



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201347754 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：102116275

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/202 (2006.01)

A61K31/557 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/366 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/07

美國

61/643,764

(71)申請人：昂賽拉製藥公司 (美國) OMThera Pharmaceuticals, Inc. (US)

美國

(72)發明人：曼因 提摩西 J MAINES, TIMOTHY J. (US)；瑪齊斯 貝納杜 N M MACHIELSE, BERNARDUS N M (US)；大衛森 麥可 DAVIDSON, MICHAEL (US)；米塔 巴瑞特 M MEHTA, BHARAT M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：2 共 50 頁

(54)名稱

史他汀及 $\Omega-3$ 脂肪酸之組合物

COMPOSITIONS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

(57)摘要

本揭示提供史他汀及多不飽和脂肪酸(PUFA)之醫藥組合物，其中該等史他汀溶於 PUFA 中，PUFA 物質實質上呈自由酸形式存在。亦提供所揭示之醫藥組合物的口服單位劑型，及利用該等組合物及口服單位劑型治療血脂異常的方法。

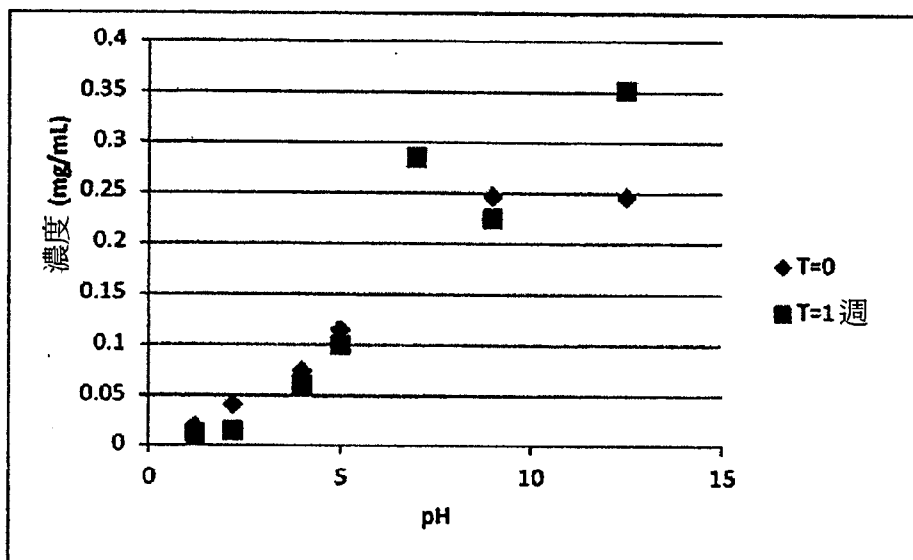


圖1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201347754 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：102116275

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/202 (2006.01)

A61K31/557 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/366 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/07

美國

61/643,764

(71)申請人：昂賽拉製藥公司 (美國) OMThera Pharmaceuticals, Inc. (US)

美國

(72)發明人：曼因 提摩西 J MAINES, TIMOTHY J. (US)；瑪齊斯 貝納杜 N M MACHIELSE, BERNARDUS N M (US)；大衛森 麥可 DAVIDSON, MICHAEL (US)；米塔 巴瑞特 M MEHTA, BHARAT M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：2 共 50 頁

(54)名稱

史他汀及 $\Omega-3$ 脂肪酸之組合物

COMPOSITIONS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

(57)摘要

本揭示提供史他汀及多不飽和脂肪酸(PUFA)之醫藥組合物，其中該等史他汀溶於 PUFA 中，PUFA 物質實質上呈自由酸形式存在。亦提供所揭示之醫藥組合物的口服單位劑型，及利用該等組合物及口服單位劑型治療血脂異常的方法。

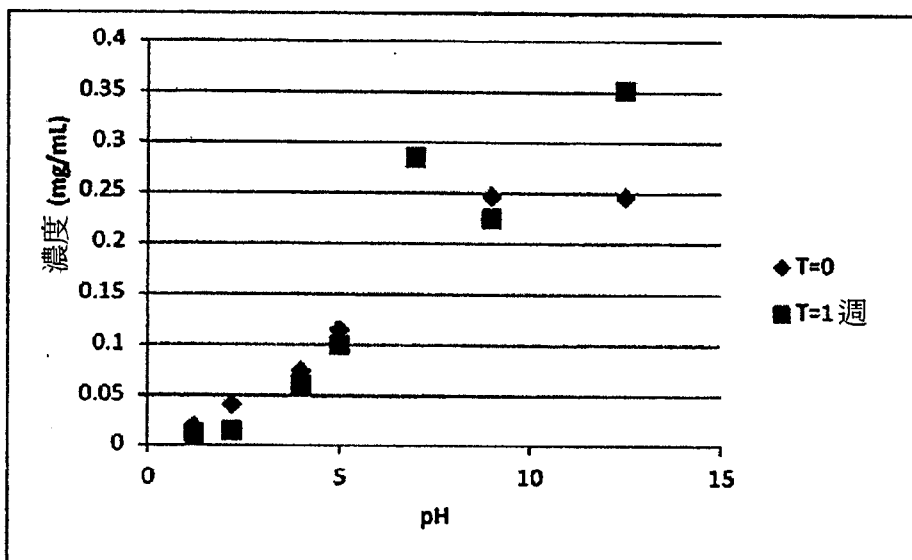


圖1

發明摘要

※ 申請案號：102116275

※ 申請日：102-05-07

※IPC 分類：A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

【發明名稱】

史他汀及 Ω -3脂肪酸之組合物

COMPOSITIONS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

【中文】

○ 本揭示提供史他汀及多不飽和脂肪酸(PUFA)之醫藥組合物，其中該等史他汀溶於PUFA中，PUFA物質實質上呈自由酸形式存在。亦提供所揭示之醫藥組合物的口服單位劑型，及利用該等組合物及口服單位劑型治療血脂異常的方法。

【英文】

○ The present disclosure provides pharmaceutical compositions of statins and polyunsaturated fatty acids (PUFAs), in which the statins are dissolved in the PUFAs, the PUFA species being present substantially in the free acid form. Also provided are oral unit dosage forms of the disclosed pharmaceutical compositions and methods of treating blood lipid disorders using the compositions and oral unit dosage forms.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（ 無 ）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（ 無 ）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

史他汀及 Ω -3脂肪酸之組合物

COMPOSITIONS OF STATINS AND OMEGA-3 FATTY ACIDS

【相關申請案之交叉參考】

該申請案主張2012年5月7日申請之美國臨時申請案號61/643,764在35 U.S.C. § 119(e)下之利益，其內容係以引用之方式全文併入本文。

【先前技術】

已經開發富含 Ω -3多不飽和脂肪酸(PUFA)之醫藥組合物用以治療多種臨床併發症，包括各種血脂異常，包括高膽固醇血症及混合性血脂異常。史他汀(statin)單一療法廣泛用於治療高膽固醇血症及其他血脂異常。

已經記錄有關史他汀與 Ω -3 PUFA之組合治療在各種心血管疾病中之增加益處的許多研究(參見Nakamura等人，1999, Int. J. Clin. Lab Res. 29:22-25及Davidson等人，1997, Am J Cardiol 80:797-798)。為了改進患者便利及順應性，已經敘述包括史他汀及呈酯化形式之 Ω -3 PUFA之雙重組合物，但已知某些史他汀在該等調配物中具有差的溶解度(參見，例如，美國專利號7,642,287)，及不能購得該雙重組合物。

因此，技術中需要呈單一口服單位劑型組合史他汀及 Ω -3 PUFA並提供提升之溶解度及生物可利用性之組合物。相比以兩種單獨單位劑型之活性物之投與所提供者，該等醫藥組合物可改進患者便利，及可允許具有改進有效性、更少賦形劑及更佳患者順應性之治療。

【發明內容】

本發明者已經發現，相比某些史他汀在PUFA乙酯溶劑系統中(每種PUFA物質實質上呈酯化形式存在的PUFA組合物)之溶解度，其在PUFA自由酸溶劑系統中(每種PUFA物質實質上呈自由酸形式存在的PUFA組合物)具有出人意料的更大溶解度。因此，本揭示案提供包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之至少一種史他汀的醫藥組合物、口服單位劑型、劑量套組，及治療方法。在典型實施例中，史他汀為羅舒伐他汀(rosuvastatin)。在一些實施例中，史他汀為阿托伐他汀(atorvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀、氟伐他汀(fluvastatin)、或皮塔伐他汀(pitavastatin)。

在第一態樣中，提供包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之至少一種史他汀的醫藥組合物。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統中之至少90%的總不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統中之至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、甚至至少99%的總不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。

在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少一種、一般多種 Ω -3 PUFA物質，其中每種 Ω -3 PUFA物質實質上呈自由酸形式存在。在不同實施例中，組合物包括各實質上呈自由酸形式存在之EPA、DHA及DPA (n-3)。

在一些實施例中，至少80重量%之史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統(小於20重量%之史他汀不溶於該溶劑系統)，而在特定實施例中，至少90重量%之史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統(小於10重量%之史他汀不溶於該溶劑系統)。

在不同實施例中，一或多種史他汀係以容許在習知數量的口服單位劑量中投與治療量之史他汀的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統中，該數量亦足以遞送治療劑量之 Ω -3 PUFA。

在某些實施例中，一或多種史他汀係以至少約5 mg、至少約10 mg、至少約15 mg、至少約20 mg、至少約25 mg、至少約30 mg、至少約40 mg、至少約50 mg、至少約60 mg、至少約70 mg、至少約80 mg、至少約90 mg、甚至至少約100 mg、至少約110 mg及在某些實施例中至少約120 mg每毫升或每克PUFA自由酸溶劑系統的含量存在於醫藥組合物中。

在所選實施例中，一或多種史他汀係以約2 mg至約80 mg、約5 mg至約60 mg、或約10 mg至約40 mg、或約20 mg至約30 mg每毫升或每克PUFA自由酸溶劑系統的含量存在於醫藥組合物中。在不同實施例中，該至少一種史他汀係選自由羅舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀及皮塔伐他汀組成之群。

