



등록특허 10-2677006



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월25일
(11) 등록번호 10-2677006
(24) 등록일자 2024년06월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) *A23L 33/00* (2016.01)
A23L 33/115 (2016.01) *A23L 33/15* (2016.01)
A23L 33/155 (2016.01) *A61K 31/202* (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01) *A61K 31/355* (2006.01)
A61K 35/60 (2015.01) *A61P 29/00* (2023.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A23L 33/115 (2016.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7003868
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월10일
 심사청구일자 2021년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0038472
- (43) 공개일자 2020년04월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046206
- (87) 국제공개번호 WO 2019/032959
 국제공개일자 2019년02월14일
- (30) 우선권주장
 62/543,437 2017년08월10일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
 WO2016040570 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

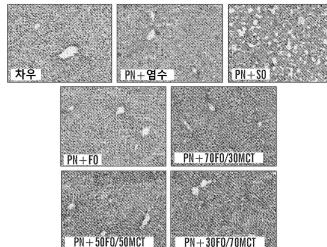
전체 청구항 수 : 총 52 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 어유 및/또는 오메가-3 지방산을 포함하는 에멀젼과 관련된 방법 및 조성물

(57) 요약

어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT) 및/또는 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함하는 에멀젼 조성물이 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은, 예를 들어, 알파-토코페롤, 또는 하나 이상의 지방산을 추가로 포함한다. 예를 들어, 영양, 예를 들어, 비경구 영양을 대상체에게 제공하고/하거나 본 명세서에 기재된 특정 상태를 치료 또는 예방하기 위해 조성물을 사용하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다.

대 표 도 - 도6b

(52) CPC특허분류

A23L 33/15 (2016.08)
A23L 33/155 (2016.08)
A23L 33/40 (2016.08)
A61K 31/202 (2013.01)
A61K 31/23 (2013.01)
A61K 31/355 (2013.01)
A61K 35/60 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

30:70 내지 70:30 (단, 경계값을 포함하지 않음)의 중량 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는 30:70 내지 70:30의 중량 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드 (MCT)를 포함하는 에멀젼 조성물이며, 상기 어유와 상기 오메가-3 지방산의 각각은, 총 트리글리세리드+디글리세리드 함량에 대해 디글리세리드를 10 중량% 이하로 포함하는 것인, 에멀젼 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기를 포함하는, 에멀젼 조성물:

40:60 내지 60:40의 중량 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는

40:60 내지 60:40의 중량 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드 (MCT).

청구항 3

제1항에 있어서,

50:50의 중량 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는

50:50의 중량 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 중쇄 트리글리세리드(MCT)는 탄소 원자수 6~12의 탄소 쇄를 갖는 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 에멀젼이 수중유 에멀젼인, 에멀젼 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 조성물이 알파-토코페롤을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 알파-토코페롤이 에멀젼 조성물 리터당 100 mg 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 알파-토코페롤이 에멀젼 조성물 리터당 120 mg 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 적어도 2:1의 중량 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 적어도 10:1의 중량 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 이외의 비타민 E 형태를 포함하지 않는, 에멀젼 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

피토스테롤이 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

피토스테롤이 에멀젼 조성물 리터당 50 mg 미만의 농도로 조성물 중에 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

아라키돈산이 900 mg/ℓ 이상의 농도로 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서,

도코사헥사엔산이 13.4 그램/ℓ 이상의 농도로 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

에이코사펜타엔산이 11.6 그램/ℓ 이상의 농도로 조성물 중에 존재하는, 에멀젼 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 조성물이,

어유 또는 오메가-3 지방산 오일의 에멀젼과 MCT의 에멀젼의 혼합물을 포함하거나,

어유 또는 오메가-3 지방산 오일과 MCT의 혼합물의 에멀젼을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 조성물이,

어유 및 오메가-3 지방산과 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함하고, 어유 및 오메가-3 지방산의 합계 중량과 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 중량의 비율이 30:70 내지 70:30이고(단, 경계값을 포함하지 않음),

상기 조성물이,

어유 및 오메가-3 지방산 오일의 에멀젼과 MCT의 에멀젼의 혼합물을 포함하거나,

어유 및 오메가-3 지방산 오일과 MCT의 혼합물의 에멀젼을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서,

상기 어유 또는 오메가-3 지방산 오일이 종류 또는 재에스테르화되지 않은 것인, 에멀젼 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서,

비경구 또는 정맥내 투여용으로 제형화된 것인, 에멀젼 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서,

하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 24

제1항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제의 에멀젼을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서,

난(egg) 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨 중 하나 이상을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서,

난 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

필요로 하는 대상체에게 비경구 영양을 제공하는데 사용하기 위한, 제1항의 에멀젼 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 비경구 투여에 의해 투여되는, 에멀젼 조성물.

청구항 56

제54항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 완전 비경구 투여에 의해 투여되는, 에멀젼 조성물.

청구항 57

제54항에 있어서,

상기 대상체가 완전 비경구 영양을 필요로 하는, 에멀젼 조성물.

청구항 58

제54항에 있어서,

상기 대상체가 경구 영양을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 59

제54항에 있어서,

상기 대상체가 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 60

제54항에 있어서,

상기 대상체가 영양 균형을 유지하기에 충분한 경구 영양을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 61

제54항에 있어서,

상기 대상체가 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 62

제54항에 있어서,

상기 대상체가 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 63

제54항에 있어서,

상기 대상체가 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 64

제54항에 있어서,

상기 대상체가 필수 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 65

제54항에 있어서,

상기 대상체가 필수 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.

청구항 66

제54항에 있어서,

에멀젼 조성물이 단일 요법으로서 투여되는, 에멀젼 조성물.

청구항 67

제54항에 있어서,

에멀젼 조성물이 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여되는, 에멀젼 조성물.

청구항 68

제54항에 있어서,

상기 대상체가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 환자인, 에멀젼 조성물:

간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겸상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군 (SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막 병증; 급성 관상 괴사; IgA 신장 병증; 허혈 재판류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중 시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 중증 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 전선; 고도 전선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장 부전 관련 간 질환(IFALD); 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC); 필수 지방산 결핍(EFAD); MCT와, 어유, 오메가-3 풍부 지방산 오일 및 오메가-3 지방산에서 선택되는 하나 이상의 조합 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기 또는 대두 알레르기를 합병증으로 하는 비경구 영양 의존증.

청구항 69

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 0.5 g 지방산/kg/일 내지 5 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 70

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 1 g 지방산/kg/일 내지 3 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 71

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 2 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 72

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 0.5 g 어유/kg/일 내지 5 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 73

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 1 g 어유/kg/일 내지 3 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 74

제54항에 있어서,

투여되는 용량이 2 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.

청구항 75

제54항에 있어서,

상기 대상체가 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 투여받는, 에멀젼 조성물.

청구항 76

제54항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 77

제76항에 있어서,

상기 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 78

제54항에 있어서,

상기 에멀젼 조성물이 a) 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제의 에멀젼 및 b) i) 어유 또는 오메가-3 지방산 및 ii) MCT의 하나 이상의 에멀젼의 혼합물을 포함하는, 에멀젼 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서,

상기 혼합물이 투여 시점 또는 위치에서 제조되는, 에멀젼 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서,

임상적으로 지시된 대로 상기 혼합물을 제조하는 것을 추가로 포함하는, 예밀젼 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

본 출원은, 2017년 8월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/543,437호에 대한 35 U.S.C. § 119(e)에 따른 우선권을 주장하며, 그의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 정부 지원

본 발명은 미국 국립위생 연구소(National Institutes of Health)에 의해 승인된 보조금 번호 1F32DK104525-01; 5T32HL007734-22; 및 T35HL110843 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 특정 권리 갖는다.

[0005] 기술 분야

본 명세서에 기재된 기술은 환자에게, 예를 들어, 경구 또는 비경구로 투여하기 위한 지질 예밀젼에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 장기 및 단기 PN-의존성 환자는 염증성 상해(insults)에 취약할 수 있다. 장기 PN 의존성 환자의 경우, 만성 질환 상태 및 PN 전달을 위한 장기 유치 중심 정맥 카테터는 염증 유발성(pro-inflammatory) 상태를 촉진할 수 있다. 외상 환자, 수술후 환자, 및 중환자실을 필요로하는 급성 질환 환자와 같은, 단기 PN-의존성 환자도 염증 유발성 도전을 받게 된다.

[0008] PN 자체의 사용 이외에, PN을 통해 투여되는 특정의 지질 예밀젼은 염증 반응을 조절하고 PN-의존성 환자의 염증 상태에 영향을 줄 수 있다. 대두유-기반 지질 예밀젼은 염증 유발성 오메가-6 지방산이 풍부하지만 어유 지질 예밀젼은 풍부한 더욱 염증 유발성 오메가-3 지방산을 함유하고 있다. 어유 지질 예밀젼은 간 염증 및 담즙 정체(cholestasis)를 특징으로 하는, 환자의 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)을 치료하는데 사용되어 왔다.

발명의 내용

요약

[0010] 염증 반응 및/또는 간 질환 발병 위험을 더욱 낮추는 지질 예밀젼을 개발하면 정상적인 영양 섭취가 권장되지 않거나 적절하지 않은 다수의 환자의 치료를 개선할 수 있다. 본 명세서에 기재되는 바와 같이, 본 발명자들은 a) MCT 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산(예를 들어, 오메가-3 풍부 지방산 오일)의 혼합 예밀젼이 어유 또는 MCT 단독에 비해 개선된 항 염증 효능을 제공한다는 것을 밝혀냈다. 본 명세서에서는 특정 비율의 a) MCT 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산(예를 들어, 오메가-3 풍부 지방산 오일)으로 수득되는 놀라운 효능이 추가로 기재된다.

[0011] 특히, 본 명세서에서는 FO 및 MCT의 혼합 예밀젼이 FO 단독과 비교하여 염증 자극에 반응하여 개선된 항-염증 효과를 제공한다는 것을 입증하고 있다. 특히, 30:70 내지 70:30의 비율의 혼합물은 밸런스가 적은 혼합물과 비교하여 간 보호 및 염증 반응의 둔화에 대해 놀라울 정도로 개선된 밸런스를 제공하였다. 50:50의 비율이 놀랍게도 이러한 효과를 제공하는데 최적이었다. 본 명세서에 사용되는, 서로에 대하여 MCT 대 어유 또는 오메가-3 지방산의 비율은 w/w 단위로 제공된다. 본 조성물 중에 MCT, 어유 및/또는 오메가-3 지방산의 w/v 양은 본 명세서에서 별도로 기재되어 있다.

[0012] 또한, 개발자들이 식물성 오일의 부족이 필수 지방산 결핍(EFAD)을 초래할 것이라고 생각함에 따라, 종래 기술의 많은 제형은 식물성 오일을 명확하게 요구하고 있다(예를 들어, 미국특허 공개 제2010/0233280호 참조). 반면, 본 명세서에 기재된 제형 및 방법의 실시형태는 식물성 오일을 포함하지 않으며, 오메가-6 지방산이 풍부하게 존재하지 않지만, 이와 같은 결과가 초래될 것이라는 전문가의 진술에도 불구하고, EFAD를 유발하지 않는다.

[0013] 실시형태중 어느 하나의 양상에서, 본 명세서에서는 약 30:70 내지 약 70:30의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 약 30:70 내지 약 70:30의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조

합을 포함하는, 에멀젼 조성물이 기재된다. 실시형태 중 어느 하나의 양상에서, 본 명세서에서는 30:70 내지 70:30 (단, 경계값을 포함하지 않음) 사이의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합 또는 오메가-3 지방산 및 MCT의 조합을 포함하는, 에멀젼 조성물이 기재된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 약 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 약 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물 오메가-3 지방산은 오메가-3 풍부 지방산 오일로서 제공된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물 오메가-3 지방산은 재-에스테르에 적용되지 않은 오메가-3 풍부 지방산 오일로서 제공된다.

[0014] 본 명세서에 사용된, "오메가-3 풍부 지방산 오일"은 오메가-6 지방산보다 더 큰 비율의 오메가-3 지방산을 포함하는 지방산 오일을 지칭한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-3 풍부 지방산 오일 중 지방산은 50 % 초과, 예를 들어, 50 % 초과, 60 % 초과, 70 % 초과, 80 % 초과, 90 % 초과, 95 % 초과, 또는 98 % 초과의 오메가-3 지방산이다(전술한 백분율은 지방산 오일 중 지방산의 중량 %임).

[0015] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 알파-토코페롤을 추가로 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 전체 조성물의 100 mg/ℓ 이상의 수준으로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 120 mg/ℓ 이상의 수준으로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 전체 조성물에서 중량으로 적어도 2:1의 비율로 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E(예를 들어, 베타 토코페롤, 감마 토코페롤, 델타 토코페롤, 알파 토코트리에놀, 베타 토코트리에놀, 감마 토코트리에놀 및/또는 델타 토코트리에놀)를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 적어도 10:1의 비율로 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 알파-토코페롤 이외의 비타민 E 형태를 포함하지 않는다.

[0016] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤은 조성물에 존재하지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤이 조성물에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤은 50 mg/ℓ 미만의 농도로 조성물에 존재한다. 피토스테롤은 식물 스테롤 및 식물 스타놀, 예를 들어, 베타-시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 에르고스테롤, 시토스타놀, 캄페스타놀, 아베나스테롤, 및/또는 스티그마스탄올을 포함할 수 있다.

[0017] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 아라키돈산은 조성물에 900 mg/ℓ 이상의 농도로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 도코사헥사엔산은 조성물에 적어도 3.4 g/ℓ의 농도로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에이코사펜타엔산은 조성물에 적어도 11.6 g/ℓ의 농도로 존재한다.

[0018] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 비경구 또는 정맥내 투여를 위해 제형화된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 질환에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함한다.

[0019] 임의의 실시형태의 한 양상에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼 제형을 이를 필요로하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여는 비경구 투여이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여는 완전 비경구 투여이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여는 경구 투여이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태의 치료 또는 예방이 필요한 대상체이다: 간 지방증(hepatic steatosis); 장 부전(intestinal failure); 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD); 폐혈증(sepsis); 낭포성 섬유증(cystic fibrosis); 겸상 적혈구 빙혈(sickle cell anemia); 췌장염(pancreatitis); 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease); 크론병(Crohn's disease); 담도 폐쇄증(biliary atresia); 원발성 경화증 담관염(primary sclerosis cholangitis); 염증성 감염(inflammatory infection); 염증성 상태(inflammatory condition); 전신 염증 반응증후군(SIRS; systemic inflammatory response syndrome); 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia); 고도 고중성지방증(severe hypertriglyceridemia); 고도 간 지방증(severe hepatic steatosis); 미숙아 망막병증(retinopathy of prematurity); 급성 관상 괴사(acute tubular necrosis); IgA 신장병증(IgA nephropathies); 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury); 외상성 뇌 손상(trumatic brain injury); 다중-시스템 기관

장애(multi-system organ failure); 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome); 급성 심근 경색(acute myocardial infarction); 심근 경색; 안지노수스 상태(status anginosus); 천식 상태(status asthmaticus); 뇌 전증 지속상태(status epilepticus); 열공 상태(status lacunaris); 염증성 장 질환; 국소 장염(regional enteritis); 궤양성 대장염(ulcerative colitis); 고도 또는 쇠약성 관절염(debilitating arthritis); 관절염(arthritis); 건선(psoriasis); 고도 건선; 화상(burns); 3도 화상; 췌장염(pancreatitis); 급성 췌장염; 장부전 관련 간 질환(IFALD: intestinal failure associated liver disease), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC: parenteral nutrition associated cholestasis), 필수 지방산 결핍(EFAD: essential fatty acid deficiency), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기가 합병증으로 온 비경구 영양 의존증(parenteral nutrition dependency). 양상 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, 대상체는 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체이다.

[0020] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 비경구 영양을 필요로 한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 대상체는 완전 비경구 영양을 필요로 한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 경구 영양을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 다른 비경구 제형을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 영양 균형을 유지하기에 충분한 경구 영양을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 비경구 제형을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 국소 제형을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 필수 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 필수 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않는다.

[0021] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 단일 요법으로서 투여된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 치료 혜택을 위한 단일 요법으로서 투여된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여된다.

[0022] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 환자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 환자이다: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겹상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막병증; 급성 관상 피사; IgA 신장병증; 허혈 재판류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중-시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노수스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 고도 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 건선; 고도 건선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기가 합병증으로 온 비경구 영양 의존증.

[0023] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여되는 용량은 에멀젼/kg/일 기준으로 약 0.5 g 총 지방산 내지 에멀젼/kg/일 기준으로 약 5 g 총 지방산이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여되는 용량은 에멀젼/kg/일 기준으로 약 1 g 총 지방산 내지 에멀젼/kg/일 기준으로 약 3 g 총 지방산이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 투여되는 용량은 에멀젼/kg/일 기준으로 약 2g 총 지방산이다. 상기 용량에서, "kg"은 조성물이 투여되는 대상체의 질량을 지칭한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 방법은 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1a 내지 1b는 처치 그룹 사이에 성장(도 1a) 또는 기관 질량(도 1b)에 차이가 없음을 입증한다. 그룹 당 N = 9 내지 10마리 마우스, 통계 분석 단일 인자 ANOVA.

도 2a 내지 2c는 필수 지방산의 혈청 수준을 도시한다. 도 2a: 지방 공급원을 제공받은 그룹에서는 생화학적 EFAD가 발생하지 않았으며, 염수를 제공받은 PN-공급(fed) 그룹 만이 EFAD를 나타냈다. * = 차우(chow)와 비교하여 $p < 0.05$. 도 2b: S0 및 S0+AT는 FO-처치된 그룹보다 더 많은 오메가-6 지방산을 함유한다. * = FO와 비교하여 $p < 0.05$. 도 2c: FO 및 FO+P는 S0-처치된 그룹에 비해 더 많은 오메가-3 지방산을 함유한다. 8 = FO와 비교하여 $p < 0.05$. 모든 통계학적 분석을 단일-인자 ANOVA로 수행하였다.

도 3a 내지 3b는 알파-토코페롤이 간보호 특성을 SO에 부여한다는 것을 입증한다. SO+AT는 SO와 비교하여 정상화된 간 구조(도 3a, 하단 열, 중간 칼럼) 및 감소된 간 지방 축적(도 3b, 하단 열, 중간 칼럼)을 초래한다(도 3a 및 3b, 상단 열, 중간 칼럼). 피토스테롤(F0+P)은 F0의 간보호 특성을 손상시키지 않는다(도 3a 및 3b, 우측 칼럼, 양쪽 열).

도 4는 PPAR γ 및 ACC2에 대한 유전자 발현 프로파일을 도시한다. SO를 투여 한 무지방 PN 및 PN-공급 마우스에서는 PPAR γ 및 ACC2의 증가된 발현이 나타났다. F0-처치된 그룹은, SO+AT 그룹과 마찬가지로, 이들 유전자의 정상적인 발현을 나타냈다. * = 단일 인자 ANOVA에 의한 차우와 비교하여 $p < 0.05$. 결과는 차우 식이 대조군과 비교하여 배수 차이로 표시되어 있다.

도 5a 내지 5b는 PPAR γ 및 ACC의 단백질 발현을 도시한다. 도 5a: ACC, PPAR γ , 및 하우스키핑 유전자 베타-액틴에 대한 웨스턴 블로트 이미지. 도 5b: 각 그룹에 대한 단백질 발현의 정량화, 베타-액틴에 대해 정규화되고 차우와 비교함.

도 6a는 혜모토실린 및 에오신을 도시하고, 도 6b는 간의 오일 레드 O 염색을 도시한다. F0, 70:30, 및 50:50은 차우와 유사한 정상적인 간 구조를 나타낸다. 30:70은, 약한 지방증과 함께, 염수 및 SO 그룹과 비교하여 개선된 간 구조를 나타낸다(도 6a). F0, 70:30, 50:50, 및 30:70은 관찰가능한 간 지방 축적을 나타내지 않는다(도 6b).

도 7은 F0, SO, 및 F0 및 MCT의 모든 혼합물이 생화학적 EFAD를 효과적으로 막는다는 것을 입증한다. * = 단일 인자 ANOVA에 의한 차우와 비교하여 $p < 0.0001$.

도 8a는 TNF α 수준을 도시하고, 도 8b는 염수 또는 LPS 챌린지 후 IL-6 수준을 도시한다. 3a: * = 차우와 비교하여 $p < 0.05$ 이고, # = 단일 인자 ANOVA에 의해 F0와 비교하여 $p < 0.05$ 임. 3b: * = 차우와 비교하여 $p < 0.002$ 이고, # = 단일 요인 분석에 의해 F0와 비교하여 $p < 0.05$ 임.

도 9a는 혜마톡실린 및 에오신을 도시하고, 도 9b는 각 처치 그룹으로부터 간의 오일 레드 O 분석을 도시한다. 염수 및 SO-처리된 마우스에서는 간 지방증(4A)이 발생되었고 간 지방이 축적되었다(도 9b). F0, FOE, F0/MCT, 및 FOE/MCT는 정상적인 간 구조를 유지했으며(도 9a), 관찰가능한 간 지방은 축적되지 않았다(도 9b).

도 10a는 혈청 TNF α 를 도시하고, 도 10b는 LPS-처리 마우스에서 혈청 IL-6을 도시한다. FOE-, F0/MCT-, 및 FOE/MCT-처치된 그룹에서는 두 마커 모두 F0와 비교하여 감소하였다. FOE, F0/MCT, 및 FOE/MCT 그룹 간에 유의한 차이는 없었다. * = 차우와 비교하여 $p < 0.003$ 이고, # = 단일 인자 ANOVA에 의해 F0와 비교하여 $p < 0.006$ 임.

도 11a 내지 11d는 PN 식이를 투여한 그룹과 실험실에서 제형화된 지방 에멀젼의 투여 사이에 성장 파라미터에 차이가 없음을 입증한다. 도 11a: 그룹 간 성장에 통계적 차이가 없는 PN 섭생 과정 동안 격일로 체질량을 모니터링하였다. PN식이 19일 후 안락사 시의 간(도 11b), 비장(도 11c), 및 우측 신장(도 11d) 질량. 그룹 간 장기 질량에는 차이가 없었다. 처치 그룹당 N = 10마리 마우스. 통계학적 분석을 일원 분산분석(one-way ANOVA)으로 수행했다.

도 12a 내지 12c는 실험실에서 제형화된 지방 에멀젼의 투여와 함께 PN 식이 19일 후의 혈청 지방산 프로파일을 도시한다. 도 12a: 트리엔 대 테트라엔 비율. 지방 공급원을 제공받지 않은 마우스(PN+염수)만이 EFAD에 대한 생화학적 기준을 충족했다. 주 오메가-6 지방산(도 12b) 및 오메가-3 지방산(도 12c)의 분포는 각 그룹에 투여된 지방 공급원을 반영한다. 처치 그룹당 N = 3개의 샘플이 무작위로 선택되었다. 통계학적 분석을 일원 분산 분석(one-way ANOVA)으로 수행했다.

도 13a 내지 13b는 PN 식이와 함께 정맥내 지방 공급원으로 SO에 α -토코페롤을 첨가한 간 구조 및 간 지방 축적을 정상화시킴을 도시한다. 각각 간 구조 및 간 지방 축적을 나타내는 대표적 혜마톡실린 및 에오신(H&E, 도 13a) 및 오일 레드 O(도 13b) 이미지. H&E에 대한 처치 그룹 당 N = 10개 샘플(도 13a), 오일 레드 O에 대한 N = 3개의 대표 샘플(도 13b). 이미지는 100배(X) 배율(10 X 대물 렌즈, 10 X 접안 렌즈)이다.

도 14a 내지 14b는 ACC(도 14a) 및 PPAR γ (도 14b)의 발현은 무지방 PN 식이 및 지방 공급원으로서 SO를 갖는 PN 식이에 의해 이상조절되고, F0에 의해 그리고 지방 공급원으로서 SO에 대한 α -토코페롤의 첨가에 의해 정상화됨을 도시한다. 유전자 발현은 차우-공급 그룹과 비교하여 배수-차이로 측정된다. 처치 그룹 당 N = 5개의 샘플, 각각 기술적 중복(duplicate)으로 수행됨. 통계학적 분석을 일원 분산분석(one-way ANOVA)으로 수행했다. 결과는 차우 식이 대조군과 비교하여 배수 차이로 표시되어 있다.

도 15a 내지 15c는 ACC(도 15a) 및 PPAR γ (도 15b)의 단백질 수준이 무지방 PN 식이 및 SO를 지방 공급원으로

하는 PN 식이에 의해 상향조절되고, F0에 의해 그리고 지방 공급원으로서 SO에 대한 α-토코페롤의 첨가에 의해 정상화됨을 도시한다. 각 그룹을 상응하는 베타-액틴 수준으로 정규화하고 차우-공급 그룹과 비교함으로써 단백질 수준을 비교 정량하였다. 웨스턴 블로트을 각 그룹에 대해 생물학적 중복으로 수행하였다. 통계 분석을 일원 분산분석(one-way ANOVA)으로 수행했다. 도 15c: 웨스턴 블로트 이미지.

도 16은 실험실에서 제형화된 지방 에멀젼이 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 상업적으로 이용가능한 정맥내 지방 에멀젼의 유사한 효과를 재현한다는 것을 입증한다. 무지방 PN은 19일에 걸쳐 지방증의 발생을 초래한다 (왼쪽 하단 패널). 실험실에서 제형화된 F0(PN+F0) 및 상업적으로 이용가능한 F0 에멀젼(OM)은 PN 식이로 정상적인 간 구조를 유지하는 반면, 실험실에서 제형화된 SO(PN+SO) 및 상업적으로 이용가능한 SO(IL)는 그렇지 않다.

도 17 및 도 18은 실시예 3에서 사용된 지방 에멀젼의 함량 및 입자 크기에 대한 표를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

[0025] 본 명세서에 기재한 바와 같이, 본 발명자들은 a) 어유 또는 오메가-3 지방산 및 b) 중쇄 트리글리세라이드(MCT)의 특정 에멀젼이, 상기 성분 중 어느 하나의 단독 보다, 영양 공급원으로서 놀라운 효능을 제공하고, 예를 들어, 염증 반응을 억제하고 감소시키는데 있어, 더욱 양호한 성능을 발휘한다는 것을 밝혀냈다. 또한, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 개선된 안정성을 갖는다. 마지막으로, 이 분야에서의 초기 성과와는 달리, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 필수 지방산 결핍을 유도하지 않으며 환자의 영양 지방 공급원에 대한 단일 요법으로서 사용될 수 있다. 임의의 실시형태의 한 양상에서, 본 명세서에, a) 약 70:30 내지 약 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 약 70:30 내지 약 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함하는, 에멀젼 조성물이 기재된다.

[0027] 본 명세서에 사용된, 용어 "에멀젼"은 둘 이상의 실질적으로 비혼화성 액체를 포함하는 이종 시스템을 지칭하며, 여기서 한 액체는 다른 액체에 소작(droplets) 형태로 분산된다. 단지 예로서, 에멀젼은 서로 밀접하게 혼합되고 분산된 2개의 비혼화성 액체상을 포함하는 2상 시스템일 수 있다. 에멀젼의 예는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 유중수 에멀젼, 수중유 에멀젼, 수중수, 수중유중수(water-in-oil-in-water) 에멀젼, 및 유중수중유(oil-in-water-in-oil) 에멀젼을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼의 연속상은 물이다.

[0028] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 에멀젼은 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 약 20 %이다. 일부 실시형태에서, 에멀젼은 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 약 10 % 내지 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 약 50 %이다. 일부 실시형태에서, 에멀젼은 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 약 20 %이다. 일부 실시형태에서, 에멀젼은 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 10 % 내지 중량/부피 기준으로 물 중 총 지방이 50 %이다.

[0029] 에멀젼은 일반적으로 불안정한 혼합물이고 자발적으로 형성되지 않으므로, 연속 및 분산 상을 혼합하고 에멀젼을 형성하기 위해서는, 에너지 투입이 필요하다. 이 에너지는, 예를 들어, 진탕, 교반, 균질화, 분무 처리, 고압 펌핑 및 초음파 에멀젼화에 의해 적용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 에멀젼 제형은 본 명세서에 나열된 지방 성분을 임의의 단백질, 탄수화물, 및/또는 다른 추가 첨가제와 블렌딩하고, 혼합물을 안정한 에멀젼으로 균질화함으로써 제조될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 둘 다는 에멀젼화되는데, 예를 들어, 단순히 혼합되거나 다른 것의 에멀젼에 혼합되지 않는다. 그러나 시간 경과에 따라, 형성된 에멀젼은 별개의 오일 및 수성 층의 안정한 상태로 복귀하는 경향을 나타낼 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 제형은 해당 기술분야에 공지된 임의의 천연 또는 합성 에멀젼화제를 추가로 포함할 수 있다. 에멀젼화제의 첨가는, 일단 형성된, 에멀젼이 장기간 저장에서 유의하게 변하지 않도록, 에멀젼의 동역학적 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0030] 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 코어 지질(들)은, 사용되는 경우, 먼저 하나 이상의 에멀젼화제 및 항산화제와 혼합된다. 이어서, 이 오일 상을 일정한 교반으로 물에 천천히 첨가함으로써 에멀젼이 제조된다. 삼투압 개질제가 사용되는 경우, 유상과 혼합하기 전에 물에 첨가된다. 필요에 따라, 이 단계에서 pH가 조정될 수 있고, 필요에 따라, 최종 부피가 물로 조정될 수 있다.

