

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-6380

(P2011-6380A)

(43) 公開日 平成23年1月13日(2011.1.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 23 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-1213 (P2010-1213)	(71) 出願人	000181147
(22) 出願日	平成22年1月6日 (2010.1.6)		持田製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2009-124237 (P2009-124237)		東京都新宿区四谷1丁目7番地
(32) 優先日	平成21年5月22日 (2009.5.22)	(74) 代理人	100080159
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 渡辺 望穂
		(74) 代理人	100090217
			弁理士 三和 晴子
		(72) 発明者	藤井 啓達
			東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
		(72) 発明者	山縣 基生
			東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ω 3 脂肪酸の乳化組成物

(57) 【要約】

【課題】分散性、安定性および吸収性に優れる乳化組成物、その製法およびその使用方法の提供。

【解決手段】 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、下記 (a)、(b) および (c) からなる群より選ばれる少なくとも一つの乳化剤とを含有し、その平均乳化液滴径が 2 μ m 以下である乳化組成物： (a) レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、(b) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、(c) ショ糖脂肪酸エステル。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、下記 (a)、(b) および (c) からなる群より選ばれる少なくとも一つの乳化剤とを含有し、その平均乳化液滴径が 2 μ m 以下である乳化組成物成物：

(a) レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

(b) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油

(c) ショ糖脂肪酸エステル。

【請求項 2】

前記レシチンが大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項 1 に記載の乳化組成物。

10

【請求項 3】

前記ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールがポリオキシエチレン (3) ポリオキシプロピレン (17) グリコール、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン (120) ポリオキシプロピレン (40) グリコール、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールおよびポリオキシエチレン (200) ポリオキシプロピレン (70) グリコールからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項 1 または 2 に記載の乳化組成物。

20

【請求項 4】

前記レシチンが大豆レシチンまたは酵素分解大豆レシチンであり、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールがポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコールである請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の乳化組成物。

【請求項 5】

前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油がポリオキシエチレン (20) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (40) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレン (100) 硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の乳化組成物。

30

【請求項 6】

前記ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油がポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油である請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の乳化組成物。

【請求項 7】

前記ショ糖脂肪酸エステルがショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステルおよびショ糖ステアリン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の乳化組成物。

40

【請求項 8】

イコサペント酸、ドコサヘキサエン酸およびそれらの製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを含有する請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の乳化組成物。

【請求項 9】

イコサペント酸エチルエステルおよび / またはドコサヘキサエン酸エチルエステルを含有する請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の乳化組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、 3 多価不飽和脂肪酸、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも 1 つを含有する乳化組成物、その製法およびその使用方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

3 多価不飽和脂肪酸（以下、 3 P U F A と記す）は、 - リノレン酸、イコサペン
ト酸（以下、 E P A と記す）、ドコサヘキサエン酸（以下、 D H A と記す）などが知られ
ている。 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルは、抗動脈硬化作用、
血小板凝集抑制作用、血中脂質低下作用、抗炎症作用、抗癌作用、中枢作用など、多彩な
作用を示すことから各種食品に配合されたり、健康食品あるいは医薬品として市販されたりしている。

10

【0003】

E P A エチルエステル（以下、 E P A - E と記す）は、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、
疼痛及び冷感の改善および高脂血症の経口治療薬として日本で市販されている（商品名エ
パデール、持田製薬）。E P A - E を絶食下に経口投与した場合は血漿中 E P A 濃度の上
昇は摂食下に経口投与した場合に比べて低い。これは E P A - E の吸収には胆汁酸の分泌
や食物からの成分が担体として必要であるためと考えられており、そのため、エパデール
の用法は 1 日 3 回、毎食直後に経口投与するとされている（非特許文献 1 参照）。

近年のライフスタイルの変化に伴い 1 日 3 回の食事を摂らない人や、少量の食事しか摂
取できない患者、流動食（牛乳、重湯、葛湯、卵、スープ、果汁、経口栄養剤）しか摂取
できない患者、腸管での吸収能が低下した患者（高齢者、腸疾患患者、腸手術後、末期癌
患者、リパーゼ阻害剤服用時）あるいは脳梗塞後など食事摂取不可能な患者等への服用法
、あるいは服薬コンプライアンスの遵守が課題の一つとなっている。

20

【0004】

また、空腹時には正常値を示すが、食後に血清トリグリセリド（以下、 T G と記す）が
異常な増加を示し、あるいはこの状態が遷延するような非空腹時高 T G 血症と冠動脈疾患
との関連が注目されており（非特許文献 2 参照）、その原因の 1 つとしてステロール調節
エレメント結合タンパク質 1 c（以下、 S R E B P 1 c と記す）の亢進が関与していると
考えられている。E P A - E の摂餌下連続経口投与により、膵臓 細胞のバルミチン酸負
荷による脂肪毒性が予防・改善され、その作用機序として S R E B P 1 c の抑制を介して
いることが報告されている（非特許文献 3 参照）。しかしながら、食前（空腹時）経口投
与での有効性に関する報告はない。

30

【0005】

上記とは別に、不飽和脂肪酸類の安定化技術として乳化の応用が提案されている。たと
えば、 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルを含有する乳化組成物と
しては、E P A - E にリン脂質あるいは非イオン性界面活性剤などの乳化剤とビタミン E
などの抗酸化剤を添加した保存安定な乳剤（特許文献 1 参照）、豆乳中に E P A および D
H A 含有魚油を分散乳化させた乳化組成物（特許文献 2 参照）あるいはポリグリセリン中
のトリグリセリン含量が 60 % 以上であるポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキ
シエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどの乳化剤を添加した、加工・保存安定性を示し
、経口投与後緩やかに吸収され長期的に吸収が持続する乳化組成物（特許文献 3 参照）な
どが報告されている。

40

【0006】

食前投与でも速やかに吸収されて食後の血清 T G 増加を抑制する 3 P U F A 製剤が望
まれているが、しかしながら、食事の影響を受けにくく、食事摂取不可能な患者への投与
や食前、就寝前などの空腹時での経口投与が可能な製剤、あるいは食前や就寝前などの空
腹時に服用した場合でも血中 E P A 濃度が速やかに上昇し、その薬理作用、例えば食後の
血清 T G 増加抑制、を速やかに、かつ効果的に発揮する製剤については未だ報告がない。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】特開昭 6 0 - 1 2 3 4 1 4 号公報

【特許文献 2】W O 2 0 0 2 / 0 3 7 9 8 5 号公開パンフレット

【特許文献 3】特開 2 0 0 8 - 1 7 8 3 4 1 号公報

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献 1】エパデール S 医薬品インタビューフォーム、持田製薬、2 0 0 7 年 3 月

【非特許文献 2】日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2 0 0 7 年版」協和企画、2 0 0 7 年 4 月 2 5 日

【非特許文献 3】ダイアベテス (Diabetes)、2 0 0 8 年、第 5 7 巻、第 9 号、p . 2 3 8 2 - 2 3 9 2

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明は、3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも 1 つを有効成分として含有する乳化分散性、乳化安定性および吸収性の少なくとも 1 つに優れる乳化組成物、その製法およびその使用方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも 1 つに、レシチンもしくは任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルの少なくとも一つの乳化剤を添加して乳化することにより、既存の 3 P U F A 乳化組成物に比べ、乳化分散性、乳化安定性あるいは吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度の少なくとも 1 つに優れる乳化組成物を見出し、本発明を完成した。本発明の態様例を以下に示す。

【 0 0 1 1 】

(1) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも 1 つと、下記 (a)、(b) および (c) からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの乳化剤とを含有し、その平均乳化液滴径が 2 μ m 以下である乳化組成物：

(a) レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

(b) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油

(c) ショ糖脂肪酸エステル。

【 0 0 1 2 】

(2) 上記 (a) のレシチンが、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンおよび卵黄レシチンからなる群から選ばれる少なくとも 1 つである上記 (1) に記載の乳化組成物。