在另一態樣中，提供包括本揭示案之醫藥組合物的口服單位劑型。在一些實施例中，醫藥組合物係封裝在軟明膠膠囊中。在不同實施例中，口服單位劑型進一步包括軟明膠膠囊之外部上的至少一種包衣。在一些實施例中，該至少一種包衣之每一種係選自由如下組成之群：醋酸偏苯三酸纖維素酯、醋酸鄰苯二甲酸纖維素酯及聚(丙烯酸乙酯-丙烯酸甲酯)。

在一些實施例中，軟明膠膠囊封裝溶於約250 mg、約500 mg、或約1000 mg PUFA自由酸溶劑系統中之1-100 mg史他汀。在某些實施例中，軟明膠膠囊封裝溶於約250 mg、約500 mg、或約1000 mg PUFA自由酸溶劑系統中之2-40 mg史他汀。

在其他態樣中，本揭示案提供治療血脂異常的方法，其包括投與有效量之本揭示案的醫藥組合物。在某些實施例中，血脂異常係選

自由如下組成之群：高甘油三酯血症、高膽固醇血症、冠心病(CHD)、高甘油三酯血症、混合性血脂異常、心臟衰竭、心肌梗塞、心律失常、缺血性痴呆、高血壓、腎病、視網膜病、血管病及動脈粥樣硬化病。

【圖式簡單說明】

圖1提供顯示阿托伐他汀鈣在不同pH緩衝劑中之溶解度的數據；及

圖2提供顯示羅舒伐他汀鈣在不同pH緩衝劑中之溶解度的數據。

【實施方式】

5.1 綜述

已知史他汀在PUFA實質上呈酯化形式存在的 Ω -3 PUFA之組合物中(「PUFA乙酯溶劑系統」)具有差的溶解度。參見例如美國專利號7,642,287。本發明者現已發現，相比某些史他汀在PUFA乙酯溶劑系統中之溶解度，其在每種PUFA物質實質上呈自由酸形式存在之PUFA組合物中(「PUFA自由酸溶劑系統」)具有顯著更大的溶解度。因此，本揭示案提供包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之至少一種史他汀之醫藥組合物、口服單位劑型、劑量套組，及利用該等組合物及單位口服劑型以治療血脂異常的方法。在典型實施例中，史他汀為羅舒伐他汀。在一些實施例中，史他汀為阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、或皮塔伐他汀。

5.2 醫藥組合物

在第一態樣中，提供包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之至少一種史他汀的醫藥組合物。在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少一種、一般多種 Ω -3 PUFA物質，其中每種 Ω -3 PUFA物質實質上呈自由酸形式存在。在一些實施例中，史他汀為羅舒伐他汀。在不同實施例中，史他汀為阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他

汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、或皮塔伐他汀。

在醫藥組合物之一些實施例中，史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統以提供實質上均質的組合物。

在一些實施例中，史他汀完全溶於PUFA自由酸溶劑系統。在不同實施例中，史他汀係基本上溶解(即至少約90%之史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統，約10%或更少之史他汀不溶於PUFA自由酸溶劑系統)。在某些實施例中，至少約70%之史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統。在一些實施例中，至少至少約80%、85%、90%、95%、甚至至少約96%、97%、98%、99%、甚至至少約99.5%之史他汀溶於PUFA自由酸溶劑系統。在一些實施例中，小於30%、小於20%、小於15%、小於10%、或小於5%之史他汀不溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在一些實施例中，醫藥組合物不需要顯著量的除多不飽和脂肪酸之外的化合物，諸如界面活性劑、親水性或疏水性溶劑、油或其組合(個別地及統一地，「非PUFA增溶劑」)，以在PUFA自由酸溶劑系統中溶解史他汀。

史他汀較佳地在不使用任何非PUFA增溶劑下溶於醫藥組合物中。

若存在，非PUFA增溶劑係以佔PUFA自由酸溶劑系統之總重量之50%或更少(w/w)、40%或更少、30%或更少、20%或更少、10%或更少、或5%或更少的含量存在。在不同實施例中，多不飽和脂肪酸與非PUFA增溶劑之重量比為至少約1:1、至少5:1、或至少10:1。在一些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統不包含非PUFA增溶劑。

醫藥組合物之不同實施例包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之史他汀，其中該史他汀係以約1:5,000、約1:4,500、約1:4,000、約1:3,500、約1:3,000、約1:2,500、約1:2,000、約1:1,500、約1:1,000、約1:800、約1:700、約1:500、約1:400、約1:300、約1:250、約1:125、

約1:100、約1:80、約1:50之重量:體積(w/v)比或位於上述數值中間之比存在於PUFA自由酸溶劑系統。

在多個實施例中，至少一種史他汀係溶於PUFA自由酸溶劑系統中，其中該史他汀係以約1:5,000、約1:4,500、約1:4,000、約1:3,500、約1:3,000、約1:2,500、約1:2,000、約1:1,500、約1:1,000、約1:800、約1:700、約1:500、約1:400、約1:300、約1:250、約1:125、約1:100、約1:80、約1:50之相對於自由酸溶劑系統之重量:重量(w/w)比或位於上述數值中間之比存在於PUFA自由酸溶劑系統。

在某些實施例中，醫藥組合物包括溶於PUFA自由酸溶劑系統之史他汀，其中該史他汀係以至少約0.1 mg/ml溶劑系統、0.2 mg/ml、0.5 mg/ml、1 mg/ml、2 mg/ml、5 mg/ml、7.5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、30 mg/ml、40 mg/ml、50 mg/ml、75 mg/ml、100 mg/ml、120 mg/ml、150 mg/ml、或200 mg/ml之濃度或位於上述數值中間之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統。在不同實施例中，醫藥組合物包括溶於PUFA自由酸溶劑系統之史他汀，其中該史他汀係以至少約0.1 mg/g溶劑系統、0.2 mg/g溶劑系統、0.5 mg/g溶劑系統、1 mg/g溶劑系統、2 mg/g溶劑系統、5 mg/g溶劑系統、7.5 mg/g溶劑系統、10 mg/g溶劑系統、15 mg/g溶劑系統、20 mg/g溶劑系統、30 mg/g溶劑系統、40 mg/g溶劑系統、50 mg/g溶劑系統、75 mg/g溶劑系統、100 mg/g溶劑系統、120 mg/g溶劑系統、150 mg/g溶劑系統、或200 mg/g溶劑系統之濃度或位於上述數值中間之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統。

5.2.1 PUFA自由酸溶劑系統

PUFA自由酸溶劑系統包括至少一種、一般多種 Ω -3 PUFA物質，每種實質上呈自由酸形式存在。

在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上呈自由酸形

式存在之二十碳五烯酸(C20:5 n-3) (「EPA」, 亦稱為廿碳五烯酸)。在不同實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括實質上呈自由酸形式存在之二十二碳六烯酸(C22:6 n-3) (「DHA」, 亦稱為色浮尼可酸(cervonic acid))。在所選實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括實質上呈自由酸形式存在之二十二碳五烯酸(C22:5 n-3) (「DPA」, 亦稱為鰵油酸(clupanodonic acid))。

在特徵實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括以藉由PUFA自由酸溶劑系統中之所有脂肪酸之GC層析圖之面積百分比計算的至少約40% (「40% (a/a)」) 的含量的實質上呈自由酸形式存在的EPA。在不同實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括包括至少約41% (a/a)、42% (a/a)、43% (a/a)、44% (a/a)、45% (a/a)、46% (a/a)、47% (a/a)、48% (a/a)、49% (a/a)、或至少約50% (a/a)之含量的EPA。在某些實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括至少約51% (a/a)、至少約52% (a/a)、至少約53% (a/a)、至少約54% (a/a)、至少約55% (a/a)、至少約56% (a/a)、至少約57% (a/a)、至少約58% (a/a)、甚至至少約59% (a/a)、至少約60% (a/a)、至少約61% (a/a)、62% (a/a)、63% (a/a)、64% (a/a)、或65% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的EPA。

在多個實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括至少約70% (a/a)、至少約75% (a/a)、至少約80% (a/a)、至少約85% (a/a)、90% (a/a)、91% (a/a)、92% (a/a)、93% (a/a)、94% (a/a)、甚至至少約95% (a/a)、96% (a/a)、97% (a/a)、98% (a/a)、或99% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的EPA。

在某些實施例中, PUFA自由酸溶劑系統包括約45至約65% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的EPA。在特定實施例中, EPA係以約50至約60% (a/a)之含量實質上呈自由酸形式存在。在不同實施例中, EPA係以約52至約58.0% (a/a)之含量實質上呈自由酸形式存在。

在一些實施例中，EPA係以約55% (a/a)至約56% (a/a)之含量實質上呈自由酸形式存在。在一些實施例中，EPA係以約55% (a/a)之含量存在。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括以佔PUFA自由酸溶劑系統中之所有脂肪酸之質量百分比(「% (m/m)」)計算的約50% (m/m)至約60% (m/m)的含量的實質上呈自由酸形式存在的EPA。在某些實施例中，EPA係以約55% (m/m)之含量、實質上呈自由酸形式存在。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約13% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約14% (a/a)、至少約15% (a/a)、至少約16% (a/a)、至少約17% (a/a)、至少約18% (a/a)、至少約19% (a/a)、或至少約20% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。在所選實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約21% (a/a)、至少約22% (a/a)、至少約23% (a/a)、至少約24% (a/a)、甚至至少約25% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。

在多個實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約30% (a/a)、35% (a/a)、甚至至少約40% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約13% (a/a)至約25% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。在某些實施例中，DHA係以約15% (a/a)至約25% (a/a)之含量、實質上呈自由酸形式存在。在若干實施例中，DHA係以約17% (a/a)至約23% (a/a)之含量、實質上呈自由酸形式存在。在某些實施例中，DHA係以約19% (a/a)至約20% (a/a)之含量、實質上呈自由酸形式存在。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約15% (m/m)至約

25% (m/m)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DHA。在某些實施例中，DHA係以約17% (m/m)至約23% (m/m)之含量、實質上呈自由酸形式存在。在某些實施例中，DHA係以約20% (m/m)之含量、實質上呈自由酸形式存在。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約1% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約1.5% (a/a)、2% (a/a)、2.5% (a/a)、3% (a/a)、3.5% (a/a)、4% (a/a)、4.5% (a/a)、甚至至少約5% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在所選實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約6% (a/a)、至少約7% (a/a)、至少約8% (a/a)、或至少約9% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。

