞれの脂肪酸が、独立して、炭素原子約 8 個 ~ 約 20 個を有する天然、非天然、分枝、または非分枝の 1 価、2 価または多価不飽和脂肪酸から選択される、請求項 9 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物。

【請求項 1 9】

それぞれの脂肪酸が、独立して - 3 脂肪酸、 - 6 脂肪酸、 - 7 脂肪酸、および - 9 脂肪酸から選択される、請求項 1 8 に記載の化合物または組成物。

【請求項 2 0】

A および B が、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、 - リノレン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコセン酸、エイコサトリエン酸 (ETE)、全シス - 5, 8, 11 - エイコサトリエン酸、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、リノール酸、 - リノレン酸 (GLA)、カレンド酸、エイコサジエン酸、ジホモ - - リノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸、アドレン酸、ドコサジエン酸、ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸)、テトラコサペンタエン酸, 24:5 (n-6)、テトラコサテトラエン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸から選択される、請求項 1 9 に記載の化合物または組成物。

30

【請求項 2 1】

多価不飽和脂肪酸が、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、 - リノレン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコサトリエン酸 (ETE)、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸から成る群より選択される - 3 脂肪酸である、請求項 2 0 に記載の化合物または組成物。

40

【請求項 2 2】

- 3 脂肪酸が、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物または組成物。

50

【請求項 23】

多価不飽和脂肪酸が、リノール酸、 γ -リノレン酸 (GLA)、エイコサジエン酸、ジホモ- γ -リノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸、ドコサジエン酸、アドレン酸、ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸)、テトラコサテトラエン酸、およびテトラコサペンタエン酸、 $24:5(n-6)$ から成る群より選択される $n-6$ 脂肪酸である、請求項 20 に記載の化合物または組成物。

【請求項 24】

多価不飽和脂肪酸が、ミード酸、 $20:3(n-9)$ 、全シス- $5, 8, 11$ -エイコサトリエン酸、オレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される $n-9$ 脂肪酸である、請求項 20 に記載の化合物または組成物。

10

【請求項 25】

混合物が、少なくとも 3 種類、少なくとも 4 種類、少なくとも 5 種類、少なくとも 6 種類、少なくとも 7 種類、または少なくとも 8 種類の異なる化合物を含むか；あるいは混合物が、 $2 \sim 4$ 、 $2 \sim 8$ 、 $2 \sim 12$ 、 $2 \sim 15$ 、または $2 \sim 20$ 種類の異なる化合物を含む、請求項 10、12、14、または 15～24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

脂肪酸が、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される $n-3$ 脂肪酸である (GABA + FA)、請求項 16 に記載の化合物または組成物。

【請求項 27】

脂肪酸が、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される $n-3$ 脂肪酸である (NSAID + FA)、請求項 17 に記載の化合物または組成物。

20

【請求項 28】

A および B がそれぞれ非脂肪酸分子である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

請求項 28 に記載の 2 種類以上の異なる化合物の混合物を含む組成物。

【請求項 30】

A および B が、それぞれ独立して非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、メタンスルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン、リボ酸、ガバペンチン、プレガバリン、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカムから選択される、請求項 28 または 29 に記載の化合物または組成物。

30

【請求項 31】

A および B がそれぞれガバペンチンである、請求項 30 に記載の化合物または組成物。

【請求項 32】

A および B がそれぞれ NSAID である、請求項 30 に記載の化合物または組成物。

【請求項 33】

請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を含むかまたはそれから成る剤形であって、好ましくは散剤、錠剤、カプセル剤、カプレット、または水性液剤から選択される、前記剤形。

40

【請求項 34】

請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を含み、医薬的に許容できる担体を含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 35】

1 種類以上の追加の活性医薬 (API) をさらに含む、請求項 34 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

1 種類以上の追加の API が、抗高脂血症薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、および抗炎

50

症薬、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される、請求項 35 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

1 種類以上の追加の API が、HMG CoA 酵素阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、およびコレステロールエステラーゼ輸送タンパク質 (CEPT) 阻害薬、ならびにそれらの組合せから選択される抗高脂血症薬である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

抗高脂血症薬がスタチンである、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

スタチンが、アトルバスタチン、リスボスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、およびそれらの医薬的に許容できる塩またはプロドラッグから成る群より選択される、請求項 38 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 40】

請求項 9 ~ 12 および 18 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を含み、ヒトまたは非ヒト動物への投与に適した担体を含んでもよい、食品添加物または栄養補助食品。

【請求項 41】

1 種類以上の追加の生物学的活性物質をさらに含む、請求項 40 に記載の食品添加物または栄養補助食品。

【請求項 42】

1 種類以上の追加の生物学的活性物質が、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、炭水化物、抗酸化剤、フラボノイド、カロテノイド、植物ステロール、ハーブ、酵素、植物のエキスマたは濃縮物、および植物性化合物、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される、請求項 41 に記載の組成物。

20

【請求項 43】

1 種類以上の追加の生物学的活性物質が、ビタミン A、ビタミン B1、ビタミン B12、ビタミン B6、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K、カルシウム、カルニチン、クロム、コンドロイチン、コエンザイム Q10 (ユビキノン)、フォレート、グルコサミン、メタフォルイン、リボフラビン、ビオチン、ヨウ素、鉄、マグネシウム、セレン、チアミン、および亜鉛、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される、請求項 42 に記載の組成物。

30

【請求項 44】

請求項 9 ~ 12 および 18 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を含む単位剤形。

【請求項 45】

単位剤形が、約 0.05 g ~ 1.2 g の総脂肪酸を含む、請求項 44 に記載の固体単位剤形。

【請求項 46】

イオン形態の遊離脂肪酸または 2 種類以上の異なる遊離脂肪酸の混合物を対象に送達するための、請求項 9 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物の使用。

40

【請求項 47】

イオン形態の遊離脂肪酸または遊離脂肪酸混合物、ならびにマグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される少なくとも 1 種類の 2 価金属カチオンを対象に送達するための、請求項 9 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物の使用。

【請求項 48】

多価不飽和脂肪酸による処置に応答性の疾患または障害を処置するための、請求項 9 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物の使用。

【請求項 49】

化合物または組成物の脂肪酸成分の少なくとも 50 重量%、少なくとも 60 重量%、少

50

なくとも70重量%、または少なくとも90重量%が、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、およびドコサペンタエン酸(DPA)から独立して選択される1種類以上の-3脂肪酸から成る、請求項48に記載の使用。

【請求項50】

疾患または障害が、代謝性疾患または障害、心血管疾患または障害、血液学的障害、癌、炎症性疾患または障害、および神経学的疾患または障害から選択される、請求項48または49に記載の使用。

【請求項51】

代謝性疾患または障害が、2型糖尿病または糖尿病前症を含めた糖尿病やインスリン抵抗性に現われる異常なグルコース代謝；高トリグリセリド血症、すなわちトリグリセリド増加、混合型異脂肪血症、高コレステロール血症、脂肪肝として現われる異常な脂質代謝；ならびに肥満症に現われる複合型の異常なグルコース代謝および脂質代謝；あるいは高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、および混合型異脂肪血症から選択される異脂肪血症性障害である、請求項50に記載の使用。

10

【請求項52】

代謝性疾患または障害が、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、糖尿病前症、脂肪肝疾患、または肥満症である、請求項50に記載の使用。

【請求項53】

心血管疾患または障害が、心房細動、心筋梗塞、またはうっ血性心不全である、請求項50に記載の使用。

20

【請求項54】

血液学的障害が、鎌状赤血球病である、請求項50に記載の使用。

【請求項55】

炎症性疾患または障害が、関節炎、炎症性腸疾患、または乾癬である、請求項50に記載の使用。

【請求項56】

炎症性疾患または障害が、眼の炎症性障害またはドライアイ症候群である、請求項50に記載の使用。

【請求項57】

神経学的疾患または障害が、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害(ADHD)またはうつ病から選択される精神障害である、請求項50に記載の使用。

30

【請求項58】

神経学的疾患または障害が、外傷性脳損傷、脊髄損傷、虚血性発作、または振盪症から選択される神経外傷性損傷である、請求項50に記載の使用。

【請求項59】

侵害受容性疼痛を処置するための、請求項26に記載の化合物または組成物の使用。

【請求項60】

神経障害性疼痛を処置するための、請求項27に記載の化合物または組成物の使用。

【請求項61】

てんかんまたはてんかん症候群を処置するための、請求項31に記載の化合物または組成物の使用。

40

【請求項62】

食事不足もしくは栄養障害に対処するための、または対象の全般的健康状態を維持、増進、もしくは改善する方法における、請求項9~12および18~25のいずれか1項に記載の化合物または組成物、請求項40~43のいずれか1項に記載の食品添加物または栄養補助食品、あるいは請求項44または45に記載の単位剤形の使用。

【請求項63】

組成物が、50mg~6gのEPA、DHA、DPA、または総脂肪酸、好ましくは総多価不飽和脂肪酸を含む、請求項62に記載の使用。

50

【請求項 6 4】

脂肪酸が、 - 3、 - 6、 - 7、もしくは - 9 脂肪酸、またはこれらの 2 種類以上の混合物である、請求項 6 2 に記載の使用。

【請求項 6 5】

方法が、出生前健康状態を改善するためのものであり、組成物が、50 mg ~ 6 g の D H A または総 - 3 脂肪酸を含み、ビタミン B 群、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン A、ビタミン D、鉄、亜鉛、カルシウム、ヨウ素、メタフォルイン、メチルスルホニルメタン（ジメチルスルホンおよびメチルスルホンとしても知られる）、N - アセチル - L - システイン、緑茶エキス（*Camellia sinensis*）、およびブドウ種子エキス（*Vitis vinifera*）のうち 1 種類以上をさらに含んでもよい、請求項 6 2 に記載の使用。

10

【請求項 6 6】

ビタミン B 群が、チアミン（ビタミン B 1）、リボフラビン（ビタミン B 2）、ナイアシン（ビタミン B 3）、パントテン酸（ビタミン B 5）、ビオチン（ビタミン B 7）、および葉酸（ビタミン B 9）、またはこれらの組合せから選択される、請求項 6 5 に記載の使用。

【請求項 6 7】

方法が、心臓の健康状態を改善するためのものであり、組成物が、50 mg ~ 6 g の E P A または総 - 3 脂肪酸を含み、コエンザイム Q 10、L - カルニチン、抗酸化剤、植物ステロール、およびフラボノイドのうち 1 種類以上をさらに含んでもよい、請求項 6 2 に記載の使用。

20

【請求項 6 8】

方法が、関節の健康状態を改善するためのものであり、組成物が、50 mg ~ 6 g の E P A または総 - 3 脂肪酸を含み、コンドロイチン、硫酸グルコサミン、カルシウム、ビタミン D 3、ショウガエキス、ウコン、クルクミン、コラーゲン、および非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D）のうち 1 種類以上をさらに含んでもよい、請求項 6 2 に記載の使用。

【請求項 6 9】

方法が、眼の健康状態を改善するためのものであり、組成物が、50 mg ~ 6 g の D H A または総 - 3 脂肪酸を含み、ビタミン A、ビタミン C、ビタミン E、カルシウム、亜鉛、銅、セレン、カロテノイド、フラボノイド、および葉酸のうち 1 種類以上をさらに含んでもよい、請求項 6 2 に記載の使用。

30

【請求項 7 0】

方法が、認知健康状態を改善するためのものであり、組成物が、50 mg ~ 6 g の E P A または総 - 3 脂肪酸を含む、請求項 6 2 に記載の使用。

【請求項 7 1】

請求項 1 2 に記載の組成物の作製方法であって、アミノ酸と 2 価金属カチオンとのミネラル・アミノ酸錯体を形成し、続いてその錯体を遊離脂肪酸の混合物と反応させることを含む、前記方法。

【請求項 7 2】

ミネラル・アミノ酸錯体が、マグネシウム ジ - アルギネート、カルシウム ジ - アルギネート、亜鉛 ジ - アルギネート、マグネシウム ジ - リジネート、カルシウム ジ - リジネート、および亜鉛 ジ - リジネートから選択される、請求項 7 1 に記載の方法。

40

【請求項 7 3】

ミネラル・アミノ酸錯体が、マグネシウム ジ - リジネートである、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

遊離脂肪酸の混合物が、 - 3、 - 6、 - 7、もしくは - 9 脂肪酸、またはこれらの 2 種類以上の組合せから成る、請求項 7 1 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

遊離脂肪酸の混合物が、エイコサペンタエン酸（E P A）、ドコサヘキサエン酸（D H

50

A)、およびドコサペンタエン酸(DPA)、ヘキサデカトリエン酸(HTA)、-リノレン酸(ALA)、ステアリドン酸(SDA)、エイコサトリエン酸(ETE)、エイコサテトラエン酸(ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸(HPA)、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、LA、GLA、カレンド酸、エイコサジエン酸、DGLA、アラキドン酸、ドコサジエン酸、アドレン酸、オスボンド酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサペンタエン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される2種類以上、3種類以上、4種類以上、5種類以上、または6種類以上の脂肪酸を含む、請求項71~74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

EPAおよびDHAが、遊離脂肪酸の混合物中に存在し、遊離脂肪酸の混合物にも組成物にも互いにほぼ同じ比率で存在する、請求項71~75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

EPAおよびDHAが、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%と一緒に構成する、請求項76に記載の方法。

【請求項78】

請求項71~77のいずれか1項に記載の方法により形成される組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引照

[01] 本出願は、米国仮出願第62/013,904号、2014年6月18日出願、表題“Compositions and Methods Relating To Fatty Acid Derivatives of Metallic Amino-Acid Complexes (金属アミノ酸錯体の脂肪酸誘導体に関する組成物および方法) ”、および米国仮出願第62/058,491号、2014年10月1日出願、表題“Mineral Amino-Acid Complexes of Therapeutic Agents (療法薬の金属アミノ酸錯体)”に基づく優先権を主張し、それらの内容を全体として本明細書に援用する。

【0002】

発明の分野

[02] 本発明は、薬物送達分野、特に活性物質を対象に送達するための、活性物質の塩類を含むミネラル・アミノ酸および関連組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

[03] ミネラルを生体組織へ送達するためのアミノ酸キレートが、US4,863,898およびUS4,599,152(Albion)に記載されている。これに関してアミノ酸キレートは、ポリペプチド、ジペプチドまたは天然アミノ酸を2価以上の原子価をもつ金属イオンと反応させて、金属イオンの陽電荷がアミノ酸のカルボキシレート基または遊離アミノ基により得られる電子によって中和された環構造体を形成することから生じる生成物を表わす。US4,863,898により記載されるように、2価金属イオンの陽電荷の中和によるキレート形成は、イオン結合、共有結合または配位共有結合の形成によって可能である。US4,863,898には、それは、特定の組織を標的とした金属キレートを提供することにより、生体組織全般における金属含量を高める作用をもつ先行技術の金属キレートを上回る利点をもたらすと述べられている。記載されているものにはマンガン、カルシウム、鉄、マグネシウム、銅および亜鉛のアミノ酸キレートがある。

【0004】

[04] -3系列の多価不飽和脂肪酸(「-3脂肪酸」)は広域スペクトルの生物活性を示し、これはそれらが代謝障害、心血管合併症、炎症性疾患、中枢神経系障害、および眼科合併症を含めた広範な疾患および障害の処置に有用である可能性を示唆する。ヒトの生理に関与する3つの主要なタイプの-3脂肪酸がある：-リノレン酸(ALA；

10

20

30

40

50

植物油中にみられる)、エイコサペンタエン酸(EPA)、およびドコサヘキサエン酸(DHA)(両方とも一般にマリンオイル(marine oil)中にみられる)。海藻および植物プランクトンも - 3 脂肪酸の供給源である。 - 3 ALA脂肪酸を含有する一般的な植物油の供給源には、クルミ、食用種子、クラリーセージ種子油(clary sage seed oil)、藻油(algal oil)、亜麻仁油、サチャ・インチ油(Sacha Inchi oil)、シャゼンムラサキ油(Echium oil)、および麻油が含まれ、一方、動物性 - 3 EPAおよびDHA脂肪酸の供給源には、魚油、卵油、イカ油、およびクリルオイル(オキアミ油)(krill oil)が含まれる。しばしばこれらの主要 - 3 脂肪酸は多数の少量の - 3 脂肪酸と共に混合物として存在する。しかし、 - 3 脂肪酸の水溶性の乏しさは、経口投与後に達成できる血漿レベルを制限する溶解度律速吸収(solubility-limited absorption)と呼ばれる現象のため、療法薬としての、また食品および飲料への栄養補助添加物(nutritional additive)としての、それらの有用性を制限する。事実、 - 3 脂肪酸は本質的に水に不溶性であり、遊離酸およびナトリウム塩は共に、水と混合した際にセッケン様のエマルジョンを形成する。よって、 - 3 脂肪酸は経口投与後に吸収されるけれども、到達する相対的に低い血漿レベルを単に投与量の増加によって高めることはできない。

10

【0005】

[05] - 3 脂肪酸は、それらの水溶性の乏しさに加えて、脂質酸化を受けやすい。この酸化によって望ましくない魚臭および酸敗劣化臭(rancid off-flavor)を生じ、そのためそれらを含む組成物は嗜好性が低くなる。

【0006】

20

[06] WO2014/011895には、エイコサペンタエン酸(EPA)とリジンの、またはドコサヘキサエン酸(DHA)もしくはEPAとメトホルミン(metformin)、ピペラジンおよびメグルミン(meglumine)との脂肪酸塩が記載されている。

【0007】

[07] US2011/237813(Jost Chemical Co.)には、沈殿として形成された、多価不飽和脂肪酸および非脂肪酸 共アニオン(co-anion)のミネラル共塩が記載されている。

【0008】

[08] WO2004/082402(Novartis AG)には、疾患、特に代謝障害、殊に2型糖尿病の予防、進行遅延または治療に際して同時、個別または逐次使用するための、少なくとも1種類のシス-多価不飽和脂肪酸、少なくとも1種類のアミノ酸、および場合により少なくとも1種類の糖尿病薬を含む組合せ、たとえばそれぞれ組合せ製剤または医薬組成物もしくは栄養組成物が記載されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】US4,863,898

【特許文献2】US4,599,152

【特許文献3】WO2014/011895

【特許文献4】US2011/237813

40

【特許文献5】WO2004/082402

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

[09] これらの化合物の療法および栄養上の有望性を満たし、インビトロおよび細胞における多くの有望な薬理所見を臨床および全般的健康上の有益性に転化するために、現在得られる遊離脂肪酸、ナトリウム塩またはエステル形を用いて可能なものよりはるかに高い血漿レベルで - 3 脂肪酸を送達できる新たな組成物の開発に対するニーズがある。本発明はこれらのニーズに対処する。

【課題を解決するための手段】

50

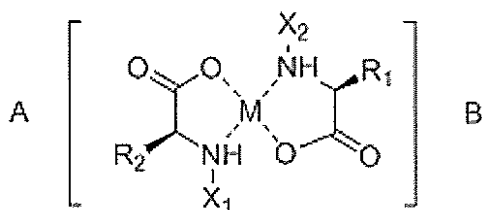
【 0 0 1 1 】

[10] 本発明は、式 I の化合物、ならびにその鏡像異性体、多型、溶媒和物、および水和物を提供するものであり：

【 0 0 1 2 】

【 化 1 】

式 I



10

【 0 0 1 3 】

式中：

R_1 および R_2 は、それぞれ、少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する、炭素原子 1 ~ 20 個の分枝または非分枝炭素鎖を表わし；

R_1 と R_2 は、同一であるかまたは異なり；

X_1 および X_2 は、独立して H および $-CO-Z$ から選択され、ここで Z は 1 ~ 5 個のアミノ酸またはその医薬的に許容できる塩を含むペプチド部分であり；

20

X_1 と X_2 は、同一であるかまたは異なり

M は、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される 2 価金属カチオンであり；

A および B は、それぞれ、少なくとも 1 つの酸性官能基を有する分子であり、A または B のいずれかは、両方ではないが、は存在しなくてもよく、

A および B が両方とも存在する場合、A と B は同一でも異なってもよい。

【 0 0 1 4 】

[11] 1 つの態様では、 R_1 および R_2 の塩基性官能基は、第 1 級アミン、第 2 級アミン、第 3 級アミン、およびグアニジンから選択される。1 つの態様では、 R_1 および R_2 は、独立して $(CH_2)_3-Y_1$ 、および $(CH_2)_4-Y_2$ から選択され、ここで Y_1 および Y_2 はそれぞれ塩基性官能基であり、それらは同一でも異なってもよい。1 つの態様では、 X_1 および X_2 はそれぞれ H である。1 つの態様では、 R_1 および R_2 はそれぞれ $(CH_2)_3-Y_1$ であり、 Y_1 は $NHC(NH_2^+)NH_2$ である。1 つの態様では、 R_1 および R_2 はそれぞれ $(CH_2)_4-Y_2$ であり、 Y_2 は NH_3^+ である。1 つの態様では、 R_1 が $(CH_2)_3-Y_1$ であり、 Y_1 は $NHC(NH_2^+)NH_2$ であり、 R_2 が $(CH_2)_4-Y_2$ であり、 Y_2 は NH_3^+ である。

30

【 0 0 1 5 】

[12] 1 つの態様では、A もしくは B または両方が脂肪酸である。1 つの態様では、本発明は、A もしくは B または両方が脂肪酸である 1 種類以上の式 I の化合物を含む組成物を提供する。1 つの態様では、組成物は、A もしくは B または両方が脂肪酸である 2 種類以上の異なる式 I の化合物の混合物を含む。1 つの態様では、本発明は、A および B がそれぞれ脂肪酸である 1 種類以上の式 I の化合物を含む組成物を提供する。1 つの態様では、組成物は、A および B がそれぞれ脂肪酸である 2 種類以上の異なる式 I の化合物の混合物を含む。前記のいずれかの態様によれば、脂肪酸は、それぞれ独立して、炭素原子約 8 個 ~ 約 20 個を有する天然、非天然、分枝、または非分枝の 1 価、2 価、または多価不飽和脂肪酸から選択できる。1 つの態様では、脂肪酸は、独立して - 3 脂肪酸、- 6 脂肪酸、- 7 脂肪酸、- 9 脂肪酸から選択される。この態様の 1 観点では、A および B は、それぞれ独立して、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、- リノ

