

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-131768

(P2012-131768A)

(43) 公開日 平成24年7月12日(2012.7.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	

審査請求 有 請求項の数 19 O L 外国語出願 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-213429 (P2011-213429)
 (22) 出願日 平成23年9月28日 (2011.9.28)
 (31) 優先権主張番号 12/974, 169
 (32) 優先日 平成22年12月21日 (2010.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511235571
 ホセ オドン トレス キローガ
 メキシコ, ヌエボ レオン, サン ペ
 ドロ, ガルサ ガルシア, シーオーエ
 ル, ヴァル デ サン エンジェル,
 シー, ピー, 66290, タジン
 ナンバー 105
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100148596
 弁理士 山口 和弘
 (74) 代理人 100123995
 弁理士 野田 雅一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された吸収性及びバイオアベイラビリティを有するカロテノイド組成物及びその適用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 結晶形態で投与する場合より有効で効率的な抗酸化剤として作用する、マイクロミセル形態のカロテノイド又はキサントフィルの提供。

【解決手段】 いかなる結晶形のカロテノイドも含有せず、脂質、リン脂質、脂肪酸、乳化剤、及び水分の存在下で、天然起源の植物性脂質マトリックス中でルテインジアセテート又はルテインジプロピオネートを溶解させた後にマイクロミセルとして得られ、2~50mgの間の投薬量で摂取されて、結晶カロテノイドより少なくとも20%高いカロテノイド可溶化物の吸収を与え、結晶ルテインの摂取によって得られる沈着より黄斑色素光学濃度で少なくとも10%高い黄斑色素の沈着を与え、組織変性、皮膚及び網膜に対する紫外線障害を防ぐ。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

いかなる結晶形のカロテノイドも含有せず、脂質、リン脂質、脂肪酸、乳化剤、及び水分の存在下で、天然起源の植物性脂質マトリックス中でキサントフィルジアセテート又はキサントフィルジプロピオネートを溶融させた後に、マイクロミセルとして得られ、2 ~ 50 mg の投薬量であって、結晶カロテノイドより少なくとも20%高いキサントフィル可溶化物の吸収を与えるマイクロミセルとして得られ、黄斑色素の沈着において結晶キサントフィルの摂取により得られるバイオアベイラビリティに比べ、黄斑色素光学濃度が少なくとも10%高いバイオアベイラビリティの改善を与える、可溶化物形態のキサントフィル。

10

【請求項 2】

好ましい投薬量が、8 ~ 10 mg である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 3】

最も好ましい投薬量が、20 mg である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 4】

- 3 脂肪酸及び - 6 脂肪酸に富む油中に分散した、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 5】

可溶化物が、結晶形態よりも吸収性がよく、バイオアベイラビリティが高い、マイクロミセル形態のルテインの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

20

【請求項 6】

可溶化物が、結晶形態よりも吸収性がよく、バイオアベイラビリティが高い、マイクロミセル形態の3'-エピルテインの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 7】

可溶化物が、マイクロミセル形態の3R, 3'R-ゼアキサントチンの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

30

【請求項 8】

可溶化物が、- 3 脂肪酸及び - 6 脂肪酸に富む油中に分散した、3R, 3'R-ゼアキサントチン短鎖ジエステルの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 9】

可溶化物が、マイクロミセル形態の3R, 3'S-ゼアキサントチン(メソゼアキサントチン)の可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 10】

可溶化物が、- 3 脂肪酸及び - 6 脂肪酸に富む油中に分散した、3R, 3'S-ゼアキサントチン(メソゼアキサントチン)短鎖ジエステルの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

40

【請求項 11】

可溶化物が、マイクロミセル形態のカプサンチンの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 12】

可溶化物が、マイクロミセル形態のカプソルピンの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 13】

可溶化物が、マイクロミセル形態のアスタキサントチンの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

50

【請求項 14】

可溶化物が、 α -3 脂肪酸及び α -6 脂肪酸に富む油中に分散した、アスタキサンチン短鎖ジエステルの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 15】

可溶化物が、マイクロミセル形態のクリプトキササンチン短鎖モノエステルの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 16】

可溶化物が、液状製剤、水、若しくは他の食用液体の中で、又は食用油分散液として、又はマイクロカプセルとして製剤化されるか、或いは不活性担体中に分散されるマイクロミセル形態の、ルテイン、3'-エピルテイン、3R, 3'R-ゼアキササンチン、3R, 3'S-ゼアキササンチン(メソゼアキササンチン)、カプサンチン、カプソルピン、アスタキサンチン、及びクリプトキササンチンの可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