【 0 0 1 3 】

(3) 上記 (a) のポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールが、ポリオキシエチレン (3) ポリオキシプロピレン (1 7) グリコール、ポリオキシエチレン (2 0) ポリオキシプロピレン (2 0) グリコール、ポリオキシエチレン (4 2) ポリオキシプロピレン (6 7) グリコール、ポリオキシエチレン (5 4) ポリオキシプロピレン (3 9) グリコール、ポリオキシエチレン (1 0 5) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン (1 2 0) ポリオキシプロピレン (4 0) グリコール、ポリオキシエチレン (1 6 0) ポリオキシプロピレン (3 0) グリコール、ポリオキシエチレン (1 9 6) ポリオキシプロピレン (6 7) グリコールおよびポリオキシエチレン (2 0 0) ポリオキシプロピレン (7 0) グリコールからなる群から選ばれる少なくとも 1 つである上記 (1) または (2) のいずれかに記載の乳化組成物。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

(4) 上記 (a) のレシチンが大豆レシチンまたは酵素分解大豆レシチンであり、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールがポリオキシエチレン (1 0 5) ポリオキシプロピレン (5) グリコールである上記 (1) ないし (3) のいずれかに記載の乳化組成物。

【 0 0 1 5 】

(5) 上記 (b) のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が、ポリオキシエチレン (2 0) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (4 0) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (5 0) 硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン (6 0) 硬化ヒマシ油およびポリオキシエチレン (1 0 0) 硬化ヒマシ油からなる群から選ばれる少なくとも 1 つである上記 (1) ないし (4) のいずれかに記載の乳化組成物。

10

(6) 上記 (b) のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が、ポリオキシエチレン (6 0) 硬化ヒマシ油である上記 (1) ないし (5) のいずれかに記載の乳化組成物。

【 0 0 1 6 】

(7) 上記 (c) のショ糖脂肪酸エステルがショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステルおよびショ糖ステアリン酸エステルからなる群から選ばれる少なくとも一つである上記 (1) ないし (6) のいずれかに記載の乳化組成物。

【 0 0 1 7 】

(8) 上記乳化剤の親水性親油性バランス (以下、HLB と記す) が 1 0 ないし 1 8 の範囲である上記 (1) ないし (7) のいずれかに記載の乳化組成物。

20

(9) 上記乳化剤の HLB が 1 2 ないし 1 6 の範囲である上記 (1) ないし (8) のいずれかに記載の乳化組成物。

【 0 0 1 8 】

(1 0) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルの含量が 0 . 0 1 ないし 5 0 質量 % の範囲である上記 (1) ないし (9) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 1) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルの含量が 0 . 1 ないし 3 0 質量 % の範囲である上記 (1) ないし (1 0) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 2) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステルの含量が 9 質量 % 以下である上記 (1) ないし (1 1) のいずれかに記載の乳化組成物。

30

【 0 0 1 9 】

(1 3) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステル 1 0 0 質量部に対する乳化剤の含量が 5 ないし 1 0 0 質量部である上記 (1) ないし (1 2) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 4) 3 P U F A、その製薬学上許容しうる塩およびエステル 1 0 0 質量部に対する乳化剤の含量が 1 0 ないし 5 0 質量部である上記 (1) ないし (1 3) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 5) 上記乳化剤の含有量が 2 質量 % 以下である上記 (1) ないし (1 4) に記載の乳化組成物。

【 0 0 2 0 】

(1 6) 上記平均乳化滴径が 1 . 5 μ m 以下である上記 (1) ないし (1 5) のいずれかに記載の乳化組成物。

40

(1 7) 乳化組成物中の平均乳化滴径が 0 . 3 μ m 以下である上記 (1) ないし (1 6) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 8) 調製後 4 0 6 ヶ月間保存後の乳化組成物中の平均乳化滴径が 1 . 5 μ m 以下である上記 (1) ないし (1 7) のいずれかに記載の乳化組成物。

(1 9) 調製後 4 0 6 ヶ月間保存後の乳化組成物中の平均乳化滴径が 0 . 3 μ m 以下である上記 (1) ないし (1 8) のいずれかに記載の乳化組成物。

【 0 0 2 1 】

(2 0) 雄性ビーグル犬に 1 8 時間以上絶食条件下で 3 P U F A、その製薬学上許容し

50

うる塩およびエステルとして600mgとなる乳化組成物を経口投与し、投与前の血中3PUFA濃度を減じた補正を行って算出した、3PUFA血中濃度最大値が90μg/mL以上および/または投与0から2時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が100μg/mL・hr以上である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の乳化組成物。

(21) 雄性ビーグル犬に18時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルとして600mgとなる乳化組成物を経口投与し、投与前の血中3PUFA濃度を減じた補正を行って算出した、3PUFA血中濃度最大値が80μg/mL以上および/または投与0から2時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が90μg/mL・hr以上である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の乳化組成物。

10

【0022】

(22) 雄性カニクイザルに12時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルとして体重1kgあたり45mgとなる乳化組成物を経口投与し、投与前の血中3PUFA濃度を減じた補正を行って算出した、3PUFA血中濃度最大値が60μg/mL以上および/または投与0から12時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が450μg/mL・hr以上である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の乳化組成物。

(23) 雄性カニクイザルに12時間以上絶食条件下で3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルとして体重1kgあたり45mgとなる乳化組成物を経口投与し、投与前の血中3PUFA濃度を減じた補正を行って算出した、3PUFA血中濃度最大値が50μg/mL以上および/または投与0から12時間までの3PUFA血中濃度曲線下面積が400μg/mL・hr以上である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の乳化組成物。

20

【0023】

(24) ヒトに3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルとして1800mgとなる乳化組成物を食前に投与し、投与前の血中3PUFA濃度を減じた補正を行って算出した、3PUFA血中濃度最大値が50μg/mL以上および/または投与2時間後の3PUFA血中濃度が10μg/mL以上である上記(1)ないし(19)のいずれかに記載の乳化組成物。

30

【0024】

(25) EPA、DHAおよびそれらの製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つを含有する上記(1)ないし(24)のいずれかに記載の乳化組成物。

(26) EPA-Eおよび/またはDHAエチルエステルを含有する上記(1)ないし(25)のいずれかに記載の乳化組成物。

(27) EPA-Eを有効成分として含有する上記(1)ないし(26)のいずれかに記載の乳化組成物。

【0025】

(28) 第二の有効成分として、ポリエンフォスファチジルコリン、大豆油不けん化物(ソイステロール)、ガンマオリザノール、酪酸リボフラビン、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ18、パンテチン、エラストーゼ、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチン、シンフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、オルリスタット、セチリスタット、コレスチラミン、コレスチミド、エゼチミブ、ビタミンC、ビタミンE、トコフェロールニコチン酸エステル、N-アセチルシステイン、プロブコール、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシソミル、カンデサルタンレキセチル、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタンカリウム、アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩

40

50

酸塩、ペリンドプリル、リシノプリル水和物、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸塩、アラニジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、バルニジピン塩酸塩、フェロジピン、ベニジピン、マニジピン、トラゾリン、フェントラミン、アテノロール、メトプロロール、アセブトロール、プロプラノロール、ビンドロール、カルベジロール、ラベタロール塩酸塩、クロニジン、メチルドパ、エブレレノン、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド、ナテグリニド、ミチグリニド、メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、サクサグリブチン、ピオグリゾン塩酸塩、ロシグリタゾンマレイン酸塩、エクセナチド、リラグルチドシロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、アルプロスタジル、リマプロスト、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、アルガトロバン、ナフチドロフリル、塩酸イソクスブリン、バトロキソピン、ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩、塩酸トラゾリン、ヘプロニカート、四物湯エキス、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、胆汁末、デオキシコール酸、コール酸、胆汁エキス、熊胆、牛黄、デヒドロコール酸、ピオチン、シアノコバラミン、パントテン酸、葉酸、チアミン、ビタミンK、チロシン、ピロドキシニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、カルシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウム、大豆たんぱく質、キトサン、低分子アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮由来の食物繊維、リン脂質結合大豆ペプチド、植物ステロールエステル、植物スタノールエステル、ジアシルグリセロール、グロビン蛋白分解物、および茶カテキンからなる群から選ばれる少なくとも1つをさらに含有する上記(1)ないし(27)のいずれかに記載の乳化組成物。

10

20

(29) 第二の有効成分が、トコフェロールニコチン酸エステルまたはウルソデオキシコール酸のいずれかである上記(28)に記載の乳化組成物。

【0026】

(30) 上記(1)～(29)のいずれかに記載の乳化組成物を含有する医薬。

(31) 脂質異常症治療剤、食後高TG血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、炎症性疾患治療剤、抗癌剤および中枢性疾患治療剤からなる群から選ばれる少なくとも1つである上記(30)に記載の医薬。

