

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6189219号  
(P6189219)

(45) 発行日 平成29年8月30日(2017.8.30)

(24) 登録日 平成29年8月10日(2017.8.10)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/366 (2006.01)	A 6 1 K 31/366
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 14 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-550941 (P2013-550941)
(86) (22) 出願日	平成24年1月25日(2012.1.25)
(65) 公表番号	特表2014-505068 (P2014-505068A)
(43) 公表日	平成26年2月27日(2014.2.27)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2012/000075
(87) 国際公開番号	W02012/104576
(87) 国際公開日	平成24年8月9日(2012.8.9)
審査請求日	平成27年1月22日(2015.1.22)
(31) 優先権主張番号	1101669.8
(32) 優先日	平成23年1月31日(2011.1.31)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	513191907 アイビー サイエンス リミテッド イギリス国 ケンブリッジ シービー22 5エルジェー, グレート シェルフォード, タンウェルズ レーン 3, プロウニング ハウス
(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カロテノイド粒子およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

経口投与向けに適している医薬組成物または栄養組成物であって、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団および賦形剤を含み、ここで、

(a) 各ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、リコペンおよび1つまたは複数のカーゴ分子を含み、

(b) リコペンが、カーゴ分子を含む内核を被包する、外部層を形成し、および

(c) 前記集団が、乳清タンパク質を含有していない、医薬組成物または栄養組成物。

【請求項2】

1つまたは複数のカーゴ分子が、レスベラトロール、スタチン、イソフラボンまたはレシチンである、請求項1に記載の医薬組成物または栄養組成物。

【請求項3】

ミセルが可溶性である、請求項1または2に記載の医薬組成物または栄養組成物。

【請求項4】

集団中のミセルの少なくとも90%が可溶性である、請求項3に記載の医薬組成物または栄養組成物。

【請求項5】

集団中の各ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、リコペンを0.05~90重量%含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物または栄養組成物。

【請求項6】

10

20

カーゴ分子が、レシチン；リン脂質；炭水化物；アミノ酸；フラボン；フラボノール；フラバノン；フラバノール；イソフラボン；カテキン、ガロカテキン、カテキン3 - ガレート、ガロカテキン3 - ガレート、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキン3 - ガレート、フラボン - 3 - オール；プロアントシアニジン；アントシアニジン；アントシアニンのアグリコン；シリピニン、シリマリン、クルクミノイド、ギンゲロール、セラミド；イソプレネン、プレノール、イソ吉草酸、ゲラニルピロホスフェート、オイカリプトール、リモネン、ピネン、ファルネシルピロホスフェート、アルテミシニン、ビスボロール、ゲラニルゲラニルピロホスフェート、レチノール、レチナール、フィトール、タキソール、フォルスコリン、アフィジコリン、スクアレン、ラノステロール、テルペン、テルペノイド；ステロールおよびステロールエステル；植物ステロール； - 、 - 、 - および - トコトリエノール；油、例えばサメまたは他の軟骨魚油、植物性油、またはアマランス種子、米、コムギ麦芽もしくはオリーブ由来の油；スクアレン、レチノイド、加水分解可能なタンニン、ケイ皮酸、リグニン、ポリフェノール、ビタミン、無機物、カフェニン、テオブロミン、メチル - 、ジメチル - およびパラ - ルキサンチネス (Ixanthinesu)、キサンチンアルカロイド、ペニシリン、真菌代謝物、セファロスポリン、カルダペナム、スルホンアミド、キノロン、オキサゾジノン、マクロライド、抗ウイルス薬、心血管薬、代謝薬、抗真菌薬、および抗寄生虫薬、ならびにスタチンから選択される、請求項1 ~ 5のいずれか一項に記載の医薬組成物または栄養組成物。

10

## 【請求項7】

- (a) 集団中の各ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、カーゴ分子を0 . 05 ~ 90重量%含む；
- (b) カーゴ分子に対するリコペンの重量比が0 . 02以上である；
- (c) カーゴ分子に対するリコペンの重量比が最大20である；
- (d) ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、レシチンまたは他のリン脂質をさらに含む；
- (e) カーゴ分子に対するリコペンの重量比が最大20であり、かつ、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスター中のリコペンに対するレシチンの重量比が0 . 1以上である；
- (f) カーゴ分子に対するリコペンの重量比が最大20であり、かつ、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスター中のリコペンに対するレシチンの重量比が最大1000である；または
- (h) ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターのサイズが1 nmから1 μmである、請求項1 ~ 6のいずれか一項に記載の医薬組成物または栄養組成物。

20

30

## 【請求項8】

請求項1 ~ 7のいずれか一項に記載の医薬組成物または栄養組成物を製造するための方法であって、該方法は、

第1の溶媒にリコペンを溶解して第1の溶液を生成し、第2の溶媒にカーゴ分子を溶解して第2の溶液を生成するステップ、

1つまたは複数のカーゴ分子をリコペンのマトリックス中に取り込むことができる条件下で、第1の溶液と第2の溶液とを混合するステップ、および

40

混合物を蒸発および/または乾燥させて、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターを生成するステップを含む、方法。

## 【請求項9】

第1の溶媒にリコペンを溶解して第1の溶液を生成するステップ、および

乾燥カーゴ分子を液状リコペン液滴に取り込むことができる条件下で、第1の溶液と乾燥カーゴ分子とを混合するステップ

を含む、請求項8に記載の方法。

## 【請求項10】

混合物を蒸発および/または乾燥させる、請求項9に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

請求項 8 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法であって、  
ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団と、1 つまたは複数の担体、ビヒクル、および/または賦形剤を混合するステップを含む、方法。

## 【請求項 1 2】

個体を治療するための、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 3】

カーゴ分子によって回復する状態を治療するための、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 4】

( a ) カーゴ分子がスタチンであり、状態が心血管疾患、認知症、高血圧症、がん、白内障または高血清コレステロールレベルである；

( b ) カーゴ分子がレスベラトロールであり、状態が、高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、急性および慢性の細菌、真菌およびウイルス感染症、神経変性疾患、胃腸管疾患、結合組織疾患、関節炎、または炎症状態である；または

( c ) カーゴ分子がイソフラボンであり、状態が高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、神経変性疾患、結合組織疾患、および炎症状態である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、個体の血流中に分子を送達するためのビヒクルに関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

医薬品 ( pharmaceuticals ) および栄養補助食品 ( dietary supplements ) などの経口投与される物質は、例えば、胃腸管中において、酵素による分解、酸化または胃の酸性度によって、改変を受けるかまたは損傷を受けることが多い。この改変または損傷により、血流中の物質の吸収およびその後のバイオアベイラビリティが低下する。

## 【0 0 0 3】

担体を有する製剤は、非改変形態または非損傷形態で吸収される不安定な物質の量を増加させることができ、これにより、血流中のバイオアベイラビリティが向上する。

## 【0 0 0 4】

乳清タンパク質は、リコペンの活性を向上するための担体として以前使用されていた ( Richelle et al, J.Nutr 132:404-408, 2002, P C T / E P 0 1 / 0 6 1 4 5 ) 。乳清タンパク質担体を配合したリコペンは、アテローム発生性血清アプザイムを阻害し、かつアテローム性動脈硬化状態の治療に有用であることが報告されている ( W O 2 0 0 7 / 0 1 0 2 1 6 ) 。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0 0 0 5】

本発明は、リコペンなどのカロテノイドがカーゴ分子 ( cargo molecule ) を血流へ送達するのに有用となり得るという知見に関する。カロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込むことにより、他の送達システムと比べて、血流中のカーゴ分子のバイオアベイラビリティの向上がもたらされ、有効性を実現するために必要な用量を低減することができるか、または同じ用量で有効性を高めることができる。カロテノイド粒子は、個体へ経口投与するための治療および栄養化合物の製剤において有用となり得る。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0 0 0 6】

本発明の一態様は粒子の集団であって、各粒子がカロテノイド化合物および 1 つまたは

10

20

30

40

50

複数のカーゴ分子を含む集団を提供する。

【 0 0 0 7 】

カロテノイドは胃腸管中の酵素による分解に耐性がある。本明細書に記載のカロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込むことにより、胃腸管中における損傷および/または変化からの保護が実現する。

【 0 0 0 8 】

一部の実施形態では、集団中の1つまたは複数のカロテノイド粒子において、カロテノイド化合物は、層、例えば1つまたは複数のカーゴ分子を含む内核を被包する外部層または中間層を形成することができる(すなわち、ミセルまたは逆ミセル)。例えば、集団中の粒子の1%以上、10%以上、20%以上、30%以上または40%以上が、このミセル構造を有することができる。集団中の粒子の最大100%、最大95%、最大90%、最大80%、最大70%、または最大60%が、このミセル構造を有することができる。カロテノイドミセルは可溶性となることがあり、例えば水溶液中に存在することができる。

10

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態では、集団中の1つまたは複数のカロテノイド粒子において、カロテノイド化合物は、カーゴ分子またはその疎水性部位がその中に固定されている(anchored)か、または埋め込まれている(embedded)マトリックスを形成することができる(すなわち、非ミセルまたは複合粒子)。例えば、集団中の粒子の1%以上、10%以上、20%以上、30%以上、または40%以上が、この複合構造を有することができる。集団中の粒子の最大100%、最大95%、最大90%、最大80%、最大70%または最大60%が、この複合構造を有することができる。非ミセル粒子は乾燥形態で存在してもよいし、または懸濁体もしくはコロイドとして存在してもよい。

20

【 0 0 1 0 】

ミセルまたは非ミセル構造を有する集団中の粒子の割合は、決まった技法を用いて決定することができる。

【 0 0 1 1 】

集団中のカロテノイド粒子は均質(uniform)または実質的に均質な構造をとることができるか(すなわち、均一(homogeneous)集団)、あるいは不均質(non-uniform)または実質的に不均質な構造をとることができる(すなわち、不均一(heterogeneous)集団)。

30

【 0 0 1 2 】

カロテノイド粒子は、集団内において、凝集体またはクラスターで存在することができる。

【 0 0 1 3 】

集団中のカロテノイド粒子によって採られる構造は、製造方法、カーゴ分子(複数可)のサイズ、形状および疎水性、カーゴ分子に対するカロテノイドの比率、界面活性剤の存在、カーゴ分子(複数可)中の疎水性部分と親水性部分との間の比率、ならびに、特に前記粒子が1種超のタイプのカーゴ分子を含有している場合、カーゴ分子(複数可)の均一性および純度を含めた、多くの要因に依存する。

40

【 0 0 1 4 】

カロテノイド化合物は、長いポリエーテル鎖を含有しているテトラテルペノイド類である。カロテノイドには、キサントフィル、例えばルテインおよびゼアキサントフィル、ならびにカロテン、例えば  $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -カロテン、ゼト(zeto)-カロテンならびにリコペン、ならびに1'-H-O-3', 4'-ジデヒドロリコペン、3, 1'-(H-O)2'- $\beta$ -カロテン、1, 1'-(H-O)2-3, 4, 3', 4'-テトラデヒドロリコペン、1, 1'-(H-O)2-3, 4-ジデヒドロリコペンを含めた関連分子が含まれる。

【 0 0 1 5 】

本明細書に記載される通りに使用することができる他の適切なカロテノイド化合物には、炭化水素、例えばリコベルセン(7, 8, 11, 12, 15, 7', 8', 11', 1

50

2', 15' - デカヒドロ - , - カロテン)、フィトフルエン、ヘキサヒドロリコペン(15 - シス - 7, 8, 11, 12, 7', 8' - ヘキサヒドロ - , - カロテン)、トルレン(3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン)および - ゼアカロテン(7', 8' - ジヒドロ - , - カロテン); アルコール、例えばアロキササンチン、シンチアキササンチン、ペクテノキササンチン、クリプトモナキササンチン、((3r, 3'r) - 7, 8, 7', 8' - テトラデヒドロ - , - カロテン - 3, 3' - ジオール)、クルスタキササンチン( , - カロテン - 3, 4, 3', 4' - テトラオール)、ガザニアキササンチン((3r) - 5' - シス - , - カロテン - 3 - オール)、oh - クロロバクテン(1', 2' - ジヒドロ - f, - カロテン - 1' - オール)、ロロキササンチン( , - カロテン - 3, 19, 3' - トリオール)、リコキササンチン( , - カロテン - 16 - オール)、ロドピン(1, 2 - ジヒドロ - , - カロテン - 1 - オール)、ロドピノール(別名ワルミンゴール; 13 - シス - 1, 2 - ジヒドロ - , - カロテン - 1, 20 - ジオール)、サプロキササンチン(3', 4' - ジデヒドロ - 1', 2' - ジヒドロ - , - カロテン - 3, 1' - ジオール)およびゼアキササンチン; グリコシド、例えばオシラキササンチン(2, 2' - ビス( - 1 - ラムノピラノシルオキシ) - 3, 4, 3', 4' - テトラデヒドロ - 1, 2, 1', 2' - テトラヒドロ - , - カロテン - 1, 1' - ジオール)、およびフレイキサントフィル(1' - ( - d - グルコピラノシルオキシ) - 3', 4' - ジデヒドロ - 1', 2' - ジヒドロ - , - カロテン - 2' - オール); エーテル、例えばロドビブリン(1' - メトキシ - 3', 4' - ジデヒドロ - 1, 2, 1', 2' - テトラヒドロ - , - カロテン - 1 - オール)およびスフェロイデン(1 - メトキシ - 3, 4 - ジデヒドロ - 1, 2, 7', 8' - テトラヒドロ - , - カロテン)、エポキシド、例えばジアジノキササンチン(5, 6 - エポキシ - 7', 8' - ジデヒドロ - 5, 6 - ジヒドロ - カロテン - 3, 3 - ジオール)、ルテオキササンチン(5, 6 : 5', 8' - ジエポキシ - 5, 6, 5', 8' - テトラヒドロ - , - カロテン - 3, 3' - ジオール)、ムタトキササンチン、シトロキササンチン、ゼアキササンチン(フラノキシド 5, 8 - エポキシ - 5, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 3, 3' - ジオール)、ネオクロム(5', 8' - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6, 5', 8' - テトラヒドロ - , - カロテン - 3, 5, 3' - トリオール)、ホリアクロム、トロリクロム、およびバウケリアキササンチン(5', 6' - エポキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6, 5', 6' - テトラヒドロ - , - カロテン - 3, 5, 19, 3' - テトラオール); アルデヒド、例えばロドピナール、ワミンゴン(13 - シス - 1 - ヒドロキシ - 1, 2 - ジヒドロ - , - カロテン - 20 - アール)、トルラロジナルデヒド(3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - アール); 酸および酸エステル、例えばトルラロジン(3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - oic 酸(oic acid)) およびトルラロジンメチルエステル(メチル 3', 4' - ジデヒドロ - , - カロテン - 16' - オエート); ケトン、例えばアスタキササンチン、カンタキササンチン(別名アファニシン)、クロレラキササンチン( , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、カプサンチン((3r, 3's, 5'r) - 3, 3' - ジヒドロキシ - , - カロテン - 6' - オン)、カプソルピン((3s, 5r, 3's, 5'r) - 3, 3' - ジヒドロキシ - , - カロテン - 6, 6' - ジオン)、クリプトカプシン((3'r, 5'r) - 3' - ヒドロキシ - , - カロテン - 6' - オン)、2, 2' - ジケトスピリロキササンチン(1, 1' - ジメトキシ - 3, 4, 3', 4' - テトラデヒドロ - 1, 2, 1', 2' - テトラヒドロ - , - カロテン - 2, 2' - ジオン)、フレキシキササンチン(3, 1' - ジヒドロキシ - 3', 4' - ジデヒドロ - 1', 2' - ジヒドロ - , - カロテン - 4 - オン)、3 - oh - カンタキササンチン(別名アドニルピン; 別名フェニコキササンチン; 3 - ヒドロキシ - , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、ヒドロキシスフェリオデノン(1' - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 3, 4 - ジデヒドロ - 1, 2, 1', 2', 7', 8' - ヘキサヒドロ - , - カロテン - 2 - オン)、オケノン(1' - メトキシ - 1', 2' - ジヒドロ - c, - カロテン - 4' - オン)、ペクテノロン(3, 3' - ジヒドロキシ - 7', 8' - ジデヒドロ - , - カロテン - 4 - オン)、フェニコノン(別名デ