10

【請求項 17】

可溶化物が、単独で、又は相乗効果を有する混合物を生成し、胃腸管中におけるカロテノイドの分解を回避するために、亜鉛、銅、セレン、及びマンガン、並びにビタミン A、ビタミン C、及びビタミン E などの他の成分と併せて、マイクロミセルとして調製された可溶化物である、請求項 1 に記載の可溶化物形態のキサントフィル。

【請求項 18】

黄斑症、AMD、白内障などを予防又は治療するために、マイクロミセル調製物中の、可溶化物形態のルテイン、3R, 3'R-ゼアキササンチン、3R, 3'S-ゼアキササンチン(メソゼアキササンチン)、及びアスタキサンチンを、単独で又は併用して使用する方法であって、約 2 ~ 50 mg のこのようなカロテノイドを人体に取り込ませて、組織変性、皮膚及び網膜に対する紫外線障害を防ぎ、一般に、結晶形態で投与する場合より有効で効率的な抗酸化剤として作用させることを含む方法。

20

【請求項 19】

マイクロミセル調製物中の、キサントフィル、3R, 3'R-ゼアキササンチン、3R, 3'S-ゼアキササンチン(メソゼアキササンチン)、カンタキササンチン、及びアスタキサンチンの可溶化物を、単独で又は併用して使用する方法であって、家禽類、海洋生物、及び甲殻類に約 2 ~ 50 mg のこのようなカロテノイドを取り込ませることを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

[発明の背景]

[A 発明の分野]

本発明は、生体に容易に吸収されることを示し、それ故、結晶形態のカロテノイドよりバイオアベイラビリティが高い、マイクロミセル形態のカロテノイド又はキサントフィルに関する。このように改善された吸収性及びバイオアベイラビリティは、血流中のより高いカロテノイドレベルをもたらし、その結果として、このカロテノイドは、結晶カロテノイドより速い速度で且つより効率的に標的組織に沈着する。

40

【0002】

[B 関連技術の説明]

カロテノイドの吸収性及びバイオアベイラビリティを改善することは多くの研究者の目的にされてきた。多くの緑の葉菜及び果物に含まれるキサントフィルはかなり安定であるが、十分なバイオアベイラビリティは示さない。これに対して、野菜が調理され、有色体組織が熱により破壊される場合には、カロテノイドは高いバイオアベイラビリティを示すが、その安定性は低下する。したがって、安定性とアベイラビリティの間の最良のバランスがまさに望まれている。ルテイン及びゼアキササンチンの安定性及びバイオアベイラビリティの顕著な例として、卵黄に見出されるそれらの特定の形態がある。ルテイン及びゼア

50

キサントンは、結晶形態ではなく、微視的なマイクロミセルとして卵黄に存在する。

【0003】

カロテノイドのバイオアベイラビリティ及び吸収性を改善するために多くの試みがなされてきた。つい最近では、次のものがある。

【0004】

Bauernfeind及びHowardに交付された米国特許第2,861,891号は、植物油を加熱することによって過飽和カロテン溶液を得た後、それをゲル化可能なコロイド水溶液中に分散し、形成されたエマルジョンを乾燥した粒状形態に変換することにより、乾燥粉末を得る方法を記載している。このような方法は、カロテン、リコペン、ルテイン、ゼアキサントン、クリプトキサントン、ピキシン、及びメチルピキシンの溶解性を改善するために植物油中のカロテノイドを加熱すること、及びゲル化可能なコロイドを取り入れることによりカロテノイド結晶の沈殿を回避することを含む。次いで、コロイド水溶液中でさらなる乳化ステップが行われ、噴霧乾燥プロセス後に乾燥粉末を生成できるゲルが形成される。得られた生成物は、マーガリン、果物、及び野菜を着色するために使用される、食用油中の微結晶分散液であり、 - カロテンが親水性保護コロイド中にマイクロ分散液の形で存在する。

10

【0005】

Grantに交付された米国特許第3,523,138号は、長鎖脂肪酸エステルからキサントフィルを遊離させるために鹸化反応を行った後に、家禽類においてカロテノイドのバイオアベイラビリティが改善することを記載している。