40

50

レン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコセン酸、エイコサトリエン酸 (ETE)、全シス - 5, 8, 11 - エイコサトリエン酸、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、リノール酸、 γ - リノレン酸 (GLA)、カレンド酸 (calendic acid)、エイコサジエン酸、ジホモ - γ - リノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸、アドレン酸 (adrenic acid)、ドコサジエン酸、ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸 (Osbond acid))、テトラコサペンタエン酸, 24 : 5 (n - 6)、テトラコサテトラエン酸、バルミトレイン酸、バクセン酸 (vaccenic acid)、パウリン酸 (paullinic acid)、オレイン酸、エラジン酸 (elaidic acid)、ゴンド酸 (gondoic acid)、ミード酸 (mead acid)、エルカ酸 (erucic acid)、およびネルボン酸 (nervonic acid) から選択される。さらなる観点では、多価不飽和脂肪酸は、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、 γ - リノレン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコサトリエン酸 (ETE)、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸から成る群より選択される ω - 3 脂肪酸である。特定の態様では、 ω - 3 脂肪酸は、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される。1つの態様では、多価不飽和脂肪酸は、リノール酸、 γ - リノレン酸 (GLA)、エイコサジエン酸、ジホモ - γ - リノレン酸 (DGLA)、アラキドン酸、ドコサジエン酸、アドレン酸、ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸)、テトラコサテトラエン酸、およびテトラコサペンタエン酸, 24 : 5 (n - 6) から成る群より選択される ω - 6 脂肪酸である。1つの態様では、多価不飽和脂肪酸は、ミード酸, 20 : 3 (n - 9)、全シス - 5, 8, 11 - エイコサトリエン酸、オレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される ω - 9 脂肪酸である。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が脂肪酸である2種類以上の異なる式 I の化合物の混合物を組成物が含む場合、混合物は少なくとも3種類、少なくとも4種類、少なくとも5種類、少なくとも6種類、少なくとも7種類、または少なくとも8種類の異なる化合物を含むか；あるいは混合物は2 ~ 4、2 ~ 8、2 ~ 12、2 ~ 15、または2 ~ 20種類の異なる化合物を含む。1つの態様では、混合物はAおよびBがそれぞれ脂肪酸である2種類以上の式 I の化合物の混合物である。

10

20

30

40

50

【0016】

[13] 1つの態様では、本発明は、カルシウム L - リジネート ビス - EPA 1水和物、カルシウム L - リジネート モノ - EPA、カルシウム L - リジネート ビス - DHA、マグネシウム L - リジネート ビス - EPA 2水和物、マグネシウム L - リジネート モノ - EPA、マグネシウム L - リジネート ビス - DHA 2水和物、マグネシウム L - リジネート モノ - EPA モノ - DHA 2水和物、マグネシウム L - リジネート ビス - ステアリン酸、マグネシウム L - リジネート ビス - リノール酸、マグネシウム L - リジネート ビス - オレイン酸、マグネシウム L - リジネート ビス - パルミチン酸、マグネシウム L - リジネート ビス - リノレン酸、マグネシウム L - リジネート ビス - ドコサペンタエン酸、亜鉛 L - リジネート ビス - EPA 1水和物、前記のいずれかの鏡像異性体、多型、溶媒和物、または水和物から成る群より選択される化合物、前記のうち2種類以上を含む混合物、および前記のうち1種類、2種類またはそれ以上を含む組成物を提供する。

【0017】

[14] 1つの態様では、本発明は、AまたはBが脂肪酸であり、残りは非脂肪酸分子である式 I の化合物、その2種類以上の混合物、およびそのような混合物を含む組成物を提供する。1つの態様では、非脂肪酸分子は、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、メタンシルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン、リボ酸、ガバペンチン (gabapentin)、プレガバリン (pre-gabalin)、インドメタシン、スリンダク (sulindac)、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカム (meloxicam) から選択される。1つの態様では、非脂肪酸分子

はガバペンチンである。1つの態様では、非脂肪酸分子はNSAIDである。これらの態様のいずれかによれば、脂肪酸分子は前記および後記に記載のものであってよい。1つの態様では、脂肪酸は - 3 脂肪酸、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択されるものであり、非脂肪酸分子はガバペンチンである。1つの態様では、脂肪酸は - 3 脂肪酸、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択されるものであり、非脂肪酸分子はNSAIDである。

【0018】

[15] 1つの態様では、本発明は、AおよびBがそれぞれ非脂肪酸分子である式Iの化合物、それを含む組成物、その2種類以上の混合物、およびそのような混合物を含む組成物を提供する。1つの態様では、AおよびBは、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、メタンスルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン、リボ酸、ガバペンチン、プレガバリン、インドメタシン、スリダク、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカムから選択される。1つの態様では、AおよびBはガバペンチンである。1つの態様では、AおよびBはNSAIDである。

10

【0019】

[16] 本発明はまた、本明細書に記載するいずれかの化合物または組成物を含むか、あるいはそれらから成る医薬組成物および剤形を提供する。1つの態様では、剤形は散剤、錠剤、カプセル剤、カプレット、または水性液剤である。1つの態様では、医薬組成物または剤形は、さらに後記の1種類以上の任意選択的な賦形剤を含む。1つの態様では、医薬組成物または剤形は、さらに1種類以上の追加の活性医薬 (API) を含む。1つの態様では、1種類以上の追加のAPIは、抗高脂血症薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、および抗炎症薬、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される。1つの態様では、1種類以上の追加のAPIは、HMG CoA 酵素阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、およびコレステロールエステラーゼ輸送タンパク質 (CEPT) 阻害薬、ならびにそれらの組合せから選択される抗高脂血症薬である。1つの態様では、抗高脂血症薬はスタチンである。1つの態様では、スタチンは、アトルバスタチン (atorvastatin)、リスボスタチン (risuvostatin)、シンバスタチン (simvastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、およびその医薬的に許容できる塩またはプロドラッグから成る群より選択される。

20

30

【0020】

[17] 本発明はまた、AもしくはBまたは両方が脂肪酸である式Iの化合物または組成物を含み、ヒトまたは非ヒト動物への投与に適した担体を含んでもよい、食品添加物または栄養補助食品を提供する。1つの態様では、食品添加物または栄養補助食品はさらに1種類以上の追加の生物学的活性物質を含む。1つの態様では、1種類以上の追加の生物学的活性物質は、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、炭水化物、抗酸化剤、フラボノイド、カロテノイド、植物ステロール、ハーブ、酵素、植物のエキスまたは濃縮物、および植物性化合物、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される。1つの態様では、1種類以上の追加の生物学的活性物質は、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB12、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、カルシウム、カルニチン、クロム、コンドロイチン、コエンザイムQ10 (ユビキノン)、フォレート、グルコサミン、メタフォリン (metafolin)、リボフラビン、ビオチン、ヨウ素、鉄、マグネシウム、セレン、チアミン、および亜鉛、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される。

40

【0021】

[18] 本発明はまた、本発明の化合物および組成物を含む単位剤形を提供する。1つの態様では、本発明は、AもしくはBまたは両方が脂肪酸である式Iの化合物の単位剤形、あるいはAもしくはBまたは両方が脂肪酸である2種類以上の式Iの化合物の混合物を含む組成物の単位剤形を提供し、単位剤形は約0.05g ~ 12gの総脂肪酸を含む。

【0022】

[19] 本発明はまた、本明細書に記載する化合物および組成物の医薬および非医薬とし

50

ての使用を提供する。1つの態様では、本発明の化合物または組成物は、イオン形態の遊離脂肪酸または2種類以上の異なる遊離脂肪酸の混合物を対象に送達するために有用である。1つの態様では、本発明の化合物または組成物は、イオン形態の遊離脂肪酸または遊離脂肪酸の混合物、ならびにマグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される少なくとも1種類の2価金属カチオンを対象に送達するために有用である。

【0023】

[20] 1つの態様では、本発明の化合物または組成物は、多価不飽和脂肪酸による処置に応答性の疾患または障害を処置するために有用である。1つの態様では、化合物または組成物の脂肪酸成分の少なくとも50重量%、少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、または少なくとも90重量%が、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される1種類以上の - 3 脂肪酸から成る。1つの態様では、疾患または障害は、代謝性疾患または障害、心血管疾患または障害、血液学的障害、癌、炎症性疾患または障害、および神経学的疾患または障害から選択される。1つの態様では、代謝性疾患または障害は、2型糖尿病または糖尿病前症を含めた糖尿病やインスリン抵抗性に現われる異常なグルコース代謝；高トリグリセリド血症、すなわちトリグリセリド増加、混合型異脂肪血症、高コレステロール血症、脂肪肝として現われる異常な脂質代謝；ならびに肥満症に現われる複合型の異常なグルコース代謝および脂質代謝；あるいは高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、および混合型異脂肪血症から選択される異脂肪血症性障害である。1つの態様では、代謝性疾患または障害は、高トリグリセリド血症、重症高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、糖尿病前症、脂肪肝疾患、または肥満症である。1つの態様では、心血管疾患または障害は、心房細動、心筋梗塞、またはうっ血性心不全である。1つの態様では、血液学的障害は鎌状赤血球病である。1つの態様では、炎症性疾患または障害は、関節炎、炎症性腸疾患、または乾癬である。1つの態様では、炎症性疾患または障害は、眼の炎症性障害またはドライアイ症候群である。1つの態様では、神経学的疾患または障害は、アルツハイマー病、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、またはうつ病から選択される精神障害である。1つの態様では、神経学的疾患または障害は、外傷性脳損傷、脊髄損傷、虚血性発作、または振盪症から選択される神経外傷性損傷である。

10

20

30

【0024】

[21] 1つの態様では、本発明は、侵害受容性疼痛を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、AまたはBが脂肪酸であり、残りは非脂肪酸分子である式Iの化合物、またはそれを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、脂肪酸分子は - 3 脂肪酸、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択されるものであり、非脂肪酸分子はガバペンチンである。

【0025】

[22] 1つの態様では、本発明は、神経障害性疼痛を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、AまたはBが脂肪酸であり、残りは非脂肪酸分子である式Iの化合物、またはそれを含む組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、脂肪酸分子は - 3 脂肪酸、好ましくはエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択されるものであり、非脂肪酸分子はNSAIDである。

40

【0026】

[23] 1つの態様では、本発明は、てんかんまたはてんかん症候群を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、AおよびBがそれぞれガバペンチンである式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0027】

[24] 本発明は、AもしくはBまたは両方が脂肪酸である式Iの化合物、あるいはそれを含むかまたは2種類以上のそれらの化合物を含む組成物もしくは単位剤形の、食品添加

50

物または栄養補助食品としての使用を提供する。1つの態様では、この使用は対象において食事不足もしくは栄養障害に対処するためのもの、または対象の全般的健康状態を維持、増進、もしくは改善する方法におけるものである。したがって、本発明は、対象において食事不足もしくは栄養障害に対処する方法、また対象の全般的健康状態を維持、増進、もしくは改善するための方法であって、AもしくはBまたは両方が脂肪酸である式Iの化合物、あるいはそれを含む組成物または単位剤形、あるいは2種類以上のそれらの化合物を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、組成物は50mg~6gのEPA、DHA、DPA、または総脂肪酸、好ましくは総多価不飽和脂肪酸を含む。1つの態様では、脂肪酸は、-3脂肪酸、-6脂肪酸、-7脂肪酸、もしくは-9脂肪酸、またはこれらのうち2種類以上の混合物である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立してエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、およびドコサペンタエン酸(DPA)から選択される-3脂肪酸である。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%が、独立してエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、およびドコサペンタエン酸(DPA)から選択される1種類以上の-3脂肪酸から成る。

10

20

30

40

50

【0028】

[25] 1つの態様では、本方法は出生前健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は50mg~6gのDHAまたは総-3脂肪酸を含み、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンD、鉄、亜鉛、カルシウム、ヨウ素、メタフォリン、メチルスルホニルメタン(ジメチルスルホンおよびメチルスルホンとしても知られる)、N-アセチル-L-システイン、緑茶エキス(*Camellia sinensis*(チャノキ))、およびブドウ種子エキス(*Vitis vinifera*(ヨーロッパブドウ))のうち1種類以上をさらに含んでもよい。1つの態様では、ビタミンB群は、チアミン(ビタミンB1)、リボフラビン(ビタミンB2)、ナイアシン(ビタミンB3)、パントテン酸(ビタミンB5)、ピオチン(ビタミンB7)、および葉酸(ビタミンB9)、または前記のいずれかの組合せから選択される。

【0029】

[26] 1つの態様では、本方法は心臓の健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は50mg~6gのEPAまたは総-3脂肪酸を含み、コエンザイムQ10、L-カルニチン、抗酸化剤、植物ステロール、およびフラボノイドのうち1種類以上をさらに含んでもよい。

【0030】

[27] 1つの態様では、本方法は関節の健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は50mg~6gのEPAまたは総-3脂肪酸を含み、コンドロイチン、硫酸グルコサミン、カルシウム、ビタミンD3、ショウガエキス、ウコン、クルクミン、コラーゲン、および非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)のうち1種類以上をさらに含んでもよい。

【0031】

[28] 1つの態様では、本方法は眼の健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は50mg~6gのDHAまたは総-3脂肪酸を含み、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、カルシウム、亜鉛、銅、セレン、カロテノイド、フラボノイド、および葉酸のうち1種類以上をさらに含んでもよい。

【0032】

[29] 1つの態様では、本方法は認知健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は50mg~6gのEPAまたは総-3脂肪酸を含む。

[30] 本発明はまた、本明細書に記載する化合物および組成物を作製するための方法を提供する。1つの態様では、本方法は、アミノ酸と2価金属カチオンとのミネラル・アミノ酸錯体(アミノ酸キレートまたはミネラル・アミノ酸錯体とも呼ぶ)を形成し、続いてその錯体を、対イオン成分を形成する分子、すなわちアミノ酸成分の塩基性部分と自由に錯体形成する酸性部分をもつ分子と反応させることを含む。1つの態様では、ミネラル・

アミノ酸錯体を遊離脂肪酸の混合物と反応させる。1つの態様では、ミネラル・アミノ酸錯体はマグネシウム ジ - アルギネート、カルシウム ジ - アルギネート、亜鉛 ジ - アルギネート、マグネシウム ジ - リジネート、カルシウム ジ - リジネート、および亜鉛 ジ - リジネートから選択される。1つの態様では、ミネラル・アミノ酸錯体はマグネシウム ジ - リジネートである。1つの態様では、ミネラル・アミノ酸錯体はマグネシウム ジ - アルギネートである。1つの態様では、遊離脂肪酸の混合物は、 - 3 脂肪酸、 - 6 脂肪酸、 - 7 脂肪酸、もしくは - 9 脂肪酸、またはこれらのうち2種類以上のいずれかの組合せから成る。1つの態様では、遊離脂肪酸の混合物は、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、 - リノレン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコサトリエン酸 (ETE)、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、テトラコサヘキサエン酸、LA、GLA、カレンド酸、エイコサジエン酸、DGLA、アラキドン酸、ドコサジエン酸、アドレン酸、オスボン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサペンタエン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される2種類以上、3種類以上、4種類以上、5種類以上、または6種類以上の脂肪酸を含む。1つの態様では、EPAおよびDHAが、遊離脂肪酸の混合物中に存在し、遊離脂肪酸の混合物にも得られる組成物にも互いにほぼ同じ比率で存在する。1つの態様では、EPAおよびDHAは、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%と一緒に構成する。

10

20

【0033】

[31] 1つの態様では、本発明は本明細書に記載の方法により形成される組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】[32] 化合物を合成した日(上図)および化合物を室温で空気に全60日間曝露した60日後(下図)に取得したマグネシウム ビス - リジネート ビス - EPAのタンパク質NMRスペクトル。

【図2】[33] 本明細書に記載する組成物の具体例、すなわちAおよびBがそれぞれ脂肪酸である式IAの化合物の混合物を含有する組成物を調製するための一般的スキーム。

30

【図3】[34] 本明細書に記載する組成物の具体例、すなわちAおよびBがそれぞれ脂肪酸である式IAの化合物の混合物を含有する組成物を調製するためのスキーム。出発ブレンド中の遊離脂肪酸名の相対フォントサイズはブレンド中の遊離脂肪酸の相対量を表わす。よって、出発ブレンドはEPAおよびDHAに富む。同様に、得られる組成物も相対的にこれら2種類の脂肪酸に富むであろう(図においてマグネシウム ジ - アルギネート EPAおよびマグネシウム ジ - アルギネート DHAについてのより大きなフォントサイズによって示す)。

【図4】[35] マグネシウム ジ - リジネート(X)またはマグネシウム ジ - アルギネートをアミノ酸成分および金属成分として用いて調製された、本明細書に記載する組成物の具体例の模式図; 組成物はAおよびBがそれぞれ脂肪酸である式IAの化合物の混合物を含有し、出発脂肪酸ブレンドはEPAおよびDHAをより少量の他の多価不飽和脂肪酸(PUFA)と共に含有する。

40

【発明を実施するための形態】

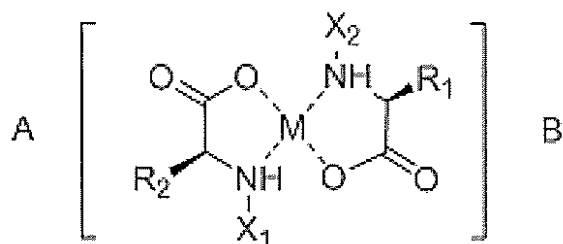
【0035】

[36] 本発明は、式Iの化合物ならびに関連の組成物および方法を提供する。1つの態様では、本発明は、式Iの化合物、またはその鏡像異性体、多型、溶媒和物、もしくは水和物を提供するものであり:

【0036】

【化 2】

式 I



10

【0037】

式中：

R_1 および R_2 は、それぞれ、少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する、炭素原子 1 ~ 20 個の分枝または非分枝炭素鎖を表わし；

R_1 と R_2 は、同一であるかまたは異なり；

X_1 および X_2 は、独立して H および $-CO-Z$ から選択され、ここで Z は 1 ~ 5 個のアミノ酸またはその医薬的に許容できる塩を含むペプチド部分であり；

X_1 と X_2 は、同一であるかまたは異なり

M は、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、および亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される 2 価金属カチオンであり；

20

A および B は、それぞれ、少なくとも 1 つの酸性官能基を有する分子であり、A または B のいずれかは、両方ではないが、存在しなくてもよく；

A および B が両方とも存在する場合、A と B は同一でも異なってもよい。

【0038】

[37] 式 I の化合物は：(i) それぞれが炭素原子 1 ~ 20 個の分枝または非分枝炭素鎖 R_1 、 R_2 中に、少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する 2 つのアミノ酸部分をもつ、アミノ酸成分、(ii) 2 価金属成分 M、および (iii) それぞれが少なくとも 1 つの酸性官能基を有する、1 または 2 個の分子 A、B から成る、対イオン成分、から成る。1 つの態様では、対イオン成分のそれぞれの分子は活性物質、たとえば後記の活性医薬または他の生物活性物質である。

30

【0039】

[38] 本発明は、式 I の化合物およびそれを含む組成物、ならびに異なる式 I の化合物の混合物およびそのような混合物を含む組成物を共に提供する。1 つの態様では、本発明は、少なくとも 2 種類の異なる式 I の化合物の混合物を含む組成物を提供する。1 つの態様では、混合物は少なくとも 2、少なくとも 4、少なくとも 6、または少なくとも 8 種類の異なる式 I の化合物を含む。1 つの態様では、混合物は 2、4、6、8、10、または 12 種類の異なる式 I の化合物を含む。1 つの態様では、混合物は「純粋な」混合物である；これは、別個に製造し、次いで希望する割合で互いに物理的に混和した 2 種類以上の式 I の化合物の混合物を意味する。他の態様では、混合物は対イオン分子の出発混合物またはブレンド、たとえば後記のように脂肪酸の出発ブレンドから形成される。

40

【0040】

[39] アミノ酸成分は、2 価金属成分の周りに配位した 2 つのアミノ酸部分から成る。各アミノ酸部分は、その酸性官能基、たとえばそのカルボキシル部分 (COO^-) によって金属成分の周りに配位している。対イオン成分は、アミノ酸成分の各アミノ酸部分の少なくとも 1 つの塩基性官能基の周りに配位している。各アミノ酸部分は、単一の天然もしくは非天然アミノ酸またはそれらの組合せを含むか、あるいはそれから成ることができる；あるいは、各アミノ酸部分は、2 ~ 5 個の天然もしくは非天然アミノ酸またはそれらの組合せのペプチドを含むか、あるいはそれから成ることができる。いずれの場合も、アミノ酸部分は少なくとも 1 つの塩基性官能基を有する、炭素原子 1 ~ 20 個の分枝また

50

は非分枝炭素鎖 (R_1 、 R_2) を含む。アミノ酸部分がペプチドを含むか、あるいはそれから成る場合、 X は $-CO-Z$ であり、 Z は 1 ~ 5 個のアミノ酸またはその医薬的に許容できる塩のペプチドである。1 つの態様では、ペプチドの各アミノ酸は、独立してグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、システイン、トレオニン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、およびグルタミン、またはその塩から選択される。アミノ酸塩は、たとえば塩酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リン酸 1 水素塩、リン酸 2 水素塩、およびリン酸 3 水素塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ならびにホウ酸塩であってもよい。

【0041】

[40] 1 つの態様では、 R_1 および / または R_2 の少なくとも 1 つの塩基性官能基は、第 1 級アミン、第 2 級アミン、第 3 級アミン、およびグアニジンから成る群より選択される。1 つの態様では、塩基性官能基は第 1 級アミンである。1 つの態様では、第 1 級アミンはアミノ酸側鎖の末端アミンであり、そのアミノ酸は天然または非天然アミノ酸である。1 つの態様では、アミノ酸はアルギニンおよびリジンから選択される天然アミノ酸である。1 つの態様では、塩基性官能基は $-NH_3^+$ および $-NHC(NH_2^+)NH_2$ から選択される。

【0042】

[41] アミノ酸成分の 2 つのアミノ酸部分は同一でも異なってもよい。1 つの態様では、それらは同一であり、この態様と一致して R_1 、 R_2 、 X_1 、および X_2 は同一である。1 つの態様では、2 つのアミノ酸部分は同一であり、アルギニンおよびリジンから選択される天然アミノ酸から成る。1 つの態様では、2 つのアミノ酸部分は同一であり、アルギニンおよびリジンから選択される天然アミノ酸から成る。この態様によれば、 R_1 と R_2 は同一であり、それぞれ $-(CH_2)_4-NH_3^+$ (リジン側鎖) または $-(CH_2)_3-NHC(NH_2^+)NH_2$ (アルギニン側鎖) のいずれかである。この態様のさらなる観点では、 X_1 と X_2 は同一であり、水素 (H) である。より具体的な態様では、各アミノ酸部分はアミノ酸であるリジンまたはアルギニンから成り、 X_1 と X_2 は同一であり、水素 (H) である。