- [0031] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 예를 들어, 비경구 투여용으로 제형화될 때, 에멀젼 중의 오일 소구체(globules)의 입자 크기는 자연적으로 발생하는 칼로마이크론(chylomicron)의 크기 범위 이내 또는 그 미만이며, 0.4 내지 1.0 μm 이다. 입자 크기가 이보다 큰 경우, 지질 입자는 간, 비장 및 폐에 침착되어 주입 후 상당한 지방 부하를 초래할 수 있다(Rahui CM, et al., Am. Hosp. Pharm. 1992, 49: 2749-2755). 작은 입자 크기를 갖는 지질은 에멀젼에서 더 잘 분산되고 더 안전하고 보다 안정적인 에멀젼을 생성하는 경향이 있다. 본 발명에 따른 에멀젼의 제조를 위한 적절한 조건의 선택은 해당 기술분야의 통상의 기술자의 통상의 기술 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 에멀젼은 안정한 에멀젼이다. 본 명세서에 사용된, 용어 "안정한 에멀젼"은, 소적이, 합리적 저장 및 사용 시간을 포함하여, 연장된 기간(예를 들어, 적어도 약 1개월 또는 그 이상) 동안 연속상(또는 담체 액체)에 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분산되어 유지되는 에멀젼을 지칭한다. 예를 들어, 소적은 연장된 기간(예를 들어, 적어도 약 1 개월 또는 그 이상) 후에 응집되거나 침강되지 않는다.
- [0033] 본 명세서에 사용된, 용어 "실질적으로 비혼화성"은 이들이 서로 접촉할 때 균질 혼합물을 형성하지 않는 2종 이상의 액체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 2종 이상의 실질적으로 비혼화성 액체가 서로 접촉할 때, 액체 중 하나는 다른 실질적으로 비혼화성 액체에서 부분적 용해도(예를 들어, 10 % 또는 그 이하)를 나타낼 수 있다. 본 명세서에 사용된, 용어 "균질 혼합물"은 혼합물 중의 모든 성분 및/또는 액체가 단일 상으로 용이하게 존재함을 의미한다. 예를 들어, 하나 이상의 성분 및/또는 액체는 혼합물이 연장된 기간(예를 들어, 적어도 약 12 시간 이상, 적어도 약 18 시간, 적어도 약 24시간, 또는 그 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 약 6 시간 또는 그 이상) 동안 정치된 경우에도 서로 다른 상으로 분리되지 않는다. 소적과 담체 액체의 혼화성을 언급할 때, 용어 "실질적으로 비혼화성"은 그들이 서로 접촉할 때 균일한 혼합물을 형성하지 않는 적어도 소적의 외부 표면 및 담체 액체를 형성하는 액체(예를 들어, 얇은 액체 층)를 지칭한다.
- [0034] 본 명세서 및 명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어 "소적"은, 예를 들어, 둘 이상의 액체 또는 액체상을 포함하는, 하나 이상의 액체 또는 하나 이상의 액체상을 포함하는 유한 부피의 물질을 지칭한다. 소적은 임의의 치수, 구성(configuration) 및/또는 형상 일수 있다. 본 명세서에 기재된 다양한 양상의 일부 실시형태에서, 소적은 소적을 포함하는 에멀젼을 투여하는데 사용되는 바늘의 내경보다 작은 (예를 들어, 적어도 50 % 더 작은) 소적 크기를 가질 수 있다. 소적은 일반적으로 지시된 "크기" 주위의 소적 크기의 분포를 나타낸다는 것이 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된, 용어 "소적 크기" 또는 "크기"는 소적의 크기 분포 모드, 즉 크기 분포에서 가장 빈번하게 발생하는 값을 지칭한다. 소적 크기를 측정하는 방법은, 예를 들어, 동적 광 산란(예컨대, 광-상관 분광법, 레이저 회절법, 저각 레이저 광 산란법(LALLS), 및 중각 레이저 광 산란법(MALLS)), 광 차단법(예컨대, Coulter 분석법), 또는 기타 기법(예를 들어, 유동학, 및 광 또는 전자 현미경)으로 통상의 기술자에게 공지되어 있다.
- [0035] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 약 10 내지 50 % 에멀젼이며, 이는 본 명세서에 기재된 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산이 제형 100 mL 당 약 10 g 내지 약 50 g의 양으로 존재함을 의미한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 약 20 내지 40 % 에멀젼이다.
- [0036] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 제형은 약 10 내지 50 % 에멀젼이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산은 제형의 1.1 kcal/mL 내지 5 kcal/mL 를 제공한다.
- [0037] 본 명세서에 기재된 총 장 또는 비경구 영양을 위한 조성물은 에멀젼으로 투여되도록 의도되지만, 다른 형태의 제형도 본 발명에 포함된다. 예를 들어, 본 명세서에 에멀젼으로 기재된 조성물은 해당 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여, 화학식의 총 고형분(solids) 백분율을 증가시킴으로써 분말 형태로 제조될 수 있다. 농축물 또는 분말은 물(수돗물 또는 탈이온화-멸균수)을 첨가하여 에멀젼을 형성함으로써 공급(feeding)을 위해 재구성될 수 있다.
- [0038] 본 명세서에 사용된, "어유"는 어류 또는 어류 조작으로부터 유래된 오일을 지칭한다. 어유는 상업적으로 입수 가능하며, 예를 들어, 10 %(wt/wt) 어유 트리글리세리드는 일본 낫신에 위치한 낫신 밀가루 제분소(Nissin Flour Milling Co.)로부터 입수할 수 있다. OMEGAVEN(Fresnius Kabi)이 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 사용하기에 적합하다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유는 오메가-3 지방산, DHA, 및/또는 EPA를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유는, 오메가-3 지방산 함량이 높은 것으로 공지되어 있는, 1종 이상의 냉수성 어류로부터 유래된 어유일 수 있다. 냉수성 어류의 비제한적 예에는 심해 어류, 상어, 연어, 대구, 연어, 가다랑어, 고등어, 대서양 고등어, 해덕(haddock), 청어, 마히마히(mahi mahi), 멘하

덴(menhadenm), 고등어, 캐플린, 틸라피아, 태평양 꽁치, 크릴, 멸치, 폴락, 송어, 화이트피시, 참치, 스멜트, 전어(shad), 및 정어리를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유는 하나 이상의 해수 냉수 어류로부터 유래된 어유일 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유는 상어, 연어, 대구, 연어, 가다랑어, 고등어, 대서양 고등어, 해덕, 청어, 마히마히, 멘하덴, 고등어, 캐플린, 틸라피아, 태평양 꽁치, 크릴, 멸치, 폴락, 송어, 화이트피시, 참치, 스멜트, 전어, 정어리, 또는 이들의 조합에서 유래된 어유일 수 있다.

[0039] 본 명세서에 사용된, 용어 "지방산"은 불포화(예를 들어, 단일불포화, 다중불포화) 또는 포화 지방산과 같은 지방산뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되는 에스테르, 유리 산, 모노-, 디- 및 트리글리세리드, 유도체, 접합체, 전구체, 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0040] 본 명세서에 사용된, 용어 "오메가-3 지방산"은 천연 및 합성 오메가-3 지방산뿐만 아니라, 약제학적으로 허용되는 에스테르, 유리 산, 트리글리세리드, 유도체, 접합체, 전구체, 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 오메가-3 지방산은, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 헥사데카트리엔산(HTA); α -리놀렌산(ALA); 스테아리 둔산(SDA); 아이코사트리엔산(ETE); 에이코사테트라엔산(ETA); 에이코사펜타엔산(EPA); 헤네이코사펜타엔산(HPA); 도코사펜타엔산(DPA); 클루파노돈산; 도코사헥사엔산(DHA); 테트라코사펜타엔산; 및 테트라코사헥사엔산(Nisinic acid)을 포함한다. 본 명세서에 기재된 에멀젼에 사용하기 위한 오메가-3 지방산은 고함량의 다량의 에이코사펜타엔산(EPA)뿐만 아니라, 도코사헥사엔산(DHA)을 가질 수 있다. 오메가-3-지방산은 해양 또는 합성 기원일 수 있다. 예를 들어, 오메가-3 지방산의 적절한 공급원은 어류 또는 물개(seal) 오일이다. 적합한 어유 공급원에는 심해어, 상어, 연어, 대구, 연어, 가다랑어, 고등어, 대서양 고등어, 해덕, 청어, 마히마히, 멘하덴, 고등어, 캐플린, 틸라피아, 태평양 꽁치, 크릴, 멸치, 폴락, 송어, 화이트피쉬, 참치, 스멜트, 전어 및 정어리, 본 명세서의 다른 곳에 기재된 냉수 어류 등을 포함한다.

[0041] 본 개시에 따른 지방산(들)은 동물성 오일 및/또는 비동물성 오일로부터 유래될 수 있다. 본 개시의 일부 실시 형태에서, 지방산(들)은 해양 오일, 조류 오일, 식물-기반 오일, 및 미생물 오일로부터 선택된 하나 이상의 오일로부터 유래된다. 해양 오일은, 예를 들어, 어유, 예컨대, 참치 어유, 크릴 오일, 및 어류 유래 지질 조성물을 포함한다. 식물-기반 오일은, 예를 들어, 아마씨유, 카놀라유, 겨자씨유, 및 대두유를 포함한다. 미생물 오일은, 예를 들어, Martek의 제품을 포함한다. 본 개시의 적어도 하나의 실시형태에서, 지방산(들)은, 해양 오일, 예컨대, 어유로부터 유래된다. 적어도 하나의 실시형태에서, 해양 오일은 정제된 어유이다.

[0042] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼의 오메가-3 지방산은 EPA, DHA, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼의 오메가-3 지방산은 본질적으로 EPA, DHA, 또는 이들의 조합으로 이루어질 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼의 오메가-3 지방산은 EPA, DHA, 또는 이들의 조합으로 구성될 수 있다.

[0043] 본 개시에 포함되는 추가 오메가-3 지방산(예를 들어, 오메가-3 풍부 오일) 및 이들의 혼합물의 예에는, 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는, 유럽 약전 오메가-3 트리글리세리드, 또는 오메가-3 산이 풍부한 어유 모노그래프에 정의된 것과 같은 오메가-3 지방산을 포함한다. 본 개시에 포함되는 추가의 오메가-3 지방산(예를 들어, 오메가-3 풍부 오일) 및 이들 혼합물의 예에는, 이들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는, 유럽 약전 오메가-3 트리글리세리드, 유럽 약전 오메가-3 산 에틸 에스테르 60, 또는 오메가-3 산이 풍부한 어유 모노그래프에 정의된 것과 같은 오메가-3 지방산을 포함한다.

[0044] 본 개시에 적합한 오메가-3 지방산의 상업적 예에는 상이한 지방산 혼합물(예를 들어, 트리글리세리드(TG), 에틸 에스테르(EE), 유리 지방산 형태(FA)의 형태일 수 있고/거나 인지질로 존재할 수 있음)을 포함하는데, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 하기를 포함한다: IncromegaTM 오메가-3 해양 오일 농축물, 예컨대 IncromegaTM E1070, IncromegaTM TG7010 SR, IncromegaTM E7010 SR, IncromegaTM TG6015, IncromegaTM EPA500TG SR, IncromegaTM E400200 SR, IncromegaTM E4010, IncromegaTM DHA700TG SR, IncromegaTM DHA700E SR, IncromegaTM DHA500TG SR, IncromegaTM TG3322 SR, IncromegaTM E3322 SR, IncromegaTM TG3322, IncromegaTM E3322, IncromegaTM Trio TG/EE(Croda International PLC, Yorkshire, England); EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, EPAX7010EE, EPAX5500EE, EPAX5500TG, EPAX5000EE, EPAX5000TG, EPAX6000EE, EPAX6000TG, EPAX6000FA, EPAX6500EE, EPAX6500TG, EPAX4510TG, EPAX1050TG, EPAX2050TG, EPAX 7010TG, EPAX7010EE, EPAX6015TG/EE, EPAX4020TG, 및 EPAX4020EE(EPAX는 노르웨이 회사 Austevoll Seafood ASA의 완전 소유 자회사임); MEG-3[®] EPA/DHA 어유 농축물(Ocean Nutrition Canada); DHA FNO "기능성 영양 오일" 및 DHA CL "클리어 리퀴드"(Lonza); SuperbaTM 크릴 오일(Aker); Martek에 의해 제조된 DHA를 포함하는 오메가-3

제품; 넵튠 크릴 오일(Sealine); Møllers에 의해 제조된 대구-간유 제품 및 역류-방지(anti-reflux) 어유 농축물(TG); Lysi 오메가-3 어유; Seven Seas Triomega[®] 대구 간 오일 블렌드(Seven Seas); 및 Fri Flyt 오메가-3(Vesterås lens).

[0045] 본 명세서에 사용된 어유 및/또는 오메가-3 지방산은, 예를 들어, 비경구 투여를 위한 품질 표준을 충족시키기 위해 정제될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유 및/또는 오메가-3 지방산은 부가의 또는 추가의 오메가-3 지방산 트리글리세리드로 농축될 수 있는데, 예를 들어, 다른 공급원으로부터의 정제되거나 합성된 오메가-3 지방산 트리글리세리드가 어유 및/또는 오메가-3 지방산에 침가되어 오메가-3 지방산 트리글리세리드 함량을 증가시킬 수 있다. 오일의 추출 및 정제 방법은 해당 기술분야에 널리 공지되어 있다. 오일을 정제, 추출, 또는 개량(refinement)하기 위해 오일이 재에스테르화될 필요는 없다.

[0046] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 어유 및/또는 오메가-3 지방산은 0 내지 100 퍼센트 DHA 및 0 내지 100 EPA를 포함할 수 있다.

[0047] 본 명세서에 기재된 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-3 지방산 및/또는 어유는 고도로 개량될 수 있는데, 예를 들어, 이 특정 절차의 일부로서 오메가-3 지방산 및 이들의 트리글리세린 화합물의 초기 함량을 초월하여 고도로 농축될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 이들 조성물은 최소 95 % 중량, 예를 들어, 96 % 중량, 97 % 중량, 98 % 중량 또는 그 초과의 모노머 트리글리세리드를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 이들 조성물은 1 % 중량 퍼센트 미만의 산화된 트리글리세리드, 0.2 % 중량 퍼센트 미만의 트리머 및 올리고머 트리글리세리드 및 0.8 % 중량 퍼센트 미만의 다이머 폴리글리세리드, 및 1.5 중량% 미만의 비에멀젼화성 특히 탄수화물 및 스테란을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유 및/또는 오메가-3 지방산 중의 에이코사 펜타엔산 및 도코사헥산 산의 총 함량은 약 25 중량% 내지 50 중량%이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 어유 및/또는 오메가-3 지방산 중의 에이코사펜타엔산 및 도코사헥산산의 총 함량은 약 35 중량% 내지 50 중량%이다. 어유는 일반적으로 4000 내지 12000 ppm의 콜레스테롤 함량을 가질 수 있지만, 본 명세서에 사용된 것과 같은, (예를 들어, 개량 또는 농축 후) 어유 및/또는 오메가-3 지방산의 콜레스테롤 함량은 2500 ppm 미만, 예를 들어, 1500 ppm 미만을 포함한다.

[0048] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물의 어유 및/또는 오메가-3 지방산은 천연 트리글리세리드인데, 예를 들어, 이들은 종류 또는 재에스테르화되지 않은 것이다. 트리글리세리드의 종류 및/또는 재에스테르화는 (예를 들어, 미리스트산 또는 팔미톨레산(palmitoleic acids)을 제거하기 위해) 해당 기술 분야에 공지된 특정 조성물에 이용되지만, 본 명세서에서 이러한 절차는 트리글리세리드를 변경하여 조성물 내에 독성을 유도하고, 디글리세리드, 모노글리세리드, 및 유리 지방산의 존재의 존재를 증가시키는 것으로 특별히 고려된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물의 오메가-3 지방산은 트리글리세리드인데, 예를 들어, 이들은 다른 어느 부분에 기재된 것과 같은 디글리세리드가 아니다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물의 오메가-3 지방산은, 예를 들어, 총 디글리세리드 + 트리글리세리드 함량의 비율로서, 10 % 이하, 9 % 이하, 8 % 이하, 7 % 이하, 6 % 이하, 5 % 이하, 4 % 이하, 3 % 이하, 2 % 이하, 1 % 이하의 디글리세리드를 포함하거나, 또는 이를 불포함할 수 있다.

[0049] 본 명세서에 사용된 "중쇄 트리글리세리드" 또는 "MCT"는 6 내지 12개의 탄소 원자 쇄의 지방산을 갖는 트리글리세리드를 지칭한다. MCT는 포화 지방산을 갖는다. 트리글리세리드("TG") (트라이아실글리세리드 또는 트리아실글리세리드로도 공지됨)는 글리세롤이 3개의 지방산으로 에스테르화된 글리세리드이다. MCT는, 예를 들어, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 및 카프로산으로부터 선택된 지방산을 포함 할 수 있다. MCT는 과일 또는 야채와 같은 식물, 예를 들어, 복수의 식물로부터 유래될 수 있다. 본 개시에 사용하기위한 MCT의 설명은, 예를 들어, "트리글리세리드, 중쇄"(트리글리세리다 포화 매체)(EP 0868, 2008)라는 제목의, EP 모노그래프 0868의 요건을 충족시킬 수 있으며; 상기 문헌의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0050] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, MCT는 90 % 이상의 C8 및/또는 C10 지방산을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, MCT는 95 % 이상의 C8 및/또는 C10 지방산을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, MCT는 30 % 내지 50 %의 C10 지방산 및 45 % 내지 65 %의 C8 지방산을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, MCT는 약 41 %의 C10 지방산 및 약 54 %의 C8 지방산을 포함할 수 있다.

[0051] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 70:30 내지 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 70:30 내지 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포

함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 약 60:40 내지 약 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 약 60:40 내지 약 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 60:40 내지 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 60:40 내지 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다.

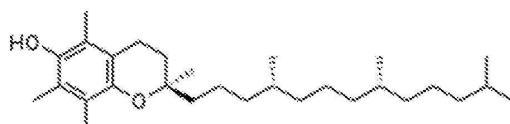
[0052] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 약 50:50 내지 약 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 약 50:50 내지 약 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 50:50 내지 30:70의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 50:50 내지 30:70의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다.

[0053] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 40:60 내지 60:40의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 40:60 내지 60:40의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다.

[0054] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 약 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 약 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 a) 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는 b) 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함할 수 있다.

[0055] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 약 5% w/v 내지 약 50% w/v의 총 지방을 포함한다. 총 지방은 MCT와 어유/오메가-3 지방산을 총괄적으로 지칭할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 약 15% w/v 내지 약 25% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 약 5% w/v 내지 약 50% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 약 20% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 5% w/v 내지 50% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 15% w/v 내지 25% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 5% w/v 내지 50% w/v의 총 지방을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 조성물은 조성물의 총 부피 중 20% w/v의 총 지방을 포함한다.

[0056] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 알파-토코페롤을 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "알파-토코페롤"은, 이것의 임의의 입체 이성질체 중, 화학식 I의 구조를 갖는 비타민 E의 형태를 지칭한다.



[0057]

[0058] 화학식 I

[0059] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 50 mg/l 이상의 수준으로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 75 mg/l 이상의 수준으로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 100 mg/l 이상의 수준으로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 120 mg/l 이상의 수준으로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 150 mg/l 이상의 수준으로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 알파-토코페롤은 200 mg/l 이상의 수준으로 존재한다.

[0060] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 적어도 2:1의 중량비율로 알파-토코페롤 및 다른 형

태의 비타민 E(예를 들어, 베타 토코페롤, 감마 토코페롤, 델타 토코페롤, 알파 토코트리에놀, 베타 토코트리에놀, 감마 토코트리에놀 및/또는 델타 토코트리에놀)를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 적어도 3:1 의 중량비율로 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 적어도 5:1 의 중량비율로 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 적어도 10:1 의 중량비율로 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 알파-토코페롤 이외의 비타민 E 형태를 포함하지 않는다.

[0061] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산으로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-3 지방산은 오메가-3 풍부 지방산 오일로서 제공된다.

[0062] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 하나 이상의 에멀젼화제(예를 들어, 난 인지질, 인지질), 글리세린, 및 소듐 올레에이트를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산으로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 하나 이상의 에멀젼화제(예를 들어, 인지질 및/또는 난 인지질), 글리세린, 및 소듐 올레에이트를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT 및 b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산으로 구성될 수 있다.

[0063] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 하나 이상의 에멀젼화제, 인지질, 난 인지질, 글리세린, 및 소듐 올레에이트를 포함할 수 있다.

[0064] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 알파-토코페롤을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 알파-토코페롤로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 및 c) 알파-토코페롤로 구성될 수 있다.

[0065] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 알파-토코페롤, 및 d) 하나 이상의 에멀젼화제, 인지질, 난 인지질, 글리세린, 및 소듐 올레에이트를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 알파-토코페롤, 및 d) 하나 이상의 에멀젼화제(예를 들어, 인지질 또는 난 인지질), 글리세린, 및 소듐 올레에이트로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 알파-토코페롤, 및 d) 하나 이상의 에멀젼화제(예를 들어 인지질 및/또는 난 인지질), 글리세린, 및 소듐 올레에이트로 구성될 수 있다.

[0066] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 하나 이상의 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 하나 이상의 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤으로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 하나 이상의 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤로 구성될 수 있다.

[0067] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레에이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤을 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된

것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레이트, 및 수산화 나트륨, 및 선택적으로, e) 알파-토코페롤 및/또는 피토스테롤로 구성될 수 있다.

[0068] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레이트, 및 수산화 나트륨, 및 e) 알파-토코페롤을 포함 할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레이트, 및 수산화 나트륨, 및 e) 알파-토코페롤로 필수적으로 구성될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 a) MCT, b) 어유 및/또는 오메가-3 지방산, c) 물, d) 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레이트, 및 수산화 나트륨, 및 e) 알파-토코페롤로 구성될 수 있다.

[0069] 특정 조건, 예를 들어, TPN 동안, 피토스테롤(예를 들어, β -시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 시토스타놀 및 캄페스타놀)은 염증 상태 및 PNALD를 유발할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 피토스테롤을 포함하지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 오메가-6 지방산을 포함하지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 식물 공급원으로부터 수득된 지방 및/또는 지방산을 포함하지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 식물 공급원으로부터 수득된 장쇄 지방산을 포함하지 않는다.

[0070] 본 명세서에 기재된 것과 같이, 본 발명의 제제는 피토스테롤의 부정적인 부작용(예를 들어, β -시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 시토스타놀 및 캄페스타놀오메가)을 상쇄할 수 있다. 따라서, 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤 및/또는 오메가-6 지방산이 본 명세서에 기재된 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤은 에멀젼에 50 mg/l 미만의 농도로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-6 지방산은 50 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다.

[0071] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤은 100 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-6 지방산은 100 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다.

[0072] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 피토스테롤은 25 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 오메가-6 지방산은 25 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다.

[0073] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 식물 공급원으로부터 수득된 지방 및/또는 지방산은 100 mg/l 미만, 예를 들어, 100 mg/l 미만, 50 mg/l 미만, 또는 25 mg/l 미만의 농도로 에멀젼에 존재한다.

[0074] 본 명세서에 사용된 "피토스테롤"은 식물 기원의 스테롤 및 스타놀, 예를 들어, 피토스테로이드를 의미한다. 피토스테롤의 비제한적인 예는 β -시토스테롤, 캄페스테롤, 스티그마스테롤, 시토스타놀 및 캄페스타놀을 포함 할 수 있다.

[0075] 본 명세서에 사용된 "오메가-6 지방산"은 천연 및 합성 오메가-6 지방산뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 에스테르, 유리산, 트리글리세리드, 유도체, 접합체, 전구체, 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 오메가-6 지방산은, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 리놀레산(LA); 감마-리놀렌산(GLA); 칼렌드산; 에이코사디에노산; 디호모-감마-리놀렌산(DGLA); 아라키돈산(AA, ARA); 도코사디엔산; 아드렌산(Adrenic acid); 오스본드산; 테트라코사테트라엔산; 및 테트라코사펜타엔산을 포함한다. 오메가-6 지방산은 식물 또는 합성 기원에서 유래된 것일 수 있다.

[0076] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 아라키돈산은 조성물 중에 900 mg/l 이상의 농도로 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 도코사헥사엔산은 13.4 그램/l 이상의 농도로 조성물에 존재한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에이코사펜타엔산은 11.6 그램/l 이상의 조성물로 존재한다.

[0077] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 하나 이상의 에멀젼화제(예를 들어, 인지질 및/또는 난 인지질), 글리세린, 및 소듐 올레이트를 추가로 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 10 내지 30 % MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 0.5 내지 2.5 % 난 인지질, 0.5 내지 5.0 % 글리세린 및 0.005 내지 0.1 % 소듐 올레이트를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 약 20 % MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 약 1.2 % 난 인지질, 약 2.5 % 글리세린 및 약 0.03 % 소듐 올레이트를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 20 % MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레에이트를 포함할 수 있다.

[0078] 본 명세서에 기재된 에멀젼은 예를 들어, 경구, 비경구 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 경구 투여용으로 제형화된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 비경구 및/또는 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[0079] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 먼저 각각의 성분을 별개의 에멀젼으로 에멀젼화한 다음, 이들 에멀젼을 함께 혼합 또는 조합함으로써, 예를 들어, 오메가-3 지방산 오일 공급원(예를 들어, 오메가-3 지방산 우세 오일) 및/또는 어유를 에멀젼화하고, MCT를 에멀젼화한 다음, 이들 두 에멀젼화체(emulsifications)를 혼합 또는 조합하여 상기 언급된 조합으로 최종 조합된 MCT 및 어유(또는 오메가-3 지방산) 에멀젼을 수득할 수 있다.

[0080] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 각각의 에멀젼은 고압 균질화를 통해 하기 방식으로 개별적으로 제형화될 수 있다: 먼저 지질 분산액을, 고속 전단 혼합 조건 하에서 주사용 USP 등급 멀균수(SWFI)에, 가열(75 내지 90 °C)되어 첨가되는 난 인지질 에멀젼화제를 사용하여 생성시킨다. 온도를 40 내지 45 °C로 감소되도록 허용한다. 이어서, 소듐 올레에이트를 첨가하고 3900 내지 4000 RPM에서 40분 동안 전단 혼합을 지속한다. 이어서 가열된 SWFI를 연속적으로 추가하여 온도를 40 내지 45 °C로 유지한다. 글리세린을 연속 전단 혼합하에서 첨가한다. 이는 12 % 난 인지질, 25 % 글리세린 및 0.3 % 소듐 올레에이트로 구성된 분산액을 초래한다. 이어서, 조(crude) 분산액을 균질화기로 옮기고 40 내지 45 °C에서 20 사이클 동안 9000 psi에서 균질화하고, 0.45 μm 막을 통해 여과하고, 0.5N 수산화 나트륨(NaOH)으로 pH를 10.4로 조정한다. 모든 단계는 질소 분위기 하에서 수행된다. 에멀젼을 배합하기 위해, 오일(예를 들어, 어유 또는 MCT 오일)을 40 내지 45 °C 온도를 유지하면서 3500 내지 4500 RPM에서 40 내지 45분 동안 연속 전단 혼합 조건 하에서 얇은 스트림으로 분산제에 첨가한다. 생성된 조 에멀젼을 균질화기로 옮기고 에멀젼을 9회 이상의 사이클 동안 5000 psi 및 40 내지 45 °C에서 균질화한다. 에멀젼의 pH는 0.1N NaOH를 사용하여 >8.8로 완충된다. 배합 과정의 모든 단계는 질소 분위기 하에서 수행된다. 완성된 에멀젼을 유리 혈청 바이알에 분취하고 밀봉하기 전에 헤드스페이스에 질소 가스를 범람시킨다. 모든 바이알은 가열 멸균되었다. 이것은 각 오일 유형의 최적 균질화를 허용하여, 비경구 지방 에멀젼이 평균 지방 소구체 크기 <500nm 및 > 5 μm (PFAT5) 지방 소구체의 백분율 ≤0.05%를 갖도록 규정한 미국 약전(USP) 챕터 <729>의 요건에 대한 준수를 개선한다.

[0081] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 지질 에멀젼은 둘 이상의 에멀젼의 혼합물일 수 있다. 이러한 접근법은 지질의 초기 에멀젼화 후에 추가 성분이 혼합물에 용이하게 첨가되도록 허용하는 이점을 가질 수 있다. 비제한적인 예로서, 20 % MCT 오일 에멀젼과 조합된 20 % 어유 에멀젼의 50:50 블렌드에는, 예를 들어, 추가 어유 에멀젼, 트리글리세리드, DHA, 리놀레산, 또는 제조 시점이 아닌 투여 시점에 환자의 특정 상태를 위한, 필요한 다른 지질이 추가로 보충될 수 있다. 이는 처방자에게 환자의 특정 상태를 위한 오일의 혼합을 적정화하기 위한 유연성을 허용하고, 시술자에게 완성된 MCT와 어유(또는 오메가-3 지방산) 에멀젼 조합의 복수의 조합을 유지할 필요성을 감소시킨다.

[0082] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 먼저 성분을 함께 혼합한 다음, 혼합물의 에멀젼화체를 제조함으로써, 예를 들어, 오메가-3 지방산 오일 공급원 및/또는 어유를 MCT와 혼합한 다음, 혼합물을 에멀젼화함으로써 제조될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 지질 에멀젼은 지질 제제의 혼합물의 에멀젼화체일 수 있다.

[0083] 본 발명에 따른 지질 에멀젼을 제조하기 위해, 하나 이상의 에멀젼화제가, 예를 들어, 오메가-3 지방산 또는 MCT의 공급원과 혼합될 수 있다. 이러한 목적을 위한 에멀젼화제는 일반적으로 천연, 합성 또는 반합성 기원의 인지질이다. 다양한 적합한 에멀젼화제가 해당 기술분야에 공지되어 있다. 적합한 에멀젼화제의 예는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 난 인지질, 난 레시틴, L-α-디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC), DL-α-디팔미토일 포스파티딜에탄올아민(DPPE), 및 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC)을 포함한다. 본 발명에 따라, 에멀젼의 총 오일 농도에 대한 기여를 최소화하기 위해 에멀젼화제 중의 디글리세리드 및 모노글리세리드뿐만 아니라 유리 지방산의 총 농도는 낮아야 한다. 본 발명의 일 실시형태에서, 에멀젼화제 중의 트리글리세리드뿐만 아니라 유리 지방산의 총 농도는 약 3.5 % 미만이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 레시틴은 지질 에멀젼에서 에멀젼화제로서 사용된다. 대안적으로, 난 레시틴이 에멀젼화제로서 사용될 수 있다. 80 내지 85 % 포스파티딜 콜린 및 약 3.5 % 미만의 지방을 함유하는 난 레시틴이 또한 에멀젼화제로서 사용될 수 있다. 통상의 기술자는 에멀젼화 성분에 악영향을 미치지 않으면서 다른 성분이 난 레시틴에 존재할 수 있음을 이해할 것이다.

예를 들어, 난 레시틴은 하나 이상의 포스파티딜 에탄올아민, 리소포스파티딜 콜린, 리소포스파티딜 에탄올아민, 스팽고메일린 및 다른 천연 성분 중 하나 이상을 함유할 수 있다.

[0084] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 약 0.5 % 내지 약 5 %(w/v) 에멀젼화제를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 약 0.6 % 내지 약 2 %(w/v) 에멀젼화제를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 약 0.8 % 내지 약 1.8 %(w/v) 에멀젼화제를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼은 약 1.0 % 내지 약 1.5 %(w/v) 에멀젼화제를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼은 약 1.2 %(w/v) 에멀젼화제를 포함한다.

[0085] 에멀젼 중의 레시틴 대 오일(예를 들어, MCT, 어유 및/또는 오메가-3 지방산)의 비율은 에멀젼 내에 형성된 오일 소구체의 크기를 결정하는데 중요하다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 레시틴 대 오일의 비율은 약 1:4 내지 약 1:20이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 비율은 약 1:4 내지 약 1:18이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 비율은 약 1:4 내지 약 1:15이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 비율은 약 1:4 내지 약 1:10이다.

[0086] 본 발명에 따른 지질 에멀젼은 에멀젼의 안정성, 균일성 및/또는 다른 특성을 개선시키는 항산화제, 퀼레이트제, 삼투압 조절제, 완충제, 중화제 등과 같은 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 지질 에멀젼에 첨가될 수 있는 적합한 항산화제는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 알파-토코페롤(비타민 E) 및 토코트리에놀을 포함한다. 해당 기술분야에 공지된 바와 같이, 토코트리에놀은 쌀겨 오일 증류액으로부터 농축된 토코트리에놀 및 비타민 E 추출물의 천연 블렌드이다. 토코트리에놀은 비타민 E와 유사한 구조를 가지며 분자의 탄소 측쇄에 3개의 이중 결합을 함유한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼에 첨가된 항산화제의 농도는 전형적으로 약 0.002 내지 약 1.0 %(w/v)이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼에 사용되는 산화방지제의 농도는 약 0.02 % 내지 약 0.5 %(w/v)이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 토코트리에놀은 항산화제로서 에멀젼에 첨가된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약 0.5 %(w/v) 토코트리에놀이 에멀젼에 첨가된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 비타민 E는 항산화제로서 에멀젼에 첨가된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약 0.02 %(w/v) 비타민 E가 에멀젼에 첨가된다.

[0087] 에멀젼은 에멀젼의 안정성을 개선시키고 산화된 지방산의 형성을 감소시키기 위해 퀼레이트제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 퀼레이트제는 해당 기술분야에 공지되어 있으며 일반적으로 안전(GRAS) 화합물로 인식되는 것들이다. 예로는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, EDTA를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 EDTA를 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼은 약 1×10^{-6} M 내지 5×10^{-5} M의 EDTA 농도를 포함한다.

[0088] 삼투압 개질제는 또한 비경구 투여에 적합한 수치료 에멀젼을 조절하기 위해 에멀젼에 혼입될 수 있다. 비경구 에멀젼에 사용하기 위한 삼투압 개질제의 양 및 유형은 해당 기술분야에 널리 공지되어 있다. 적합한 삼투압 개질제의 예는 글리세롤이다. 삼투압 개질제의 농도는 전형적으로 약 2 % 내지 약 5 %(w/v) 범위이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼에 첨가된 삼투압 개질제의 양은 약 2 % 내지 약 4 %이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼에 첨가된 삼투압 개질제의 양은 약 2 % 내지 약 3 %이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약 2.25 %(w/v) 글리세롤이 삼투압 개질제로서 에멀젼에 첨가된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 최종 생성물은 중심 또는 말초 정맥 카테터 중 어느 하나를 통한 에멀젼의 주입을 허용하도록 하기 위해 등장성이다.

[0089] 에멀젼의 pH는 완충액 또는 중화제를 사용하여 조정할 수 있다. 생리학적 pH 이상에 가까운 pH 값을 갖는 에멀젼은 지방산 과산화에 덜 취약한 것으로 나타났다. 통상의 기술자는 에멀젼의 pH가 지방산 상의 음전하를 중화시키는 적절한 염기의 사용, 적절한 완충액의 사용, 또는 이들의 조합을 통해 조정될 수 있음을 이해할 것이다. 다양한 염기 및 완충제가 본 발명의 에멀젼과 함께 사용하기에 적합하다. 통상의 기술자는 에멀젼에 완충제의 첨가가 최종 pH뿐만 아니라 에멀젼의 이온 강도에도 영향을 미칠 것이라는 것을 이해할 것이다. 높은 이온 강도는 에멀젼의 제타 전위(즉, 오일 소구체의 표면 전하)에 부정적인 영향을 줄 수 있으므로, 바람직하지 않다. 적합한 pH를 제공하기 위한 적절한 완충 강도의 선택은 해당 기술분야의 통상의 기술자의 통상의 기술 내에 있는 것으로 간주된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼의 pH는 수산화 나트륨을 사용하여 조정된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, pH는 완충액으로 조정된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 완충제는 포스페이트 완충제이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 수산화 나트륨 및 포스페이트 완충제 둘 다가 에멀젼에 첨가된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼의 최종 pH는 약

6.0 내지 약 9.0이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼의 pH는 약 7.0 내지 약 8.5이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼의 pH는 약 7.0 내지 약 8.0이다.

