	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0131936 (43) 공개일자 2014년11월14일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 9/107</i> (2006.01) <i>A61K 31/565</i> (2006.01) <i>A61K 31/20</i> (2006.01) <i>A61K 47/14</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7024144</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년02월25일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년08월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/053679</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/127727 국제공개일자 2013년09월06일</p> <p>(30) 우선권주장 12157546.8 2012년02월29일 유럽특허청(EPO)(EP)</p>		<p>(71) 출원인 베. 브라운 멜중엔 악티엔게젤샤프트 독일, 테-34212 멜중엔 카알-브라운-스트라세 1</p> <p>(72) 발명자 카스파 일로나 독일 36269 필립스탈 아이제나허 스트라세 34베 크뤼거 폴커 독일 34329 니스테 뷔르거마이스터-지버트-스트라 세 11 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 제일특허법인</p>

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 크릴 인지질을 포함하는 호르몬 함유 유화액

(57) 요약

본 발명은 프로게스테론 및/또는 에스트로겐; 1 또는 2 개의 오메가-3 지방산 부분을 포함하는 인지질; 및 오일을 포함하는 비경구 투여용 호르몬 함유 수중 유적형 유화액뿐만 아니라 상기 수중 유적형 유화액을 포함하거나 상기 유화액으로 이루어진 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약제는 특히 뇌졸중 및/또는 외상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하고/하거나 뇌진탕 및/또는 중추신경계에 대한 외상성 손상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

(72) 발명자

외틀라인 도리스

독일 34121 카셀 스트린드베르그스트라췌 2아

슈미트 위르겐

독일 35274 키르호하인 드로셀베그 30

볼프 마틴

독일 34212 멜중엔 오베레스 게오르겐펠드 24

특허청구의 범위

청구항 1

- a) 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐;
b) 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질; 및
c) 오일
- 을 포함하는, 비경구 투여용의 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
오일이 식물성 오일 및/또는 해양 오일로부터 선택되는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
오일이 중간쇄 트라이글리세라이드(MCT)를 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
중간쇄 트라이글리세라이드를, 각각 오일 성분의 전체 중량을 기준으로, 5 내지 75 중량%, 바람직하게는 10 내지 55 중량%, 특히 15 내지 45 중량%의 양으로 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,
프로게스토겐 및 에스트로젠을, 바람직하게는 2:1 내지 500:1, 보다 바람직하게는 2:1 내지 200:1의 중량비로 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,
해양 오일, 특히 어유(fish oil), 및 중간쇄 트라이글리세라이드를 1:1 내지 9:1의 중량비로 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
에스트라디올 및/또는 프로게스테론을 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
프로게스테론을 0.15 내지 12 g/ℓ의 양으로 포함하고/하거나 에스트라디올을 0.015 내지 1.5 g/ℓ의 양으로 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,
인지질이 해양 갑각류로부터 유래되는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

크릴로부터 수득된 인지질을 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 포스파티딜콜린, 1 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 리소-포스파티딜콜린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 인지질을 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 1.0 내지 2.0 g/ℓ의 프로게스테론 및/또는 0.05 내지 1.0 g/ℓ의 에스트라디올;
 - b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로, i) 50 중량% 이상의, 어유, 및/또는 대두 오일, 홍화유 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 식물성 오일; 및 ii) 10 내지 50 중량%의 MCT를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
 - c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
 - d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- 을 포함하는 호르몬 함유 수중 유적형 유화액.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 수중 유적형 유화액을 포함하거나 상기 유화액으로 이루어진 약학 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

뇌졸중 및/또는 외상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

뇌진탕 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하거나 외상 사건의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약학 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 프로게스테론 및/또는 에스트로겐; 1 또는 2 개의 오메가-3 지방산 부분을 포함하는 인지질; 및 오일을 포함하는 비경구 투여용 호르몬 함유 수중 유적형 유화액뿐만 아니라 상기 수중 유적형 유화액을 포함하거나 상기 유화액으로 이루어진 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약제는 특히 뇌졸중 및/또는 외상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하고/하거나 뇌진탕 및/또는 중추신경계에 대한 외상성 손상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.

배경기술

[0002] 크릴 오일은 최근 10년 동안 인간 소비용 오메가-3 지방산의 중요한 공급원으로서 대두되었으며, 세계 시장에서

판매되는 양은 급속히 증가하고 있다. 오늘날의 시장에서 트라이글리세라이드에 결합된(예를 들어 대구 간유 또는 어유(fish oil)) 또는 에틸 에스터로서 결합된 오메가-3 지방산을 기본으로 하는 전통적인 오메가-3 보충제와 대조적으로, 크릴 오일은 높은 비율의, 인지질에 결합된 오메가-3 지방산을 함유한다.

[0003] 크릴 오일은 다수의 전임상 및 임상 연구에서 연구되어 왔으며 상기 오메가-3 지방산의 분자 형태(즉 트라이글리세라이드, 에틸-에스터, 인지질)가 체내 상기 오메가-3 지방산의 분포뿐만 아니라 그의 생물학적 효과에 중요한 것일 수도 있다는 증거가 점점 더 커지고 있다. 한 동물 연구에서, 크릴 오일 및 어유를 주커(Zucker) 래트에게 동물 용량의 에이코사펜타엔산(EPA) + 도코사헥사엔산(DHA)과 함께 투여했을 때, 크릴 오일이 대사 증후군과 관련된 특정한 매개변수들에 대해서 어유보다 더 강하고 일부의 경우에는 상기 오일과 상이한 효과를 가짐이 입증되었다. 심장과 간 모두에서 지질 수준이, 어유 음식을 먹인 래트에 비해, 크릴 오일로 처리된 래트에서 현저하게 더 낮았다. 저자들은 이러한 차이가 세포막 내로의 오메가-3 지방산의 결합에서의 차이, 및 결과적으로 염증 분자 및 엔도카나비노이드의 감소와 결부될 수 있고, 이는 어유와 크릴 오일간에 관찰된 차이와 관련될 수도 있음을 암시한다. 더욱이, 같은 연구에서, 뇌 중의 DHA의 수준이 대조용 동물들에 비해 크릴 오일 투여 후 현저하게 증가하였으나 어유 투여 후에는 증가하지 않음이 입증되었다. 따라서, 인지질에 결합된 오메가-3 지방산은 다른 분자 형태의 오메가-3 지방산에 비해 체내에서 다르게 분포될 수 있다. 더욱이, 임상 안전성 연구에서, 4 주 동안 2 g의 크릴 오일 또는 2 g의 멘헤이든 오일의 매일 투여 후 혈장 중에서 EPA 및 DHA의 존재가 측정되었다.

[0004] 외상성 뇌 손상(TBI)은 외부의 기계적인 힘으로부터의 뇌에 대한 비-퇴행성, 비-선천적인 손상이며, 관련된 감소되거나 변경된 의식 상태와 함께 인지, 신체 및 심리사회적인 기능의 일시적이거나 영구적인 손상에 이르기까지 한다. 일부 환자는 TBI의 결과로서 일상 생활의 활동을 수행하기 위해 장기적인 또는 평생의 도움을 필요로 한다.

[0005] TBI에 의해 부과되는 문제의 극악성에도 불구하고, 현재 TBI에 따른 사망률의 개선 또는 결과의 개선에 유효한 것으로 입증된 승인된 약물 치료가 없다. 그러나, 최근의 2 가지 임상 시험이 스테로이드 호르몬인 프로게스테론에 의한 TBI의 성공적인 치료를 입증하였다(문헌[Xiao et al, 2008, Crit. Care, 12: R61; Wright et al Ann. Emerg. Med. 2007, 49: 391-402]). 상기 두 연구는 모두 프로게스테론이 TBI 환자에게 안전하고 매우 허용되며, TBI 환자에 대한 프로게스테론의 투여로 사망률이 감소함을 보였다. 더욱 또한, 특허 출원 WO 2006/102644, WO 2006/102596, WO 2008/039898, US 2011/0262494 및 US 2011/0262495는 프로게스테론의 비경구 투여에 의한 TBI의 치료 방법을 개략하고 있다.

[0006] 더욱이, 알카예드(Alkayed) 등은 문헌[Stroke 31, 161(2003)]에서 뇌졸중 환자의 상태에 대한 피하 투여된 에스트로겐 및 프로게스테론의 긍정적인 영향을 개시한다.

[0007] 뇌졸중(또한 뇌혈관 장애(CVA)로서 공지됨)은 뇌로의 혈액 공급의 장애에 기인한 뇌 기능의 급속한 상실이다. 상기 질병은 막힘(혈전증, 동맥 색전증) 또는 출혈(혈액의 누출)에 의해 야기된 허혈(혈류의 부족)에 기인할 수 있다. 그 결과, 상기 뇌의 병든 부위가 기능할 수 없으며, 이는 신체 한편의 하나 이상의 사지를 움직일 수 없게 하거나, 언어를 이해하거나 구사하지 못하게 하거나, 시야의 한쪽을 볼 수 없게 할 수도 있다.

[0008] 뇌졸중은 응급 상황이며 영구적인 신경 손상, 합병증 및 사망을 일으킬 수 있다. 상기 뇌졸중은 미국과 유럽에서 성인 불구의 주된 원인이며 전세계적으로 두 번째 선두 사망 원인이다. 뇌졸중의 위험 인자들로는 노령, 고혈압(높은 혈압), 선행 뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈증(TIA), 당뇨병, 고 콜레스테롤, 담배 흡연 및 심방세동이 있다. 고혈압이 뇌졸중의 가장 중요한 수정가능한 위험 인자이다.

[0009] 프로게스테론과 같은 프로게스테론 및/또는 에스트라디올과 같은 에스트로겐의 가장 유효한 투여 경로는 정맥내 투여와 같은 비경구를 통해서이다. 그러나, 상기 프로게스테론 및/또는 에스트라디올 분자의 소수성 성질, 및 따라서 그의 불충분한 수용해도는 제형화 한계를 나타낸다. 수성 용액들은 환자에게 유효 치료 용량의 프로게스테론 및/또는 에스트라디올을 전달할 수 있는 제형을 제공하지 못한다. 그러나, 프로게스테론 및/또는 에스트라디올은 소수성 용매, 예를 들어 트라이글리세라이드 기재 용매 중에서 치료 유효 농도가 제조될 수 있게 하기에 충분히 친지성이다.