10

20

30

40

50

ヒドロアドニルピン；3 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジデヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオン)、フェニコプテロン( , - カロテン - 4 - オン)、ルビキサントン(3 - ヒドロキシ - , - カロテン - 4' - オン)、シホナキサンチン(3, 19, 3' - トリヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オン)；アルコールのエステル、例えばアスタセイン(3, 3' - ビスパルミトイルオキシ - 2, 3, 2', 3' - テトラデヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオンまたは3, 3' - ジヒドロキシ - 2, 3, 2', 3' - テトラデヒドロ - , - カロテン - 4, 4' - ジオンジパルミテート)、フコキササンチン(3' - アセトキシ - 5, 6 - エポキシ - 3, 5' - ジヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 6, 7, 8, 5', 6' - ヘキサヒドロ - , - カロテン - 8 - オン)、イソフコキササンチン(3' - アセトキシ - 3, 5, 5' - トリヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 8, 5', 6' - テトラヒドロ - , - カロテン - 8 - オン)、フィサリエン、ゼアキササンチンジパルミテート((3r, 3'r) - 3, 3' - ビスパルミトイルオキシ - , - カロテンまたは(3r, 3'r) - , - カロテン - 3, 3' - ジオールジパルミテート)およびシホネイン(3, 3' - ジヒドロキシ - 19 - ラウロイルオキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オンまたは3, 19, 3' - トリヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロ - , - カロテン - 8 - オン19 - ラウレート)；アポカロテノイド、例えば - アポ - 2' - カロテナール(3', 4' - ジデヒドロ - 2' - アポ - b - カロテン - 2' - アール)、アポ - 2 - リコペナール、アポ - 6' - リコペナール(6' - アポ - y - カロテン - 6' - アール)、アザフリナルデヒド(5, 6 - ジヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 10' - アポ - - カロテン - 10' - アール)、ピキシン(6' - メチル水素9' - シス - 6, 6' - ジアポカロテン - 6, 6' - ジオエート)、シトラナキサンチン(5', 6' - ジヒドロ - 5' - アポ - - カロテン - 6' - オンまたは5', 6' - ジヒドロ - 5' - アポ - 18' - ノル - - カロテン - 6' - オンまたは6' - メチル - 6' - アポ - - カロテン - 6' - オン)、クロセチン(8, 8' - ジアポ - 8, 8' - カロテン二酸)、クロセチンセミアルデヒド(8' - オキソ - 8, 8' - ジアポ - 8 - カロテン酸)、クロシン(ジゲンチオビオシル8, 8' - ジアポ - 8, 8' - カロテンジオエート)、ホプキンシアキササンチン(3 - ヒドロキシ - 7, 8 - ジデヒドロ - 7', 8' - ジヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 4, 8' - ジオンまたは3 - ヒドロキシ - 8' - メチル - 7, 8 - ジデヒドロ - 8' - アポ - b - カロテン - 4, 8' - ジオン)、メチルアポ - 6' - リコペノエート(メチル6' - アポ - y - カロテン - 6' - オエート)、パラセントロン(3, 5 - ジヒドロキシ - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6, 7', 8' - テトラヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 8' - オンまたは3, 5 - ジヒドロキシ - 8' - メチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 5, 6 - ジヒドロ - 8' - アポ - b - カロテン - 8' - オン)およびシクタキササンチン(7', 8' - ジヒドロ - 7' - アポ - b - カロテン - 8' - オンまたは8' - メチル - 8' - アポ - b - カロテン - 8' - オン)；ノルおよびセコカロテノイド、例えばアクチニオエリトリン(3, 3' - ビサシルオキシ - 2, 2' - ジノル - b, b - カロテン - 4, 4' - ジオン)、 - カロテノン(5, 6 : 5', 6' - ジセコ - b, b - カロテン - 5, 6, 5', 6' - テトラオン)、ペリジニン(3' - アセトキシ - 5, 6 - エポキシ - 3, 5' - ジヒドロキシ - 6', 7' - ジデヒドロ - 5, 6, 5', 6' - テトラヒドロ - 12', 13', 20' - トリノル - b, b - カロテン - 19, 11 - オリド)、ピロキサチニノール(5, 6 - エポキシ - 3, 3' - ジヒドロキシ - 7', 8' - ジデヒドロ - 5, 6 - ジヒドロ - 12', 13', 20' - トリノル - b, b - カロテン - 19, 11 - オリド)、セミ - - カロテノン(5, 6 - セコ - b, e - カロテン - 5, 6 - ジオン)、セミ - - カロテノン(5, 6 - セコ - b, b - カロテン - 5, 6 - ジオンまたは5', 6' - セコ - b, b - カロテン - 5', 6' - ジオン)およびトリファシアキササンチン(3 - ヒドロキシセミ - b - カロテノン3' - ヒドロキシ - 5, 6 - セコ - b, b - カロテン - 5, 6 - ジオンまたは3 - ヒドロキシ - 5', 6' - セコ - b, b - カロテン - 5', 6' - ジオン)；レトロカロテノイドおよびレトロアポカロテノイド、例えばエッシュョルツキササンチン(4', 5' - ジデヒドロ - 4, 5' - レトロ - b, b - カロテン - 3, 3

10

20

30

40

50

’ - ジオール)、エッショルツキサントン(3’ - ヒドロキシ - 4’ , 5’ - ジデヒドロ - 4 , 5’ - レトロ - b , b - カロテン - 3 - オン)、ロドキサントニン(4’ , 5’ - ジデヒドロ - 4 , 5’ - レトロ - b , b - カロテン - 3 , 3’ - ジオン)およびタンゲラキサントニン(3 - ヒドロキシ - 5’ - メチル - 4 , 5’ - レトロ - 5’ - アポ - b - カロテン - 5’ - オン)または3 - ヒドロキシ - 4 , 5’ - レトロ - 5’ - アポ - b - カロテン - 5’ - オン); ならびに高級カロテノイド、例えばノナプレノキサントニン(2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - 7’ , 8’ , 11’ , 12’ - テトラヒドロ - e , y - カロテン)、デカプレノキサントニン(2 , 2’ - ビス(4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - e , e - カロテン)、c . p . 450(2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - プテニル] - 2’ - (3 - メチル - 2 - プテニル) - b , b - カロテン)、c . p . 473(2’ - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - プテニル) - 2 - (3 - メチル - 2 - プテニル) - 3’ , 4’ - ジデヒドロ - 1’ , 2’ - ジヒドロ - b , y - カロテン - 1’ - オール)およびバクテリオルベリン(2 , 2’ - ビス(3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 3 , 4 , 3’ , 4’ - テトラデヒドロ - 1 , 2 , 1’ , 2’ - テトラヒドロ - y , y - カロテン - 1 , 1’ - ジオール)が含まれる。

10

## 【0016】

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、単一のカロテノイド化合物(例えば、リコペン)、または1つ超のカロテノイド化合物(例えば、リコペンと - カロテン)を含有することができる。通常、各カロテノイド化合物は、様々な範囲の異性体形態で存在することになる。

20

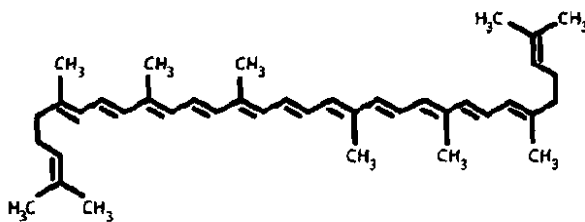
## 【0017】

一部の好ましい実施形態では、カロテノイド化合物はリコペンである。リコペンは、構造Iの開鎖不飽和C<sub>40</sub>カロテノイドである(化学情報検索サービス機関登録番号(Chemical Abstracts Service Registry Number)502-65-8)。

## 【0018】

## 【化1】

構造 I



30

## 【0019】

リコペンは、トマト、グアバ、ローズヒップ、スイカおよびピンクグレープフルーツなどの植物中に天然に存在する。

## 【0020】

本明細書に記載される通りに使用するリコペンは、1つまたは複数の異なる異性体を含むことができる。例えば、リコペンは、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の(Z) - 異性体、(すべてE) - 異性体、または5 - シス - もしくは9 - シスもしくは13 - シス - 異性体などのシス - 異性体を含むことができ、これらの異性体は、トランス異性体と比べてバイオアベイラビリティが改善している。トランス異性体は、インピボ、または保管および加工中に、シス形に異性化することがある。リコペンを含むカロテノイド粒子は、本明細書では、lycosome(商標)と称することがある。

40

## 【0021】

50

本明細書に記載される通りに使用するカロテノイド化合物は天然のもの、すなわち自然源から得ることができ、例えば植物、例えばトマトまたはメロンから抽出することができる。植物からカロテノイドを抽出、濃縮、および/または精製する様々な方法が、当技術分野で公知である。例えば、エタノール、DMSO、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、大豆油、または他の植物性油、あるいは非植物性油を使用する溶媒抽出を利用することができる。カロテノイド化合物は単離することができ、すなわちその自然源または環境において見出される他の分子がないまたは実質的にない状態でもよい。

#### 【0022】

本明細書に記載される通りに使用するためのカロテノイド化合物は、合成的、すなわち人工的な手段、例えば化学合成または発酵によって製造することができる。リコペンおよび他のカロテノイドの様々な化学合成法は、当技術分野で公知である。例えば、カロテノイド合成向けの標準的ウィッティヒ(Wittig)オレフィン化反応スキームに基づく3段階化学合成を使用することができ、この場合、ジクロロメタン(DCM)中のメタンスルホン酸 $C_{15}$ ホスホニウムの有機溶液とトルエン中の $C_{10}$ ジアルデヒドの有機溶液を生成し、この2つの有機溶液を、ナトリウムメトキシド溶液と一緒に徐々に混合すると、縮合反応を受けて粗製リコペンが形成する。次に、この粗製リコペンを、決まった技法、例えば氷酢酸と脱イオン水を該混合物に加えて激しく攪拌し、水相と有機相を分離して、DCMおよび粗製リコペンを含有する有機相を水で抽出することにより精製することができる。メタノールを前記の有機相に添加し、減圧下、蒸留によってDCMを除去する。次に、粗製メタノール性リコペン溶液を加熱して冷却し結晶スラリーとし、これをろ過してメタノールで洗浄する。次に、リコペン結晶を再結晶し、加熱窒素下で乾燥させてもよい。合成カロテノイド、例えばリコペンは、商業供給業者(例えば、BASF Corp、NJ、米国、DSM Nutritional Products、Basel、CH)からも入手可能である。

#### 【0023】

合成カロテノイドは、天然カロテノイドに比べるとシス異性体の割合を多く含んでいることがある。例えば、リコペンなどのカロテノイドの合成体は、最大25%の5-シス、1%の9-シス、1%の13-シス、および3%が他のシス異性体となることがあり、一方、天然体のカロテノイド、例えばトマトにより産生するリコペンは、3~5%の5-シス、0~1%の9-シス、1%の13-シス、および<1%が他のシス異性体となることがある。シス-リコペンなどのシス-カロテノイドは、トランス-リコペンなどのトランス-カロテノイドに比べてバイオアベイラビリティが向上しているため、一部の実施形態では、合成カロテノイドが好ましいことがある。

#### 【0024】

上述したカロテノイドの誘導体は、上述した合成と類似の化学合成によって生成することができるし、植物性原料から抽出した天然カロテノイドの化学改変によるもので、または微生物、酵母、藻、もしくは真菌発酵によっても生成することができる。例えば、リコペンは、真菌ブラケスレア・トリスポラ(Blakeslea trispora)の発酵によって産生することができる(例えば、Lyconat(商標)、Vitaten SA)。

#### 【0025】

カロテノイド粒子の集団は、0.05~90重量%、好ましくは0.1~10重量%のカロテノイド化合物を含むことができる。例えば、集団は、0.01重量%以上、0.05重量%以上、0.1重量%以上、0.2重量%以上、0.5重量%以上、1重量%以上、10重量%以上、または20重量%以上のカロテノイド化合物であり得る。集団は、最大90重量%、最大80重量%、最大70重量%、最大60重量%、最大50重量%、最大40重量%、最大30重量%、最大20重量%、または最大10重量%のカロテノイド化合物であり得る。

#### 【0026】

集団中のカロテノイド粒子は、同量または類似の量のカロテノイド化合物を含有することができ、あるいはカロテノイド化合物の量は、集団中の粒子間で変動してもよい。集団

10

20

30

40

50

中の各カロテノイド粒子は、0.05～90重量%のカロテノイド化合物を含むことができる。例えば、集団中の各カロテノイド粒子は、0.05重量%以上、0.1重量%以上、1重量%以上、10重量%以上、または20重量%以上のカロテノイド分子とすることができる。各カロテノイド粒子は、最大90重量%、最大80重量%、最大70重量%、最大60重量%、最大50重量%、最大40重量%、または最大30重量%、最大90重量%またはそれ以上のカロテノイド化合物とすることができる。

【0027】

集団内における粒子変動 (variability) の程度は、製造方法に依存して変動し得る。好ましくは、集団中のカロテノイド粒子の少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、または少なくとも99%、例えば85%～95%は、同量または類似の量のカロテノイド化合物を含有している。

10

【0028】

通常、カロテノイド粒子の集団は、リコペンなどのカロテノイド化合物を1～10mg、例えばリコペンを約3.5mg含有している単位投与量 (unit dosage) の製剤中に含むことができる。

【0029】

カロテノイド粒子に取り込まれるカーゴ分子は、血流に送達する必要がある任意の化合物、作用物質、薬物、またはその他の製品 (生成物 (product))、あるいはそれらの組合せとすることができる。通常、カーゴ分子は、治療化合物あるいは栄養化合物、例えば医薬品、栄養医薬品 (nutraceutical)、または栄養補助食品、または栄養補給品 (dietary or nutritional supplement) になる。

20

【0030】

胃腸管において不安定な、または胃腸管によってあまり吸収されないカーゴ分子は、カロテノイド粒子中に取り込むのに特に適している。

【0031】

適切なカーゴ分子には、食物、例えば肉、魚、乳製品、穀物、豆、ハチミツ、茶もしくは他の食料品) または飲料の発酵、酸化、加工または分解の生成物が含まれる。生成物は、乳清タンパク質またはペプチド、炭水化物、例えば多糖またはオリゴ糖、脂質、フラボン、および他の食物由来の生物活性分子を含むことができる。生物活性分子は、例えば、抗菌ペプチド、デフェンシン、カテリシジン、乳清酸性タンパク質、食物タンパク質の生物活性断片; ならびにプロテアーゼ阻害性、殺菌性 (bactericidal)、代謝性、抗炎症性、免疫刺激性、凝固性、血管新生性および増殖抑制活性のうち1つもしくは複数を示すペプチド、または神経伝達物質、アンジオテンシン、ホルモンおよび/もしくは他のシグナル伝達経路に有益な効果を及ぼすペプチドを含むことができる。