在多個實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約1% (a/a)至約8% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約2% (a/a)至約7% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在所選實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約3% (a/a)至約6% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在特定實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約4% (a/a)至約5% (a/a)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不少於約1% (m/m)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約1% (m/m)至約8% (m/m)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。在特定實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不多於約10% (m/m)之含量之實質上呈自由酸形式存在的DPA。

在多個實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括各實質上呈自由酸形式存在的EPA及DHA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約60% (a/a)之

總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約61% (a/a)、62% (a/a)、63% (a/a)、64% (a/a)、65% (a/a)、66% (a/a)、67% (a/a)、68% (a/a)、69% (a/a)、或至少約70% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。在特定實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約71% (a/a)、72% (a/a)、73% (a/a)、74% (a/a)、75% (a/a)、76% (a/a)、77% (a/a)、78% (a/a)、79% (a/a)、甚至至少約80% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約81% (a/a)、82% (a/a)、至少約83% (a/a)、84% (a/a)、甚至至少約85% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約70% (m/m)至約80% (m/m)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括約75% (m/m)之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括以至少約2:1、2.1:1、2.2:1、2.3:1、2.4:1、2.5:1、2.6:1、2.7:1、2.8:1、2.9:1、甚至至少約3:1之質量比之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括以約2.75:1之質量比之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA及DHA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約61% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA、DHA及DPA。在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括至少約62% (a/a)、63% (a/a)、64% (a/a)、65% (a/a)、66% (a/a)、至少約67% (a/a)、至少約68% (a/a)、至少約69% (a/a)、或至少約70% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA、DHA及DPA。在某些實施例中，PUFA自由

酸溶劑系統包括至少約71% (a/a)、72% (a/a)、73% (a/a)、74% (a/a)、75% (a/a)、76% (a/a)、77% (a/a)、78% (a/a)、79% (a/a)、80% (a/a)、甚至至少約81% (a/a)、82% (a/a)、83% (a/a)、84% (a/a)、85% (a/a)、86% (a/a)、87% (a/a)、甚至至少約88% (a/a)之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA、DHA及DPA。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括介於約70% (a/a)至約90% (a/a)之間之總含量之實質上分別呈自由酸形式存在的EPA、DHA及DPA。

在一特定系列之實施例中，實質上呈自由酸形式存在的EPA係以約55% (a/a)至約56% (a/a)之含量存在；實質上呈自由酸形式存在的DHA係以約19% (a/a)至約20% (a/a)之含量存在；及實質上呈自由酸形式存在的DPA係以約4% (a/a)至約5% (a/a)之含量存在。在某些實施例中，實質上呈自由酸形式存在的EPA係以約55% (m/m)至約56% (m/m)之含量存在；實質上呈自由酸形式存在的DHA係以約19% (m/m)至約20% (m/m)之含量存在；及實質上呈自由酸形式存在的DPA係以約4% (m/m)至約5% (m/m)之含量存在。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統為一種包括實質上分別呈自由酸形式存在之多種 Ω -3 PUFA物質及多種 Ω -6 PUFA物質的複雜混合物。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括EPA、DHA、DPA，及進一步包括一或多種選自由實質上分別呈自由酸形式之 α -亞麻酸(C18:3 n-3)、十八碳四烯酸(C18:4 n-3、亦已知為硬脂艾杜糖酸(stearidonic acid))、二十碳三烯酸(C20:3 n-3)、廿碳四烯酸(C20:4 n-3)及二十一碳五烯酸(C21:5 n-3)組成之群的 Ω -3多不飽和脂肪酸物質。

在特定實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上分別呈自由

酸形式之EPA、DHA、DPA及十八碳四烯酸。在多個實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上分別呈自由酸形式之EPA、DHA、DPA、十八碳四烯酸及二十一碳五烯酸。在具體實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上分別呈自由酸形式之EPA、DHA、DPA、十八碳四烯酸、二十一碳五烯酸及廿碳四烯酸。在所選實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上分別呈自由酸形式之EPA、DHA、DPA、 α -亞麻酸(C18:3 n-3)、十八碳四烯酸(C18:4 n-3)、二十碳三烯酸(C20:3 n-3)、廿碳四烯酸(C20:4 n-3)及二十一碳五烯酸(C21:5 n-3)。

在不同實施例中，定義為實質上分別呈自由酸形式存在之 α -亞麻酸(C18:3 n-3)、十八碳四烯酸(C18:4 n-3)、二十碳三烯酸(C20:3 n-3)、廿碳四烯酸(C20:4 n-3)、二十碳五烯酸(EPA) (C20:5 n-3)、二十一碳五烯酸(C21:5 n-3)、二十二碳五烯酸(C22:5 n-3)及二十二碳六烯酸(DHA) (C22:6 n-3)之總和的全部 Ω -3脂肪酸構成約80% (a/a)至約95% (a/a)之PUFA自由酸溶劑系統中之所有脂肪酸。在多個實施例中，全部 Ω -3脂肪酸構成約約80至約95% (m/m)之PUFA自由酸溶劑系統中之所有脂肪酸。

在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統進一步包括實質上分別呈自由酸形式存在之一或多種 Ω -6 PUFA物質。

在某些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括一或多種選自由亞油酸(C18:2 n-6)、 γ -亞麻酸(C18:3 n-6)、二十碳二烯酸(C20:2 n-6)、雙同- γ -亞麻酸(C20:3 n-6) (「DGLA」)、二十碳四烯酸(C20:4 n-6) (「AA」)及二十二碳五烯酸(C22:5 n-6，亦已知為奧斯本酸(osbond acid))組成之群之一或多種 Ω -6 PUFA物質。

在特定實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括實質上分別呈自由酸形式存在之亞油酸(C18:2 n-6)、 γ -亞麻酸(C18:3 n-6)、二十碳二烯

酸(C20:2 n-6)、雙同- γ -亞麻酸(C20:3 n-6) (「DGLA」)、二十碳四烯酸(C20:4 n-6) (「AA」)及二十二碳五烯酸(C22:5 n-6)。

在不同實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約5% (a/a)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。在某些實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約4.5% (a/a)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。在特定實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約4% (a/a)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。

在某些實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約5% (m/m)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。在某些實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約4.5% (m/m)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。在特定實施例中，實質上呈自由酸形式存在之AA係以不多於約4% (m/m)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸的含量存在。

在某些實施例中，定義為實質上分別呈自由酸形式存在之亞油酸(C18:2 n-6)、 γ -亞麻酸(C18:3 n-6)、二十碳二烯酸(C20:2 n-6)、雙同- γ -亞麻酸(C20:3 n-6)、二十碳四烯酸(C20:4 n-6)及二十二碳五烯酸(C22:5 n-6)之總和的全部 Ω -6多不飽和脂肪酸包括不多於約10% (a/a)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸。在某些實施例中，全部 Ω -6多不飽和脂肪酸包括不多於約10% (m/m)之PUFA自由酸溶劑系統中之脂肪酸。

在具體實施例中，表1給出PUFA自由酸溶劑系統，其中所識別之各PUFA物質係實質上呈自由酸形式存在及位於各自所述之平均值之約-3 SD至約+3 SD的範圍內。在某些實施例中，其中所識別之各PUFA物質係實質上呈自由酸形式存在及位於各自所述之平均值之約-2 SD至約+2 SD的範圍內。在某些實施例中，其中所識別之各PUFA物

質係實質上呈自由酸形式存在及位於各自所述之平均值之約-1 SD至約+1SD的範圍內。在所選實施例中，其中所識別之各PUFA物質係實質上呈自由酸形式存在及以近似表1中之各自所述之平均值含量的含量存在。

在某些實施例中，表2給出PUFA自由酸溶劑系統，其中所識別之各種PUFA實質上呈自由酸形式存在且於各自所述平均值之約-3 SD至約+3 SD的範圍內。在某些實施例中，各種PUFA實質上呈自由酸形式存在且於表2中各自所述平均值之約-2 SD至約+2 SD的範圍內。在某些實施例中，各種PUFA實質上呈自由酸形式存在且於各自所述平均值之約-1 SD至約+1 SD的範圍內。在所選實施例中，其中所識別之各種PUFA實質上以自由酸形式且以近似表2中各自所述平均量的含量存在。

在某些實施例中，除 Ω -3及 Ω -6多不飽和脂肪酸之外之多不飽和脂肪酸係以不多於約5% (a/a)之量存在。在各種實施例中，除 Ω -3及 Ω -6多不飽和脂肪酸之外之多不飽和脂肪酸係以不多於約5% (m/m)之量存在。

在多種實施例中，至少約90%存在於PUFA自由酸溶劑系統中之各種 Ω -3 PUFA係呈自由酸形式存在。在某些實施例中，至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、甚至至少99%存在於PUFA自由酸溶劑系統中之各種 Ω -3 PUFA係呈自由酸形式存在。在例示性實施例中，至少90%於PUFA自由酸溶劑系統中之總含量 Ω -3多不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。在某些實施例中，至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、甚至至少99%於PUFA自由酸溶劑系統中之總含量 Ω -3多不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。

在各種實施例中，至少90%存在於PUFA自由酸溶劑系統中之各

種 Ω -6 PUFA係呈自由酸形式存在。在某些實施例中，至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、甚至至少99%於PUFA自由酸溶劑系統中之各種 Ω -6 PUFA係呈自由酸形式存在。在例示性實施例中，至少90%於PUFA自由酸溶劑系統中之總含量 Ω -6多不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。

在不同實施例中，至少90%總量之存在於PUFA自由酸溶劑系統中之多不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。在某些實施例中，至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、甚至至少99%總量之存在於PUFA自由酸溶劑系統中之多不飽和脂肪酸係呈自由酸形式存在。

在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不多於約3% (a/a)之飽和脂肪酸及不多於約5% (a/a)之單不飽和脂肪酸。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不多於約3% (m/m)之飽和脂肪酸及不多於約5% (m/m)之單不飽和脂肪酸。

在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統有利地進一步包括抗氧化劑。在某些實施例中，抗氧化劑為丁基化的羥基苯甲醚(BHA)。在一些實施例中，抗氧化劑為 α -生育酚。在一些實施例中， α -生育酚係以約0.20至約0.40% (m/m)之含量存在。在不同實施例中， α -生育酚係以約0.25至約0.35% (m/m)之含量存在。在特定實施例中， α -生育酚係以約0.27至約0.33% (m/m)之含量存在。在典型實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不多於約0.1 ppm胺基甲酸乙酯。在一些實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括不多於0.1 ppm胺基甲酸乙酯。在不同實施例中，PUFA自由酸溶劑系統包括少於0.1 ppm胺基甲酸乙酯。

