



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102724972 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 10

(21) 申请号 201080058625. 3

代理人 刘国军

(22) 申请日 2010. 10. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/254, 291 2009. 10. 23 US

61/254, 296 2009. 10. 23 US

61/254, 293 2009. 10. 23 US

A61K 9/48 (2006. 01)

A23L 1/30 (2006. 01)

A61K 31/557 (2006. 01)

A61K 9/107 (2006. 01)

A61K 9/40 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/002854 2010. 10. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02011/048493 EN 2011. 04. 28

(71) 申请人 普罗诺瓦生物医药挪威公司

地址 挪威利萨克

(72) 发明人 J. E. J. 克莱维尼斯 G. 伯奇

S. O. 休斯特维德特 P. H. 奥利森

A. 米勒兹

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书 6 页 说明书 52 页 附图 20 页

(54) 发明名称

脂肪酸油混合物的包衣胶囊和包衣片剂

(57) 摘要

本发明涉及以包衣胶囊或包衣片剂的形式、适于口服给药的包括脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸的组合物,及其使用方法。本发明还涉及以包衣胶囊或包衣片剂形式的包括脂肪酸油混合物、至少一种表面活性剂和任选地至少一种游离脂肪酸的预浓缩物,及其使用方法。所述预浓缩物能够在水溶液中形成自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS)。

1. 以明胶胶囊或片剂形式的药物组合物,其包含:
脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸(EPA) 和二十二碳六烯酸(DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;和至少一种游离脂肪酸;
其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。
2. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种包衣选自肠溶衣、底层、顶层,及其组合。
3. 权利要求 2 的组合物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣。
4. 权利要求 2 的组合物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣和在所述肠溶衣之上的至少一种顶层。
5. 权利要求 2 的组合物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣和在所述明胶胶囊壁与所述肠溶衣之间的至少一种底层。
6. 权利要求 5 的组合物,其中所述至少一种底层包含密封剂。
7. 权利要求 5 的组合物,其中所述明胶胶囊在所述肠溶衣之上还包括至少一种顶层。
8. 权利要求 2 的组合物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣。
9. 权利要求 2 的组合物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣和在所述肠溶衣之上的至少一种顶层。
10. 权利要求 2 的组合物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣和在所述片剂表面和所述肠溶衣之间的至少一种底层。
11. 权利要求 10 的组合物,其中至少一种底层包含密封剂。
12. 权利要求 10 的组合物,其中所述片剂在所述肠溶衣之上还包括至少一种顶层。
13. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种包衣包含至少一种选自明胶、成膜剂、聚合物,以及共聚物的材料。
14. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种包衣包含至少一种以下的材料:明胶、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸乙酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,及其混合物。
15. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种包衣为 pH- 依赖型或 pH- 非依赖型。
16. 权利要求 1 的组合物,其中所述至少一种包衣包含至少一种增塑剂。
17. 权利要求 16 的组合物,其中所述至少一种增塑剂选自柠檬酸三乙酯、三醋汀、聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸酯、山梨糖醇、甘油,及其混合物。
18. 权利要求 1 的组合物,其中所述明胶胶囊为硬胶囊或软胶囊。
19. 权利要求 1 的组合物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.400g 至约 1.300g。
20. 权利要求 1 的组合物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.600g 至约 1.200g。
21. 权利要求 1 的组合物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.800g 至约 1.000g。
22. 权利要求 1 的组合物,其中所述明胶胶囊或片剂在胃中释放低于 30% 的总 EPA 和

DHA。

23. 以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂或营养补充剂组合物,其包含:

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;和

至少一种游离脂肪酸;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

24. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;

至少一种游离脂肪酸;和

至少一种表面活性剂;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

25. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量% 至约 55 重量% 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;

相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量% 至约 15 重量% 的至少一种游离脂肪酸,其包括以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离脂肪酸形式;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量% 至约 40 重量% 的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

26. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量% 至约 55 重量% 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;

相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量% 至约 15 重量% 的至少一种游离脂肪酸,其选自油酸;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量% 至约 40 重量% 的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

27. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 65 重量% 至约 75 重量% 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;

相对于所述预浓缩物的重量为约 15 重量% 至约 20 重量% 的至少一种游离脂肪酸,其选自油酸;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量% 至约 15 重量% 的至少一种表面活性剂,其

选自聚山梨酯 20；

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

28. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量%至约 55 重量%的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80%至约 88%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;

相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量%至约 15 重量%的至少一种游离脂肪酸,其包括以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80%至约 88%的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离脂肪酸形式;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 40 重量%至约 50 重量%的至少两种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20 和卵磷脂;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

29. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式;和

至少一种表面活性剂;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

30. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 60 重量%至约 70 重量%的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80%至约 88%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量%至约 40 重量%的至少两种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20 和卵磷脂;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

31. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;和

至少一种表面活性剂;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

32. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:

相对于所述预浓缩物的重量为约 75 重量%至约 85 重量%的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80%至约 88%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;和

相对于所述预浓缩物的重量为约 15 重量%至约 25 重量%的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 80;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

33. 以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂或营养补充剂预浓缩物,其包含:

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25%至约 75%的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;

至少一种游离脂肪酸 ;和

至少一种表面活性剂 ;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

34. 以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物,其包含 :

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式 ;和

至少一种表面活性剂 ;

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

35. 以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物,其包含 :

脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式 ;和

至少一种表面活性剂 ;和

其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣。

36. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种包衣选自肠溶衣、底层、顶层,及其组合。

37. 权利要求 36 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣。

38. 权利要求 36 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣和在所述肠溶衣之上的至少一种顶层。

39. 权利要求 37 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊包括至少一种肠溶衣和在所述明胶胶囊壁与所述肠溶衣之间的至少一种底层。

40. 权利要求 39 的预浓缩物,其中所述至少一种底层包含密封剂。

41. 权利要求 39 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊在所述肠溶衣之上还包括至少一种顶层。

42. 权利要求 36 的预浓缩物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣。

43. 权利要求 36 的预浓缩物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣和在所述肠溶衣之上的至少一种顶层。

44. 权利要求 36 的预浓缩物,其中所述片剂包括至少一种肠溶衣和在所述片剂表面和所述肠溶衣之间的至少一种底层。

45. 权利要求 43 的预浓缩物,其中所述至少一种底层包含密封剂。

46. 权利要求 43 的预浓缩物,其中所述片剂在所述肠溶衣之上还包括至少一种顶层。

47. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种包衣包含至少一种选自明胶、成膜剂、聚合物和共聚物的材料。

48. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种包衣包含至少一种以下的材料 :明胶、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸乙酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯,及其混合物。

49. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种包衣为 pH- 依赖型或

pH-非依赖型。

50. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种包衣包含至少一种增塑剂。

51. 权利要求 50 的预浓缩物,其中所述至少一种增塑剂选自柠檬酸三乙酯、三醋汀、聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸酯、山梨糖醇、甘油,及其混合物。

52. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述明胶胶囊为硬胶囊或软胶囊。

53. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.400g 至约 1.300g。

54. 权利要求 53 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.600g 至约 1.200g。

55. 权利要求 54 的预浓缩物,其中所述明胶胶囊填充含量的范围为约 0.800g 至约 1.000g。

56. 权利要求 24-35 中任一项的预浓缩物,其中所述明胶胶囊或片剂在胃中释放低于 30% 的总 EPA 和 DHA。

57. 权利要求 24、29、31 和 33-35 中任一项的预浓缩物,其中所述至少一种表面活性剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80,及其混合物。

58. 自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS),其包含权利要求 24-32 中任一项的药物预浓缩物,其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂。

59. 一种治疗有此需要的受试者中治疗至少一种健康问题的方法,其包括向该受试者给药权利要求 24-32 中任一项的药物预浓缩物,其中所述至少一种健康问题选自异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

60. 以明胶胶囊或片剂形式的药物组合物,其包含脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣,所述药物组合物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

61. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣,所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

62. 自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS),其包含以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,所述药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸

(DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式, 其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣, 且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂, 所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

63. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式, 其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣, 所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

64. 自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS), 其包含药物预浓缩物, 所述药物预浓缩物包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式, 其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣, 且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂, 所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

65. 以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式, 其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣, 所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

66. 自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS), 其包含药物预浓缩物, 所述药物预浓缩物包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式, 其中所述明胶胶囊或所述片剂包括至少一种包衣, 且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂, 所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

67. 权利要求 61、63 和 65 中任一项的预浓缩物, 其中所述至少一种表面活性剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80, 及其混合物。

脂肪酸油混合物的包衣胶囊和包衣片剂

[0001] 本发明要求 2009 年 10 月 23 日提交的美国临时申请 61/254, 291、2009 年 10 月 23 日提交的美国临时申请 61/254, 293, 以及 2009 年 10 月 23 日提交的美国临时申请 61/254, 296 的优先权, 以上全部在此整体引入并作为参考。

[0002] 本发明公开总的涉及包括脂肪酸油混合物, 以包衣胶囊或包衣片剂形式, 适于口服给药的组合物和预浓缩物, 及其使用方法。本发明公开的所述胶囊和片剂可给予受试者用于治疗性治疗和 / 或调节至少一种健康问题, 包括例如, 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育 (neuronal development)、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、混合型血脂异常、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期 (post myocardial infarction, MI)。

[0003] 对于人类, 胆固醇和甘油三酯是血流中脂蛋白复合物的组成部分, 并且可通过超速离心分为高密度脂蛋白 (HDL)、中密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 部分。胆固醇和甘油三酯在肝脏中合成, 引入 VLDL 中, 并释放进入血浆中。高水平的总胆固醇 (total-C)、LDL-C 和载脂蛋白 B (用于 LDL-C 和 VLDL-C 的膜复合物) 引起人类动脉粥样硬化以及 HDL-C 及其运输复合物水平下降; 载脂蛋白 A 也与动脉粥样硬化的发展有关。此外, 人类心血管的发病率和死亡率与总胆固醇和 LDL-C 水平直接相关, 并且与 HDL-C 水平负相关。另外, 研究表明非 HDL 胆固醇是高甘油三酯血症、脉管疾病、动脉粥样硬化症以及相关病症的指征。实际上, 全美胆固醇教育计划的成人治疗专门小组 III (NCEP ATP III) 将非-HDL 胆固醇的减少指定为一种治疗目的。

[0004] ω -3 脂肪酸可调节血浆脂质水平、心血管和免疫功能、胰岛素作用、神经元发育和视觉功能。海产品油, 通常也指鱼油, 是 ω -3 脂肪酸 (包括二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)) 的来源之一, 已发现可调节脂类代谢。植物油和微生物油也是 ω -3 脂肪酸的来源。 ω -3 脂肪酸对心血管疾病 (例如高血压和高甘油三酯血症) 的风险因素和对凝血因子 VII 磷脂复合物活性可产生有益的效果。 ω -3 脂肪酸还可以降低血清甘油三酯, 增加血清 HDL 胆固醇, 降低收缩期和舒张期血压和 / 或脉搏率, 并且可降低凝血因子 VII-磷脂复合物的活性。另外, ω -3 脂肪酸通常可很好地耐受, 而不引起严重的副作用。

[0005] 已研发了若干种 ω -3 脂肪酸制剂。例如, ω -3 脂肪酸油混合物的一种形式是从鱼油得到的长链、多不饱和的一级 (primary) ω -3 脂肪酸浓缩物, 其含有 DHA 和 EPA, 例如以商标 **Omacor®** / Lovaza™ / **Zodin®** / **Seacor®** 销售的商品。参见, 例如, 美国专利 5, 502, 077、5, 656, 667、5, 698, 594 和 7, 732, 488。特别地, 每 1000mg 的 Lovaza™ 胶囊含有至少 90% 的 ω -3 脂肪酸乙酯 (84% 的 EPA/DHA)、约 465mg EPA 乙酯和约 375mg DHA 乙酯。

[0006] 然而, 证据表明至少达到 C₂₄ 的长链脂肪酸和醇才能够可逆地互变。酶系统存在于肝脏、成纤维细胞与脑中, 在这些部位脂肪醇转化为脂肪酸。在一些组织中, 脂肪酸可被再还原为醇。脂肪酸分子的羧酸官能团靶向结合, 但这一可电离的基团会妨碍分子穿过细胞膜 (例如肠壁细胞膜)。因此, 羧酸官能团常常以酯而保护起来。酯的极性小于羧酸, 并且更容易穿过亲脂的细胞膜。一旦进入血流, 酯可在血液中再被酯酶水解为游离的羧酸。尽管血浆酶可能不会将酯足够快地水解, 然而酯转化为游离羧酸的过程主要发生于肝脏。多

不饱和脂肪酸的乙酯也可在体内水解为游离羧酸。

[0007] 因此,本领域仍然需要改善释放和增强 ω -3 脂肪酸在体内的增溶作用、消化、生物利用度和 / 或吸收,并且保持其通过细胞膜能力的组合物和 / 或方法。

[0008] 应当理解,无论是此前的概述还是此后的详述,都只是示例性和解释性的,且对本发明并非限制性的。

[0009] 本发明公开涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物组合物,其含有:脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 的形式选自乙酯和甘油三酯;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0010] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂或营养补充剂组合物,其包含:脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0011] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0012] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量 % 至约 55 重量 % 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量 % 至约 15 重量 % 的至少一种游离脂肪酸,其包括以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离脂肪酸形式;和相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量 % 至约 40 重量 % 的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0013] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量 % 至约 55 重量 % 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量 % 至约 15 重量 % 的至少一种游离脂肪酸,其选自油酸;和相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量 % 至约 40 重量 % 的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0014] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:相对于所述预浓缩物的重量为约 65 重量 % 至约 75 重量 % 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;相对于所述预浓缩物的重量为约 15 重量 % 至约 20 重量 % 的至少一种游离脂肪酸,其选自油酸;和相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量 % 至约 15 重量 % 的至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0015] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:相对于所述预浓缩物的重量为约 45 重量 % 至约 55 重量 % 的脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油

混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式; 相对于所述预浓缩物的重量为约 10 重量 % 至约 15 重量 % 的至少一种游离脂肪酸, 其包括以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA, 其中所述 EPA 和 DHA 为游离脂肪酸形式; 和相对于所述预浓缩物的重量为约 40 重量 % 至约 50 重量 % 的至少两种表面活性剂, 其选自聚山梨酯 20 和卵磷脂; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0016] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0017] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含: 相对于所述预浓缩物的重量为约 60 重量 % 至约 70 重量 % 的脂肪酸油混合物, 其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式; 和相对于所述预浓缩物的重量为约 30 重量 % 至约 40 重量 % 的至少两种表面活性剂, 其选自聚山梨酯 20 和卵磷脂; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0018] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0019] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物, 其包含: 相对于所述预浓缩物的重量为约 75 重量 % 至约 85 重量 % 的脂肪酸油混合物, 其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式; 和相对于所述预浓缩物的重量为约 15 重量 % 至约 25 重量 % 的至少一种表面活性剂, 其选自聚山梨酯 80; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0020] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂或营养补充剂预浓缩物, 其包含: 脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0021] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物, 其包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式; 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0022] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物, 其包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式; 且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0023] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物组合物,其包含脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,所述药物组合物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0024] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0025] 本发明公开还涉及自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS),其包含以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,所述药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂,所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0026] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0027] 本发明公开还涉及自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS),其包含药物预浓缩物,所述药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂,所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0028] 本发明公开还涉及以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣,所述药物预浓缩物用于治疗至少一种选自以下的健康问题:异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭,以及心肌梗塞后期。

[0029] 本发明公开还涉及自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS), 其包含药物预浓缩物, 所述药物预浓缩物包含: 脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂, 所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式, 其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣, 且其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂, 所述递送系统用于治疗至少一种选自以下的健康问题: 异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭, 以及心肌梗塞后期。

附图说明

[0030] 图 1 显示预浓缩物 A-L 的粘度。

[0031] 图 2 显示预浓缩物 A-F、I 和 J 在胃介质和肠介质中的平均粒度分布。

[0032] 图 3 显示在胃介质中对预浓缩物 A 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0033] 图 4 显示在胃介质中对预浓缩物 B 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0034] 图 5 显示在胃介质中对预浓缩物 C 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0035] 图 6 显示在胃介质中对预浓缩物 D 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0036] 图 7 显示在胃介质中对预浓缩物 E 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0037] 图 8 显示在胃介质中对预浓缩物 F 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0038] 图 9 显示在胃介质中对预浓缩物 I 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0039] 图 10 显示在胃介质中对预浓缩物 J 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0040] 图 11 显示在肠介质中对预浓缩物 A 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0041] 图 12 显示在肠介质中对预浓缩物 B 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0042] 图 13 显示在肠介质中对预浓缩物 C 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0043] 图 14 显示在肠介质中对预浓缩物 D 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0044] 图 15 显示在肠介质中对预浓缩物 E 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0045] 图 16 显示在肠介质中对预浓缩物 F 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪

的读数。

[0046] 图 17 显示在肠介质中对预浓缩物 I 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0047] 图 18 显示在肠介质中对预浓缩物 J 四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。

[0048] 图 19 表示在 Omacor® 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0049] 图 20 表示对于 Omacor® 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0050] 图 21 表示对于 Omacor® 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0051] 图 22 表示在预浓缩物 A 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0052] 图 23 表示对于预浓缩物 A 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0053] 图 24 表示对于预浓缩物 A 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0054] 图 25 表示在预浓缩物 B 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0055] 图 26 表示对于预浓缩物 B 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0056] 图 27 表示对于预浓缩物 B 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0057] 图 28 表示在预浓缩物 C 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0058] 图 29 表示对于预浓缩物 C 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0059] 图 30 表示对于预浓缩物 C 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0060] 图 31 表示在预浓缩物 D 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0061] 图 32 表示对于预浓缩物 D 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0062] 图 33 表示对于预浓缩物 D 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0063] 图 34 表示在预浓缩物 E 的脂解过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。

[0064] 图 35 表示对于预浓缩物 E 在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。

[0065] 图 36 表示对于预浓缩物 E 在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。

[0066] 图 37 显示实施例 14 中 EPA 的总脂质浓度的血浆浓度 - 时间曲线。

[0067] 图 38 显示给药如实施例 22 所述的包衣片剂和未包衣片剂后随时间的 EPA 血清浓度。

[0068] 图 39 显示给药如实施例 22 所述的包衣片剂和未包衣片剂后随时间的 DHA 血清浓

度。

具体实施方式

[0069] 下文将更详细地公开本发明的特定方面。此处阐明本申请中使用的术语和定义，这些术语和定义用于表示在本发明之内的含义。在这里和上文中参考的专利和科学文献在此引入并作为参考。术语和定义若与引入参考中的术语和 / 或定义相冲突，以本文为准。

[0070] 单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数形式，除非上下文另有指出。

[0071] 术语“约”和“约”表示与提到的数字或数值近似相同。这里所用的术语“约”和“约”通常应理解为落在特定数量、频率或数值的 $\pm 10\%$ 范围内。

[0072] 本文中使用的术语“用药”或“给药”是指 (1) 医药卫生从业者或其授权的代理或遵照其指导，对根据本发明的组合物进行提供、给予、配制和 / 或开处方，以及 (2) 患者或受试人本人摄入、摄食或使用根据本发明的组合物。

[0073] 本发明公开提供包括脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸的药物组合物和补充剂组合物，其配制为胶囊，例如，明胶胶囊和片剂，其可能被包衣。

[0074] 本发明还公开包括脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂的预浓缩物。在一些实施方式中，所述预浓缩物包含脂肪酸油混合物、至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂。本发明的预浓缩物与水性介质混合时可产生平均粒径低或极低的分散体。该分散体可描述为纳米乳、微乳或乳剂。例如，在药物递送时，所述预浓缩物被认为可以与胃液或其它生理溶液产生分散体，生成自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS)。

[0075] 脂肪酸油混合物

[0076] 本发明的组合物含有至少一种脂肪酸油混合物。所述脂肪酸油混合物包含二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)。这里所用的术语“脂肪酸油混合物”包括脂肪酸，例如不饱和的 (如单不饱和的、多不饱和的) 或饱和的脂肪酸，以及药学上可接受的酯、游离酸、单 -、二 - 或三 - 甘油酯、衍生物、缀合物、前体、盐，以及它们的混合物。在一些实施方式中，所述脂肪酸油混合物包含选自乙酯和甘油三酯形式的脂肪酸 (如 ω -3 脂肪酸)。在其它实施方式中，所述脂肪酸油混合物的脂肪酸为游离酸形式。

[0077] 术语“ ω -3 脂肪酸”包括天然的和合成的 ω -3 脂肪酸，以及药学上可接受的酯、游离酸、三 - 甘油酯、衍生物、缀合物 (参见例如 Zaloga 等人，美国专利申请 2004/0254357；以及 Horrobin 等人，美国专利 6,245,811，各自在此引入并作为参考)、前体、盐，以及它们的混合物。 ω -3 脂肪酸油的实例包括但不限于： ω -3 多不饱和长链脂肪酸，例如二十碳五烯酸 (EPA)、二十二碳六烯酸 (DHA)、 α -亚麻酸 (ALA)、二十一碳五烯酸 (HPA)、二十二碳五烯酸 (DPA)、二十碳四烯酸 (ETA)、二十碳三烯酸 (ETE) 和十八碳四烯酸 (stearidonic acid, STA)； ω -3 脂肪酸与甘油的酯，例如单 -、二 - 或三 - 甘油酯；以及 ω -3 脂肪酸与伯醇、仲醇和 / 或叔醇的酯，例如脂肪酸甲酯和脂肪酸乙酯。根据本发明的 ω -3 脂肪酸、酯、甘油三酯、衍生物、缀合物、前体、盐和 / 或它们的混合物，可以以纯形式和 / 或油的成分的形式使用，所述油例如海产品油 (海产品油) (例如鱼油和纯化的鱼油浓缩物)、藻类油 (algae oil)、微生物油 (algae oil) 和植物油 (plant-based oil)。

[0078] 在本发明的一些实施方式中，所述脂肪酸油混合物含有 EPA 和 DHA。又例如，在一

些实施方式中,所述脂肪酸油混合物含有选自乙酯和甘油三酯形式的 EPA 和 DHA。在其它实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含游离酸形式的 EPA 和 DHA。

[0079] 本发明的脂肪酸油混合物还可含有至少一种 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸。所述的脂肪酸实例,包括但不限于: EPA 和 DHA 以外的 ω -3 脂肪酸和 ω -6 脂肪酸。例如,在本发明的一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物含有至少一种 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸,其选自 α -亚麻酸 (ALA)、二十一碳五烯酸 (HPA)、二十二碳五烯酸 (DPA)、二十碳四烯酸 (ETA)、二十碳三烯酸 (ETE) 和十八碳四烯酸 (STA)。在一些实施方式中,所述的至少一种 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸选自亚油酸, γ -亚麻酸 (GLA),花生四烯酸 (AA),二十二碳五烯酸 (即 osbond 酸),以及它们的混合物。在一些实施方式中,所述至少一种 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸为选自乙酯和甘油三酯的形式。在其它实施方式中,所述至少一种 EPA 和 DHA 之外的脂肪酸为游离酸形式。

[0080] 本发明涉及的其它脂肪酸或其混合物(脂肪酸油混合物)的实例,包括但不限于欧洲药典 ω -3 乙酯 90 和纯化的海产品油、例如欧洲药典 ω -3 酸甘油三酯、欧洲药典 ω -3 酸乙酯 60、欧洲药典 ω -3 酸专题中的富含鱼油 (Fish Oil Rich) 和/或例如美国药典鱼油专题中规定的脂肪酸。

[0081] 适于本发明的脂肪酸油混合物(含有不同的脂肪酸)的市售商品实例包括但不限于: Incromega™ ω -3 海产品油浓缩物,例如 Incromega™ TG7010SR、Incromega™ E7010SR、Incromega™ TG6015、Incromega™ EPA500TG SR、Incromega™ E400200SR、Incromega™ E4010、Incromega™ DHA700TG SR、Incromega™ DHA700E SR、Incromega™ DHA500TG SR、Incromega™ TG3322SR、Incromega™ E3322SR、Incromega™ TG3322、Incromega™ E3322、Incromega™ Trio TG/EE (Croda International PLC, Yorkshire, England); EPAX2050TG、EPAX5500EE、EPAX5500TG、EPAX5000EE、EPAX5000TG、EPAX6000EE、EPAX6000TG、EPAX6000FA、EPAX6500EE、EPAX6500TG、EPAX4510TG、EPAX 1050TG、EPAX6015TG/EE、EPAX4020TG 和 EPAX4020EE (EPAX 是挪威公司 Austevoll Seafood ASA 的全资子公司); **Omacor®** / Lovaza™ / **Zodin®** / **Seacor®** 完成的药物产品, K85EE 以及 AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS); **MEG-3®** EPA/DHA 鱼油浓缩物 (Ocean Nutrition Canada); DHA FNO “功能性营养油 (Functional Nutritional Oil)” 和 DHA CL “清液 (Clear Liquid)” (Lonza); Superba™ 磷虾油 (Aker); Martek 生产的含 DHA 的 ω -3 产品; Neptune 磷虾油 (Neptune); **Møllers** 生产的鱼肝油产品和抗反流 (anti-reflux) 鱼油浓缩物 (TG); Lysi ω -3 鱼油; Seven Seas **Triomega®** 鱼肝油混合物 (Seven Seas); Fri Flyt ω -3 (**Vesterålens**); 以及 Epadel (Mochida)。这些市售的具体实例提供了多种 ω -3 脂肪酸、组合以及酯基转移工艺或制备方法导致的其它成分,其中所述工艺或制备方法是为了从多种来源(例如海产品、藻类、微生物和植物来源)得到 ω -3 脂肪酸。