【0027】

(32) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、下記(a)、(b)および(c)の少なくとも1つの乳化剤とを混合して次いで高圧乳化または高速攪拌することの特徴とする乳化組成物の製法：

30

(a) レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

(b) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油

(c) ショ糖脂肪酸エステル。

【0028】

(33) 3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、下記(a)、(b)および(c)の少なくとも1つの乳化剤とを混合して次いで平均乳化滴径が2μm以下に乳化することの特徴とする乳化組成物の製法：

40

(a) レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール

(b) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油

(c) ショ糖脂肪酸エステル。

【発明の効果】

【0029】

3PUFA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つに、レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルからなる群より選ばれる少なくとも1つを添加して乳化することにより乳化分散性、乳化安定性あるいは吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度の少なくとも1つに優れる乳化組成物、その製法およびその使用方法を提供することができる。

50

既存の乳化組成物に比べて空腹時経口投与においても速やかに吸収され、 $3PUFA$ の有する各種疾患に対する予防・改善あるいは治療効果を示すことが期待される。具体的には、1日3回食直後投与の用法の制約なく1日1ないし3回随時投与で有効性を示すことによる患者利便性の向上および服薬コンプライアンスをより高めることで更に有効性を高めることができること、食直後投与以外の投与用法の他剤との組み合わせや配合剤化が可能となること、食前経口投与による食後の血清TG増加抑制作用を示すこと、あるいは就寝前投与によりリパーゼ阻害剤服用時の必須脂肪酸欠乏を予防すること、等の臨床における効果を示すことが期待される。

【0030】

$3PUFA$ 、その製薬学上許容しうる塩およびエステルのうちEPA-Eは安全性の高い医薬品有効成分として知られているが、ごく稀に悪心(0.21%)、嘔気(0.23%)あるいは胃不快感(0.23%)の副作用が起こることがある。本発明により $3PUFA$ 、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つの服薬量および/または投与回数を低減することができ、副作用をより軽減することにより服薬コンプライアンスを高めること、また、副作用のために投与を中断せざるを得なかった患者において治療を継続することが期待される。

また、脂質異常症などの慢性疾患の改善または治療薬は、長期間にわたり連続して服用することが基本的な用法であるところ、本発明により、できる限り少ない投与量・投与回数で改善または治療効果が得ることが期待される。

【0031】

日米欧などの先進諸国において補完代替医療が増加しており、特別用途食品、保健機能食品(特定保健用食品および栄養機能食品)や健康食品(サプリメント)などが利用されている。 $3PUFA$ 、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、レシチンおよびポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルからなる群より選ばれる少なくともいずれか1つを含有する乳化組成物は、 $3PUFA$ を必要としているヒト用の保健機能食品として提供することができる。例えば、脂質異常症、末梢循環不全やメタボリックシンドロームあるいはその予備軍のヒトが更なる心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行することを抑制でき、生活の質を保つことができる。

【発明を実施するための形態】

【0032】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明は、EPA、その製薬学上許容しうる塩およびエステルからなる群から選ばれる少なくとも1つと、レシチンおよび任意にポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルのうちの少なくとも1つの乳化剤とを含有する乳化組成物、その製法およびその使用方法である。

【0033】

本発明において、「 $3PUFA$ 」とは、分子内に複数の炭素-炭素の二重結合を有し、メチル基側から数えて3番目の位置に最初の二重結合がある脂肪酸である。代表的なものとして、 α -リノレン酸、EPA、DHA、イコサトリエン酸、ステアリドン酸、イコサテトラエン酸、イワシ酸、テトラコサペンタエン酸およびニシン酸などが例示される。本発明における「 $3PUFA$ 類」の語は、特に断らない限りは、 $3PUFA$ だけでなく、その製薬上許容される塩、あるいはエステルなども含む意味で用いられる。

【0034】

本発明で用いられる $3PUFA$ 類は、合成品、半合成品または天然品のいずれでもよく、これらを含有する天然油の形態でもよい。ここで、天然品とは、 $3PUFA$ 類を含有する天然油から公知の方法によって抽出されたもの、粗精製されたもの、あるいはそれらを更に高度に精製したものを意味する。半合成品は、微生物などにより産生された $3PUFA$ 類を含み、また該 $3PUFA$ 類あるいは天然の $3PUFA$ 類にエステル化、エステル交換等の化学処理を施したものも含まれる。本発明では、 $3PUFA$ 類として

、これらのうちの１種を単独で、あるいは２種以上を組み合わせる用いることができる。

【００３５】

本発明では、３ＰＵＦＡ類の酸基としてＥＰＡおよびＤＨＡが好ましい例として挙げられ、ＥＰＡが更に好ましい例として挙げられる。また、３ＰＵＦＡの製薬学上許容しうる塩としてナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基、ベンジルアミン塩、ジエチルアミン塩などの有機塩基、アルギニン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸との塩およびエステルとしてエチルエステル等のアルキルエステルやモノ - 、ジ - およびＴＧ等のエステルが例示される。好ましくはエチルエステルまたはＴＧエステルが挙げられ、エチルエステルが更に好ましい例として挙げられる。すなわち、ＥＰＡ - Ｅ、ＥＰＡのＴＧエステル、ＤＨＡエチルエステル（以下、ＤＨＡ - Ｅと記す）、およびＤＨＡのＴＧエステルが好ましい例として挙げられ、ＥＰＡ - ＥおよびＤＨＡ - Ｅが更に好ましい例として挙げられ、ＥＰＡ - Ｅがより好ましい例として挙げられる。

10

【００３６】

３ＰＵＦＡ類の純度は特に限定されないが、通常、本組成物の全脂肪酸中の３ＰＵＦＡ類の含量として、好ましくは２５質量％以上、さらに好ましくは４５質量％以上、さらに好ましくは７０質量％以上、より好ましくは８５質量％以上、とりわけ好ましくは９６．５質量％以上である。ＥＰＡ - Ｅ + ＤＨＡ - Ｅ（ＥＰＡ - Ｅのみ、ＤＨＡ - Ｅのみ、または両方を含む場合は合計で）が高純度のもの、例えば、３ＰＵＦＡ類中のＥＰＡ - Ｅ + ＤＨＡ - Ｅ含量比が５０質量％以上のものが好ましく、６０質量％以上のものがさらに好ましく、９０質量％以上のものがさらに好ましく、９９質量％以上のものが更に好ましい。すなわち、本剤組成物は、全脂肪酸中の３ＰＵＦＡ類純度が高いことが好ましく、３ＰＵＦＡ類の酸基としてのＥＰＡ + ＤＨＡ純度が高いことが更に好ましく、酸基としてのＥＰＡの純度が高いことがより好ましい。

20

例えば、ＥＰＡ - ＥとＤＨＡ - Ｅを用いる場合、酸基としてのＥＰＡの本剤組成物の純度が上記であれば、ＥＰＡ - Ｅ / ＤＨＡ - Ｅの組成比および全脂肪酸中のＥＰＡ - Ｅ + ＤＨＡ - Ｅの含量比は特に問わないが、好ましい組成比として、ＥＰＡ - Ｅ / ＤＨＡ - Ｅは、０．８以上であることが好ましく、更に好ましくは、１．０以上、より好ましくは、１．２以上である。

また、本剤組成物はリノール酸、リノレン酸、ジホモ - リノレン酸などの３ＰＵＦＡ類以外の多価不飽和脂肪酸、それらの製薬学上許容される塩またはエステルを含んでも良いが、アラキドン酸含量は少ないことが望まれ、２質量％未満が好ましく、１質量％未満がさらに好ましく、アラキドン酸を実質的に含まない態様がとくに好ましい。

30

【００３７】

本発明の乳化組成物中の３ＰＵＦＡ類の含量は特に限定されないが、通常、０．０１ないし５０質量％、好ましくは０．１ないし３０質量％の範囲であり、典型的に９質量％以下、たとえば０．１ないし９質量％、好ましくは０．１ないし７質量％、より好ましくは０．５ないし５質量％、さらに好ましくは１～３質量％である。