20

【0006】

Hawksに交付された米国特許第3,535,426号は、脂肪及びエトキシキノリン(ethoxyquinoline)と混合すると、キサントフィルの鹸化混合物がより安定になり、その結果として、バイオアベイラビリティが増大することを開示している。

【0007】

Cathreinは、米国特許第5,364,563号において、油中の懸濁液を得て、それを過熱蒸気に接触させ、エマルジョンを生成して、それを噴霧乾燥させることによって、粉末のカロテノイド調製物を生成する方法を記載している。

【0008】

Eugsterらは、米国特許第5,496,813号及び第5,536,504号において、抗腫瘍活性を有する、キサントフィルエステルを含有する自然分散性濃縮物を形成する超マイクロエマルジョンを得ている。

30

【0009】

Gellenbeckは、米国特許第5,827,539号において、カロテノイドと油との微粉碎混合物、及び水分散性である噴霧乾燥してカプセル化した形態を得ている。

【0010】

Luddeckeらは、米国特許第5,863,953号において、粒径100ミクロンの二重分散系を調製するために用いられ、保護コロイド及び乳化剤によって安定化されたカロテノイドの油分散液を得たことを記載している。

40

【0011】

Sanders及びHerinkは、国際公開第9947001号において、イソレシチン及びレシチンを用いることによって、ヒト並びに家禽類におけるルテイン及びゼアキサントンのバイオアベイラビリティが増大することを公表した。

【0012】

Kolterらは、米国特許第5,891,907号において、カロテノイド及び水不溶性ビタミンが、非イオン性乳化剤の補助により粒径100nm未満のミセルを生成する、カロテノイド及びビタミンの安定な水性可溶化物(solubilize)を記載している。

【0013】

50

Luddeckeらは、米国特許第5,895,659号において、カロテノイド又はレチノイドを、揮発性の水混和性有機溶媒中に高圧下で溶解させ、10秒後直ちに該溶液を乳化剤含有水性媒体と混合することによって、細かく分散したカロテノイド懸濁液又はレチノイド懸濁液を調製することを記載している。

【0014】

Schweikertらは、米国特許第5,925,684号において、カロテノイドが室温で油中のカロテノイドの飽和溶解度を超える濃度で油相中に存在する、乳化剤によって非常に細かく分散した、水相及び油相からなる安定な水中油型エマルジョンを記載している。

【0015】

Auweterらは、米国特許第5,968,251号において、高温にて、揮発性の水混和性有機溶媒中で、乳化剤及び/若しくは食用油を用いて、又はそれらを用いずにカロテノイドの分子分散液を調製し、保護コロイドの水溶液を添加し(親水性溶媒が水相中に移動し、カロテノイドの疎水性相がナノ分散相となる)、ヒドロゾルを加熱することにより溶媒を除去し、それを水分散性乾燥粉末に変換することによって冷水分散性粉末を調製することを記載している。

【0016】

Gellenbeckは、米国特許第5,976,575号において、カロテノイドの粒径を減少させるためにカロテノイドと油との混合物を粉碎し、該混合物をカプセル化混合物を用いて乳化し、該エマルジョンを乾燥させることを記載している。

【0017】

Handelmanは、米国特許第6,075,058号において、コレステロール、オリーブオイル、卵黄リン脂質、 α -トコフェロール、及び塩化ナトリウム水溶液を加えたルテイン及びゼアキサンチンの組成物を記載している。該混合物は、エタノール中に脂質成分を混合し、エタノールを蒸発させ、塩化ナトリウム溶液中にエマルジョンとして脂質を分散させることによって調製する。

【0018】

Kowalskiらは、米国特許第6,093,348号において、カロテノイド粉末を製造する方法を記載している。そこでは、カロテノイドの水性懸濁液を加熱して、高温高圧下(HTHPプロセス)にて、界面活性剤及び保護コロイドの存在下でカロテノイドを溶解させる。次いで、該懸濁液を高圧下で均質化し、エマルジョンを形成させる。さらに、得られたエマルジョンを乾燥して、カロテノイド粉末を得る。

【0019】

Schliapaliusは、米国特許第6,132,790号において、油中のカロテノイド組成物、水分散性マトリックス及び安定剤の分散液、並びに非油性溶媒及び乳化剤、すべての天然源を記載している。