[0082] 根据本发明的脂肪酸油混合物可来自动物油和/或非动物油。在本发明的一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物来自至少一种选自海产品油、藻类油、植物油和微生物油的油。海产品油包括,例如,鱼油、磷虾油以及来自鱼的脂类组分。植物油包括,例如,亚麻籽油、低芥酸菜子油 (canola oil)、芥子油和大豆油。微生物油包括,例如, Martek 的产品。在本发明的至少一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物来自海产品油,例如鱼油。在至少一个实施方式中,所述海产品油为纯化的鱼油。

[0083] 在本发明的一些实施方式中,脂肪酸油混合物中的脂肪酸(例如 ω -3脂肪酸)被酯化,例如形成烷基酯。所述烷基酯可包括但不限于乙酯、甲酯、丙酯和丁酯,及其混合物。在其它实施方式中,所述脂肪酸选自甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯。

[0084] 在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物是通过将脂肪鱼物种的体油(例如来自鲱鱼(anchovy)或鲔鱼(tuna)的油)进行酯交换,以及随后物理化学纯化工艺(包括尿素分离然后分子蒸馏)而得到的。在一些实施方式中,所述粗制油混合物也可以进行汽提工艺,以在酯交换之前减少环境污染物和/或胆固醇的量。

[0085] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物是通过使用超临界 CO_2 提取或色谱技术而获得,例如从鱼油浓缩物中浓缩一级EPA和DHA。本发明公开包括的以甘油三酯形式的脂肪酸的商品化实施方式包括但不限于K85TG(Pronova BioPharma Norge AS)。本发明公开包括的以乙酯形式的脂肪酸的商品化实施方式包括但不限于K85EE(Pronova BioPharma Norge AS)。

[0086] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物通过水解乙酯形式的脂肪酸油混合物获得。本发明公开包括的以游离酸形式的脂肪酸的商品化实施方式包括但不限于K85FA(Pronova BioPharma Norge AS)。

[0087] 在本发明的一些实施方式中,脂肪酸油混合物的至少一种 ω -3脂肪酸具有顺式构型。实例包括但不限于:(全-Z)-9,12,15-十八碳三烯酸(ALA)、(全-Z)-6,9,12,15-十八碳四烯酸(STA)、(全-Z)-11,14,17-二十碳三烯酸(ETE)、(全-Z)-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸(EPA)、(全-Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸(DHA)、(全-Z)-8,11,14,17-二十碳四烯酸(ETA)、(全-Z)-7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸(DPA)、(全-Z)-6,9,12,15,19-二十一碳五烯酸(HPA);(全-Z)-5,8,11,14-二十碳四烯酸、(全-Z)-4,7,10,13,16-二十二碳五烯酸(osbond酸)、(全-Z)-9,12-十八碳二烯酸(亚油酸)、(全-Z)-5,8,11,14-二十碳四烯酸(AA)、(全-Z)-6,9,12-十八碳三烯酸(GLA);(Z)-9-十八碳烯酸(油酸)、13(Z)-二十二碳烯酸(芥酸)、(R-(Z))-12-羟基-9-十八碳烯酸(蓖麻油酸)。

[0088] 在本发明的一些实施方式中,脂肪酸油混合物的EPA:DHA重量比范围为约1:10至约10:1,约1:8至约8:1,约1:6至约6:1,约1:5至约5:1,约1:4至约4:1,约1:3至约3:1,或约1:2至约2:1。在至少一个实施方式中,脂肪酸油混合物的EPA:DHA重量比范围为约1:2至约2:1。在至少一个实施方式中,脂肪酸油混合物的EPA:DHA重量比范围为约1:1至约2:1。在至少一个实施方式中,脂肪酸油混合物的EPA:DHA重量比范围为约1.2至约1.3。

[0089] 在本发明公开的一些实施方式中,所述组合物和/或预浓缩物包含一种或多种以游离酸形式的脂肪酸或其混合物。不受理论限制,相信以游离酸形式的脂肪酸可以增强或改善体内的脂解作用。例如,加入至少一种以游离酸形式的脂肪酸可增强或改善脂肪酸酯和/或甘油三酯互变为游离脂肪酸形式,以高效摄取。游离脂肪酸可例如提供体内脂肪酸的增强或改善的水解、溶解、生物利用、吸收或其任意组合。

[0090] 游离脂肪酸的实例包括但不限于以游离酸形式的多不饱和脂肪酸,例如EPA、DHA、 α -亚麻酸(ALA)、二十一碳五烯酸(HPA)、二十二碳五烯酸(DPA)、二十碳四烯酸(ETA)、二十碳三烯酸(ETE)、十八碳四烯酸(STA)、亚麻酸、 γ -亚麻酸(GLA)、花生四烯酸(AA)、

osbond 酸、油酸、蓖麻油酸、芥酸,及其混合物。

[0091] 在本发明公开的一些实施方式中,所述组合物包含选自乙酯和甘油三酯形式的脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,例如至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计至少 80% 的 ω -3 脂肪酸,例如以所述至少一种游离脂肪酸的重量计至少 90% 的 ω -3 脂肪酸。在一些实施方式中,所述组合物包含选自乙酯和甘油三酯形式的脂肪酸油混合物,和至少一种选自油酸、蓖麻油酸、亚麻酸和芥酸的游离脂肪酸。在一个实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含油酸或亚麻酸。

[0092] 在一些实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计至少 75% 的 EPA 和 DHA。例如,在一些实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计至少 80 重量%、至少 85 重量%、至少 90 重量%或至少 95 重量%的 EPA 和 DHA。在一些实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 的 EPA 和 DHA,例如约 85%、约 90%、约 95%,或之间任意数值。所述至少一种游离脂肪酸可以以纯化形式使用和/或作为油的一个成分,例如,以海产品油(例如,鱼油和纯化的鱼油浓缩物)、微生物油和植物油。

[0093] 在一些实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 75% 至约 95% 的 EPA 和 DHA,例如约 75% 至约 90%、约 75% 至约 85%、约 75% 至约 80%、约 80% 至约 95%、约 80% 至约 90%、约 80% 至约 85%、约 85% 至约 95%、约 85% 至约 90%,还例如,约 90% 至约 95 重量%,或之间任意数值的 EPA 和 DHA。在至少一个实施方式中,所述至少一种游离脂肪酸包含以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 至约 85% 的 EPA 和 DHA,例如以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80 重量%至约 88 重量%(例如约 84%) 的 EPA 和 DHA。

[0094] 药物

[0095] 在本发明的一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物作为活性药物成分(API)。在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物以药学上可接受的量存在。这里所用的术语“药学上有有效的量”是指足以治疗(例如减少和/或减轻症状、病症等)有此需要的受试者至少一种健康问题的量。在至少一些本发明的实施方式中,所述脂肪酸油混合物不含其它的活性成分。

[0096] 当组合物为药物组合物时,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的 EPA 和 DHA。例如,在一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 80% 的 EPA 和 DHA,例如以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 85%、至少 90% 或至少 95%。在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 的 EPA 和 DHA,例如包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 85%、约 90%、约 95%,或之间任意数值。

[0097] 例如,在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 75% 至约 95% 的 EPA 和 DHA,例如以所述脂肪酸油混合物的重量计约 75% 至约 90%、约 75% 至约 88%、约 75% 至约 85%、约 75% 至约 80%、约 80% 至约 95%、约 80% 至约 90%、约 80% 至约 85%、约 85% 至约 95%、约 85% 至约 90%、且又例如约 90% 至约 95% 的 EPA 和 DHA,或之间任意数值。在至少一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 85% 的 EPA 和 DHA,例如以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88%,例如约 84%。

[0098] 在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 95% 的 EPA 或 DHA,或者 EPA 和 DHA。

[0099] 在一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物可含有其它 ω -3 脂肪酸。例如,本发明包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 90% 的 ω -3 脂肪酸。

[0100] 在一个实施方式中,例如,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 75% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 90% 的 ω -3 脂肪酸。

[0101] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 75% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 90% 的 ω -3 脂肪酸,且其中所述脂肪酸油混合物含有 α -亚麻酸 (ALA)。

[0102] 在一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,并且还含有二十二碳五烯酸 (DPA)。

[0103] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,并且还包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 1% 至约 4% 的 (全- Z ω -3)-6, 9, 12, 15, 18- 二十一碳五烯酸 (HPA)。

[0104] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA ;和以所述脂肪酸油混合物的重量计 1% 至约 4% 的 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸,其中所述 EPA 和 DHA 以外的脂肪酸具有 C_{20} 、 C_{21} 或 C_{22} 碳原子。

[0105] 在一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物可含有 K85EE 或 AGP 103 (Pronova BioPharma Norge AS)。在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物可含有 K85TG (Pronova BioPharma Norge AS)。在另一个实施方式,所述脂肪酸油混合物可含有 K85FA (BioPharma Norge AS)。

[0106] 在本发明公开的一些实施方式中,所述药物组合物提供增强的生物利用度,例如生物利用度提高超过约 40%,例如,约 80%。

[0107] EPA 和 DHA 产品

[0108] 在至少一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 EPA。在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 80% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 EPA。在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 90% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 EPA。

[0109] 在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 DHA。例如,在一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 80% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 DHA。在另一个实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 90% 的 EPA 和 DHA,这之中至少 95% 是 DHA。

[0110] 补充剂

[0111] 本发明还提供食品补充剂或营养补充剂,其含有脂肪酸油混合物,其中所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计少于 75% 的 EPA 和 DHA。在一些实施方式中,例如,所述脂肪酸油包含以所述脂肪酸油混合物的重量计少于 70% 的 EPA 和 DHA,例如

以所述脂肪酸油混合物的重量计少于 65%、少于 60%、少于 55%、少于 50%、少于 45%、少于 40% 或甚至少于 35%。

[0112] 在一些实施方式中,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的 EPA 和 DHA,例如以所述脂肪酸油混合物的重量计约 30% 至约 75%、约 30% 至约 70%、约 30% 至约 65%、约 30% 至约 55%、约 30% 至约 50%、约 30% 至约 45%、约 30% 至约 40%, 且又例如约 30% 至约 35% 的 EPA 和 DHA。

[0113] 表面活性剂 / 预浓缩物

[0114] 本发明公开提供预浓缩物组合物,其中所述术语“预浓缩物”是指含有至少一种脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂的组合物。在一些实施方式中,例如,所述预浓缩物包含选自乙酯和甘油三酯形式的脂肪酸油混合物,至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂。在其它实施方式中,所述预浓缩物包含以游离酸形式的脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂。在另一个实施方式中,所述预浓缩物包含选自乙酯和甘油三酯形式的脂肪酸油混合物和至少一种表面活性剂。

[0115] 表面活性剂可以,例如,降低液体的表面张力或降低两种液体之间的表面张力。例如,根据本发明,表面活性剂可降低脂肪酸油混合物和水溶液之间的表面张力。

[0116] 从化学上讲,表面活性剂是具有至少一个亲水性部分和至少一个疏水性(即亲脂性)部分的分子。表面活性剂的性质可反映于表面活性剂的亲水亲脂平衡(HLB)值,其中所述 HLB 值是表面活性剂亲水性与亲脂性比较的量度。HLB 值的范围通常在 0 到 20 之间,其中,HLB 值为 0 表示高亲水性,而 HLB 为 20 表示高亲脂性。表面活性剂常常与其它表面活性剂组合使用,其中 HLB 值是叠加的。表面活性剂混合物 HLB 值可按如下计算:

[0117] $HLB_A(\text{表面活性剂 A 的百分数}) + HLB_B(\text{表面活性剂 B 的百分数}) = HLB_{A+B \text{ 混合物}}$

[0118] 表面活性剂通常分为离子型表面活性剂(例如阴离子型或阳离子型表面活性剂),以及非离子型表面活性剂。若表面活性剂包含两种相反电荷的基团,该表面活性剂命名为两性离子表面活性剂。其它类型表面活性剂包括,例如,磷脂。

[0119] 在本发明的至少一个实施方式中,所述组合物含有至少一种表面活性剂,其选自非离子型、阴离子型、阳离子型和两性离子表面活性剂。

[0120] 适于本发明的非离子型表面活性剂的非限制性实例在下面陈述。**Pluronic®**表面活性剂,是由中心的疏水性聚合物(聚氧丙烯(聚(氧化丙烯)))与每侧的亲水性聚合物(聚氧乙烯(聚(氧化乙烯)))构成的非离子型共聚物。市售可得的多种**Pluronic®**产品列于表 1。

[0121] 表 1 :**Pluronic®**表面活性剂的实例

[0122]

	类型	平均分子量(D)	HLB 值
Pluronic® L-31	非离子型	1100	1.0-7.0
Pluronic® L-35	非离子型	1900	18.0-23.0
Pluronic® L-61	非离子型	2000	1.0-7.0
Pluronic® L-81	非离子型	2800	1.0-7.0
Pluronic® L-64	非离子型	2900	12.0-18.0
Pluronic® L-121	非离子型	4400	1.0-7.0
Pluronic® P-123	非离子型	5800	7-9
Pluronic® F-68	非离子型	8400	> 24
Pluronic® F-108	非离子型	14600	> 24

[0123] Brij®是含聚乙醚的非离子型表面活性剂。市售可得的多种Brij®产品列于表 2。

[0124] 表 2 :Brij®表面活性剂的实例

[0125]

	类型	化合物	HLB 值
Brij® 30	非离子型	聚氧乙烯(4)月桂基醚	9.7
Brij® 35	非离子型	聚氧乙烯(23)月桂基醚	16.9
Brij® 52	非离子型	聚氧乙烯(2)鲸蜡基醚	5.3
Brij® 56	非离子型	聚氧乙烯(10)鲸蜡基醚	12.9
Brij® 58	非离子型	聚氧乙烯(20)鲸蜡基醚	15.7
Brij® 72	非离子型	聚氧乙烯(2)硬脂基醚	4.9
Brij® 76	非离子型	聚氧乙烯(10)硬脂基醚	12.4
Brij® 78	非离子型	聚氧乙烯(20)硬脂基醚	15.3
Brij® 92V	非离子型	聚氧乙烯(2)油基醚	4.9
Brij® 93	非离子型	聚氧乙烯(2)油基醚	4
Brij® 96V	非离子型	聚乙二醇油基醚	12.4
Brij® 97	非离子型	聚氧乙烯(10)油基醚	12
Brij® 98	非离子型	聚氧乙烯(20)油基醚	15.3
Brij® 700	非离子型	聚氧乙烯(100)硬脂基醚	18

[0126] Span®是含脱水山梨醇酯的非离子型表面活性剂。Span®可从不同的来源（包括 Aldrich）得到。市售可得的多种Span®产品列于表 3。

[0127] 表 3 :Span®表面活性剂的实例

[0128]

	类型	化合物	HLB 值
Span® 20	非离子型	脱水山梨醇单月桂酸酯	8.6
Span® 40	非离子型	脱水山梨醇单棕榈酸酯	6.7
Span® 60	非离子型	脱水山梨醇单硬脂酸酯	4.7
Span® 65	非离子型	脱水山梨醇三硬脂酸酯	2.1
Span® 80	非离子型	脱水山梨醇单油酸酯	4.3
Span® 85	非离子型	脱水山梨醇三油酸酯	1.8

[0129] Tween®（聚山梨醇酯）是含聚氧乙烯脱水山梨醇酯的非离子型表面活性剂。市售可得的多种Tween®产品列于表 4。

[0130] 表 4 :Tween®表面活性剂的实例

[0131]

	类型	化合物	HLB 值
Tween® 20	非离子型	聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯	16.0
Tween® 40	非离子型	聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯	15.6
Tween® 60	非离子型	聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯	14.9
Tween® 65	非离子型	聚氧乙烯脱水山梨醇三硬脂酸酯	10.5
Tween® 80	非离子型	聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单油酸酯	15.0
Tween® 85	非离子型	聚氧乙烯脱水山梨醇三油酸酯	11.0

[0132] Myrj®是含聚氧乙烯脂肪酸酯的非离子型表面活性剂。市售可得多种Myrj®产品列于表 5。

[0133] 表 5 :Myrj®表面活性剂的实例

	类型	化合物	HLB 值
Myrj® 45	非离子型	聚氧乙烯单硬脂酸酯	11.1
Myrj® 49	非离子型	聚氧乙烯单硬脂酸酯	15.0
Myrj® 52	非离子型	聚氧乙烯单硬脂酸酯	16.9
Myrj® 53	非离子型	聚氧乙烯单硬脂酸酯	17.9

[0135] Cremophor®是非离子型表面活性剂。市售可得多种Cremophor®产品列于表 6。

[0136] 表 6 :Cremophor®表面活性剂的实例

	类型	化合物	HLB 值
Cremophor® REL	非离子型	聚氧乙烯化蓖麻油	2-14
Cremophor® RH40	非离子型	氢化聚氧乙烯化蓖麻油	14-16
Cremophor® RH60	非离子型	氢化聚氧乙烯化蓖麻油	15-17
Cremophor® RO	非离子型	氢化聚氧乙烯化蓖麻油	16.1

[0139] 根据本发明,其它示例性的非离子型表面活性剂包括但不限于:二乙酰甘油单酯(diacetyl monoglyceride)、二甘醇单棕榈酸硬脂酸酯(diethylene glycol monopalmitostearate)、乙二醇单棕榈酸硬脂酸酯(ethylene glycol monopalmitostearate)、山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate)、二硬脂酸甘油酯(glyceryl distearate)、单亚油酸甘油酯(glyceryl monolinoleate)、单油酸甘油酯(glyceryl mono-oleate)、单硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)、聚乙二醇鲸蜡硬脂醚(macrogol cetostearyl)(例如聚乙二醇 1000 鲸蜡基醚和聚氧乙烯 20 鲸蜡硬脂醚)、聚乙二醇 15 羟基硬脂酸酯(macrogol 15hydroxystearate)、聚乙二醇月桂醚(macrogol lauril ether)(例如月桂醇聚醚 4 和聚桂醇 400)、聚乙二醇单甲基醚(macrogol monomethyl ether)、聚乙二醇油基醚(macrogol oleyl ether)(例如聚氧乙烯 10 油基醚)、聚乙二醇硬脂酸酯(macrogol stearate)(例如聚氧乙烯 40 硬脂酸酯)、孟苯醇醚(menfegol)、单和二甘油酯、壬苯醇醚(nonoxinol)(例如壬苯醇醚-9、壬苯醇醚-10 和壬苯醇醚-11)、辛苯昔醇(octoxinol)(例如辛苯昔醇 9 和辛苯昔醇 10)、泊洛沙姆(polyoxamer)(例如 polyoxalene、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407)、聚氧乙烯蓖麻油(polyoxyl castor oil)(例如聚氧乙烯 35 蓖麻油)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(polyoxyl

hydrogenated castor oil) (例如聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油)、丙二醇二乙酸酯、丙二醇月桂酸酯 (例如丙二醇二月桂酸酯和丙二醇单月桂酸酯)。其它实例包括丙二醇单棕榈酸硬脂酸酯 (propylene glycol monopalmitostearate)、皂树皮 (quillaia)、脱水山梨醇酯和蔗糖酯 (sucrose ester)。

[0140] 适于本发明的阴离子型表面活性剂包括,例如,全氟羧酸盐和全氟磺酸盐、烷基硫酸盐 (例如十二烷基硫酸钠和月桂基硫酸铵)、硫酸盐醚 (sulphate ether) (例如月桂基醚硫酸钠)、以及烷基苯磺酸盐。

[0141] 适于本发明的阳离子型表面活性剂包括,例如,季铵化合物如苯扎氯铵、氯化十六烷基吡啶、苄索氯铵和溴化十六烷基三甲铵或其它三甲基烷基铵盐。

[0142] 两性离子表面活性剂包括但不限于例如十二烷基甜菜碱、椰油两性甘氨酸盐 (coco amphoglycinates) 和椰油酰胺丙基甜菜碱 (cocamidopropyl betaines)。

[0143] 在本发明的一些实施方式中,所述表面活性剂可含有磷脂、磷脂衍生物或磷脂类似物。所述表面活性剂可以,例如,选自天然的、合成的和半合成的磷脂、磷脂衍生物或磷脂类似物。示例性的磷脂表面活性剂包括具有饱和的、不饱和的和 / 或多不饱和的脂质的磷脂酰胆碱,例如:二油酰基磷脂酰胆碱、二(十五烷酰基)磷脂酰胆碱、二月桂酰基磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、二棕榈酰基磷脂酰胆碱、二硬脂酰基磷脂酰胆碱、二-二十碳五烯酰 (EPA) 胆碱、二-二十二碳六烯酰 (DHA) 胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇。其它示例性的磷脂表面活性剂包括大豆卵磷脂、蛋卵磷脂、二油酰基磷脂酰胆碱、二硬脂酰基磷脂酰甘油、PEG 化磷脂和二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱。

[0144] 磷脂可以是“天然”的或来自选自以下的海产品来源:例如磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺,磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇。所述脂肪酸部分可选自 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 和 22:6n-3、或它们的任一组合。在一个实施方式中,所述脂肪酸部分选自棕榈酸、EPA 和 DHA。

[0145] 适于本发明的其它示例性表面活性剂列于表 7。

[0146] 表 7:其它表面活性剂

[0147]

表面活性剂	类型	HLB 值
乙二醇二硬脂酸酯	非离子型	1.5
单硬脂酸甘油酯	非离子型	3.3
丙二醇单硬脂酸酯	非离子型	3.4
单硬脂酸甘油酯	非离子型	3.8
二甘醇单月桂酸酯	非离子型	6.1
阿拉伯胶	阴离子型	8.0
溴化十六烷基三甲铵	阳离子型	23.3

氯化十六烷基吡啶	阳离子型	26.0
泊洛沙姆 188	非离子型	29.0
月桂基硫酸钠	阴离子型	40

[0148] 在本发明的一些实施方式中,所述至少一种表面活性剂不包括 Labrasol、Cremophor RH40、或者 Cremophor 和 Tween-80 的组合。

[0149] 在一些实施方式中,所述至少一种表面活性剂亲水亲脂平衡 (HLB) 值小于约 10,例如小于约 9 或小于约 8。

[0150] EPA 和 DHA 与所述至少一种表面活性剂的重量比可根据所选的表面活性剂、EPA 与 DHA 的比例,和总体制剂而变化。在本发明公开的一些实施方式中,EPA 和 DHA: 表面活性剂的重量比的范围约为 10:5 至约 10:0.001、约 10:4 至约 10:0.005、约 10:3 至约 10:0.01、约 10:2 至约 0.015、约 10:2 至约 10:0.02,或约 10:15 至约 10:0.03。

[0151] 辅助表面活性剂

[0152] 在一些实施方式中,本发明的预浓缩物还含有至少一种辅助表面活性剂。这里所用的术语“辅助表面活性剂 (co-surfactant)”指与所述的至少一种表面活性剂组合加至例如预浓缩物中的物质,以影响 (例如改善或提高) 该预浓缩物的乳化作用和 / 或稳定性,例如有助于形成乳剂。在一些实施方式中,所述至少一种辅助表面活性剂是亲水性的。

[0153] 适于本发明的辅助表面活性剂的实例包括但不限于:含 1 至 6 个碳的短链醇 (例如乙醇),苯甲醇,烷二醇或烷三醇 (例如丙二醇,甘油,聚乙二醇 (例如 PEG 和 PEG 400)),乙二醇醚 (例如四乙二醇和三缩四乙二醇 (glycofurol) (例如四氢呋喃基 PEG 醚)),吡咯烷衍生物 (例如 N-甲基吡咯烷酮如 **Pharmasolve®** 和 2-吡咯烷酮如 **Soluphor® P**),以及胆汁盐 (例如去氧胆酸钠)。其它实例包括油酸乙酯。