表1
PUFA自由酸溶劑系統
10批次統計

識別名	常用名	AVG	SD	-3 SD	-2 SD	-1 SD	+1 SD	+2 SD	+3 SD	1SD Δ	2SD Δ	3SD Δ
C18:2(n-6)	亞油酸	0.61	0.09	0.34	0.43	0.52	0.69	0.78	0.87	0.18	0.35	0.53
C18:3(n-6)	γ-亞麻酸	0.15	0.03	0.07	0.10	0.13	0.18	0.21	0.24	0.06	0.11	0.17
C18:3(n-3)	α-亞麻酸	0.43	0.06	0.23	0.30	0.36	0.49	0.56	0.62	0.13	0.26	0.39
C18:4(n-3)	十八碳四烯酸	1.56	0.25	0.81	1.06	1.31	1.81	2.06	2.31	0.50	1.00	1.50
C20:2(n-6)	二十碳二烯酸	0.13	0.05	-0.03	0.02	0.07	0.18	0.23	0.29	0.11	0.21	0.32
C20:3(n-6)	雙同-γ-亞麻酸	0.44	0.06	0.28	0.33	0.39	0.50	0.56	0.61	0.11	0.22	0.33
C20:4(n-6)	二十碳四烯酸	3.14	0.58	1.41	1.99	2.57	3.72	4.29	4.87	1.15	2.30	3.46
C20:3(n-3)	二十碳三烯酸	0.20	0.04	0.08	0.12	0.16	0.24	0.28	0.32	0.08	0.16	0.24
C20:4(n-3)	廿碳四烯酸	2.19	0.24	1.46	1.71	1.95	2.43	2.68	2.92	0.49	0.97	1.46
C20:5(n-3)	二十碳五烯酸(EPA)	56.74	0.56	55.07	55.63	56.19	57.30	57.86	58.42	1.12	2.23	3.34
C21:5(n-3)	二十一碳五烯酸	2.61	0.25	1.85	2.11	2.36	2.86	3.12	3.37	0.51	1.01	1.52
C22:5(n-6)	二十二碳五烯酸	0.57	0.21	-0.05	0.16	0.36	0.78	0.98	1.19	0.41	0.83	1.24
C22:5(n-3)	二十二碳五烯酸 (DPA)	5.31	1.06	2.13	3.19	4.25	6.37	7.42	8.48	2.12	4.23	6.35
C22:6(n-3)	二十二碳六烯酸 (DHA)	19.93	0.75	17.68	18.43	19.18	20.68	21.43	22.18	1.50	2.99	4.49

表2
PUFA自由酸溶劑系統
21批次統計

識別名	常用名	AVG % (a/a)	SD	-3SD	-2SD	-1SD	+1SD	+2SD	+3SD	1SD Δ	2SD Δ	3SD Δ
C18:2(n-6)	亞油酸	0.74	0.16	0.26	0.42	0.58	0.90	1.07	1.23	0.32	0.65	0.97
C18:3(n-6)	Γ-亞麻酸	0.24	0.11	-0.09	0.02	0.13	0.35	0.46	0.58	0.22	0.44	0.66
C18:3(n-3)	α-亞麻酸	0.54	0.15	0.09	0.24	0.39	0.69	0.84	0.99	0.30	0.60	0.90
C18:4(n-3)	硬脂艾杜糖酸(十八 碳四烯酸)	2.83	1.49	-1.63	-0.15	1.34	4.31	5.80	7.28	2.97	5.94	8.92
C20:2(n-6)	二十碳二烯酸	0.15	0.04	0.02	0.07	0.11	0.20	0.24	0.28	0.09	0.17	0.26
C20:3(n-6)	雙同-γ-亞麻酸	0.40	0.07	0.18	0.25	0.32	0.47	0.55	0.62	0.15	0.30	0.45
C20:4(n-6)	二十碳四烯酸	3.17	0.51	1.65	2.16	2.67	3.68	4.19	4.70	1.01	2.03	3.04
C20:3(n-3)	二十碳三烯酸	0.16	0.05	0.01	0.06	0.11	0.21	0.26	0.31	0.10	0.20	0.31
C20:4(n-3)	廿碳四烯酸	2.13	0.41	0.92	1.32	1.73	2.54	2.94	3.35	0.81	1.62	2.43
C20:5(n-3)	二十碳五烯酸(EPA)	55.40	2.13	49.00	51.13	53.27	57.53	59.66	61.80	4.26	8.53	12.79
C21:5(n-3)	二十一碳五烯酸	2.33	0.34	1.29	1.64	1.98	2.67	3.02	3.36	0.69	1.38	2.07
C22:5(n-6)	二十二碳五烯酸	0.58	0.16	0.11	0.27	0.43	0.74	0.90	1.06	0.31	0.63	0.94
C22:5(n-3)	二十二碳五烯酸 (DPA)	4.44	1.16	0.98	2.13	3.29	5.60	6.75	7.91	2.31	4.62	6.93
C22:6(n-3)	色浮尼可酸(DHA)	19.35	1.69	14.28	15.97	17.66	21.04	22.73	24.42	3.38	6.76	10.14

5.2.2 史他汀

在不同實施例中，至少一種史他汀係以至少約2 mg、至少約2.5 mg、至少約5 mg、至少約10 mg、至少約15 mg、至少約20 mg、至少約25 mg、至少約30 mg、至少約40 mg、至少約50 mg、至少約60 mg、至少約70 mg、至少約80 mg、至少約90 mg、甚至至少約100 mg、至少約110 mg及在某些實施例中，至少約120 mg每毫升或每克PUFA自由酸溶劑系統之含量存在於醫藥組合物中。

在所選實施例中，至少一種史他汀係以約2 mg至約80 mg、約5 mg至約60 mg、或約10 mg至約40 mg、或約20 mg至約30 mg每毫升或每克PUFA自由酸溶劑系統之含量存在於醫藥組合物中。

在不同實施例中，至少一種史他汀係選自由羅舒伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀及皮塔伐他汀組成之群。

在典型實施例中，至少一種史他汀係以容許在習知數量的口服單位劑量中投與治療量之史他汀的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統中，該數量的口服單位劑量亦足以遞送治療劑量之 Ω -3 PUFA。

羅舒伐他汀係由Astra Zeneca, Wilmington, Del以商標名Crestor[®]在市場上銷售。在典型實施例中，羅舒伐他汀係以容許在習知數量的口服單位劑量中每日投與5 mg、10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、甚至90 mg或100 mg的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在特定實施例中，羅舒伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，羅舒伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

由Pfizer, New York, N.Y.以商標名Lipitor[®]在市場上銷售之阿托伐他汀為疏水性的及已知為一種合成的史他汀。在一些實施例中，阿托伐他汀係以容許在習知數量的口服劑量中每日投與2.5至100 mg、5至80 mg及10至40 mg的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在特定實施例中，阿托伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，阿托伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

由Bristol-Myers Squibb, Princeton, N.J.以Pravachol[®]在市場上銷售之普伐他汀為親水性的。以單一療法投與時，普伐他汀在無食物下可最佳地吸收。在一些實施例中，普伐他汀係以容許在習知數量的口服劑量中每日投與2.5至80 mg、5至60 mg、或10至40 mg的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在特定實施例中，普伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，普伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

由Merck, Whitehouse Station, N.J.以商標名Mevacor[®]在市場上銷售之洛伐他汀為疏水性的。在一些實施例中，洛伐他汀係以容許在習知數量的口服劑量中每日投與2.5至100 mg、5至80 mg、或10至40 mg的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在特定實施例中，洛伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、

20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，洛伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

由Merck, Whitehouse Station, N.J.以商標名Zocor[®]在市場上銷售之辛伐他汀為疏水性的。在一些實施例中，辛伐他汀係以容許在習知數量的口服劑量中每日投與1至80 mg/日、2至60 mg、或5至40 mg/日的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在特定實施例中，辛伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，辛伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

由Novartis, East Hanover, N.J.以商標名Lescol[®]在市場上銷售之氟伐他汀為親水性的及已知為一種合成的史他汀。在不同實施例中，氟伐他汀係以容許在習知數量的口服劑量中每日投與5至160 mg、10至120 mg及20至80 mg的含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在特定實施例中，氟伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，氟伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

皮塔伐他汀係由 Kowa Pharmaceuticals America, Inc.、

Montgomery, Alabama及Lilly USA, Indianapolis, Indiana以商標名 Livalo®在市場上銷售。醫藥組合物中之皮塔伐他汀的劑量可為2.5至80 mg、2.5至60 mg、或5至40 mg。

在特定實施例中，皮塔伐他汀係以2.5 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、甚至45 mg或50 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。在某些實施例中，皮塔伐他汀係以1.25 mg、2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg、12.5 mg、15 mg、17.5 mg、20 mg、22.5 mg、甚至25 mg每毫升或每克PUFA溶劑系統之含量溶於PUFA自由酸溶劑系統。

在典型實施例中，醫藥組合物包括相比PUFA乙酯溶劑系統更溶於PUFA自由酸溶劑系統中的史他汀。在一些實施例中，醫藥組合物包括相比PUFA乙酯溶劑系統更溶於PUFA自由酸溶劑系統中的疏水性史他汀。在一些實施例中，醫藥組合物包括相比PUFA乙酯溶劑系統更溶於PUFA自由酸溶劑系統中的親水性史他汀。

5.3 口服單位劑型

在另一態樣中，醫藥組合物有利地以供經口投與之單位劑型封裝。

在特定實施例中，劑型為膠囊。在某些實施例中，劑型為硬明膠膠囊。在其他實施例中，劑型為軟明膠膠囊。

在不同實施例中，膠囊包括A型明膠。在某些實施例中，膠囊包括B型明膠。在一些實施例中，膠囊包括A型及B型明膠。用於製造A型或B型明膠之膠原來源包括但不限於奶牛、豬及魚。