[0090] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 지질 에멀젼은 에멀젼의 안정성을 조정하기위한 성분, 예를 들어, 프럭토스 또는 글루코스와 같은, 아미노산 또는 탄수화물을 추가로 포함할 수 있다. 지질 에멀젼은 또한 글루코스, 아미노산, 비타민, 또는 다른 비경구 영양 보충제와 같은 영양소를 포함하도록 제형화될 수 있다. 치료제를 포함시키기위한 지질 에멀젼의 제형은 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 본 명세서에 사용된 "치료제(therapeutic agent)"는 동물에서 국소적 또는 전신적 효과 또는 효과들을 생성하는 생리학적 또는 약리학적 활성 물질을 지칭하고, 일반적으로 약물, 영양 보충제, 비타민, 미네랄, 효소, 호르몬, 단백질, 폴리펩티드, 항원 및 다른 치료학적으로 또는 진단학적으로 유용한 화합물을 지칭한다.

[0091] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 에멀젼 조성물은 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 첨가제는 질환, 예를 들어, 대상체가 치료를 필요로 하는 질환에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함할 수 있다. 예를 들어, DHA는 낭포성 섬유증 환자에게 치료적일 수 있고, 낭포성 섬유증을 지닌 대상체를 위한 첨가제는, 예를 들어, 영양 균형에 필요한 것 이상으로, DHA를 포함할 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 치료적 비율 또는 블렌드로 지방산을 포함한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 나노그램 내지 그램/kg/일의 용량으로 제공된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 1 나노그램 내지 10 그램/kg/일의 용량으로 제공된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 1 나노그램 내지 100 그램/kg/일의 용량으로 제공된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는 1 나노그램 내지 1000 그램/kg/일의 용량으로 제공된다.

[0092] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 조성물은 a) 첨가제의 에멀젼(예를 들어, 추가 지방산(들)) 및 b) i) 어유 및/또는 오메가-3 지방산 및 ii) MCT의 하나 이상의 에멀젼의 혼합물을 포함한다. 이러한 접근법, 즉, 에멀젼의 혼합물은, 혼합물이 투여 동안 또는 투여 직전에 (예를 들어, 환자의 병상에서, 또는 현장 약국에서) 제조될 수 있게 하여 첨가제의 농도 및/또는 동일성을, 예를 들어, 환자의 증상, 병리 및/또는 연령에 기초하여, 임상적으로 지시된 바와 같이 환자의 필요에 따라 맞춤화될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 첨가제는, 예를 들어 추가 어유 에멀젼, 트리글리세리드, DHA, 리놀레산, 또는 필요에 따라 다른 지질 일 수 있다.

[0093] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼을 포함하는 키트가 본 명세서에 기재된다. 키트는 본 명세서에 기재된 방법을 수행하기 위한 단위로서, 판촉되거나, 배포되거나, 또는 판매되는 하나 이상의 시약, 예를 들어, 에멀젼을 포함하는 임의의 제조물(예를 들어, 패키지 또는 용기)이다. 본 명세서에 기재된 키트는 본 명세서에 기재된 방법을 수행하는데 유용한 추가 성분, 예를 들어, 원하는 경로에 의한 투여에 유용한 바늘, 튜빙 등을 임의로 포함할 수 있다. 예시의 일환으로, 키트는 본 명세서에 기재된 에멀젼과 함께 사용하기에 적합한 유체(예를 들어, 완충제), 본 명세서에 기재된 방법의 성능을 설명하는 지침 자료 등을 포함할 수 있다. 키트는 본 명세서에 기재된 것과 같은 조성물의 전달을 위한 장치 및/또는 시약을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 키트는 지침 전단지를 포함할 수 있고/있거나 투여량, 투여 빈도 등에 관한 정보를 제공할 수 있다.

[0094] 본 발명의 키트는 에멀젼의 사용 및 투여량에 관한, 소정 세트의 지침, 일반적으로 서면작성 지침과 함께, 에멀젼을 함유하는 하나 이상의 패키지 또는 용기를 포함한다. 키트는 투여 전에 에멀젼에 첨가될 수 있는 하나 이상의 영양소 또는 치료적 또는 진단적 화합물을 함유하는 추가 용기를 추가로 포함할 수 있다. 에멀젼을 함유하는 패키지는 단위 용량 또는 약국 별크 패키지의 형태일 수 있다. 용량은 각각의 용량이, 예를 들어, 해당 주의 요일과 관련되는 형식으로 패키징될 수 있다. 또한 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 공지(notice)가 키트와 관련되어 있을 수 있으며, 이 공지는 사람 또는 동물 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관의 승인을 반영한다.

[0095] 용기 설계는 또한 지방 에멀젼을 제조할 때 중요한 요소이다. 예를 들어, 에멀젼이 유리로 포장된 경우, 용기는 실제 에멀젼이 첨가되기 전에 질소로 채워질 수 있다. 에멀젼의 첨가 후, 유리 용기는 질소로 다시 충전되어 캡이 부착될 때 데드 스페이스가 제거될 수 있다. 이러한 질소 충전은 과산화물 형성을 방지한다. 제품이 플라스틱으로 포장된 경우, 가스 불투과성인 DEHP가 없는 용기가 사용될 수 있다. 용기는 또한 지질에서 과산화물 형성을 최소화하고 용기에서 제품 자체로 가소제의 침출을 최소화하기 위해 적절한 오버랩을 가질 수 있다.

또한, 플라스틱을 사용하는 경우, 건조제가 오버랩 중의 공기 누출 여부를 알려주는 지시제와 함께 백에 포함될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 용기는 라텍스-프리일 수 있다.

[0096] 임의의 실시형태의 한 양상에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 제형을 이를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 에멀젼 제형을 필요로하는 대상체는 (경구 또는 비경구 중 어느 하나로) 보충 영양을 필요로하는 대상체, 비경구 영양을 필요로 하는 대상체, 완전 비경구 영양물, 염증 상태에 대한 치료를 필요로 하는 대상체, 및/또는 염증 치료 또는 감소가 필요한 대상체일 수 있다. 해당 기술분야의 통상의 기술자는 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼 제형을 필요로하는 대상체, 예를 들어, 염증 증상 및/또는 전통적인 PN 또는 TPN이 (염증 및/또는 간 질환을 포함하는) 부작용 위험으로 인해 감소 또는 중단되어야 하는 지시자(indicators)로서 인정되는 증상을 나타내는 비경구 영양을 제공받는 대상체를 쉽게 식별할 수 있다. 이러한 대상체와 이들의 증상은, 예를 들어, Taylor 등의 문헌[Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)]에 자세히 설명되어 있고, 상기 문헌은 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다(월드 와이드 웹 사이트

상의

journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2016/02000/Guidelines_for_the_Provision_and_Assessment_of_20.aspx에서 이용가능함).

[0097] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 제형을 투여받은 환자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 대상체일 수 있다: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겹상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막병증; 급성 관상 피사; IgA 신장병증; 허혈 재관류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중-시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노수스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 고도 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 건선; 고도 건선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장 부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기가 합병증으로 온 비경구 영양 의존증.

[0098] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼 제형을 투여받은 환자는 하기로 이루어진 군에서 선택된 상태를 지니고 있거나 지니는 것으로 진단받은 대상체일 수 있다: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겹상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막병증; 급성 관상 피사; IgA 신장병증; 허혈 재관류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중-시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노수스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 고도 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 건선; 고도 건선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장 부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기가 합병증으로 온 비경구 영양 의존증.

[0099] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼을 투여받은 대상체는 간 질환, 예를 들어, 지방간 질환에 대한 치료를 받고 있거나 이를 필요로 한다. 본 명세서에서 사용되는 "지방간 질환"은 지방(간세포)이 간에 과도하게 축적되어 만성 간염 및 간경변과 같은 심각한 질병을 유발할 수 있는 질환을 지칭한다. 지방간 질환을 가진 환자에서, 지질, 특히 중성 지방은 그 양이 생리적으로 허용되는 범위를 초과하는 정도로 간세포에 축적된다. 생화학적 관점에서, 지방간 판단 기준은 중성 지방의 중량이 간 조직의 습윤 중량의 약 10 %(100 mg/g 습윤 중량) 이상인 것이다. 지방간 질환은 일반적으로 간세포 손상의 지표로서 역할하는 트랜스아미나제 ALT 및 AST와 같은 간-특이적 효소의 혈청 수준의 상승된 혈청 수준에 대한 관찰에 의해서 뿐만 아니라, 비록 결정적인 진단은 종종 생검이 필요하지만, 간 영역에서의 피로 및 통증을 포함하는, 증상의 제시에 의해 검출된다.

[0100] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼을 투여받은 대상체는 PN 관련 또는 유도된 간 질환을 갖거나 이를 치료할 필요가 있다. 이 질환에는 생화학적 변형, 즉 상승된 혈청 아미노 트랜스퍼라제, 빌리루빈 및 알칼리성 포스파타제, 및 지방증, 지방간염, 지질증, 담즙정체, 섬유증 및 간경변과 같은 조직학적 변형 둘 다가 포함된다. 이 질환은 PN 투여 과정에서 진행성이고 악화될 수 있으며 소아 집단에

서 더 유행되는 것으로 보인다. 이 상태에 대한 추가 위험 요소는 조산(prematurity), 저 출산 체중, 장기 사용, 동반성 구강 섭취 부족, 폐혈증, 및 복수의 수술 절차를 포함한다. 전반적으로, PN-유도된 간 병리의 심각성은 환자의 나이와 관련하여 반비례하는 것으로 생각된다.

[0101] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 비경구 투여(PN)에 의해 투여된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 완전 비경구 투여(TPN)에 의해 투여된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼이 투여된 대상체는 비경구 투여(PN)를 필요로 한다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼이 투여된 대상체는 완전 비경구 투여(TPN)를 필요로 한다. PN 적용 또는 치료적 이점을 위해 환자에게 지질 에멀젼을 투여하는 방법은 해당 기술분야에 공지되어 있다. 전형적으로 에멀젼은 적절한 시간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다. 적절한 투여량 및 투여; 섭생은 임상 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0102] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 임의의 구강 영양을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안 지방 및/또는 지방산을 포함하는 임의의 경구 영양을 투여받지 않고/않거나 불허용된다.

[0103] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 임의의 다른 비경구 제형이 투여되지 않는다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 지방 및/또는 지방산을 포함하는 임의의 다른 비경구 제형을 투여받지 않는다.

[0104] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 지방 및/또는 지방산의 임의의 다른 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다.

[0105] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 필수 지방산의 임의의 다른 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 필수 지방산의 임의의 다른 경구 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 필수 지방산의 임의의 다른 비경구 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다.

[0106] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 경구 투여에 의해 투여된다.

[0107] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 영양 균형을 유지하기에 충분할 수 있는 임의의 다른 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 영양 균형을 유지하기에 충분할 수 있는 임의의 다른 구강/장 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 투여받은 대상체는, 이들이 에멀젼을 투여받는 치료 기간(예를 들어, 이들이 에멀젼을 투여받는 일 또는 주의 기간의 기간) 동안, 영양 균형을 유지하기에 충분할 수 있는 임의의 다른 비경구 영양 공급원을 투여받지 않고/않거나 불허용된다. 본 명세서에 사용된 "영양 균형"은 적절한 영양을 제공함으로써 성장, 발달, 및 영양 결핍 결여의 유지를 지칭한다. 영양 균형은 부정적인 결과를 초래할 수 있는 임의의 특정 영양소를 과도하게 제공하지 않고 각 개인의 요구 조건을 충족시킨다.

[0108] 본 명세서의 다른 부분에 기재된 것과 같이, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 단일 요법에 적합한 것으로 입증되며, 예를 들어, 이들은 단일 요법으로서 투여될 때 필수 지방산 결핍, 염증, 및/또는 다른 영양 결핍을 유도하지 않는다. 이는 달리 투여(예를 들어, 비경구 투여)에 적합할 수 있는 모든 지방산/지방산 조성물에 의해 공유되지 않는 특성이다. 따라서, 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은

대상체가 치료를 필요로하는 상태에 대한 단일 요법으로서 투여된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여되며, 예를 들어, 유의한 영양학적 가치가 없는 항염증제가 동시에 투여될 수 있지만, 에멀젼은 여전히 영양 요구와 관련하여 단일 요법 일 것이다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 지방산과 관련하여 단일 요법으로서 투여되며, 예를 들어, 지방산의 다른 공급원이 대상체에 투여되거나 그에 의해 소비되지 않는다.

[0109] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 약 0.5 g 지방산/kg/일 내지 약 5 g 지방산/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 0.5 g 지방산/kg/일 내지 5 g 지방산/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 약 1 g 지방산/kg/일 내지 약 3 g 지방산/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 1 g 지방산/kg/일 내지 3 g 지방산/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼은 약 2 g 지방산/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다.

[0110] 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼의 투여는 적어도 3일, 예를 들어, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 7일 이상, 2주 이상, 3주 이상, 4주 이상, 6주 이상, 2개월 이상, 또는 3개월 이상 동안 지속된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼의 투여는 3주 이상 동안 지속된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 에멀젼의 투여는 6주 이상 동안 지속된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀젼의 투여는 3개월 이상 동안 지속된다.

[0111] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 본 명세서에 기재된 상태를 지니고 있거나 또는 이를 지닌 것으로 진단받은 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 본 명세서에 기재된 유효량의 조성물, 예를 들어, 에멀젼을 본 명세서에 기재된 상태의 증상을 완화시키기 위해 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "증상 완화"는 상태와 관련된 임의의 상태 또는 증상을 완화하는 것이다. 동등한 미처리 대조군과 비교하여, 이러한 감소는 임의의 표준 기재에 의해 측정될 때 적어도 5 %, 10 %, 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % 또는 그 이상이다. 본 명세서에 기재된 조성물을 대상체에게 투여하기 위한 다양한 수단이 해당 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 이러한 방법은, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 경구, 비경구, 또는 정맥내 투여를 포함할 수 있다.

[0112] 본 명세서에 사용된 용어 "유효량"은 질환 또는 장애의 적어도 하나 이상의 증상을 완화시키는데 필요한 본 명세서에 기재된 에멀젼의 양을 나타내며, 원하는 효과를 제공하기에 충분한 양의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 용어 "치료학적 유효량"은 전형적인 대상체에게 투여될 때 특정 효과(예를 들어, 영양, 또는 항염증 효과)를 제공하기에 충분한 본 명세서에 기재된 에멀젼의 양을 지칭한다. 다양한 맥락에서, 본 명세서에 사용된 유효량은 또한 질병의 증상의 발달을 지연시키거나, 질병 증상의 과정을 변경(예를 들어, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 질병 증상의 진행을 지연)시키거나, 또는 질병의 증상을 역전시키기에 충분한 양을 포함할 수 있다. 따라서, 일반적으로 정확한 "유효량"을 특정하는 것은 불가능하다. 그러나, 임의의 주어진 사례의 경우, 적절한 "유효량"은 단지 정규의 실험만을 이용하여 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0113] 유효량, 독성, 및 치료학적 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차, 예를 들어, LD50(집단의 50 %에 대한 치사 용량) 및 ED50(집단의 50 %에서 치료학적으로 유효한 용량)을 결정하여 결정될 수 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며 LD50/ED50 비율로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 조성물 및 방법이 바람직하다. 치료적 유효량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 또한, 용량은 세포 배양에서 결정된 IC50(즉, 최대 증상 억제의 절반을 달성하는, 에멀젼 또는 이의 성분의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서, 또는 적절한 동물 모델에서 제형화될 수 있다. 혈장의 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특정 투여량의 효과는 적합한 생체분석, 예를 들어, 다른 것들 중에서 염증 또는 간 기능에 대한 분석에 의해 모니터링될 수 있다. 투여량은 의사에 의해 결정되고, 필요에 따라, 치료의 관찰된 효과에 맞게 조정될 수 있다.

[0114] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같이 본 명세서에 기재된 에멀젼, 및 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 활성 성분은 본 명세서에 기재된 바와 같이 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함한다. 일부 실시

형태에서, 약제학적 조성물의 활성 성분은 본 명세서에 기재된 바와 같이 본 명세서에 기재된 에멀젼으로 필수적으로 구성된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 활성 성분은 본 명세서에 기재된 바와 같이 본 명세서에 기재된 에멀젼으로 구성된다. 약제학적으로 허용되는 담체 및 희석제는 염수, 수성 완충 용액, 용매 및/ 또는 분산 매질을 포함한다. 이러한 담체 및 희석제의 사용은 해당 기술분야에 널리 공지되어 있다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 역할할 수 있는 물질의 일부 비제한적인 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 슈크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 가루 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 세레이트 및 탈크; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 콩제 왁스; (9) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (10) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); (11) 에스테르, 예컨대, 에틸 올레아이트 및 에틸 라우레이트; (12) 한천; (13) 완충제, 예컨대, 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄; (14) 알긴산; (15) 무-발열원(pyrogen-free) 물; (16) 등장성 염수; (17) 링거액; (18) 에틸 알코올; (19) pH 완충 용액; (20) 폴리에스테르, 폴리 카보네이트 및/또는 폴리무수물; (21) 증량제, 예컨대, 폴리펩티드 및 아미노산; (22) 혈청 성분, 예컨대, 혈청 알부민, HDL 및 LDL; (23) C₂-C₁₂ 알코올, 예컨대, 에탄올; 및 (24) 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성 양립성 물질. 습윤제, 착색제, 방출제(release agents), 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제 및 산화 방지제가 또한 제형에 존재할 수 있다. "부형제", "담체", "약제학적으로 허용되는 담체" 등과 같은 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 담체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 활성제의 분해를 억제한다. 에멀젼 자체가 물을 포함할 수 있음에 유의한다. 에멀젼은 비경구 영양 용액에 사용되는 다른 성분(예를 들어, 텍스트로스, 결정성 아미노산, 미량 원소, 종합 비타민, 전해질 및 미네랄)과 함께 투여될 수 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 것과 같은 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함하는 약제학적 조성물은 비경구 투여 형태일 수 있다. 비경구 투여 형태의 투여는 전형적으로 환자의 오염물에 대한 자연 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 바람직하게는 멀균되거나 환자에게 투여하기 전에 멀균될 수 있다. 비경구 투여 형태의 예는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 주사용으로 준비된 용액, 주사용 약제학적으로 허용되는 비히클에 용해되거나 또는 혼탁되도록 준비된 건조 제품, 주사용으로 준비된 혼탁액, 및 에멀젼을 포함한다. 또한, 제어-방출 비경구 투여 형태가 환자의 투여를 위해 제조될 수 있는데, 이로만 제한되는 것은 아니지만, DUROS®-유형 투여 형태 및 용량-덤핑(dose-dumping)을 포함한다.

[0116] 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함하는 약제학적 조성물은 또한 경구 투여에 적합하도록, 예를 들어, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 정제(점수매겨진 또는 코팅된 정제를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 환제, 캐플렛(caplets), 캡슐, 씹을 수 있는 정제, 분말 패킷, 샤퀘(cachets), 트로키, 웨이퍼, 또는 액체, 예컨대, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 시럽, 엘릭시르, 수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액, 비-수성 액체, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 에멀젼과 같은, 별개 투여량 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 미리결정된 양의 개시된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하고, 통상의 기술자에게 널리 공지된 약제학적 방법에 의해 제조 될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia PA. (2005)] 참조.

[0117] 본 명세서에 기재된 방법은, 예를 들어, 조합 요법의 일부로, 제2 작용제 및/또는 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 비제한적인 예시의 일환으로, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 대상체가 통증 또는 염증을 치료받는 경우, 대상체는 또한 통증 또는 염증을 앓고 있는 대상체에게 유익한 것으로 공지된 제2 작용제 및/또는 치료제를 투여받을 수 있다. 이러한 작용제 및/또는 치료제의 예는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs-예컨대, 아스피린, 이부프로펜, 또는 나프록센); 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티솔, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 및 베클로메타손)를 포함하는, 코르티코스테로이드; 메토트렉세이트; 세파살라진; 레플루노미드; 항-TNF 약제(anti-TNF medications); 시클로포스파미드; 친-분해성 약물(pro-resolving drugs); 미코페놀레이트; 또는 아편제(opiates)(예를 들어, 엔도르핀, 엔케팔린, 및 디노르핀), 스테로이드, 진통제, 바르비투레이트, 옥시코돈, 모르핀, 리도카인 등을 포함한다.

[0118] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함하는 유효 용량의 조성물은 환자에게 1회 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함하는 조성물의 유효 용량은 환자에게 반복적으로, 예를 들어, 3일 이상, 4일 이상, 5일 이상, 6일 이상, 1주 이상, 2주 이상, 3주

이상, 4주 이상, 6주 이상, 2개월 이상, 또는 3개월 이상의 기간 동안 매일 또는 하루에 수회 투여될 수 있다.

[0119]

본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 투여량은 의사에 의해 결정되고, 필요에 따라, 관찰된 치료의 효과에 맞게 조정될 수 있다. 치료 지속기간 및 빈도와 관련하여, 숙련된 임상의는 치료가 치료적 이점을 제공하는 시기를 결정하고, 투여량을 증가 또는 감소시킬지 여부, 투여 빈도를 증가 또는 감소시킬지 여부, 치료를 중단할지 여부, 치료를 재개할지 여부, 또는 치료 섭생에 다른 변경을 할지 여부를 결정하기 위해 대상체를 모니터링하는 것이 일반적이다. 투약 스케줄은 에멀젼 성분에 대한 대상체의 민감성과 같은, 다수의 임상적 요인에 따라 일주일에 한 번에서 매일까지 변할 수 있다. 원하는 용량 또는 활성화 양은 한 번에 투여되거나 서브도우즈, 예를 들어, 2 내지 4개의 분할용량(subdoses)으로 분할될 수 있고, 예를 들어, 당일 또는 다른 적절한 스케줄을 통해 적절한 간격으로, 소정 시간에 걸쳐 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 만성, 예를 들어, 수주 또는 수개월에 걸쳐 매일 하나 이상의 용량 및/또는 치료일 수 있다. 투약 및/또는 치료 스케줄의 예는 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월, 또는 그 이상 동안 매일, 매일 2회, 매일 3회 또는 매일 4회 또는 그 이상 투여하는 것이다. 본 명세서에 기재된 에멀젼을 포함하는 조성물은 소정 기간에 걸쳐, 예컨대, 5분, 10분, 15분, 20분, 또는 25분 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0120]

본 명세서에 기재된 방법에 따라 본 명세서에 기재된 에멀젼의 투여를 위한 투여량 범위는, 예를 들어, 에멀젼의 형태, 그 효능, 및 감소되기를 원하는 본 명세서에 기재된 상태의 증상, 마커, 또는 지표의 정도에 따라 달라진다. 투여량은 부정적인 부작용을 일으킬 정도로 커서는 안된다. 일반적으로, 투여량은 환자의 연령, 상태, 및 성별에 따라 달라질 것이며, 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 임의의 합병증이 발생한 경우 개별 의사에 의해 조정될 수도 있다.

[0121]

예를 들어, 본 명세서에 기재된 상태의 치료에 있어서, 또는 본 명세서에 기재된 것과 같은 반응을 유도하기 위한, 본 명세서에 기재된 에멀젼의 효능은 숙련된 임상의에 의해 결정될 수 있다. 그러나, 본 명세서에 기재된 상태의 정후 또는 증상 중 하나 이상이 유익한 방식으로 변경되거나, 임상적으로 허용되는 다른 증상이 개선되거나, 심지어 완화되는 경우, 또는 원하는 반응이, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료 후 10 % 이상 유도되는 경우, 본 명세서에서 사용되는 용어, 치료는 "유효한 치료"로 간주된다. 효능은, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료되는 상태의 마커, 지표, 증상, 및/또는 발생률 또는 임의의 다른 측정 가능한 적절한 파라미터, 예를 들어, 영양 균형, 염증, 및/또는 간 기능을 측정함으로써 평가될 수 있다. 또한 효능은 입원으로 평가되는 개인의 악화되지 않음, 또는 의료적 개입의 필요성(즉, 질병의 진행이 중단됨)에 의해 측정될 수 있다. 이들 지표를 측정하는 방법은 해당 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있고/있거나 본 명세서에 기재되어 있다. 치료는 개인 또는 동물(일부 비제한적인 예는 인간 또는 동물을 포함함)에서 질병의 임의의 치료를 포함하고, 하기와 포함한다: (1) 질병을 억제하는 것, 예를 들어, 증상(예를 들어, 통증 또는 염증) 악화를 예방하는 것; 또는 (2) 질환의 심각도를 경감시키는 것, 예를 들어, 증상의 퇴행을 초래하는 것. 질환의 치료를 위한 유효량은, 이를 필요로하는 대상에게 투여될 때, 상기 용어가 본 명세서에 정의 된 것과 같이, 해당 질환에 대해 유효한 치료를 초래하기에 충분한 양을 의미한다. 제제의 효능은 상태 또는 원하는 반응의 물리적 지표를 평가함으로써 결정될 수 있다. 이러한 파라미터 중 임의의 하나, 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정함으로써 투여 및/또는 치료의 효능을 모니터링하는 것은 엄연히 해당 기술분야의 통상의 기술자의 능력 내에 있다. 효능은 본 명세서에 기재된 상태의 동물 모델에서 평가될 수 있다. 실험 동물 모델을 사용하는 경우, 마커의 통계적으로 유의한 변화가 관찰될 때 치료 효능이 입증된다.

[0122]

본 명세서에 기재된 바와 같이 주어진 용량의 에멀젼의 평가를 허용하는 시험관내 및 동물 모델 분석이 본 명세서에 제공된다. 비제한적인 예시의 일환으로, 에멀젼의 용량의 효과는 에멀젼을 경구 또는 비경구로 투여한 다음, 혈청 지방산 수준, 염증 마커(예를 들어, 순환 TNF-알파 및/또는 IL-6), 및 간, 비장 및/또는 신장 조직학을 평가함으로써 평가될 수 있다.

[0123]

편의상, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 청구 범위에 사용된 일부 용어 및 문구의 의미가 하기와 제공된다. 달리 언급되거나, 문맥상 암시하지 않는 한, 하기의 용어 및 문구는 이하에 제공된 의미를 포함한다. 정의는 특정 실시형태를 설명하는 것을 돋기 위해 제공되고, 청구된 발명을 제한하기 위해 의도된 것은 아니며, 그 이유는 본 발명의 범위는 오직 청구범위에 의해서만 제한되기 때문이다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기재 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 해당 기술 분야에서 사용된 용어와 본 명세서에 제공된 정의 사이에 명백한 불일치가 있는 경우, 명세서 내에 제공된 정의가 우선한다.

[0124]

편의상, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에서, 본 명세서에 사용된 특정 용어는 여기에 수록한다.

- [0125] 용어 "감소하다(decrease)", "감소된(reduced)", "감소", 또는 "억제하다"는 모두 통계적으로 유의한 양으로의 감소를 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 일부 실시형태에서, "감소되다(reduce)", "감소" 또는 "감소하다" 또는 "억제하다"는 전형적으로 기준 수준(예를 들어, 소정의 치료제 또는 작용제의 부재)과 비교하여 10 % 이상 감소를 의미하고, 예를 들어, 약 10 % 이상, 약 20 % 이상, 약 25 % 이상, 약 30 % 이상, 약 35 % 이상, 약 40 % 이상, 약 45 % 이상, 약 50 % 이상, 약 55 % 이상, 약 60 % 이상, 약 65 % 이상, 약 70 % 이상, 약 75 % 이상, 약 80 % 이상, 약 85 % 이상, 약 90 % 이상, 약 95 % 이상, 약 98 % 이상, 약 99 % 이상, 또는 그 초과의 감소를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된, "감소" 또는 "억제"는 기준 수준과 비교하여 완전한 억제 또는 감소를 포괄하지 않는다. "완전한 억제"는 기준 수준과 비교하여 100 % 억제이다. 감소는 바람직하게는 주어진 장애가 없는 개체에 대해 정상 범위 내에서 허용되는 수준으로 낮아질 수 있다.
- [0126] 용어 "증가된", "증가하다", "향상되다" 또는 "활성화하다"는 모두 통계적으로 유의한 양의 증가를 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 용어 "증가된", "증가하다", "향상되다", 또는 "활성화하다"는 기준 수준과 비교하여 10 % 이상 증가, 예를 들어, 약 20 % 이상 증가, 또는 약 30 % 이상, 또는 약 40 % 이상, 또는 약 50 % 이상, 또는 약 60 % 이상, 또는 약 70 % 이상, 또는 약 80 % 이상, 또는 약 90 % 이상, 100 %를 포함하는 최대 증가 또는 기준 수준과 비교하여 10 내지 100 % 사이의 임의의 증가, 또는 약 2배 이상, 또는 약 3배 이상, 또는 약 4배 이상, 또는 약 5배 이상 또는 약 10배 이상 증가, 또는 기준 수준과 비교하여 2배 내지 10배 또는 그 초과 사이의 임의의 증가를 의미할 수 있다. 마커 또는 증상의 문맥에서, "증가"는 이러한 수준으로의 통계적으로 유의미한 증가이다.
- [0127] 본 명세서에 사용된, "대상체"는 사람 또는 동물을 의미한다. 일반적으로 동물은 영장류, 설치류, 가축 또는 게임 동물과 같은 척추 동물이다. 영장류는 침팬지, 사이노몰로거스 원숭이, 거미 원숭이, 및 마카크, 예를 들어, 레수스를 포함한다. 설치류는 마우스, 랙트, 우드척, 페럿, 토끼 및 햄스터를 포함한다. 가축 및 게임 동물은 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 베팔로, 고양이과의 종, 가축 고양이, 개과의 종, 예를 들어, 개, 여우, 늑대, 조류의 종, 예를 들어, 닭, 예뮤, 타조, 및 어류, 예를 들어, 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 포유 동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 사람이다. 용어, "개체", "환자" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0128] 바람직하게는, 대상은 포유 동물이다. 포유 동물은 사람, 사람이 아닌 영장류, 마우스, 랙트, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 이들 예에 제한되지는 않는다. 사람 이외의 포유 동물이 본 명세서에 기재된 질환 및 상태의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 유리하게 사용될 수 있다. 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있다.
- [0129] 대상체는 치료를 필요로하는 상태 또는 그러한 상태와 관련된 하나 이상의 합병증을 앓고 있거나 지나고 있는 것으로 이미 진단받았거나 확인된 사람일 수 있고, 선택적으로 상기 상태 또는 상기 상태와 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 치료를 이미 받았을 수 있다. 대안적으로, 대상체는 또한 상기 상태 또는 상기 상태와 관련된 하나 이상의 합병증을 지나고 있는 것으로 이전에 진단받지 않은 사람일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 상기 상태 또는 상기 상태와 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 하나 이상의 위험 인자를 나타내는 사람 또는 위험 인자를 나타내지 않는 대상체일 수 있다.
- [0130] 특정 상태에 대한 치료가 "필요한 대상체"는 그 상태를 지나거나, 그 상태를 지니는 것으로 진단되거나, 또는 그 상태가 발생할 위험이 있는 대상체일 수 있다.
- [0131] 본 명세서에 사용된, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 또는 "완화"는 치료학적 치료를 지칭하며, 여기서 목적은 질병 또는 장애와 관련된 상태, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것과 같은 상태, 질환 또는 장애의 진행 또는 심각도를 역전, 경감, 완화, 억제, 자연 또는 중단시키는 것이다. 용어 "치료하는"은 상태, 질환 또는 장애의 하나 이상의 부작용 또는 증상을 감소시키거나 경감시키는 것을 포함한다. 하나 이상의 증상 또는 임상적 마커가 감소되는 경우, 치료는 일반적으로 "효과적"이다. 대안적으로, 질병의 진행이 감소되거나 중단되면, 치료는 "효과적"이다. 즉, "치료"는 단지 증상 또는 마커의 개선뿐만 아니라, 치료 부재시에 예상될 수 있는 것과 비교하여 증상의 진행 또는 악화의 중단, 또는 적어도 이의 문화를 포함한다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 이로만 제한되는 것은 아니지만, 검출가능하거나 또는 검출불가능한, 하나 이상의 증상(들)의 완화, 질병 정도의 감소, 질병 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질병 진행의 자연 또는 문화, 질병 상태의 완화 또는 일시완화(palliation), 호전(부분적 또는 전체적), 및/또는 사망률 감소를 포함한다. 용어 질병의 "치료"는 또한 질병의 증상 또는 부작용(경감적 치료를 포함)으로부터의 경감을 제공하는 것을 포함한다.
- [0132] 본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적 조성물"은 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 제약 산업에서 일반적으로 사용되는 담체와 조합된 활성체를 지칭한다. 어구 "약제학적으로

허용되는"은, 전전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험비에 비례하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 그러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여량 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에 사용된다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 물 이외의 담체일 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 에멀젼, 겔, 리포倨, 나노 입자, 및/또는 연고일 수 있다. 양상 중 어느 하나의 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 인공 또는 조작된 담체, 예를 들어, 활성 성분이 자연적으로 발생되는 것으로 확인될 수 없는 담체일 수 있다.