[0154] 在一些实施方式中,所述至少一种辅助表面活性剂占预浓缩物重量的约 1% 至约 10%。

[0155] 溶剂

[0156] 在一些实施方式中,所述组合物和 / 或预浓缩物还包含至少一种溶剂。适于本发明的亲水性溶剂包括但不限于:醇,包括可与水混溶的醇,例如无水乙醇和 / 或甘油,以及二醇 (例如可从氧化物 (例如氧化乙烯) 得到的醇,例如 1,2-丙二醇)。其它非限制性的实例包括多元醇,例如聚 (亚烷基) 二醇 (例如聚 (C₂₋₃ 亚烷基) 二醇,如聚乙二醇)。

[0157] 在本发明的一些实施方式中,所述预浓缩物含有至少一种物质,其既作为辅助表面活性剂又作为溶剂,例如醇 (如乙醇)。在其它实施方式中,所述预浓缩物含有至少一种辅助表面活性剂和至少一种溶剂,所述至少一种辅助表面活性剂和所述至少一种溶剂为不同物质。例如,在一些实施方式中,预浓缩物含有乙醇作为辅助表面活性剂以及甘油作为溶剂。

[0158] 超级崩解剂

[0159] 在本发明公开的一些实施方式中,所述组合物和 / 或预浓缩物可包含至少一种超级崩解剂 (superdisintegrant)。与传统崩解剂相比,超级崩解剂可例如改善崩解效用而减少使用量。超级崩解剂的实例包括但不限于交联羧甲基纤维素 (crosscarmellose, 一种

交联纤维素),交联聚维酮(一种交联聚合物),羧甲基淀粉钠(一种交联淀粉)以及大豆多糖。超级崩解剂的市售商品实例包括Kollidon®(BASF)、Polyplasdone® XL(ISP)和Ac-Di-Sol(FMC BioPolymer)。

[0160] 所述组合物和/或预浓缩物可包括约1重量%至约25重量%的至少一种超级崩解剂,例如组合物和/或预浓缩物的约1重量%至约20重量%,或约1重量%至约15重量%。在一些实施方式中,包含至少一种超级崩解剂的组合物和/或预浓缩物为片剂形式。

[0161] 在一些实施方式中,预浓缩物中脂肪酸油混合物:表面活性剂的重量比的范围为约1:1至约10:1、约1.1至约8:1、1:1至约7:1、1:1至约6:1、1:1至约5:1、1:1至约4:1、1:1至约3:1或1:1至约2:1。

[0162] 在一些实施方式中,相对于预浓缩物的总重量,所述至少一种表面活性剂包括约5重量%至约55重量%。例如,在一些实施方式中,相对于预浓缩物的总重量,所述至少一种表面活性剂包括约5重量%至约35重量%、约10重量%至约35重量%、约15重量%至约35重量%、约15重量%至约30重量%或约20重量%至约30重量%。

[0163] SNEDDS/SMEDDS/SEDDS

[0164] 本发明的预浓缩物的形式可以为自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS)、自微乳化药物递送系统(SMEDDS)或自乳化药物递送系统(SEDDS),其中所述预浓缩物在水溶液中形成乳剂。

[0165] 抛开理论的束缚,据信预浓缩物在体内与胃和/或肠内的介质接触形成SNEDDS、SMEDDS和/或SEDDS,其中所述预浓缩物形成含胶束粒子的乳剂。所述乳剂可以例如,改善或提高用于摄入体内的脂肪酸的稳定性,和/或增加用于吸收的表面积。因此,SNEDDS/SMEDDS/SEDDS可以增加或改善脂肪酸在体内的水解作用、溶解性、生物利用度、吸收、或上述过程的任一组合。

[0166] 通常,已知的SNEDDS/SMEDDS/SEDDS制剂含有约10mg的药物和约500mg的表面活性剂/辅助表面活性剂。在此公开的SNEDDS/SMEDDS/SEDDS中两者可具有相反的关系,即含活性药物成分(API)的脂肪酸油混合物的量大于表面活性剂的量。

[0167] 在此公开的SNEDDS/SMEDDS/SEDDS可含有在约5nm至约10 μ m的粒径(即微粒直径)范围。例如,在一些实施方式中,所述粒径范围为约5nm至约1 μ m,例如约50nm至约750nm、约100nm至约500nm、或约150nm至约350nm。

[0168] 赋形剂

[0169] 在此公开的组合物、预浓缩物和/或SNEDDS/SMEDDS/SEDDS还可以含有至少一种非活性药物成分,例如赋形剂。非活性成分可以对活性成分进行增溶、混悬、增稠、稀释、乳化、稳定、防腐、保护、着色、调味,和/或塑造以使其成为适用和有效的制剂,从而其可以是安全、方便和/或其它方面适于应用的。所述至少一种非活性成分可选自胶体二氧化硅、交联聚维酮、乳糖一水合物、卵磷脂、微晶纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、月桂基硫酸钠、硬脂酸富马酸钠、滑石、二氧化钛和黄原胶(xanthum gum)。

[0170] 在此公开的组合物、预浓缩物和/或SNEDDS/SMEDDS/SEDDS还可以含有至少一种抗氧化剂。适于本发明的抗氧化剂的实例包括但不限于 α -生育酚(维生素E)、EDTA钙二钠、 α -生育酚乙酸酯、丁基羟基甲苯(BHT)和丁基羟基苯甲醚(BHA)。

[0171] 形式

[0172] 在此公开的组合物和 / 或预浓缩物可以以例如胶囊、片剂、囊剂或适于药物递送的任何其它形式给药。所述剂型可为任何适于口服给药的形状,例如球形、卵形、椭圆形、立方形、规则和不规则形状。所述剂型可根据本领域已知的方法制备,且可包括一种或多种其它如上讨论的药学上可接受的赋形剂。

[0173] 在本发明公开的一些实施方式中,所述组合物和 / 或预浓缩物为胶囊或片剂形式。形成胶囊壁的材料可包括例如明胶或藻酸盐以外的多糖。在至少一个实施方式中,所述胶囊为明胶胶囊。所述胶囊可为硬胶囊或软胶囊。

[0174] 当所述剂型为片剂的形式时,所述片剂可例如为崩解片、速溶片、泡腾片、速熔片(fast melt tablet),和 / 或小片剂。片剂制剂公开在例如专利公布 W02006/000229 中。在本发明公开的一些实施方式中,所述片剂包括 Neusilin(例如,硅镁铝)。

[0175] 本发明公开的胶囊和 / 或片剂可包含至少一种包衣。该包衣可将胶囊或片剂的释放(例如,EPA 和 / 或 DHA 的释放)延迟预定的时间。例如,所述至少一种包衣可允许所述剂型通过胃而不受胃酸或消化液影响,以使 EPA 和 / 或 DHA 在胃外延迟释放。在一些实施方式中,所述胶囊和 / 或片剂在胃中释放低于 30% 的总 EPA 和 / 或 DHA,例如低于 25%、低于 20%、低于 15% 或低于 10%。

[0176] 在一些实施方式中,所述至少一种包衣选自肠溶衣、底层、顶层,及其组合。此处所用的术语“底层”是指位于胶囊壁材料(例如,明胶壁)或所述片剂表面与肠溶衣之间的包衣层。此处所用的术语“顶层”是指在覆盖所述胶囊壁材料或所述片剂表面的肠溶衣外的包衣层。底层和顶层的化学组成可根据胶囊或片剂的总体组成变化。在此公开的底层和顶层的典型材料包括成膜剂,例如多糖,例如羟丙基甲基纤维素。

[0177] 在本发明公开的实施方式中,所述胶囊和 / 或片剂包括至少一种肠溶衣。在一些实施方式中,所述胶囊和 / 或片剂包括至少一种肠溶衣和在所述至少一种肠溶衣上的至少一种顶层。在其它实施方式中,所述胶囊和 / 或片剂包括至少一种肠溶衣和在所述胶囊壁或所述片剂表面与所述至少一种肠溶衣之间的至少一种底层。在另一个实施方式中,所述胶囊和 / 或片剂包括至少一种肠溶衣、在所述胶囊壁或所述片剂表面与所述至少一种肠溶衣之间的至少一种底层,以及在至少一种肠溶衣之上的至少一种顶层。在一些实施方式中,至少一种底层和 / 或顶层包含羟丙基甲基纤维素。

[0178] 在一些实施方式中,所述至少一种底层包含密封剂。合适的密封剂可包括,例如,渗透剂或溶解剂,例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基乙基纤维素和黄原胶。可加入其它试剂以改善密封剂或屏障层的加工性。所述试剂包括滑石、胶体二氧化硅、聚乙烯醇、二氧化钛、微粉化二氧化硅、发烟二氧化硅、甘油单硬脂酸酯、三硅酸镁和硬脂酸镁,或其混合物。所述密封剂或屏障层可使用任何已知方式(例如流化床包衣机(例如,Wurster 包衣机)或包衣锅系统)由溶液(例如,水溶液)或悬浮液涂敷。合适的密封剂或屏障包括例如 Opadry® 产品,例如获自 Colorcon 的 Opadry® II。

[0179] 在一些实施方式中,所述至少一种包衣为 pH- 非依赖型。具有 pH- 非依赖型性质的包衣通常在预定时间后腐蚀或溶解,且所述时间通常与包衣的厚度成正比。在其它实施方式中,所述至少一种包衣为 pH- 依赖型。具有 pH- 依赖型性质的包衣通常在胃的酸性 pH 下保持完整,而一旦进入更碱性的肠中即腐蚀或溶解。在一些实施方式中,所述至少一种包衣在低于约 5 的 pH 不溶但在高于约 6 的 pH 溶解。

[0180] 适于本发明公开的包衣材料的实例包括但不限于明胶、成膜剂、聚合物和共聚物。聚合物和共聚物的实例包括但不限于基于丙烯酸酯的聚合物和共聚物（例如，甲基丙烯酸、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸乙酯的共聚物、甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的共聚物）和基于多糖和 / 或纤维素的聚合物和共聚物（例如，邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素）。其它聚合物包含，例如，聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯。适于所述至少一种包衣的其它材料包括药学上可接受的酸性化合物，其在胃中的低 pH 不溶解，但在胃肠系统的下部中的较高 pH 溶解。

[0181] 适于本发明公开的可市售获得的聚合物的实例包括来自 Evonik 的 **EUDRAGIT®** 产品。**EUDRAGIT®** 聚合物为基于丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯的聚合漆质，且可为 pH- 非依赖型或 pH- 非依赖型。

[0182] 例如，**EUDRAGIT®** RL 和 **EUDRAGIT®** RS 为丙烯酸树脂，其包括含有低含量的季铵基团的丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物。所述铵基以盐存在且增加漆膜的渗透性。**EUDRAGIT®** RL 和 **EUDRAGIT®** RS 分别为自由渗透 (RL) 和略微渗透 (RS)，不依赖 pH。所述聚合物以 pH- 非依赖的方式在水和消化液中溶胀。在所述溶胀状态，它们可渗透水并溶解活性化合物。具体实例包括 **EUDRAGIT®** RL 30D、**EUDRAGIT®** RL P0、**EUDRAGIT®** RL 100、**EUDRAGIT®** RL 12, 5、**EUDRAGIT®** RS 30D、**EUDRAGIT®** RS P0、**EUDRAGIT®** RS 100 和 **EUDRAGIT®** RS 12, 5。pH- 非依赖型聚合物的其它实例包括 **EUDRAGIT®** E 100、**EUDRAGIT®** E 12, 5 和 **EUDRAGIT®** E P0。在本发明公开的至少一个实施方式中，所述至少一种包衣包括 **EUDRAGIT®** RS30D。

[0183] 另外，例如，**EUDRAGIT®** L 和 **EUDRAGIT®** S 为阴离子型聚合物，合成自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯。它们不溶于酸和纯净水，但在中性至弱碱性条件下可溶。**EUDRAGIT®** L 和 **EUDRAGIT®** S 的渗透性为 pH 依赖型。超过 pH 5.0，所述聚合物的渗透性显著增强。具体实例包括 **EUDRAGIT®** L100-55、**EUDRAGIT®** L30D-55、**EUDRAGIT®** L100、**EUDRAGIT®** L10012, 5、**EUDRAGIT®** S100、**EUDRAGIT®** S12, 5 和 **EUDRAGIT®** FS 30D。pH- 依赖型聚合物的其它实例包括 **EUDRAGIT®** E100、**EUDRAGIT®** E 12, 5 和 **EUDRAGIT®** P0。在本发明公开的至少一个实施方式中，所述至少一种包衣包括 **EUDRAGIT®** L100-55。

[0184] 所述至少一种包衣可包含至少一种增塑剂。增塑剂可例如改善至少一种包衣的 pH- 敏感材料的机械性能。合适的增塑剂包括但不限于柠檬酸三乙酯、三醋汀、聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸酯、山梨糖醇和甘油。增塑剂的量根据至少一种包衣的化学组成和胶囊或片剂的化学组合和尺寸而变化。在一些实施方式中，例如，增塑剂的量的范围为所述至少一种包衣的约 10 重量 % 至约 60 重量 %。

[0185] 包衣材料的量或所述至少一种包衣的厚度可根据不同包衣层的化学组成和数量以及胶囊或片剂的化学组成、尺寸和形状而变化。一般而言，所述包衣应当足够厚，以防止 EPA 和 / 或 DHA 在胃中大量释放，但还不显著影响胶囊或片剂尺寸。在本发明公开的一些实施方式中，所述至少一种包衣的厚度的范围为约 10 微米至约 2mm，例如约 20 微米至约 1mm。在一些实施方式中，所述至少一种包衣包括约 1% 至约 50% 的干胶囊壁 - 形成材料（例如，明胶）。

[0186] 根据本发明公开的胶囊可在低氧条件下制备,以防止生产过程中的氧化。所述胶囊可使用本领域已知的标准方法通过例如直接胶囊化制备。该方法的实例包括但不限于简单凝聚法(参见例如 ES 2009346、EP 0052510 和 EP0346879)、复杂凝聚法(参见例如 GB 1393805)、复乳法(参见例如 U. S. 4, 652, 441)、单乳法(参见例如 U. S. 5, 445, 832)和溶剂蒸发法(参见例如 GB2209937)。那些方法可例如提供连续加工和灵活的批量。本发明公开还为包衣提供预先制备的胶囊(例如,包括脂肪酸油混合物的明胶胶囊)。预先制备胶囊的包衣可例如通过喷雾(例如使用喷雾干燥技术或喷雾进入包括预先形成的胶囊的包衣盘)进行,或通过将胶囊浸入包衣溶液中进行。

[0187] 在本发明公开的一些实施方式中,胶囊填充含量的范围为约 0.400g 至约 1.600g。例如,在一些实施方式中,胶囊填充含量的范围为约 0.400g 至约 1.300g、约 0.600g 至约 1.200g、约 0.600g 至约 0.800g、约 0.800g 至约 1.000g、约 1.000g 至约 1.200g,或之间的任意量。例如,在一些实施方式中,胶囊填充含量为约 0.600g、约 0.800g、约 1.000g 或约 1.200g。

[0188] 在本发明公开的一些实施方式中,所述组合物和/或预浓缩物包含约 300mg 至约 400mg 的 DHA,例如约 375mg。在一些实施方式中,所述组合物和/或预浓缩物包含约 400mg 至约 500mg 的 EPA,例如约 465mg。在一个实施方式中,例如,所述组合物和/或预浓缩物包含约 375mg 的 DHA 和约 465mg 的 EPA。

[0189] 方法或用途

[0190] 本发明还涉及治疗和/或调节受试者的至少一种健康问题的方法。在此公开的组合物和预浓缩物可以以例如胶囊、片剂或药物递送的任何其它合适形式给药于受试者,以治疗性地处理和/或调节至少一种健康问题,其包括,例如,异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭和心肌梗塞后期。在一些实施方式中,所述至少一种健康问题选自混合性血脂异常、血脂异常、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、心力衰竭和心肌梗塞后期。

[0191] 在一个实施方式中,本发明公开提供一种治疗受试者至少一种健康问题的方法,其包括将以明胶胶囊或片剂形式的药物组合物给药于受试者,所述药物组合物含有:药有效量的脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;其中所述明胶或片剂包括至少一种包衣。在一些实施方式中,所述方法治疗以下至少一种:甘油三酯水平升高、非 HDL 胆固醇水平升高、LDL 胆固醇水平升高和/或 VLDL 胆固醇水平升高。例如,所述方法可在具有甘油三酯水平升高的受试者中将甘油三酯水平降低约 30% 至约 80%、例如约 40% 至约 70%、约 40% 至约 60% 或约 30% 至约 50%。

[0192] 在另一个实施方式中,本发明公开提供一种调节受试者至少一种健康问题的方法,其包括将以明胶胶囊或片剂形式的补充剂组合物给药于受试者,所述补充剂组合物含有:脂肪酸油混合物和至少一种游离脂肪酸,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣;且其中所述至少一种健康问题选自异常的血浆脂质水平、心血管功能、免疫功能、视觉功能、胰岛素作用、神经元发育、心力衰竭和心肌梗塞后期。

[0193] 本发明公开还提供增加 EPA 和 / 或 DHA 的至少一种选自水解、溶解度、生物利用度、吸收及其组合的参数的方法。所述生物利用度可例如增加至少 40%，例如约 80% 或至少 85%。

[0194] 在一个实施方式中，增加 EPA 和 / 或 DHA 的至少一种选自水解、溶解度、生物利用度、吸收，及其组合的参数的方法包括：将包含选自乙酯和甘油三酯形式的 EPA 和 DHA 的脂肪酸油混合物与至少一种游离脂肪酸以明胶胶囊或片剂形式的游离脂肪酸混合，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0195] 在另一个实施方式中，增加 EPA 和 / 或 DHA 的至少一种选自水解、溶解度、生物利用度、吸收，及其组合的参数的方法包括：将包含选自乙酯和甘油三酯形式的 EPA 和 DHA 的脂肪酸油混合物与至少一种游离脂肪酸和至少一种表面活性剂以明胶胶囊或片剂形式混合，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0196] 在另一个实施方式中，增加 EPA 和 / 或 DHA 的至少一种选自水解、溶解度、生物利用度、吸收，及其组合的参数的方法包括：将包含以游离酸形式的 EPA 和 DHA 的脂肪酸油混合物与至少一种游离脂肪酸以明胶胶囊或片剂形式混合，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0197] 在另一个实施方式中，增加 EPA 和 / 或 DHA 的至少一种选自水解、溶解度、生物利用度、吸收，及其组合的参数的方法包括：将包含选自乙酯和甘油三酯形式的 EPA 和 DHA 的脂肪酸油混合物与至少一种表面活性剂以明胶胶囊或片剂形式混合，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0198] 在此公开的预浓缩物可在本发明公开的水溶液中形成自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS)。

[0199] 在本发明公开的一些实施方式中，所述药物或补充剂组合物，或药物或补充剂预浓缩物可给予有此需要的受试者，以治疗和 / 或调节至少一种健康问题。

[0200] 在一些实施方式中，本发明公开的预浓缩物在水溶液中形成自纳米乳化药物递送系统 (SNEDDS)、自微乳化药物递送系统 (SMEDDS) 或自乳化药物递送系统 (SEDDS)。在一些实施方式中，所述水溶液为胃介质和 / 或肠介质。

[0201] 所述脂肪酸油混合物的每天总剂量范围可以为约 0.600 克至约 6.000 克。例如，在一些实施方式中，所述脂肪酸油混合物的总剂量范围为约 0.800 克至约 4.000 克、约 1.000 克至约 4.000 克、约 0.5000g 至约 4.000g、约 0.250g 至约 2.000g、约 0.400g 至约 2.000g 或约 1.000 克至约 2.000 克。在一个实施方式中，所述脂肪酸油混合物选自 K85EE 和 AGP 103 脂肪酸油组合物。在另一个实施方式中，所述脂肪酸油混合物包含 K85FA。

[0202] 给药可为口服或任何其它给药形式，其提供一定剂量的脂肪酸（例如， ω -3 脂肪酸）至受试者（例如人）。例如，在此公开的组合物和预浓缩物可以以胶囊和 / 或片剂每天 1 至 10 次给药，例如每天 1 至 4 次（例如每天 1 次、2 次、3 次或 4 次；又例如每天 1 次、2 次或 3 次）。

[0203] 制剂

[0204] 在本发明公开的一些实施方式中，所述预浓缩物为以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物，其包含脂肪酸油混合物，其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)，其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯

的形式；至少一种游离脂肪酸；以及至少一种表面活性剂；其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0205] 在一个实施方式中，所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含：脂肪酸油混合物，其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 95% 的 EPA 乙酯、DHA 乙酯，或其混合物；至少一种游离脂肪酸，其选自亚油酸、 α -亚麻酸 (ALA)、 γ -亚麻酸 (GLA) 和油酸；以及至少一种表面活性剂，其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80，及其混合物，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0206] 在另一个实施方式中，所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含：脂肪酸油混合物，其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA，其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式；至少一种游离脂肪酸，其包括油酸；以及至少一种表面活性剂，其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80，及其混合物；其中相对于所述预浓缩物的重量，所述至少一种表面活性剂包括低于 40 重量%，且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0207] 在另一个实施方式中，所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含：脂肪酸油混合物，其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA，其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式；至少一种游离脂肪酸，其包括亚麻酸；以及至少一种表面活性剂，其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80，及其混合物；其中相对于预浓缩物的重量，所述至少一种表面活性剂包括低于 35 重量%，且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0208] 在另一个实施方式中，所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含：脂肪酸油混合物，其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA，其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式；至少一种游离脂肪酸，其包括以所述至少一种游离脂肪酸的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA，其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式；以及至少一种表面活性剂，其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80，及其混合物，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。例如，所述药物预浓缩物可包括 K85EE 作为脂肪酸油混合物，K85FA 作为至少一种游离脂肪酸和选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80 及其混合物的至少一种表面活性剂。

[0209] 在另一个实施方式中，所述药物预浓缩物可包括 K85EE 作为脂肪酸油混合物，K85FA 作为至少一种游离脂肪酸和选自聚山梨酯 20 或聚山梨酯 80 的至少一种表面活性剂，其中 [K85EE]:[Tween]:[K85FA] 的范围为例如约 5:2:0.5 至 5:4:2。在另一个实施方式中，[K85EE]:[Tween]:[K85FA] 的比例为约 [4-5]:[3-4]:[1-1.5]。

[0210] 在另一个实施方式中，包括以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA（其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式）的最低约 5-10% 至最高约 50% 的脂肪酸油混合物被替换为游离脂肪酸，所述游离脂肪酸选自 K85-FA 组合物（对应于 K85-FA 脂肪酸性质，其通过水解 K85-EE 脂肪酸乙酯组合物得到）、EPA、DPA、DHA，及其组合。例如，EPA-EE 和 DHA-EE 含量为 400mg/g 至 840mg/g 的总脂肪酸油混合物被 40 至 440mg/g 的游离脂肪酸替换，所述游离脂肪酸选自 K85-FA 组合物。

[0211] 在其它实施方式中，所述以明胶胶囊或片剂形式的预浓缩物为食品补充剂或营养补充剂预浓缩物，其包含：脂肪酸油混合物，所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)，其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式；至少一种游离脂肪酸；以及至少一种表面活性剂，其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0212] 在本发明公开的一些实施方式中,所述预浓缩物为以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:脂肪酸油混合物,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离脂肪酸形式;以及至少一种表面活性剂,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0213] 在一个实施方式中,例如,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0214] 在一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物;其中相对于所述预浓缩物的重量,所述至少一种表面活性剂包括低于 40 重量%,且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0215] 在另一个实施方式中,例如,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式,和油酸;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物;其中相对于所述预浓缩物的重量,所述至少一种表面活性剂包括低于 40 重量%,且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0216] 在另一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式,和 α -亚麻酸;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物;其中相对于预浓缩物的重量,所述至少一种表面活性剂包括低于 35 重量%,且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0217] 在另一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含 K85FA 脂肪酸油混合物和选自聚山梨酯 20 和聚山梨酯 80 的至少一种表面活性剂,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0218] 在其它实施方式中,所述预浓缩物为以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物,其包含:脂肪酸油混合物,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为游离酸形式;以及至少一种表面活性剂,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0219] 在本发明公开的一些实施方式中,所述预浓缩物为以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物,其包含:脂肪酸油混合物,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 75% 的二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA),其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;以及至少一种表面活性剂,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0220] 在一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计至少 95% 的 EPA 乙酯、DHA 乙酯,或其混合物;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物,其中所述明

胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0221] 在另一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物;其中相对于所述预浓缩物的重量,所述至少一种表面活性剂包括低于 40 重量%,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0222] 在另一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含:脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;以及至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物;其中相对于预浓缩物的重量,所述至少一种表面活性剂包括低于 35 重量%,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0223] 在一些实施方式中,例如,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含 K85EE(作为脂肪酸油混合物)和至少一种表面活性剂,所述表面活性剂选自聚山梨酯 20、聚山梨酯 80,及其混合物,其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0224] 在另一个实施方式中,所述以明胶胶囊或片剂形式的药物预浓缩物包含脂肪酸油混合物,其包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 80% 至约 88% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为乙酯形式;至少一种表面活性剂,其选自聚山梨酯 80;以及至少一种辅助表面活性剂,其包括乙醇,且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0225] 在其它实施方式中,所述预浓缩物为以明胶胶囊或片剂形式的食品补充剂预浓缩物或营养补充剂预浓缩物,其包含:脂肪酸油混合物,所述脂肪酸油混合物包含以所述脂肪酸油混合物的重量计约 25% 至约 75% 的 EPA 和 DHA,其中所述 EPA 和 DHA 为选自乙酯和甘油三酯的形式;以及至少一种表面活性剂,且其中所述明胶胶囊或片剂包括至少一种包衣。

[0226] 下面的实施例意在例示本发明,然而本质上并非限制性。应理解,本领域技术人员会根据本发明构想出其它的实施方式。

[0227] 实施例

[0228] 实施例 1:预浓缩物

[0229] 如表 9 所述制备不同的预浓缩物。为了制备所述预浓缩物,将成分根据以下确定的方案混合,以重量比计。混合后目测检查所述预浓缩物,并在室温保存 24 小时后再次目测检查。在预浓缩物栏下,“澄清”是指透明均匀的混合物;“不澄清”是指不均匀的混合物,其中可通过目测检查观察到一些混浊。未测定混浊度。

[0230] 所有澄清的预浓缩物在胃介质中乳化,通过加入胃介质(2ml)至约 100mg 的预浓缩物进行。胃介质的组成如表 8 所示。

[0231] 表 8:胃介质的组成

[0232]

胃介质	
猪胆汁盐(mM)	0.08
卵磷脂(mM)	0.02
氯化钠(mM)	34.2
胃蛋白酶(mg/ml)	0.1
pH	1.6 (用1 M HCl调节)
渗透性(mOsm/kg)	120

[0233] 乳化的结果在混合约3小时后记录。大多数预浓缩物在混合后立即形成乳状乳剂。在乳剂栏下,在3小时后保持乳状和均匀的乳剂表示为“乳状”。在乳剂栏下,观察到分离或成为不均匀或其中观察到油滴的乳剂表示为“分离状”。

[0234] 所选乳剂还通过测定粒度鉴定。使用Malvern zetasizer 粒度仪(粒度测量范围为0.5-6000nm且 ζ 电位颗粒(zeta potential of particle)范围为3nm-10 μ m)(Malvern Instrument, Worcestershire, UK) 测定粒度。以一式三份测量粒度。此处所用的K85EE(EE=乙酯)脂肪酸组合物以明胶胶囊出售,其主要品牌为商标 Lovaza™ 或Omacor®。

[0235] 表9:预浓缩物

[0236]

编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩物	乳剂	粒度 (nm)
1	451.4	234.3	99	784.7	57:29:12	不澄清	-	-
2	448.8	299.7	53.8	802.3	55:37:6	不澄清	-	-
3	451.2	324.7	24.7	800.6	56:40:3	不澄清	-	-
10	400	300	100	800	50:37:12	澄清	乳状	271
11	404	298	97	799	50:37:12	澄清	乳状	-
12	500	300	217	1017	49:29:21	澄清	分离状	-
13	398	300	99	797	49:37:12	澄清	乳状	257
14	399	252	98	749	53:33:13	澄清	分离状	226
15	400	204	102	706	56:28:14	澄清	分离状	199
21	450	198	133	781	57:25:17	澄清	分离状	-
23	549	204	169	922	59:22:18	澄清	分离状	-
24	600	200	178	978	61:20:18	澄清	分离状	-
26	453	214	121	788	57:27:15	澄清	分离状	-
27	456	220	121	797	57:27:15	澄清	分离状	-
28	452	228	144	824	54:27:17	澄清	分离状	-
29	448	230	122	800	56:28:15	澄清	分离状	-
30	452	242	124	818	55:29:15	澄清	分离状	-
31	449	251	124	824	54:30:15	澄清	乳状	-
32	448	260	123	831	53:31:14	澄清	分离状	-
33	452	270	121	843	53:32:14	澄清	分离状	-
34	449	281	123	853	52:32:14	澄清	分离状	-
35	448	290	121	859	52:33:14	澄清	分离状	-

[0237]

编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
36	402	298	98	798	50:37:12	澄清	乳状	277
37	402	250	100	752	53:33:13	澄清	乳状	268
38	400	200	100	700	57:28:14	不澄清	-	-
39	450	250	100	800	56:31:12	澄清	乳状	-
43	400	110	100	610	65:18:16	澄清	分离状	-
44	500	270	105	875	57:30:12	澄清	分离状	-
45	505	295	103	903	55:32:11	澄清	乳状	-
46	525	250	143	918	57:27:15	澄清	分离状	-
47	500	252	118	870	57:28:13	澄清	分离状	-
48	297	293	145	735	40:39:19	澄清	分离状	-
49	500	260	127	887	56:29:14	澄清	分离状	-
50	499	285	106	890	56:32:11	澄清	分离状	-
51	403	298	193	894	45:33:21	澄清	乳状	-
52	460	250	90	800	57:31:11	澄清	-	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
53	450	255	98	803	56:31:12	澄清	乳状	237
55	498	220	98	816	61:26:12	澄清	乳状	226
56	505	202	106	813	62:24:13	澄清	分离状	-
57	500	200	100	800	62:25:12	澄清	分离状	-
58	552	152	102	806	68:18:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
70	500	200	100	800	62:25:12	澄清	乳状	-
71	500	150	100	750	66:20:13	澄清	分离状	-
72	529	180	104	813	65:22:12	澄清	分离状	-
73	518	200	102	820	63:24:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
54	450	270	105	825	54:32:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Cremophor EL (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)

[0238]

40	399.9	300	106.4	806.3	49:37:13	不澄清	-	-
41	400	256.9	137	793.9	50:32:17	不澄清	-	-
编号	K85-EE (mg)	山梨醇 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
42	400	211	104	715	55:29:14	澄清/ 冷却形 成固体	-	-
编号	K85-EE (mg)	PEG-400 (mg)	蓖麻油酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
16	399.9	310.2	162.6	872.7	45:35:18	澄清	分离状	-
17	398.3	256.8	157.9	813	48:31:19	澄清	分离状	-
18	402.4	198.7	147.5	748.6	53:26:19	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	PEG-400 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
19	398.2	297.9	214.7	910.8	43:32:23	不澄清	-	-
20	403	248.2	145.3	796.5	50:31:18	不澄清	-	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
74	402	300	100	802	50:37:12	澄清	乳状	-
75	454	249	98	801	56:31:12	略微粘 稠	分离状	-
76	502	204	103	809	62:25:12	略微粘 稠	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
77	403	299	108	810	49:36:13	澄清 / 沉淀	分离状	-
78	456	252	110	818	55:30:13	澄清 / 沉淀	分离状	-
79	503	217	103	823	61:26:12	澄清 / 沉淀	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
80	402	313	104	819	49:38:12	澄清	分离状	-

[0239]

81	459	205	100	764	60:26:13	澄清	分离状	-
82	498	198	106	802	62:24:13	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
83	407	317	102	826	49:38:12	澄清	乳状	261.3
84	455	256	110	821	55:31:13	澄清	乳状	260.8
85	498	208	102	808	61:25:12	澄清	乳状	274.5
编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	芥酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
86	401	300	99	800	50:37:12	澄清	半乳状	-
87	451	250	105	806	55:31:13	澄清	分离状	-
88	504	204	102	810	62:25:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	芥酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
89	401	298	102	801	50:37:12	澄清	分离状	-
90	451	254	99	804	56:31:12	澄清	分离状	-
91	504	219	103	826	61:26:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	芥酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
92	401	301	104	806	49:37:12	澄清	分离状	-
93	454	267	101	822	55:32:12	澄清	分离状	-
94	497	202	100	799	62:25:12	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	芥酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
95	406	298	100	804	50:37:12	澄清	分离状	-
96	450	251	102	803	56:31:12	澄清	分离状	-
97	502	205	122	829	60:24:14	澄清	分离状	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
98	401	308	105	814	49:37:12	澄清	乳状, 开始分 离	-

[0240]

102	450	264	108	822	54:32:13	澄清	乳状, 开始分 离	-
106	501	200	111	812	61:24:13	澄清	乳状, 伴有分 离	-
编 号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
99	402	302	102	806	49:37:12	澄清	乳状, 开始分 离	-
103	452	254	101	807	56:31:12	澄清	乳状, 伴有分 离	-
107	502	206	108	816	61:25:13	澄清	乳状, 伴有分 离	-
编 号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
100	403	303	103	809	49:37:12	澄清	乳状, 开始分 离	-
104	450	249	102	801	56:31:12	澄清	乳状, 伴有分 离	-
108	506	200	100	806	62:24:12	不澄清	乳状, 开始分 离	-
编 号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	α -亚麻酸 (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
101	403	308	106	817	49:37:12	澄清	乳状, 开始分 离	-
105	452	253	102	807	56:31:12	澄清	乳状, 伴有分 离	-
109	507	203	112	822	61:24:13	澄清	乳状, 伴有分 离	-

[0241]

编号	K85-EE (mg)	Tween-20 (mg)	KE85-FA (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
110	398.5	300.5	98.6	797.6	49:37:12	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	
111	448	245.9	110.4	804.3	55:30:13	不澄清	-	-
112	498.3	197.9	106.2	802.4	62:24:13	不澄清	-	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	KE85-FA (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
113	405.7	303.7	105.8	815.2	49:37:12	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
114	452.8	261.6	101.8	816.2	55:32:12	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
115	499	212.2	114.7	825.9	60:25:13	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-60 (mg)	KE85-FA (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)
116	395	296.2	100	791.2	49:37:12	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
117	450.3	253.1	98.2	801.6	56:31:12	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
118	500.8	206	105.7	812.5	61:25:13	澄清	乳状 (<10 分 钟等待 时间)	-
编号	K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	KE85-FA (mg)	总量 (mg)	比例	预浓缩 物	乳剂	粒度 (nm)

[0242]

119	402	308.3	100.8	811.1	49:38:12	澄清	乳状, 粘性 (<10 分 钟等待 时间)	-
120	456.6	260.3	103.5	820.4	55:31:12	澄清	乳状, 粘性 (<10 分 钟等待 时间)	-
121	502.3	202.2	104	808.5	62:25:12	澄清	乳状, 粘性 (<10 分 钟等待 时间)	-

[0243] 在所制备的预浓缩物中,制剂号 85(由 60% 的 K85EE 载入预浓缩物中制备)在胃介质中得到了稳定的乳剂,其粒度测定为约 275nm。试图用脂肪酸、硬脂酸和癸酸制备预浓缩物,但是失败了。尽管可以通过加热获得均匀的预浓缩物,但是一旦将预浓缩物冷却至室温即观察到硬脂酸或癸酸沉淀。

[0244] 实施例 2 :其它预浓缩物

[0245] 制备其它预浓缩物用于测定使用 K85EE 和 K85FA 表面活性剂的最优量。表 10 中所示的预浓缩物根据实施例 1 进行制备。混合后目测检查所述预浓缩物,并在室温保存 24 小时后再次目测检查。在预浓缩物栏下,“澄清”是指透明均匀的混合物;“混浊”是指不均匀的混合物,其中可通过目测检查观察到一些混浊。未测定混浊度。

[0246] 表 10 :其它预浓缩物

[0247]

K85-EE (mg)	Tween20 (mg)	K85FA (mg)	预浓缩物
107	307	62	混浊
107	307	76	混浊
107	307	102	混浊
107	307	200	澄清
107	307	401	澄清
107	307	803	澄清
107	307	1608	澄清

[0248]

26	300	99	澄清
104	300	99	澄清
201	300	99	澄清
316	300	99	澄清
400	300	99	澄清
497	300	99	混浊
618	300	99	混浊
405	42	101	澄清
405	99	101	澄清
405	202	101	澄清
405	299	101	澄清
405	400	101	澄清
405	618	101	澄清
405	1000	101	澄清
K85-EE (mg)	Tween80 (mg)	K85FA (mg)	预浓缩物
407	306	57	澄清
407	306	80	澄清
407	306	103	澄清
407	306	202	澄清
407	306	401	澄清
28	299	101	澄清
57	299	101	澄清
99	299	101	澄清
233	299	101	澄清
316	299	101	澄清
414	299	101	澄清
510	299	101	澄清
569	299	101	澄清
627	299	101	澄清
688	299	101	澄清
769	299	101	澄清
402	32	106	澄清
402	126	106	澄清
402	229	106	澄清
402	326	106	澄清
402	410	106	澄清
402	997	106	澄清

[0249]

K85-EE (mg)	Tween-40 (mg)	K85FA (mg)	预浓缩物
111	311	59	混浊
111	311	70	澄清
111	311	95	澄清
111	311	135	澄清
111	311	244	澄清
111	311	798	澄清
111	311	1567	澄清
30	309	98	澄清
110	309	98	澄清
208	309	98	澄清
322	309	98	澄清
404	309	98	澄清
501	309	98	混浊
618	309	98	混浊
408	38	99	澄清
408	105	99	澄清
408	210	99	澄清
408	301	99	澄清
408	398	99	澄清
408	616	99	澄清
408	1001	99	澄清

[0250] 实施例 3 :预浓缩物与溶剂的相容性

[0251] 评价了溶剂与含固定量 K85EE 和 Tween-80 的预浓缩物的相容性。表 11 所示的预浓缩物根据实施例 1 制备,但加入以下所示的溶剂。在混合后以及在室温保存 24 小时后对预浓缩物进行目测。在预浓缩物一栏,“澄清”是指透明均匀混合物;“混浊”指非均匀的混合物,其中目测可观察到一些混浊度。混浊的程度并没有量化。

[0252] 表 11 :溶剂和预浓缩物的相容性

[0253]

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	96%乙醇(mg)	96%乙醇(%)	预浓缩物
400	110	10.7	2.1	混浊
400	110	18.7	3.5	混浊
400	110	28.4	5.3	混浊
400	110	32.1	5.9	混浊
400	110	45.7	8.2	混浊

[0254]

400	110	53.5	9.5	混浊
400	110	61.5	10.8	混浊
400	110	69.8	12.0	混浊
400	110	79.9	13.5	混浊
400	110	91.3	15.2	混浊
400	110	102.5	16.7	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	丙二醇(mg)	丙二醇(%)	预浓缩物
400	110	11.1	2.1	混浊
400	110	16.7	3.2	混浊
400	110	23.1	4.3	混浊
400	110	32.9	6.1	混浊
400	110	41.5	7.5	混浊
400	110	48.6	8.7	混浊
400	110	59.9	10.5	混浊
400	110	72.9	12.5	混浊
400	110	81.5	13.8	混浊
400	110	93.5	15.5	混浊
400	110	104.6	17.0	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	PEG 300 (mg)	PEG 300 (%)	预浓缩物
400	110	13.9	2.7	混浊
400	110	23.7	4.4	混浊
400	110	35.6	6.5	混浊
400	110	47.1	8.5	混浊
400	110	55.0	9.7	混浊
400	110	68.7	11.9	混浊
400	110	81.8	13.8	混浊
400	110	90.3	15.0	混浊
400	110	104.0	16.9	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	苯甲醇(mg)	苯甲醇(%)	预浓缩物
400	110	0	0	澄清
400	110	11.4	2.2	混浊
400	110	18.1	3.4	混浊
400	110	30.9	5.7	澄清
400	110	45.5	8.2	澄清
400	110	55.6	9.8	澄清
400	110	66.7	11.6	澄清
400	110	77.4	13.2	澄清
400	110	92.1	15.3	澄清
400	110	99.0	16.3	澄清

[0255]

K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	三醋精(mg)	三醋精(%)	预浓缩物
400	110	12.3	2.4	混浊
400	110	24.3	4.5	混浊
400	110	35.8	6.6	混浊
400	110	45.3	8.2	混浊
400	110	57.0	10.1	混浊
400	110	68.1	11.8	混浊
400	110	80.9	13.7	混浊
400	110	90.0	15.0	混浊
400	110	101.7	16.6	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	99% 1-十八烷醇(mg)	99% 1-十八烷醇(%)	预浓缩物
400	110	8.6	1.7	沉淀
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	85%油醇(mg)	85%油醇(%)	预浓缩物
400	100	13.0	2.5	混浊
400	100	26.5	4.9	混浊
400	100	37.3	6.8	混浊
400	100	49.5	8.8	混浊
400	100	62.6	10.9	混浊
400	100	77.7	13.2	混浊
400	100	92.2	15.3	混浊
400	100	105.7	17.2	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	97% 1-十四醇(mg)	97% 1-十四醇(%)	预浓缩物
400	100	1.7	0.3	混浊
400	100	10.3	2.0	混浊
400	100	22.7	4.3	混浊
400	100	35.8	6.6	沉淀
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	甘油(mg)	甘油(%)	预浓缩物
400	100	17.7	3.4	混浊
400	100	28.0	5.2	混浊
400	100	41.7	7.6	混浊
400	100	52.8	9.4	混浊
400	100	71.2	12.3	混浊
400	100	85.4	14.3	混浊
400	100	92.3	15.3	混浊
400	100	105.7	17.2	混浊
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	90 % 油酸(mg)	90% 油酸(%)	预浓缩物
400	100	13.2	2.5	混浊
400	100	23.9	4.5	混浊

[0256]

400	100	31.5	5.8	混浊
400	100	41.4	7.5	混浊
400	100	51.8	9.2	混浊
400	100	65.2	11.3	澄清
400	100	79.8	13.5	澄清
400	100	87.2	14.6	澄清
400	100	102.2	16.7	澄清
K85-EE (mg)	Tween-80 (mg)	98%1-二十二烷醇(mg)	98%1-二十二烷醇(%)	预浓缩物
400	100	9.6	1.8	沉淀

[0257] 实施例 4:预浓缩物和 SNEDDS/SMEDDS/SEDDS 的特征根据实施例 1 制备表 12 中所示的预浓缩物 A-L。

[0258] 表 12:预浓缩物 A-L

[0259]

预浓缩物	K85-EE (mg)	表面活性剂 (mg)	FFA (mg)	总量(mg)	比例
A	5002.7	Tween-20 3705.8	油酸 1307.9	10016.4	49:36:13
B	5004.9	Tween-80 3707.9	油酸 1302.3	10015.1	49:37:13
C	5003.2	Tween-20 3702.1	蓖麻油酸 1308.1	10013.4	49:36:13
D	5003.5	Tween-80 3703.1	蓖麻油酸 1303.4	10010	49:36:13
E	5000.4	Tween-20 3707.4	亚麻酸 1305.3	10013.1	49:37:13
F	5001	Tween-80 3706	亚麻酸 1304.3	10011.3	49:37:13
G	5006.4	Tween-20 3702.1	芥酸 1300.2	10008.7	50:36:12
H	5004.3	Tween-80 3704.1	芥酸 1303.2	10011.6	49:36:13
I	5002.9	Tween-20 3700.8	α -亚麻酸 1309.4	10013.1	49:36:13
J	5003.6	Tween-80 3701.6	α -亚麻酸 1312.1	10017.3	49:36:13
K	5002.9	Tween-20 3700.8	“纯” EPA-FA+DHA-FA 以近似 K85-EE 的 比例 1309.4	10013.1	49:36:13

[0260]

L	5002.9	Tween-80 3700.8	“纯” EPA-FA+DHA-FA 以近似 K85-EE 的 比例 1309.4	10013.1	49:36:13
---	--------	--------------------	--	---------	----------

[0261] 在上表 12 中,所有预浓缩物呈现澄清且均匀,除了含有芥酸的制剂。因此,所述预浓缩物可以以任意比例混合,且这些混合物仍可形成均匀且澄清的预浓缩物。

[0262] 还筛选了预浓缩物 A-L 与多种溶剂的相容性。该筛选的结果如下表 13 所示。向 500mg 预浓缩物中,加入约 50mg 的各种溶剂。预浓缩物 A 用于所有溶剂。在所有预浓缩物中测试乙醇。混合后目测检查所述预浓缩物,并在室温保存 24 小时后再次目测检查。在预浓缩物栏下,“澄清”是指透明均匀的混合物;“不澄清”是指不均匀的混合物,其中可通过目测检查观察到一些混浊。未测定混浊度。

[0263] 表 13 :预浓缩物相容性

[0264]

溶剂	预浓缩物 A	预浓缩物 B-L
96% 乙醇	澄清	澄清
苯醇	澄清	Nd
丙二醇	不澄清	Nd
三醋汀	澄清	Nd
PEG 300	不澄清	Nd
甘油	不澄清	Nd
1- 十八醇 99%	澄清,但为固体	Nd
1- 二十二醇 98%	不澄清	Nd
油醇 85%	澄清	Nd
1- 十四醇 97%	澄清	Nd

[0265] Nd :未测定。

[0266] 粘度可用作物理特征参数。以一式三份对预浓缩物 A-L 进行粘度测量。一般而言,与表面活性剂的类型相比,粘度对脂肪酸的类型显示出更大的敏感性。图 1 图示了预浓缩物 A-L 的粘度。尽管粘度的测量不能区分 Tween 20 与 Tween 80,但是所述粘度可受游离脂肪酸影响。

[0267] 将预浓缩物 A-F、I 和 J 在胃介质和肠介质中稀释,形成乳剂(即,SNEDDS/SMEDDS/ SEDDS)。胃介质的组成如表 14 所示,且肠介质的组成如表 15 所示。

[0268] 表 14 :胃介质

[0269]

胃介质	
猪胆汁盐(mM)	0.08
卵磷脂(mM)	0.02
氯化钠(mM)	34.2
胃蛋白酶(mg/ml)	0.1
pH	1.6 (用1 M HCl调节)
渗透性(mOsm/kg)	120

[0270] 表 15 :肠介质

[0271]

肠介质	
胆汁盐, 猪胆汁盐提取物, Sigma 037K0196 (mM)	5
磷脂, LIPOID S PC, 来自 LIPOID AG (mM)	1.25
三羟甲基氨基甲烷马来酸酯(Trizma maleate), Sigma Aldrich, T 3128 (mM)	2
Na ⁺ (mM)	150

[0272] 使用 Malvern zetasizer 粒度仪 (粒度测量范围为 0.5–6000nm 且 ζ 电位颗粒范围为 3nm–10 μ m) (Malvern Instrument, Worcestershire, UK) 测定粒度。以一式三份测量粒度。

[0273] 对于胃介质, 通过将 1ml 胃介质加入至 50mg 预浓缩物中制备所述乳剂。下表 16 提供了预浓缩物 A–F、I 和 J 在胃介质中的粒度测量。在胃介质中的粒度测量还在图 2 中图示。

[0274] 表 16 :预浓缩物 A–F、I 和 J 在胃介质中的粒度测量

[0275]

预浓缩物	A	B	C	D	E	F	I	J
尺寸 (nm)	269.6	152.1	216.8	271	271.1	287.1	165	244.3
标准偏差	29.63	5.141	26.24	15.94	6.208	36.71	15.87	13.67

[0276] 对于肠介质, 通过将如上获得的胃介质 (100 μ l) 加入至肠介质 (900 μ l) 中制备所述乳剂。下表 17 提供了预浓缩物 A–F、I 和 J 在肠介质中的粒度测量。在肠介质中的粒度测量还在图 2 中图示。

[0277] 表 17 :预浓缩物 A–F、I 和 J 在肠介质中的粒度测量

[0278]

预浓缩物	A	B	C	D	E	F	I	J
尺寸 (nm)	245.9	2314	266.7	332.5	233.9	1891	224.3	1788
标准偏差	7.465	2438	35.38	26.63	10.48	1936	13.56	930.5

[0279] 如图 2 所示,肠介质对粒度分布具有更大影响,尤其对包括 Tween 80 的预浓缩物。该观察现象在图 3-18 显示。图 3-18 显示了对各个预浓缩物的相同样品的四次连续测量的 Malvern zetasizer 粒度仪的读数。所有预浓缩物在胃介质中得到近似单峰分布的粒度分布,而转移至肠介质中时仅包括 Tween 20 的预浓缩物保持单峰分布。

[0280] 实施例 5 :脂解和增溶

[0281] 对含 K85EE 和不同游离脂肪酸和表面活性剂的不同预浓缩物的脂解(即水解)和增溶的速率进行了分析研究。具体地,设计四个实验来确定表面活性剂的量如何影响脂解和增溶的速率和程度。脂解是用含 K85EE 的 SMEDDS 制剂进行的。