【0020】

Koguchiらは、米国特許第6,261,622号において、エマルジョン安定剤として大豆抽出物繊維を用いて、微粉化カロテノイド結晶を分散させることにより、低温でも分散安定性を保持すると共に、様々な水性組成物に添加することができる水分散性カロテノイド調製物を提供する方法を記載している。

【0021】

Bewertらは、米国特許第6,328,995号において、熱水に不溶であり、1種又は複数の脂溶性のビタミン若しくはカロテノイドを含有し、タンパク質、糖、並びにリン酸カリウム及び/又はリン酸ナトリウムを含有する水性分散液中で形成される乾燥粉末を安定化させる手順を記載している。

【0022】

Steinらは、米国特許第6,406,735号において、微粉化したカロテノイド又はレチノイドの微粉状組成物を調製する方法を記載している。該方法は、抗酸化剤及び/又は油を含有する水不混和性有機溶媒中で有効成分の懸濁液を形成させるステップ、該

10

20

30

40

50

懸濁液を熱交換器を介して供給し、滞留時間5秒で高温まで加熱するステップ、該溶液を水膨潤性コロイドと迅速に混合するステップ、及びさらに有機溶媒を除去して微粉状調製物を得るステップを含み、すべてのステップは順番に連続して処理される。

【0023】

Guerra - Santosらは、米国特許第6,936,279号において、油性担体中で、微結晶形のカロテノイド、特にゼアキサントンを得ることを記載している。「粗粒子状の」カロテノイドをテトラヒドロフランなどの適当な溶媒に溶解し、植物油及び乳化剤と混合する。該混合物を不活性ガスと共に真空チャンパー中に注入し、溶媒を瞬時に除去し、カロテノイド結晶が成長しないようにする。彼らは、油性担体中で微結晶懸濁液を得ている。

10

【0024】

Eidenberger, Thomasは、国際公開第2009/063333号において、カロテノイドと、アントシアニン又は少なくとも1つのSH基を有する化合物又は両者の組合せのいずれかを含む組成物を記載している。このような組成物を投与すると、得られるカロテノイドのバイオアベイラビリティは、アントシアニンを含まない、少なくとも1つのSH基を有する化合物を含まない、又はアントシアニンと少なくとも1つのSH基を有する化合物の両者の組合せを含まないカロテノイド組成物に比較して増大していると彼は主張する。

【0025】

Madhaviらは、米国特許第7,446,101号において、カロテノイド - シクロデキストリン複合体の製造及びヒト摂取用の該複合体の製剤のための改良された工業的方法を記載している。シクロデキストリン(α - シクロデキストリン、β - シクロデキストリン、γ - シクロデキストリン、又はHP - β - シクロデキストリン)と複合体を形成させると、カロテノイド(リコペン、ルテイン、又はゼアキサントニン)及びそれらの混合物のインビトロでの取り込みが顕著に改善される。インビボでは、ヒト研究において、レシチン - 油又は油の中で製剤化したルテイン / β - シクロデキストリン複合体は、遊離ルテイン - 油製剤と比較して、ルテインの良好な吸収性を示した。

20

【0026】

Doney, John, Alfredは、国際公開第2008/080037号において、少なくとも1つの溶解性増強ポリマーを含有する、溶解性及びバイオアベイラビリティが増強したカロテノイド組成物を記載している。一実施形態では、カロテノイドはβ - カロテンなどのプロビタミンAカロテノイドである。別の実施形態では、カロテノイドはリコペン又はルテインなどの非プロビタミンAカロテノイドである。バイオ増強型生成物を生成するために記載された方法は、乾式混合及び溶媒噴霧乾燥を含む。該方法には、カロテノイド、溶解性増強ポリマー、及び溶媒を含む混合物を生成するステップが含まれる。溶媒を除去して、非晶形カロテノイドを生成する。該発明の組成物及び方法によって製造される製品には、ヒト及び動物のための医薬品、栄養補助食品、化粧品、及びパーソナルケア製品が含まれる。

30

【0027】

Kanner Josephらは、米国特許出願公開第2008153148号において、カロテノイドの少なくとも一部がエステル化脂肪酸である遊離カロテノイドの割合を増大させる方法を記載している。該方法は、脂肪酸エステル化カロテノイドを脱エステル化するために有効な条件下で有効量のエステラーゼとエステル化カロテノイドのソースとを接触させて、ソース中の遊離カロテノイドの割合を増大させることにより達成される。