在不同實施例中，膠囊為其中至少約1% (w/w)之明膠為A型明膠的軟明膠膠囊。在某些實施例中，至少約2% (w/w)、3% (w/w)、4% (w/w)、5% (w/w)、6% (w/w)、7% (w/w)、8% (w/w)、9% (w/w)、或至少約10% (w/w)之明膠為A型明膠。在所選實施例中，至少約15%

(w/w)、20% (w/w)、25% (w/w)、30% (w/w)、35% (w/w)、40% (w/w)、45% (w/w)、甚至至少約50% (w/w)、55% (w/w)、60% (w/w)、65% (w/w)、70% (w/w)、75% (w/w)、80% (w/w)、85% (w/w)、90% (w/w)、95%或更多之明膠為A型明膠。

在特定實施例中，膠囊之明膠基本上由A型明膠組成。

在所選實施例中，足量的A型明膠存在，使得當缺少諸如以下所述之彼等之外部包衣時，膠囊在40°C 儲存至少3個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。在某些實施例中，膠囊為包括足量A型明膠的軟明膠膠囊，使得未包覆之膠囊在40°C 儲存至少6個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。

在不同實施例中，膠囊為包括足量A型明膠的軟明膠膠囊，使得未包覆之膠囊在30°C 儲存至少3個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。在某些實施例中，膠囊為包括足量A型明膠的軟明膠膠囊，使得未包覆之膠囊在30°C 儲存至少6個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。在一些實施例中，膠囊為包括足量A型明膠的軟明膠膠囊，使得未包覆之膠囊在30°C 儲存至少9個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。在一些實施例中，膠囊為包括足量A型明膠的軟明膠膠囊，使得未包覆之膠囊在30°C 儲存至少12個月之後，在37°C 的純淨水中在不超過30分鐘的時期內分解。

在某些實施例中，A型明膠為豬A型明膠。

在一些實施例中，膠囊為減少交聯的明膠膠囊，諸如美國專利案號7,485,323(其全文以引用之方式併入本文)所述之彼等。在多個實施例中，膠囊係由非動物副產物之物質，諸如藻朊酸鹽、瓊脂、角叉菜膠、果膠、魔芋、瓜耳豆膠、食物澱粉、改性玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及木薯澱粉製成。可用於製造膠囊之物質的非動物來源敘述於美國

專利公開案號2011/0117180(其以引用之方式併入)中。在一些實施例中，使用Vegicaps®膠囊(Catalent)。

在某些實施例中，膠囊包括化學改性明膠。在不同實施例中，化學改性明膠為琥珀醯化明膠。

在某些膠囊口服單位劑型實施例中，膠囊未經包覆。在多個實施例中，膠囊係經包覆。

在某些經包覆膠囊實施例中，膠囊係在膠囊之外部上以包衣包覆使得封裝之醫藥組合物可以時間依賴性方式釋放。在不同實施例中，醫藥組合物係在攝入之後延遲至少15分鐘釋放。在特定實施例中，醫藥組合物係在攝入之後延遲至少30分鐘釋放。在其他實施例中，脂肪酸組合物係在攝入之後延遲約30分鐘至約60分鐘釋放。在不同的經包覆實施例中，包衣係選自醋酸偏苯三酸纖維素酯、醋酸鄰苯二甲酸纖維素酯及聚(丙烯酸乙酯-丙烯酸甲酯)。在一些實施例中，包衣為中性聚丙烯酸酯諸如聚(丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯)，諸如具有約800,000之平均分子量的Eudragit NE 30-D (Evonik Industries AG)。

在某些實施例中，膠囊係如美国專利號5,792,795及5,948,818(其揭示內容以引用之方式併入本文)中所述之方式包覆。在某些實施例中，如美国專利號7,960,370(其以引用之方式併入本文)中所述，劑型為包括豬A型明膠之經包覆之軟明膠膠囊。

在不同實施例中，口服單位劑型包含約100 mg至約2000 mg之文中所述之醫藥組合物。在一些實施例中，口服劑型包含約250 mg之醫藥組合物。在一些實施例中，口服劑型包含約500 mg之醫藥組合物。在某些實施例中，口服劑型包含約750 mg之醫藥組合物。在一些實施例中，口服劑型包含約1000 mg之醫藥組合物。在其他實施例中，口服劑型包含約1500 mg之醫藥組合物。在某些實施例中，單位劑型包含一般介於100 mg及2000 mg之間之非整數重量含量的醫藥組合物。

在一些實施例中，劑型封裝約50 mg至約5000 mg、約75 mg至約2500 mg、或約100 mg至約1000 mg、例如約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg、約2400 mg、約2425 mg、約2450 mg、約2475 mg或約2500 mg之含量的PUFA。

在不同實施例中，存在於單位劑型中之醫藥組合物在室溫(約23°C至27°C、或約25°C)及約60%相對濕度下穩定至少6個月、至少1年或至少2年的時期。「穩定」係指溶解之史他汀不在溶液中以任何明顯的程度沉澱出，例如，以小於10%，較佳小於5%之原來溶解之史他汀的量沉澱出。

5.4劑量套組

在另一態樣中，上述多個單位劑型可有利地一起封裝在劑量套組中以增加使用便利性及患者順應性。

在某些實施例中，劑量套組為瓶子。在其他實施例中，多個劑型係封裝在隆泡式包裝中，多個隆泡式包裝可視需要一起封裝在盒子或其他密封件中。一般而言，不論在瓶子或一或多個隆泡式包裝中，多個單位劑型足夠提供30日、60日、或90日之給藥。因此，在單位劑型為封裝約1克上述醫藥組合物之膠囊的所選實施例中，劑量套組包括30、60、90、120、150、180、240、270、或300個該等膠囊。

在不同實施例中，多個單位劑型係在惰性氣體(諸如氮氣或稀有氣體)下封裝或在真空下封裝。

5.5 給藥及投與

在典型實施例中，醫藥組合物係以1日1至4次(例如一日兩次)投與，其中各劑量包括1至10個單位劑量，諸如文中所述之膠囊。在典型實施例中，儘管可使用其他投與途徑，投與為經口投與。

在某些實施例中，每日投與至少約2 g醫藥組合物。在一些實施例中，每日投與至少約3 g醫藥組合物。在某些實施例中，每日投與至少約4 g醫藥組合物。一般而言，以多個單位劑型，諸如上述之彼等投與醫藥劑。因此，在某些實施例中，每日投與至少2個分別包括1 g醫藥組合物之單位劑型。在不同實施例中，每日投與至少3個分別包括1 g醫藥組合物之單位劑型。在特定實施例中，每日投與至少4個分別包括1 g醫藥組合物之單位劑型。

5.6 治療方法

在另一態樣中，呈現治療血脂異常的方法，其包括投與一般呈文中所述之單位劑型之形式，以足以治療血脂異常之含量及持續期的文中所述的一種醫藥組合物或醫藥組合物。血脂異常包括但不限於高甘油三酯血症、血脂異常、高膽固醇血症、冠心病(CHD)、心臟衰

竭、心肌梗塞、心律失常、缺血性痴呆、高血压、與凝血有關的異常、腎病、視網膜病、血管病、動脈粥樣硬化病及相關的病症。本揭示案之方法亦係關於治療及/或預防及/或減少心臟病例、心血管病例及症狀。

以單一組合物之史他汀及 Ω -3脂肪酸之本發明組合可達到比兩種藥物單獨之任何預期合併或加成效果更大的效果。而且，兩種藥物之合併或加成效果可能取決於個體血液中脂質參數的初始水平。

在一些實施例中，在根據本發明治療時，個體展現與血脂異常有關之一或多個參數改進。該等改進參數之非限制性實例為比基線或安慰劑對照減少的甘油三酯水平；比基線或安慰劑對照減少的Apo B水平；比基線或安慰劑對照減少的Apo CIII水平；比基線或安慰劑對照增加的HDL-C水平；比基線或安慰劑對照減少的LDL-C水平；比基線或安慰劑對照減少的非HDL-C水平；比基線或安慰劑對照減少的vLDL水平；比基線或安慰劑對照增加的Apo A-I水平；比基線或安慰劑對照增加的Apo A-I/Apo B比；比基線或安慰劑對照減少的脂蛋白a水平；比基線或安慰劑對照減少的LDL顆粒數目；比基線或安慰劑對照減少的LDL顆粒大小；比基線或安慰劑對照減少的殘粒樣顆粒膽固醇；比基線或安慰劑對照減少的氧化LDL；比基線或安慰劑對照減少的空腹血糖(FPG)；比基線或安慰劑對照減少的血紅素A(HbA)；比基線或安慰劑對照減少的穩態模式胰島素抗性；比基線或安慰劑對照減少的與脂蛋白有關的磷脂酶A2；比基線或安慰劑對照減少的細胞內黏附分子-1；比基線或安慰劑對照減少的介白素-2；比基線或安慰劑對照減少的纖溶酶原活化劑抑制劑-1；比基線或安慰劑對照減少的高敏C-反應性蛋白(hsCRP)；比基線或安慰劑對照增加的血清磷脂EPA；比基線或安慰劑對照增加的紅血球膜EPA；比基線或安慰劑對照減少的血清或血漿二十碳四烯酸(AA)水平；比基線或安慰劑對照增

加的血漿或紅血球膜EPA/二十碳四烯酸(AA)比；及增加的 Ω -3: Ω -6比。

可利用技術中已知的方法進行與血脂異常有關的參數的測量。可在治療之前，或在治療過程期間，進行測量以確定與血脂異常有關的一或多個參數的基線水平。

例如，甘油三酯、總膽固醇、HDL-C及空腹血糖可從血清或血漿取樣及利用標準光度技術分析。利用藉由製備型超離心之血清脂蛋白分餾及隨後藉由折射法或藉由分析性超離心法之定量分析，可計算或測定VLDL-TG、LDL-C及VLDL-C。利用標準濁度測定法技術，可由血清測定Apo A1、Apo B及hsCRP。利用標準比濁免疫分析技術，可由血清測定脂蛋白(a)。利用核磁共振(NMR)光譜法可測定LDL顆粒數目及顆粒大小。利用酶免疫分離技術，可分別由EDTA血漿或血清及血清測定殘餘脂蛋白及LDL-磷脂酶A2。利用標準酶聯免疫分析技術，可由血清測定氧化LDL、細胞間黏附分子-1及介白素-2水平。該等技術詳述於標準教科書，例如Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry，第6版(Burtis、Ashwood及Borier編輯)，WB Saunders Company中。