【００３８】

本発明の改善または治療薬に用いられる３ＰＵＦＡ類は、魚油あるいは魚油の濃縮物に比べ、飽和脂肪酸やアラキドン酸等の心血管イベントに対して好ましくない不純物が少なく、栄養過多やビタミンＡ過剰摂取の問題もなく作用効果を発揮することが可能である。特に、エチルエステル体の場合、主にＴＧ体である魚油等に比べて酸化安定性が高く、通常の酸化防止剤添加により十分安定な組成物を得ることが可能である。

40

【００３９】

本発明では、この３ＰＵＦＡ類は、市販品を用いることもできる。たとえば、ＥＰＡ - Ｅは、日本において、ＡＳＯおよび高脂血症治療薬として入手可能な高純度ＥＰＡ - Ｅ（９６．５質量％以上）含有軟カプセル剤（商品名エパデル：持田製薬社製）を用いることができる。また、ＥＰＡ - ＥとＤＨＡ - Ｅの混合物は、たとえば、米国で高ＴＧ血症治療薬として市販されているロバザ（Ｌｏｖａｚａ（登録商標）：グラクソ・スミス・クライン：ＥＰＡ - Ｅ約４６．５質量％、ＤＨＡ - Ｅ約３７．５質量％含有する軟カプセル

50

剤)を使用することもできる。

3 P U F A 類として、精製魚油も使用できる。また、3 P U F A 類のモノグリセリド、ジグリセリド、T G 誘導体またはこれらの組合せなども好ましい態様の一つである。例えばインクロメガ (Incromega) F 2 2 5 0、F 2 6 2 8、E 2 2 5 1、F 2 5 7 3、T G 2 1 6 2、T G 2 7 7 9、T G 2 9 2 8、T G 3 5 2 5 および E 5 0 1 5 (クロダ インターナショナル ピーエルシー (Croda International PLC, Yorkshire, England))、および E P A X 6 0 0 0 F A、E P A X 5 0 0 0 T G、E P A X 4 5 1 0 T G、E P A X 2 0 5 0 T G、E P A X 7 0 1 0 E E、K 8 5 T G、K 8 5 E E および K 8 0 E E (プロノバ バイオファーマ (Pronova Biopharma, Lysaker, Norway)) などの種々の 3 P U F A 類を含有する製品が市販されており、これら入手して使用することもできる。

10

【0040】

本発明において、「レシチン」はグリセロリン脂質の1種であり、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加リン脂質、牛乳由来リン脂質、リゾレシチン、ホスファチジルコリンおよびホスファチジルセリンが例示される。好ましくは、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチンおよび卵黄レシチンが例示され、更に好ましくは大豆レシチンが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてレシチンとは、特に断らない限りは、上記のようなグリセロリン脂質をすべて含む意味で用いられる。

精製大豆レシチン (日清オイリオ)、精製卵黄レシチン (旭化成ファーマ)、卵黄レシチン P L - 1 0 0 M (キュービー) などの種々の製品が市販されており、これら入手して使用することもできる。

20

【0041】

本発明において、「ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール」は、酸化プロピレンが重合したポリプロピレングリコールに酸化エチレンが重合した化合物である。

酸化プロピレンおよび酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン (3) ポリオキシプロピレン (17) グリコール (アデカ プルロニック L - 3 1、アデカ)、ポリオキシエチレン (20) ポリオキシプロピレン (20) グリコール (アデカ プルロニック L - 4 4、アデカ)、ポリオキシエチレン (42) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (アデカ プルロニック P 1 2 3、アデカ)、ポリオキシエチレン (54) ポリオキシプロピレン (39) グリコール (ニューデット P E - 8 5、三洋化成工業)、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール (P E P 1 0 1、三洋化成工業)、ポリオキシエチレン (120) ポリオキシプロピレン (40) グリコール (アデカ プルロニック F - 8 7、アデカ)、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (アデカ プルロニック F - 6 8、アデカ)、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (ルトロール F 1 2 7、B A S F ジャパン) およびポリオキシエチレン (200) ポリオキシプロピレン (70) グリコールが例示され、好ましくはポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコールが例示される。また、これらのうちの1種を単独で、あるいは2種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

30

40

【0042】

本発明において、「ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油」は、ヒマシ油に水素を添加した硬化油に酸化エチレンが付加重合した化合物である。酸化エチレンの平均重合度により種々の化合物が市販されており、例えば、ポリオキシエチレン (20) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 2 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン (40) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 4 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン (50) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 5 0、日光ケミカルズ)、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油 (N I K K O L H C O - 6 0、日光ケミカルズ) およびポリオキシエチレ

50

ン（１００）硬化ヒマシ油（ＮＩＫＫＯＬ ＨＣＯ－１００、日光ケミカルズ）が例示され、好ましくはポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油が例示される。また、これらのうちの１種を単独で、あるいは２種以上を組み合わせることもできる。本発明においてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油とは、特に断らない限りは、上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

【００４３】

本発明において、「ショ糖脂肪酸エステル」は、ショ糖と脂肪酸のエステルである。エステル化する脂肪酸の種類やエステル化度により種々の化合物が市販されており、例えば、脂肪酸中にラウリン酸が９５％含まれるサーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１２１６（三菱化学フーズ）、脂肪酸中にミリスチン酸が９５％含まれるサーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１４１６（三菱化学フーズ）、脂肪酸中にパルミチン酸が７０％含まれるサーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１６１５およびＪ－１６１６（三菱化学フーズ）、脂肪酸中にステアリン酸が７０％含まれるサーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１８１１、Ｊ－１８１５およびＪ－１８１６（三菱化学フーズ）および脂肪酸中にオレイン酸が７０％含まれるサーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１７１５等が例示される。また、これらのうちの１種を単独で、あるいは２種以上を組み合わせることもできる。本発明においてショ糖脂肪酸エステルとは上記のような化合物をすべて含む意味で用いられる。

10

【００４４】

本発明の乳化組成物に添加する乳化剤のＨＬＢは１０ないし１８が好ましく、１２ないし１６が更に好ましい。２種以上の乳化剤を添加する場合、乳化組成物に添加する乳化剤のＨＬＢは、各ＨＬＢの質量平均として求める。例えば、２種の乳化剤ＡおよびＢを添加する場合は以下の式より求められた値を乳化組成物中に添加する乳化剤のＨＬＢとする。

20

$$H L B = (W _ A H _ A + W _ B H _ B) / (W _ A + W _ B)$$

W_A：乳化組成物中の乳化剤Ａの含量（質量％）

W_B：乳化組成物中の乳化剤Ｂの含量（質量％）

H_A：乳化組成物中の乳化剤ＡのＨＬＢ

H_B：乳化組成物中の乳化剤ＢのＨＬＢ

【００４５】

本発明の乳化組成物に添加するレシチン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびショ糖脂肪酸エステルの合計含量は特に限定されないが、３ＰＵＦＡ類１００質量部に対して、通常、５ないし１００質量部、好ましくは１０ないし７０質量部、さらに好ましくは１０ないし５０質量部である。

30

また、乳化組成物中の上記乳化剤の含量（総量）は、少ないことが好ましく、たとえば２質量％以下が好ましい。

【００４６】

上記のような３ＰＵＦＡ類と乳化剤とを含有する本発明乳化組成物において、好ましい態様は、ＥＰＡ－Ｅおよび／またはＤＨＡ－Ｅと、大豆レシチン、酵素分解大豆レシチン、水素添加大豆レシチンあるいは卵黄レシチンからなる群から選ばれる少なくとも１つおよび任意にポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールとの組み合わせ、ＥＰＡ－Ｅおよび／またはＤＨＡ－Ｅと、ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油との組み合わせ、あるいはＥＰＡ－Ｅおよび／またはＤＨＡ－Ｅと、ショ糖脂肪酸エステルとの組み合わせであり、特に好ましい態様は、ＥＰＡ－Ｅと大豆レシチンおよびポリオキシエチレン（１０５）ポリオキシプロピレン（５）グリコールとの組合せ、あるいはＥＰＡ－Ｅとポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油との組合せである。

40

【００４７】

本発明において、「平均乳化滴径」は、粒度分布測定装置（例えばNanotorac、日機装製）により、分散媒として水を使用して測定した乳化組成物中の体積平均径の値である。本発明の乳化組成物の平均乳化滴径は２μm以下であり、乳化分散性、乳化安定性あるいは吸収性に優れる範囲であれば特に限定されないが、通常、平均乳化滴径は１．５μm以