[0010] 수중 유적형 유화액의 정맥내 주입을 통한 소수성 약물의 전달은 당해 분야에 공지되어 있다. 문헌[Wright et al., Ann. Emerg. Med. 2007, 49: 391-402]에서는 2-성분 시스템을 사용하는데, 이때 프로게스테론을 먼저 알콜성 용액(제 1 성분)에 용해시키고, 상기 알콜성 프로게스테론 용액을 상업적으로 입수할 수 있는 지질 유화액인 인트라립드(Intralipid)(등록상표) 20%(프레제니우스 카비(Fresenius Kabi), 스웨덴 소재)(제 2 성분)에

후속으로 주입하고, 상기 알콜성 용액/유화액 혼합물의 정맥내 투여 전에 손으로 간단히 혼합한다(예를 들어 웨이킹에 의해서). 상기 제조 방법의 사용에 다수의 단점들이 존재한다:

- [0011] 먼저, TBI 환자에서의 알콜성 용액의 투여는 바람직하지 않다. 두 번째로, 상기 알콜의 존재는 상기 프로게스테론 및/또는 에스트라디올의 용해를 돕지만, 저 전단 수동 혼합은 상기 프로게스테론/에스트라디올을 모두 상기 오일상에 들어가게 할 수는 없다. 결과적으로 상기와 같은 유화액은 단지 제한된 양의 프로게스테론 또는 에스트라디올을 용해시킬 수 있으며, 따라서 목적하는 혈청-프로게스테론 및/또는 에스트로겐 수준을 성취하기 위해서는 다량의 지질을 투여해야 한다. 그러나, 큰 부피의 유화액 및/또는 다량의 지질을 상기 환자에게 투여하면 고지질혈증 또는 부종의 유발과 같은 심각한 결과를 가질 수 있다. 그 결과, 상기 환자는 바람직하지 못한 지질 및/또는 지질 부하에 노출되며 부작용의 위험에 놓이게 된다.
- [0012] 더욱 또한, 용해되지 않은 프로게스테론 및/또는 에스트로겐은 상기 수성상에서 결정화, 및 후속으로 산화되기 쉽고, 따라서 상기 조성물 중에 상승된 수준의 미립자 물질을 축적시킬 뿐만 아니라 높은 수준의 활성 성분 분해 산물이 축적되게 한다. 실제로, 프로게스테론의 알콜성 용액을 상업적인 지질 유화액 조성물(예를 들어 인트라리피드(등록상표) 20%)에 주입할 때, 상기 호르몬의 일부가 상기 유화액 중에 용해되기 보다는 오히려 결정성 형태로 발견되는 것으로 나타났다. 이러한 용해되지 않은 프로게스테론은 주입 주머니 및 공급관의 표면에 흡착되는 것으로 보고되었다. 상기 프로게스테론의 전부가 상기 2-성분 유화액의 오일상에 들어가지 않는 것은 최종 조성물에서 성취되는 프로게스테론의 농도, 및 상기 호르몬의 생물학적 이용효능에 관하여 불확실성을 초래한다.
- [0013] 최종적으로, 안정성 문제로 인해, 2-성분 시스템의 프로게스테론-지질 혼합물을, 생성되는 혼합물이 실온에서 보관되지 않을 수도 있기 때문에, 오직 투여에 앞서 수시간 전에 제조해야만 한다(즉 상기 제 1 성분을 사용 수시간 이내에 상기 제 2 성분과 가하고 혼합한다). 상기와 같은 혼합물을 요구시 의사가 제조하는 것은 시간 소모적이고 불편하며, 특히 즉각적인 치료가 환자의 결과에 중요할 수 있는 경우인 TBI 요법과 관련하여 불만족스럽다.
- [0014] 호르몬-함유 유화액의 또 다른 제조 방법은 상기 지질 유화액의 제조 중에 상기 오일에 호르몬을 직접 혼입시킴을 개시한다(WO 2004/110402).
- [0015] CN 101152186은 주사성 프로게스테론 제형의 제조에 있어서 계면활성제 솔루톨(Solutol) S15 또는 폴록사머 188의 용도를 개시한다. 이들 계면활성제의 사용으로 높은 프로게스테론 용해도를 성취할 수 있지만, 이들 계면활성제의 고농도의 정맥내 투여는 히스타민 방출, 두드러기 및 아나필락시스 반응(가려움증, 홍반)의 보통의 상승을 포함하여 바람직하지 못한 부작용들과 관련된다.
- [0016] 당해 분야에 공지된 지질 유화액 중의 프로게스테론 및/또는 에스트라디올의 용해도를 증가시키는 한 가지 방법은 유기 용매의 사용이다. 프로게스테론은 벤조산 또는 그의 유도체에 고도로 용해성이다. 예를 들어, JP 60-258110은 지질 유화액 중의 프로게스테론 용해도를 증가시키기 위한 벤질 벤조에이트의 용도를 개시한다. 그러나, 벤질 알콜 및 벤질 벤조에이트는 통상적으로 독성이고 알러지를 유발하는 것으로 공지되어 있기 때문에, 비경구 투여용 조성물에서의 상기 물질의 포함은 심각한 위험으로 간주된다.
- [0017] 상기 유화액의 용해도 및 안정성과 관련된 문제들과 별개로, 신경 손상의 치료 또는 예방에서 상기 호르몬의 유효성을 개선시키기 위한 문제가 여전히 남아있다.

발명의 내용

- [0018] 놀랍게도, 상기 종래 기술과 관련된 문제점들을 프로게스테론 및/또는 에스트로겐; 오일 및 하나 이상, 특히 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질을 포함하는 비경구 투여용 호르몬 함유 수중 유적형 유화액에 의해 해결할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

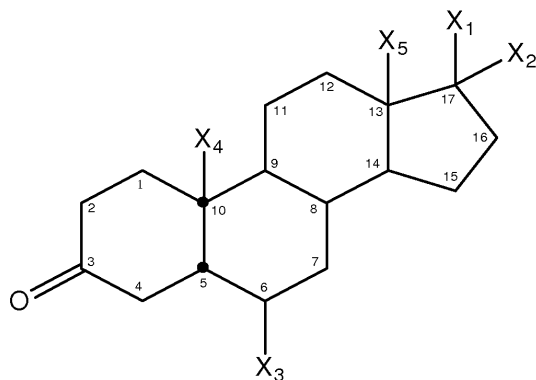
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 정의
- [0020] 본 발명에 사용된 바와 같은 "오일"이란 용어는 "지질" 및 "지방"과 쉽게 호환가능하며, 체온(예를 들어 약 37

℃)에서 액체이고 주사성 제형 중에 약리학적으로 허용가능한 친지성 고-비등 유기 화합물을 지칭한다. 본 발명의 오일은 글리세라이드, 부분 글리세라이드, 지방산 잔기 및 비-글리세라이드 모두뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함한다. 인지질은 달리 나타내지 않는 한 본 발명에 사용된 바와 같은 "오일"이란 용어에 의해 포함되지 않는다.

- [0021] 본 발명에 사용된 바와 같은 "수중 유적형 유화액"이란 용어는 액체 오일이 수성 매질(연속상) 중에 작은 소적들(불연속상)로 분산되는 콜로이드성 분산 시스템을 지칭한다.
- [0022] 본 발명에 사용된 바와 같은 "인지질"이란 용어는 1 또는 2 개의 지방산 및 1 개의 포스페이트기를 갖는 글리세롤의 에스터를 지칭한다. 글리세롤-유도된 인지질 외에, 본 발명에 사용된 바와 같은 "인지질"이란 용어는 스핑고마이엘린을 또한 포함한다.
- [0023] 본 발명에 사용된 바와 같은 "수성 매질"이란 용어는 수-함유 액체를 지칭한다.
- [0024] 본 발명에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나의" 및 "상기"는 달리 단수만을 가리키는 것으로 서술되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 가리킨다.
- [0025] 본 발명에 사용된 바와 같이, "치료 유효량"이란 어구는 치료가 필요한 환자에게 투여되는 약물에 대한 특정한 약리학적 반응을 제공하는 약물 투여량을 의미한다. 상기와 같은 투여량이 당해 분야의 숙련가들에 의해 치료 유효량인 것으로 생각된다 하더라도, 약물의 치료 유효량 또는 치료학적 수준이 본 발명에 개시된 상태/질병의 치료에 항상 유효한 것은 아님을 강조한다. 단지 편의상, 예시적인 투여량, 약물 전달량, 치료 유효량 및 치료학적 수준을 하기에 성인 인간 환자를 기준으로 제공한다. 당해 분야의 숙련가들은 상기와 같은 양을 특정한 환자 및/또는 상태/질병의 치료에 필요한 대로 표준 관행에 따라 조절할 수 있다.
- [0026] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명에서 "부피당 중량 백분율" 또는 "중량/부피%"를 언급할 때마다, 이들 용어는 조성물 100 ml당 상기 조성물 중에 함유되는 성분의 질량을 개시한다. 달리 나타내지 않는 한, "중량당 중량 백분율" 또는 "중량/중량%"를 언급할 때마다, 이들 용어는 성분을 함유하는 조성물의 질량의 백분율로서 상기 성분의 질량을 나타낸다.
- [0027] 본 발명에서 "PCS" 또는 "광자 상관법"을 언급할 때마다, 의미하는 것은 제타사이저(Zetasizer) 1000 HSA(멜번 인스트루먼트즈(Malvern Instruments))를 사용하여 USP, <729> 장, 방법 I에 개시된 방법에 따라 측정된 바와 같은 PCS이다.
- [0028] d(0,5)(부피-기준 평균 직경)가 본 발명에서 언급될 때마다, 의미하는 것은 하이드로(Hydro) S 분산 유닛을 갖는 마스터사이저(Mastersizer) 2000(멜번 인스트루먼트즈)을 사용하여 USP <429>(입자 크기의 광회절 측정)에 개시된 방법에 따라 측정된 d(0,5)이다.
- [0029] "제타-전위"가 본 발명에서 언급될 때마다, 의미하는 것은 제타사이저 1000 HAS(멜번 인스트루먼트즈)를 사용하여 실험적으로 측정된 바와 같은 콜로이드 시스템에서의 계면동전위이다.
- [0030] "결정성 고체가 없는"이란 용어는 본 발명에서 사용될 때마다, 본 발명의 유화액이 주사액 중의 미립자 크기 및 수에 대한 기준을 충족함을 의미한다(USP 788, 방법 2 - 현미경에 의한 입자수 시험).
- [0031] 상세한 설명
- [0032] 본 발명의 첫 번째 실시태양은
- [0033] a) 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐;
- [0034] b) 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질을 포함하거나 상기 인지질로 이루어진 유화제; 및
- [0035] c) 오일
- [0036] 을 포함하는, 비경구 투여용 호르몬 함유 수중 유적형 유화액이다.
- [0037] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 오일상 및 수성상을 포함한다.
- [0038] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 활성 약제 성분(API)으로서 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 포함한다.
- [0039] 본 발명에 사용된 바와 같이, "프로게스토겐"은 천연 프로게스테론 및 합성 프로게스토겐 모두를 포함한다. 일반적으로, 상기 프로게스토겐은 하기 화학식 I을 갖는다:

[0040] [화학식 I]



[0041]

[0042] 상기 식에서,

[0043] X_1 및 X_2 는 독립적으로 $-COCH_3$, $-OCOC_5H_{11}$, $-OH$, 에틸닐, $-OCOCH_3$, $-H$ 및 $-CH_2CN$ 으로부터 선택되고;

[0044] X_3 은 $-H$, $-CH_3$ 및 $-Cl$ 로부터 선택되고;

[0045] X_4 는 $-H$, $-OH$ 및 $-CH_3$ 으로부터 선택되고;

[0046] X_5 는 CH_3 및 CH_2CH_3 으로부터 선택된다.

