

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6835664号
(P6835664)

(45) 発行日 令和3年2月24日(2021.2.24)

(24) 登録日 令和3年2月8日(2021.2.8)

(51) Int.CI.	F 1
A 61 K 31/202	(2006.01)
A 23 L 33/12	(2016.01)
A 61 K 9/107	(2006.01)
A 61 K 9/28	(2006.01)
A 61 K 9/30	(2006.01)
A 61 K	31/202
A 23 L	33/12
A 61 K	9/107
A 61 K	9/28
A 61 K	9/30

A 61 K 31/202
A 23 L 33/12
A 61 K 9/107
A 61 K 9/28
A 61 K 9/30

請求項の数 30 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-102240 (P2017-102240)
(22) 出願日	平成29年5月24日 (2017.5.24)
(62) 分割の表示	特願2015-147073 (P2015-147073) の分割
原出願日	平成22年10月22日 (2010.10.22)
(65) 公開番号	特開2017-193555 (P2017-193555A)
(43) 公開日	平成29年10月26日 (2017.10.26)
審査請求日	平成29年6月22日 (2017.6.22)
審判番号	不服2019-7419 (P2019-7419/J1)
審判請求日	令和1年6月5日 (2019.6.5)
(31) 優先権主張番号	61/254,296
(32) 優先日	平成21年10月23日 (2009.10.23)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	504453362 ビーエーエスエフ アーエス ノルウェー国、O 2 8 3 オスロ、リリア ケルヴェイエン 2ペエ
(74) 代理人	230104019 弁護士 大野 聖二
(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(72) 発明者	クラヴネス, ジョー エリク ジョンスル ード ノルウェー国 エヌ-1 1 6 6 オスロ, ミッドーセン 5
(72) 発明者	ベルグ, ガナー ノルウェー国 エヌ-0 3 5 7 オスロ, スケイエンヴァイエン5デー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂肪酸油混合物の被覆型カプセル剤および錠剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゼラチンカプセル剤または錠剤形態の予備濃縮物であって、
脂肪酸油混合物であって、該脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量 % のエイコサペンタ
エン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA がエ
チルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在する、脂肪酸油混合物；お
よび

少なくとも 1 種の非イオン性界面活性剤を含み、少なくとも 1 種の非イオン性界面活性
剤は、予備濃縮物の重量に対して約 5 重量 % ~ 約 35 重量 % 含まれ、

ここで、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも 1 つのコーティングを含み、か
つ、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物以外に追加の医薬活性成分を含まない、
予備濃縮物。

【請求項 2】

ゼラチンカプセル剤または錠剤形態の予備濃縮物であって、
脂肪酸油混合物であって、該脂肪酸油混合物の約 40 重量 % ~ 約 75 重量 % のエイコサ
ペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA
がエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在する、脂肪酸油混合
物；および

少なくとも 1 種の非イオン性界面活性剤を含み、少なくとも 1 種の非イオン性界面活性
剤は、予備濃縮物の重量に対して約 5 重量 % ~ 約 35 重量 % 含まれ、

10

20

ここで、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含み、かつ、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物以外に医薬活性成分を含まない、予備濃縮物。

【請求項3】

予備濃縮物が、約300mg～約400mgのDHAと約400mg～約500mgのEPAとを含む、請求項1に記載の予備濃縮物。

【請求項4】

請求項1または2に記載の予備濃縮物を含み、予備濃縮物は、水性溶液中でエマルションを形成する、自己ナノ乳化型薬物送達システム(SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム(SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)。

10

【請求項5】

脂肪酸油混合物中で、EPAおよびDHAが約1：10～約10：1、約1：8～約8：1、約1：7～約7：1、約1：6～約6：1、約1：5～約5：1、約1：4～約4：1、約1：3～約3：1、約1：2～約2：1、約1：1～約2：1、約1：2～約1：3の重量比で存在する、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項6】

少なくとも1つの酸化防止剤を含む、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項7】

少なくとも1つのコーティングが、腸溶性コーティング、副層、最上層、およびこれらの組合せから選択される、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

20

【請求項8】

少なくとも1つのコーティングが、少なくとも1つの腸溶性コーティング、少なくとも1つの腸溶性コーティングと該コーティング上の少なくとも1つの最上層、および、少なくとも1つの腸溶性コーティングとゼラチンカプセル剤の壁と腸溶性コーティングとの間の少なくとも1つの副層から選択される、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項9】

少なくとも1つの副層が封止剤を含む、請求項7に記載の予備濃縮物。

【請求項10】

少なくとも1つのコーティングが、ゼラチン、フィルム形成剤、ポリマー、並びに、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とメタクリル酸エチルとのコポリマー、およびメタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および酢酸フタル酸ポリビニル、並びにこれらの組合せから選択される少なくとも1つの材料を含む、請求項7に記載の予備濃縮物。

30

【請求項11】

少なくとも1つのコーティングが、pH依存性またはpH非依存性である、請求項7に記載の予備濃縮物。

【請求項12】

40

少なくとも1つのコーティングが、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタレート、ソルビトール、およびグリセリン、並びにこれらの組合せから選択される少なくとも1つの可塑剤である、請求項7に記載の予備濃縮物。

【請求項13】

ゼラチンカプセルが、硬質カプセルまたは軟質カプセルである、請求項7に記載の予備濃縮物。

【請求項14】

ゼラチンカプセルの充填量が、約0.400g～約1.300g、約0.600g～約1.200g、または約0.800g～約1.000gの範囲である、請求項7に記載の

50

予備濃縮物。

【請求項 15】

ゼラチンカプセル剤または錠剤が、胃において全EPAおよびDHAの30%未満を放出する、請求項7に記載の予備濃縮物。

【請求項 16】

少なくとも1つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、およびこれらの組合せから選択される、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項 17】

脂肪酸油混合物中で、EPAおよびDHAが約1：2～約2：1の重量比で存在する、10請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項 18】

少なくとも1つの非イオン性界面活性剤が、予備濃縮物の重量に対して約10重量%～約35重量%、約15重量%～約30重量%、または約20重量%～約30重量%を含む、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項 19】

EPAおよびDHAが、エチルエステル形態であり、少なくとも1つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート20を含む、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項 20】

EPAおよびDHAが、トリグリセリド形態であり、少なくとも1つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80を含む、請求項1または2に記載の予備濃縮物。20

【請求項 21】

少なくとも1つの非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート20およびポリソルベート80を含む、請求項1または2に記載の予備濃縮物。

【請求項 22】

食品サプリメントである、請求項2に記載の予備濃縮物。

【請求項 23】

脂肪酸油混合物が薬学的有効量未満で存在する、請求項2に記載の予備濃縮物。

【請求項 24】

脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のEPAを含む、請求項1に記載の予備濃縮物。30

【請求項 25】

脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のDHAを含む、請求項1に記載の予備濃縮物。

【請求項 26】

脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%がEPAである、請求項1に記載の予備濃縮物。

【請求項 27】

脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%がEPAである、請求項1に記載の予備濃縮物。40

【請求項 28】

脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%がEPAである、請求項1に記載の予備濃縮物。

【請求項 29】

EPAがエチルエステル形態であり、少なくとも1つの非イオン性界面活性剤がポリソルベート20およびポリソルベート80並びにその混合物から選択される、請求項24に記載の予備濃縮物。

【請求項 30】

脂肪酸油混合物の80重量%～88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAはエチルエステル形態であり、少なくとも1つの非イオン性界面活性剤がポリソルベート20およびポリソルベート80並びにその混合物から選択される、請求項24に記載の予備濃縮物。50

ペート 2 0 およびポリソルベート 8 0 並びにその混合物から選択される、請求項 1 に記載の予備濃縮物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、そのすべてが参照によりその全体で本明細書に組み込まれる、2009年10月23日に出願の米国特許仮出願第61/254291号、2009年10月23日に出願の米国特許仮出願第61/254293号、および2009年10月23日に出願の米国特許仮出願第61/254296号に基づく優先権を主張する。

【0 0 0 2】

本開示は、一般に、経口投与に適した被覆型カプセル剤または被覆型錠剤の形態中に脂肪酸油混合物を含む組成物および予備濃縮物 (preconcentrate)、ならびにそれらの使用方法を対象とする。ここで開示されるカプセル剤および錠剤は、例えば、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達 (neuronal development)、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、心不全、および心筋梗塞後 (MI) を含めた少なくとも1種の健康問題の治療的処置および/または調節のために、対象に投与することができる。

【背景技術】

【0 0 0 3】

ヒトにおいて、コレステロールおよびトリグリセリドは、血流中のリポタンパク質複合体の一部であり、超遠心分離によって高密度リポタンパク質 (HDL)、中間密度リポタンパク質 (IDL)、低密度リポタンパク質 (LDL)、および超低密度リポタンパク質 (VLDL) 画分に分離することができる。コレステロールおよびトリグリセリドは、肝臓中で合成され、VLDL中に組み込まれ、血漿中に放出される。高レベルの総コレステロール (総-C)、LDL-C、およびアボリポタンパク質B (LDL-C および VLDL-C のための膜複合体) は、ヒトのアテローム性動脈硬化症を促進し、HDL-C およびその輸送複合体のレベルを低下させ、アボリポタンパク質Aは、アテローム性動脈硬化症の発症とも関連している。さらに、ヒトにおける心血管疾病率および死亡率は、総-C および LDL-C のレベルに正比例して、HDL-C のレベルに逆比例して変化し得る。さらに、研究は、非HDLコレステロールは、高トリグリセリド血症、血管疾患、動脈硬化性疾患、および関連状態の指標であることを示唆している。実際、NCEP ATP IIIは、非HDLコレステロールの低下を治療目標と明記している。

【0 0 0 4】

オメガ-3脂肪酸は、血漿中脂質レベル、心血管および免疫機能、インスリン作用、神経発達、ならびに視覚機能を調節することができる。一般には魚油とも呼ばれる海産油 (marine oils) は、エイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含めたオメガ-3脂肪酸の供給源であり、脂質代謝を調節することが見出されている。植物をベースにした油および微生物油 (microbial oils) も、オメガ-3脂肪酸の供給源である。オメガ-3脂肪酸は、心血管疾患、例えば高血圧および高トリグリセリド血症に関する危険因子に対して、ならびに凝固第VII因子リン脂質複合体の活性に対して有益な効果を有する可能性がある。オメガ-3脂肪酸は、また、血清中トリグリセリドを低下させ、血清中HDLコレステロールを増加させ、収縮期および拡張期血圧および/または脈拍数を低下させる可能性があり、かつ血液凝固第VII因子-リン脂質複合体の活性を低下させる可能性がある。さらに、オメガ-3脂肪酸は、一般に、十分な耐容性があり、重篤な副作用を起こさない。

【0 0 0 5】

オメガ-3脂肪酸のいくつかの製剤が開発されている。例えば、オメガ-3脂肪酸油混合物の1つの形態は、Omacor (登録商標) / Lovaza (商標) / Zodin (登録商標) / Seacor (登録商標) の商標で販売されているような、DHAおよびEPAを含む魚油に由来する主としてオメガ-3の長鎖多不飽和脂肪酸の濃縮物である。例

10

20

30

40

50

えば、米国特許第5502077号、5656667号、5698594号および7732488号を参照されたい。詳細には、Lovaza(商標)の各1000mgカプセル剤は、少なくとも90%のオメガ-3脂肪酸エチルエステル(84%EPA/DHA);すなわち、ほぼ465mgのEPAエチルエステルおよびほぼ375mgのDHAエチルエステルを含む。

【0006】

しかし、証拠は、少なくともC₂₄までの長鎖脂肪酸およびアルコールが可逆的に相互変換されることを示唆している。脂肪アルコールを脂肪酸に変換する酵素系が、肝臓、線維芽細胞、および脳中に存在する。一部の組織で、脂肪酸は、還元されてアルコールに戻り得る。脂肪酸分子のカルボン酸官能基は、結合を標的にするが、このイオン化できる基は、該分子が腸管壁のような細胞膜を横切ることの障害となり得る。結果として、カルボン酸官能基は、エステルとして保護されることが多い。エステルは、カルボン酸に比べて極性が小さく、脂肪性細胞膜をより容易に横断することができる。血流中に入れれば、エステルは、血中のエステラーゼ酵素によって加水分解されて遊離カルボン酸に戻ることができる。血漿中酵素は、エステルを十分な速さでは加水分解しないが、エステルの遊離カルボン酸への変換は、主に肝臓中で生じる可能性がある。多不飽和脂肪酸のエチルエステルも、インビオで加水分解されて遊離カルボン酸となることができる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

20

したがって、当技術分野では、細胞膜を横断する能力を維持しながら、インビオでのオメガ-3脂肪酸の放出を改善し、かつ可溶化、消化、生物学的利用能および/または吸収を高める組成物および/または方法に対する必要性が残っている。

【0008】

前述の一般的説明および以下の詳細な説明は、双方とも、単に例示および説明のためであり、特許請求される本発明の開示を限定するものでないことを理解されたい。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本開示は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬組成物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、医薬組成物を対象とする。

30

【0010】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメント(food supplement)または栄養サプリメント(nutritional supplement)組成物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約25重量%~約75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、組成物を対象とする。

40

【0011】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステル、トリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【0012】

50

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予備濃縮物の重量に対して約45重量%～約55重量%の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約10重量%～約15重量%の少なくとも1種の遊離脂肪酸と、予備濃縮物の重量に対して約30重量%～約40重量%の少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、該少なくとも1種の遊離脂肪酸は、該少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAは遊離脂肪酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート20から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

10

【0013】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予備濃縮物の重量に対して約45重量%～約55重量%の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約10重量%～約15重量%の少なくとも1種の遊離脂肪酸と、予備濃縮物の重量に対して約30重量%～約40重量%の少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、遊離脂肪酸は、オレイン酸から選択され、界面活性剤は、ポリソルベート20から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

20

【0014】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予備濃縮物の重量に対して約65重量%～約75重量%の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約15重量%～約20重量%の少なくとも1種の遊離脂肪酸と、予備濃縮物の重量に対して約10重量%～約15重量%の少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、遊離脂肪酸は、オレイン酸から選択され、界面活性剤は、ポリソルベート20から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

30

【0015】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予備濃縮物の重量に対して約45重量%～約55重量%の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約10重量%～約15重量%の少なくとも1種の遊離脂肪酸と、予備濃縮物の重量に対して約40重量%～約50重量%の少なくとも2種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、該少なくとも1種の遊離脂肪酸は、該少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAは遊離脂肪酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート20およびレシチンから選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

40

【0016】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAは遊離酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【0017】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予

50

備濃縮物の重量に対して約 60 重量% ~ 約 70 重量% の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約 30 重量% ~ 約 40 重量% の少なくとも 2 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA は遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20 およびレシチンから選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0018 】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0019 】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、予備濃縮物の重量に対して約 75 重量% ~ 約 85 重量% の脂肪酸油混合物と、予備濃縮物の重量に対して約 15 重量% ~ 約 25 重量% の少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルの形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 80 から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0020 】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメントまたは栄養サプリメント予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量% ~ 約 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0021 】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメント予備濃縮物または栄養サプリメント予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量% ~ 約 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA は遊離酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0022 】

本開示は、また、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメント予備濃縮物または栄養サプリメント予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量% ~ 約 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【 0023 】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬組成物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合

10

20

30

40

50

物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、組成物を対象とする。

【0024】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。10

【0025】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物を含む、自己ナノ乳化型薬物送達システム (SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム (SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム (SEDDS) であって、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含み、予備濃縮物は水性溶液中にエマルジョンを形成する、薬物送達システムを対象とする。20

【0026】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA は遊離酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。30

【0027】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物を含む自己ナノ乳化型薬物送達システム (SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム (SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム (SEDDS) であって、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエン酸 (DHA) を含み、EPA および DHA は遊離酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含み、予備濃縮物は水性溶液中にエマルジョンを形成する、薬物送達システムを対象とする。40

【0028】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも 1 種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸 (EPA) およびドコサヘキサエ50

ン酸（DHA）を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物を対象とする。

【0029】

本開示は、また、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される少なくとも1種の健康問題を治療するための、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物を含む自己ナノ乳化型薬物送達システム（SENEDDS）、自己マイクロ乳化型薬物送達システム（SMEDDS）、または自己乳化型薬物送達システム（SEDDS）であって、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含み、予備濃縮物は水性溶液中でエマルションを形成する、薬物送達システムを対象とする。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】予備濃縮物A～Lの粘度を示す図である。

【図2】胃メディウム（media）および腸メディウム（media）中の予備濃縮物A～F、IおよびJの平均粒度分布を示す図である。

【図3】胃メディウム中で予備濃縮物Aを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図4】胃メディウム中で予備濃縮物Bを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図5】胃メディウム中で予備濃縮物Cを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図6】胃メディウム中で予備濃縮物Dを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図7】胃メディウム中で予備濃縮物Eを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図8】胃メディウム中で予備濃縮物Fを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図9】胃メディウム中で予備濃縮物Iを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図10】胃メディウム中で予備濃縮物Jを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図11】腸メディウム中で予備濃縮物Aを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図12】腸メディウム中で予備濃縮物Bを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図13】腸メディウム中で予備濃縮物Cを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図14】腸メディウム中で予備濃縮物Dを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図15】腸メディウム中で予備濃縮物Eを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図16】腸メディウム中で予備濃縮物Fを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

【図17】腸メディウム中で予備濃縮物Iを4回連続で測定した場合に、Malvernゼータサイザーから得られる読み出しデータを示す図である。

10

20

30

40

50

【図18】腸メディウム中で予備濃縮物Jを4回連續で測定した場合に、Maverneゼータサイザーから得られる読み出しはデータを示す図である。

【図19】Omacor(登録商標)の脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。

【図20】Omacor(登録商標)に関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。

【図21】Omacor(登録商標)に関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。

【図22】予備濃縮物Aの脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。
10

【図23】予備濃縮物Aに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。

【図24】予備濃縮物Aに関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。

【図25】予備濃縮物Bの脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。

【図26】予備濃縮物Bに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。

【図27】予備濃縮物Bに関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。
20

【図28】予備濃縮物Cの脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。

【図29】予備濃縮物Cに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。

【図30】予備濃縮物Cに関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。

【図31】予備濃縮物Dの脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。

【図32】予備濃縮物Dに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。
30

【図33】予備濃縮物Dに関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。

【図34】予備濃縮物Eの脂肪分解の際のEPA-EエチルエーテルおよびDHA-Eエチルエーテルの消失ならびにEPA-FエチルエーテルおよびDHA-Fエチルエーテルの出現を示す図である。

【図35】予備濃縮物Eに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す図である。

【図36】予備濃縮物Eに関する異なる時点でのEPA-Eエチルエーテル、DHA-Eエチルエーテルおよび全K85EEの脂肪分解パーセントを示す図である。

【図37】実施例14に関するEPAの血漿中濃度対全脂質濃度の時間プロフィールを示す図である。
40

【図38】実施例22に記載のような被覆型および非被覆型錠剤の投与に続く時間経過に伴う血清中EPAレベルを示す図である。

【図39】実施例22に記載のような被覆型および非被覆型錠剤の投与に続く時間経過に伴う血清中DHAレベルを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本開示の特定の態様を、以下により詳細に説明する。本出願中で使用され本明細書中で明らかにされる用語および定義は、本開示内での意味を説明するものと解釈される。本明細書に適用され、かつ上記で参照された特許および科学文献は、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれる用語および/または定義と矛盾しているなら、本明
50

細書中で提供される用語および定義が優先する。

【0032】

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈がそうでないことを要求しない限り、複数への言及を包含する。

【0033】

用語「ほぼ」および「約」は、言及した数字または値とほとんど同じであることを意味する。本明細書中で使用する場合、用語「ほぼ」および「約」は、指定された量、頻度または値の±10%を包含すると一般には理解されたい。

【0034】

用語「投与する」、「投与」または「投与すること」は、本明細書中で使用する場合、(1)健全な開業医またはその認められた代行者が、あるいはその指示のもとで、本開示による組成物を提供、付与、投薬および/または処方すること、ならびに(2)患者または当人が、本開示による組成物を受入、服用または消費することを指す。

【0035】

本開示は、被覆されていてもよいカプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤、および錠剤として製剤化された、脂肪酸油混合物および少なくとも1種の遊離脂肪酸を含む医薬組成物および補充物組成物を提供する。