【0043】

[42] 対イオン成分は、それぞれアミノ酸部分の塩基性官能基の周りに配位した、式 I 中に A および B と表示する 1 つまたは 2 つの分子 (「部分」と呼ぶこともできる) から成る。1 つの態様では、A または B のいずれかが存在しない。A または B のいずれかが存在しない場合、その化合物を「モノ」塩と呼ぶことができる。1 つの態様では、A および B が両方とも存在する。A および B が両方とも存在する場合、その化合物を「ビス」塩と呼ぶことができる。

【0044】

[43] 1 つの態様では、A および B はそれぞれ脂肪酸分子であり、A と B は同一または異なる脂肪酸である (式 I A)。他の態様では、A または B は脂肪酸分子であり、対イオン成分の他方の分子は非脂肪酸分子である (式 I B)。1 つの態様では、A および B はそれぞれ非脂肪酸分子である (式 I C)。1 つの態様では、非脂肪酸分子は下記のものから選択される：メタンスルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン (エフロルニチン (eflornithine) とも称する)；その光学形態 (たとえば、D、L、およびラセミ混合物) を含む；リボ酸：その光学形態 (たとえば、D、L、およびラセミ混合物) を含む；ガバペンチン、プレガバリン、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカム。1 つの態様では、この分子はサリチル酸、アセチルサリチル酸、およびサリチルサリチル酸から選択される。1 つの態様では、非脂肪酸分子は療法薬である。

【0045】

[44] 本明細書において式 I の化合物という表記は、それぞれ式 I の化合物の具体的な態様である式 I A、I B、および I C の化合物を含むことを理解すべきである。

[45] 本発明は、式 I、式 I A、式 I B、もしくは式 I C の化合物、またはその 2 種類以上の混合物を含む組成物をも提供する。1 つの態様では、組成物は医薬組成物である。1 つの態様では、組成物は食品添加物または栄養補助食品である。本発明の組成物をより詳細に後記に述べる。

【0046】

[46] 本発明は、本明細書に記載する化合物または組成物の単位剤形、単位剤形を保持するための少なくとも 1 つの容器、および使用説明書を含む、パッケージまたはキットも提供する。

【0047】

式 I A および I B

[47] 1 つの態様では、対イオン成分は、1 つまたは 2 つの脂肪酸分子（脂肪酸部分または単に脂肪酸とも呼ぶ）を含むか、あるいはそれから成る。この態様に関して、対イオン成分は、互換性をもって脂肪酸成分または脂肪酸 対イオン成分と呼ぶことができる。よって、脂肪酸成分は、それぞれアミノ酸部分の塩基性官能基の周りに配位した 1 つまたは 2 つの脂肪酸部分 A および B から成る。

【0048】

[48] 本明細書に記載する式 I A および式 I B の化合物は、配合するのが比較的困難でありかつ化学分解、特に酸化分解しやすい油性液体の物理的形態である脂肪酸組成物とは異なり、それより有利である。

【0049】

[49] 用語「脂肪酸」は、炭素原子約 4 ~ 28 個の長い脂肪族炭素鎖をもつカルボン酸を記載するために用いられ、炭素鎖は飽和または不飽和であり、これはその炭素鎖が炭素原子間に 1 以上の 2 重結合をもつ（不飽和）かどうかを表わす。1 つの態様では、式 I A または I B の化合物中の対イオン成分の脂肪酸は不飽和脂肪酸である。1 つの態様では、不飽和脂肪酸は 1 価、2 価または多価不飽和脂肪酸である。1 つの態様では、脂肪酸は多価不飽和脂肪酸である。1 つの態様では、多価不飽和脂肪酸は、16 ~ 24 個の炭素原子（C16 ~ C24）または 20 ~ 22 個の炭素原子（C20 ~ C22）をもつ長鎖多価不飽和脂肪酸である。1 つの態様では、多価不飽和脂肪酸は - 3、- 6、- 7、または - 9 系列の脂肪酸である。1 つの態様では、脂肪酸は - 3、- 6、- 7、または - 9 系列の 1 価、2 価または多価不飽和脂肪酸から選択される。- 3、6、7、および 9 系列の脂肪酸の例を下記の表 1 に示す。1 つの態様では、式 I A または I B の化合物中の対イオン成分の脂肪酸は、表 1 に示す脂肪酸から選択される。

【0050】

10

20

30

【表 1 - 1】

表1: ω -3、6、7および9系列の脂肪酸（1価および2価不飽和）

一般名	脂質名	化学名
<u>ヘキサデカトリエン酸</u> (HTA)	16:3 (n-3)	全シス-7,10,13-ヘキサデカトリエン酸
<u>α-リノレン酸</u> (ALA)	18:3 (n-3)	全シス-9,12,15-オクタデカトリエン酸
<u>ステアリドン酸</u> (SDA)	18:4 (n-3)	全シス-6,9,12,15-オクタデカテトラエン酸
<u>エイコサトリエン酸</u> (ETE)	20:3 (n-3)	全シス-11,14,17-エイコサトリエン酸
<u>エイコサテトラエン酸</u> (ETA)	20:4 (n-3)	全シス-8,11,14,17-エイコサテトラエン酸
<u>エイコサペンタエン酸</u> (EPA)	20:5 (n-3)	全シス-5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸
<u>ヘンエイコサペンタエン酸</u> (HPA)	21:5 (n-3)	全シス-6,9,12,15,18-ヘンエイコサペンタエン酸
<u>ドコサペンタエン酸</u> (DPA), <u>クルパノドン酸</u>	22:5 (n-3)	全シス-7,10,13,16,19-ドコサペンタエン酸
<u>ドコサヘキサエン酸</u> (DHA)	22:6 (n-3)	全シス-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸
<u>テトラコサペンタエン酸</u>	24:5 (n-3)	全シス-9,12,15,18,21-テトラコサペンタエン酸
<u>テトラコサヘキサエン酸</u> (ニシン酸)	24:6 (n-3)	全シス-6,9,12,15,18,21-テトラコサヘキサエン酸
<u>リノール酸</u> (LA)	18:2 (n-6)	全シス-9,12-オクタデカジエン酸
<u>γ-リノレン酸</u> (GLA)	18:3 (n-6)	全シス-6,9,12-オクタデカトリエン酸
<u>カレンド酸</u>	18:3 (n-6)	8 <i>E</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>Z</i> -オクタデカトリエン酸
<u>エイコサジエン酸</u>	20:2 (n-6)	全シス-11,14-エイコサジエン酸
<u>ジホモ-γ-リノレン酸</u> (DGLA)	20:3 (n-6)	全シス-8,11,14-エイコサトリエン酸
<u>アラキドン酸</u> (AA)	20:4 (n-6)	全シス-5,8,11,14-エイコサテトラエン酸
<u>ドコサジエン酸</u>	22:2 (n-6)	全シス-13,16-ドコサジエン酸
<u>アドレン酸</u>	22:4 (n-6)	全シス-7,10,13,16-ドコサテトラエン酸
<u>ドコサペンタエン酸</u>	22:5 (n-6)	全シス-4,7,10,13,16-ドコサペンタエン酸
<u>テトラコサテトラエン酸</u>	24:4 (n-6)	全シス-9,12,15,18-テトラコサテトラエン酸
<u>テトラコサペンタエン酸</u>	24:5 (n-6)	全シス-6,9,12,15,18-テトラコサペンタエン酸
無し	12:1 (n-7)	5-ドデセン酸
無し	14:1 (n-7)	7-テトラデセン酸
<u>パルミトレイン酸</u>	16:1 (n-7)	9-ヘキサデセン酸
<u>バクセン酸</u>	18:1 (n-7)	11-オクタデセン酸
<u>パウリン酸</u>	20:1 (n-7)	13-エイコセン酸
無し	22:1 (n-7)	15-ドコセン酸
無し	24:1 (n-7)	17-テトラコセン酸
<u>オレイン酸</u>	18:1 (n-9)	9-オクタデセン酸
<u>エライジン酸</u>	18:1 (n-9)	(<i>E</i>)-オクタデカ-9エン酸

10

20

30

【 0 0 5 1 】

【表 1 - 2】

<u>ゴンド酸</u>	20:1 (n-9) 11-エイコセン酸
<u>ミード酸</u>	20:3 (n-9) 5,8,11-エイコサトリエン酸
<u>エルカ酸</u>	22:1 (n-9) 13-ドコセン酸
<u>ネルボン酸</u>	24:1 (n-9) 15-テトラコセン酸
<u>共役リノール酸 (2つの共役二重結合)</u>	
<u>ルーメン酸</u>	18:2 (n-7) 9Z,11E-オクタデカ-9,11-ジエン酸
	18:2 (n-6) 10E,12Z-オクタデカ-9,11-ジエン酸
<u>共役リノレン酸 (3つの共役二重結合)</u>	
<u>α-カレンド酸</u>	18:3 (n-6) 8E,10E,12Z-オクタデカトリエン酸
<u>β-カレンド酸</u>	18:3 (n-6) 8E,10E,12E-オクタデカトリエン酸
<u>ジャカル酸</u>	18:3 (n-6) 8Z,10E,12Z-オクタデカトリエン酸
<u>α-エレオステアリ ン酸</u>	18:3 (n-5) 9Z,11E,13E-オクタデカ-9,11,13-トリエン酸
<u>β-エレオステアリ ン酸</u>	18:3 (n-5) 9E,11E,13E-オクタデカ-9,11,13-トリエン酸
<u>カタルプ酸</u>	18:3 (n-5) 9Z,11Z,13E-オクタデカ-9,11,13-トリエン酸
<u>プニカ酸</u>	18:3 (n-5) 9Z,11E,13Z-オクタデカ-9,11,13-トリエン酸
<u>その他</u>	
<u>ルメレン酸</u>	18:3 (n-3) 9E,11Z,15E-オクタデカ-9,11,15-トリエン酸
<u>α-パリナリン酸</u>	18:4 (n-3) 9E,11Z,13Z,15E-オクタデカ-9,11,13,15-テトラエン酸
<u>β-パリナリン酸</u>	18:4 (n-3) 全トランス-オクタデカ-9,11,13,15-テトラエン酸
<u>ボッセオベンタエ ン酸</u>	20:5 (n-6) 5Z,8Z,10E,12E,14Z-エイコサン酸
<u>ピノレン酸</u>	18:3 (n-6) (5Z,9Z,12Z)-オクタデカ-5,9,12-トリエン酸
<u>ポドカルピン酸</u>	20:3 (n-6) (5Z,11Z,14Z)-エイコサ-5,11,14-トリエン酸

10

20

【 0 0 5 2 】

【50】 - 3 および - 6 脂肪酸は、ヒトまたは動物の身体がそれらを合成できず、したがってそれらを食物または他の食事源から得なければならないので、一般に「必須」脂肪酸と呼ばれる。1つの態様では、式 I A または I B の化合物中の対イオン成分の - 3 脂肪酸は、ヘキサデカトリエン酸 (H T A)、- リノレン酸 (A L A)、ステアリドン酸 (S D A)、エイコサトリエン酸 (E T E)、エイコサテトラエン酸 (E T A)、エイコサペンタエン酸 (E P A、チムノドン酸 (timnodonic acid)、ヘンエイコサペンタエン酸 (H P A)、ドコサペンタエン酸 (D P A、クルパノドン酸 (clupanodonic acid)、ドコサヘキサエン酸 (D H A、セルボン酸 (Cervonic acid)、テトラコサペンタエン酸、24:5 (n-3)、およびテトラコサヘキサエン酸 (ニシン酸 (Nisinic acid)、24:6 (n-3) から成る群より選択される。1つの態様では、式 I A または I B の化合物中の対イオン成分の - 6 脂肪酸は、リノール酸 (L A)、- リノレン酸 (G L A)、エイコサジエン酸、ジホモ - リノレン酸 (D G L A)、アラキドン酸 (A A)、ドコサジエン酸、アドレン酸、ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸)、テトラコサテトラエン酸、およびテトラコサペンタエン酸、24:5 (n-6) から成る群より選択される；式 I A または I B の化合物中の対イオン成分の - 9 脂肪酸は、ミード酸、20:3 (n-9)、全シス - 5, 8, 11 - エイコサトリエン酸から成る群より選択される。1つの態様では、1価不飽和 - 9 脂肪酸はオレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される。

30

40

【 0 0 5 3 】

【51】 ドコサペンタエン酸は2つの別個のアナログとして存在し、各アナログは別個の脂肪酸系列、- 3 または - 6 のいずれかの系列に属することを留意する。両化合物とも同一の実験式および分子量をもち、両方とも5つの全シス2重結合をもつが、それぞれこれらの2重結合が炭素22個の長鎖脂肪酸中に占める位置において異なる。- 3 アナ

50

ログは一般に D P A、ドコサペンタエン酸、またはクルパノドン酸と呼ばれ、全シス - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン酸である。 - 6 アナログは一般にオスボンド酸と呼ばれ、化学的には全シス - 4, 7, 10, 13, 16 - ドコサペンタエン酸である。したがって、ドコサペンタエン酸を本明細書中で - 3 脂肪酸と呼ぶ場合は全シス - 7, 10, 13, 16, 19 - ドコサペンタエン酸 (D P A またはクルパノドン酸) を表わし、ドコサペンタエン酸を本明細書中で - 6 脂肪酸と呼ぶ場合は全シス - 4, 7, 10, 13, 16 - ドコサペンタエン酸 (オスボンド酸) を表わすものとする。

【 0 0 5 4 】

混合物

[52] 異なる式 I の化合物を別個に製造し、次いで物理的に互いに混合して、2 種類以上の異なる式 I の化合物の物理的混合物を含む組成物を調製してもよい。よって、本発明は、2 種類以上の異なる式 I の化合物の混合物を含むかあるいはそれらから成る組成物を提供する。種々の態様では、組成物は、2 種類以上の異なる式 I A の化合物、2 種類以上の異なる式 I B の化合物、2 種類以上の異なる式 I C の化合物、または式 I A、I B、もしくは I C から選択される 2 種類以上の異なる化合物の混合物を含むことができる。

10

【 0 0 5 5 】

[53] 1 つの態様では、本発明は、遊離脂肪酸の混合物を出発物質として用いることにより式 I A または I B の化合物の混合物を作製するための方法を提供する。これらの方法を後記に述べる。

【 0 0 5 6 】

[54] 1 つの態様では、本発明の組成物は少なくとも 2 種類の異なる式 I A の化合物 (A と B は同一または異なる脂肪酸である) の混合物を含むか、あるいはそれらから成る。1 つの態様では、A および B は、独立して - 3、- 6、- 7、および - 9 脂肪酸から選択される。1 つの態様では、A および B は、- 3 および - 6 脂肪酸の混合物を含む。1 つの態様では、脂肪酸は - 9 脂肪酸系列の 1 価不飽和脂肪酸である。

20

【 0 0 5 7 】

[55] 1 つの態様では、A および B は、独立して - 3 および - 6 脂肪酸から選択される。1 つの態様では、- 3 および - 6 脂肪酸は、独立して E P A、D H A、D P A、H T A、L A、G L A、D G L A、A L A、S D A、E T E、E T A、H P A、テトラコサペンタエン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサヘキサエン酸、カレンド酸、エイコサジエン酸、アラキドン酸 (A A)、ドコサジエン酸、オスボンド酸、およびアドレン酸から選択される。

30

【 0 0 5 8 】

[56] 1 つの態様では、A と B は同一または異なる - 3 脂肪酸である。1 つの態様では、- 3 脂肪酸は、独立して E P A、D H A、および D P A から選択される。1 つの態様では、- 3 脂肪酸は、独立して E P A、D H A、D P A、H T A、A L A、S D A、E T E、E T A、H P A、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸から選択される。1 つの態様では、対イオン成分は、同一である 2 つの - 3 脂肪酸を含む。

【 0 0 5 9 】

[57] 1 つの態様では、式 I A または I B の化合物の混合物を含む本発明の組成物は、約 50 m g ~ 6 g の脂肪酸を、脂肪酸 対イオン成分中に含む。1 つの態様では、そのような組成物の単位量は、約 50 m g ~ 6 g、もしくは約 500 m g ~ 6 g、または少なくとも 200 m g、少なくとも 300 m g、少なくとも 400 m g、少なくとも 500 m g、もしくは少なくとも 1 g の脂肪酸、殊に、または特に、多価不飽和脂肪酸を含む。1 つの態様では、組成物の脂肪酸成分は、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、もしくは少なくとも 90 % (重量) の 1 種類以上の多価不飽和脂肪酸、または約 20 % ~ 90 %、30 % ~ 90 %、40 % ~ 90 %、50 % ~ 90 %、60 % ~ 90 %、もしくは 70 % ~ 90 % (重量) の 1 種類以上の P U F A から成る。1 つの態様では、脂肪酸は、E P A、D H A、D P A、ヘキサデカトリエン酸 (H T A)、リノール酸 (L A)、- リノレン酸 (G L A)、- リノレン酸 (A L A)、ステアリドン酸 (S D A)、エイコサジエン酸

40

50

、エイコサトリエン酸（E T E）、エイコサテトラエン酸（E T A）、ヘンエイコサペンタエン酸（H P A）、テトラコサペンタエン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサヘキサエン酸、カレンド酸、エイコサジエン酸、ジホモ - - リノレン酸（D G L A）、アラキドン酸（A A）、ドコサジエン酸、アドレン酸、オスボンド酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸のうち2種類以上から選択される。1つの態様では、脂肪酸は、E P A、D H A、およびD P Aのうち2種類以上から選択される。

【0060】

[58] 1つの態様では、本発明は、少なくとも2、少なくとも4、少なくとも6、または少なくとも8種類の異なる式I AまたはI Bの化合物の混合物を含む組成物を提供する。式I AまたはI Bの化合物の混合物を含む組成物は、後記のように、特定の使用について希望する量の脂肪酸を含有するように製造することができる。たとえば、1種類以上の特定の脂肪酸が相対的に多量になるように組成物を調製することができる。特定の態様では、本発明の組成物は、約50mg～約6gの脂肪酸を、式I AまたはI Bの化合物の脂肪酸対イオン成分の形で組成物中に含む。

10

【0061】

[59] 1つの態様では、本発明は、E P A、D H AおよびD P Aから選択される2種類以上の脂肪酸を含む遊離脂肪酸のブレンドから調製された組成物を提供し、E P A、D H A、およびD P Aの量は、遊離脂肪酸の出発ブレンドにも最終組成物にも互いにほぼ同じ比率で存在する。1つの態様では、さらに他の脂肪酸がより少ない量で出発ブレンド中に存在し、E P A、D H A、および/またはD P Aの量は、ブレンド中に存在する遊離脂肪酸の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%と一緒に構成し、それに比例した同じ量が最終組成物中に存在する。

20

【0062】

[60] 1つの態様では、本発明は、E P AおよびD H Aを含有する遊離脂肪酸のブレンドから調製され、E P AとD H Aが遊離脂肪酸の出発ブレンドにも最終組成物にも互いにほぼ同じ比率で存在する、組成物を提供する。1つの態様では、さらに他の脂肪酸がより少ない量で出発ブレンド中に存在し、E P AおよびD H Aの量は、ブレンド中に存在する遊離脂肪酸の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%と一緒に構成し、それに比例した同じ量が最終組成物中に存在する。

30

【0063】

[61] 1つの態様では、本発明の組成物中のE P Aの量は、組成物の脂肪酸対イオン成分の総重量を基準として10～80重量%の範囲である。1つの態様では、本発明の組成物中のD H Aの量は、組成物の脂肪酸対イオン成分の総重量を基準として10～80重量%の範囲である。これらの各態様によれば、脂肪酸対イオン成分の残りの重量%は、より少ない量で遊離脂肪酸の出発ブレンド中に存在する他の脂肪酸から構成される。1つの態様では、残りの重量%は、- 3系列、- 6系列、- 7系列、または- 9系列、およびそれらの組合せのうち2種類以上の異なる脂肪酸の混合物から成る。たとえば、残りの重量%は、表1に挙げた脂肪酸のいずれかの組合せから成ることができる。1つの態様では、残りの重量%は、D P A、H T A、A L A、S D A、E T E、E T A、H P A、テトラコサペンタエン酸およびテトラコサヘキサエン酸から成る群より選択される2種類以上の異なる脂肪酸から成る。

40

【0064】

[62] 1つの態様では、本明細書に記載する組成物の出発ブレンドまたは脂肪酸対イオン成分中の遊離脂肪酸は、表1に挙げた脂肪酸からの2種類以上の異なる脂肪酸およびそれらの組合せを含む。

【0065】

物理的特性

[63] 一般に、本発明の化合物および組成物は、対イオン成分を含む物理的および化学的に安定な形態の分子を提供する。物理的には、本発明の化合物および組成物は、散剤、

50

錠剤、カプセル剤、またはカプレットなどの固体剤形に配合するのに適した、固体状のさらさらした物質である。本発明組成物の固体状のさらさらした性質は、それら相互の、および同一剤形中における他の活性物質との物理的混合物中へのそれらの配合しやすさをも提供する。1つの態様では、固体剤形は経口送達用に適合される。

【0066】

[64] 式Iの化合物は、たとえば遊離形の対イオン分子と比較して一般に対イオン成分の卓越した化学的および物理的安定性を備えている。たとえば、AまたはBのいずれかまたは両方が脂肪酸である式Iの態様(式IAおよびIB)では、脂肪酸成分は、油状の脂肪酸、たとえば遊離脂肪酸またはエチルエステルもしくはグリセリルエステル形の脂肪酸に基づく脂肪酸配合物と比較して、卓越した化学的安定性をもつ。本明細書に記載する式IAおよびIBの化合物ならびにそれを含む組成物またはその混合物は固体であり(油ではない)、それらは脂肪酸成分の酸化分解に対してきわめて安定であり;特に、それらの液体形態で著しく酸化分解を受けやすく、結果的に空気または水分に曝露された際に分解する傾向をもつ、遊離脂肪酸または脂肪酸エステル形の脂肪酸と比較した場合に安定である。対照的に、式IAおよびIBの化合物、ならびにそれまたはその混合物を含む組成物は、たとえば空気、酸素および水分に対して、遊離脂肪酸またはエチルエステルもしくはグリセリルエステル形の脂肪酸より相対的に安定である。これは、室温および標準的湿度で開放バイアル内に数日間貯蔵した後、たとえば約7~14日間、または最大30日間、最大60日間、もしくは最大90日間貯蔵した後、流動性などの物理的特性、またはNMR分光分析により測定した化学的特性に有意の変化が無いことによって明らかである。