[0282] 材料

[0283] ■胆汁盐:猪胆汁提取物(Sigma);包括猪去氧胆酸的甘氨酸和牛磺酸结合物及其它胆汁盐。

[0284] ■胰脂肪酶,猪胰腺(Sigma);含有多种酶,包括淀粉酶、胰蛋白酶、脂肪酶、核糖核酸酶和蛋白酶。

[0285] ■卵磷脂:磷脂(来自 LIPOID AG 的 LIPOID S PC)

[0286] ■三羟甲基氨基甲烷马来酸酯(Trizma Maleate, Sigma Aldrich)

[0287] ■Tween 20,分子生物学级(AppliChem Darmstadt),Tween80(Fluka)

[0288] ■ α -亚油酸(Sigma 60%)、油酸(Aldrich 90%)

[0289] ■K85-EE 和 K85-FA

[0290] 预浓缩物 A-E 的制备如表 18 所示。

[0291] 表 18 :预浓缩物 A-E

[0292]

预浓缩物	脂肪酸油混合物	游离脂肪酸	表面活性剂
A	K85EE (400mg)	油酸 (100mg)	Tween 20 (300mg)
B	K85EE (400mg)	油酸 (100mg)	Tween 20 (75mg)
C	K85EE (500mg)	亚油酸 (100mg)	Tween 80 (200mg)
D	K85EE (400mg)	K85FA (100mg)	Tween 20 (300mg)
E	K85EE (400mg)		Tween 80 (100mg)

[0293] 脂解的通常程序

[0294] 体外动态脂解模型是 Zangenberg 等人开发的(Zangenberg, N. H. 等人, Eur. J. Pharm. Sci. 14, 237-244, 2001 ;Zangenberg, N. H. , 等人, Eur. J. Pharm. Sci. 14, 115-122, 2001),使用中略微做了修改。脂解是在恒温的 600ml 夹套玻璃容器中在猪胆汁提取物的存在下进行的,并伴随氯化钙的持续加入。脂肪酶的来源是猪胰酶,并且在水解之后用 pH Stat 法用氢氧化钠溶液(1.0N)进行滴定(pH 6.5)。脂解介质的初始组成见表 19。

[0295] 表 19 :脂解介质的初始组成

[0296]

物质	初始浓度
胰脂肪酶,猪胰腺	800USP 单位 / 毫升
胆汁盐,猪胆汁提取物	5mM
磷脂,来自 LIPOID AG 的 LIPOID S PC	1.25mM
三羟甲基氨基甲烷马来酸酯	2mM
Na ⁺	150mM
K85-EE	5.58mg/ml

[0297] 所有实验的终体积为 300ml,且实验过程中的钙分散速率 (dispensing rate) 为 0.045mmol/ 分钟 (0.09ml/ 分钟)。所有实验中,加入 K85-EE 的量对应于 5.58mg/ml。

[0298] 为通过 HPLC 测定 K85-EE 脂解的进程,取出粗制样品并用稀盐酸酸化。用 HPLC 一式三份测定了 EPA-EE、DHA-EE、EPA-FA 和 DHA-FA 的浓度。实验进行的条件如下:LC Agilent Technologies 1200 系列仪器,柱温为 30° C,流动相:(A) 水 (0.1% 乙酸) 和 (B) MeCN (0.1% 乙酸),梯度:0 至 8 分钟,70%B 至 100%B;8 至 15 分钟,100%B;15 至 16 分钟:100%B 至 70%B,16 至 20 分钟:70%B。流速为 0.5ml/ 分钟,UV 在 210 纳米,进样体积:5 μl,运行时间:20 分钟。

[0299] 随时间监控 EPA 乙酯 (EPA-EE)、DHA 乙酯 (DHA-EE)、EPA 游离酸 (EPA-FA) 和 DHA 游离酸 (DHA-FA) 的浓度,计算脂解速率如表 20 所示,以与 Omacor® 对比。

[0300] 表 20 :EPA 乙酯和 DHA 乙酯与 Omacor® 的脂解对比

	EPA-EE 脂解 (μg/ml/分钟)	DHA-EE 脂解 (μg/ml/分钟)	在 233 分钟, K85EE 的百 分脂解率%
[0301] Omacor®	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

[0302] 图 19、22、25、28、31 和 34 图示了在每个分别的检测样品脂解的过程中 EPA-EE 和 DHA-EE 的消失以及 EPA-FA 和 DHA-FA 的出现。图中包括了从 2 分钟到 233 分钟的取样点。另外,包括了线性回归线。

[0303] 图 20、23、26、29、32 和 35 提供了对于每个分别的检测样品在不同时间点 EPA+DHA 的百分回收率。数据以 EPA-EE、DHA-EE、EPA-FA 和 DHA-FA 的总和给出,并以理论量 5580 μg/ml 的百分比给出。

[0304] 图 21、24、27、30、33 和 36 图示了在不同时间点 EPA-EE、DHA-EE 和总 K85EE 的百分脂解率。相对于用 HPLC 在脂解 2 分钟后测定的 EPA-EE 和 DHA-EE 的总量而计算数值。

[0305] 实施例 6 :药物组合物 / 预浓缩物的脂肪酸油混合物

[0306] 药物组合物或预浓缩物的脂肪酸油混合物,其中所述脂肪酸油混合物为 K85-EE

组合物,如表 21 所示。

[0307] 表 21 :药物组合物 / 预浓缩物的脂肪酸油混合物

[0308]	脂肪酸油混合物: 1000 mg K85EE 脂肪酸油混合物	最小值	最大值
	EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
	EPA EE	430 mg/g	495 mg/g
	DHA EE	347 mg/g	403 mg/g
	总 ω-3 EE	>90% (w/w)	

[0309] EE= 乙酯

[0310] 实施例 7 :片剂制剂

[0311] 通过将表 22 所示的片剂浸入 K85EE 油制备片剂。平均液体负载量为 160mg 油 / 片剂,对应于约 72v/v%。所述片剂还可不加超级崩解剂制备。

[0312] 表 22 :片剂制剂

[0313]	片剂组成	实例
	Neusilin US	89%
	Ac-Di-Sol (交联羧甲基纤维素钠) = 超级崩解剂	10%
	硬脂酸镁	1.0%

[0314] 实施例 8 :新的 K85 片剂制剂

[0315] 使用表 23 鉴定的成分通过将片剂浸入 K85EE 或 AGP 油和以游离酸形式的油中制备片剂制剂。

[0316] 表 23 :K85 片剂制剂

[0317]

K85 或 AGP 油负载量 / 片	最小值	最大值
EPA EE 和 DHA EE	125mg	600mg
游离脂肪酸油	2%,对应于约 2.5mg	15%,对应于约 90mg

[0318] 实施例 9 :SEDDES 和 SMEDDS 的制备

[0319] 通过将脂肪酸油混合物与至少一种表面活性剂和一种游离脂肪酸混合制备预浓缩物。

[0320] 在混合后目测检查所述预浓缩物,并在室温保存 24 小时后再次目测检查,且可获得澄清和透明的预浓缩物。

[0321] 然后可向所述预浓缩物中加入水性介质,形成水包油乳剂。形成水包油乳剂的分散速率可非常迅速,低于一分钟。

[0322] 然后,可以测试形成的微乳剂的水解,或称为脂解。

[0323] 例如,为了通过 HPLC 测定 KE85-EE 水解的过程,可以取出粗品并用稀盐酸酸化。然后可通过 HPLC 测定 EPA 乙酯、DHA 乙酯、EPA 游离脂肪酸和 DHA 游离脂肪酸的浓度。

[0324] 从非均匀相中取出所有样品,并预期回收率的一些变化,尤其在较早时间点。

[0325] 表 24 :在水解介质中的成分的开始浓度

[0326]

物质	开始浓度
胰脂肪酶, 猪胰腺, Sigma 095K1149	800 USP 单位/ml
胆汁盐, 猪胆汁盐提取物, Sigma 037K0196	5 mM
磷脂, LIPOID S PC, 来自 LIPOID AG	1.25 mM
三羟甲基氨基甲烷马来酸酯, Sigma Aldrich, T 3128	2 mM
Na ⁺	150 mM
KE85-EE	5.58 mg/ml

[0327] HPLC 分析方法的实例可包括以下参数:

[0328] 使用 Agilent Technologies 生产的 LC-MS, 其包括 1200Series LC 和 6140Quadrupole MS, 运行 ChemStation B.04.01 软件;

[0329] 柱: EclipseXDB C18, 2.1X150mm, 5 μ m, Agilent

[0330] 柱温: 25° C;

[0331] 流动相: A: 水 (0.1% 乙酸), B: MeCN (0.1% 乙酸);

[0332] 梯度: 0 至 8 分钟: 70%B 至 100%B, 8 至 15 分钟: 100%B, 15 至 16 分钟: 100%B 至 70%B, 16 至 20 分钟: 70%B;

[0333] 流速: 0.5ml/分钟;

[0334] UV 在 210nm;

[0335] 进样量: 25 μ l; 和

[0336] 运行时间: 20 分钟。

[0337] 然后可进一步分析所述水包油乳剂以测定油滴的粒度。使用 Malvern zetasizer 粒度仪 (粒度测量范围为 0.5–6000nm 且 ζ 电位颗粒范围为 3nm–10 μ m) (Malvern Instrument, Worcestershire, UK) 测定粒度。

[0338] 表 25 显示可包括在本发明公开的药物组合物和食品补充剂组合物中的成分。

[0339] 表 25: 本发明公开的样品组合物

[0340]

	药物组合物	食品补充剂组合物
脂肪酸油混合物	K85EE、K85TG 或 AGP103 原料药	以 EE 和/或 TG 形式的市售浓缩油混合物
表面活性剂	Tween®20 或 Tween®40	Tween®20 或 Tween®40
游离脂肪酸	(EPA-FA 和 DHA-FA), EPA-FA 或 DHA-FA	(EPA-FA+DHA-FA), EPA-FA 或 DHA-FA
总油混合物 100 重量 %	100 重量%	100 重量%

[0341] 又例如, K85EE ω -3 脂肪酸油和选自 K85FA 的游离脂肪酸 (该 K85FA 具有的 EPA:DHA-FA 比近似等于 K85EE 中的 EPA:DHA-EE 比) 在表 26 中例示。

[0342] 表 26: 本发明公开的其它组合物

[0343]

SMEDDS/SEDDS 制剂中的总油混合物含量[油:辅助表面活性剂的比]	脂肪酸油混合物: K85EE	游离脂肪酸: K85-FA	游离脂肪酸: EPA-FA 或 DHA-FA	游离脂肪酸: EPA 和 DHA 混合物, 以 FA 形式	总油混合物 (重量比)
1.)	80-95%		5-20 重量 %		100 重量%
2.)	70-80%		20-30%		100 重量%
3.)	50-70%		30-50%		100 重量%
4.)	50-60%	40-50%			100 重量%
5.)	60-70%	30-40%			100 重量%
6.)	70-80%	20-30%			100 重量%
7.)	80-95%	5-20%			100 重量%
8.)	>80%			<20%	100 重量%
9.)	70-80%			20-30%	100 重量%
10.)	60-70%			30-40%	100 重量%
11.)	50-60%			40-50%	100 重量%
12.)	85-95%			5-15% EPA>DHA	100 重量%
13.)	80-90%			10-20% EPA>DHA	100 重量%
14.)	70-80%			20-30% EPA>DHA	100 重量%
15.)	60-70%			30-40% EPA>DHA	100 重量%

[0344] 此外,如上所述的总油混合物可以与表面活性剂**Tween®** 20 混合。

[0345] 又例如,所述 K85EE 混合型脂肪酸组合物包含至少 90% 的 ω -3 脂肪酸乙酯,且其中所述混合型脂肪酸组合物包含以脂肪酸组合物的重量计约 80% 至约 88% 的二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯。

[0346] [油]:[表面活性剂]:[游离脂肪酸](a):b):c)) 之间的比例的集合示于表 27 中。例如, K85EE 或 AGP103 油以 [K85EE]:[表面活性剂]:[游离脂肪酸] 的范围为约 4:2:0.5 至 4:4:2 与表面活性剂和辅助表面活性剂一起使用。因此,表面活性剂的范围可为 2 至 4 且所述游离脂肪酸的范围为 0.5 至 2。

[0347] 此处还涉及:表 27 所示的 K85EE 油混合物可以被以乙酯和 / 或甘油三酯形式的 K85TG 油混合物以及市售 ω -3 油浓缩物替换。

[0348] 表 27 :具有 Tween20、K85EE、EPA-FA 或 DHA-FA 的 SMEDDS 制剂

[0349]

	K85EE (mg)	Tween20 (mg)	EPA-FA (mg)	DHA-FA (mg)	~K85FA (mg)	200 mg 预浓缩物于 10 ml 水中
A	400	400	100			乳剂
B	400	400		100		乳剂
C	400	300	100			乳剂
D	400	300			100	乳剂

[0350] 实施例 10 :药物预浓缩物组合物

[0351] 通过混合以下成分制备药物预浓缩物组合物 :

[0352] 作为所述脂肪酸油混合物 :K85-EE ;量为 10.80g ;

[0353] 作为所述表面活性剂 :Tween-20 (分子生物学级, AppliChem Darmstadt, A4974, 02501ot 5N004174), 量为 7.44g ;

[0354] 作为所述至少一种脂肪酸 :EPA-FA, 量为 1.53g ;和 DHA-FA, 量为 1.24g。

[0355] 伴随混合, 获得了透明均匀的溶液。所述制剂的密度测定为 1.02g/ml。然后将所述组合物填充至瓶 (瓶大小 =4ml) 中, 各包括 1.25x 1670mg=2087mg, 充入氮气并用石蜡密封。

[0356] 实施例 11 :在小型猪中的体内研究

[0357] 制备了两种不同制剂并送至体内测试。制剂 1 根据实施例 10, 通过将指定量的以下成分混合而制备 :K85EE、Tween20EPA-FA 和 DHA-FA, 且制剂 2 为 OMACOR 明胶胶囊。

[0358] 所述研究在 8 只来自 Ellegaard **Göttingen** Minipigs ApS 的雄性 **Göttingen** SPF 小型猪中进行。将动物单独圈养于含有锯屑 (“Jeluxyl”, 来自 Jelu Werk GmbH, Josef Ehrler GmbH&Co KG, Ludwigsmühle, D-73494Rosenberg, Germany) 作为垫料的畜舍 (floor pens) (1.2m²) 中。

[0359] 以交叉设计进行治疗。剂量为 2g/ 动物。治疗的第一天指定为 Day 1。以各次给药之间留出至少 10 天的间歇期进行治疗。给药后采集血样 (n=8)。通过经确证的 LC-MS/MS 方法在 2 周内分析血浆样品的 EPA 和 DHA 的总脂质含量。示于图 37 的结果显示 EPA 的总脂质浓度的血浆浓度 - 时间曲线, 支持了 K85SMEDDS 制剂的上述生物利用度 (例如, 超过 40%)。DHA 的总脂质浓度的时间曲线显示了相似结果 (图 37 中未显示)。

[0360] 实施例 12 :药物制剂、SMEDDS 和 SEDDS

[0361] 表 28 例示了可以制备的药物制剂、SMEDDS 和 SEDDS。

[0362] 表 28 :药物制剂、SMEDDS、SEDDS

参考编号	K85FA 脂肪酸油混合物	表面活性剂或表面活性剂系统	第二脂肪酸混合物为鱼油乙酯浓缩物
[0363] 64	X 约 40%	Tween® 20 约 40%	X 约 20%
65	X 40%	Tween® 20 40%	油酸 EE 20%

[0364] 在一个实施方式中, 所述表面活性剂选自 **Tween®** 表面活性剂, 例如 **Tween®** 20、40、60、80 和 85。例如, 本发明公开的组合物可包含至少一种选自 **Tween®** 20 和 40 的表面活性剂。

[0365] 实施例 13 :乳剂 / 微乳剂预浓缩物制剂

[0366] 制备本发明公开的以下乳剂 / 微乳剂预浓缩物制剂。

[0367] 药物制剂 1 :SEDDS 组合物

[0368] 通过混合以下成分制备药物组合物 :脂肪酸油混合物 a) EPA-FA, 量为 5.5g, 和 DHA-FA, 量为 4.5g (大约达到 K85EE 或 FA 脂肪酸混合物中的 EPA:DHA 比例); b) 以 EE 形式的第二脂肪酸混合物 :油酸乙酯 :Fluka75100, 137044 50308P14, 量为 5.0g ;以及表面活性剂 c) :**Tween®** 20, 分子生物学级, AppliChem Darmstadt, A4974, 02501ot 5N004174, 量为

10.0g。

[0369] 获得了透明均匀的溶液。所述制剂的密度测定为 1.03g/ml。然后将所述组合物填充至瓶（瓶大小=4ml）中，各包括 $(2450\text{mg} \times 1.25)=3063\text{mg}$ ，充入氮气并用石蜡密封。

[0370] 药物制剂 2

[0371] 用 **Tween® 80** 替代 **Tween® 20**，如上所述制备相同制剂。因此该制剂成分为：混合型脂肪酸；EPA-FA(110mg)+DHA-FA(90mg)、油酸乙酯(100mg)和 Tween 80(200mg)。获得透明均匀的溶液。

[0372] 实施例 14：纯水中的乳剂

[0373] 在闪烁瓶中将一粒 **Omacor®** 胶囊的油性内容物（含有 EPA 乙酯(465mg)、DHA 乙酯(375mg)和 α -生育酚(4mg)）与表 29 所示的多种表面活性剂相混合。在 37 摄氏度加入水(10ml)并且用涡旋混合器将混合物振荡 15 秒。在 1 分钟和 5 分钟后观察该混合物。乳剂均匀性的目测评分如下：无乳化=0 分，乳化但不是均匀乳化=1 分，均匀乳化=2 分。

[0374] 混合后的所述混合物还在滚轴混合器中滚动 5 分钟。滚动试验的目测评分与上面相同。

[0375] 表 29：纯水中的乳剂

[0376]

参考 编号	表面活性剂	表面活性剂 的量(mg)	涡旋 1 分钟 后的分数	涡旋 5 分钟 后的分数	滚轴混 合分数
1	无	0	0	0	0
2	Brij® 30	100	2	2	2
3	Brij® 35	100	2	1	2
4	Brij® 52	100	2	2	2
5	Brij® 58	100	2	1	2
6	Brij® 72	100	2	1	2
7	Brij® 78	100	2	1	2
8	Brij® 92V	100	2	2	2
9	Brij® 93	100	2	2	2
10	Brij® 96V	100	2	2	2
11	Brij® 97	100	2	2	2
12	Brij® 98	100	2	1	2
13	Brij® 700	100	1	1	2
14	Brij® S-10	100	1	1	2
15	Pluronic® L-31	100	1	1	2
16	Pluronic® L-35	100	1	1	2
17	Pluronic® L-81	100	2	2	2
18	Pluronic® L-64	100	2	2	2
19	Pluronic® L-121	100	2	2	2
20	Pluronic® P-123	100	1	1	2
21	Pluronic® F-68	100	0	0	1
22	Pluronic® F-108	100	0	0	1
23	Span® 20	100	2	2	2
24	Span® 60	100	0	0	1
25	Span® 65	100	0	0	0
26	Span® 80	100	1	1	2
27	Span® 85	100	0	0	1
28	Tween® 20	100	2	1	2
29	Tween® 40	100	2	1	2

[0377]

30	Tween® 60	100	2	1	2
31	Tween® 80	100	2	1	2
32	海藻酸	100	1	0	1
33	海藻酸钠盐	100	2	1	1
34	聚乙二醇甘油-羟基硬脂酸酯 40	100	2	2	2
35	月桂基硫酸钠	100	1	1	2
36	1,2-二棕榈酰基-sn-甘油乙醇胺	100	0	0	0
37	1-十六醇	100	1	0	0
38	1,2-二棕榈酰基-sn	100	2	1	1
39	聚乙二醇 400	100	0	0	1
40	肉豆蔻酸钠盐	100	1	1	1
41	Brij® 52/聚乙二醇甘油-羟基硬脂酸酯 40	30/20	2	2	2
42	Brij® 62/Pluronic® L64	30/50	2	2	2
43	Span® 20/Pluronic® L64	40/90	2	2	2
44	聚乙二醇 400/聚乙二醇甘油-羟基硬脂酸酯 40	120/60	2	2	2
45	Tween® 20/Span® 20	60/60	2	2	2
46	Tween® 20/Span® 20/聚乙二醇 400	90/90/60	2	2	2
47	Span® 20/Tween® 20/Brij® 97	70/100/40	2	2	2
48	海藻酸钠盐/Span® 60	110/60	2	2	2
49	Pluronic® F-68/Pluronic® L64/Span® 60	20/180/20	2	2	2

[0378] 实施例 15 : 人工胃液中的乳剂

[0379] 在闪烁瓶中将一粒OMACOR®胶囊的油性内容物（含有 EPA 乙酯 (465mg)、DHA 乙酯 (375mg) 和 α -生育酚 (4mg)）与表 30 所示的多种表面活性剂相混合。除了用无胃蛋白酶的人工胃液（欧洲药典 6.0, 274 页）代替水之外，实验设置与实施例 14 所述相同。

[0380] 表 30 : 人工胃液中的乳剂

[0381]

参考编号	表面活性剂	表面活性剂的量 (mg)	涡旋 1 分钟后的分数	涡旋 5 分钟后的分数	滚轴混合分数
50	无	0	0	0	0
51	Brij® 52	100	2	1	2
52	Brij® 96V	100	2	1	2
53	Pluronic® L64	100	2	2	2
54	Tween® 40	100	2	2	2
55	聚乙二醇甘油-羟基硬脂酸酯 40	100	2	2	2

[0382] 实施例 16 : 模拟肠液中的乳剂

[0383] 在闪烁瓶中将一粒Omacor®胶囊的油性内容物（含有 EPA 乙酯 (465mg)、DHA 乙

酯 (375mg) 和 α -生育酚 (4mg)) 与表 31 所示的多种表面活性剂相混合。除了用 pH 6.8 的无胰腺粉末的模拟肠液 (欧洲药典 6.0, 274 页) 代替水之外, 实验设置与实施例 14 所述相同。

[0384] 表 31 : 模拟肠液中的乳剂

[0385]

参考编号	表面活性剂	表面活性剂的量 (mg)	涡旋 1 分钟后的分数	涡旋 5 分钟后的分数	滚轴混合分数
56	无	0	0	0	0
57	Brij® 52	100	2	2	2
58	Brij® 96V	100	2	2	2
59	Pluronic® L64	100	2	2	2
60	Tween® 40	100	2	2	2
61	聚乙二醇甘油-羟基硬脂酸酯 40	100	2	2	2

[0386] 实施例 17 : 乳剂的显微镜检查

[0387] 滚动 24 小时后, 在显微镜下检查实施例 15 的参考编号 52 (胃液) 和实施例 16 的参考编号 58 (肠液) 的乳剂。发现这两种乳剂为水包油的混悬液, 没有凝聚的趋势。

[0388] 实施例 18 : 药用制剂

[0389] 表 32 中的实施例示例了可制备的药用制剂。

[0390] 表 32 : 药用制剂

参考编号	K85EE 或 AGP103 油混合物	表面活性剂或表面活性剂系统
64	X	Tween® 20
65	X	Tween® 40
66	X	Tween® 80
67	X	Tween® 20 + Tween® 40
68	X	Tween® + Cremophor®
69	X	Tween® + Solutol HS 15

[0392] 在一个实施方式中, 所述表面活性剂或表面活性剂的组合选自 Tween® 表面活性剂: Tween® 20、Tween® 40、Tween® 60、Tween® 65、Tween® 80 和 Tween® 85。

[0393] 在另一个实施方式中, 所述表面活性剂选自以下组合: Tween® 表面活性剂和选自 Cremophor® 的表面活性剂, 例如 Tween® 20 和 Cremophor EL。另外, 在另一个实施方式中, Tween® 20 和 Solutol HS 15 表面活性剂可以一起使用, Tween® 20 和 Tween® 40 也可以一起使用。

[0394] 药物预浓缩物的脂肪酸油混合物 (所述脂肪酸油混合物为 K85EE 或 AGP-103 油性组合物) 如表 33 所示。

[0395] 表 33 : 用于药物预浓缩物的脂肪酸油混合物

[0396]	脂肪酸油混合物: 1000 mg K85EE 脂肪酸油混合物	最小值	最大值
	EPAEE + DHAEE	800 mg/g	880 mg/g
	EPA EE	430 mg/g	495 mg/g
	DHA EE	347 mg/g	403 mg/g
	总 ω -3 EE	>90% (重量/重量)	