【0036】

また、本明細書では、脂肪酸油混合物および少なくとも1種の界面活性剤を含む予備濃縮物が開示される。一部の実施形態において、予備濃縮物は、脂肪酸油混合物、少なくとも1種の遊離脂肪酸、および少なくとも1種の界面活性剤を含む。本開示の予備濃縮物は、水性メディウム(medium)と混合されると、小さなまたはきわめて小さな平均粒径の分散液をもたらすことができる。このような分散液は、ナノエマルション、マイクロエマルション、またはエマルションとして特徴付けることができる。例えば、送達によって、予備濃縮物は、胃液またはその他の生理液で分散液を作り出し、自己ナノ乳化型薬物送達システム(SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム(SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)を生成すると考えられている。

【0037】

脂肪酸油混合物

本開示の組成物は、少なくとも1種の脂肪酸油混合物を含む。該脂肪酸油混合物は、エイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含む。本明細書中で使用する場合、用語「脂肪酸油混合物」は、不飽和(例えば、単不飽和、多不飽和)または飽和脂肪酸などの脂肪酸、ならびにその薬学的に許容されるエステル、遊離酸、モノ-、ジ-およびトリグリセリド、誘導体、複合体、前駆体、塩、およびこれらの混合物を包含する。一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態の、オメガ-3脂肪酸などの脂肪酸を含む。他の実施形態において、脂肪酸油混合物中の脂肪酸は、遊離酸の形態で存在する。

【0038】

用語「オメガ-3脂肪酸」は、天然および合成のオメガ-3脂肪酸、ならびにその薬学的に許容されるエステル、遊離酸、トリグリセリド、誘導体、複合体(例えば、それぞれ参照により本明細書に組み込まれる、Zalogalaの米国特許出願公開第2004/0254357号;およびHorrobinらの米国特許第6245811号を参照されたい)、前駆体、塩、およびこれらの混合物を包含する。オメガ-3脂肪酸油の例には、限定はされないが、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、-リノレン酸(ALA)、ヘネイコサペンタエン酸(HPA)、ドコサペンタエン酸(DPA)、エイコサテトラエン酸(ETA)、エイコサトリエン酸(ETE)およびオクタデカテトラエン酸(すなわちステアリドン酸STA)などのオメガ-3多不飽和長鎖脂肪酸;オメガ-3脂肪酸とグリセロールとのエステル、例えばモノ-、ジ-およびトリグリセリド;ならびにオメガ-3脂肪酸と第1級、第2級および/または第3級アルコールとのエステル、例えば脂肪酸メチルエステルおよび脂肪酸エチルエステルが含まれる。本

10

20

30

40

50

開示によるオメガ-3脂肪酸、そのエステル、トリグリセリド、誘導体、複合体、前駆体、塩および／またはこれらの混合物は、それらの純粋な形態で、および／または、例えば海産油（例えば、魚油および精製魚油濃縮物）、藻類油（algae oil）、微生物油、および植物をベースにした油のような油の成分として使用することができる。

(0 0 3 9)

本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、EPAおよびDHAを含む。さらに、例えば、一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態のEPAおよびDHAを含む。他の実施形態において、脂肪酸油混合物は、遊離酸の形態のEPAおよびDHAを含む。

(0 0 4 0)

本開示の脂肪酸油混合物は、さらに、EPAおよびDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸を含めてよい。このような脂肪酸の例として、限定はされないが、EPAおよびDHA以外のオメガ-3脂肪酸ならびにオメガ-6脂肪酸が含まれる。例えば、本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、-リノレン酸(ALA)、ヘネイコサペンタエン酸(HPA)、ドコサペンタエン酸(DPA)、エイコサテトラエン酸(ETA)、エイコサトリエン酸(ETE)およびステアリドン酸(STA)から選択される、EPAおよびDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸を含む。一部の実施形態において、EPAおよびDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸は、リノール酸、-リノレン酸(GLA)、アラキドン酸(AA)、ドコサペンタエン酸(すなわち、オスボンド酸)、およびこれらの混合物から選択される。一部の実施形態において、EPAおよびDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在する。他の実施形態において、EPAおよびDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸は、遊離酸の形態で存在する。

(0 0 4 1)

本開示によって包含されるさらなる脂肪酸、またはそれらの混合物（脂肪酸油混合物）の例として、限定はされないが、欧州薬局方で規定された脂肪酸、オメガ-3エチルエステル90および精製海産油、例えば、欧州薬局方オメガ-3酸トリグリセリド、欧州薬局方オメガ-3酸エチルエステル60、欧州薬局方オメガ-3酸に富む魚油モノグラフ、および／または例えば米国薬局方魚油モノグラフが含まれる。

【 0 0 4 2 】

本開示に適した種々の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物の市販例として、限定はされないが、Incromega(商標)TG7010SR、Incromega(商標)E7010SR、Incromega(商標)TG6015、Incromega(商標)EPA500TGSR、Incromega(商標)E400200SR、Incromega(商標)E4010、Incromega(商標)DHA700TGSR、Incromega(商標)DHA700ESR、Incromega(商標)DHA500TGSR、Incromega(商標)TG3322SR、Incromega(商標)E3322SR、Incromega(商標)TG3322、Incromega(商標)E3322、Incromega(商標)Trio TG/EEなどのIncromega(商標)オメガ-3海産油濃縮物(Croda International PLC社、ヨークシア、英国)；EPAX2050TG、EPAX5500EE、EPAX5500TG、EPAX5000EE、EPAX5000TG、EPAX6000EE、EPAX6000TG、EPAX6000FA、EPAX6500EE、EPAX6500TG、EPAX4510TG、EPAX1050TG、EPAX6015TG/EE、EPAX4020TG、およびEPAX4020EE(EPAXは、ノルウェーの企業Austevoll Seafood ASAの全株所有子会社である)；最終医薬品であるOmacor(登録商標)/Lovaza(商標)/Zodin(登録商標)/Seacor(登録商標)、K85EE、およびAGP103(Pronova BioPharma Norge AS)；MEG-3(登録商標)EPA/DHA魚油濃縮物(Ocean Nutrition社、Canada)；DHA FNO「機能性栄養油(Functional Nutritio

nal Nutritional Oil」およびDHA CL「澄明液（Clear Liquid）」（Lonza）；Superba（商標）オキアミ油（Aker社）；市場で作られたDHAを含むオメガ-3製品；Neptuneオキアミ油（Neptune社）；Molliers社によって製造されたタラ肝油製品および抗還流魚油濃縮物（anti-reflux fish oil）（TG）；Lysiオメガ-3魚油；Seven Seas Triomega（登録商標）タラ肝油ブレンド（Seven Seas社）；Fri Flytオメガ-3（Vesteraleens社）；およびEpadel（Mochida社）が含まれる。これらの商業的実施形態は、水産、藻類、微生物および植物をベースにした供給源などの種々の供給源からオメガ-3脂肪酸を得るために、エステル交換法または調製方法の結果として種々のオメガ-3脂肪酸、組合せ、およびその他の成分を提供する。
10

【0043】

本開示による脂肪酸油混合物は、動物油および／または非動物油に由来していてもよい。本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、海産油、藻類油、植物をベースにした油、および微生物油から選択される少なくとも1種の油に由来する。海産油としては、例えば、魚油、オキアミ油、魚に由来する脂質組成物が挙げられる。植物をベースにした油としては、例えば、亜麻仁油、カノーラ油、カラシナ種子油、およびダイズ油が挙げられる。微生物油としては、例えば、Market社による製品が挙げられる。本開示の少なくとも1つの実施形態において、脂肪酸油混合物は、魚油などの海産油に由来する。少なくとも1つの実施形態において、海産油は精製魚油である。
20

【0044】

本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物中のオメガ-3脂肪酸などの脂肪酸は、アルキルエステルなどにエステル化される。アルキルエステルとしては、限定はされないが、エチル、メチル、プロピル、ブチルエステル、およびこれらの混合物を挙げることができる。他の実施形態において、脂肪酸は、モノ-、ジ-およびトリグリセリドから選択される。

【0045】

一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪の多い魚種に由来する体油、例えばカタクチイワシ油またはマグロ油のエステル交換、ならびにそれに続く、尿素分画とその後の分子蒸留を含む物理・化学的精製工程によって得られる。一部の実施形態において、粗油混合物を、エステル交換の前に、環境汚染物質および／またはコレステロールの量を低減するためのストリッピング工程に付すことができる。
30

【0046】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、例えば超臨界CO₂抽出またはクロマトグラフィー技術を使用し、魚油濃縮物から主要なEPAおよびDHAを濃縮することによって得られる。本開示に包含されるエチルトリグリセリド形態の脂肪酸の商業的実施形態には、限定はされないが、K85TG（Pronova Biopharma Norge AS）が含まれる。本開示に包含されるエチルエステル形態の脂肪酸の商業的実施形態には、限定はされないが、K85EE（Pronova Biopharma Norge AS）が含まれる。
40

【0047】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、エチルエステルの形態の脂肪酸油混合物を加水分解することによって得られる。本開示に包含される遊離酸形態の脂肪酸の商業的実施形態には、限定はされないが、K85FA（Pronova Biopharma Norge AS）が含まれる。

【0048】

本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物中の少なくとも1種のオメガ-3脂肪酸は、シス-立体配置を有する。例として、限定はされないが、（a11-Z）-9, 12, 15-オクタデカトリエン酸（ALA）、（a11-Z）-6, 9, 12, 15-オクタデカテトラエン酸（STA）、（a11-Z）-11, 14, 17-エイコサトリ
50

エン酸(E T E)、(a l l - Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸(E P A)、(a l l - Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸(D H A)、(a l l - Z) - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸(E T A)、(a l l - Z) - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンタエン酸(D P A)、(a l l - Z) - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 9 - ヘネイコサペンタエン酸(H P A)、(a l l - Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - エイコサテトラエン酸、(a l l - Z) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 - ドコサペンタエン酸(オスボンド酸)、(a l l - Z) - 9 , 1 2 - オクタデカジエン酸(リノール酸)、(a l l - Z) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - エイコサテトラエン酸(A A)、(a l l - Z) - 6 , 9 , 1 2 - オクタデカトリエン酸(G L A)、(Z) - 9 - オクタデセン酸(オレイン酸)、1 3 (Z) - ドコセン酸(エルカ酸)、(R - (Z)) - 1 2 - ヒドロキシ - 9 - オクタデセン酸(リシノール酸)が含まれる。
10

【 0 0 4 9 】

本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物中での E P A : D H A の重量比は、約 1 : 1 0 ~ 約 1 0 : 1 、約 1 : 8 ~ 約 8 : 1 、約 1 : 6 ~ 約 6 : 1 、約 1 : 5 ~ 約 5 : 1 、約 1 : 4 ~ 約 4 : 1 、約 1 : 3 ~ 約 3 : 1 、または約 1 : 2 ~ 約 2 : 1 の範囲にある。少なくとも 1 つの実施形態において、脂肪酸油混合物中での E P A : D H A の重量比は、約 1 : 2 ~ 約 2 : 1 の範囲にある。少なくとも 1 つの実施形態において、脂肪酸油混合物中での E P A : D H A の重量比は、約 1 : 1 ~ 約 2 : 1 の範囲にある。少なくとも 1 つの実施形態において、脂肪酸油混合物中での E P A : D H A の重量比は、約 1 . 2 ~ 約 1 . 3 の範囲にある。
20

【 0 0 5 0 】

本開示の一部の実施形態において、組成物および / または予備濃縮物は、遊離酸形態の 1 種または複数の脂肪酸またはその混合物を含む。理論によって拘束されるものではないが、遊離酸形態の脂肪酸は、体内での脂肪分解を増強または改善することができると考えられる。例えば、遊離酸形態の少なくとも 1 種の脂肪酸の添加は、効率的な取込みのための脂肪酸エステルおよび / またはトリグリセリドの遊離脂肪酸形態への相互変換を増強または改善することができる。遊離脂肪酸は、例えば、脂肪酸のインビポでの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、またはこれらの任意の組合せの増強または改善を提供することができる。
30

【 0 0 5 1 】

遊離脂肪酸の例として、限定はされないが、遊離酸形態の、多不飽和脂肪酸、例えば E P A 、 D H A 、 - リノレン酸(A L A)、ヘネイコサペンタエン酸(H P A)、ドコサペンタエン酸(D P A)、エイコサテトラエン酸(E T A)、エイコサトリエン酸(E T E)、ステアリドン酸(S T A)、リノール酸、 - リノレン酸(G L A)、アラキドン酸(A A)、オスボンド酸、オレイン酸、リシノール酸、エルカ酸、およびこれらの混合物が含まれる。
30

【 0 0 5 2 】

本開示の一部の実施形態において、組成物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態の脂肪酸油混合物、および少なくとも 1 種の遊離脂肪酸を含み、該少なくとも 1 種の遊離脂肪酸は、例えば、該少なくとも 1 種の遊離脂肪酸の少なくとも 8 0 重量 % のオメガ - 3 脂肪酸、該少なくとも 1 種の遊離脂肪酸の少なくとも 9 0 重量 % のオメガ - 3 脂肪酸を含む。一部の実施形態において、組成物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態の脂肪酸油混合物を含み、かつ少なくとも 1 種の遊離脂肪酸は、オレイン酸、リシノール酸、リノール酸、およびエルカ酸から選択される。一実施形態において、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸は、オレイン酸またはリノール酸を含む。
40

【 0 0 5 3 】

一部の実施形態において、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸は、その少なくとも 1 種の遊離脂肪酸の少なくとも 7 5 重量 % の E P A および D H A を含む。例えば、一部の実施形態において、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸は、その少なくとも 1 種の遊離脂肪酸の少なくとも 8 0 重量 % 、少なくとも 8 5 重量 % 、少なくとも 9 0 重量 % 、または少なくとも 9 5 重量
50

%のEPAおよびDHAを含む。一部の実施形態において、少なくとも1種の遊離脂肪酸は、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約85重量%、約90重量%、約95重量%、または間にはさまれた任意の数などの、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%のEPAおよびDHAを含む。少なくとも1種の遊離脂肪酸は、純粋な形態で、かつ/または例えば海産油(例えば、魚油および精製魚油濃縮物)、微生物油および植物ベース油のような油の成分として使用することができる。

【0054】

一部の実施形態において、少なくとも1種の遊離脂肪酸は、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約75重量%～約95重量%の、例えば、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約75重量%～約90重量%、約75重量%～約85重量%、約75重量%～約80重量%、約80重量%～約95重量%、約80重量%～約90重量%、約80重量%～約85重量%、約85重量%～約95重量%、約85重量%～約90重量%、さらに例えば、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約90重量%～約95重量%、または間にはさまれた任意の数などのEPAおよびDHAを含む。少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1種の遊離脂肪酸は、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%～約85重量%のEPAおよびDHAを、例えば、その少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%～約88重量%、例えば約84重量%のEPAおよびDHAを含む。

【0055】

医薬

本開示の一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、活性医薬成分(API)として作用する。一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、薬学的に許容される量で存在する。本明細書中で使用する場合、用語「薬学的有効量」は、それを必要とする対象における作用、症状など、少なくとも1種の健康問題を治療、例えば減弱および/または緩和するのに十分な量を意味する。本開示の少なくとも一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、さらなる活性薬剤を含まない。

【0056】

組成物が医薬組成物である場合、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のEPAおよびDHAを含む。例えば、一実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%の、例えば脂肪酸油混合物の少なくとも85重量%、少なくとも90重量%、または少なくとも95重量%のEPAおよびDHAを含む。一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%の、例えば脂肪酸油混合物の約85重量%、約90重量%、約95重量%、またはその間の任意の数などのEPAおよびDHAを含む。

【0057】

例えば、一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約75重量%～約95重量%のEPAおよびDHAを、例えば、脂肪酸油混合物の約75重量%～約90重量%、約75重量%～約88重量%、約75重量%～約85重量%、約75重量%～約80重量%、約80重量%～約95重量%、約80重量%～約90重量%、約80重量%～約85重量%、約85重量%～約95重量%、約85重量%～約90重量%、さらには例えば約90重量%～約95重量%、またはその間の任意の数のEPAおよびDHAを含む。少なくとも1つの実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約85重量%の、例えば脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%、例えば約84重量%のEPAおよびDHAを含む。

【0058】

一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のEPAまたはDHA、あるいはEPAおよびDHAを含む。

【0059】

さらなる実施形態において、脂肪酸油混合物は、他のオメガ-3脂肪酸を含むことができる。例えば、本開示は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のオメガ-3脂肪酸を包含する。

10

20

30

40

50

【0060】

一実施形態において、例えば、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約75重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、ここで、該脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のオメガ-3脂肪酸を含む。

【0061】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約75重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、ここで、該脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のオメガ-3脂肪酸を含み、該脂肪酸油混合物は-リノレン酸(ALA)を含む。

【0062】

一実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、さらにドコサペンタエン酸(DPA)を含む。

10

【0063】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、さらに脂肪酸油混合物の約1重量%～約4重量%(a11-Z)オメガ-3)-6,9,12,15,18-ヘネイコサペンタエン酸(HPA)を含む。

【0064】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHA、および脂肪酸油混合物の1重量%～約4重量%のEPAおよびDHA以外の脂肪酸を含み、ここで、EPAおよびDHA以外の脂肪酸は、C₂₀、C₂₁またはC₂₂の炭素原子を有する。

20

【0065】

一実施形態において、脂肪酸油混合物は、K85EEまたはAGP103(Pronova Biopharma Norge AS)を含むことができる。別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、K85TG(Pronova Biopharma Norge AS)を含むことができる。さらに別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、K85FA(Biopharma Norge AS)を含むことができる。

【0066】

本開示の一部の実施形態において、医薬組成物は、生物学的利用能の増強、例えば、約40%を超える生物学的利用能の増強、例えば約80%の増強を提供する。

30

【0067】

EPAおよびDHA製品

少なくとも1つの実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はEPAである。別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はEPAである。さらに別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はEPAである。

【0068】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はDHAである。例えば、一実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも80重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はDHAである。別の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも90重量%のEPAおよびDHAを含み、その少なくとも95%はDHAである。

40

【0069】

補充物

本開示は、さらに、脂肪酸油混合物を含む食品サプリメントまたは栄養サプリメントを提供し、ここで、該脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の75重量%未満のEPAおよび

50

D H A を含む。一部の実施形態において、例えば、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の 70 重量%未満の、例えば脂肪酸油混合物の 65 重量%未満、60 重量%未満、55 重量%未満、50 重量%未満、45 重量%未満、40 重量%未満、さらには 35 重量%未満の E P A および D H A を含む。

【 0 0 7 0 】

一部の実施形態において、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量%～約 75 重量%の E P A および D H A を、例えば、脂肪酸油混合物の約 30 重量%～約 75 重量%、約 30 重量%～約 70 重量%、約 30 重量%～約 65 重量%、約 30 重量%～約 55 重量%、約 30 重量%～約 50 重量%、約 30 重量%～約 45 重量%、約 30 重量%～約 40 重量%、そしてさらに例えば約 30 重量%～約 35 重量%の E P A および D H A を含む。

10

【 0 0 7 1 】

界面活性剤 / 予備濃縮物

本開示は、予備濃縮組成物を提供し、ここで、用語「予備濃縮物」は、少なくとも 1 種の脂肪酸油混合物および少なくとも 1 種の界面活性剤を含む組成物を指す。一部の実施形態において、例えば、予備濃縮物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態の脂肪酸油混合物、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸、ならびに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。他の実施形態において、予備濃縮物は、遊離酸形態の脂肪酸油混合物および少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。さらに他の実施形態において、予備濃縮物は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態の脂肪酸油混合物および少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。

20

【 0 0 7 2 】

界面活性剤は、例えば、液体の表面張力、または 2 種の液体間の表面張力を低下させることができる。例えば、本開示による界面活性剤は、脂肪酸油混合物と水性溶液との間の表面張力を低下させることができる。

【 0 0 7 3 】

化学的に言えば、界面活性剤は、少なくとも 1 つの親水性部分および少なくとも 1 つの疎水性（すなわち、親油性）部分を備えた分子である。界面活性剤の特性は、その界面活性剤の親水性 - 親油性バランス (H L B) で表すことができ、ここで、H L B 値は、界面活性剤の親油性特性に対する親水度の尺度である。H L B 値は、通常、0～20 の範囲にあり、0 の H L B 値は高い親水性を意味し、20 の H L B 値は高い親油性を意味する。界面活性剤は、他の界面活性剤と組み合わせて使用されることが多く、この場合、H L B 値は相加的である。界面活性剤混合物の H L B 値は、次のように計算することができる：