[0047] 상기 프로게스토젠은 예를 들어 탄소 3번과 4번 사이, 4번과 5번 사이, 5번과 6번 사이, 6번과 7번 사이, 5번과 10번 사이, 10번과 9번 사이, 및/또는 15번과 16번 사이에, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 고리 구조를 함유할 수 있다.

[0048] 상기와 같은 프로게스토젠은 예를 들어 프로게스테론의 유도체, 예를 들어 5- α -다이하이드로프로게스테론, 6-테하이드로-레트로프로게스테론(다이드로게스테론), 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 레보노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트; 노르에티노드렐, 노르게스트렐, 메드록시프로게스테론, 클로르마디논, 및 메게스트롤을 포함한다. "프로게스토젠"은 또한 비제한적으로 프로게스테론의 17 α -OH 에스터를 생성시키는 변형뿐만 아니라 프로게스테론 및/또는 19-노르-프로게스테론 상에 6- α -메틸, 6-메틸, 6-엔, 및 6-클로로 치환체를 도입시키는 변형을 포함한다. 더욱이, 합성 프로게스토젠의 비제한적인 예는 노르에틴드론(미크로노르(Micronor)(등록상표)), 노르게스트렐(오브레트(Ovrette)(등록상표)), 레보노르게스트렐(노르플랜트(Norplant)(등록상표); 에틸닐 에스트라디올과 함께; 알레세(Alesse)(등록상표), 노르데트(Nordette)(등록상표)), 게스토덴, 메드록시프로게스테론 아세테이트(프로베라(Provera)(등록상표)), 프로메게스톤, 노메게스트롤 아세테이트, 리네스트레놀 및 다이에노게스트롤을 포함한다.

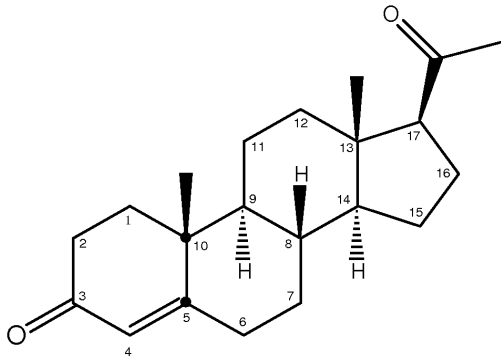
[0049] 하나의 실시태양에서, 상기 프로게스토젠은 프로게스테론, 노르에티노드렐, 노르에틴드론 아세테이트, 메드록시프로게스테론, 메드록시프로게스테론 17-아세테이트, 레보노르게스트렐, 다이드로게스테론, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 노르에틴드론, 게스토덴, 노메게스트롤 아세테이트, 프로메게스톤, 디에노게스트, 클로르마디논, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0050] 특정한 실시태양에서, 상기 프로게스토젠은 5- α -다이하이드로프로게스테론, 메드록시프로게스테론, 다이드로게스테론 및 프로게스테론 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0051] 추가의 실시태양에서 상기 프로게스토젠은 프레그넬로논, 프로게스테론, 메드록시프로게스테론 및 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 특정한 실시태양에서, 상기 프로게스토젠은 프로게스테론이다. 본 발명에 사용된 바와 같은 "프로게스테론"이란 용어는 하기 화학식 II의 구조를 갖는 프로게스토젠 과의 일원을 지칭한다:

[0053] [화학식 II]



[0054]

[0055] 프로게스테론은 또한 D4-프레그넨-3,20-다이온; 델타-4-프레그넨-3,20-다이온; 또는 프레그-4-엔-3,20-다이온으로서 공지되어 있다. 매우 특정한 실시태양에서, 상기 프로게스테론은 미분화된다. 프로퀴나(Proquina)(멕시코 소재)가 미분화된 프로게스테론의 한 공급처이다.

[0056] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 프로게스토겐(예를 들어 프로게스테론을 포함한 임의의 프로게스토겐)은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다.

[0057] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 0.1 g/l 이상, 바람직하게는 0.15 g/l 이상, 보다 바람직하게는 0.15 g/l 내지 12.0 g/l, 더욱 바람직하게는 0.8 g/l 내지 4.0 g/l, 특히 1.0 g/l 내지 2.5 g/l 범위의 양의 프로게스토겐을 포함할 수 있다.

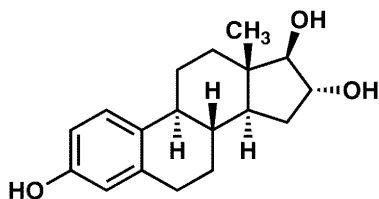
[0058] 바람직한 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액은 프로게스테론을 0.15 g/l 내지 12 g/l 범위의 양으로 포함한다.

[0059] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 0.3 g/l 이상, 0.5 g/l 이상, 1 g/l 이상의 양의 프로게스토겐(예를 들어 프로게스테론)을 포함할 수 있다. 이들 실시태양 중 어느 하나에 따라, 상기 유화액은 3.0 g/l 이하, 2.5 g/l 이하, 또는 2.0 g/l 이하의 양의 프로게스토겐(예를 들어 프로게스테론)을 포함할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 수중 유적형 유화액은 약 1.0 g/l 내지 2.0 g/l의 프로게스테론, 특히 약 1.5 g/l의 프로게스테론을 포함한다.

[0060] 본 발명의 또 다른 실시태양에 따라, 상기 수중 유적형 유화액은 하나 이상의 에스트로겐을 포함한다.

[0061] 바람직한 실시태양에서, 상기 유화액은 하기 화학식 III으로 반영되는 에스트리올(1,3,5(10)-에스트라트리엔-3,16 α ,17 β -트리올)을 포함한다:

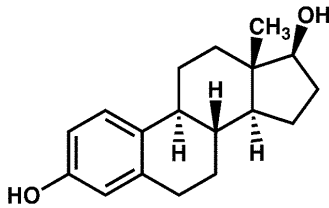
[0062] [화학식 III]



[0063]

[0064] 추가의 실시태양에서 상기 유화액은 하기 화학식 IV로 반영되는 에스트라디올(1,3,5(10)-에스트라트리엔-3,17 β -디올)을 포함한다:

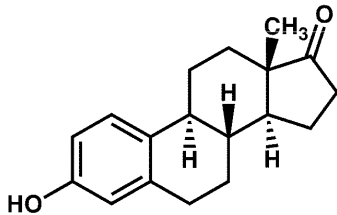
[0065] [화학식 IV]



[0066]

[0067] 추가의 실시태양에서 상기 유화액은 하기 화학식 V로 반영되는 에스트론을 포함한다:

[0068] [화학식 V]



[0069]

[0070] 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라 상기 수중 유적형 유화액은 에스트라디올, 에스트론, 에스트리올 및 유도체뿐만 아니라 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 에스트로겐을 포함한다.

[0071] 특히 바람직한 것은 에스트라디올이다.

[0072] 상기 에스트로겐은 바람직하게는 상기 수중 유적형 유화액 중에, 상기 유화액을 기준으로 0.015 g/l 내지 5 g/l, 보다 바람직하게는 0.015 g/l 내지 1.5 g/l, 가장 바람직하게는 0.05 g/l 내지 0.3 g/l (리터당 그램) 범위의 양으로 존재한다.

[0073] 바람직한 실시태양에서 상기 유화액은 에스트라디올을 0.015 g/l 내지 1.5 g/l, 바람직하게는 0.05 g/l 내지 1.0 g/l, 보다 바람직하게는 0.08 g/l 내지 0.5 g/l, 특히 0.1 g/l 내지 0.3 g/l 범위의 양으로 포함한다.

[0074] 본 발명의 추가의 실시태양에 따라 상기 수중 유적형 유화액은 프로게스토겐 및 에스트로겐의 조합을 포함한다. 상기 유화액 중의 프로게스토겐 대 에스트로겐의 중량비는 2:1 내지 500:1, 바람직하게는 2:1 내지 200:1, 더욱 바람직하게는 5:1 내지 50:1, 보다 바람직하게는 10:1 내지 20:1일 수 있다.

[0075] 바람직하게, 상기 수중 유적형 유화액은 에스트라디올 및/또는 프로게스테론을 포함한다.

[0076] 본 발명의 하나의 실시태양은 에스트론과 프로그네론 및/또는 프로게스테론과의 조합에 관한 것이며, 또 다른 것은 에스트리올과 프로그네론 및/또는 프로게스테론과의 조합에 관한 것이다. 또 다른, 특히 바람직한 실시태양은 에스트라디올 및/또는 프로그네론 및/또는 프로게스테론(특히 프로게스테론)과의 조합에 관한 것이다. 상기 두 대안들 모두에서, 메드록시프로게스테론이 추가로 함유되거나, 메드록시프로게스테론이 프로그네론 및/또는 프로게스테론 대신 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따라 2 개보다 많은 호르몬들이 또한 결합될 수도 있다.

[0077] 상기 수중 유적형 유화액의 보다 양호한 투여를 위해서, 모 유화액을, 필요한 경우, 적합한 양의 물로, 바람직하게는 4 배 이하 양의 물로 희석할 수 있다.

[0078] 본 발명의 수중 유적형 유화액 중에 사용되는 오일은 정맥내로 투여되기에 적합할 수 있는 임의의 오일 또는 오일 혼합물일 수 있다.