50

下、より好ましくは $0.3\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは $0.2\mu\text{m}$ 以下が例示される。安定性の観点では、調製後40～6ヶ月間保存後の乳化組成物中の平均乳化滴径が $2\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1.5\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.3\mu\text{m}$ 以下であるような組成物が例示される。また、調製後40～4週間保存後の乳化組成物中の平均乳化滴径が $1.5\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.2\mu\text{m}$ 以下であるような組成物が例示される。

【0048】

本発明の乳化組成物に用いられる3PUFA類の投与量および投与期間は対象となる作用を現すのに十分な量および期間とされるが、投与方法、1日当たりの投与回数、症状の程度、体重、年齢等によって適宜増減することができる。

10

【0049】

経口投与する場合は、例えばEPA-Eとして $0.1\sim 5\text{g/日}$ 、好ましくは $0.2\sim 3\text{g/日}$ 、より好ましくは $0.4\sim 1.8\text{g/日}$ 、さらに好ましくは $0.6\sim 0.9\text{g/日}$ を1ないし3回に分けて投与するが、必要に応じて全量を1回あるいは数回に分けて投与してもよい。EPA-Eの吸収は食事が影響するため、投与時間は食中ないし食後が好ましく、食直後(30分以内)投与が更に好ましいとされているが、本発明の乳化組成物は空腹時でも吸収性に優れるため、食中、食後あるいは食直後以外の時間、例えば食前、食直前、就寝前に投与した場合、腸管での吸収能低下した患者(高齢者、腸疾患患者、腸手術後、末期癌患者、リパーゼ阻害剤服用時)に投与した場合あるいは、投与量を減量した場合も本発明の効果を発現させることができる。

20

【0050】

上記投与量を経口投与する場合、投与期間は対象疾患および症状の程度に応じて任意に設定することができる。例えば、対象疾患が脂質異常症の場合、脂質異常症に関連する生化学的マーカーや病態の改善または治療効果あるいはメタボリックシンドロームや心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行抑制であれば特に限定されないが、例えば、血漿中の脂質マーカー(総コレステロール(以下、Cholと記す)、TG、食後TG、低比重リポ蛋白Chol、高比重リポ蛋白Chol、超低比重リポ蛋白Chol、非高比重リポ蛋白Chol、中間比重リポ蛋白Chol、超高比重リポ蛋白Chol、遊離脂肪酸、リン脂質、カイロミクロン、ApoB、リポプロテイン(a)、レムナント様蛋白Chol、小型高密度低比重リポ蛋白Chol等)の濃度改善、サーモグラフィーなどで測定できる四肢末梢の皮膚温度上昇、歩行距離の延長、血清CPK上昇などの検査値、あるいはしびれ、冷感、疼痛、安静時疼痛、かゆみ、チアノーゼ、発赤、しもやけ、肩こり、貧血、血色不良、掻痒および蟻走感などの諸症状の改善が例示される。その他の脂質異常症や末梢血行障害に関連する生化学的・病理学的あるいは病態パラメータにより改善または治療効果をモニタリングしてもよい。血症脂質濃度など生化学的指標の異常値や病態の異常が継続している間は投与を継続することが望ましい。また、例えば1日おきに投与する、1週間に2～3日投与する態様や、場合により1日～3ヵ月程度、好ましくは1週間～1ヵ月程度の休薬期間を設けることもできる。

30

【0051】

医師の指示によっては、投与開始日に、1日の3PUFA類推奨投与用量よりも低い用量を経口投与し、その後、維持量として、1日の最高投与量まで漸増して経口投与してもよい。また、患者の状態に応じて減量することも可能である。副作用軽減の観点で1日投与量をできるだけ減量し、服薬コンプライアンスの観点で1日1ないし2回投与とすることがより好ましい。

40

【0052】

本発明の乳化組成物に、乳化補助剤、防腐剤、安定化剤、界面活性剤、抗酸化剤などを含有させることもできる。乳化補助剤としては、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などの炭素数12ないし22の酸脂肪酸またはそれらの塩などが例示される。安定化剤としては、ホスファチジン酸、アスコルビン酸、グリセリン、セタノールなどが例示される。防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチ

50

ル、パラオキシ安息香酸プロピルなどが例示される。界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルなどが例示される。抗酸化剤としては、ブチレート化ヒドロキシトルエン、プレチート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル、医薬として許容されうるキノン、アスタキサンチンおよび α -トコフェロールなどの油溶性の抗酸化剤およびアスコルビン酸およびその誘導体、エリソルビン酸およびその誘導体、亜硝酸塩、クエン酸などの水溶性の抗酸化剤が例示される。

【0053】

また、一般的に用いられる適当な担体または媒体、着色剤、香味剤、必要に応じて滅菌水や植物油、更には無害性有機溶媒あるいは無害性溶解補助剤（たとえばグリセリン、プロピレングリコール）、乳化剤、懸濁化剤（例えばツイーン80、アラビアゴム溶液）、等張化剤、pH調整剤、安定化剤、矯味剤、着香剤、保存剤、酸化防止剤、緩衝剤、着色剤、吸収促進剤などの添加剤と適宜選択組み合わせる適当な医薬用製剤に調製することができる。添加剤として、たとえば乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、タルク、ジメチルポリシロキサン、カルナウバロウ、デスオキシコール酸ナトリウムなどを含有しうる。

【0054】

特に、3PUFA類は高度に不飽和であり、水分を含む乳剤においては酸化を受けやすく、特に乳化滴径を小さくすることで酸化されやすくなるため、水溶性の酸化防止剤および/または油溶性の酸化防止剤を酸化防止剤として有効量含有させることが望ましく、水溶性の酸化防止剤と油溶性の酸化防止剤の両方を含有させることが好ましい。水溶性の酸化防止剤としてはアスコルビン酸およびその誘導体、エリソルビン酸およびその誘導体、亜硝酸塩、クエン酸などが例示され、油溶性の酸化防止剤としてはブチレート化ヒドロキシトルエン、プレチート化ヒドロキシアニソール、プロピルガレート、没食子酸プロピル、医薬として許容されうるキノン、アスタキサンチンおよび α -トコフェロールなどが例示される。また、乳化組成物調製後は容器内を窒素置換して密封保存することが好ましい。保存温度は、室温が好ましく、冷暗所がさらに好ましく、凍結すると乳化安定性が悪くなる恐れがあるため、冷凍保存は避けることが好ましい。

【0055】

本発明の乳化組成物は、経口および静脈内あるいは動脈内、直腸内あるいは腔内を問わず患者に投与されるが、経口服用できる患者に対しては、簡便な経口用液体製剤が望ましく、透析患者や嚥下困難な患者などにはゼラチン等でゼリー化したゼリー剤として投与することもできる。

【0056】

本発明の乳化組成物は、3PUFA類、乳化剤、精製水、必要によりグリセリン、抗酸化剤などの他の添加剤を混合・溶解して、例えばマントンゴーリン型ホモジナイザーのような高圧乳化装置、高速攪拌機などを用いて乳化することにより製造することができる。

平均乳化滴径は、2 μ m以下、好ましくは1.5 μ m以下、より好ましくは0.3 μ m以下、さらに好ましくは0.2 μ m以下となるように乳化条件を適宜選択することができる。例えば、高速攪拌機（泡レスミキサー、美粒製）を用い15000rpmにて乳化する方法、あるいはさらに高圧乳化装置（DeBee2000、BEEインターナショナル製）を用い20000PSIにて高圧乳化する方法が挙げられる。

【0057】

本発明の乳剤組成物に第二の有効成分を組み合わせる使用することもできる。第二の有効成分は対象疾患および症状の程度に応じて任意に選択することができ、3PUFA類の効果を減弱しないことが好ましく、例えば、高脂血症治療薬、降圧薬、抗糖尿病薬、抗酸化剤、血流改善剤、胆汁酸誘導体などが例示される。

【 0 0 5 8 】

好ましい第二の有効成分としては、高脂血症治療薬のうち、例えば、ポリエンフォスファチジルコリン、大豆油不けん化物（ソイステロール）、ガンマオリザノール、酪酸リボフラビン、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ 18、パンテチン、エラスターゼが挙げられる。また、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチンのようなスタチンやシンフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラートのようなフィブラート系薬剤、あるいはオルリスタット、セチリスタットのような脂肪分解酵素阻害剤、コレステラミンやコレステミドのようなレジン、トコフェロールニコチン酸エステル、エゼチミブなども挙げられる。