30

$$H L B_A \text{ (界面活性剤 A の分率)} + H L B_B \text{ (界面活性剤 B の分率)} = H L B_{A+B}$$

混合物

【 0 0 7 4 】

界面活性剤は、一般には、イオン性界面活性剤、例えば、アニオン性またはカチオン性界面活性剤、および非イオン性界面活性剤として分類される。界面活性剤が 2 つの反対に帶電した基を含むなら、該界面活性剤は、双性イオン性界面活性剤と命名される。その他の部類の界面活性剤には、例えば、リン脂質が含まれる。

40

【 0 0 7 5 】

本開示の少なくとも 1 つの実施形態において、組成物は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、および双性イオン性界面活性剤から選択される少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。

【 0 0 7 6 】

本開示に適した非イオン性界面活性剤の非限定的例を以下で言及する。

【 0 0 7 7 】

P l u r o n i c (登録商標) 界面活性剤は、各側に親水性ポリマー（ポリオキシエチレン（ポリ（エチレンオキシド）））を備えた中央の疎水性ポリマー（ポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレンオキシド）））から構成される非イオン性コポリマーである。種

50

々の市販 Pluronic (登録商標) 製品を表 1 に列挙する。

【0078】

【表 1】

表1: Pluronic(登録商標)界面活性剤の例

	種類	平均分子量(D)	HLB 値
Pluronic(登録商標)L-31	非イオン性	1100	1.0~7.0
Pluronic(登録商標)L-35	非イオン性	1900	18.0~23.0
Pluronic(登録商標)L-61	非イオン性	2000	1.0~7.0
Pluronic(登録商標)L-81	非イオン性	2800	1.0~7.0
Pluronic(登録商標)L-64	非イオン性	2900	12.0~18.0
Pluronic(登録商 標)L-121	非イオン性	4400	1.0~7.0
Pluronic(登録商 標)P-123	非イオン性	5800	7-9
Pluronic(登録商 標)F-68	非イオン性	8400	> 24
Pluronic(登録商 標)F-108	非イオン性	14600	> 24

【0079】

Brij (登録商標) は、ポリエチレンエーテルを含む非イオン性界面活性剤である。
種々の市販 Brij (登録商標) 製品を表 2 に列挙する。

【0080】

【表2】

表2: Brij(登録商標)界面活性剤の例

	種類	化合物	HLB 値
Brij(登録商 標)30	非イオン性	ポリオキシエチレン(4) ラウリ ルエーテル	9.7
Brij(登録商 標)35	非イオン性	ポリオキシエチレン(23) ラウリ ルエーテル	16.9
Brij(登録商 標)52	非イオン性	ポリオキシエチレン(2)セチルエ ーテル	5.3
Brij(登録商 標)56	非イオン性	ポリオキシエチレン(10)セチル エーテル	12.9
Brij(登録商 標)58	非イオン性	ポリオキシエチレン(20)セチル エーテル	15.7
Brij(登録商 標)72	非イオン性	ポリオキシエチレン(2)ステアリ ルエーテル	4.9
Brij(登録商 標)76	非イオン性	ポリオキシエチレン(10)ステア リルエーテル	12.4
Brij(登録商 標)78	非イオン性	ポリオキシエチレン(20)ステア リルエーテル	15.3
Brij(登録商 標)92V	非イオン性	ポリオキシエチレン(2)オレイル エーテル	4.9
Brij(登録商 標)93	非イオン性	ポリオキシエチレン(2)オレイル エーテル	4
Brij(登録商 標)96V	非イオン性	ポリエチレングリコール オレ イル エーテル	12.4
Brij(登録商 標)97	非イオン性	ポリオキシエチレン(10)オレイ ルエーテル	12
Brij(登録商 標)98	非イオン性	ポリオキシエチレン(20)オレイ ルエーテル	15.3
Brij(登録商 標)700	非イオン性	ポリオキシエチレン(100)ステア リルエーテル	18

【0081】

S p a n (登録商標)は、ソルビタンエステルを含む非イオン性界面活性剤である。S p a n (登録商標)は、A l d r i c h 社を含む様々な供給源から入手可能である。種々の市販 S p a n (登録商標)製品を表3に列挙する。

10

20

30

40

50

【0082】

【表3】

表3: Span(登録商標)界面活性剤の例

	種類	化合物	HLB 値
Span(登録商 標)20	非イオン性	モノラウリン酸ソルビタ ン	8.6
Span(登録商 標)40	非イオン性	モノパルミチン酸ソルビ タン	6.7
Span(登録商 標)60	非イオン性	モノステアリン酸ソルビ タン	4.7
Span(登録商 標)65	非イオン性	トリステアリン酸ソルビ タン	2.1
Span(登録商 標)80	非イオン性	モノオレイン酸ソルビタ ン	4.3
Span(登録商 標)85	非イオン性	トリオレイン酸ソルビタ ン	1.8

【0083】

Tween (登録商標) (ポリソルベート) は、ポリオキシエチレンソルビタンエステルを含む非イオン性界面活性剤である。種々の市販 Tween (登録商標) 製品を表4に列挙する。

【0084】

10

20

30

【表4】

表4: Tween(登録商標)界面活性剤の例

	種類	化合物	HLB 値
Tween(登録商標)20	非イオン性	ポリオキシエチレン (20)ソルビタンモノ ラウレート	16.0
Tween(登録商標)40	非イオン性	ポリオキシエチレン (20)ソルビタンモノ パルミテート	15.6
Tween(登録商標)60	非イオン性	ポリオキシエチレン ソルビタンモノステ アレート	14.9
Tween(登録商標)65	非イオン性	ポリオキシエチレン ソルビタントリステ アレート	10.5
Tween(登録商標)80	非イオン性	ポリオキシエチレン (20)ソルビタンモノ オレエート	15.0
Tween(登録商標)85	非イオン性	ポリオキシエチレン <u>ソルバントリオレエ</u> ート	11.0

【0085】

M y r j (登録商標)は、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含む非イオン性界面活性剤である。種々の市販 M y r j (登録商標) 製品を表 5 に列挙する。

【0086】

10

20

30

40

【表5】

表5: Myrj(登録商標)界面活性剤の例

	種類	化合物	HLB 値
Myrj(登録商 標)45	非イオン 性	ポリオキシエチレンモノス テアレート	11.1
Myrj(登録商 標)49	非イオン 性	ポリオキシエチレンモノス テアレート	15.0
Myrj(登録商 標)52	非イオン 性	ポリオキシエチレンモノス テアレート	16.9
Myrj(登録商 標)53	非イオン 性	ポリオキシエチレンモノス テアレート	17.9

10

20

【0087】

Cremophor(登録商標)は非イオン性界面活性剤である。種々の市販Cremophor(登録商標)製品を表6に列挙する。

【0088】

【表6】

表6: Cremophor(登録商標)界面活性剤の例

	種類	化合物	HLB 値
Cremophor(登録商 標)REL	非イオン性	ポリオキシエチレン化ヒマシ 油	2~14
Cremophor(登録商 標)RH40	非イオン性	水素化ポリオキシエチレン 化ヒマシ油	14~16
Cremophor(登録商 標)RH60	非イオン性	水素化ポリオキシエチレン 化ヒマシ油	15~17
Cremophor(登録商 標)RO	非イオン性	水素化ポリオキシエチレン 化ヒマシ油	16.1

30

40

【0089】

本開示によれば、その他の典型的な非イオン性界面活性剤として、限定はされないが、ジアセチルモノグリセリド、ジエチレングリコールモノパルミトステアレート、エチレン
グリコールモノパルミトステアレート、ベヘン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル
、モノリノール酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル
、マクロゴールセトステアリルエーテル(セトマクロゴール1000およびポリオキシ20セトステアリルエーテルなど)、マクロゴール15ヒドロキシステアレート、マクロゴ
ールラウリルエーテル(ラウレス4およびラウロマクロゴール400など)、マクロゴー

50

ルモノメチルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル(ポリオキシル10オレイルエーテルなど)、マクロゴールステアレート(ポリオキシル40ステアレートなど)、メンフェゴール、モノおよびジグリセリド、ノノキシノール(ノノキシノール-9、ノノキシノール-10およびノノキシノール-11など)、オクトキシノール(オクトキシノール9およびオクストキシノール10など)、ポリオキサマー(ポリオキサレンなど)、ポリオキサマー188、ポリオキサマー407、ポリオキシルヒマシ油(ポリオキシル35ヒマシ油など)、ポリオキシル水素化ヒマシ油(ポリオキシル40水素化ヒマシ油など)、ブロピレングリコールジアセテート、ラウリン酸プロピレングリコール(ジラウリン酸プロピレングリコールおよびモノラウリン酸プロピレングリコールなど)が含まれる。さらなる例として、プロピレングリコールモノパルミトステアレート、キラヤ、ソルビタンエステル、および蔗糖エステルが含まれる。10

【0090】

本開示に適したアニオン性界面活性剤としては、例えば、過フッ化カルボン酸および過フッ化スルホン酸の塩、アルキル硫酸塩(ドデシル硫酸ナトリウムおよびラウリル硫酸アンモニウムなど)、硫酸エーテル(ラウリルエーテル硫酸ナトリウムなど)、およびアルキルベンゼンスルホン酸塩が挙げられる。

【0091】

本開示に適したカチオン性界面活性剤としては、例えば、第4級アンモニウム化合物(塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンゼトニウムおよび臭化セチルトリメチルアンモニウムなど)またはその他のトリメチルアルキルアンモニウム塩が挙げられる。20

【0092】

双性イオン性界面活性剤としては、限定はされないが、例えば、ドデシルベタイン、ココアンホグリシネート、およびコカミドプロピルベタインが挙げられる。

【0093】

本開示の一部の実施形態において、界面活性剤は、リン脂質、その誘導体、またはその類似体を含むことができる。このような界面活性剤は、例えば、天然、合成、半合成のリン脂質、その誘導体、およびその類似体から選択することができる。典型的なリン脂質系界面活性剤としては、飽和、不飽和および/または多不飽和脂質を含むホスファチジルコリン(ジオレオイルホスファチジルコリン、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイールホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリンなど)、ジエイコペニタエノイル(EPA)コリン、ジドコサヘキサエノイル(DHA)コリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、およびホスファチジルイノシトールが挙げられる。その他の典型的なリン脂質系界面活性剤としては、大豆レシチン、卵レシチン、ジオレイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、PEG化リン脂質、およびジミリストイルホスファチジルコリンが挙げられる。30

【0094】

リン脂質は、例えばホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンおよびホスファチジルイノシトールから選択される、「天然」であっても、または水産性起源に由来するものでもよい。脂肪酸部分は、14:0、16:0、16:1n-7、18:0、18:1n-9、18:1n-7、18:2n-6、18:3n-3、18:4n-3、20:4n-6、20:5n-3、22:5n-3および22:6n-3、またはこれらの任意の組合せから選択することができる。一実施形態において、脂肪酸部分は、パルミチン酸、EPAおよびDHAから選択される。40

【0095】

本開示に適したその他の典型的な界面活性剤を表7に列挙する。

【0096】

【表7】

表7: その他の界面活性剤

界面活性剤	種類	HBL 値	
ジステアリン酸エチレングリコール	非イオン性	1.5	
モノステアリン酸グリセリル	非イオン性	3.3	
モノステアリン酸プロピレングリコール	非イオン性	3.4	10
モノステアリン酸グリセリル	非イオン性	3.8	
モノラウリン酸ジエチレングリコール	非イオン性	6.1	
アラビアゴム	アニオン性	8.0	
臭化セトリモニウム	カチオン性	23.3	
塩化セチルピリジニウム	カチオン性	26.0	20
ポリオキサマー188	非イオン性	29.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	アニオン性	40	

【0097】

本開示の一部の実施形態において、少なくとも1種の界面活性剤は、L a b r a s o l 、C r e m o p h o r R H 4 0 、またはC r e m o p h o rとT w e e n - 8 0との組合せを含まない。

【0098】

一部の実施形態において、少なくとも1種の界面活性剤は、約10未満の、例えば約9未満、または約8未満の親水性・親油性バランス(H L B)を有する。

【0099】

E P A + D H Aの少なくとも1種の界面活性剤に対する重量比は、界面活性剤の選択、D H Aに対するE P Aの比率、および全般的製剤に応じて変化することができる。本開示の一部の実施形態において、E P A + D H A : 界面活性剤の重量比は、約10 : 5 ~ 約10 : 0 . 0 0 1、約10 : 4 ~ 約10 : 0 . 0 0 5、約10 : 3 ~ 約10 : 0 . 0 1、約10 : 2 ~ 約0 . 0 1 5、約10 : 2 ~ 約10 : 0 . 0 2、または約10 : 1 5 ~ 約10 : 0 . 0 3の範囲にある。

【0100】

補助界面活性剤(c o - s u r f a c t a n t)

一部の実施形態において、本開示の予備濃縮物は、さらに、少なくとも1種の補助界面活性剤を含む。本明細書中で使用する場合、用語「補助界面活性剤」は、予備濃縮物の乳化および/または安定性に影響を及ぼすために、例えばそれらを増加または増強するために、例えばエマルションの形成を助けるために、例えば少なくとも1種の界面活性剤と組み合わせて予備濃縮物に添加される物質を意味する。一部の実施形態において、少なくとも1種の補助界面活性剤は親水性である。

【0101】

本開示に適した補助界面活性剤の例として、限定はされないが、1 ~ 6個の炭素を含む

30

20

10

50

40

50

短鎖アルコール（例えば、エタノール）、ベンジルアルコール、アルカンジオールおよびトリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセロール、PEGおよびPEG400などのポリエチレングリコール）、テトラグリコールなどのグリコールエーテルおよびグリコフロール（例えばテトラヒドロフルフリルPEGエーテル）、N-メチルピロリドン（例えば、Pharmasolve（登録商標））および2-ピロリドン（例えば、Soluphor（登録商標）P）などのピロリジン誘導体、ならびに胆汁酸塩、例えば、デオキシコール酸ナトリウムが含まれる。さらなる例としては、オレイン酸エチルが含まれる。

【0102】

一部の実施形態において、少なくとも1種の補助界面活性剤は、予備濃縮物の重量に対して約1重量%～約10重量%を構成する。10

【0103】

溶媒

一部の実施形態において、組成物および/または予備濃縮物は、さらに、少なくとも1種の溶媒を含む。本開示に適した親水性溶媒としては、限定はされないが、水混和性アルコールを含むアルコール、例えば、無水エタノールおよび/またはグリセロール、およびグリコール（例えば、エチレンオキシドなどのオキシドから得られるグリコール、1,2-プロピレングリコール）が挙げられる。その他の非限定的例としては、ポリアルキレングリコールなどのポリオール、例えば、ポリエチレングリコールなどのポリ(C₂～₃)アルキレングリコールが含まれる。20

【0104】

本開示の一部の実施形態において、予備濃縮物は、補助界面活性剤および溶媒の双方として作用する少なくとも1種の物質、例えばエタノールなどのアルコールを含む。他の実施形態において、予備濃縮物は、少なくとも1種の補助界面活性剤および異なる物質である少なくとも1種の溶媒を含む。例えば、一部の実施形態において、予備濃縮物は、補助界面活性剤としてエタノールを、および溶媒としてグリセロールを含む。

【0105】

スーパー崩壊剤

本開示の一部の実施形態において、組成物および/または予備濃縮物は、少なくとも1種のスーパー崩壊剤を含むことができる。スーパー崩壊剤は、例えば、崩壊効率を改善し、在来の崩壊剤と比較して使用レベルの低減をもたらすことができる。スーパー崩壊剤の例として、限定はされないが、クロスカルメロース（架橋セルロース）、クロスポビドン（架橋ポリマー）、デンブングリコール酸ナトリウム（架橋デンブン）、および大豆多糖類が含まれる。スーパー崩壊剤の市販例には、Koldion（登録商標）（BASF社）、Polyplasdone（登録商標）XL（ISP社）、およびAc-Di-Sol（FMC Biopolymer社）が含まれる。30

【0106】

組成物および/または予備濃縮物は、その組成物および/または予備濃縮物の約1重量%～約25重量%、例えば、約1重量%～約20重量%、または約1重量%～約15重量%の少なくとも1種のスーパー崩壊剤を含むことができる。一部の実施形態において、少なくとも1種のスーパー崩壊剤を含む組成物および/または予備濃縮物は、錠剤の形態で存在する。40

【0107】

一部の実施形態において、予備濃縮物中の脂肪酸油混合物：界面活性剤の重量比は、約1:1～約10:1、約1.1～約8:1、1:1～約7:1、1:1～約6:1、1:1～約5:1、1:1～約4:1、1:1～約3:1、または1:1～約2:1の範囲にある。

【0108】

一部の実施形態において、少なくとも1種の界面活性剤は、予備濃縮物の総重量に対して約5重量%～約55重量%を構成する。例えば、一部の実施形態において、少なくとも50

1種の界面活性剤は、予備濃縮物の総重量に対して約5重量%～約35重量%、約10重量%～約35重量%、約15重量%～約35重量%、約15重量%～約30重量%、または約20重量%～約30重量%を構成する。

【0109】

S N E D D S / S M E D D S / S E D D S

本開示の予備濃縮物は、自己ナノ乳化型薬物送達システム(S N E D D S)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム(S M E D D S)、または自己乳化型薬物送達システム(S E D D S)の形態で存在することができ、ここで、予備濃縮物は、水性溶液中でエマルジョンを形成する。

【0110】

理論によって拘束されるものではないが、予備濃縮物は、体内の胃および/または腸メディウムと接触するとS N E D D S、S M E D D S、および/またはS E D D Sを形成し、該予備濃縮物はミセル粒子を含むエマルジョンを形成すると考えられる。エマルジョンは、例えば、体内での取込みに向けた脂肪酸の安定性の増強または改善をもたらし、かつ/または吸収に向けた表面積の増大または改善をもたらすことができる。S N E D D S / S M E D D S / S E D D Sは、したがって、インビボでの脂肪酸の加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、またはこれらの任意の組合せの増強または改善をもたらすことができる。

【0111】

一般に、既知のS N E D D S / S M E D D S / S E D D S製剤は、約10mgの薬物および約500mgの界面活性剤/補助界面活性剤を含む。本明細書で開示するS N E D D S / S M E D D S / S E D D Sは、逆の関係を有し得る、すなわち、活性医薬成分(A P I)を含む脂肪酸油混合物の量は、界面活性剤の量を超える。

【0112】

本発明で開示するS N E D D S / S M E D D S / S E D D Sは、約5nm～約10μmの範囲の粒径(すなわち粒子直径)からなることができる。例えば、一部の実施形態において、粒径は、約5nm～約1μm、例えば約50nm～約750nm、約100nm～約500nm、または約150nm～約350nmの範囲にある。

【0113】

賦形剤

本発明で開示する組成物、予備濃縮物、および/またはS N E D D S / S M E D D S / S E D D Sは、さらに、少なくとも1種の非活性医薬成分、例えば賦形剤を含むことができる。非活性成分は、活性成分を可溶化、懸濁、増粘、希釈、乳化、安定化、防腐、保護、着色、着香、および/または形成して適用可能で効果的な製剤とし、結果として、その製剤が使用するのに安全で、好都合で、かつ/またはさもなければ許容されるようにすることができる。少なくとも1種の非活性成分は、コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、乳酸一水和物、レシチン、微結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフルマル酸ナトリウム、タルク、二酸化チタン、およびキサンタンガムから選択することができる。

【0114】

本発明で開示する組成物、予備濃縮物、および/またはS N E D D S / S M E D D S / S E D D Sは、さらに、少なくとも1種の酸化防止剤を含めることができる。本開示に適した酸化防止剤の例として、限定はされないが、-トコフェロール(ビタミンE)、EDTAカルシウム二ナトリウム、-トコフェリルアセテート、ブチルヒドロキシトルエン(B H T)、およびブチルヒドロキシアニソール(B H A)が含まれる。

【0115】

形態

本発明で開示する組成物および/または予備濃縮物は、例えばカプセル剤、錠剤、サシェ剤、または薬物送達に適した任意のその他の形態で投与することができる。剤形は、経口投与に適した任意の形状、例えば、球、卵、橢円、立方体形状、規則および/または不

10

20

30

40

50

規則形状を有することができる。剤形は、当技術分野で公知の方法により調製することができ、前に考察したような1種または複数のさらなる薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

【0116】

本開示の一部の実施形態において、組成物および／または予備濃縮物は、カプセル剤または錠剤の形態で存在する。カプセル壁を形成する材料は、例えば、ゼラチンまたはアルギン酸塩以外の多糖類を含むことができる。少なくとも1つの実施形態において、カプセルはゼラチンカプセルである。カプセルは、硬質カプセルでも軟質カプセルでもよい。