在一些實施例中，個體空腹長達12小時，例如約10小時，然後收集血樣。

5.6.1 嚴重高甘油三酯血症(≥ 500 mg/dL)之治療

在不同實施例中，該方法為一種治療嚴重(≥ 500 mg/dL)高甘油三酯血症的方法，該方法包括以有效地將血清或血漿甘油三酯減少至低於治療前水平之含量及持續期經口將文中所述之醫藥組合物投與至具有 ≥ 500 mg/dL之治療前血清或血漿甘油三酯水平的患者。

在某些實施例中，該方法包括以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至低於治療前水平至少約5%、6%、7%、8%、或至少約9%的含量及持續期投與醫藥組合物。在某些實施例中，以有效地將血清

或血漿甘油三酯水平減少至低於治療前水平至少10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%或19%的含量及持續期投與組合物。在特定實施例中，以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至低於治療前水平至少約20%的含量及持續期投與組合物。在不同實施例中，以有效地將血清或血漿甘油三酯減少至低於治療前水平至少約25%、30%、35%、40%、45%、甚至至少約50%的含量及持續期投與組合物。

在一系列實施例中，以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至少約50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、甚至至少約100 mg/dL的含量及持續期投與醫藥組合物。在某些實施例中，以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至少約110 mg/dL、120 mg/dL、130 mg/dL、140 mg/dL、甚至至少約150 mg/dL的含量及持續期投與組合物。在具體實施例中，以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至少約160 mg/dL、170 mg/dL、180 mg/dL、甚至至少約190 mg/dL或200 mg/dL的含量及持續期投與組合物。

在一些實施例中，文中所述之醫藥組合物係以足以將非HDL-膽固醇減少至低於治療前水平至少約1%、至少約2%、至少約3%、4%、5%、甚至至少約7%、8%、9%、或至少約10%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以足以將非HDL-膽固醇減少至低於治療前水平至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%的含量及持續期投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以有效地將HDL-c水平增加至高於治療前水平至少約1%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將HDL-c水平增加至高於治療前水平至少約2%、3%、4%、甚至至少約5%、6%、7%、8%、9%、或10%的含量及持續期投與。

在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將總膽固醇:HDL-c (「TC/HDL」)比減少至低於治療前水平至少約1%的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以足以將TC/HDL比減少至低於治療前水平至少約2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、甚至至少約9%或至少約10%的含量及持續期投與。

在一些實施例中，醫藥組合物係以有效地將VLDL-c水平減少至低於治療前水平至少約5%、6%、7%、8%、9%、或至少約10%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以足以將VLDL-c水平減少至低於治療前水平至少約11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、甚至至少約18%、19%、或20%的含量及持續期投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以足以將VLDL-c水平減少至低於治療前水平至少約21%、22%、23%、24%、甚至至少約25%的含量及持續期投與。

在多個實施例中，醫藥組合物係以有效地降低ApoCIII水平的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以足以將ApoCIII水平降低至低於治療前水平至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、甚至至少約8%、9%或10%的含量及持續期投與。

在一些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少100%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少約200%、250%、300%、甚至至少約350%、400%、450%或至少約500%的含量及持續期投與。在所選實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少約550%、600%、650%、甚至至少約700%的含量及持續期投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加至高於治療前水平至少約50%的含量及持續期投與。在特定實施例

中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加至高於治療前水平至少約55%、60%、65%、70%、甚至至少約75%、80%、85%、或90%的含量及持續期投與。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至少約50%的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至少約55%、60%、65%、70%、75%、甚至至少約80%、85%、90%、95%、或100%的含量及持續期投與。在所選實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至少約110%、120%、甚至至少約125%的含量及持續期投與。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約5%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約6%、7%、8%、9%、10%、甚至至少約11%、12%、13%、14%、甚至至少約15%、16%、17%、18%、19%、20%、或21%、22%、23%、24%、甚至至少約25%的含量及持續期投與。

在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿二十碳四烯酸濃度減少至少約25 µg/mL的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以足以將血漿AA水平減少至少約50 µg/mL、55 µg/mL、60 µg/mL、65 µg/mL、甚至至少約70 µg/mL、75 µg/mL、80 µg/mL、85 µg/mL、90 µg/mL、甚至至少約95 µg/mL或100 µg/mL的含量及持續期投與。

在某些實施例中，有效量為至少約2 g/日。在不同實施例中，有效量為至少約3 g/日。在特定實施例中，有效量為至少約4 g/日。在典型實施例中，有效量為約2 g/日。在某些實施例中，有效量為約4

g/日。

在典型實施例中，投與醫藥組合物達至少30天。在某些實施例中，投與醫藥組合物達至少60天。在特定實施例中，投與醫藥組合物達至少90日、120日、180日、240日、或至少360日。在某些實施例中，無限期投與醫藥組合物。

在一些實施例中，每日投與醫藥組合物。在其他實施例中，每隔一日投與醫藥組合物。

在特定實施例中，醫藥組合物之每日劑量係以單次每日劑量投與。在其他實施例中，醫藥組合物係以分次劑量投與，其中每日劑量在每日中分成兩次投與、三次投與或甚至四次投與。

在某些實施例中，醫藥組合物係隨食物投與。在某些實施例中，醫藥組合物係隨低脂餐投與。在其他實施例中，醫藥組合物不隨食物投與。在某些實施例中，醫藥組合物係在空腹狀態下投與。

5.6.2 高甘油三酯血症(200至500 mg/dL)之治療

在另一系列之治療實施例中，提供用於治療患有具有約200 mg/dL至約500 mg/dL之治療前血清或血漿甘油三酯水平的患者的方法。在某些實施例中，患者已經進行史他汀療法；在該等患者中，治療前血清或血漿甘油三酯水平為在投與文中所述之醫藥組合物之前在史他汀治療期間測量之彼等。

該方法包括將文中所述之醫藥組合物以有效地將血清或血漿甘油三酯減少至低於治療前水平的含量及持續期經口投與至具有約200 mg/dL至約500 mg/dL之治療前血清或血漿甘油三酯水平的患者。

在某些實施例中，文中所述之醫藥組合物係以有效地將血清或血漿甘油三酯水平減少至低於治療前水平至少約5%的含量及持續期投與。在不同實施例中，文中所述之醫藥組合物係以足以將血清或血漿甘油三酯水平減少至低於治療前水平至少約6%、7%、8%、9%、

10%、11%、12%、13%、14%、15%、甚至至少约16%、17%、18%、19%、或至少约20%的含量及持續期投與。

在一些實施例中，文中所述之醫藥組合物係以有效地將非HDL-膽固醇減少至低於治療前水平至少约1%、至少约2%、至少约3%、4%、5%、甚至至少约7%、8%、9%、或至少约10%的含量及持續期投與。在某些實施例中，文中所述之醫藥組合物係以足以將非HDL-膽固醇減少至低於治療前水平至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%的含量及持續期投與。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以足以將HDL-c水平增加至高於治療前水平至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、甚至至少约8%、9%、或10%或更大的含量及持續期投與。

在一些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少100%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少约200%、250%、300%、甚至至少约350%、400%、450%或至少约500%的含量及持續期投與。在所選實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少约550%、600%、650%、甚至至少约700%的含量及持續期投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加至高於治療前水平至少约50%的含量及持續期投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加至高於治療前水平至少约55%、60%、65%、70%、甚至至少约75%、80%、85%、或90%的含量及持續期投與。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至少约50%的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至

少約55%、60%、65%、70%、75%、甚至至少約80%、85%、90%、95%、或100%的含量及持續期投與。在所選實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DPA水平增加至高於治療前水平至少約110%、120%、甚至至少約125%的含量及持續期投與。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約5%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十四碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約6%、7%、8%、9%、10%、甚至至少約11%、12%、13%、14%、甚至至少約15%、16%、17%、18%、19%、20%、或21%、22%、23%、24%、甚至至少約25%的含量及持續期投與。

在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿二十碳四烯酸濃度減少至少約25 $\mu\text{g/mL}$ 的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以足以將血漿AA水平減少至少約50 $\mu\text{g/mL}$ 、55 $\mu\text{g/mL}$ 、60 $\mu\text{g/mL}$ 、65 $\mu\text{g/mL}$ 、甚至至少約70 $\mu\text{g/mL}$ 、75 $\mu\text{g/mL}$ 、80 $\mu\text{g/mL}$ 、85 $\mu\text{g/mL}$ 、90 $\mu\text{g/mL}$ 、甚至至少約95 $\mu\text{g/mL}$ 或100 $\mu\text{g/mL}$ 的含量及持續期投與。

在不同實施例中，文中之5.2節所述之醫藥組合物係呈以上5.3節所述之單位劑型投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以至少約1 g/日之含量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以至少約2 g/日之含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以至少約3 g/日之含量投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以至少約4 g/日之含量投與。在典型實施例中，醫藥組合物係以約2 g/日之含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以約3 g/日或約4g/日之含量投與。

5.6.3 原發性高血脂症或混合性血脂異常之治療

在一系列治療實施例中，提供用於治療患有原發性高血脂症或混合性血脂異常之患者的方法。該方法包括將文中所述之醫藥組合物以有效地減少升高之總膽固醇、升高之LDL-C、升高之ApoB、非HDL-C及升高之甘油三酯水平中之一或多者及/或增加HDL-C的含量及持續期經口投與至患有原發性高血脂症或混合性血脂異常之患者。

在不同實施例中，醫藥組合物係以至少約1 g/日的含量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以至少約2 g/日的含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以至少約3 g/日的含量投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以至少約4 g/日的含量投與。在典型實施例中，醫藥組合物係以約2 g/日的含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以約3 g/日或約4 g/日的含量投與。

5.6.4 用以增加血漿EPA:AA比之治療

亦提供用於增加EPA:AA比之方法。該等方法包括以足以將患者之EPA:AA比增加至至少約0.25的含量及持續期將文中5.2節所述之醫藥組合物投與至具有低於約0.25之EPA:AA比的患者。在一些實施例中，醫藥組合物係以足以將患者之EPA:AA比增加至至少約0.3、至少約0.35、至少約0.40、至少約0.45、至少約0.50、甚至至至少約0.55、0.60、0.61、0.62、0.63、0.64、或0.65的水平及持續期投與。