10

【 0 0 5 9 】

降圧薬としては、イルベサルタン、オルメサルタンメドキシミル、カンデサルタンレキセチル、テルミサルタン、バルサルタン、ロサルタンカリウムのようなアンギオテンシン II 受容体拮抗剤、アラセプリル、イミダプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、デラプリル塩酸塩、トランドラプリル、ベナゼプリル塩酸塩、ペリンドプリル、リシノプリル水和物のようなアンギオテンシン変換酵素阻害薬、アゼルニジピン、アムロジピンベシル酸塩、アラニジピン、エホニジピン塩酸塩、シルニジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニモジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、バルニジピン塩酸塩、フェロジピン、ベニジピン、マニジピンのようなカルシウム拮抗薬、トラゾリン、フェントラミンのような受容体遮断薬、アテノロール、メトプロロール、アセブトロール、プロプラノロール、ピンドロール、カルベジロール、ラベタロール塩酸塩のような受容体遮断薬、クロニジン、メチルドパなどの受容体刺激薬、エブレレノン、ヒドロクロロチアジド、フロセミドのような利尿薬なども挙げられる。

20

【 0 0 6 0 】

抗糖尿病薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトールのような - グルコシダーゼ阻害剤、グリクラジド、グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミドのようなスルホニルウレア系血糖降下薬、ナテグリニド、ミチグリニドのような速効型インスリン分泌促進薬、メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩のようなビグアナイド系血糖降下薬、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、サクサグリブチンのようなジペプチジルホスファターゼ 4 阻害薬、ピオグリゾン塩酸塩、ロシグリタゾンマレイン酸塩のようなチアゾリジン系薬、エクセナチド、リラグルチドのようなグルカゴン様ペプチド 1 誘導体薬、なども挙げられる。

30

【 0 0 6 1 】

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸（ビタミン C）やトコフェロール（ビタミン E）、トコフェロールニコチン酸エステル等のビタミン類、N - アセチルシステイン、プロブコールなどが挙げられる。

【 0 0 6 2 】

血流改善剤としては、例えば、シロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、アルプロスタジル、リマプロスト、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、アルガトロバン、ナフチドロフリル、塩酸イソクスプリン、バトロキソピン、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、塩酸トラゾリン、ヘプロニカート、四物湯エキスなどが挙げられる。

40

【 0 0 6 3 】

胆汁酸誘導体としては、例えば、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、胆汁末、デオキシコール酸、コール酸、胆汁エキス、熊胆、牛黄やデヒドロコール酸などが挙げられる。また、ピオチン（ビタミン B 7）、シアノコバラミン（ビタミン B 12）、パントテン酸（ビタミン B 5）、葉酸（ビタミン B 9）、チアミン（ビタミン B 1）、ビタミン A、ビタミン D、ビタミン K、チロシン、ピロドキシン（ビタミン B 6）、ロイシン・イソロイシン・バリンなどの分岐鎖アミノ酸類、カルシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウムなどが好ましい例として挙げられる。また、大豆たんぱく質、キトサン、低分子ア

50

ルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮由来の食物繊維、リン脂質結合大豆ペプチド、植物ステロールエステル、植物スタノールエステル、ジアシルグリセロール、グロビン蛋白分解物、茶カテキンなどの特定保健用食品や栄養機能食品の成分が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

本発明の乳化組成物は、 3 P U F A 類の薬理作用を発現できるように、乳化分散性に優れる、乳化安定性に優れる、保存安定性に優れる、吸収性、特に空腹時の吸収性・吸収速度に優れる、患者の服用利便性、あるいはコンプライアンスに優れる製剤の少なくともいずれか 1 以上の効果を持つことが望ましい。

【 0 0 6 5 】

本発明の乳化組成物は、動物とりわけ哺乳動物の各種疾患治療剤、例えば、脂質異常症治療剤、食後高 T G 血症治療剤、抗動脈硬化剤、血小板凝集抑制剤、末梢循環不全治療剤、炎症性疾患治療剤、抗癌剤および中枢性疾患治療剤として使用することができる。特に、脂質異常症、食後高 T G 血症の改善または治療、再発予防あるいはメタボリックシンドロームや心・脳血管イベントや四肢末梢潰瘍や壊疽などへの進行抑制に有効である。哺乳動物とは、例えば、ヒトやウシ、ウマ、ブタなどの家畜動物やイヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなどの家庭用動物等が挙げられ、好ましくはヒトである。特に、メタボリックシンドローム患者など、血中脂質が増加している、インスリン抵抗性を発現している、あるいは血圧が上昇している脂質異常症患者において脂質異常症や食後高 T G 血症の改善または治療効果を示すことが期待される。また、投与量や 1 日投与回数を減少することで、患者の服薬の負担を軽減し、服薬コンプライアンスを高めることで更に改善または治療効果を高めることができる。

【 実施例 】

【 0 0 6 6 】

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

（ 実施例 1 ）

大豆レシチン 2 . 4 g に濃グリセリン 8 0 . 0 g と精製水 8 0 . 0 g を加えて混合し、これに E P A - E 1 6 . 0 g を少量ずつ攪拌しながら加えた（調製液 A）。別に、精製水 1 2 3 8 . 4 g にエリソルビン酸ナトリウム 2 0 . 8 g、トレハロース 1 6 0 . 0 g、ポリオキシエチレン（ 1 0 5 ）ポリオキシプロピレン（ 5 ）グリコール 2 . 4 g を溶解した（調製液 B）。次に、調製液 A に調製液 B を少しずつ攪拌しながら加えた。これを高速攪拌器（泡レスミキサー、美粒製）を用い 1 5 0 0 0 r p m にて乳化し乳化物を得た。次に、この乳化物を高圧乳化装置（ D e B e e 2 0 0 0、B E E インターナショナル製）を用い 2 0 0 0 0 P S I にて高圧乳化し乳化組成物を得た。調製した乳化組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表 1 に乳化組成物の処方（質量 %）を示す。

【 0 0 6 7 】

【 表 1 】

表 1

成 分	処方（質量 %）
E P A - E	1.00
大豆レシチン	0.15
ポリオキシエチレン（ 1 0 5 ） ポリオキシプロピレン（ 5 ）グリコール	0.15
エリソルビン酸ナトリウム	1.30
濃グリセリン	5.00
トレハロース	10.00
精製水	適量
合計	100.00

【 0 0 6 8 】

（ 実施例 2 ）

ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油４．８ｇ、エリソルビン酸ナトリウム２０．８ｇ、濃グリセリン８０．０ｇ、トレハロース１６０．０ｇ、精製水１３１８．４ｇを量り取り、溶解した。これに、ＥＰＡ－Ｅ１６．０ｇを加えた。以下、実施例１に記載の方法と同様にして乳化して乳化組成物を得た。調製した組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表２に組成物の処方（質量％）を示す。

【００６９】

【表２】

表２

成 分	処方（質量％）
ＥＰＡ－Ｅ	１．００
ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油	０．３０
エリソルビン酸ナトリウム	１．３０
濃グリセリン	５．００
トレハロース	１０．００
精製水	適量
合計	１００．００

【００７０】

（実施例３）

酵素分解大豆レシチン２．４ｇに濃グリセリン４０．０ｇと精製水４０．０ｇを加えて混合し、これにＥＰＡ－Ｅ８．０ｇを少量ずつ攪拌しながら加えた（調製液Ａ）。別に、精製水６１９．２ｇにエリソルビン酸ナトリウム１０．４ｇ、トレハロース８０．０ｇを溶解した（調製液Ｂ）。次に、調製液Ａに調製液Ｂを少しずつ攪拌しながら加えた。これを、高速攪拌器（泡レスミキサー、美粒製）を用い１５０００ｒｐｍにて乳化し、乳化組成物を得た。調製した乳化組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表３に乳化組成物の処方（質量％）を示す。

【００７１】

【表３】

表３

成 分	処方（質量％）
ＥＰＡ－Ｅ	１．００
酵素分解大豆レシチン	０．３０
エリソルビン酸ナトリウム	１．３０
濃グリセリン	５．００
トレハロース	１０．００
精製水	適量
合計	１００．００