【0117】

剤形が錠剤の形態で存在する場合、該錠剤は、例えば、崩壊性錠剤、急速溶解性錠剤、起泡性錠剤、急速溶融錠剤、および／またはミニ錠剤でよい。錠剤製剤は、例えば、国際公開第2006/000229号中に記載されている。本開示の一部の実施形態において、錠剤はNeusilin（例えば、アルミノメタケイ酸マグネシウム）を含む。

【0118】

本開示のカプセル剤および／または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含むことができる。このようなコーティングは、カプセル剤または錠剤の放出（例えば、EPAおよび／またはDHAの放出）を所定の期間遅延させることができる。例えば、少なくとも1つのコーティングは、剤形が胃酸または消化液にさらされることなしに胃を通過し、胃の外側でのEPAおよび／またはDHAの放出を遅延させることを可能にすることができる。一部の実施形態において、カプセル剤および／または錠剤は、全EPAおよび／またはDHAの30%未満、例えば25%未満、20%未満、15%未満、または10%未満を胃中で放出する。

【0119】

一部の実施形態において、少なくとも1つのコーティングは、腸溶性コーティング、副層、最上層、およびこれらの組合せから選択される。用語「副層（sub-layer）」は、本明細書中で使用する場合、カプセル壁材料（例えば、ゼラチン壁）または錠剤表面と腸溶性コーティングとの間に配置されるコーティング層を意味する。用語「最上層（top-layer）」は、本明細書中で使用する場合、カプセル壁材料または錠剤表面を覆う、腸溶性コーティング上のコーティング層を意味する。副層および最上層の化学組成は、カプセル剤または錠剤の総合的組成に応じて変えることができる。本発明で開示される副層および最上層のための典型的な材料としては、多糖類などのフィルム膜形成剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

【0120】

本開示の実施形態において、カプセル剤および／または錠剤は、少なくとも1つの腸溶性コーティングを含む。一部の実施形態において、カプセル剤および／または錠剤は、少なくとも1つの腸溶性コーティング、およびその少なくとも1つの腸溶性コーティングを覆う少なくとも1つの最上層を含む。他の実施形態において、カプセル剤および／または錠剤は、少なくとも1つの腸溶性コーティング、およびカプセル壁または錠剤表面と少なくとも1つの腸溶性コーティングとの間の少なくとも1つの副層を含む。さらに他の実施形態において、カプセル剤および／または錠剤は、少なくとも1つの腸溶性コーティング、カプセル壁または錠剤表面と少なくとも1つの腸溶性コーティングを覆う少なくとも1つの最上層との間の少なくとも1つの副層を含む。一部の実施形態において、少なくとも1つの副層（群）および／または最上層（群）は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

【0121】

一部の実施形態において、少なくとも1つの副層は、封止剤を含む。適切な封止剤は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、およびキサンタンガムなどの透過性または可溶性薬剤を含むことができる。その他の薬剤を添加して、封止剤または障壁層の加工性を改善することができる。このような薬剤としては、タルク、コロイド性シリカ、ポリビニルアルコー

10

20

30

40

50

ル、二酸化チタン、ミクロ化シリカ、フュームドシリカ、モノステアリン酸グリセロール、マグネシウムトリシリケート、およびステアリン酸マグネシウム、またはこれらの混合物が挙げられる。封止剤または障壁層は、流動床コーティング（例えばWursterコーティング）またはパンコーティング装置などの任意の公知手段を使用して、溶液（例えば、水性）または懸濁液から塗布することができる。適切な封止剤または障壁としては、例えば、Colorcon社から入手可能なOpadry（登録商標）IIなどのOpadry（登録商標）製品が挙げられる。

【0122】

一部の実施形態では、少なくとも1つのコーティングがpH非依存性である。pH非依存性のプロフィールを有するコーティングは、一般に、所定期間の後に侵食または溶解され、その期間は、一般に、コーティングの厚さに直接的に比例する。他の実施形態では、少なくとも1つのコーティングがpH依存性である。pH依存性のプロフィールを有するコーティングは、一般に、胃の酸性pHではそれらの完全性を維持できるが、より塩基性である上部腸に入ると侵食または溶解される。一部の実施形態では、少なくとも1つのコーティングが約5未満のpHで不溶性であり、約6を超えるpHで可溶性である。

【0123】

本開示に適したコーティング材料の例として、限定はされないが、ゼラチン、フィルム形成剤、ポリマー、およびコポリマーが含まれる。ポリマーおよびコポリマーの例には、限定はされないが、アクリレートをベースにしたポリマーおよびコポリマー（例えば、メタクリル酸、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とアクリル酸メチルとのコポリマー、メタクリル酸とメタクリル酸エチルとのコポリマー、およびメタクリル酸とアクリル酸エチルとのコポリマー）、ならびに多糖類および/またはセルロースをベースにしたポリマーおよびコポリマー（例えば、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース）が含まれる。その他のポリマーとしては、例えば、酢酸フタル酸ポリビニルが挙げられる。少なくとも1つのコーティングに適したさらなる材料としては、胃中の低pHで溶解できないが、消化管系のより下の部分のより高いpHで溶解することができる、薬学的に許容される酸性化合物が挙げられる。

【0124】

本開示に適した市販ポリマーの例には、Evonik社からのEUDRAGIT（登録商標）製品が含まれる。EUDRAGIT（登録商標）ポリマーは、アクリレートおよび/またはメタクリレートをベースにしたポリマー性ラッカー物質であり、pH非依存性でもpH依存性でもあり得る。

【0125】

例えば、EUDRAGIT（登録商標）RLおよびEUDRAGIT（登録商標）RSは、低含有量の第4級アンモニウム基を含むアクリルおよびメタクリル酸エステルのコポリマーを含むアクリル樹脂である。アンモニウム基は、塩として存在し、ラッカー被膜に透過性を生じさせる。EUDRAGIT（登録商標）RLおよびEUDRAGIT（登録商標）RSは、それぞれ、自由透過性（RL）およびわずかに透過性（RS）であり、pH非依存性である。該ポリマーは、水および消化液中でpH非依存的に膨潤する。膨潤状態において、それらは、水および溶解された活性化合物に対して透過性である。具体例として、EUDRAGIT（登録商標）RL30D、EUDRAGIT（登録商標）RLPO、EUDRAGIT（登録商標）RL100、EUDRAGIT（登録商標）RL12,5、EUDRAGIT（登録商標）RS30D、EUDRAGIT（登録商標）RSPO、EUDRAGIT（登録商標）RS100、およびEUDRAGIT（登録商標）RS12,5が含まれる。pH非依存性ポリマーのさらなる例には、EUDRAGIT（登録商標）E100、EUDRAGIT（登録商標）E12,5、およびEUDRAGIT（登録商標）EPOが含まれる。本開示の少なくとも1つの実施形態において、少なくとも1つのコーティングはEUDRAGIT（登録商標）RS30Dを含む。

【0126】

10

20

30

40

50

さらに、例えば、EUDRAGIT (登録商標) L および EUDRAGIT (登録商標) S は、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルから合成されるアニオン性ポリマーである。それらは、酸および純水に不溶性であり、中性から弱アルカリ性条件で可溶性になる。EUDRAGIT (登録商標) L および、EUDRAGIT S の透過性は、pH 依存性である。pH 5.0 超で、ポリマーは徐々に透過性になる。具体例には、EUDRAGIT (登録商標) L 100-55、EUDRAGIT (登録商標) L 30D-55、EUDRAGIT (登録商標) L 100、EUDRAGIT (登録商標) L 100 12,5、EUDRAGIT (登録商標) S 100、EUDRAGIT (登録商標) S 12,5、および EUDRAGIT (登録商標) FS 30D が含まれる。pH 依存性ポリマーのさらなる例には、EUDRAGIT (登録商標) E 100、EUDRAGIT (登録商標) E 12,5、および EUDRAGIT (登録商標) PO が含まれる。本開示の少なくとも 1 つの実施形態において、少なくとも 1 つのコーティングは、EUDRAGIT (登録商標) L 100-55 を含む。
10

【0127】

少なくとも 1 つのコーティングは、少なくとも 1 種の可塑剤を含むことができる。可塑剤は、例えば、少なくとも 1 つのコーティングの pH に敏感な材料の機械的特性を改善することができる。適切な可塑剤としては、限定はされないが、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタレート、ソルビトール、およびグリセリンが挙げられる。可塑剤の量は、少なくとも 1 つのコーティングの化学組成およびカプセル剤または錠剤の化学組成および大きさに応じて変えることができる。
20 一部の実施形態において、例えば、可塑剤の量は、その少なくとも 1 つのコーティングの約 10 重量% ~ 約 60 重量% の範囲にある。

【0128】

コーティング材料の量またはその少なくとも 1 つのコーティングの厚さは、異なるコーティング層の化学組成および数、ならびにカプセル剤または錠剤の化学組成、大きさおよび形状に応じて変わり得る。一般的に言って、コーティングは、胃中での EPA および / または DHA の実質的放出を防止するのに十分な厚さでなければならないが、カプセル剤または錠剤の大きさに有意に寄与してはならない。本開示の一部の実施形態において、少なくとも 1 つのコーティングの厚さは、約 10 μm ~ 約 2 mm、例えば、約 20 μm ~ 約 1 mm の範囲にある。一部の実施形態において、少なくとも 1 つのコーティングは、約 1 % ~ 約 50 % のドライカプセル壁形成材料（例えば、ゼラチン）を含む。
30

【0129】

本開示によるカプセル剤は、製造過程での酸化を防ぐために低酸素条件で製造することができる。カプセル剤は、例えば、当技術分野で公知の標準的方法を使用する直接カプセル化によって調製することができる。このような方法の例には、限定はされないが、単純コアセルベーション法（例えば、ES 2009346、EP 0052510、および EP 0346879 を参照されたい）、複合コアセルベーション法（例えば、GB 13938 05 を参照されたい）、二重乳化法（例えば、米国特許第 4 652441 号を参照されたい）、単純乳化法（例えば、米国特許第 5 445832 号を参照されたい）、および溶媒蒸発法（例えば、GB 2209937 を参照されたい）が含まれる。これらの方法は、例えば、連続処理およびバッチサイズの柔軟性を提供することができる。本開示は、さらに、あらかじめ調製されたカプセル剤（例えば、脂肪酸油混合物を含むゼラチンカプセル剤）を被覆することを提供する。あらかじめ調製されたカプセル剤のコーティングは、例えば、噴霧乾燥技術を使用して噴霧すること、あらかじめ形成されたカプセル剤を含むコーティングパン中に噴霧すること、またはカプセル剤をコーティング溶液中に浸漬することによって実施することができる。
40

【0130】

本開示の一部の実施形態において、カプセル充填量は、約 0.400 g ~ 約 1.600 g の範囲にある。例えば、一部の実施形態において、カプセル充填量は、約 0.400 g ~ 約 1.300 g、約 0.600 g ~ 約 1.200 g、約 0.600 g ~ 約 0.800 g
50

、約0.800g～約1.000g、約1.000g～約1.200g、またはこれらの間の任意の量の範囲にある。例えば、一部の実施形態において、カプセル充填量は、約0.600g、約0.800g、約1.000g、または約1.200gである。

【0131】

本開示の一部の実施形態において、組成物および／または予備濃縮物は、約300mg～約400mg、例えば約375mgのDHAを含む。一部の実施形態において、組成物および／または予備濃縮物は、約400mg～約500mg、例えば約465mgのEPAを含む。一実施形態において、例えば、組成物および／または予備濃縮物は、約375mgのDHAおよび約465mgのEPAを含む。

【0132】

10

方法または使用

本開示は、さらに、それを必要とする対象における少なくとも1種の健康問題を治療および／または調節する方法を包含する。本発明で開示される組成物および予備濃縮物は、例えば異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後を含めた少なくとも1種の健康問題の治療処置および／または調節のために、例えばカプセル剤、錠剤、または対象への薬物送達に適した任意のその他の形態で投与することができる。

【0133】

一実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における少なくとも1種の健康問題を治療する方法であって、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬組成物を対象に投与することを含み、組成物は、薬学的有効量の脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAは、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含む、方法を提供する。一部の実施形態において、該方法は、トリグリセリドレベル、非-HDLコレステロールレベル、LDLコレステロールレベルおよび／またはVLDLコレステロールレベルの上昇の少なくとも1つを治療する。例えば、該方法は、トリグリセリドレベルの上昇した対象において、トリグリセリドレベルを、約30%～約80%、例えば約40%～約70%、約40%～約60%、または約30%～約50%低下させることができる。

20

【0134】

30

別の実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における少なくとも1種の健康問題を調節する方法であって、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の補充物組成物を対象に投与することを含み、組成物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約25重量%～約75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含み、少なくとも1種の健康問題は、異常な血漿中脂質レベル、心血管機能、免疫機能、視覚機能、インスリン作用、神経発達、心不全、および心筋梗塞後から選択される、方法を提供する。

40

【0135】

本開示は、さらに、EPAおよび／またはDHAの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、およびこれらの組合せから選択される少なくとも1つのパラメーターを増強する方法を提供する。生物学的利用能を、例えば、少なくとも40%、例えば約80%または少なくとも85%増大させることができる。

【0136】

一実施形態において、EPAおよび／またはDHAの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、およびこれらの組合せから選択される少なくとも1つのパラメーターを増強する方法は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態のEPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物；ならびに少なくとも1種の遊離脂肪酸を、ゼラチンカプセル剤

50

または錠剤の形態で組み合わせることを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含む。

【0137】

別の実施形態において、EPAおよび/またはDHAの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、およびこれらの組合せから選択される少なくとも1つのパラメーターを増強する方法は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態のEPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物；少なくとも1種の遊離脂肪酸；ならびに少なくとも1種の界面活性剤を、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態で組み合わせることを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含む。

【0138】

他の実施形態において、EPAおよび/またはDHAの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、およびこれらの組合せから選択される少なくとも1つのパラメーターを増強する方法は、遊離酸形態のEPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物；ならびに少なくとも1種の遊離脂肪酸を、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態で組み合わせることを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含む。

【0139】

さらに別の実施形態において、EPAおよび/またはDHAの加水分解、溶解度、生物学的利用能、吸収、およびこれらの組合せから選択される少なくとも1つのパラメーターを増強する方法は、エチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態のEPAおよびDHAを含む脂肪酸油混合物；ならびに少なくとも1種の界面活性剤を、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態で組み合わせることを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は、少なくとも1つのコーティングを含む。

【0140】

本発明で開示される予備濃縮物は、本発明で開示される方法において、水性溶液中で自己ナノ乳化型薬物送達システム(SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム(SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)を形成することができる。

【0141】

本開示の一部の実施形態において、医薬または補充物組成物、あるいは医薬または補充物予備濃縮物は、少なくとも1種の健康問題を治療および/または調節するために、それを必要とする対象に投与することができる。

【0142】

一部の実施形態において、本開示の予備濃縮物は、水性溶液中で自己ナノ乳化型薬物送達システム(SNEDDS)、自己マイクロ乳化型薬物送達システム(SMEDDS)、または自己乳化型薬物送達システム(SEDDS)を形成する。一部の実施形態において、水性溶液は、胃メディウムおよび/または腸メディウムである。

【0143】

脂肪酸油混合物の1日総投与量は、約0.600g～約6.000gの範囲にあってよい。例えば、一部の実施形態において、脂肪酸油混合物の総投与量は、約0.800g～約4.000g、約1.000g～約4.000g、約0.5000g～約4.000g、約0.250g～約2.000g、約0.400g～約2.000g、または約1.000g～約2.000gの範囲にある。一実施形態において、脂肪酸油混合物は、K85EEおよびAGP103脂肪酸油組成物から選択される。別の実施形態において、脂肪酸油混合物はK85FAを含む。

【0144】

投与は、ヒトなどの対象に脂肪酸、例えばオメガ-3脂肪酸の服用量を提供する、経口または任意のその他の形態の投与でよい。例えば、本発明で開示される組成物および予備濃縮物は、カプセル剤および/または錠剤として、1日に1～10個の服用量で、例えば、1日に1～4回、例えば1日に1回、2回、3回、または4回で、さらには例えば1日に1回、2回または3回で投与することができる。

10

20

30

40

50

【0145】

製剤

本開示の一部の実施形態において、予備濃縮物は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であって、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも75重量%のエイコサペンタエン酸(EPA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)を含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む、予備濃縮物である。

【0146】

10

一実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも95重量%のEPAエチルエステル、DHAエチルエステル、またはこれらの混合物を含み、遊離脂肪酸は、リノール酸、-リノレン酸(ALA)、-リノール酸(GLA)、およびオレイン酸から選択され、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0147】

20

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、遊離脂肪酸は、オレイン酸を含み、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも1種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して40重量%未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0148】

30

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、遊離脂肪酸は、リノール酸を含み、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも1種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して35重量%未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0149】

40

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の遊離脂肪酸と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、該EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、該少なくとも1種の遊離脂肪酸は、該少なくとも1種の遊離脂肪酸の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、該EPAおよびDHAは遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。例えば、医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物としてのK85EE、少なくとも1種の遊離脂肪酸としてのK85FA、およびポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択される少なくとも1種の界面活性剤を含むことができる。

【0150】

50

別の実施形態において、医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物としてK85EE；少なくとも1種の遊離脂肪酸としてK85FA；ならびにポリソルベート20またはポリソルベ

ート 80 から選択される少なくとも 1 種の界面活性剤を含むことができ、ここで、[K 85 E E] : [T w e e n] : [K 85 F A] は、例えば、約 5 : 2 : 0 . 5 ~ 5 : 4 : 2 の範囲にある。さらなる実施形態において、[K 85 E E] : [T w e e n] : [K 85 F A] の比率は、約 [4 ~ 5] : [3 ~ 4] : [1 ~ 1 . 5] である。

【 0 1 5 1 】

別の実施形態において、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% の E P A および D H A を含む約 5 ~ 10 % の最小値から約 50 % の最大値までの脂肪酸油混合物（ここで、該 E P A および D H A はエチルエステルの形態で存在する）は、K 85 - F A 組成物（K 85 - E E 脂肪酸エチルエステル組成物を加水分解することによって達成される K 85 - F A 脂肪酸のプロフィールに対応する）、E P A、D P A、D H A、およびこれらの組合せから選択される遊離脂肪酸によって置き換えられる。例えば、全脂肪酸油混合物 1 g 中、400 mg ~ 840 mg である E P A - E E および D H A - E E の含有量は、K 85 - F A 組成物から選択される遊離脂肪酸 1 g 中の 40 ~ 440 mg によって置き換えられる。10

【 0 1 5 2 】

他の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の予備濃縮物は、食品サプリメントまたは栄養サプリメント予備濃縮物であり、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の遊離脂肪酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量% ~ 約 75 重量% のエイコサペンタエン酸（E P A）およびドコサヘキサエン酸（D H A）を含み、E P A および D H A はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。20

【 0 1 5 3 】

本開示の一部の実施形態において、予備濃縮物は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態脂肪酸油混合物の医薬予備濃縮物であり、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、少なくとも 75 重量% のエイコサペンタエン酸（E P A）およびドコサヘキサエン酸（D H A）を含み、E P A および D H A は遊離脂肪酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 5 4 】

一実施形態において、例えば、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% の E P A および D H A を含み、E P A および D H A は遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、およびこれらの混合物から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。30

【 0 1 5 5 】

一実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% の E P A および D H A を含み、E P A および D H A は遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも 1 種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して 40 重量% 未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。40

【 0 1 5 6 】

別の実施形態において、例えば、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、オレイン酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量% ~ 約 88 重量% の E P A および D H A を含み、E P A および D H A は遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも 1 種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して 40 重量% 未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は50

少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 5 7 】

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、 - リノール酸と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量 % ~ 約 88 重量 % の E P A および D H A を含み、 E P A および D H A は遊離酸の形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20 、ポリソルベート 80 、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも 1 種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して 35 重量 % 未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 5 8 】

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、 K 85 F A 脂肪酸油混合物と、ポリソルベート 20 およびポリソルベート 80 から選択される少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 5 9 】

他の実施形態において、予備濃縮物は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメント予備濃縮物または栄養サプリメント予備濃縮物であり、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 25 重量 % ~ 約 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (E P A) およびドコサヘキサエン酸 (D H A) を含み、 E P A および D H A は遊離酸の形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 6 0 】

本開示の一部の実施形態において、予備濃縮物は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物であり、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも約 75 重量 % のエイコサペンタエン酸 (E P A) およびドコサヘキサエン酸 (D H A) を含み、 E P A および D H A はエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 6 1 】

一実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の少なくとも約 95 重量 % の E P A エチルエステル、 D H A エチルエステル、またはこれらの混合物を含み、界面活性剤は、ポリソルベート 20 、ポリソルベート 80 、およびこれらの混合物から選択され、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 6 2 】