在某些實施例中，該方法包括以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少100%的含量及持續期投與醫藥組合物。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少約200%、250%、300%、甚至至少約350%、400%、450%或至少約500%的含量及持續期投與。在所選實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿EPA水平增加至高於治療前水平至少約550%、600%、650%、甚至至少約700%的時間及含量投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加

至高於治療前水平至少約50%的含量及持續期投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿DHA水平增加至高於治療前水平至少約55%、60%、65%、70%、甚至至少約75%、80%、85%、或90%的含量及持續期投與醫藥組合物。

在一系列實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約5%的含量及持續期投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿中之二十碳四烯酸(AA)濃度減少至低於治療前水平至少約6%、7%、8%、9%、10%、甚至至少約11%、12%、13%、14%、甚至至少約15%、16%、17%、18%、19%、20%、或21%、22%、23%、24%、甚至至少約25%的含量及持續期投與。

在某些實施例中，醫藥組合物係以有效地將血漿二十碳四烯酸濃度減少至少約25 µg/mL的含量及持續期投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以足以將血漿AA水平減少至少約50 µg/mL、55 µg/mL、60 µg/mL、65 µg/mL、甚至至少約70 µg/mL、75 µg/mL、80 µg/mL、85 µg/mL、90 µg/mL、甚至至少約95 µg/mL或100 µg/mL的含量及持續期投與。

在不同實施例中，文中之5.2節所述之醫藥組合物係呈以上5.3節所述之單位劑型投與。

在不同實施例中，醫藥組合物係以至少約1 g/日的含量投與。在一些實施例中，醫藥組合物係以至少約2 g/日的含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以至少約3 g/日的含量投與。在特定實施例中，醫藥組合物係以至少約4 g/日的含量投與。在典型實施例中，醫藥組合物係以約2 g/日的含量投與。在某些實施例中，醫藥組合物係以約3 g/日或約4 g/日的含量投與。

5.6.5 用以降低血清或血漿ApoCIII水平之治療

在不考慮患者之治療前血漿甘油三酯水平下，亦提供用於降低患者之血清或血漿ApoCIII水平之方法。該等方法包括以足以降低患者之血清或血漿ApoCIII水平的含量及持續期將文中5.2節所述之醫藥組合物投與至需要降低ApoCIII水平的患者。在典型實施例中，患者具有心血管心臟病之風險。

在某些實施例中，醫藥組合物係以足以將ApoCIII水平減少至低於治療前水平至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、甚至至少約8%、9%或10%的含量及持續期投與。

5.6.6 其他治療方法

在另一態樣中，文中所述之醫藥組合物用於治療其他異常，其包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、包括III型血脂蛋白過多之血脂蛋白過多及代謝症候群中之一或多者。

在某些實施例中，醫藥組合物係用於降低對血小板凝聚抑制劑(諸如氯吡格雷(Plavix))的抗性，包括在美國專利申請案號13/620,312(其揭示內容係以引用之方式全文併入本文)中所述之方法中之用途。

6. 實例

實例1：史他汀在不同pH緩衝劑中之溶解度

將50 mg阿托伐他汀添加至5 mL水、0.1N NaCl、0.1N NaOH、0.1N HCl (pH 1.2)、酸性酞酸鹽緩衝劑(pH 2.2)、酸性酞酸鹽緩衝劑(pH 4.0)、中性酞酸鹽緩衝劑(pH 5.0)、磷酸鹽緩衝劑(pH 7.0)、或鹼性硼酸鹽緩衝劑(pH 9.0)。超音波處理溶液10分鐘及使之靜置整夜。離心樣本溶液之分液及分析來自每一樣本之上清液的分液的阿托伐他汀溶解度。然後讓樣本靜置1週，此時再次對其分析以測定阿托伐他汀溶解度。表3顯示溶解度測量的結果。

將50 mg羅舒伐他汀添加至5 mL水、0.1N NaCl、0.1N NaOH、

0.1N HCl (pH 1.2)、酸性酞酸鹽緩衝劑(pH 2.2)、酸性酞酸鹽緩衝劑(pH 4.0)、中性酞酸鹽緩衝劑(pH 5.0)、磷酸鹽緩衝劑(pH 7.0)、或鹼性硼酸鹽緩衝劑(pH 9.0)。超音波處理溶液10分鐘及使之靜置整夜。離心樣本溶液之分液及分析來自每一樣本之上清液的分液的羅舒伐他汀溶解度。然後讓樣本靜置1週，此時再次對其分析以測定羅舒伐他汀溶解度。表3顯示溶解度測量的結果。

表3 阿托伐他汀鈣及羅舒伐他汀鈣 溶解度數據				
溶液	阿托伐他汀		羅舒伐他汀	
	T=0	T=1週	T=0	T=1週
水	0.146	0.138	7.08	8.822
0.1N HCl	0.019	0.012	0.223	0.104
pH 2.2	0.041	0.015	0.773	9.343
pH 4.0	0.074	0.06	1.901	0.002
pH 5.0	0.115	0.1	4.188	4.790
pH 7.0	0.286	0.285	7.963	10.654
pH 9.0	0.247	0.225	4.571	4.712
0.1N NaOH	0.246	0.352	8.058	0.018

結果顯示：羅舒伐他汀在時間0時顯示顯著的水溶解度，在約pH 7.0下溶解度最大。阿托伐他汀顯示相比羅舒伐他汀更低的總水溶解度，但溶解度亦在pH 7.0下顯示最大。

實例2：史他汀在PUFA自由酸溶劑系統中之溶解度

將20-30 mg阿托伐他汀及20-30 mg羅舒伐他汀之樣本各溶於2 g PUFA自由酸溶劑系統中。下表4給出溶劑系統(批次# 37225)之組成。

表4 PUFA自由酸溶劑系統(批次# 37225)		
識別名	常用名	面積%
C18:2(n-6)	亞油酸	0.59

C18:3(n-6)	Γ-亞麻酸	0.12
C18:3(n-3)	α-亞麻酸	0.38
C18:4(n-3)	十八碳四烯酸	1.16
C20:2(n-6)	二十碳二烯酸	0.12
C20:3(n-6)	雙同-γ-亞麻酸	0.45
C20:4(n-6)	二十四碳四烯酸	2.84
C20:3(n-3)	二十碳三烯酸	0.22
C20:4(n-3)	二十碳四烯酸	2.11
C20:5(n-3)	EPA	55.81
C21:5(n-3)	二十一碳五烯酸	2.72
C22:5(n-6)	二十二碳五烯酸	0.72
C22:5(n-3)	DPA	5.46
C22:6(n-3)	DHA	19.45

測量初始溶解度，及表5顯示溶解度測量的結果。

表5 在PUFA自由酸溶劑系統中之初始溶解度		
溶液	濃度 (mg/mL)	
	阿托伐他汀	羅舒伐他汀
PUFA自由酸溶劑系統 批次#37225	7.85	12.70

實例3：史他汀在Ω-3乙酯溶劑系統中之溶解度

將20 mg阿托伐他汀及20 mg羅舒伐他汀之樣本各添加至2 g自Lovaza膠囊萃取之填充物，其中PUFA物質實質上呈乙酯形式存在。接著超音波處理樣本1小時及培養整夜，之後，其顯示過量未溶解的固體。離心樣本及藉由HPLC分析各自史他汀的上清液。表6顯示溶解度測量的結果。如由比較表5及表6顯而易見，相比在PUFA乙酯溶劑系統中，阿托伐他汀及羅舒伐他汀以顯著更大的程度溶於PUFA自由酸溶劑系統中。

表6 在PUFA乙酯溶劑系統中之初始溶解度		
溶液	濃度(mg/mL)	
	阿托伐他汀	羅舒伐他汀
Lovaza	0.005	0.001

實例4：溶於 Ω -3游離脂肪酸及 Ω -3乙酯中之史他汀的溶解度及穩定性的比較

在PUFA自由酸溶劑系統(見表4)及PUFA乙酯溶劑系統(Lovaza)兩者中評估阿托伐他汀鈣、羅舒伐他汀鈣、辛伐他汀、皮塔伐他汀鈣及普伐他汀鈉的溶解度。

為此研究，準備10個小瓶，以使5個小瓶包含2mL Lovaza 油及5個小瓶包含2 ml PUFA自由酸溶劑系統。將約20 mg史他汀分別添加至每一Lovaza油小瓶及每一PUFA自由酸溶劑系統小瓶中。利用氮氣圍包包含樣本之小瓶，然後密封。接著，超音波處理小瓶1小時或直到內容物出現澄清。在超音波處理之後，使保持澄清的小瓶接受另一20 mg其各自的史他汀分液及再次利用氮氣圍包。重複該製程直到所有小瓶包含未溶解的史他汀，除了溶於PUFA自由酸溶劑中之普伐他汀鈉，其在添加約313 mg普伐他汀鈉之後仍然保持澄清。可隔夜靜置樣本，之後觀察到所有樣本包含未溶解的史他汀。離心樣本及藉由HPLC分析各自的史他汀的上清液。下表7顯示分析結果。

表7		
藥物	在Lovaza (乙酯)溶劑系統中之溶解度 (mg/g)	在PUFA自由酸溶劑系統中之溶解度 (mg/g)
阿托伐他汀鈣	0.005	7.850
羅舒伐他汀鈣	0.001	12.700
辛伐他汀	19.267	45.783

表7		
皮塔伐他汀鈣	0.615	12.771
普伐他汀鈉	0.000	42.357

所有測試之史他汀顯示相比PUFA乙酯溶劑系統，在PUFA自由酸溶劑系統中之顯著更高的溶解度。

實例5：溶於 Ω -3游離脂肪酸中之史他汀的穩定性測試

歷時4週，在25°C、60%相對濕度(RH)儲存條件下，評估溶於PUFA自由酸溶劑系統中之阿托伐他汀鈣及羅舒伐他汀鈣的穩定性。

藉由將足量的PUFA自由酸溶劑系統添加至(i) 2.0 g阿托伐他汀鈣，(ii) 2.0 g羅舒伐他汀鈣及(iii)無史他汀(對照)以填滿200 mL容器中，接著利用氮氣圍包溶液及封蓋容器，來平行製備三個批次的調配物。接著利用磁性攪拌棒及30-60秒間隔之超音波處理，混合組合物直到觀察到完全溶解，注意在處理中保持氮氣圍包覆蓋溶液。