【００７２】

（実施例４）

ショ糖脂肪酸エステル（サーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１８１６、三菱化学フーズ）３．８４ｇ、ショ糖脂肪酸エステル（サーフホープ ＳＥ ＰＨＡＲＭＡ Ｊ－１８０５、三菱化学フーズ）０．９６ｇ、エリソルビン酸ナトリウム２０．８ｇ、濃グリセリン８０．０ｇ、トレハロース１６０．０ｇ、精製水１３１８．４ｇを量り取り、７０℃に加熱して溶解した。これに、ＥＰＡ－Ｅ１６．０ｇを加えた。以下、実施例１に記載の方法と同様にして乳化組成物を得た。調製した組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表４に実施例４の組成物の処方を示す。

【００７３】

10

20

30

40

【表 4】

表4

成 分	処方（質量%）
E P A - E	1.00
ショ糖脂肪酸エステル（J-1816）	0.24
ショ糖脂肪酸エステル（J-1805）	0.06
エリソルビン酸ナトリウム	1.30
濃グリセリン	5.00
トレハロース	10.00
精製水	適量
合計	100.00

10

【0074】

（実施例5）

大豆レシチン2.4gに濃グリセリン80.0gと精製水80.0gを加えて混合し、これにトコフェロールニコチン酸エステル5.3gをE P A - E 16.0gに溶解させた溶液を少量ずつ攪拌しながら加えた（調製液A）。別に、精製水1233.1gにエリソルビン酸ナトリウム20.8g、トレハロース160.0g、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール2.4gを溶解した（調製液B）。以下、実施例1に記載の方法と同様にして乳化して乳化組成物を得た。調製した乳化組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表5に乳化組成物の処方（質量%）を示す。

20

【0075】

【表 5】

表5

成 分	処方（質量%）
E P A - E	1.00
トコフェロールニコチン酸エステル	0.33
大豆レシチン	0.15
ポリオキシエチレン（105） ポリオキシプロピレン（5）グリコール	0.15
エリソルビン酸ナトリウム	1.30
濃グリセリン	5.00
トレハロース	10.00
精製水	適量
合計	100.00

30

【0076】

（比較例1）

ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油2.4g、エリソルビン酸ナトリウム10.4g、濃グリセリン40.0g、トレハロース80.0g、精製水659.2gを量り取り、溶解した。これに、E P A - E 8.0gを加え、高速攪拌器（泡レスミキサー、美粒製）を用い9000rpmにて乳化し乳化組成物を得た。調製した組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表6に乳化組成物の処方を示す。

40

【0077】

【表 6】

表 6

成 分	処方 (質量%)
EPA-E	1.00
ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	0.30
エリソルビン酸ナトリウム	1.30
濃グリセリン	5.00
トレハロース	10.00
精製水	適量
合計	100.00

10

【0078】

(比較例 2)

ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール 4.8 g、エリソルビン酸ナトリウム 20.8 g、濃グリセリン 80.0 g、トレハロース 160.0 g、精製水 1318.4 g を量り取り、溶解した。これに、EPA-E 16.0 g を加えた。以下、実施例 1 に記載の方法と同様に乳化して乳化組成物を得た。調製した乳化組成物は容器内を窒素置換して、評価を実施するまで密封して室温にて保管した。表 7 に乳化組成物の処方 (質量%) を示す。

【0079】

【表 7】

表 7

成 分	処方 (質量%)
EPA-E	1.00
ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール	0.30
エリソルビン酸ナトリウム	1.30
濃グリセリン	5.00
トレハロース	10.00
精製水	適量
合計	100.00

20

【0080】

(実験例 1)

平均乳化滴径の測定

粒度分布測定装置 (Nanotorac、日機装製) により、分散媒として水を使用し、各実施例及び比較例の乳化組成物中の平均乳化滴径 (体積平均径) を測定した。表 8 に調製直後の平均乳化滴径の測定結果を示す。

30

【0081】

【表 8】

表 8

	平均乳化滴径 (μm)
実施例 1	0.18
実施例 2	0.11
実施例 3	1.39
実施例 4	0.11
実施例 5	0.20
比較例 1	2.27
比較例 2	0.34

40

【0082】

また、表 9 に実施例 1 の、表 10 に実施例 5 の、それぞれの平均乳化滴径の経時変化を示す。

【0083】

【表 9】

表 9

保存条件	体積平均径 (μm)		
	初期	1 ヶ月	6 ヶ月
冷蔵庫 (2 - 10℃)	0.18	0.22	0.24
25℃	0.18	0.25	0.28
40℃	0.18	0.25	0.29

【0084】

保存期間中の平均乳化滴径の変化は僅かであり、40℃ 6 ヶ月保存後においても 0.3 μm 以下であった。

10

【0085】

【表 10】

表 10

保存条件	体積平均径 (μm)			
	初期	1 週間	2 週間	4 週間
冷蔵庫 (2 - 10℃)	0.20	0.19	0.20	0.20
25℃	0.20	0.19	0.19	0.19
40℃	0.20	0.19	0.19	0.20

【0086】

保存期間中の平均乳化滴径の変化は僅かであり、40℃ 4 週間保存後においても 0.2 μm 以下であった。

20

【0087】

(実験例 2)

ビーグル犬における薬物動態

実施例及び比較例の乳化組成物を各々雄性ビーグル犬 (34 ~ 55 月齢、体重 11 ~ 17 Kg、北山ラベス) 3 ~ 6 例に絶食条件下で経口投与し、EPA の血中濃度の推移を評価した。なお、各被験動物は投与の 18 時間以上前より絶食とし、各動物には EPA-E として 600 mg となる量の組成物を投与した。また、対照群としてカプセルに充填した EPA-E 原液も投与した。投与前、投与後 1、1.5、2、2.5、3、4、6、8 および 24 時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中の EPA 濃度を LC/MS/MS により測定した。表 11 には試験結果より算出した血中濃度最大値 (C_{max})、0 時間から 2 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-2})、0 時間から 24 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-24}) を示す。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与前の血中 EPA 濃度を減じた補正を行っている。

30

【0088】

【表 11】

表 11

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-2} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$)
実施例 1	92.3	123.1	634.2
実施例 2	137.1	155.3	661.9
実施例 3	95.7	113.3	580.0
実施例 4	98.7	118.8	683.4
比較例 1	65.3	76.1	506.9
比較例 2	65.1	82.9	597.4
EPA-E 原液 (対照群)	16.6	14.4	188.0

40

【0089】

各実施例の乳化組成物を投与した動物では、対照群あるいは比較例の乳化組成物を投与した動物よりも吸収速度のパラメーターである C_{max} および AUC_{0-2} 値が高くなった。特に、投与直後の血中濃度上昇のパラメーターとなる AUC_{0-2} は、各実施例の組成物を投与した動物では対照群の約 7.9 ないし 10.8 倍、比較例の乳化組成物を投与

50

した動物の約 1.4 倍ないし約 2.0 倍となった。同様に C_{max} 値は、対照群の約 5.6 ないし 8.3 倍、比較例の乳化組成物を投与した動物の約 1.4 倍ないし約 2.1 倍となった。一方、吸収量のパラメーターである AUC_{0-24} 値については、各実施例の乳化組成物を投与した動物では、対照群よりも高くなったが、比較例の乳化組成物を投与した動物とは大きな相違は認められなかった。すなわち、実施例の乳化組成物を投与した場合、比較例に比べて経口投与 24 時間後までの EPA 吸収量には大差ないにもかかわらず、経口投与後速やかに EPA が吸収されることが確認された。従って、本発明の乳化組成物は、食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中 EPA 濃度が速やかに、かつより上昇し、その薬理作用を速やかに、かつより効果的に発揮することが期待される。

【0090】

(実験例 3)

ビーグル犬における薬物動態

EPA-E およびトコフェロールニコチン酸エステルを雄性ビーグル犬（約 18 ヶ月齢、北山ラベス）各群 4 例に絶食条件下で経口投与し、EPA およびトコフェロールニコチン酸エステルの血中濃度の推移を評価した。なお、各被験動物は投与の 18 時間以上前より絶食とし、各動物には EPA-E として 600 mg およびトコフェロールニコチン酸エステルとして 200 mg となる量の組成物を投与した。乳剤投与群には実施例 5 に準じて作製した乳剤を、対照群には EPA-E 1% およびトコフェロールニコチン酸エステル 0.33% を 5% アラビアゴム水に懸濁した組成物を投与した。投与前、投与後 1、2、3、4、8 および 24 時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中の EPA 濃度およびトコフェロールニコチン酸エステル濃度を各々 LC/MS/MS および LC/MS により測定した。