30

【0032】

適切なカーゴ分子には、プロバイオティック細菌、酵母もしくは他の微生物代謝、または真菌もしくはかび、特に食物および飲料の製造で使用されるか、またはそれらに関する生物の代謝の生成物も含まれる。例には、細菌、例えばラクトバキリリ属種 (Lactobacilli spp)、例えばL. アキドフィルス (L. acidophilus)、L. カセイ (L. casei)、L. ラクティス (L. lactis)、L. プランタルム (L. plantarum)、L. レウテリ (L. reuteri)、L. ラムノスス (L. rhamnosus)、L. アクトコックス (L. actococcus)、L. ガルピエアエ (L. garvieae)、およびL. ブルガリクス (L. bulgaricus); ラクトコッキ (Lactococci)、例えばL. ラフィノラクティス (L. raffinolactis); ビフィドバクテリア (Bifidobacteria)、例えばB. アニマリス (B. animalis)、B. ブレウエ (B. breve) およびB. ロング (B. longu); 大腸菌 (E. coli)、例えば大腸菌 (E. coli) M-17、大腸菌ニッスル (E. coli Nissle) 1917; 腸球菌 (Enterococci)、例えばエンテロコックス・ファエキウム (Enterococcus faecium) MG004 および連鎖球菌 (Streptococci)、例えばストレプトコックス・テルモフィルス (Streptococcus thermophilus); 酵母、例えばデッケラ・インテルメディア (Dekkera intermedia)、カンジダ (Candida)、例えばC. ブランキイ (C. blankii) およびC. ステルラタム (C. stellatam); サッ

40

50

カロミセス (*Saccharomyces*)、例えば *S. cerevisiae*、*S. pastorianus*、*S. exiguus*、*S. boulardii* および *S. varum*；ブレッタノミセス (*Brettanomyces*)、例えば *B. bruxellensis* および *B. lambicus*；分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、トルラスポラ・デルブルエッキイ (*Torulasporea delbrueckii*) およびジユゴサッカロミュケス・バイリイ (*Zygosaccharomyces bailii*)；カビ、例えばアスペルギルス属種 (*Aspergillus* spp)、例えば *A. oryzae*、*A. sojae*、*A. terreus*、*A. tamari* および *A. flavus*；マナスクス属種 (*Monascus* spp)、例えば *M. purpureus*、*M. ruber* および *M. pilosus*；ペニキルリウム属種 (*Penicillium* spp)、例えば *P. chrysogenum*、*P. roqueforti*、*P. glaucum*、*P. candidum*、*P. camemberti*、*P. paneum*、*P. geotrichum*、*P. solitum*、*P. nalgiovense*、*P. commune*、*P. olsonii*、*P. verrucosum*、*P. oxalicum* および *P. viridicatum*；トリュポクラディウム・インフラトゥム (*Tolyposcladium inflatum*)；リゾプス属種 (*Rhizopus* spp)、例えば *R. artocarpus*、*R. nigricans*、*R. oligosporus*、*R. oryzae* および *R. stolonifer*；ネウロスポラ属種 (*Neurospora* spp)、例えば *N. sitophila* および *N. intermedia*；ならびにフサリウム・ウエネナトゥム (*Fusarium venenatum*) が含まれる。

### 【 0 0 3 3 】

他の適切なカーゴ分子には、レシチン、炭水化物；アミノ酸；フラボン、例えばルテオリン、アピゲニンおよびタンゲリチン；フラボノール、例えばクエルセチン、ルチン、ケンフェロール、ミリセチン、フィゼチン、イソラムネチン、パキポドールおよびラムナジン；フラバノン、例えばヘスペレチン、ナリングニン、エリオジクチオールおよびホモエリオジクチオール；フラバノノール、例えばタキシフォルン（または、ジヒドロクエルセチン）、およびジヒドロケンフェロール；イソフラボン、例えばゲニステイン、ダイゼインおよびグリシテイン；カテキン、ガロカテキン、カテキン 3 - ガレート、ガロカテキン 3 - ガレート、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキン 3 - ガレート、フラボン - 3 - オール（例えばエピガロカテキン 3 - ガレート）；プロアントシアニジン、例えばフラバノールを有する二量体、三量体、オリゴマーまたはポリマー；アントシアニジン、例えばシアニジン、デルフィニジン、マルピジン、ペラルゴジニン、ペオニジンおよびペツニジン、アントシアニンのアグリコン（例えばベタライン、アマランチン、およびイソアマランチン）；シリピニンまたはシリマリン、クルクミノイド、ギンゲロール、セラミド；イソブレン、プレノール、イソ吉草酸、ゲラニルピロホスフェート、オイカリプトール、リモネン、ピネン、ファルネシルピロホスフェート、アルテミシニン、ビスボロール、ゲラニルゲラニルピロホスフェート、レチノール、レチナール、フィトール、タキソール、フォルスコリン、アフジコリン、スクアレン、ラノステロール、ならびに他のテルペンおよびテルペノイド；ステロールおよびステロールエステル、例えばスタノールエステル；植物ステロール； -、 -、 - および - トコトリエノール；サメもしくは他の軟骨魚油、植物性油、またはアマランス種子、米、コムギ麦芽もしくはオリーブ由来の油；スクアレン；レチノイド；没食子酸 (garlic acid) もしくはサリチル酸、または他の加水分解可能なタンニン；ケイ皮酸；リグニン；ポリフェノール、例えばカテコール、ヒドロキノン、2, 6 - ジメトキシベンゾキノン、3 - アセチル - 6 - メトキシベンズアルデヒド、チロソール、p - ヒドロキシフェニル酢酸、コーヒー酸、フェルラ酸、ミリスチシン、オイゲノール、ウンベリフェロン、アエスクレチン、ベルゲノン (bergenon)、オイゲニン、ユグロン、ブルンバギン、マグニフェリン、レスベラトロール (3, 5, 4

、トリヒドロキシ - トランス - スチルベン)、エモジン、シアニジン、ピノレジノール、オイシデリン、アメントフラボン、エラグ酸、テアフラビン、テアルビジン、カテコールメラニン、濃縮タンニン、フロロタンニン、および他のポリフェノール; ビタミン、例えばナイアシン(ビタミンB3)、葉酸(ビタミンB9)、アスコルピン酸(ビタミンC)、リボフラビン(ビタミンB2)、チアミン(ビタミンB1)、カルシフェロール(ビタミンD)、コバラミン(ビタミン12)、フィロキノン(ビタミンK1)、パントテン酸(ビタミンB5)、ピオチン(ビタミンB7)およびピリドキシン(ビタミンB6)、無機物、例えばカルシウム、セレン、クロム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅および他の金属イオン; ペニシリン、セファロsporin、カルダペネム(cardapenem)、スルホンアミド、キノロン、オキサゾジノン、マクロライドおよび他の抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、および抗寄生虫薬、とりわけカロテノイド受容体を発現する肝臓および他の器官、例えば肝臓、副腎、リンパ球、リンパ節、前立腺組織および精巣を標的とする薬物; スタチン、例えばアトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、およびシンバスタチンの単独、複合物または組合せのいずれかが含まれる。

10

## 【0034】

粒子は、単一のタイプのカーゴ分子、あるいは1種超のタイプのカーゴ分子、例えば2、3、4種以上の異なるタイプのカーゴ分子を含有することができる。

## 【0035】

カロテノイド粒子は0.05~90重量%のカーゴ分子を含むことができる。例えば、カロテノイド粒子は、0.1重量%以上、1重量%以上、10重量%以上、または20重量%以上のカーゴ分子とすることができる。カロテノイド粒子は、最大90重量%、最大80重量%、最大70重量%、最大60重量%、最大50重量%、最大40重量%、または最大30重量%、最大90重量%、またはそれ以上のカーゴ分子とすることができる。

20

## 【0036】

カロテノイド粒子中におけるカーゴ分子に対するカロテノイド化合物の重量比は、0.001以上、0.01以上、0.1以上、0.2以上、または0.5以上とすることができる。カロテノイド粒子中におけるカーゴ分子に対するカロテノイド化合物の重量比は、最大1000、最大100、最大10、最大5、または最大2とすることができる。

## 【0037】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子は、リコペンと乳清タンパク質(whey protein)を、0.05~1、好ましくは0.1の比(w/w)で含むことができる。例えば、単位投与量様式(format)におけるカロテノイド粒子の集団は、リコペンを2~5mg、例えば3.5mg、および乳清タンパク質を20~50mg、例えば35mg含有することができる。

30

## 【0038】

他の実施形態では、カロテノイド粒子は、リコペンとレスベラトロールを、0.02~0.2、好ましくは0.06~0.08の比(w/w)で含むことができる。例えば、単位投与量様式におけるカロテノイド粒子の集団は、リコペンを2~5mg、例えば3.5mg、およびレスベラトロールを30~70mg、例えば50mg含有することができる。

40

## 【0039】

他の実施形態では、カロテノイド粒子は、リコペンとスタチン、例えばシンバスタチンを、0.1~0.5、好ましくは0.3~0.4、例えば0.35の比(w/w)で含むことができる。例えば、単位投与量様式におけるカロテノイド粒子の集団は、リコペンを2~10mg、例えば7mg、およびスタチンを20mg含有することができる。

## 【0040】

カーゴ分子を取り込んだカロテノイド粒子の経口投与後に循環しているカーゴ分子のバイオアベイラビリティは、カーゴ分子を単独で経口投与した後のバイオアベイラビリティに比べて向上し得る。

50

## 【 0 0 4 1 】

本明細書に記載した通り、カーゴ分子をカロテノイド粒子に取り込むと、該粒子なしで投与した場合と比較して、バイオアベイラビリティが向上することにより、カーゴ分子の投与量を低減することができるが、同じ有効性が実現する。これは、カーゴ分子に関連する副作用を軽減するのに有用となり得る。例えば、カロテノイド粒子に取り込んだカーゴ分子の投与量は、同じ有効性を得るために必要とするカーゴ分子そのものの投与量の、1%以下、5%以下、10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、または50%以下とすることができる。

## 【 0 0 4 2 】

カーゴ分子のバイオアベイラビリティは、本明細書に記載のカロテノイド粒子に取り込まれることにより、2倍以上、3倍以上、または4倍以上向上し得る。例えば、本明細書中のデータは、カロテノイド粒子に取り込むことにより、レスベラトロールのバイオアベイラビリティが2倍向上し、またシンバスタチンのバイオアベイラビリティは4倍向上することを示している。一部の実施形態では、カーゴ分子は、カロテノイド粒子に取り込ませずに投与した場合、バイオアベイラビリティを示さない、またはバイオアベイラビリティを実質的に示さないことがある。例えば、乳清タンパク質は、カロテノイド粒子に取り込まずに経口投与した場合、バイオアベイラビリティをほとんど示さないか、または全く示さないことが示されている。

10

## 【 0 0 4 3 】

同じ投与量では、カーゴ分子を本明細書に記載のカロテノイド粒子に取り込んだ場合、こうした取込みを行わない場合の有効性と比較すると、その有効性が向上することがある。例えば、カロテノイド粒子に取り込まれたカーゴ分子の有効性は、同じ投与量のカーゴ分子そのものの有効性と比較すると、2倍以上、3倍以上、5倍以上、10倍以上、または100倍以上向上することがある。

20

## 【 0 0 4 4 】

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、カーゴ分子に、カロテノイド受容体を発現する組織を標的とさせるのに有用となり得る。

## 【 0 0 4 5 】

カロテノイド受容体を発現する標的組織へのカーゴ分子の送達を改善する方法は、本明細書に記載のカロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込むステップ、およびカロテノイド粒子を個体に投与するステップを含むことができる。

30

## 【 0 0 4 6 】

カロテノイド受容体を発現する組織には、肝細胞、肝臓、副腎、リンパ球、リンパ節、前立腺組織および精巣が含まれる。一部の好ましい実施形態では、カロテノイド受容体を発現する標的組織は肝臓である。

## 【 0 0 4 7 】

適切なカーゴ分子は、肝臓などのカロテノイド受容体を発現する組織を有益にも標的とする化合物を含むことができる。

## 【 0 0 4 8 】

肝臓への送達に適したカーゴ分子には、肝臓中、例えば肝酵素の作用によって活性化されるプロドラッグが含まれる。肝酵素によって活性化されるプロドラッグには、アルデヒドオキシダーゼ活性化プロドラッグ、例えば5 - エチナリル - 2 ( 1 H ) - ピリミジノン、5 - ヨード - 2 - ピリミジノン - 2' - デオキシリボース ( I P d R ) および5 - フルオロ - 2 - ピリミジノン ( 5 - F P ) ; シトクロム P 4 5 0 レダクターゼ活性化プロドラッグ、例えばメナジオン、マイトマイシン C、チラパザミンおよび E O 9 ( 3 - ヒドロキシメチル - 5 - アジリジニル - 1 - メチル - 2 [ 1 H - インドール 4 , 7 - ジオン ] プロパ - 2 - エン - 1 - オール ) ; シトクロム p 4 5 0 活性化プロドラッグ、例えば4 - イボメアノール、フトラフィル、ダカルバジン、トロホサミド ( trofosamide )、イホサミド、シクロホスファミド、および 1 , 4 - ビス - { [ 2 - ( ジメチルアミノ - N - オキシド

40

50

) エチル] アミノ} - 5 , 8 - ジヒドロキシアントラセン - 9 , 10 - ジオン ( A Q 4 N ) ; チミジンホスホリラーゼ活性化プロドラッグ、例えば 5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、およびグルタチオントランスフェラーゼ活性化プロドラッグ、例えば - グルタミル - - アミノ - ( 2 - エチル - N , N , N' , N' - テトラキス ( 2 - クロロエチル ) ホスホロ - ジアミデート ) スルホニル - プロピオニル ) - ( R ) - ( - ) フェニルグリシン ( T e r 2 8 6 ) 、 S - C P H C - エチルスルホキシド ( S - ( N - p - クロロフェニル - N - ヒドロキシカルバモイル ) エチルスルホキシド ) および、シス - 3 - ( 9 H - プリン - 6 - イルチオ ) アクリル酸 ( P T A ) が含まれる。

【 0 0 4 9 】

他の適切なプロドラッグは当技術分野において周知であり、リスデキサンフェタミン、コデインおよびトラマドールを含んでいる。

10

【 0 0 5 0 】

カーゴ分子を取り込むカロテノイド粒子の投与により、カーゴ分子そのものを同じ用量で投与した後の濃度と比較すると、標的組織中のカーゴ分子の濃度を増加することができる。

【 0 0 5 1 】

カーゴ分子を取り込むカロテノイド粒子の投与により、カーゴ分子そのものを同じ用量で投与した後の濃度と比較すると、非標的組織中のカーゴ分子の濃度を減少することができる。

【 0 0 5 2 】

本明細書に記載の方法は、カーゴ分子の利用可能性 ( アベイラビリティ ) を向上するのに一般に有用である。カーゴ分子のバイオアベイラビリティを向上する方法は、

20

本明細書に記載のカロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込むステップを含むことができる。

【 0 0 5 3 】

カロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込んだ後、および任意選択で、医薬組成物、食品添加物、または栄養補助食品などの組成物中に製剤化した後、カロテノイド粒子を個体に投与することができる。