- [0133] 본 명세서에 사용된, 용어 "투여"는 요망되는 부위에서 제제의 적어도 부분적인 전달을 야기하는 방법 또는 경로에 의해 본 명세서에 개시된 것과 같은 화합물의 대상체로의 배치를 지칭한다. 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 대상체에서 효과적인 치료를 야기하는 임의의 적절한 경로로 투여될 수 있다.
- [0134] 용어 "통계적으로 유의미한" 또는 "유의하게"는 용어는 통계적 유의성을 지칭하며, 일반적으로 2 표준 편차 (2SD) 또는 이를 초과하는 차이를 의미한다.
- [0135] 실제 실시예 이외의, 또는 달리 지시된 경우에, 본 명세서에 사용된 성분의 양 또는 반응 조건을 나타내는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형된 것으로 이해되어야 한다. 백분율과 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 ± 1 %를 의미할 수 있다.
- [0136] 본 명세서에 사용된, 용어 "포함하는"은 제시된 정의된 요소 외에 다른 요소도 존재할 수 있음을 의미한다. "포함하는"의 사용은 제한이 아니라 포함을 나타낸다.
- [0137] 용어 "구성되는"은, 실시형태의 해당 설명에서 언급되지 않은 임의의 요소를 배제한, 본 명세서에 기재된 것과 같은 조성물, 방법, 및 각각의 성분을 지칭한다.
- [0138] 본 명세서에서 사용된 용어 "필수적으로 구성되는"은 주어진 실시형태에 필요한 그러한 요소들을 지칭한다. 이 용어는 본 발명의 실시형태의 기본 및 신규 또는 기능적 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 요소의 존재를 허용한다.
- [0139] 단수 용어, "a," "an," 및 "the"는, 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한, 복수의 참조(referents)를 포함한다. 유사하게, 용어 "또는"은, 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한, "및"을 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 이하에 기재된다. 약어, "예를 들어(e.g.)"는 라틴어 *exempli gratia*에서 유래되며, 비제한적인 예를 나타내기 위해 본 명세서에서 사용된다. 따라서 약어 "예를 들어(e.g.)"는 용어 "예를 들어(for example)"와 동의어이다.
- [0140] 본 명세서에 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 실시형태의 그룹은 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 각각의 그룹 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본 명세서에서 발견되는 다른 요소와의 임의의 조합으로 지칭되고 청구될 수 있다. 편의 및/또는 특허성의 이유로 그룹의 하나 이상의 구성원이 그룹에 포함되거나, 이로부터 삭제될 수 있다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 본 명세서는 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되며 그리하여 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마크쉬(Markush) 그룹의 문언적 기재를 충족시킨다.
- [0141] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용된 과학 및 기재 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약 등에 제한되지 않으며, 다양할 수 있음을 이해해야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하려는 의도가 아니며, 이는 청구범위에 의해서만 정해진다. 면역학 및 분자 생물학에서의 일반적인 용어의 정의는, 그 내용 전체가 본 명세서에 참조로 포함되는, 하기 문헌에서 확인할 수 있다: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, published by Merck Sharp & Dohme Corp., 2011 (ISBN 978-0-911910-19-3); Robert S. Porter *et al.* (eds.), The Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine, published by Blackwell Science Ltd., 1999-2012 (ISBN 9783527600908); 및 Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8); Immunology by Werner Luttmann, published by Elsevier, 2006; Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, Allan Mowat, Casey Weaver (eds.), Taylor & Francis Limited, 2014 (ISBN 0815345305, 9780815345305); Lewin's Genes XI, published by Jones & Bartlett Publishers, 2014 (ISBN-1449659055); Michael Richard

Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) (ISBN 1936113414); Davis *et al.*, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (2012) (ISBN 044460149X); Laboratory Methods in Enzymology: DNA, Jon Lorsch (ed.) Elsevier, 2013 (ISBN 0124199542); Current Protocols in Molecular Biology (CPMB), Frederick M. Ausubel (ed.), John Wiley and Sons, 2014 (ISBN 047150338X, 9780471503385), Current Protocols in Protein Science (CPPS), John E. Coligan (ed.), John Wiley and Sons, Inc., 2005; 및 Current Protocols in Immunology (CPI) (John E. Coligan, ADA M Kruisbeek, David H Margulies, Ethan M Shevach, Warren Strobe, (eds.) John Wiley and Sons, Inc., 2003 (ISBN 0471142735, 9780471142737).

[0142] 다른 용어는 본 명세서에서 본 발명의 다양한 양상의 설명 내에서 정의된다.

[0143] 본 출원 전체에서 인용된, 문헌 참조, 공고된 특허, 공개된 특허 출원, 및 동시 계류중인 특허 출원을 포함하는, 모든 특허 및 기타 간행물은, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 기술과 연계하여 사용될 수 있는 그러한 간행물에 기재된 방법론을 설명하고 개시할 목적으로 참조로 본 명세서에 명백히 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 그들의 개시에 대해서만 제공된다. 이와 관련하여 어떠한 것도 본 발명자들이 선행 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로 그러한 개시를 앞당길 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이들 문헌의 내용에 대한 날짜 또는 표현에 대한 모든 진술은 출원인에 이용할 수 있는 정보에 기초한 것이며, 이들 문헌의 날짜 또는 내용의 정확성에 대한 임의의 인정을 의미하지 않는다.

[0144] 본 개시의 실시형태의 설명은 본 개시를 철저하게 개시된 정확한 형태로 하거나 이로 제한하려는 의도는 아니다. 본 개시의 특정 실시형태, 및 예는 예시의 목적으로 본 명세서에 기재되지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 인식할 수 있듯이, 본 개시의 범위 내에서 다양한 균등한 수정이 가능하다. 예를 들어, 방법 단계들 또는 기능들이 주어진 순서로 제시되지만, 대안적인 실시형태는 다른 순서로 기능들을 수행할 수 있거나, 기능들이 실질적으로 동시에 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 개시 내용의 교시는 적절한 다른 절차 또는 방법에 적용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 다양한 실시형태는 추가 실시형태를 제공하기 위해 조합될 수 있다. 본 개시의 양상은, 필요하다면, 본 개시의 또 다른 실시형태를 제공하기 위해 상기 참고문헌 및 적용의 조성물, 기능, 및 개념을 채용하도록 수정될 수 있다. 상세한 설명에 비추어 본 발명에 대한 이들 및 다른 변경이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 수정은 첨부된 청구 범위의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0145] 전술한 실시형태 중 임의의 것의 특정 요소는 다른 실시형태의 요소로 조합되거나 대체될 수 있다. 더욱이, 본 개시의 특정 실시형태와 관련된 이점이 이들 실시형태의 맥락에서 기재되었지만, 다른 실시형태도 그러한 이점을 나타낼 수 있으며, 모든 실시형태가 본 개시의 범위 내에 속하도록 하기 위해 반드시 이러한 이점을 나타내야 하는 것은 아니다.

[0146] 본 명세서에 기재된 기술은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 이는 결코 추가로 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0147] 본 명세서에 기재된 기술의 일부 실시형태는 하기의 번호매겨진 단락 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다:

[0148] 1. 하기를 포함하는, 에멀젼 조성물:

[0149] 약 30:70 내지 약 70:30의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는

[0150] 약 30:70 내지 약 70:30의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드 (MCT)의 조합.

[0151] 2. 단락 1에 있어서, 하기를 포함하는, 에멀젼 조성물:

[0152] 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는

[0153] 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드 (MCT)의 조합.

[0154] 3. 단락 1에 있어서,

[0155] 약 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는

[0156] 약 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0157] 4. 단락 1에 있어서,

- [0158] 50:50의 비율로 어유와 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합; 또는
- [0159] 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 조합을 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0160] 5. 단락 1 내지 4 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 알파-토코페롤을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0161] 6. 단락 1 내지 5 중 어느 한 단락에 있어서, 알파-토코페롤이 100 mg/ℓ 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0162] 7. 단락 1 내지 6 중 어느 한 단락에 있어서, 알파-토코페롤이 120 mg/ℓ 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0163] 8. 단락 1 내지 7 중 어느 한 단락에서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 적어도 2:1의 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0164] 9. 단락 1 내지 8 중 어느 한 단락에서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 적어도 10:1의 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0165] 10. 단락 1 내지 9 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 이외의 비타민 E 형태를 포함하지 않는, 에멀젼 조성물.
- [0166] 11. 단락 1 내지 10 중 어느 한 단락에 있어서, 피토스테롤이 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0167] 12. 단락 1 내지 11 중 어느 한 단락에 있어서, 피토스테롤이 50 mg/ℓ 미만의 농도로 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0168] 13. 단락 1 내지 12 중 어느 한 단락에 있어서, 경구 투여용으로 제형화된 것인, 에멀젼 조성물.
- [0169] 14. 단락 1 내지 12 중 어느 한 단락에 있어서, 비경구 또는 정맥내 투여용으로 제형화된 것인, 에멀젼 조성물.
- [0170] 15. 단락 1 내지 14 중 어느 한 단락에 있어서, 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0171] 16. 단락 15에 있어서, 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0172] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0173] 18. 단락 17에 있어서, 투여가 비경구 투여인, 방법.
- [0174] 18. 단락 17에 있어서, 투여가 완전 비경구 투여인, 방법.
- [0175] 20. 단락 17에 있어서, 투여가 경구 투여인, 방법.
- [0176] 21. 단락 17 내지 20 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 비경구 영양을 필요로 하는, 방법.
- [0177] 22. 단락 17 내지 21 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 완전 비경구 영양을 필요로 하는, 방법.
- [0178] 23. 단락 17 내지 22 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 경구 영양을 제공받지 않은, 방법.
- [0179] 24. 단락 17 내지 23 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 방법.
- [0180] 25. 단락 17 내지 24 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 경구 영양을 제공받지 않은, 방법.
- [0181] 26. 단락 17 내지 25 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 방법.
- [0182] 27. 단락 17 내지 26 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0183] 28. 단락 17 내지 27 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0184] 29. 단락 17 내지 28 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.

- [0185] 30. 단락 17 내지 29 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0186] 31. 단락 17 내지 단락 30 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 14 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물이 단일 요법으로서 투여되는, 방법.
- [0187] 32. 단락 17 내지 31 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 14 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물이 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여되는, 방법.
- [0188] 33. 단락 17 내지 32 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 환자인 방법: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD); 폐혈증; 낭포성 섬유증; 겹상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 장 부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기에 합병증을 일으키는 비경구 영양 의존성.
- [0189] 34. 단락 17 내지 33 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 0.5 g 지방산/kg/일 내지 약 5 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0190] 35. 단락 17 내지 34 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 1 g 지방산/kg/일 내지 약 3 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0191] 36. 단락 17 내지 35 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 2 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0192] 37. 단락 17 내지 36 중 어느 한 단락에 있어서, 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0193] 38. 단락 37에 있어서, 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 방법.
- [0194] 본 명세서에 기재된 기술의 일부 실시형태는 하기의 번호매겨진 단락 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다:
- [0195] 1. 하기를 포함하는 에멀젼 조성물:
- [0196] 경계값이 포함되지 않지만, 30:70 내지 약 70:30 사이의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는
- [0197] 약 30:70 내지 약 70:30의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드 (MCT).
- [0198] 2. 단락 1에 있어서, 하기를 포함하는 에멀젼 조성물:
- [0199] 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는
- [0200] 약 40:60 내지 약 60:40의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT).
- [0201] 3. 단락 1에 있어서,
- [0202] 약 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는
- [0203] 약 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0204] 4. 단락 1에 있어서,
- [0205] 50:50의 비율로 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT); 또는
- [0206] 50:50의 비율로 오메가-3 지방산 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)를 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0207] 5. 단락 1 내지 단락 4 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼이 수중유 에멀젼인, 에멀젼.
- [0208] 6. 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 알파-토코페롤을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0209] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 한 단락에서, 알파-토코페롤이 에멀젼 조성물 리터당 100 mg 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0210] 8. 단락 1 내지 단락 7 중 어느 한 단락에서, 알파-토코페롤이 에멀젼 조성물 리터당 120 mg 이상의 수준으로 존재하는, 에멀젼 조성물.
- [0211] 9. 단락 1 내지 단락 8 중 어느 한 단락에서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 2:1

이상의 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0212] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 및 다른 형태의 비타민 E를 10:1 이상의 비율로 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0213] 11. 단락 1 내지 단락 10 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 알파-토코페롤 이외의 비타민 E 형태를 포함하지 않는, 에멀젼 조성물.

[0214] 12. 단락 1 내지 11 중 어느 한 단락에 있어서, 피토스테롤이 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

[0215] 13. 단락 1 내지 단락 12 중 어느 한 단락에 있어서, 피토스테롤이 에멀젼 조성물 리터당 50 mg 미만의 농도로 조성물 중에 존재하는, 에멀젼 조성물.

[0216] 14. 단락 1 내지 13 중 어느 한 단락에 있어서, 아라키돈산이 900 mg/ℓ 이상의 농도로 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

[0217] 15. 단락 1 내지 14 중 어느 한 단락에 있어서, 도코사헥사엔산이 13.4 그램/ℓ 이상의 농도로 조성물에 존재하는, 에멀젼 조성물.

[0218] 16. 단락 1 내지 15 중 어느 한 단락에 있어서, 에이코사펜타엔산이 11.6 그램/ℓ 이상으로 조성물 중에 존재하는, 에멀젼 조성물.

[0219] 17. 단락 1 내지 16 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 어유 및/또는 오메가-3 지방산 오일의 에멀젼 및 MCT의 에멀젼의 혼합물을 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0220] 18. 단락 1 내지 17 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 어유 및/또는 오메가-3 지방산 오일 및 MCT의 혼합물의 에멀젼을 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0221] 19. 단락 1 내지 단락 18 중 어느 한 단락에 있어서, 어유 및/또는 오메가-3 지방산 오일이 종류 또는 재에스테르화되지 않은 것인, 에멀젼 조성물.

[0222] 20. 단락 1 내지 단락 19 중 어느 한 단락에 있어서, 어유 및/또는 오메가-3 지방산 오일의 총 트리글리세리드+디글리세리드 함량이 10 % 이하의 디글리세리드를 포함하는 것인, 에멀젼 조성물.

[0223] 21. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, 비경구 또는 정맥내 투여용으로 제형화된 것인, 에멀젼 조성물.

[0224] 22. 단락 1 내지 21 중 어느 한 단락에 있어서, 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0225] 23. 단락 22에 있어서, 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0226] 24. 단락 1 내지 23 중 어느 한 단락에 있어서, 조성물이 a) 첨가제의 에멀젼 및 b) i) 어유 및/또는 오메가-3 지방산 및 ii) MCT의 하나 이상의 에멀젼의 혼합물을 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0227] 25. 단락 1 내지 24 중 어느 한 단락에 있어서, 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레아이트, 및 수산화 나트륨 중 하나 이상을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0228] 26. 단락 1 내지 25 중 어느 한 단락에 있어서, 난 인지질, 글리세린, 소듐 올레아이트, 및 수산화 나트륨을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

[0229] 27. 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0230] 28. 단락 27에 있어서, 투여가 비경구 투여인, 방법.

[0231] 29. 단락 28에 있어서, 투여가 완전 비경구 투여인, 방법.

[0232] 30. 단락 27 내지 29 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 비경구 영양을 필요로 하는, 방법.

[0233] 31. 단락 27 내지 30 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 완전 비경구 영양을 필요로 하는, 방법.

[0234] 32. 단락 27 내지 31 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 경구 영양을 제공받지 않은, 방법.

- [0235] 33. 단락 27 내지 32 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 방법.
- [0236] 34. 단락 27 내지 33 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 경구 영양을 제공받지 않은, 방법.
- [0237] 35. 단락 27 내지 34 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 방법.
- [0238] 36. 단락 27 내지 35 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0239] 37. 단락 27 내지 36 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0240] 38. 단락 27 내지 37 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0241] 39. 단락 27 내지 38 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 방법.
- [0242] 40. 단락 27 내지 39 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 26 중 어느 하나의 에멀젼 조성물이 단일 요법으로서 투여되는, 방법.
- [0243] 41. 단락 27 내지 40 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 26 중 어느 하나의 에멀젼 조성물이 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여되는, 방법.
- [0244] 42. 단락 27 내지 41 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 환자인, 방법: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겸상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막 병증; 급성 관상 피사; IgA 신장 병증; 허혈 재관류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중 시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노수스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 고도 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 건선; 고도 건선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장 부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유, 오메가-3 풍부 지방산 오일, 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기에 합병증을 일으키는 비경구 영양 의존성.
- [0245] 43. 단락 27 내지 42 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 0.5 g 지방산/kg/일 내지 약 5 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0246] 44. 단락 27 내지 43 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 1 g 지방산/kg/일 내지 약 3 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0247] 45. 단락 27 내지 44 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 2 g 지방산/kg/일인, 방법.
- [0248] 46. 단락 27 내지 45 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 0.5 g 어유/kg/일 내지 약 5 g 어유/kg/일인, 방법.
- [0249] 47. 단락 27 내지 46 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 1 g 어유/kg/일 내지 약 3 g 어유/kg/일인, 방법.
- [0250] 48. 단락 27 내지 47 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 2 g 어유/kg/일인, 방법.
- [0251] 49. 단락 27 내지 48 중 어느 한 단락에 있어서, 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0252] 50. 단락 49에 있어서, 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 방법.
- [0253] 51. 단락 27 내지 50 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 a) 첨가제의 에멀젼 및 b) i) 어유 및/또는 오메가-3 지방산 및 ii) MCT의 하나 이상의 에멀젼의 혼합물을 포함하는, 방법.
- [0254] 52. 단락 51에 있어서, 혼합물이 투여 시점 또는 위치에서 제조되는 것인, 방법.

- [0255] 53. 단락 52에 있어서, 임상적으로 지시된 대로 혼합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0256] 54. 필요로 하는 대상체에게 비경구 영양을 제공하는데 사용하기 위한, 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물.
- [0257] 55. 단락 54에 있어서, 에멀젼 조성물이 비경구 투여에 의해 투여되는, 에멀젼 조성물.
- [0258] 56. 단락 54 내지 55 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 완전 비경구 투여에 의해 투여되는, 에멀젼 조성물.
- [0259] 57. 단락 54 내지 56 중 어느 한 단락에 있어서, 대상체가 완전 비경구 영양을 필요로 하는, 에멀젼 조성물.
- [0260] 58. 단락 54 내지 57 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 경구 영양을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0261] 59. 단락 54 내지 58 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0262] 60. 단락 54 내지 59 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 경구 영양을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0263] 61. 단락 54 내지 60 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 영양 균형을 유지하기에 충분한 다른 비경구 제형을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0264] 62. 단락 54 내지 61 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0265] 63. 단락 54 내지 62 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0266] 64. 단락 54 내지 63 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0267] 65. 단락 54 내지 64 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 필수 지방산의 다른 비경구 영양 공급원을 제공받지 않은, 에멀젼 조성물.
- [0268] 66. 단락 54 내지 65 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물이 단일 요법으로서 투여되는, 에멀젼 조성물.
- [0269] 67. 단락 54 내지 66 중 어느 한 단락에 있어서, 단락 1 내지 26 중 어느 한 단락의 에멀젼 조성물이 영양 요구를 위한 단일 요법으로서 투여되는, 에멀젼 조성물.
- [0270] 68. 단락 54 내지 67 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 상태에 대한 치료가 필요한 환자인, 에멀젼 조성물: 간 지방증; 장 부전; 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD); 패혈증; 낭포성 섬유증; 겸상 적혈구 빈혈; 췌장염; 염증성 장 질환; 크론병; 담도 폐쇄증; 원발성 경화증 담관염; 염증성 감염; 염증성 상태; 전신 염증 반응 증후군(SIRS); 고증성지방혈증; 고도 고증성지방혈증; 고도 간 지방증; 미숙아 망막 병증; 급성 관상 폐사; IgA 신장 병증; 허혈 재관류 손상; 외상성 뇌 손상; 다중 시스템 기관 장애; 호흡 곤란 증후군; 급성 심근 경색; 심근 경색; 안지노수스 상태; 천식 상태; 뇌전증 지속상태; 열공 상태; 염증성 장 질환; 국소 장염; 궤양성 대장염; 중증 또는 쇠약성 관절염; 관절염; 건선; 고도 건선; 화상; 3도 화상; 췌장염; 급성 췌장염; 장 부전 관련 간 질환(IFALD), 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 필수 지방산 결핍(EFAD), 대두 알레르기 또는 MCT 및 어유, 오메가-3 풍부 지방산 오일 및/또는 오메가-3 지방산 이외의 성분을 포함하는 지질 에멀젼에 대한 알레르기에 합병증을 일으키는 비경구 영양 의존성.
- [0271] 69. 단락 54 내지 68 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 0.5 g 지방산/kg/일 내지 약 5 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.
- [0272] 70. 단락 54 내지 69 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 1 g 지방산/kg/일 내지 약 3 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.
- [0273] 71. 단락 54 내지 70 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 2 g 지방산/kg/일인, 에멀젼 조성물.
- [0274] 72. 단락 54 내지 71 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 0.5 g 어유/kg/일 내지 약 5 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.

- [0275] 73. 단락 54 내지 72 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 1 g 어유/kg/일 내지 약 3 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.
- [0276] 74. 단락 54 내지 73 중 어느 한 단락에 있어서, 투여되는 용량이 약 2 g 어유/kg/일인, 에멀젼 조성물.
- [0277] 75. 단락 54 내지 74 중 어느 한 단락에 있어서, 환자가 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 투여받는, 에멀젼 조성물.
- [0278] 76. 단락 54 내지 74 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 하나 이상의 추가 지방산 또는 이의 혼합물인 첨가제를 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0279] 77. 단락 54 내지 76 중 어느 한 단락에 있어서, 첨가제가 질병에 대해 치료적인 하나 이상의 지방산을 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0280] 78. 단락 54 내지 77 중 어느 한 단락에 있어서, 에멀젼 조성물이 a) 첨가제의 에멀젼 및 b) i) 어유 및/또는 오메가-3 지방산 및 ii) MCT의 하나 이상의 에멀젼의 혼합물을 포함하는, 에멀젼 조성물.
- [0281] 79. 단락 78에 있어서, 혼합물이 투여 시점 또는 위치에서 제조되는, 에멀젼 조성물.
- [0282] 80. 단락 79에 있어서, 임상적으로 지시된 대로 혼합물을 제조하는 것을 추가로 포함하는, 에멀젼 조성물.

실시예

[0284] **실시예 1 - 비경구 영양 관련 간 손상으로부터의 어유-매개된 보호에서의 알파-토코페롤 및 피토스테롤의 역할**
 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)은, 간 염증 및 담즙정체의 발생을 특징으로 하는, 장기 비경구 영양(PN)의 존성의 위험이 있다. 비경구 지방 공급원으로서 대두유-기반 정맥내 지질 에멀젼의 사용은 PNALD 발생 위험을 악화시킬 수 있지만, 필수 지방산 결핍의 위험으로 인해 PN-의존성 환자에 대해 정맥내 지방을 제외할 수는 없다. 정맥 어유 지질 에멀젼은 충분한 필수 지방산을 제공하면서 PNALD를 효과적으로 치료할 수 있다. 그러나, 어유가 간을 보호하는 메커니즘은 완전히 이해되어 있지 않다. 어유와 대두유 간의 두 가지 중요한 차이점은 피토스테롤 함량과 알파-토코페롤 함량이다. 본 명세서에 기재된 것과 같이, 비경구 영양 관련 간 손상의 뮤란 모델에서 간 보호를 조절하는데 있어서 피토스테롤 및 알파-토코페롤의 역할을 탐구하기 위해 실험실에서 정맥내 지질 에멀젼을 제형화하였다. 실험실에서 제형화한 지질 에멀젼을 사용하여, 대두유 에멀젼(SO)은 마우스를 PN-유도된 간지방증(hepatosteatosis)으로부터 보호할 수 없었던 반면, α -토코페롤을 첨가한 대두유(SO+AT)의 에멀젼은 정상적인 간 구조를 보존했다. 어유 에멀젼(FO) 및 피토스테롤이 첨가된 어유 에멀젼(FO+P) 둘 다는 PN-유도된 지방증으로부터 보호할 수 있었다. 주요 간 지방 대사 유전자, 아세틸 CoA 카르복실라제(ACC) 및 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 감마(PPAR γ)의 발현은 SO를 투여한 동물에서 증가한 반면, ACC 및 PPAR γ 수준은 SO+AT, FO 및 FO+P를 제공받은 동물에서 차우-피드 대조군과 비슷했다. 본 연구는 PN-유도된 간 손상에서의 α -토코페롤의 간 보호에 대한 역할을 입증하며, 피토스테롤이 어유의 간 보호 효과를 손상시키지 않는 것으로 보인다는 것을 입증한다.

[0285] 비경구 영양(PN)은 탄수화물, 아미노산 형태의 단백질, 지질, 비타민 및 미량 원소를 포함하는, 다량 영양소 및 미량 영양소의 정맥내 투여이다. PN은 부적절한 장 길이 또는 장 기능 이상으로 경구적으로 섭취되는 충분한 영양분을 흡수할 수 없는 장 부전(IF) 환자에게 중요한 치료법이다. PN은 IF 환자의 생명을 유지시키지만, 정맥내 영양 투여와 관련된 합병증이 있다. 그러한 합병증 중 하나는 비경구 영양 관련 간 질환(PNALD)의 발병인데, 이는 간경변으로 진행될 수 있는 담즙정체 간 질환 및 간 이식을 필요로 하는 말기 간 질환을 특징으로 한다. 전통적으로 PNALD의 진행은 환자가 PN을 중단하고 장내 자율성을 달성할 수 있는 경우에만 중단될 수 있었다. 보다 최근에, 비경구 지방 공급원으로서 어유를 사용하는 것이 동물 모델에서 PN-유도된 간 손상을 막고, 담즙정체를 역전시키며, PNALD를 지닌 환자에서 간 질환의 진행을 중지시키거나 지연시킬 수 있음이 입증되었다.

[0286] 지방은 PN의 중요한 구성 요소이다. PN의 지방은 에너지 밀도가 높은 칼로리 공급원일 뿐만 아니라, 오메가-3 및 오메가-6 지방산 계열을 포함하는, 장쇄 다중 불포화 필수 지방산(EFA)의 공급원이다. 무지방 PN의 투여는 칼로리 요구를 충족시키기 위해 과도한 탄수화물 칼로리를 필요로 한다. 무지방 PN의 제공은 또한, 피부염, 탈모, 발달 지연, 및 성장 장애를 특징으로 하는 필수 지방산 결핍(EFAD)의 발달을 초래한다. PN-의존성 환자는 혈청 지방산 프로파일링 및 트리엔인, 비필수 오메가-9 지방산 미드산(mead acid) 대 테트라엔인, 필수 오메가-6 지방산 아라키돈산의 비율 측정을 통해 EFAD에 대해 생화학적으로 모니터링될 수 있다. EFAD의 생화학적 정의는 0.2 초과의 트리엔 대 테트라엔 비율이다.

- [0287] PN 중의 지방은 수중유 에멀젼으로서 투여되며, 여기서 오일은 수성 매질 내에서 인지질 단일층에 의해 둘러싸인 소구체로서 분산된다. 소구체는 색전증(embolic events)을 일으키지 않고 순환계에서 이동할 수 있을 정도로 충분히 작아야 한다. 미국에서, 미국약전(USP)은 정맥 지방 에멀젼은 평균 소구체의 직경이 500nm 미만이어야 하고 직경 5 μ m (PFAT5) 이상인 지방 소구체의 비율이 0.05 %이하이어야 한다는 표준을 설정했다. 투여되는 지방산의 유형 및 비율은 에멀젼을 제형화하는데 사용된 오일의 조성에 의해 결정된다. 오일은 또한 이러한 오일로 제형화된 에멀젼으로 혼입되는 자연 발생 비-트리글리세리드 성분 또는 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0288] 대두유-기반 지방 에멀젼은 가장 일반적으로 사용되는 비경구 지방 공급원이다. 미국에서는, FDA에 의해 승인된 유일한 비경구 지방 공급원이 대두유를 함유한다. 정맥내 대두유 에멀젼(SO)에 대한 노출은 PNALD 발생 위험을 악화시킬 수 있다. 정맥내 어류 에멀젼(FO)은 동물 모델에서 PN-유발된 간 손상을 막는 것으로 나타났다. PNALD이 발명한 환자에게 유일한 비경구 지방 공급원으로서 투여 될 때, FO는 담즙정체를 역전시키고 간 질환의 진행을 중단시킬 수 있다. FO의 간보호 특성 및 SO의 간독성 특성에 대한 메카니즘은 완전히 이해되어 있지 않지만, 간에 대한 SO와 FO의 구별되는 효과에 대한 중요한 기여자일 수 있는 어유 및 대두유 사이의 몇 가지 차이점이 있다.
- [0289] 본 연구의 목적은 α -토코페롤이 간보호 특성에 기여하고 피토스테롤이 정맥내 지방 에멀젼에 간독성 특성에 기여한다는 가설을 시험하는 것이다. 이 가설을 시험하기 위해, 다양한 수준의 피토스테롤 및 α -토코페롤을 갖는 SO 및 FO가 존재하지 않기 때문에, 상업적으로 이용가능한 정맥내 지방 유제를 이용하는 것은 가능하지 않다. 따라서, 각각의 에멀젼에서 α -토코페롤과 피토스테롤의 양, 및 오일 유형만의 변동과 함께 모든 에멀젼 성분의 균일성 둘 다의 제어가 허용되도록 하기 위해 에멀젼은 실험실에서 제형화되었다. 실험실에서 제형화된 SO와 FO는 마우스에서 안전하고 잘 용인될 수 있다. 실험실에서 제조된 FO 및 SO는 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 상업적 대응물과 간에 동일한 효과를 나타낸다. 여기에서 피토스테롤을 어유에 첨가하는 것이 FO 간 독성을 조장하는지 여부와, α -토코페롤을 대두유에 첨가한 것이 SO 간보호성을 조장하는지 여부를 시험하였다.
- [0290] 방법 :
- [0291] 어유는 뮤린 모델에서 비경구 영양-유도된 간 지방증으로부터 보호할 수 있다. 어유에 피토스테롤의 첨가가 정맥내 어유 에멀젼의 간보호 특성을 손상시키는지 여부 및/또는 알파-토코페롤을 대두유에 첨가하는 것이 대두유 에멀젼을 간보호성을 더 조장하는지 여부를 시험하기 위한 접근법이 사용되었다.
- [0292] 실험실에서 대두유(SO), 어유(FO), 200 mg/ l의 알파-토코페롤이 첨가된 대두유(SO+AT), 또는 450 mg/ l 피토스테롤(85 % 베타-시토스테롤, 15 % 스티그마스테롤)이 첨가된 어유(FO+P)를 함유하는 20 % 수중유 에멀젼을 제형화하였다. 고압 균질화를 이용하여 에멀젼을 제형화하였다. 모든 최종 에멀젼은 20 % 오일, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레에이트를 함유하였다. 표 2는 이들 오일로 제조된 에멀젼을 비롯한, 시판되는 FO(OM) 및 SO(IL)에서의 피토스테롤 및 α -토코페롤 수준을 보여준다. SO, SO+AT, 및 FO+P로 제형화된 에멀젼의 피토스테롤 수준은 비슷했다. FO, FO+P 및 SO+AT로 제형화된 에멀젼의 알파-토코페롤 수준은 비슷했다. 모든 에멀젼에 대한 평균 소구체 크기 및 PFAT5 분석은 USP 표준을 충족시켰다(표 1).
- [0293] 본 명세서에 제공된 실시예에서, 사용된 어유는, 대략 38 % EPA + DHA의 혼합물을 포함하는, Crystalpure 28/12 TG™(제품 번호 30572344; BASF Pharma, Florham Park NJ)이며, 여기서 11.4 %는 DHA 및 26.9 %는 EPA(지역별)이다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 기재된 각각의 실시예에서 사용된 에멀젼의 각 성분은 제약, 식품, 및/또는 기술 등급이었다.
- [0294] 에멀젼을 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 지방 공급원으로서 사용하였다. 마우스를, 환자가 제공받은 것과 동등한, 표준 차우 식이 또는 무지방 PN으로 구성된 경구 액체 식이에 놓아 두었다. PN 공급 마우스에 염수(지방 공급원 없음) 또는 제형화된 에멀젼 중 하나를 투여하였다(꼬리 정맥 주사를 통해 정맥내 2.4 g/kg/일). 각각의 식이로 19일 후, 마우스를 안락사시켰다. 조직학(해마톡실린 및 에오신 및 오일 레드 O), RT-PCR에 의한 유전자 발현 분석, 및 웨스턴 블로트에 의한 단백질 발현 분석을 위해 간을 확보하였다. 조직학을 위해 우측 신장 및 비장을 또한 확보하였다.
- [0295] 지질 에멀젼 제형
- [0296] 에멀젼용 재료: 주사용 멸균수(SWFI, Hospira, Lake Forest, IL), 난 인지질(Lipoid LLC, Newark, NJ), 소듐 올레에이트(Lipoid LLC, Newark NJ), 및 글리세린(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 사용하여 분산액을 제형화하였다. 사용된 오일은 USP 등급 대두유(Spectrum Chemicals, New Brunswick, NJ) 및 CrystalPure EPA 28/12 TG 어유(BASF Ludwigshafen, Germany)이었다. 사용된 첨가제는 α -토코페롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO),

베타-시토스테롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 및 스티그마스테롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)이었다. 분석에 사용된 상업용 에멀젼은 오메가벤(Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)과 인트라리피드(Fresenius Kabi, Uppsala, Sweden)를 포함하였다.