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量 % ~ 約 88 重量 % の E P A および D H A を含み、 E P A および D H A はエチルエステルの形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20 、ポリソルベート 80 、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも 1 種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して 40 重量 % 未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つのコーティングを含む。

【 0 1 6 3 】

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも 1 種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約 80 重量 % ~ 約 88 重量 % の E P A および D H A を含み、 E P A および D H A はエチルエステルの形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート 20 、ポリソルベート 80 、およびこれらの混合物から選択され、該少なくとも 1 種の界面活性剤は予備濃縮物の重量に対して 35 重量 % 未満を構成し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも 1 つ

10

20

30

40

50

のコーティングを含む。

【0164】

一部の実施形態において、例えば、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物としてのK85EE；ならびにポリソルベート20、ポリソルベート80、およびこれらの混合物から選択される少なくとも1種の界面活性剤を含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0165】

別の実施形態において、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の医薬予備濃縮物は、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の界面活性剤と、少なくとも1種の補助界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約80重量%～約88重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAはエチルエステルの形態で存在し、界面活性剤は、ポリソルベート80から選択され、補助界面活性剤は、エタノールを含み、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0166】

他の実施形態において、予備濃縮物は、ゼラチンカプセル剤または錠剤の形態の食品サプリメント予備濃縮物または栄養サプリメント予備濃縮物であり、脂肪酸油混合物と、少なくとも1種の界面活性剤とを含み、脂肪酸油混合物は、脂肪酸油混合物の約25重量%～約75重量%のEPAおよびDHAを含み、EPAおよびDHAはエチルエステルおよびトリグリセリドから選択される形態で存在し、ゼラチンカプセル剤または錠剤は少なくとも1つのコーティングを含む。

【0167】

以下の実施例は、本開示を例示することを意図しているが、それに限定するものではない。当業者は、本明細書中で提供される開示と矛盾しないさらなる実施形態を構想するものと理解される。

【実施例】

【実施例1】

【0168】

予備濃縮物

種々の予備濃縮物を表9に記載のように調製した。予備濃縮物を調製するために、下記に示すスキームに従い、重量対重量の基準で成分を混合した。予備濃縮物を、混合後に、および室温で24時間貯蔵した後に再び、視覚的に検査した。予備濃縮物の項目中で、「澄明」との指摘は透明均一混合物を意味し；「非澄明」との指摘は、視覚検査によって若干の混濁を観察することができる非均一混合物を意味する。混濁の度合いは測定しなかった。

【0169】

すべての澄明な予備濃縮物は、ほぼ100mgの予備濃縮物に胃メディウム(2mL)を添加することによって、胃メディウム中で乳化された。胃メディウムの組成を表8に示す。

【0170】

10

20

30

【表 8】

表8: 胃メディウムの組成

胃メディウム	
胆汁酸塩、ブタ(mM)	0.08
レシチン(mM)	0.02
塩化ナトリウム(mM)	34.2
ペプシン(mg/mL)	0.1
pH	1.6(1M HClで調整)
浸透圧モル濃度(mOsm/kg)	120

10

20

30

【0171】

混合のほぼ3時間後に乳化の結果を記録した。大部分の予備濃縮物は、混合直後に乳状エマルションを形成した。3時間後に乳状かつ均一のままであるエマルションを、エマルションの項目の中で「乳状」と記載する。分離した、または不均一になった、あるいは油滴が観察されたエマルションを、エマルションの項目の中で「分離」と記載する。

【0172】

選択したエマルションを、粒径を測定することによってさらに特徴付けた。粒径は、Malvernゼータサイザー(Malvern Instrument社、ウスター・シア、英国)を使用し、0.5~6000nmの粒径測定範囲および3nm~10μmの粒子範囲のゼータ電位で測定した。粒径は、三つ組みで測定した。本明細書中で使用されるK85EE(EE=エチルエステル)脂肪酸組成物は、ゼラチンカプセル剤で販売され、主としてLovaza(商標)またはOmacor(登録商標)の商品名で商標化されている。

【0173】

【表9】

表9: 予備濃縮物

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	オレイン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
1	451.4	234.3	99	784.7	57:29:12	非澄明	-	-
2	448.8	299.7	53.8	802.3	55:37:6	非澄明	-	-
3	451.2	324.7	24.7	800.6	56:40:3	非澄明	-	-
10	400	300	100	800	50:37:12	澄明	乳状	271
11	404	298	97	799	50:37:12	澄明	乳状	-
12	500	300	217	1017	49:29:21	澄明	分離	-
13	398	300	99	797	49:37:12	澄明	乳状	257
14	399	252	98	749	53:33:13	澄明	分離	226
15	400	204	102	706	56:28:14	澄明	分離	199
21	450	198	133	781	57:25:17	澄明	分離	-
23	549	204	169	922	59:22:18	澄明	分離	-
24	600	200	178	978	61:20:18	澄明	分離	-
26	453	214	121	788	57:27:15	澄明	分離	-
27	456	220	121	797	57:27:15	澄明	分離	-
28	452	228	144	824	54:27:17	澄明	分離	-
29	448	230	122	800	56:28:15	澄明	分離	-
30	452	242	124	818	55:29:15	澄明	分離	-
31	449	251	124	824	54:30:15	澄明	乳状	-
32	448	260	123	831	53:31:14	澄明	分離	-
33	452	270	121	843	53:32:14	澄明	分離	-
34	449	281	123	853	52:32:14	澄明	分離	-
35	448	290	121	859	52:33:14	澄明	分離	-

10

20

30

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	リシノール酸 (mg)	総量(mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
36	402	298	98	798	50:37:12	澄明	乳状	277
37	402	250	100	752	53:33:13	澄明	乳状	268
38	400	200	100	700	57:28:14	非澄明	-	-
39	450	250	100	800	56:31:12	澄明	乳状	-
43	400	110	100	610	65:18:16	澄明	分離	-
44	500	270	105	875	57:30:12	澄明	分離	-
45	505	295	103	903	55:32:11	澄明	乳状	-
46	525	250	143	918	57:27:15	澄明	分離	-
47	500	252	118	870	57:28:13	澄明	分離	-
48	297	293	145	735	40:39:19	澄明	分離	-
49	500	260	127	887	56:29:14	澄明	分離	-
50	499	285	106	890	56:32:11	澄明	分離	-
51	403	298	193	894	45:33:21	澄明	乳状	-
52	460	250	90	800	57:31:11	澄明	-	-

10

番号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
53	450	255	98	803	56:31:12	澄明	乳状	237
55	498	220	98	816	61:26:12	澄明	乳状	226
56	505	202	106	813	62:24:13	澄明	分離	-
57	500	200	100	800	62:25:12	澄明	分離	-
58	552	152	102	806	68:18:12	澄明	分離	-

20

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
----	----------------	------------------	----------------	------------	----	-----------	------------	--------

30

40

70	500	200	100	800	62:25:12	澄明	乳状	-
71	500	150	100	750	66:20:13	澄明	分離	-
72	529	180	104	813	65:22:12	澄明	分離	-
73	518	200	102	820	63:24:12	澄明	分離	-

10

番号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
54	450	270	105	825	54:32:12	澄明	分離	-

20

番号	K85-EE (mg)	Cremo-ph or EL (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
40	399.9	300	106.4	806.3	49:37:13	非澄明	-	-
41	400	256.9	137	793.9	50:32:17	非澄明	-	-

30

番号	K85-EE (mg)	ソルビト ール (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
42	400	211	104	715	55:29:14	澄明/冷却時、固 体	-	-

40

番号	K85-EE (mg)	PEG-400 (mg)	リシノール酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
16	399.9	310.2	162.6	872.7	45:35:18	澄明	分離	-
17	398.3	256.8	157.9	813	48:31:19	澄明	分離	-

18	402.4	198.7	147.5	748.6	53:26:19	澄明	分離	-
----	-------	-------	-------	-------	----------	----	----	---

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	PEG-400 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
19	398.2	297.9	214.7	910.8	43:32:23	非澄明	-	-
20	403	248.2	145.3	796.5	50:31:18	非澄明	-	-

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	α -リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
74	402	300	100	802	50:37:12	澄明	乳状	-
75	454	249	98	801	56:31:12	わずかに不透明	分離	-
76	502	204	103	809	62:25:12	わずかに不透明	分離	-

番号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	α -リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
77	403	299	108	810	49:36:13	澄明 / 沈殿	分離	-
78	456	252	110	818	55:30:13	澄明 / 沈殿	分離	-
79	503	217	103	823	61:26:12	澄明 / 沈殿	分離	-

10

20

30

40

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	α -リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
80	402	313	104	819	49:38:12	澄明	分離	-
81	459	205	100	764	60:26:13	澄明	分離	-
82	498	198	106	802	62:24:13	澄明	分離	-

10

番号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	α -リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
83	407	317	102	826	49:38:12	澄明	乳状	261.3
84	455	256	110	821	55:31:13	澄明	乳状	260.8
85	498	208	102	808	61:25:12	澄明	乳状	274.5

20

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	エルカ酸 (erucic acid) (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
86	401	300	99	800	50:37:12	澄明	半乳状	-
87	451	250	105	806	55:31:13	澄明	分離	-
88	504	204	102	810	62:25:12	澄明	分離	-

30

番号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	エルカ酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
89	401	298	102	801	50:37:12	澄明	分離	-
90	451	254	99	804	56:31:12	澄明	分離	-
91	504	219	103	826	61:26:12	澄明	分離	-

40

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	エルカ酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
92	401	301	104	806	49:37:12	澄明	分離	-
93	454	267	101	822	55:32:12	澄明	分離	-
94	497	202	100	799	62:25:12	澄明	分離	-

10

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	エルカ酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
95	406	298	100	804	50:37:12	澄明	分離	-
96	450	251	102	803	56:31:12	澄明	分離	-
97	502	205	122	829	60:24:14	澄明	分離	-

20

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	α-リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
98	401	308	105	814	49:37:12	澄明	乳状、分離し始める	-
102	450	264	108	822	54:32:13	澄明	乳状、分離し始める	-
106	501	200	111	812	61:24:13	澄明	乳状、分離を伴う	-

30

番号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	α-リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃縮物	エマルション	粒径(nm)
99	402	302	102	806	49:37:12	澄明	乳状、分離し始める	-
103	452	254	101	807	56:31:12	澄明	乳状、分離を伴う	-

40

107	502	206	108	816	61:25:13	澄明	乳状、分離を 伴う	-
-----	-----	-----	-----	-----	----------	----	--------------	---

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	α-リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
100	403	303	103	809	49:37:12	澄明	乳状、分離し 始める	-
104	450	249	102	801	56:31:12	澄明	乳状、分離を 伴う	-
108	506	200	100	806	62:24:12	非澄明	乳状、分離し 始める	-

番号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	α-リノレン酸 (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
101	403	308	106	817	49:37:12	澄明	乳状、分離し 始める	-
105	452	253	102	807	56:31:12	澄明	乳状、分離を 伴う	-
109	507	203	112	822	61:24:13	澄明	乳状、分離を 伴う	-

番号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	KE85-FA (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
110	398.5	300.5	98.6	797.6	49:37:12	澄明	乳状 (<10 分 待ち時間)	
111	448	245.9	110.4	804.3	55:30:13	非澄明	-	-
112	498.3	197.9	106.2	802.4	62:24:13	非澄明	-	-

番号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	KE85-FA (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
113	405.7	303.7	105.8	815.2	49:37:12	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-
114	452.8	261.6	101.8	816.2	55:32:12	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-
115	499	212.2	114.7	825.9	60:25:13	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-

10

番号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	KE85-FA (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
116	395	296.2	100	791.2	49:37:12	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-
117	450.3	253.1	98.2	801.6	56:31:12	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-
118	500.8	206	105.7	812.5	61:25:13	澄明	乳状 (<10分 待ち時間)	-

20

番号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	KE85-FA (mg)	総量 (mg)	比率	予備濃 縮物	エマルショ ン	粒径(nm)
119	402	308.3	100.8	811.1	49:38:12	澄明	乳状、粘着性 (<10分待ち 時間)	-
120	456.6	260.3	103.5	820.4	55:31:12	澄明	乳状、粘着性 (<10分待ち 時間)	-

40

121	502.3	202.2	104	808.5	62:25:12	澄明	乳状、粘着性 (<10分待ち 時間)	-
-----	-------	-------	-----	-------	----------	----	--------------------------	---

50

【0174】

調製された予備濃縮物の中で、製剤番号85は、予備濃縮物中への60%のK85EEの装填を容易にし、胃メディウム中で約275nmと測定される粒径を有する安定なエマルジョンを与えた。飽和脂肪酸、ステアリン酸およびデカン酸を用いて予備濃縮物を調製する試みは失敗した。加熱することによって均一な予備濃縮物を得ることができたが、該予備濃縮物を室温まで冷却するとステアリン酸またはデカン酸の沈殿が観察された。

【実施例2】**【0175】****さらなる予備濃縮物**

界面活性剤の最適量を決定するために、K85EEおよびK85FAを用いてさらなる予備濃縮物を調製した。表10に記載の予備濃縮物を実施例1に示したように調製した。予備濃縮物を、混合後に、および室温で24時間貯蔵した後に再び、視覚的に検査した。予備濃縮物の項目中で、「澄明」との指摘は透明均一混合物を意味し、「混濁」との指摘は、視覚検査で若干の混濁を観察できる不均一混合物を意味する。混濁の度合いは測定しなかった。

【0176】

10

【表10】

表10: さらなる予備濃縮物

K85-EE (mg)	Tween20 (mg)	K85FA (mg)	予備濃縮物
107	307	62	混濁
107	307	76	混濁
107	307	102	混濁
107	307	200	澄明
107	307	401	澄明
107	307	803	澄明
107	307	1608	澄明
<hr/>			
26	300	99	澄明
104	300	99	澄明
201	300	99	澄明
316	300	99	澄明
400	300	99	澄明
497	300	99	混濁
618	300	99	混濁
<hr/>			
405	42	101	澄明
405	99	101	澄明
405	202	101	澄明
405	299	101	澄明
405	400	101	澄明
405	618	101	澄明
405	1000	101	澄明
<hr/>			
K85-EE (mg)	Tween80 (mg)	K85FA (mg)	予備濃縮物
407	306	57	澄明
407	306	80	澄明

10

20

30

40

407	306	103	澄明
407	306	202	澄明
407	306	401	澄明
<hr/>			
28	299	101	澄明
57	299	101	澄明
99	299	101	澄明
233	299	101	澄明
316	299	101	澄明
414	299	101	澄明
510	299	101	澄明
569	299	101	澄明
627	299	101	澄明
688	299	101	澄明
769	299	101	澄明
<hr/>			
402	32	106	澄明
402	126	106	澄明
402	229	106	澄明
402	326	106	澄明
402	410	106	澄明
402	997	106	澄明
<hr/>			
K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	K85FA (mg)	予備濃縮物
111	311	59	混濁
111	311	70	澄明
111	311	95	澄明
111	311	135	澄明
111	311	244	澄明
111	311	798	澄明
111	311	1567	澄明
<hr/>			
30	309	98	澄明
110	309	98	澄明

10

20

30

40

208	309	98	澄明
322	309	98	澄明
404	309	98	澄明
501	309	98	混濁
618	309	98	混濁
<hr/>			
408	38	99	澄明
408	105	99	澄明
408	210	99	澄明
408	301	99	澄明
408	398	99	澄明
408	616	99	澄明
408	1001	99	澄明

【実施例3】

【0177】

予備濃縮物の溶媒との相溶性

溶媒と、一定量のK85EEおよびTween-80を含む予備濃縮物との相溶性を評価した。表11に記載の予備濃縮物を、実施例1に示したように、但し下記の溶媒を添加して調製した。予備濃縮物を、混合した後、および室温で24時間貯蔵した後に再び、視覚的に検査した。予備濃縮物の項目中で、「澄明」との指摘は透明均一混合物を意味し、「混濁」との指摘は、視覚検査で若干の混濁を観察できる不均一混合物を意味する。混濁の度合いは測定しなかった。

【0178】

10

20

30

【表 11】

表11: 溶媒と予備濃縮物との相溶性

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	96%エタノール (mg)	96%エタノール (%)	予備濃縮物
400	110	10.7	2.1	混濁
400	110	18.7	3.5	混濁
400	110	28.4	5.3	混濁
400	110	32.1	5.9	混濁
400	110	45.7	8.2	混濁
400	110	53.5	9.5	混濁
400	110	61.5	10.8	混濁
400	110	69.8	12.0	混濁
400	110	79.9	13.5	混濁
400	110	91.3	15.2	混濁
400	110	102.5	16.7	混濁
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	プロピレンジリコール (mg)	プロピレンジリコール (%)	予備濃縮物
400	110	11.1	2.1	混濁
400	110	16.7	3.2	混濁
400	110	23.1	4.3	混濁
400	110	32.9	6.1	混濁
400	110	41.5	7.5	混濁
400	110	48.6	8.7	混濁

10

20

30

400	110	59.9	10.5	混濁
400	110	72.9	12.5	混濁
400	110	81.5	13.8	混濁
400	110	93.5	15.5	混濁
400	110	104.6	17.0	混濁

10

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	PEG 300 (mg)	PEG 300 (%)	予備濃縮物
400	110	13.9	2.7	混濁
400	110	23.7	4.4	混濁
400	110	35.6	6.5	混濁
400	110	47.1	8.5	混濁
400	110	55.0	9.7	混濁
400	110	68.7	11.9	混濁
400	110	81.8	13.8	混濁
400	110	90.3	15.0	混濁
400	110	104.0	16.9	混濁

20

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	ベンジルアルコール (mg)	ベンジルアルコール (%)	予備濃縮物
400	110	0	0	澄明
400	110	11.4	2.2	混濁
400	110	18.1	3.4	混濁

30

40

400	110	30.9	5.7	澄明
400	110	45.5	8.2	澄明
400	110	55.6	9.8	澄明
400	110	66.7	11.6	澄明
400	110	77.4	13.2	澄明
400	110	92.1	15.3	澄明
400	110	99.0	16.3	澄明
<hr/>				
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	トリアセチン (mg)	トリアセチン (%)	予備濃縮物
400	110	12.3	2.4	混濁
400	110	24.3	4.5	混濁
400	110	35.8	6.6	混濁
400	110	45.3	8.2	混濁
400	110	57.0	10.1	混濁
400	110	68.1	11.8	混濁
400	110	80.9	13.7	混濁
400	110	90.0	15.0	混濁
400	110	101.7	16.6	混濁
<hr/>				
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	99% 1-オクタデカノール (mg)	99% 1-オクタデカノール (%)	予備濃縮物
400	110	8.6	1.7	沈殿

10

20

30

40

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	85% オレイルアルコール (mg)	85% オレイルアルコール (%)	予備濃縮物
400	100	13.0	2.5	混濁
400	100	26.5	4.9	混濁
400	100	37.3	6.8	混濁
400	100	49.5	8.8	混濁
400	100	62.6	10.9	混濁
400	100	77.7	13.2	混濁
400	100	92.2	15.3	混濁
400	100	105.7	17.2	混濁
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	97% 1-テトラデカノール (mg)	97% 1-テトラデカノール (%)	予備濃縮物
400	100	1.7	0.3	混濁
400	100	10.3	2.0	混濁
400	100	22.7	4.3	混濁
400	100	35.8	6.6	沈殿
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	グリセロール (mg)	グリセロール (%)	予備濃縮物
400	100	17.7	3.4	混濁
400	100	28.0	5.2	混濁

400	100	41.7	7.6	混濁
400	100	52.8	9.4	混濁
400	100	71.2	12.3	混濁
400	100	85.4	14.3	混濁
400	100	92.3	15.3	混濁
400	100	105.7	17.2	混濁

10

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	90% オレイン酸 (mg)	90% オレイン酸 (%)	予備濃縮物
400	100	13.2	2.5	混濁
400	100	23.9	4.5	混濁
400	100	31.5	5.8	混濁
400	100	41.4	7.5	混濁
400	100	51.8	9.2	混濁
400	100	65.2	11.3	澄明
400	100	79.8	13.5	澄明
400	100	87.2	14.6	澄明
400	100	102.2	16.7	澄明

20

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	98% 1-ドコサノール (mg)	98% 1-ドコサノール (%)	予備濃縮物
400	100	9.6	1.8	沈殿

30

40

【実施例4】

【0179】

予備濃縮物およびS N E D D S / S M E D D S / S E D D S のキャラクタリゼーション
表12に記載の予備濃縮物A～Lを実施例1に示したと同様に調製した。