【 0 0 5 4 】

一部の実施形態では、カーゴ分子は乳清タンパク質とすることができる。乳清タンパク質は、抗クラミジア活性およびコレステロール低下活性を有することが本明細書に示されている。乳清タンパク質は、ミルク中で天然に見出される球状タンパク質の集合体 ( collection ) である。これは乳清から単離され、チーズ製造の副生成物である。乳清タンパク質は、 - ラクトグロブリン ( 約 6 5 % ) 、 - ラクトアルブミン ( 約 2 5 % ) および血清アルブミン ( 約 8 % ) の混合物であり、pH と無関係に天然の形態で可溶性である。乳清タンパク質は多くの供給業者 ( 例えば、Euroserum、フランス ) から市販されている。

30

【 0 0 5 5 】

一部の実施形態では、カーゴ分子は、乳タンパク質、例えばカゼイン、 - ラクトグロブリン、 - ラクトアルブミン、および血清アルブミンではない。こうした実施形態では、本明細書に記載のカロテノイド粒子は、乳タンパク質を有していなくてもよい。

40

【 0 0 5 6 】

一部の実施形態では、カーゴ分子は乳清タンパク質および / または乳清ペプチドではない。こうした実施形態では、本明細書に記載のカロテノイド粒子は、乳清タンパク質および / または乳清ペプチドを有していなくてもよい。

【 0 0 5 7 】

一部の好ましい実施形態では、カロテノイド粒子はレシチンをさらに含んでもよい。レシチン ( E 2 2 2 ) は、食物中に乳化剤として一般に使用されており、また卵黄もしくは動物または大豆あるいは他の植物性組織から単離することができる。レシチンは多くの脂肪酸、リン脂質、トリグリセリドおよび糖脂質、ならびにグリセロール、コリンおよびリ

50

ン酸を含んでいる。レシチンは、広く市販されている。レシチンは大豆レシチンを含んでもよい。

【0058】

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、1.5%~98.5%(w/w)のレシチンを含むことができる。例えば、粒子は、少なくとも1.5%、少なくとも5%、または少なくとも10%(w/w)のレシチンを含むことができる。粒子は、最大98.5%、最大90%、または最大80%(w/w)のレシチンを含むことができる。

【0059】

カロテノイド粒子中におけるカロテノイド分子に対するレシチンの重量比は、0.1以上、1以上、10以上または20以上とすることができる。カロテノイド粒子中におけるカロテノイド分子に対するレシチンの重量比は、最大1000、最大500、最大200、または最大100とすることができる。

10

【0060】

カロテノイド粒子中におけるカーゴ分子に対するレシチンの重量比は、0.01以上、0.1以上、1以上、または2以上とすることができる。カロテノイド粒子中におけるカーゴ分子に対するレシチンの重量比は、最大100、最大50、最大20、または最大10とすることができる。

【0061】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子は、リコペン、乳清タンパク質およびレシチンを、約1対10対50の比(w/w)で含むことができる。例えば、単位投与量様式におけるカロテノイド粒子の集団は、リコペンを3.5mg、乳清タンパク質を35mg、およびレシチンを175mg含有することができる。

20

【0062】

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、血流によって運搬するために、胃腸管から吸収されると、カイロミクロンにパッケージングされ得る。粒子のサイズは、カイロミクロンにパッケージングに適しているのが好ましい。カロテノイド粒子は、微細粒子(fine)(100nm~2.5μm)または超微粒子(ultrafine)(1~100nm)とすることができる。例えば、カロテノイド粒子は、サイズが0.1nmから1μm、好ましくは1~900nm、より好ましくは10~800nmとすることができる。

【0063】

適切な粒子は、その最長寸法(例えば、長さ、幅、高さ、および/または直径)が0.1nmから1μmとすることができる。好ましくは、粒子の寸法はすべて、0.1nmから1μmである。

30

【0064】

粒子サイズは、任意の便利な技術によって決定することができる。例えば、ふるい分析、レーザー回折、または光分析である。

【0065】

カロテノイド粒子の集団は、均質なサイズ(すなわち、サイズ分布が狭い)または非均質(すなわち、サイズ分布が広い)とすることができる。

【0066】

好ましくは、集団中の粒子の少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも99%は、均質なサイズまたは実質的に均質なサイズ(例えば、平均粒子径の5%以内または10%以内)を示す。

40

【0067】

カロテノイド粒子の集団は、広い範囲の異なる形状およびサイズを有する粒子を含有することができる。

【0068】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子の集団は逆ミセルを含むことができ、この場合、カロテノイド分子は、カーゴ分子の外部層によって被包されており、カーゴ分子の疎水性構造は内部に向いている。

50

## 【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子の集団は、カーゴ分子の疎水性部分が埋め込まれているカロテノイドマトリックスを含む凝集体を含むことができる。カーゴ分子が埋め込まれ露出している領域の性質および量に応じて、様々な異なる両親媒性粒子が生じ得る。

## 【 0 0 7 0 】

カーゴ分子の一部が、カロテノイド粒子の外部に残っているままの場合、集団中の粒子はクラスターまたは凝集体を形成することがある。これらのクラスターのサイズおよび形状は、カーゴ分子の構造に依存しており、カーゴ分子と相互作用し得るか、または錯体を形成し得る他の分子の存在によっても影響を受けることがある。

10

## 【 0 0 7 1 】

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、任意の便利な方法によって生成することができる。

## 【 0 0 7 2 】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子の集団は、  
第1の溶媒にカロテノイド化合物を溶解して第1の溶液を生成し、第2の溶媒にカーゴ分子を溶解して第2の溶液を生成するステップ、および  
カーゴ分子をカロテノイド化合物のマトリックス中に取り込むことができる条件下で、  
第1の溶液と第2の溶液を混合するステップ  
を含む方法によって生成することができる。

20

## 【 0 0 7 3 】

カロテノイド化合物は、任意の適切な薬学的に共存できる溶媒 (pharmaceutically compatible solvent)、例えば、油、アセトン、エタノールまたはイソプロパノール、最も好ましくはエタノールまたは植物性油に溶解することができる。

## 【 0 0 7 4 】

カーゴ分子は、任意の適切な薬学的に共存できる溶媒に溶解することができる。適切な溶媒には水、油、アセトン、エタノールまたはイソプロパノールが含まれる。溶媒の選択は、カーゴ分子に依存することになる。例えば、乳清タンパク質は水に溶解することができる、レスベラトロール、およびシンバスタチンなどのスタチンはエタノールに溶解することができる。当業者は、容易に利用可能な情報または標準的な分析技法を使用して、所与のどのようなカーゴ分子にでも適した溶媒を容易に特定することができる。

30

## 【 0 0 7 5 】

第1の溶媒および第2の溶媒は、使用するカロテノイドおよびカーゴ分子に応じて、同じでもよく、または異なってもよい。

## 【 0 0 7 6 】

カロテノイドおよびカーゴ分子は、第1の溶媒および第2の溶媒に完全に可溶性であってもよく、またはカーゴ分子もしくはその疎水性部位が、カロテノイドマトリックスに取り込まれるのを促進するのに十分な可溶性があってもよい。

## 【 0 0 7 7 】

第1および第2の溶液は、カーゴ分子を取り込むカロテノイド化合物のマトリックス形成を可能にする条件下で、混合してもよい。例えば、カーゴ分子の水溶液をカロテノイド化合物のエタノール溶液と混合する場合、60/40程度の溶媒/水体积比を選択することができる。

40

## 【 0 0 7 8 】

いかなる理論にも拘泥されないが、熱力学、およびエントロピーとエンタルピー間のバランスによって、カロテノイド粒子は溶液中で自発的な形成が推進される。

## 【 0 0 7 9 】

水溶液中では、分子と一緒に集まって粒子になることにより、エントロピーが低下する場合でさえ、カロテノイド化合物の疎水性により、粒子の形成は推進される。非常に低濃度のカロテノイドでは、モノマーしか真の溶液中には存在していない。カロテノイド濃度

50

が増加するにつれて、カロテノイドの疎水性炭化水素鎖由来の好ましくないエントロピーの考慮が優勢となる点に到達する。

この点において、カロテノイドの疎水性端部が水から離れて隔離され、カロテノイド粒子の形成が始まる。カロテノイドの臨界濃度より高いと、カロテノイドモノマーが集合して粒子を形成するエントロピーペナルティは、カロテノイドモノマーを水分子で取り囲むエントロピーペナルティよりも小さい。

【0080】

混合後、第1および第2の溶媒の混合物を、周囲温度よりもわずかに高い温度で、30～60分間静置してもよい。次に、溶媒を蒸発させるか、または混合物を噴霧乾燥させると、乳化形態または分散形態の組成物を生成することができる。蒸発は、減圧（例えば、200～300 mbar）を使用して、都合よく実現することができる。次に、組成物をさらに処理して、例えば乾燥によって粉末を生成する、または熱処理によってゲルを生成することができる。

10

【0081】

他の実施形態では、本明細書に記載のカロテノイド粒子は、第1の溶媒にカロテノイド化合物を溶解して第1の溶液を生成するステップ、乾燥粒子を液状カロテノイド液滴に取り込むことができる条件下で、第1の溶液とカーゴ分子の乾燥粒子とを混合するステップを含む方法によって生成することができる。

20

【0082】

例えば、エタノールまたはアセトン溶液に溶解しているリコペンは、カーゴ分子の乾燥粒子粉末に噴霧してもよい。リコペンの液状液滴が粉末の表面上で結晶化する場合、乾燥粒子の一部は、リコペン結晶によって機械的に捕捉される。

【0083】

次に、第1の溶媒を乾燥させるか、または蒸発させて、濃縮形態および/または乾燥形態で、カーゴ分子を取り込むカロテノイド粒子を生成することができる。あるいは、予め溶解しているリコペンと最初に乾燥させた生成物との混合物が、第1の溶媒中の懸濁液または乳化液の形態のままであってもよい。

【0084】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子は第1の溶液と第2溶液との混合物を音波照射（sonication）することによって生成することができる。音波照射は、非混和性の溶媒に溶解しているカロテノイド化合物とカーゴ分子との混合に特に有用となり得る。超音波エネルギーにより、分子は、溶媒環境によって課される熱力学的障壁を一時的に乗り越えることができ、これにより混ざり合って、lycosomeミセルなどカロテノイド粒子の形成が可能になる。

30

【0085】

一部の実施形態では、カロテノイド粒子は第1の溶液と第2溶液との混合物を噴霧乾燥させることによって生成することができる。

【0086】

一部の実施形態では、レシチンをカロテノイド粒子に取り込むことができる。一部の実施形態では、レシチンは第1の溶液および第2の溶液と混合してもよい。あるいは、油中に溶解しているレシチンは、蒸発および/または噴霧乾燥後、カロテノイド粒子を含んでいる濃縮混合物または乾燥混合物と混合してもよい。

40

【0087】

カロテノイド粒子を、単独で投与することが可能であるが、食品、食品添加物、強化食品、栄養補助食品、栄養医薬組成物または医薬組成物などの組成物（例えば製剤）であって、上記で定義したカロテノイド粒子と、1つまたは複数の医薬的または栄養学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、香味剤、保存剤、甘味剤、着色剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の材料、および任意選択で、他の食品、栄養補助食品または栄養医薬剤、治療剤、または予防剤とを一緒に含む組成物として

50

、前記カロテノイド粒子を存在させることが好ましい。

【0088】

上記で定義したカロテノイド粒子、例えば、本明細書に記載した1つまたは複数の医薬的または栄養薬学的に許容可能な担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤、もしくは他の材料と一緒に混合されたカロテノイド粒子を含む組成物または製剤は、本明細書に記載の方法で使用することができる。

【0089】

本明細書で使用する用語「医薬的に許容される」とは、正しい医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題、あるいは合併症がなく、被験体（例えば、ヒト）の組織に接触使用するのに適しており、合理的な利益/リスク比に見合っている、化合物、材料、組成物、および/または剤形（dosage form）に関する。担体、賦形剤などの各々はまた、製剤の他の成分と共存可能であるという意味において、「許容可能である」でなければならない。

【0090】

適切な担体、賦形剤などは、標準的な薬学の教本（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990）で見出すことができる。

【0091】

本明細書で使用する用語「栄養薬学的に許容可能な（nutraceutically acceptable）」とは、食品および栄養製品で一般または広範囲に使用されており、一般に非毒性と見なされる化合物、材料、組成物および/または剤形に関し、例えば、化合物は、米国FDA名称「GRAS」（一般に、安全なものとして認識される（Generally Recognized as Safe））、または他の管轄機関において食品添加物と等価な位置づけを有することができるものである。

【0092】

製剤は、単位剤形中で都合よく存在することができ、また調剤学、食品科学、または栄養学の技術分野において周知の、どのような方法によっても調製することができる。こうした方法には、カロテノイド粒子を、1つまたは複数の補助成分を構成することができる担体と一緒にするステップが含まれる。一般に、製剤はカロテノイド粒子と、液状担体もしくは微粉碎状固体担体、またはそれらの両方とを均質および緊密に一緒にして、次に、必要な場合、製品形状にすることにより調製される。

【0093】

製剤は、食品、飲料、液剤、溶液剤、懸濁剤、乳液剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、スプレー剤、ミスト剤、発泡剤、ローション剤、油剤、ポーラス剤、舐剤、またはエアゾール剤の形態とすることができる。

【0094】

カロテノイド粒子、またはカロテノイド粒子を含む組成物は、胃腸管を經由して送達するために経口投与に適した形態であることが好ましい。経口投与（例えば摂取による）に適した製剤は、カプセル剤、カシェ剤または錠剤などの不連続単位として提供されてもよく、これらの各々は、散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の溶液剤または懸濁剤として；または水中油型液状乳化剤、もしくは油中水型液状乳化剤として；ポーラス剤として；舐剤として；またはペースト剤として、所定量の活性化合物を含有している。

【0095】

錠剤は、場合により1つまたは複数の補助成分と共に、従来手段、例えば圧縮または成形によって作製することができる。圧縮錠剤は、適切な機械で、場合により1つまたは複数の結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤または希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ム、タルク、シリカ)；崩壊剤(例えば、でんぶんグリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム)；表面活性剤もしくは分散剤または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)；および保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-オキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸)と混合した易流動性形態、例えば粉末または顆粒の活性化化合物を圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、適切な機械で、不活性な液状希釈剤により湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより作製することができる。錠剤は場合により被覆されまたは切れ目をつけていてもよく、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを、所望の放出プロファイルがもたらされるように比率を変えて使用し、錠剤中の活性化化合物をゆっくり、または制御放出するように製剤化することができる。

10

**【0096】**

経口投与向け組成物は、甘味剤、食感改質剤、着色剤および香味剤をさらに含んでもよい。

**【0097】**

本発明の態様は、カーゴ分子のバイオアベイラビリティを向上する、栄養医薬組成物または医薬組成物などの製剤の製造方法であって、カロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込むことを含む、方法を提供する。

**【0098】**

カーゴ分子は、カロテノイド粒子に取り込まれると、カーゴ分子単独の場合と比較して、経口投与後のバイオアベイラビリティが向上することを示すことがある。

20

**【0099】**

カロテノイド粒子にカーゴ分子を取り込む方法は、本明細書の他の箇所に記載されている。

**【0100】**

カロテノイド粒子に取り込んだカーゴ分子は、血流によってカロテノイド受容体を発現する組織に送達され得る。カロテノイド受容体を発現する組織は、肝細胞、肝臓、副腎、リンパ球、リンパ節、前立腺組織および精巣を含むことができる。これは、特定の組織へのカーゴ分子の標的送達を実現するのに有用となり得る。