[0297] F0+P 오일의 제조 : CrystalPure EPA 28/12 TG 어유를 일정한 교반 조건 하에서 가열하여 온도를 50 내지 60 °C로 유지하였다. 피토스테롤(85 % 베타-시토스테롤, 15 % 스티그마스테롤)을 오일 g 당 2.25 mg 피토스테롤의 최종 농도로 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 20 % 에멀젼을 제형화하는데 사용할 때, 계산된 피토스테롤 농도는 에멀젼 리터 당 450 mg 피토스테롤이다.

[0298] SO+AT 오일의 제조: 대두유을 일정한 교반 조건 하에서 가열하여 50 내지 60 °C의 온도를 유지하였다. 알파-토코페롤을 오일 g 당 1 mg의 α -토코페롤의 최종 농도로 첨가하고 10 내지 15분 동안 교반하였다. 20 % 에멀젼을 제조하는데 사용할 때, 계산된 α -토코페롤 함량은 에멀젼 리터당 200 mg α -토코페롤이다.

[0299] 에멀젼 제형: 에멀젼을 종래 문헌(Fell et al. JPEN 2017 41: 181-187)에 기재된 것과 같이 고압 균질화를 통해 제형화하였다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 단계는 40 내지 45 °C에서 수행되었다. 모든 단계는 질소 분위기 하에서 수행되었다.

[0300] 고속 전단 혼합 조건 하에서 75 내지 90 °C로 가열된 SWFI에 냉동된 난 인지질을 첨가하고 혼합물을 40 내지 45 °C에서 평형화시킴으로써 분산액을 제일 먼저 제형화하였다. 소듐 올레에이트를 첨가하고 40분 동안 전단 혼합을 계속하고(4000 내지 4100 RPM), 글리세린을 첨가하였다. 조 분산액을 20 사이클 동안 9000 psi에서 균질화시켰다(Panda Plus™ Homogenizer, GEA Niro Saovi, Columbia, MD). 분산액을 0.45 μ m 막을 통해 여과하고 0.5 N 수산화 나트륨을 사용하여 pH를 10.4로 조정하였다. 최종 분산액은 12 % 난 인지질, 25 % 글리세린, 및 0.3 % 소듐 올레 에이트로 구성되었다. 1배치의 분산액이 1-리터 에멀젼 5개의 제형화에 충분하였다.

[0301] 고속 전단 혼합 조건(3800 내지 4200 RPM, 기포 발생 회피를 위해 조정됨) 하에서 적절한 부피의 분산액에 오일을 첨가하고, 온도를 40-45 °C로 유지하면서, 40 내지 45분 동안 혼합을 지속하고 SWFI를 사용하여 500 mL의 최종 부피로 서서히 만들어, 에멀젼을 제형화하였다. 조 에멀젼을 9회 이상의 사이클 동안 5000 psi에서 균질화시켰다. 최종 에멀젼을 0.1 N 수산화 나트륨을 사용하여 pH를 9 내지 9.5로 조정하고, 헤드 스페이스를 질소 가스로 범람시킨 20 mL 혈청 바이알에 패키징하고, 패키징된 에멀젼을 오토클레이브하였다. 최종 에멀젼 조성물은 20 % 오일, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레에이트이었다.

[0302] 모든 에멀젼은 USP <401> 표준에 따라 평균 소구체 크기 및 PFAT5 테스트(Micro Measurements, Deerfield, IL)에 적용되었다.

[0303] 에멀젼 중의 피토스테롤 및 알파-토코페롤 수준의 결정: 피토스테롤 수준을 결정하기 위해, 샘플을 2 mol/l 에탄올성 KOH로 비누화하고 스테롤을 n-헵坦으로 추출하였다. 추출물을 증발시키고 모세관 가스크로마토그래피 칼럼에서 분리하였다. 플레임 이온화 검출기로 검출하였다. 내부 대조군으로서 에피코프로스타놀을 사용하여 정량을 수행하였다. 알파-토코페롤 수준을 문헌(Xu et al. Eur. J. Lipid Sci Technol. 2015 117 : 15-22)에 기재된 것과 같이 결정하였으나, 내부 보정을 사용하는 대신, 외부 보정을 사용하였다.

[0304] PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델. 모든 동물 실험은 보스턴 어린이 병원 제도적 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)의 승인을 받았다. 6주령의 C57BL/6 마우스(Jackson Labs, ME, Bar Harbor)에 보스턴 어린이 병원에서 환자에게 투여한 PN(20 % 텍트르로스, 2 % 아미노산, 30 mEq/ l 나트륨, 20 mEq/ l 칼륨, 15 mEq/ l 칼슘, 10 mEq/ l 마그네슘, 10 mMol/ l 포스페이트, 36.67 mEq/ l 클로라이드, 19.4 mEq/ l 아세테이트, 소아 종합비타민, 소아 미량 원소)으로 구성된 표준 차우 식이 또는 액체 식이 중 어느 하나를 투여하였다. PN-공급 마우스에 정맥내(IV) 염수, IV F0, IV F0+P, IV SO 또는 IV SO+AT(꼬리 정맥 주사로 2.4 g/kg/일)를 투여하였다. 19일 후, 이산화탄소 질식에 의해 동물을 안락사시켰다. 혈청 수집을 위해 혈액을 채취했다. 추가 분석을 위해 간, 비장 및 오른쪽 신장을 확보했다. 이 실험은 각각의 실험에 대해 상이한 배치의 에멀젼으로 2회 수행되었다. 첫 번째 실험에서는 처치 그룹당 5마리의 마우스를 사용하였고, 두 번째 실험에서는 처치 그룹당 10 마리의 마우스를 사용하였다.

[0305] 장기 처리 및 조직학. 비장, 신장, 및 각 간의 일부를 10 % 포르말린에 넣고 24시간 동안 4 °C에 보관한 다음, 70 % 에탄올로 읊겼다. 샘플을 파라핀에 포매하고 간 구조를 평가하기 위해 혈마톡실린 및 에오신(H & E) 염색을 위해 절편화하였다. 각 간의 두 번째 부분을 최적 절단 온도(OCT: Optimum Cutting Temperature) 배지(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)에 넣고 액체 질소로 동결시켰다. 간 지방 축적을 평가하기 위해 샘플을 냉동 절편화 및 오일 레드 O 염색에 적용하였다. 시각화는 Zeiss Axiophot™ 현미경(Oberkochen, Germany)으

로 이루어졌다. 공인 병리학자에 의해 치료 그룹에 대해 맹검으로 슬라이드가 분석되었다. 각 간의 세 번째 부분을 액체 질소에서 급속 냉동시키고 유전자 및 단백질 발현 분석을 위해 -80 °C에 보관하였다.

[0306] 혈청 지방산 프로파일링. 혈청 지방산 추출을 종래 문헌(Meisel et al. J Pediatr Surg 2011 46 : 666-673)에 기재된 것과 같이 수행하였다. 간단히, 내부 표준으로서 트리코사노산을 첨가한 혈청 샘플(샘플 당 30 μ l)은 지질 분획을 분리시키기 위해 2:1의 비율의 클로로포름 및 메탄올 추출에 적용되었다. 샘플을 0.5 N 메탄올성 수산화 나트륨으로 비누화하였다. 샘플을 100 °C에서 30 분 동안 14 % BF3/메탄올에서 인큐베이션하였다. 산화를 최소화하기 위해 질소 가스 분위기 하에서 단계를 수행하였다. 기체 액체 크로마토그래피(Hewlett Packard 6890TM) 및 플레임 이온화 검출기로 검출하여 분석을 수행하였다. 샘플 지방산 피크를 확인하기 위해 외부 지방산 메틸 에스테르 표준(NuCheck PrepTM, Elysian, MN)을 사용하였다.

[0307] 유전자 발현 분석. 간을 샘플 당 25 mg으로 절단하고 제조사의 지시에 따라 Qiagen AllPrepTM DNA/RNA/단백질 키트(Gaithersburg, MD)를 사용하여 RNA를 추출 하였다. 각각의 반응에 대해 Taqman 프라이머(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 시약(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)을 제조사 지침에 따라 200 ng RNA로 사용하였다. 2단계 사이클링 RT-PCR 프로토콜을 ABI One Step PlusTM 사이클러에 사용했다. 50 °C에서 30분 및 95 °C에서 10분의 초기 역전사 단계에 이어서 95 °C에서 15초 및 60 °C에서 1분 40회 사이클로 구성된 증폭 단계가 수행되었다. 표적 유전자 발현을 GAPDH 유전자에 대해 정규화하고 2- $\Delta\Delta Ct$ 방법을 사용하여 차우-공급 대조군과 비교하였다.

[0308] 단백질 분석. 간을 샘플 당 25mg으로 절단하고, Bullet BlenderTM 중에서 스테인레스 스틸 비드를 사용하여 프로테아제 억제제 및 포스파타제 억제제와 함께 방사선면역침전분석(RIPA) 완충액에서 균질화시켰다. 단백질 농도는 Bradford Assay(Bio-Rad, Hercules, CA)를 사용하여 측정하였다. 샘플 당 10 밀리그램의 단백질을 4 내지 12 % 비스 트리스 폴리아크릴아미드 젤(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 분리한 후에 니트로셀룰로오스 막으로 옮겼다. 막을 5 % 무지방 우유에서 1시간 동안 블로킹시켰다. 막을 1차 항체 중에서 밤새 및 2차 항체 중에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. ACC 및 PPAR γ 항체를 Cell Signaling technologies(Danvers, MA)로부터 입수하였다. 베타-액틴 항체는 Santa Cruz Biotechnologies(Paso Robles, CA)로부터 입수하였다.

결과:

[0310] 모든 에멀젼은 평균 소구체 크기 및 PFAT5에 대한 USP 기준을 충족시켰다(표 1). F0, F0 및 SO+AT는 유사한 수준의 알파 토코페롤을 갖는 반면, SO는 상업적 SO 에멀젼(IL)와 유사하게, 알파-토코페롤을 거의 함유하지 않았다(표 2). 피토스테롤 수준의 분석에서 SO, SO+AT 및 F0+P는 비슷한 양의 피토스테롤을 함유한 반면, F0 및 상업용 어유 에멀젼 OM은 피토스테롤을 매우 적게 함유하고 있다(표 2).

[0311] 사용된 임의의 에멀젼의 투여에 대한 불리한 임상적 효과는 없었으며, 동물에서 모든 에멀젼이 잘 용인되었다. 처치 그룹 간 성장 파라미터에는 차이가 없었으며, 그룹 간 총 장기 평가에는 차이가 없었다(도 1a 내지 1b).

[0312] 불안정한 정맥내 에멀젼은 장기거대증(organomegaly), 특히 지방 소구체의 침착으로 인한 비장 및 간 비대를 초래할 수 있다. 임의의 치료 그룹에서 장기거대증의 증거는 없었다. 간(도 1b), 비장(도 1c), 및 신장(도 1d) 질량은 모든 치료군에서 유사했다.

[0313] 각 에멀젼이 EFAD를 예방할 수 있고 에멀젼에 사용된 오일에 대해 예상되는 EFA의 보체를 전달할 수 있음을 확인하기 위해 혈청 지방산 프로파일을 수행하였다. SO는 오메가-6 지방산이 풍부하고 오메가-3 지방산을 거의 함유하지 않는 반면, F0는 오메가-3 지방산이 더 풍부하고 오메가-6 지방산을 희소하게 함유한다. 이러한 EFA 균형은 각각의 처치 그룹에서 동물의 혈청에 반영되어야 한다. 모든 에멀젼은 생화학적 필수 지방산 결핍을 막았다(도 2a). F0 및 F0+P 에멀젼은 SO 및 SO+AT 에멀젼과 비교하여 더 낮은 오메가-6 지방산 아라키돈산의 혈청 수준 및 더 높은 오메가-3 지방산 에이코사펜탄산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 혈청 수준을 초래하였다(도 2c).

[0314] 혈청 지방산 분석은 지방 공급원이 없는 PN을 제공받은 마우스 만이 0.2 초과의 트리엔-대-테트라엔 비율로 정의된, 필수 지방산 결핍을 나타냈음을 입증준다(도 2a). 필수 지방산의 균형은 각 그룹이 제공받은 지방 공급원을 반영한다. SO와 SO+AT를 제공받은 마우스에서는 F0 및 F0+P 그룹보다 더 높은 혈청 오메가-6 지방산 수준이 나타났으며(도 2b), F0와 F0+P를 제공받은 마우스에서는 SO 및 SO+AT를 제공받은 것들에 비해 더 높은 오메가-3 지방산 수준이 나타났다.

[0315] PN-유도된 지방증의 발달에 대한 각 에멀젼의 효과를 평가하기 위해, 간 조직학적 분석을 수행하였다. SO는 PN-유도된 지방증을 막지 못했다(도 3a). 그러나, SO에 α -토코페롤의 첨가(SO+AT)는 PN-공급 동물에서 정상적

인 간 구조의 보존을 초래하였다(도 3a). F0와 F0+P는 또한 정상적인 간 구조를 보존시켰는데(도 3b), 이는 F0에 피토스테롤의 첨가가 PN-유도된 지방증으로부터 간을 보호하는 F0의 능력을 손상시키지 않음을 나타낸다. 간 지방 축적을 평가하기 위한 오일 레드 O 분석에서 SO+AT는 SO와 비교하여 감소된 간 지방 축적을 초래하였으며(도 3b), 이는 α -토코페롤이 간 보호 특성을 SO에 부여함을 나타낸다. F0와 F0+P 둘 다 최소의 간 지방 축적을 나타냈으며, F0에 피토스테롤의 첨가가 F0의 간 보호 특성을 손상시키지 않는다는 것을 재차 제시한다(도 3b). 조직학적으로, 염수를 제공한 PN-공급 그룹에서는, 이전에 나타낸 것과 같이, 간 지방증이 발생하였다. SO에 멀젼은 간을 PN-유도된 지방증으로부터 보호할 수 없었다. F0, F0+P, 및 SO+AT는 PN-유도된 간 지방증을 막을 수 있었다(도 3a 내지 3b).

[0316] PN 식이가 간 지방증 및 간 지방의 축적을 초래함에 따라, 이러한 조직학적 변화는 간 지방-처리 유전자의 변형된 발현과 관련있을 수 있고, 어유는 이러한 유전자의 정상적인 발현을 보존할 수 있다고 가정되었다. 유전자 발현 분석에서, 간 지방-처리의 전사 조절자인, 피옥시졸 증식자-활성화 수용체 감마(PPAR γ); 및 지방신생성(*de novo* lipogenesis)의 속도 결정 단계를 촉매하는 아세틸 CoA 카복실라제 2(ACC)는, SO를 제공한 마우스에서 무지방 PN 식이 및 PN 공급으로 증가되었으나, F0, F0+P, 및 SO+AT를 제공한 마우스에서 차우-공급 대조군의 수준에 근접하여 정상화되었다(도 4). 이 패턴은 단백질 발현 수준에서도 관찰되었다(도 5A 내지 5B). 이는 α -토코페롤의 첨가가 간 보호 특성을 SO에 부여할 수 있음을 나타낸다. F0 및 F0+P 둘 다가 ACC2 및 PPAR γ 의 표준화된 유전자(도 4) 및 단백질(도 5) 발현을 초래하였으며, 이는 분자 수준에서, 피토스테롤의 첨가가 F0의 간 보호 특성을 손상시키지 않음을 나타낸다.

[0317] 이 뮤린 모델은 PN+SO 식이에 반응하여 조직학적으로 지방증을 나타낸다. 그러나, 임상적 상관 관계인, PN-관련 간 질환은 담즙정체를 특징으로 한다. 따라서, 피토스테롤-함유 정맥내 지방이 담즙 합성 및 수송을 조절하는 유전자의 발현의 교란을 야기할 수 있다고 가정된다. 이는 본 명세서에서 하기로 입증된다:

[0318] a. PN-유도된 간 손상의 이 마우스 모델에서 피토스테롤의 첨가는 어유의 간 보호 특성을 손상시키지 않는다

[0319] b. 알파-토코페롤의 첨가는, 조직학적으로 그리고 분자 수준에서, 대두유에 간 보호 특성을 부여하며, 이는 알파-토코페롤이 어유의 간 보호 특성에 기여함을 시사한다.

[0320] c. 보다 더 간 보호적 지질 에멀젼을 특징으로 하고, 이러한 에멀젼을 더 간독성적 지질 에멀젼과 구별하는 분자 마커(PPAR γ 및 ACC)가 확인되었다.

[0321] SHP(Small heterodimer partner)는 FXR과 작용하여 담즙산 수송을 조절하고 그것의 발현은 피토스테롤의 존재 하에서 상향 조절되는 반면, 알파-토코페롤의 존재는 정상화를 저향하는 경향이 있다. FXR 자체는 흥미롭게도 피토스테롤의 존재 하 발현에서 하향 조절된다. MRP3(또한 MRP2 및 BSEP)은 FXR-매개된 유전자 발현의 표적이다. MRP3은 SO에 의해 하향 조절되고, AT는 MRP3 수준을 정상화할 수 없지만, F0+P 투여가 MRP3 발현을 감소시키지 않기 때문에 피토스테롤은 이러한 발현 감소를 조절하는 것으로 보이지는 않는다. Cyp7a1은 일반적으로 담즙정체의 설정에서 감소한다. 본 명세서에 기재된 치료 섭생은 지방 공급원에 관계없이 PN을 제공받은 모든 마우스에서 감소된다. PN+SO 또는 PN+FOP를 제공받는 마우스는 다른 그룹들에 비해 발현에서의 극적인 감소를 나타내며, 알파-토코페롤은 SO+AT를 제공받은 동물에서 부분적으로 발현을 정상화할 수 있는 것으로 보인다. 그러나, F0에 첨가된 피토스테롤(F0에 비해 F0+P)이 Cyp7a1 발현에 악영향을 미치는 것으로 보이지는 않는다. (일부 데이터 미제시)

[0322] 이 연구에서, α -토코페롤이 첨가된 대두유를 사용하여 실험실에서 제형화된 정맥내 지질 에멀젼은 PN-유도된 간의 뮤린 모델에서 정상적인 간 구조 및 2개의 중요한 간 지방-처리 유전자의 정상 발현을 보존할 수 있었다. 첨가된 α -토코페롤을 함유하지 않은 대두유를 사용하여 실험실에서 제형화된 정맥내 지질 에멀젼은 PN-유도된 간 지방증 및 간 지방 처리의 이상조절로부터 보호할 수 없었다. 여기서, α -토코페롤은 에멀젼을 제형화하기 전에 대두유에 첨가되었다.

[0323] 이 연구는 또한 PPAR γ 및 ACC2를 PN 식이에 의해 이상조절되고, F0 및 α -토코페롤-함유 SO에 의해 정상화되지만, SO 단독에 의해서는 그렇지 않은 유전자로서 확인하였다. PPAR γ 는 전신 및 간 지방 대사뿐만 아니라 염증의 전사 조절자이다. 흥미롭게도 이 연구는 PN-유도된 간 손상에서 피토스테롤을 어유에 첨가하는 것의 간독성 효과를 발견하지 못했다. 한 가지 가능한 결론은 대두유의 피토스테롤은 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 대두유-관련 간독성 효과에 관여하지 않는다는 것이다. 대안적인 설명은 피토스테롤은 간독성 특성을 갖지만 어유의 간 보호 특성을 극복할 수는 없다는 것이다. 어유에 풍부한 오메가-3 지방산은 항-염증성 지질 조절자(mediators)의 전구체이며, 어유는 또한 α -토코페롤이 풍부하다. 이들 특성은 피토스테롤의 존재에 의해 극복

될 수 없는 간 보호를 제공할 수 있다. 세 번째 가능한 설명은 피토스테롤 관련 간독성 특성이 발생하기 위해 서는 특정 농도의 특정 피토스테롤, 또는 특정 균형의 피토스테롤이 필요하다는 것이다. 이 연구에서, 어유에 첨가된 피토스테롤의 조성은 대두유에서 발견되는 피토스테롤의 유형 및 양에 근접하였다.

[0324] 이 연구에서 제형화된 모든 에멀젼은 EFAD의 발생으로부터 보호하였다. 오메가-6 및 오메가-3 지방산이 각각의 모체인, 리놀레산(LA) 및 알파-리놀렌산(ALA)은 전통적으로 EFAs로 간주되어 왔다. 흥미롭게도, 이 연구는 혈청 ARA, EPA, 및 DHA가 혈청 LA 및 ALA 수준보다는 투여된 에멀젼에 의해 제공된 EFAs의 균형을 반영한다는 것을 발견했다.

[0325] PN-유도된 간 손상 모델에서 SO를 덜 간독성으로 만드는 α -토코페롤의 능력은 α -토코페롤이 PNALD 및 다른 유사한 간 병리의 임상적 관리에 유용할 수 있음을 나타낸다.

표 1

에멀젼의 USP<729>분석

에멀젼	평균 소구체 크기 (nm)	PFAT5 (%)
FO	238.7	0.032
FO+P	242.3	0.015
SO	252.8	0.009
SO+AT	252.8	0.013

[0326]

표 2

에멀젼의 피토스테롤 및 알파-토코페롤 함량

에멀젼	피토스테롤 (mg/L)	알파-토코페롤 (mg/L)
OM	10	193
IL	570	12
FO	46	133
FO+P	424	129
SO	461	7
SO+AT	446	164

[0327]

[0328] 실시예 2 - PN-의존성 환자를 위한 항-염증 혜택을 갖는 지질 에멀젼의 제형

[0329] 장기 및 단기 PN-의존성 환자는, 염증성 공세에 취약할 수 있다. 장기 PN 의존성 환자의 경우, 만성 질환 상태 및 PN 전달을 위한 장기 유치 중심 정맥 카테터는 전-염증 상태를 침전시킬 수 있다. 단기 PN-의존성 환자는 또한 전-염증성 첼린지를 겪게 되고, 외상 환자, 수술-후 환자, 및 중환자실을 필요로 하는 응급 환자를 포함한다.

[0330] 비경구 지질 에멀젼은 염증 반응을 조절할 수 있고, PN-의존성 환자의 염증 상태에 영향을 줄 수 있다. 대두유-기반 지질 에멀젼은 전-염증성 오메가-6 지방산이 풍부하지만, 어유 지질 에멀젼은 더 항-염증성인 오메가-3 지방산을 풍부하게 함유하고 있다. 어유 지질 에멀젼은, 간 염증 및 담즙정체를 특징으로 하는, 환자에서의 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)을 치료하기 위해 사용되어 왔다. 그러나, 염증 반응에 대한 경구 지방 공급원의 효과에 대한 연구에서, 유일한 지방 공급원으로서 어유가 대두유보다 더 큰 항염증제 혜택을 제공하지 못하는 것으로 입증되었다. 오히려, 어유 및 중쇄 트리글리세리드(MCT)의 혼합물은 어유-대-MCT의 비가 감소함에 따라 증가된 항-염증 효과를 제공했다.

[0331] 알파-토코페롤은 지방산의 산화적 분해를 방지하기 위한 어유의 중요한 성분이지만, 알파-토코페롤이 PN-의존성 환자에 대한 염증 반응을 둔화시키는데 역할을 할 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다. 염증 반응의 둔화로 혜택을 얻는 다수의 PN 의존성 환자 집단이 존재하므로, 본 연구의 목표는 충분한 양의 필수 지방산을 여전히 제공하면서 PN-의존성 집단에 항-염증 혜택을 제공하는 정맥내 지질 에멀젼을 개발하는 것이었다.

[0332] 하기 여부를 시험하였다:

[0333] a. 어유 및 MCT의 혼합 에멀젼 조성물은 뮤린 모델에서 지질다당류 챌린지에 반응하여 어유 단독에 비해 더 많은 항-염증 효과를 제공한다

[0334] b. 추가의 알파-토코페롤과 함께 어유를 함유하는 에멀젼 조성물은 어유 단독에 비해 더 많은 항-염증 효과를 제공한다

방법

[0335] 대두유(SO), 어유(FO), 또는 MCT의 20 % 수중유 에멀젼 조성물. SO, FO, 및 다양한 비율의 FO:MCT를 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 지방 공급원으로서 시험하였고, 리포폴리사카라이드(LPS) 챌린지 후 염증 마커인 종양 괴사 인자-알파(TNF α) 및 인터루킨-6(IL-6)에 대한 이들의 효과를 시험하였다. LPS 챌린지를 문헌[Ling PR, Balkan A, Le HD, Puder M, Bistrian BR]에 기재된 대로 수행하였다. 필수 지방산-결핍 식이에 보충된 아라키돈산 및 도코사헥사엔산은 래트의 내 독소에 대한 반응을 변경시킨다. 문헌[Metabolism. 2012 Mar;61(3):395-406] 참조.

[0336] 사용된 MCT는 코코넛 및/또는 팜 커널 오일로부터 수득된 중쇄 트리글리세리드를 포함하는 오일 에멀젼인 Nestle Health Science(Bridgewater, NJ; HCPCS Code B4155)에서 입수한 MCT OIL™이었다. 지방산은 C8 보다 짧은 것 <1 %, C8(옥탄산) 54 %, C10(데칸산) 41 %, C10 보다 더 긴 것 5 %이다.

[0337] 20 % SO, 20 % FO, 또는 20 % MCT를 함유하는 에멀젼 조성물을 고압 균질화를 사용하여 제형화하였다. 모든 에멀젼은 20 % 오일, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레아이트를 함유하였다.

[0338] 마우스에 표준 차우 또는 무지방 PN 환자 제공물로 구성된 경구 액체 식이를 투여하였다. PN-공급 마우스에 염수(지방 없음), 또는 다음 지방 에멀젼 조성물 중 하나(2.4 g/kg/일, 꼬리 정맥 주사에 의해 정맥내로)를 투여하였다: SO, FO, 70 % FO:30 % MCT(70:30), 50 % FO:50 % MCT(50:50), 30 % FO:70 % MCT(70:30). 19일의 처치 후, 동물에게 염수 또는 LPS(150 μ g/kg 복강내)를 투여하였다. 복강내 주사 4시간 경과 후, 동물을 안락사시켰다. 혈청을 지방산 분석 및 ELISA에 의한 TNF α 및 IL-6 측정을 위해 수집하였다. 간, 비장 및 우측 신장을 조직학 분석을 위해 확보하였다.

[0339] 20 % 수중유 에멀젼 조성물은 500 mg/ℓ 알파-토코페롤이 첨가된 SO, FO, FO (FOE) 또는 MCT의 100 % 순수 오일 조성물로부터 제형화되었다. 이어서, 상이한 비율로 상기 혼합물을 소정 부피를 사용하여 제조하였으며, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것과 같이 MCT:FO의 50:50 혼합물 100 mL를, 20 % MCT 에멀젼 50 mL 및 20 % FO 50 mL와 조합하여 제조하였다. 따라서, 본 명세서의 실시예에서 사용된 에멀젼 조성물은 w/v로 측정할 때 항상 20 % 총 지방 조성물이다.

[0340] SO, FO, FOE, 및 FO: MCT 및 FOE: MCT의 50%:50% 혼합물을 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 지방 공급원으로서 시험하였고, LPS 챌린지 후 염증 마커 TNF α 및 IL-6에 대한 이들의 효과를 시험했다.

[0341] 20 % SO, 20 % FO, 20 % FOE, 또는 20 % MCT를 함유하는 에멀젼을 고압 균질화를 사용하여 제형화하였다. 모든 에멀젼은 20 % 오일, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레아이트를 함유하였다. 나머지 에멀젼 조성물은 물을 포함하였다.

[0342] 마우스에게 표준 차우 또는 무지방 PN 환자 제공물로 구성된 경구 액체 식이 중 어느 하나를 투여하였다. PN-공급 마우스에 염수(지방 없음) 또는 하기 지방 에멀젼 조성물 중 하나(2.4 g/kg/일, 꼬리 정맥 주사에 정맥내로)를 투여하였다: SO, FO, FOE, 50 % FO:50 % MCT(FO/MCT), 또는 50 % FOE:50 % MCT(FOE/MCT). 처치 19일 후, 동물에게 LPS(150 μ g/kg 복강내)를 투여하였다. 복강내 주사 4시간 경과 후, 동물을 안락사시켰다. 혈청을 지방산 분석 및 ELISA에 의한 TNF α 및 IL-6 측정을 위해 수집하였다. 간, 비장, 및 우측 신장을 조직학적 분석을 위해 확보하였다.

결과:

[0343] 모든 에멀젼은 평균 소구체 크기 및 직경 0.5 μ m보다 큰 입자의 백분율(PFAT5)에 대한 미국 약전 기준을 충족시켰다(표 3).

[0344] 조직학적으로, 지방 공급원 없이 PN, 및 지방 공급원으로서 SO와 함께 PN-공급 마우스에서는 간 지방증(도 6a) 및 오일 레드 O 상에 간 지방 축적(도 6b)이 발생된 반면, FO 또는 임의 비율의 FO:MCT로 처리된 PN-공급 마우스에서는 개선된 간 구조(도 6a) 및 최소의 간 지방 축적(도 6b)이 나타났다. FO, 70:30 및 50:50은 완전히 정

상적인 간 구조를 나타낸 반면, 30:70은 미량의 지방증을 나타냈다(도 6b).

[0347] MCT는 필수 지방산을 함유하지 않기 때문에, FO:MCT 혼합물이 필수 지방산 결핍(EFAD)을 막기에 충분한 농도의 필수 지방산을 함유하는지 여부를 시험하였다. SO, FO, 및 FO:MCT의 모든 혼합물은 생화학적 EFAD의 발생을 막을 수 있었다(도 7).

[0348] 혈청 TNFa 및 IL-6의 평가에서, 안락사 전에 염수를 주사한 마우스에서는 이들 마커 중 어느 하나에서 유의한 상승이 나타나지 않았다(도 8a 및 8b, 왼쪽 그래프). LPS-주사된 마우스 중에서, LPS 주사 후 IL-6 및 TNFa 수준 둘 다가 FO:MCT 비율이 감소함에 따라 감소되었다(도 8a 및 8b, 오른쪽 그래프). 50:50 및 30:70 둘 다 FO보다 IL-6이 유의하게 낮게 나타났으며, 30:70은 또한 FO에 비해 TNFa가 유의하게 더 낮게 나타났다.

[0349] 모든 애멸전은 평균 소구체 크기 및 PFAT5에 대한 미국 약전 기준을 충족시켰다(표 4). 상기 결과에 기초하여, 본 실험에서 FO 또는 FOE 및 MCT의 혼합 애멸전 조성물에 대해 50 % FO:50 % MCT 비율을 사용하는 것으로 결정되었다. 50:50 그룹은 상기 결과에서 정상적인 간 구조 및 항-염증 혜택의 가장 유리한 균형을 제공하였다.

[0350] 전술한 결과의 측면에서, 40:60 및 60:40을 포함하는, FO:MCT의 추가 비율을 시험하였다. 어유의 30 % 이상에서, 간 구조가 개선되었으며, 어유의 백분율이 최대 50 %까지 개선됨에 따라 추가 개선이 검출되었다. 30 % 또는 그 초과의 MCT의 포함은, 상기한 것과 같이 측정된, 항-염증 프로파일의 개선을 제공하였다. 따라서, 본 명세서에서 30 % 초과 및 70 % 미만의 어유(및 그에 따라, 70 % 미만 및 30 % 초과의 MCT)를 갖는 FO 및 MCT의 조성물은 간 구조 및 항-염증 활성에 대한 놀랍도록 유리한 효과의 조합을 제공한다.