【0180】

【表12】

表12: 予備濃縮物A～L

予備濃縮物	K85-EE (mg)	界面活性剤(mg)	FFA (mg)	全量 (mg)	比率
A	5002.7	Tween-20 3705.8	オレイン酸 1307.9	10016.4	49:36:13
B	5004.9	Tween-80 3707.9	オレイン酸 1302.3	10015.1	49:37:13
C	5003.2	Tween-20 3702.1	リシノール酸(ricoleic acid) 1308.1	10013.4	49:36:13
D	5003.5	Tween-80 3703.1	リシノール酸 1303.4	10010	49:36:13
E	5000.4	Tween-20 3707.4	リノール酸 1305.3	10013.1	49:37:13
F	5001	Tween-80 3706	リノール酸 1304.3	10011.3	49:37:13
G	5006.4	Tween-20 3702.1	エルカ酸 1300.2	10008.7	50:36:12
H	5004.3	Tween-80 3704.1	エルカ酸 1303.2	10011.6	49:36:13
I	5002.9	Tween-20 3700.8	α -リノレン酸 1309.4	10013.1	49:36:13
J	5003.6	Tween-80 3701.6	α -リノレン酸 1312.1	10017.3	49:36:13
K	5002.9	Tween-20 3700.8	「純粹」な EPA-FA+DHA-FA(K85-EE に近い比率の)1309.4	10013.1	49:36:13
L	5002.9	Tween-80 3700.8	「純粹」な EPA-FA+DHA-FA(K85-EE に近い比率の)1309.4	10013.1	49:36:13

【0181】

上表12で、エルカ酸を用いた製剤を除き、すべての予備濃縮物が見たところ澄明かつ均一であった。かくして、予備濃縮物を任意の比率で混合することができ、これらの混合物は、やはり均一かつ澄明な予備濃縮物を形成するだろう。

【0182】

また、予備濃縮物A～Lを、各種溶媒との相溶性についてスクリーニングした。このスクリーニングの結果を下表13に示す。500mgの予備濃縮物に、ほぼ50mgの各溶媒を添加した。予備濃縮物Aについては、すべての溶媒を使用した。エタノールに関しては、すべての予備濃縮物で試験した。混合の後に、および室温で24時間貯蔵した後に再び、予備濃縮物を視覚的に検査した。予備濃縮物の項目中で、「澄明」との指摘は透明均一混合物を意味し、「非澄明」との指摘は、視覚検査で若干の混濁を観察できる不均一混合物を意味する。混濁の度合いは測定しなかった。

【0183】

10

20

30

40

50

【表13】

表13: 予備濃縮物の相溶性

溶媒	予備濃縮物A	予備濃縮物B-L
96%エタノール	澄明	澄明
ベンジルアルコール	澄明	Nd
プロピレン glycol	非澄明	Nd
トリアセチン	澄明	Nd
PEG 300	非澄明	Nd
グリセロール	非澄明	Nd
99% 1-オクタデカノール	澄明、但し固体 あり	Nd
98% 1-ドコサノール	非澄明	Nd
85% オレイルアルコール	澄明	Nd
97% 1-テトラデカノール	澄明	Nd

Nd-測定せず

【0184】

粘度を物理的特徴づけのパラメーターとして使用することができる。予備濃縮物 A ~ L について三つ組みで粘度測定を行った。一般に、粘度は、界面活性剤の種類に対してよりも脂肪酸の種類に対してより大きな感度を示した。図1に、予備濃縮物 A ~ L の粘度をグラフで図示する。粘度測定値は、Tween 20 と Tween 80との間で区別できないが、遊離酸が粘度に影響を及ぼすことができる。

【0185】

予備濃縮物 A ~ F、I、およびJを、胃および腸メディウムで希釈し、エマルション（すなわち、SNEDDS / SMEDDS / SEDDS）を形成した。胃メディウムの組成を表14に、腸メディウムの組成を表15に示す。

【0186】

10

20

30

【表14】

表14: 胃メディウム

胃メディウム	
胆汁酸塩、ブタ(mM)	0.08
レシチン(mM)	0.02
塩化ナトリウム(mM)	34.2
ペプシン(mg/mL)	0.1
pH	1.6(1M HClで調整)
浸透圧モル濃度(mOsm/kg)	120

10

20

【0187】

【表15】

表15: 腸メディウム

腸メディウム	
胆汁酸塩、ブタ胆汁抽出物、Sigma社 037K0196(mM)	5
リン脂質、LIPOID AG社からのLIPOID S PC(mM)	1.25
トリズママレアート、Sigma Aldrich社、 T3128(mM)	2
Na ⁺ (mM)	150

30

【0188】

0.5 ~ 6000 nm の粒径および 3 nm ~ 10 μm の粒子範囲のゼータ電位測定範囲を備えた Malvern ゼータサイザー (Malvern Instrument 社、ウスター・シア、英国) を使用して粒径を測定した。粒径を三つ組みで測定した。

40

【0189】

胃メディウムでは、50 mg の予備濃縮物に 1 mL の胃メディウムを添加することによってエマルションを調製した。下表16に、胃メディウム中の予備濃縮物 A ~ F、I および J の粒径測定値を示す。また、胃メディウム中での粒径測定値を図2にグラフで例示する。

【0190】

【表16】

表16: 胃メディウム中の予備濃縮物A～F、IおよびJの粒径測定値

予備濃縮物	A	B	C	D	E	F	I	J
粒径(nm)	269.6	152.1	216.8	271	271.1	287.1	165	244.3
標準偏差	29.63	5.141	26.24	15.94	6.208	36.71	15.87	13.67

【0191】

腸メディウムでは、腸メディウム(900 μL)に前に得られた胃メディウム(100 μL)を添加することによってエマルションを調製した。下表17に、腸メディウム中の予備濃縮物A～F、IおよびJにの粒径測定値を示す。また、腸メディウム中の粒径測定値を図2にグラフで例示する。

【0192】

【表17】

表17: 腸メディウム中の予備濃縮物A～F、IおよびJの粒径測定値

予備濃縮物	A	B	C	D	E	F	I	J
粒径(nm)	245.9	2314	266.7	332.5	233.9	1891	224.3	1788
標準偏差	7.465	2438	35.38	26.63	10.48	1936	13.56	930.5

【0193】

図2に示すように、腸メディウムは、粒度分布、とりわけTween 80を含む予備濃縮物により大きな影響を及ぼす。その観察は、図3～18に可視化した。図3～18は、それぞれの予備濃縮物の同一サンプルでの4回連続の測定に関するMalvernゼータサイザーからの読み取り値を示す。すべての予備濃縮物は、胃メディウム中で単峰型粒度分布に近く、一方、腸メディウムに変えるとTween 20を含む予備濃縮物のみが、単峰型のままである。

【実施例5】

【0194】

脂質分解および可溶化

K85EE、ならびに種々の遊離脂肪酸および界面活性剤を含む種々の予備濃縮物に関する脂質分解(すなわち、加水分解)および可溶化の速度を分析するための研究を行った。特に、界面活性剤の量が、脂質分解および可溶化の速度および程度にどのように影響するかを判定するために、4つの実験を計画した。脂質分解は、K85EEを含むSMEDDS製剤で実施した。

【0195】

材料

- 胆汁酸塩、ブタ胆汁抽出物(Sigma社);ヒオデオキシコール酸および他の胆汁酸塩のグリシンおよびタウリン抱合体を含む、
- 臍臍リバーゼ、ブタパンクレアーゼ(Sigma社);アミラーゼ、トリプシン、リバーゼ、リボヌクレアーゼおよびプロテアーゼを含めた多くの酵素を含む、
- レシチン;リン脂質(LIPOID AG社からのLIPOID SPC)、
- トリズママレート(Sigma Aldrich社)、
- Tween 20、分子生物学グレード(Applichem社、ダルムシュタット)、
Tween 80(Fluka社)、

10

20

30

40

50

・ - リノール酸 (Sigma社、60%品)、オレイン酸 (Aldrich社、90%品)、

・K85-EEおよびK85-FA

【0196】

予備濃縮物A～Eは、表18に要約したように調製した。

【0197】

【表18】

表18: 予備濃縮物A～E

予備濃縮物	脂肪酸油混合物	遊離脂肪酸	界面活性剤
A	K85EE (400 mg)	オレイン酸(100 mg)	Tween 20 (300 mg)
B	K85EE (400 mg)	オレイン酸(100 mg)	Tween 20 (75 mg)
C	K85EE (500 mg)	リノール酸(100 mg)	Tween 80 (200 mg)
D	K85EE (400 mg)	K85FA (100 mg)	Tween 20 (300 mg)
E	K85EE (400 mg)	---	Tween 80 (100 mg)

【0198】

一般的脂質分解法

Zangenberglによって開発されたインビトロでの動的脂質分解モデルを微修正して使用した (Zangenberg, N. H. ら、Eur. J. Pharm. Sci. 14, 237～244, 2001; Zangenberg, N. H. ら、Eur. J. Pharm. Sci. 14, 115～122, 2001)。脂質分解は、サーモスタットで調温されたジャケット付600mLガラス容器中、ブタ胆汁抽出物の存在下に塩化カルシウムを連続的に添加しながら実施した。リバーゼ供給源はブタパンクリアチンであり、加水分解の後、pHスタット (pH 6.5) を使用し、水酸化ナトリウム溶液 (1.0N) で滴定した。脂質分解メディウムの初期組成を表19に示す。

【0199】

10

20

30

40

【表19】

表19: 脂質分解メディウムの初期組成

物質	初期濃度	
脾臓リパーゼ、ブタ脾臓	800USP単位/mL	
胆汁酸塩、ブタ胆汁抽出物	5 mM	
リン脂質、LIPOID AG社からのLIPOID S PC	1.25 mM	10
トリズママレート	2 mM	
Na ⁺	150 mM	
K85-EE	5.58 mg/ml	

【0200】

最終体積は、すべての実験で300mLであり、実験中のカルシウム添加速度は0.045ミリモル/分(0.09mg/分)であった。すべての実験において、添加されたK85-EEの量は5.58mg/mLに相当する。

【0201】

HPLCによってK85-EEの脂質分解の過程を測定するために、粗サンプルを抜き取り、希塩酸を用いて酸性化した。EPA-EE、DHA-EE、EPA-FAおよびDHA-FAの濃度を、HPLCによって三つ組みで測定した。実験は、LC Agilent Technologies 1200シリーズを用い、30のカラム温度、(A)水(0.1%酢酸)および(B)MeCN(0.1%酢酸)の移動相で、0分から8分までで70%Bから100%Bへの、8分から15分までで100%Bの、16分から16分までで100%Bから70%Bまでの、16分から20分までで70%Bのグラジエントで実施された。流速は0.5mL/分、UV(210nm)、注入体積：5μL、分析実行時間：20分とした。

【0202】

EPAエチルエステル(EPA-EE)、DHAエチルエステル(DHA-EE)、EPA遊離酸(EPA-FA)、およびDHA遊離酸(DHA-FA)の濃度を、時間とともに監視し、脂質分解の速度を表20に示すように計算し、Omacor(登録商標)と比較した。

【0203】

【表 20】

表20: Omacor(登録商標)と比較したEPAおよびDHAエチルエステルの脂質分解

	EPA-EE の脂質 分解($\mu\text{g/mL}/\text{分}$)	DHA-EE の脂質 分解($\mu\text{g/mL}/\text{分}$)	%脂質分解 K85EE、t=233 分
Omacor (登録商標)	1.5	2.3	17
A	2.8	4.5	41
B	2.9	3.9	35
C	3.7	5.0	47
D	3.5	5.0	55
E	3.8	4.3	45

【0204】

図19、22、25、28、31および34に、それぞれの供試サンプルの脂質分解の際のEPA-EEおよびDHA-EEの消失ならびにEPA-FAおよびDHA-FAの出現をグラフで例示する。グラフには、2分から233分までのサンプリング時点を含めた。さらに、線形回帰線を含めた。

【0205】

図20、23、26、29、32および35に、各供試サンプルに関する異なる時点でのEPA+DHAの回収パーセントを示す。データは、EPA-EE、DHA-EE、EPA-FAおよびDHA-FAの合計として得られ、理論量5580 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のパーセントとして示される。

【0206】

図21、24、27、30、33および36に、EPA-EE、DHA-EEおよび全K85EEに関する異なる時点での脂質分解パーセントをグラフで示す。値は、2分間の脂質分解の後にHPLCで測定されるEPA-EEおよびDHA-EEの全量に対して計算される。

【実施例6】

【0207】

医薬組成物 / 予備濃縮物中の脂肪酸油混合物

医薬組成物または予備濃縮物中の脂肪酸油混合物（ここで、脂肪酸油混合物はK85-EE組成物である）を表21に示す。

【0208】

【表 2 1】

表21: 医薬組成物/予備濃縮物中の脂肪酸油混合物

脂肪酸油混合物:1000mgK85EE脂肪酸 油混合物	最小値	最大値
EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
EPA EE	430 mg/g	495 mg/g
DHA EE	347 mg/g	403 mg/g
オメガ-3EEの合計	>90% (w/w)	

EE=エチルエステル

【実施例 7】

【0209】

錠剤製剤

錠剤は、表22に示す錠剤をK85EE油に浸漬することによって調製した。平均液体装填量は、約72v/v%に相当する160mg油/錠剤であった。また、錠剤はスーパー崩壊剤なしで調製することができる。

【0210】

【表 2 2】

表22: 錠剤製剤

錠剤組成	例
Neusilin US	89%
Ac-Di-Sol(クロスカルメロースナトリウム)=スーパー崩壊剤	10%
ステアリン酸Mg	1.0%

10

20

30

【実施例 8】

【0211】

新規 K85錠剤製剤

錠剤をK85EEまたはAGP油中、および遊離酸形態の油中に浸漬することによって、表23に示す成分を含む錠剤製剤を調製した。

【0212】

【表 2 3】

表23: K85錠剤製剤

各錠剤に装填するK85またはAGP油	最小値	最大値
EPA-EEおよびDHA-EE	125 mg	600 mg
遊離脂肪酸油	2%(約2.5mgに相当))	15%(約90mgに相当)

40

【実施例 9】

【0213】

50

S E D D S および S M E D D S の調製

予備濃縮物は、脂肪酸油混合物を少なくとも 1 種の界面活性剤および遊離脂肪酸と一緒に混合することによって調製することができる。

【 0 2 1 4 】

予備濃縮物は、混合の後に、および室温で 24 時間貯蔵した後に再び、視覚的に検査し、澄明かつ透明な予備濃縮物を得ることができる。

【 0 2 1 5 】

次いで、予備濃縮物に水性メディウムを添加して、水中油型エマルションを形成することができる。水中油型エマルションを形成するための分散速度は、きわめて速く、1 分未満である。

10

【 0 2 1 6 】

形成されたマイクロエマルションを、次いで、脂質分解とも呼ばれる加水分解について試験することができる。

【 0 2 1 7 】

例えば、KE85-EE の加水分解過程を HPLC で測定するために、粗サンプルを抜き取り、希塩酸で酸性化することができる。次いで、HPLC で EPA - エチルエステル、DHA エチルエステル、EPA 遊離脂肪酸および DHA 遊離脂肪酸の濃度を測定することができる。

【 0 2 1 8 】

すべてのサンプルを非均一相から抜き取り、若干の回収変動性を特に早期の時点で予想することができる。

20

【 0 2 1 9 】

【表 24】

表24: 加水分解メディウム中の成分の初期濃度

物質	初期濃度
臍臓リパーゼ、ブタ臍臓、Sigma社095K1149	800 USP単位/mL
胆汁酸塩、ブタ胆汁抽出物、Sigma社037K0196	5 mM
リン脂質、LIPOID AG社からのLIPOID S PC	1.25 mM
トリズママレート、Sigma Aldrich社、T3128	2 mM
Na ⁺	150 mM
KE85-EE	5.58 mg/ml

【 0 2 2 0 】

実例の HPLC 分析法は、次のパラメーターを含むことができる：

・ ChemStation B.04.01 ソフトウェアを実行する 1200 シリーズ LC および 6140 四重極 MS を含む、Agilent Technologies 社によって製造された LC - MS の使用；

30

・ カラム： Eclipse XDB C18、2.1 × 150 mm、5 μm、Agilent；

・ カラム温度：25 °C；

・ 移動相：水 (0.1% 酢酸)、B : MeCN (0.1% 酢酸)；

・ グラジエント：0 から 8 分までで 70% B から 100% B、8 分から 15 分まで 100% B、16 分から 16 分まで 100% B から 70% B、16 分から 20 分まで 70% B；

・ 流速：0.5 mL / 分

・ UV 210 nm；

・ 注入体積：25 μL；および

40

50

・分析実行時間：20分

【0221】

次いで、水中油型エマルションを、油滴の粒径を測定するためにさらに分析できる。粒径は、0.6~6000nmの粒径測定範囲および3nm~10μmの粒子範囲のゼータ電位測定範囲を有するMalvernゼータサイザー(Malvern Instrument社、ウスター・シア、英国)を用いて測定することができる。

【0222】

表25には、本開示による医薬組成物および食品サプリメント組成物中に含めることのできる成分を示す。

【0223】

【表25】

10

表25: 本開示によるサンプルの組成

	医薬組成物	食品サプリメント組成物
脂肪酸油混合物	K85EE、K85TGまたはAGP103薬物	EEおよび/またはTGの形態の市販濃縮油混合物
界面活性剤	Tween(登録商標)20またはTween(登録商標)40	Tween(登録商標)20またはTween(登録商標)40
遊離脂肪酸	(EPA-FAおよびDHA-FA)、EPA-FAまたはDHA-FA	(EPA-FA+DHA-FA)、EPA-FAまたはDHA-FA
油混合物合計 100重量%	100重量%	100重量%

20

【0224】

さらに、例えば、K85EEオメガ-3脂肪酸油、およびK85EE中のEPA:DHA-EAE比率にほぼ等しいEPA:DHA-FA比率を有するK85FAから選択される遊離脂肪酸を表26に例示する。

30

【0225】

【表26】

表26: 本開示によるさらなる組成物

SMEDDS/SEDDS製剤中の油混合物の全量[油:補助界面活性剤の比率]	脂肪酸油混合物:K85EE	遊離脂肪酸:K85-F A	遊離脂肪酸:EPA-F AまたはDHA-FA	遊離脂肪酸:FA形態のEPAおよびDHA混合物	油混合物の全量(重量で)
1.)	80~95%		5~20 w%		100 w% 10
2.)	70~80%		20~30%		100 w%
3.)	50~70%		30~50%		100 w%
4.)	50~60%	40~50%			100 w%
5.)	60~70%	30~40%			100 w%
6.)	70~80%	20~30%			100 w%
7.)	80~95%	5~20%			100 w%
8.)	>80%			<20%	100 w%
9.)	70~80%			20~30%	100 w%
10.)	60~70%			30~40%	100 w% 20
11.)	50~60%			40~50%	100 w%
12.)	85~95%			5~15% EPA>DHA	100 w%
13.)	80~90%			10~20% EPA>DHA	100 w%
14.)	70~80%			20~30% EPA>DHA	100 w%
15.)	60~70%			30~40% EPA>DHA	100 w% 30

【0226】

さらに、上に示した油混合物の全量を界面活性剤 Tween (登録商標) 20 と混合することができる。

【0227】

さらに、例えば、K85EE 混合脂肪酸組成物は、少なくとも 90 % のオメガ - 3 エチルエステル脂肪酸を含み、ここで、該混合脂肪酸組成物は、該脂肪酸組成物の約 80 重量 % ~ 約 88 重量 % のエイコサペンタエン酸エチルエステルおよびドコサヘキサエン酸エチルエステルを含む。
40

【0228】

[油] : [界面活性剤] : [遊離脂肪酸] の比率の集合 (a) : b) : c)) を表27 に例示する。例えば、K85EE または AGP103 の油は、約 4 : 2 : 0 . 5 ~ 4 : 4 : 2 の範囲の [K85EE] : [界面活性剤] : [遊離脂肪酸] の比率で界面活性剤および補助界面活性剤と一緒に使用される。したがって、界面活性剤の範囲は 2 ~ 4 、遊離脂肪酸の範囲は 0 . 5 ~ 2 でよい。

【0229】

本明細書には、表27 に示す K85EE 油混合物を、K85TG 油混合物、ならびにエチルエステルおよび / またはトリグリセリド形態の市販オメガ - 3 油濃縮物で代替できることも包含される。
50