10

20

【0067】

[65] 式Iの化合物は、対イオン成分を含む他の投与形態の分子と比較して、対イオン成分の改善された生物学的利用能をも提供することができる。たとえば、対イオン成分が脂肪酸分子を含むか、あるいはそれから成る場合、たとえば遊離脂肪酸および脂肪酸エステルと比較して脂肪酸分子の生物学的利用能が増大する。

【0068】

[66] 式Iの化合物は、対イオン成分を含む他の投与形態の分子の薬物動態特性と比較して、対イオン成分のより好ましい薬物動態特性をも提供することができる。式Iの化合物の有利な薬物動態は、一部は、低pHの水性媒体(たとえば胃液または胃腸液、たとえば約6.0~1.0未満のpH範囲のもの)に浸漬された際に、それらの成分イオン種(たとえば、イオン形態の金属成分、アミノ酸成分、および対イオン成分)に完全に解離する有利な特性に関係する。一般に、式Iの化合物は生理的pHの水にわずかに溶解するか、あるいはほとんど不溶性であり、大部分の有機溶媒にも不溶性である。しかし、pHが約6以下である場合にはそれらは水性媒体に可溶性である。よって本発明の化合物が低pHの水性媒体に浸漬された際、対イオン成分は解離してそのイオン形態、たとえば式IAおよびIBの化合物については遊離脂肪酸のイオン形態になる。したがって、本発明の化合物は、対イオン成分、たとえば脂肪酸を、それらのイオン形態でヒトまたは動物対象へ送達するために有用である。

30

【0069】

[67] 式Iの化合物は、消化管におけるミネラル成分の効果的吸収を可能にすることによってその高い生物学的利用能をも提供することができる。

40

[68] 本発明の化合物は、分子そのものと比較して、対イオン成分の分子の高い水溶性および/または安定性をも提供することができる。1つの態様では、本発明の化合物は、たとえば対象に経口投与した際、対イオン成分中の水溶性に乏しい分子を、分子そのものと比較してより多量に全身送達できる。ある態様では、対象に経口投与した際、対イオン成分の分子は分子そのものと比較して高い生物学的利用能をもつ。

【0070】

組成物

[69] 本発明は、式I、式IA、式IB、または式ICの化合物を含む組成物、および2種類以上の異なる式I、式IA、式IB、または式ICの化合物の混合物を含む組成物

50

を提供する。

【0071】

[70] 1つの態様では、本発明は式Iの化合物を含む組成物、および2種類以上の異なる式Iの化合物の混合物を含む組成物を提供する。

[71] 1つの態様では、本発明は式IAの化合物を含む組成物、および2種類以上の異なる式IAの化合物の混合物を含む組成物を提供する。

【0072】

[72] 1つの態様では、本発明は式IBの化合物を含む組成物、および2種類以上の異なる式IBの化合物の混合物を含む組成物を提供する。

[73] 1つの態様では、本発明は式ICの化合物を含む組成物、および2種類以上の異なる式ICの化合物の混合物を含む組成物を提供する。

【0073】

[74] 組成物は、散剤、錠剤、カプセル剤、またはカプレットから選択される固体剤形として配合することができる。1つの態様では、固体剤形は経口投与用に適合される。1つの態様では、固体剤形は1日1回送達用に適合される。他の態様では、固体剤形は1日2回送達用に適合される。1つの態様では、剤形は経口剤形である。経口剤形は固体の形態、たとえば錠剤、カプセル剤（粒子、液体もしくは粉末を収容したもの）、トローチ剤（液体充填型のものを含む）、ガム、またはゲル剤、または液剤の形態であってもよい。1つの態様では、本発明の医薬組成物は、局所投与に適したゲル剤またはクリーム剤として配合される。1つの態様では、剤形は固体経口剤形である。

【0074】

[75] 1つの態様では、後記にさらに詳細に述べるように、組成物は医薬組成物であり、担体はヒトまたは非ヒト動物への投与のために許容できる。

[76] 1つの態様では、後記にさらに詳細に述べるように、組成物は栄養補助食品または添加物であり、担体はヒトまたは非ヒト動物への投与のために許容できる。

【0075】

[77] 本発明の組成物は単位量の形態であってもよい。単位量は、たとえば錠剤またはカプセル剤の形態であってもよい。1つの態様では、組成物は式IAもしくはIBの化合物、または2種類以上の異なる式IAもしくはIBの化合物の混合物を含む。1つの態様では、単位量の組成物は約0.05g～12gの総脂肪酸を含有する。1つの態様では、単位量は約0.05g、1g、2g、3g、4g、5g、または6gの総脂肪酸を含有する。

【0076】

[78] 本明細書に記載する化合物を単独で、または1種類以上の追加の活性医薬成分（API）もしくは生物活性物質との組合せで配合することができる。1つの態様では、本明細書に記載する化合物を、1種類以上の追加のAPIまたは生物活性物質と、単一剤形、好ましくは固体剤形中において組み合わせることができる。

【0077】

[79] 組成物を構成する化合物および賦形剤の性質に応じて、組成物は医薬用もしくは動物用、または食品添加物もしくはサプリメント、またはこれらの使用のいずれかの組合せに適切な可能性がある。種々の組成物を以下のセクション「医薬組成物」ならびに「添加物およびサプリメント」において考察するが、これらの用語は限定のためのものではなく、記述のためのものにすぎない。

【0078】

[80] 本発明の組成物は1種類以上の適切な賦形剤または担体を用いて配合することができる。適切な賦形剤または担体は、ヒトまたは動物用として適したものである。用語「賦形剤」は、組成物においてある目的に役立つ、担体以外の添加剤、たとえば安定剤、味覚遮閉剤（たとえば、甘味剤）、可溶化剤、または懸濁化剤を表わす。しばしば、担体は単純な担体、または希釈剤および賦形剤としての2重の目的に役立つであろう。よって、医薬的に許容できる賦形剤の例には、担体を含めることができる。本発明の組成物中に用

10

20

30

40

50

いる賦形剤の非限定的な例には、無菌の液体、水、緩衝塩類、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、油類、界面活性剤、懸濁化剤、炭水化物（たとえば、グルコース、ラクトース、スクロースまたはデキストラン）、抗酸化剤（たとえば、アスコルビン酸またはグルタチオン）、キレート化剤、低分子量タンパク質、およびその適切な混合物が含まれる。

【0079】

[81] 適切な賦形剤または担体は、一般に動物またはヒト（または両方）に使用するための医薬的に許容できる担体または賦形剤である。用語「医薬的に許容できる」は、動物、より具体的にはヒトに使用するものとして国もしくは州政府の規制当局により承認されていること、または米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方、たとえば欧州薬局方に列記されていることを示す。本発明の医薬組成物に関して、「担体」は、たとえば本発明のイオン塩を送達するために配合する溶媒、希釈剤またはビヒクルを表わす。本発明の組成物中に用いるための医薬的に許容できる担体の例には、限定ではなく、液体剤形用の無菌の水性および非水性液体、水、緩衝塩類、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、および油類；または固体剤形用の炭水化物（たとえば、グルコース、ラクトース、スクロースまたはデキストラン）が含まれる。

10

【0080】

[82] 本発明の化合物は、いずれか適切な形態に、またいずれか適切な意図する投与経路のために配合することができる。一般に、剤形は少なくとも一部は意図する投与経路により決定される。

20

【0081】

[83] 1つの態様では、剤形は眼に投与するための液剤である。配合物は眼への投与に適した、たとえば眼への局所投与に適した液剤、懸濁液剤またはゲル剤（眼科用配合物とも呼ばれる）であってもよい。

【0082】

[84] 1つの態様では、眼科用配合物は水性配合物である。1つの態様では、眼科用配合物はグリセリン、ヒプロメロース（hypromellose）、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのうち1種類以上を含む。1つの態様では、眼科用配合物はさらにポリソルベート80、カルボマーコポリマータイプA、精製水、水酸化ナトリウム、アスコルビン酸、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、デキストロース、リン酸2ナトリウム、グリシン、塩化マグネシウム、塩化カリウム、ホウ酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、エドト酸2ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、アミノメチルプロパノール、ヒドロキシプロピルグアー（hydroxypropyl guar）、ポリクオタニウム-I（polyquaternium-I）、またはソルビトールのうち1種類以上を含む。

30

【0083】

[85] 1つの態様では、眼科用配合物は界面活性剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、補助溶媒および粘度形成剤（viscosity building agent）のうち1種類以上を含む。眼科用組成物について、組成物の張度を好ましくは天然涙液のものに調整するために、種々の等張化剤を使用できる。たとえば、生理的張度に近づけるために、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、デキストロース、および/またはマンニトールを組成物に添加することができる。好ましくは、等張化剤は、最終組成物に眼科用として許容できるモル浸透圧濃度（一般に、約150~450mOsm、好ましくは250~350mOsm）をもたせるのに十分な量で存在する。貯蔵条件下でのpH変動を阻止するために、適宜な緩衝系（たとえば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウムまたはホウ酸）を組成物に添加することができる。具体的な濃度は用いる作用剤に応じて異なるであろう。しかし、好ましくは、緩衝剤はpH6~7.5の範囲内の目標pHを維持するように選択されるであろう。

40

【0084】

[86] ドライアイ型の疾患および障害の処置のために配合された組成物は、ドライアイ

50

型状態を即時に短期間で鎮静するようにデザインされた水性担体を含むこともできる。そのような担体は、リン脂質担体もしくは人工涙液担体または両方の混合物として配合することができる。本明細書中で用いる「リン脂質担体」および「人工涙液担体」は、下記の水性組成物を表わす：(i) 眼に投与した際に、潤滑にする、「湿潤させる」、内生涙液のコンシステンシーを模倣する、自然の涙液形成を補助する、または他の形でドライアイ症状および病態の1次的鎮静をもたらす、1種類以上のリン脂質(リン脂質担体の場合)または他の化合物を含むもの；(ii) 安全なもの；かつ(iii) 有効量の1種類以上の本発明脂肪酸を局所投与するのに適した送達ビヒクルを提供するもの。

【0085】

[87] 人工涙液担体として有用な人工涙液組成物の例には、市販品、たとえばTears Naturale(登録商標)、Tears Naturale n(登録商標)、Tears Naturale Free(登録商標)、およびBion Tears(登録商標)(Alcon Laboratories, Inc., テキサス州フォートワース)が含まれるが、これらに限定されない。リン脂質担体配合物の例には、米国特許第4,804,539号(Guor)、第4,883,658号(Holly)、第4,914,088号(Glonek)、第5,075,104号(Gressel)、第5,278,151号(Korbr)、第5,294,607号(Glonek)、第5,371,108号(Korbr)、第5,578,586号(Glonek)に開示されるものが含まれる；以上の特許を、本発明のリン脂質担体として有用なリン脂質組成物を開示している範囲で本明細書に援用する。

10

20

【0086】

[88] 眼に投与した際に、潤滑にする、「湿潤させる」、内生涙液のコンシステンシーを模倣する、天然涙液形成を補助する、または他の形でドライアイ症状および病態の1次的鎮静をもたらすようにデザインされた他の化合物が当技術分野で知られている。そのような化合物は組成物の粘度を増大させることができ、下記のものを含むが、それらに限定されない：モノマー型ポリオール、たとえばグリセロール、プロピレングリコール、エチレングリコール；ポリマー型ポリオール、たとえばポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(「HPMC」)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース(「HPC」)、デキストラン類、たとえばデキストラン70；水溶性タンパク質、たとえばゼラチン；ならびにビニルポリマー、たとえばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、およびカルボマー(carbomer)類、たとえばカルボマー934P、カルボマー941、カルボマー940、カルボマー974P。

30

40

【0087】

[89] 粘度増強剤(viscosity enhancing agent)の例には、多糖類、たとえばヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩、デキストラン類、セルロースファミリーの各種ポリマー；ビニルポリマー；およびアクリル酸ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。一般に、リン脂質担体または人工涙液は1~400センチポアズ(「cps」)の粘度を示すであろう。局所眼科製品は一般に多数回形態でパッケージされる。使用中の微生物汚染を阻止するために保存剤が必要な可能性がある。適切な保存剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、臭化ベンゾドデシニウム(benzododecinium bromide)、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸2ナトリウム、ソルビン酸、ポリクオタニウム-1、または当業者に既知の他の薬剤が含まれる。そのような保存剤は一般に0.001~1.0%w/vのレベルで用いられる。本発明の単位量組成物は無菌であろうが、一般に保存処理はされない。したがって、そのような組成物は一般に保存剤を含まないであろう。

【0088】

[90] 他の湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も組成物中に存在することができる。

50

【0089】

[91] 医薬的に許容できる抗酸化剤の例には下記のものが含まれる：水溶性抗酸化剤、たとえばアスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、たとえばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなど；および金属キレート化剤、たとえばクエン酸、エチレンジアミン4酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など。

【0090】

[92] 血管作動性物質をより長期間にわたって浸出させるために、場合によりコンタクトレンズを使用できる。トロンビンおよびトロンボキサンAなどの血管作動性物質は、細静脈血管収縮、ならびに涙腺、副涙腺および表面微小血管を通る灌流の増大によって、さらに涙液量の増加を誘導することができる；その際、毛細血管透過性を高める傍細胞内皮開口拡大がこの有益性をさらに増強する可能性がある。

10

【0091】

[93] これらの配合物または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を担体および場合により1種類以上の補助成分と混和する工程を含む。一般に、配合物は、本発明の化合物を液体担体と均一かつ密に混和することにより調製される。

【0092】

医薬組成物

[94] 1つの態様では、組成物は、式I、式IA、式IBもしくは式ICの化合物、またはその混合物、ならびに医薬的に許容できる担体および/または賦形剤を含む、医薬組成物である。

20

【0093】

[95] 1つの態様では、本発明は、本発明の組成物を1種類以上の追加の活性医薬成分（API）との物理的混合物として含む固体剤形を提供する。1つの態様では、1種類以上の追加のAPIは抗高脂血症薬、抗糖尿病薬、抗てんかん薬、または抗炎症薬である。1つの態様では、APIは抗高脂血症薬または抗糖尿病薬である。1つの態様では、抗高脂血症薬はHMG CoA酵素阻害薬（たとえば、スタチン）、コレステロール吸収阻害薬、およびコレステロールエステラーゼ輸送タンパク質（CEETP）阻害薬から成る群より選択される。1つの態様では、抗高脂血症薬はスタチンである。1つの態様では、スタチンは、アトルバスタチン、リスボスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、およびその医薬的に許容できる塩類またはプロドラッグから成る群より選択される。1つの態様では、スタチンは5mg～100mgの範囲で存在する。1つの態様では、スタチンはプラバスタチンである。1つの態様では、抗高脂血症薬はコレステロール吸収阻害薬である。1つの態様では、コレステロール吸収阻害薬はエゼチミブ（ezetimibe）、すなわちゼチア（Zetia）としても知られるものである。1つの態様では、抗高脂血症薬はCEETP阻害薬である。1つの態様では、CEETP阻害薬はアナセトラピブ（anacetrapib）またはその水和物もしくは溶媒和物である。

30

【0094】

[96] 1つの態様では、組成物は対象、好ましくはヒトにおいて、増加した血清トリグリセリドを低減するのに有効な医薬組成物である。1つの態様では、医薬組成物は式IAもしくはIBの化合物、式IAの化合物の混合物、式IBの化合物の混合物、または前記のいずれかの混合物を含む。1つの態様では、対象は重症高トリグリセリド血症を伴うヒト対象である。1つの態様では、対象は非重症高トリグリセリド血症を伴うヒト対象である。

40

【0095】

[97] 1つの態様では、組成物は下記のものから成る群より選択される代謝障害を処置するのに有効な医薬組成物である：糖尿病または糖尿病前症に現われる異常なグルコース代謝；高トリグリセリド血症、すなわちトリグリセリド増加、混合型異脂肪血症、脂肪肝として現われる、異常な脂質代謝；ならびに肥満症に現われる、混合型の異常なグルコー

50

スおよび脂質代謝。1つの態様では、本発明の組成物は、糖尿病、糖尿病前症、高トリグリセリド血症、異脂肪血症、脂肪肝および肥満症から選択される疾患または障害を処置するための方法に用いられる。1つの態様では、医薬組成物は式I AもしくはI Bの化合物、式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または前記のいずれかの混合物を含む。

【0096】

[98] 1つの態様では、組成物は、関節炎、過敏性腸症候群、心房細動、眼の炎症性障害、ドライアイ症候群、外傷性脳損傷、家族性腺腫性ポリポース、散発性腺腫性ポリポース、てんかん、てんかん症候群、アルツハイマー病、および注意欠陥多動性障害（ADHD）から成る群より選択される疾患または障害を処置するのに有効な医薬組成物である。1つの態様では、医薬組成物は式I AもしくはI Bの化合物、式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または前記のいずれかの混合物を含む。1つの態様では、医薬組成物は式I Cの化合物、式I Cの化合物の混合物を含む。

10

【0097】

[99] 1つの態様では、組成物は対象において疼痛を処置または管理するのに有効な医薬組成物である。1つの態様では、疼痛は神経障害性疼痛または侵害受容性疼痛である。1つの態様では、医薬組成物は式I BもしくはI Cの化合物、式I Bの化合物の混合物、式I Cの化合物の混合物、または前記のいずれかの混合物を含む。

【0098】

[100] 本明細書に記載する種々の疾患および障害を処置するのに使用するための具体的化合物をより詳細に後記に述べる。

20

非医薬組成物

[101] 本発明の組成物には、1種類以上の追加の非医薬、たとえば有益な生物活性物質、たとえば栄養素または栄養補助化合物（nutraceutical compound）（たとえば、ビタミン、ミネラル、植物エキスなどを含む）を、同一剤形中に、いずれか適切な賦形剤または担体と共に配合することもできる。1つの態様では、1種類以上の追加の生物活性物質は、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、炭水化物、抗酸化剤、フラボノイド、カロテノイド、フィトステロール、ハーブ、酵素、植物のエキスまたは濃縮物、および植物性化合物から成る群より選択される。1つの態様では、1種類以上の追加の生物活性物質は、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB12、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、カルシウム、カルニチン、クロム、コンドロイチン、コエンザイムQ10（ユビキノン）、フォレート、グルコサミン、メタフォルイン、リボフラビン、ピオチン、ヨウ素、鉄、マグネシウム、セレン、チアミン、および亜鉛から成る群より選択される。1つの態様では、1種類以上の追加の生物活性物質は、コエンザイムQ10、L-カルニチン、抗酸化剤、フィトステロール、およびフラボノイドから成る群より選択される。1つの態様では、抗酸化剤はポリフェノールである。1つの態様では、ポリフェノールはリコペン（lycopene）、レスベラトロール（resveratrol）および没食子酸エピガロカテキンから選択される。

30

【0099】

[102] 1つの態様では、AもしくはBまたは両方が栄養補助食品または栄養補助添加物として有用である。たとえば、脂肪酸、特に - 3、 - 6、 - 7、および - 9系列の多価不飽和脂肪酸は、これに関して有用であることが知られている。よって、本発明は、栄養補助添加物またはサプリメントとして単独で、または1種類以上の添加物またはサプリメントおよびいずれか適切な賦形剤との組合せで配合された式Iの化合物をも提供する。1つの態様では、栄養補助添加物またはサプリメントは散剤の形態である。1つの態様では、栄養補助添加物またはサプリメントは液剤の形態である。1つの態様では、栄養補助添加物またはサプリメントはマウスウォッシュ、歯磨き剤、チューインガム、キャンディー、錠剤、カプセル剤、口腔スプレー剤、またはフィルムの形態である。

40

【0100】

[103] 1つの態様では、栄養補助添加物はヒトが摂取するのに適した食品または飲料

50

の一部を形成する。本発明の栄養補助添加物を装入できる食品／飲料には特別な制限はない。そのような食品／飲料の例には下記のものが含まれる：肉、鶏肉、魚／貝などを基にした加工食品；スープ；甘味料などを含む調味料；ふりかけ（rice seasoning）；インスタント食品；冷凍食品；スナック；種々のタイプの機能性食品、たとえばサプリメント、栄養ドリンクなど；缶詰食品；乳製品；菓子、たとえばチューインガム、キャンディー、グミ（gummy candy）、チョコレート、焼き菓子など；アイスクリーム；ソフトドリンク、たとえば茶、コーヒー、ココア、フルーツジュース、スポーツドリンク、炭酸飲料、野菜ドリンクなど；リカー；豆乳；乳酸菌飲料；およびクロロフィルジュース。

【0101】

[104] 食品または飲料に装入される本発明の栄養補助添加物の量は、食品または飲料のタイプ、および食事に1種類以上の - 3 脂肪酸を補充したい量に従って異なる。1つの態様では、食品または飲料の総重量を基準として約0.000001～20重量%の量、より好ましくは約0.00001～10重量%の量の - 3 脂肪酸が供給されるように栄養補助添加物を食品または飲料に装入する。

10

【0102】

作製方法

[105] 本発明は、一部は、遊離形（または他の塩形）の活性物質と比較して卓越した特性、たとえば改善された化学的および／または物理的安定性、および／または改善された生物学的利用能を備えた物理的形態で活性物質を供給するのに有効な、生物活性物質のミネラル・アミノ酸塩を作製するための新規方法を本出願人が見出したことに基づく。たとえば、1つの態様では、生物活性物質は脂肪酸であり、本発明のミネラル・アミノ酸脂肪酸塩はたとえば遊離脂肪酸の油性液体をさらさらした固体に変換するのに有効である；それは遊離脂肪酸そのものより物理的および化学的に安定であり、かつ遊離脂肪酸そのものと比較して、またエチルエステル形またはグリセリルエステル形の脂肪酸と比較して、脂肪酸の改善された生物学的利用能をも示す。