40

【0028】

本発明によれば、いかなる結晶形のカロテノイドも含有せず、脂質、リン脂質、脂肪酸、乳化剤、及び水分の存在下で、天然起源の植物性脂質マトリックス中でルテインジアセテート又はルテインジプロピオネートを溶融させた後にマイクロミセルとして得られ、2 ~ 50 mgの間で投薬され、結晶カロテノイドより少なくとも20%高いルテイン可溶性物の吸収を与え、結晶ルテインの摂取によって得られる沈着より、黄斑色素光学濃度で少

50

なくとも10%高い黄斑色素の沈着を与え、したがって、組織変性、皮膚及び網膜に対する紫外線障害を防ぎ、一般に、結晶形態で投与する場合より有効で効率的な抗酸化剤として作用する、マイクロミセル形態のカロテノイド又はキサントフィルが提供される。

【0029】

[C 発明の概要]

したがって、本発明の主な目的は、吸収性及びバイオアベイラビリティが改善された製剤及びカロテノイド含有化合物を調製することである。そのようなカロテノイドの中には、米国特許第7,435,846号に従ってマイクロミセルとして調製され、したがって、それらの吸収性及びバイオアベイラビリティは顕著に改善されているルテイン、3'-エピルテイン、ゼアキサントニン、メソゼアキサントニン、アスタキサントニン、カンタキサントニン、カプサントニン、カプソルピン、及びそれらの誘導体がある。本発明は、水酸基及び/又は酸素原子によって置換される水素原子対を含有するいかなるカロテノイドにも及ぶ。

10

【0030】

本発明の目的はまた、結晶形態で投薬したカロテノイドと比較して、マイクロミセルとして製剤化した所与のカロテノイドの投薬量を減らして、所与の組織で望ましい濃度レベルを得ることである。

【0031】

マイクロミセルとして調製したカロテノイドは、単独で、又は相乗効果を有する混合物を生成し、胃腸管中におけるカロテノイドの安定性を改善するために、亜鉛、銅、セレン、及びマンガン、並びにビタミンA、ビタミンC、及びビタミンEなどの他の成分と併せて使用することができる。

20

【0032】

本発明の目的はまた、 ω -3脂肪酸及び ω -6脂肪酸を含有する魚油又はオキアミ油と併せて、マイクロミセルカロテノイドを含有する特定の製剤を調製することである。

【0033】

したがって、本発明のさらなる目的は、結晶カロテノイドを使用する場合に必要な投与量より低い投与量を用いて、血流中のカロテノイドの望ましい濃度レベルを得ることである。

【0034】

本発明のさらなる目的はまた、腸壁を介するカロテノイドの吸収を改善して、その結果として、結晶カロテノイドを摂取した場合に得られるレベルと比較して、高い血流中カロテノイドレベルを達成することである。

30

【0035】

マイクロミセルカロテノイドは、液状製剤、水、若しくは他の食用液体の中で、又は食用油分散液として、又はマイクロカプセルとして製剤化することができ、或いは不活性担体中に分散することができる。

【実施例】

【0036】

いかなる結晶形のカロテノイドも含有せず、脂質、リン脂質、脂肪酸、乳化剤、及び水分の存在下で、天然起源の植物性脂質マトリックス中でルテインジアセテート又はルテインジプロピオネートを溶融させた後にマイクロミセルとして得られる、本明細書において非晶質形態のMicro-Mic(商標)ルテインと呼称される、可溶化物形態のルテインのバイオアベイラビリティを、市販の結晶ルテインと比較して決定するための評価(Richard A. Bone及びJohn T. Landrum, FIU, 2010)を実施した。この評価は3群の被験者を用いて24週間実施し、被験者は下記のものを含むゼラチンカプセルを毎日1カプセル摂取した。