**【0101】**

本発明の一態様は、胃腸管によって、例えば経口投与によって血流にカーゴ分子を送達するための、本明細書に記載のカロテノイド粒子の使用を提供する。

30

**【0102】**

本明細書に記載のカロテノイド粒子は、予防的治療(例えば、個体に起こる状態のリスクを低減するための個体の状態の発症前治療；その発症の遅延；または、発症後の重症度の軽減)を含む、ヒトまたは動物の身体の治療方法に使用することができる。治療方法は、それを必要としている個体へカロテノイド粒子を投与することを含むことができる。

**【0103】**

投与は、通常、「治療有効量」または「栄養上有効量」であり、これは、個体に利益を示すのに十分である。こうした利益とは、少なくとも1つの症状または生理的パラメーターが少なくとも回復すること(amelioration)とすることができる。

40

**【0104】**

個体への最適投与量の決定には、投与量に関係する任意のリスクまたは有害な副作用に対して、カーゴ分子の特定の投与量に関係する栄養上または治療上の有益性あるいは有効性のレベルのバランスをとることが、一般に必要なことになる。

**【0105】**

選択される投与量レベルは、カーゴ分子の性質および活性、治療目的、投与時間、カーゴ分子の排出速度、治療期間、他の薬物、化合物、および/または併用される材料、ならびに個体の年齢、性別、体重、状態、全身的な健康および既往歴が挙げられるが、これらに限定されない、様々な要因に依存することになる。カロテノイド粒子の量は、結局のところ、医師、栄養士、または他の医療もしくは健康専門家の判断になろう。

50

## 【 0 1 0 6 】

インビボ投与は、治療の経過全体を通して、単回用量で連続的または断続的（例えば、適切な時間間隔での分割用量）に実施することができる。単回投与または多回投与は、担当の専門家によって選択される用量レベルおよびパターンで、実施することができる。

## 【 0 1 0 7 】

一般に、カーゴ分子の適切な用量は、1日あたり被験体のキログラム体重当たり約0.01mg～約1000mgの範囲にある。

## 【 0 1 0 8 】

例えば、カーゴ分子が乳清タンパク質である場合、用量が0.1mg/Kg/日～1000mg/Kg/日の乳清タンパク質を投与する組成物とすることができる。カーゴ分子がレスベラトロールである場合、用量が0.1mg/Kg/日～1000mg/Kg/日のレスベラトロールを投与する組成物とすることができる。カーゴ分子がスタチンである場合、用量が0.01mg/Kg/日～2mg/Kg/日のスタチンを投与する組成物とすることができる。カーゴ分子がイソフラボンである場合、用量が0.1mg/Kg/日～10mg/Kg/日のイソフラボンを投与する組成物とすることができる。

10

## 【 0 1 0 9 】

カーゴ分子が、塩、エステル、プロドラッグなどである場合、投与される量は親化合物に基づいて計算され、したがって、使用される実際の重量は比例的に増加する。

## 【 0 1 1 0 】

本明細書に記載の治療に適する個体には、カーゴ分子によって完全もしくは部分的に回復するかまたは軽減する状態（例えば、状態の少なくとも1つの症状）を有する個体、こうした状態に罹患するリスクが増大している個体、または一般集団と比較して、こうした状態に罹患しやすいかまたは罹患するリスクが増大している患者が含まれる。

20

## 【 0 1 1 1 】

カーゴ分子によって回復または軽減する状態は、カーゴ分子の性質に依存することになる。

## 【 0 1 1 2 】

例えば、本明細書に記載の乳清タンパク質を含むカロテノイド粒子は、クラミジア感染症、肝臓感染症の治療、および/または、例えば、高コレステロールレベルまたは高コレステロール血症を有する個体において、コレステロールを低下するのに有用となり得る。

30

## 【 0 1 1 3 】

スタチンを含むカロテノイド粒子は、心血管疾患、認知症、高血圧症、肺がんを含むがん、白内障、および高コレステロールまたは高コレステロール血症の治療および/または予防に有用となり得る。スタチンを含むカロテノイド粒子はまた、スタチンの多面効果によって回復し得るが、考えられる副作用、例えば糖尿病、特にII型糖尿病およびアルツハイマー病のために、スタチン治療が以前には使用されていない他の疾患および状態の治療および/または予防にも有用となり得る。

## 【 0 1 1 4 】

レスベラトロールを含むカロテノイド粒子は、代謝症候群またはその1つまたは複数の症状、例えば、高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、急性および慢性の細菌、真菌およびウイルス感染症、アルツハイマー病および他の神経変性疾患、胃腸管疾患、結合組織疾患、関節炎、ならびに炎症状態の治療および/または予防、ならびに老化防止製品および美容製品、ならびに健康増進および長寿に有用となり得る。

40

## 【 0 1 1 5 】

イソフラボンを含むカロテノイド粒子は、代謝症候群またはその1つまたは複数の症状、例えば、高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、アルツハイマー病および他の神経変性疾患、結合組織疾患、ならびに炎症状態の治療および予防、ならびに老化防止製品および美容製品、ならびに健康増進および長寿に有用となり得る。

50

## 【0116】

本発明のさらなる様々な態様および実施形態は、本開示を鑑みれば、当業者に明白となる。

## 【0117】

本明細書中で言及しているすべての文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

## 【0118】

本明細書で使用される「および/または」は、一方を含むもしくは含まない2つの指定した特徴または成分の各々の具体的な開示としてとらえるべきである。例えば「Aおよび/またはB」は、あたかも本明細書では各々が個々に述べられているかのごとく、(i) A、(ii) B、ならびに(iii) AおよびBのうちの各々の具体的な開示としてとらえるべきである。

10

## 【0119】

文脈が特に示さない限り、上記の特徴の説明および定義は本発明の特定のいずれの態様または実施形態も制限するものではなく、記載されているすべての態様および実施形態に等しく適用される。

## 【0120】

次に、本発明のある種の態様および実施形態を、一例として、以下に記載の図および表を参照しながら例示する。

## 【図面の簡単な説明】

20

## 【0121】

【図1】Mccoy細胞中における、C・トラコマティス(C. trachomatis)に対する乳清タンパク質の効果を示す図である。

【図2】バイオアベイラビリティに対する、lycosome粒子にレスベラトロール100mgを取り込んだ効果を示すグラフである。データは、血清中におけるレスベラトロールとその代謝物を合わせた血清濃度(ng/ml)を示す。

【図3】2つのトランス-レスベラトロール生成物、すなわち遊離形態およびリコペンクラーターに取り込まれている形態の、相対的な薬物動態を示すグラフである。

【図4-1】血漿コレステロール(図4A)、血漿LDL(図4B)および血漿HDL(図4C)に対する、シンバスタチン単独で1日用量20mg、40mgおよび80mg、ならびにリコペン粒子に取り込んだシンバスタチン(「lycostatin(商標)」)(20mg)の効果を示すグラフである。

30

【図4-2】血漿コレステロール(図4A)、血漿LDL(図4B)および血漿HDL(図4C)に対する、シンバスタチン単独で1日用量20mg、40mgおよび80mg、ならびにリコペン粒子に取り込んだシンバスタチン(「lycostatin(商標)」)(20mg)の効果を示すグラフである。

【図4-3】血漿コレステロール(図4A)、血漿LDL(図4B)および血漿HDL(図4C)に対する、シンバスタチン単独で1日用量20mg、40mgおよび80mg、ならびにリコペン粒子に取り込んだシンバスタチン(「lycostatin(商標)」)(20mg)の効果を示すグラフである。

40

【図5】SIのみの患者(緑)、SI+リコペンの患者(赤)、およびリコペン粒子中SIの患者(青)の血清中における、混合イソフラボン濃度(ng/ml)を示すグラフである。

【図6】SI+リコペン患者(赤)およびリコペン粒子中SIの患者(青)における、ゲニステインの平均血清濃度を示すグラフである。

【図7】SI+リコペン患者(赤)およびリコペン粒子中SIの患者(青)における、ダイゼインの平均血清濃度を示すグラフである。

【図8】SI+リコペン患者(赤)およびリコペン粒子中SIの患者(青)における、リコペンの平均血清濃度(ng/ml)を示すグラフである。

【図9】SIのみの患者の血清中における、大豆イソフラボンの血清濃度を示すグラフで

50

ある。

【図10】リコペン粒子中S Iの患者(青)の血清中における、大豆イソフラボンの血清濃度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0122】

表1は、CHD患者における、抗クラミジアIgGに対する、WPおよびリコペン生成物の効果を示している。

【0123】

表2は、CHD患者における、血清コレステロールに対する、WPおよびリコペン生成物の効果を示している。

【0124】

表3は、120mgのレスベラトロール単独またはリコペン粒子に取り込んだレスベラトロールを投与した患者における、トランス-レスベラトロール3-サルフェートの血清濃度(ng/ml)を示している。

【0125】

表4は、120mgのレスベラトロール単独またはリコペン粒子に取り込んだレスベラトロールを投与した患者における、トランス-レスベラトロール4'-o--D-グルクロニドの血清濃度(ng/ml)を示している。

【0126】

表5は、図3に示した通り、2種のトランス-レスベラトロール生成物、すなわち遊離形態およびリコペンクラスターに埋め込まれた形態の薬物動態に関する曲線下面積(AUC)を示している。

【0127】

表6は、遊離リコペン(SI+リコペン)またはリコペン粒子に取り込んだリコペン(SI-lycosome)によって投与した大豆イソフラボン(SI)の代謝効果の比較を示している。

【0128】

実験

#### 1. クラミジアに対する乳清タンパク質の効果

持続性クラミジア感染症とアテローム性動脈硬化症の発症の関係は、25年以上前に確立されている[1、2]。最近まで、この感染症の考えられる原因としての役割が、時として疑問視されてきたが、依然として答えがないままである。しかし、昨今、いくつかの技術文献により、クラミジア感染症が引き金となって起きる脂質/コレステロールの代謝変化の背後に存在し得る過程に関する手がかりが見つかり始めた[3-5]。

【0129】

この研究において、本発明者らは、乳清タンパク質が抗細菌特性、とりわけ抗クラミジア特性を有するかどうかを検討した。

【0130】

#### 1.1 方法

乳清タンパク質

100%乳清タンパク質(Multipower)10mgをPBS1mlに溶解した。RPMI中で2倍希釈液を調製し、細胞培養に使用した。

【0131】

細胞培養および生物

McCoy細胞を、10%ウシ胎児血清(FBS)および2mMグルタミンを補給したRPMI中、5%CO<sub>2</sub>中で培養した。円形のカバーガラス付き24ウェルプレート中で、細胞を成長させた。C・トラコマティス(C. trachomatis)の菌株L2/Bu434は、親切にもP. Saikku博士(University of Oulu、フィンランド)によって提供していただいた。クラミジアの菌株は、始めにMcCoy細胞中で増殖させて、[6]に記載のリノグラフィン密度こう配遠心分離法(Renografin gradient ce

10

20

30

40

50

ntrifugation) によって精製した。クラミジアの力価は、解凍したストック懸濁液の10倍希釈液によってMcCoy細胞を感染させることにより決定した。既知の力価を有する精製した基本小体(EB)を、スクロース-リン酸塩-グルタミン酸の緩衝液中で懸濁し、McCoy細胞に対する接種材料として使用した。

#### 【0132】

##### 細胞感染

McCoyのプレートを、5%FBSを含みシクロヘキシミドを含まないRPMI中、多重比率(multiplicity rate)2:1でC・トラコマティス(C.trachomatis)により感染させて、1500g、25で1時間遠心分離した。0.007~0.5mg/mlの濃度の乳清タンパク質を感染細胞に添加し、プレートを37、5%CO<sub>2</sub>で48時間接種した。

10

#### 【0133】

##### 免疫蛍光染色

様々な濃度の乳清タンパク質の存在下、24ウェルプレート中のカバーガラス上で成長させた感染McCoy単層を、メタノールにより固定化した。透過性細胞を、クラミジアのリポ多糖に対するFITC-コンジュゲートモノクローナル抗体を用いる直接的な免疫蛍光によって染色した(NearMedic Plus、RF)。封入体含有(inclusion-containing)細胞を、Nikon Eclipse 50i microscope 蛍光顕微鏡を使用して、1350倍に可視化した。

20

#### 【0134】

##### 1.2 結果

乳清タンパク質は、McCoy細胞中のクラミジア介在物に対する用量依存効果を有することが観察された(図1)。

#### 【0135】

##### 2. リコペン粒子の製造

リコペン粒子(lycosomes(商標))製造の主な原理は、リコペンマトリックスに選択したカーゴ分子が取り込まれることを促進することである。

#### 【0136】

これは、同一溶媒、例えばエタノール中にリコペンおよびカーゴ分子を予め溶解することにより達成することができる。あるいは、カーゴ分子およびリコペンを、異なる溶媒、例えば2種の異なる有機溶媒、または有機溶媒と油に溶解してもよい。好ましくは、カーゴ分子およびリコペンは、両溶媒中に完全に溶解しているか、または部分的に溶解している。

30

#### 【0137】

第2のステップで、リコペンマトリックスに生成物分子を取り込むか、またはその一部を取り込むことができる条件下で、リコペン溶液を、生成物(複数可)の溶液(複数可)とブレンド/混合すべきである。

#### 【0138】

次に、この溶媒(複数可)を、完全または部分的に蒸発すると、乾燥形態または濃縮液体形態の残留物質を得ることができる。

40

#### 【0139】

リコペン粒子の製造はまた、リコペンを溶媒中に完全または部分的に溶解して、乾燥粉末形態のカーゴ分子に噴霧するか、またはそれと混合することによっても実現することができる。次に、カーゴ分子の乾燥粒子は、リコペン液滴によって捕捉される。次に、リコペン溶媒を乾燥または蒸発させて、固形粒子を生成することができる。

#### 【0140】

あるいは、溶解しているリコペンと乾燥カーゴ分子との混合物を、懸濁形態にしてもよい。

#### 【0141】

本出願で記載している実施例におけるlycosome製品の調製に適用される技法を

50

以下に説明する。例えば、WP - L y c o s o m e は最初の段階で有機溶媒（複数可）、次に植物性油を用いて調製されている。レスベラトロール - L y c o s o m e および L y c o S t a t i n は、エタノール中にリコペンとシンバスタチンを個別に溶解し、これらを選択した割合の量で混合し、次に混合物から溶媒を蒸発させるか、または混合物を噴霧乾燥させることにより調製された；IS - L y c o s o m e は、リコペンのエタノール（完全または部分的）溶液と粒状大豆イソフラボンとを混合することにより調製された。

【0142】

3. 乳清タンパク質のlycosomeの調製

US 20020107292に記載されている通り、乳清タンパク質を取り込んだリコペン粒子（WP - l y c o s o m e）を製造した。手短に言えば、乳清タンパク質単離物 13.3kgを脱イオン水330lに溶解し、この混合物を25～30°Cで6時間撹拌した。これとは別に、リコペン6%を含むL y c o r e d（商標）オレオレジン（L y c o R e d C o r p、NJ、米国）550gをアセトン438lと混合し、この混合物を撹拌した。

10

【0143】

次に、上記2つの溶液を、30°Cで60分間混合した。最終混合物を穏やかに加熱し、アセトンを穏やかな圧力で追い出した。最後に、40～50mbarの圧力で水を部分的に追い出した。乳清タンパク質単離物およびオレオレジンの200kg水溶液を得て、これを次に噴霧乾燥させた。