【0230】

【表27】

表27: Tween20、K85EE、EPA-FAまたはDHA-FAを用いるSMEDDS製剤

	K85EE (mg)	Tween20 (mg)	EPA-FA (mg)	DHA-FA (mg)	-K85FA (mg)	200mg予備濃縮物/10mL水
A	400	400	100			エマルション
B	400	400		100		エマルション
C	400	300	100			エマルション
D	400	300			100	エマルション

10

【実施例10】

【0231】

医薬予備濃縮物組成物

以下の成分を混合することによって、医薬予備濃縮物組成物を調製した。

- ・脂肪酸油混合物としてK85-EEを10.80gの量で；
- ・界面活性剤としてTween-20（分子生物学グレード、Applic Chem社、ダルムシュタット、A4974,0250、Lot. 5N004174）を7.44gの量で；
- ・少なくとも1種の脂肪酸としてEPA-FAを1.53gの量で；およびDHA-FAを1.24gの量で。

20

【0232】

混合により、透明均一溶液が得られた。製剤の密度は1.02g/mLであると測定された。次いで、組成物をバイアル瓶（バイアル瓶の大きさ=4mL）に充填し、それぞれ $1.25 \times 1670\text{ mg} = 2087\text{ mg}$ を含むバイアル瓶を調製し、窒素を吹き込み、パラフィルムで密封した。

【実施例11】

【0233】

ミニブタにおけるインビポ研究

2種の異なる製剤を調製し、インビポ研究用に送付した。製剤1は、実施例10により、指定量の次の成分：K85EE、Tween20、EPA-FAおよびDHA-FAを混合することによって調製され、製剤2はOMACORゼラチンカプセル剤であった。

30

【0234】

研究は、Ellegaard Göttingen Minipigs ApSからの8尾の雄性Göttingen SPFミニブタで実施した。動物は、寝床としておがくず（Jelut Werk社、Josef Ehrlener社、Ludwigsmühle、D-73494 ローゼンベルク、ドイツからの「Jeluxy1」）を用いた床式畜舎（floor pen）（1.2m²）中に個々に収容した。

【0235】

治療は交差法で実施した。投与量は動物当たり2gとした。治療初日を1日目と呼ぶ。治療は、各投与の間に少なくとも10日間のウォッシュアウト期間をおいて実施した。投与後に血液サンプル（n=8）を採取した。血漿サンプルを、検証されたLC-MS/MS法によってEPAおよびDHAの全脂質含有量について2週間以内に分析した。図37に示した結果は、EPAの全脂質濃度の血漿中濃度対時間プロフィールを示し、K85 SMEDDS製剤に関する優れた生物学的利用能（例えば40%を超える）を支持している。DHAの全脂質濃度の時間プロフィールについても類似の結果が示された（図37には示されていない）。

40

【実施例12】

【0236】

医薬製剤、SMEDDSおよびSEDDS

50

表28に、調製することのできる医薬製剤、S M E D D S およびS E D D S を例示する。

【0237】

【表28】

表28: 医薬製剤、SMEDDS、SEDDS

参照番号	K85FA 脂肪酸油混合物	界面活性剤または界面活性剤系	第2脂肪酸混合物は魚油エチルエステル濃縮物である
64	X 約40%	Tween(登録商標)20 約40%	X 約20%
65	X 40%	Tween(登録商標)20 40%	オレイン酸EE 20%

【0238】

実施形態において、界面活性剤は、20、40、60、80および85などのTween(登録商標)界面活性剤から選択される。例えば、本開示による組成物は、Tween(登録商標)20および40から選択される少なくとも1種の界面活性剤を含むことができる。

【実施例13】

【0239】

エマルション／マイクロエマルション用予備濃縮物製剤

本開示による次のエマルション／マイクロエマルション用予備濃縮物製剤を調製した。

【0240】

医薬製剤1：S E D D S 用組成物

次の成分を混合することによって医薬組成物を調製した：

a) 5.5g量のEPA-F Aと4.5g量のDHA-F Aとの脂肪酸油混合物(K85EEまたはFA脂肪酸混合物中のEPA:DHAの比率をほぼ達成している)、

b) EE形態の第2脂肪酸混合物、すなわち5.0g量のオレイン酸エチル：Fluka社、75100、13704450308P14、および

c) 界面活性剤としての10.0g量のTween(登録商標)20、分子生物学グレード、Applichem社、ダルムシュタット、A4974,0250、Lot.5N004174。

【0241】

透明均一溶液が得られた。製剤の密度は1.03g/mLであると測定された。次いで、組成物をバイアル瓶(バイアル瓶の大きさ=4mL)に充填し、それぞれ(2450mg×1.25)=3063mgを含むバイアル瓶を調製し、窒素を吹き込み、パラフィルムで密封した。

【0242】

医薬製剤2

前記で例示したと同様の製剤を、Tween(登録商標)20の代わりにTween(登録商標)80を用いて調製した。したがって、混合脂肪酸、すなわちEPA-F A(110mg)+DHA-F A(90mg)、オレイン酸エチル(100mg)、およびTween80(200mg)を用いて調製した。透明均一溶液が得られた。

【実施例14】

【0243】

純水中のエマルション

EPAエチルエステル(465mg)、DHAエチルエステル(375mg)および-トコフェロール(4mg)を含む1カプセルのOmacor(登録商標)中の油含有物

10

20

30

40

50

を、表29に示すような種々の界面活性剤と、シンチレーションバイアル瓶中で混合した。37で水(10mL)を添加し、ボルテックスミキサーを使用して混合物を15秒間揺動した。1分後および5分後に混合物を観察した。エマルションの均一性に関する視覚による評点を次のように評点化した：エマルションでない=評点0、エマルションであるが均一エマルションでない=評点1、均一エマルション=評点2。

【0244】

また、混合物を、混合後に、ローラーミキサー中で5分間回転させた。このローラー試験に関する視覚による評点も、同様に評点化した。

【0245】

【表29】

表29: 純水中のエマルション

参照番号	界面活性剤(群)	界面活性剤の量(mg)	ボルテックス1分後の評点	ボルテックス5分後の評点	ローラーミキサーでの評点
1	なし	0	0	0	0
2	Brij(登録商標)30	100	2	2	2
3	Brij(登録商標)35	100	2	1	2
4	Brij(登録商標)52	100	2	2	2
5	Brij(登録商標)58	100	2	1	2
6	Brij(登録商標)72	100	2	1	2
7	Brij(登録商標)78	100	2	1	2
8	Brij(登録商標)92V	100	2	2	2
9	Brij(登録商標)93	100	2	2	2
10	Brij(登録商標)96V	100	2	2	2
11	Brij(登録商標)97	100	2	2	2
12	Brij(登録商標)98	100	2	1	2
13	Brij(登録商標)700	100	1	1	2
14	Brij(登録商標)S-10	100	1	1	2
15	Pluronic(登録商標)L-31	100	1	1	2
16	Pluronic(登録商標)L-35	100	1	1	2
17	Pluronic(登録商標)L-81	100	2	2	2
18	Pluronic(登録商標)L-64	100	2	2	2
19	Pluronic(登録商標)L-121	100	2	2	2
20	Pluronic(登録商標)P-123	100	1	1	2
21	Pluronic(登録商標)F-68	100	0	0	1
22	Pluronic(登録商標)F-108	100	0	0	1
23	Span(登録商標)20	100	2	2	2
24	Span(登録商標)60	100	0	0	1
25	Span(登録商標)65	100	0	0	0
26	Span(登録商標)80	100	1	1	2
27	Span(登録商標)85	100	0	0	1

10

20

30

40

28	Tween(登録商標)20	100	2	1	2
29	Tween(登録商標)40	100	2	1	2
30	Tween(登録商標)60	100	2	1	2
31	Tween(登録商標)80	100	2	1	2
32	アルギン酸	100	1	0	1
33	アルギン酸ナトリウム塩	100	2	1	1
34	マクロゴールグリセロー ルヒドロキシステアラス 40	100	2	2	2
35	ラウリル硫酸ナトリウム	100	1	1	2
36	1,2-ジパルミトイール-sn-グ リセロールエタノールア ミン	100	0	0	0
37	1-ヘキサデカノール	100	1	0	0
38	1,2-ジパルミトイール-sn	100	2	1	1
39	マクロゴール400	100	0	0	1
40	ミリスチン酸ナトリウム塩	100	1	1	1
41	Brij(登録商標)52/マクロゴ ールグリセロールヒドロ キシステアラス40	30/20	2	2	2
42	Brij(登録商標)62/Pluronic(登 録商標)L64	30/50	2	2	2
43	Span(登録商 標)20/Pluronic(登録商標)L64	40/90	2	2	2
44	マクロゴール400/マクロゴ ールグリセロールヒドロ キシステアラス40	120/60	2	2	2
45	Tween(登録商標)20/Span(登 録商標)20	60/60	2	2	2
46	Tween(登録商 標)20/Span(登録商標)20/マ クロゴール400	90/90/60	2	2	2
47	Span(登録商	70/100/40	2	2	2

	標)20/Tween(登録商 標)20/Brij(登録商標)97				
48	アルギン酸ナトリウム塩 /Span(登録商標)60	110/60	2	2	2
49	Pluronic(登録商 標)F-68/Pluronic(登録商 標)L64/Span(登録商標)60	20/180/20	2	2	2

10

【実施例 15】

【0246】

人工胃液中のエマルション

EPAエチルエステル(465mg)、DHAエチルエステル(375mg)および
-トコフェロール(4mg)を含む1カプセルのOMACOR(登録商標)中の油含有物
を、表30に示すような種々の界面活性剤と、シンチレーションバイアル瓶中で混合した。
。実験は、ペプシンを含まない人工胃液(欧洲薬局方6.0、274頁)を水の代わりに
使用したことを除いて、実施例14に記載と同様に設定した。

【0247】

【表30】

20

表30: 人工胃液中のエマルション

参照番号	界面活性剤(群)	界面活性剤 の量(mg)	ボルテック ス1分後の 評点	ボルテック ス5分 後の評点	ローラー ミキサー での評点
50	なし	0	0	0	0
51	Brij(登録商標)52	100	2	1	2
52	Brij(登録商標)96V	100	2	1	2
53	Pluronic(登録商 標)L64	100	2	2	2
54	Tween(登録商標)40	100	2	2	2
55	マクロゴールグリ セロールヒドロキ システアラス40	100	2	2	2

30

【実施例 16】

【0248】

40

模擬腸液中のエマルション

EPAエチルエステル(465mg)、DHAエチルエステル(375mg)および
-トコフェロール(4mg)を含む1カプセルのomacor(登録商標)中の油含有物
を、表31に示すような種々の界面活性剤と、シンチレーションバイアル瓶中で混合した。
。実験は、胰臓粉末を含まない模擬腸液(pH6.8)(欧洲薬局方6.0、274頁)
を水の代わりに使用したことを除いて、実施例14に記載と同様に設定した。

【0249】

【表31】

表31: 模擬腸液中のエマルション

参照番号	界面活性剤(群)	界面活性剤の量(mg)	ボルテックス1分後の評点	ボルテックス5分後の評点	ローラーミキサーでの評点
56	なし	0	0	0	0
57	Brij(登録商標)52	100	2	2	2
58	Brij(登録商標)96V	100	2	2	2
59	Pluronic(登録商標)L64	100	2	2	2
60	Tween(登録商標)40	100	2	2	2
61	マクロゴールグリセロールヒドロキシステアラス40	100	2	2	2

【実施例17】

【0250】

エマルションの顕微鏡検査

実施例15の参照番号52(胃液)および実施例16の参照番号58(腸液)に由来するエマルションをローラー処理の24時間後に顕微鏡下で検査した。双方のエマルションは、凝集する傾向のない、水中油型懸濁液であることが見出された。

【実施例18】

【0251】

医薬製剤

表32に、調製することのできる医薬製剤を例示する。

【0252】

【表32】

表32: 医薬製剤

参照番号	K85EEまたはAPG103油混合物	界面活性剤または界面活性剤系
64	X	Tween(登録商標)20
65	X	Tween(登録商標)40
66	X	Tween(登録商標)80
67	X	Tween(登録商標)20+Tween(登録商標)40
68	X	Tween(登録商標)+Cremphor(登録商標)
69	X	Tween(登録商標)+Solutol HS 15

10

20

30

40

50

【0253】

実施形態において、界面活性剤または界面活性剤の組合せは、Tween（登録商標）界面活性剤、すなわち、Tween（登録商標）20、Tween（登録商標）40、Tween（登録商標）60、Tween（登録商標）65、Tween（登録商標）80およびTween（登録商標）85から選択される。

【0254】

別の実施形態において、界面活性剤は、Tween（登録商標）界面活性剤と、Cremphor（登録商標）から選択される界面活性剤との組合せから選択され、例えば、Tween（登録商標）20とCremphor ELとの組合せである。さらに、さらなる実施形態において、Tween（登録商標）20およびSolutol HS15界面活性剤を、Tween（登録商標）20およびTween（登録商標）40と同様、一緒に使用することができる。10

【0255】

医薬予備濃縮物中の脂肪酸油混合物（ここで、該脂肪酸油混合物はK85EEまたはAGEP-103油組成物である）を表33に示す。

【0256】

【表33】

表33: 医薬予備濃縮物のための脂肪酸油混合物

脂肪酸油混合物:1000mgのK85EE脂肪酸油混合物	最小値	最大値
EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
EPA EE	430 mg/g	495 mg/g
DHA EE	347 mg/g	403 mg/g
全オメガ-3EE	>90% (w/w)	

EE=エチルエステル

20

【実施例19】

【0257】

人工胃液および模擬腸液中のさらなるエマルション

予備濃縮物1～23を、EPA/DHAエチルエステル(1000mgのK85EE)、ならびに表34に示すような種々の界面活性剤および界面活性剤混合物を用いて調製した。エマルションは、実施例15および16に記載のような人工胃液および模擬腸液中の双方で調製した。結果は、表34に記載のように、人工胃液および模擬腸液中のエマルションの場合と同様であった。

【0258】

30

40

【表34】

表34: 人工胃液および模擬腸液中のエマルション

参照番号	界面活性剤(群)	界面活性剤の量(mg)	ポルテックス1分後の評点	ポルテックス5分後の評点	ローラミキサーでの評点
1	Cremophor(登録商標)EL	20	2	1	2
2	Cremophor(登録商標)EL	80	2	1	2
3	Cremophor(登録商標)EL	100	2	1	2
4	Cremophor(登録商標)EL	150	2	2	2
5	Cremophor(登録商標)EL	200	2	2	2
6	Cremophor(登録商標)EL	250	2	2	2
7	Cremophor(登録商標)EL	300	2	2	2
8	Cremophor(登録商標)EL	400	2	2	2
9	Cremophor(登録商標)EL	500	2	2	2
10	Cremophor(登録商標)EL	600	2	2	2
11	Cremophor(登録商標)EL	700	2	2	2
12	Cremophor(登録商標)EL	800	2	2	2
13	Cremophor(登録商標)EL	900	2	2	2
14	Cremophor(登録商標)EL	1000	2	2	2
15	Cremophor(登録商標)EL	1200	2	2	2
16	Cremophor(登録商標)EL Tween(登録商標)60	150 100	2	2	1
17	Cremophor(登録商標)EL Brij(登録商標)30 Span(登録商標)85	40 20 20	2	2	2
18	Cremophor(登録商標)EL	5	2	1	2
19	Cremophor(登録商標)EL Tween(登録商標)80	60 70	2	1	2

10

20

30

40

20	マクロゴールグリセロールヒドロキシステアラス40	60	2	1	2
21	マクロゴールグリセロールヒドロキシステアラス40 Span(登録商標)20 ポリソルベート20	90 30 50	2	1	2
22	マクロゴールグリセロールヒドロキシステアラス40 Brij(登録商標)93 ポリソルベート20	60 30 60	2	1	2
23	Cremophor(登録商標)EL Pluronic(登録商標)F68 Brij(登録商標)92V ポリソルベート20	60 30 30 20		2	2

【0259】

人工胃液および模擬腸液の双方中で調製されたエマルション4～15は、静置すると数時間均一（乳状）であった。エマルション1～3は、調製後に（すなわち、静置の数時間後に）多少分離した。エマルション1～15の顕微鏡検査は、平均粒径が100μm未満であることを示した。エマルション4の20秒間の均一化処理（Ultrarurax（IKA））は、小さな粒子(<10μm)の形成の実質的増加をもたらした。

【0260】

調製された予備濃縮物をベースにすると、0.5%の非イオン性界面活性剤（例えば、Cremophor（登録商標））により、人工胃液および模擬腸液の双方中でEPA/DHAエチルエステルを乳化することができる。さらに、1種を超える界面活性剤を含めると、エマルションが安定化するようである。さらに、乳化方法に応じて粒径を変えることができる。

【実施例20】

【0261】

酢酸フタル酸セルロースで被覆されたゼラチンカプセル剤
(A) EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルを含み、酢酸フタル酸セルロースで被覆されたゼラチンカプセル剤

EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルを含む前もって形成されたゼラチンカプセル剤（Omacor（登録商標）、Pfizer社、ノルウェー）を、酢酸フタル酸セルロース（6%）およびクエン酸トリエチル（3%）のアセトン溶液で被覆した。カプセルを、室温で24時間乾燥した。1個のカプセル上のコーティング材料（酢酸フタル酸セルロース+クエン酸トリエチル）は、カプセル重量を15mg増加させた。

【0262】

(B) EPAエチルエステル、DHAエチルエステルおよびBrij（登録商標）96Vを含み、酢酸フタル酸セルロースで被覆されたゼラチンカプセル剤

EPAエチルエステル（463mg）、DHAエチルエステル（375mg）、Brij（登録商標）96V（60mg）およびトコフェロール（4mg）を含む前もって形成

10

20

30

40

50

されたゼラチンカプセル剤を、酢酸フタル酸セルロース(6%)およびクエン酸トリエチル(3%)のアセトン溶液で被覆した。カプセルを、室温で24時間乾燥した。

【実施例21】

【0263】

Eudragit(登録商標)RS30Dで被覆されたゼラチンカプセル剤
(A)EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルを含み、Eudragit(登録商標)RS30Dで被覆されたゼラチンカプセル剤

EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルを含む前もって形成されたゼラチンカプセル剤(Omacer(登録商標)、Pfizer社、ノルウェー)を、ドイツ、Degussa社からのEudragit(登録商標)RS30Dの水溶液で被覆した。カプセルを、室温で24時間乾燥した。 10

【0264】

(B)EPAエチルエステル、DHAエチルエステルおよびBrij(登録商標)96Vを含み、Eudragit(登録商標)RS30Dで被覆されたゼラチンカプセル剤

EPAエチルエステル(463mg)、DHAエチルエステル(375mg)、Brij(登録商標)96V(60mg)およびトコフェロール(4mg)を含む前もって形成されたゼラチンカプセル剤を、ドイツDegussa社からのEudragit(登録商標)RS30Dの水溶液で被覆した。カプセルを室温で24時間乾燥した。

【実施例22】

【0265】

腸溶性被覆錠剤

被覆錠剤を調製し、動物モデル(ミニブタ)に投与して、EPAおよびDHAの血清中レベルを時間とともに測定した。

【0266】

2種の錠剤を次のように前処理した:

錠剤31:20%PEG、10%Ac-Di-Sol(崩壊剤)

錠剤32:20%PEG、0.5M KH₂PO₄、10%Ac-Di-Sol(崩壊剤)。 20

【0267】

前処理は流動床中で実施され、そこで、Neusilin顆粒上に溶液を噴霧し、続いて、顆粒を加熱および/または圧縮し、窒素中で一夜インキュベートした後、K85EE油を装填した。 30

【0268】

錠剤を、水性PVAの副層コーティング材(Opadry(登録商標)II)からなる内側層、および水性腸溶性コーティング材(アシルEZE Eudragit(登録商標)L100-55腸溶性コーティング材)からなる外側層で被覆した。

【0269】

血清中EPAレベルに関する結果を表35に示し、図38に図示する。血清中DHAレベルに関する結果を表36に示し、図39に図示する。

【0270】

10

20

30

40

【表35】

表35: 血清中EPAレベル

EPA	AUC[μ g/mL] 正規化投与**	K85EE油と比較 したAUCの差異
錠剤31	770.2	8 %
錠剤32	672.0	-6 %
K85EE油	708.7	参照

**AUCデータはベースライン補正なし

【0271】

【表36】

表36: 血清中DHAレベル

DHA	AUC[μ g/mL] 正規化投与**	K85EE油と比較 したAUCの差異
錠剤31	718.1	44 %
錠剤32	479.4	-4 %
K85EE油	498.8	参照