20

【0103】

[106] 式Iの化合物は、金属カチオン（M）とアミノ酸（または2種類以上の異なるアミノ酸の混合物）を1：2のモル比で反応させて、アミノ酸が金属カチオンの周りに2：1のアミノ酸：金属比で錯体形成したミネラル・アミノ酸錯体（キレート）を製造することにより製造される。式Iの化合物を形成するために用いるアミノ酸は、ミネラル・アミノ酸錯体が形成された後にアミノ酸が対イオン分子（単数または複数）との反応に利用できる少なくとも1つの塩基性官能基を含む限り、いずれかの天然もしくは非天然アミノ酸またはそれらの組合せであってよい。式Iの化合物を形成するために、ミネラル・アミノ酸錯体を、対イオン成分を形成する対イオン分子（単数または複数）と反応させる。1つの態様では、対イオン成分は独立して脂肪酸分子および非脂肪酸分子から選択される1または2個の分子から成る。1つの態様では、非脂肪酸分子は下記のものから選択される非脂肪酸分子から選択される：メタンスルホン酸、ナイアシン、ジフルオロメチルオルニチン（エフロニチンとも呼ばれる）；その光学形態（たとえば、D、Lおよびラセミ混合物）を含む；リボ酸；その光学形態（たとえば、D、Lおよびラセミ混合物）を含む；ガバペンチン、プレガバリン、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチルサリチル酸、およびメロキシカム。1つの態様では、この分子はサリチル酸、アセチルサリチル酸、およびサリチルサリチル酸から選択される。1つの態様では、非脂肪酸分子は療法薬である。

30

40

【0104】

[107] 式IAまたはIBの化合物（AおよびBはそれぞれ脂肪酸であるか、あるいはAまたはBのうち少なくとも一方は脂肪酸である）の混合物を含む組成物は、ミネラル・アミノ酸錯体とたとえば2種類以上の異なる遊離脂肪酸のブレンドとを、たとえば1：2のモル比で反応させて、それぞれ脂肪酸 対イオンAおよびB（それらは組成物のいずれか特定の化合物において同一でも異なってもよい）をもつ異なる式Iの化合物の混合物を含む組成物を形成することにより製造できる。組成物中の異なる脂肪酸相互の相対量は、

50

一般に遊離脂肪酸の出発ブレンド中のそれら相互の相対量とほぼ同じであろう。出発物質が遊離脂肪酸の混合物である場合、この固体組成物は元の混合物中に存在していたものと同じ相対量の脂肪酸を保持する（用語「混合物」と「ブレンド」は、本明細書中で互換性をもって用いられる）。より詳細に後記に述べるように、本発明は、2種類以上の異なる脂肪酸相互のいずれか希望する比率を備えた脂肪酸混合物を含むさらさらした粉末組成物を製造するために使用できる方法をも提供する。AとBが同一である化合物を製造するために、ミネラル・アミノ酸錯体を異なる遊離脂肪酸のブレンドの代わりに単一の遊離脂肪酸と反応させることによって、「純粋な」式I Aの化合物も製造できる。この方法を用いて、異なる式I Aの化合物（たとえば、AとBが同一である異なる脂肪酸成分をもつもの）を製造し、次いで互いに混合して、対イオン成分中に厳密な量の異なる脂肪酸を含む組成物を形成することができる。

10

【0105】

[108] 組成物はミネラル・アミノ酸錯体との脂肪酸のモノ塩またはビス塩であってもよい。好ましくは、それらはビス塩であり、これは組成物中に式IのAおよびBが両方とも存在することを意味する。単一種のミネラル・アミノ酸錯体を遊離脂肪酸のブレンドと反応させれば、得られる式I Aの化合物の混合物はそれぞれ同一のペプチド成分および金属成分をもち、それらの対イオン成分、すなわち式I Aの脂肪酸AおよびBにおいてのみ異なるであろう。1つの態様では、ミネラル・アミノ酸錯体はマグネシウム ジ-アルギネート、カルシウム ジ-アルギネート、亜鉛 ジ-アルギネート、マグネシウム ジ-リジネート、カルシウム ジ-リジネート、および亜鉛 ジ-リジネートから選択される。1つの態様では、遊離脂肪酸のブレンドは、1価、2価、および多価不飽和脂肪酸、ならびにそれらの組合せから成る群より選択される少なくとも2、少なくとも4、少なくとも6、または少なくとも8種類の脂肪酸を含む。1つの態様では、脂肪酸はEPA、DHA、DPA、ヘキサデカトリエン酸（HTA）、リノール酸（LA）、g-リノレン酸（GLA）、-リノレン酸（ALA）、ステアリドン酸（SDA）、エイコサジエン酸、エイコサトリエン酸（ETE）、エイコサテトラエン酸（ETA）、ヘンエイコサペンタエン酸（HPA）、テトラコサペンタエン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサヘキサエン酸、カレンド酸、エイコサジエン酸、ジホモ--リノレン酸（DGLA）、アラキドン酸（AA）、ドコサジエン酸、アドレン酸、オスボンド酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される。

20

30

【0106】

[109] 本発明の組成物を作製するために用いる遊離脂肪酸の出発ブレンドは、天然源、たとえば魚油、種子油、クリルオイル（オキアミ油）、微生物油；魚油、種子油、クリルオイル、卵油、海藻、イカ油、クルミ油、食用種子油、クラリーセージ種子油、藻油、亜麻仁油、サチャ・インチ油、シャゼンムラサキ油、麻油、微生物油のエステル；または魚油、種子油、クリルオイルもしくは微生物油からの精製エステルの再エステル化から得られるトリグリセリドから得ることができる。

【0107】

[110] 本発明の組成物を作製するために用いる遊離脂肪酸の出発ブレンドは、市販供給源から入手することもでき、それらにおいては粗製の天然油、またはそのエステルおよび再エステル化生成物が鹸化されており、あるいはある場合にはDHAまたはEPAなどの脂肪酸で強化されている。本発明の組成物を作製する際に出発物質として用いるのに適した脂肪酸ブレンドの供給源には、限定されるものではないが、BASFS E（ドイツ）、Croda International plc（英国）、Epax Norway AS（ノルウェー）、KD-Pharma Bexbach GmbH（ドイツ）、日本水産株式会社（日本）、KinOmega Biopharm Inc.（中国）、Chemporth Inc.（韓国）、Wuxi Xunda Marine Biological Products Co., Ltd.（中国）、Naturmega S.A.（コロンビア）、およびOmega Protein Corp.（米国）から

40

50

入手できる遊離脂肪酸ブレンドが含まれる。脂肪酸および脂肪酸ブレンドの他の市販供給源が当業者に周知であり、本明細書に記載する組成物の作製に際して出発物質として使用できる。多数の供給源からの遊離脂肪酸の組合せを用いて、たとえば遊離脂肪酸の特製ブレンドを作製することもできる。重要なことに、天然源もしくは市販供給源から得られるものまたはそれらの組合せであっても、いかなる遊離脂肪酸の出発ブレンドも本発明の組成物を作製する際に使用できる。特定の態様では、ブレンドは本発明の組成物中に特定の脂肪酸の前決定量が得られるように選択または作製される。たとえば、1種類以上の特定の脂肪酸が多量であるブレンドを製造するために。

【0108】

[111] 好ましくは、本明細書に記載する組成物を作製するためのブレンドを構成する脂肪酸は、多価不飽和脂肪酸（「PUFA」とも呼ばれる）である。本開示において用いる用語、多価不飽和脂肪酸は、1価、2価および多価不飽和脂肪酸をまとめて表わすことができる。たとえば、-3系列の多価不飽和脂肪酸は、互換性をもって「-3脂肪酸」と表わすこともでき、同様な命名法を他の系列、たとえば、-6、-7、および-9系列にも適用できる。本発明の組成物を作製するために用いる遊離脂肪酸のブレンドを構成することができ、したがってそれらの組成物の脂肪酸対イオン成分をも形成する脂肪酸の非限定的な例を、表1に示す。

【0109】

[112] 好ましくは、本明細書に記載する組成物を作製するために、遊離脂肪酸の出発ブレンドは1種類以上の特定のクラスの脂肪酸、たとえば、-3脂肪酸、-6脂肪酸、-7脂肪酸、もしくは-9脂肪酸、または前記のいずれかの混合物に関して高純度のものである。1つの態様では、出発ブレンドは-3脂肪酸に関して高純度のものである；たとえば、60%~99%の-3脂肪酸、好ましくは70%~99%、80%~99%、または95%を超える-3脂肪酸。出発ブレンドは、同様に好ましくは不純物、たとえば酸化的不純物、ジオキシン類およびフラン類、重金属、たとえばヒ素、カドミウム、鉛および水銀、多環芳香族炭化水素、ポリ塩化ビフェニル（PCB）、ならびにダイオキシン様PCBを実質的に含まないか、あるいは最少量を含む。

【0110】

[113] 前記に述べたように、市販の遊離脂肪酸ブレンド、または特定の精製プロセスによるかもしくは微生物学的プロセスから得ることができるもののほかに、本発明の組成物を作製する際に使用するための遊離脂肪酸の特製ブレンドを作製できる。組成物は出発ブレンド中に存在していたものと同じ相対量の脂肪酸を保持するので、一般に、得られる組成物中に希望する割合の脂肪酸を得るために、いかなるブレンドも選択できる。よって、本明細書に記載する組成物の対イオン成分中の特定の脂肪酸（または複数の脂肪酸）の相対量は、遊離脂肪酸の出発ブレンド中におけるその量を調整することにより、あるいは希望する相対量の1種類以上の特定の脂肪酸を含むブレンドを選択することにより調整できる。たとえば、比率3:1のそれぞれ脂肪酸Aおよび脂肪酸Bから成る遊離脂肪酸の出発ブレンドは、同様に比例して同じ3:1の量の脂肪酸Aおよび脂肪酸Bを含む本発明組成物を与えるであろう。したがって、出発ブレンド中の異なる遊離脂肪酸の相対量（%または重量比のいずれかとして記載）が、得られる組成物の対イオン成分を構成する脂肪酸の相対量を決定するであろう。1つの態様では、出発ブレンドはEPAおよびDHAの相対量がブレンド中の他の脂肪酸の相対量より高いように選択される。1つの態様では、脂肪酸の出発ブレンド中のEPAとDHAの量は10:80~80:10であり、残りは-3系列の他の脂肪酸、たとえばDPA、HTA、ALA、SDA、ETE、ETA、HPA、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸、-6、7、および/または9系列から成る（たとえば表1を参照）。

【0111】

[114] 本明細書に記載する組成物を作製する方法であって、アミノ酸と2価金属のアミノ酸キレートを形成し、続いてそのアミノ酸キレートを遊離脂肪酸の混合物と反応させることを含む方法も提供する。1つの態様では、アミノ酸キレートはマグネシウムジ-

アルギネート、カルシウム ジ - アルギネート、亜鉛 ジ - アルギネート、マグネシウム ジ - リジネート、カルシウム ジ - リジネート、および亜鉛 ジ - リジネートから選択される。1つの態様では、アミノ酸キレートはマグネシウム ジ - アルギネートである。1つの態様では、遊離脂肪酸の混合物は2種類以上、3種類以上、4種類以上、5種類以上、6種類以上の脂肪酸を含む。1つの態様では、脂肪酸は、1価、2価、および多価不飽和脂肪酸、ならびにそれらの組合せから選択される。1つの態様では、脂肪酸は、 ω -3、 ω -6、 ω -7、および ω -9脂肪酸、ならびにそれらの組合せから選択される。1つの態様では、脂肪酸は、 ω -3および ω -6脂肪酸、ならびにそれらの組合せから選択される。1つの態様では、脂肪酸は、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA)、ヘキサデカトリエン酸 (HTA)、 α -リノレン酸 (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、エイコサトリエン酸 (ETE)、エイコサテトラエン酸 (ETA)、ヘンエイコサペンタエン酸 (HPA)、テトラコサペンタエン酸、テトラコサテトラエン酸、テトラコサヘキサエン酸、カレンド酸、エイコサジエン酸、DGLA、AA、ドコサジエン酸、アドレン酸、オスボン酸、パルミトレイン酸、バクセン酸、パウリン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンド酸、ミード酸、エルカ酸、およびネルボン酸から成る群より選択される。

【0112】

[115] 1つの態様では、本方法は、アミノ酸と2価金属のアミノ酸キレートを形成し、続いてそのアミノ酸キレートを ω -3遊離脂肪酸の混合物と反応させることを含む。1つの態様では、アミノ酸キレートは、マグネシウム ジ - アルギネート、カルシウム ジ - アルギネート、亜鉛 ジ - アルギネート、マグネシウム ジ - リジネート、カルシウム ジ - リジネート、および亜鉛 ジ - リジネートから選択される。1つの態様では、アミノ酸キレートはマグネシウム ジ - アルギネートである。1つの態様では、 ω -3脂肪酸の混合物は、EPA、DHA、DPA、HTA、ALA、SDA、ETE、ETA、HPA、テトラコサペンタエン酸、およびテトラコサヘキサエン酸のうち2種類以上、3種類以上、4種類以上、5種類以上、6種類以上を含む。1つの態様では、ミネラルは、マグネシウム (Mg^{2+})、カルシウム (Ca^{2+})、または亜鉛 (Zn^{2+}) から選択される。

【0113】

使用方法

[116] 本発明の組成物は、式Iの化合物の対イオン成分を形成する分子またはその混合物による処置に応答性の種々の疾患および障害を処置する方法に有用である。さらに、本発明の組成物は非医薬としての使用、たとえば栄養補助食品または添加物としての使用をもつことができる。これらの使用について、より詳細に後記に述べる。

【0114】

[117] 1つの態様では、化合物が式IAまたはIBである場合、本方法は脂肪酸、特に多価不飽和脂肪酸、殊に ω -3、 ω -6、 ω -7、および ω -9系列の多価不飽和脂肪酸に応答性の疾患および障害に関する。より詳細に後記に述べる、脂肪酸による処置に応答性の疾患または障害に関する方法は、式IAおよびIBの化合物、ならびに式IAの化合物の混合物、式IBの化合物の混合物、またはIAとIBの両方の混合物の使用を包含する。

【0115】

[118] 対イオン成分中に脂肪酸部分をもつ以下の態様 (医薬および非医薬の両方の使用を含む) のいずれかによれば、前記のようにAおよびBはそれぞれ、独立して、表1に示すいずれかの脂肪酸を含めた ω -3、 ω -6、 ω -7、または ω -9系列の脂肪酸、ならびにそれらの組合せから選択できる。1つの態様では、式IAおよび/またはIBの化合物を含む組成物の脂肪酸成分のうち少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%は、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される1種類以上の ω -3脂肪酸から成る。

【 0 1 1 6 】

[119] 本明細書に記載するいずれかの方法に関して、本発明の組成物は医薬組成物として、または食品添加物もしくはサプリメントとして配合でき、これは組成物そのものおよび配合物中のいずれかの添加剤または賦形剤がヒトまたは動物への投与に適切であることを意味する。

【 0 1 1 7 】

[120] 本明細書に記載するいずれかの方法に関して、用語「治療」は疾患または障害に関連する 1 以上の症状の改善または安定化を表わすことができる。用語「治療」は、疾患または障害の管理をも包含することができ、これは根源にある疾患または障害の治癒をもたらさない療法から対象が得る有益な効果を表わす。たとえば増加した血漿トリグリセリドを低減することは根源にあるグルコース代謝欠損の治癒をもたらさない有益な効果であるので、糖尿病の治療の観点とみなすことができる。本発明の組成物は特定の疾患、障害および病態の予防にも使用できる。これに関して、用語「予防」は、疾患、障害、および病態の 1 以上の症状の再発、発現、進行または発症を阻止することを表わす。

【 0 1 1 8 】

[121] 本発明の方法によれば、療法有効量の本発明組成物を対象に投与し、この療法有効量は希望する療法転帰、たとえば治療される疾患または障害の 1 以上の症状の改善または安定化を達成するのに十分な量であり、あるいは予防の観点では、その量は疾患、障害または病態の 1 以上の症状の再発、発現、進行、または発症を阻止するのに十分な量である。

【 0 1 1 9 】

[122] ヒト患者への投与について、本発明化合物の総 1 日量は、もちろん投与経路に応じて、一般に 50 mg ~ 12 g の範囲である。1 つの態様では、総 1 日量は、約 100 mg ~ 500 mg、約 500 mg ~ 1 g、約 1 g ~ 2 g、約 2 g ~ 5 g、または約 5 g ~ 10 g の範囲である。他の態様では、総 1 日量は 4 g ~ 8 g の範囲であり、さらに他の態様では、総 1 日量は 1 g ~ 2 g の範囲である。総 1 日量を 1 回量または分割量で投与することができる。

【 0 1 2 0 】

[123] これらの投与量は約 65 kg ~ 70 kg の体重をもつ平均的なヒト対象に基づくものである。体重がこの範囲外にある対象、たとえば乳児および高齢者についての用量は医師が容易に決定できるであろう。

【 0 1 2 1 】

[124] 1 つの態様では、療法有効量は、標準療法と比較して少なくとも同等の療法効果を達成するのに必要な量である。標準療法の例は、特定の疾患または障害の処置に適用される FDA 承認薬物である。実例として、Vascepa（登録商標）は EPA の FDA 承認配合物、具体的には EPA エチルエステルである。したがって、1 つの観点では、本発明の方法は、成人対象において血漿トリグリセリドを少なくとも約 1 mmol / L または少なくとも約 2 mmol / L 低減するのに有効な療法有効量の本明細書に記載する式 IA もしくは IB の化合物またはそれを含む組成物、または少なくとも 2 種類の異なる式 IA の化合物の混合物を含む組成物を対象に投与することを含む。

【 0 1 2 2 】

[125] 本発明のいずれかの方法に関して、対象はヒトまたは非ヒト哺乳動物であってもよい。非ヒト哺乳動物は、たとえば非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、げっ歯類（たとえば、マウス、ラット、ウサギ）、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、鳥類、ニワトリ、または他のいずれかの非ヒト哺乳動物であってもよい。好ましくは、対象はヒトである。

【 0 1 2 3 】

[126] 1 つの態様では、対象はヒト対象である。1 つの態様では、ヒトは、成人、小児、または老人であり、それらの用語は医療専門家により理解されているもの、たとえば米国食品医薬品庁（U.S. Food and Drug Administration）により規定されたものである。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

[127] 本発明の組成物は、単独療法または補助療法として使用できる。本発明の組成物は単独で、または1種類以上の追加の療法薬（すなわち、追加のAPI）もしくは療法との組合せで、たとえば食事および運動の観点を含む療法計画の一部として投与できる。特定の態様では、本発明の方法は主療法としての本発明組成物の投与を含む。他の態様では、本発明の組成物の投与は補助療法である。いずれの場合も、本発明の方法は疾患または障害の処置のために本発明の組成物を1種類以上の追加の療法薬および/または療法との組合せで投与することを意図する。用語「療法（単数）」および「療法（複数）」は疾患もしくは障害またはその1以上の症状の予防、治療、管理または改善に使用できるいずれかの方法、プロトコルおよび/または薬剤を表わす。

10

【 0 1 2 5 】

代謝障害

[128] 1つの態様では、本発明は、その必要がある対象において代謝障害を処置する方法であって、対象、好ましくはヒト対象に、式IAもしくはIBの化合物、または式IAの化合物の混合物、式IBの化合物の混合物、もしくは式IAとIBの両方の化合物の混合物を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 2 6 】

[129] 1つの態様では、本方法は、AおよびBがそれぞれ多価不飽和脂肪酸である式IAの化合物または少なくとも2種類の異なる式IAの化合物の混合物を含む組成物を投与することを含む。1つの態様では、AおよびBはそれぞれ、独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、およびドコサペンタエン酸（DPA）から選択される - 3脂肪酸である。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、およびドコサペンタエン酸（DPA）から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。

20

【 0 1 2 7 】

[130] 1つの態様では、代謝障害は、糖尿病または糖尿病前症に現われる異常なグルコース代謝；高トリグリセリド血症、すなわちトリグリセリド増加、混合型異脂肪血症、高コレステロール血症、脂肪肝として現われる、異常な脂質代謝；ならびに肥満症に現われる、複合型の異常なグルコース代謝および脂質代謝から成る群より選択される。1つの態様では、代謝障害は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、および混合型異脂肪血症から選択される異脂肪血症性障害である。1つの態様では、代謝障害は、糖尿病前症、2型糖尿病、肥満症、脂肪肝疾患、およびインスリン抵抗性から成る群より選択される。

30

【 0 1 2 8 】

[131] 1つの態様では、本方法は療法有効量を投与することを含み、この量は成人対象において血漿トリグリセリドを少なくとも約0.5 mmol/L、約1 mmol/L、または約2 mmol/L低減するのに有効である。

【 0 1 2 9 】

[132] 1つの態様では、対象は、500 ~ 2,000 mg/dlの血清トリグリセリドレベルを特徴とする重症高トリグリセリド血症を伴うヒト対象である。

40

心血管疾患

[133] 1つの態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象に、式IAもしくはIBの化合物、または式IAの化合物の混合物、式IBの化合物の混合物、または式IAおよびIBの両方の化合物の混合物を含む有効量の組成物を投与することにより、心房細動、心筋梗塞、およびうつ血性心不全に関連する心血管障害または合併症を処置するための方法を提供する。1つの態様では、本方法は、式IAの化合物または少なくとも2種類の異なる式IAの化合物の混合物を含む組成物を投与することを含み、その際、AおよびBはそれぞれ多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独

50

立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9 系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、A および B は、それぞれ独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される - 3 脂肪酸である。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも 50% は、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される 1 種類以上の - 3 脂肪酸から成る。1つの態様では、有効量は心血管病態の 1 以上の症状を処置するのに有効である。

【0130】

血液学的障害

[134] 1つの態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象に、式 I A もしくは I B の化合物、または式 I A の化合物の混合物、式 I B の化合物の混合物、または式 I A および I B の両方の化合物の混合物を含む有効量の組成物を投与することにより、鎌状赤血球病関連の血液学的障害または合併症を処置するための方法を提供する。1つの態様では、本方法は、式 I A の化合物または少なくとも 2 種類の異なる式 I A の化合物の混合物を含む組成物を投与することを含み、その際、A および B はそれぞれ多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、A および B はそれぞれ、独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9 系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、A および B は、それぞれ独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、およびドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される - 3 脂肪酸である。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも 50% は、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される 1 種類以上の - 3 脂肪酸から成る。1つの態様では、有効量は、鎌状赤血球病の 1 以上の症状を処置するのに有効である。