[0079] 식물 또는 동물 기원의 오일들이 바람직하다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 오일은 식물성 오일 및/또는 해양 오일로부터 선택된다.

[0080] 바람직한 식물성 오일은 대두 오일 및 홍화유이다.

[0081] 식물성 오일, 특히 대두 오일 및 홍화유는 고 함량의, 오메가-6 계열(우세하게는 리놀산, 18:2 오메가-6)의 다중불포화된 지방산을 특징으로 하는 반면, 그들의 오메가-3 지방산(실질적으로 독점적으로 알파-리놀렌산,

18:3[오메가]-3으로서)의 함량은 낮다. 바람직한 해양 오일은 어유로부터 선택된다. 냉수성 어유로부터 수득되는 어유는 고 함량의 다중불포화된 지방산(주로 에이코사펜타엔산, EPA, 20:5 [오메가]-3 및 도코사헥사엔산, DHA, 22:6 [오메가]-3)을 특징으로 하는 반면, 그들의 오메가-6 지방산의 함량은 낮다. 적합한 어유는 예를 들어 냉수성 어유로부터 산업적으로 다량으로 수득되는 것들이다. 어유는 일반적으로 탄소수 12 내지 22를 갖는 지방산의 트라이글리세라이드를 함유한다. 예를 들어 정어리 오일, 연어 오일, 청어 오일 및/또는 고등어 오일로부터 수득되는, 고도로 정제된 어유 농축물이 특히 바람직하다.

[0082] 본 발명의 하나의 태양에서 상기 수중 유적형 유화액은 식물성 오일, 바람직하게는 중간-쇄 트라이글리세라이드 MCT를 포함한다. 본 발명의 또 다른 태양에서 상기 수중 유적형 유화액은 어유 및 MCT 및 선택적으로 MCT와 다른 식물성 오일을 포함한다. 추가의 또 다른 실시태양에서 상기 오일은 MCT와 다른 식물성 오일, 및/또는 해양 오일이며, 중간 쇠 트라이글리세라이드(MCT)를 추가로 포함한다.

[0083] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액의 오일상은 어유 트라이글리세라이드를 포함하며, 이때 상기 어유 트라이글리세라이드는 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어지고, 이때 상기 지방산은 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 상기 지방산의 45 중량% 이상의 양으로 포함하며 바람직하게는 오메가-3-지방산의 총량은 상기 지방산의 50 중량% 이상, 보다 바람직하게는 55 중량% 이상, 보다 바람직하게는 60 중량% 이상, 가장 바람직하게는 65 중량% 이상이다.

[0084] 유럽 약전(EP)에서, 비경구 유화액에의 사용에 허용가능한 어유에 관한 2 개의 논문(즉 "오메가-3 산 트라이글리세라이드"란 표제의 EP 1352 및 "오메가-3 산이 풍부한 어유"란 표제의 EP 1912)이 존재한다. 상기 논문 EP 1352는 EP 1352 중의 생물 활성 n3-FA에 대한 조성 및 필요조건이 EP 1912에서 보다 훨씬 더 높다는 점(EP 1352: EPA + DHA \geq 45%; 전체 n3-FA \geq 60% 대 EP 1912: EPA: \geq 13%; DHA \geq 9%; 전체 n3-FA \geq 28%)에서 EP 1912와 다르다. EP 1912에서 n3-FA의 수준은 자연에서 발견되는 것과 일치한다. 그에 비해, EP 1352에서, 상기 n3-FA 농도는 실질적으로 더 높으며 분자 종류와 같은 농축 공정에 의해 획득될 수 있고, 이에 의해, 존재하는 몇몇 바람직하지 못한 지방산, 예를 들어 미리스트산, 팔미트산 및 스테아르산이 제거된다. 그렇게 해서, 존재하는 모든 지방산, 특히 오메가-3 지방산의 농도가 비례적으로 상승한다. 예시적인 실시태양에서, 상기 어유 트라이글리세라이드는 오메가-3 지방산을, 상기 어유 트라이글리세라이드의 지방산의 전체 중량을 기준으로 60 중량% 이상, 바람직하게는 65 중량% 이상의 양으로 포함한다. 상기 어유 트라이글리세라이드는 상기 어유 트라이글리세라이드의 지방산의 전체 중량을 기준으로 총 45 중량% 이상, 바람직하게는 50 중량% 이상의 양의 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에서 논의된 지방산 및 오메가-3 지방산(예를 들어 EPA 및 DHA)은 EP 1352에 따라, 어유 트라이글리세라이드 중의 상기와 같은 산의 구성 부분들을 지칭한다. 예를 들어, 상기 논의된 지방산 및 오메가-3 지방산(예를 들어 EPA 및 DHA)은 상기 어유 트라이글리세라이드 중에 존재하는 경우 에스터화된 형태로 존재한다.

[0085] 본 발명에 따라 상기 어유 트라이글리세라이드는 전체 오메가-3 지방산 함량의 중량을 기준으로 30% 이상 양의 에이코사펜타엔산, 30% 이하 양의 도코사헥사엔산, 및 약 40% 이하 양의 도코사펜타엔산으로 구성된 오메가-3-지방산을 포함한다.

[0086] 상기 어유 트라이글리세라이드는 하나 이상의 오메가-6 지방산, 예를 들어 다수의 오메가-6 지방산을 함유할 수 있다. 상기 하나 이상의 오메가-6 지방산은 예를 들어 아라키돈산 또는 AA(20:4n6), 리놀렌산 또는 LA(18:2n6), 감마 리놀렌산 또는 ALA(18:3n6) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 하나 이상의 오메가-6 지방산의 전체 함량은 글리세롤로 에스터화되어 어유 트라이글리세라이드를 형성하는 지방산의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 1.0%, 또는 약 0.2% 내지 약 0.9%, 또는 약 0.3% 내지 약 0.8%, 또는 약 0.4% 내지 약 0.7%, 또는 약 0.5% 내지 약 0.6%일 수 있다.

[0087] 상기 오메가-3 지방산(n3-FA)의 함량의 측정을 유럽 약전 "오메가-3 산이 풍부한 어유"에 개시된 바와 같이 수행할 수 있다. 상기 n3-FA의 함량은 임의의 단일 n3-FA, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 상기 조성물은 EPA, DHA, DPA 또는 이들의 조합, 예를 들어 EPA, DHA 및 DPA를 각각 함유할 수 있다. 에이코사펜타엔산(EPA)의 개별적인 투여량, 예를 들어 총 1일 투여량은 체중을 기준으로, 0 내지 300 mg/kg의 제형, 예를 들어 50 내지 250 mg/kg, 예를 들어 100 내지 200 mg/kg으로 다양할 수 있다. 도코사헥사엔산(DHA)의 개별적인 투여량, 예를 들어 총 1일 투여량은 체중을 기준으로, 0 내지 300 mg/kg의 제형, 예를 들어 50 내지 250 mg/kg, 예를 들어 100 내지 200 mg/kg으로 다양할 수 있다. 도코사펜타엔산(DPA)의 개별적인 투여량, 예를 들어 총 1일 투여량은 체중을 기준으로, 0 내지 300 mg/kg의 제형, 예를 들어 50 내지 250 mg/kg, 예를 들어 100 내지 200 mg/kg으로 다양할 수 있다. 예를 들어, EPA, DHA 및/또는 DPA는 생명 기관에 신경-보호를 제

공하기에 유효한 양으로 존재할 수 있다.

- [0088] 상기 어유 트라이글리세라이드는 상기 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 25 중량% 이상, 바람직하게는 35 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 50 중량% 이상, 특히 75 중량% 이상, 특히 85 중량% 이상의 양으로 존재할 수 있다.
- [0089] 바람직한 실시태양에 따라 상기 어유 트라이글리세라이드는 상기 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 55 내지 95 중량%, 보다 바람직하게는 60 내지 92 중량%, 특히 70 내지 90 중량% 범위의 양으로 존재한다.
- [0090] 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라 상기 수중 유적형 유화액은 중간쇄 트라이글리세라이드(MCT)를 추가로 포함한다.
- [0091] 상기 유화액의 오일 성분의 예시적인 제 2 성분은 하나 이상의 중간쇄 트라이글리세라이드(MCT), 예를 들어 다수의 MCT를 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 하나 이상의 MCT는 상기 유화액의 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 69%, 또는 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 10% 내지 약 30%, 또는 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 15%, 또는 약 20% 내지 약 60%, 또는 약 30% 내지 약 50%, 또는 약 40% 내지 약 45%로 존재할 수 있다. 예를 들어 예시적인 범위의 MCT를 사용함으로써, 인체로 전달되는 에스터화된 오메가-3 지방산의 양을 증가시킬 수 있다. 예를 들어 예시적인 MCT 범위를 사용함으로써, 상기 유화액의 이로온 대사적 제거 및 물리화학적 안정성 특성을 여전히 성취하면서, 인체로 전달되는 에스터화된 오메가-3 지방산의 양을 비교적 보다 적은 양의 MCT의 사용에 의해 증가시킬 수 있다.
- [0092] 예를 들어, 상기 MCT는 포화된 중간쇄 지방산, 예를 들어 다수의 포화된 중간쇄 지방산을 포함할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 상기 MCT는 탄소수 6 내지 12의 지방산의 트라이글리세라이드이다. 상기 MCT는 채소와 같은 식물, 예를 들어 다수의 식물들로부터 유래할 수 있다. 상기 MCT는 카프릴산(예를 들어 상기 MCT의 약 50 중량% 내지 약 80 중량%의 양으로), 8-탄소 포화된 FA(8:0)를 함유할 수 있다. 상기 MCT는 카프르산(예를 들어 상기 MCT의 약 20 중량% 내지 약 50 중량%의 양으로), 10-탄소 포화된 FA(10:0)를 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 중간쇄 트라이글리세라이드는 카프릴산 및 카프르산의 트라이글리세라이드를 상기 중간쇄 트라이글리세라이드의 90 중량% 이상의 양으로 함유할 수 있다. 본 명세에 사용하기 위한 상기 MCT의 등급은 "트라이글리세라이드, 중간쇄"란 표제의 EP 논문 0868(Triglycerida saturate media)(EP 0868, 2008)의 요건을 충족한다.
- [0093] 본 발명에 개시된 수중 유적형 유화액 조성물의 오일은 중간쇄 트라이글리세라이드를 추가로 포함할 수 있다. "중간쇄 트라이글리세라이드"(MCT)는 천연으로 유도되거나 합성될 수 있는 또 다른 부류의 트라이글리세라이드 오일이다. MCT는 탄소수 6 내지 14, 바람직하게는 탄소수 6 내지 12, 특히 탄소수 8 내지 10의 길이의 지방산으로부터 형성된다. 상기 수중 유적형 유화액과 함께 투여되는 중간쇄 트라이글리세라이드(MCT)는 우세하게는 에너지원으로서 작용한다. MCT를 예를 들어 미글리올(Miglyol) 812(사솔 게엠베하(SASOL GmbH), 독일 소재), 또는 크로다몰(CRODAMOL) GTCC-PN(크로다 인코포레이티드(Croda Inc), 미국 뉴저지주 소재)으로서 상업적으로 입수할 수 있다.
- [0094] 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라, 상기 유화액은 탄소수 7, 9 및 11을 갖는 지방산의 군으로부터 선택된 지방산 50 중량% 이상을 포함하는 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어진 MCT를 포함한다.
- [0095] MCT와 상기 정의된 바와 같은 어유 트라이글리세라이드와의 조합은 본 발명의 수중 유적형 유화액에 이점을 갖는다.
- [0096] 본 발명의 바람직한 실시태양에 따라 상기 수중 유적형 유화액은 중간쇄 트라이글리세라이드들을 각각 상기 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 5 내지 75 중량%, 바람직하게는 10 내지 55 중량%, 특히 15 내지 45 중량% 범위의 양으로 포함한다.
- [0097] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액은 어유 및 중간쇄 트라이글리세라이드를 1:1 내지 9:1, 보다 바람직하게는 1.5:1 내지 8:1, 특히 2:1 내지 7:1 범위의 중량비로 포함한다.
- [0098] 특히 바람직한 실시태양에 따라 상기 오일상 중의 어유 트라이글리세라이드 및 MCT의 양은 상기 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 90 중량% 이상, 바람직하게는 95 중량% 이상, 보다 바람직하게는 98 중량% 이상, 특히 99 중량% 이상이다.
- [0099] 상기 오일 성분은 바람직하게는 30 °C 미만, 보다 특히 20 °C 미만, 예를 들어 10 °C 미만의 융점을 갖는 추가의 오일을 추가로 포함할 수 있다.
- [0100] 바람직하게 상기 오일 성분은 상기 오일 성분의 전체 중량을 기준으로 75 중량% 이상의 트라이글리세라이드, 또