[0351] 조직학적 분석에서, SO를 투여한 무지방 PN 및 PN-공급 동물에서는 간지방증(도 9A) 및 오일 레드 O 염색에서 간 지방 축적이 발생되었다(도 9b). FO, FOE, FO/MCT 및 FOE/MCT 그룹에서는 차우-공급 대조군과 유사한 정상적인 간 구조가 보존되었으며(도 9a), 유의한 간 지방 축적이 나타나지 않았다(도 9b).

[0352] LPS 챠린지 후 혈청 TNFa 및 IL-6의 평가에서, FOE, FO/MCT, 및 FOE/MCT는 FO와 비교하여 유의하게 더 낮은 두 마커의 수준을 나타내었다. FOE, FO/MCT, 및 FOE/MCT 그룹간에 이들 마커 중 어느 하나의 수준에서 유의한 차이는 없었다(도 10a 내지 10b).

[0353] 본 명세서에서 하기를 입증한다:

[0354] a. FO 및 MCT의 혼합 애멸전 조성물은 FO 단독과 비교하여 염증 자극에 반응하여 항-염증 효과를 제공한다. FO 와 MCT의 50:50 혼합물은 보존된 간 보호와 염증 반응의 문화 사이에서 최상의 균형을 초래하였다

[0355] b. FO에 첨가된 알파-토코페롤은 FO 단독과 비교하여 염증 자극에 반응하여 개선된 항-염증 혜택을 초래한다

표 3

가설 1에서 시험된 애멸전의 USP<729> 분석

애멸전	평균 소구체 크기 (nm)	PFAT5 (%)
SO	273.3	0.025
FO	238.3	0.033
MCT	235.4	0.025

[0356]

표 4

가설 2에서 시험된 애멸전의 USP<729> 분석

애멸전	평균 소구체 크기 (nm)	PFAT5(%)
SO	273.3	0.025
FO	238.3	0.033
FOE	235.9	0.013
MCT	235.4	0.025

[0357]

[0358]

실시예 3

[0359]

비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)은 비경구 영양(PN)-의존성의 위험이 있다. 비경구 지방 공급원인 정맥내 대두유는 PNALD 발생 위험을 악화시킬 수 있는 반면, 정맥내 어유는 간 질환의 진행을 중단시킬 수 있다. 그러나, 대두유가 간에 해를 입히고 어유가 간을 보호하는 메카니즘은 확실하지 않다. 대두유와 어유를 구별하는 두 가지 특성은 α -토코페롤과 피토스테롤 함량이다. 대두유는 피토스테롤이 풍부하고 α -토코페롤을 거의 함유하지 않지만, 어유는 풍부한 α -토코페롤과 미량의 피토스테롤만을 함유한다. 이 연구는 α -토코페롤이 간 보호 특성을 부여하는 반면, 피토스테롤은 정맥내 지방 에멀젼에 간독성 특성을 부여하는지 여부를 시험하는 것을 목표로 했다. 실험실에서 제형화된 지질 에멀젼을 이용하여, 대두유 에멀젼(SO)은 마우스에서 PN-유도된 간 지방증으로부터 보호할 수 없었으며, 반면 α -토코페롤이 첨가된 대두유(SO+AT)의 에멀젼 조성물은 정상적인 간 구조를 보존하였다. 어유 에멀젼(FO) 및 피토스테롤이 첨가된 어유 에멀젼(FO+P)은 둘 다 PN-유도된 지방증으로부터 보호할 수 있었다. 주요 간 지방-처리 유전자 아세틸 CoA 카복실라제(ACC) 및 퍼옥시좀 증식자-활성화 수용체 감마(PPAR γ)의 유전자 및 단백질 발현은 SO를 투여한 동물에서 증가하였으며, 반면 ACC 및 PPAR γ 수준은 SO+AT, FO, 및 FO+P를 제공한 동물에서 차우-공급 대조군과 견줄 수 있었다. 이 연구는 PN-유도된 간 손상에서 α -토코페롤에 대한 간 보호 역할 및 피토스테롤은 어유의 간 보호 효과를 손상시키지 않는 것으로 보인다는 것을 입증한다.

[0360]

비경구 영양(PN)은 탄수화물, 아미노산 형태의 단백질, 지질, 비타민, 및 미량 원소를 포함한, 다량 영양소 및 미량 영양소의 정맥내 투여이다. PN은 부적절한 장 길이 또는 장 기능이상으로 경구로 섭취되는 충분한 영양분을 흡수할 수 없는 장 부전(IF) 환자를 위한 치료법의 중요한 성분이다. PN은 IF 환자의 생명을 유지하지만, 정맥내로 영양을 투여하는 것과 관련된 합병증이 있다. 그러한 합병증 중 하나는 비경구 영양-관련 간 질환(PNALD)의 발생인데, 이는 간경변으로 진행될 수 있는 담즙정체성 간 질환 및 간 이식을 필요로하는 말기 간 질환을 특징으로 한다. 전통적으로, PNALD의 진행은 환자가 PN을 중단하고 장내 자율성을 달성할 수 있는 경우에만 중단될 수 있었다. 보다 최근에, 비경구 지방 공급원으로서 어유의 사용이 동물 모델에서 PN-유도된 간 손상을 막을 수 있으며(1, 2), PNALD 환자에서 담즙정체를 역전시키고 간 질환의 진행을 중단시킬 수 있음(3-9)이 입증되었다.

[0361]

지방은 PN의 중요한 성분이다. PN 중의 지방은 에너지 밀도가 높은 칼로리 공급원일뿐만 아니라 오메가-3 및 오메가-6 지방산 계열을 포함하는, 장쇄 다중 불포화 필수 지방산(EFA)의 공급원이다. 무지방 PN의 투여는 칼로리 요구를 충족시키기 위해 과도한 탄수화물 칼로리를 필요로 한다. 무지방 PN의 포함은 또한, 피부염, 탈모, 발달 지연, 및 성장 장애를 특징으로 하는, 필수 지방산 결핍(EFAD)을 초래한다(10, 11). PN-의존성 환자는 혈청 지방산 프로파일링 및 트리엔인, 필수 오메가-9 지방산 미드산 대 테트라엔인, 필수 오메가-6 지방산 아라키돈산의 비율의 측정을 통해 EFAD를 생화학적으로 모니터링 할 수 있다. EFAD의 생화학적 정의는 0.2 초과의 트리엔 대 테트라엔 비율이다(12).

[0362]

PN 중의 지방은 수중유 에멀젼으로서 투여되며, 오일은 수성 매질 내에서 인지질 단일 층에 의해 둘러싸인 소구체로서 분산된다. 소구체는 색전증을 일으키지 않고 순환계를 돌아다닐 수 있을 정도로 작아야 한다. 미국에서, 미국 약전(USP)은 정맥내 지방 에멀젼의 평균 소구체 크기가 직경 500 nm 미만이어야 하고, 직경 5 μ m를 초과하는 지방 소구체의 백분율(PFAT5)이 0.05 % 이하이어야 한다는 표준을 설정했다(13, 14). 투여되는 지방산의 유형 및 비율은 에멀젼을 제형화하는데 사용된 오일의 조성에 의해 결정된다. 오일은 또한 이러한 오일로 제형화된 에멀젼에 혼입된 자연 발생 비-트리글리세리드 성분 또는 첨가제를 함유할 수 있다.

[0363]

대두유 기반 지방 에멀젼은 가장 일반적으로 사용되는 비경구 지방 공급원이다. 미국에서는, FDA가 승인한 유일한 비경구 지방 공급원은 대두유를 함유한다. 정맥내 대두유 에멀젼(SO)에 대한 노출은 PNALD 발생 위험을 악화시킬 수 있다(15). 정맥내 어류 에멀젼 (FO)은 동물 모델에서 PN-유도된 간 손상을 막는 것으로 나타났다(1, 2). PNALD이 발생된 환자에게 유일한 비경구 지방 공급원으로서 투여될 때, FO는 담즙정체를 역전시키고 간 질환의 진행을 중단시킬 수 있다(3-9). FO의 간 보호 특성 및 SO의 간독성 특성에 대한 메카니즘은 완전히 이해되어 있지 않지만, 간에 대한 SO와 FO의 차별적 효과에 중요한 기여자일 수 있는 어유와 대두유 간에는 몇 가지 차이점이 있다.

[0364]

대두유에는, 식물-기반 스테롤 화합물인, 피토스테롤이 자연적으로 풍부하다. 시판되는 SO는 약 450 mg/ l 의 피토스테롤을 함유한다(16). 상업용 SO에서 우세한 피토스테롤은 베타-시토스테롤이며, 전체 피토스테롤의 ~70 %를 차지한다(16). 스티그마스테롤과 캄페스테롤은 더 적지만 상당한 양으로, 각각 ~15 %와 ~13 %로 존재한다(16). 시험관내 연구는 스티그마스테롤이 담즙산 수송체 파르세노이드(Farsenoid) X 수용체(FXR)의 발현뿐만

아니라 FXR에 의해 조절된 유전자의 발현을 억제할 수 있음을 입증하였다(17). PNALD의 뮤린 모델에서, 스티그 마스테롤은 간 손상을 악화시키고, 담즙산 수송체의 활성화를 억제하고, 간 대식세포 활성화를 유발할 수 있다(18). SO와 달리, FO는 미량의 피토스테롤만을 함유한다.

[0365] 알파-토코페롤은 장쇄 다중불포화 오메가-3 지방산의 산화를 방지하기 위해 어유에 중요한 첨가제인 항산화제이다. 대두유는 어유보다 오메가-3 지방산이 적으며 안정성을 유지하기 위해 α -토코페롤의 첨가를 필요로 하지 않는다.

[0366] α -토코페롤이 간 보호 특성에 기여하고 피토스테롤이 정맥내 지방 에멀젼에 간독성 특성에 기여한다는 가설에 대한 시험이 본 명세서에 기재되어 있다. 이 가설을 시험하기 위해, 다양한 수준의 피토스테롤 및 α -토코페롤을 갖는 SO 및 FO가 존재하지 않기 때문에, 상업적으로 이용가능한 정맥내 지방 에멀젼을 이용할 수는 없다. 따라서, 각각의 에멀젼 조성물에서 α -토코페롤과 피토스테롤의 양, 및 오일 유형만의 변동과 함께 모든 에멀젼 성분의 균일성 둘 다의 제어가 허용되도록 하기 위해 에멀젼 조성물은 실험실에서 제형화되었다. 실험실에서 제형화된 SO와 FO는 마우스에서 안전하고 잘 용인된다(22). 실험실에서 제조된 FO 및 SO 에멀젼은 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 상업적 대응물과 동일한 영향을 간에 미친다(도 16). 피토스테롤을 어유에 첨가하는 것이 FO를 간독성으로 만드는지, 및 α -토코페롤을 대두유에 첨가하는 것이 SO를 간 보호성으로 만드는지 여부를 시험하였다.

결과

[0368] 에멀젼 분석. 하기 오일을 수중유 20% 에멀젼을 제조하는데 사용하였다: 어유, 피토스테롤이 첨가된 어유 (FO+P), 대두유, 및 α -토코페롤이 첨가된 대두유 (SO+AT). 도 17은 이들 오일로 제조된 에멀젼뿐만 아니라, 시판되는 FO(OM) 및 SO(IL)에서의 피토스테롤 및 α -토코페롤 수준을 보여준다. SO, SO+AT 및 FO+P로 제형화된 에멀젼의 피토스테롤 수준은 비슷했다. FO, FO+P 및 SO+AT로 제형화된 에멀젼의 알파-토코페롤 수준은 비슷했다. 모든 에멀젼에 대한 평균 소구체 크기 및 PFAT5 분석은 USP 표준을 충족했다(도 18).

[0369] 성장 파라미터 및 지방산 프로파일. 사용된 임의의 에멀젼의 투여로 불리한 임상적 효과는 나타나지 않았고, 동물에서 모든 에멀젼이 잘 용인되었다. 처치 그룹들 사이의 성장에는 차이가 없었다(도 11a).

[0370] 불안정한 정맥내 에멀젼은 장기거대증, 특히 지방 소구체의 침착으로 인한 비장 및 간 비대를 초래할 수 있다(23). 임의의 치료 그룹에서 장기거대증에 대한 증거는 없었다. 간(도 11b), 비장(도 11c), 및 신장(도 11d) 질량은 모든 치료군에서 비슷했다.

[0371] 각각의 에멀젼이 EFAD를 예방할 수 있고 에멀젼에 사용된 오일에 대해 예상되는 EFA의 보체를 전달할 수 있음을 확인하기 위해 혈청 지방산 프로파일을 수행하였다. SO는 오메가-6 지방산이 풍부하고 오메가-3 지방산을 드물게 함유하는 반면, FO는 오메가-3 지방산이 더 풍부하고 오메가-6 지방산을 희소하게 함유한다. 이러한 EFA 균형은 각각의 처치 그룹에서 동물의 혈청에 반영되어야 한다. 모든 에멀젼은 생화학적 필수 지방산 결핍을 막았다(도 12a). FO 및 FO+P 에멀젼은 SO 및 SO+AT와 비교하여 더 낮은 오메가-6 지방산 아라키돈산 혈청 수준과, 더 높은 오메가-3 지방산 에이코사펜탄산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA) 혈청 수준을 초래하였다(도 12b 및 12c).

[0372] 조직학적 분석. PN-유도된 지방증의 발병에 대한 각 에멀젼의 효과를 평가하기 위해, 간을 조직학적 분석에 적용하였다. SO는 PN-유도된 지방증을 막을 수 없었다(도 13a 상단, 중간 패널). 그러나, SO에 α -토코페롤의 첨가(SO+AT)는 PN-공급 동물에서 정상적인 간 구조를 보존할 수 있었다(도 13a, 맨 아래 줄, 가운데 패널). FO와 FO+P는 또한 정상적인 간 구조(도 13a, 오른쪽 패널)를 보존시켰으며, 이는 FO에 피토스테롤의 첨가가 PN-유도된 지방증으로부터 간을 보호하는 FO의 능력을 손상시키지 않음을 시사한다. 간 지방 축적을 평가하기 위한 오일 레드 O 분석에서, SO+AT는 SO에 비해 감소된 간 지방 축적을 초래하였으며(도 13b, 중간 패널), 이는 α -토코페롤이 간 보호 특성을 SO에 부여한다는 것을 나타낸다. FO와 FO+P 둘 다 최소의 간 지방 축적을 나타냈으며, 이는 FO에 피토스테롤의 첨가가 FO의 간 보호 특성을 손상시키지 않음을 재차 나타낸다(도 13b, 오른쪽 패널).

분자 평가

[0374] 지방 공급원으로서 SO와 함께 PN 식이를 투여한 마우스에서는 지방증이 발생한 반면, 지방 공급원으로서 FO와 함께 PN 식이에 대한 마우스에서는 그렇지 않았음을 감안하여, SO와 FO가 간 지방 처리에 차등적으로 영향을 미칠 수 있다고 가정되었다. 간 지방 처리에 대한 각각의 에멀젼의 효과를 시험하기 위해, 주요 간 지방-처리 유전자의 유전자 발현 분석을 수행하였다. 지방신생성의 속도 결정 단계를 촉매하는, 아세틸 CoA 카복실라제

2(ACC2) 및 간 지방 처리의 전사 조절자인 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체-감마(PPAR γ)는 무지방 PN 식이로 발현이 증가하며, F0의 공급에 의해 정상화되지만 SO의 공급에 의해 정상화되지 않는, 유전자로 확인되었다(도 14a 및 14b). SO+AT는 유전자 발현 수준에서(도 14A 및 14B) 및 단백질 발현 수준에서(도 15A 내지 15C) 수준에서 ACC2 및 PPAR γ 의 정상화를 입증하였으며, 이는 α -토코페롤의 첨가가 SO에 간 보호 특성을 부여할 수 있음을 나타낸다. F0 및 F0+P는 ACC2 및 PPAR γ 의 정상화된 유전자(도 14A 및 14B) 및 단백질(도 15A 내지 15C) 발현을 초래하였으며, 이는 분자 수준에서 피토스테롤의 첨가가 F0의 간 보호 특성을 손상시키지 않음을 나타낸다.

[0375] 고찰

혈청 및 간 피토스테롤 수준은 PN을 중단한 환자보다 대두유-함유 정맥내 지질 에멀젼을 투여받은 PN-의존성 환자에서 높다는 것이 입증되었다(24). 또한, PN-의존성 환자들 중에서, 혈청 및 간 피토스테롤의 수준은 간 기능 실험실뿐만 아니라 조직학적 분석에서의 간 염증 및 간 섬유화 정도와 양의 상관관계가 있다(24). 신생아 PN-의존성 환자에서, 혈청 피토스테롤 수준은 PNALD가 없는 환자보다 PNALD에 대한 생화학적 기준을 충족시키는 환자에서 더 높다(25). 시험관내 연구는, SO(16)의 주요 피토스테롤 중 하나인, 스티그마스테롤이 담즙산-반응성 핵 수용체 FXR의 표적 유전자의 발현을 억제한다는 것을 보여주었다(17). 반대로 Ng 등은 PNALD의 조기 자돈 모델에서 상업용 F0에 대한 베타-시토스테롤 및 스티그마스테롤 첨가는 담즙산 제거에 악영향을 미치지 않음을 발견했다(21). PNALD의 신생 자돈 모델에서 Muto 등에 의해 수행된 연구는 상업적으로 이용가능한 SO 에멀젼에 α -토코페롤의 첨가로 담즙 흐름, 혈청 담즙산 농도, 또는 혈청 직접 빌리루빈 수준이 개선되지 않음을 보여주었다(26).

[0377] 이 연구에서, α -토코페롤이 첨가된 대두유를 사용하여 실험실에서 제형화된 정맥내 지질 에멀젼은 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 정상적인 간 구조 및 2 개의 중요한 간 지방-처리 유전자의 정상 발현을 보존할 수 있었다. 첨가된 α -토코페롤을 함유하지 않은 대두유를 사용하여 실험실에서 제형화된 정맥내 지질 에멀젼은 PN-유도된 간지방증 및 간 지방 처리의 이상조절로부터 보호할 수 없었다. 이러한 결과는, 실험실에서 제형화된 정맥내 지질 에멀젼을 이용하는 PN-유도된 간 손상의 상이한 모델에서의 발견임에도 불구하고, Ng 등의 발견과 일치한다. 실험실에서 정맥내 지질 에멀젼의 제형화는 제형화 프로토콜의 제어와, 연구에 사용된 모든 에멀젼이 정확하게 동일한 방식으로 제조되도록 보장하기 위해 동일한 기구 및 성분의 사용을 허용하였다. 여기서, α -토코페롤을 에멀젼을 제형화하기 전에 대두유에 첨가하였는데, 이는 상업적인 F0 에멀젼을 제형화하는 공정을 재현(recapitulation)하고 α -토코페롤을 상업적으로 이용가능한 에멀젼에 통합하는 방식이다.

[0378] 이 연구는 또한 PPAR γ 및 ACC2를 PN 식이에 의해 이상조절되고, F0 및 α -토코페롤-함유 SO에 의해 정상화되지만, SO 단독에 의해서는 정상화되지 않는 유전자로서 확인하였다. PPAR γ 는 전신 및 간 지방 처리뿐만 아니라 염증의 전사 조절자이다. ACC는 신생 지질생성의 속도-결정 단계를 촉매하는 효소를 암호화한다. PPAR γ 작용제인 로시클리타존은 비알콜성 지방간염의 메티오닌- 및 콜린-결핍 식이 마우스 모델에서 간 염증 및 관련 바이오 마커를 감소시킬 수 있음이 입증되었다(27). 저밀도 지단백질 수용체가 부족한 마우스에서, 로시클리타존은 고지방 식이-유도된 간지방증을 개선시키는 것으로 나타났다(28). 다른 연구는 비알코올성 지방간 질환의 뮤린 모델에서 증가된 PPAR γ 발현과 간지방증의 발생 및 간 트리글리세리드의 축적 사이에 양의 상관관계를 보고하였다(29-31). 간 트리글리세리드-축적 STAT5 녹아웃 마우스는 또한 PPAR γ 의 길항작용에 따라 감소된 간 지방을 나타낸다(32). 시험관내 연구는 또한 PPAR γ 의 증가된 발현과 관련된 지방생성 효과를 시사한다(33). 흥미롭게도, SO 중의 주요 피토스테롤 중 하나인 베타-시토스테롤은 방사선-유도된 산화 스트레스의 래트 모델에서 PPAR γ 의 발현을 상향 조절하는 것으로 나타났다(34). ACC2 발현은 고-과당 상태에 반응하여 상향조절되고 일차 뮤린 간세포에서 오메가-3 지방산 도코사헥사엔산(DHA)으로의 처리로 정상화되는 것으로 나타났다(35).

[0379] 흥미롭게도, 이 연구는 PN-유도된 간 손상에서 피토스테롤을 어유에 첨가하는 것의 간독성 효과를 발견하지 못했다. 한 가지 가능한 결론은 대두유 중의 피토스테롤이 PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델에서 대두유 관련 간독성 효과에 관여하지 않는다는 것이다. 대안적인 설명은 피토스테롤은 간독성 특성을 갖지만 어유의 간보호 특성을 극복할 수는 없다는 것이다. 어유에 풍부한 오메가-3 지방산은 항-염증성 지질 조절자의 전구체이며(36, 37), 어유 또한 α -토코페롤에 풍부하다. 이를 특성은 피토스테롤의 존재에 의해 극복될 수 없는 간 보호를 제공할 수 있다. 이 연구에서의 결과와 일치하는 결과가 PNALD의 조기 자돈 모델에서 관찰되었지만(21), 다른 생체내 및 시험관내 연구에서는 피토스테롤이 간독성 특성을 가지고 있음을 시사한다(17, 18). 세 번째 가능한 설명은 피토스테롤-관련 간독성 특성이 발생하기 위해 특정 농도의 특정 피토스테롤, 또는 특정 균형의 피토스테롤이 필요하다는 것이다. 이 연구에서, 어유에 첨가된 피토스테롤의 조성은 대두유에서 발견되는 피토스테롤

의 유형 및 양에 근접하였다.

[0380] 이 연구에서 제형화된 모든 에멀젼은 EFAD의 발병을 보호하였다. 오메가-6 및 오메가-3 지방산이 각각의 모체인, 리놀레산(LA) 및 알파-리놀렌산(ALA)은 EFAs로 간주되어 왔다. 보다 최근의 데이터는 아라키돈산(ARA), 에이코사펜타엔산(EPA), 및 DHA와 같은 LA 및 ALA의 대사산물 공급이 EFAD의 발생을 막기에 충분하다는 것을 시사하였다(38). 흥미롭게도, 이 연구는 혈청 ARA, EPA, 및 DHA가 혈청 LA 및 ALA 수준보다는 투여된 에멀젼에 의해 제공된 EFA의 균형을 반영한다는 것을 발견했다.

[0381] PN-유도된 간 손상 모델에서 SO를 덜 간독성으로 만드는 α -토코페롤의 활성은 α -토코페롤이 PNALD 및 다른 유사한 간 병리의 임상적 관리에 유용하다는 것을 암시한다. 현재 FO가 PNALD의 치료에 사용될 수 있지만, FO가 모든 환자에게 쉽게 이용될 수는 없다. PNALD의 관리에 있어서 α -토코페롤의 혜택은 임상적으로 여전히 시험되고 있으며, FO는, α -토코페롤 단독보다 FO를 더 유리하게하는 풍부한 오메가-3 지방산과 같은, 추가적인 특성을 가질 가능성이 있다. 그러나, 본 연구의 결과는, FO를 이용할 수 없는 환자에서 α -토코페롤이 PNALD의 예방 또는 치료에 대한 옵션임을 나타낸다.

실험 절차

지질 에멀젼 제형

[0384] 에멀젼을 위한 재료: 주사용 멸균수(SWFI, Hospira, Lake Forest, IL), 난 인지질(Lipoid LLC, Newark, NJ), 소듐 올레에이트(Lipoid LLC, Newark NJ), 및 글리세린(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)을 사용하여 분산액을 제형화하였다. 사용된 오일은 USP-등급 대두유(Spectrum Chemicals, New Brunswick, NJ) 및 CrystalPure EPA 28/12 TG 어유(BASF)였다. 사용된 첨가제는 α -토코페롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 베타-시토스테롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 및 스티그마스테롤(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)이었다. 분석에 사용되는 상업용 에멀젼은 오메가벤(Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany)과 인트라리피드(Fresenius Kabi, Uppsala, Sweden)이었다.

[0385] $FO+P$ 오일의 제조: CrystalPure EPA 28/12 TG 어유를 일정한 교반 조건 하에서 가열하여 50 내지 60 °C의 온도를 유지하였다. 피토스테롤(85 % 베타-시토스테롤, 15 % 스티그마스테롤)을 오일 g 당 2.25 mg 피토스테롤의 최종 농도로 첨가하고 용해될 때까지 교반하였다. 20 % 에멀젼을 제조하는데 사용할 때, 계산된 피토스테롤 농도는 에멀젼 리터당 450 mg 피토스테롤이다.

[0386] $SO+AT$ 오일의 제조: 대두유를 일정한 교반 조건 하에서 가열하여 50 내지 60 °C의 온도를 유지하였다. 알파-토코페롤을 오일 g 당 1 mg의 α -토코페롤의 최종 농도로 첨가하고 10 내지 15분 동안 교반하였다. 20 % 에멀젼을 제조하는데 사용할 때, 계산된 α -토코페롤 함량은 에멀젼 리터당 200 mg α -토코페롤이다.

[0387] 에멀젼 제형: 에멀젼은 전술한 것과 같이 고압 균질화를 통해 제형화되었다(22). 달리 명시되지 않는 한, 모든 단계는 40 내지 45 °C에서 수행되었다. 모든 단계는 질소 분위기 하에서 수행되었다.

[0388] 고속 전단 혼합 조건 하에서 75 내지 90 °C로 가열된 SWFI에 냉동된 난 인지질을 첨가하고, 혼합물을 40 내지 45 °C에서 평형화시킴으로써 분산액을 제일 먼저 제형화하였다. 소듐 올레에이트를 첨가하고 40분 동안 전단 혼합을 계속하고(4000 내지 4100 RPM), 이후 글리세린을 첨가하였다. 조 분산액을 20사이를 동안 9000 psi에서 균질화시켰다(Panda Plus Homogenizer, GEA Niro Saovi, Columbia, MD). 분산액을 0.45 um 막을 통해 여과하고 0.5 N 수산화 나트륨을 사용하여 pH를 10.4로 조정하였다. 최종 분산액은 12 % 난 인지질, 25 % 글리세린, 및 0.3 % 소듐 올레에이트로 구성되었다. 1배치의 분산이 5개, 1리터 에멀젼의 제형화에 충분했다.

[0389] 고속 전단 혼합 조건(3800 내지 4200 RPM, 기포 발생 회피를 위해 조정됨) 하에서 적절한 부피의 분산액에 오일을 첨가하고, 온도를 40-45 °C로 유지하면서, 40 내지 45분 동안 혼합을 지속하고 SWFI를 사용하여 500 mL의 최종 부피로 서서히 만들어, 에멀젼을 제형화하였다. 조 에멀젼을 9회 이상의 주기 동안 5000 psi에서 균질화시켰다. 최종 에멀젼을 0.1N 수산화 나트륨을 사용하여 pH를 9 내지 9.5로 조정하고, 헤드 스페이스를 질소 가스로 범람시킨 20 mL 혈청 바이알에 패키징하고, 패키징된 에멀젼을 오토클레이브하였다. 최종 에멀젼 조성물은 20 % 오일, 1.2 % 난 인지질, 2.5 % 글리세린, 및 0.03 % 소듐 올레에이트이었다.

[0390] 모든 에멀젼에 USP <401> 표준에 따라 평균 소구체 크기 및 PFAT5 시험(Micro Measurements, Deerfield, IL)을 진행하였다.

[0391] 에멀젼 중의 피토스테롤 및 알파-토코페롤 수준의 결정: 피토스테롤 수준을 결정하기 위해, 샘플을 2 mol/l 에탄올성 KOH로 비누화하고, 스테롤을 n-헵탄으로 추출하였다. 추출물을 증발시키고 모세관 가스크로마토그래피

칼럼에서 분리하였다. 플레이 임 이온화 검출기로 검출하였다. 내부 대조군으로서 에피코프로스타놀을 사용하여 정량을 수행하였다.

[0392] 알파-토코페롤 수준을 문헌(39)에 기재된 것과 같이 결정하였으나, 내부 보정 대신 외부 보정을 사용하였다.

[0393] PN-유도된 간 손상의 뮤린 모델. 모든 동물 실험은 보스턴 어린이 병원 제도적 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC)의 승인을 받았다. 6주령의 C57BL/6 마우스(Jackson Labs, ME, Bar Harbor)에 보스턴 어린이 병원에서 환자에게 투여된 PN(20 % 텍스트로스, 2 % 아미노산, 30 mMol/l 나트륨, 20 mMol/l 칼륨, 15 mMol/l 칼슘, 10 mMol/l 마그네슘, 10 mMol/l 포스페이트, 36.67 mMol/l 클로라이드, 19.4 mMol/l 아세테이트, 소아 종합비타민, 소아 미량 원소)으로 구성된 표준 차우 식이 또는 액체 식이 중 어느 하나를 투여하였다. PN-공급 마우스에 정맥(IV) 염수, IV F0, IV F0+P, IV S0 또는 IV SO+AT(꼬리 정맥 주사로 2.4 g/kg/일)를 투여하였다. 19일 후, 이산화탄소 질식에 의해 동물을 안락사시켰다. 혈청 수집을 위해 혈액을 채취했다. 추가 분석을 위해 간, 비장 및 우측 신장을 확보했다. 이 실험은 각각의 실험에 대해 상이한 배치의 에멀젼으로 2회 수행되었다. 첫 번째 실험에서는, 처치 그룹당 5마리의 마우스를 사용하였고, 두 번째 실험에서는, 처치 그룹당 10 마리의 마우스를 사용하였다.

[0394] 장기 처리 및 조직학. 비장, 신장, 및 각 간의 일부를 10 % 포르말린에 넣고 24시간 동안 4 °C에 보관한 다음, 70 % 에탄올로 끓였다. 샘플을 파라핀에 포매하고, 간 구조를 평가하기 위해 헤마토실린 및 에오신(H&E) 염색을 위해 절편화하였다. 각 간의 두 번째 부분을 최적 절단 온도(OCT) 배지(Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)에 넣고 액체 질소로 동결시켰다. 간 지방 축적을 평가하기 위해 샘플을 냉동 절편화 및 오일 레드 O 염색에 적용하였다. 시각화는 Zeiss Axiophot™ 현미경(Oberkochen, Germany)으로 이루어졌다. 공인 병리학자에 의해 치료 그룹에 대해 맹검으로 슬라이드가 분석되었다. 각 간의 세 번째 부분을 액체 질소에서 급속 냉동시키고 유전자 및 단백질 발현 분석을 위해 -80 °C에 보관하였다.

[0395] 혈청 지방산 프로파일링. 혈청 지방산 추출을 전술한 바와 같이 수행했다(2). 간단히, 내부 표준으로서 트리코사노산을 첨가한 혈청 샘플(샘플 당 30 µl)은 지질 분획을 분리시키기 위해 2:1의 비율의 클로로포름 및 메탄올 추출에 적용되었다. 샘플을 0.5 N 메탄올성 수산화 나트륨으로 비누화하였다. 샘플을 100 °C에서 30분 동안 14 % BF₃/메탄올에서 인큐베이션하였다. 산화를 최소화하기 위해 질소 가스 분위기 하에서 단계를 수행하였다. 기체 액체 크로마토그래피(Hewlett Packard 6890) 및 플레이 임 이온화 검출기로 검출하여 분석을 수행하였다. 샘플 지방산 피크를 확인하기 위해 외부 지방산 메틸 에스테르 표준(NuCheck Prep™, Elysian, MN)을 사용하였다.

[0396] 유전자 발현 분석. 간을 샘플 당 25 mg으로 절단하고 제조사의 지시에 따라 Qiagen AllPrep™ DNA/RNA/단백질 키트(Gaithersburg, MD)를 사용하여 RNA를 추출하였다. 각각의 반응에 대해 Taqman™ 프라이머(Invitrogen, Carlsbad, CA) 및 시약(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)을 제조사 지침에 따라 200 ng RNA와 함께 사용하였다. 2단계 사이클링 RT-PCR 프로토콜을 ABI One Step Plus 사이클러에 사용했다. 50 °C에서 30분 및 95 °C에서 10분의 초기 역전사 단계에 이어서 95 °C에서 15초 및 60 °C에서 1분 40회 사이클로 구성된 증폭 단계가 수행되었다. 표적 유전자 발현을 GAPDH 유전자에 대해 정규화하고 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 방법(40)을 사용하여 차우-공급 대조군과 비교하였다.