各血中濃度より血中濃度最大値 (C_{max})、0 時間から 2 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-2}) および 0 時間から 24 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC_{0-24}) を算出した。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与前の血中濃度を減じた補正を行っている。

【0091】

乳剤投与群では EPA およびトコフェロールニコチン酸エステルともに、吸収速度のパラメーターである C_{max} および AUC_{0-2} 、吸収量のパラメーターである AUC_{0-24} のいずれも対照群よりも高くなった。EPA に関して、乳剤投与群の投与直後の血中濃度上昇のパラメーターとなる AUC_{0-2} は対照群の約 6 倍、同様に AUC_{0-24} は対照群の約 2 倍であった。一方、トコフェロールニコチン酸エステルに関して、乳剤投与群の AUC_{0-2} は対照群の約 1.7 倍、同様に AUC_{0-24} は対照群の約 5 倍であった。絶食下乳剤投与による EPA およびトコフェロールニコチン酸エステルの吸収性は、EPA-E 原液あるいはトコフェロールニコチン酸エステル製剤であるユベラ N を給餌下投与した場合とほぼ同等であった（薬理と治療、1980 年、2: 410-414 参照）。さらに、絶食下乳剤投与によるトコフェロールニコチン酸エステルの最大血中濃度到達時間 (T_{max}) は、ユベラ N を給餌下投与した場合に比べ半分未満であり、吸収速度が速かった。

すなわち、EPA-E およびトコフェロールニコチン酸エステルを乳剤で投与した場合、対照群に比べて経口投与後速やかに吸収され、かつ吸収量も多いことが確認された。従って、本発明の EPA-E およびトコフェロールニコチン酸エステル乳剤は、食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中 EPA 濃度およびトコフェロールニコチン酸エステル濃度が速やかに、かつより上昇し、その薬理作用を速やかに、かつより効果的に発揮することが期待され有用である。

【0092】

(実験例 4)

カニクイザルにおける薬物動態

実施例 1 の乳化組成物を雄性カニクイザル（2～5 歳、体重 2.70～4.65 Kg、ハムリー）6 例に絶食条件下で経口投与し、EPA の血中濃度の推移を評価した。なお、

10

20

30

40

50

各被験動物は投与の12時間以上前より絶食とし、各動物にはEPA-Eとして45mg/kgとなる量の乳化組成物を投与した。また、対照群としてカプセルに充てんしたEPA-E原液も投与した。投与前、投与後1、2、4、6、8、10、12、24、48および72時間に採血を行い、血漿を分取して処理を行った後、血漿中のEPAをLC/MS/MSにより測定した。表12には試験結果より算出した血中濃度最大値(Cmax)、0時間から12時間までの血中濃度曲線下面積(AUC₀₋₁₂)、0時間から72時間までの血中濃度曲線下面積(AUC₀₋₇₂)を示す。なお、各パラメーターの算出の際には各血中濃度より投与前の血中EPA濃度を減じた補正を行っている。

【0093】

【表12】

表12

	Cmax (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg/mL·hr)	AUC ₀₋₇₂ (μg/mL·hr)
実施例1	61.4	472.0	1565.5
EPA-E原液(対照群)	7.4	46.5	284.5

【0094】

実施例1の乳化組成物を投与した動物は、対照群と比較して、全ての血中濃度パラメーターの上昇を認め、特にCmaxおよびAUC₀₋₁₂は約9ないし10倍となった。すなわち、実施例1の乳化組成物を投与した場合、吸収量が増加するのみならず、経口投与後速やかにEPAが吸収されることが確認された。従って、本発明の乳化組成物は、食前や就寝前などの空腹時に服用した場合でも血中EPA濃度が速やかに、かつより上昇し、その薬理作用を速やかに、かつより効果的に発揮することが期待される。

【0095】

(実験例5)

絶食後糖負荷モデルラットにおける有効性

雄性Sprague Dawleyラット(10週齢、日本チャールス・リバー)を体重および血清TG値に差がないように各群10例ずつ4群に分ける。対照群にはカプセルに充填したオリーブ油を、EPA-E投与群にはカプセルに充填したEPA-E原液を、実施例群には実施例1の乳化組成物を、および比較群には比較例2の乳化組成物を経口投与する。なお、各被験動物は投与の24時間以上前より絶食とし、各動物にはそれぞれオリーブ油またはEPA-Eとして100mg/kgの量の組成物を投与する。投与30分後に、生理食塩水に溶解したグルコース溶液を2g/kgの割合で経口負荷する。経時的に尾静脈より採血し、血漿中TG濃度および遊離脂肪酸濃度を市販の測定キットを用いて測定する。各指標について、糖負荷前値からの変化量を算出する。

対照群において、血漿中TG濃度は糖負荷後上昇し、EPA-E投与群ではこの上昇の抑制効果を示さない。実施例群および比較群では糖負荷後の血漿中TG濃度、並びに、遊離脂肪酸濃度の上昇を抑制し、抑制効果は実施例群の方が比較群に比べ優れている。

従って、本発明の乳剤組成物は、食前投与にて食後高TG血症および食後高遊離脂肪酸血症の改善または治療に有用である。

【0096】

(製剤例1)乳剤

実施例1ないし4で得た乳化組成物を各々30mL、60mLあるいは90mLずつガラスボトルに分注し、1ボトルあたりEPA-Eとして300mg、600mgあるいは900mgを含有する乳剤を得る。

【0097】

(製剤例2)乳剤

実施例1ないし5において、EPA-Eの代わりに3PUFA類(Lovaza(登録商標)(K85EE):3PUFA類約90%、EPA-E+DHA-E約84%含有、EPA-E:DHA-E=約1.2:1)を用いた他は同様にして乳化組成物を得る。この乳化組成物を100mLずつガラスボトルに分注し、1ボトルあたりEPA-E+

10

20

30

40

50

D H A - E として約 8 4 0 m g を含有する乳剤を得る。

【 0 0 9 8 】

(製 剤 例 3) 配 合 乳 剤

実施例 5 で得た乳化組成物を 1 0 0 m L ずつガラスボトルに分注し、1 ボトルあたり E P A - E として 1 0 0 m g 、トコフェロールニコチン酸エステルとして 3 3 0 m g を含有する乳剤を得た。

【 0 0 9 9 】

(製 剤 例 4) 配 合 乳 剤

実施例 1 の調製液 A にさらにウルソデオキシコール酸 1 . 6 g を添加し、実施例 1 記載の方法と同様にして乳化組成物を得る。この乳化組成物を 6 0 m L ずつアンプルに分注し、1 アンプルあたり E P A - E として 6 0 0 m g 、ウルソデオキシコール酸として 6 0 m g を含有する乳剤を得る。

10

【 産 業 上 の 利 用 可 能 性 】

【 0 1 0 0 】

本発明の乳化組成物は、3 P U F A 類から選ばれる少なくとも 1 つに、レシチンおよびポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のいずれか一方を添加して乳化することにより乳化分散性、乳化安定性あるいは吸収性、特に空腹時における経口吸収性・吸収速度のいずれかに優れる乳化組成物、その製法およびその使用方法を提供することができる。

既存の乳化組成物に比べて空腹時経口投与においても速やかに吸収され、3 P U F A 類が有する予防あるいは治療効果を示すことが期待される。具体的には、1 日 3 回食直後投与の用法の制約なく 1 日 1 ないし 2 回随時投与で有効性を示すことによる患者利便性の向上および服薬コンプライアンスをより高めることで更に有効性を高めることができること、食直後投与以外の投与用法の他剤との組合せや配合剤化が可能となること、食前経口投与による食後の血清 T G 増加抑制作用を示すこと、あるいは就寝前投与によりリパーゼ阻害剤服用時の必須脂肪酸欠乏を予防すること、等の臨床における効果を示すことができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

F ターム(参考) 4C076 AA17 BB01 CC29 DD38A DD44 DD63 DD68 EE23 EE30 FF68
GG46
4C206 AA01 AA02 DA05 MA01 MA02 MA05 MA42 NA03 NA11 ZA36
ZC02 ZC33