將每一史他汀溶劑系統溶液及對照溶劑系統分別平分裝入9個單獨的20 mL型硼硅酸鹽小瓶，然後利用氮氣圍包，利用經鐵氟龍(Teflon)塗佈之血清塞子封蓋，及曲貼密封。利用箔覆蓋小瓶以避光及在25°C、60% RH下儲存。

在每一時間點，取三種組合物中之每一種的一個小瓶測試。遵循在針對 Ω -3-酸乙酯膠囊之USP專著中所列出的程序以測量酸值、過氧化物值及脂肪及固定油之吸光度的數量。下表8及9顯示結果。

表8						
溶於PUFA自由酸溶劑系統中之阿托伐他汀的溶解度測試						
含於油中之史他汀	t = 0		t = 1週		t = 2週	
	mg/g	百分比	mg/g	百分比	mg/g	百分比
阿托伐他汀峰1	3.659	41.87	1.632	19.72	1.509	19.25
阿托伐他汀峰2	5.079	58.13	6.643	80.28	6.330	80.75
合計	8.738	100	8.275	100	7.839	100

表9						
溶於PUFA自由酸溶劑系統中之羅舒伐他汀的溶解度測試						
含於油中之史他汀	t = 0		t = 1週		t = 2週	
	mg/g	百分比	mg/g	百分比	mg/g	百分比
羅舒伐他汀峰1	4.696	72.46	2.019	31.47	1.824	28.04
羅舒伐他汀峰2	1.785	27.54	4.397	68.53	4.681	71.96
合計	6.481	100	6.416	100	6.505	100

在pH調節之後，顯示兩個峰減至完整史他汀之單一峰。未觀察到顯著的降解。

在該申請案中援引之所有公開案、專利、專利申請案及其他文獻係出於各種目的以引用之方式全文併入本文，其程度如同各個別公開案、專利、專利申請案或其他文獻個別地表明出於各種目的以引用之方式併入般。

儘管已經說明及敘述各種具體實施例，但是應理解在不脫離本發明之實質及範圍下可進行各種改變。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合物，其包括溶於PUFA自由酸溶劑系統中之史他汀。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中不多於約10重量%之史他汀不溶於該溶劑系統中。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該史他汀係以至少約5 mg史他汀/g溶劑系統之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統中。
4. 如請求項3之醫藥組合物，其中該史他汀係以至少約7.5 mg/g之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統中。
5. 如請求項4之醫藥組合物，其中該史他汀係以至少約10 mg/g之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統中。
6. 如請求項5之醫藥組合物，其中該史他汀係以至少約20 mg/g之濃度溶於PUFA自由酸溶劑系統中。
7. 如請求項1之醫藥組合物，其中該史他汀係選自由普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)及皮塔伐他汀(pitavastatin)組成之群。
8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該史他汀為羅舒伐他汀。
9. 如請求項7之醫藥組合物，其中該史他汀為阿托伐他汀。
10. 如請求項7之醫藥組合物，其中該史他汀為辛伐他汀。
11. 如請求項1之醫藥組合物，其中該PUFA自由酸溶劑系統包括EPA。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該EPA係以至少約40% (a/a)之量存在於PUFA自由酸溶劑系統中。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中該DHA係以至少約13% (a/a)之

量存在於PUFA自由酸溶劑系統中。

14. 如請求項13之醫藥組合物，其中該DPA (C22:5 n-3)係以至少約1% (a/a)之量存在於PUFA自由酸溶劑系統。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該PUFA自由酸溶劑系統包括約45% (a/a)至約65% (a/a) EPA、約15% (a/a)至約25% (a/a) DHA及約1% (a/a)至約8% (a/a) DPA (C22:5 n-3)。
16. 如請求項1之醫藥組合物，其中該PUFA自由酸溶劑系統包括不多於約10% (a/a)之呈自由酸形式之 Ω -6脂肪酸。
17. 一種口服單位劑型，其中該劑型包括膠囊，該膠囊包含如請求項1之醫藥組合物。
18. 如請求項17之口服單位劑型，其中該膠囊包括明膠。
19. 如請求項18之口服單位劑型，其中該膠囊為軟明膠膠囊。
20. 如請求項19之口服單位劑型，其中該軟明膠膠囊為A型明膠。
21. 如請求項20之口服單位劑型，其中至少約1% (w/w)之明膠為A型明膠。
22. 如請求項21之口服單位劑型，其中該A型明膠為豬A型明膠。
23. 如請求項17之口服單位劑型，其進一步包括包衣於該膠囊外部。
24. 如請求項23之口服單位劑型，其中該包衣為pH敏感性腸溶包衣 (enteric coating)。
25. 如請求項23之口服單位劑型，其中該包衣為pH敏感性包衣。
26. 如請求項25之口服單位劑型，其中該包衣為聚(丙烯酸乙酯-丙烯酸甲酯)共聚物。
27. 如請求項26之口服單位劑型，其中該包衣為Eudragit NE-30D。
28. 如請求項17之口服單位劑型，其中該膠囊包含約1至約100 mg史他汀溶於約500 mg至約1 g PUFA自由酸溶劑系統中。

29. 如請求項28之口服單位劑型，其中該膠囊包含約2.5 mg至約40 mg史他汀溶於約1 g PUFA自由酸溶劑系統中。
30. 如請求項17之口服單位劑型，其中該史他汀為羅舒伐他汀。
31. 如請求項17之口服單位劑型，其中該史他汀為阿托伐他汀。
32. 如請求項17之口服單位劑型，其中該史他汀為辛伐他汀。
33. 一種以如請求項1之醫藥組合物於製造用於治療血脂異常之藥物的用途，其中使用該藥物於足以治療該血脂異常的期間。
34. 如請求項33之用途，其中該血脂異常係選自由高甘油三酯血症、高血脂症、高膽固醇血症、混合性血脂異常及動脈粥樣硬化組成之群。
35. 如請求項33之用途，其中每日投與至少2 g該醫藥組合物。
36. 如請求項35之用途，其中每日投與至少約10 mg史他汀。
37. 如請求項33之用途，其中該醫藥組合物之PUFA自由酸溶劑系統包括至少約45% (a/a) EPA。
38. 如請求項37之用途，其中該醫藥組合物中之史他汀為羅舒伐他汀。
39. 如請求項37之用途，其中該醫藥組合物中之史他汀為阿托伐他汀。
40. 如請求項37之用途，其中該醫藥組合物中之史他汀為辛伐他汀。

圖式

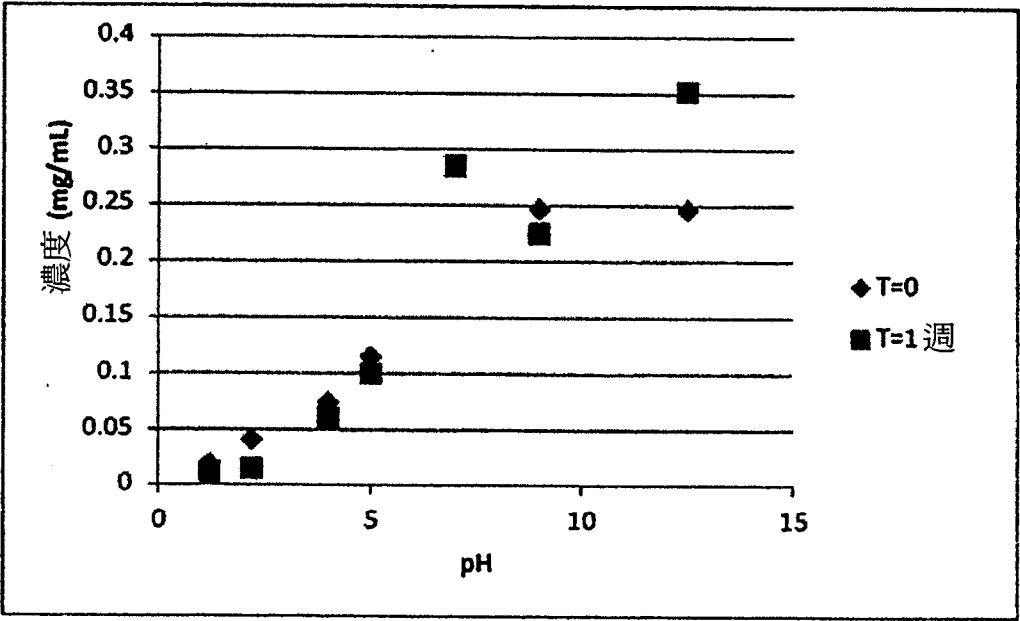


圖1

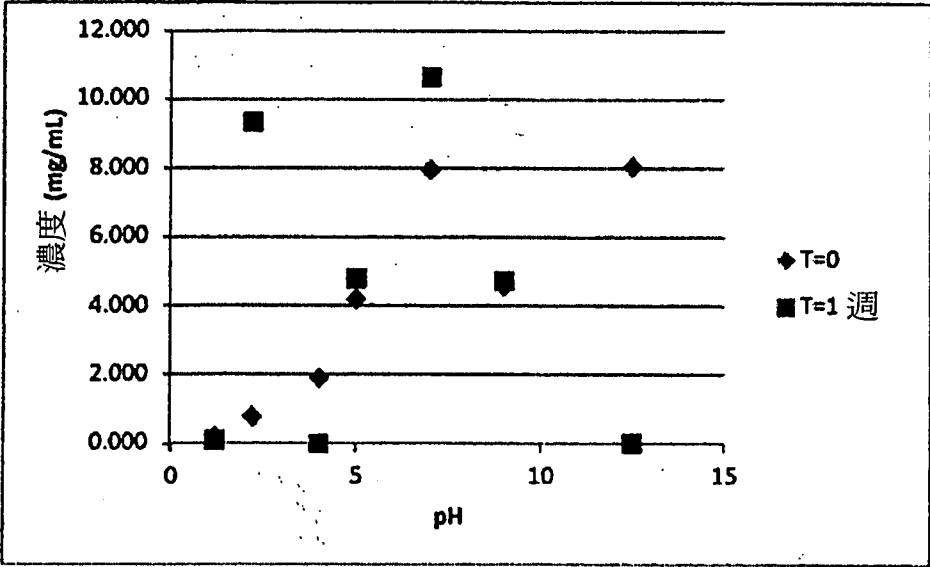


圖2