[0397] 단백질 분석. 간을 샘플 당 25 mg으로 절단하고, Bullet Blender 중에서 스테인레스 스틸 비드를 사용하여 프로테아제 억제제 및 포스파타제 억제제와 함께 방사선면역침전분석(RIPA) 완충액에서 균질화시켰다. 단백질 농도는 Bradford Assay(Bio-Rad, Hercules, CA)를 사용하여 측정하였다. 샘플 당 10 밀리그램의 단백질을 4 내지 12 % 비스 트리스 폴리아크릴아미드 겔(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 분리한 후에 니트로셀룰로오스 막으로 끓였다. 막을 5 % 무지방 우유에서 1시간 동안 블록킹시켰다. 막을 1차 항체 중에서 밤새 및 2차 항체 중에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. ACC 및 PPAR γ 항체를 Cell Signaling technologies(Danvers, MA)로부터 입수하였다. 베타-액틴 항체는 Santa Cruz Biotechnologies(Paso Robles, CA)로부터 입수하였다.

참고문헌

1. Alwayn, I. P., Gura, K., Nose, V., Zausche, B., Javid, P., Garza, J., Verbesey, J., Voss, S., Ollero, M., Andersson, C., Bistrian, B., Folkman, J., and Puder, M. (2005) Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res.* **57**, 445-452

- [0400] 2. Meisel, J. A., Le, H. D., de Meijer, V. E., Nose, V., Gura, K. M., Mulkern, R. V., Akhavan Sharif, M. R., and Puder, M. (2011) Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J. Pediatr. Surg.* **46**, 666-73
- [0401] 3. Diamond, I. R., Sterescu, A., Pencharz, P. B., Kim, J. H., and Wales, P. W. (2009) Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **48**, 209-15
- [0402] 4. Puder, M., Valim, C., Meisel, J. a, Le, H. D., de Meijer, V. E., Robinson, E. M., Zhou, J., Duggan, C., and Gura, K. M. (2009) Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann. Surg.* **250**, 395-402
- [0403] 5. Gura, K. M., Duggan, C. P., Collier, S. B., Jennings, R. W., Folkman, J., Bistrian, B. R., and Puder, M. (2006) Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics.* **118**, e197-201
- [0404] 6. Calkins, K. L., Dunn, J. C. Y., Shew, S. B., Reyen, L., Farmer, D. G., Devaskar, S. U., and Venick, R. S. (2013) Pediatric Intestinal Failure-Associated Liver Disease Is Reversed With 6 Months of Intravenous Fish Oil. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* **38**, 682-692
- [0405] 7. de Meijer, V. E., Gura, K. M., Le, H. D., Meisel, J. a, and Puder, M. (2009) Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.* **33**, 541-7
- [0406] 8. Sorrell, M., Moreira, A., Green, K., Jacobs, R., Tragus, R., Keller, L., Quinn, A., McCurnin, D., Gong, A., El Sakka, A., Mittal, N., and Blanco, C. (2016) Favorable Outcomes of Preterm Infants with PNALD Treated with IV Fish Oil-Based Lipid Emulsion. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* [10.1097/MPG.0000000000001397](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001397)
- [0407] 9. Lam, H. S., Tam, Y. H., Poon, T. C. W., Cheung, H. M., Yu, X., Chan, B. P. L., Lee, K. H., Lee, B. S. C., and Ng, P. C. (2014) A Double-Blind Randomised Controlled Trial of Fish Oil-Based versus Soy-Based Lipid Preparations in the Treatment of Infants with Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis. *Neonatology.* **105**, 290-296
- [0408] 10. Jeppesen, P. B., Høy, C. E., and Mortensen, P. B. (1998) Essential fatty acid deficiency in patients receiving home parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **68**, 126-33
- [0409] 11. Mascioli, E. A., Lopes, S. M., Champagne, C., and Driscoll, D. F. (1996) Essential fatty acid deficiency and home total parenteral nutrition patients. *Nutrition.* **12**, 245-9
- [0410] 12. HOLMAN, R. T. (1960) The ratio of trienoic: tetraenoic acids in tissue lipids as a measure of essential fatty acid requirement. *J. Nutr.* **70**, 405-10
- [0411] 13. Driscoll, D. F. (2007) Globule-size distribution in injectable 20% lipid emulsions: Compliance with USP requirements. *Am. J. Heal. Pharm.* **64**, 2032-2036
- [0412] 14. Pharmacopoeia, T. U. S. (2012) Chapter 729: Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. in *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36 - NF 31)*, pp. 321-323
- [0413] 15. Teng, J., Arnett, H., Bohlin, K., Nemeth, A., and Fischler, B. (2015) Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **60**, 702-7
- [0414] 16. Xu, Z., Harvey, K. A., Pavlina, T., Dutot, G., Hise, M., Zaloga, G. P., and Siddiqui, R. A. (2012) Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions. *Nutrients.* **4**, 904-21
- [0415] 17. Carter, B. A., Taylor, O. A., Prendergast, D. R., Zimmerman, T. L., Von Furstenberg, R., Moore, D. D., and Karpen, S. J. (2007) Stigmastanol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR. *Pediatr. Res.* **62**, 301-6

- [0416] 18. El Kasmi, K. C., Anderson, A. L., Devereaux, M. W., Vue, P. M., Zhang, W., Setchell, K. D. R., Karpen, S. J., and Sokol, R. J. (2013) Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci. Transl. Med.* **5**, 206ra137
- [0417] 19. Saboori, S., Shab-Bidar, S., Speakman, J. R., Yousefi Rad, E., and Djafarian, K. (2015) Effect of vitamin E supplementation on serum C-reactive protein level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 10.1038/ejcn.2014.296
- [0418] 20. Shing, C. M., Fassett, R. G., Peake, J. M., and Coombes, J. S. (2014) Effect of tocopherol on atherosclerosis, vascular function, and inflammation in apolipoprotein E knockout mice with subtotal nephrectomy. *Cardiovasc. Ther.* **32**, 270-5
- [0419] 21. Ng, K., Stoll, B., Chacko, S., Saenz de Pipaon, M., Lauridsen, C., Gray, M., Squires, E. J., Marini, J., Zamora, I. J., Olutoye, O. O., and Burrin, D. G. (2015) Vitamin E in New-Generation Lipid Emulsions Protects Against Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Parenteral Nutrition-Fed Preterm Pigs. *JPEN. J. Parenter. Enter. Nutr.* 10.1177/0148607114567900
- [0420] 22. Fell, G. L., Cho, B. S., Pan, A., Nose, V., Anez-Bustillos, L., Dao, D. T., Baker, M. A., Nandivada, P., Gura, K. M., and Puder, M. (2017) A Comparison of Fish Oil Sources for Parenteral Lipid Emulsions in a Murine Model. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **41**, 181-187
- [0421] 23. Driscoll, D. F. (2006) Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm. Res.* **23**, 1959-69
- [0422] 24. Hukkanen, M., Mutanen, A., Nissinen, M., Merras-Salmio, L., Gylling, H., and Pakarinen, M. P. (2016) Parenteral Plant Sterols Accumulate in the Liver Reflecting Their Increased Serum Levels and Portal Inflammation in Children With Intestinal Failure. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 10.1177/0148607116637855
- [0423] 25. Kurvinen, A., Nissinen, M. J., Andersson, S., Korhonen, P., Ruuska, T., Taimisto, M., Kalliomäki, M., Lehtonen, L., Sankilampi, U., Arikoski, P., Saarela, T., Miettinen, T. A., Gylling, H., and Pakarinen, M. P. (2012) Parenteral Plant Sterols and Intestinal Failure-associated Liver Disease in Neonates. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **54**, 803-811
- [0424] 26. Muto, M., Lim, D., Soukvilay, A., Field, C., Wizzard, P. R., Goruk, S., Ball, R. O., Pencharz, P. B., Mi, S., Curtis, J., Wales, P. W., and Turner, J. M. (2015) Supplemental Parenteral Vitamin E Into Conventional Soybean Lipid Emulsion Does Not Prevent Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Full-Term Neonatal Piglets. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 10.1177/0148607115612030
- [0425] 27. Tahan, V., Eren, F., Avsar, E., Yavuz, D., Yuksel, M., Emekli, E., Imeryuz, N., Celikel, C., Uzun, H., Haklar, G., and Tozun, N. (2007) Rosiglitazone attenuates liver inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* **52**, 3465-72
- [0426] 28. Gupte, A. A., Liu, J. Z., Ren, Y., Minze, L. J., Wiles, J. R., Collins, A. R., Lyon, C. J., Pratico, D., Finegold, M. J., Wong, S. T., Webb, P., Baxter, J. D., Moore, D. D., and Hsueh, W. A. (2010) Rosiglitazone attenuates age- and diet-associated nonalcoholic steatohepatitis in male low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Hepatology* **52**, 2001-11
- [0427] 29. Bedoucha, M., Atzpodien, E., and Boelsterli, U. A. (2001) Diabetic KKAY mice exhibit increased hepatic PPARgamma1 gene expression and develop hepatic steatosis upon chronic treatment with antidiabetic thiazolidinediones. *J. Hepatol.* **35**, 17-23
- [0428] 30. Yu, S., Matsusue, K., Kashireddy, P., Cao, W.-Q., Yeldandi, V., Yeldandi, A. V., Rao, M. S., Gonzalez, F. J., and Reddy, J. K. (2003) Adipocyte-specific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 (PPARgamma1) overexpression. *J. Biol. Chem.* **278**, 498-505
- [0429] 31. Jia, Y., Wu, C., Kim, J., Kim, B., and Lee, S.-J. (2016) Astaxanthin reduces hepatic lipid

accumulations in high-fat-fed C57BL/6J mice via activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and inhibition of PPAR gamma and Akt. *J. Nutr. Biochem.* **28**, 9-18

[0430] 32. Hosui, A., Tatsumi, T., Hikita, H., Saito, Y., Hiramatsu, N., Tsujii, M., Hennighausen, L., and Takehara, T. (2016) Signal transducer and activator of transcription 5 plays a crucial role in hepatic lipid metabolism through regulation of CD36 expression. *Hepatol. Res.* 10.1111/hepr.12816

[0431] 33. Maruyama, H., Kiyono, S., Kondo, T., Sekimoto, T., and Yokosuka, O. (2016) Palmitate-induced Regulation of PPAR γ via PGC1a: a Mechanism for Lipid Accumulation in the Liver in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Med. Sci.* **13**, 169-178

[0432] 34. Moustafa, E. M., and Thabet, N. M. (2017) Beta-sitosterol upregulated paraoxonase-1 via peroxisome proliferator-activated receptor- γ in irradiated rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 10.1139/cjpp-2016-0397

[0433] 35. Zheng, J., Peng, C., Ai, Y., Wang, H., Xiao, X., and Li, J. (2016) Docosahexaenoic Acid Ameliorates Fructose-Induced Hepatic Steatosis Involving ER Stress Response in Primary Mouse Hepatocytes. *Nutrients.* **8**, 55

[0434] 36. Kalish, B. T., Le, H. D., Fitzgerald, J. M., Wang, S., Seamon, K., Gura, K. M., Gronert, K., and Puder, M. (2013) Intravenous fish oil lipid emulsion promotes a shift toward anti-inflammatory proresolving lipid mediators. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **305**, G818-28

[0435] 37. Bagga, D., Wang, L., Farias-Eisner, R., Glaspy, J. a, and Reddy, S. T. (2003) Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 1751-6

[0436] 38. Le, H. D., Meisel, J. A., de Meijer, V. E., Fallon, E. M., Gura, K. M., Nose, V., Bistrian, B. R., and Puder, M. (2012) Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Prevent Essential Fatty Acid Deficiency and Hepatic Steatosis. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **36**, 431-441

[0437] 39. Xu, Z., Harvey, K. A., Pavlina, T. M., Zaloga, G. P., and Siddiqui, R. A. (2015) Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **117**, 15-22

[0438] 40. Schmittgen, T. D., and Livak, K. J. (2008) Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nat. Protoc.* **3**, 1101-1108

실시예 4

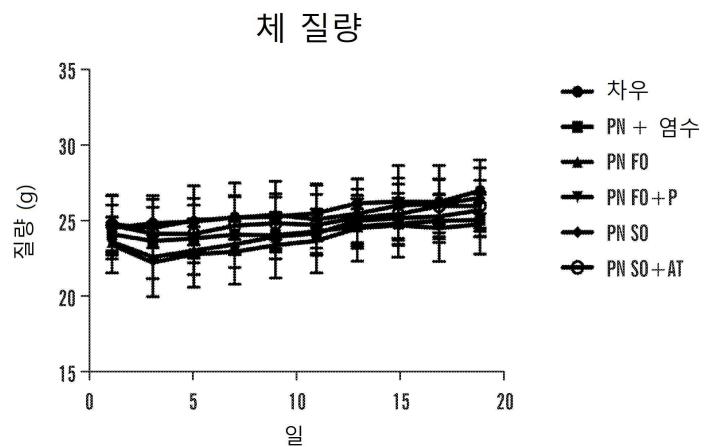
[0440] 실시예 1 내지 3에서, 오일 에멀젼 조성물 혼합물을 다음과 같이 제조하였다: 원하는 농도의 수중유 에멀젼을 Panda Plus GEA Niro SoaviTM를 사용하여 개발하였다. 고 Silverson 고전단 혼합기를 사용하여, 인지질을, 오일의 중량의 약 3배에 해당하는, 미리 100 °C로 가열된, 소정 부피의 주사용 물 중에 아직 동결된 상태에서 분산시켰다. 이어서, 소듐 올레이트를 첨가하고, 미세하게 분할되어 점성 유체를 형성할 때까지 혼합으로 용해시켰다. 이어서, 글리세린을 분산액에 첨가하고, Silverson 고전단 혼합기를 사용하여 10분 동안 3000 rpm의 속도로 균일해질 때까지 혼합하였다. 이어서, 이 용액을 500 psi(2 단계) 및 4500 psi(1 단계)로 설정된 Panda Plus GEA Niro SoaviTM 균질화기를 통해, 재순환 기준으로 5000 psi(+ 또는 - 400 psi)의 총 압력으로, 균질화기를 통한 이 부피의 분산액의 10회 완전 통과에 상응하는 소정 시간 동안 통과시켰다. 이 분산액의 온도를 이 과정 내내 약 40 °C로 유지하였다. 그 후, pH를 기록하고 0.5 노르말 수산화 나트륨 용액으로 40 °C(38 내지 42 °C 범위)에서 10.2 내지 10.8로 조정하였다. 질소 분위기 하에서 오일을 대략 40 °C로 가열하고, Silverson 고전단 혼합기를 사용하여 약 200 mL의 주사용 물(100 °C로 가열됨)로 pH 조정된 분산액에 맑은 스트림으로 첨가하고 3000 rpm에서 총 10분, 이어서 4000 rpm에서 총 5분 동안 혼합하였다. 이어서, 주사용 물(100 °C로 가열됨)을 조 에멀젼 농축물에 최종 에멀젼 부피의 100 %로 첨가하였다. 이어서 희석된 에멀젼을 Panda Plus GEA Niro SoaviTM 호퍼에 첨가하고 총 압력 9000 psi(압력비율은 2단계 대 1단계 1:10임)를 위해 900 psi(2 단계) 및 8100 psi(1 단계)에서, 9단계 연속 통과에 필요한 시간에 비해 적지 않은 소정 시간 동안 균질화기를 통과시켰다. 호퍼 중의 에멀젼은 1의 출력 및 8의 속도로 설정된 Heidolph RZR 2020TM 믹서에서 연속 순환되었다. 에멀젼의 온도는 섭씨 38 도로 설정된 Thermo CubeTM 를 냉각기로 약 40도에서 일정하게 유지되었다. 9회 통과 후, 에멀젼을 깨끗한 유리 용기로 옮겼다. pH를 40 °C(38 내지 40 °C 범위)에서 기록하고 0.1 노르말 수산

화 나트륨 용액으로 9(8.9 내지 9.2 범위)로 조정하였다. 이 에멀젼의 모든 성분은 제조 진행 동안 모든 용기의 헤드 스페이스 내의 질소 가스 분위기 하에 유지되었다. 용기는 316 등급의 스테인레스 스틸 용기로 제조되었다. pH 조정 후, 에멀젼을 저장을 위해 멸균 세척된 바이알로 옮기고, 15분 동안 오토클레이브하고, 30 °C를 초과하지 않는, 냉장고에 저장하였다.

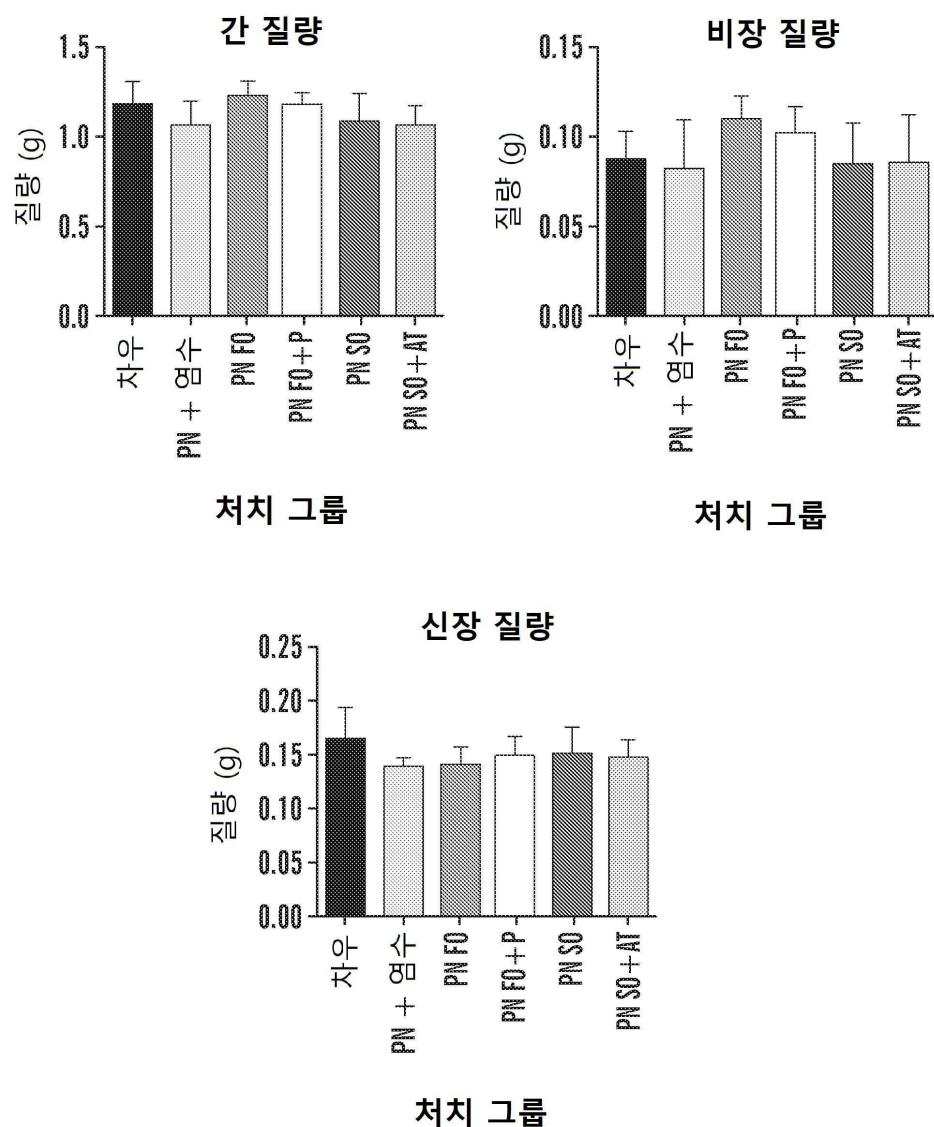
[0441] MCT, FO, 및/또는 SO의 조합을 사용한 실시형태에서, 지시된 오일의 에멀젼은 상기 단락에서와 같이 물 중의 20 % w/v의 농도로 제조하였다. 이어서, 이들 에멀젼을 서로 블렌딩하여 상이한 비율로 수득하였다. 예를 들어, 50 mL의 20 % MCT 에멀젼 및 50 mL의 20 % FO 에멀젼을 블렌딩함으로써 100 mL의 50:50 MCT:FO 에멀젼 조성물을 제조하였다. 이러한 방식으로, 최종 에멀젼 조성물은 20 % 총 지방/부피였다.

도면

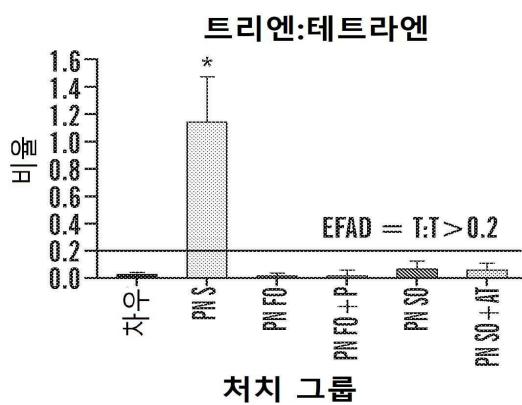
도면 1a



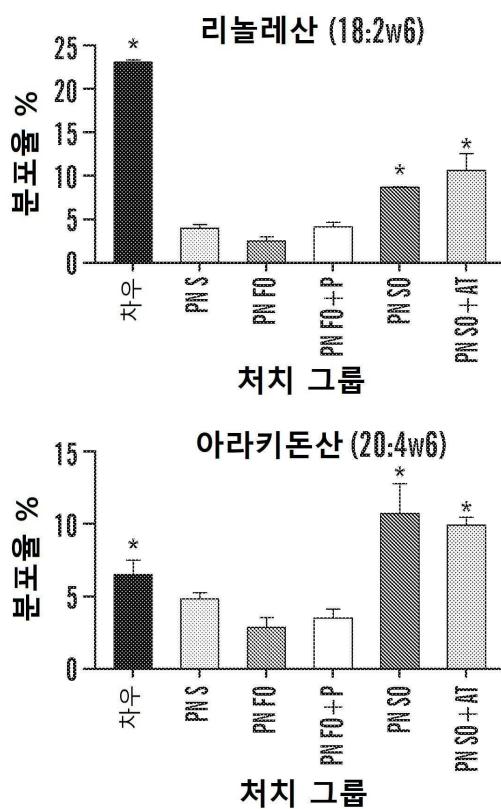
도면1b



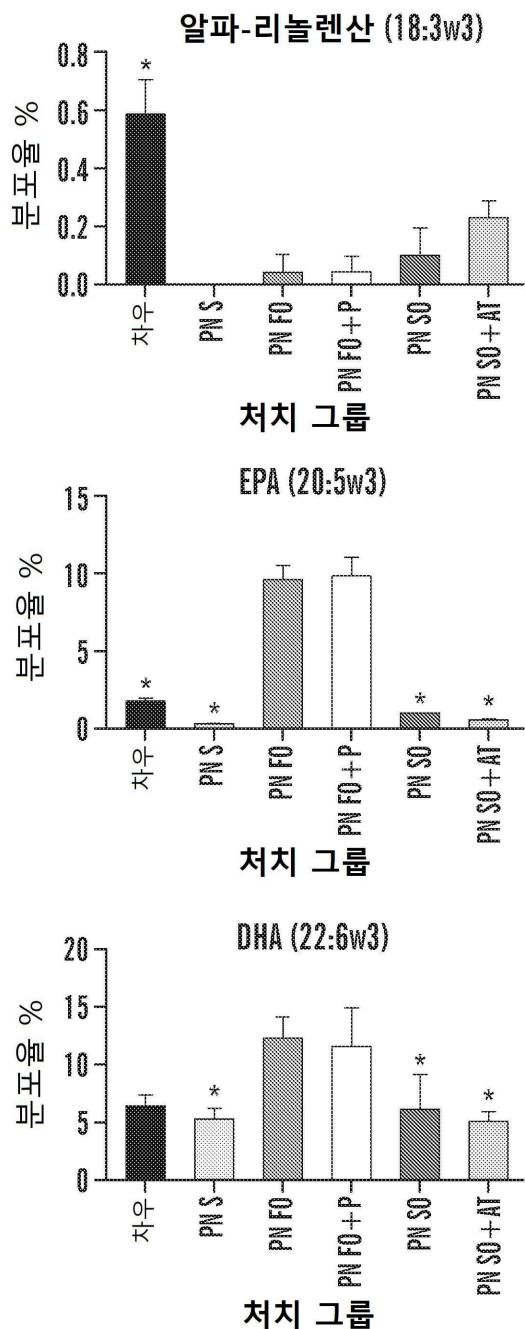
도면2a



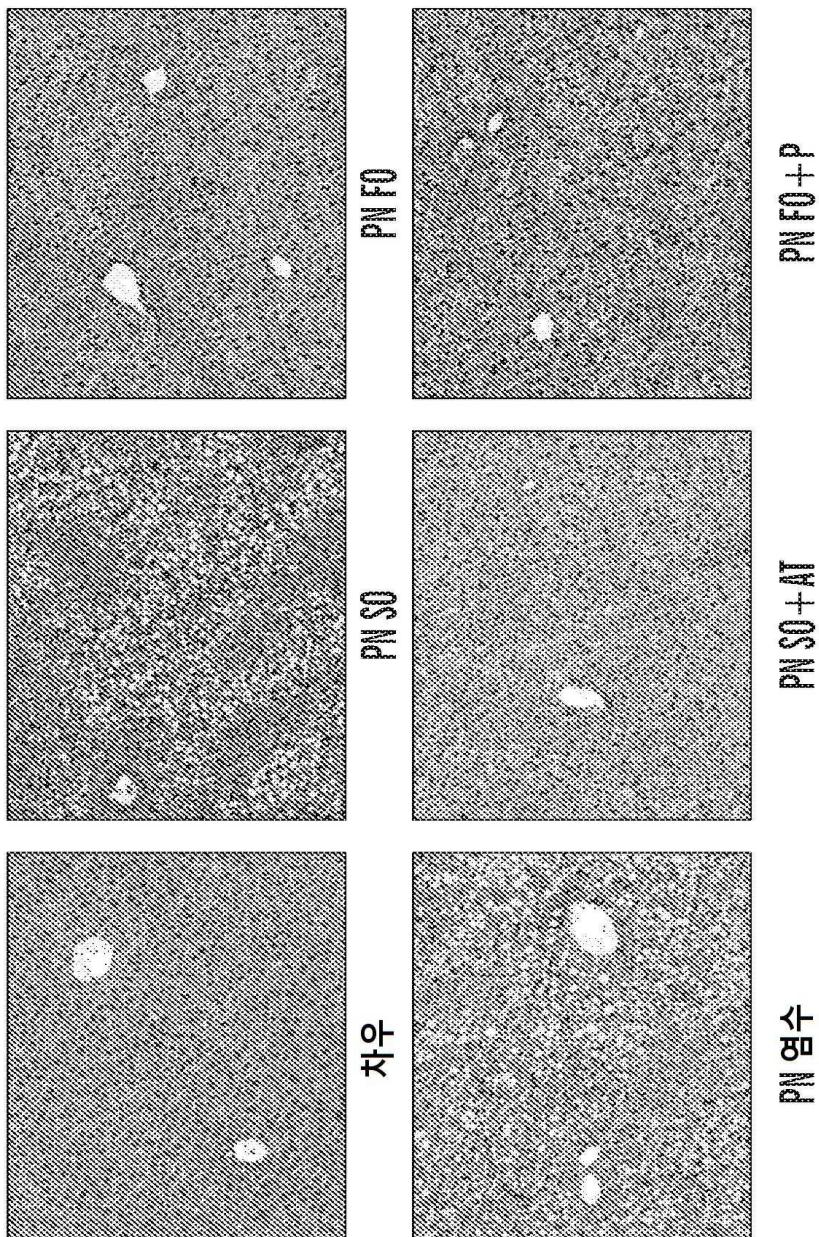
도면2b



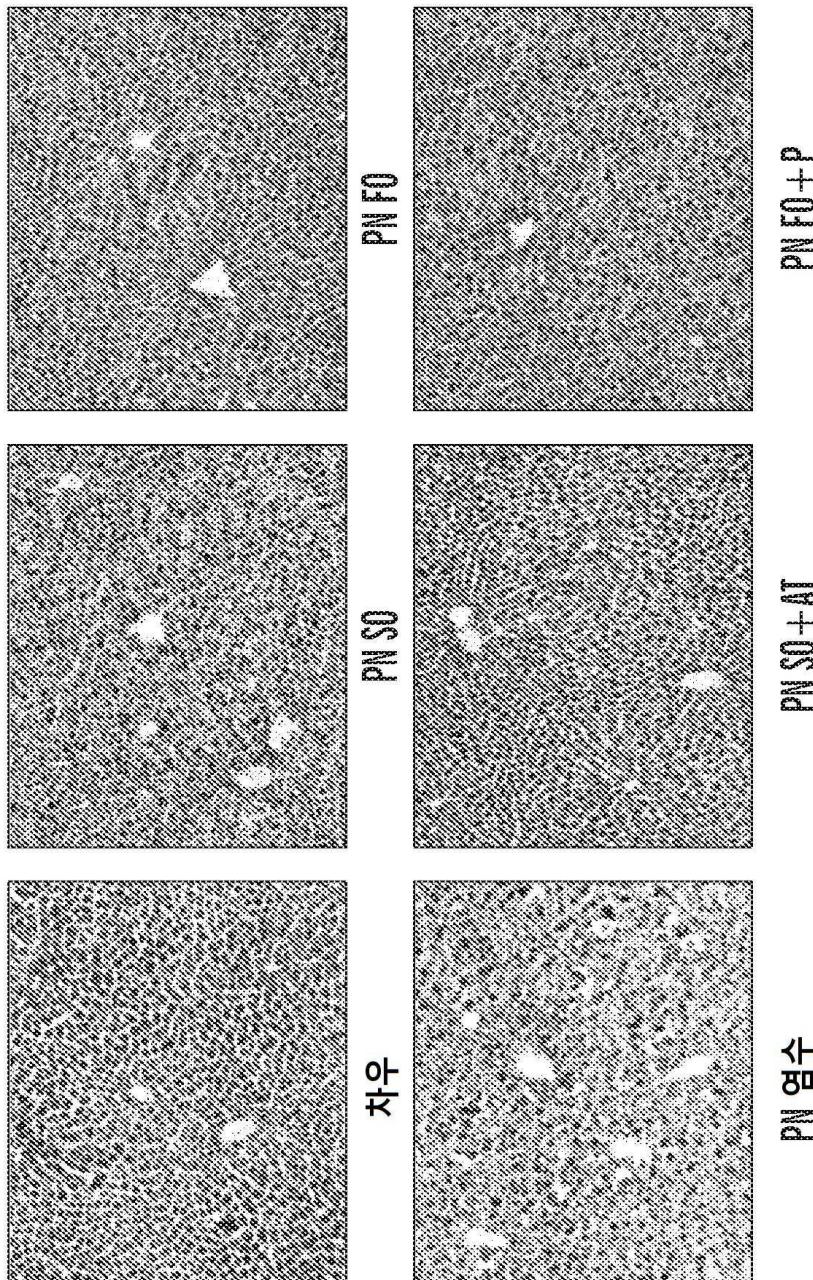
도면2c



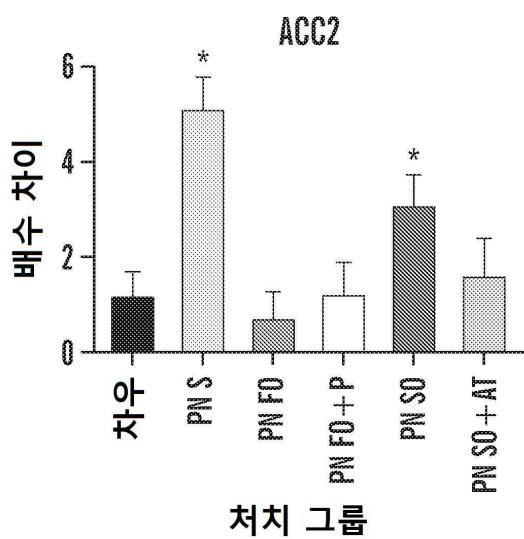
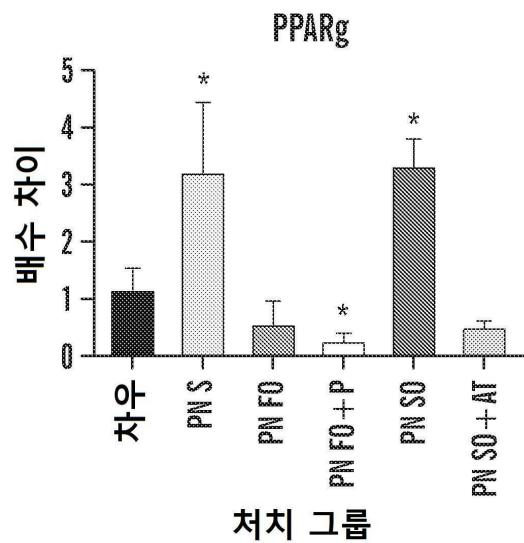
도면3a