【0144】

噴霧乾燥に続いて、植物性油中の大豆レシチン186gを加え、30 で生成物の塊と混合した。

20

【0145】

レベラトロール（reveratrol）を取り込んだリコペン粒子を、噴霧乾燥法を用いて調製した。製剤成分は、無水エタノール中で調製した。

【0146】

原料は、以下のように調製した。

5g 99%トランス - レスベラトロール

3.333g L y c - O - M a t o 15% OS（すなわち、リコペン500mg

）

0.110g レシチン

比率：レスベラトロール100mg：リコペン10mg：レシチン2.2mg

30

【0147】

レスベラトロール5gを、無水アルコール100mlに溶解した。L y c - O - M a t o 15% 3.333gおよびレシチン110mgを、無水エタノール容量100mlに、個別に溶解した。上記2つの溶液を一緒に混合し、窒素下56 で噴霧乾燥した。得られた粉末を、サイズ0のカプセル1個あたり203mgとしてカプセル封入し、レスベラトロール120mg / リコペン12mgの用量を得た。

【0148】

他の実験では、99%トランス - レスベラトロール20gを95%エタノール100mlに溶解し、これとは別に、トマトオレオレジン35mg（リコペン10%）を95%エタノール中に溶解した。次に、上記の両溶媒を、30°Cで60分間混合した後、噴霧乾燥させた。シンバスタチンを取り込んだリコペン粒子を、蒸発法を使用して調製した。

40

【0149】

各カプセルが、レシチン106mgと共に、リコペン10mgおよびシンバスタチン20mgを含有している、サイズの0カプセルを180個調製した。

【0150】

蒸発法を使用し、得られた固体物質を集めて乳鉢で粉碎した。得られた粉末を、カプセル封入に使用した。この方法は、商業的環境における、より多量の原料を回転造粒（rotogravitation）することと同等である。

50

## 【0151】

この180個の用量のバッチの製造方法は以下の通りであった。

19g レシチン

48.5g とうもろこし粉

3.6g シンバスタチン

18g L y c o n a t ( 商 標 ) 10% C W D ( V i t a t e n e L t d ) ( す  
なわちリコペン1.8g)全固形物:89.1g

## 【0152】

L y c o n a t 10% C W D 18gを、180mlのR O H 2 O中で分散し、無  
水エタノールにより1,800mlにして90%エタノールの分散液を得た。シンバスタ  
チン3.6gをエタノール90mlに溶解し、これを90%エタノールのリコペン分散液  
に添加し、ブレンドした。次に、レシチン19gを上記混合物に加え、リコペン/シンバ  
スタチンとブレンドした。次に、溶媒を蒸発させた。

10

## 【0153】

得られた固体を集めて粉末に粉碎し、カプセル封入した。1用量には、サイズ0のカプ  
セル中495mgを含有した。各用量は、リコペン10mg、レシチン106mg、シン  
バスタチン20mg、とうもろこし粉269mg、L y c o n a t 10% C W D由来  
のでんぷん90mgから構成された。

## 【0154】

他の実験では、シンバスタチン20gを95%エタノール100mlに溶解し、これと  
は別に、V i t a t e n e由来のリコペン7gを95%エタノール中に溶解した。両溶媒  
を30で60分間混合し、次に、噴霧乾燥した。

20

## 【0155】

大豆イソフラボンを取り込んだリコペン粒子を、蒸発法を使用して調製した。

## 【0156】

リコペン6%を含むL y c o r e d ( 商 標 ) オレオレジン ( L y c o R e d C o r p  
N J、米国)550gを、アセトン(95%エタノールを代替物として使用してもよい  
)438lに混合し、この溶液を攪拌した。次に、リコペン溶液を粉末形態の大豆イソフ  
ラボンと混合し、この混合物を噴霧乾燥させた。

## 【0157】

他の試験では、大豆イソフラボンを取り込んだリコペン粒子は、リコペン6%を含むL  
y c o r e d ( 商 標 ) オレオレジン ( L y c o R e d C o r p N J、米国)550g  
を溶解することにより製造し、エタノール438lに混合し、これとは別に、大豆イソフ  
ラボンを水に溶解した。

30

## 【0158】

続いて、上記2つの溶液を、S I 50gとリコペン7gまたは14gとの比で、30o  
Cで60分間混合した。最終混合物を穏やかに加熱し、エタノールを穏やかな圧力で追い  
出した。最後に、40~50mbarの圧力で水を部分的に追い出し、得られた溶液を噴  
霧乾燥させた。

## 【0159】

4. リコペン粒子に取り込んだ乳清タンパク質の効果

W P - L y c o s o m e ( 商 標 ) の潜在的な効果を確認するために、臨床試験に取り組  
んだ。

40

## 【0160】

抗クラミジアI g Gおよび高コレステロール血症に陽性の冠動脈性心疾患(C H D)患  
者20人を特定した。この患者らを、患者5人で4つの群に無作為に分け、各自に以下の  
いずれかを毎日与えた。

- 第1群 - リコペン補助品7mg(トマトオレオレジン70mg中)、または

- 第2群 - W P 700mg、または

- 第3群 - リコペン7mg(トマトオレオレジン70mg中)とW P 70mgの機械的

50

混合物、または

- 第4群 - リコペン7mg ( トマトオレオレジン70mg中 ) とWP70mgを含むWP-Lycosome

【0161】

4週間後に、血清抗クラミジアIgGおよび総血清コレステロールを測定した。

【0162】

結果は、具体的なIgGまたはコレステロール濃度の点から、WPそれ自体にはこうした患者のクラミジア感染症のレベルに影響を及ぼす能力はないことを示している(表1および表2)。

【0163】

リコペンそのものは、クラミジア感染症を軽減する能力をある程度有するが、その効果は、リコペン投与の第2週目以降から認められるに過ぎず、すべての患者に対する総合的な血清陰性は、試験の最終週にしか実現しなかった。

【0164】

リコペンと乳清タンパク質との機械的混合により、リコペンがクラミジア感染症を軽減する能力は実質的に低下し、患者5人中4人(80%)が、試験の終わり(4週間)までに血清陽性のままであった。

【0165】

リコペンそのものは、血清コレステロールに対して測定可能な効果を有することが認められた。4週間後、コレステロールが0.7mmol/L低下した。リコペンと乳清タンパク質の機械的混合により、このコレステロール低下効果も実質的に低下した。

【0166】

しかし、本明細書に記載のリコペン粒子に取り込んだ乳清タンパク質(WP-Lycosome(商標))は、クラミジア感染症およびコレステロールレベルの両方に対して、顕著で非常に迅速な効果を示した。抗クラミジアIgGは、試験の第1週の終わりまでにすべての患者の血清から消えた。WP-Lycosomeにより処置した患者のコレステロールレベルは、リコペンそのものによって生じるものよりも、有意に大きな低下(2mmol/L)を示した。

【0167】

これらの結果は、リコペン自体が持つ「マイルドな」抗感染特性およびコレステロール低下特性に加えて、乳清タンパク質をLycosomeに取り込むと、乳清タンパク質に顕著な相乗効果があることを示している。

【0168】

対照的に、乳清タンパク質とリコペンの機械的混合は、乳清タンパク質の活性を高めることなく、リコペンを不活性化することが分かった。

【0169】

これらの結果は、リコペン粒子に乳清タンパク質を取り込むことにより、乳清タンパク質の潜在的な抗細菌性を肝臓に送達することを可能にすることを示している。

【0170】

これらの細胞培養物の試験は、乳清タンパク質が直接的な抗クラジミア効果を有していることを示している。この効果は、リコペンには示されなかった。乳清タンパク質の効果は、濃度依存的である。リコペン自体と比較すると、カロテノイド粒子中のリコペン濃度は増加しない。これは、この効果が乳清タンパク質によることを示している。

【0171】

リコペンはインビボでの感染症の症状を軽減することを示したが、この効果は抗酸化特性および/または抗炎症特性に関係していることがあり、一般に約4週間後に明らかになる。対照的に、乳清タンパク質はより迅速に作用し、特定のIgGなどのクラミジア感染症の症状が数日以内に血液から消える。

【0172】

5. リコペン粒子に取り込んだレスベラトロールの効果

10

20

30

40

50

レスベラトロールのバイオアベイラビリティに対するlycosome技術の潜在的な効果を確認するため、ボランティアで薬物動態検討に取り組んだ。

【0173】

レスベラトロールを、本明細書に記載の通り、リコペン粒子に取り込んだ。

【0174】

臨床プロトコル

5人のボランティア群は、女性2人および男性3人の、年齢が23～35歳の、臨床的に健常な白人からなった。本実験の開始前に、上記ボランティアに、それらを含めし得るぶどう、ワイン、ピーナッツ、チョコレートおよび他の製品のいかなるものをも消費する際に、3～4日間、「ウオッシュアウト(wash-out)」するよう依頼した。

10

【0175】

ボランティアは、本試験の午前中の軽い朝食の1時間後、トランス-レスベラトロール製品100mgを含有している1gのゼラチンカプセル(tRSV)を与えられた。ベースライン点における血液サンプルを、肘正中皮静脈または橈側皮静脈から採取した。次に、tRSVの投与後、ボランティアの血液を、以下の時間、30分、1時間、2、3、4、6および8時間点で再度採取した。4時間の時間点後、ボランティアは、それらを含めし得るぶどう、ワイン、ピーナッツ、チョコレートおよび他の製品のいかなるものの消費も含まない軽い昼食をとった。

【0176】

血液採取後、その血清を分けて一定量にし、さらなる試験のために-80℃で保管した。検討は盲検のクロスオーバーとし、各参加者は、3種のレスベラトロール製品すべての試験に関わった。

20

【0177】

tRSV製品

個別に製造したtRSV-Lycosomeを2バッチ、およびtRSV自体を1バッチ。これら製品すべてのレスベラトロールは、同じ製造業者の同じバッチ由来のものであった。

【0178】

5a. 総レスベラトロールのバイオアベイラビリティに関する検討

本検討結果を、表3および表4に示している。これらの結果は、レスベラトロールをlycosomeの形態で投与した場合、その2つの主要な代謝物である、3-サルフェートおよび4'-o-Dグルクロニドのレベルは、レスベラトロールそのものを投与した場合よりも約2～3倍高いことを実証している。

30

【0179】

すべての主なレスベラトロール代謝物の薬物動態の比較を図2に示している。これらのデータは、リコペン粒子(すなわちlycosome)内のレスベラトロールを投与することにより、同一用量100mgのレスベラトロールそのものと比較すると、バイオアベイラビリティが向上していることを示している。

【0180】

5b. 非改変トランス-レスベラトロールのバイオアベイラビリティに関する検討

遊離形態およびリコペンクラスターに埋め込まれた形態である、2種のトランス-レスベラトロール製品の薬物動態の比較を図3に示している。これら2種の製品に関する曲線下面積AUCの比較を表5に示している。これらの結果は、リコペンにtRSVを取り込むことにより、未改変形態のこの分子を遊離の結晶で投与した場合よりも、ヒト血液に約10倍多く送達することができることを示した。

40

【0181】

6. リコペン粒子に取り込んだスタチンの効果

高コレステロール血症を有するCHD患者18人を、無作為に5つの対等な群に分けた。

- 第1群、- 患者に、リコペン補助品7mgのカプセル1個を毎日与えた。

50

- 第2群、-患者に、シンバスタチン20mgのカプセル1個を毎日与えた。
- 第3群、-患者に、シンバスタチン40mgのカプセル1個を毎日与えた。
- 第4群、-患者に、シンバスタチン80mgのカプセル1個を毎日与えた。
- 第5群、-患者に、リコペン7mgとシンバスタチン20mgから構成される、Lycosome-シンバスタチン(Lycostatin(商標))のカプセル1個を毎日与えた。

## 【0182】

カプセルは同じ色およびサイズをしており、Lycostatin(商標)の成分すべてが、個々の製品に関して、同じ供給業者の同一バッチ由来とした。

## 【0183】

この試験の結果を、図4A~4Cに示す。

## 【0184】

リコペン対照群において、試験対象である脂質の血清濃度に有意な変化があったことから、これらの結果は図4A~4Cには示さなかった。

## 【0185】

同時に、シンバスタチン含有製品はすべて、総コレステロールおよびLDLコレステロールを減少させる顕著な効果を実証した。遊離のシンバスタチンを投与した3つの群において明確な用量依存性があった。

## 【0186】

しかし、最少用量の薬物であるが、リコペンクラスターに埋め込まれている20mgを投与した群では、総コレステロールおよびLDLコレステロールの濃度が最も大きく低下した。この低下率およびレベルは共に、遊離シンバスタチン80mgを投与した群よりも、なお一層顕著であった。

## 【0187】

これは、Lycosome技術により薬物送達を肝臓に集中し、使用するスタチン用量を潜在的に低減し、その結果スタチンの副作用を最低限にすることができることを示している。

## 【0188】

## 7.大豆イソフラボンのリコペン粒子への取込効果

大豆、特に大豆イソフラボンは、代謝症候群および糖尿病の発症の予防の要因になる、東洋の食事の重要な成分の1つである。

## 【0189】

しかし、天然マトリックスからのイソフラボン抽出およびイソフラボン栄養補助食品の開発において、バイオアベイラビリティおよび有効性の問題に直面してきた。単離イソフラボンは、東洋の食事に含有している通常の大豆と同じ投与量でさえも、食品マトリックス中のイソフラボンの有益な代謝効果に匹敵しない。

## 【0190】

低いバイオアベイラビリティに対処する選択肢の一つは、投与する単離イソフラボンの用量を増加させることである。投与量の増加により、血液およびその結果組織中のイソフラボン濃度の顕著な向上をもたらすことができ、ひいては、エストロゲンホルモン受容体を活性化することができる。エストロゲンホルモン受容体の活性化は、閉経後の女性におけるホルモン補充療法の一部として既に使用されているが、こうした受容体の活性化は、他の年齢群の女性、および男性には望ましくないと考えられる。

## 【0191】

血流中の全体的なレベルを増加することなく、代謝作用を示す主な臓器(肝臓)にイソフラボン送達を集中させることが、別の選択肢である。リコペンまたは他のカロテノイド化合物は、カロテノイド受容体が豊富にある肝臓を標的とするための担体として使用することができる。

## 【0192】

大豆イソフラボンをリコペン粒子に取り込ませ(SI-Lycosome(商標))、

10

20

30

40

50

大豆イソフラボンの代謝活性および薬物動態を、他の2種の製品、すなわちS Iそのものおよびリコペンと機械的混合したS Iのものと比較した。

【0193】

代謝症候群を有している、総コレステロールおよび/またはトリグリセリドが高い42人の患者を、無作為に3つの対等な群に分けた。

- 第1群 - 患者に、S I 50 mgを毎日与えた。

- 第2群 - 患者に、S I 50 mgとリコペン7 mgとの機械的混合物 [ S I + リコペン ] を毎日与えた。

- 第3群 - 患者に、S I - L y c o s o m e ( 商 標 ) ( 1 日 用 量 と し て 、 S I お よ び リ コ ペ ン は そ れ ぞ れ 5 0 m g お よ び 7 m g ) を 与 え た。

10

【0194】

第2群の患者3人、および第3群の患者4人が、服薬遵守が低いことが理由で外れた。したがって、患者34人だけで、なんとか試験を終えた。

【0195】

3つの群すべてにおいて使用したカプセルは、同じ色およびサイズをしており、S I - L y c o s o m e ( 商 標 ) の 成 分 す べ て が 、 個 々 の 製 品 に 関 し て 、 同 じ 供 給 業 者 の 同 一 パ ッ チ 由 来 と し た。

