

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-503388
(P2020-503388A)

(43) 公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/202 (2006.01)	A 6 1 K 31/202	4 C 0 7 6
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	4 C 2 0 6
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-555723 (P2019-555723)	(71) 出願人 519226067 ビーエーエスエフ エーエス ノルウェー国 2 8 3 オスロ, リリーカー ヴェイエン 2 シー
(86) (22) 出願日 平成29年12月22日 (2017.12.22)	
(85) 翻訳文提出日 令和1年8月19日 (2019.8.19)	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2017/084422	
(87) 国際公開番号 W02018/115459	(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(87) 国際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)	
(31) 優先権主張番号 20162056	(72) 発明者 ナイハイム, ヒルデ ノルウェー国 0 2 8 3 オスロ, リリー カーヴェイエン 2 シー
(32) 優先日 平成28年12月23日 (2016.12.23)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 ノルウェー (NO)	(72) 発明者 ウォルド, イーダ マリー ノルウェー国 0 2 8 3 オスロ, リリー カーヴェイエン 2 シー
	(72) 発明者 ラルセン, ライラ ノルハイム ノルウェー国 0 2 8 3 オスロ, リリー カーヴェイエン 2 シー 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 悪液質を予防及び/又は処置するためのオメガ-3脂肪酸組成物

(57) 【要約】

本発明は、対象において悪液質を予防及び/又は処置するための、(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエン酸(EPA)及び(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸(DHA)のような多不飽和のオメガ-3脂肪酸の組成物に関する。特に、組成物は一定量の脂肪酸をモノアシルグリセリドとして含む。更に、オメガ-3脂肪酸の組成物は、好ましくは、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの一定の比率がEPA及びDHA脂肪酸の消化及び取り込みを高めるので、これらの脂肪酸をモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの一定の比率で含む。更に、本発明は、EPA及びDHAの組成物を対象に投与することを含み、脂肪酸の少なくとも一部がモノアシルグリセリド形態で提供される、対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物。

【請求項 2】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の15~95、好ましくは20~70、特に20~60、殊に20~30、特に好ましくは20~25重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

脂肪酸アルキルエステルの量が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも10まで、好ましくは0~5重量%である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の20~60%、好ましくは20~40%、特に25~35%、殊に約30重量%がジアシルグリセリドの形態にある、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の0~30、好ましくは10~30重量%がトリアシルグリセリドの形態にある、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が15~60:25~60:0~45、好ましくは15~60:40~60:0~45である、請求項1又は5に記載の組成物。

【請求項 7】

脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも70重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも65、特に少なくとも70、殊に少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む、請求項1~7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

EPA:DHAの重量比が約1:10~約10:1、好ましくは約1:8~約8:1、特に約1:6~約6:1、殊に約1:5~約5:1、特に好ましくは約1:4~約4:1である、請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との重量比が少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1である、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

酸化防止剤、好ましくはトコフェロール、例えばアルファ-トコフェロール、ベータ-トコフェロール、ガンマ-トコフェロール若しくはデルタ-トコフェロール、又はこれらの混合物;BHA、例えば2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール若しくは3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、又はこれらの混合物;BHT(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン)又はパルミチン酸アスコルビル;或いはこれらの混合物を含む、請求項1~10のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

脂肪酸油混合物の脂肪酸のバイオアベイラビリティが類似の脂肪酸エチルエステル組成物と比較して少なくとも20%高い、請求項1~11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 13】

悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、
- 請求項1~12のいずれか1項に記載の組成物、及び

10

20

30

40

50

- シェル

を含み、組成物がシェル内にカプセル化されている、製剤。

【請求項 14】

- 請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物、及び

- ゼラチンカプセル

を含み、組成物がゼラチンカプセル、好ましくは製剤の安定性及び/又は味及び匂いを改良する添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている、経口製剤。

【請求項 15】

ゼラチンカプセルが少なくともゼラチン及び少なくとも1種の可塑剤を含み、好ましくは少なくとも1種の可塑剤がグリセロール又はソルビトールである、請求項14に記載の経口製剤。

10

【請求項 16】

- 請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物、及び

- 経腸デバイス

を含み、組成物が経腸デバイス内に充填されている、チューブ製剤。

【請求項 17】

がんと診断された、好ましくは肺、胃、膵臓及び/又は頭頸部のがんと診断された患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 18】

次のパラメーター、即ち、体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症、クオリティオブライフの増大及び/又は入院日数の低減の少なくとも1つが軽減又は是正される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項 19】

処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 20】

Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項 21】

悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び関節リウマチの1つ以上である、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項 22】

処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項 23】

組成物がEnteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤。

40

【請求項 24】

意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はがん患者のクオリティオブライフを改良するために使用するための請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項 25】

請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物又は請求項13～16のいずれか1項に記載の製

50

剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法。

【請求項 26】

1日当たり約100mg～6g、好ましくは約200mg～約4g、特に約250mg～約3g、殊に約300mg～約2g、特に好ましくは約400mg～1gの組成物を投与することを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

1日当たり約200mg～4g、好ましくは約1～4g、特に約1.5～3.5g、殊に約2～3gのEPA及びDHAを投与することを含む、請求項25又は26に記載の方法。

【請求項 28】

請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物又は請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤の、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置するための使用。

【請求項 29】

処置が悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良する、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症の少なくとも1つを軽減若しくは是正し、又は患者のクオリティオブライフを改良し、及び/若しくは入院日数を低減する、ヒトにおいて意図的でない体重減少の栄養管理に使用するための請求項1～12のいずれか1項に記載の組成物又は請求項13～16のいずれか1項に記載の製剤を含むSpecial Medical Use製品、Foods for Specified Health Uses製品、Food for Special Medical Purposes (FSMP)製品、Food for Special Dietary Use (FSDU)製品、Medical Nutrition製品及びMedical Food製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエン酸(EPA)及び(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸(DHA)のような多不飽和オメガ-3脂肪酸の組成物を対象に投与することを含む、対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法に関する。

【0002】

更に、本発明は、EPA及びDHA酸のような多不飽和オメガ-3脂肪酸の組成物であって、この組成物を対象に投与することにより悪液質を治療及び/又は予防処置するための組成物を開示する。

【背景技術】

【0003】

オメガ-3多不飽和脂肪酸(PUFA)を含む食物のPUFAは、血漿脂質レベル、心臓血管及び免疫機能、インスリン作用、神経発達、並びに視覚機能の調節のような、正常な健康及び慢性の疾患に影響を与える多様な生理学的過程に効果がある。

【0004】

オメガ-3脂肪酸、例えば(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエン酸(EPA)及び(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸(DHA)は血漿脂質レベル、心臓血管及び免疫機能、インスリン作用、神経発達並びに視覚機能を調節する。オメガ-3脂肪酸は心臓血管疾患、例えば高血圧及び高トリグリセリド血症(HTG)に関する危険因子に対して有益な効果を有することが示されている。

【0005】

悪液質は、慣用的な栄養補給では好転させることができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量及び/又は体脂肪量の進行する低下により定義される多因子性症候群として説明することができる症候群又は状態である。悪液質は、根底にある疾患に対しては副次的である。病態生理は、低下した食物摂取及び異常な代謝の多様な組合せにより推進される負のタンパク質及びエネルギーバランスによって特徴付けられる。故に、悪液質は意図的でない体重減少として定義することができ、がん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾

10

20

30

40

50

患(COPD)又は関節リウマチのような根底にある慢性疾患によって引き起こされる代謝障害である。悪液質は、慢性病の存在下における12ヵ月以下で少なくとも5%の体重の不本意な減少として定義される。加えて、通常次の基準の少なくとも3つが必要とされる:低下した筋力、疲労、食欲不振、低い除脂肪量指数、増大した炎症マーカー(CRP、IL-6)、貧血及び低い血清アルブミン。体脂肪量の低下は悪液質の重大な特徴であり、増大した脂肪細胞脂肪分解の結果であると考えられる。

【0006】

オメガ-3脂肪酸EPA及びDHAは悪液質を助長する複数の経路を調節する可能性があり、オメガ-3脂肪酸補給は進行性の意図的でない体重減少を経験している経口食の悪液質患者の体重を安定化するのに役立つ。

10

【0007】

悪液質を処置するためのEPAのようなオメガ-3化合物の使用は従来技術で提案されている。例として、Cancer Research Campaign Technology Limitedの国際公開第90/11073号は悪液質の処置のため、脂肪分解活性を阻害するため、及び酵素グアニジノベンゾアターゼ(guanidinobenzoatase)の活性を阻害するためのEPAの使用に関する。組成物は好ましくは他の多不飽和脂肪酸を全く含まない。E. Hardmanらの国際公開第01/06983号はがん治療の副作用を予防し、悪液質も低減するための製剤及び栄養補助食品の使用方法に関する。製剤は、酸化防止剤の存在なしに調製された濃縮物として油を含んでいる。KTB Tumorforschungsgesellschaft MBHの米国特許出願公開第2009/0298793号は、高含量のオメガ-3脂肪酸を含むある種のリン脂質、例えばアシルグリセロリン脂質の、腫瘍悪液質及びその他のがん関連問題を処置するための使用に関する。

20

【0008】

また、がん患者に対する栄養サポートとしてのオメガ-3脂肪酸、殊にEPAの使用は、A.S.P.E.N.(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) Clinical Guidelines("Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation")のような有名な臨床実践ガイドラインでも推奨されている。ガイドラインは、進行性の意図的でない体重減少を経験している経口食のがん患者の体重を安定化するのに役立つために1日2gのEPAを与えることを推奨している。

【0009】

とりわけ炭水化物及びタンパク質に加えてオメガ-3脂肪酸を含むものもある、栄養十分な食事飲料が悪液質の栄養管理のための現行の選択肢である。これらの飲料から有効なオメガ-3脂肪酸の1回分用量を得るために、患者はかなりの量、例えば1日約450mLを飲まなければならない。これは吐き気及び食欲不振のため非常に困難である可能性があり、多くの場合患者は十分な用量を摂ることができない。飲料中の炭水化物及びタンパク質はとりわけ単糖類及びアミノ酸を代謝構成要素として提供するが、悪液質における代謝欠陥の根本的な原因の1つである炎症に対する効果はない。ある種のオメガ-3脂肪酸は栄養食品及び抗炎症剤の両方として二重の効果を有する。

30

【0010】

加えて、これらの飲料は、食物及び栄養アレルギーを患っている患者には適さず、患者にこれらの飲料を摂取することを禁ずることになる。現行の状況の結果、ガイドラインで推奨されているよりも少ないオメガ-3脂肪酸摂取量となる。

40

【0011】

化学療法、放射線及び腸管手術は、例えば腸壁の外層中の上皮細胞のような急速に増殖する細胞を攻撃することにより消化管機能を変更し得る。これは、低下した細胞機能のためにオメガ-3脂肪酸のような栄養食品の取り込みを低下させる可能性がある。加えて、これらの患者は現行のがん処置の別の副作用である下痢を患うことが多い。したがって、胃腸管における脂肪酸の迅速な消化及び取り込みを確実にすることが重要である。これらの患者が最適且つ高められたバイオアベイラビリティを有する製剤を投与されることが特に重要である。故に、高いコンプライアンス及び正確な1日用量を保証する送達形態で与えられる有益なオメガ-3脂肪酸のより容易な取り込みを提供する組成物の使用を含む、悪液

50

質患者の処置のための新しい方法が必要とされている。

【0012】

驚くべきことに、モノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドとして一定の比率の脂肪酸を含むオメガ-3脂肪酸の組成物が前記脂肪酸、特にEPA及びDHAの消化及び取り込みを高めることが判明し、本発明者は多不飽和オメガ-3脂肪酸のそのような組成物が悪液質を予防及び/又は処置するのに有用であることを見出した。そのような組成物は、特にカプセル化された形態で投与されるか又は経腸デバイスで投与される場合、悪液質の処置又は予防に使用できる。

【発明の概要】

【0013】

第1の態様において、本開示は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法に関する。特に、モノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸の量間の比率が重要であることが判明した。

10

【0014】

本開示の別の態様は、一定量の脂肪酸をモノアシルグリセリドとして含む、悪液質の治療及び/又は予防処置のための組成物に関する。故に、本発明は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置のための組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。特に、モノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸の量間の比率が重要であることが判明した。

20

【0015】

同様に、本開示は、開示されている組成物の、悪液質の治療及び/又は予防処置のための使用も含む。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】平均の、基準線補正したEPA及びDHA血漿濃度(Y-軸)を、製剤1又は2をミニプタに投薬した後の時間(X-軸)に対して示すグラフであり、ここで製剤1はEPA/DHAグリセリド製剤(モノ-、ジ-、トリアシルグリセリド)であり、製剤2はEPA/DHAエステル(エチルエステル)製剤である。

30

【図2】安定性チャンパー内での時間(X-軸)に対してプロットしたカプセル製剤A及びBの一次酸化生成物(過酸化値)(Y-軸)を示すグラフであり、ここでカプセル製剤Aはグリセロールを含み、カプセル製剤Bはグリセロール及びソルビトールを含む。

【図3】安定性チャンパー内での時間(X-軸)に対してプロットしたカプセル製剤A及びBの二次酸化生成物(アニシジン値)(Y-軸)を示すグラフであり、ここでカプセル製剤Aはグリセロールを含み、カプセル製剤Bはグリセロール及びソルビトールを含む。

【図4】平均の、基準線補正したEPA及びDHA血漿濃度(Y-軸)を、組成物I、II、III又はIVをミニプタに投薬した後の時間(X-軸)に対して示すグラフであり、ここで組成物中のモノ:ジ:トリアシルグリセリドの比率は変わっている。

40

【発明を実施するための形態】

【0017】

本開示の一態様に照らして説明されている実施形態及び特徴は本発明の他の態様にも当てはまることに留意されたい。特に、本開示に従って悪液質を予防及び/又は処置するための組成物又は製剤に当てはまる実施形態は、いずれも本開示に従って、悪液質を予防及び/又は処置する方法にも当てはまり、同様に悪液質を予防及び/又は処置するための化合物又は製剤の使用の態様に当てはまる。

【0018】

50

本開示の特定の態様を以下で更に詳細に説明する。本出願で使用され、本明細書で明らかにされる用語及び定義は本開示内の意味を表すことが意図されている。

【0019】

単数形態「a」、「an」、及び「the」は文脈から他のことが示されない限り複数の参照物を含む。

【0020】

用語「およそ」及び「約」は言及された数又は値と殆んど同じであることを意味する。本明細書で使用されるとき、用語「およそ」及び「約」は一般に規定された量、頻度、又は値の±10%まで、好ましくは±5%まで、特に±2%まで、殊に±1%までを包含するものと理解されたい。

10

【0021】

用語「処置する」、「処置すること」、及び「処置」はヒト又は非ヒト哺乳動物の利益になることができるあらゆる治療応用を含む。処置は現存の状態に応答するものでもよいし、又は予防的、即ち、予防に寄与するものでもよい。更に、処置は急性的又は慢性的に、好ましくは慢性的に行うことができる。慢性処置とは、複数の週又は年にわたって続く処置を意味する。特に用語「治療処置」は現存の状態に応答する処置を含み、一方、用語「予防処置」は特定の状態に対して予防的な処置を含む。用語「予防処置」及び「予防的処置」は交換可能である。用語「予防及び/又は処置すること」及び「治療及び/又は予防処置」は交換可能に使用し得る。通例、本明細書に開示されている組成物は悪液質を処置するのに、例えば特に治療処置で使用される。しかしながら、場合によって、組成物又は製剤は、例えば患者が悪液質になり得る根底にある状態にある場合、悪液質の予防又は予防処置に使用されることも想定される。更に、「処置」は、開示されている組成物又は製剤の、例えば悪液質患者の食事又は栄養管理において、医薬品、医療食、特定の医療目的の食品、サプリメント及び栄養補助食品としての使用を含む。

20

【0022】

用語「投与する」、「投与」及び「投与すること」は、本明細書で使用されるとき、(1)保険医若しくはその委任代理人により、又はその指示の下で本開示の組成物又は製剤を供給し、与え、投薬し、及び/又は処方すること、並びに(2)ヒト患者自身、又は非ヒト哺乳動物により本開示の組成物又は製剤を注入し、摂取し、又は消費することを意味する。

30

【0023】

用語「薬学的に有効な量」とは、所望の薬理的及び/又は治療効果を達成するのに十分な量、即ち開示されている組成物又は製剤のその意図された目的にとって有効な量を意味する。個々の対象/患者のニーズは変化し得るが、開示されている組成物又は製剤の有効な量に対する最適な範囲の決定は当業界の技能内である。一般に、本明細書に開示されている組成物により疾患及び/又は状態を処置する投薬計画は対象/患者のタイプ、年齢、体重、性別、食生活、及び/又は医学的状态のような様々な要因に応じて決定できる。

【0024】

用語「医薬組成物」/「医薬製剤」とは、医学用途に適したあらゆる形態の本開示に従う組成物/製剤を意味する。

【0025】

用語「主として」とは、50%超、好ましくは70%超、最も好ましくは80%超又は更には90%超を意味する。

40

【0026】

用語「脂肪酸」は、飽和又は不飽和の長い脂肪族の鎖を有するカルボン酸を意味し、その部分群は少なくとも13個の炭素を有し、飽和、モノ-、ジ-又は多不飽和である「長鎖脂肪酸」であり、特に「多不飽和脂肪酸(PUFA)」は少なくとも18個の炭素、好ましくは18~22個の炭素、及び3~6個の炭素-炭素二重結合を有する脂肪酸であり、「オメガ-3脂肪酸」は少なくとも18個の炭素、好ましくは18~22個の炭素、及び3~6個の炭素-炭素二重結合を有し、少なくとも1個の二重結合がオメガ-3位にある多不飽和脂肪酸であり、好ましいオメガ-3脂肪酸はEPA及びDHAであり、「オメガ-6脂肪酸」は少なくとも18個の炭素、好

50

ましくは18~22個の炭素、及び3~6個の炭素-炭素二重結合を有し、少なくとも1個の二重結合がオメガ-6位にある多不飽和脂肪酸である。脂肪酸、特にオメガ-3脂肪酸、又は別の実施形態においてオメガ-6脂肪酸は天然起源、例えば海洋起源に由来し、好ましくは海洋動物又は藻類に由来する。

【0027】

用語「脂肪酸」、「長鎖脂肪酸」、「多不飽和脂肪酸」、「オメガ-3脂肪酸」、「オメガ-6脂肪酸」は、明らかに他に規定されない限り、それぞれの脂肪酸の遊離の酸形態だけでなく、それらのエステル、アミド及び塩のような誘導体も包含する。エステルの例は C_1-C_6 アルキルエステル、例えばメチル又はエチルエステルのようなアルキルエステル、多価アルコール、例えばグリセロールのエステル、例えばモノ-、ジ-及び/又はトリアシルグリセリドであり、アミドの例は C_1-C_6 モノ又はジ-アルキルアミド等のようなアルキルアミドであり、塩の例はアルカリ塩、アルカリ土類塩、アンモニウム塩等、又はリン脂質である。

10

【0028】

組成物の化合物、特にEPA及びDHAは、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はそれらの混合物を含めて様々な立体異性の形態で存在できる。本発明は化合物の全ての光学異性を包含すると理解される。故に、ジアステレオマー、ラセミ体、及び/又はエナンチオマーとして存在する組成物の化合物は本開示の範囲内である。

【0029】

例えば化学療法、放射線又は腸管手術、及び悪液質の結果として身体が衰弱すると腸壁機能が変化的ことが多く、これにより、投与した栄養、特に経口で投与した栄養の吸収が変化し得る。腸壁の変化は根底にある慢性疾患に関係なく体重減少を伴うことが多い。特にがん患者は、急速に増殖する細胞を攻撃する化学療法及び放射線療法のような荒療治を受ける。腸壁の外層の上皮細胞は殊に傷つきやすい。低下した細胞機能はオメガ-3脂肪酸のような栄養の取り込みを低下させることになる可能性がある。現行のがん処置の別の副作用は下痢及び吐き気である。加えて、そのような方法で処置されるがん患者の腸管内菌叢が変更されると、特定の代謝産物のアベイラビリティ及び吸収に影響を及ぼし、このことは腫瘍の増殖及び悪液質に影響を及ぼす。したがって、これら全ての副作用のため、悪液質患者は、オメガ-3脂肪酸の最適且つ高められたバイオアベイラビリティを達成するように胃腸管における迅速な消化及び取り込みを確実にするオメガ-3脂肪酸の組成物又は製剤を投与されることが特に重要である。今日の市場にある多くの濃縮された魚油をベースとする製品は、オメガ-3脂肪酸を、トリアシルグリセリド形態で、即ち3種のそれぞれの脂肪酸がグリセロール分子に結合しているか、又はエチルエステル形態で、即ち隣接する脂肪酸を連結するグリセリド分子骨格を欠く脂肪酸化合物として、特にエチルエステル形態で含む。それぞれのエチルエステル又はトリアシルグリセリドが消化管内で消化されるとき、リパーゼがグリセロール骨格/エチル部分と脂肪酸との間の結合を加水分解する。この結合にリパーゼが接近し、遊離の脂肪酸を放出するように脂質は胃内で親水性の流体中に乳化する必要がある。遊離の脂肪酸は腸管膜を通して輸送され得る。胆汁塩は胆嚢で分泌される乳化物質である。消化期間中、腸相シグナルが小腸への胆汁の放出を刺激する。十二指腸の内腔内の脂肪酸は内分泌細胞を刺激してホルモンコレシストキニン(CCK)を放出させる。CCKは胆嚢の平滑筋の収縮を刺激する。モノアシルグリセリドは、分子の親水性及び疎水性の性質のため自己乳化性を有することが示されている。

20

30

40

【0030】

故に、GI-管により良く吸収され容易に取り込まれる有益なオメガ-3脂肪酸を特に必要とするこの患者群に対して、本発明は、一定の割合のモノアシルグリセリド形態の脂肪酸を含む、悪液質患者用のオメガ-3脂肪酸の組成物及び製剤を提供する。特に、一定部分のオメガ-3脂肪酸をモノアシルグリセリドとしてオメガ-3脂肪酸のジ-及びトリアシルグリセリドと混合してその特定の比率を達成すると、組成物は、胃内の親水性環境に放出されたとき少なくとも部分的に自己乳化することが分かる。これにより、グリセロール骨格とそれぞれの脂肪酸との間の結合への酵素の接近が容易になり、したがって消化及び取り込

50

みが高められる。本発明の方法並びに本発明に従って使用される組成物及び製剤において、組成物の脂肪酸油混合物中のEPA及びDHAの割合が高いことが必須である。それ故に、本発明は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%の、EPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物又は製剤であって、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物又は製剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法を提供する。モノアシルグリセリドの割合は脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも15%、例えば15~95%、より好ましくは少なくとも20%、例えば20~70%、又は例えば約20~60%、又は例えば20~30%、又は例えば20~25%、又は例えば40~60%であるべきである。実施例1に挙げるミニブタでの比較研究は、エチルエステル形態のオメガ-3脂肪酸の組成物と比較して、15%より多くのモノアシルグリセリドを含むオメガ-3脂肪酸混合物を含有する組成物のより急速で且つより高い改良された取り込みを示している。

10

20

30

40

50

【0031】

本発明のモノアシルグリセリド(MAG)富化組成物、製剤に、及び本発明に従った使用のために含ませるのに有用であり得る脂肪酸の他の形態は、あらゆるタイプの遊離の酸、塩、エステル、例えばエチルエステル、アミド、ジ-、又はトリアシルグリセリド及びリン脂質である。一実施形態において、組成物は主としてEPA及びDHA脂肪酸をグリセリドとして、好ましくはモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド(MAG、DAG及びTAG脂肪酸)の混合物として含む。再エステル化されたトリアシルグリセリド由来のEPA+DHAのバイオアベイラビリティはエチルエステル由来のバイオアベイラビリティより良好であると考えられる。故に、一実施形態において、(使用される)組成物はアルキルエステル形態のEPA及びDHAを実質的に含まない、例えばEPA-及びDHA-エチルエステルを含まない。別の実施形態において、組成物は脂肪酸アルキルエステルを少量、例えば10重量%まで、例えば0~5重量%含む。

【0032】

一実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の20~60%、例えば20~40%又は例えば25~35%又は例えば約30重量%を構成するジアシルグリセリド成分を含む。一実施形態の別の実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の40~60%、例えば45~55%、又は例えば約50%、又は例えば約53重量%を構成するジアシルグリセリド成分を含む。

【0033】

別の実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)オメガ-3脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の約0~30%、例えば10~30重量%を構成するトリアシルグリセリド成分を含む。

【0034】

一実施形態において、脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は15~60:25~60:0~45又は例えば15~60:40~60:0~45である。別の実施形態において、脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は10~30:40~60:10~30、特に15~25:45~60:15~35、好ましくは18~25:50~58:20~30である。別の実施形態において、脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は30~60:20~40:10:30、特に45~60:25~35:10~20である。具体的に例示されている組成物は、脂肪酸が約25:50:20、27:53:20、60:27:10、20:53:26、21:53:26、又は53:30:14の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの形態にある脂肪酸油混合物を含む。特に好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物であって、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約15~25:45~60:15~35である、脂肪酸油混合物を含む。別の特に好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物であって、脂肪

酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約20～30:45～55:15～30である、脂肪酸油混合物を含む。別の好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含脂肪酸油混合物であって、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約50～60:25～35:10～20である、脂肪酸油混合物を含む。

【0035】

したがって、一実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物がそれぞれ15～60:25～60:0～45の重量比でモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む、組成物を提供する。

10

【0036】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

20

【0037】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15～60:25～60:0～45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

30

【0038】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20～30:45～55:15～30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

40

【0039】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50～60:25～35:10～20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

40

【0040】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

【0041】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量

50

%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15~60:25~60:0~45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0042】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量の少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20~30:45~55:15~30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

10

【0043】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0044】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

20

【0045】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15~60:25~60:0~45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

30

【0046】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20~30:45~55:15~30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

40

【0047】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための製剤である組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

50

【0048】

別の実施形態において、MAG富化組成物は脂肪酸油混合物の重量に対して最小で85重量%のモノアシルグリセリド、例えば90重量%より多くのモノアシルグリセリドを含み、例えば組成物は約85~95:1~10:0~5、又は例えば93:1:0の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの脂肪酸油混合物を含む。この特定の一実施形態において、EPAとDHAとの重量比は約1.3:1.0である。実施例に示されるように、MAG成分のそのような高い重量比は、主として純粋なエステル又はトリアシルグリセリド形態の脂肪酸の製剤と比較して、より高い取り込みのため有益とみなされる。

【0049】

本発明の組成物によると、オメガ-3脂肪酸が例えばエステル形態で提供されたときと比べて、価値の高いオメガ-3脂肪酸、特にEPA及びDHAのより高いバイオアベイラビリティが得られる。実施例1で示されるように、EPA及び/又はDHAのような脂肪酸のバイオアベイラビリティは、開示されている組成物として提供されると、類似のオメガ-3脂肪酸エチルエステル組成物と比較して、少なくとも20%高く、例えば30%高く、例えば35%高く、又は更には38%高い。有益な多不飽和オメガ-3脂肪酸の高い取り込みに貢献するために、組成物、製剤及びそれらの使用はこれらのオメガ-3脂肪酸を高濃度で含む。故に、組成物は、その形態(モノ-、場合によりジ-、場合によりトリアシルグリセリド形態)と無関係に少なくとも50重量%のDHA及びEPAの脂肪酸油混合物を含む。より好ましくは、脂肪酸油混合物は少なくとも60重量%、例えば少なくとも65重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む。一実施形態において、脂肪酸油混合物は少なくとも80重量%のEPA及びDHA、例えば少なくとも83重量%のEPA及びDHA、例えば少なくとも85重量%のEPA及びDHAを含む。更に、選択されたオメガ-3脂肪酸の高い濃度は効能を確実にし、患者のコンプライアンスを増大するために重要である。高度に濃縮された油では、飽和脂肪酸、コレステロール、酸化生成物及び環境汚染物質のような不必要な化合物の量が最少化される。そのような成分は状態を処置するよりもむしろ悪化させる可能性がある。幾つかの臨床研究では、持続性の有機汚染物質(POP)の生体内蓄積がヒトの健康に潜在的な悪影響を有し得、最終的にがんのリスクに関連することが示されている。

【0050】

EPAは悪液質患者で最も広く研究されているオメガ-3脂肪酸であるが、研究されている製品の多くに存在しているDHAもかなりの効果を有すると考える理由がある。例えば、インビトロ及び動物研究の両方で、並びに1つの臨床試験で、DHAと抗がん剤の組合せは、抗がん薬の効能を改善することが多く、治療に伴う副作用を低減もすることが示唆されている。したがって、DHAは使用される組成物に含ませるべきである。

【0051】

本発明の幾つかの実施形態において、脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:10~約10:1、約1:8~約8:1、約1:6~約6:1、約1:5~約5:1、約1:4~約4:1、約1:3~約3:1、又は約1:2~約2:1の範囲である。少なくとも一実施形態において、脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:1~約2:1の範囲である。別の実施形態において脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:1~約7:2、特に約2:1~7:2、好ましくは2:1~3:1の範囲である。好ましくは、DHAより多くのEPAが油混合物中に存在する。少なくとも一実施形態において、脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:1~約4:1、例えば約1:1~約3:1又は約1:1~2:1の範囲であり、約2:1のEPA:DHAの重量比が特に好ましい。EPAとDHAとの間の有用な重量比の更なる非限定例は約1.2:1、1.5:1、2.5:1、3.33:1、1:2.5である。一実施形態において、EPA及びDHAを約2.3:1.0の重量比で含む組成物は除外される。

【0052】

一実施形態において、脂肪酸油混合物は高濃度のEPA又はDHAのいずれかを含む。少なくとも一実施形態において、脂肪酸油混合物は脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75パーセントのEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95パーセントがEPAである。別の実施形態において、脂肪酸油混合物は脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75パーセントのEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95パーセントがDHAである。

【0053】

本開示の脂肪酸油混合物はEPA及びDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸、好ましくは別のオメガ-3脂肪酸を含んでもよい。そのような脂肪酸の例としては、限定されることはないが、 γ -リノレン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸及びオクタデカテトラエン酸、並びにこれらの組合せがある。

【0054】

組成物又は製剤の脂肪酸油混合物中のオメガ-6脂肪酸の含量は低いのが好ましく、例えば脂肪酸油混合物の重量に対して10重量%未満、好ましくは8重量%未満、特に1~7重量%である。本発明の実施形態においてオメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との間の重量比は高い。好ましくは、組成物又は製剤の脂肪酸油混合物はオメガ-3脂肪酸及びオメガ-6脂肪酸を少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1の重量比で含む。別の実施形態においては、オメガ-6脂肪酸が存在しない。

10

【0055】

本発明の好ましい実施形態において、組成物、製剤及びそれらの使用は不飽和C16-4オメガ-3脂肪酸ヘキサデカ-4,7,10,13-テトラエン酸を特に低い含量で、例えば脂肪酸油混合物の重量に対して2重量%未満、好ましくは1重量%未満含む。マウスに対するインビトロ及びインビボ研究において、この中鎖長脂肪酸は化学療法を無効にする効果を有する可能性があることが示されている。

【0056】

好ましい実施形態において、本発明に従って悪液質処置に使用するための製剤である組成物は、例えば抗がん活性を有する医薬品のような別の薬学的に活性な化合物を含まない。

20

【0057】

更なる態様において、本発明は、新しい組成物、即ち上記態様で説明した組成物を提供する。故に、本発明は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。モノアシルグリセリドの割合は脂肪酸油混合物の重量の、例えば15~95%、より好ましくは少なくとも20%、例えば20~70%、又は例えば約20~60%、又は例えば20~30%、又は例えば20~25%、又は例えば40~60重量%であるべきである。

30

【0058】

本発明のモノアシルグリセリド(MAG)富化組成物/製剤に、及び本発明に従った使用のために含ませるのに有用であり得る脂肪酸の他の形態は、あらゆるタイプの遊離の酸、塩、エステル、例えばエチルエステル、アミド、ジ-、又はトリアシルグリセリド及びリン脂質である。一実施形態において、組成物は主としてEPA及びDHA脂肪酸をグリセリドとして、好ましくはモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド(MAG、DAG及びTAG脂肪酸)の混合物として含む。再エステル化されたグリセリドに由来するEPA+DHAのバイオアベイラビリティはエチルエステル由来のバイオアベイラビリティより良好であると考えられる。故に、一実施形態において、組成物はアルキルエステル形態のEPA及びDHAを実質的に含まない、例えばEPA-及びDHA-エチルエステルを含まない。別の実施形態において、組成物は脂肪酸アルキルエステルを少量、例えば10重量%まで、例えば0~5重量%含む。

40

【0059】

一実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の20~60%、例えば20~40%又は例えば25~35%又は例えば約30重量%を構成するジアシルグリセリド成分を含む。一実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の40~60%、例えば45~55%、又は例えば約50%、又は例えば約53重量%を構成するジアシルグリセリド成分を含む。

【0060】

別の実施形態において、組成物は(モノアシルグリセリド成分の下に)オメガ-3脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の約0~30%、例えば10~30重量%を構成するトリアシルグリセリド成

50

分を含む。

【0061】

一実施形態において、脂肪酸油混合物の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は15～60:25～60:0～45又は例えば15～60:40～60:0～45である。別の実施形態において脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は10～30:40～60:10～30、特に15～25:45～60:15～35、好ましくは18～25:50～58:20～30である。別の実施形態において脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比は30～60:20～40:10:30、特に45～60:25～35:10～20である。具体的に例示されている組成物は、脂肪酸が約25:50:20、27:53:20、60:27:10、20:53:26、21:53:26又は53:30:14の比率のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの形態にある脂肪酸油混合物を含む。特に好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物であって、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約15～25:45～60:15～35である、脂肪酸油混合物を含む。別の特に好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物であって、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約20～30:45～55:15～30である、脂肪酸油混合物を含む。別の好ましい実施形態において、組成物は、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%、好ましくは少なくとも60%、特に少なくとも70%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物であって、脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約50～60:25～35:10～20である、脂肪酸油混合物を含む。

10

20

【0062】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

【0063】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15～60:25～60:0～45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

30

【0064】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20～30:45～55:15～30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

40

【0065】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50～60:25～35:10～20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0066】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪

50

酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

【0067】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15~60:25~60:0~45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0068】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20~30:45~55:15~30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0069】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%、好ましくは85%、特に90%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0070】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物中の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を提供する。

【0071】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が15~60:25~60:0~45の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0072】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が20~30:45~55:15~30の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0073】

別の実施形態において、本発明は、脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物が少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、好ましくは70%、特に75%のオメガ-3脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80重量%の多不飽和脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物が50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド形態の混合物として脂肪酸を含む、組成物を提供する。

【0074】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、MAG富化組成物は脂肪酸油混合物の重量に対して最小で85重量%のモノアシルグリセリド、例えば90重量%より多くのモノアシルグリセリドを含み、例えば組成物は約85~95:1~10:0~5、又は例えば93:1:0の重量比のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの脂肪酸油混合物を含む。この特定の一実施形態において、EPAとDHAとの重量比は約1.3:1.0である。

【0075】

別の実施形態において、組成物は形態と無関係に少なくとも60重量%、例えば少なくとも65重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも75重量%のDHA及びEPAの脂肪酸油混合物を含む。別の実施形態において、脂肪酸油混合物は少なくとも80重量%のEPA及びDHA、例えば少なくとも83重量%のEPA及びDHA、例えば少なくとも85重量%のEPA及びDHAを含む。

10

【0076】

本発明の別の実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:10~約10:1、約1:8~約8:1、約1:6~約6:1、約1:5~約5:1、約1:4~約4:1、約1:3~約3:1、又は約1:2~約2:1の範囲である。少なくとも一実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:2~約2:1の範囲である。別の実施形態において組成物の脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:1~約7:2、特に約2:1~7:2、好ましくは2:1~3:1の範囲である。好ましくは、DHAより多くのEPAが油混合物中に存在する。少なくとも一実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物のEPA:DHAの重量比は約1:1~約4:1、例えば約1:1~約3:1又は約1:1~2:1の範囲であり、約2:1のEPA:DHAの重量比が特に好ましい。組成物の脂肪酸油混合物中のEPAとDHAとの間の有用な重量比の更なる非限定例は約1.2:1、1.5:1、2.5:1、3.33:1、1:2.5である。一実施形態において、EPA及びDHAを約2.3:1.0の重量比で含む組成物は除外される。

20

【0077】

一実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物は高濃度のEPA又はDHAのいずれかを含む。少なくとも一実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物は脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75パーセントのEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95パーセントがEPAである。別の実施形態において、組成物の脂肪酸油混合物は脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75パーセントのEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95パーセントがDHAである。

30

【0078】

組成物の脂肪酸油混合物はEPA及びDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸、好ましくは別のオメガ-3脂肪酸を含んでもよい。そのような脂肪酸の例としては、限定されることはないが、 α -リノレン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸及びオクタデカテトラエン酸、並びにこれらの組合せがある。

【0079】

組成物の脂肪酸油混合物中のオメガ-6脂肪酸の含量は低いのが好ましく、例えば脂肪酸油混合物の重量に対して10重量%未満、好ましくは8重量%未満、特に1~7重量%である。本発明の実施形態においてオメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との間の重量比は高い。好ましくは、組成物の脂肪酸油混合物はオメガ-3脂肪酸及びオメガ-6脂肪酸を少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1の重量比で含む。別の実施形態においては、オメガ-6脂肪酸が存在しない。

40

【0080】

本発明の好ましい実施形態において、組成物は不飽和C16-4オメガ-3脂肪酸ヘキサデカ-4,7,10,13-テトラエン酸を特に低い含量で、例えば脂肪酸油混合物の重量の2重量%未満、好ましくは1重量%未満含む。

【0081】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、例えば抗がん活性を有する医薬品のような別の薬学的に活性な化合物を含まない。

【0082】

50

モノアシルグリセリド形態のオメガ-3脂肪酸は他の形態のそれぞれのオメガ-3脂肪酸と比較して増大したバイオアベイラビリティを提供する。EPA及びDHA脂肪酸の全身性のバイオアベイラビリティは、モノアシルグリセリド形態で投与されたとき、他の市販形態で与えられたときと比較して増大する。これらのモノアシルグリセリドはアルキルエステルのようなオメガ-3エステルより良好な生理学的溶液中での溶解性及び薬物動態を有し、遊離のオメガ-3脂肪酸より安定である。また、モノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの特定の混合物は、自己乳化系のように振る舞うと考えられ、胃内の油滴の表面積を増大させ、その油を更に消化するリパーゼのより良好な接近を可能にする。したがってEPA及びDHAはより速く吸収される。好ましくはモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドとしてのEPA及びDHAの最適化された混合物中に高濃度のEPA及びDHAを含む開示されているオメガ-3脂肪酸組成物は、バイオアベイラビリティ、溶解性及び安定性に関する要件を満たすと考えられる。

10

【0083】

更に、本発明の組成物は工業規模で費用効率の良い方法で、エチルエステル又はトリアシルグリセリド形態のEPA及び/又はDHAを高濃度で含む組成物の製品コストに匹敵する競合レベルに製品コストを保って製造することができる。

【0084】

PUFAの増大した取り込みは例えば空腹時血清トリグリセリド、コレステロールエステル及びリン脂質中のEPA及びDHAの絶対量の増大として測定することができる。

【0085】

悪液質を処置する方法において、又は本発明の組成物の使用において、組成物は例えば次の少なくとも1つの可能性を有する。

20

- 脂肪組織において脂肪分解を阻害する、例えば、組成物の化合物は、悪液質の脂肪組織で上方調節されるリパーゼの阻害剤として作用し、したがって体脂肪量の低下を低減する。

- 脂肪細胞で産生される異常な、例えば上昇したレベルの環状アデニル酸(cAMP)を低減する。

- リポタンパク質リパーゼ(LPL)の発現/活性を上方調節することによって血清中のトリグリセリドの濃度を低下させる。白血病抑制因子(LIF)及び腫瘍壊死因子-(TNF)の増大したレベルが悪液質患者で記録されている。LIF及びTNFは培養脂肪細胞でLPLのmRNA発現及び活性の両方を低下させることが判明している。

30

- 抗炎症効果を有する。アラキドン酸(オメガ-6)前駆体から誘導された特定のエイコサノイド、プロスタグランジン及びロイコトリエンは炎症誘発特性を特徴とする。オメガ-3脂肪酸の補給はアラキドン酸及びその前駆体の合成に通じる同じ代謝経路で競合し、したがってオメガ-3炎症誘発剤のレベルを低下させる。加えて、PGE3及びLTBのようにEPAから誘導されるメディエーターは、アラキドン酸から生成するものよりずっと生物学的活性が弱いことが多い。EPA及びDHAはまたシクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼ酵素が関与する経路によって抗炎症及び炎症消退性のレゾルビン及び関連化合物(例えば、プロテクチン)を生じる。レゾルビンD1はIL-1の産生を阻害し、プロテクチンD1はTNF及びIL-1の産生を阻害する。IL-1、IL-6及びTNFのような炎症性サイトカインが増加し、がん悪液質の発病で重大な役割を果たす。炎症は腫瘍状態における筋肉の消耗の中心となる推進力であり、したがってn-6脂肪酸誘導體により産生を低下することによる炎症メディエーターの衰退はがん悪液質における筋肉量を改良し得る。

40

- タンパク質分解誘導因子(PIF)を阻害する。PIFは、タンパク質分解を開始させるシグナル伝達系にリンクしたがん細胞により産生される悪液質因子である。

- ユビキチン-プロテオソーム誘導筋タンパク質分解を阻害する。

【0086】

悪液質は慢性疾患に伴う副次的状態である。悪液質を処置することに加えて、根底にある状態の処置は重要である。したがって、一実施形態において、本発明の方法は、根底にある疾患の処置と組み合わせられた開示されている悪液質の処置を含む。例えば、幾つか

50

の実施形態において、根底にある疾患はがん、慢性心不全、HIV/AIDS、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、又は関節リウマチの1つ以上である。本発明の好ましい一実施形態において、根底にある疾患はがんであり、組成物は主として腫瘍誘発悪液質を処置するものである。悪液質は肺、胃、膵臓及び頭頸部がんを有する患者で最も一般的である。一実施形態において、組成物は特に肺、胃、膵臓及び頭頸部がんのいずれか1つと診断された悪液質患者の処置用である。併用処置は、例えば、本発明に従って使用される組成物が、根底にある状態を処置するために行われる処置と協調した時間及び投薬計画で確実に投与されるようにするステップを含み得る。本発明の好ましい実施形態において、悪液質患者の併用処置は、本発明の組成物又は製剤及び根底にある疾患に対する医薬品を別々に投与することによって達成される。がん患者の場合、根底にある状態のそのような処置は、例えば、がん細胞を殺すか又はがん細胞の増殖及び拡大を低下させるように意図された化学療法の投与、並びにビーム放射及び放射活性ペレット又は溶液の使用を含む放射線治療を包含し得る。更に、本発明の一実施形態において、使用される方法又は組成物はまた、根底にある状態又はその処置に確実に作用し得る。特にDHAは、インビトロ、動物研究、及び臨床研究において、抗がん薬の効能を改良し、治療に伴う副作用を低減することも示されている。細胞膜内のDHAの取り入れは薬物の取り込みを改良し、一方増大した脂質過酸化反応は抗がん薬のDHAに媒介される高められた効能に対する別の機序である。例えば、悪液質を処置することに加えて、EPA及びDHA脂肪酸をグリセリド、特にMAGとして含む開示されている組成物を使用すると、根底にある状態、例えばがんを処置するために使用される治療の副作用が低減し得る。したがって、本発明は、更に化学療法又は放射線療法の副作用を低減する開示の方法を提供する。また、DHA及びEPAが非腫瘍組織ではなく腫瘍組織の化学療法に対する感受性を選択的に増大することが強く示唆されているように、提案されている悪液質を処置する方法はまた化学療法の効果を増大し得る。したがって、本発明は、更にがんの化学療法又は放射線療法の効能を増大する開示の方法を提供する。本発明による処置又は使用は次に腫瘍の増殖又は転移拡散の低減、副作用の低減、生存の促進及び悪液質状況の改善のいずれかをもたらし得る。したがって、本開示は更に、悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターの改良、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症(myosteatosis)の軽減若しくは是正、又はクオリティオブライフの改善及び/又は入院日数の低減のための方法及び開示されている組成物の使用を包含する。

10

20

30

40

50

【0087】

少ない筋肉量のがん患者は、一定のカットポイントを超える筋肉量の患者と比較して、より悪いパフォーマンスステータス、より低いクオリティオブライフ、より短い生存率を有し、化学療法毒性をより受け易く、寝たきりになり、より長い入院をする危険性がより高い。がん患者において、少ない筋肉量及び筋脂肪症、即ち骨格筋中への脂肪の病的沈着は、EPA及びDHAの低い血漿レベルと同時に起こるようである。幾つかの臨床研究は、魚油(オメガ-3脂肪酸に富む)をがん患者に与えたときの筋肉量の改善を報告している。また、上で挙げたように、タンパク質分解誘導因子(PIF)の効果もEPAにより阻害される。PIFは骨格筋の幾つかの表面受容体に結合し、これらはPIFに応じてタンパク質分解を開始するシグナル伝達系にリンクする。悪液質の人における骨格筋タンパク質の低下に関し、食事のオメガ-3脂肪酸補給は筋肉タンパク質合成の速度を増大することが示されている。またEPAはユビキチン-プロテオソーム誘導筋タンパク質分解をブロックすることにより、筋肉タンパク質の異化作用を低下する。

【0088】

上に記載したように、本発明によるEPA/DHA MAGを含む組成物が高いバイオアベイラビリティを有し、血漿、赤血球及び組織内の増大したレベルのEPA及びDHAを提供することに加えて、本発明によるEPA/DHA MAGを含む組成物、特にモノアシルグリセリドはまた、収束作用性メディエーターとして作用するレゾルピンのような有益な代謝産物の生産も増大し得る。これらは抗炎症又は消散刺激活性を有し得る。

【0089】

本明細書に開示されている組成物は可変の形態で、例えば経口投与形態で、例えば、錠

剤又は軟若しくは硬ゼラチンカプセル、チュアブルカプセル又はビーズで、或いは経管栄養用の流体組成物として製剤化することができる。錠剤又はカプセルの投薬形態は経口投与に適した任意の形状、例えば球状、卵形、楕円形、立方体状、規則的、及び/又は不規則形状であってもよい。当技術分野で公知の伝統的な製剤化技術を使用して本開示の化合物を製剤化することができる。好ましい実施形態において、使用される組成物は例えばゼラチンカプセル又は錠剤の形態でカプセル化される。一実施形態において、本発明の組成物、及びゼラチンカプセルを含み、組成物がゼラチンカプセル、特に安定性及び/又は味若しくは匂いを改良するために添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている製剤、特に経口製剤が提供される。一実施形態において、カプセルには風味を付ける。一実施形態において、ゼラチンカプセルはゼラチン並びに少なくとも1種の可塑剤、例えばグリセロール及びソルビトールの少なくとも1種、例えばグリセロール及びソルビトールの混合物を含む。そのような製剤により、脂肪酸油混合物の増大した安定性が可能になる。

10

【0090】

意図された患者群は典型的に例えば吐き気に伴う問題を経験し得る、又は飲み込むことに問題を有し得るので、本出願に係る製剤は魅力的な味、魅力的な匂い、及び魅力的な見た目、及び改良された安定性のいずれかを有する。実施例5に挙げる比較研究は、グリセロール及びソルビトールの両方を可塑剤として含有するゼラチンカプセルでは、グリセロールを単独で含有するカプセルと比較して味及び匂いの両方が改良されたことを示している。

20

【0091】

一実施形態において本発明の経口製剤はゼラチンカプセルを含み、ここでゼラチンカプセルはゼラチン及び少なくとも1種の可塑剤、例えばグリセロール及びソルビトールの少なくとも1種、例えばグリセロール及びソルビトールの混合物を含み、本発明の脂肪酸油混合物を含む組成物を300~1000mg、好ましくは500~800mg、特に600~700mg、例えば600mgの充填重量で含む。別の例として、ゼラチンカプセルは最大で所要の1日用量になるように小袋に入れられた脂肪酸油混合物を20~40mgの充填重量で含み得、更にシェル製剤にグリセロール及びソルビトールの混合物を含み得る。

【0092】

特定の一実施形態において、経口製剤は本発明の組成物及びゼラチンカプセルを含み、ここでゼラチンカプセルには記載されている組成物が充填されており、ゼラチンカプセルはカプセルの重量に対して例えば10~25w/w%のグリセロール及び例えば5~20w/w%のソルビトールを含む。具体的な軟ゼラチンカプセル製剤の設計にはシェル及び充填組成物の適当な選択が含まれる。これに続けて、所望の性質を有する化学的及び物理的に安定な製品の効率的な生産が可能になるように2つを最適化する。グリセロールは軟ゼラチンカプセルで一般的に使用される可塑剤である。実施例2に提供される、カプセル化された高濃縮オメガ-3油に対する安定性研究で、ソルビトールを追加の可塑剤として加えると油の安定性が改良され、それにより酸化生成物の生成が低下することが示された。その結果酸化防止剤の量を減らせる可能性がある。脂肪酸油混合物の改良された安定性に加えて、ソルビトールは軟ゼラチンカプセルの匂いも改良し得、高品質の外観のためのカプセルの仕上げ光沢も高め得る。これは、特に例えば吐き気に伴う問題を経験し得るか、又は飲み込むことに問題を有し得るような悪液質患者群にとって有益である。同じ理由から、カプセルの大きさが大き過ぎないことが重要である。カプセルの大きさは小~中くらいの大きさのゼラチンカプセル、例えば充填重量が300~1000mg、好ましくは500~800mg、特に600~700mg、例えば約600mgとするべきである。そのような小さいカプセルを使用するとき、カプセルに充填される組成物は高濃度の有益な脂肪酸EPA及びDHAを有するのが極めて有益である。本発明は、脂肪酸の高い安定性及び高品質の匂い、味及び外観を確実にするカプセル化と組み合わせた、有益な脂肪酸の消化及び取り込みを高める形態にある、有益な脂肪酸の独特な組成物を提供する。

30

40

【0093】

50

別の実施形態において、組成物は、この価値が高いオメガ-3脂肪酸組成物を、飲み込むことにより栄養を得ることができない患者に投与できるようにするために経管栄養のための流体組成物として製剤化される。したがって、悪液質の処置に使用するための組成物は経腸栄養として小さい予め充填されたディスペンサーから管口を介して対象に投与される。そのようなチューブ製剤は本発明の組成物及び経腸デバイスを含み、ここで組成物は経腸デバイス内に充填されている。そのような経腸デバイスは、その記載が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2016/120318号に記載されており、本発明の組成物は国際公開第2016/120318号の記載に従って投与すればよい。したがって、組成物は経腸デバイス、例えばハンドヘルドディスペンサーである経腸デバイスに予め充填され、ここで前記ディスペンサーは、i) 本発明の組成物のためのリザーバーを提供する可撓性の本体部分を含み、可撓性の本体部分は組成物と適合性の壁材を含んでおり、ここで可撓性の本体部分には、ii) 栄養チューブと接続可能な出口が配置されている。組成物は上に開示されている通りであり、例えば脂肪酸油混合物を含み、脂肪酸油混合物はそれぞれ15~60:25~60:0~45の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む。

10

20

30

40

50

【0094】

特定の実施形態において、上述のハンドヘルドディスペンサーは1回使用限りのものである。別の実施形態において、上述のハンドヘルドディスペンサーは1~30mlの容積を有する。別の実施形態において、上述のハンドヘルドディスペンサーの出口はLuer Slip部又はENFitコネクター部である。別の実施形態において、ハンドヘルドディスペンサーの壁材は多重バリア層を含み、特にそのような多重バリア層は3~7、好ましくは5~7の層を含む。別の実施形態において、上述のハンドヘルドディスペンサーは入口を含まない。別の特定の実施形態において、前述の実施形態の少なくとも2つ以上を組み合わせてもよい。

【0095】

現在開示されている組成物は少なくとも1種の非活性の医薬成分、即ち賦形剤を含んでもよい。非活性成分は活性成分を可溶化し、懸濁させ、増粘し、希釈し、乳化し、安定化し、保存し、保護し、着色し、風味を付け、及び/又は適用可能で効果的な調製品に適合させて、そのような調製品が安全、便利、及び/又はその他使用に許容できるようにすることができる。賦形剤の例としては、限定されることはないが、溶剤、担体、希釈剤、結合剤、充填剤、甘味料、芳香剤、pH調整剤、粘度調整剤、酸化防止剤、増量剤、保湿剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤、滑剤、着色剤、分散剤、及び保存料がある。賦形剤は1つより多くの役割若しくは機能を有し得、又は1つより多くの群に分類され得る。分類は説明のためのものであり、限定を意図したものではない。幾つかの実施形態において、例えば、少なくとも1種の賦形剤はコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、エタノール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース、及び脂肪性物質、例えば固い脂肪又はその適切な混合物から選ばれ得る。幾つかの実施形態において、本明細書に開示されている組成物は薬学的に許容できる酸化防止剤、例えば、トコフェロール、例えばアルファ-トコフェロール、ベータ-トコフェロール、ガンマ-トコフェロール、及びデルタ-トコフェロール、又はこれらの混合物、BHA、例えば2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール及び3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、又はこれらの混合物及びBHT(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン)、又はパルミチン酸アスコルビル又はこれらの混合物を含む。

【0096】

一実施形態において、本発明の組成物は組成物の重量に対して少なくとも60重量%、特に少なくとも70%、80%、90%、95%、98%、99%の上記脂肪酸油混合物を含む。特定の実施形態において組成物の重量に対して0.01~1%、好ましくは0.05~0.5重量%の酸化防止剤が組

成物に含まれる。

【0097】

本発明の組成物の適切な1日投与量は約100mg～約6gの範囲であり得る。例えば、幾つかの実施形態において、組成物の1日用量は約200mg～約4g、約250mg～約3g、約300mg～約2g、約400mg～約1000mgの範囲であり得る。少なくとも一実施形態において、開示されている組成物からのEPA及びDHAの1日用量は約200mg～約4gの範囲である。少なくとも一実施形態において、EPA及びDHAの1日用量は約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約3000mg又は約4000mgである。別の実施形態において、EPA及びDHAの1日用量は1～4g、特に1.5～3.5g、好ましくは2～3gの範囲である。組成物は、例えば、1日に1回、2回、又は3回投与され得る。少なくとも一実施形態において、組成物は約500mg～約4000mg、特に500mg～3000mgの範囲の1日用量のEPA及びDHAを提供する量で投与される。

10

【0098】

患者の処置は、好ましくは、患者がそれぞれの慢性疾患と診断されたときに、予防段階として開始するべきである。調査により、一定レベルを超える血球膜オメガ-3脂肪酸濃度を有するがん患者は、血球膜中に低レベルのオメガ-3脂肪酸を有する患者より良好な予後及び処置効果並びにより少ない悪液質及び悪影響を有することが示されている。したがって、組成物は、疾患、例えばがんが検出されたときに患者に与えられ、そして処置、例えばがん処置中続けられるべきである。EPA及びDHA脂肪酸の吸収を更に最適化するために、組成物は好ましくは食物と一緒に摂るべきである。本発明の組成物による利益は、これが他の栄養とは独立して投与することができ、したがって食事は例えばアレルギー又は特定のニーズを考慮して自由に調節することができるということである。

20

【0099】

本開示の幾つかの実施形態において、組成物は活性な医薬成分(API)として作用する。幾つかの実施形態において、組成物の脂肪酸は薬学的に許容できる量で存在し、組成物は医薬組成物といわれ、医療用である。本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に有効な量」とは、処置する、例えば、影響、症状、等を低減及び/又は軽減するのに十分な量を意味する。少なくとも幾つかの実施形態において、組成物は追加の活性薬剤、例えば追加の薬学的に活性な薬剤を含まない。この実施形態において、組成物は悪液質患者の医薬品処置に使用できる。組成物が医薬組成物である場合、組成物は好ましくは組成物中の脂肪酸の重量に対して少なくとも70パーセントのEPA及びDHAの少なくとも1種を含む。例えば、一実施形態において、組成物はその中の脂肪酸の重量に対して少なくとも75パーセント、例えば少なくとも80パーセント、少なくとも85パーセント、少なくとも90パーセント、又は少なくとも95パーセントのEPA及びDHAを含む。別の実施形態において、本発明の組成物は食物サプリメント又は栄養補助食品である。更に、一実施形態において組成物は食物サプリメント、栄養補助食品、栄養補助サプリメント、店頭販売の(OCT)サプリメント、医療食、又は医薬品グレードサプリメントである。関連の実施形態において、本発明は、Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes(FSMP)、Food for Special Dietary Use(FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択される組成物を提供する。そのような組成物はある種の栄養物、例えばオメガ-3脂肪酸(n-3 PUFA)が欠乏している患者に特に適している。そのような組成物は通例医学的管理下で対象に投与される。この実施形態において、処置は栄養処置を含む。したがって、用語「処置」は医薬品処置及び栄養処置の両方を包含する。したがって、組成物は悪液質患者の処置又は食事の管理に使用される。好ましい実施形態において、組成物は悪液質患者への投与に適した医療食であるか、又はその一部を形成する。本発明の組成物

30

40

及び方法は標的集団において栄養不足を是正する能力を有する。不足とは、患者が平均レベルより低いオメガ-3脂肪酸(n-3 PUFA)のレベルを有するか又は標的集団が特定のニーズを有することを意味する。したがって、患者は現存の健康状態に関連する増大したニーズをカバーするのに十分なレベルを食事から得ることができないか、又は高レベルのEPA及

50

び/若しくは他のPUFAの特定の利益を有することができない。

【0100】

一実施形態の特徴を別の実施形態の特徴又は幾つかの他の実施形態の特徴と組み合わせることができる本発明の幾つかの特定の実施形態を以下に挙げる。

【0101】

意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はクオリティオブライフを改良するために、並びに/又はがん患者において使用される、脂肪酸油混合物を含む組成物を含む経口製剤であって、脂肪酸油混合物はそれぞれ20~30:45~55:15~30又は約50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも65重量%のEPA及びDHAを含み、EPA:DHAの比率は約1:1~3:1であり、経口製剤は少なくとも1種の可塑剤、特にグリセロール及びソルビトールを含むゼラチンカプセルを含み、組成物はゼラチンカプセル内にカプセル化されており、特にそのような経口製剤は2~4グラムのEPA及びDHAの1日用量でがん患者に投与される、経口製剤。

10

【0102】

ヒトにおいて意図的でない体重減少の栄養管理に使用するための経口製剤であって、その使用は悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良し、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症のいずれかを軽減若しくは是正するか、又はクオリティオブライフを改良し、及び/又はがん患者の入院日数を低減し、ここで経口製剤は脂肪酸油混合物を含む組成物を含み、脂肪酸油混合物はそれぞれ20~30:45~55:15~30又は約50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも65重量%のEPA及びDHAを含み、EPA:DHAの比率は約1:1~3:1であり、経口製剤は少なくとも1種の可塑剤、特にグリセロール及びソルビトールを含むゼラチンカプセルを含み、組成物はゼラチンカプセル内にカプセル化されており、特にそのような経口製剤は2~4グラムのEPA及びDHAの1日用量でヒトに投与される、経口製剤。

20

【0103】

経口製剤の使用であって、経口製剤は脂肪酸油混合物を含む組成物を含み、脂肪酸油混合物はそれぞれ20~30:45~55:15~30又は約50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも65重量%のEPA及びDHAを含み、EPA:DHAの比率は約1:1~3:1であり、経口製剤は少なくとも1種の可塑剤、特にグリセロール及びソルビトールを含むゼラチンカプセルを含み、組成物はゼラチンカプセル内にカプセル化されており、使用は悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良し、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症を軽減若しくは是正し、クオリティオブライフを改良し、及び/又はがん患者の入院日数を低減する、使用。

30

【0104】

経口製剤の使用であって、経口製剤は組成物を含み、組成物は脂肪酸油混合物を含み、脂肪酸油混合物はそれぞれ約25:50:25又は約50~60:25~35:10~20の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも65重量%のEPA及びDHAを含み、EPA:DHAの比率は約1:1~3:1であり、経口製剤は少なくとも1種の可塑剤、特にグリセロール及びソルビトールを含むゼラチンカプセルを含み、組成物はゼラチンカプセル内にカプセル化されており、使用は体重の減少及び/又は筋力低下のいずれかを軽減又は是正する、使用。

40

【0105】

特にヒトにおける意図的でない体重減少の栄養管理において使用するための、本質的に経口製剤からなるSpecial Medical Use製品、Foods for Specified Health Uses製品、Food for Special Medical Purposes(FSMP)製品、Food for Special Dietary Use(FSDU)製品、Medical Nutrition製品及びMedical Food製品であって、経口製剤は組成物を含み、組成物は脂肪酸油混合物を含み、脂肪酸油混合物はそれぞれ20~30:45~55:15~30又は約

50

50～60:25～35:10～20の重量比のモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの形態の脂肪酸を含み、脂肪酸油混合物は少なくとも65重量%のEPA及びDHAを含み、EPA:DHAの比率は約1:1～3:1であり、経口製剤は少なくとも1種の可塑剤、特にグリセロール及びソルビトールを含むゼラチンカプセルを含み、組成物はゼラチンカプセル内にカプセル化されている、製品。そのような使用は悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良し、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症のいずれかを軽減若しくは是正し、クオリティオブライフを改良し、及び/又はがん患者の入院日数を低減する。

【0106】

EPA及びDHA脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、本発明に従って使用される組成物は、出発材料としての高度に濃縮された脂肪酸エステル油から、例えばEPA-及びDHAアルキルエステルの濃縮組成物からエステル交換法で調製される。この主工程段階で、そのような脂肪酸エステルは、これらエステルをグリセロールと反応させて生成物油とすることによってそのグリセリド形態に変換され、アルコールが副産物として生成する。反応は好ましくは酵素のような触媒により促進される。調製される生成物油は通例モノ-、ジ及びトリアシルグリセリドの混合物を含む。通例、調製されるモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの量を操作するために調整され得るパラメーターはグリセロールの使用量、反応時間及び触媒の量である。グリセリドへの変換は好ましくは、脂肪酸エステル、例えばEPA及びDHAの脂肪酸エチルエステル、並びにグリセロールを、あらかじめ触媒を含有する反応器に加えることによって真空下で行われる。触媒は真空での吸引により反応器に加えられ、多数のバッチにわたって再使用された後消耗され変更が必要となる。酵素の量は反応時間に影響を及ぼすが、製品品質には影響せず、製品にとって重大ではない。EPA及びDHAのモノ-、ジ-又はトリアシルグリセリドのいずれかの量を更に濃縮し、最適な組成及びこれらの間の比率を得るために、通例1回以上の蒸留が行われ得る。

【0107】

脂肪酸エステルをグリセリドに変換し、したがってモノ-、ジ-、及びトリアシルグリセリドの有益な混合物を調製することに関する上に概要を記した主工程段階に加えて、組成物を調製する方法は次の段階を含み得る。即ち、粗製の油、例えば粗製の魚油を、揮発性の作動流体を使用する脂肪酸油混合物の薄膜蒸発法、分子蒸留又はショートパス蒸留が含まれる、本出願人の国際公開第2004/007654号に概要が記されているようなストリップング工程にかけ得る。揮発性の作動流体は精製しようとする脂肪酸油混合物と混合してもよいし、又は別途ストリップング工程に加えてもよい。このストリップング工程で、主要な成分がトリアシルグリセリドの形態のいろいろな脂肪酸である粗製の油から環境汚染物質が除去される。揮発性の作動流体は脂肪酸エステル、脂肪酸アミド及び遊離の脂肪酸の少なくとも1種を含む。汚染物質は揮発性の作動流体と共にストリップングして除かれる。

【0108】

好ましくは、ストリップング工程段階の後、少なくとも、グリセロール骨格を脂肪酸鎖から分離して、脂肪酸エステルを創出する段階が続く。これは通例、ストリップングした油混合物を実質的に無水の条件下適切な触媒(化学触媒又は酵素)の存在下でC1-C6アルコールによる少なくとも1回のエステル交換反応にかけて、油混合物中にトリアシルグリセリドとして存在する脂肪酸を対応するアルキルアルコールのエステルに変換することによって行われる。その後、得られた脂肪酸エステル生成物を精製してもよく、即ち、脂肪酸を分離し、所要の脂肪酸エステル、例えば高度に濃縮されたEPA-及びDHA-アルキルエステルを回収し得る。この分離には、例えば、蒸留、好ましくは1回以上の分子蒸留、或いはその他の方法、例えばクロマトグラフ分離が含まれ得る。調製され選択された高度に濃縮された脂肪酸エステルは次いで、主要な段階への供給原料として使用され、EPA及びDHA脂肪酸のみのグリセリド形態を再び集める。

【0109】

本発明に従って使用される組成物を調製する方法は更なる工程段階、例えばa) 不純物又は不必要な成分を除去する精製段階、b) 安定性を増大するか又は濃度を増大する段階

10

20

30

40

50

、及びc) 化学反応段階を含み得る。そのような更なる精製段階には例えば、例えば遊離の脂肪酸及び水溶性不純物を除去するためのアルカリ精製/脱酸、脱ガム、酸化生成物及び着色成分を除去するための漂白並びに味及び臭気を生じる揮発性成分を除去するための臭気除去のいずれかが含まれ得る。濃縮段階には、例えば蒸留及びクロマトグラフィーに加えて抽出及び尿素錯体形成が含まれ得る。

【0110】

好ましい実施形態において、本発明に従って使用される組成物の脂肪酸油混合物は次の段階を含む方法で調製される。

i) トリアシルグリセリドとして脂肪酸を含む粗製の油を揮発性の作動流体でストリッピングして汚染物質を除去する、

ii) ストリッピングしたトリアシルグリセリド脂肪酸のエステル交換により、トリアシルグリセリドをアルコールと反応させて、対応する脂肪酸エステルを調製する、

iii) エステルをグリセロールと反応させることにより、脂肪酸エステルをグリセリド形態にエステル交換して、EPA及びDHAのモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドを調製する。

【0111】

本発明の幾つかの特定の実施形態を後述の実施例のセクションに挙げる。

【0112】

以下、幾つかの実施形態を説明する。

【0113】

1. 脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物。

【0114】

2. 脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも20、好ましくは40~60重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、実施形態1に記載の組成物。

【0115】

3. 脂肪酸油混合物の脂肪酸の15~95、好ましくは20~70、特に20~60、殊に20~30、特に好ましくは20~25重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、実施形態1に記載の組成物。

【0116】

4. 脂肪酸アルキルエステルの量が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも10まで、好ましくは0~5重量%である、実施形態1~3のいずれか1つに記載の組成物。

【0117】

5. アルキルエステル形態のEPA及びDHAを実質的に含まない、実施形態1~4のいずれか1つに記載の組成物。

【0118】

6. 脂肪酸油混合物の脂肪酸の20~60%、好ましくは20~40%、特に25~35%、殊に約30重量%がジアシルグリセリドの形態にある、実施形態1~5のいずれか1つに記載の組成物。

【0119】

7. 脂肪酸油混合物の脂肪酸の40~60、好ましくは45~55、特に約50又は約53重量%がジアシルグリセリドの形態にある、実施形態1~5のいずれか1つに記載の組成物。

【0120】

8. 脂肪酸油混合物の脂肪酸の0~30、好ましくは10~30重量%がトリアシルグリセリドの形態にある、実施形態1~7のいずれか1つに記載の組成物。

【0121】

9. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が15~60:25~60:0~45、好ましくは15~60:40~60:0~45である、実施形態1又は6のいずれか1つに記載の組成物。

【0122】

10. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量

10

20

30

40

50

比が10～30:40～60:10～30、好ましくは15～25:45～60:15～35、特に18～25:50～58:20～30である、実施形態1又は6のいずれか1つに記載の組成物。

【0123】

11. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が30～60:20～40:10:30、好ましくは45～60:25～35:10～20である、実施形態1又は6のいずれか1つに記載の組成物。

【0124】

12. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が約25:50:20、27:53:20、60:27:10、20:53:26、21:53:26、又は53:30:14である、実施形態1又は6のいずれか1つに記載の組成物。

10

【0125】

13. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも70重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む、実施形態1～12のいずれか1つに記載の組成物。

【0126】

14. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも65、特に少なくとも70、殊に少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む、実施形態1～13のいずれか1つに記載の組成物。

【0127】

15. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80、好ましくは少なくとも83、特に少なくとも85重量%のEPA及びDHAを含む、実施形態1～13のいずれか1つに記載の組成物。

20

【0128】

16. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が15～25:45～60:15～35である、実施形態15に記載の組成物。

【0129】

17. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が20～30:45～55:15～30である、実施形態15に記載の組成物。

【0130】

18. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が50～60:25～35:10～20である、実施形態15に記載の組成物。

30

【0131】

19. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65、好ましくは70、特に75重量%のオメガ-3脂肪酸を含む、実施形態1～18のいずれか1つに記載の組成物。

【0132】

20. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも80、好ましくは85、特に90重量%の多不飽和脂肪酸を含む、実施形態1～19のいずれか1つに記載の組成物。

【0133】

21. 脂肪酸油混合物の重量に対して最小で85、好ましくは90重量%のモノアシルグリセリドを含む、実施形態1又は6のいずれか1つに記載の組成物。

40

【0134】

22. 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が85～95:1～10:0～5、好ましくは約93:1:0である、実施形態21に記載の組成物。

【0135】

23. EPA:DHAの重量比が約1.3:1.0である、実施形態21に記載の組成物。

【0136】

24. EPA:DHAの重量比が約1:10～約10:1、好ましくは約1:8～約8:1、特に約1:6～約6:1、殊に約1:5～約5:1、特に好ましくは約1:4～約4:1である、実施形態1～22のいずれか1つに記載の組成物。

【0137】

50

25. EPA:DHAの重量比が約1:3～約3:1、好ましくは約1:2～約2:1、特に約1:1～約2:1である、実施形態24に記載の組成物。

【0138】

26. EPA:DHAの重量比が約1:1～約7:2、好ましくは約2:1～7:2、特に2:1～3:1である、実施形態24に記載の組成物。

【0139】

27. EPA:DHAの重量比が約1:1～約4:1、好ましくは約1:1～3:1、特に約1:1～約2:1である、実施形態24に記載の組成物。

【0140】

28. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95重量%がEPAである、実施形態1～22のいずれか1つに記載の組成物。 10

【0141】

29. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含み、そのうちの少なくとも95重量%がDHAである、実施形態1～22のいずれか1つに記載の組成物。

【0142】

30. 脂肪酸油混合物がEPA及びDHA以外の少なくとも1種の脂肪酸、好ましくは別のオメガ-3脂肪酸、特に α -リノレン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、エイコサテトラエン酸及びオクタデカテトラエン酸の少なくとも1種を含む、実施形態1～29のいずれか1つに記載の組成物。 20

【0143】

31. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも10、好ましくは多くとも8、特に1～7重量%のオメガ-6脂肪酸を含む、実施形態1～30のいずれか1つに記載の組成物。

【0144】

32. オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との重量比が少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1である、実施形態1～31のいずれか1つに記載の組成物。

【0145】

33. 脂肪酸油混合物がオメガ-6脂肪酸を含まない、実施形態1～30のいずれか1つに記載の組成物。 30

【0146】

34. 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも2、好ましくは多くとも1重量%のヘキサデカ-4,7,10,13-テトラエン酸を含む、実施形態1～33のいずれか1つに記載の組成物。

【0147】

35. 別の薬学的に活性な化合物を含まない、実施形態1～34のいずれか1つに記載の組成物。

【0148】

36. 酸化防止剤、好ましくはトコフェロール、例えばアルファ-トコフェロール、ベータ-トコフェロール、ガンマ-トコフェロール若しくはデルタ-トコフェロール、又はこれらの混合物;BHA、例えば2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール若しくは3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、又はこれらの混合物;BHT(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン)又はパルミチン酸アスコルビル;或いはこれらの混合物を含む、実施形態1～35のいずれか1つに記載の組成物。 40

【0149】

37. 組成物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも70、特に80、殊に90、特に好ましくは95重量%の脂肪酸油混合物を含む、実施形態1～36のいずれか1つに記載の組成物。

【0150】

38. 組成物の重量に対して少なくとも96、好ましくは少なくとも97、特に98、殊に99重量%の脂肪酸油混合物を含む、実施形態37に記載の組成物。

【0151】

39. 組成物の重量に対して0.01~1、好ましくは0.05~0.5重量%の酸化防止剤を含む、実施形態37又は38に記載の組成物。

【0152】

40. 脂肪酸油混合物の脂肪酸のバイオアベイラビリティが類似の脂肪酸エチルエステル組成物と比較して少なくとも20%高い、実施形態1~39のいずれか1つに記載の組成物。

【0153】

41. - 実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物、及び
- シェル
を含み、組成物がシェル内にカプセル化されている、製剤。

10

【0154】

42. 経口投与形態、好ましくはゲルカプセル、チュアブルカプセル、錠剤又はビーズ、特にゼラチンカプセルである、実施形態41に記載の製剤。

【0155】

43. - 実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物、及び
- ゼラチンカプセル
を含み、組成物がゼラチンカプセル、好ましくは製剤の安定性及び/又は味及び匂いを改良する添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている、経口製剤。

20

【0156】

44. ゼラチンカプセルが少なくともゼラチン及び少なくとも1種の可塑剤を含み、好ましくは少なくとも1種の可塑剤がグリセロール又はソルビトールである、実施形態43に記載の経口製剤。

【0157】

45. ゼラチンカプセルがゼラチンカプセルの重量を基準として10~25w/w%のグリセロール及び/又は5~20w/w%のソルビトールを含む、実施形態44に記載の経口製剤。

【0158】

46. ゼラチンカプセルが少なくともゼラチン、グリセロール及びソルビトールを含む、実施形態44又は45に記載の経口製剤。

30

【0159】

47. ゼラチンカプセルに300~100、好ましくは500~800、特に600~700mgの組成物が充填されている、実施形態43~46のいずれか1つに記載の経口製剤。

【0160】

48. シェルが経腸デバイスである、実施形態41に記載の製剤。

【0161】

49. - 実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物、及び
- 経腸デバイス
を含み、組成物が経腸デバイス内に充填されている、チューブ製剤。

【0162】

50. 経腸デバイスがハンドヘルドディスペンサーであり、好ましくはハンドヘルドディスペンサーがi) 本発明の組成物のためのリザーバーを提供する可撓性の本体部分を含んでおり、可撓性の本体部分が組成物と適合性の壁材を含んでおり、ここで可撓性の本体部分にはii) 栄養チューブと接続可能な出口が配置されている、実施形態49に記載のチューブ製剤。

40

【0163】

51. 悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0164】

52. 悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾患(COPD

50

)及び関節リウマチの1つ以上である、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0165】

53. がんと診断された、好ましくは肺、胃、膵臓及び/又は頭頸部のがんと診断された患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0166】

54. 治療及び/又は予防処置のための使用が更に、悪液質の根底にある疾患の処置に使用される治療の副作用を低減するか、又はこれの効果を増大する、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

10

【0167】

55. 次のパラメーター、即ち、体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症、クオリティオブライフの増大及び/又は入院日数の低減の少なくとも1つが軽減又は是正される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0168】

56. 処置が悪液質の食事管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0169】

57. Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes(FSMP)、Food for Special Dietary Use(FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

20

【0170】

58. 使用が根底にある疾患の処置と組み合わせられ、組成物が根底にある疾患の処置計画と協調した時間及び投薬計画で投与される、悪液質の処置に使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

【0171】

59. 意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はがん患者のクオリティオブライフを改良するために使用するための実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物。

30

【0172】

60. 悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0173】

61. 悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び関節リウマチの1つ以上である、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0174】

62. がんと診断された、好ましくは肺、胃、膵臓及び/又は頭頸部のがんと診断された患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

40

【0175】

63. 治療及び/又は予防処置のための使用が、更に、悪液質の根底にある疾患の処置のために使用される治療の副作用を低減し、又はこれの効果を増大する、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0176】

64. 次のパラメーター、即ち、体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症、クオリティオブライフの増大及び/又は入院日数の低減の少なくとも1つが軽減又は是正される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1

50

つに記載の製剤。

【0177】

65. 処置が悪液質の食事管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0178】

66. 組成物がEnteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0179】

67. 使用が根底にある疾患の処置と組み合わせられ、組成物が根底にある疾患の処置計画と協調した時間及び投薬計画で投与される、悪液質の処置に使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0180】

68. 意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はがん患者のクオリティオブライフを改良するために使用するための実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤。

【0181】

69. 実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物又は実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法。

【0182】

70. 1日当たり約100mg~6g、好ましくは約200mg~約4g、特に約250mg~約3g、殊に約300mg~約2g、特に好ましくは約400mg~1gの組成物を投与することを含む、実施形態69に記載の方法。

【0183】

71. 1日当たり約200mg~4g、好ましくは約1~4g、特に約1.5~3.5g、殊に約2~3gのEP A及びDHAを投与することを含む、実施形態69又は70に記載の方法。

【0184】

72. 処置される対象において、脂肪組織における脂肪分解活性の少なくとも部分的な阻害、異常なレベルの環状アデニル酸(cAMP)の低下、グアニジノベンゾアターゼの少なくとも部分的な阻害、循環するトリアシルグリセロール(TAG)の低減、LDL、VLDL、LPL、LIF又はTNF レベルの調節、抗炎症効果の生起、タンパク質分解誘導因子(PIF)の少なくとも部分的な阻害、ユビキチン-プロテオソーム誘発筋タンパク質分解の少なくとも部分的な阻害、及びレゾルピンの生産増大の少なくとも1つが起こる、実施形態69~71のいずれか1つに記載の方法。

【0185】

73. 組成物又は製剤が食物サプリメント、栄養補助食品、栄養補助サプリメント、店頭販売の(OCT)サプリメント、医療食、又は医薬品グレードサプリメントである、実施形態69~72のいずれか1つに記載の方法。

【0186】

74. 実施形態1~40のいずれか1つに記載の組成物又は実施形態42~47のいずれか1つに記載の製剤の、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置するための使用。

【0187】

75. 処置が悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良する、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症の少なくとも1つを軽減若しくは是正し、又は患者のクオリティオブライフを改良し、及び/若しくは入院日数を低減する、ヒトにおいて意図的でない体重減少の栄養管理に使用するための、実施形態1-40のいずれか1つに記載の組成物又は実施形態42-47のいずれか1つに記載の製剤を含むSpecial Medical

10

20

30

40

50

Use製品、Foods for Specified Health Uses製品、Food for Special Medical Purposes (FSMP)製品、Food for Special Dietary Use (FSDU)製品、Medical Nutrition製品及びMedical Food製品。

【0188】

76. 主としてモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの混合物としてEPA及びDHA脂肪酸を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1に記載の組成物。

【0189】

77. 脂肪酸油混合物の脂肪酸含量の40~60重量%を構成するジアシルグリセリド成分を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76のいずれか1つに記載の組成物。

【0190】

78. 脂肪酸油混合物の脂肪酸含量に対して約0~45重量%を構成するトリアシルグリセリド成分を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~77のいずれか1つに記載の組成物。

【0191】

79. 15~60:40~60:0~45の重量比でEPA及びDHAのモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~78のいずれか1つに記載の組成物。

【0192】

80. 組成物の脂肪酸油混合物が少なくとも65重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~79のいずれか1つに記載の組成物。

【0193】

81. 脂肪酸油混合物を含み、EPA:DHAの重量比が約1:10~約10:1の範囲である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~80のいずれか1つに記載の組成物。

【0194】

82. 脂肪組織において脂肪分解活性を阻害し、環状アデニル酸(cAMP)の異常なレベルを低減し、グアニジノベンゾアターゼの活性を阻害し、循環するトリアシルグリセロール(TAG)を低減し、LDL、VLDL、LPL、LIF若しくはTNF レベルを調節し、抗炎症効果を有し、タンパク質分解誘導因子(PIF)を阻害し、ユビキチン-プロテオソーム誘発筋タンパク質分解を阻害し、又はレゾルピンの生産を増大する、の少なくとも1つが起こる、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~81のいずれか1つに記載の組成物。

【0195】

83. 悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び関節リウマチの1つ以上である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~82のいずれか1つに記載の組成物。

【0196】

84. 使用が、更に、悪液質の根底にある疾患の処置のために使用される治療の副作用を低減し、又はこれの効果を増大する、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~83のいずれか1つに記載の組成物。

【0197】

85. 使用が根底にある疾患の処置と組み合わせられ、組成物が根底にある疾患の処置計画と協調した時間及び投薬計画で投与される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~84のいずれか1つに記載の組成物。

【0198】

86. 安定性及び/又は味又は匂いを改良する添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76~85のいずれか1つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 9 】

87. カプセル化された組成物がグリセロール及びソルビトールの混合物を含有する、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態86に記載の組成物。

【 0 2 0 0 】

88. 約500mg～約3000mgのEPA及びDHAの1日用量を提供する量で投与される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための実施形態1又は76～87のいずれか1つに記載の組成物。

【 0 2 0 1 】

89. 脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法。

10

【実施例】

【 0 2 0 2 】

本開示は以下の非限定実施例によって更に説明され得るが、ここで熟練した化学者に公知の標準的な技術及びこれらの実施例に記載される技術と類似の技術が適宜使用できる。当業者は本明細書に述べられている本開示と一致する追加の実施形態に想到すると理解される。

【 0 2 0 3 】

[実施例1]

20

グリセリド混合物としてのEPA/DHAの改良された取り込み、ミニプタ研究

8匹のGöttingenミニプタでの薬物動態研究を行って、モノアシルグリセリド製剤のバイオアベイラビリティをエチルエステル形態の等価なオメガ-3脂肪酸油と比較した。ミニプタにクロスオーバー設計で投薬して8匹全ての動物から両方の油に関するデータを得た。油#1は20w/w%のモノアシルグリセリド、53w/w%のジアシルグリセリド及び26w/w%のトリアシルグリセリドの混合物(グリセリドミックス)として製剤化された46w/w%のEPA及び38w/w%のDHAを含んでいた。油#2はエチルエステル形態の46w/w%のEPA及び38w/w%のDHAを含んでいた。各々の動物には2グラムの油を投薬した。投薬後次の時点、即ち、処置前並びに処置後1、2、4、6、8、12、24及び36時間で合計9つの血液試料を動物から採取した。EPA及びDHAの血漿濃度を分析し、結果を用量相関させた。

30

【 0 2 0 4 】

図1は、油#1又は#2をミニプタに投薬した後の時間(時間)に対する平均の基準線補正したEPA及びDHA血漿濃度($\mu\text{g/ml}$)を示す。曲線下面積は投薬後ゼロ～36時間(AUC(0-36))の値を示す。データを表1にも示す。

【 0 2 0 5 】

【表1】

	AUC0-36	
	AVE 油#1	AVE 油#2
EPA	1290	845
DHA	556	307
EPA+DHA	1846	1142

40

表 1.投薬開始から投薬後 36 時間までの曲線下面積

【 0 2 0 6 】

結果は、EPA及びDHAをグリセリドミックス(油#1)として投薬したとき、油#2と比較して38%高い量の血漿中EPA及びDHAを示し、油#1(グリセリドミックス)の脂肪酸の増大したバイオアベイラビリティが確認される。

【 0 2 0 7 】

50

[実施例2]

カプセルシェル製剤

実施例1に定義された油#2を、2つの異なるシェル製剤から作製した軟ゼラチンカプセル内にカプセル化した。カプセルシェル製剤Aはゼラチン及び32%w/w乾燥重量のグリセロールを含んでいた。製剤Bはゼラチン並びに19%w/w乾燥重量のグリセロール及び12%w/wの乾燥ソルビトールの混合物を含んでいた。カプセルを高密度ポリエチレン(HDPE)の蓋付のHDPEボトルに詰め、温度及び湿度が制御された安定性チャンバー(25 /60%RH)に24ヵ月入れた。カプセル内部の油の酸化を様々な時点、即ち、開始時、2、6、9、12、18及び24月に試験した。酸化は過酸化物値(一次酸化生成物)及びアニシジン値(二次酸化生成物)の検出によって測定した。

10

【0208】

図2は、安定性チャンバー内の時間(月)(X-軸)に対してプロットしたカプセル製剤A及びB中の一次酸化生成物(過酸化物値)(Y-軸)を示す。

【0209】

図3は、安定性チャンバー内の時間(月)(X-軸)に対してプロットしたカプセル製剤A及びB中の二次酸化生成物(アニシジン値)(Y-軸)を示す。

【0210】

図2及び3に挙げた結果は、ソルビトールを含有するカプセルシェル製剤Bのカプセルで、一次及び二次酸化生成物の両方の生成がより低いことを示している。したがってシェル製剤Bで作製したカプセルは油のより良好な保護を提供する。

20

【0211】

[実施例3]

グリセリド製剤を最適化するためのミニブタにおけるバイオアベイラビリティ研究

4×4匹のGöttingenミニブタによる薬物動態研究を行って、4つの異なるモノ:ジ:トリ比率のアシルグリセリド組成物のバイオアベイラビリティを比較した。全ての油混合組成物はモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリドの混合物として製剤化された15w/w%のEPA及び50w/w%のDHAを含んでいた。

組成物#Iは3w/w%のモノアシルグリセリド、61w/w%のジアシルグリセリド及び36w/w%のトリアシルグリセリドを含んでいた。

組成物#IIは21w/w%のモノアシルグリセリド、53w/w%のジアシルグリセリド及び26w/w%のトリアシルグリセリドを含んでいた。

30

組成物#IIIは53w/w%のモノアシルグリセリド、30w/w%のジアシルグリセリド及び14w/w%のトリアシルグリセリドを含んでいた。

組成物#IVは91w/w%のモノアシルグリセリド、1w/w%のジアシルグリセリド及び0w/w%のトリアシルグリセリドを含んでいた。

各々の動物にそれぞれの油混合組成物を2グラム投薬した。投薬後次の時点、即ち、処置前並びに処置後1、2、4、6、8、12、24及び36時間で合計9つの血液試料を動物から採取した。EPA及びDHAの血漿濃度を分析し、結果を用量相関させた。

【0212】

図4は、組成物#I、II、III又はIVをミニブタに投薬した後の時間(時間)に対する平均の基準線補正したEPA及びDHA血漿濃度(µg/ml)を示す。曲線下面積は投薬後ゼロ~36時間(AUC(0-36))の値を示す。組成物#II(21:53:26)及び組成物#III(53:30:14)は優れた結果を示した。インビボデータはインビトロの脂肪分解速度測定を裏付けている。表2にAUC-24に関するそれぞれのデータを示す。

40

【0213】

【表 2】

AUC 0-24				
	AVE 油#I	AVE 油#II	AVE 油#III	AVE 油#IV
EPA	593	723	786	809
DHA	742	897	976	692
EPA+DHA	1335	1619	1762	1501

表 2.投薬開始から投薬後 24 時間までの曲線下面積

10

【 0 2 1 4 】

[実施例4]

ゼラチンカプセル中90%MAGの組成物に対する安定性試験

約90w/w%のモノアシルグリセリド形態の46w/w%のEPA及び38w/w%のDHAを含む1000mgの高度に濃縮されたオメガ-3脂肪酸油を軟ゼラチンカプセル(可塑剤としてソルビトールを含有しない)にカプセル化した。カプセルを高密度ポリエチレン(HDPE)の蓋付きのHDPEボトルに詰め、温度及び湿度が制御された安定性チャンパー中に加速(40 /75%RH)及びリアルタイム(25 /60%RH)条件でそれぞれ6及び12ヵ月入れた。カプセルシェル品質を初期、1及び3月にいろいろなパラメーターで測定した。結果を表3に示す。

20

【 0 2 1 5 】

結果は、モノアシルグリセリド形態でそのような高濃度の脂肪酸を含むカプセルが、2つの重要なシェル品質パラメーターであるシェルの堅さ及び水含量に関する所望の仕様基準外であったことを示している。

【 0 2 1 6 】

【表 3】

予備的な結果	仕様	初期値	1月	3月
カプセルの堅さ(N)	8-11	10.2	6.4	5.3
水含量(w/w%)	最大 0.5	1.4	1.5	1.5

表 3: 1000mg のオメガ-3 脂肪酸油、90%のモノアシルグリセリド形態、460mg の EPA 及び 380mg の DHA が充填された軟ゼラチンカプセル、加速条件

30

【 0 2 1 7 】

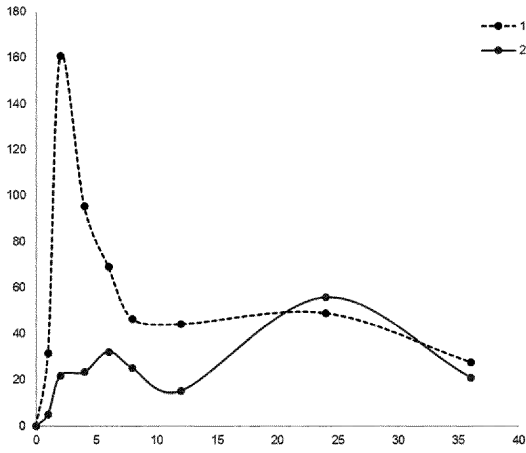
[実施例5]

ゼラチンカプセル内の可塑剤の影響が匂い及び味を改良する

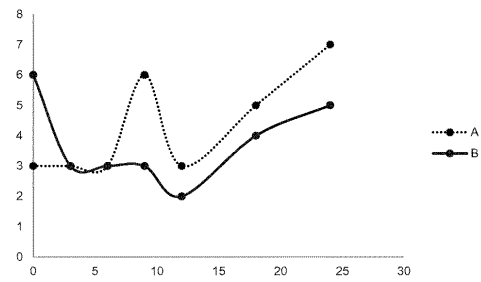
トリアシルグリセリド形態の50w/w%のEPA及び20w/w%のDHAを含む高度に濃縮されたオメガ-3脂肪酸油を、2つの異なるシェル製剤から作製した軟ゼラチンカプセル内にカプセル化した。カプセルシェル製剤Aはゼラチン及び32%w/wの乾燥重量グリセロールを含んでいた。製剤Bはゼラチン並びに19%w/w乾燥重量のグリセロール及び12%w/wの乾燥ソルビトールの混合物を含んでいた。カプセルを高密度ポリエチレン(HDPE)の蓋付きのHDPEボトルに詰め、(制御されてない環境、使用者保存状態を模倣するため)室温でおよそ6ヵ月保った。8人の独立した対象(男性2人、女性6人)が各々の製剤A及びBの1つのボトルを受け取り、各々のボトルを開け、カプセルの匂いを嗅ぎ、味を見た。対象には、匂い又は味がどうか、どの程度異なるか、及びどちらの製剤が好ましいか述べるように指示した。全ての参加者が2つの製剤間の匂いの差を嗅ぎ分けることができた。75%が、グリセロール及びソルビトールの両方を加えた製剤の匂いが好ましいとした。87%が、2つのカプセルのタイプの味の差を見分けることができた。60%が、グリセロール及びソルビトールの両方を含む製剤の味を好ましいとした。

40

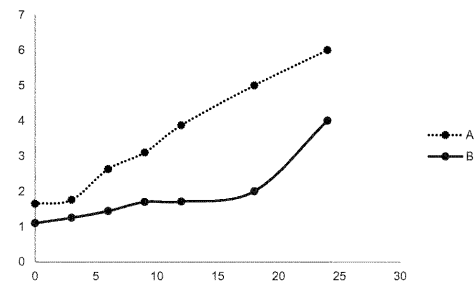
【 図 1 】



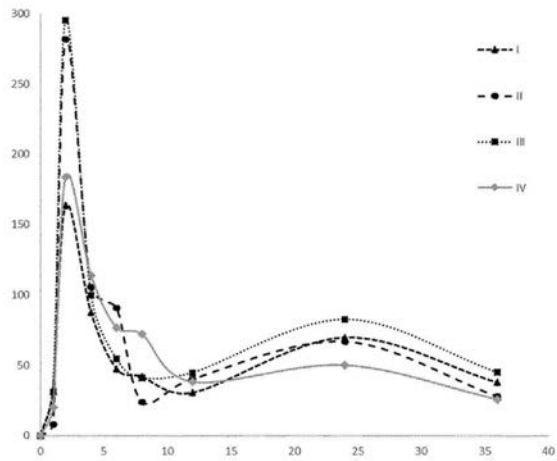
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



【手続補正書】

【提出日】令和1年8月22日(2019.8.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも50重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも15重量%がモノアシルグリセリドの形態にあり、脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が15~60:25~60:0~45であり、且つ、脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60重量%のEPA及びDHAを含む、前記組成物。

【請求項2】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の15~95重量%、好ましくは20~70重量%、特に20~60重量%、殊に20~30重量%、特に好ましくは20~25重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1記載の組成物。

【請求項3】

脂肪酸アルキルエステルの量が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも10重量%まで、好ましくは0~5重量%である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1又は2記載の組成物。

【請求項4】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の20~60重量%、好ましくは20~40重量%、特に25~35重量%、殊に約30重量%がジアシルグリセリドの形態にある、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1~3のいずれか1項記載の組成物。

【請求項5】

脂肪酸油混合物の脂肪酸の0~30重量%、好ましくは10~30重量%がトリアシルグリセリドの形態にある、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1~4のいずれか1項記載の組成物。

【請求項6】

脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が15~60:40~60:0~45である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1又は5記載の組成物。

【請求項7】

脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60重量%、好ましくは少なくとも70重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1~6のいずれか1項記載の組成物。

【請求項8】

脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも65重量%、特に少なくとも70重量%、殊に少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1~7のいずれか1項記載の組成物。

【請求項9】

EPA:DHAの重量比が約1:10~約10:1、好ましくは約1:8~約8:1、特に約1:6~約6:1、殊に約1:5~約5:1、特に好ましくは約1:4~約4:1である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項1~8のいずれか1項記載の組成物。

【請求項10】

オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との重量比が少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1である、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請

求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 1】

酸化防止剤、好ましくはトコフェロール、例えばアルファ-トコフェロール、ベータ-トコフェロール、ガンマ-トコフェロール若しくはデルタ-トコフェロール、又はこれらの混合物;BHA、例えば2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール若しくは3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、又はこれらの混合物;BHT(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン)又はパルミチン酸アスコルビル;或いはこれらの混合物を含む、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 2】

脂肪酸油混合物の脂肪酸のバイオアベイラビリティが類似の脂肪酸エチルエステル組成物と比較して少なくとも20%高い、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 3】

悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、

- 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物、及び
- シェル

を含み、組成物がシェル内にカプセル化されている、製剤。

【請求項 1 4】

- 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物、及び
- ゼラチンカプセル

を含み、組成物がゼラチンカプセル、好ましくは製剤の安定性及び/又は味及び匂いを改良する添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている、経口製剤。

【請求項 1 5】

ゼラチンカプセルが少なくともゼラチン及び少なくとも1種の可塑剤を含み、好ましくは少なくとも1種の可塑剤がグリセロール又はソルビトールである、請求項 1 4 記載の経口製剤。

【請求項 1 6】

- 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物、及び
- 経腸デバイス

を含み、組成物が経腸デバイス内に充填されている、チューブ製剤。

【請求項 1 7】

がんと診断された、好ましくは肺、胃、膵臓及び/又は頭頸部のがんと診断された患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 8】

次のパラメーター：体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症、クオリティオブライフの増大及び/又は入院日数の低減の少なくとも1つが軽減又は是正される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 1 9】

処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 0】

Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 2 1】

悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDS、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び関節リウマチの1つ以上である、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための

請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 22】

処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 23】

組成物が Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition 及び Medical Food の群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 24】

意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はがん患者のクオリティオブライフを改良するために使用するための請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項記載の製剤。

【請求項 25】

処置が悪液質に関連する少なくとも 1 つのパラメーターを改良する、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症の少なくとも 1 つを軽減若しくは是正し、又は患者のクオリティオブライフを改良し、及び/若しくは入院日数を低減する、ヒトにおいて意図的でない体重減少の栄養管理に使用するための請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の組成物又は請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項記載の製剤を含む Special Medical Use 製品、Foods for Specified Health Uses 製品、Food for Special Medical Purposes (FSMP) 製品、Food for Special Dietary Use (FSDU) 製品、Medical Nutrition 製品及び Medical Food 製品。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0201

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0201】

89. 脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも 50 重量%の EPA 及び DHA から選ばれる少なくとも 1 種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸の少なくとも 15 重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法。

以下、さらに本発明の実施形態を示す。

(1) 悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも 50 重量%の EPA 及び DHA から選ばれる少なくとも 1 種の脂肪酸を含む脂肪酸油混合物を含む組成物であって、脂肪酸油混合物の脂肪酸の少なくとも 15 重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、組成物。

(2) 脂肪酸油混合物の脂肪酸の 15 ~ 95、好ましくは 20 ~ 70、特に 20 ~ 60、殊に 20 ~ 30、特に好ましくは 20 ~ 25 重量%がモノアシルグリセリドの形態にある、(1) に記載の組成物

(3) 脂肪酸アルキルエステルの量が脂肪酸油混合物の重量に対して多くとも 10 まで、好ましくは 0 ~ 5 重量%である、(1) 又は (2) に記載の組成物。

(4) 脂肪酸油混合物の脂肪酸の 20 ~ 60%、好ましくは 20 ~ 40%、特に 25 ~ 35%、殊に約 30 重量%がジアシルグリセリドの形態にある、(1) ~ (3) のいずれか 1 に記載の組成物。

(5) 脂肪酸油混合物の脂肪酸の 0 ~ 30、好ましくは 10 ~ 30 重量%がトリアシルグリセリドの形態にある、(1) ~ (4) のいずれか 1 に記載の組成物。

(6) 脂肪酸油混合物中の脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリアシルグリセリド成分間の重量比が 15 ~ 60:25 ~ 60:0 ~ 45、好ましくは 15 ~ 60:40 ~ 60:0 ~ 45 である、(1) 又は (5) に記載の組成物。

(7) 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも70重量%のEPA及びDHAから選ばれる少なくとも1種の脂肪酸を含む、(1)～(6)のいずれか1に記載の組成物。

(8) 脂肪酸油混合物が脂肪酸油混合物の重量に対して少なくとも60、好ましくは少なくとも65、特に少なくとも70、殊に少なくとも75重量%のEPA及びDHAを含む、(1)～(7)のいずれか1に記載の組成物。

(9) EPA:DHAの重量比が約1:10～約10:1、好ましくは約1:8～約8:1、特に約1:6～約6:1、殊に約1:5～約5:1、特に好ましくは約1:4～約4:1である、(1)～(8)のいずれか1に記載の組成物。

(10) オメガ-3脂肪酸とオメガ-6脂肪酸との重量比が少なくとも14:1、好ましくは少なくとも16:1、特に少なくとも20:1である、(1)～(9)のいずれか1に記載の組成物。

(11) 酸化防止剤、好ましくはトコフェロール、例えばアルファ-トコフェロール、ベータ-トコフェロール、ガンマ-トコフェロール若しくはデルタ-トコフェロール、又はこれらの混合物;BHA、例えば2-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール若しくは3-tert-ブチル-4-ヒドロキシアニソール、又はこれらの混合物;BHT(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエン)又はパルミチン酸アスコルビル;或いはこれらの混合物を含む、(1)～(10)のいずれか1に記載の組成物。

(12) 脂肪酸油混合物の脂肪酸のバイオアベイラビリティが類似の脂肪酸エチルエステル組成物と比較して少なくとも20%高い、(1)～(11)のいずれか1に記載の組成物。

(13) 悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための、

- (1)～(12)のいずれか1に記載の組成物、及び

- シェル

を含み、組成物がシェル内にカプセル化されている、製剤。

(14) - (1)～(12)のいずれか1に記載の組成物、及び

- ゼラチンカプセル

を含み、組成物がゼラチンカプセル、好ましくは製剤の安定性及び/又は味及び匂いを改良する添加剤を含有するゼラチンカプセル内にカプセル化されている、経口製剤。

(15) ゼラチンカプセルが少なくともゼラチン及び少なくとも1種の可塑剤を含み、好ましくは少なくとも1種の可塑剤がグリセロール又はソルビトールである、(14)に記載の経口製剤。

(16) - (1)～(12)のいずれか1に記載の組成物、及び

- 経腸デバイス

を含み、組成物が経腸デバイス内に充填されている、チューブ製剤。

(17) がんと診断された、好ましくは肺、胃、膵臓及び/又は頭頸部のがんと診断された患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物。

(18) 次のパラメーター、即ち、体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症、クオリティオブライフの増大及び/又は入院日数の低減の少なくとも1つが軽減又は是正される、悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物。

(19) 処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するための(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物。

(20) Enteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物。

(21) 悪液質の根底にある疾患ががん、慢性心不全、HIV/AIDs、慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び関節リウマチの1つ以上である、患者の悪液質の治療及び/又は予防処置に使用するための(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤。

(22) 処置が悪液質の食事の管理による栄養処置である、悪液質の処置に使用するため

の(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤。

(23)組成物がEnteral Formulas for Special Medical Use、Foods for Specified Health Uses、Food for Special Medical Purposes (FSMP)、Food for Special Dietary Use (FSDU)、Medical Nutrition及びMedical Foodの群から選択され、使用が栄養処置である、悪液質の処置に使用するための(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤。

(24)意図的でない体重減少及び/若しくは筋肉量低下の栄養管理に、並びに/又は除脂肪体重を維持するために、並びに/又はがん患者のクオリティオブライフを改良するために使用するための(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤。

(25)(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物又は(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤を、それを必要とする対象に投与することを含む、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置する方法。

(26)1日当たり約100mg～6g、好ましくは約200mg～約4g、特に約250mg～約3g、殊に約300mg～約2g、特に好ましくは約400mg～1gの組成物を投与することを含む、(25)に記載の方法。

(27)1日当たり約200mg～4g、好ましくは約1～4g、特に約1.5～3.5g、殊に約2～3gのEPA及びDHAを投与することを含む、(25)又は(26)に記載の方法。

(28)(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物又は(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤の、それを必要とする対象において悪液質を予防及び/又は処置するための使用

。

(29)処置が悪液質に関連する少なくとも1つのパラメーターを改良する、例えば体重の減少、筋力低下、衰弱/疲労、食欲減退、筋脂肪症の少なくとも1つを軽減若しくは是正し、又は患者のクオリティオブライフを改良し、及び/若しくは入院日数を低減する、ヒトにおいて意図的でない体重減少の栄養管理に使用するための(1)～(12)のいずれか1に記載の組成物又は(13)～(16)のいずれか1に記載の製剤を含むSpecial Medical Use製品、Foods for Specified Health Uses製品、Food for Special Medical Purposes (FSMP)製品、Food for Special Dietary Use (FSDU)製品、Medical Nutrition製品及びMedical Food製品。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/084422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/232 A23L33/12 A61K9/00 A61K9/48 A61P3/00	
	A61P3/02	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A23L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/198177 A1 (HORROBIN DAVID FREDERICK [GB]) 26 December 2002 (2002-12-26)	1,2,5,7, 12-14, 17-26, 28,29
Y	pages 2-3, paragraph [0026] page 4, paragraphs [0044], [0047] claims 1, 5, 9, 12	1-29
X	WO 2015/063041 A1 (NESTEC SA [CH]) 7 May 2015 (2015-05-07)	1,3,5,7, 10-12, 17-26, 28,29
Y	page 5, paragraph [0035] page 6, paragraph [0037]-[0039] page 12, paragraph [0076] page 13, paragraph [0081] page 16; table 1 claims 1, 2, 4, 5, 7, 9, 10	1-29
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 March 2018		12/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cielen, Elsie

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/084422

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/066459 A1 (NESTEC SA [CH]) 6 May 2016 (2016-05-06)	1,3,5,7, 12,13, 18-20, 22-25, 28,29
Y	page 4, lines 11-14 page 8, paragraph 8-17 page 8, line 30 - page 9, line 24 page 15, line 30 - page 16, line 2 page 20, lines 21-26 page 21, lines 3-5, 16-19 page 32, lines 21-30 page 33, lines 21-32 page 39; table 2 claims 1, 3, 7, 9, 16	1-29
Y	----- RITA ISAAC ET AL: "Malabsorption in wasting HIV disease: diagnostic and management issues in resource-poor settings", TROPICAL DOCTOR., vol. 38, no. 3, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 133-134, XP055463661, GB ISSN: 0049-4755, DOI: 10.1258/td.2008.080087 page 133, column 1, paragraph 1-4	1-29
X	FR 2 955 459 A1 (POLARIS [FR]) 29 July 2011 (2011-07-29)	24
Y	page 4, lines 3-12 page 7, lines 10-11 page 11, lines 11-14 page 12, lines 29-31 page 13, lines 23-24 examples 1-2 claims 1, 2, 5, 6, 8, 13	13-16
X	EP 1 544 281 A1 (KAO CORP [JP]) 22 June 2005 (2005-06-22)	24
Y	page 4, paragraphs [0033], [0035] page 5, paragraph [0042] page 7, paragraph [0052]-[0054]; table 1 page 8, paragraph [0059] claims 1, 2, 4, 6	13-16
Y	----- WO 2013/093630 A2 (PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO]) 27 June 2013 (2013-06-27) claims 1, 42, 43, 45, 119	13-15
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/084422

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	<p>W0 2013/123139 A1 (ALCRESTA INC [US]) 22 August 2013 (2013-08-22) page 5, paragraph [0008] page 6, paragraph [0012] - page 8, paragraph [0013] page 24, paragraph [0084] - page 26, paragraph [0086] pages 26-27, paragraph [0088] page 56, paragraph [00153] - page 58, paragraph [00154] claims 1, 3-4, 6, 39, 46 -----</p>	<p>16 1-15, 17-29</p>
Y	<p>W0 2004/052115 A1 (ABBOTT LAB [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) page 2, lines 6-7 page 4, line 30 - page 5, line 4 page 25, lines 18-25 tables 1, 2; compounds MGDG-DHA preparation page 31, line 29 - page 34, last line claims 1, 7, 8 -----</p>	<p>1-29</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/084422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002198177 A1	26-12-2002	AT 291910 T	15-04-2005
		BR 0209749 A	27-07-2004
		CA 2449199 A1	05-12-2002
		CN 1522143 A	18-08-2004
		CZ 20033196 A3	16-06-2004
		DE 60203494 D1	04-05-2005
		DE 60203494 T2	09-02-2006
		EE 200300599 A	16-02-2004
		EP 1390025 A1	25-02-2004
		ES 2238568 T3	01-09-2005
		HK 1058883 A1	04-11-2005
		HR P20030988 A2	30-06-2004
		HU 0401343 A2	29-11-2004
		IL 159038 A	04-07-2007
		IS 7005 A	30-10-2003
		JP 2004531568 A	14-10-2004
		KR 20040004652 A	13-01-2004
		MX PA03010888 A	27-02-2004
		NO 20035281 A	27-11-2003
		NZ 529339 A	27-08-2004
PL 364093 A1	13-12-2004		
PT 1390025 E	31-08-2005		
SK 14502003 A3	05-10-2004		
US 2002198177 A1	26-12-2002		
WO 02096408 A1	05-12-2002		
WO 2015063041 A1	07-05-2015	AU 2014343901 A1	17-03-2016
		CA 2924004 A1	07-05-2015
		CN 105658216 A	08-06-2016
		EP 3062789 A1	07-09-2016
		JP 2016535036 A	10-11-2016
		US 2016279089 A1	29-09-2016
		WO 2015063041 A1	07-05-2015
WO 2016066459 A1	06-05-2016	AU 2015340902 A1	30-03-2017
		CN 107072275 A	18-08-2017
		EP 3212180 A1	06-09-2017
		PH 12017500466 A1	31-07-2017
		WO 2016066459 A1	06-05-2016
FR 2955459 A1	29-07-2011	FR 2955459 A1	29-07-2011
		WO 2011092299 A1	04-08-2011
EP 1544281 A1	22-06-2005	AU 2003252324 A1	11-03-2004
		CN 1675344 A	28-09-2005
		EP 1544281 A1	22-06-2005
		KR 20050026536 A	15-03-2005
		TW I331902 B	21-10-2010
		WO 2004018598 A1	04-03-2004
WO 2013093630 A2	27-06-2013	AR 089441 A1	20-08-2014
		EP 2793867 A2	29-10-2014
		TW 201343203 A	01-11-2013
		US 2015004226 A1	01-01-2015
		WO 2013093630 A2	27-06-2013
WO 2013123139 A1	22-08-2013	AU 2013221572 A1	25-09-2014
		CA 2863739 A1	22-08-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/084422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CL 2014002125 A1	13-03-2015
		CN 104470508 A	25-03-2015
		CO 7071136 A2	30-09-2014
		EA 201491540 A1	29-05-2015
		EP 2814470 A1	24-12-2014
		HK 1204769 A1	04-12-2015
		IL 234100 A	31-01-2018
		JP 6198754 B2	20-09-2017
		JP 2015513532 A	14-05-2015
		JP 2017141239 A	17-08-2017
		KR 20140130701 A	11-11-2014
		NZ 629943 A	24-06-2016
		NZ 716730 A	30-06-2017
		PH 12014501828 A1	10-11-2014
		US 2015246102 A1	03-09-2015
		US 2017027822 A1	02-02-2017
		US 2017246088 A1	31-08-2017
		US 2017246089 A1	31-08-2017
		US 2017348198 A1	07-12-2017
		WO 2013123139 A1	22-08-2013
		ZA 201406101 B	26-04-2017

WO 2004052115	A1	24-06-2004	AR 042332 A1
			AU 2003291016 A1
			TW 200504198 A
			US 2004209953 A1
			WO 2004052115 A1

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P 39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06	
A 6 1 K 9/64	(2006.01)	A 6 1 K	9/64	
A 6 1 K 47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
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	
A 2 3 L 33/12	(2016.01)	A 2 3 L	33/12	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T, J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R, O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G, T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 ハストヴェット, スヴェイン オラフ

ノルウェー国 0 2 8 3 オスロ, リリーカーヴェイエン 2シー

Fターム(参考) 4B018 LE02 MD08 MD11 MD12 MD14 MD20 MD26 MD32 ME02 ME08
 4C076 AA01 AA56 BB01 BB29 CC22 CC42 DD37S DD38 DD59S EE42H
 FF21 FF51
 4C084 AA19 MA02 MA37 MA52 NA05 NA11 NA12 ZB151 ZB261 ZB331
 ZC221 ZC282 ZC292 ZC551 ZC751
 4C206 AA01 AA02 CA17 CA27 DB09 DB43 DB47 DB48 MA01 MA04
 NA05 NA11 NA12 NA15 ZA36 ZA59 ZA96 ZB15 ZB26 ZC22
 ZC55 ZC75