【0131】

癌の治療および予防

[135] 1つの態様では、本発明は、癌を予防するための方法であって、予防的な抗癌療法を必要とする対象に、式 I A もしくは I B の化合物、または式 I A の化合物の混合物、式 I B の化合物の混合物、または式 I A および I B の両方の化合物の混合物を含む療法有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、本方法は、式 I A の化合物または少なくとも 2 種類の異なる式 I A の化合物の混合物を含む組成物を投与することを含み、その際、A および B はそれぞれ多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、癌は大腸癌または家族性腺腫性ポリポーシスである。

【0132】

炎症性疾患

[136] 式 I A もしくは I B の化合物、および式 I A の化合物の混合物類、式 I B の化合物類の混合物類、もしくは式 I A の化合物の混合物、式 I B の化合物の混合物、または式 I A および I B の両方の化合物の混合物を含む組成物は、多価不飽和脂肪酸の抗炎症特性、ならびに式 I A および I B の化合物が経口投与経路によって多量の遊離脂肪酸を血清へ送達する能力のため、有意の炎症性要素を伴う疾患および障害の処置に特に有用な可能性がある。

【0133】

[137] 1つの態様では、本発明は、炎症性障害を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、式 I A もしくは I B の化合物、または式 I A の化合物の混合物、式 I B の化合物の混合物、または式 I A および I B の両方の化合物の混合物を含む有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、A もしくは B または両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、A および B は、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9 系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも 50% は、独立してエイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、ドコサペンタエン酸 (DPA) から選択される 1 種類以上の - 3 脂肪酸から成る。1つの態様では、有効量は、炎症性障害の 1 以上の症状を

処置するのに有効である。1つの態様では、炎症性障害は、関節炎、炎症性腸疾患、および乾癬から成る群より選択される。

【0134】

[138] 1つの態様では、本発明は、そのような処置を必要とする対象において関節炎、過敏性腸症候群、心房細動、眼の炎症性障害、またはドライアイ症候群を処置するための方法であって、対象に式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ドコサペンタエン酸(DPA)から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。

10

【0135】

[139] 1つの態様では、本発明は、炎症性要素が根源にある眼系の疾患または障害(眼科疾患および障害とも呼ばれる)を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む有効量の組成物を投与することを含む方法を提供する。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ドコサペンタエン酸(DPA)から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。1つの態様では、有効量は眼系の疾患または障害の1以上の症状を処置するのに有効である。1つの態様では、眼系の疾患または障害は、眼の炎症性疾患、ドライアイ症候群、黄斑水腫、および網膜障害から成る群より選択される。1つの態様では、本方法は、角膜創傷治癒を促進するための方法である。

20

【0136】

[140] 1つの態様では、本発明は、式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む組成物を投与することにより、ドライアイを処置するための方法を提供する。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ドコサペンタエン酸(DPA)から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。ドライアイ疾患または症候群は、乾燥および刺激の症状を特徴とする、涙液および眼表面の多因子障害である。炎症はドライアイの発現および伝搬における重要な要素である(Stevenson et al., Arch. Ophthalmol., 2012, 130(1),90-100; Rashid et al., Arch. Ophthalmol., 2008, 126(2),219-225)。

30

40

【0137】

[141] 用語「ドライアイ」は、不適切な涙液産生および/または異常な涙液組成を表わす。本明細書中で定義するドライアイ疾患の原因には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：後天性、先天性の無涙症、眼球乾燥症、涙腺剥離、および感覚神経支配除去；膠原血管病：関節リウマチ、ヴェグナー肉芽腫症(Wegener's granulomatosis)、および全身性エリテマトーデスを含む；シェーグレン症候群(Sjogren's syndrome)およびシェーグレン症候群関連の自己免疫疾患；眼瞼炎または酒さ(rosacea)により起きる脂質涙液層の異常；ビタミンA不足により起きるムチン涙液層の異常；トラコーマ、ジフテリア性角結膜炎；粘膜皮膚障害；老化；閉経；ならびに糖尿病。さらに、用語「ドライアイ」には白内障手術および屈折矯正手術などの前眼手術後のドライアイが含まれ、本明

50

細書中で定義するアレルギー性結膜炎ドライアイ症状を伴うものは他の状況により引き起こされる可能性もあり、それには下記のものが含まれるが、それらに限定されない：長期間の看視作業；コンピューター作業；乾燥環境での滞在；眼刺激；コンタクトレンズ、レーシック（LASIK）および他の屈折矯正手術；疲労；ならびにイソトレチノイン（isotretinoin）、鎮静薬、利尿薬、3環系抗うつ薬、抗高血圧薬、経口避妊薬、抗ヒスタミン薬、鼻充血抑制薬、遮断薬、フェノチアジン類、アトロピン、および疼痛緩和オピエート、たとえばモルヒネなどの投薬。

【0138】

神経学的障害

[142] 1つの態様では、本発明は、対象において精神障害を処置するための方法であって、対象に式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む療法有効量の組成物を投与することを含み、その量は精神障害の1以上の症状を処置するのに有効である方法を提供する。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、ドコサペンタエン酸（DPA）から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。1つの態様では、精神障害は、アルツハイマー病および注意欠陥多動性障害（ADHD）およびうつ病から選択される。

10

20

【0139】

[143] 1つの態様では、本発明は、対象において神経外傷性損傷を処置するための方法であって、対象に式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む療法有効量の組成物を投与することを含み、その量は神経外傷性損傷の1以上の症状を処置するのに有効である方法を提供する。1つの態様では、AもしくはBまたは両方が多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%は、独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、ドコサペンタエン酸（DPA）から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。1つの態様では、神経外傷性損傷は、外傷性脳損傷、脊髄損傷、虚血性発作または振盪症から選択される。

30

【0140】

[144] 1つの態様では、本発明はまた、そのような処置を必要とする対象に、1個のガバペンチン分子を対イオンとして含む式I Bの化合物、または2個のガバペンチン分子を対イオンとして含む式I Cの化合物を含む組成物を投与することにより、てんかんまたはてんかん症候群を処置するための方法を提供する。1つの態様では、本方法は、てんかんまたはてんかん症候群の処置を必要とする対象に、式I、I A、I BまたはI Cの化合物を含む組成物、および少なくとも1種類の追加のAPIを投与することを含む。1つの態様では、追加のAPIは、抗てんかん薬、たとえばガバペンチン、またはその医薬的に許容できる塩およびプロドラッグである。

40

【0141】

疼痛

[145] 本発明は、疼痛を治療および管理するための方法も提供する。1つの態様では、疼痛は神経障害性疼痛であり、本方法は、神経障害性疼痛の処置を必要とする対象に式I Aの化合物または式I Aの化合物と非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）もしくはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグとの混合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0142】

[146] 1つの態様では、本方法は、神経障害性疼痛の処置を必要とする対象に式I B

50

の化合物または2種類以上の異なる式I Bの化合物の混合物を含む医薬組成物を投与することを含み、その際、AまたはBは多価不飽和脂肪酸、好ましくはE P A、D H AまたはD P Aであり、残りはN S A I Dである。

【0143】

[147] 1つの態様では、疼痛は侵害受容性疼痛であり、本方法は侵害受容性疼痛の処置を必要とする対象に式I Aの化合物または式I Aの化合物とガバペンチンもしくはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグとの混合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0144】

[148] 1つの態様では、疼痛は侵害受容性疼痛であり、本方法は侵害受容性疼痛の処置を必要とする対象に式I Bの化合物または2種類以上の異なる式I Bの化合物の混合物を含む医薬組成物を投与することを含み、その際、AまたはBは多価不飽和脂肪酸、好ましくはE P A、D H AまたはD P Aであり、残りはガバペンチンまたはその医薬的に許容できる塩もしくはプロドラッグである。

【0145】

併用療法

[149] 併用療法に関して、本発明の組成物を少なくとも1種類の追加のA P Iと一緒に、または追加のA P Iとは別個に、投与することができる。送達と一緒にである場合、本発明の組成物を追加のA P Iと同一の投与剤形中において、または異なる剤形中において、送達することができる。本発明の利点のひとつは、前記に考察したように、化学的および物理的に安定なさらさらした粉末としてのそれらの形態のため（遊離脂肪酸およびそれらのエステルの比較的不安定な油性液体形態と異なり）、本明細書に記載する組成物と追加のA P Iおよび賦形剤を単一固体剤形中で配合する場合である。

【0146】

[150] 1つの態様では、本発明の組成物は、抗高脂血症薬または抗糖尿病薬と共に単一固体剤形中に配合される。使用できる抗高脂血症薬には、H M G C o A 酵素阻害薬（たとえば、スタチン）、コレステロール吸収阻害薬、およびコレステロールエステラーゼ輸送タンパク質（C E T P）阻害薬が含まれる。1つの態様では、抗高脂血症薬は、スタチン、コレステロール吸収阻害薬、C E T P 阻害薬、ならびに前記のいずれかの医薬的に許容できる塩類およびプロドラッグから選択される。医薬的に許容できる塩は、下記のものから成る群より選択できる：プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1, 4 - ジオエート、ヘキシン - 1, 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、p - ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロバンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 4 - スルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩、グルコン酸塩、およびラクチオン酸塩。

【0147】

[151] 1つの態様では、抗高脂血症薬はスタチンである。1つの態様では、スタチンは、アトルバスタチン、リスボスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ならびに前記のいずれかの医薬的に許容できる塩類およびプロドラッグから成る群より選択される。1つの態様では、スタチンは5 m g ~ 1 0 0 m g の範囲の量で存在する。1つの態様では、スタチンはプラバスタチンである。

【0148】

[152] 1つの態様では、抗高脂血症薬はコレステロール吸収阻害薬である。1つの態様では、コレステロール吸収阻害薬は、エゼチミブ、すなわちゼチーア（Zetia）としても知られるものである。

10

20

30

40

50

【0149】

[153] 1つの態様では、抗高脂血症薬はCETP阻害薬である。1つの態様では、CETP阻害薬は、アナセトラピブまたはその水和物もしくは溶媒和物である。

[154] 1つの態様では、本発明の組成物は、抗てんかん薬、または神経障害性疼痛の阻害薬、たとえばガバペンチンまたはその医薬的に許容できる塩およびプロドラッグと共に、単一固体剤形中に配合される。

【0150】

[155] 本発明をさらに下記の例に記載する；それらは特許請求の範囲に記載する本発明の範囲を限定するものではない。

非医薬としての使用

[156] 1つの態様では、本発明は、非医薬としての使用、たとえば栄養補助食品または添加物としての使用のための組成物、特に式I AおよびI B（それらにおいてAもしくはBまたは両方が脂肪酸である）ならびにその混合物の組成物を提供する。本明細書に記載するいずれかの態様によれば、本方法は対象に式I AもしくはI Bの化合物、または式I Aの化合物の混合物、式I Bの化合物の混合物、または式I AおよびI Bの両方の化合物の混合物を含む有効量の組成物を投与することを含むことができる。1つの態様では、本方法は、式I Aの化合物または少なくとも2種類の異なる式I Aの化合物の混合物を含む組成物を投与することを含み、その際、AおよびBはそれぞれ多価不飽和脂肪酸である。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立して - 3、 - 6、 - 7、または - 9系列の脂肪酸から選択される。1つの態様では、AおよびBは、それぞれ独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、およびドコサペンタエン酸（DPA）から選択される - 3脂肪酸である。1つの態様では、組成物の脂肪酸成分の少なくとも50%が、独立してエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、およびドコサペンタエン酸（DPA）から選択される1種類以上の - 3脂肪酸から成る。1つの態様では、有効量は、対象の全般的健康を維持、増進、または改善するのに有効である。

【0151】

[157] 1つの態様では、組成物は対象において食事不足または栄養障害に対処する方法に使用できる。1つの態様では、組成物は、対象の全般的健康を維持、増進、または改善するための方法に使用できる。

【0152】

[158] 1つの態様では、本方法は、出生前健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は、50mg ~ 6gのDHAまたは総 - 3脂肪酸、ならびに場合によりさらにビタミンB群、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンA、ビタミンD、鉄、亜鉛、カルシウム、ヨウ素、メタフォルリン、メチルスルホニルメタン（ジメチルスルホンおよびメチルスルホンとしても知られる）、N - アセチル - L - システイン、緑茶エキス（*Camellia sinensis*）、およびブドウ種子エキス（*Vitis vinifera*）のうち1種類以上を含む。1つの態様では、ビタミンB群は、チアミン（ビタミンB1）、リボフラビン（ビタミンB2）、ナイアシン（ビタミンB3）、パントテン酸（ビタミンB5）、ピオチン（ビタミンB7）、および葉酸（ビタミンB9）、または前記のいずれかの組合せから選択される。

【0153】

[159] 1つの態様では、本方法は、心臓の健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は、50mg ~ 6gのEPAまたは総 - 3脂肪酸、ならびに場合によりさらにコエンザイムQ10、L - カルニチン、抗酸化剤、フィトステロール、およびフラボノイドのうち1種類以上を含む。

【0154】

[160] 1つの態様では、本方法は、関節の健康状態を改善するための方法である。この方法の1つの態様では、組成物は、50mg ~ 6gのEPAまたは総 - 3脂肪酸、ならびに場合によりさらにコンドロイチン、硫酸グルコサミン、カルシウム、ビタミンD3

、ショウガエキス、ウコン、クルクミン、コラーゲン、および非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）のうち１種類以上を含む。

【 0 1 5 5 】

[161] １つの態様では、本方法は、眼の健康状態を改善するための方法である。この方法の１つの態様では、組成物は、50 mg ~ 6 g の D H A または総 - 3 脂肪酸を含み、場合によりさらにビタミン A、ビタミン C、ビタミン E、カルシウム、亜鉛、銅、セレン、カロテノイド、フラボノイド、および葉酸のうち１種類以上を含む。

【 0 1 5 6 】

[162] １つの態様では、本方法は、認知健康状態を改善するための方法である。この方法の１つの態様では、組成物は、50 mg ~ 6 g の E P A または総 - 3 脂肪酸を含む。

10

【 0 1 5 7 】

[163] 本発明を非限定的な以下の実施例により記載および例示する。

【実施例】

【 0 1 5 8 】

カルシウム ビス - リジネート 1 水和物（前駆体）

[164] L - リジン（14.62 g, 100 mmol）の、水（HPLC グレード, 100 mL）中における溶液を、窒素下に水酸化カルシウム（2.67 g）で処理した。数分後、固体は大部分が溶解し、さらに 1.48 g の水酸化カルシウムを添加し、総量を 4.15 g（56 mmol）にした。この水性混合物を室温で 3 時間撹拌した。混濁した溶液をセライトにより濾過し、フィルターケーキを HPLC グレードの水ですすぎ、濾液を真空中で濃縮して、16.50 g（86%）の表題物質を無色泡状物として得た。C₁₂H₂₆CaN₄O₄・H₂O について 計算値：C, 41.36; H, 8.10; N, 16.08. 実測値：C, 41.36; H, 7.95; N, 15.93. ¹H NMR (D₂O): 3.06 (t, 2H, J=7Hz); 2.42 (t, 4H, J=7Hz); 1.35-1.50 (m, 4H); 1.20-1.30 (m, 4H); 1.10-1.20 (m, 4H)。

20

【 0 1 5 9 】

カルシウム ビス - リジネート ビス - E P A 1 水和物

[165] カルシウム ビス - リジネート 1 水和物（2.88 g, 7.5 mmol）の、メタノール（15 mL）中における撹拌溶液を、E P A（4.84 g, 16 mmol）の、メタノール（15 mL）中における溶液で処理し、15 分間撹拌し、次いでアセトニトリル（150 mL）で希釈し、30 分間撹拌し、キャップをして冷蔵下に 24 時間置いた。懸濁液を濾過し、ろう状固体をアセトニトリルですすぎ、乾燥させて、6.39 g（86%）の表題物質を淡橙色固体として得た。C₅₂H₈₆CaN₄O₈・H₂O について 計算値：C, 65.51; H, 9.30; N, 5.88. 実測値：C, 65.21; H, 9.06; N, 5.65. MP 138-141. ¹H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.50 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.06 (t, 4H, J=6.5Hz); 2.75-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, J=6.5Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90-2.00 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=6.5Hz). ¹³C NMR (d4-AcOH): 179.30, 174.08, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.97, 127.87, 127.68, 126.92, 54.33, 39.40, 32.87, 29.49, 26.18, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.28, 21.37, 20.15, 13.48。

30

40

【 0 1 6 0 】

カルシウム ビス - リジネート モノ - E P A

[166] カルシウム ビス - リジネート 1 水和物（1.92 g, 5.0 mmol）の、メタノール（10 mL）中における撹拌溶液を、E P A（1.55 g, 5.125 mmol）の、メタノール（10 mL）中における溶液で 15 分間処理し、次いで真空中で濃縮すると淡黄色泡状物になった。この泡状物をアセトニトリル（20 mL）から摩砕処理し、真空乾燥して、3.26 g（97%）の表題物質を淡黄色粉末として得た。MP 141-143. ¹H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 10H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ¹³C NMR

50

(d4-AcOH): 179.28, 174.14, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.96, 127.87, 127.68, 126.92, 54.34, 39.39, 32.88, 29.51, 26.20, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.29, 21.39, 20.15, 13.48。

【0161】

カルシウム ビス - リジネート ビス - D H A

[167] カルシウム ビス - リジネート 水和物 (1.533 g, 4.4 mmol) の、メタノール (15 mL) 中における攪拌溶液を、50 で窒素下に、ドコサヘキサエン酸 (DHA, 3.09 g, 9.4 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における溶液で処理し、20 分間かけて室温に冷却し、真空中で部分濃縮して大部分のメタノールを除去した。アセトニトリル (60 mL) を添加し、混合物を 4 時間攪拌し、その時間の一部で冷却した。淡黄色懸濁液を濾過し、非晶質固体をアセトニトリルですすぎ、採集し、真空乾燥して、4.26 g (98%) の表題物質を淡黄色固体として得た。C₅₆H₉₀CaN₄O₈ について 計算値: C, 68.12; H, 9.19; N, 5.67. 実測値: C, 68.06; H, 9.18; N, 5.06. MP 130-133 . ¹H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.30-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ¹³C NMR (d4-AcOH): 178.75, 174.05, 131.59, 129.15, 128.23, 127.97, 127.95, 127.92, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.39, 33.46, 29.47, 29.02, 28.46, 26.16, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 22.22, 21.35, 20.15, 13.48。

10

20

【0162】

マグネシウム ビス - リジネート 1 水和物

[168] 水酸化マグネシウム (1.75 g, 30 mmol) および L - リジン (8.77 g, 60 mmol) の、試薬用エタノール (30 mL) 中における攪拌混合物を、窒素下で 6 時間、加熱還流し、室温に冷却した。濃厚な懸濁液を濾過し (低速で)、エタノールですすぎ、採集し、真空乾燥して、9.86 g (89%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (D₄-AcOH): 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.71-1.78 (m, 4H); 1.52-1.63 (m, 4H). 元素分析 計算値: C, 39.09; H, 8.75; N, 15.20. 実測値: C, 39.42; H, 8.47; N, 14.96. EA は 3 水和物 C₁₂H₂₆MgN₄O₄·3H₂O に合致する。

30

【0163】

マグネシウム ビス - リジネート ビス - E P A 2 水和物

[169] マグネシウム ビス - リジネート 1 水和物 (1.844 g, 5.0 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における加温した (50) 攪拌懸濁液を、窒素下に、EPA (3.63 g, 12 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における溶液 (酢酸エチル (0.5 mL) に溶解した - D - トコフェロール (100 mg) を含有する) で処理し、20 分間攪拌し、次いで混合物を真空中で濃縮し、アセトニトリル (50 mL) に懸濁した。懸濁液を 3 時間攪拌し、濾過し、アセトニトリルで洗浄し、採集し、真空乾燥して、4.78 g (100%) のマグネシウム リジネート ビス EPA を白色固体として得た。NMR (d₄-AcOH): m, 20H) 4.00 (t, 2H, J= 6Hz) 3.06 (t, 4H, J= 7.5Hz) 2.80-2.89 (m, 16H) 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.05-2.16 (m, 8H) 1.91-2.00 (m, 4H) 1.65-1.78 (m, 8H) 1.54-1.63 (m, 4H) 0.95 (t, 6H, J= 7.5 Hz). 前のバッチからの元素分析: 計算値: C, 65.36; H, 9.49; N, 5.86. 実測値: C, 65.12; H, 9.49; N. 2 水和物と判断。

40

【0164】

マグネシウム ビス - リジネート モノ - E P A

[170] マグネシウム ビス - リジネート 1 水和物 (1.00 g, 3.0 mmol) の、メタノール (5 mL) 中における加温した (50) 攪拌懸濁液を、窒素下に、EPA (0.94 g, 3.1 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における溶液 (酢酸エチル (0.5 mL) に溶解した - D - トコフェロール (100 mg) を含有する) で処理し、20 分間攪拌し、次いで大部分のメタノールを真空中で除去し、アセトニトリル (

50

20 mL) で置き換えた。混合物を3時間攪拌し、濾過し、アセトニトリルで洗浄し、採集し、真空乾燥して、1.855 g (100%) の表題物質を淡いベージュ色の固体として得た。MP 152-154. ^1H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 10H); 3.99 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ^{13}C NMR (d4-AcOH): 179.27, 173.97, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.68, 126.93, 54.35, 39.40, 32.90, 29.53, 26.21, 26.14, 25.23, 25.21, 25.12, 24.30, 21.41, 20.16, 13.50.

【0165】

マグネシウム ビス - リジネート ビス - DHA 2水和物

[171] マグネシウム ビス - リジネート 1水和物 (1.663 g, 5.0 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における加温した (50) 攪拌懸濁液を、窒素下に、DHA (3.53 g, 10.75 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における溶液 (酢酸エチル (0.5 mL) 中の - D - トコフェロール (60 mg) と混和した) で処理し、20分間攪拌し、次いで大部分のメタノールを真空中で除去し、アセトニトリル (30 mL) で置き換えた。混合物を3時間攪拌し、濾過し、アセトニトリルで洗浄し、採集し、真空乾燥して、4.85 g (96%) の表題物質をごく淡いベージュ色の固体として得た。C₅₆H₉₀MgN₄O₈·2H₂Oについて 計算値: C, 66.75; H, 9.40; N, 5.56. 実測値: C, 67.05; H, 9.49; N, 5.30. MP 147-150. ^1H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.35-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ^{13}C NMR (d4-AcOH): 178.76; 173.91, 131.59, 129.15, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.40, 33.46, 29.46, 26.16, 25.24, 25.23, 25.22, 25.18, 25.11, 22.21, 21.34, 20.16, 13.48.