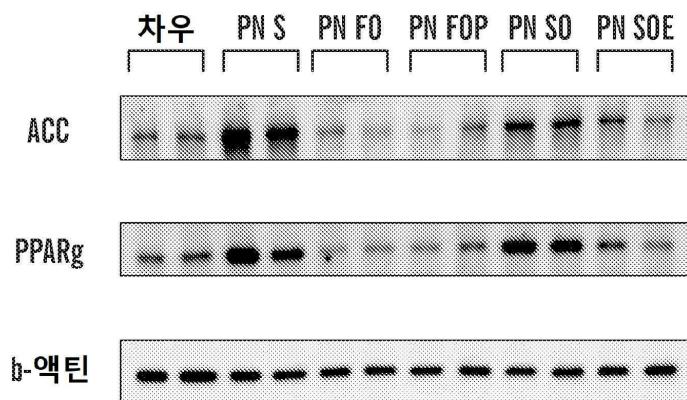
도면3b



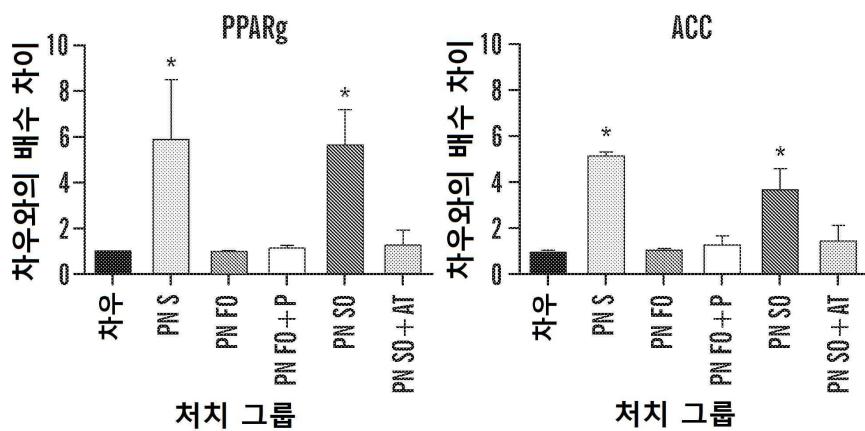
도면4



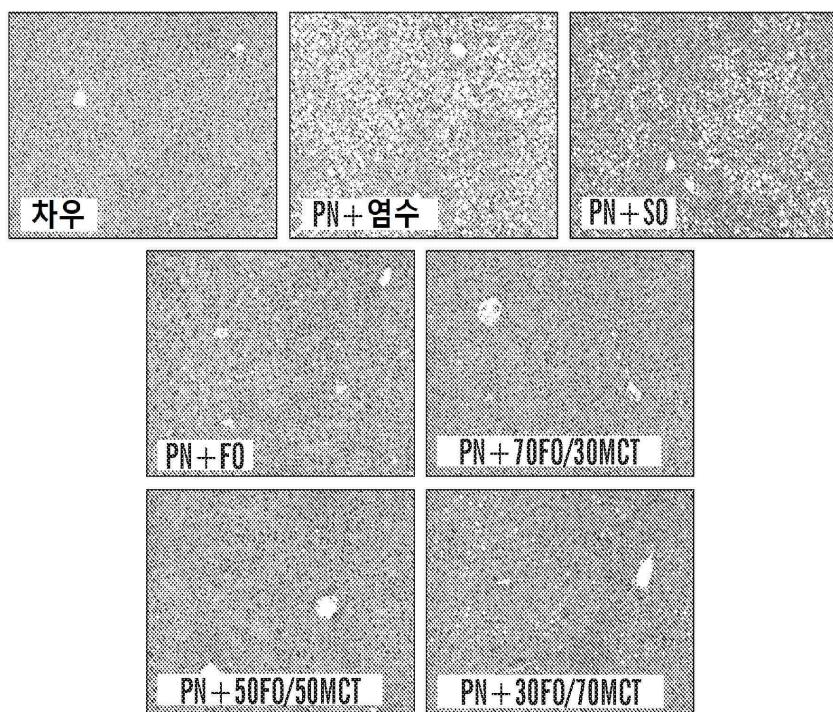
도면5a



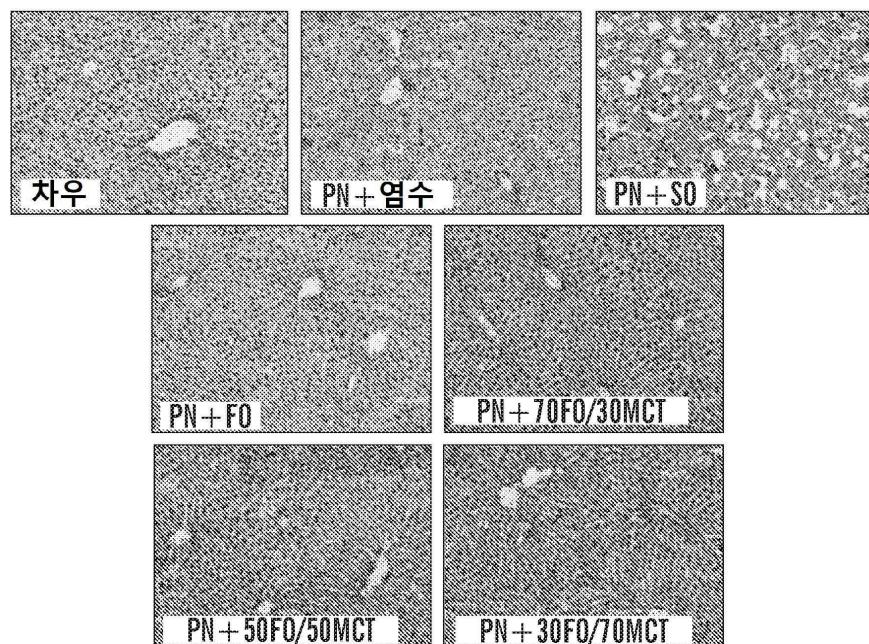
도면5b



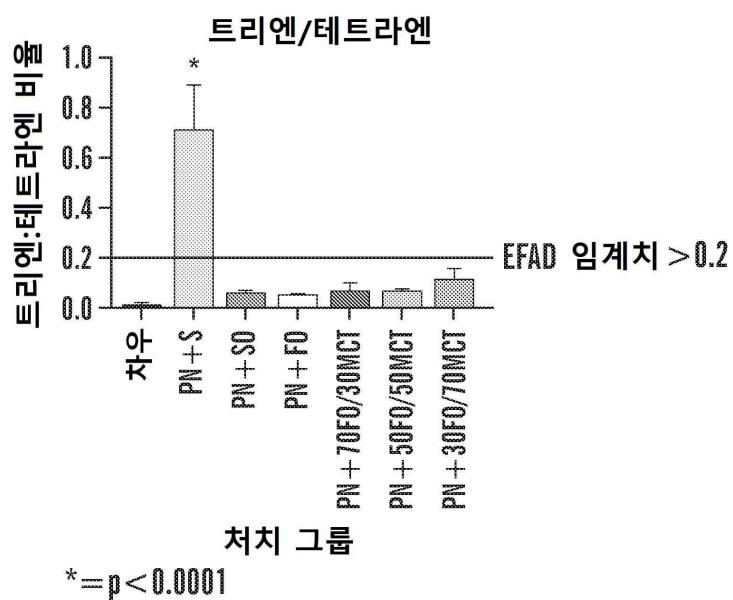
도면6a



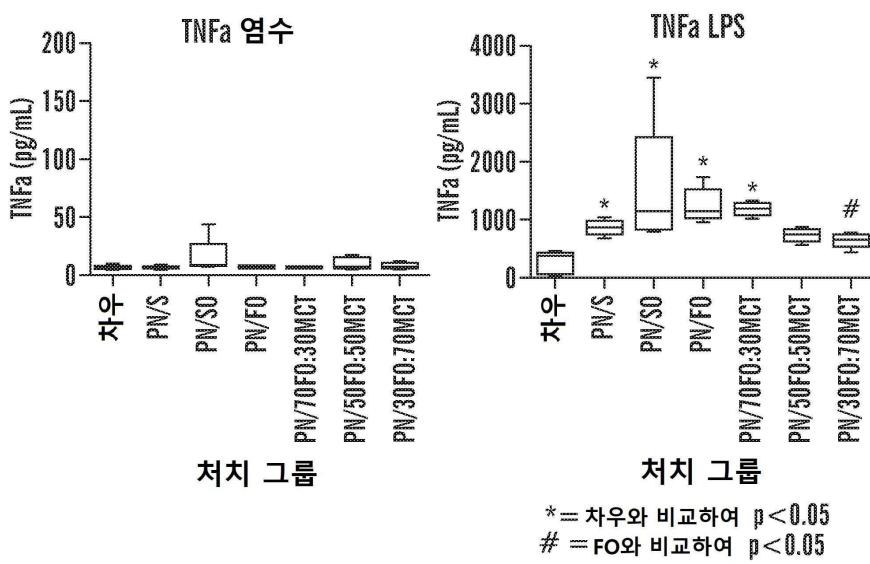
도면6b



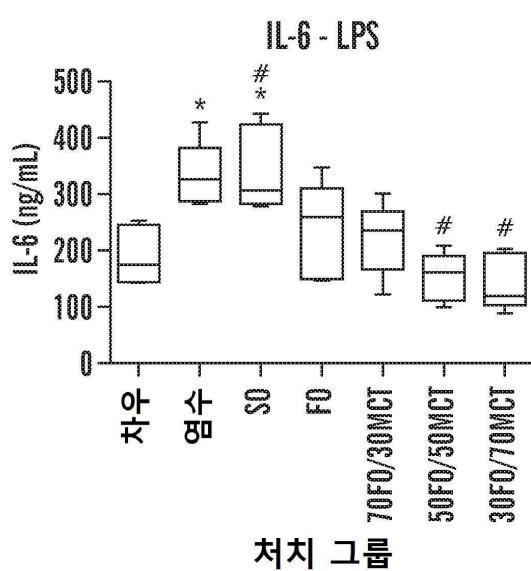
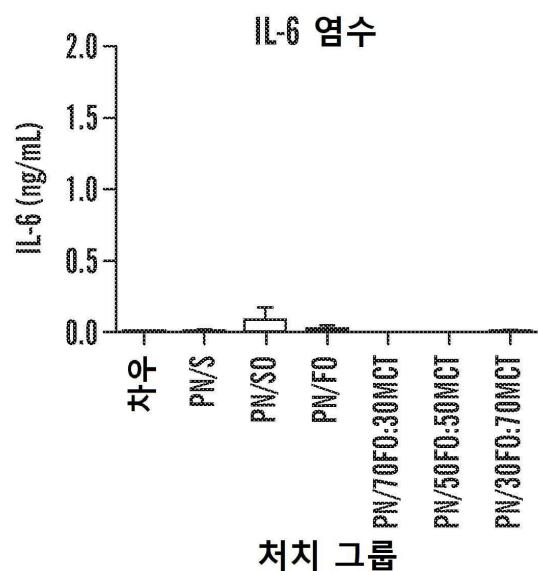
도면7



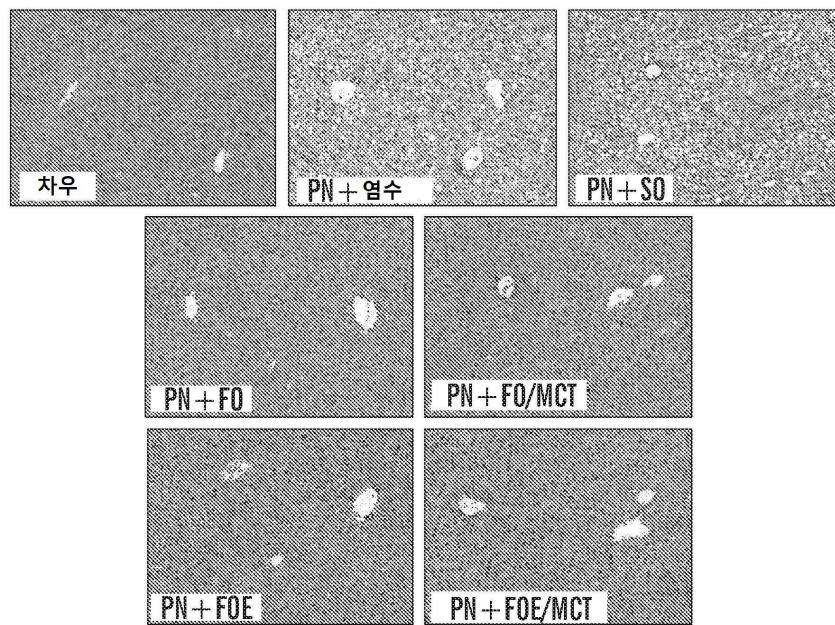
도면8a



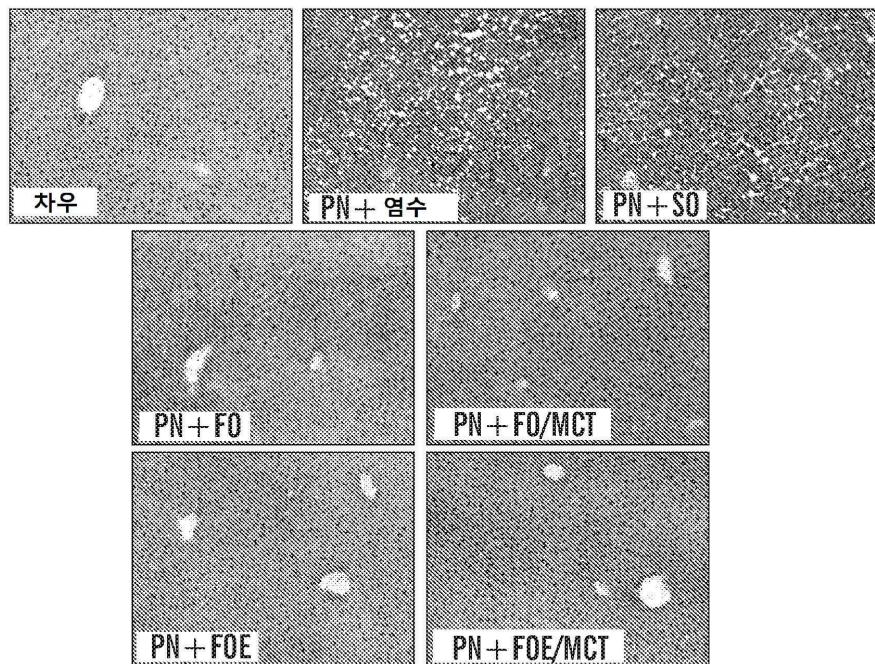
도면 8b

*= 차우와 비교하여 $p < 0.002$ #= FO와 비교하여 $p < 0.05$

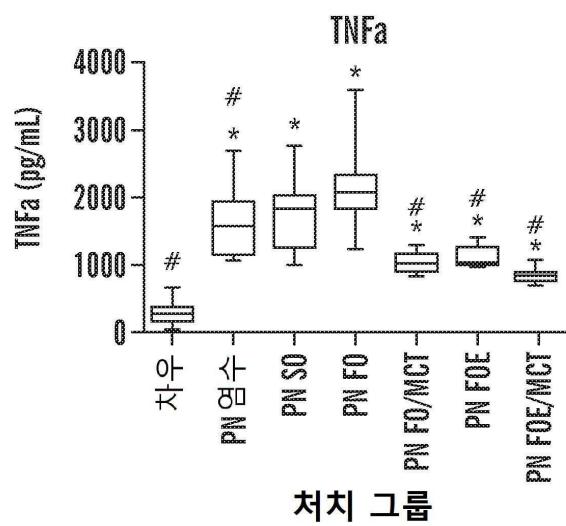
도면9a



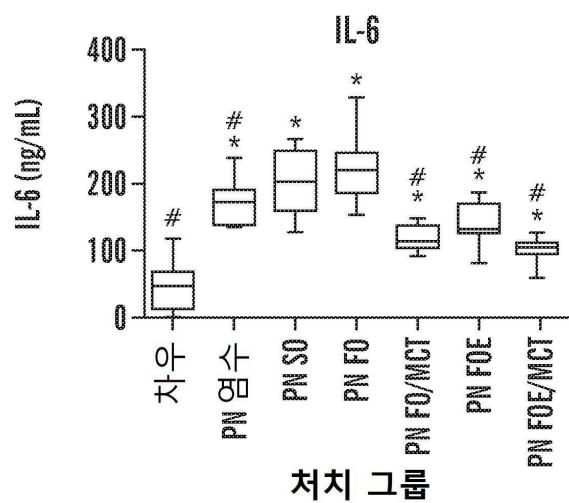
도면9b



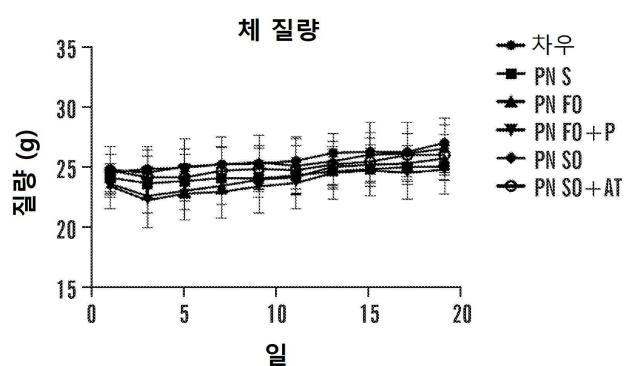
도면 10a



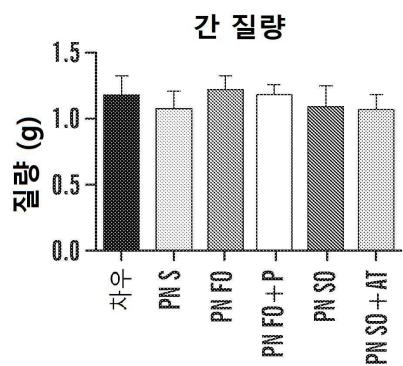
도면 10b

* 차우와 비교하여 $p < 0.003$ # FO와 비교하여 $p < 0.006$

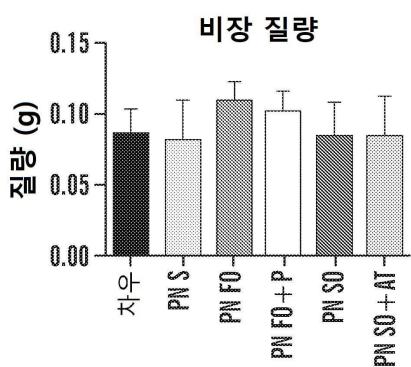
도면 11a



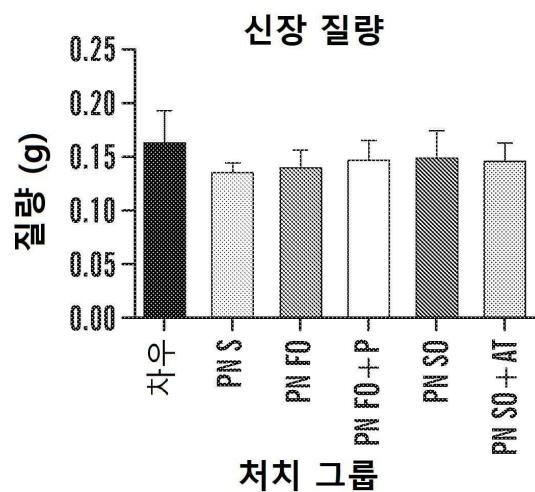
도면11b



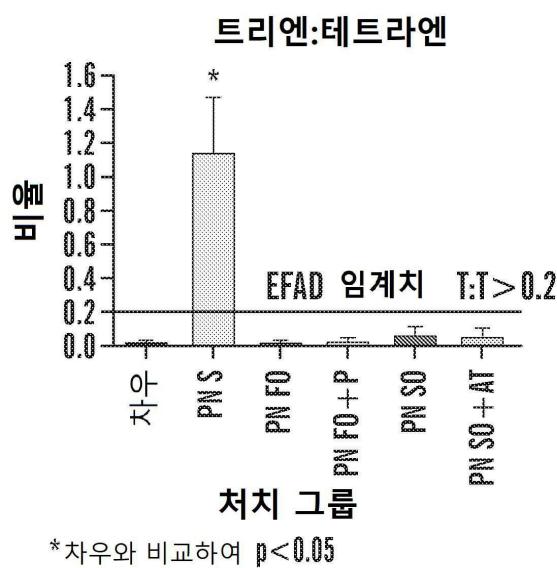
도면11c



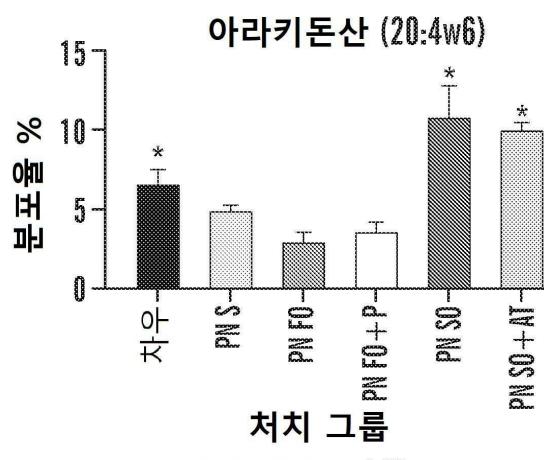
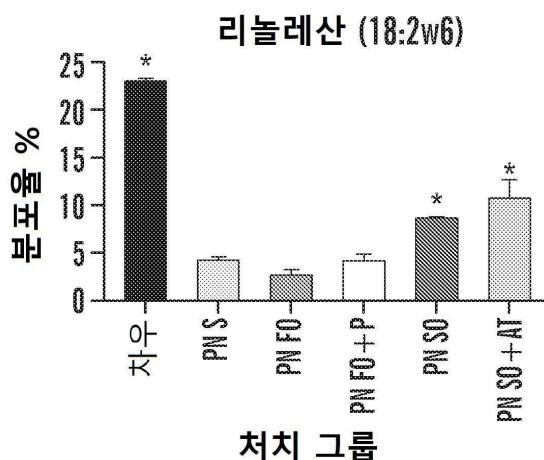
도면11d



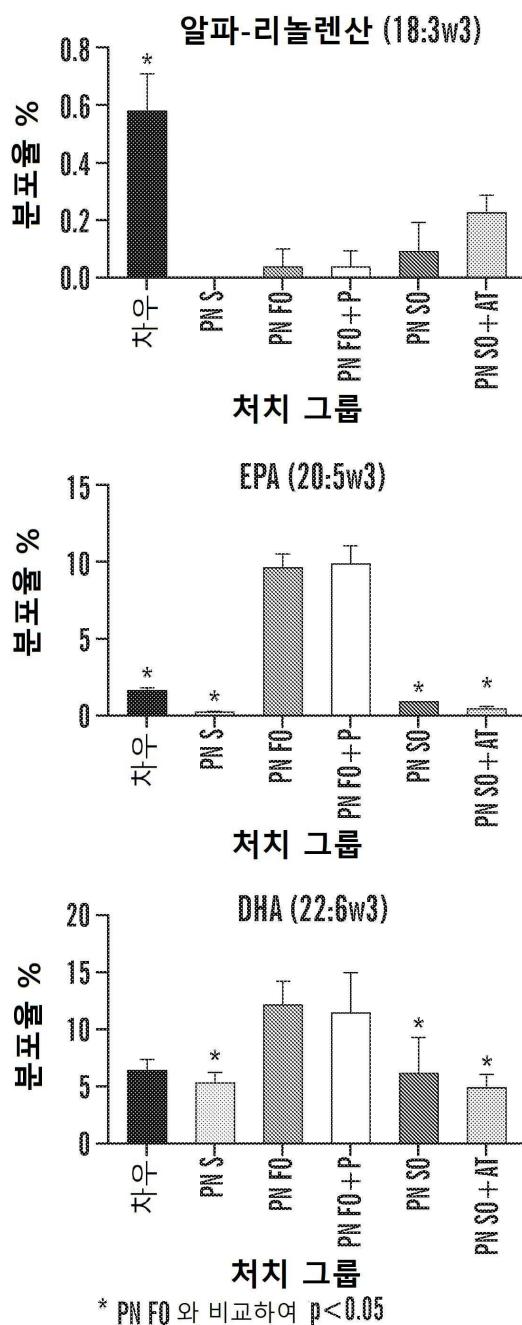
도면 12a



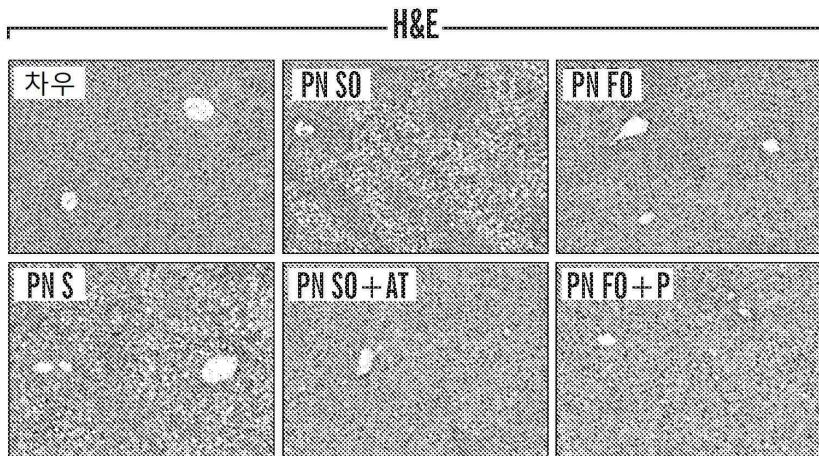
도면 12b



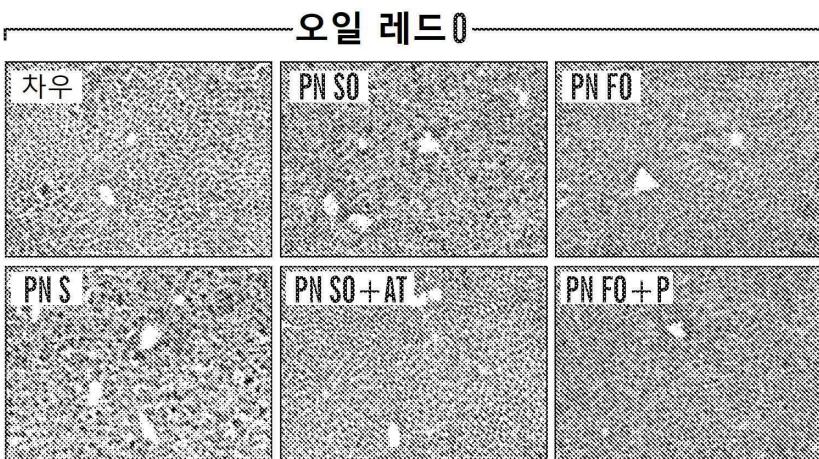
도면 12c



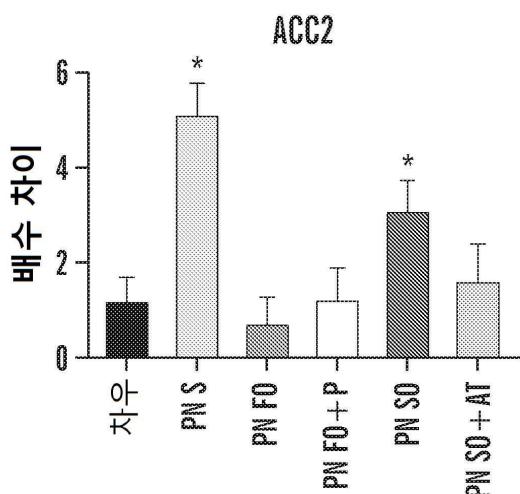
도면 13a



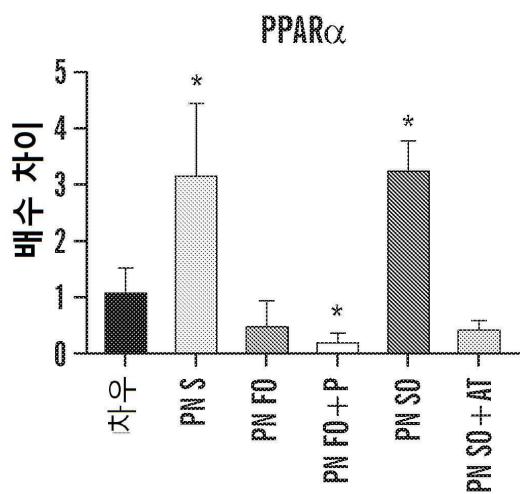
도면 13b



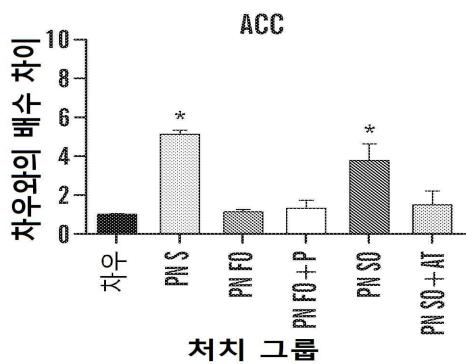
도면 14a



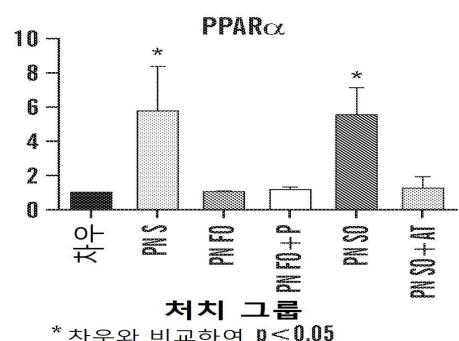
도면 14b



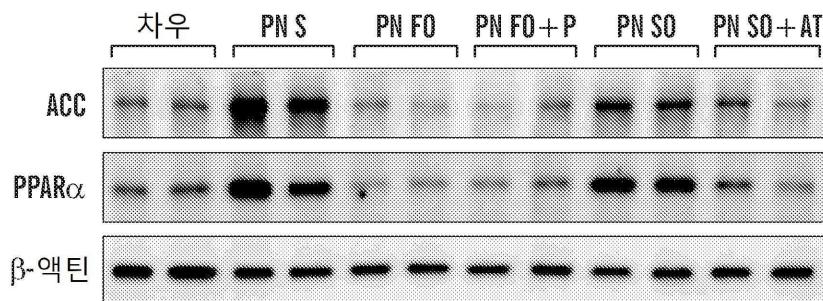
도면 15a



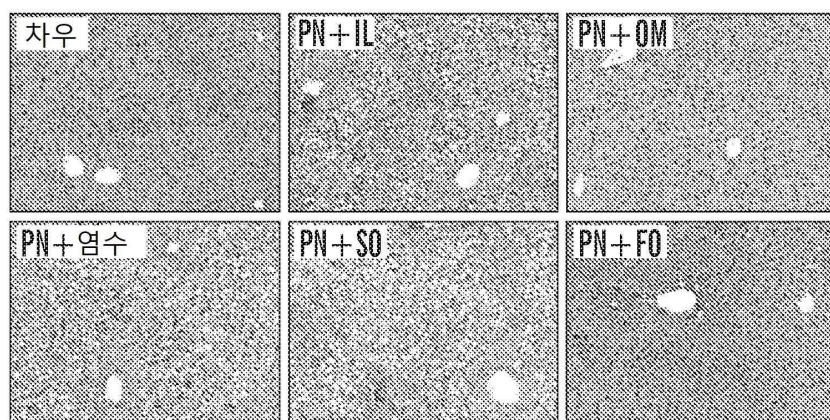
도면 15b



도면15c



도면16



도면17

에멀전 중의 피토스테롤 및 알파-토코페롤 수준

에멀전	피토스테롤 (mg/L)	알파-토코페롤 (mg/L)
OM	10	193
IL	570	12
FO	46	133
FO+P	424	129
SO	461	7
SO+AT	446	164

도면18

에멀젼 USP <729> 입자 크기 분석

에멀젼	평균 소구체 크기 (nm)	PFAT5 (%)
F0	238.7	0.032
F0+P	242.3	0.015
S0	252.8	0.009
S0+AT	252.8	0.013