[0397] EE= 乙酯

[0398] 实施例 19 :人工胃液和模拟肠液中的其它乳剂

[0399] 预浓缩物 1-23 是用 EPA/DHA 乙酯 (1000mg K85EE) 与多种表面活性剂和表面活性剂混合物制备的,如表 34 所示。乳剂在胃液和模拟肠液中制备,如实施例 15 和 16 所述。在人工胃液和模拟肠液中的乳剂结果相同,如表 34 所示。

[0400] 表 34 :人工胃液和模拟肠液中的乳剂

[0401]

参考编号	表面活性剂	表面活性剂的量 (mg)	涡旋 1 分钟后的分数	涡旋 5 分钟后的分数	滚轴混合分数
1	Cremophor® EL	20	2	1	2
2	Cremophor® EL	80	2	1	2
3	Cremophor® EL	100	2	1	2
4	Cremophor® EL	150	2	2	2
5	Cremophor® EL	200	2	2	2
6	Cremophor® EL	250	2	2	2
7	Cremophor® EL	300	2	2	2
8	Cremophor® EL	400	2	2	2
9	Cremophor® EL	500	2	2	2
10	Cremophor® EL	600	2	2	2
11	Cremophor® EL	700	2	2	2
12	Cremophor® EL	800	2	2	2
13	Cremophor® EL	900	2	2	2
14	Cremophor® EL	1000	2	2	2
15	Cremophor® EL	1200	2	2	2
16	Cremophor® EL Tween® 60	150 100	2	2	1
17	Cremophor® EL Brij® 30 Span® 85	40 20 20	2	2	2
18	Cremophor® EL	5	2	1	2
19	Cremophor® EL Tween® 80	60 70	2	1	2
20	聚乙二醇甘油羧基硬脂酸酯 40	60	2	1	2
21	聚乙二醇甘油羧基硬脂酸酯 40 Span® 20 聚山梨酯 20	90 30 50	2	1	2
22	聚乙二醇甘油羧基硬脂酸酯 40 Brij® 93 聚山梨酯 20	60 30 60	2	1	2
23	Cremophor® EL Pluronic® F68 Brij® 92V 聚山梨酯 20	60 30 30 20	2	2	2

[0402] 在人工胃液和模拟肠液中制备的乳剂 4-15 在静置时保持均匀（乳状）若干小时。乳剂 1-3 在制备后（即静置若干小时后）一定程度地分层。乳剂 1-15 的显微检查显示，平均粒径小于 100 微米。乳剂 4 均一化处理 (UltraRurrax (IKA)) 20 秒导致形成的小颗粒显著增多 (<10 微米)。

[0403] 基于制备的预浓缩物, 0.5% 的非离子型表面活性剂（例如 Cremophor®）能在人

工胃液和模拟肠液中乳化 EPA/DHA 乙酯。另外,包括多于一种的表面活性剂表现出能使乳剂稳定。此外,粒径可根据乳化方法而不同。

[0404] 实施例 20 :用邻苯二甲酸醋酸纤维素包衣的明胶胶囊

[0405] (A) 包括 EPA 乙酯和 DHA 乙酯的用邻苯二甲酸醋酸纤维素包衣的明胶胶囊

[0406] 将包含 EPA 乙酯和 DHA 乙酯 (**Omacor®**, Pfizer, Norway) 的预形成明胶胶囊用邻苯二甲酸醋酸纤维素 (6%) 和柠檬酸三乙酯 (3%) 的丙酮溶液包衣。将所述胶囊在室温干燥 24 小时。包衣材料 (邻苯二甲酸醋酸纤维素加柠檬酸三乙酯) 将每个胶囊的重量增加 15mg。

[0407] (B) 包括 EPA 乙酯、DHA 乙酯和 **Brij®** 96V 的用邻苯二甲酸醋酸纤维素包衣的明胶胶囊

[0408] 将包含 EPA 乙酯 (463mg)、DHA 乙酯 (375mg)、**Brij®** 96V (60mg) 和生育酚 (4mg) 的预形成明胶胶囊用邻苯二甲酸醋酸纤维素 (6%) 和柠檬酸三乙酯 (3%) 的丙酮溶液包衣。将所述胶囊在室温干燥 24 小时。

[0409] 实施例 21 :用 **Eudragit®** RS30D 包衣的明胶胶囊

[0410] (A) 包括 EPA 乙酯和 DHA 乙酯的用 **Eudragit®** RS30D 包衣的明胶胶囊

[0411] 将包含 EPA 乙酯和 DHA 乙酯 (**Omacor®**, Pfizer, Norway) 的预形成明胶胶囊来自 Degussa, Germany 的 **Euragit®** RS30D 的水溶液包衣。将所述胶囊在室温干燥 24 小时。

[0412] (B) 包括 EPA 乙酯、DHA 乙酯和 **Brij®** 96V 的用 **Eudragit®** RS30D 包衣的明胶胶囊

[0413] 将包含 EPA 乙酯 (463mg)、DHA 乙酯 (375mg)、**Brij®** 96V (60mg) 和生育酚 (4mg) 的预形成明胶胶囊来自 Degussa, Germany 的 **Euragit®** RS30D 的水溶液包衣。将所述胶囊在室温干燥 24 小时。

[0414] 实施例 22 :肠溶衣片剂

[0415] 制备包衣片剂并给予动物模型 (小型猪) 以测量 EPA 和 DHA 随时间的血清浓度。

[0416] 两种片剂如下预处理:

[0417] 片剂 31 :20%PEG, 10%Ac-Di-Sol (崩解剂)

[0418] 片剂 32 :20%PEG, 0.5M KH₂PO₄, 10%Ac-Di-Sol (崩解剂)

[0419] 在流化床中进行预处理,其中在流化床中将溶液喷洒至 Neusilin 颗粒,然后通过加热和 / 或压缩所述颗粒并在氮气下保温过夜,然后用 K85EE 油负载。

[0420] 用水溶液 PVA 底层包衣 (**Opadry®** II) 的内层和水溶性肠溶衣 (Acy1 EZE (**Eudragit®** L100-55 肠溶衣)) 的外层包衣片剂。

[0421] EPA 血清浓度的结果如表 35 所示,并在图 38 中例示。DHA 血清浓度的结果如表 36 所示,并在图 39 中例示。

[0422] 表 35 :EPA 血清浓度

[0423]

EPA	AUC [μg/ml] 标准化剂量 **	与 K85EE 油相比的 AUC 差
片剂 31	770.2	8%

片剂 32	672.0	-6%
K85EE 油	708.7	参照

[0424] **AUC 数据未经基线校正。

[0425] 表 36 :DHA 血清浓度

[0426]

DHA	AUC [μ g/ml] 标准化剂量 **	与 K85EE 油相比的 AUC 差
片剂 31	718.1	44%
片剂 32	479.4	-4%
K85EE 油	498.8	参照

[0427] **AUC 数据未经基线校正。

[0428] 本发明公开的片剂可用选自 K85EE 油 +FFA+ 至少一种表面活性剂（例如 **Tween®** 20 或 **Tween®** 80）、K85FA 油 + 至少一种表面活性剂和 K85EE+ 至少一种表面活性剂的预浓缩物预先负载。