【0166】

マグネシウム ビス - リジネート モノ - EPA モノ - DHA 2水和物

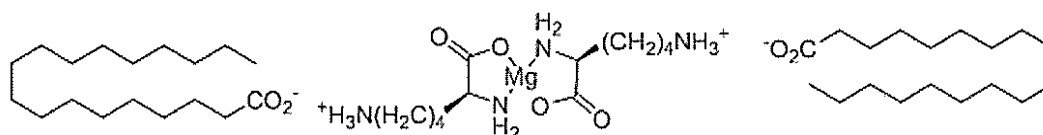
[172] マグネシウム ビス - リジネート 3水和物 (1.844 g, 5.0 mmol) の、メタノール (25 mL) 中における加温した (50) 攪拌懸濁液を、窒素下に、EPA (1.66 g, 5.5 mmol) および DHA (1.81, 5.5 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における溶液 (酢酸エチル (1 mL) 中の - D - トコフェロール (100 mg) と混和した) で処理し、20分間攪拌し、次いで混合物を真空中で濃縮し、アセトニトリル (75 mL) に懸濁した。混合物を3時間攪拌し、濾過し、アセトニトリルで洗浄し、採集し、真空乾燥して、4.93 g (100%) の表題物質を淡いベージュ色の固体として得た。MP 153-155. ^1H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 22H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.80-2.90 (m, 18H); 2.40 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.10-2.17 (m, 2H); 2.08 (t, 4H, J=7.5Hz); 1.92-2.02 (m, 4H); 1.72-1.80 (m, 4H); 1.65-1.70 (m, 2H); 1.52-1.62 (m, 4H); 0.96 (t, 6H, J=7.5Hz). ^{13}C NMR (d4-AcOH): 179.31, 178.75, 173.94, 131.59, 129.15, 128.71, 128.69, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.87, 127.68, 127.63, 126.92, 54.33, 39.39, 33.47, 32.88, 29.48, 26.18, 26.13, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 24.28, 22.22, 22.05, 21.36, 20.16, 13.49. LCMS (m-1): リジン (145.9, 100%); EPA (301.8, 100%); DHA (327.8, 100%).

【0167】

マグネシウム L - リジネート ビスステアリン酸

【0168】

【化 3】



【0169】

[173] 窒素下で、マグネシウム リジネート (0.99 g, 2.66 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における懸濁液を 50 に加温し、ステアリン酸 (1.83 g, 6.44 mmol) と -D-トコフェロール (50 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そしてステアリン酸溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液で処理した。20 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で一晚乾燥させて、2.49 g (99%) のマグネシウム L-リジネート ビスステアリン酸を白色固体として得た。MP 168-171 . ¹H NMR (400 MHz, d4-AcOH): 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.35 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.03-1.97 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.55 (m, 8H) 1.32-1.29 (m, 56H) 0.88 (t, 6H, J=7.5Hz)。

10

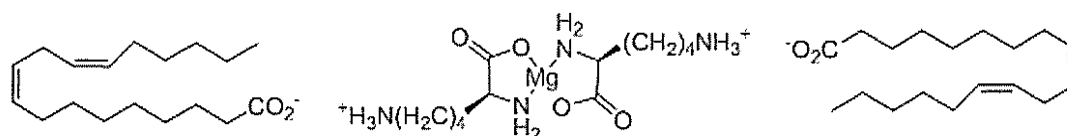
【0170】

マグネシウム L-リジネート ビスリノール酸

20

【0171】

【化 4】



【0172】

[174] 窒素下で、マグネシウム リジネート (1.01 g, 2.74 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における懸濁液を 50 に加温し、リノール酸 (1.84 g, 6.57 mmol) と -D-トコフェロール (50 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そしてリノール酸溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液で処理した。20 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で一晚乾燥させて、2.50 g (98%) のマグネシウム L-リジネート ビスリノール酸を白色固体として得た。MP 163-166 . ¹H NMR (400 MHz, d4-AcOH): 5.41-5.30 (m, 8H) 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.81-2.79 (m, 4H) 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.08-2.04 (m, 8H) 2.03-1.97 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.57 (m, 8H) 1.38-1.31 (m, 28H) 0.90 (t, 6H, J=7.5Hz)。

30

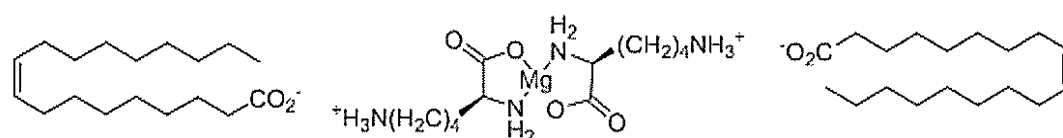
【0173】

マグネシウム L-リジネート ビスオレイン酸

40

【0174】

【化 5】



【0175】

[175] 窒素下で、マグネシウム リジネート (1.15 g, 3.12 mmol) の、

50

メタノール (10 mL) 中における懸濁液を 50 に加温し、オレイン酸 (2.11 g , 7.49 mmol) と α -D-トコフェロール (50 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そしてオレイン酸溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液で処理した。20 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オーブン内で一晚乾燥させて、2.87 g (99%) のマグネシウム L-リジネート ビスオレイン酸を白色固体として得た。MP 165-168 . ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-AcOH}$) : 5.37-5.34 (m, 4H) 4.04 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$) 3.08 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.35 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.04-2.01 (m, 8H) 1.97-1.95 (m, 4H) 1.77-1.72 (m, 4H) 1.64-1.56 (m, 8H) 1.33-1.29 (m, 40H) 0.89 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$)。

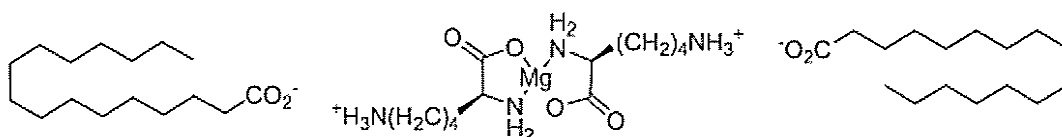
10

【 0 1 7 6 】

マグネシウム L-リジネート ビスパルミチン酸

【 0 1 7 7 】

【 化 6 】



【 0 1 7 8 】

20

[176] 窒素下で、マグネシウム リジネート (0.99 g , 2.66 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における懸濁液を 50 に加温し、パルミチン酸 (1.65 g , 6.44 mmol) と α -D-トコフェロール (50 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そしてパルミチン酸溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液で処理した。20 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オーブン内で一晚乾燥させて、2.33 g (98%) のマグネシウム L-リジネート ビスパルミチン酸を白色固体として得た。MP 171-174 . ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-AcOH}$) : 4.04 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$) 3.07 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.35 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 1.99-1.96 (m, 4H) 1.77-1.73 (m, 4H) 1.64-1.60 (m, 8H) 1.34-1.29 (m, 48H) 0.88 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$)。

30

【 0 1 7 9 】

マグネシウム L-リジネート ビスリノレン酸

【 0 1 8 0 】

【 化 7 】



【 0 1 8 1 】

40

[177] 窒素下で、マグネシウム リジネート (0.30 g , 0.81 mmol) の、メタノール (8 mL) 中における懸濁液を 50 に加温し、リノレン酸 (0.55 g , 1.95 mmol) と α -D-トコフェロール (15 mg を酢酸エチル 0.3 mL に予備溶解し、そしてリノレン酸溶液に添加した) の、メタノール (7 mL) 中における混和溶液で処理した。20 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オーブン内で一晚乾燥させて、0.71 g (94%) を白色固体として得た。MP 166-169 . ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-AcOH}$) : 5.42-5.27 (m, 12H) 4.05 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$) 3.07 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.83-2.80 (m, 8H) 2.35 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$) 2.12-2.06 (m, 8H) 2.0-1.95 (m, 4H) 1.79-1.72 (m, 4H) 1.64-1.55 (m, 8H) 1.39-1.33 (m, 16H) 0.96 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$)。

50

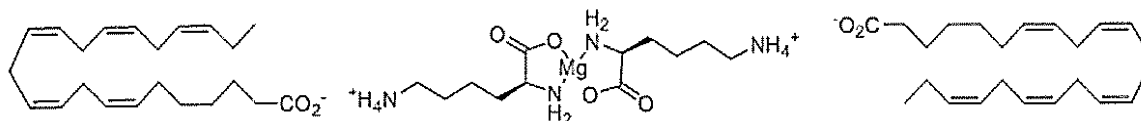
6H, J=7.5Hz)。

【 0 1 8 2 】

マグネシウム リジネート ビス ドコサペンタエン 酸

【 0 1 8 3 】

【 化 8 】



【 0 1 8 4 】

[178] 窒素下で、マグネシウム リジネート (1 0 . 6 7 g , 2 8 . 9 m m o l) の、メタノール (1 0 0 m L) 中における懸濁液を 5 0 に加温し、ドコサペンタエン酸 (D P A) (2 2 . 0 g , 6 6 . 6 m m o l) と - D - トコフェロール (6 0 0 m g を酢酸エチル 2 m L に予備溶解し、そして D P A 溶液に添加した) の、メタノール (1 0 0 m L) 中における混和溶液で処理した。2 0 分間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物をアセトニトリルに懸濁し、2 時間撹拌し、濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で一晚乾燥させて、マグネシウム L - リジネート ビス - D P A (T P - 4 5 2) 3 0 . 1 g (1 0 1 %) を淡褐色固体として得た。MP 154-157 ^1H NMR (400 MHz, d4-AcOH): 5.43-5.28 (m, 20H) 4.04 (t, 2H, J=6.5Hz) 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.88-2.81 (m, 16H) 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz) 2.12-2.06 (m, 8 H) 2.0-1.96 (m, 4H) 1.79-1.72 (m, 4H) 1.67-1.54 (m, 8H) 1.42-1.35 (m, 8H) 0.96 (t, 6H, J=7.5Hz)。

10

20

【 0 1 8 5 】

亜鉛 ビス - リジネート

[179] 塩化亜鉛 (6 . 8 2 g , 5 0 m m o l) の、水 (1 0 0 m L) 中における撹拌溶液を、水 (3 0 m L) 中の水酸化カリウム (5 . 8 g , 1 0 3 . 4 m m o l) で処理し、沈殿を室温で 2 0 分間撹拌した (p H 約 9 . 5) 。懸濁液を濾過し、固体を水で 3 回、エタノールで 3 回、洗浄し、採集し、高真空下に 6 0 で 6 時間乾燥させて、4 . 7 9 g (9 6 %) の水酸化亜鉛を白色固体として得た。水酸化亜鉛 (4 . 4 8 g , 4 5 m m o l) および L - リジン (1 3 . 4 5 g , 9 2 m m o l) の、エタノール (3 0 0 m L) 中における撹拌混合物を、4 時間還流した (きわめて濃厚になり、機械的撹拌を必要とした) 。上記混合物を室温に冷却し、濾過し (低速で) 、採集し、真空乾燥した。湿潤固体をアセトニトリルから摩砕処理し、乾燥させて、1 4 . 8 0 g (9 2 %) の亜鉛 ビス - リジネートを白色粉末として得た。 ^1H NMR (D₄-AcOH): 4.02 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 1.70-1.80 (m, 2H); 1.50-1.65 (m, 2H)。

30

【 0 1 8 6 】

亜鉛 ビス - リジネート ビス - E P A 1 水和物

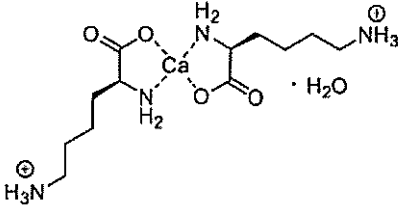
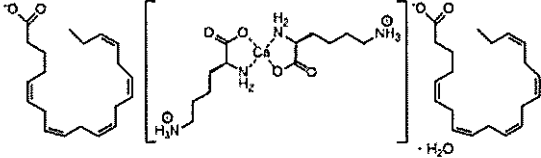
[180] 亜鉛 ビス - リジネート (1 . 7 8 g , 5 . 0 m m o l) の、メタノール (1 5 m L) 中における加温した (5 0) 撹拌懸濁液を、窒素下に E P A (3 . 2 5 g , 1 0 . 7 5 m m o l) の、メタノール (1 5 m L) 中における溶液で処理すると、その時点で固体は溶解した。この溶液を 2 0 分間撹拌し、次いで室温に冷却し、真空中で濃縮した。混合物をアセトニトリル (7 0 m L) と混和し、懸濁液を 3 時間撹拌し、次いで濾過し、固体をアセトニトリルですすぎ、採集し、真空乾燥して、4 . 4 8 g (9 2 %) の表題化合物を淡褐色固体として得た。 $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{ZnN}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ について 計算値: C, 63.82; H, 9.06; N, 5.72. 実測値: C, 63.67; H, 9.01; N, 5.76. MP 95-98 ^1H NMR (d4-AcOH): 5.25-5.45 (m, 20H); 4.03 (m, 2H); 3.08 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.95-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.55-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz)。

40

【 0 1 8 7 】

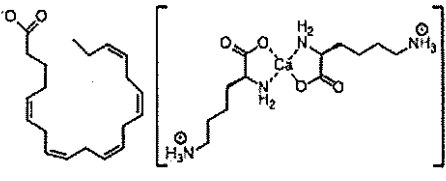
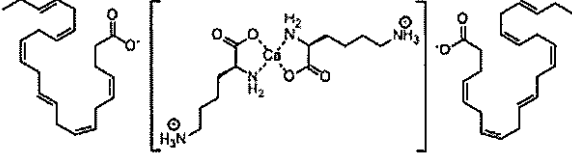
【表 2 - 1】

表 2 : 式 I および式 I A の化合物 (および特定の前駆体) の例

構造	名称	特性分析
<p>1</p> 	<p>カルシウム ビ スーリジネート 1 水和物 (前駆体)</p>	<p>$C_{12}H_{26}CaN_4O_4 \cdot H_2O$に ついて 計算値: C, 41.36; H, 8.10; N, 16.08. 実測値: C, 41.36; H, 7.95; N, 15.93. 1H NMR (D_2O): δ 3.06 (t, 2H, $J=7Hz$); 2.42 (t, 4H, $J=7Hz$); 1.35-1.50 (m, 4H); 1.20-1.30 (m, 4H); 1.10-1.20 (m, 4H)</p>
<p>2</p> 	<p>カルシウム ビ スーリジネート ビス-EP A 1 水和物</p>	<p>$C_{52}H_{86}CaN_4O_8 \cdot H_2O$に ついて 計算値: C, 65.51; H, 9.30; N, 5.88. 実測値: C, 65.21; H, 9.06; N, 5.65. MP 138-141°C. 1H NMR (d4-AcOH): δ 5.25-5.50 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, $J=6.5Hz$); 3.06 (t, 4H, $J=6.5Hz$); 2.75-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, $J=6.5Hz$); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90-2.00 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=6.5Hz$). ^{13}C NMR (d4-AcOH): δ 179.30, 174.08, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.97, 127.87, 127.68, 126.92, 54.33, 39.40, 32.87, 29.49, 26.18, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.28, 21.37, 20.15, 13.48</p>

【 0 1 8 8 】

【表 2 - 2】

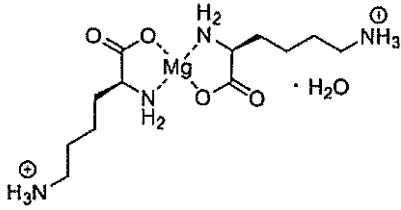
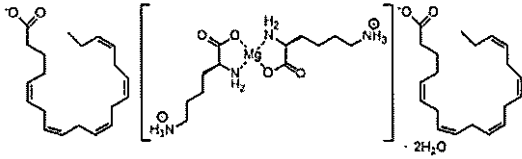
<p style="text-align: center;">3</p> 	<p>カルシウム ビ スーリジネート モノ-EPA</p>	<p>MP 141-143°C. ¹H NMR (d4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.05- 2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, J=7.5Hz). ¹³C NMR (d4-AcOH): δ 179.28, 174.14, 131.59, 128.71, 128.69, 128.24, 127.98, 127.96, 127.87, 127.68, 126.92, 54.34, 39.39, 32.88, 29.51, 26.20, 26.13, 25.22, 25.21, 25.11, 24.29, 21.39, 20.15, 13.48</p>
<p style="text-align: center;">4</p> 	<p>カルシウム ビ スーリジネート ビス-DHA</p>	<p>C₅₆H₉₀CaN₄O₈につい て 計算値: C, 68.12; H, 9.19; N, 5.67. 実測 値: C, 68.06; H, 9.18; N, 5.06. MP 130- 133°C. ¹H NMR (d4- AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.30-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ¹³C NMR (d4-AcOH): δ 178.75, 174.05, 131.59, 129.15, 128.23, 127.97, 127.95, 127.92, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.39, 33.46, 29.47, 29.02, 28.46, 26.16, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 22.22, 21.35, 20.15, 13.48</p>

10

20

30

【表 2 - 3】

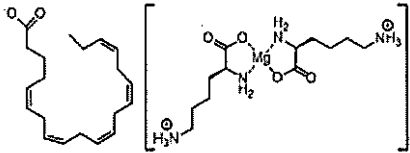
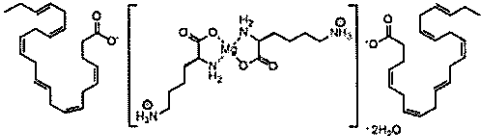
<p style="text-align: center;">5</p> 	<p>マグネシウム ビス-リジネー ト 1 水和物 (前駆体)</p>	¹ H NMR (D ₄ -AcOH): δ 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.06 (t, 4H, J=7Hz); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H)
<p style="text-align: center;">6</p> 	<p>マグネシウム ビス-リジネー ト ビス-E P A 2 水和物</p>	<p>C₅₂H₈₆MgN₄O₈·2H₂Oに ついて 計算値: C, 65.36; H, 9.49; N, 5.86. 実測値: C, 65.12; H, 9.49; N, 5.79. MP 153-155°C. ¹H NMR (d₄-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 20H); 4.01 (t, 2H, J=6.5Hz); 3.06 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.37 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.90-2.00 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, J=7.5Hz). ¹³C NMR (d₄-AcOH): δ 179.28, 173.98, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.69, 126.93, 54.35, 39.40, 32.91, 29.53, 26.22, 26.15, 25.24, 25.22, 25.12, 24.30, 21.41, 20.17, 13.51</p>

10

20

30

【表 2 - 4】

<p style="text-align: center;">7</p> 	<p>マグネシウム ビスーリジネー ト モノーEP A</p>	<p>MP 152-154°C. ^1H NMR (d4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 10H); 3.99 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$); 3.06 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.75-2.90 (m, 8H); 2.36 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.05-2.20 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 6H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$). ^{13}C NMR (d4-AcOH): δ 179.27, 173.97, 131.60, 128.71, 128.24, 127.99, 127.97, 127.88, 127.68, 126.93, 54.35, 39.40, 32.90, 29.53, 26.21, 26.14, 25.23, 25.21, 25.12, 24.30, 21.41, 20.16, 13.50</p>
<p style="text-align: center;">8</p> 	<p>マグネシウム ビスーリジネー ト ビスーDH A 2水和物</p>	<p>$\text{C}_{56}\text{H}_{90}\text{MgN}_4\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$について 計算値: C, 66.75; H, 9.40; N, 5.56. 実測値: C, 67.05; H, 9.49; N, 5.30. MP 147-150°C. ^1H NMR (d4-AcOH): δ 5.25-5.45 (m, 24H); 4.01 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$); 3.07 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.75-2.95 (m, 20H); 2.35-2.45 (m, 8H); 2.05-2.15 (m, 4H); 1.90-2.05 (m, 4H); 1.70-1.80 (m, 4H); 1.50-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$). ^{13}C NMR (d4-AcOH): δ 178.76; 173.91, 131.59, 129.15, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.86, 127.68, 127.62, 126.93, 54.33, 39.40, 33.46, 29.46, 26.16, 25.24, 25.23, 25.22, 25.18, 25.11, 22.21, 21.34, 20.16, 13.48</p>

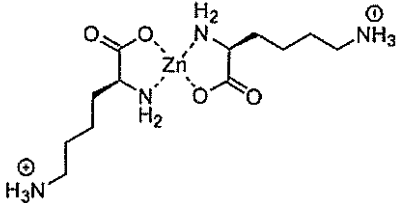
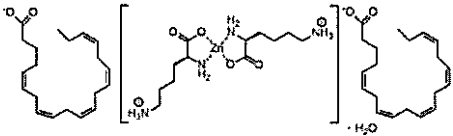
10

20

30

40

【表 2 - 5】

<p style="text-align: center;">9</p> 	<p>亜鉛 ビスーリ ジネート (前駆体)</p>	$^1\text{H NMR (D}_4\text{-AcOH):}$ δ 4.02 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 1.70-1.80 (m, 2H); 1.50-1.65 (m, 2H)
<p style="text-align: center;">10</p> 	<p>亜鉛 ビスーリ ジネート ビス -EPA 1 水 和物</p>	$\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{ZnN}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ に ついて 計算値: C, 63.82; H, 9.06; N, 5.72. 実測値: C, 63.67; H, 9.01; N, 5.76. MP 95-98°C. $^1\text{H NMR (d}_4\text{-AcOH):}$ δ 5.25-5.45 (m, 20H); 4.03 (m, 2H); 3.08 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.80-2.90 (m, 16H); 2.36 (t, 4H, $J=7.5\text{Hz}$); 2.05-2.20 (m, 8H); 1.95-2.05 (m, 4H); 1.65-1.80 (m, 8H); 1.55-1.65 (m, 4H); 0.95 (t, 6H, $J=7.5\text{Hz}$)