40

第1群は、植物油中のMicro-Mic(商標)20mgの分散液を含有するカプセルを摂取した。

第2群は、植物油中に分散させた市販結晶ルテイン20mgの分散液を含有するゼラ

50

チンカプセルを摂取した。

第3群は、植物油のみを含有するゼラチンカプセル（プラセボ）を摂取した。

この3種のゼラチンカプセルはすべて同じ色（暗褐色）とした。

血液試料を毎週採取し、血清中のルテインをHPLCにより分析し、その濃度をルテイン（ng/μl）として報告した。

【0037】

【表1】

Micro-Mic群

被験者 番号	コード	ベース ライン ルテイン 濃度 (ng/μl) A	第6週 ルテイン 濃度 (ng/μl) B	第6週/ ベース ライン	第12週 ルテイン 濃度 (ng/μl) C	第12週/ ベース ライン	第18週 ルテイン 濃度 (ng/μl) D	第18週/ ベース ライン	第24週 ルテイン 濃度 (ng/μl) E	第24週/ ベース ライン	第6~24週/ ベース ライン
3	E1	0,133	1,132	8,543	1,747	13,185	1,918	14,476	1,110	8,372	11,144
28	E10	0,073	0,549	7,504	0,310	4,246	0,339	4,640	0,252	3,452	4,961
32	E11	0,109	0,297	2,722	0,254	2,329	0,355	3,257	0,175	1,608	2,479
30	E12	0,061	0,690	11,364	0,320	5,276	0,144	2,365	0,577	9,502	7,127
6	E2	0,084	0,225	2,666	0,293	3,472	0,236	2,801	0,178	2,108	2,762
4	E3	0,104	1,000	9,612	1,241	11,931	0,983	9,450	0,994	9,555	10,137
9	E4	0,128	0,402	3,129	0,309	2,405	0,405	3,151	0,223	1,736	2,605
12	E5	0,082	0,286	3,489	0,255	3,116	0,217	2,643	0,214	2,616	2,966
17	E6	0,077	0,635	8,282	0,607	7,908	0,439	5,728	0,516	6,727	7,161
19	E7	0,099	0,572	5,796	0,504	5,103	0,604	6,116	0,388	3,928	5,236
21	E8	0,116	0,836	7,182	0,612	5,265	0,474	4,076	0,430	3,695	5,054
25	E9	0,136	0,387	2,848	0,867	6,385	0,554	4,079	0,708	5,214	4,631
	平均	0,100	0,584	6,095	0,610	5,885	0,556	5,232	0,480	4,876	5,522

10

20

30

【0038】

【表 2】

ルテイン群

被験者番号	コード	ベースラインルテイン濃度 (ng/μl) A	第6週ルテイン濃度 (ng/μl) B	第6週/ベースライン	第12週ルテイン濃度 (ng/μl) C	第12週/ベースライン	第18週ルテイン濃度 (ng/μl) D	第18週/ベースライン	第24週ルテイン濃度 (ng/μl) E	第24週/ベースライン	第6~24週/ベースライン
2	M1	0,151	0,439	2,914	0,677	4,491	0,361	2,395	0,309	2,051	2,963
31	M10	0,108	0,867	8,047	0,370	3,439	0,341	3,171	0,247	2,296	4,238
7	M2	0,119	1,028	8,611	0,655	5,491	0,867	7,268	0,708	5,931	6,825
8	M3	0,082	0,215	2,624	0,317	3,867	0,187	2,283	0,407	4,958	3,433
11	M4	0,164	1,035	6,314	0,935	5,704	0,711	4,335	0,748	4,563	5,229
16	M5	0,268	1,054	3,934	1,179	4,398	0,967	3,608	0,729	2,721	3,665
18	M6	0,108	0,457	4,235	0,418	3,871	0,246	2,273	0,143	1,327	2,927
20	M7	0,112	0,372	3,335	0,278	2,494	0,256	2,296	0,213	1,910	2,509
15	M8	0,063	0,265	4,201	0,373	5,926	0,272	4,321	0,541	8,589	5,759
26	M9	0,108	0,584	5,425	0,564	5,242	1,238	11,494	0,535	4,965	6,782
平均		0,128	0,632	4,964	0,577	4,492	0,545	4,345	0,458	3,931	4,433

10

20

【 0 0 3 9 】

【表 3】

プラセボ群

被験者番号	コード	ベースラインルテイン濃度 (ng/μl) A	第6週ルテイン濃度 (ng/μl) B	第6週/ベースライン	第12週ルテイン濃度 (ng/μl) C	第12週/ベースライン	第18週ルテイン濃度 (ng/μl) D	第18週/ベースライン	第24週ルテイン濃度 (ng/μl) E	第24週/ベースライン	第6~24週/ベースライン
5	Q1	0,209	0,221	1,055	0,295	1,408	0,170	0,812	0,138	0,659	0,984
29	Q10	0,104	0,100	0,962	0,060	0,576	0,027	0,261	0,065	0,624	0,606
10	Q2	0,178	0,218	1,222	0,300	1,681	0,300	1,682	0,178	0,996	1,395
1	Q3	0,177	0,342	1,940	0,133	0,755	0,127	0,722	0,107	0,608	1,006
13	Q4	0,175	0,207	1,183	0,253	1,449	0,234	1,337	0,108	0,616	1,146
14	Q5	0,236	0,253	1,072	0,240	1,018	0,169	0,716	0,161	0,682	0,872
22	Q6	0,128	0,204	1,589	0,123	0,959	0,117	0,914	0,091	0,711	1,043
23	Q7	0,087	0,145	1,672	0,099	1,135	0,137	1,576	0,072	0,831	1,303
24	Q8	0,216	0,304	1,409	0,296	1,371	0,266	1,232	0,206	0,952	1,241
27	Q9	0,163	0,141	0,863	0,151	0,923	0,098	0,598	0,093	0,571	0,739
平均		0,167	0,213	1,297	0,195	1,128	0,164	0,985	0,122	0,725	1,034

30

40

【 0 0 4 0 】

ベースラインデータ、第6週、第12週、第18週、及び第24週について得られた結果を示す。各週における濃度間の比をベースライン濃度で除した。それらの比の平均を各カラムの下に示す。

【 0 0 4 1 】

【表4】

まとめ

	ベース ライン ルテイン 濃度 (ng/μl) A	第6週 ルテイン 濃度 (ng/μl) B	第6週/ ベース ライン C	第12週 ルテイン 濃度 (ng/μl) C	第12週/ ベース ライン D	第18週 ルテイン 濃度 (ng/μl) D	第18週/ ベース ライン E	第24週 ルテイン 濃度 (ng/μl) E	第24週/ ベース ライン F	第6~24週/ ベース ライン G
Micro-Mic群	0,100	0,584	6,095	0,610	5,885	0,556	5,232	0,480	4,876	5,522
ルテイン群	0,128	0,632	4,964	0,577	4,492	0,545	4,345	0,458	3,931	4,433
プラセボ群	0,167	0,213	1,297	0,195	1,128	0,164	0,985	0,122	0,725	1,034

10

Micro-Micとルテインとの間の差
のパーセンテージ

22,8%

31,0%

20,4%

24,0%

24,6%

【0042】

まとめには、Micro-Mic(商標)が一貫して結晶ルテインより25%~30%上回っているという、より関連性のある情報が含まれている。

【0043】

【表5】

1週当たりのMPOD(吸光度単位)上昇率

20

	Micro-Mic群	ルテイン群	プラセボ群
平均値	1,920E-03	1,690E-03	-7,516E-04
中央値	2,350E-03	1,550E-03	1,920E-04
標準偏差	1,432E-03	1,749E-03	3,027E-03
最小値	3,536E-05	-8,000E-04	-8,700E-03
最大値	5,100E-03	5,100E-03	1,900E-03

Micro-Mic群の平均値は、ルテイン群の平均値を約14%上回る

30

【0044】

血清の結果は、黄斑色素の結果よりもバイオアベイラビリティの優れた指標である。被験者の中には、血清では応答者であるが、黄斑色素では非応答者である者がいることはよく知られている。しかしながら、この評価では、Micro-Mic(商標)群の平均MPOD(黄斑色素光学濃度)は、結晶ルテイン群被験者の平均MPODを約14%上回っている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22	

(72)発明者 リカルド モントーヤ オルヴェラ
メキシコ, ヌエボ レオン, モンテレイ, シーオーエル.アルバロ オブレゴン 6 4 1 5
0, カレ ヤキ 5 8 1 8

(72)発明者 ホセ オドン トレス キローガ
メキシコ, ヌエボ レオン, サン ペドロ, ガルサ ガルシア, シーオーエル. ヴァル
デ サン エンジェル, シー. ピー. 6 6 2 9 0, タジン ナンバー 1 0 5

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA95 BB01 CC10 CC18 CC26 FF33 FF34 FF43 GG46
4C206 AA01 AA02 CA08 CB25 MA03 MA05 MA41 MA72 NA02 NA11
NA13 ZA33 ZA89 ZB21

【外国語明細書】

2012131768000001.pdf