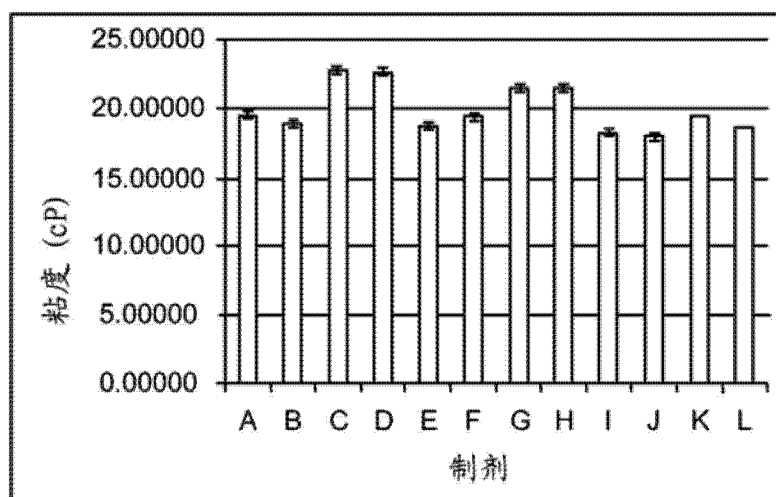


图 1

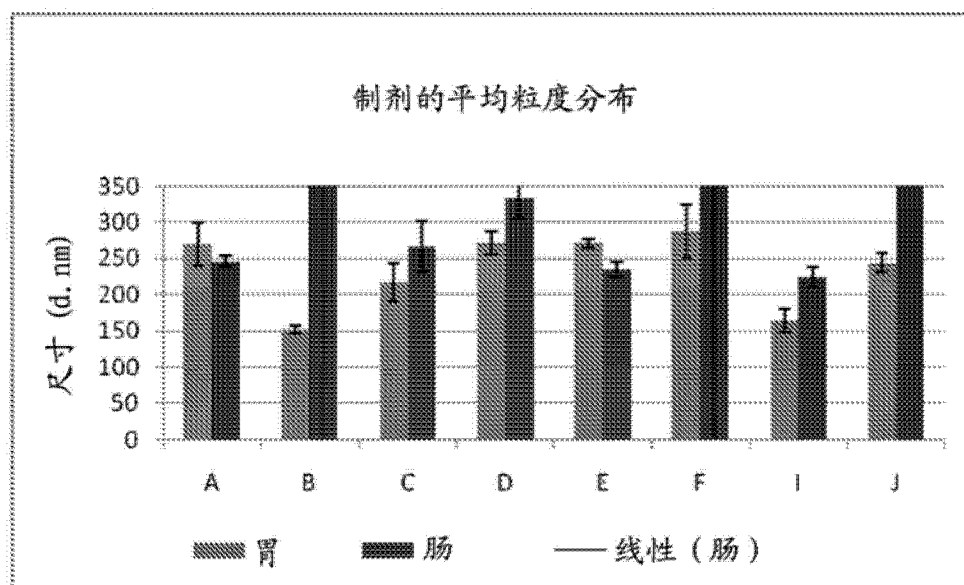


图 2

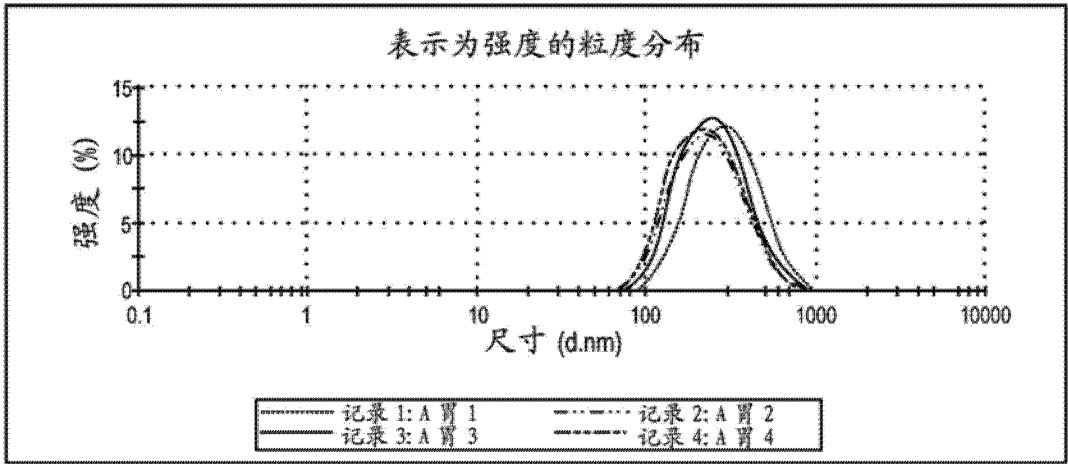


图 3

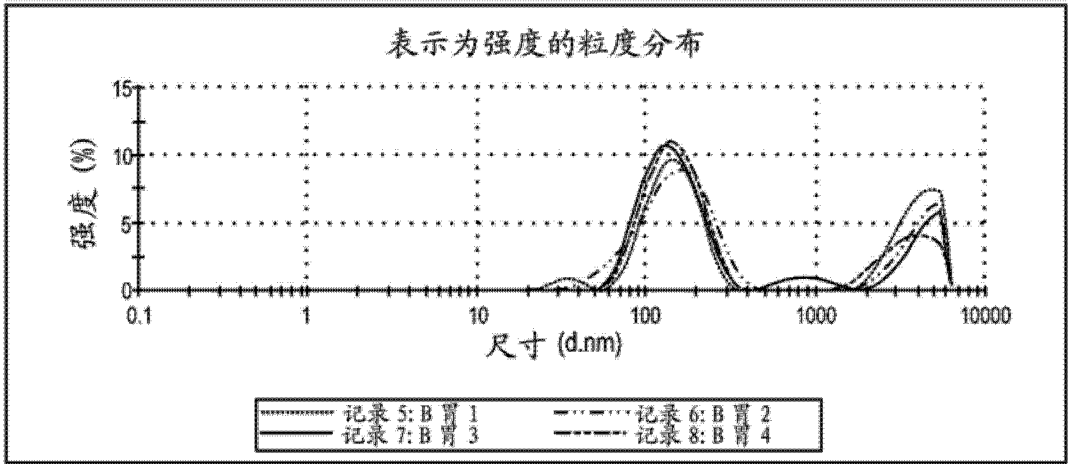


图 4

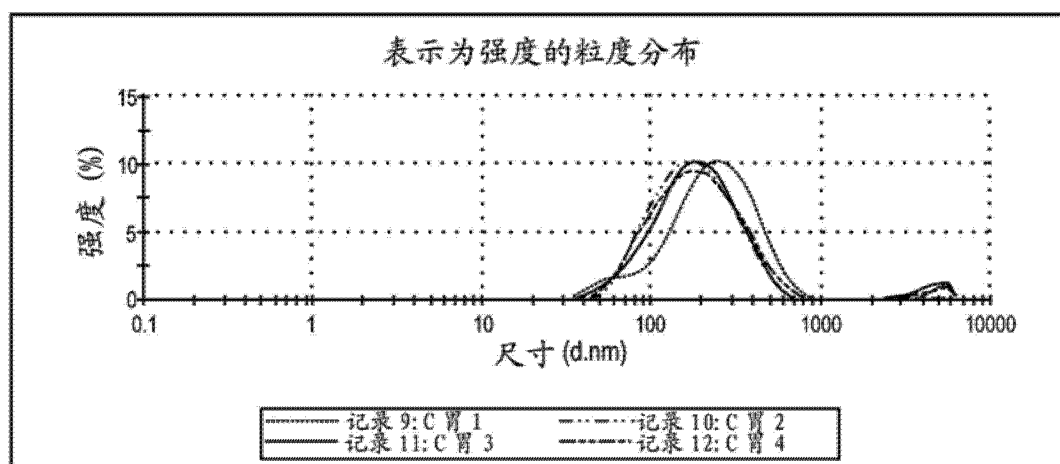


图 5

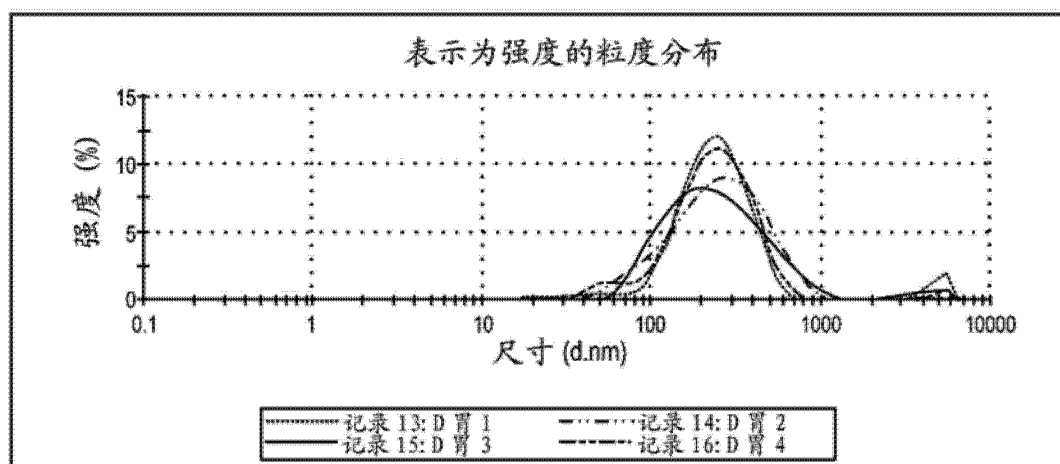


图 6

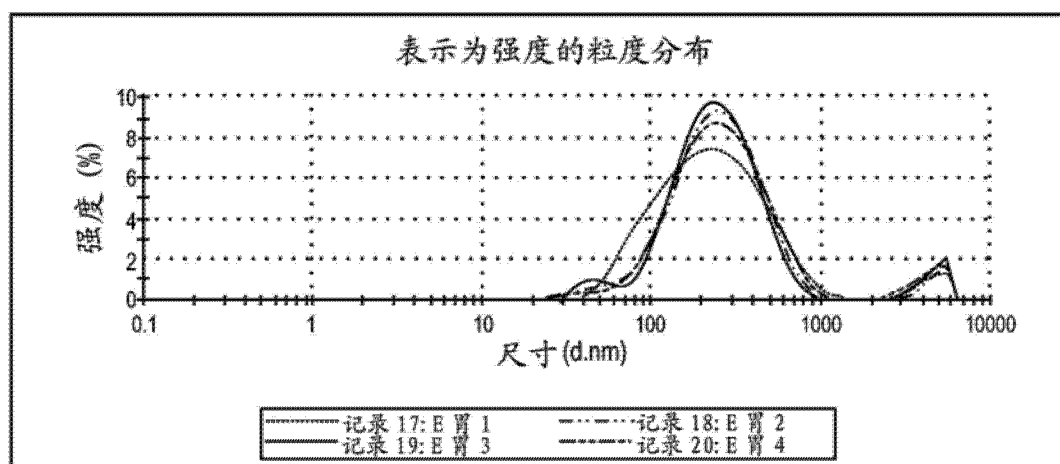


图 7

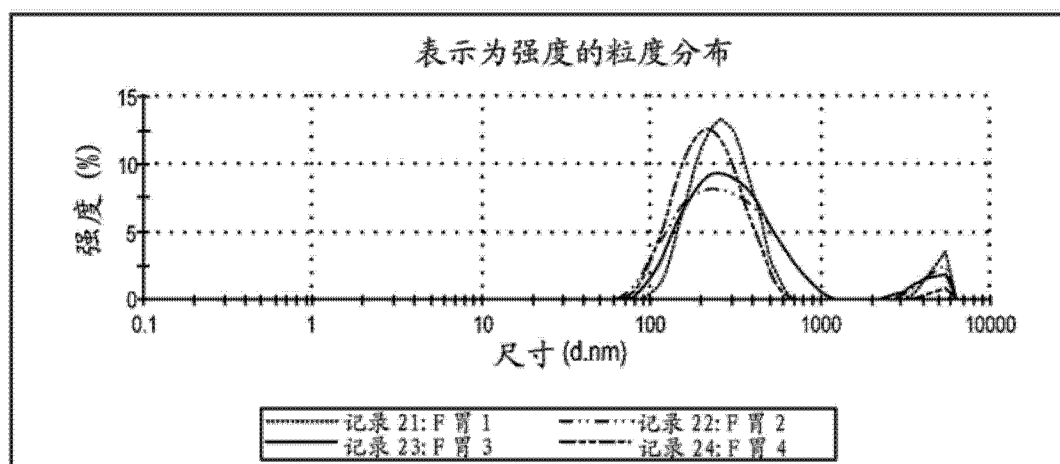


图 8

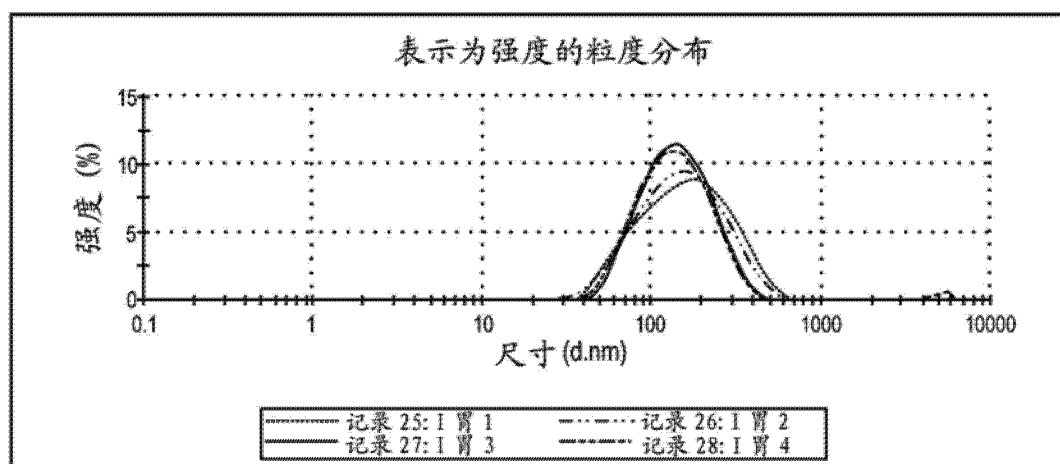


图 9

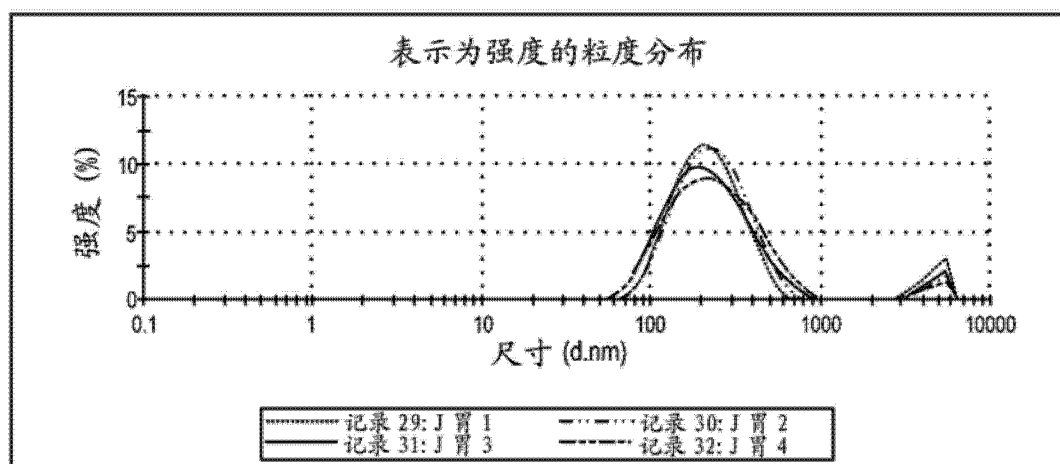


图 10

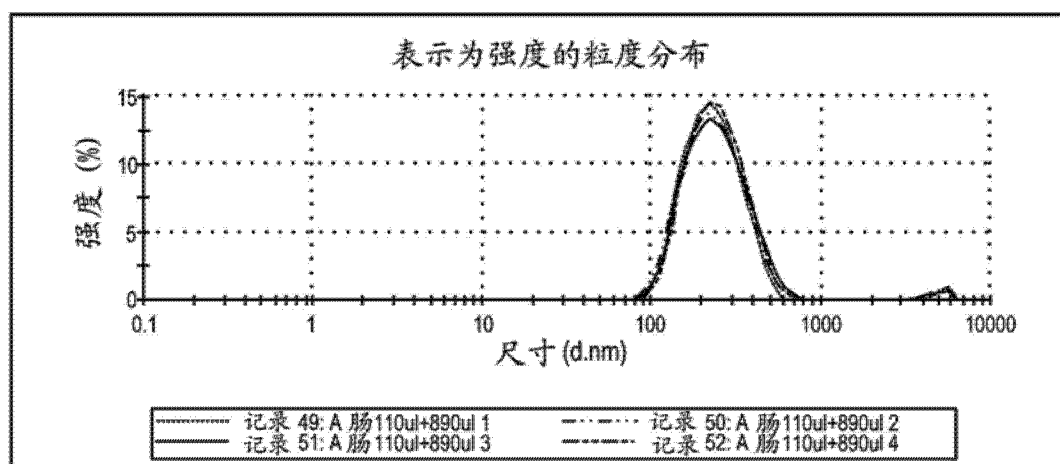


图 11

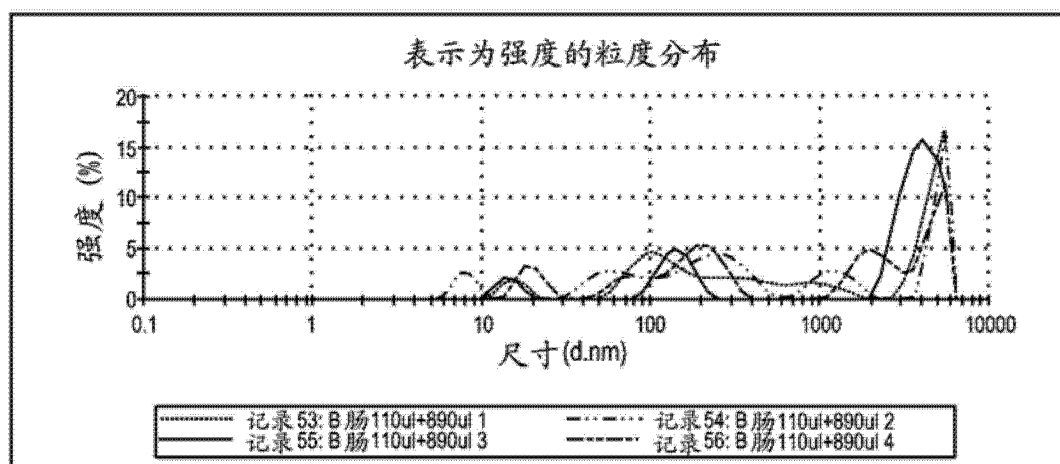


图 12

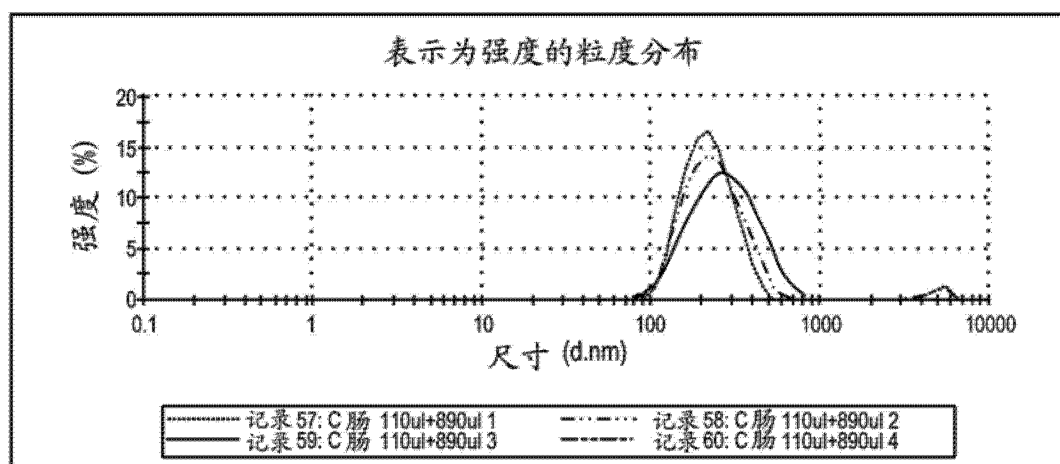


图 13

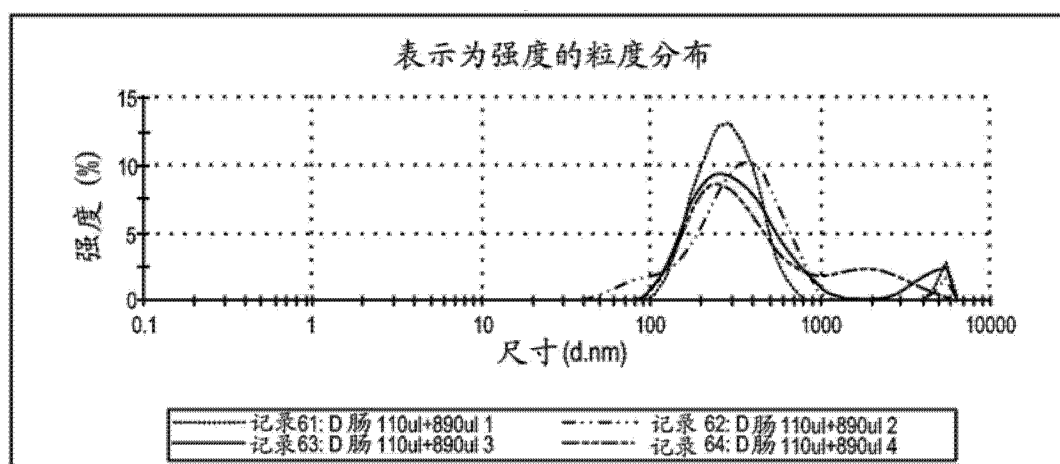


图 14

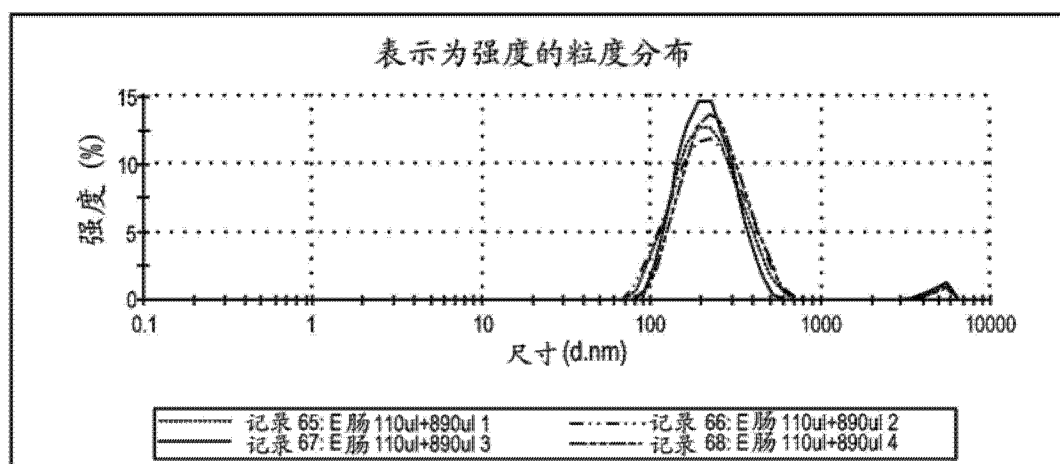


图 15

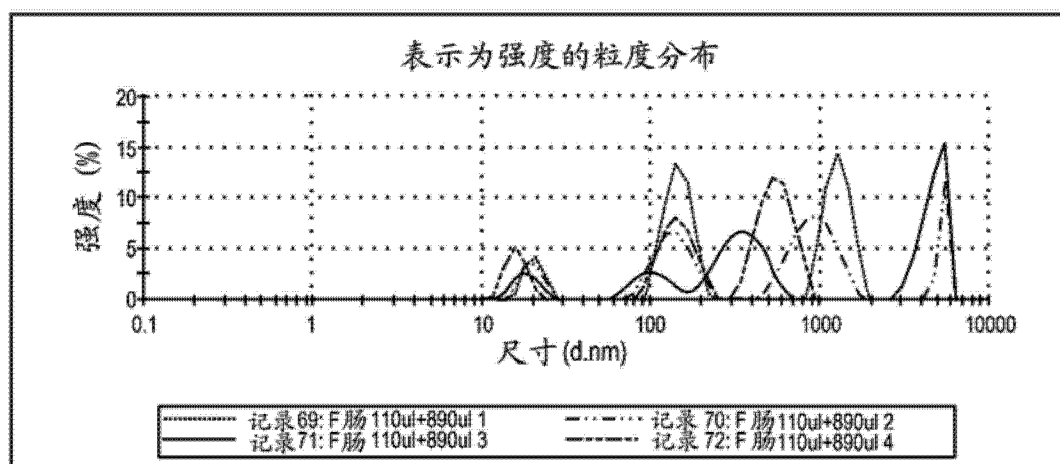


图 16

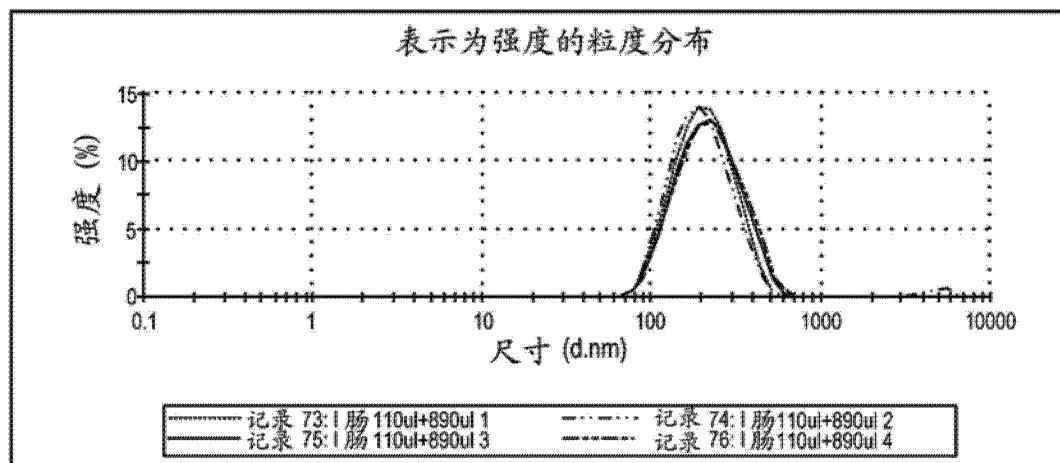


图 17

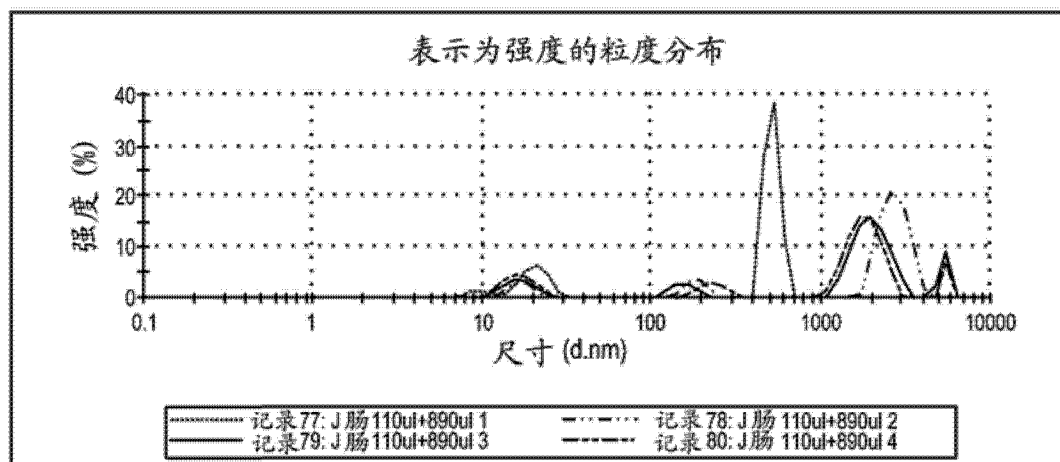


图 18

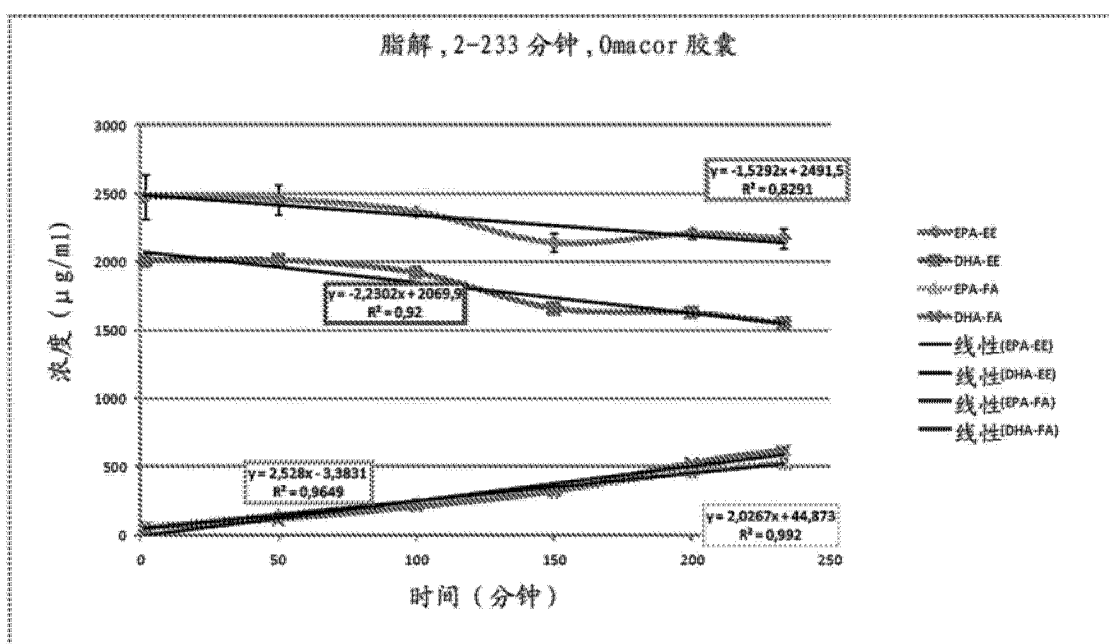


图 19

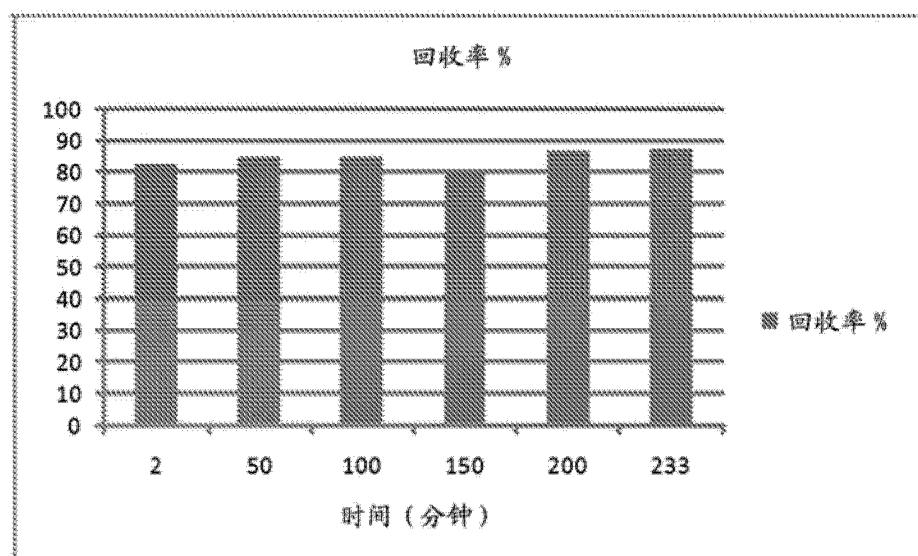