는 85 중량% 이상의 트라이글리세라이드를 포함하는 오일을 함유한다. 특정한 실시태양에서 상기 오일 성분은 90 중량% 이상의 트라이글리세라이드, 또는 95 중량% 이상의 트라이글리세라이드를 포함한다.

- [0101] 추가의 특정한 실시태양에서, 상기 오일상은 "장쇄 트라이글리세라이드"(LCT)를 추가로 포함한다.
- [0102] 몇몇 실시태양에서 상기 오일은 식물성 오일을 포함할 수 있다. "식물성 오일"은 식물 종자 또는 너트류로부터 유래된 오일을 지칭한다. 식물성 오일은 전형적으로, 3 개의 지방산(상기 오일의 공급원에 따라 다양한 수 및 위치의 불포화 결합을 갖는, 대개는 탄소수 14 내지 22 길이임)이 글리세롤 상의 3 개의 하이드록실기와 에스터 결합을 형성할 때 형성되는 "장쇄 트라이글리세라이드"(LCT)이다. 몇몇 실시태양에서, 고도로 정제된 등급(또한 "초정제된"이라 칭함)의 식물성 오일을 사용하여 상기 수중 유적형 유화액의 안전성 및 안정성을 보장한다. 몇몇 실시태양에서 상기 식물성 오일의 조절된 수소화에 의해 생성되는 수소화된 식물성 오일을 사용할 수도 있다.
- [0103] 예시적인 식물성 오일은 비제한적으로 아몬드 오일, 바바수 오일, 블랙커런트 종자 오일, 보리지 오일, 캐놀라 오일, 피마자 오일, 코코넛 오일, 옥수수 오일, 면실유, 올리브 오일, 땅콩 오일, 팜 오일, 팜속 오일, 평지씨 오일, 홍화유, 대두 오일, 해바라기 오일 및 참깨 오일을 포함한다. 이들 오일의 수소화된 및/또는 부분적으로 수소화된 형태를 또한 사용할 수도 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 오일은 홍화유, 참깨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일 및/또는 대두 오일을 추가로 포함한다. 보다 특정한 실시태양에서, 상기 오일은 홍화유 및/또는 대두 오일을 추가로 포함한다.
- [0104] 상기 오일이 대두 오일을 추가로 포함하는 특정한 실시태양에서, 상기 대두 오일은 9 내지 13%의 팔미트산 함량(중량/중량), 2.5% 내지 5%의 스테아르산 함량, 17% 내지 30%의 올레산 함량, 48% 내지 58%의 리놀레산 함량, 및 5% 내지 11%의 리놀렌산 함량을 가질 수 있다.
- [0105] 더욱이, 특정한 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액 조성물은 구조화된 트라이글리세라이드를 포함할 수 있다. 본 발명에 사용된 바와 같은 "구조화된 트라이글리세라이드"는 탄소수 6 내지 12의 탄소쇄 길이를 갖는 하나 이상의 지방산기 및 12 개 초과와 탄소 단위의 탄소쇄 길이를 갖는 하나 이상의 지방산기를 갖는 트라이글리세라이드 또는 트라이글리세라이드들의 혼합물을 포함하는 트라이글리세라이드이다.
- [0106] 다량의 오메가-3 지방산 잔기가 환자의 치료에서 상기 호르몬들의 효과를 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 특정한 실시태양에 따라, 상기 수중 유적형 유화액은 식물 오일 및/또는 어유 및 MCT 외의 다른 오일이 필수적으로 없다. 본 발명의 상기 의미 내에서 "필수적으로 없는"은 상기 양이 상기 유화액의 전체 중량을 기준으로 10 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 바람직하게는 2 중량% 미만, 특히 1 중량% 미만, 예를 들어 0.1 중량% 미만임을 의미한다.
- [0107] 특정한 실시태양에서, 상기 유화액은 0.8 중량/중량% 이하, 또는 0.5 중량/중량% 이하를 비롯한 0.9 중량/중량% 이하의, 모노글리세라이드, 다이글리세라이드, 아세틸화된 모노글리세라이드, 아세틸화된 다이글리세라이드, 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 극성 변경제를 함유한다. 또 다른 특정한 실시태양에서, 상기 유화액은 0.8 중량/중량% 이하, 예를 들어 0.5 중량/중량% 이하를 비롯한 0.9 중량/중량% 이하의 모노글리세라이드를 함유한다.
- [0108] 달리 표현하면, 특정한 실시태양에서 상기 유화액은 인지질의 20 중량% 이하, 10 중량% 이하, 또는 5 중량% 이하를 비롯한 30 중량% 이하의, 모노글리세라이드, 다이글리세라이드, 아세틸화된 모노글리세라이드, 아세틸화된 다이글리세라이드, 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 극성 변경제를 함유한다. 상기 유화액의 인지질 함량에 대해 유의수준 농도로 극성 변경제를 사용하는 것은 상기 인지질의 안정화 성질에 불리한 영향을 미칠 수도 있다.
- [0109] 몇몇 실시태양에서, 상당 비율의 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐이 상기 수중 유적형 유화액의 오일 소적 내에 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐이 80% 과잉으로 용해되어 상기 오일 소적 내에 남아 있다. 몇몇 실시태양에서 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 85%, 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99.5% 초과가 상기 오일상 중에 용해된다(20 °C에서 측정시).
- [0110] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질을 포함하거나 상기 인지질로 이루어진 유화제를 포함한다.
- [0111] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 바람직하게는, 특히 20 g/l 이하, 바람직하게는 2 내지 15 g/l 의 양으로 존재하는 유화제를 포함한다.

- [0112] 상기 유화제는 다른 레시틴, 바람직하게는 천연 레시틴, 예를 들어 대두 레시틴, 계란 레시틴, 해바라기 오일 레시틴, 스펡고신, 강글리오사이드, 피토스펙고신, 및 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 수소화된 레시틴, 즉 레시틴의 조절된 수소화의 산물이 또한 상기 유화제 중에 추가로 사용될 수 있다.
- [0113] 본 발명에 유용한 예시적인 인지질은 비제한적으로 포스파티딜 콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 리소-포스파티딜콜린 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이들은 전형적으로 하나 이상의 오메가-3 지방산 부분들을 갖는다. 상기 조성물의 인지질 성분은 단일 인지질 또는 다수 인지질들의 혼합물일 수 있다. 상기 사용되는 인지질들은 천연이거나 합성일 수 있으나, 비경구, 특히 정맥내 투여에 허용가능해야 한다.
- [0114] 상기 유화제 중에 추가로 존재할 수 있는 적합한 인지질의 총망라되지 않은 목록을 하기에 나열한다:
- [0115] 포스파티드산, 예를 들어 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스파티드산, 나트륨염(DMPA, Na), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티드산, 나트륨염(DPPA, Na), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스파티드산, 나트륨염(DSPA, Na); 포스포콜린, 예를 들어 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DLPC), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DMPC), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC); 포스포에탄올아민, 예를 들어 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DLPE), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DMPE), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DPPE), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DSPE); 포스포글리세롤, 예를 들어 1,2-다이라우로일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 나트륨염(DLPG, Na), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 나트륨염(DMPG, Na), 1,2-다이미리스토일-sn-글리세로-3-포스포-sn-1-글리세롤, 암모늄염(DMP-sn-1G, NH₄), 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 나트륨염(DPPG, Na), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 나트륨염(DSPG, Na), 1,2-다이스테아로일-sn-글리세로-3-포스포-sn-1-글리세롤, 나트륨염(DSP-sn-1G, Na); 포스포세린, 예를 들어 1,2-다이팔미토일-sn-글리세로-3-포스포-L-세린, 나트륨염(DPPS, Na); 혼합된쇄 인지질, 예를 들어 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 나트륨염(POPG, Na), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤, 암모늄염(POPG, NH₄); 리소인지질, 예를 들어 1-팔미토일-2-리소-sn-글리세로-3-포스포콜린(P-리소-PC), 1-스테아로일-2-리소-sn-글리세로-3-포스포콜린(S-리소-PC); 폐결화된 인지질, 예를 들어 N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜 2000)-MPEG-2000-DPPE, 나트륨염, N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜 5000)-MPEG-5000-DPPE, 나트륨염, N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜 5000)-MPEG-5000-DPPE, 나트륨염, N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜 750)-MPEG-750-DPPE, 나트륨염, N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜 2000)-MPEG-2000-DPPE, 나트륨염.
- [0116] 하나의 실시태양에서 본 발명에 따른 조성물 중의 인지질의 양은, 상기 조성물의 전체 부피를 기준으로 한 중량을 기준으로, 0.5 내지 20 g/l의 범위 이내이다. 몇몇 실시태양에서, 인지질은 0.8 내지 20 g/l를 포함하여 0.7 내지 20 g/l, 예를 들어 1 내지 15 g/l의 범위 이내로 존재할 수 있다.
- [0117] 다른 특정한 실시태양에서, 상기 인지질 유화제의 공급원은 레시틴, 예를 들어 크릴 인지질이다. 미국 약전(USP)에 따르면, 레시틴은 다양한 양의 트라이글리세라이드, 지방산 및 탄수화물과 같은 다른 물질들과 결합된, 주로 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린 및 포스파티딜이노시톨로 이루어진 아세톤-불용성 인지질들의 복합 혼합물을 기술하는 일반명이다.
- [0118] 몇몇 실시태양에서 상기 조성물 중의, 인지질을 포함한 유화제의 총량은 상기 조성물의 전체 부피를 기준으로 한 중량을 기준으로, 0.5 g/l 내지 48 g/l, 구체적으로 0.8 g/l 내지 42 g/l의 범위 이내이다. 몇몇 실시태양에서, 예를 들어 상기 유화제가 계란 레시틴인 실시태양에서, 상기 유화제의 양은 1 g/l 내지 39 g/l, 예를 들어 3 g/l 내지 29 g/l, 예를 들어 3.5 g/l 내지 27 g/l, 예를 들어 4 g/l 내지 26 g/l, 특히 10 내지 20 g/l, 예를 들어 11 내지 15 g/l의 범위 이내이다.
- [0119] 상기 유화액은 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질, 바람직하게는 크릴(난바다곤쟁이목)로부터 수득된 인지질을 포함한다.
- [0120] 바람직한 실시태양에서 상기 유화액은 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 포스파티딜콜린, 및 1 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 리소-포스파티딜콜린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 인지질을 포함한다.
- [0121] 하나의 실시태양에서, 상기 유화제는 60 내지 80 중량/중량%, 예를 들어 67 중량/중량%의 포스파티딜 콜린; 10 내지 20 중량/중량%, 예를 들어 15 중량/중량%의 포스파티딜에탄올아민; 3 중량/중량% 이하, 예를 들어 2 중량/중량%의 스펡고마이엘린; 및 3 중량/중량% 이하, 예를 들어 1 중량/중량%의 리소포스파티딜콜린을 포함하는 계

란 레시틴을 추가로 포함한다.

[0122] "계란 레시틴 PL90"(프레제니우스 카비 AB)은 상기와 같은 인지질 함량을 갖는 계란 레시틴의 일례이다.

[0123] 오메가-3-지방산 잔기가 상기 치료 및 예방 동안 상기 호르몬들의 효과를 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 상기 수중 유적형 유화액은 오메가-3-지방산 부분을 갖는 인지질, 바람직하게는 크릴(난바다곤쟁이목)로부터 수득한 인지질을 포함한다.

[0124] 오메가-3 지방산 잔기를 포함하는 인지질을 크릴로부터 수득할 수 있다. 예를 들어, 상기 크릴 오일은 오메가-3 지방산-함유 인지질을, 상기 크릴 오일의 중량을 기준으로 약 20 내지 약 60%, 예를 들어 약 30 내지 약 50%의 양으로 함유할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 상기 크릴 오일은 오메가-3 지방산-함유 트라이글리세라이드를 상기 크릴 오일의 중량을 기준으로 약 30% 미만, 예를 들어 약 5% 미만의 양으로 함유할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 상기 크릴 오일은 오메가-3 지방산-함유 트라이글리세라이드가 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 인지질(PL)과 트라이글리세라이드(TG)는 모두 3-탄소 주쇄(트리아실글리세롤)를 가지며, 이때 몇몇 작용기들은 상기 탄소들 각각에, 각각 sn1, sn2 및 sn3으로서 나타낸 1번, 2번 및 3번 위치로 부착된다. 상기 PL 및 TG 모두에서 sn1 및 sn2 위치는 장쇄 지방산, 예를 들어 18-탄소 화합물(예를 들어 리놀레산, 알파-리놀렌산, 올레산 및 스테아르산) 및/또는 20 개 이상의 탄소를 함유하는 매우 긴 장쇄 지방산(예를 들어 아라키돈산, 에이코스펜타엔산, 도코사펜타엔산 및 도코사헥사엔산)을 함유할 수 있다. TG에서, sn3 위치는 상기 장쇄 지방산에 의해 또한 점유되며, 그 자체로서 상기 화합물은 "중성 지방"으로서 공지된 반면, PL에서 sn3 위치는, 상기 분자를 현저하게 변경시켜 상기 분자에 친수성과 소수성 성질을 모두 부여하는 콜린, 에탄올아민, 세린, 이노시톨 등과 같은 알콜에 결합된 인산에 의해 점유되며, 상기 PL은 양친성 화합물로서 공지된다. 생물학적 막들의 구조적 구성의 일부로서, 및 양친성 성질을 가짐으로써, PL은 다수의 대사 과정들에서 지극히 중요한 역할을 한다.

[0125] 예시적인 실시태양에서, 소정량의 상기 오메가-3 지방산-함유 인지질은 상기 인지질의 제 1 및 제 2 위치에 결합된 오메가-3 지방산을 함유하지만, 상기 인지질의 제 3 위치는 그렇지 않다. 즉, 소정량의 상기 오메가-3 지방산-함유 인지질은 상기 인지질의 제 2 위치(즉 중간 위치)에 오메가-3 지방산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 인지질의 제 1 및 제 2 위치에 결합되지만, 상기 인지질의 제 3 위치에는 결합되지 않는 오메가-3 지방산을 함유하는 오메가-3 지방산-함유 인지질은 상기 오메가-3 지방산-함유 인지질의 전체 중량을 기준으로 약 70% 내지 약 80%, 예를 들어 약 80% 내지 약 95%의 양으로 존재할 수 있다.

[0126] 또 다른 예시적인 태양에 따라, 상기 수중 유적형 유화액의 비경구 투여 방법을 제공하며, 상기 방법은 사람에게, 존재하는 불포화된 오메가-3 지방산의 화학적 분해 또는 산화에 대한 보호 농도의 천연 산화방지제, 아스탁산틴을 함유하는 비경구 수중 유적형 유화액 중에 해양 갑각류로부터 수득한 인지질을 함유하는 조성물을 비경구적으로 투여함을 포함한다. 상기 다중불포화된 오메가-3 지방산의 산화는 반응성 산소 종들의 형성을 도출하며, 이는 정맥내 투여시 유해할 수도 있다. 따라서, 특정한 오메가-3 지방산 풍부 수중 유적형 유화액은 화학적 분해에 대한 보호가 필요하다. 크릴 오일 중에서 발견된 아스탁산틴은 오메가-6 지방산의 산화에 대해 보호하는 대두 오일 중의 알파-토코페롤의 존재와 유사한, 상기 오메가-3 지방산의 산화에 대해 독특한 보호를 제공할 수 있다. 꼭 크릴 오일 중에서 발견되는 해양계 인지질로서 그 자체가 상기 유화액의 물리적 안정성을 독특하게 증대시킬 수 있는 고농도의 n3-FA를 함유하며, 그렇게 크릴 오일 중의 아스탁산틴의 존재도 또한 상기 수중 유적형 유화액의 화학 안정성을 독특하게 증대시킬 수 있다. 주요 계면활성제로서 또는 계란 인지질과의 공-계면활성제로서 크릴 오일의 예시적인 태양처럼, 아스탁산틴은 주요 산화방지제, 또는 알파-토코페롤과의 공-산화방지제일 수 있다.

[0127] 본 발명의 추가의 또 다른 실시태양은

[0128] a) 상기 정의된 바와 같은 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐; 및

[0129] b) 상기 정의된 바와 같은 해양 갑각류로부터 수득된 인지질

[0130] 을 포함하는 비경구 투여용 호르몬 함유 수중 유적형 유화액이다.

[0131] 하나의 실시태양에서, 상기 유화액은 1.5 중량/중량% 이하, 1.2 중량/중량% 이하, 또는 0.8 중량/중량% 이하, 예를 들어 0.4 중량/중량% 이하의 폴리에틸렌 글리콜 15-하이드록시스테아레이트를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 조성물은 1.5 중량/중량% 이하, 1.2 중량/중량% 이하, 또는 0.8 중량/중량% 이하, 예를 들어 0.4 중량/중량% 이하의 폴리에틸렌 글리콜 에스터 및/또는 폴리에틸렌-프로필렌 글리콜을 포함한다.

- [0132] 일부의 실시태양에 따라, 본 발명은 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 이때 상기 조성물은 수성상, 오일상 및 계면활성제를 포함하는 유화액의 형태로 존재한다.
- [0133] 본 발명에 따른 수중 유적형 유화액은 하나 이상의 추가의 치료 성분들(API), 예를 들어 다른 신경영양 및/또는 신경보호제를 포함할 수 있다.
- [0134] 수성 매질
- [0135] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 수중 유적형 유화액은 수성 매질을 추가로 포함한다. "수성 매질" 또는 "수성상"은 수-함유 액체를 지칭한다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 매질은 물 및/또는 수성 완충 용액이다.
- [0136] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 상기 유화액의 전체 중량을 기준으로 70 내지 98 중량%, 바람직하게는 70 내지 90 중량%의 물을 포함할 수 있다.
- [0137] 일부의 실시태양에서, 상기 유화액은 0 내지 4 mM의 생리학적으로 적합한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0138] 일부의 실시태양에서, 본 발명에 따른 수중 유적형 유화액은 공-계면활성제를 선택적으로 포함한다. 본 발명의 유화액에 사용하기에 적합한 공-계면활성제는 상기 지질 유화액의 응집 및/또는 합체를 방지하는 것들이다. 예시적인 공-계면활성제는 비제한적으로 콜레스테롤, 올레산, 올리에이트, 트윈80(PEG-솔비탄 모노올리에이트), HCO-60, 솔루톨(Solutol) H15(폴리옥시에틸렌-660-하이드록시스테아레이트), PEG-400(폴리에틸렌 글리콜), 플루로닉(Pluronic) F68(BASF), 크레모포어(Cremophor) EL(폴리옥시에틸렌-35-리시놀리에이트), 또는 담즙산, 예를 들어 데옥시콜산의 염을 포함한다. 다른 실시태양에서 상기 공-계면활성제는 C12-C22 지방산, 그의 염, 및/또는 이들의 혼합물, 예를 들어 C16-C20 지방산, 그의 염, 및/또는 이들의 혼합물, 또는 C18 지방산, 그의 염, 및/또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시태양에서, 상기 지방산은 단일-불포화된다.
- [0139] 일부의 실시태양에서 상기 공-계면활성제는 조성물 중에 0.005% 이상, 0.01% 이상, 또는 0.02% 이상의 양(중량/부피)으로 존재할 수 있다. 이들 실시태양 중 어느 하나에 따라, 상기 공-계면활성제는 4% 이하, 1% 이하, 또는 0.04% 이하의 양(중량/부피)으로 존재할 수 있다.
- [0140] 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 장쇄 지방산, 예를 들어 팔미트산, 올레산 또는 스테아르산, 및 이들의 알칼리염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 올리에이트 및/또는 올레산, 특히 나트륨 올리에이트가 특히 적합한 공-계면활성제이다.
- [0141] 상기 공-계면활성제가 올리에이트 및/또는 올레산인 몇몇 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 0.005% 이하, 0.01% 이하, 또는 0.02% 이하의 양(중량/부피)으로 존재할 수 있다. 이들 실시태양 중 어느 하나에 따라, 상기 공-계면활성제는 0.5% 이하, 0.2% 이하, 0.1% 이하, 또는 0.05% 이하의 양(중량/부피)으로 존재할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 나트륨 올리에이트이며, 0.03 중량/부피%(0.3 g/ℓ)의 양으로 존재한다. 본 발명에 개시된 유화액들이 비경구 투여, 예를 들어 정맥내 주사 또는 정맥내 주입에 적합할 수 있다. 전형적인 치료 지속 기간은 예를 들어 3 내지 7 일일 수 있다. 따라서 특정한 실시태양에서, 몇몇 공-계면활성제의 농도를 최소로 유지시켜 자극, 사이토크린 P450 억제 등과 같은 부작용들을 방지한다. 특정한 실시태양에서, 플루로닉 F68(폴리(에틸렌글리콜)-13-폴리(프로필렌 글리콜 코-프로필렌 글리콜))은 0.7%(중량/중량) 미만, 또는 0.5%(중량/중량) 미만의 양으로 존재한다. 다른 특정한 실시태양에서, 솔루톨-HS(마크로콜-15-하이드록시스테아레이트)는 1.2%(중량/중량) 미만, 또는 1%(중량/중량) 미만의 양으로 존재한다.
- [0142] 삼투제
- [0143] 본 발명에 따른 수중 유적형 유화액은 삼투제 및/또는 장력 조절제를 포함할 수 있다. 상기와 같은 조성물은 200 내지 1000 mOsm/kg 범위의 오스몰 농도를 가질 수 있다.
- [0144] 본 발명의 특정한 실시태양에 따라, 상기 유화액은 등장성 및 등삼투성(iso-osmotic)일 수 있다. 상기 조성물은 220 내지 600 mOsm/kg, 또는 230 내지 360 mOsm/kg의 오스몰 농도를 가질 수 있다.
- [0145] 적합한 삼투성 및/또는 장력 조절제는 칼륨 또는 나트륨 클로라이드, 트라이할로스, 슈크로스, 솔비톨, 글리세롤, 글루코스, 자일리톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 알부민, 아미노산 및 이들의 혼합물을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 삼투압을 또한 증가시키는 작용제, 예를 들어 글리세롤, 텍스트로스, 락토오스, 솔비톨 또는 슈크로스에 의해 270 내지 330 mOsm/kg, 예를 들어 280 내지 300 mOsm/kg의 오스몰 농도가 성취된다.
- [0146] 하나의 실시태양에서, 상기 삼투제는 생리학적으로 허용가능한 폴리올, 예를 들어 글리세롤, 솔비톨 또는 자일

리톨이다. 특정한 실시태양에서, 상기 삼투제는 글리세롤이다.

[0147] 상기 삼투제 및/또는 장력 조절제는 일반적으로, 불리한 생물학적 영향을 미치지 않지만 등삼투성 및/또는 등장성 조성물을 제공하기에는 충분한 양으로 사용된다. 글리세롤이 삼투제인 경우에, 글리세롤은 2 내지 5%(중량/부피), 예를 들어 2.1 내지 2.9%(중량/부피), 예를 들어 2.3% 내지 2.7%의 범위로 존재할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액은 2.5% 글리세롤(25 g/l)을 포함한다.

[0148] pH 조절제

[0149] 일부의 실시태양에서, 본 발명에 따른 유화액은 pH 6.0 내지 pH 9.0, 예를 들어 pH 6.5 내지 pH 8.5, 예를 들어 pH 7.0 내지 8.0의 범위 이내의 pH를 갖는다. 상기 조성물의 pH를 당해 분야에 공지된 방법들에 의해서, 예를 들어 상기 지방산 상의 음 전하를 중화시키는 적합한 염기의 사용을 통해서, 적합한 완충제의 사용을 통해서, 또는 이들의 조합을 통해서 조절할 수 있다. 다양한 염기 및 완충제들이 본 발명의 유화액과 함께 사용하기에 적합하다. 당해 분야의 숙련가는 상기 유화액에 완충제의 첨가가 최종 pH뿐만 아니라 상기 유화액의 이온 강도에도 영향을 미칠 것을 알 것이다. 높은 이온 강도 완충제는 상기 유화액의 제타 전위에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 바람직하지 않다. 특정한 실시태양에서, 상기 pH를 1N 수산화 나트륨의 첨가에 의해 목적하는 값으로 조절한다.

[0150] 선택적인 첨가제

[0151] 본 발명에 따른 유화액은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예를 들어 결합제, 킬레이트화제, 착화제, 보존제(항균제 및 산화방지제 포함), 점도 조절제, 및 다른 생체적합성 물질 또는 치료제들을 선택적으로 포함한다.

[0152] 조성물 성분들의 비

[0153] 본 발명의 조성물 중에 포함될 수 있는 상이한 성분들의 예시적인 양을 상기에 열거하였지만, 본 발명의 다른 태양들은 하기에 논의되는 바와 같은, 특정 성분들의 비에 관한 것이다.

[0154] 유화제(인지질):오일

[0155] 수중 유적형 유화액 중의 과잉량의 인지질은 오토클레이빙 및/또는 보관에 따른 인지질 분해 산물의 증가를 도출하여 pH의 강하를 야기할 수 있으며, 이는 차례로 유화액 안정성에 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.

[0156] 바람직한 실시태양에서 상기 유화액은 상기 유화제를 6.8 내지 43%, 예를 들어 8.4 내지 42.5%, 예를 들어 12 내지 26%, 예를 들어 14 내지 25%, 예를 들어 15 내지 22%의 범위 이내의 양으로 포함한다(전체 오일 성분의 중량/중량%로서 나타내었다). 특정한 실시태양에서, 상기 유화제는 인지질이며 상기 오일의 16 내지 18%(중량/중량)의 양으로 존재한다.

[0157] 추가의 바람직한 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액은 인지질을 상기 오일의 중량/중량%로서 나타낼 때, 6.8% 이상, 8.4% 이상, 12% 이상, 14% 이상, 또는 15% 이상의 양으로 포함한다. 일부의 실시태양에서, 상기 조성물은 인지질을 상기 오일의 중량/중량%로서 나타낼 때, 43% 이하, 42.5% 이하, 26% 이하, 25% 이하, 또는 22% 이하의 양으로 포함한다.

[0158] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 예를 들어 상기 인지질의 공급원이 크릴로부터 수득되는 인지질인 실시태양에서, 상기 조성물은 상기 인지질을 상기 오일의 3 내지 20%(중량/중량), 예를 들어 상기 오일의 4 내지 18%(중량/중량), 예를 들어 상기 오일의 6 내지 16%(중량/중량), 예를 들어 상기 오일의 8 내지 14%(중량/중량)의 범위 이내의 양으로 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 유화제는 계란 레시틴이고 상기 오일의 19 내지 21%(중량/중량)의 양으로 존재한다.

[0159] 공-계면활성제:오일

[0160] 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 몇몇 실시태양에서, 상기 조성물은 공-계면활성제, 예를 들어 올리에이트 또는 올레산을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 상기 오일 성분의 중량/중량%로서 나타낼 때, 0.08 내지 2%, 예를 들어 0.1 내지 0.9%, 예를 들어 0.3 내지 0.7%의 범위 이내의 양으로 존재한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 상기 오일의 0.02 중량/중량%를 초과하는 양으로 존재한다. 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 올리에이트 또는 올레산이며, 상기 오일의 0.5%(중량/중량)의 양으로 존재한다.