【0196】

脂質パラメーターを測定し、その結果を表6に示した。これらの結果は、S I単独またはリコペンと機械的に混合したS Iはどちらも、投与1カ月後の患者の血清中において、解析した脂質代謝のいかなるパラメーターに対しても、顕著な効果を何ら有さなかったことを示している。

20

【0197】

S Iとリコペンの機械的混合により、イソフラボン吸収は顕著に低下しており、この低下をこの試験(図5)およびさらに24時間の薬物動態試験(図6、7)の両方に記録した。

【0198】

しかし、リコペン粒子中で送達された同じ用量のS Iは、高トリグリセリド、高総コレステロール、高LDLおよび高アポタンパク質 ( elevated triglycerides, total cholesterol, LDL and apo-proteins ) に対して顕著な低下効果を有している。

30

【0199】

S I - L y c o s o m e ( 商 標 ) 投 与 1 か 月 後 の 患 者 の 血 清 中 の リ コ ペ ン 濃 度 の 増 加 は 、 同 じ 用 量 の リ コ ペ ン で あ る が 、 S I と の 機 械 的 混 合 物 で 投 与 さ れ た 患 者 群 よ り も 、 約 1 / 3 倍 低 い ( 3 t i m e s l o w e r ) の で 、 観 察 さ れ る S I - L y c o s o m e ( 商 標 ) で の 代 謝 効 果 は 、 リ コ ペ ン 成 分 そ の も の に よ る 可 能 性 は 低 い 。 前 者 の 群 に お け る 増 加 は 、 1 5 0 n g / m l で あ り 、 後 者 の 群 は 5 0 n g / m l で あ っ た ( 図 8 ) 。

【0200】

図9および10は、リコペン粒子にS Iを取り込むと、遊離S Iと比較して、イソフラボンの新規な血清プロファイルは作られないことを示している。

【0201】

したがって、本明細書の結果は、リコペン粒子に取り込むことによって、血中のS Iレベルを増加させることなく、S Iの代謝有効性を顕著に高めることができることを示している。この肝臓の応答は、カロテノイド粒子に取り込まれたイソフラボンによる肝臓標的により可能性がある。

40

【0202】

カロテノイドは、化学的に改変しなくとも、独立した物理的粒子および/またはカイロミクロンの一部として、機械的経路を経てかなり吸収されるので、カロテノイドは、保護的な小包として働くだけでなく、取り込まれた分子または物質にとって、これらを未改変形態で循環に送達することができる保護的なキャリア ( currier ) またはビヒクルとしても働くことができる。

50

## 【 0 2 0 3 】

したがって、いくつかの分子または化合物がリコペン分子によって完全または部分的に捕捉されると、酵素による分解、酸化、胃酸性度、腸内細菌叢などのようなGIT因子からいくらか保護することができる。この結果は、未変化の形態の、こうした損傷を受けやすい物質の吸収および肝臓への送達を高めること、すなわちこれらの物質のバイオアベイラビリティを向上することになり得る。

## 【 0 2 0 4 】

(参考文献)

## 【化2】

1. Chlamydia atherosclerosis lesion, discovery, diagnosis and treatment. S Shor A. Springer-Verlag. 2007 10
2. Chronic perivascular inoculation with Chlamydia pneumoniae results in plaque formation in vivo. Engelmann MG, Redl CV, Pelisek J, Barz C, Heesemann J, Nikol S. Lab Invest. 2006 May;86(5):467-76.
3. Chlamydia trachomatis growth inhibition and restoration of LDL-receptor level in HepG2 cells treated with mevastatin. Bashmakov YK, Zigangirova NA, Pashko YP, Kapotina LN, Petyaev IM. Comp Hepatol. 2010 Jan 28;9:3. 20
4. ApoB-containing lipoproteins promote infectivity of chlamydial species in human hepatoma cell line. Yuriy K Bashmakov, Nailia A Zigangirova, Alexander L Gintzburg, Petr A Bortsov, Ivan M Petyaev World J Hepatol 2010 February 27; 2(2): 74-80 30
5. Isolation of Chlamydia pneumoniae from serum samples of the patients with acute coronary syndrome. Petyaev IM, Zigangirova NA, Petyaev AM, Pashko UP, Didenko LV, Morgunova EU, Bashmakov YK. Int J Med Sci. 2010 Jun 10;7(4):181-90.
6. Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. Galdwell HD, Kromhout J., Schachter J. Infect Immun, 1981; 31(3): 1161-1176. 40

## 【 0 2 0 5 】

【表 1】

		IgG-ELISA <sup>*</sup> におけるクラミジア・ニューモニエ( <i>Chlamydia pneumoniae</i> ) 負荷に対する様々なリコペン製品の効果 <sup>*</sup>				
製品		0 週目	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
対照:						
GA リコペン 7mg		<b>0.997 ± 0.098 (10)**</b>	<b>(10)</b>	<b>(4)</b>	<b>(2)</b>	<b>0.288 ± 0.043 (0)</b> p < 0.001
乳清タンパク質 700mg		<b>0.976 ± 0.102 (10)</b>	<b>(8)</b>	<b>(10)</b>	<b>(8)</b>	<b>0.842 ± 0.095 (5)</b> p > 0.05
リコペン 7mg + 乳清タンパク質 70mg の 機械的混合		<b>0.755 ± 0.091 (10)</b>	<b>(10)</b>	<b>(4)</b>	<b>(8)</b>	<b>0.510 ± 0.069 (4)</b> p < 0.01
WP-lycosome 「Delox」 リコペン 7mg + 乳清タンパク質 70mg		<b>1.047 ± 0.136 (10)</b>	<b>(0)</b>	<b>(0)</b>	<b>(0)</b>	<b>0.211 ± 0.054 (0)</b> p < 0.001

\*ELISA 読取値、0.300~0.400 未満は陰性と見なす。

\*\*血清陽性患者数

表 1

【 0 2 0 6 】

【表 2】

## WP-lycosome のコレステロール低下効果

製品	総血清コレステロール (mmol/L)			総血清リコペン (ng/ml)		
	0 週目	4 週目	$\Delta^*$	0 週目	4 週目	$\Delta^*$
対照:						
GAリコペン 7mg	5.4 ± 0.23	4.7 ± 0.21	-0.7 p < 0.05	179 ± 21	295 ± 23	+116 p < 0.001
乳清タンパク質 700mg	5.6 ± 0.35	5.5 ± 0.19	-0.1 P > 0.05	192 ± 18	168 ± 15	-24 P > 0.05
リコペン 7mg+乳清 タンパク質 70mg 機械的混合	5.2 ± 0.32	4.6 ± 0.35	-0.6 p > 0.05	209 ± 22	173 ± 18	-36 p > 0.05
WP-lycosome 「Delox」 リコペン 7mg+乳清 タンパク質 70mg	6.2 ± 0.36	4.2 ± 0.18	-2.0 p < 0.01	124 ± 14	232 ± 17	+108 p < 0.001

10

\* 投与 4 週間後のパラメーター差異

20

表 2

【 0 2 0 7 】

【表 3】

ID	最大濃度		
	レスベラトロール-Lycosome パッチ1 120mg	レスベラトロール-Lycosome パッチ2 120mg	レスベラトロール 120mg
1	1960	3230	1710
2	1900	1450	729
3	662	1810	415
4	2690	464	1056
5	824	2030	648
	8036	8984	4558

30

表 3

トランス-レスベラトロール 3-サルフェート (ng/ml)

40

【 0 2 0 8 】

【表 4】

ID	最大濃度		
	レスベラトロール-Lycosome バッチ1	レスベラトロール-Lycosome バッチ2	レスベラトロール
	120mg	120mg	120mg
1	589	1000	289
2	1170	1130	73
3	173	306	140
4	891	266	361
5	781	732	205
	<b>3604</b>	<b>3434</b>	<b>1068</b>

10

表 4

トランス-レスベラトロール 4'-o-β-D-グルクロニド (ng/ml)

【 0 2 0 9 】

【表 5】

24時間のAUC

トランス-レスベラトロール100mg	ボランティアID	
	1	2
レスベラトロール-Lycosome(商標)02	1600	1900
レスベラトロール-Lycosome(商標)03	1140	2890
結晶レスベラトロール	432	275

20

表5

【 0 2 1 0 】

30

【表 6 - 1】

SI									
前									
性別	年齢	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB	AST	ALT
m	57	214	131	40	150	120	117	41	56
m	50	257	89	39	182	180	90	42	78
m	73	223	182	49	160	175	140	30	37
m	71	225	126	40	120	139	92	19	30
m	70	203	101	45	100	150	88	20	22
f	55	230	118	49	110	155	100	19	20
m	51	254	128	37	159	200	119	33	28
f	70	237	96	54	101	170	91	20	15
m	70	218	109	48	118	160	98	27	17
f	56	240	119	36	140	170	105	23	24
f	54	210	110	46	118	140	100	30	14
m	54	238	162	37	135	180	117	23	31
f	72	229	105	40	130	149	118	9	18
m	62	230	138	49	144	155	120	15	21
	<b>61.8</b>	<b>229</b>	<b>122</b>	<b>43.5</b>	<b>133</b>	<b>160</b>	<b>107</b>	<b>25.1</b>	<b>29.4</b>
1 カ月後									
		200	130	40	150	121	117	32	52
		240	89	39	178	172	90	40	75
		220	176	49	160	172	140	25	36
		222	120	40	120	137	90	19	27
		200	100	45	100	149	86	20	22
		230	113	49	120	150	100	18	20
		247	129	37	157	200	119	23	26
		240	95	53	104	170	92	17	17
		210	100	48	112	145	92	26	19
		236	119	37	140	172	105	22	24
		205	113	46	118	139	100	25	14
		233	159	37	133	181	117	23	32
		228	111	38	126	144	110	10	16
		235	140	48	143	155	122	14	19
		<b>225</b>	<b>121</b>	<b>43.3</b>	<b>133</b>	<b>158</b>	<b>106</b>	<b>22.4</b>	<b>28.5</b>

表 6A

【表 6 - 2】

SI+リコペン

		前							
性別	年齢	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB	AST	ALT
m	70	220	161	32	150	173	140	27	32
f	81	222	200	40	180	169	173	22	37
f	43	164	140	37	120	144	130	18	25
m	48	218	96	51	123	140	93	24	49
m	57	227	93	40	127	130	78	32	42
f	58	250	200	35	180	177	149	11	29
f	70	213	74	45	130	150	80	30	17
m	70	232	137	41	127	139	119	21	19
f	48	237	163	39	170	160	130	20	28
f	72	242	146	40	152	180	121	19	38
m	47	240	140	37	155	170	119	13	43
	60.36	224	141	39.7	147	157	121	21.5	32.6
		1 カ月後							
		193	150	33	140	170	137	20	30
		227	200	40	178	170	170	19	35
		175	137	37	121	144	130	17	24
		220	108	50	125	141	94	23	46
		229	100	40	125	133	79	27	40
		241	200	36	177	172	140	10	25
		212	76	45	130	150	80	23	18
		230	138	41	126	136	120	20	17
		224	160	39	170	155	130	20	27
		247	149	40	152	180	120	17	35
		246	146	37	155	172	120	12	39
		222	142	39.8	145	157	120	18.9	30.5

10

20

30

表 6B

【表 6 - 3】

		Si-Lycosome							
		前							
性別	年齢	TC	TG	HDL	LDL	ApoA	ApoB	AST	ALT
m	68	219	187	47	195	193	170	16	33
m	55	200	175	38	181	155	201	37	47
f	70	200	163	58	195	180	159	22	37
f	51	224	173	64	186	170	190	18	19
m	63	209	208	48	205	199	185	19	17
f	66	210	196	51	148	173	167	34	31
f	73	231	184	58	197	190	150	27	40
m	55	221	167	47	300	220	170	100	110
f	46	201	163	40	215	152	193	30	29
	<b>60.78</b>	<b>213</b>	<b>180</b>	<b>50.1</b>	<b>202</b>	<b>181</b>	<b>176</b>	<b>33.7</b>	<b>40.3</b>
		1 カ月後							
		170	148	50	167	175	160	16	29
		167	139	42	150	140	191	30	40
		190	138	58	180	175	150	19	32
		188	153	62	178	168	162	18	19
		180	120	50	177	189	172	17	17
		170	130	53	132	160	160	30	30
		220	178	58	190	190	143	26	45
		180	149	48	230	220	170	80	100
		183	156	42	186	150	190	27	24
		<b>183</b>	<b>146</b>	<b>51.4</b>	<b>177</b>	<b>174</b>	<b>166</b>	<b>29.2</b>	<b>37.3</b>

表 6C

本発明は、以下の態様を包含する。

[ 1 ]

粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団であって、各粒子が、カロテノイド化合物および1つまたは複数のカーゴ分子を含む集団。

[ 2 ]

集団中の1つまたは複数の粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターにおいて、カロテノイド化合物が、内核、または埋め込まれたもしくは固定された構造を被包する、外部層、中間層またはクラスター床層を形成し、前記核または構造がカーゴ分子を含む、上記 [ 1 ] に記載の集団。

[ 3 ]

集団中の1つまたは複数の粒子、例えばミセル、逆ミセルまたはそれらのクラスターにおいて、カーゴ分子が、カロテノイド化合物を含む内核を被包する外部層を形成する、上記 [ 1 ] に記載の集団。

[ 4 ]

1つまたは複数の粒子が可溶性ミセルを形成する、上記〔2〕または上記〔3〕に記載の集団。

〔5〕

集団中の粒子の少なくとも90%が可溶性ミセルである、上記〔4〕に記載の集団。

〔6〕

集団中の1つまたは複数の粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターにおいて、カロテノイド化合物が、その中にカーゴ分子が固定されているまたは埋め込まれているマトリックスを形成する、上記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の集団。

〔7〕

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、単一カロテノイド化合物を含む、上記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の集団。

10

〔8〕

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、1つ超のカロテノイド化合物を含む、上記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の集団。

〔9〕

カロテノイド化合物がリコペンである、上記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の集団。

〔10〕

カロテノイド化合物が、ルテイン、ゼアキサントフェン、カンタキサントフェン、フィトエン、フィトフルエン、キサントフィル、カロテンまたは任意の他のカロテノイドである、上記〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の集団。

20

〔11〕

カロテノイド化合物が、果物、野菜、植物、動物、真菌、酵母、または藻、または細菌、またはリコペンもしくはルテイン、ゼアキサントフェン、カンタキサントフェン、フィトエン、フィトフルエンもしくは他のキサントフィル、もしくはカロテンもしくは任意の他のカロテノイドを含む他の供給源から得られる抽出物、オレオレジン、濃縮物、または補強もしくは他の生成物である、上記〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の集団。

〔12〕

集団中の各粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、カロテノイド化合物を0.05～90重量%含む、上記〔1〕～〔11〕のいずれか一項に記載の集団。

30

〔13〕

カーゴ分子が、乳清タンパク質、スタチン、イソフラボンまたはレベスタロール (revestrol) から選択される、上記〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の集団。