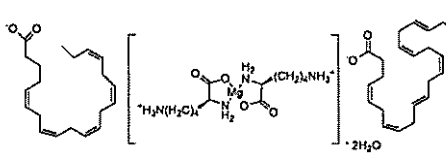
10

20

【 0 1 9 2 】

30

【表 2 - 6】

<p style="text-align: center;">11</p> 	<p>マグネシウム ビス-リジネー ト モノ-EP A モノ-DH A 2水和物</p> <p>¹H NMR (d4-AcOH): □□5.25-5.45 (m, 22H); 4.00 (t, 2H, J=6Hz); 3.07 (t, 4H, J=7.5Hz); 2.80-2.90 (m, 18H); 2.40 (m, 4H); 2.37 (t, 2H, J=7.5Hz); 2.10- 2.17 (m, 2H); 2.08 (t, 4H, J=7.5Hz); 1.92- 2.02 (m, 4H); 1.72-1.80 (m, 4H); 1.65-1.70 (m, 2H); 1.52-1.62 (m, 4H); 0.96 (t, 6H, J=7.5Hz). ¹³C NMR (d4- AcOH): □□179.31, □17 8.75, □173.94, 131.59, 129.15, 128.71, 128.69, 128.24, 127.97, 127.95, 127.89, 127.87, 127.68, 127.63, 126.92, 54.33, 39.39, 33.47, 32.88, 29.48, 26.18, 26.13, 25.24, 25.22, 25.18, 25.11, 24.28, 22.22, 22.05, 21.36, 20.16, 13.49. LCMS (m-1): lysine (145.9, 100%); EPA (301.8, 100%); DHA (327.8, 100%).</p>
---	---

10

20

【0193】

物理的安定性試験

[181] 本発明の組成物は、一般に大気酸素への数時間の曝露で酸化分解の徴候を示す - 3 多価不飽和遊離脂肪酸と比較して著しく安定である。対照的に、図 1 に示すように、マグネシウム ビス-リジネート ビス-EPA は室温で空気に曝露して少なくとも 60 日間、化学的に安定であった。図 1 の上図は、化合物を合成した日に取得したマグネシウム ビス-リジネート ビス-EPA のプロトン NMR スペクトルである。下図は、化合物を室温で空気に全期間曝露して 60 日後に取得した NMR である。酸化または他のメカニズムによる分解の徴候はない。

30

【0194】

生物学的利用能試験

[182] ラットにおける式 III の化合物 (TP-252 と表示, Mg-Lys₂-EPA₂) についての単回経口薬物動態試験の結果を下記の表 3 に示す。表 1 に示すパラメーターの 1 つは曲線下面積 (AUC)、すなわち時間に対する血漿中薬物濃度のプロットの積分値である。AUC は血液循環に達した活性医薬 (API) の総量に比例する。この例では、API (または被検体) は EPA である。AUC および C_{max} を、式 III の化合物、EPA 遊離脂肪酸 (EPA FFA)、および EPA エチルエステル (EPA EE) について示す。EPA エチルエステルは FDA 承認形態の EPA である。これらのデータは、TP-252 が同等量の EPA 遊離脂肪酸または EPA エチルエステルより有意に多量の EPA を送達することを立証する。

40

【0195】

【表 3】

表3： ベースライン調整済み、総EPA投与量モル当量血漿レベル ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	TP-252	EPA EE	EPA FFA
ベースラインおよびEPAモル当量 投与量調整済み			
AUC _{0-18 hrs}	132.9	56.4	85.5
C _{max}	13.2	6.8	7.6
総投与量 (mg/kg)	40.0	40.0	40.0
EPA投与量モル当量 (mg/kg)	26.3	36.6	39.2
EPA投与量モル当量調整係数	1.49	1.07	1.00
投与前 総EPA血漿濃度(時間=0)	3.1	3.9	4.6

10

【0196】

a) 表1に示すベースライン調整済み、総EPAの投与量モル当量血漿レベル (Molar Dose Equivalent plasma level of Total EPA) は、ベースライン調整済み、総EPA血漿濃度レベル (Total EPA Plasma Concentration level) にEPA投与量モル当量調整係数 (EPA Molar Dose Adjustment Factor) を掛けたものに基づいて計算される;

b) ベースライン調整済みEPA投与量モル当量C_{max}は、未調整の総EPA C_{max}レベルから投与前総EPAレベルを差し引いたものにEPA投与量モル当量調整係数を掛けたものを意味する;

c) EPA投与量モル当量 (mg/kg) = 被験対象のkg当たり送達されたEPA遊離脂肪酸の実際量。

20

【0197】

式IAの化合物の混合物

実施例1： マグネシウム ジ - アルギネート (前駆体)

[183] 粉末状水酸化マグネシウム (7.02 g, 120.3 mmol) およびL - アルギニン (41.9 g, 240.6 mmol) の、無水エタノール (480 mL) 中における攪拌混合物を、窒素下で加熱還流した。30分後、水 (120 mL) を添加し、溶液を再び加熱還流した。5時間後、溶液を氷浴内で0 に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、エタノールですすぎ、真空乾燥して、41.5 gのマグネシウム アルギネートを白色固体 (Note 1) として得た。NMR (d₄-AcOH): 4.03 (t, 2H, J=6Hz) 3.28 (t, 4H, J=7Hz) 2.01-1.09 (m, 4H) 1.84-1.76 (m, 4H)。

30

【0198】

実施例2： マグネシウム ジ - アルギネート ビス - 5020FF

[184] 窒素下で、マグネシウム アルギネート (0.75 g, 1.84 mmol) の、メタノール (10 mL) 中における懸濁液を、攪拌しながら50 に加温した。Kin Omega 5020FFA (1.42 g, 4.42 mmol, Note 2) と D - トコフェロール (37 mg, Note 3, 酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして5020FFA溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液を添加した。20分後、懸濁液を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物を2時間攪拌しながらアセトニトリル (30 mL) に懸濁し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、マグネシウム アルギネート ビス - 5020FF (1.86 g) を灰白色固体として得た。MP 90-93 NMR (d₄-AcOH): 5.44-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.89-2.87 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.99 (m) 1.85-1.77 (m) 1.74-1.61 (m) 1.40-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m)。

40

【0199】

実施例3： マグネシウム ジ - アルギネート ビスF1070

[185] 窒素下で、マグネシウム アルギネート (1.17 g, 2.88 mmol) の、メタノール (15 mL) 中における懸濁液を、50 に加温した。Croda Inc

50

romega F1070 (2.21 g, 6.90 mmol, Note 2) と -D-トコフェロール (58 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして F1070 溶液に添加した) の、メタノール (15 mL) 中における混和溶液を添加した。20 分後、懸濁液を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物を 2 時間攪拌しながらアセトニトリル (30 mL) に懸濁し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、マグネシウム アルギネート ビス - F1070 (2.92 g) を灰白色固体として得た。MP 96-99 NMR (d_4 -AcOH): 5.46-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.86 (m) 2.42-2.34 (m) 2.18-1.99 (m) 1.85-1.78 (m) 1.74-1.61 (m) 1.40-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m)。

【0200】

10

実施例 4 : マグネシウム ジ - アルギネート ビス F7010

[186] 窒素下で、マグネシウム アルギネート (1.0 g, 2.46 mmol) の、メタノール (12 mL) 中における懸濁液を、50 に加温した。Croda Incromega F7010 (1.88 g, 5.90 mmol, Note 2) と -D-トコフェロール (50 mg を酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして F7010 溶液に添加した) の、メタノール (12 mL) 中における混和溶液を添加した。20 分後、懸濁液を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物を 2 時間攪拌しながらアセトニトリル (30 mL) に懸濁し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、マグネシウム アルギネート ビス - F7010 (2.32 g) を灰白色固体として得た。MP 98-101 NMR (d_4 -AcOH): 5.45-5.28 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.83 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.99 (m) 1.85-1.77 (m) 1.74-1.61 (m) 1.44-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m)。

20

【0201】

実施例 5 : マグネシウム ジ - アルギネート ビス F4030

[187] 窒素下でマグネシウム アルギネート (1.0 g, 2.46 mmol) の、メタノール (12 mL) 中における懸濁液を、50 に加温した。Croda Incromega F4030 (1.88 g, 5.90 mmol) と -D-トコフェロール (50 mg, Note 3, 酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして F4030 溶液に添加した) の、メタノール (12 mL) 中における混和溶液を添加した。20 分後、懸濁液を室温に冷却し、濃縮した。得られた泡状物を 2 時間攪拌しながらアセトニトリル (30 mL) に懸濁し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、マグネシウム アルギネート ビス - F4030 (2.28 g) を灰白色固体として得た。MP 109-112 NMR (d_4 -AcOH): 5.46-5.30 (m) 4.04 (t) 3.28 (t) 2.91-2.86 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.99 (m) 1.85-1.77 (m) 1.74-1.61 (m) 1.44-1.29 (m) 0.96 (t) 0.91-0.87 (m)。

30

【0202】

実施例 6 : マグネシウム リジネート ビス - 550200

[188] マグネシウム リジネート (0.98 g, 2.66 mmol) を 100 mL なし形フラスコ内へ秤量した。メタノール (10 mL) を添加し、この懸濁液を窒素下に 50 で攪拌した。KD Pharma 550200FFAA4 (2.05 g, 6.39 mmol, Note 2) と -D-トコフェロール (54 mg, Note 3, 酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして 550200 FFA 溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液を添加した。20 分後、懸濁液を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去し、泡状物をアセトニトリルに懸濁した。懸濁液を 2 時間攪拌し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、2.59 g のマグネシウム リジネート ビス 550200 を灰白色固体として得た。MP 150-153 NMR (d_4 -AcOH): 5.44-5.28 (m) 4.04 (t) 3.08 (t) 2.89-2.87 (m) 2.42-2.34 (m) 2.17-1.94 (m) 1.80-1.56 (m) 1.38-1.29 (m) 0.96 (t) 0.89-0.86 (m)。

40

【0203】

実施例 7 : マグネシウム リジネート ビス - 5520

50

[189] マグネシウム リジネート (0.95 g, 2.58 mmol) を 100 mL なし形フラスコ内へ秤量した。メタノール (10 mL) を添加し、この懸濁液を窒素下に 50 で攪拌した。Kin Omega 5520 FFA (1.98 g, 6.18 mmol, Note 2) と -D- トコフェロール (52 mg, Note 3, 酢酸エチル 0.5 mL に予備溶解し、そして 5520 FFA 溶液に添加した) の、メタノール (10 mL) 中における混和溶液を添加した。20 分後、懸濁液を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去し、泡状物をアセトニトリルに懸濁した。懸濁液を 2 時間攪拌し、真空濾過により採集し、アセトニトリルで洗浄し、真空オープン内で乾燥させて、2.61 g のマグネシウム リジネート ビス 5520 を灰白色固体として得た。MP 151-154 NMR (d_4 -AcOH): 5.45-5.28 (m) 4.04 (t) 3.07 (t) 2.89-2.85 (m) 2.41-2.35 (m) 2.17-1.94 (m) 1.81-1.53 (m) 1.38-1.29 (m) 0.96 (t) 0.89-0.86 (m)。

【0204】

実施例 8：出発ブレンド Croda Incromega F4030 と生成ブレンド マグネシウム ジ-アルギネート ビス F4030 中に存在する脂肪酸の量の比較

[190] 蒸発光散乱検出 (Evaporative light scattering detection) (ELSD) を用いて、市販の遊離脂肪酸ブレンド (Croda Incromega F4030) 中に存在する 2 種類の主要な脂肪酸 EPA と DHA の相対量および同じ市販ブレンドから本明細書に記載する方法に従って調製した本発明の組成物中のこれら 2 種類の脂肪酸の量を測定した。この例では、調製した組成物は、実施例 5 に記載した方法に従って調製したマグネシウム ジ-アルギネート ビス-脂肪酸であった。個々の成分を分離するために、ELSD システムを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) システムに連結した。流速は 0.5 mL / 分であり、溶媒系は水中の 50 - 100 % アセトニトリル勾配 (0.1 % トリフルオロ酢酸 (TFA) を移動相改質剤として使用) を用いた。

【0205】

[191] この分析の結果は下記のとおりであった。出発ブレンド中の EPA : DHA の比は 1.4 : 1 であった。得られた組成物中の EPA : DHA の比も 1.4 : 1 であった。同様に、純粋な EPA および DHA の合成ブレンドについての追加試験も、実施例 5 に記載した方法に従って調製した組成物中のこれらの脂肪酸の比が出発ブレンド中に存在していたものとほぼ同じままであることを立証した。これらの結果を下記の表にまとめる。

【0206】

【表 4】

ブレンド中 EPA %	ブレンド中 DHA %	ブレンド中 EPA:DHA 比	最終組成物中 EPA:DHA 比
47	53	0.9:1	0.9:1
85	15	5.7:1	5.5:1
10	90	0.1:1	0.1:1

【0207】

[192] これらの結果は、組成物の対イオン成分中に存在する個々の脂肪酸相互の相対量 (たとえば、EPA 対 DHA) が、遊離脂肪酸の出発ブレンド中のものと本質的に同じであることを立証する。よって、互いに希望する脂肪酸比をもつ遊離脂肪酸の出発ブレンドを作製する (または入手する) だけで、互いにいずれか希望する脂肪酸比をもつ本発明の組成物を調製できる。

【0208】

均等物

[193] 当業者は、本明細書に記載する特定の態様の多数の均等物をルーティン実験程度で認識し、または確認できるであろう。そのような均等物は以下の特許請求の範囲に含まれるものとする。

【0209】

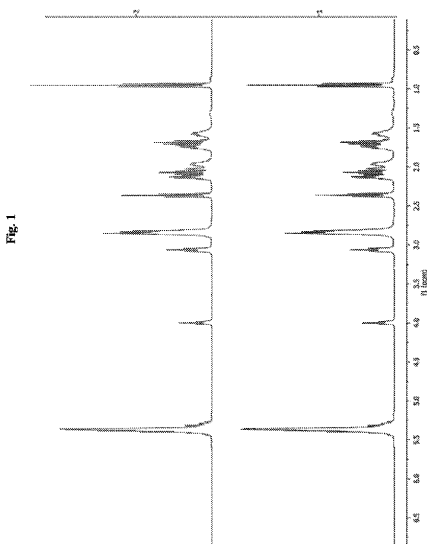
[194] 個々の刊行物または特許もしくは特許出願を全体としてあらゆる目的で具体的

かつ個別に援用すると指示したと同様に、本明細書に引用したすべての参考文献を全体としてあらゆる目的で本明細書に援用する。

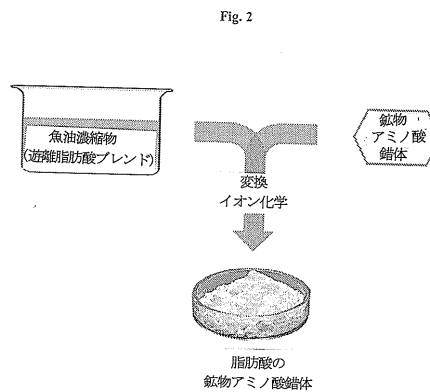
【 0 2 1 0 】

[195] 本発明の範囲を本明細書に記載する具体的態様によって限定すべきではない。実際に、以上の記載および添付の図面から、本明細書に記載したもののほかに本発明の種々の改変が当業者に明らかになるであろう。そのような改変は特許請求の範囲に含まれるものとする。

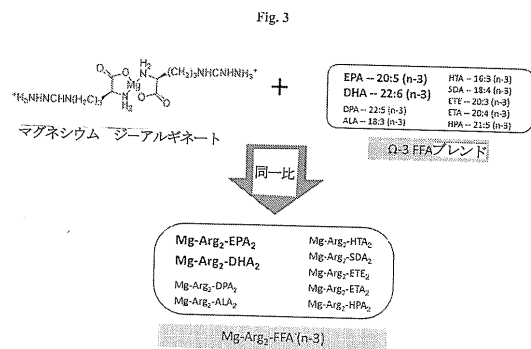
【 図 1 】



【 図 2 】

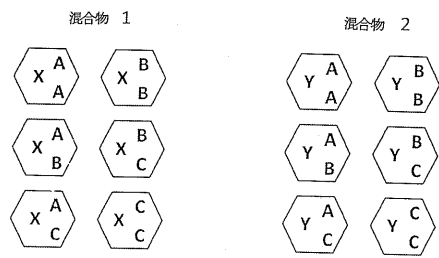


【 図 3 】



【 図 4 】

Fig. 4



X = マグネシウム L-リジネート

Y = マグネシウム L-アルギネート

A = エイコサペンタエン酸

B = ドコサヘキサエン酸

C = 他のPUFA

A、BおよびCの比率は
出発物質におけるものと
ほぼ同じ比率であろう

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/035686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07F3/02 A61K31/7135 A61K33/00 C07F3/04 C07F3/06 ADD.		
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) C07F A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHMED ALAGHA ET AL: "The preparation and crystal structure of acetatobis(-arginine)zinc(II) acetate trihydrate, the first reported X-ray structure of a zinc(II)arginine complex", INORGANICA CHIMICA ACTA, ELSEVIER BV, NL, vol. 377, no. 1, 10 August 2011 (2011-08-10), pages 185-187, XP028310058, ISSN: 0020-1693, DOI: 10.1016/J.ICA.2011.08.015 [retrieved on 2011-08-19] Compound [Zn(OAc)(L-Arg)2]OAc.3 H2O: Figure 1 ----- -/--	1-5,9-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" 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 September 2015		16/09/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Lange, Tim

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/035686

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IEVA O. HARTWELL ET AL: "Preparation and characterization of tyrosine and lysine metal chelate polyesters and polyamides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 92, no. 5, March 1970 (1970-03), pages 1284-1289, XP055078408, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00708a030 Bis(L-Lysine)Zinc (II) Dihydrochloride Dihydrate with elemental formula C12H32C12N4O6Zn: Page 1285 -----	1-4,6,71
X	JP 2004 175790 A (ARITA JUNICHI) 24 June 2004 (2004-06-24) [Zn(H-L-Arg)2]Cl2 as medicine and health food additive; the whole document	1-5,34, 40,44, 46-48, 50-52
X	& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOJIMA, YOSHITANE ET AL: "Health foods containing zinc complexes with .alpha.-glucosidase inhibitory activities", XP002743838, retrieved from STN Database accession no. 2004:507817 abstract -----	1
X	US 2007/092461 A1 (GUPTA SHYAM K [US]) 26 April 2007 (2007-04-26) Zinc Bis Arginat x HCl in example 6, page 15 "The free amino acid thus liberated can still remain bound to the newly formed "metal amino acid-hydroxy acid complex", depending on the electronic vacancy of the d-orbital of the metal bound to said "metal amino acid-hydroxy acid complex"; page 1, paragraph 6 -----	1-5, 9-12,14, 34,40, 44,46, 47,71,78
X	US 2012/189569 A1 (GUPTA SHYAM K [US]) 26 July 2012 (2012-07-26) Zn Bis Arginate x HCl in table 2, page 8 -----	1-5, 9-12,14, 34,40, 44,46, 47,71,78
X	CN 103 340 300 A (LI CAIPING) 9 October 2013 (2013-10-09) Na2[Zn(L-lysine)2SO4] x H2O ----- -/--	1-4,6,40

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/035686

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LI, CAIPING: "Method for preparing environment-friendly feed for Carassius auratus", XP002743839, retrieved from STN Database accession no. 2013:1581147 abstract	1
A	----- WO 2014/011814 A1 (THETIS PHARMACEUTICALS LLC [US]) 16 January 2014 (2014-01-16) Compositions of amino acids, -----	5,6,9, 18-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/035686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2004175790 A	24-06-2004	NONE	
US 2007092461 A1	26-04-2007	US 2007092461 A1	26-04-2007
		US 2009209642 A1	20-08-2009
US 2012189569 A1	26-07-2012	NONE	
CN 103340300 A	09-10-2013	NONE	
WO 2014011814 A1	16-01-2014	AU 2013290168 A1	05-02-2015
		CA 2878819 A1	16-01-2014
		CN 104684889 A	03-06-2015
		EP 2872483 A1	20-05-2015
		IL 236613 A	26-02-2015
		JP 2015523382 A	13-08-2015
		KR 20150036235 A	07-04-2015
		WO 2014011814 A1	16-01-2014

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 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	4 H 0 4 8	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00		
C 0 7 F	3/06	(2006.01)	C 0 7 F	3/06		
A 2 3 L	29/00	(2016.01)	A 2 3 L	29/00		
A 2 3 L	33/10	(2016.01)	A 2 3 L	33/10		
A 2 3 L	33/115	(2016.01)	A 2 3 L	33/115		
A 2 3 L	33/15	(2016.01)	A 2 3 L	33/15		
A 2 3 L	33/16	(2016.01)	A 2 3 L	33/16		
A 2 3 L	33/17	(2016.01)	A 2 3 L	33/17		
C 0 7 F	3/02	(2006.01)	C 0 7 F	3/02	Z	
C 0 7 F	3/04	(2006.01)	C 0 7 F	3/04		

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

(74) 代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72) 発明者 シャヴォリーノ, フランク・シー

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 8 9 0, サウスポート, オールド・ポスト・ロード 1 6 7, セカンド・フロア

(72) 発明者 マティアス, ゲーリー

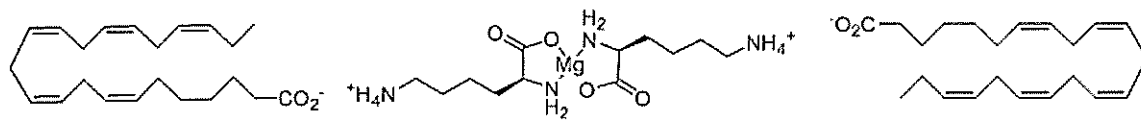
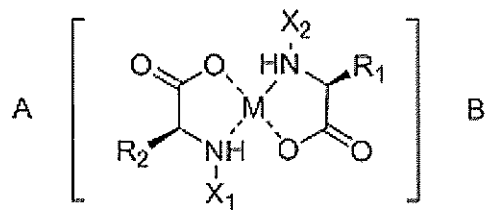
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 8 9 0, サウスポート, オールド・ポスト・ロード 1 6 7, セカンド・フロア

F ターム(参考) 4B018 MD01 MD05 MD07 MD10 MD11 MD12 MD13 MD19 MD23 MD27
MD48 MD66 MD90 MD94 ME08 ME14 MF01
4B035 LC06 LG01 LG04 LG07 LG14 LG16 LG17 LG31 LG51 LK11
LP22
4C076 AA95 BB01 CC21 CC44 DD52A FF02
4C206 AA02 DA03 DA04 DA05 FA51 KA01 KA13 MA01 MA02 MA05
MA72 NA13 ZA02 ZC21
4H006 AA01 AB23 AB27 NB23
4H048 AA01 AB23 AB27 VA60 VA66 VB10

【要約の続き】

て、特に多価不飽和脂肪酸による処置に応答性の病態を処置するために使用される。

(I)



【選択図】なし