**AUCデータはベースライン補正なし

【0272】

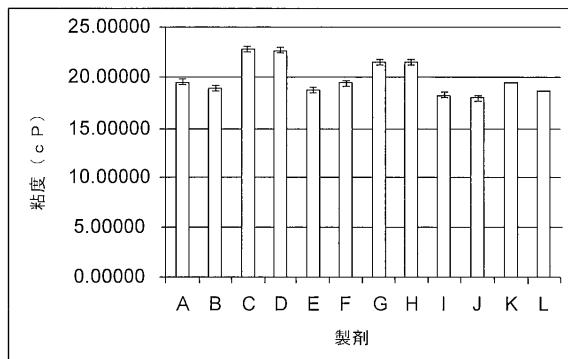
本開示による錠剤を、K85EE油 + FFA + 少なくとも1種の界面活性剤（例えば、Tweeen（登録商標）20またはTweeen（登録商標）80）、K85FA油 + 少なくとも1種の界面活性剤、およびK85EE + 少なくとも1種の界面活性剤から選択される予備濃縮物で事前装填することができる。

10

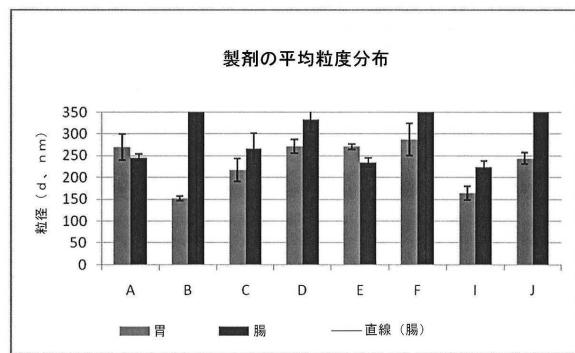
20

30

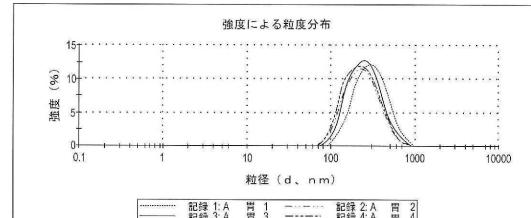
【図1】



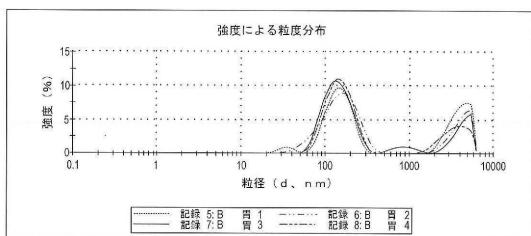
【図2】



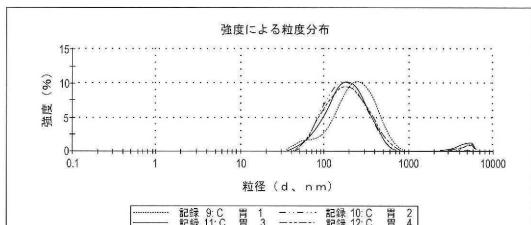
【図3】



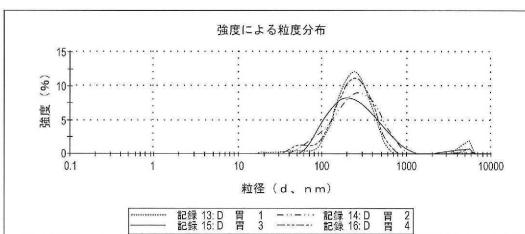
【図4】



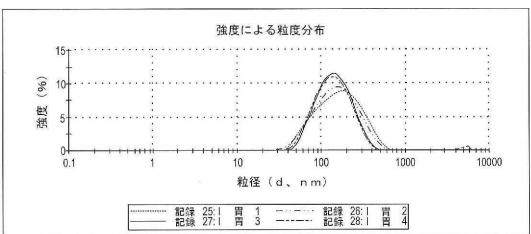
【図5】



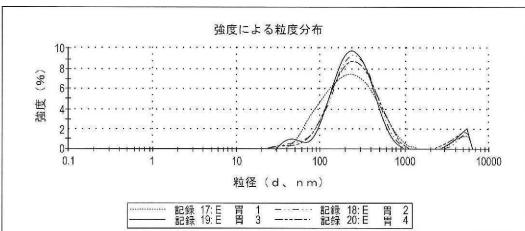
【図6】



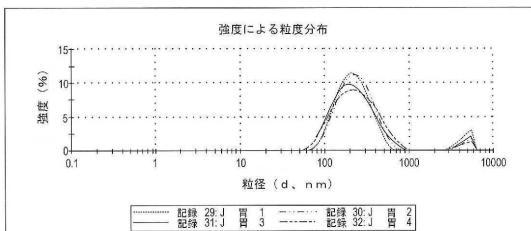
【図9】



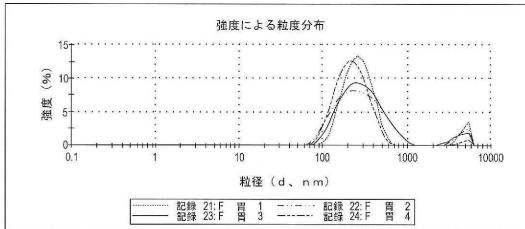
【図7】



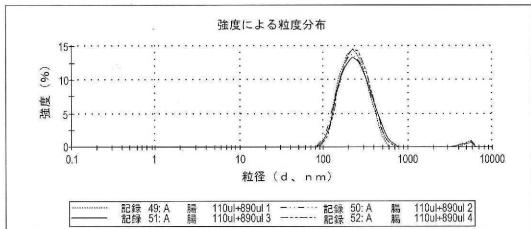
【図10】



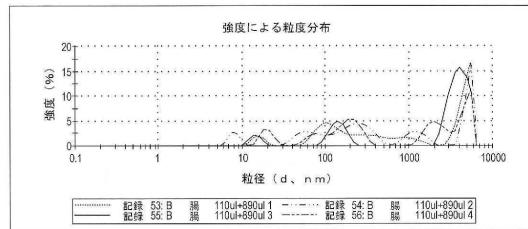
【図8】



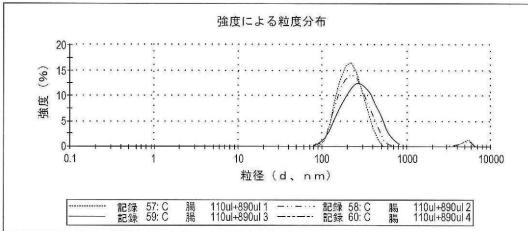
【図11】



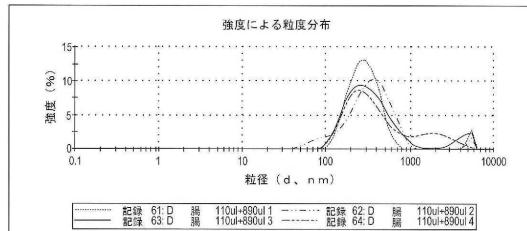
【図12】



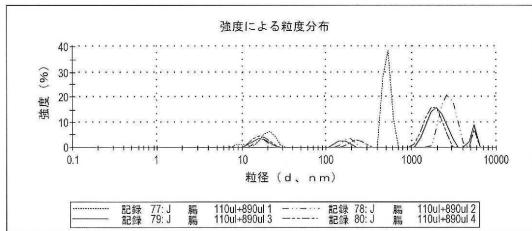
【図13】



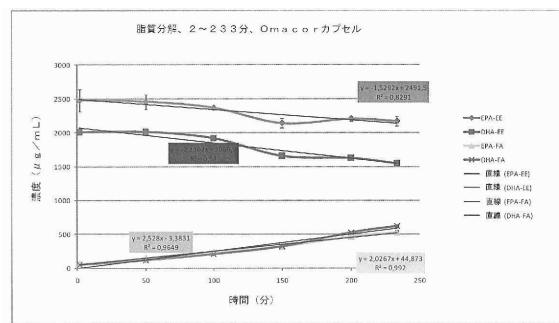
【図14】



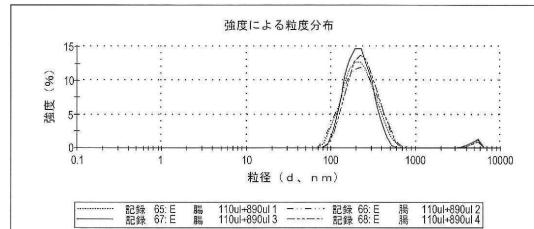
【図18】



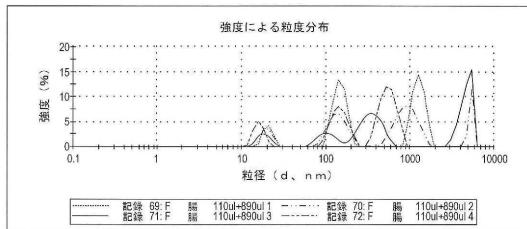
【図19】



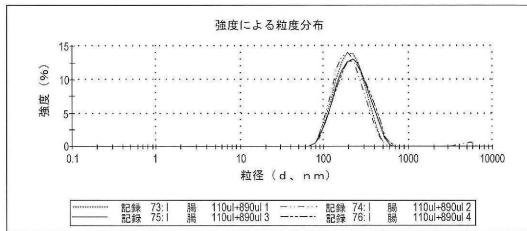
【図15】



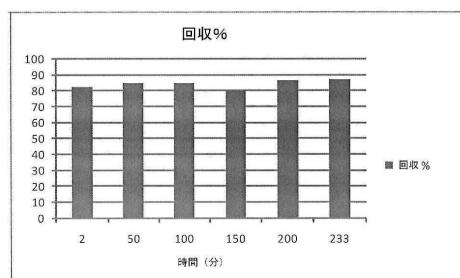
【図16】



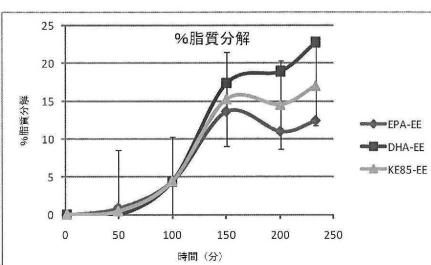
【図17】



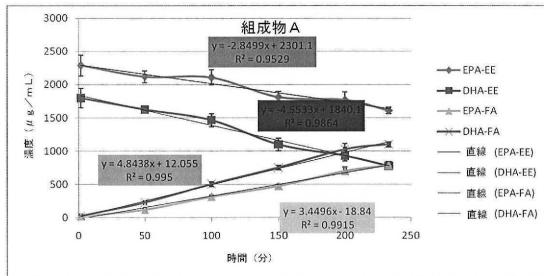
【図20】



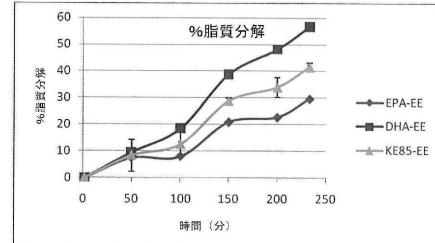
【図21】



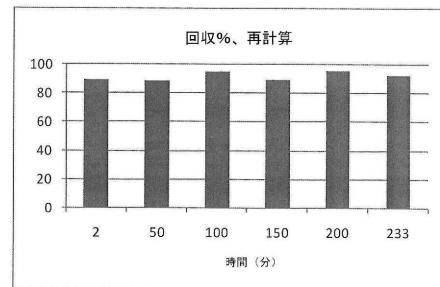
【図22】



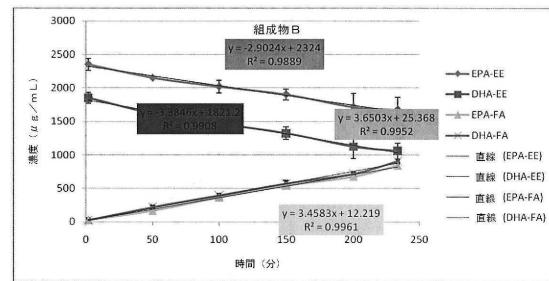
【図24】



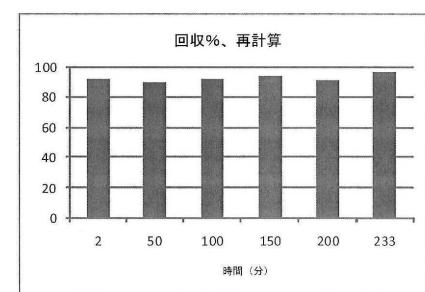
【図23】



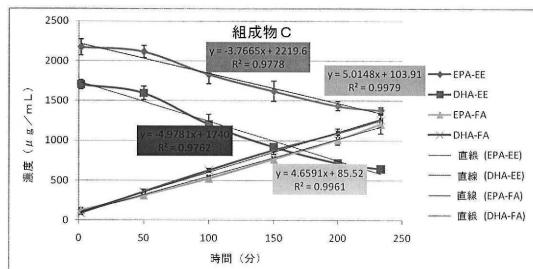
【図25】



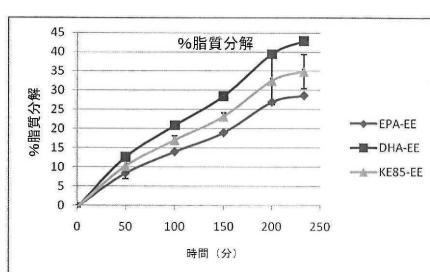
【図26】



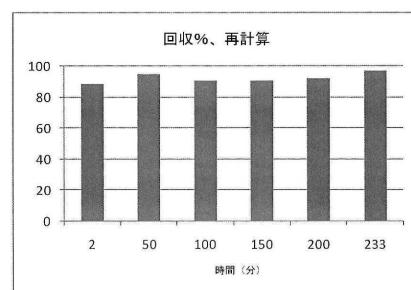
【図28】



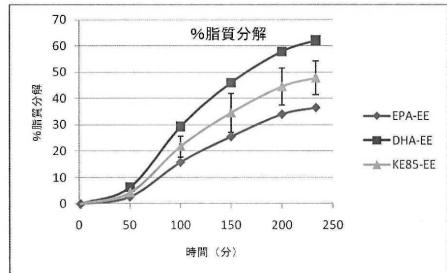
【図27】



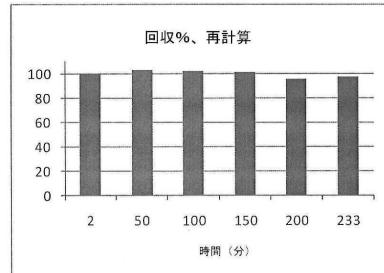
【図29】



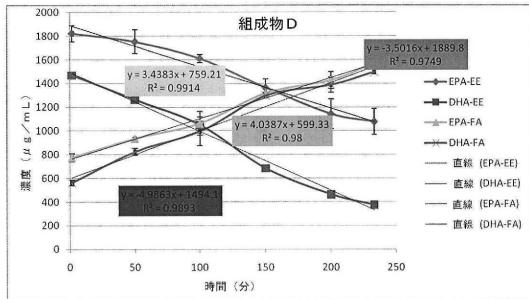
【図30】



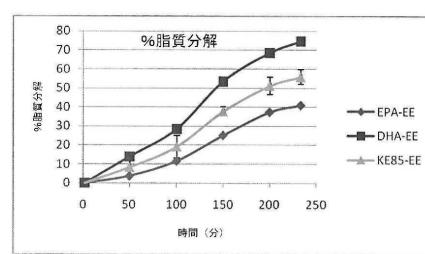
【図32】



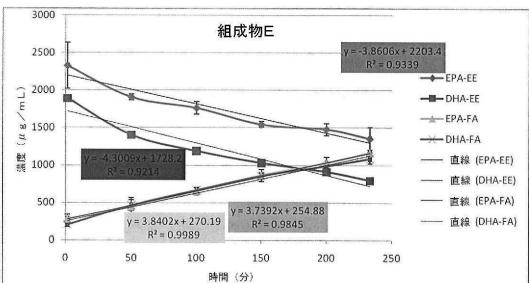
【図31】



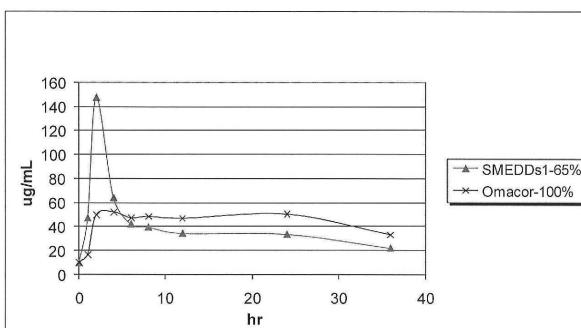
【図33】



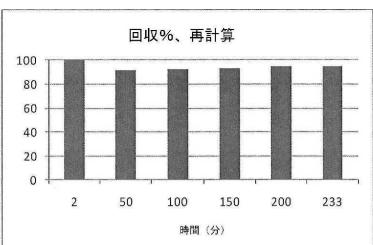
【図34】



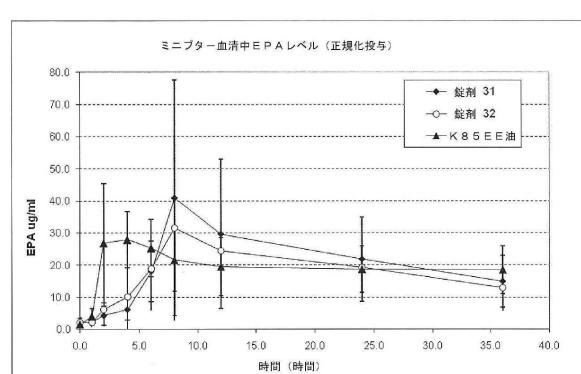
【図37】



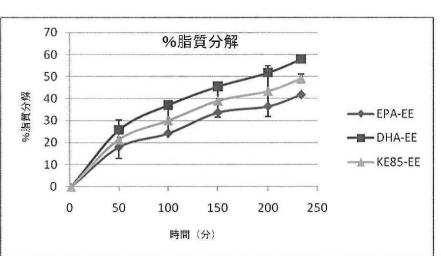
【図35】



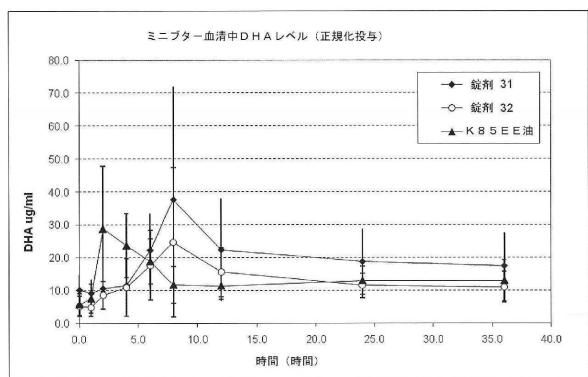
【図38】



【図36】



【図39】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	9/36	(2006.01)	A 6 1 K 9/36
A 6 1 K	9/40	(2006.01)	A 6 1 K 9/40
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K	9/56	(2006.01)	A 6 1 K 9/56
A 6 1 K	9/62	(2006.01)	A 6 1 K 9/62
A 6 1 K	9/64	(2006.01)	A 6 1 K 9/64
A 6 1 K	31/201	(2006.01)	A 6 1 K 31/201
A 6 1 K	31/232	(2006.01)	A 6 1 K 31/232
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	5/50	(2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 121

(31)優先権主張番号 61/254,291

(32)優先日 平成21年10月23日(2009.10.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 61/254,293

(32)優先日 平成21年10月23日(2009.10.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ハストヴェット,スヴァイン オラフ

ノルウェー国 エヌ - 0 6 9 0 オスロ, ボラルヴァイエン 1 6 ゲー

(72)発明者 オルセン, ブレベン, ホウルベルク

デンマーク国 デーケー - 2 4 0 0 コペンハーゲン, オレヴァドスヴェッヘ 2 0

(72)発明者 ミュラーツ, アネッテ

デンマーク国 デーケー - 2 9 2 0 シャーロテンブルン, ヘストヴェッヘ 1 1

合議体

審判長 藤原 浩子

審判官 石井 裕美子

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表平4 - 5 0 7 4 1 8 (J P , A)

国際公開第99/22719 (WO, A1)
特開平6-181725 (JP, A)
特開平7-255436 (JP, A)
特表2009-520824 (JP, A)
特表平11-509523 (JP, A)
特表2008-502631 (JP, A)
F R A G R A N C E J O U R N A L , 1983年, 臨時増刊No. 4, p. 9 - 15

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80
A61K 9/00- 9/72
A61K 47/00-47/69
A23L 33/00-33/29
A61P 1/00-43/00