〔14〕

カーゴ分子が、食物の発酵、酸化、加工もしくは分解の生成物、または微生物代謝の生成物である、上記〔1〕～〔13〕のいずれか一項に記載の集団。

〔15〕

カーゴ分子が、食物発酵生成物、レシチン；リン脂質；炭水化物；アミノ酸；フラボン；フラボノール；フラバノン；フラバノール；イソフラボン；カテキン、ガロカテキン、カテキン3-ガレート、ガロカテキン3-ガレート、エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキン3-ガレート、フラボン-3-オール；プロアントシアニジン；アントシアニジン；アントシアニンのアグリコン；シリピニン、シリマリニン、クルクミノイド、ギンゲロール、セラミド；イソブレン、プレノール、イソ吉草酸、ゲラニルピロホスフェート、オイカリプトール、リモネン、ピネン、ファルネシルピロホスフェート、アルテミシニン、ピサボロール、ゲラニルゲラニルピロホスフェート、レチノール、レチナール、フィトール、タキソール、フォルスコリン、アフィジコリン、スクアレン、ラノステロール、テルペン、テルペノイド；ステロールおよびステロールエステル；植物ステロール；-、-、-および-トコトリエノール；油、例えばサメまたは他の軟骨魚油、植物性油、またはアマランス種子、米、コムギ麦芽もしくはオリーブ由来の油；スクアレン、

40

50

レチノイド、加水分解可能なタンニン、ケイ皮酸、リグニン、ポリフェノール、ビタミン、無機物、カフェニン、テオブロミン、メチル-、ジメチル- およびパラ-ルキサンチネス (lxanthinesu)、キサンチンアルカロイド、ペニシリン、真菌代謝物、セファロスポリン、カルダペナム、スルホンアミド、キノロン、オキサゾジノン、マクロライド、抗ウイルス薬、心血管薬、代謝薬、抗真菌薬、および抗寄生虫薬、ならびにスタチンから選択される、上記 [ 1 ] ~ [ 1 4 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 1 6 ]

前記集団中の粒子、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、乳清タンパク質を含有していない、上記 [ 1 ] ~ [ 1 5 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 1 7 ]

集団中の各粒子、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、カーゴ分子を 0 . 0 5 ~ 9 0 重量%含む、上記 [ 1 ] ~ [ 1 6 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 1 8 ]

カーゴ分子に対するカロテノイド化合物の重量比が 0 . 0 2 以上である、上記 [ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 1 9 ]

カーゴ分子に対するカロテノイド化合物の重量比が最大 2 0 である、上記 [ 1 ] ~ [ 1 8 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 2 0 ]

経口投与後のカーゴ分子のバイオアベイラビリティが、カロテノイド粒子、例えば、ミセル、逆ミセルまたはそれらのクラスターへ取り込むことによって 2 倍以上向上する、上記 [ 1 ] ~ [ 1 9 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 2 1 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、レシチンまたは他のリン脂質をさらに含む、上記 [ 1 ] ~ [ 1 8 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 2 2 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスター中のカロテノイド分子に対するレシチンの重量比が 0 . 1 以上である、上記 [ 1 9 ] に記載の集団。

[ 2 3 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスター中のカロテノイド分子に対するレシチンの重量比が最大 1 0 0 0 である、上記 [ 1 9 ] または上記 [ 2 0 ] に記載の集団。

[ 2 4 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターのサイズが 1 nm から 1 μ m である、上記 [ 1 ] ~ [ 2 1 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 2 5 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、第 1 の溶媒にカロテノイド化合物を溶解して第 1 の溶液を生成し、第 2 の溶媒にカーゴ分子を溶解して第 2 の溶液を生成するステップ、

カーゴ分子をカロテノイドのマトリックス中に取り込むことができる条件下で、第 1 の溶液と第 2 の溶液とを混合するステップ、および

混合物を蒸発および/または乾燥させて、カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターを生成するステップ

を含む方法によって得られる、上記 [ 1 ] ~ [ 2 4 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 2 6 ]

カロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターが、

第 1 の溶媒にカロテノイド化合物を溶解して第 1 の溶液を生成するステップ、および乾燥粒子を液状カロテノイド液滴に取り込むことができる条件下で、第 1 の溶液とカーゴ分子の乾燥粒子とを混合するステップ

を含む方法によって得られる、上記 [ 1 ] ~ [ 2 4 ] のいずれか一項に記載の集団。

10

20

30

40

50

[ 27 ]

混合物を蒸発および/または乾燥させる、上記 [ 26 ] に記載の集団。

[ 28 ]

溶液形態、懸濁液形態、または乾燥粉末形態にある、上記 [ 1 ] ~ [ 27 ] のいずれか一項に記載の集団。

[ 29 ]

上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載のカロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団、および賦形剤を含む、医薬組成物または栄養組成物。

[ 30 ]

組成物が経口投与向けに製剤化されている、上記 [ 29 ] に記載の組成物。

[ 31 ]

医薬組成物または栄養組成物の製造方法であって、

上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載のカロテノイド粒子、例えば、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団と、1つまたは複数の担体、ビヒクル、および/または賦形剤を混合するステップを含む、方法。

[ 32 ]

カロテノイド受容体を発現する標的組織へのカーゴ分子の送達を改善する方法であって

上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載のカロテノイド粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団にカーゴ分子を取り込むステップ、およびカロテノイド粒子の集団を個体に投与するステップを含む、方法。

[ 33 ]

カロテノイド受容体を発現する標的組織が、肝臓、精巣、前立腺、リンパ組織および副腎のうち1つまたは複数である、上記 [ 30 ] に記載の方法。

[ 34 ]

上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載の粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団を、それを必要としている個体に投与するステップを含む治療方法。

[ 35 ]

個体がカーゴ分子によって回復する状態を有する、上記 [ 34 ] に記載の方法。

[ 36 ]

個体の治療方法において使用するための、上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載の粒子、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団。

[ 37 ]

個体がカーゴ分子によって回復する状態を有する、上記 [ 36 ] に記載の粒子、ミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団。

[ 38 ]

カーゴ分子によって回復する状態を治療するための医薬の製造における上記 [ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれか一項に記載の粒子、例えばミセル、逆ミセル、またはそれらのクラスターの集団の使用。

[ 39 ]

カーゴ分子が乳清タンパク質であり、状態がクラミジア感染症または高血清コレステロールレベルである、上記 [ 35 ] に記載の方法、上記 [ 37 ] に記載の集団、または上記 [ 38 ] に記載の使用。

[ 40 ]

カーゴ分子がスタチンであり、状態が心血管疾患、認知症、高血圧症、がん、白内障または高血清コレステロールレベルである、上記 [ 35 ] に記載の方法、上記 [ 37 ] に記

10

20

30

40

50

載の集団、または上記 [ 3 8 ] に記載の使用。

[ 4 1 ]

カージ分子がレスベラトロールであり、状態が高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、急性および慢性の細菌、真菌およびウイルス感染症、神経変性疾患、胃腸管疾患、結合組織疾患、関節炎、または炎症状態である、上記 [ 3 5 ] に記載の方法、上記 [ 3 7 ] に記載の集団、または上記 [ 3 8 ] に記載の使用。

[ 4 2 ]

カージ分子がイソフラボンであり、状態が高コレステロールおよび/または高トリグリセリド、糖尿病、心血管および脳血管疾患、がん、神経変性疾患、結合組織疾患、および炎症状態である、上記 [ 3 5 ] に記載の方法、上記 [ 3 7 ] に記載の集団、または上記 [ 3 8 ] に記載の使用。

10

【 図 1 】

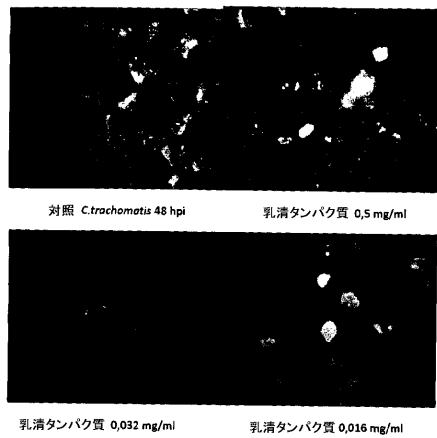


Figure 1

【 図 2 】

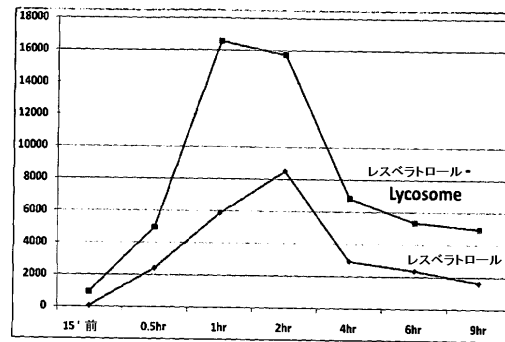


Figure 2

【 図 3 】

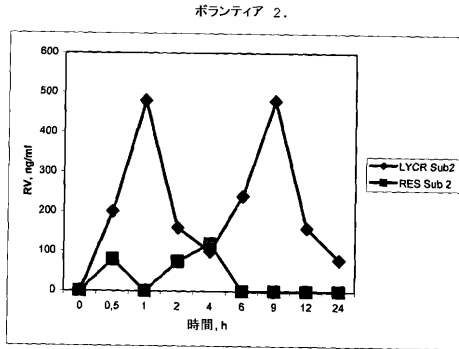
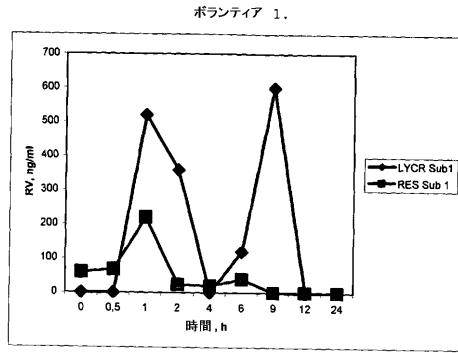


Figure 3

【 図 4 - 1 】

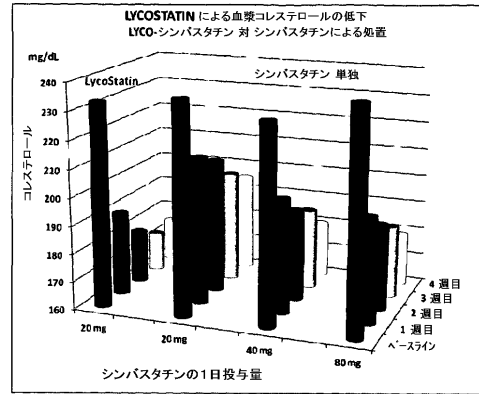


Figure 4a

【 図 4 - 2 】

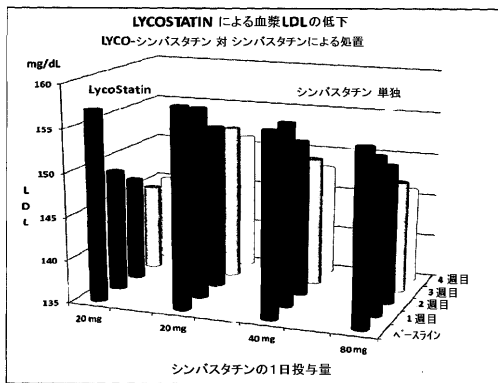


Figure 4B

【 図 4 - 3 】

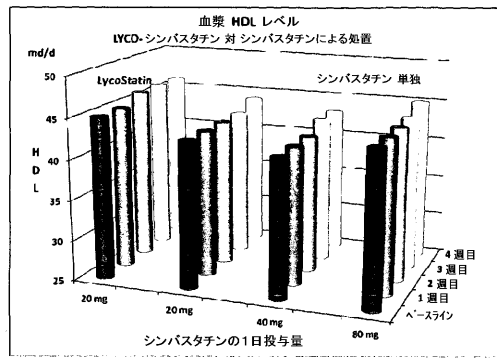


Figure 4C

【 図 5 】

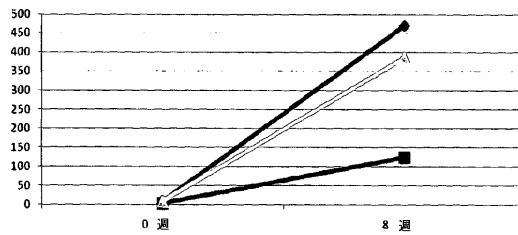


Figure 5

【 図 6 】

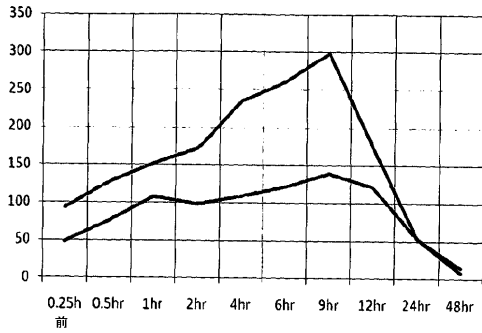


Figure 6

【 図 7 】

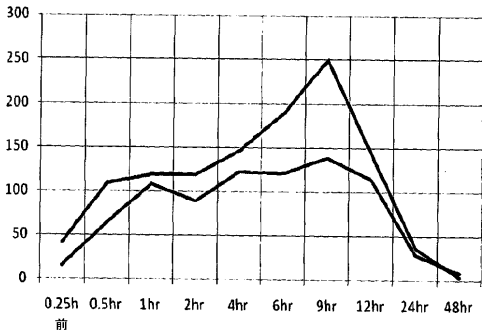


Figure 7

【 図 10 】

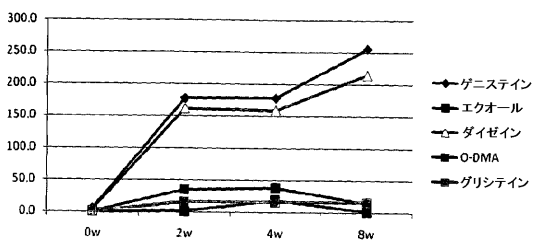


Figure 10

【 図 8 】

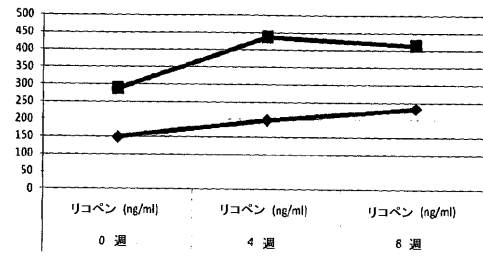


Figure 8

【 図 9 】

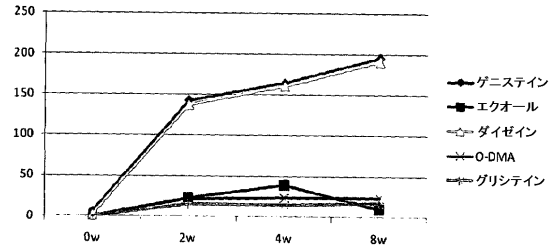


Figure 9

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06
A 2 3 L 33/10 (2016.01)		A 2 3 L 33/10

(72)発明者 ペトヤーヴ, イヴァン  
 イギリス国 ケンブリッジ シービー22 5エルジェー, グレート シェルフォード, タンウェ  
 ルズ レーン 3, プロウニング ハウス, アイピー サイエンズ リミテッド

審査官 今村 明子

(56)参考文献 国際公開第2009/093595(WO, A1)  
 特表2003-534357(JP, A)  
 特表2005-532049(JP, A)  
 欧州特許出願公開第01839498(EP, A1)  
 IEEE Transaction on Nanobioscience, 2007年 9月, Vol.6, No.3, p.219-222  
 FRESTEDT JOY L, A WHEY-PROTEIN SUPPLEMENT INCREASES FAT LOSS AND SPARES LEAN MUSCLE IN  
 OBESE SUBJECTS: A RANDOMIZED HUMAN CLINICAL STUDY, NUTRITION & METABOLISM, 英国, BIOM  
 ED CENTRAL, 2008年 3月27日, V5 N1

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0  
 A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4  
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9  
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
 B 0 1 J 1 3 / 0 0 - 1 3 / 2 2  
 A 2 3 L 3 3 / 1 0  
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )