

(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2015-514083

(P2015-514083A)

(43) 公表日 平成27年5月18日(2015.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/232 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/232	4 B 0 1 8
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/22	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/06	
<b>A 6 1 K 9/107 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/107	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-503245 (P2015-503245)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月11日 (2013. 3. 11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年11月11日 (2014. 11. 11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/030211  
 (87) 国際公開番号 W02013/148136  
 (87) 国際公開日 平成25年10月3日 (2013. 10. 3)  
 (31) 優先権主張番号 61/618, 161  
 (32) 優先日 平成24年3月30日 (2012. 3. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514244480  
 サンシリオ アンド カンパニー, インコーポレイテッド  
 Sancilio & Company, Inc.  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33404-1785, リヴィエラビーチ, フィスカルコート 3874, スイート 200  
 (74) 代理人 110001302  
 特許業務法人北青山インターナショナル  
 (72) 発明者 サンシリオ, フレデリック  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33458, ジュピター, エス. イー. リーチアイランドレーン 19060

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $\omega$ -3 脂肪酸エステル組成物

(57) 【要約】

本明細書に記載されるのは、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも1種の界面活性剤を含み、水性媒体と接触するとミセルを形成する組成物である。さらに提供されるのは、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも1種の界面活性剤を含む組成物を被検体に投与する方法であって、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルは水性媒体と接触するとミセルを形成し、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルのバイオアベイラビリティは食物による影響と実質的に無関係である、方法である。前記組成物は、被検体の循環器系の状態または障害の処置、および - 3 脂肪酸エステルの摂取に関連する副作用の減少に有用である。さらに記載されるのは、前記組成物を投与するための様々な剤形、および機能性食品における前記組成物の使用である。本明細書で提供されるのはさらに、前記組成物の投与方法に関する説明書を含むキットである。

【選択図】 図 1

FIGURE 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

医薬組成物において、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤を含み；前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の少なくとも約 40% (wt/wt) を構成し、かつ前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を含まないことを特徴とする医薬組成物。

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは、ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸またはこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする組成物。

10

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは実質的に純粋であることを特徴とする組成物。

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルはエチルエステルであることを特徴とする組成物。

**【請求項 5】**

請求項 4 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種のエチルエステルは EPA エチルエステルと DHA エチルエステルとの混合物を含み、EPA : DHA の比が 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下であり、前記 EPA エチルエステルおよび前記 DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 40% (wt/wt) ~ 約 85% (wt/wt) を構成することを特徴とする組成物。

20

**【請求項 6】**

請求項 3 に記載の組成物において、前記 EPA エチルエステルおよび前記 DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50% (wt/wt) を構成することを特徴とする組成物。

**【請求項 7】**

請求項 3 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種のエチルエステルは EPA エチルエステルと DHA エチルエステルとの混合物を含み、EPA : DHA の比が約 2 . 4 : 1 であり、前記 EPA エチルエステルおよび前記 DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 40% (wt/wt) ~ 約 85% (wt/wt) を構成することを特徴とする組成物。

30

**【請求項 8】**

請求項 7 に記載の組成物において、前記 EPA エチルエステルおよび前記 DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50% (wt/wt) を構成することを特徴とする組成物。

**【請求項 9】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤は親水 - 親油バランスが少なくとも 8 . 0 であることを特徴とする組成物。

40

**【請求項 10】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤は、少なくとも 1 種のアニオン性界面活性剤、少なくとも 1 種の非イオン性界面活性剤、少なくとも 1 種の両性イオン界面活性剤、少なくとも 1 種のカチオン性界面活性剤またはこれらの組み合わせのいずれかからなる群から選択されることを特徴とする組成物。

**【請求項 11】**

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤は少なくとも 1 種のポリソルベート、少なくとも 1 種のポロキサマーまたはこれらの組み合わせのいずれかからなる群から選択される少なくとも 1 種の非イオン性界面活性剤を含むことを特徴とす

50

る組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤は少なくとも 1 種のポリソルベートを前記組成物の約 1 5 % w t / w t ~ 約 3 1 % w t / w t 含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤はポリソルベート 8 0 であることを特徴とする組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の界面活性剤は少なくとも 1 種のポロキサマーを前記組成物の約 0 . 5 % w t / w t ~ 約 5 % w t / w t 含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の組成物において、少なくとも 1 種の酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のトコフェロール、少なくとも 1 種のトコトリエノールまたはこれらの組み合わせのいずれかからなる群から選択される少なくとも 1 種の酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 0 1 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の少なくとも 1 種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のテルペンをさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の組成物において、実質的に純粋な d - リモネンをさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 1 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の実質的に純粋な d - リモネンをさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 1 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の天然オレンジ油をさらに含むことを特徴とする組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は水性媒体中でミセルを形成することを特徴とする組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は酸性 p H を有する水性媒体中でミセルを形成することを特徴とする組成物。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は 0 . 1 N H C l 中でミセルを形成することを特徴とする組成物。

【請求項 2 6】

請求項 2 4 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 1 0 μ m の直径を有することを特徴とする組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 27】

請求項 25 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1  $\mu\text{m}$  ~ 約 10  $\mu\text{m}$  の直径を有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 28】

請求項 26 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1  $\mu\text{m}$  ~ 約 10  $\mu\text{m}$  の直径を有することを特徴とする組成物。

## 【請求項 29】

請求項 1 に記載の組成物において、前記組成物は、ヒト被検体への投与を必要とするヒト被検体に食品を用いてあるいは用いずに投与されることを特徴とする組成物。

## 【請求項 30】

請求項 1 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルはエチルエステルから本質的になることを特徴とする組成物。

## 【請求項 31】

請求項 21 に記載の組成物において、前記組成物は、血液の血清 1 d L 当たりの血清 TG レベルが 約 155 mg であるヒト被検体に投与されると、前記被検体の TG レベルを少なくとも約 20 % 低下させることを特徴とする組成物。

## 【請求項 32】

- 3 脂肪酸エステル混合医薬組成物において、2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下の比の EPA エチルエステルおよび DHA エチルエステル、約 15 % ~ 約 31 % のポリソルベート 80 および約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の Pluronic F87 からなり； - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の少なくとも約 50 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を含まない - 3 脂肪酸エステル混合医薬組成物。

## 【請求項 33】

請求項 32 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のトコフェロール、少なくとも 1 種のトコトリエノールまたはこれらの組み合わせのいずれかからなる群から選択される少なくとも 1 種の酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 34】

請求項 32 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 35】

請求項 32 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 01 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の少なくとも 1 種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 36】

請求項 32 に記載の組成物において、少なくとも 1 種のテルペンをさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 37】

請求項 32 に記載の組成物において、実質的に純粋な d - リモネンをさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 38】

請求項 32 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 1 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の実質的に純粋な d - リモネンをさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 39】

請求項 32 に記載の組成物において、前記組成物の約 0 . 1 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の天然オレンジ油をさらに含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 40】

請求項 32 に記載の組成物において、前記組成物は水性媒体中でミセルを形成することを特徴とする組成物。

## 【請求項 41】

請求項 32 に記載の組成物において、前記組成物は酸性 pH を有する水性媒体中でミセ

10

20

30

40

50

ルを形成することを特徴とする組成物。

【請求項 4 2】

請求項 3 2 に記載の組成物において、前記組成物は 0 . 1 N H C l 中でミセルを形成することを特徴とする組成物。

【請求項 4 3】

請求項 4 0 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 1 0 μ m の直径を有することを特徴とする組成物。

【請求項 4 4】

請求項 4 1 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 1 0 μ m の直径を有することを特徴とする組成物。

10

【請求項 4 5】

請求項 4 2 に記載の組成物において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 1 0 μ m の直径を有することを特徴とする組成物。

【請求項 4 6】

請求項 3 8 に記載の組成物において、前記組成物は、血清中の T G の血清 T G レベルが 1 5 5 m g / d L であるヒト被検体に投与されると、前記被検体の T G レベルを少なくとも約 2 0 % 低下させることを特徴とする組成物。

【請求項 4 7】

請求項 3 2 に記載の組成物において、前記組成物はヒト被検体に投与されると、食物による影響と実質的に無関係であることを特徴とする組成物。

20

【請求項 4 8】

請求項 3 2 に記載の組成物において、E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルから本質的になることを特徴とする組成物。

【請求項 4 9】

循環器系の状態または障害の処置を必要とする被検体の循環器系の状態または障害を処置する方法において、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤を含む治療有効量の組成物を前記被検体に投与するステップを含み；前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは少なくとも前記組成物の約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を含まない方法。

【請求項 5 0】

請求項 4 9 に記載の方法において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは、ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸またはこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする方法。

30

【請求項 5 1】

請求項 4 9 に記載の方法において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルはエチルエステルであることを特徴とする方法。

【請求項 5 2】

請求項 4 9 に記載の方法において、前記少なくとも 1 種のエチルエステルは E P A エチルエステルと D H A エチルエステルとの混合物を含み、E P A : D H A の比は 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下であり、前記 E P A エチルエステルおよび前記 D H A エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 4 0 % ( w t / w t ) ~ 約 8 5 % ( w t / w t ) を構成することを特徴とする方法。

40

【請求項 5 3】

請求項 4 9 に記載の方法において、前記 E P A エチルエステルおよび前記 D H A エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 5 0 % ( w t / w t ) を構成することを特徴とする方法。

【請求項 5 4】

請求項 4 9 に記載の方法において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エチルエステル

50

はEPAエチルエステルとDHAエチルエステルとの混合物を含み、EPA：DHAの比が約2.4：1であり、前記EPAエチルエステルおよび前記DHAエチルエステルを組み合わせると、前記組成物の約40%（wt/wt）～約85%（wt/wt）を構成することを特徴とする方法。

【請求項55】

請求項54に記載の方法において、前記EPAエチルエステルおよび前記DHAエチルエステルを合わせると、前記組成物の約50%（wt/wt）を構成することを特徴とする方法。

【請求項56】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤は親水-親油バランスが少なくとも8.0であることを特徴とする方法。

10

【請求項57】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤は、少なくとも1種のアニオン性界面活性剤、少なくとも1種のカチオン性界面活性剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項58】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤は少なくとも1種のポリソルベート、少なくとも1種のポロキサマーまたはこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種のカチオン性界面活性剤を含むことを特徴とする方法。

20

【請求項59】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤は少なくとも1種のポリソルベートを前記組成物の約15%wt/wt～約31%wt/wtを含むことを特徴とする方法。

【請求項60】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤はポリソルベート80であることを特徴とする方法。

【請求項61】

請求項49に記載の方法において、前記少なくとも1種の界面活性剤は少なくとも1種のポロキサマーを前記組成物の約0.5%wt/wt～約5%wt/wt含むことを特徴とする方法。

30

【請求項62】

請求項49に記載の方法において、少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項63】

請求項49に記載の方法において、少なくとも1種のトコフェロール、少なくとも1種のトコトリエノールおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項64】

請求項49に記載の方法において、少なくとも1種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする方法。

40

【請求項65】

請求項49に記載の方法において、前記組成物の約0.01%（wt/wt）～約5%（wt/wt）の少なくとも1種のトコフェロールをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項66】

請求項49に記載の方法において、少なくとも1種のテルペンをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項67】

請求項49に記載の方法において、実質的に純粋なd-リモネンをさらに含むことを特徴とする方法。

50

## 【請求項 68】

請求項 49 に記載の方法において、前記組成物の約 0.1% (w t / w t) ~ 約 5% (w t / w t) の実質的に純粋な d - リモネンをさらに含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 69】

請求項 49 に記載の方法において、前記組成物の約 0.1% (w t / w t) ~ 約 5% (w t / w t) の天然オレンジ油をさらに含むことを特徴とする方法。

## 【請求項 70】

請求項 49 に記載の方法において、前記組成物は水性媒体中でミセルを形成することを特徴とする方法。

## 【請求項 71】

請求項 49 に記載の方法において、前記組成物は酸性 pH を有する水性媒体中でミセルを形成することを特徴とする方法。

## 【請求項 72】

請求項 49 に記載の方法において、前記組成物は 0.1 N H C l 中でミセルを形成することを特徴とする方法

## 【請求項 73】

請求項 70 に記載の方法において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 10 μ m の直径を有することを特徴とする方法。

## 【請求項 74】

請求項 71 に記載の方法において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 10 μ m の直径を有することを特徴とする方法。

## 【請求項 75】

請求項 72 に記載の方法において、前記ミセルは約 1 μ m ~ 約 10 μ m の直径を有することを特徴とする方法。

## 【請求項 76】

請求項 47 に記載の方法において、前記組成物は食品を用いてあるいは用いずにヒト被検体に投与されることを特徴とする方法。

## 【請求項 77】

請求項 49 に記載の方法において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは少なくとも 1 種のエチルエステルから本質的になることを特徴とする方法。

## 【請求項 78】

請求項 49 に記載の方法において、前記循環器系の状態または障害は、たとえば、高血圧、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、収縮不全、拡張不全、動脈瘤、大動脈解離、心筋虚血、急性心筋梗塞 ( A M I )、S T 上昇型急性心筋梗塞 ( S T E M I )、非 S T 上昇型急性心筋梗塞 ( N S T E M I )、狭心症、不安定狭心症 ( U A ) および安定狭心症 ( S A )、心筋梗塞、鬱血性心不全、拡張型うっ血型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺性心、不整脈、心臓弁膜症、心内膜炎、肺塞栓、静脈血栓、末梢血管疾患ならびに末梢動脈疾患を含む心臓および血管系の障害からなる群から選択されることを特徴とする方法。

## 【請求項 79】

請求項 49 に記載の組成物において、前記循環器系の状態または障害は高血圧、高脂血症およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする組成物。

## 【請求項 80】

請求項 49 に記載の組成物において、前記循環器系の状態または障害は高血圧、高脂血症およびこれらの組み合わせからなる群から選択されることを特徴とする組成物。

## 【請求項 81】

請求項 49 に記載の組成物において、前記循環器系の状態または障害は高トリグリセリド血症であることを特徴とする組成物。

## 【請求項 82】

請求項 81 に記載の方法において、血清トリグリセリドの総量が、前記組成物のヒト被

10

20

30

40

50

検体への投与から約30日以内に少なくとも20%減少することを特徴とする方法。

【請求項83】

請求項82に記載の方法において、前記ヒト被検体の血液中の血清低密度リポタンパク質(LDL)の総濃度は前記組成物の投与から30日以内に実質的に増加しないことを特徴とする方法。

【請求項84】

請求項54に記載の方法において、前記治療有効量の前記組成物は少なくとも0.5g/日を含むことを特徴とする方法。

【請求項85】

請求項54に記載の方法において、投与後約4時間以内の前記 - 3脂肪酸エステルの前記被検体の血液の血清中濃度は少なくとも約20nmol/mLであることを特徴とする方法。

10

【請求項86】

請求項49に記載の方法において、前記組成物は被検体に経口投与されることを特徴とする方法。

【請求項87】

請求項49に記載の方法において、前記組成物はゲルまたは液体カプセルとして被検体に投与されることを特徴とする方法。

【請求項88】

請求項49に記載の方法において、前記組成物是非経口用組成物として投与されることを特徴とする方法。

20

【請求項89】

請求項49に記載の方法において、前記組成物是非 - 3脂肪酸エステル脂質低下剤と組み合わせてヒト被検体に投与されることを特徴とする方法。

【請求項90】

請求項89に記載の方法において、前記非 - 3脂肪酸エステル脂質低下剤は、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤/レジン、スタチン、ナイアシンおよび誘導体、MTP阻害剤、フィブラートならびにCETP阻害剤からなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項91】

請求項49に記載の方法において、前記組成物は、血清中のTGの血清TGレベルが155mg/dLであるヒト被検体に投与されると、前記被検体のTGレベルを少なくとも約20%低下させることを特徴とする方法。

30

【請求項92】

請求項1に記載の組成物を、循環器系の状態または障害を処置するための前記組成物の使用説明書と共にパッケージに含むキット。

【請求項93】

請求項92に記載のキットにおいて、前記組成物はプリスターパッケージまたはビンにパッケージングされたゲルまたは液体カプセルの剤形であることを特徴とするキット。

【請求項94】

請求項92に記載のキットにおいて、前記説明書には食品を用いてあるいは用いずに前記組成物を投与することが記載されていることを特徴とするキット。

40

【請求項95】

請求項92に記載のキットにおいて、前記説明書には、TGの血清TGレベルが150mg/dLであるヒト被検体に、食品を用いてあるいは用いずに前記組成物を投与することが記載されていることを特徴とするキット。

【請求項96】

請求項32に記載の組成物を、循環器系の状態または障害を処置するための前記組成物の使用説明書と共にパッケージに含むキット。

【請求項97】

50



請求項 9 6 に記載のキットにおいて、前記組成物はブリストアパッケージまたはビンにパッケージングされたゲルまたは液体カプセルの剤形であることを特徴とするキット。

【請求項 9 8】

請求項 9 6 に記載のキットにおいて、前記説明書には食品を用いてあるいは用いずに前記組成物を投与することが記載されていることを特徴とするキット。

【請求項 9 9】

請求項 9 6 に記載のキットにおいて、前記説明書には T G の血清 T G レベルが 1 5 0 m g / d L であるヒト被検体に、食品を用いてあるいは用いずに前記組成物を投与することが記載されていることを特徴とするキット。

【請求項 1 0 0】

食用固形物と、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤とを含む医薬組成物とを含む機能性食品において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を実質的に含まないことを特徴とする機能性食品。

【請求項 1 0 1】

食用液体と、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤とを含む医薬組成物を含む機能性食品において、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を実質的に含まないことを特徴とする機能性食品。

【請求項 1 0 2】

食用固形物と、2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下の比の E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルと、約 1 5 % ( w t / w t ) ~ 約 3 1 % ( w t / w t ) のポリソルベート 8 0 と、約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の P l u r o n i c F 8 7 とを含む組成物を含む機能性食品において、前記 E P A エチルエステルおよび前記 D H A エチルエステルは前記組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を実質的に含まないことを特徴とする機能性食品。

【請求項 1 0 3】

食用液体と、2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下の比の E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルを含む医薬組成物と、約 1 5 % ( w t / w t ) ~ 約 3 1 % ( w t / w t ) のポリソルベート 8 0 と、約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 5 % ( w t / w t ) の P l u r o n i c F 8 7 とを含む機能性食品において、前記 E P A エチルエステルおよび前記 D H A エチルエステルは前記組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、前記組成物は - 3 遊離脂肪酸を含まないことを特徴とする機能性食品。

【請求項 1 0 4】

循環器疾患のリスクがあるまたは罹患しているヒト被検体を処置する方法において、請求項 1 0 0 に記載の有効量の機能性食品を投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 0 5】

循環器疾患のリスクがあるまたは罹患しているヒト被検体を処置する方法において、請求項 1 0 1 に記載の有効量の機能性食品を投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 0 6】

循環器疾患のリスクがあるまたは罹患しているヒト被検体を処置する方法において、請求項 1 0 2 に記載の有効量の機能性食品を投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 0 7】

循環器疾患のリスクがあるまたは罹患しているヒト被検体を処置する方法において、請求項 1 0 3 に記載の有効量の機能性食品を投与するステップを含むことを特徴とする方法。

【請求項 1 0 8】

10

20

30

40

50

少なくとも1種のEPAエステルおよび少なくとも1種のDHAエステルを2:1超~3.4:1以下の重量/重量比(EPA:DHA)で含む医薬組成物において、前記少なくとも1種のEPAエステルおよび前記少なくとも1種のDHAエステルを合わせると、前記組成物の約40重量%~約95重量%を構成し、前記組成物は-3脂肪酸エステル以外の活性成分を含まないことを特徴とする医薬組成物。

【請求項109】

請求項108に記載の方法において、前記組成物は少なくとも1種のテルペンをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項110】

請求項108に記載の組成物において、前記組成物は実質的に純粋なd-リモネンを前記組成物の約0.1%(wt/wt)~約5%(wt/wt)さらに含むことを特徴とする組成物。

10

【請求項111】

循環器系の状態または障害の処置を必要とする被検体の循環器系の状態または障害を処置する方法において、少なくとも1種のEPAエステルおよびその少なくとも1種のDHAエステルを2:1超~3.4:1以下の重量/重量比(EPA:DHA)で含む治療有効量の組成物を前記被検体に投与するステップを含み、前記少なくとも1種のEPAエステルおよび少なくとも1種のDHAエステルを合わせると、前記組成物の約40重量%~約95重量%を構成し、前記組成物は-3脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まないことを特徴とする方法。

20

【請求項112】

請求項111に記載の方法において、前記組成物は少なくとも1種のテルペンをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項113】

請求項111に記載の方法において、前記組成物は実質的に純粋なd-リモネンを前記組成物の約0.1%(wt/wt)~約5%(wt/wt)さらに含むことを特徴とする方法。

【請求項114】

少なくとも1種の-3脂肪酸エステルおよび少なくとも1種のテルペンを含む医薬組成物において、前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルは前記組成物の少なくとも約40%(wt/wt)を構成し、前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まないことを特徴とする医薬組成物。

30

【請求項115】

請求項114に記載の組成物において、前記少なくとも1種のテルペンはd-リモネンであることを特徴とする組成物。

【請求項116】

請求項114に記載の組成物において、前記少なくとも1種のテルペンは実質的に純粋なd-リモネンであることを特徴とする組成物。

【請求項117】

請求項114に記載の組成物において、前記少なくとも1種のテルペンは少なくとも純度95%のd-リモネンであることを特徴とする組成物。

40

【請求項118】

EPAエチルエステルとDHAエチルエステルとの混合物および少なくとも1種のテルペンを含む組成物において、EPA:DHAの比が約2.4:1であり、前記EPAエチルエステルおよび前記DHAエチルエステルを合わせると、前記組成物の約40%(wt/wt)~約95%(wt/wt)を構成し、前記EPAエステルおよびDHAエステルおよび少なくとも1種のテルペン以外の活性成分を含まない組成物。

【請求項119】

請求項118に記載の組成物において、前記少なくとも1種のテルペンはd-リモネンであることを特徴とする組成物。

50

## 【請求項 120】

請求項 118 に記載の組成物において、前記少なくとも 1 種のテルペンは実質的に純粋な d - リモネンであることを特徴とする組成物。

## 【請求項 121】

請求項 118 に記載の医薬組成物において、前記少なくとも 1 種のテルペンは少なくとも純度 95% の d - リモネンであることを特徴とする医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年3月30日に提出された米国仮特許出願第 61 / 618 , 161 号明細書の優先権の利益を主張する。

## 【背景技術】

## 【0002】

世界保健機関 (WHO) の循環器疾患 (CVD) に関するファクトシートによれば、CVD は、世界の死亡原因の第 1 位である。(Fact Sheet No. 317, September 2012 (2013年1月31日の <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>) からアクセス。WHO は 2008 年に推定 1730 万人が CVD で死亡したと見積もっており、これは世界の総死亡者の 30% に相当する。この死亡者のうち、推定 730 万件は冠動脈心疾患 (CHD) により、620 万件は脳卒中によるものであった。WHO はさらに 2030 年には、およそ 2500 万人が主に心疾患および脳卒中により CVD で死亡すると推定している。世界疾病負担研究 (Global Burden of Disease Study) では 1990 年に、CHD による 620 万の世界の死亡者のうち 350 万を発展途上国が占めたと推定されている。(Murray CJL and Lopez AD. The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Disease, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Boston, MA: Harvard University Press; 1996)。その予測によれば 2020 年に、CHD による 1110 万の死亡者のうちこれらの諸国が 780 万を占めると推定される。先進国も CHD の影響を免れない。たとえば、米国および欧州では、CHD が依然として死亡および能力障害の単一の原因として最大である。米国では 2005 年の死亡原因の約 5 分の 1 が CHD である。(Heron MP, et al. Deaths preliminary data for 2006. Natl. Vital. Stat. Rep. 2008; 56:1-52。)米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention) によれば、CHD は米国の主な死亡原因である。ある年に冠動脈イベントを起こした人の約 37% がそれで死亡する。欧州では CVD 関連の死亡率が大幅に低下してきている一方、CVD は依然として女性の全死亡者の 54%、男性の全死亡者の 43% を占めている。

## 【0003】

CVD は多くの危険因子と関連している。そうした危険因子のうち、高脂血症 (たとえば、高トリグリセリド血症) および高コレステロール血症が CVD の重要な指標である。したがって、CVD の処置のため、特に高トリグリセリドを低下させるため、 $\omega$ -3 脂肪酸エステル、たとえば EPA および DHA のエチルエステルを含むダイエタリーサプリメント、栄養補助食品および処方薬剤が現在使用されている。

## 【0004】

しかしながら、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルを含むダイエタリーサプリメント、栄養補助食品

10

20

30

40

50

および処方薬剤の投与には、重要な課題がある。たとえば、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルを含む現在のダイエタリーサプリメント、栄養補助食品および処方薬剤は、経口投与した際に吸収および有効性にばらつきがある。特に、現在の組成物は「食物による影響」が顕著であり、空腹時あるいは低脂肪食と共に摂取すると吸収が不十分である。高脂肪食品と共に摂取すると、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの吸収を助ける胆汁酸塩が存在して胃に放出されることもあって、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの吸収が改善する。

#### 【0005】

低吸収に対処するには、より多くの量の  $\omega$ -3 脂肪酸エステルを有する組成物を患者に投与してもよいが、こうした組成物に関連する共通の副作用のため、このアプローチには実際には限界がある。 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの酸化分解は徐々に起こるため、投与後、特に大量に消費される際に後味が悪い。 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの摂取に伴う不快な副作用にはさらに、げっぷおよび胃不快感もある。摂取後、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルは胃内の液状の内容物の上に浮いて、微小気泡の通過を阻止する層を形成しやすい。この油層の表面張力に打ち勝つのに十分なガスが蓄積すると、げっぷが出る。げっぷは通常、生臭い味および臭いを伴う。

#### 【0006】

したがって、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルを含む現在の組成物の投与に関連する副作用（たとえば、食物による影響に対する感受性、有効性を得るための大用量、ならびに投与の結果生じる後味、不快な味およびげっぷ）は、患者のコンプライアンスを大きく低下させることが知られている。

#### 【0007】

健康的な生活習慣の実践により CVD の発生率が低下し得る一方、CVD を管理する新しい治療アプローチが求められている。こうした新しいアプローチは、新しい薬剤の発見を含んでもよいし、あるいは CVD の処置に使用する現在の薬物を改善してもよい。ただし、新しい薬剤の発見は費用がかかるが、最終的に成功するとは限らない。したがって、現在の薬物を送達する、安全性および有効性プロファイルが実証された新しい方法またはより効率的な方法を開発すべきである。このため、食物による影響を受けにくく、かつより低用量で高い有効性を達成する、EPA および DHA のエチルエステルなどの  $\omega$ -3 脂肪酸エステルを含む、改良された組成物が求められている。理想的には、こうした改良された組成物では、患者の不快な味および / または不快な後味および / またはげっぷが最小限に抑えられるかまたはなくなると考えられる。こうした副作用の少ない改良された組成物であれば、患者のコンプライアンスが向上し、循環器疾患に関連する危険因子をより効率的に処置すると考えられる。

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本明細書で提供される実施形態のすべてにおいて、本組成物はすべて  $\omega$ -3 遊離脂肪酸を含まない。ある種の実施形態では、本明細書で提供されるのは、少なくとも 1 種の界面活性剤と共に EPA エステルおよび DHA エステルを含む組成物である。ある種の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は、2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下である。ある種の実施形態は、EPA エステルと DHA エステルとの比が約 2 : 1 ~ 約 3 . 4 : 1 になるようにする。本明細書で提供されるのは、ある種の実施形態では、少なくとも 1 種の  $\omega$ -3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤を含む組成物である。ある種の実施形態では、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルはヘキサデカトリエン酸、 $\omega$ -リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある種の実施形態は、前記  $\omega$ -3 脂肪酸エステルのエチルエステル誘導体と、任意に少なくとも 1 種の界面活性剤、少なくとも 1 種のテルペン、少なくとも 1 種の酸化防止剤またはこれらの組み合わせとを組み合わせる。ある種の実施形態はまた、約 2 : 1 ~ 約 3 . 4 : 1 の比で異なる  $\omega$ -3 脂肪酸エステルの組み合わせも提供する。他の実施形態は、比が 2 : 1 超

10

20

30

40

50

～ 3 . 4 : 1 以下であることを必要とする。典型的には、比は約 2 . 4 : 1 である。ある種の実施形態は、本明細書に記載の組成物中に上記の比からなる前記 - 3 脂肪酸エステルを、任意に少なくとも 1 種の界面活性剤、少なくとも 1 種のテルペン、少なくとも 1 種の酸化防止剤またはこれらの組み合わせと共に投与することにより処置することができる種々の状態または障害の処置方法を提供する。本明細書に記載の組成物は、 - 3 脂肪酸エステルの投与により処置可能な状態または障害の処置に必要な投与レジメンにおけるヒト被検体の遵守を妨げる恐れがある、 - 3 脂肪酸エステルを含む現在市販の組成物に見られるいくつかの副作用を最小限に抑える。ある種の実施形態では、本明細書に記載のある種の組成物として投与される場合、前記 - 3 脂肪酸エステルのバイオアベイラビリティは、食品を用いたあるいは用いない投与を必要とするヒト被検体に、食品を用いてあるいは用いずに投与した場合と実質的に同じである、すなわち、食物による影響と実質的に無関係である。

10

**【 0 0 0 9 】**

したがって、ある種の実施形態は、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤を含む医薬組成物であって、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは、組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成する、医薬組成物を必要とする。

**【 0 0 1 0 】**

ある種の実施形態は、ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸からなる群から選択される第 1 の - 3 脂肪酸エステル、およびヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸からなる群から選択される第 2 の - 3 脂肪酸エステルを含む医薬組成物であって、選択された第 1 および第 2 の - 3 脂肪酸エステルは互いに異なり、第 1 の - 3 脂肪酸エステルと第 2 の - 3 脂肪酸エステルとの比は 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下 ( 第 1 の - 3 脂肪酸エステル : 第 2 の - 3 脂肪酸エステル ) の比であり ; 第 1 および第 2 の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、かつ前記組成物は前記 - 3 脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まない、医薬組成物を必要とする。

20

30

**【 0 0 1 1 】**

ある種の実施形態は、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルの使用を必要とする。典型的には、 - 3 脂肪酸エステルはエチルエステルである。

**【 0 0 1 2 】**

ある種の実施形態は、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種のテルペンを含む医薬組成物であって、前記少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w t ) を構成し、 - 3 脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まない、医薬組成物を必要とする。ある種の実施形態では、少なくとも 1 種の - 3 脂肪酸エステルは約 4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 % を構成し、テルペンは典型的には d - リモネンであるが、d - リモネンとは限らない。他のある種の実施形態では、こうした組成物は天然オレンジ油を含む。

40

**【 0 0 1 3 】**

ある種の実施形態は、E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルならびに少なくとも 1 種のテルペンを含む組成物であって、E P A : D H A の比が約 2 . 4 : 1 であり、前記 E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 4 0 % ( w t / w t ) ~ 約 9 5 % ( w t / w t ) を構成する、組成物を提供する。ある種の実施形態では、E P A エチルエステルおよび D H A エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 4 0 % ( w t / w t ) を構成する。テルペンは典型的には d - リモネンであるが、d - リモネンとは限らない。他のある種の実施形態では、こうした組成物は天然オレ

50

ンジ油を含む。

【0014】

実質的に純粋な d - リモネンを含む実施形態では、d - リモネンは純度約 95% ~ 約 98% である。ある種の実施形態では、実質的に純粋な d - リモネンは少なくとも純度 95%、96%、97% または 98% である。

【0015】

ある種の実施形態では、- 3 脂肪酸エステルは、少なくとも 1 種の EPA エステル、少なくとも 1 種の DHA エステルまたはこれらの組み合わせからなる群から選択され、かつ少なくとも 1 種の界面活性剤を含む。ある種の実施形態では、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルは実質的に純粋である。ある種の実施形態はさらに、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを約 2 : 1 ~ 約 3 . 4 : 1 の比で含み、- 3 脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まない組成物を提供する。他の比で含む組成物についても記載する。ある種の組成物はさらに天然オレンジ油または d - リモネンを含まなくてもよい。ある種の実施形態では、- 3 脂肪酸エステルは組成物の少なくとも 40% を構成する。典型的には、- 3 EPA エステルおよび DHA エステルはエチルエステルである。本明細書に記載のある種の組成物は水性媒体中でミセルを形成し、食物による影響を受けない。ある種の組成物は、食品を用いてあるいは用いずに投与する場合、食物による影響を実質的に受けない。本明細書で提供されるのはさらに、記載された組成物を用いて循環器系の状態または障害を処置するための方法である。本明細書に記載の組成物は、従来技術による組成物の投与と比較して副作用を最小限に抑えるまたはなくす。さらに提供されるのは、パッケージングされた組成物、または - 3 脂肪酸エステルを含む 1 種または複数種の単位剤形と共に組成物の使用時の説明書のキットである。

10

20

【0016】

したがって、少なくとも 1 つの実施形態では、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを約 2 : 1 超 ~ 約 3 . 4 : 1 以下 (EPA : DHA) の重量 / 重量比で含み、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤含む医薬組成物であって、前記 EPA エステルおよび DHA エステルを合わせると、組成物の約 40 重量% ~ 約 85 重量% を構成する、医薬組成物を提供する。そうしたある種の実施形態では、EPA エチルエステルおよび DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50% (wt / wt) を構成する。

30

【0017】

少なくとも 1 つの他の実施形態では、提供されるのは、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを約 2 : 1 ~ 約 3 . 4 : 1 (EPA : DHA) の重量 / 重量比で含み、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む医薬組成物であって、前記 EPA エステルおよび DHA エステルを合わせると、組成物の約 40 重量% ~ 約 85 重量% を構成する、医薬組成物である。そうしたある種の実施形態では、EPA エチルエステルおよび DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50% (wt / wt) を構成する。

40

【0018】

少なくとも 1 つの他の実施形態では、提供されるのは、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下 (EPA : DHA) の重量 / 重量比で含み、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む医薬組成物であって、前記 EPA エステルおよび DHA エステルを合わせると、組成物の約 40 重量% ~ 約 85 重量% を構成する、医薬組成物である。そうしたある種の実施形態では、EPA エチルエステルおよび DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50% (wt / wt) を構成する。

【0019】

少なくとも 1 つの他の実施形態では、提供されるのは、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下 (EPA : DHA

50

)の重量/重量比で含み、さらに少なくとも1種の界面活性剤を含む医薬組成物であって、前記EPAエステルおよびDHAエステルを合わせると、組成物の約40重量%~約85重量%を構成し、かつこの組成物は、食品を用いたあるいは用いない投与を必要とするヒト被検体に、食品を用いてあるいは用いずに投与した場合、食物による影響と実質的に無関係である。そうしたある種の実施形態では、EPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルを合わせると、前記組成物の約50%(wt/wt)を構成する。

【0020】

少なくとも1つの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、実質的に純粋な少なくとも1種のEPAエステルおよび/または少なくとも1種のDHAエステルを含む。

【0021】

少なくとも1つの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、少なくとも1種のEPAエステルおよび/または少なくとも1種のDHAエステルから本質的になる。

【0022】

ある種の実施形態では、組成物を構成するEPAエステルおよびDHAエステルのいずれか、または組成物を構成するEPAエステルおよびDHAエステルは各々、エチルエステルである。

【0023】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、実質的に純粋なEPAエチルエステルおよび/または実質的に純粋なDHAエチルエステルを含む。

【0024】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、実質的に純粋なEPAエチルエステルおよび/または実質的に純粋なDHAエチルエステルから本質的になる。

【0025】

ある種の実施形態では、組成物を構成するEPAエステルとDHAエステルとの比は、約2.4:1(EPAエステル:DHAエステル)である。

【0026】

ある種の実施形態は、天然オレンジ油のいずれかを前記組成物の約0.1%~約5%(wt/wt)含む組成物を必要とする。天然オレンジ油を含む実施形態では、天然オレンジ油は、組成物の約1.6%(wt/wt)で存在する。他のある種の実施形態は、実質的に純粋なd-リモネンを約0.1%~約5%含む。実質的に純粋なd-リモネンを含む実施形態では、d-リモネンは組成物の約1.5%(wt/wt)で存在する。

【0027】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物の薬理効果は、被検体への投与時の食物による影響と実質的に無関係である。

【0028】

少なくとも1つの実施形態では、混合脂肪酸医薬組成物であって、a)組成物の少なくとも80重量%が(a11-Z-3)-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸(EPA)および(a11-Z-3)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸(DHA)の組み合わせからEPA:DHAの重量比約1:2~約2:1でなり; b)(a11-Z-3)-6, 9, 12, 15, 18-ヘンエイコサペンタエン酸が少なくとも1重量パーセントの量で存在し; かつc)少なくとも1種の界面活性剤を含む、混合脂肪酸医薬組成物を提供する。これらの組成物は任意に、天然オレンジ油を組成物の約0.1%~約5%(wt/wt)、あるいは実質的に純粋なd-リモネンを約0.1%~約5%(wt/wt)さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約1.6%(wt/wt)で存在し、d-リモネンは典型的には組成物の約1.5%(wt/wt)で存在する。

【0029】

少なくとも1つの実施形態では、混合脂肪酸組成物であって、a)組成物の少なくとも80重量%が-3脂肪酸からなり; b)組成物の総脂肪酸含量の少なくとも80重量%が(a11-Z-3)-5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエン酸(EPA)

10

20

30

40

50

および ( a l l - Z - 3 ) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸 ( D H A ) の組み合わせから E P A : D H A の重量比 1 : 2 ~ 2 : 1 であり、 c ) E P A および D H A 以外の - 3 脂肪酸が全脂肪酸の少なくとも 1 . 5 重量 % の量で存在し ; かつ c ) 少なくとも 1 種の界面活性剤を含む、 C V D の複数の危険因子のうち少なくとも 1 つを処置または予防するための混合脂肪酸組成物を提供する。これらの組成物は任意に、天然オレンジ油を組成物の約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよいし、あるいは実質的に純粋な d - リモネンを約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約 1 . 6 % ( w t / w t ) で存在し、 d - リモネンは典型的には組成物の約 1 . 5 % ( w t / w t ) で存在する。

【 0 0 3 0 】

少なくとも 1 つの実施形態では、混合脂肪酸医薬組成物であって、 a ) 組成物の少なくとも 8 0 重量 % が ( a l l - Z - 3 ) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸 ( E P A ) および ( a l l - Z - 3 ) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸 ( D H A ) の組み合わせから E P A : D H A の重量比 1 : 2 ~ 2 : 1 であり、 b ) 組成物の少なくとも 3 重量 % が E P A および D H A 以外の、 1 8 個、 2 0 個、 2 1 個または 2 2 個の炭素原子を有する - 3 脂肪酸からなり、かつ c ) 少なくとも 1 種の界面活性剤を含む、混合脂肪酸医薬組成物を提供する。これらの組成物は任意選択的に、天然オレンジ油を組成物の約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよいし、あるいは実質的に純粋な d - リモネンを約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約 1 . 6 % ( w t / w t ) で存在し、 d -

【 0 0 3 1 】

少なくとも 1 つの実施形態では、混合脂肪酸医薬組成物であって、 a ) 組成物の少なくとも 9 0 重量 % が長鎖多価不飽和 - 3 脂肪酸からなり ; b ) 組成物の少なくとも 8 0 重量 % が ( a l l - Z - 3 ) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸 ( E P A ) および ( a l l - Z - 3 ) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸 ( D H A ) の組み合わせから E P A : D H A の重量比 1 : 1 ~ 2 : 1 であり、 E P A は組成物の 4 0 ~ 6 0 重量 % を構成し、 D H A は組成物の 2 5 ~ 4 5 重量 % を構成し ; c ) 組成物の少なくとも 4 . 5 重量 % が E P A および D H A 以外の、 1 8 個、 2 0 個、 2 1 個または 2 2 個の炭素原子を有する - 3 脂肪酸からなり ; d ) 組成物の 1 ~ 4 重量 % が ( a l l - Z - 3 ) - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘンエイコサペンタエン酸からなり ; e ) 少なくとも 1 種の界面活性剤を含み ; かつ f ) 経口剤形であり、有効量の薬学的に許容される酸化防止剤を含む混合脂肪酸医薬組成物。これらの組成物は任意に、天然オレンジ油を組成物の約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよいし、あるいは実質的に純粋な d - リモネンを約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約 1 . 6 % ( w t / w t ) で存在し、 d - リモネンは典型的には組成物の約 1 . 5 % ( w t / w t ) で存在する。

【 0 0 3 2 】

本明細書に記載の組成物を含むすべての実施形態では、組成物を構成する全成分の合計は 1 0 0 % を超えないことに留意されたい。

【 0 0 3 3 】

ある種の実施形態では、提供されるのは、 E P A および D H A を約 3 . 5 : 1 ~ 約 5 : 1 の重量 / 重量比で含み、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む医薬組成物または薬剤組成物であって、 E P A および D H A を合わせると 8 4 重量 % を超える、医薬組成物または薬剤組成物である。これらの組成物は任意に、天然オレンジ油を組成物の約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよいし、あるいは実質的に純粋な d - リモネンを約 0 . 1 % ~ 約 5 % ( w t / w t ) さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約 1 . 6 % ( w t / w t ) で存在し、 d - リモネンは典型的には組成物の約 1 . 5 % ( w t / w t ) で存在する。

【 0 0 3 4 】



ある種の実施形態は、少なくとも約 96 重量%のエイコサペンタエン酸エチル（エチル - EPA）、少なくとも 1 種の界面活性剤を含み、実質的にドコサヘキサエン酸（DHA）またはそのエステルを含まないある種の組成物を提供する。これらの組成物は任意に、天然オレンジ油を組成物の約 0.1% ~ 約 5%（wt/wt）さらに含んでもよいし、あるいは実質的に純粋な d - リモネンを約 0.1% ~ 約 5%（wt/wt）さらに含んでもよい。天然オレンジ油は典型的には前記組成物の約 1.6%（wt/wt）で存在し、d - リモネンは典型的には組成物の約 1.5%（wt/wt）で存在する。

**【0035】**

少なくとも 1 つの実施形態では、以下の障害：メタボリックシンドローム、黄斑変性、  
- 3 の欠乏、手術または外傷性脳損傷などに起因する（たとえば脳震盪に起因する）認知機能障害、大鬱病、自殺、産後鬱病、炎症、原発性硬化性胆管炎、女性の境界性人格障害、乳癌、非アルコール性脂肪酸肝疾患を処置する方法、および小児の認知および行動を改善する方法を提供する。これらの状態または障害は、本明細書に記載の組成物の投与を必要とする被検体、典型的にはヒトに本明細書に記載の組成物を投与することにより、処置することができる。

10

**【0036】**

少なくとも 1 つの実施形態では、少なくとも 1 つの循環器系の状態または障害の処置を必要とする被検体の少なくとも 1 つの循環器系の状態または障害を処置するための方法であって、治療有効量の - 3 脂肪酸エステルおよび少なくとも 1 種の界面活性剤を含む本明細書に記載の少なくとも 1 種の組成物を被検体に投与することを含む、方法を提供する。

20

**【0037】**

少なくとも 1 つの実施形態では、少なくとも 1 つの循環器系の状態または障害、たとえば以下に限定されるものではないが、高血圧、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、収縮不全、拡張不全、動脈瘤、大動脈解離、心筋虚血、急性心筋梗塞（AMI）、ST 上昇型急性心筋梗塞（STEMI）、非 ST 上昇型急性心筋梗塞（NSTEMI）、狭心症、不安定狭心症（UA）および安定狭心症（SA）、心筋梗塞、鬱血性心不全、拡張型うっ血型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺性心、不整脈、心臓弁膜症、心内膜炎、肺塞栓、静脈血栓、末梢血管疾患、ならびに末梢動脈疾患を含む心臓および血管系の障害を処置するための方法を提供する。この方法は、処置を必要とする被検体に本明細書に記載の治療有効量の組成物を投与することを含む。

30

**【0038】**

少なくとも 1 つの実施形態では、高血圧および / または高脂血症を処置するための方法を提供する。

**【0039】**

少なくとも 1 つの他の実施形態では、高トリグリセリド血症を処置するための方法を提供する。

**【0040】**

ある種の実施形態では、投与レジメンの開始時の血清中のトリグリセリド（TG）が 150 mg / dL であるヒト被検体の血液中の総 TG 量が、本明細書に記載の組成物のある種の実施形態の投与後、約 30 日以内に少なくとも 20% 減少する。

40

**【0041】**

少なくとも 1 つの他の実施形態では、血清中の TG が 150 mg / dL である、処置を必要とするヒト被検体を処置するための方法であって、治療有効量の - 3 脂肪酸エステルを含む本明細書に記載の組成物の少なくとも 1 つの実施形態をヒト被検体に投与することを含む、方法を提供する。

**【0042】**

本明細書に記載の組成物を、循環器系の状態または障害を処置するための組成物の使用方法に関する説明書と共にキットとしてパッケージングした実施形態もさらに提供する。

**【0043】**

50

ある種の実施形態では、界面活性剤は、少なくとも1種の非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、両性イオン界面活性剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0044】

ある種の実施形態では、界面活性剤は、少なくとも1種のアニオン性界面活性剤、少なくとも1種の非イオン性界面活性剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0045】

少なくとも1種の界面活性剤を含むある種の実施形態では、少なくとも1種の界面活性剤は、親水-親油バランス(HLB)が約8.0である。

10

【0046】

少なくとも1種の界面活性剤を含むある種の実施形態では、界面活性剤は、少なくとも1種のポリソルベート、少なくとも1種のポロキサマーおよびこれらの組み合わせからなる群から選択される非イオン性界面活性剤であってもよい。

【0047】

ある種の実施形態では、少なくとも1種の界面活性剤は、組成物の約15%wt/wt~約31%wt/wt存在するポリソルベートを含む。ある種の実施形態では、ポリソルベートはポリソルベート80である。

【0048】

他のある種の実施形態では、少なくとも1種の界面活性剤は、組成物の約0.1%~約5%wt/wt存在するポロキサマーを含む。

20

【0049】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、ポリソルベート80とポロキサマー-Pluronic F87 [ $(\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{6.4}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{3.7}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{6.4}\text{H}]$ との組み合わせを含む。

【0050】

ある種の実施形態では、組成物は、少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含む。そうした実施形態では、少なくとも1種の酸化防止剤は、トコフェロール、トコトリエノールまたはこれらの組み合わせからなる群から選択される。そうした実施形態では、トコフェロール、トコトリエノールまたはこれらの組み合わせは、組成物の約0.01%~約5重量%存在する。そうしたある種の実施形態では、トコフェロール、トコトリエノールまたはこれらの組み合わせは、組成物の約0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1重量%、1.5重量%、2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%または5重量%で存在してもよい。そうしたある種の実施形態では、トコフェロール、トコトリエノールまたはこれらの組み合わせは、組成物の約0.4重量%で存在してもよい。ある種の実施形態では、トコフェロール、トコトリエノールまたは組み合わせは、組成物の約0.4重量%で存在する。少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含むある種の実施形態では、酸化防止剤は、組成物の約0.4重量%のトコフェロールである。

30

40

【0051】

ある種の実施形態では、組成物は水性媒体中で自己ミセルを形成する。他のある種の実施形態では、水性媒体は水である。他のある種の実施形態では、水性媒体は酸性pHを有する。他のある種の実施形態では、水性媒体は0.1N HClである。

【0052】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は水性媒体中で自己ミセルを形成し、ミセルは約1 $\mu\text{m}$ ~約10 $\mu\text{m}$ の直径を有する。ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は酸性pHを有する水性媒体中で自己ミセルを形成し、ミセルは約1 $\mu\text{m}$ ~約10 $\mu\text{m}$ の直径を有する。他のある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は0.1N HCl中で自己ミセルを形成し、ミセルは約1 $\mu\text{m}$ ~約10 $\mu\text{m}$ の直径を有する。ある

50

種の実施形態では、ミセルは約 1  $\mu\text{m}$ 、2  $\mu\text{m}$ 、3  $\mu\text{m}$ 、4  $\mu\text{m}$ 、5  $\mu\text{m}$ 、6  $\mu\text{m}$ 、7  $\mu\text{m}$ 、8  $\mu\text{m}$ 、9  $\mu\text{m}$ または 10  $\mu\text{m}$ の平均直径を有する。

【0053】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、食品を用いたあるいは用いない投与を必要とするヒト被検体に、食品を用いて投与してもあるいは用いずに投与してもよく、組成物を構成する - 3 脂肪酸エステルのバイオアベイラビリティは食物による影響と実質的に無関係である。

【0054】

ある種の実施形態は、 - 3 脂肪酸エステルを含むが界面活性剤を実質的に含まない組成物の投与と比較して、本開示の組成物の投与による少なくとも 1 つの副作用を最小限に抑えるまたはなくす組成物を提供する。他の実施形態では、副作用の非限定的な例として、吐出、げっぷの頻発、胃食道逆流症 (GERD)、鼓腸、腸管ガスの増加、魚類の味、生臭い息、魚類の臭い、悪心、下痢またはこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0055】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は d - リモネンまたは天然オレンジ油を含む。こうした組成物は、 - 3 脂肪酸エステルを含むが d - リモネンまたは天然オレンジ油実質的に含まない組成物の投与と比較して、本開示の組成物の投与による少なくとも 1 つの副作用を最小限に抑えるまたはなくすことができる。他の実施形態では、副作用の非限定的な例として、吐出、げっぷの頻発、胃食道逆流症 (GERD)、鼓腸、腸管ガスの増加、魚類の味、生臭い息、魚類の臭い、悪心、下痢またはこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0056】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、血清中の TG が約 155 ~ 約 199 mg / dL の人、血清中の TG が約 200 ~ 約 499 mg / dL の人および血清中の TG が約 500 mg / dL 以上の人からなる群から選択されるヒト被検体に投与されると、前記被検体の血清 TG レベルを少なくとも約 20 % 低下させる。

【0057】

本明細書に記載の組成物のある種の実施形態は、そうした投与を必要とするヒト被検体に、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤 / レジン、スタチン、ナイアシンおよび誘導体、MTP 阻害剤、フィブラートならびに CETP 阻害剤からなる群から選択される非 - 3 脂肪酸エステル脂質低下剤と一緒に投与してもよい。

30

【0058】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、高トリグリセリド血症の処置を受けているヒト被検体の血清中の総 TG 量を組成物の投与から約 30 日以内に少なくとも約 20 % 減少させることができ、投与レジメンの開始時のヒト被検体の血液は血清中の TG が 150 mg / dL である。

【0059】

少なくとも 1 つの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、好適な剤形で経口投与しても、あるいは非経口投与してもよい。経口投与する場合、本明細書に記載の組成物は典型的にはゲルまたは液体カプセルの形態で投与すればよいが、ゲルまたは液体カプセルの形態とは限らない。

40

【0060】

他のある種の実施形態では、少なくとも 1 種の EPA エステルおよび少なくとも 1 種の DHA エステルを 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下の比で組成物の約 40 重量% ~ 約 85 重量% 含み、さらに少なくとも 1 種の界面活性剤を含む、少なくとも約 0 . 5 g / 日の本明細書に記載の組成物のある種の実施形態を投与するための方法を提供する。典型的には、エステルはエチルエステルであるが、エチルエステルとは限らず、少なくとも 1 種の界面活性剤はポリソルベート 80、Pluronic F87 またはこれらの組み合わせである。そうしたある種の実施形態では、EPA エチルエステルおよび DHA エチルエステルを合わせると、前記組成物の約 50 % (wt / wt) を構成する。任意に、組成物は実質的に

50

純粋な d - リモネンまたは天然オレンジ油をさらに含んでもよい。

【 0 0 6 1 】

他のある種の実施形態では、エチルエイコサペンタエン酸（エチル - E P A ）、少なくとも 1 種の界面活性剤を含み、ドコサヘキサエン酸（ D H A ）を実質的に含まない、少なくとも約 4 g / 日の本明細書に記載の組成物のある種の実施形態を投与するための方法であって、エチル - E P A が組成物中の総 - 3 脂肪酸エステル of 少なくとも約 9 6 重量 % を構成する、方法を提供する。ある種の実施形態では、こうした組成物は、天然オレンジ油または実質的に純粋な d - リモネンをさらに含んでもよい。

【 0 0 6 2 】

ある種の実施形態は、循環器系の疾患または障害を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載の組成物の使用を提供する。ある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高脂血症である。他のある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高コレステロール血症である。ある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高トリグリセリド血症である。

10

【 0 0 6 3 】

ある種の実施形態は、循環器系の疾患または障害を処置するための薬物の製造における、本明細書に記載の組成物の使用を提供する。ある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高脂血症である。他のある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高コレステロール血症である。ある種の実施形態では、循環器系の疾患または障害は高トリグリセリド血症である。

20

【 0 0 6 4 】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物が投与されると、ヒト被検体の血液の血清中濃度は、その特定の実施形態の投与から約 4 時間以内に少なくとも 1 種の E P A エステルおよび少なくとも 1 種の D H A エステルを合わせて少なくとも約 2 0 n m o l / m L である。

【 0 0 6 5 】

さらに提供されるのは、 1 種または複数種の単位剤形として - 3 脂肪酸エステルの組成物を、剤形の使用説明書と共に含むキットである。ある種の実施形態では、本明細書に記載の剤形は、剤形の使用説明書と共にプリスターパックとしてまたはビンにパッケージングしてもよい。たとえば、説明書は、添付文書として提供してもよいし、あるいはプリスターパック、ビンに貼付されたラベルにまたはヒト被検体に提供されたプリスターパックもしくはビンの第 2 のパッケージングに直接記載してもよい。説明書には、たとえば、投与頻度、食品を用いたあるいは用いない剤形の投与、剤形を構成する活性成分、および剤形の投与で効果が得られると考えられる循環器系の状態または障害が含まれる。

30

【 0 0 6 6 】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物を含むある種の剤形を他の非 - 3 脂肪酸エステル脂質低下剤と共にパッケージングすることができるキットを提供する。キットは、本明細書に記載の組成物のある種の実施形態の 1 種または複数種の単位剤形を、非 - 3 脂肪酸エステル脂質低下剤を含む 1 種または複数種の単位剤形、さらに剤形の使用説明書と共に含む。

40

【 0 0 6 7 】

ある種の実施形態は、 C V D を処置および / または予防するための、本明細書に記載の組成物を含む機能性食品を提供する。

【 0 0 6 8 】

ある種の実施形態は、本明細書に記載の組成物を含む機能性食品を投与することにより C V D を処置する方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

ある種の実施形態は、本明細書に記載の組成物を含む機能性食品、およびヒト被検体の高トリグリセリド血症を処置する方法を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

50

## 【0070】

【図1】図1は、実施形態の顕微鏡写真を図示する。本明細書に記載するようにミセルを含む組成物を調製し、スライドとカバースリップとの間に加え、Nikon Model Trinocular HeadおよびSpot RT3デジタルカメラを用いて40xの倍率で観察し、いくつかの代表的なミセルの直径を測定した。

【図2】図2は、本明細書に記載の組成物の一実施形態を製造するためのプロセスの概略フローチャートを示す。

【図3】図3は、本明細書に記載の組成物の一実施形態を封入するゲル塊を製造するための製造プロセスの概略フローチャートを示す。

【図4】図4は、本明細書に記載の組成物の一実施形態を含む1つの剤形を製造するための封入プロセスの概略フローチャートを示す。

【発明を実施するための形態】

## 【0071】

-3脂肪酸エステルを含む組成物に関連する実施形態、および高濃度の-3脂肪酸エステルを含むこうした組成物の使用に関連する方法の理解を深めるため、本発明のある種の態様、方式、実施形態、変形および特徴について、本明細書に様々なレベルで詳述する。ある種の実施形態では、EPAエステルおよびDHAエステルは、特定の重量比百分率および相対量で存在する。上述のように、これらの組成物は、血清トリグリセリドおよび血清コレステロールの低下などCVDのある種の危険因子に対して有益な作用を有する。

## 【0072】

定義

本明細書で使用する場合、「組成物」または「製剤」という用語は、治療および飲食用組成物、以下に限定されるものではないが、ダイエタリーサプリメント、栄養補助食品製剤または医薬製剤を含む。さらに、組成物、ダイエタリーサプリメント、栄養補助食品製剤および医薬製剤という用語は、本明細書において同義で使われる。

## 【0073】

本明細書で使用する場合、「EPA」という用語は、(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンテン酸またはその誘導体、たとえばエチルエステルなどのアルキルエステルを包括的にいう。

## 【0074】

本明細書で使用する場合、「DHA」という用語は、(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸またはその誘導体、たとえばエチルエステルなどのアルキルエステルを包括的にいう。

## 【0075】

本明細書で使用する場合、「ミセル(micelle)」（複数のミセル(micelles)、ミセル(micella)またはミセル(micellae)）という用語は分子の集合体をいい、分子は集合してほぼ球状のコア/シェル構造になり、水相に懸濁されている。水溶液中の典型的なミセルは、親水性の「頭部」領域が周囲の溶媒と接触して、および/または、1種または複数種の界面活性剤の極性領域と接触して集合体を形成し、ミセル中心に疎水領域を隔離する。ミセルの形状はほぼ球状である。

## 【0076】

「自己ミセルを形成する」という用語は、本明細書で使用する場合、攪拌または剪断などのエネルギーを導入せずに水性媒体中でミセルが形成されるプロセスをいう。

## 【0077】

本明細書で使用する場合、「水性媒体」という用語は、たとえば、以下に限定されるものではないが、水自体；リン酸塩緩衝生理食塩水pH7.4、Sprite、リンゴジュース、G-2フルーツパンチおよびチョコレートミルクなどの水を含む任意の溶液または懸濁液をいう。ある種の実施形態では、水性媒体は、酸性pHを有する少なくとも1種の液体を含む。他のある種の実施形態では、水性媒体は生物学的液体、たとえば以下に限定

10

20

30

40

50

されるものではないが、胃酸を含む。他の実施形態では、水性媒体は、0.1N HClを含む人工胃酸を含む。

【0078】

本明細書で使用する場合、「遊離脂肪酸」という用語は、修飾されていないあるいは他の任意の基が結合していない1種または複数種のポリ不飽和脂肪酸をいう。

【0079】

本明細書で使用する場合、「エステル」という用語は、ポリ不飽和脂肪酸分子のカルボン酸基の水素が別の置換基で置き換えられたものをいう。典型的なエステルは当業者に公知であり、その考察は、各々その全体を本明細書に援用する Higuchi, T. et al., Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, Bio-reversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, Amer. Pharma. Assoc., Pergamon Press (1987)、および Protective Groups in Organic Chemistry, McOmie ed., Plenum Press, New York (1973) により行われている。一般的なエステルの例として、メチル、エチル、トリクロロエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、tert-ブチル、ベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ベンズヒドリル、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドが挙げられる。

10

【0080】

本明細書で使用する場合、「モノグリセリド」という用語は、DHAまたはEPA分子など、エステル結合を介してグリセロール分子に共有結合した脂肪酸鎖をいう。本明細書で使用する場合、「ジグリセリド」という用語は、DHAまたはEPAなど、エステル結合を介してグリセロール分子に共有結合した脂肪酸鎖をいうが、グリセロール分子は、DHAまたはEPAでもDHAまたはEPAでなくてもよい、さらに別の1つの脂肪酸鎖に別の1つのエステル結合を介して結合している。本明細書で使用する場合、「トリグリセリド」という用語は、DHAまたはEPAなど、エステル結合を介してグリセロール分子に共有結合した脂肪酸鎖をいうが、グリセロール分子は、そのどちらか一方あるいは両方がDHAまたはEPAでもDHAまたはEPAでなくてもよい、さらに2つの別の脂肪酸鎖に2つの別のエステル結合を介して結合している。

20

30

【0081】

本明細書で使用する場合、「テルペン」という用語は、種々の植物、特に針葉樹により作られる有機化合物の大きく多様なクラスをいう。テルペンは炭素骨格の酸化または組み替えなどにより化学修飾されると、得られた化合物は一般に「テルペノイド」（たとえば、カルボン）という。テルペンおよびテルペノイドは、多くの種類の植物および花の精油の主要成分である。

【0082】

本明細書で使用する場合、「 $\alpha$ -トコフェロール」、「トコフェロール」および「ビタミンE」という用語は、酸化防止特性を有する脂溶性ビタミンである一連のトコフェロールおよびトコトリエノールをいう。

40

【0083】

本明細書で使用する場合、「酸化防止剤」という用語は、他の分子の酸化を阻害することができる分子をいう。酸化とは、ある物質から電子または水素を酸化剤に移動させる化学反応である。酸化反応によりフリーラジカルが生じ得る。次いで、これらのラジカルは連鎖反応を開始させることができる。連鎖反応は、細胞内で起こると細胞に損傷または死をもたらす可能性がある。酸化防止剤は、フリーラジカル中間体を除去し、他の酸化反応を阻害することによりこれらの連鎖反応を終わらせる。酸化防止剤は自らが酸化されることによりこれを行うので、酸化防止剤は、多くの場合、チオール、アスコルビン酸またはポリフェノールなどの還元剤である。例示的な酸化防止剤には、ローズマリー油、アスコルビン酸（ビタミンC）、グルタチオン、リポ酸、尿酸、カロテン、メラトニン、ユビキ

50

ノール（コエンザイムQ）、 $\alpha$ -トコフェロール（ビタミンE）、アコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロールおよびメタ重亜硫酸カリウムがある。

【0084】

本明細書で使用する場合、薬学的に許容される「キャリア」とは、分子または組成物を吸収に好適なインピボ部位に送達するのに適した任意の物質をいう。こうしたキャリアの例には、水、リン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）、リンゲル液、デキストロース溶液、血清を含む溶液、ハンクス液および他の生理的に平衡した水溶液があるが、これに限定されるものではない。

【0085】

本明細書で使用する場合、薬学的に許容される「防腐剤」には、以下に限定されるものではないが、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルもしくはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール系化合物、または塩化ベンザルコニウムなどの第四級化合物が挙げられる。

【0086】

本明細書で使用する場合、「着色剤」は組成物または剤形に色をつける。こうした着色剤として、食品グレードの色素が挙げられる。

【0087】

本明細書で使用する場合、「被検体」という用語は、以下に限定されるものではないが、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ニワトリ、齧歯動物、霊長類またはヒトなどの哺乳動物をいう。被検体は、家庭で飼育されるペット（たとえば、イヌ、ネコおよび同種のもの）、農業用家畜被検体（たとえば、雌ウシ、ウマ、ブタ、ニワトリ等）、実験被検体（たとえば、マウス、ラット、ウサギ等）などの動物が挙げられるが、これに限定されるものではない。ヒト被検体は小児被検体でも、成人被検体でも、あるいは高齢者被検体でもよい。ヒト被検体は男女のどちらでもよい。

【0088】

本明細書で使用する場合、「循環器疾患」および「循環器系の状態」という用語は、たとえば、高血圧、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、収縮不全、拡張不全、動脈瘤、大動脈解離、心筋虚血、急性心筋梗塞（AMI）、ST上昇型急性心筋梗塞（STEMI）、非ST上昇型急性心筋梗塞（NSTEMI）、狭心症、不安定狭心症（UA）および安定狭心症（SA）、心筋梗塞、鬱血性心不全、拡張型うつ血型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺性心、不整脈、心臓弁膜症、心内膜炎、肺塞栓、静脈血栓、末梢血管疾患ならびに末梢動脈疾患を含む心臓および血管系の障害を含む。

【0089】

高トリグリセリド血症は、たとえば、空腹時のトリグリセリドの血液の血清中濃度が150mg/dLである、循環器疾患に関連する状態である。血中濃度は、中程度に高いレベルの200mg/dL~500mg/dLに、あるいは重症例では500mg/dL超に上昇することがある。アメリカ心臓協会（American Heart Association）は、トリグリセリド濃度を「正常」（150mg/dL未満）、「高め」（150~199mg/dL）、「高い」（200~499mg/dL）、および「非常に高い」（500mg/dL超）に分類している。当業者には、高トリグリセリド血症の分類が国によって異なる場合があることが明らかであろう。たとえば、カナダおよび欧州のガイドラインは、空腹時の血液の血清トリグリセリドレベルが1.7mmol/L未満を「望ましい」、1.7~2.2mmol/Lを「高境界」および2.3~5.6mmol/Lを「高い」、および5.6mmol/L超を「非常に高い」として推奨している。当業者はまた、血液の血清トリグリセリドレベルの高さの内容は、年齢および性別によって異なる場合があることも理解するであろう。

【0090】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、本明細書のいくつかの実施形態で記載される組成物の「有効量」または「治療有効量」は、所望の治療および/または予防効果を達成するのに十分な量、たとえば、処置されている疾患を予防する、あるいは処置されている疾患に関連する症状を減少させる量であり得る。被検体、特に組成物を必要とする被検体に投与される組成物の量は、疾患の種類および重症度と、その個体の特徴、たとえば一般的な健康状態、年齢、性別、体重および薬剤耐性とによって異なることがある。当業者であれば、これらおよび他の因子に応じて適切な投与量を判定することができるであろう。典型的には、本明細書に記載の組成物の有効量は、治療または予防効果を達成するのに十分な量であればよい。

【0091】

「用量単位」、「単位用量」および「投薬単位」という用語は、本明細書で使用する場合、治療効果を与えるまたは治療効果に寄与する単回投与に好適な有効量の活性物を含む組成物の一部をいう。こうした投薬単位は個体に1日1回から複数回（すなわち、1～約10回、1～8回、1～6回、1～4回または1～2回）投与しても、あるいは治療反応を誘発するのに必要な回数だけ投与してもよい。

【0092】

「食物による影響」という用語は、本明細書で使用する場合、活性物質またはその組成物、たとえば錠剤、カプセル剤または液剤を被検体に食物と同時にまたは摂食状態で経口投与したときの前記物質のAUC（曲線下面積）、 $C_{max}$ （最高血漿中濃度）および/または $T_{max}$ （最高濃度到達時間）が、絶食状態で同じ組成物を投与したときの同じ値と比較して相対的に異なることをいう。食物による影響Fは、下記式で算出され：

$$F = (Y_{fed} - Y_{fasted}) / Y_{fasted}$$

式中、 $Y_{fed}$  および  $Y_{fasted}$  はそれぞれ、摂食状態および絶食状態におけるAUC、 $C_{max}$  または  $T_{max}$  の実測値である。食物による影響Fは一般に > 1 であるとき確認される。

【0093】

一般に、「AUC」または「血漿中濃度 - 時間曲線下面積」という用語は、単回用量の投与後に全身循環血液中で測定可能な活性物の総量に関する。AUCは、一定期間における全身循環血液中の活性物の総量を数学的および視覚的に示すものである。AUCの変化は、吸収された活性物の総量の変化を必ずしも反映する必要はないが、分布、代謝および排泄の動態の変化を反映することができる。したがって、AUCという用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の組成物のいずれかの単回投与後、全身循環血液中で測定可能な - 3 脂肪酸の総量をいう。

【0094】

「 $T_{max}$ 」または「最高濃度到達時間」という用語は、単回用量の投与後に活性物が最高血漿中濃度に達するのに必要な時間をいう。したがって、 $T_{max}$  という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の組成物のいずれかの単回用量の投与後に - 3 脂肪酸エステルが最高血漿中濃度に達するのに必要な時間をいう。

【0095】

「 $C_{max}$ 」または「最高濃度」という用語は、活性物が血漿中で達する最も高い濃度をいう。したがって、 $C_{max}$  という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の組成物のいずれかの単回用量の投与後、 - 3 脂肪酸エステルの最高濃度をいう。

【0096】

「食物による影響と実質的に無関係である」または「食物による影響を実質的に受けない」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の組成物のいずれかの経口投与後の吸収時に食物の作用が実質的に排除されること（たとえば、Fが約0）をいう。言い換えれば、本明細書に記載の組成物を、食品を用いて投与するあるいは用いずに投与するかどうかにかかわらず、対数変換したAUCで判定した - 3 脂肪酸エステルのバイオアベイラビリティが、実質的に同じである。ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物の投与の薬理効果は、食物による影響と実質的に無関係である。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 9 7 】

「食物による影響の低下」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書で使用する場合、記載された組成物のいずれかの経口投与後の吸収時に食物の影響が実質的に低下することをいう。ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、食物による影響が少ない。

## 【 0 0 9 8 】

「食物と同時に」または「摂食状態での投与」という用語は、本明細書で使用する場合、食事の約30分前から食事の約1時間後までの投与をいう。

## 【 0 0 9 9 】

本明細書に記載するような医学的状態の処置または予防の様々な方式は、総合処置もしくは予防だけでなく、総合とはいえない処置もしくは予防を含み、生物学的または医学的にある程度意義のある結果が得られる「実質的」または「実質的に」様々な方式を意味するものとする。処置を必要とする被検体、たとえばヒト被検体とは、指定された病状の処置を必要とする、またはそうした病状の予防的処置（すなわち、予防法）を必要とする被検体をいう。

10

## 【 0 1 0 0 】

「約」または「ほぼ」という用語は、本明細書で使用する場合、当業者により判定された特定の値が、値をどのように測定または判定するかによってある程度左右される、許容可能な可能な誤差範囲内にあること、すなわち、測定系の限界を意味する。本出願および特許請求の範囲に特定の値が記載されている場合、他に記載がない限り、「約」という用語は、その特定の値の許容可能な可能な誤差範囲内にあることを意味する。

20

## 【 0 1 0 1 】

「活性物」、「活性成分」、「活性剤」または「医薬活性成分」という用語は、薬理活性を与える、あるいはその他の方法で疾患の診断、治療、緩和、処置もしくは予防に直接作用するまたは被検体の生理機能の回復、修復もしくは改変に直接作用することを意図した化学物質を意味する。

## 【 0 1 0 2 】

「機能性食品」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載の組成物のいずれかを強化または高めた任意の食用もしくは飲用可能な食品または食事成分（たとえば、ジュース、乳汁、ヨーグルト、バター、マーガリン、焼きパン類）を意味する。機能性食品は、たとえば、固体、液体、半固体あるいはこれらの組み合わせでもよい。「機能性食品」という用語はまた、食用および飲用可能な栄養サプリメントも包含する。

30

## 【 0 1 0 3 】

「親水 - 親油バランス」または「HLB」という用語は、本明細書で使用する場合、水相および油相に関する物質または組成物の相対親和性をいう。HLB値は、米国特許第5,585,192号明細書に記載されたものなど当業者に公知の方法および方程式に基づき算出することができる。物質または組成物は一般に平均HLBが約6～約20である。親水 - 親油バランス値は、たとえば、米国特許第5,585,192号明細書に提供された種々の式または実験方法で決定することができる。

## 【 0 1 0 4 】

「実質的に純粋な」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも純度90%であることを意味する。

40

## 【 0 1 0 5 】

## 医薬組成物

少なくとも1つの実施形態では、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステル、少なくとも1種の界面活性剤を含む組成物であって、水性媒体と接触すると自己ミセルを形成する組成物を提供する。ある種の実施形態では、前記少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルは、組成物の約40% (wt/wt) ~ 約85% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルは、組成物の約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%または85% (wt/wt) を構

50

成する。

【0106】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、0.1N HCl中で自己ミセルを形成する。0.1N HCl（人工胃液）が胃内容物の酸性度の代替指標となるは、広く認められている。したがって、理論に束縛されるものではないが、本明細書に記載の組成物は、胃または小腸内の *in situ* で自己ミセルを形成し得ると考えられる。ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、食品を用いてあるいは用いずに投与すると、腸管を介して  $\omega$ -3 脂肪酸エステルをより効率的および効果的に送達する。

【0107】

ある種の実施形態は、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの使用を必要とする。したがって、一態様では、少なくとも1種の(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンテン酸 (EPA) エステル; または少なくとも1種の(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸 (DHA) エステル; またはこれらの組み合わせを含む組成物であって、EPA エステルとDHA エステルとの比が2.0 : 1.0 超 ~ 3.4 : 1.0 以下であり、前記  $\omega$ -3 脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まない、組成物を提供する。ある種の実施形態では、前記組成物中の  $\omega$ -3 脂肪酸エステルは  $\omega$ -3 脂肪酸エチルエステルを含む。ある種の実施形態では、EPA エステルおよびDHA エステルは、組成物中の総  $\omega$ -3 脂肪酸エステルの少なくとも約40% ~ 約95% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、EPA エステルおよびDHA エステルは、組成物の総  $\omega$ -3 脂肪酸エステルの約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90% または95% (wt/wt) を構成する。

【0108】

アルキル(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンテノートとアルキル(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエノートとの比 (EPA : DHA) が2.0 : 1.0 超 ~ 3.4 : 1.0 以下である  $\omega$ -3 脂肪酸エステルを含む組成物は、血液の血清のTG濃度の低下に効果的であることが発見された。ある種の実施形態では、EPA エステルおよびDHA エステルは、組成物の総  $\omega$ -3 脂肪酸エステルの少なくとも40% を構成する。ある種の実施形態では、EPA エステルおよびDHA エステルは、組成物の総  $\omega$ -3 脂肪酸エステルの約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90% または95% を構成する。約2.0 : 1.0 超 ~ 3.4 : 1.0 以下 (EPA エステル : DHA エステル) の  $\omega$ -3 脂肪酸エステルを有する組成物は、1種または複数種の界面活性剤と共に製剤化して水性媒体中で自己ミセルを形成する組成物を製造することができることもさらに発見された。このミセルは一般に均一に球状で安定であり、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルを吸収し、任意の食物による影響を実質的に受けない。本明細書に記載の組成物が0.1N HCl中で自己ミセルを形成するという観察結果に基づけば、本明細書に記載の組成物は、胃または小腸内でも自己ミセルを形成すると考えられる。ある種の実施形態では、こうした組成物は、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルに有益な薬物送達特性を与える。

【0109】

ある種の実施形態では、EPA エステルおよびDHA エステルを含む本明細書に記載の組成物は、 $\omega$ -3 脂肪酸エステルの投与に関連する共通の副作用の多くを排除する。このため、EPA エステルおよびDHA エステルを含む本明細書に記載の組成物は、不快な臭いを有さない、および/または、後味が悪くない、および/または、患者がげっぷをしない。別の態様では、少なくとも1種の(5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンテン酸 (EPA) エステル; または少なくとも1種の(4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸 (DHA) エステル; またはこれらの組み合わせ (EPA エステルとDHA エステルとの比は約2.0 : 1.0 超 ~ 約3.4 : 1.0 以下である)、およ

10

20

30

40

50

び少なくとも1種の界面活性剤を含む組成物であって、前記EPAエステル、DHAエステルまたはこれらの組み合わせは前記組成物中の-3脂肪酸エステルの総量の少なくとも40%を構成する、組成物を提供する。ある種の実施形態では、前記組成物中の-3脂肪酸エステルは-3脂肪酸エステルを含む。ある種の実施形態では、EPAエステルおよびDHAエステルは、組成物の総-3脂肪酸エステルの少なくとも約40%~約95%を構成する。したがって、ある種の実施形態では、EPAエステルおよびDHAエステルは、組成物の総-3脂肪酸エステルの約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%を構成する。

【0110】

ある種の実施形態では、EPA脂肪酸エステルとDHAエステルとの比は2.0:1.0超~3.4:1.0以下である。ある種の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1~約3.4:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1.0~約3.0:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1.0~約2.7:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1.0~約2.5:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1.0~約2.4:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.1:1.0~約2.3:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.1:1.0~約2.2:1.0である。他の実施形態では、EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.4:1.0である。

10

20

【0111】

ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.0:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.1:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.15:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.2:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.3:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.4:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.5:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.6:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.7:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.8:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約2.9:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約3.0:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約3.1:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約3.2:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約3.3:1.0である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記EPAエステルとDHAエステルとの比は約3.4:1.0である。

30

40

【0112】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、以下のヘキサデカトリエン酸(「HTA」または16:3(n-3)またはall-Z-7,10,13-ヘキサデカトリエン酸)、a-リノレン酸(「ALA」または18:3(n-3)またはall-Z-9,12,15-オクタデカトリエン酸)、ステアリドン酸(「SDA」または18:4(n-3)またはall-Z-6,9,12,15-オクタデカテトラエン酸)、エイコサトリエン酸(「ETE」または20:3(n-3)またはall-Z-11,14,17エイコサトリエン酸)、エイコサテトラエン酸(「ETA」または20:4(n-3)ま

50

たは a 1 1 - Z - 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサテトラエン酸)、エイコサペンタエン酸(「EPA」または 2 0 : 5 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - エイコサペンタエン酸)、ヘンエイコサペンタエン酸(「HPA」または 2 1 : 5 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ヘンエイコサペンタエン酸)、ドコサペンテン酸(「DPA」またはクルバノドン酸または 2 2 : 5 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサペンテン酸); ドコサヘキサエン酸(「DHA」または 2 2 : 6 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ドコサヘキサエン酸)、テトラコサペンテン酸( 2 4 : 5 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テトラコサペンテン酸)、テトラコサヘキサエン酸(ニシン酸または 2 4 : 6 ( n - 3 ) または a 1 1 - Z - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 , 2 1 - テ

10

トコサヘキサエン酸の少なくとも1つから選択される - 3 脂肪酸エステルを含む。本明細書に提供されるある種の実施形態では、エステルは、( 5 Z , 8 Z , 1 1 Z , 1 4 Z , 1 7 Z ) - エイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7 - ペンテン酸 ( EPA ) のエステル、( 4 Z , 7 Z , 1 0 Z , 1 3 Z , 1 6 Z , 1 9 Z ) - ドコサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 , 1 9 - ヘキサエン酸 ( DHA ) のエステルまたはこれらの組み合わせを含む。ある種の実施形態では、エステルはエチルエステルである。ある種の実施形態では、エステルは単一の - 3 脂肪酸エステルである。ある種の実施形態では、エステルは、本明細書に記載するものなど異なる - 3 脂肪酸エステルの組み合わせである。ある種の実施形態では、他の脂肪酸または食用油がさらに存在してもよい。

#### 【 0 1 1 3 】

ある種の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 4 0 % ( w t / w t ) を構成する。ある種の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物を約 4 5 % ( w t / w t ) で構成する。ある種の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 5 0 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 5 5 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 6 0 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 6 5 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物を約 7 0 % ( w t / w t ) で構成する。他の実施形態では、前記 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 7 5 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 8 0 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 8 5 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 9 0 % ( w t / w t ) を構成する。他の実施形態では、 - 3 脂肪酸エステルは前記組成物の約 9 5 % ( w t / w t ) を構成する。

20

30

#### 【 0 1 1 4 】

ある種の実施形態では、本組成物は、ヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸またはこれらの組み合わせのエステルからなる群から選択される第 1 の - 3 脂肪酸エステル; およびヘキサデカトリエン酸、 - リノレン酸、ステアリドン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、ヘンエイコサペンタエン酸、ドコサペンテン酸、ドコサヘキサエン酸、テトラコサペンテン酸、テトラコサヘキサエン酸またはこれらの組み合わせのエステルからなる群から選択される第 2 の - 3 脂肪酸エステル、および少なくとも 1 種の界面活性剤を含む医薬組成物を含む。選択される第 1 および第 2 の - 3 脂肪酸エステルは異なる。第 1 の - 3 脂肪酸エステルと第 2 の - 3 脂肪酸エステルとの比は、 2 : 1 超 ~ 3 . 4 : 1 以下 ( 第 1 の - 3 脂肪酸エステル : 第 2 の - 3 脂肪酸エステル ) にすべきである。典型的には、第 1 の - 3 脂肪酸エステルと第 2 の - 3 脂肪酸エステルとの比は約 2 . 4 : 1 である。第 1 および第 2 の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の約 4 0 % ~ 約 8 5 % ( w t / w t ) を構成する。ある種の実施形態では、第 1 および第 2 の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約 4 0 % ( w t / w

40

50

t)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約45% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約50% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約55% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約60% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約65% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約70% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約75% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約80% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、第1および第2の - 3 脂肪酸エステルを合わせると、組成物の少なくとも約85% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、これらの - 3 脂肪酸エステル混合組成物は前記 - 3 脂肪酸エステル以外の活性成分を実質的に含まない。これらの - 3 脂肪酸エステル混合組成物は、少なくとも1種のテルペンおよび/または少なくとも1種の酸化防止剤をさらに含んでもよい。テルペンは典型的には実質的に純粋なd-リモネンであり、前記組成物の約0.1%~約5% (wt/wt)存在する。任意に、本組成物はまた天然オレンジ油を前記組成物の約0.1%~約5% (wt/wt)さらに含んでもよい。少なくとも1種の界面活性剤は、本明細書に記載の界面活性剤のうち任意の1種または複数であってもよいが、典型的にはポリソルベートおよび/またはポロキサマー、たとえば、ポリソルベート80およびPluronic F87である。界面活性剤は、組成物の約15%~約31% (wt/wt)存在する。これらの - 3 脂肪酸エステル混合組成物に使用するのに好適な酸化防止剤には、以下に限定されるものではないが、トコフェロールおよび/またはトコトリエノールがあり、組成物の約0.01%~約5% (wt/wt)存在してもよい。そうしたある種の実施形態では、トコフェロールおよび/またはトコトリエノールは、組成物の約0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1重量%、1.5重量%、2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%または5重量%で存在してもよい。そうしたある種の実施形態では、酸化防止剤は組成物の約0.4重量%で存在するトコフェロールである。

#### 【0115】

ある種の実施形態では、組成物はエチルエステルなどの - 3 脂肪酸エステル、1種または複数種の界面活性剤を含む。ある種の実施形態では、前記界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、両性イオン界面活性剤またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、本組成物は1種または複数種の非イオン性界面活性剤を含む。非イオン性界面活性剤は一般に疎水基および反応性水素原子を有し、たとえば脂肪族アルコール、酸、アミドおよびアルキルフェノールと、アルキレンオキシド、特にエチレンオキシド単独またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの組み合わせとを有する。非イオン界面活性剤化合物の例として、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのブロックコポリマー、エチレングリコール脂肪酸エステル、ポリ(エチレングリコール)脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリ(プロピレングリコール)脂肪酸エステル、グリコール脂肪酸エステル、トリメチロールプロパン脂肪酸エステル、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、グルコシド誘導体、グリセリンアルキルエーテル脂肪酸エステル、トリメチロールプロパンオキシエチレンアルキルエーテル、脂肪酸アミド、アルキロールアミド、アルキルアミンオキシド、ラノリンおよびその誘導体、ヒマシ油誘導体、硬化ヒマシ油誘導体、ステロールおよびその誘導体、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテ

10

20

30

40

50

ル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、ポリオキシエチレンアルキロールアミド、ポリオキシエチレンジエタノールアミン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレントリメチロールプロパン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン多価アルコールエーテル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステルまたはこれらの組み合わせがあるが、これに限定されるものではない。

【0116】

ある種の実施形態では、界面活性剤は、ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステル、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのブロックコポリマーまたはこれらの組み合わせを含む。

【0117】

ポリオキシエチレングリコールソルビタンアルキルエステルの例は典型的にはポリソルベートである。ポリソルベートは、PEG化ソルビタン(ソルビトールの誘導体)を脂肪酸でエステル化して得られる油性液体のクラスである。ポリソルベートの一般的な商品名には、Tween(登録商標)がある。Tween-20、Tween-60およびTween-80は、たとえば、AkzoNobel(Strawinsky laan 25 55 1077 ZZ, Amsterdam, the Netherlands)から入手できる。例示的なポリソルベートとして、ポリソルベート20(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート)、ポリソルベート40(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート)、ポリソルベート60(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート)およびポリソルベート80(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート)が挙げられる。

【0118】

ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのブロックコポリマーの例にはポロキサマーがある。ポロキサマーは、ポリオキシプロピレン(ポリ(プロピレンオキシド))の中央の疎水鎖がポリオキシエチレン(ポリ(エチレンオキシド))の2本の親水鎖に挟まれてなる非イオン性トリブロックコポリマーである。ある種のポロキサマー、たとえば本明細書に記載したものなどは、BASF AG(Ludwigshafen, Germany)などの供給業者から入手できる商標名Pluronic(登録商標)でも知られている。ポリマーブロックの長さをカスタマイズできるため、特性が若干異なる多様なポロキサマーが存在する。さらに例示的なPluronicポロキサマーには、Pluronic(登録商標)10R5、Pluronic(登録商標)17R2、Pluronic(登録商標)17R4、Pluronic(登録商標)25R2、Pluronic(登録商標)25R4、Pluronic(登録商標)31R1、Pluronic(登録商標)F108 Cast Solid Surfacta、Pluronic(登録商標)F108 NF、Pluronic(登録商標)F108 Pastille、Pluronic(登録商標)F108 Prill、Pluronic(登録商標)F108NF Prill Poloxamer 338、Pluronic(登録商標)F127、Pluronic(登録商標)F127 Prill、Pluronic(登録商標)F127 NF、Pluronic(登録商標)F127 NF 500 BHT Prill、Pluronic(登録商標)F127 NF Prill Poloxamer 407、Pluronic(登録商標)F38、Pluronic(登録商標)F38 Pastille、Pluronic(登録商標)F68、Pluronic(登録商標)F68 Pastille、Pluronic(登録商標)F68 LF Pastille、Pluronic(登録商標)F68 NF、Pluronic(登録商標)F68 NF Prill Poloxamer 188、Pluronic(登録商標)F68 Prill、Pluro

10

20

30

40

50

nic (登録商標) F 68 Prill、Pluronic (登録商標) F 77、Pluronic (登録商標) F 77 Micropastille、Pluronic (登録商標) F 87、Pluronic (登録商標) F 87 NF、Pluronic (登録商標) F 87 NF Prill Poloxamer 237、Pluronic (登録商標) F 87 Prill、Pluronic (登録商標) F 88、Pluronic (登録商標) F 88 Pastille、Pluronic (登録商標) F 88 Prill、Pluronic (登録商標) F 98、Pluronic (登録商標) F 88 Prill、Pluronic (登録商標) F 98、Pluronic (登録商標) F 98 Prill、Pluronic (登録商標) L 10、Pluronic (登録商標) L 101、Pluronic (登録商標) L 121、Pluronic (登録商標) L 31、Pluronic (登録商標) L 35、Pluronic (登録商標) L 43、Pluronic (登録商標) L 44、Pluronic (登録商標) L 61、Pluronic (登録商標) L 62、Pluronic (登録商標) L 62 LF、Pluronic (登録商標) L 62 D、Pluronic (登録商標) L 64、Pluronic (登録商標) L 81、Pluronic (登録商標) L 92、Pluronic (登録商標) L 44 NF INH surfactant Poloxamer 124、Pluronic (登録商標) N 3、Pluronic (登録商標) P 103、Pluronic (登録商標) P 104、Pluronic (登録商標) P 105、Pluronic (登録商標) P 123 Surfactant、Pluronic (登録商標) P 65、Pluronic (登録商標) P 84、Pluronic (登録商標) P 85 またはこれらの組み合わせがあるが、これに限定されるものではない。

#### 【0119】

ある種の実施形態では、組成物はポリソルベートを約15% (wt/wt) ~ 約31% (wt/wt) 含む。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートはポリソルベート80である。他の実施形態では、組成物はポロキサマーを約0.5% (wt/wt) ~ 約5% (wt/wt) 含む。ある種の実施形態では、ポリソルベートはポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80またはこれらの組み合わせを含み、ポロキサマーはPluronic F 87、Pluronic L 61、Pluronic F 127またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、組成物は、約50% (wt/wt) ~ 約80% (wt/wt) の量のエチルエステルなどの - 3 脂肪酸エステル；および約15% (wt/wt) ~ 約99% (wt/wt) のポリソルベート；および約0.05% (wt/wt) ~ 約50% (wt/wt) のポロキサマーを含む。ある種の実施形態では、少なくとも1種の界面活性剤は、前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約31% (wt/wt) のポリソルベート、たとえばポリソルベート80と、前記組成物の約0.5% (wt/wt) ~ 約5% (wt/wt) のポロキサマー、たとえばPluronic F 87との組み合わせである。

#### 【0120】

ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約70% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約50% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約31% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約25% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約15% (wt/wt) ~ 約20% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートは前記組成物の約20% (wt/wt) ~ 約31% (wt/wt) を構成する。

#### 【0121】

ある種の実施形態では、ポロキサマーは前記組成物の約0.5% (wt/wt) ~ 約5% (wt/wt) を構成する。ある種の実施形態では、ポロキサマーは前記組成物の約0

． 5 % ( w t / w t ) ~ 約 4 % ( w t / w t ) を構成する。ある種の実施形態では、ポロキサマーは前記組成物の約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 3 % ( w t / w t ) を構成する。ある種の実施形態では、ポロキサマーは前記組成物の約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 2 % ( w t / w t ) を構成する。ある種の実施形態では、ポロキサマーは前記組成物の約 0 . 5 % ( w t / w t ) ~ 約 1 % ( w t / w t ) を構成する。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、組成物は 1 種または複数種のアニオン性界面活性剤を含む。例示的な「アニオン性界面活性剤」には、N - アシル - L - グルタミン酸ジエタノールアミン、N - アシル - L - グルタミン酸トリエタノールアミン、N - アシル - L - グルタミン酸ナトリウム、アルカンスルホン酸ナトリウム、アンモニウムアルキル ( C 1 2、C 1 4、C 1 6 ) スルフェート、アルキル ( C 1 1、C 1 3、C 1 5 ) 硫酸トリエタノールアミン、アルキル ( C 1 1、C 1 3、C 1 5 ) 硫酸トリエタノールアミン、アルキル ( C 1 2 ~ C 1 4 ) 硫酸トリエタノールアミン、アルキル硫酸トリエタノールアミン液、アルキル ( C 1 2、C 1 3 ) 硫酸ナトリウム、アルキル硫酸ナトリウム、ナトリウムイソエチオネート、ナトリウムラクト - イソステアレート、ウンデシレノイルアミドエチルスルホコハク酸二ナトリウム、トリエタノールアミンスルホオレート、ナトリウムスルホオレート、オレアミドスルホコハク酸ジナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸ナトリウム、モルホリンオレート、オレオイルサルコシン、オレオイルメチルタウリンナトリウム塩、カリウム含有石鹼素地、カリウム石鹼用素地液、カリウム石鹼、カルボキシル化ポリオキシエチレントリドデシルエーテル、カルボキシル化ポリオキシエチレントリドデシルエーテルのナトリウム塩 ( 3 エチルオキシド「 E . O . 」 )、N - 硬化牛脂脂肪酸 - アシル - L - グルタミン酸トリエタノールアミン、N - 硬化牛脂脂肪酸 - アシル - L - グルタミン酸ナトリウム、ナトリウム硬化ヤシ油脂肪酸グリセリルスルフェート、ジウンデシレノイルアミドエチルスルホコハク酸ナトリウム、ステアリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム、ステアリン酸トリエタノールアミン、ステアリン酸ナトリウム、N - ステアロイル - L - グルタミン酸ナトリウム、ステアロイル - L - グルタミン酸二ナトリウム、ステアロイルメチルタウリンナトリウム塩、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム液、スルホコハク酸ポリオキシエチレンモノオレイルアミドジナトリウム液 ( 2 E . O . )、ポリオキシエチレンラウロイルエタノールアミド二ナトリウム ( 5 E . O . )、ラウリルスルホコハク酸二ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミド、セチル硫酸ナトリウム、石鹼素地、セトステアリル硫酸ナトリウム、トリデシル硫酸トリエタノールアミン、パルミチン酸カリウム、パルミチン酸ナトリウム、パルミトイルメチルタウリンナトリウム塩、ヒマシ油脂肪酸ナトリウム塩液 ( 3 0 % )、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸アンモニウム ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2、C 1 3 ) エーテル硫酸ジエタノールアミン液、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸トリエタノールアミン液 ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 1、C 1 3、C 1 5 ) エーテル硫酸トリエタノールアミン ( 1 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2、C 1 3 ) エーテル硫酸トリエタノールアミン ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸ナトリウム液 ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 1、C 1 3、C 1 5 ) エーテル硫酸ナトリウム ( 1 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 1 ~ C 1 5 ) エーテル硫酸ナトリウム ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2、C 1 3 ) エーテル硫酸ナトリウム ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2 ~ C 1 4 ) エーテル硫酸ナトリウム ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2 ~ C 1 5 ) エーテル硫酸ナトリウム ( 3 E . O . )、ポリオキシエチレンアルキル ( C 1 2 ~ C 1 4 ) スルホコハク酸二ナトリウム ( 7 E . O . )、ポリオキシエチレンウンデシルエーテル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル硫酸ナトリウム液、ポリオキシエチレンオレイルエーテル硫酸アンモニウム、ポリオキシエチレンラウリルスルホコハク酸二ナトリウム、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンペンタデシルエーテル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル硫酸トリエタノ



ールアミン、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル硫酸ナトリウム(3E.O.)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル酢酸ナトリウム液(16E.O.)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸アンモニウム(2E.O.)、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ジエタノールアミン、ミリスチル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸カリウム、N-ミリストイル-L-グルタミン酸ナトリウム、ミリストイルメチルアミノ酢酸ナトリウム、ミリストイルメチル-L-アラニンナトリウム塩液、ミリストイルメチルタウリンナトリウム塩、薬用石鹼、ココアルキル硫酸トリエタノールアミン/マグネシウム、N-ヤシ油脂肪酸-アシル-L-グルタミン酸トリエタノールアミン、N-ヤシ油脂肪酸-アシル-L-グルタミン酸ナトリウム、ヤシ油脂肪酸エチルエステルスルホン酸ナトリウム、ヤシ油脂肪酸カリウム塩、ヤシ油脂肪酸カリウム塩液、N-ヤシ油脂肪酸/硬化脂肪酸-アシル-L-グルタミン酸ナトリウム、ヤシ油脂肪酸サルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシントリエタノールアミン塩、ヤシ油脂肪酸サルコシンナトリウム塩、ヤシ油脂肪酸トリエタノールアミン塩、ヤシ油脂肪酸のトリエタノールアミン塩液、ヤシ油脂肪酸ナトリウム塩、ヤシ油脂肪酸メチルアラニンナトリウム塩、ヤシ油脂肪酸メチルアラニンナトリウム塩液、ヤシ油脂肪酸メチルタウリンカリウム塩、ヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウム塩、ラウリルアミノジプロピオン酸ナトリウム、ラウリルアミノジプロピオン酸ナトリウム液(30%)、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム；ラウリルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ラウリル硫酸、アンモニウムラウリルスレート、ラウリル硫酸カリウム、ラウリル硫酸ジエタノールアミン、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸モノエタノライニン、ラウリン酸カリウム、ラウリン酸トリエタノールアミン、ラウリン酸トリエタノールアミン液、ラウリン酸ナトリウム、ラウリン酸/ミリスチン酸トリエタノールアミン、ラウロイル-L-グルタミン酸トリエタノールアミン、N-ラウロイル-L-グルタミン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン、ラウロイルサルコシンカリウム、ラウロイルサルコシントリエタノールアミン塩液、ラウロイルサルコシンナトリウム、ラウロイルメチル-L-アラニンナトリウム塩、ラウロイルメチルタウリンナトリウム塩、ラウロイルメチルタウリンナトリウム塩液またはこれらの組み合わせがあるが、これに限定されるものではない。

10

20

30

#### 【0123】

ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤は前記組成物の約0.05%(wt/wt)~約25%(wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤は前記組成物の約0.05%(wt/wt)~約15%(wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤は前記組成物の約0.05%(wt/wt)~約5%(wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤は前記組成物の約0.5%(wt/wt)~約3%(wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤は前記組成物の約0.7%(wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記アニオン性界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムを含む。

#### 【0124】

ある種の実施形態では、組成物は3脂肪酸エステル、たとえばエチルエステルを含み、1種または複数種の界面活性剤をさらに含む。ある種の実施形態では、前記界面活性剤は、ポリソルベートもしくはポリソルベートの組み合わせ、およびアニオン性界面活性剤もしくはアニオン性界面活性剤の組み合わせまたは前記ポリソルベートと前記アニオン性界面活性剤との組み合わせを含む。他の実施形態では、組成物は約15%(wt/wt)~約31%(wt/wt)のポリソルベートを含む。ある種の実施形態では、前記ポリソルベートはポリソルベート80である。他の実施形態では、組成物は約0.5%(wt/wt)~約5%(wt/wt)のアニオン性界面活性剤を含む。ある種の実施形態では、ポリソルベートはポリソルベート80、ポリソルベート20またはこれらの組み合わせであり、アニオン性界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムである。いくつかの実施形態で

40

50

は、組成物は、約40% (wt/wt) ~ 約85% (wt/wt)の量の - 3 脂肪酸エステル、たとえばエチルエステル；および約15% (wt/wt) ~ 約99% (wt/wt)のポリソルベート；および約0.05% (wt/wt) ~ 約50% (wt/wt)のアニオン性界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約50% (wt/wt) ~ 約80% (wt/wt)の量の - 3 脂肪酸エステル、たとえばエチルエステル(90)；および約15% (wt/wt) ~ 約99% (wt/wt)のポリソルベート；および約0.05% (wt/wt) ~ 約2% (wt/wt)のアニオン性界面活性剤、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約0.7% (wt/wt)のラウリル硫酸ナトリウムを含む。

【0125】

ある種の実施形態では、前記ポロキサマーは前記組成物の約0.05% (wt/wt) ~ 約25% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記ポロキサマーは前記組成物の約0.05% (wt/wt) ~ 約15% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記ポロキサマーは前記組成物の約0.05% (wt/wt) ~ 約5% (wt/wt)を構成する。ある種の実施形態では、前記ポロキサマーは前記組成物の約0.5% (wt/wt) ~ 約3% (wt/wt)を構成する。

【0126】

いくつかの実施形態では、組成物は、追加の界面活性剤、たとえば両性イオン性界面活性剤およびカチオン性界面活性剤を含む。こうした界面活性剤の例には、胆汁酸(たとえば、コール酸、ケノデオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロケノデオキシコール酸、タウロリトコール酸、デオキシコール酸、リトコール酸およびウルソデオキシコール酸ならびにこれらの塩、たとえば、ナトリウム、カリウム、リチウム)、天然乳化剤(たとえばアカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックスおよびレシチン)、鎖状アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(たとえばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリルおよびプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(たとえばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマーおよびカルボキシビニルポリマー)、カラゲナン、セルロース誘導体(たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ポリオキシエチレンエステル(たとえばポリオキシエチレンモノステアレート[Myrj 45]、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレートおよびSoluto1)、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(たとえばCremophor)、ポリオキシエチレンエーテル(たとえばポリオキシエチレンラウリルエーテル[Brij 30])、ポリ(ビニル-ピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、セトリモニウムプロミド、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウムまたはこれらの組み合わせがあるが、これに限定されるものではない。

【0127】

本明細書に記載するような自己ミセル形成に好適な組成物は一般にHLBが約12 ~ 約18である。ある種の実施形態では、前記組成物はHLBが約12.0 ~ 約14.0である。ある種の実施形態では、前記組成物はHLBが約13.0 ~ 約14.0である。ある種の実施形態では、前記組成物はHLBが約13.5 ~ 約13.8である。組成物に使用されるすべての界面活性剤(surface active agentまたはsurfactant)の総HLBは一般に約12 ~ 約18である。いくつかの実施形態では、組成物に使用されるすべての界面活性剤の総HLBは一般に約12 ~ 約15である。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態では、組成物に使用されるすべての界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) の総HLBは一般に約13~約15である。

【0128】

ある種の実施形態では、少なくとも1種の界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) はHLBが少なくとも8.0である。いくつかの実施形態では、前記界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) は総HLBが約13~約15の範囲である。界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) のHLB値が高くなると、界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) の量を減らす必要があり、HLBが17で必要とされ得るのは、約25% ( wt / wt ) ~ 約42% ( wt / wt ) の界面活性剤 ( surface active agent または surfactant ) のみである。

10

【0129】

ある種の実施形態では、組成物はテルペンをさらに含む。ある種の実施形態では、テルペンはd-リモネンである。一実施形態では、テルペンは環状テルペンである。一実施形態では、テルペンは、(R)-エナンチオマーであるd-リモネン(+) - リモネン) である。一実施形態では、テルペンは、(S)-エナンチオマーであるL-リモネンである。一実施形態では、テルペンは、ジペンテンとして知られるラセミリモネンである。別の実施形態では、テルペンはテルペノイドである。別の実施形態では、テルペンは天然油 (たとえば、オレンジ油などの柑橘類油) から誘導される。d-リモネンに類似した構造を有するモノテルペン(たとえば、テルピネン、テルピノレン、フェランドレンまたはメントール) など他のテルペンも意図している。ある種の実施形態では、組成物は、組成物の約0.1%~約5重量%の実質的に純粋なd-リモネンをさらに含む。他のある種の実施形態では、組成物は、組成物の約0.1%~約5重量%の天然オレンジ油をさらに含む。d-リモネンまたはオレンジ油を含む組成物は、 $\gamma$ -3脂肪酸エステルの経口投与による副作用の排除および/または最小化を助けることができる。こうした副作用には、吐き、おくびの頻発、胃食道逆流症(GERD)、鼓腸、腸管ガスの増加、魚類の味、生臭い息、魚類の臭い、悪心、下痢またはこれらの組み合わせがある。

20

【0130】

他の実施形態では、組成物は酸化防止剤をさらに含む。ある種の実施形態では、酸化防止剤は、少なくとも1種のトコフェロール、少なくとも1種のトコチレノールまたはこれらの組み合わせからなる群から選択される。他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は1種または複数種のトコフェロールを含んでもよい。少なくとも1種または複数種の酸化防止剤をさらに含む実施形態では、酸化防止剤は組成物の約0.01%~約5重量%存在してもよい。そうした実施形態では、酸化防止剤は、組成物の約0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1重量%、1.5重量%、2重量%、2.5重量%、3重量%、3.5重量%、4重量%、4.5重量%または5重量%で存在してもよい。ある種の実施形態では、酸化防止剤は組成物の約0.4重量%で存在してもよい。

30

40

【0131】

少なくとも1つの別の実施形態では、ミセルを含む組成物であって、本明細書で提供される実施形態のいずれか1つの組成物に、処置を必要とする被検体に前記組成物を投与する前に水性媒体を添加してミセルが形成される、組成物を提供する。あるいは、ミセルは、組成物を水性媒体に添加する際に形成されてもよい。ある種の実施形態では、ミセルは最大約10 $\mu$ mの直径を有する。他の実施形態では、実質的にすべてのミセルが約1 $\mu$ m~約10 $\mu$ mの平均直径を有する。ある種の実施形態では、ミセルは約1 $\mu$ m、2 $\mu$ m、3 $\mu$ m、4 $\mu$ m、5 $\mu$ m、6 $\mu$ m、7 $\mu$ m、8 $\mu$ m、9 $\mu$ mまたは10 $\mu$ mの平均直径を有する。ある種の実施形態では、前記ミセルは室温で安定である。ある種の実施形態では

50

、組成物は、酸性 pH を有する水性媒体中でミセルを形成する。他のある種の実施形態では、組成物は 0.1 N HCl 中でミセルを形成する。

【0132】

別の実施形態では、少なくとも 1 種の (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - エイコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンテン酸 (EPA) エステルおよび少なくとも 1 種の (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエン酸 (DHA) エステルを含み、かつ EPA エステルと DHA エステルとの比が 2.0 : 1.0 超 ~ 約 3.4 : 1.0 以下であり、ただし前記 EPA エステル、DHA エステルまたはこれらの組み合わせの濃度は前記組成物中の 3 エステルの総量の約 40 重量% ~ 約 85 重量% を構成する組成物を提供する。ある種の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.0 : 1.0 ~ 約 2.5 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.1 : 1.0 ~ 約 2.4 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.1 : 1.0 ~ 約 2.3 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.1 : 1.0 ~ 約 2.2 : 1.0 である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記 EPA エステルと DHA エステルとの比は 2.4 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.0 : 1.0 ~ 約 3.3 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.2 : 1.0 ~ 約 3.2 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.4 : 1.0 ~ 約 3.1 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.5 : 1.0 ~ 約 3.0 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.6 : 1.0 ~ 約 2.9 : 1.0 である。他の実施形態では、EPA エステルと DHA エステルとの比は約 2.7 : 1.0 ~ 約 2.8 : 1.0 である。ある種の実施形態では、前記組成物中の前記 EPA エステルと DHA エステルとの比は 2.0 : 1.0 超である。

10

20

【0133】

ある種の実施形態では、本明細書に使用される 3 脂肪酸エステルは実質的に純粋である。ある種の実施形態では、3 脂肪酸エステルは純度約 80% ~ 約 99% である。ある種の実施形態では、3 脂肪酸エステルは少なくとも純度 80%、85%、90%、92%、94%、96%、98% または 99% である。

30

【0134】

循環器系の状態または障害の処置方法

処置を必要とする被検体の 1 つまたは複数の循環器系の状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書で提供される実施形態のいずれか 1 つの組成物、または本明細書で提供される実施形態のいずれか 1 つのミセルを前記被検体に投与することを含む、方法を提供する。

【0135】

したがって、ある種の実施形態では、循環器系の状態または障害は、心臓および血管系の状態または障害、たとえば、高血圧、高脂血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症、一過性脳虚血発作、収縮不全、拡張不全、動脈瘤、大動脈解離、心筋虚血、急性心筋梗塞 (AMI)、ST 上昇型急性心筋梗塞 (STEMI)、非 ST 上昇型急性心筋梗塞 (NSTEMI)、狭心症、不安定狭心症 (UA) および安定狭心症 (SA)、心筋梗塞、鬱血性心不全、拡張型うつ血型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、肺性心、不整脈、心臓弁膜症、心内膜炎、肺塞栓、静脈血栓、末梢血管疾患ならびに末梢動脈疾患である。

40

【0136】

特定の実施形態では、循環器系の状態または障害は高血圧、高脂血症またはこれらの組み合わせである。他の実施形態では、循環器系の状態または障害は高トリグリセリド血症である。

【0137】

50

別の実施形態では、中等度から重度の高トリグリセリド血症の処置を必要とする被検体の中等度から重度の高トリグリセリド血症を処置するための方法であって、空腹時のベースラインTGレベルが約200mg/dL～約500mg/dLである被検体を用意すること、および本明細書に記載するような組成物を被検体に投与することを含む、方法を提供する。一実施形態では、組成物は、約0.5g～約1g、約1g～約2g、約2g～約4g、約4g～約6gまたは約6g～約10gの1日量で投与することができる。

【0138】

ある種の実施形態では、投与レジメンの開始時の空腹時の血液の血清TGが少なくとも150mg/dLである被検体において、被検体の空腹時の血液の血清総TG量が、前記組成物または前記ミセルの投与から30日以内に少なくとも20%減少する。他の実施形態では、前記被検体の血液の血清低密度リポタンパク質(LDL)の総濃度が、前記組成物または前記ミセルの投与から30日以内に実質的に上昇しない。ある種の実施形態では、治療有効量の前記組成物または前記ミセルは、少なくとも0.5g/日の-3脂肪酸エステルを含む。他の実施形態では、前記組成物または前記ミセルの投与後4時間以内のEPA、DHAまたはこれらの組み合わせを合わせた前記被検体の血液の血清中濃度は、少なくとも20nmol/mLである。

10

【0139】

さらなる実施形態では、少なくとも1種の-3脂肪酸エステルを含む組成物を被検体に投与する方法であって、被検体の血液の血清中の高密度リポタンパク質の比率がLDLと比較して高い、方法を提供する。ある種の実施形態では、投与は経口投与である。ある種の実施形態では、被検体はヒトである。

20

【0140】

いくつかの実施形態は、少なくとも1種の-3脂肪酸エステルおよび少なくとも1種の界面活性剤を含む組成物を被検体に投与する方法であって、前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルは、水性媒体と接触すると自己ミセルを形成し、前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルは経口投与されると、食物による影響と実質的に無関係の割合で前記被検体に吸収される、方法を提供する。ある種の実施形態では、食物による影響が低下すると、Fが少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%または少なくとも75%が減少する可能性がある。

【0141】

少なくとも1種の-3脂肪酸エステルおよび少なくとも1種の界面活性剤を含む組成物を被検体に投与する方法であって、前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルは水性媒体と接触すると自己ミセルを形成し、かつ前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルは経口投与されると食物による影響と実質的に無関係な割合で前記被検体に吸収される、方法を提供する。ある種の実施形態では、前記組成物は、本明細書で提供される実施形態のいずれか1つの組成物である。他の実施形態では、少なくとも0.5g/日の-3脂肪酸エステルを前記被検体に投与する。

30

【0142】

別の実施形態では、本明細書に記載するような組成物を、たとえば約1～約200週間、約1～約100週間、約1～約80週間、約1～約50週間、約1～約40週間、約1～約20週間、約1～約15週間、約1～約12週間、約1～約10週間、約1～約5週間、約1～約2週間または約1週間の期間にわたり投与する。別の実施形態では、本明細書に記載するような組成物を、長期処置を必要とする被検体に無制限の期間投与する。

40

【0143】

他の実施形態では、前記組成物の投与後4時間以内の前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルの前記被検体の血液の血清中濃度は、少なくとも20nmol/mLである。他の実施形態では、前記組成物の投与後4時間以内の前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルの前記被検体の血液の血清中濃度は、少なくとも50nmol/mLである。他の実施形態では、前記組成物の投与後4時間以内の前記少なくとも1種の-3脂肪酸エステルの前記被検体の血液の血清中濃度は、少なくとも100nmol/mLである。他

50

の実施形態では、前記被検体の血液の血清中の前記少なくとも1種の - 3 脂肪酸エステルの濃度は、前記組成物の用量を増加させて投与すると上昇し得る。

【0144】

ある種の実施形態では、界面活性剤の存在下、処置を必要とする被検体への - 3 脂肪酸エステルの経口投与により副作用を最小化および/または排除する方法であって、本明細書で提供される実施形態のいずれか1つの組成物または本明細書で提供される実施形態のいずれか1つのミセルを投与することを含む、方法を提供する。ある種の実施形態では、副作用を最小化する方法は、副作用の発現を排除する。いくつかの実施形態では、副作用の非限定的な例として、吐出、おくびの頻発、胃食道逆流症（GERD）、鼓腸、腸管ガスの増加、魚類の味、生臭い息、魚類の臭い、悪心、下痢またはこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0145】

ある種の実施形態では、少なくとも1種のテルペンまたは天然オレンジ油の存在下、処置を必要とする被検体への - 3 脂肪酸エステルの経口投与により副作用を最小化および/または排除する方法であって、本明細書で提供される実施形態のいずれか1つの組成物または本明細書で提供される実施形態のいずれか1つのミセルを投与することを含む、方法を提供する。ある種の実施形態では、少なくとも1種のテルペンは典型的には少なくとも純度95%のd-リモネンであるが、少なくとも純度95%のd-リモネンとは限らない。ある種の実施形態では、副作用を最小化する方法は、副作用の発現を排除する。いくつかの実施形態では、副作用の非限定的な例として、吐出、おくびの頻発、胃食道逆流症（GERD）、鼓腸、腸管ガスの増加、魚類の味、生臭い息、魚類の臭い、悪心、下痢またはこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0146】

いくつかの実施形態は、処置を必要とする被検体の食物による影響を低下させる方法であって、治療有効量の本明細書に記載の組成物のいずれか1種をヒト被検体に投与することを含む、方法を提供する。ある種の実施形態では、食物による影響は実質的に排除される。

【0147】

処置を必要とする被検体への - 3 脂肪酸エステルの経口投与において患者のコンプライアンスを向上させるための方法であって、本明細書に記載するような組成物を投与することを含む、方法も提供する。

30

【0148】

本明細書に記載の組成物は、そうした投与を必要とするヒト被検体に、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤/レジンは、スタチン、ナイアシンおよび誘導体、MTP阻害剤、フィブラートならびにCETP阻害剤からなる群から選択される非 - 3 脂肪酸エステル脂質低下剤またはコレステロール低下剤と共に投与してもよい。これらの脂質低下剤またはコレステロール低下剤は、その作用機序により分類することができる。たとえば、コレステロール吸収阻害剤は、食事性コレステロールの吸収を阻害し、胆汁性コレステロールの再吸収を阻害する。コレステロール吸収阻害剤の例には、フィトステロール、エゼチミブおよび(3R, 4S)-1, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-3-(3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノン(SCH 48461)があるが、これに限定されるものではない。胆汁酸吸着剤/レジンは高分子化合物であり、イオン交換樹脂として機能する。胆汁酸吸着剤は、塩化物イオンなどのアニオンを胆汁酸と交換する。そうすることにより、胆汁酸吸着剤は胆汁酸に結合し、腸肝循環から胆汁酸を隔離する。胆汁酸吸着剤は大きな高分子構造体であるため、腸から血流にあまり吸収されない。このため、胆汁酸吸着剤は、この薬剤に結合した任意の胆汁酸と一緒に、胃腸管の通過後に糞便により排泄される。胆汁酸吸着剤/レジンの例には、コレステラミン、コレセバラムおよびコレステポールがあるが、これに限定されるものではない。スタチンは、酵素HMG-CoAレダクターゼを阻害する化合物のクラスである。スタチンの例には、ロスバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンおよびアトルバスタチンがある

40

50

が、これに限定されるものではない。ナイアシンおよびその誘導体は、脂肪組織の脂肪分解の阻害を引き起こすGタンパク質共役型受容体GPR109Aを刺激することにより機能すると考えられる。ナイアシンおよびその誘導体の例には、ニセリトロール、ナイアシン、ニコフラノス、ニコチン酸アルミニウム、ニコチルアルコールおよびアシピモックスがあるが、これに限定されるものではない。MTP(ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質: Microsomal Triglyceride Transfer Protein)は、肝臓による超低密度リポタンパク質および腸によるカイロミクロンのアセンブリおよび分泌に必要とされる脂質転移タンパク質である。したがって、MTPの阻害剤は、血漿LDL-Cのレベルを低下させる。MTP阻害剤の例には、ヒトに使用されるロミタピド、ならびにイヌに使用される動物用のジルロタピドおよびミトラパチド(mitrapatide)があるが、これに限定されるものではない。齧歯動物およびヒトの研究から、フィブラートは、いくつかのメカニズムによりその脂質低下作用を発揮することが示唆される。フィブラートの例には、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、ゲムフィプロジルおよびフェノフィブラートがあるが、これに限定されるものではない。CETP(コレステリルエステル転送タンパク質: Cholesteryl ester Transfer Protein)阻害剤は、HDL(「善玉」コレステロールを含む粒子)を増やし、LDL(「悪玉」コレステロールを含む粒子)を減らして血漿脂質プロファイルを改善する。CETP阻害剤の例には、アナセトラピブおよびエバセトラピブがあるが、これに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

#### 【0149】

前述の病状に加えて、たとえば;メタボリックシンドローム;黄斑変性(AREDS 2 Research Group et al. The Age-Related Eye Disease 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1), *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119(11): 2282-9. doi: 10.1016/j.optha.2012.05.027. Epub 2012 Jul 26; SanGiovanni JP et al., -3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90: 1601-70.);手術または外傷性脳損傷に起因する、たとえば震盪に起因する認知機能障害(Lewis M. et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in severe head trauma. *Am J Emerg Med*. 2013 Jan; 31(1): 273.e5-8. doi: 10.1016/j.ajem.2012.05.014. Epub 2012 Aug 3; Mills JD. et al. Dietary supplementation with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2011 Feb; 68(2): 474-81; discussion 481. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ff692b.);大鬱病、自殺、産後鬱病(Logan AC. Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis*. 2004 Nov 9; 3: 25; Lewis MD et al. Suicide deaths of active-duty US military and omega-3 fatty-acid status: a case-control comparison. *J Clin Psychiatr*

y . 2011 Dec ; 72 ( 12 ) : 1585 - 90 . doi : 10 . 4088 / JCP . 11m06879 . Epub 2011 Aug 23 ; Makrides M . et . al . Docosahexaenoic acid and post - partum depression - is there a link ? Asia Pac J Clin Nutr . 2003 ; 12 Suppl : S37 . ) ; 炎症 ( Kelley DS et . al . DHA supplementation decreases serum C - reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men . J Nutr . 2009 Mar ; 139 ( 3 ) : 495 - 501 . doi : 10 . 3945 / jn . 108 . 100354 . Epub 2009 Jan 21 . ) ; 原発性硬化性胆管炎 ( Martin CR . et . al . The safety and efficacy of oral docosahexaenoic acid supplementation for the treatment of primary sclerosing cholangitis - a pilot study . Aliment Pharmacol Ther . 2012 Jan ; 35 ( 2 ) : 255 - 65 . doi : 10 . 1111 / j . 1365 - 2036 . 2011 . 04926 . x . Epub 2011 Nov 30 . ) 、 女性の境界性人格障害 ( Zanarini MC et . al . Omega - 3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder : a double - blind , placebo - controlled pilot study . Am J Psychiatry . 2003 Jan ; 160 ( 1 ) : 167 - 9 . ) 、 乳癌 ( Bougnoux P . et . al . Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid : a phase II trial . Br J Cancer . 2009 Dec 15 ; 101 ( 12 ) : 1978 - 85 . doi : 10 . 1038 / sj . bjc . 6605441 . Epub 2009 Nov 17 . ) 、 非アルコール性脂肪酸肝疾患 ( Parker HM . et . al . Omega - 3 supplementation and non - alcoholic fatty liver disease : a systematic review and meta - analysis . J Hepatol . 2012 Apr ; 56 ( 4 ) : 944 - 51 . doi : 10 . 1016 / j . jhep . 2011 . 08 . 018 . Epub 2011 Oct 21 ; Nobili V . Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver : Randomised controlled trial in children . Nutr Metab Cardiovasc Dis . 2012 Dec 7 . pii : S0939 - 4753 ( 12 ) 00256 - 6 . doi : 10 . 1016 / j . numecd . 2012 . 10 . 010 . [ Epub ahead of print ] ; Christopher M . D . et . al . Menthaden oil decreases high - fat diet - induced markers of hepatic damage , steatosis , inflammation , and fibrosis in obese Ldlr - / - mice . J Nutr . 2012 Aug ; 142 ( 8 ) : 1495 - 503 . doi : 10 . 3945 / jn . 112 . 158865 . Epub 2012 Jun 27 . ) 、 および小児の認知および行動における改善 ( Richardson AJ . et . al . Docosahexaenoic acid for reading , cognition and behavior in children aged 7 - 9 years : a randomized , controlled trial ( the DOLAB Study ) . PLoS One . 2012 ; 7 ( 9 ) : e43909 . doi : 10 . 1371 / journal . pone . 0043909 . Epub 2012 Sep 6 . ) など、いくつかの他の状態または障害も、本明細書に記載の組成



物による処置から効果が得られる。これらの状態または障害は、本明細書に記載の組成物を、そうした投与を必要とする被検体、典型的にはヒトに投与することにより処置することができる。

【0150】

キット

本明細書は、パッケージングされた医薬キットを含む。キットは、容器に単位剤形としての本明細書に記載の組成物、および本明細書に記載の組成物を含む剤形の投与による処置に反応する疾患または障害を有する被検体を処置する剤形の使用説明書を含む。

【0151】

パッケージングされた医薬キットは、処方情報、処方箋なしでの医学的使用情報および/または剤形の栄養情報を、たとえば、以下に限定されるものではないが、被検体または医療提供者に、またはパッケージングされた医薬キット内のラベルとして提供する。キットに含まれる情報として、たとえば、以下に限定されるものではないが、 $\omega$ -3脂肪酸剤形に関する有効性、投与量および投与、禁忌ならびに有害反応情報を挙げるができる。投与量および投与の情報は、たとえば、投与頻度のほか、食品を用いたあるいは用いない組成物の投与を含んでもよい。

10

【0152】

ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物を含む剤形は、処方箋なしでの医学的使用情報および/または栄養情報と共に、プリスターパッケージとしてまたはビンで提供される液体またはカプセルの形態であってもよい。

20

【0153】

パッケージングされた医薬キットは、唯一の活性成分として1種または複数種の本明細書に記載の組成物を含んでもよい。他の実施形態では、1種または複数種の本明細書に記載の組成物は、非 $\omega$ -3エステル以外の1種または複数種の活性剤、たとえば、以下に限定されるものではないが、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤/レジン、スタチン、ナイアシンおよび誘導体、MTP阻害剤、フィブラートならびにCETP阻害剤からなる群から選択される1種または複数種の他の脂質低下剤またはコレステロール低下剤と組み合わせパッケージングしてもよい。

【0154】

剤形

少なくとも1種の $\omega$ -3脂肪酸エステルを含む本明細書で提供される組成物のいずれも、医薬組成物、栄養補助食品製剤あるいはダイエタリーサプリメントとして提供することができる。

30

【0155】

本明細書に記載の医薬組成物は、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含んでもよい。薬学的に許容される賦形剤には、キャリア、防腐剤、および/または着色剤があるが、これに限定されるものではない。医薬組成物の組成および/または製造における一般的な考察は、たとえば、Remington The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005で確認することができる。

40

【0156】

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、経口投与用の液剤として製剤化してもよい。液剤組成物には、溶液剤、懸濁剤および乳剤がある。液体医薬調製物として、プロピレングリコール溶液剤と、経口用の溶液剤、懸濁剤および乳剤のための甘味料を含む溶液剤とが挙げられる。液体組成物は、水性媒体、たとえば酸性環境を有する水性媒体と接触すると、ミセルを形成する。

【0157】

ある種の実施形態では、剤形は、そうした投与を必要とする被検体への投与の前に予め形成されたミセルを含む。こうした予め形成されたミセルは、室温で安定である。

【0158】

50

他の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、軟質ゼラチンカプセルの充填物として製剤化してもよい。同様に、カプセルの崩壊時に軟質ゼラチンカプセルの内容物が水性媒体と接触すると、この組成物もミセルを形成する。

【0159】

カプセル剤は、たとえば、カプセルシェル内に上述の組成物を充填することにより調製することができる。カプセル剤は、活性剤を含む特別な容器または囲いで投与される剤形である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は軟カプセルに充填してもよい。カプセルシェルは、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコールまたは変性ゼラチンもしくはデンプンまたは他の材料で作られていてもよい。硬シェルカプセルは典型的には、比較的高いゲル強度の骨ゼラチンおよび豚皮ゼラチンのブレンドで作られる。いくつかの実施形態では、単位剤形はゲルカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルシェルはグリセリンカプセルシェル、たとえば Swiss Caps により製造され、USP 25 の基準に適合する製品番号 GSU 0051 (Swiss Caps, USA 14193 SW 119th Ave., MIAMI/FLA., U.S. 33186) である。他の実施形態では、カプセルはウシゼラチンシェル、たとえば Swiss Caps 製品番号 GSU 0708 である。他の好適なカプセルシェル材料として、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ナイロン、ポリホルムアルデヒド、ポリエステル、酢酸セルロースおよびニトロセルロースが挙げられる。カプセルシェル自体が、少量の色素、不透明化剤、可塑剤および防腐剤を含んでもよい。他の固形剤形、たとえば、カプセル剤、坐剤および同種のを調製するための従来の方法も公知である。ゼラチンカプセルシェルは、タピオカ、草、野菜由来または魚由来のゼラチンで作られていてもよい。たとえば K-CAPS (Capsuline, Inc. Pompano Beach, Fla.) は、野菜由来の公認の Kosher 軟カプセルシェルである。他の菜食主義者に由来するゼラチンカプセルは、野菜由来のヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) で作られていてもよい。カプセルシェルは、ゲル化剤として加工トウモロコシデンプン、グリセロールおよびカラゲナンをさらに含んでもよい。

10

20

【0160】

他の実施形態では、カプセルは、コーティング材料など律速膜の材料を含み、かつ本明細書に記載の組成物を詰めたシェルを有する。カプセルシェルは、熱成形プロセスにより製造された多孔性または pH 感受性ポリマーで作られていてもよい。ある種の実施形態では、カプセルシェルは、非対称膜、すなわち、一方の表面に薄い皮膚を有し、その厚みの大部分が高度に透過性の多孔性材料からなる膜の形態である。

30

【0161】

さらに別の有用なカプセルである「膨張栓装置」を使用してもよい。本明細書に記載の組成物は、一端がヒドロゲル栓でシールされた装置の非溶解性カプセルの半分に導入することができる。このヒドロゲル栓は、水性環境で膨張し、所定の時間膨張したらカプセルから出て行くことでポートを開口し、ポートを通して活性剤はカプセルから出て水性環境に送達され得る。好ましいヒドロゲル栓カプセルは、剤形が胃から出て小腸に約 15 分以上、好ましくは約 30 分以上とどまるまで剤形からの活性剤の実質的な放出を示さないため、胃または小腸に放出される - 3 脂肪酸エステルが確実に最小になるカプセルである。この種のヒドロゲル栓カプセルは、国際公開第 90/19168 号パンフレットに記載されている。

40

【0162】

本剤形は、特にカプセルシェルに可塑剤を含んでもよい。好適な可塑剤として、たとえば、ポリエチレングリコール、たとえば PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 および PEG 800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース、トリアセチン、グリセリン、ソルビトール、ソルビタンまたはこれらの組み合わせが挙げられる。

50

## 【0163】

追加の実施形態では、組成物は非経口投与用の液剤として製剤化してもよい。

## 【0164】

組成物は、1つまたは複数の投薬単位として製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、投薬量の管理および均一性を容易にするため、投薬単位形態で経口組成物を製剤化すると有利な場合がある。いくつかの実施形態で記載した投薬単位形態とは、処置対象の被検体の単位投与量として適した物理的に分離した単位をいうことができ、各単位は、好適な薬学的キャリアと共に所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性組成物を含む。ある種の実施形態では、剤形は任意に香味剤、たとえばオレンジ油、実質的に純粋なd-リモネン、および酸化防止剤、たとえばトコフェロール、パルミチン酸アスコルビルまたは酸化防止剤の組み合わせを含む。

10

## 【0165】

## 機能性食品

ある種の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、そうした投与を必要とする被検体への投与前に予め形成されたミセルを含む。こうした予め形成されたミセルは室温で安定である。

## 【0166】

したがって、こうした予め形成されたミセルあるいは予めミセルを形成した本明細書に記載の組成物は食物に加えてもよく、その後被検体の - 3 脂肪酸レベルの強化のための健康食の一部として、または保健専門家により処方された本明細書に記載の組成物の経口 / 非経口投与に加えて食事療法として、消費され得る。

20

## 【0167】

ある種の実施形態では、機能性食品は、食用または飲用可能な組成物、たとえば、食料品、たとえば咀嚼可能なまたは食用の棒状食品、菓子製品（たとえば、チョコレートバー）、クッキー、ジュース飲料、焼成食品または模造焼成食品（たとえば、ブラウニー）、ビスケット、ロゼンジまたはチューインガムの形態をとる。咀嚼可能なまたは食用の棒状食品の例には、チョコレートバーまたはエネルギーバーがある。こうした機能性食品は、スポーツまたは他の運動形態に関わりのある人に特に有用であり得る。

## 【0168】

ある種の実施形態では、機能性食品は、たとえば、バター、マーガリン、パン、ケーキ、ミルクケーキ、アイスクリーム、ヨーグルトおよび他の発酵乳製品の形態をとってもよい。

30

## 【0169】

ある種の実施形態では、機能性食品は、肉、サラダまたは他の食物に吹きかける液体の形態をとってもよい。

## 【0170】

機能性食品の他の形態は、朝食用シリアル、たとえば、穀物フレーク、ミューズリー、ブラン、オートミールであつてもよい。

## 【0171】

機能性食品製品が飲用可能な形態である場合、本明細書に記載の組成物は、飲料、たとえば通常乳、調味乳、発酵乳の製品あるいはジュースに直接加えてもよい。組成物は、飲用可能な製品において - 3 脂肪酸エステルを含むミセルを形成する。

40

## 【0172】

機能性食品が固体食品の形態である場合、本明細書に記載の組成物は最初に、組成物が本明細書に記載するようなミセルを形成する水性媒体に加えてもよい。その後ミセルを含む水性媒体は、固体食品に吹きかけても、あるいはその食品を製造するときその成分に混合してもよい。

## 【0173】

以下の例を参照して本発明についてさらに定義するが、以下の例は、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本発明の目的および利益を逸脱することなく、材料

50

および方法の両方に多くの改変を実施することができることが当業者には明らかになるであろう。

【実施例】

【0174】

非限定的な実施例

実施例 1

組成物を構成する成分の量およびパーセンテージを下記表 1 に示す。

表1

組成(充填材)/剤形		
成分	量(mg)	%(wt/wt)
総 $\omega$ -3脂肪酸エチルエステル	754.3	68.57
-EPAエチルエステル	392.2	35.65
-DHAエチルエステル	165.9	15.08
ポリソルベート80	337.9	30.72
Pluronic F87	7.8	0.71
ゲル塊/剤形		
成分	量(gm)	%(wt/wt)
ゼラチン	270	40
グリセリン	135	20
精製水	270	40

10

20

30

【0175】

組成物の一実施形態を含む剤形の製造プロセスは、3つの段階、すなわち a) 組成物 (充填材) を製造するプロセス、b) 充填材の封入に使用するゲル塊を製造するプロセス、および c) 封入プロセスに分けることができる。段階 (a) および (b) は、いずれの順序で行ってもよい。

【0176】

組成物の製造プロセスは、所望のバッチサイズにより適切な量のポリソルベート80およびPluronic F87を秤量し、これをステンレス鋼タンクで60にて均一になるように混合することから始める。この混合物を室温まで放冷してから、実質的に純粋な $\omega$ -3脂肪酸エチルエステル混合物を、ポリソルベート80およびPluronic F87を含む同じステンレス鋼タンクに定量的に真空搬送する。この混合物を再度室温で均一になるように混合してから、窒素でブランケットする。この最終組成物を「充填材」ともいう。

40

【0177】

ゲル塊の製造プロセスは、所望のバッチサイズにより各々適切な量のグリセリンおよび水を秤量し、これらを別のステンレス鋼ミキサーで均一になるように約80で混合する

50

。次に、適切な量のゼラチンをバッチサイズにより秤量し、グリセリン/水混合物に加え、再度80 で均一になるように混合してから、真空下で脱気する。グリセリン/水/ゼラチンを含むこの最終混合物を「ゲル塊」という。

## 【0178】

所望のカプセル形状に応じて、軟質ゲル封入装置 (SKY Softgel Co. Ltd., Incheon, Korea製のSS-60 Softgel Encapsulation Machine) に好適なダイおよび移送管を取り付ける。半固体ゲル塊を含む予め形成されたりボンを含むダイに充填材をポンプで送る。ダイにより軟質ゼラチンカプセルが成形され、次いでこれを約20～60分間タンブル乾燥させる。カプセルを棚に移し、低温/湿乾燥室で乾燥させ、カプセルがショア硬度75超になるまで乾燥させる。次いでカプセルの点検、選別、研磨、印字を行い、ピンにパッケージングする。処方情報を含むラベルをピンに貼付する。あるいは、ピンは、処方情報を含む添付文書を含む箱にパッケージングしてもよい。

10

## 【0179】

## 実施例2

実験を行って、表2に示すような2種の組成物AおよびBにおけるミセルの形成を判定した。組成物はどちらも実施例1に記載されているように調製し、 $\omega$ -3脂肪酸エチルエステルを含んでいた。組成物では $\omega$ -3脂肪酸エチルエステルの吸収が増加し、食物による影響が実質的に排除されていた。

20

表2

成分	%(wt/wt)	
	組成物 A	組成物 B
$\omega$ -3 脂肪酸エチルエステル	68.57	75.0
ポリソルベート 80、NF	30.71	20.0
Pluronic F87	0.71	5.0
界面活性剤の総 HLB	15.3	16.8
生成物全体の HLB	13	13.2

30

## 【0180】

よく分散したミセルを形成した組成物は一般に、界面活性剤の総HLB値が約15～約17である。

## 【0181】

ポリソルベート80レベルが27～29%であると共にPluronic F87が約7%～約22%である他の組成物は一般に、大きな油球を形成した。これらの組成物は、界面活性剤の総HLB値が約17～約19であった。これらの実験に基づき、生成物全体のHLBは約13～約14.4であり、界面活性剤の総HLBは約12～約17であった。

40

## 【0182】

## 実施例3

表2に示すような組成物AおよびB(1,000mg)を、General Chapter 711, United States Pharmacopeia, 34/National/2011に記載されているように米国薬局方(USP)溶出2条件下、500～900mLの水を含む0.1N HClを含む別々の容器に加え、観察した。どちらの組成物もいかなる攪拌または剪断にも供さなかった。顕微鏡下で観察したところ、微小でよく分散されたミセルが見えた。ミセルは室温で12ヶ月を超えて安定であり、組成物の他の成分からの $\omega$ -3脂肪酸エステルの明らかな分離はなかった。このため、ポリソ

50

ルベート 80 レベルを 20 ~ 31 % 含む共に Pluronic F87 を 0.7 ~ 5 % で含む組成物は、安定なミセルを形成した。

【0183】

実施例 4

現在市販の  $\omega$ -3 製剤および栄養製品（「標準組成物」）の代表例である  $\omega$ -3 脂肪酸エチルエステル組成物中の  $\omega$ -3 脂肪酸エチルエステルと比較して  $\omega$ -3 脂肪酸エチルエステルの吸収の増加を測定するため、実施例 2 の組成物 A（「実施例組成物」）を摂取したヒト被検体に血液モニタリングを行った。標準組成物は、標準的な封入方法を用いて  $\omega$ -3 エチルエステルを封入することにより製造した。 $\omega$ -3 脂肪酸エチルエステルの吸収は、組成物を摂取した後の被検体の  $\omega$  インデックスの変化を Omega Quant 製の  $\omega$  インデックス試験キットを用いて測定して比較することにより判定した。組成物の摂取前に、被検体から血液を採取して被検体のベースライン  $\omega$  インデックスを判定した。次いで被検体は、実施例組成物あるいは標準組成物のいずれかを含む軟質ゲルカプセルを摂取した。その後、摂取から 4 時間後に採血を行った。被検体は、最初のベースライン採血から 4 時間後の採血まで絶食状態のままであった。結果を表 4 に示す。

表 4

カプセル組成	用量	$\omega$ インデックス		
		EPA+DHA エチルエステル	最初	4 時間
標準組成物	1.52g	5.2	5.3	1.92%
実施例組成物 -用量 A (4 カプセル、1 カプセル当たりの総充填重量 400mg)	1.46g	5.4	5.7	5.55%
実施例組成物 -用量 B (10 カプセル、1 カプセル当たりの総充填重量 400mg)	3.65g	4.9	5.3	8.16%

【0184】

実施例 5

血清 TG が 250 ~ 500 mg / dL である高トリグリセリド血症の被検体を対象に、非盲検、ランダム化、3 群並行群間、概念実証試験を行い、空腹時条件下で投与したときの SC401 カプセル 1100 mg（実施例 1 に記載されているように製造）と LOVAZA（登録商標）（ $\omega$ -3 酸エチルエステル）カプセル 1000 mg とプラセボとの血清 TG 低下の有効性および安全性を評価した。

【0185】

本試験の目的は、14 日の処置にわたり SC401 と LOVAZA（登録商標）とプラセボとの TG 低下に対する有効性を評価することであった。3 つの処置群のそれぞれで少なくとも 12 例の被検体を完了させるため、本試験には 45 例の被検体を組み入れた。

【0186】

本試験では以下の選択および除外基準を使用して被検体を選択した。

【0187】

選択基準：

10

20

30

40

50

- ・ 18歳以上の男性および女性；
- ・ 血清TGが200～500mg/dL。
- ・ 既往歴、簡単な理学的検査、心電図および通常の臨床検査に基づき、正常に活動的であり、健康。
- ・ 添付の身長/体重表の値により身長に対して過体重でも低体重でもない（添付の身長/体重表を参照）。
- ・ 書面による同意能力がある。
- ・ 女性で妊娠の可能性がある場合；本試験期間中、治験責任医師により判定された、受胎調節の許容可能な方法、たとえばコンドーム、フォーム（foam）、ゼリー、ペッサリー、子宮内避妊器具（IUD）または禁欲を実施している；あるいは少なくとも過去1年間閉経である；または避妊手術（卵管結紮術、両側卵巣摘出術または子宮摘出術）を受けている。

10

## 【0188】

除外基準：

- ・ 重度の高トリグリセリド血症（血清TG > 500mg/dL）。
- ・ -3または魚への不耐性。
- ・ 治験薬の初回投与から3ヶ月以内または本試験期間中に -3魚油、他のEPAもしくはDHA食品および/またはDHA栄養強化食品、または他のTG低下薬の使用。
- ・ 治験薬の初回投与から7日以内にまたは本試験期間中に任意の魚の摂取。
- ・ いくつかの心臓、腎臓、肝臓、肺または胃腸の疾患または癌（非メラノーマ性皮膚癌を除外）の最近の既往歴。
- ・ 糖尿病である、またはインスリン療法を受けている。
- ・ 妊婦または授乳中の女性。医学的に承認された避妊方法を使用していない妊娠の可能性のある女性。
- ・ ある種のホルモン、抗癌剤、免疫剤、抗生物質、抗真菌剤および抗ウイルス剤、ならびに心臓薬の使用。
- ・ ワルファリン（クマジン）の使用。
- ・ 薬物乱用またはアルコール乱用の最近の既往歴（過去12ヶ月）。
- ・ 治験薬の投与前28日以内に任意の被験薬の摂取。
- ・ 以下の状態であると診断された被検体：
- ・ 内分泌糖尿病、甲状腺機能低下症、妊娠；
- ・ 栄養性肥満、アルコール依存；
- ・ 腎ネフローゼ疾患、慢性腎不全；
- ・ 肝疾患、胆汁うっ滞、肝細胞機能障害；
- ・ 免疫グロブリン異常蛋白血症；
- ・ 痛風；
- ・ 患者が同意して、試験説明書に従う能力を阻害するか、あるいは試験結果の解釈を混乱させるまたは患者を過大なリスクにさらすと治験責任医師が考えるか他の任意の状態；および以下の薬物、チアジド利尿薬、ステロイドホルモン、ミクロソーム酵素、レチノイン酸誘導体、プロテアーゼ阻害剤（HIV感染）を常用している被検体。

20

30

40

## 【0189】

志願者は、治験関連手順の前に同意書（Informed Consent Document：ICD）を読み、署名を行った。加えて、各期間にクリニックに入る際に以下の試験を行った。

- ・ コカイン、大麻、アンフェタミン、バルピツール酸、ベンゾジアゼピンおよびアヘン剤などの薬剤の乱用に関する尿スクリーニング。結果がこれらの薬剤に対して陽性であった場合、被検体は本試験から排除/除外した；
- ・ アルコール呼気検査 - 結果がアルコールに対して陽性であった場合、被検体は本試験から排除/除外した；
- ・ 尿妊娠検査（HCG）（女性被検体のみ） - 結果が妊娠に対して陽性であった場合、

50

女性被検体は本試験から排除/除外した；

・婦人科および乳房検査（女性被検体のみ） - 検査に何らかの異常があった場合、被検体は本試験から排除/除外した。

【0190】

被検体は投与前少なくとも48時間から少なくとも14日間臨床施設に収容し、施設に16夜連続滞在するように要請した。

【0191】

被検体は少なくとも10時間絶食してから朝投与し、投与の前少なくとも48時間および試験を通じてカフェインおよび/またはキサンチンを含む製品（すなわちコーヒー、茶、チョコレート、およびカフェインを含む炭酸水、コーラ等）、アルコールおよびビタミンサプリメント、たとえばビタミンCおよびアスコルビン酸ならびにグレープフルーツおよびそのジュースの消費を控えるように指導した。本試験期間中、オレンジジュースおよびグレープ果汁などの柑橘類ジュースは、提供しなかった。

10

【0192】

一晩10時間後、単色光または低光量条件下、被検体に以下の通り投与した。

【0193】

SC401（ - 3 脂肪酸エチルエステル、1100mg）2カプセル（1回用量として）を覚醒時に服用（朝食の少なくとも2時間前の空腹時に水のみで服用）；その後2カプセル（1回用量として）就寝前に服用（夕食の少なくとも2時間後、水のみで服用、その晩はその後食物または液体を摂取しない）。

20

【0194】

あるいは、LOVAZA（登録商標）（GlaxoSmithKline, RTP, NC 2770の - 3 脂肪酸エチルエステル、1000mg）2カプセル（1回用量として）を覚醒時に服用（朝食の少なくとも2時間前の空腹時に水のみで服用）；その後2カプセル（1回用量として）就寝前に服用（夕食の少なくとも2時間後、水のみで服用、その晩はその後食物または液体を摂取しない）。

【0195】

あるいは、プラセボ（オレイン酸エチル、1000mgカプセル）2カプセル（1回用量として）を覚醒時に服用（朝食の少なくとも2時間前の空腹時に水のみで服用）；その後2カプセル（1回用量として）就寝前に服用（夕食の少なくとも2時間後、水のみで服用、その晩はその後食物または液体を摂取しない）。

30

【0196】

Lovaza、SC401およびプラセボを構成する - 3 脂肪酸エチルエステルの量を下記表5に示す。



表5

カプセル充填組成物(mg)	SC401	Lovaza <sup>®</sup>	プラセボ
総ω-3 脂肪酸エチルエステル	754.3	934	0
-EPA エチルエステル	392.2	482	0
-DHA エチルエステル	165.9	370	0
ポリソルベート 80、NF	337.9	0	0
Pluronic F87	7.8	0	0
オレイン酸エチル	0	0	1000

10

## 【0197】

4つの血液サンプル(各8mL)を試験期間中に採取した。血液サンプルはT<sub>s</sub>、T<sub>0</sub>、T<sub>7d</sub>、T<sub>14d</sub>に直接静脈穿刺により普通の真空チューブに採取する。バキュテナーをラックに立てて、診断部門に移すまで湿式氷浴に保管した。

20

## 【0198】

3群それぞれの患者ごとにT<sub>s</sub>、T<sub>0</sub>、T<sub>7d</sub>、T<sub>14d</sub>の空腹時トリグリセリド/HDL/LDL/総コレステロール/非HDL/レベルを判定した。

## 【0199】

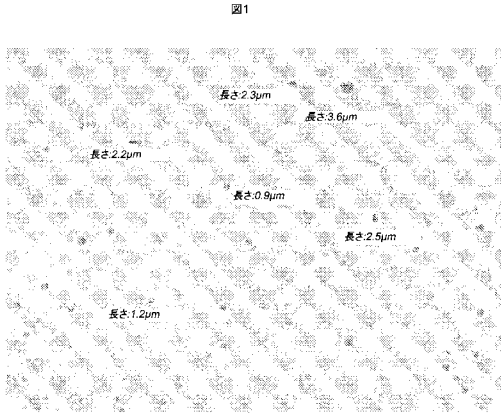
データを下記表6に集計する。

表6

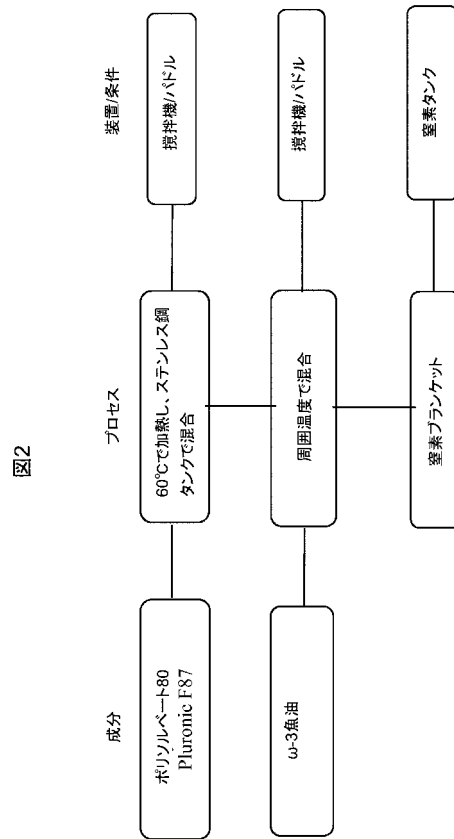
	ベースラインから見た14日目の結果*		
	SC401	Lovaza <sup>®</sup>	プラセボ
トリグリセリドの血清 血中レベル	-48.5%	-29.4%	-27.7%
*SC401の結果は、Lovaza <sup>®</sup> 群に投与されたEPAエチルエステルおよびDHAエチルエステルの総量に合わせて調整した。			

30

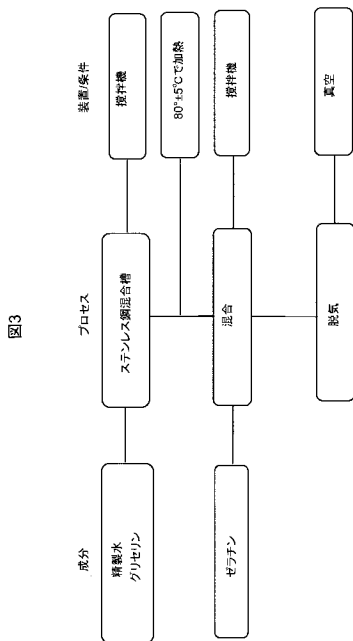
【 図 1 】



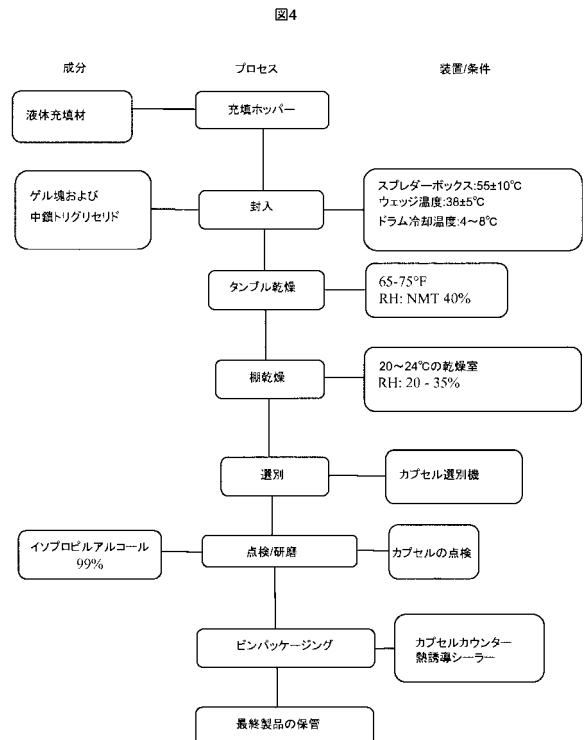
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/030211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/05 A61K31/232 A61K31/7024 A61P9/00 A61P9/14 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 A61P		
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, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 782 807 A1 (MOCHIDA PHARM CO LTD [JP]) 9 May 2007 (2007-05-09) the whole document -----	1-121
X	EP 1 946 755 A1 (MOCHIDA PHARM CO LTD [JP]) 23 July 2008 (2008-07-23) the whole document -----	1-121
X	EP 2 433 630 A1 (MOCHIDA PHARM CO LTD [JP]) 28 March 2012 (2012-03-28)  the whole document paragraphs [0018], [0043], [0050], [0061], [0062], [0064]; claims 1,6,13 ----- -/--	1-18, 23-35, 40-65, 70-108, 111
<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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  26 April 2013		Date of mailing of the international search report  07/05/2013
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  Jakobs, Andreas

1

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/030211
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2012/032414 A2 (PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO]; HUSTVEDT SVEIN OLAF [NO]; OLESEN PREB) 15 March 2012 (2012-03-15)</p> <p>the whole document examples 3-5</p> <p>-----</p>	<p>1-18, 23-35, 40-65, 70-108, 111</p>
X	<p>WO 00/48592 A1 (PHARMACIA &amp; UPJOHN SPA [IT]; PAMPARANA FRANCO [IT]) 24 August 2000 (2000-08-24)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-10, 15-18, 29-31, 49-57, 62-65, 76-78, 84-101, 104,105, 107,108, 111</p>
X	<p>WO 99/29316 A1 (SEVERSON MARY L [US]; CYCLOSPORINE THERAPEUTICS LIMI [IE]; MISHRA AWAD) 17 June 1999 (1999-06-17)</p> <p>the whole document page 14; example 5; tables 1,4,5 formulations 6-8; page 33, paragraph 4; table 14</p> <p>-----</p>	<p>1-48, 92-99, 114-121</p>
A	<p>WO 2011/048493 A1 (PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO]; KLAVENESS JO ERIK JOHNSRUD [NO]; BERG) 28 April 2011 (2011-04-28)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-121</p>
A	<p>WO 2012/032417 A2 (PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO]; HUSTVEDT SVEIN OLAF [NO]; BERGE GUNNA) 15 March 2012 (2012-03-15)</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-121</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/030211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 1782807	A1	09-05-2007	CA 2577345 A1 EP 1782807 A1 JP 4943849 B2 US 2007259957 A1 WO 2006019140 A1	23-02-2006 09-05-2007 30-05-2012 08-11-2007 23-02-2006
EP 1946755	A1	23-07-2008	BR PI0618455 A2 CA 2628305 A1 EP 1946755 A1 JP 5113527 B2 KR 20080070852 A US 2009111777 A1 WO 2007055327 A1	30-08-2011 18-05-2007 23-07-2008 09-01-2013 31-07-2008 30-04-2009 18-05-2007
EP 2433630	A1	28-03-2012	CA 2762939 A1 EP 2433630 A1 US 2012065264 A1 WO 2010134614 A1	25-11-2010 28-03-2012 15-03-2012 25-11-2010
WO 2012032414	A2	15-03-2012	NONE	
WO 0048592	A1	24-08-2000	AT 216230 T AU 775078 B2 BR 0008153 A CA 2362271 A1 CN 1343120 A CZ 20012947 A3 DE 60000133 D1 DE 60000133 T2 DK 1152755 T3 EP 1152755 A1 EP 1247523 A1 ES 2174814 T3 HK 1044720 A1 HU 0200111 A2 ID 30205 A IL 144377 A IT MI990313 A1 JP 2002537252 A JP 2010116414 A KR 20070098954 A NO 20013938 A NZ 513093 A PL 350851 A1 PT 1152755 E SK 10802001 A3 US 7462643 B1 US 2009018193 A1 WO 0048592 A1 ZA 200106029 A	15-05-2002 15-07-2004 06-11-2001 24-08-2000 03-04-2002 17-04-2002 23-05-2002 21-11-2002 22-07-2002 14-11-2001 09-10-2002 16-11-2002 18-08-2006 29-05-2002 15-11-2001 10-12-2006 17-08-2000 05-11-2002 27-05-2010 05-10-2007 14-08-2001 28-02-2003 10-02-2003 30-09-2002 03-12-2001 09-12-2008 15-01-2009 24-08-2000 25-09-2002
WO 9929316	A1	17-06-1999	AT 497384 T AU 743098 B2 AU 1817499 A CA 2313024 A1 EP 1039893 A1 JP 4761093 B2 JP 2001525363 A	15-02-2011 17-01-2002 28-06-1999 17-06-1999 04-10-2000 31-08-2011 11-12-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/030211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		NO 20002991 A	09-08-2000
		US 6284268 B1	04-09-2001
		WO 9929316 A1	17-06-1999
-----			
WO 2011048493 A1	28-04-2011	AU 2010309517 A1	31-05-2012
		CA 2781525 A1	28-04-2011
		CN 102724972 A	10-10-2012
		EP 2490678 A1	29-08-2012
		JP 2013508348 A	07-03-2013
		KR 20120111726 A	10-10-2012
		WO 2011048493 A1	28-04-2011
-----			
WO 2012032417 A2	15-03-2012	NONE	
-----			

## 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	47/44 (2006.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 2 3 L	1/30 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
		A 2 3 L	1/30	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 ベルシカナル, ピーター  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 4 9 6, ボカラトン, ロイヤルコーヴウェイ 1 7 0 7 0

(72) 発明者 カカーチェ, ジャニス  
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 1 3 7, マイアミ, エヌ・イー・57番ストリート 5 2 7

(72) 発明者 ダーイム, モハント  
 アメリカ合衆国 メリーランド州 2 0 8 7 8, ゲイザースバーグ, オーチャードドライブ 4 5

Fターム(参考) 4B018 LB01 LB07 LB10 MD10 MD11 MD12 MD13 MD14 ME04 ME14  
 MF02  
 4C076 AA09 AA17 AA53 BB01 CC11 CC15 DD01 DD01E DD01F DD01N  
 DD01Q DD01T DD34T DD38 DD59S EE23 EE23E EE23F EE23N EE23Q  
 EE23T EE42 EE53T FF15 FF16 FF52 FF67  
 4C206 AA01 AA02 DA09 MA02 MA03 MA05 MA47 MA57 MA72 MA75  
 NA09 NA11 ZA36 ZA39 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59