图 20

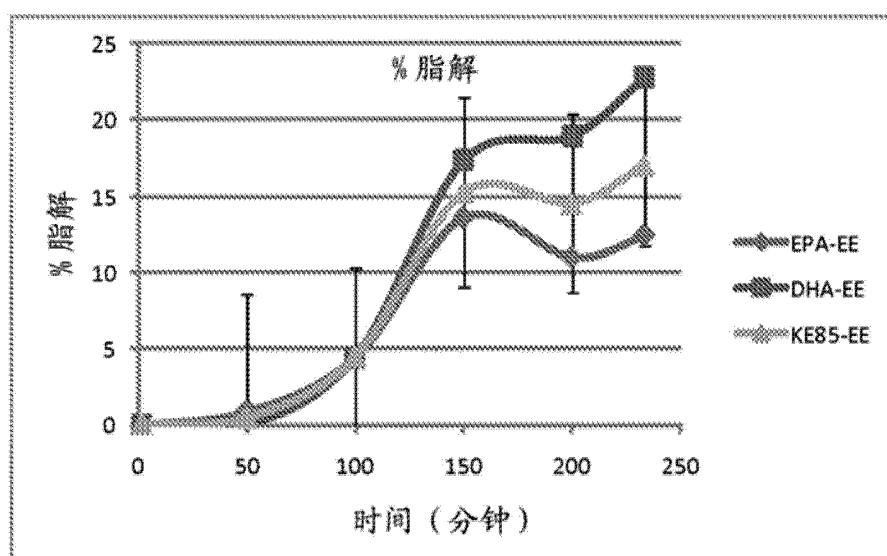


图 21

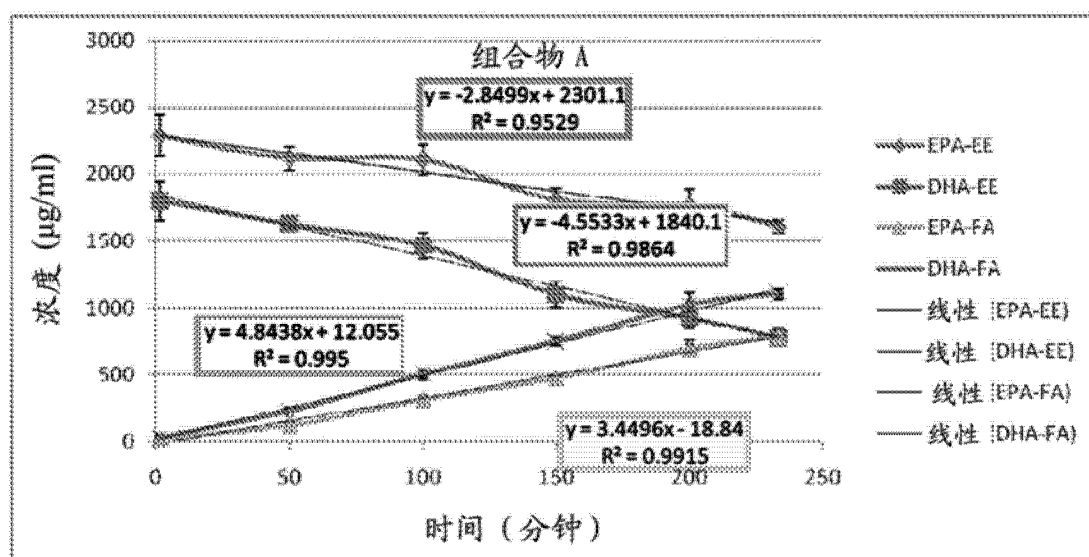


图 22

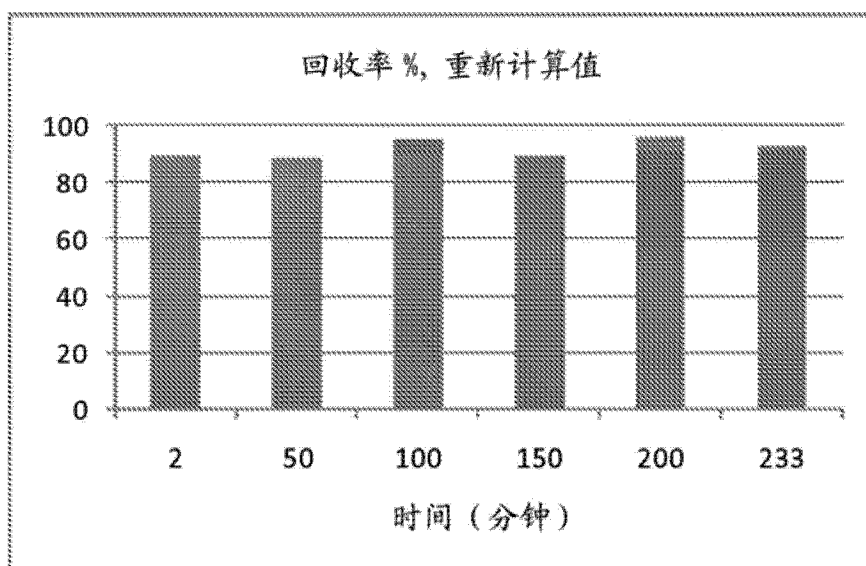


图 23

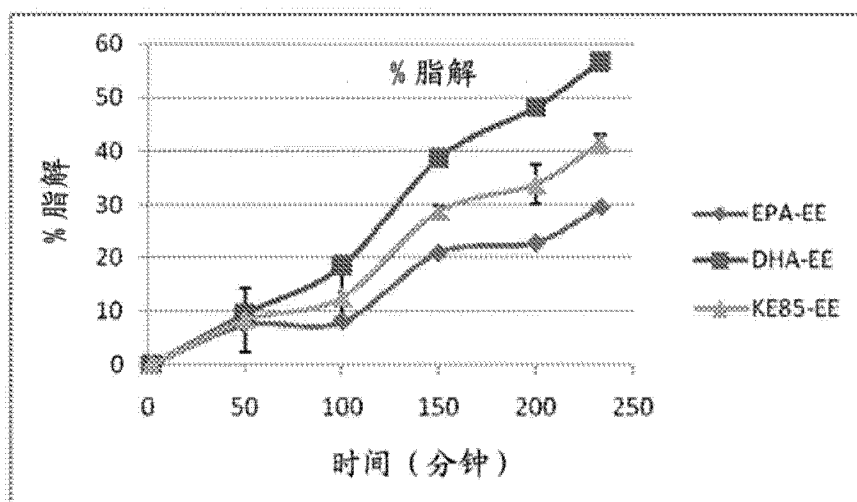


图 24

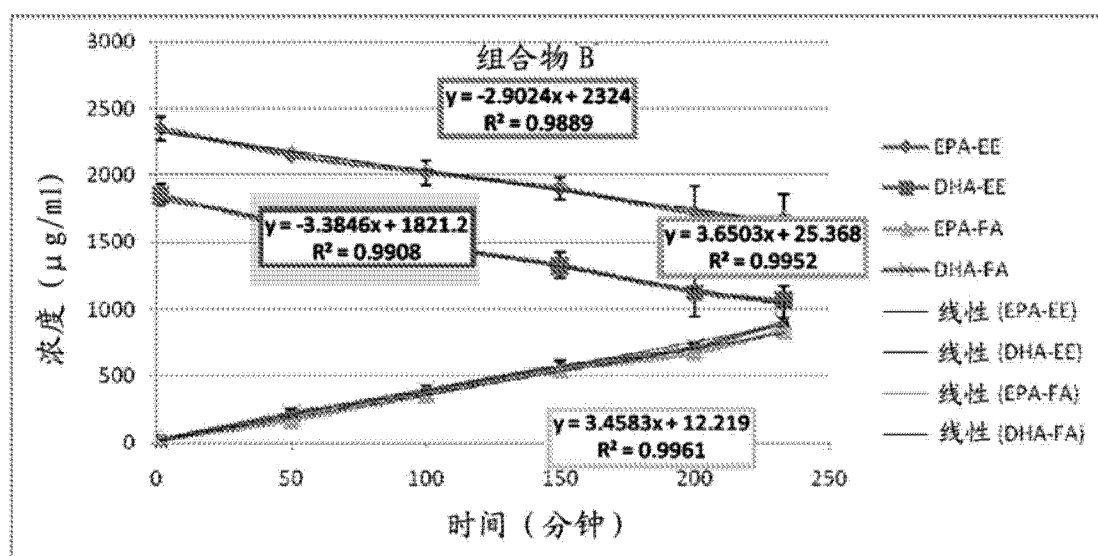


图 25

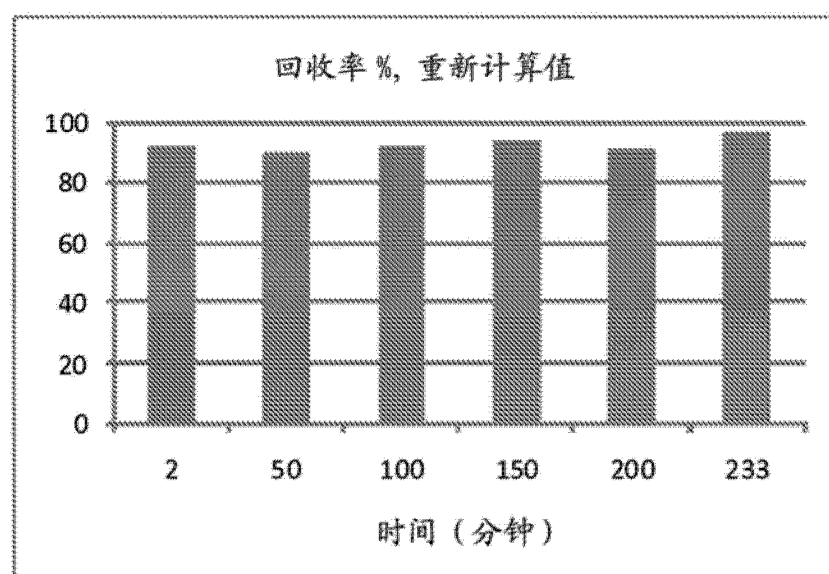


图 26

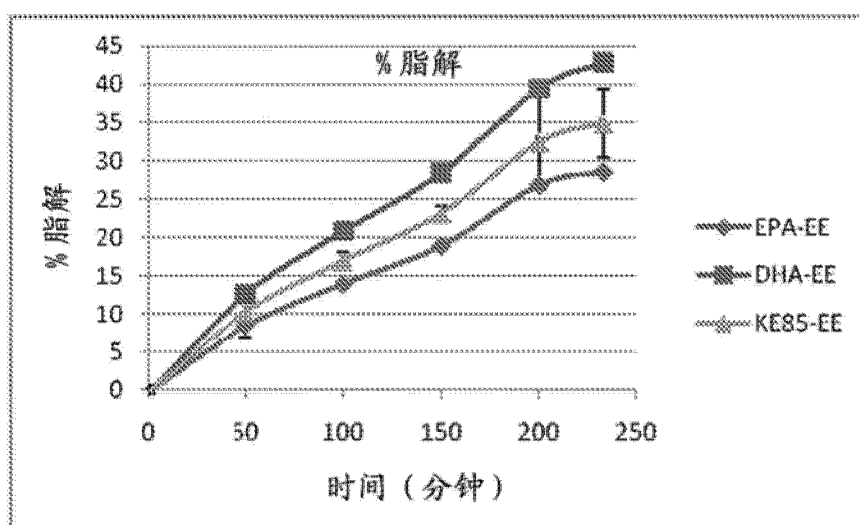


图 27

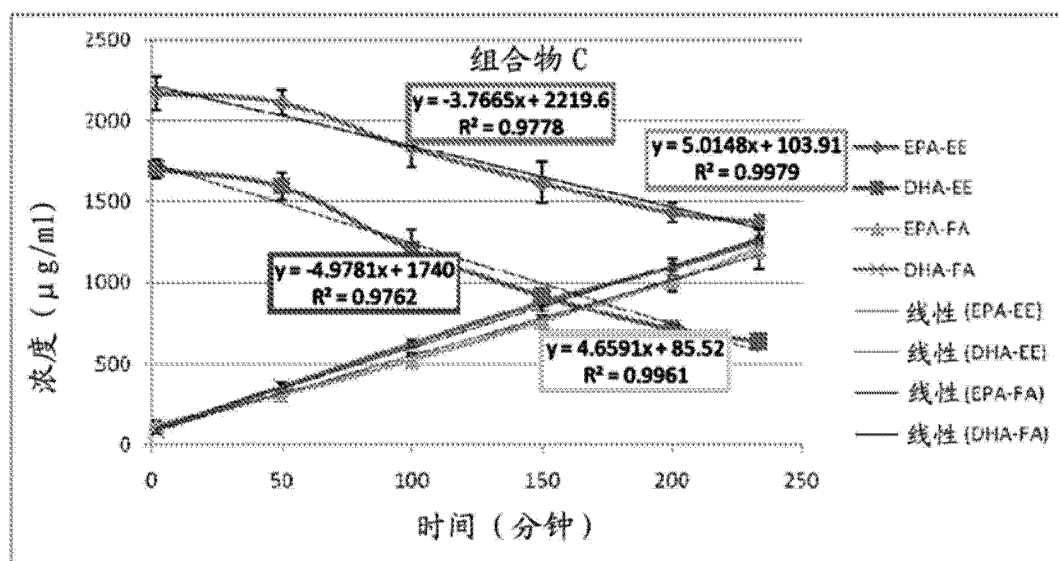


图 28

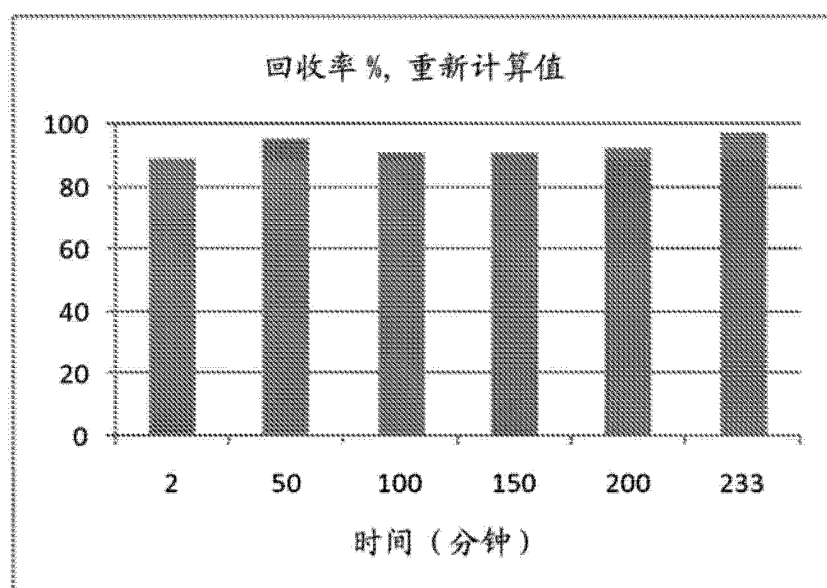


图 29

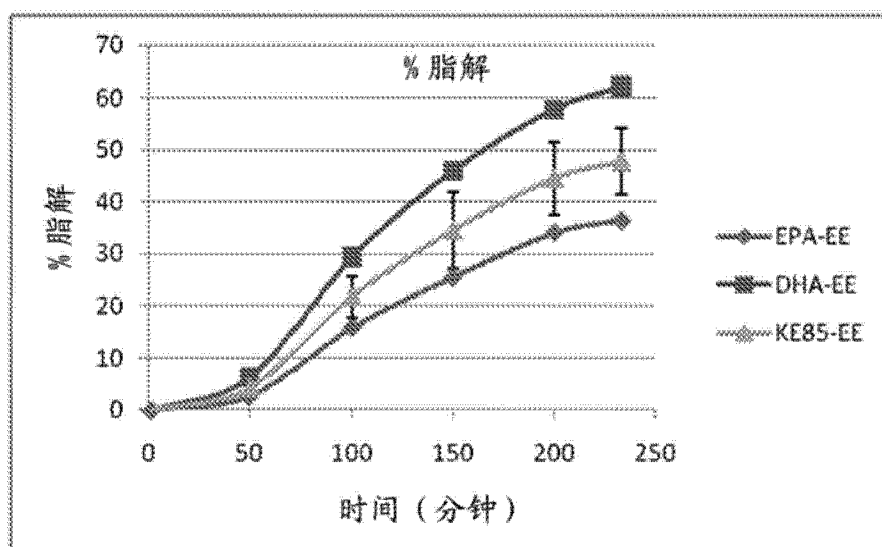


图 30

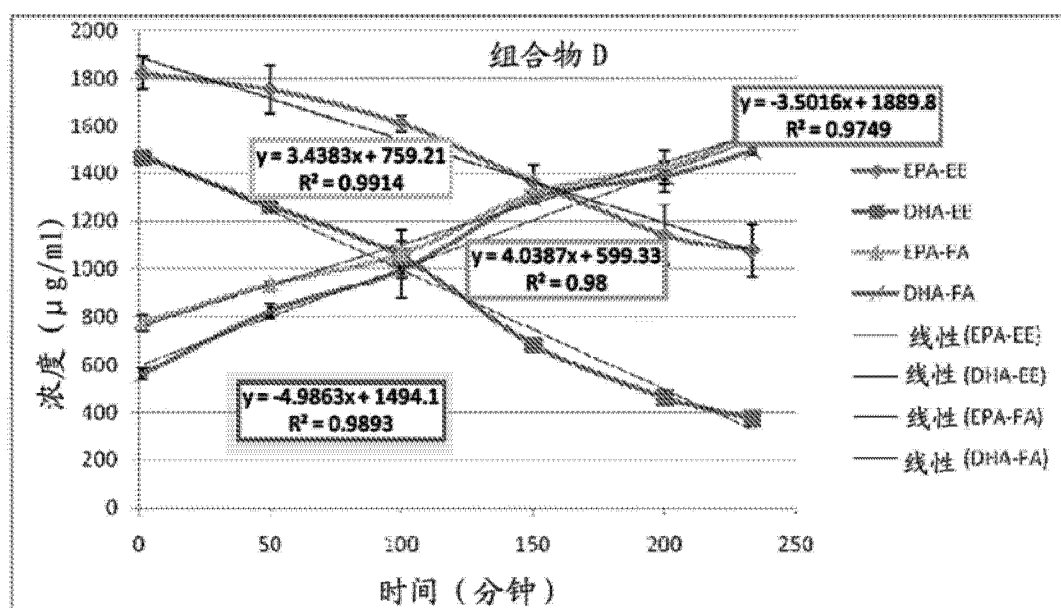


图 31

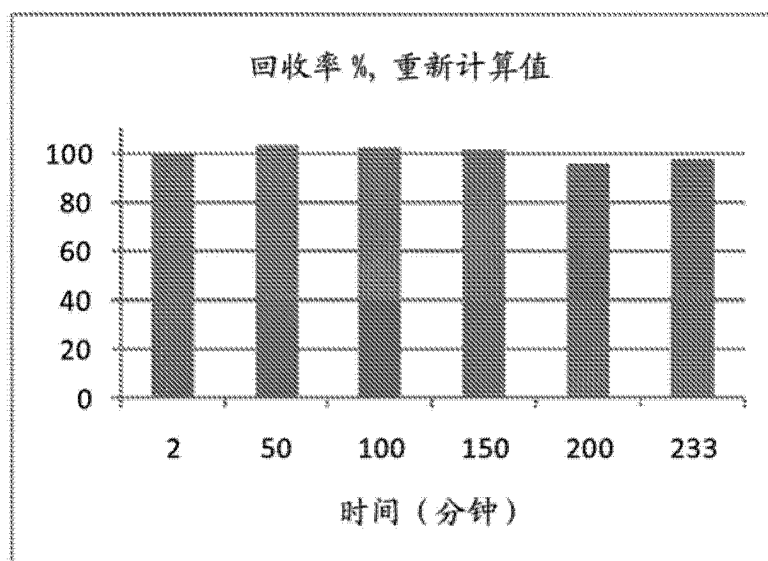


图 32

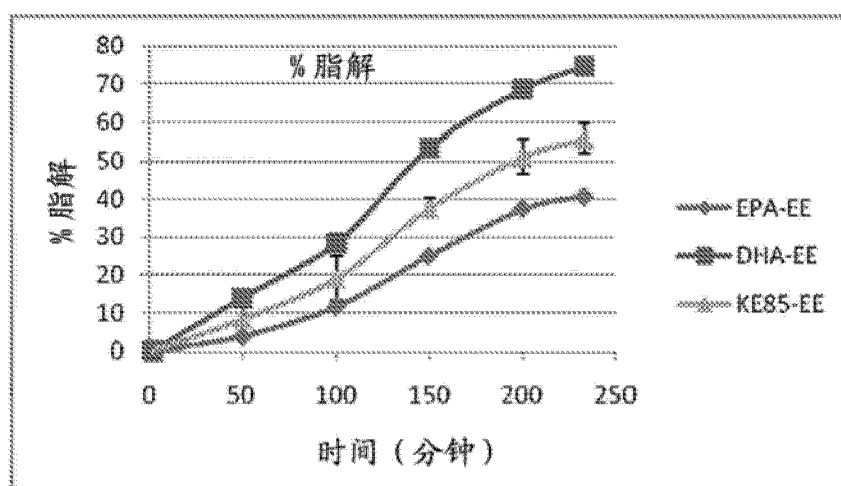


图 33

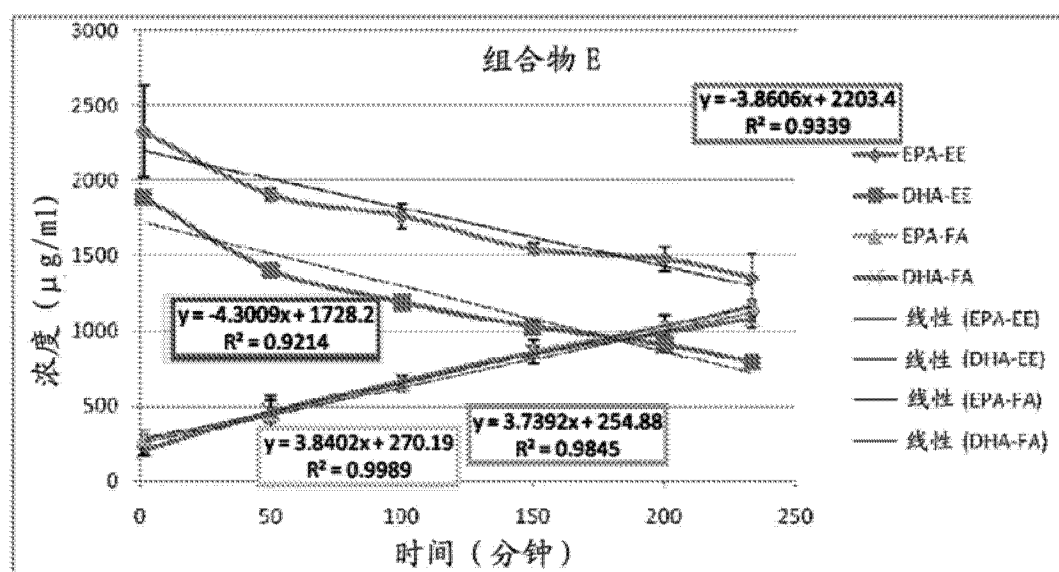


图 34

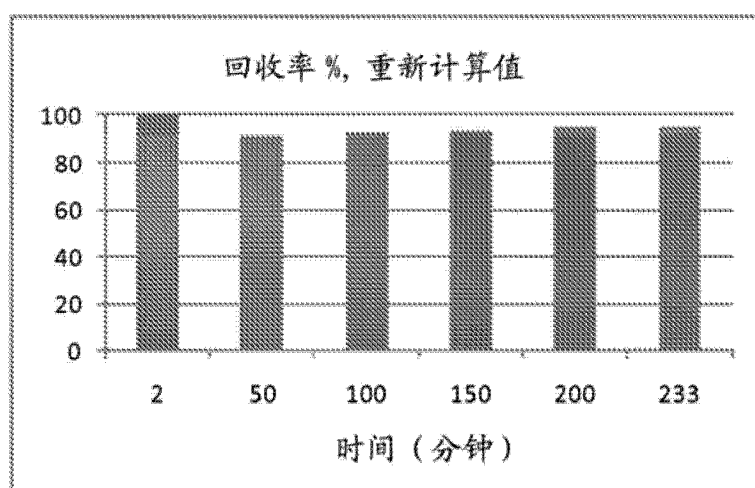


图 35

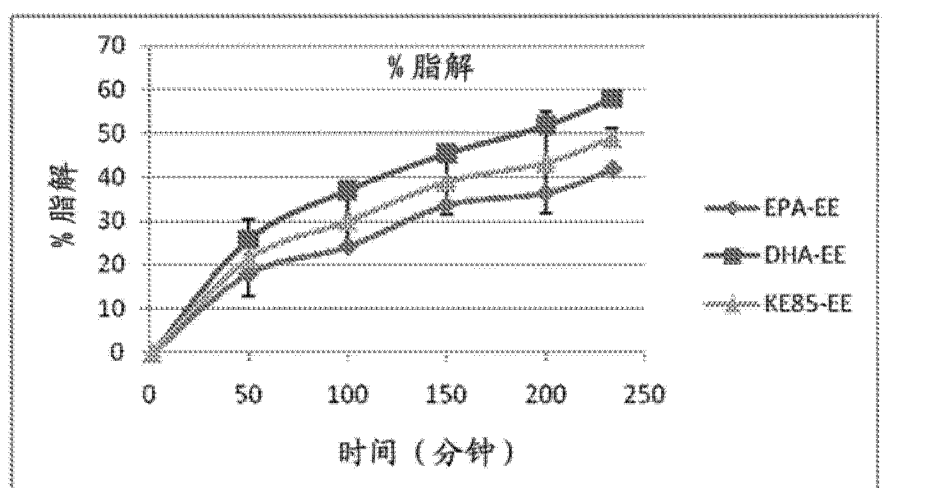


图 36

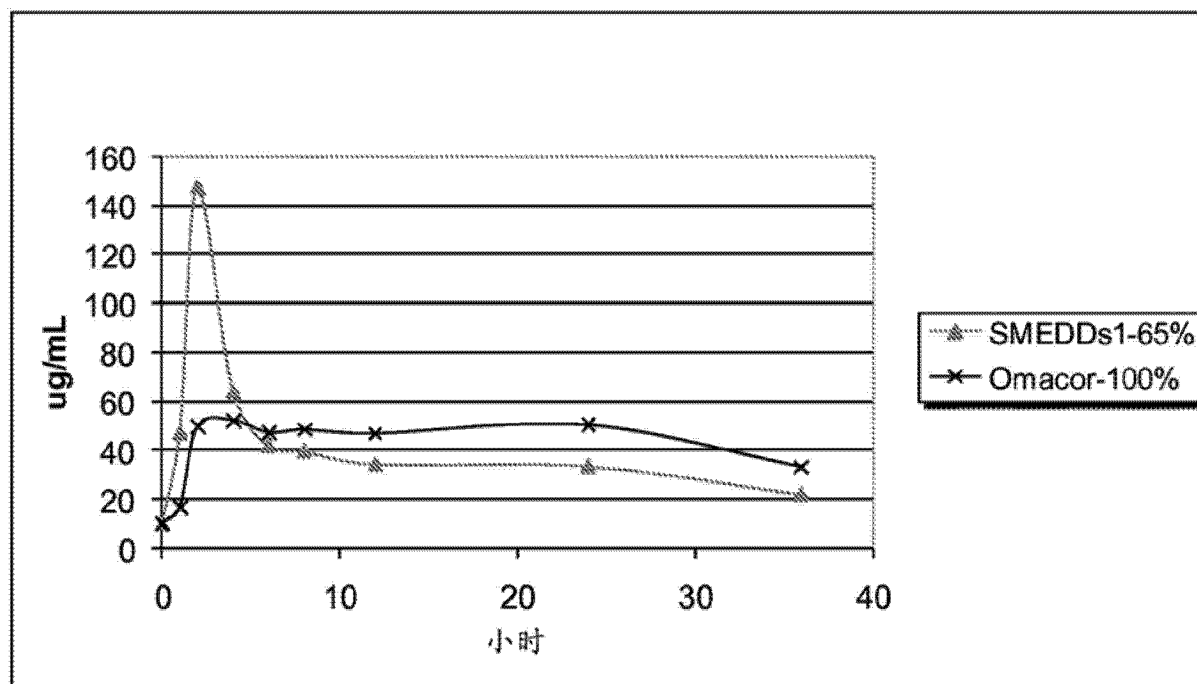


图 37

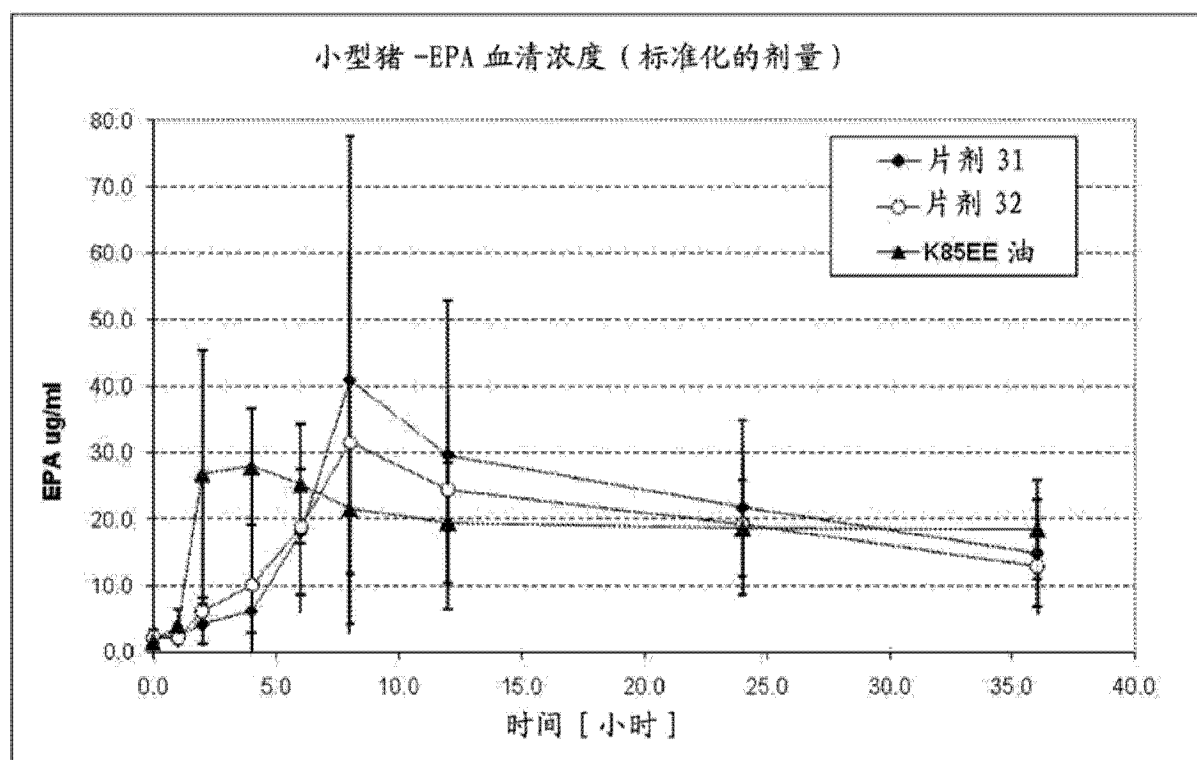


图 38

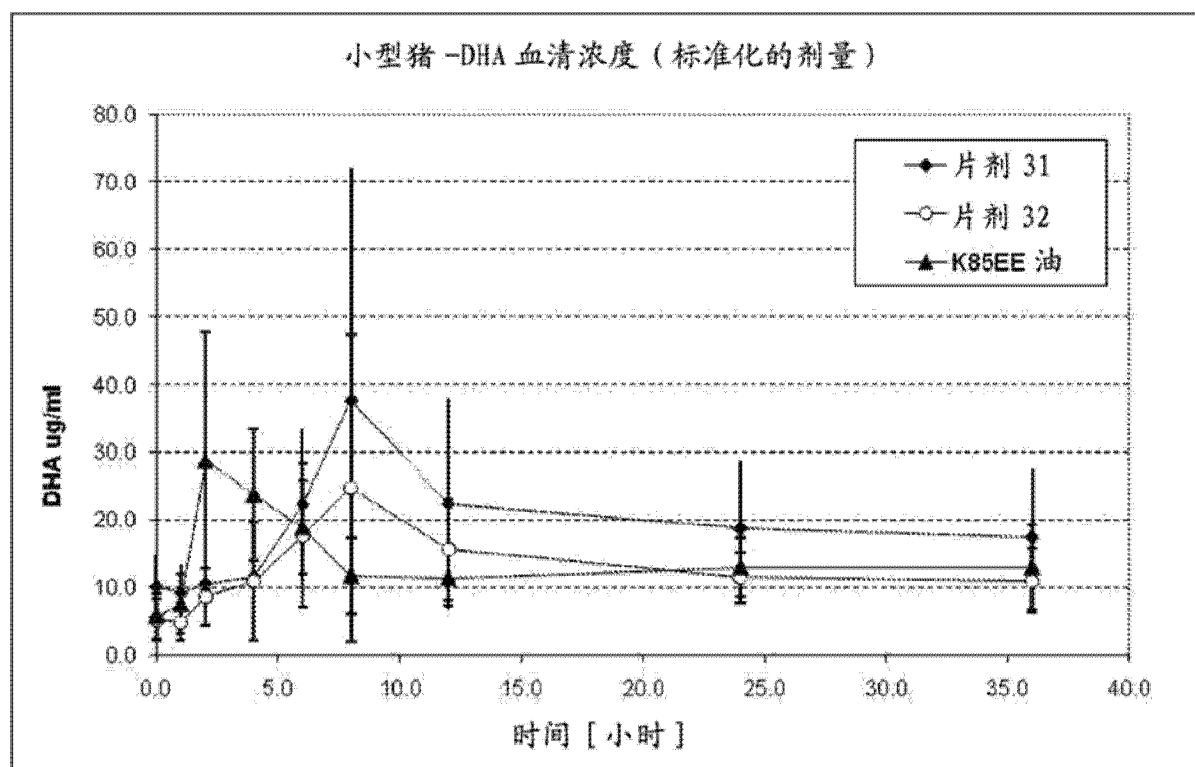


图 39