- [0161] 일부의 실시태양에서, 상기 공-계면활성제는 상기 오일의 중량/중량%로서 나타낼 때, 0.02% 초과, 0.08% 이상, 0.1% 이상, 또는 0.3% 이상의 양으로 존재한다. 다른 실시태양에서, 상기 공-계면활성제의 농도는 상기 오일의 중량/중량%로서 나타낼 때, 2% 이하, 0.9% 이하, 또는 0.7% 이하의 양이다.
- [0162] 공-계면활성제:유화제(인지질)
- [0163] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 조성물은 유화제로서 크릴 인지질, 및 공-계면활성제, 예를 들어 올리에이트를 포함한다. 이들 실시태양의 특정한 태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 유화제는 1:85 내지 1:12, 예를 들어 1:82 내지 1:17, 예를 들어 1:68 내지 1:20, 예를 들어 1:51 내지 1:26, 예를 들어 2:85 내지 1:34의 범위 이내의 공-계면활성제 대 인지질 비(중량/중량)로 존재할 수 있다.
- [0164] 바람직한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 크릴 인지질은 1:85 이상, 1:82 이상, 1:68 이상, 1:51 이상, 또는 2:85 이상의 공-계면활성제 대 인지질 비(중량/중량)로 존재한다. 일부의 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 인지질은 1:12 이하, 1:17 이하, 1:20 이하, 1:26 이하, 또는 1:34 이하의 공-계면활성제 대 인지질 비(중량/중량)로 존재한다.
- [0165] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양에서, 상기 조성물은 유화제로서 크릴 인지질, 및 공-계면활성제, 예를 들어 올리에이트를 포함한다. 이들 실시태양의 특정한 태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 유화제는 1:100 내지 1:15, 예를 들어 1:80 내지 1:20, 예를 들어 1:70 내지 3:70, 예를 들어 1:60 내지 1:30, 예를 들어 1:50 내지 1:40의 범위 이내의 공-계면활성제 대 레시틴 비(중량/중량)로 존재할 수 있다.
- [0166] 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 레시틴은 1:100 이상, 1:80 이상, 1:70 이상, 1:60 이상, 또는 1:50 이상의 공-계면활성제 대 레시틴 비(중량/중량)로 존재한다. 일부의 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 및 상기 레시틴은 1:15 이하, 1:20 이하, 3:70 이하, 1:30 이하, 또는 1:40 이하의 비(중량/중량)로 존재한다.
- [0167] 상기 공-계면활성제가 올리에이트이고 상기 유화제가 크릴로부터 수득된 인지질(크릴 인지질)인 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 대 유화제 비(중량/중량)는 1:45 내지 1:20, 예를 들어 1:40 내지 1:25의 범위 이내이다. 상기 공-계면활성제가 올리에이트이고 상기 유화제가 계란 레시틴인 보다 특정한 실시태양에서, 상기 공-계면활성제 대 유화제 비(중량/중량)는 1:51 내지 1:30, 예를 들어 1:51 내지 1:34의 범위 이내이다.
- [0168] 패키징
- [0169] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 바로 사용가능한(ready-to-use) 조성물로서 제공될 수 있다. 본 발명에 사용된 바와 같은 "바로 사용가능한"은 추가의 제형화, 예를 들어 희석 또는 다수의 성분들을 함께 혼합할 것이 필요하지 않음을 의미한다.
- [0170] 본 발명의 수중 유적형 유화액은 밀폐된 패키징으로 제공될 수 있다. 상기 패키징은 지질 제형 및 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐과 함께 사용하기에 상용성이어야 한다. 오일 제형의 패키징에 덜 적합한 물질의 예는 PVC 및 DEHP를 포함한다. 오일 제형과 상용성인 적합한 패키징은 비제한적으로 폴리프로필렌-기계 주머니 및 유리병을 포함한다. 통상적인 유리가 본 발명의 조성물에 적합한 패키징 물질이다. 특정한 실시태양에서, 상기 유화액을 밀폐된 용기 중에 패키징한다. 상기 용기를 오버래핑하여 물리적인 환경으로부터의 보호를 제공할 수도 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 조성물을 250 ml의 부피를 갖는 밀폐된 용기 중에 패키징한다. 하나의 실시태양에서, 상기 수중 유적형 유화액을 불활성 기체의 헤드스페이스 하의 밀폐된 용기 중에 패키징한다.
- [0171] 일부의 실시태양에서 상기 조성물을 불활성 용기 중에 패키징한다. 일부의 실시태양에서, 상기 불활성 용기는 광 차단된다. 다른 실시태양에서, 상기 용기는 이중으로 된 벽을 포함하며, 보다 특정한 실시태양에서, 상기 두 층 사이의 영역을 산화 방지를 위해 불활성 기체로 충전시킨다. 연장된 보관을 위해서, 상기 패키징 물질은 유리하게는 본 발명의 조성물에 대해 주변 공기로부터의 산소의 확산을 방지하여, 상기 조성물 내에 산소 열화물의 형성을 방지한다.
- [0172] 일부의 실시태양에서, 상기 조성물을 단위 용량으로 패키징한다. 단위 용량은 환자에게 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐 일시주사 용량의 투여, 또는 소정의 치료 기간, 예를 들어 처음 1 시간, 처음 2 시간, 처음 4 시간 등에 걸친 상기 조성물의 투여에 충분한 조성물을 제공할 수 있다. 상기 단위 용량은 상기 조성물을 응급 상황에서, 예를 들어 앰블런스에서 준의료활동 종사자에 의해 또는 손상/사건이 발생한 장소에서 최초 조력자/의사에 의해 신속하고 편리하게 투여할 수 있게 한다. 단위 투여형의 비제한적인 예는 주사제, 사전-충전된 주사기, 유리 바이알, 및/또는 밀봉된 주머니이다.

- [0173] 일부의 실시태양에서, 상기 조성물을, 연속적인 주입 요법을 수행하기 위해 사용되는 인슐린-펌프 장치와 유사한 장치 내에, 또는 상기와 같은 장치와 함께 사용하도록 설계된 카트리지 중에 패키징한다. 예시적인 인슐린 펌프는 미니메드(MiniMed) 및 다이세트로닉(Disetronic)에 의해 판매되는 것들이다. 상기와 같은 펌프는 예를 들어 캐놀러, 상기 조성물을 보관하는 펌프 저장용기 또는 카트리지, 배터리 작동될 수 있는 펌프, 및 사용자가 전달하고자 하는 활성제의 정확한 양을 조절할 수 있게 하는 수단, 예를 들어 컴퓨터칩을 포함할 수 있다.
- [0174] 구체적인 예
- [0175] 하나의 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액은
- [0176] a) 1.0 내지 2.0 g/ℓ 범위 양의 프로게스테론;
- [0177] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0178] i) 50 중량% 이상의, 어유 및/또는 대두 오일, 홍화유 및 이들의 혼합물로부터 선택된 식물성 오일; 및
- [0179] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0180] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0181] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0182] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0183] 을 포함한다.
- [0184] 보다 구체적으로, 본 발명의 유화액은
- [0185] a) 1.0 내지 2.0 g/ℓ 범위 양의 프로게스테론;
- [0186] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0187] i) 50 중량% 이상의 어유 트라이글리세라이드(이때, 상기 어유 트라이글리세라이드는 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어지고, 상기 지방산은 에이코사펜타엔산(EAP) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 상기 지방산의 45 중량% 이상의 양으로 포함하고, 바람직하게는 오메가-3-지방산의 총량은 상기 지방산의 50 중량% 이상이다); 및
- [0188] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0189] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0190] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0191] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0192] 을 포함한다.
- [0193] 하나의 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액은
- [0194] a) 0.05 내지 1.0 g/ℓ 범위 양의 에스트라디올 및 1.0 내지 2.0 g/ℓ 범위 양의 프로게스테론;
- [0195] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0196] i) 50 중량% 이상의, 어유 및/또는 대두 오일, 홍화유 및 이들의 혼합물로부터 선택된 식물성 오일; 및
- [0197] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0198] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0199] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0200] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0201] 을 포함한다.
- [0202] 보다 구체적으로, 본 발명의 유화액은
- [0203] a) 0.05 내지 1.0 g/ℓ 범위 양의 에스트라디올 및 1.0 내지 2.0 g/ℓ 범위 양의 프로게스테론;

- [0204] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0205] i) 50 중량% 이상의 어유 트라이글리세라이드(이때, 상기 어유 트라이글리세라이드는 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어지고, 상기 지방산은 에이코사펜타엔산(EAP) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 상기 지방산의 45 중량% 이상의 양으로 포함하고, 바람직하게는 오메가-3-지방산의 총량은 상기 지방산의 50 중량% 이상이다); 및
- [0206] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0207] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0208] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0209] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0210] 을 포함한다.
- [0211] 하나의 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액은
- [0212] a) 0.05 내지 1.0 g/ℓ 범위 양의 에스트라디올;
- [0213] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0214] i) 50 중량% 이상의, 어유 및/또는 대두 오일, 홍화유 및 이들의 혼합물로부터 선택된 식물성 오일; 및
- [0215] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0216] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0217] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0218] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0219] 을 포함한다.
- [0220] 보다 구체적으로, 본 발명의 유화액은
- [0221] a) 0.05 내지 1.0 g/ℓ 범위 양의 에스트라디올;
- [0222] b) 오일 성분의 전체 중량을 기준으로
- [0223] i) 50 중량% 이상의 어유 트라이글리세라이드(이때, 상기 어유 트라이글리세라이드는 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어지고, 상기 지방산은 에이코사펜타엔산(EAP) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 상기 지방산의 45 중량% 이상의 양으로 포함하고, 바람직하게는 오메가-3-지방산의 총량은 상기 지방산의 50 중량% 이상이다); 및
- [0224] ii) 10 내지 50 중량%의 MCT
- [0225] 를 포함하는, 수중 유적형 유화액을 기준으로, 100 내지 300 g/ℓ의 오일 성분;
- [0226] c) 4 내지 20 g/ℓ의, 크릴로부터 수득된 인지질; 및
- [0227] d) 10 내지 50 g/ℓ의 글리세롤
- [0228] 을 포함한다.
- [0229] 유화액의 성질
- [0230] 본 발명에 따른 조성물은 전형적으로 외관상 유백색이며, 시각적으로 균질한 유화액으로서 나타난다.
- [0231] 유화액 소적 입자 크기 분포
- [0232] PFAT5 값
- [0233] 미국 약전(USP)은 액체 주사성 유화액 중의 소구 크기 분포에 대한 한계를 설정하고 있다(문헌[USP 729-Pharm. Forum. 2005; 3:1448-1453]). 부피-가중 백분율 지방 5 μm 초과로서 표현된, 주사성 유화액 중의 직경 5 μm 초과 지방구에 대한 한계는 0.05%를 초과하지 않거나, PFAT5는 0.05%를 초과하지 않는다(문헌[USP 729-Pharm. Forum. 2005; 3:1448-1453]). 0.05%를 초과하는 값, PFAT5를 갖는 조성물들은 정맥내 투여에 안전하지 못한 것으로 간주된다. 유화액의 상기 PFAT5 값은 상기 유화액의 전체 오일 함량, 인지질의 유형 및 양, 공-계면활

성제의 선택, 상기 공-계면활성제 대 오일 비, 및 합체 및/또는 응집에 대한 상기 유화액 소적의 안정성을 포함한 다수의 인자들에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0234] 특정한 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물은 0.05% 이하, 예를 들어 0.04% 이하, 예를 들어 0.02% 이하, 예를 들어 0.01% 이하의 PFAT5 값을 갖는다.

[0235] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 조성물의 유화액 소적의 100%가 직경 5 μm 이하이며, 소적의 98% 이상, 예를 들어 소적의 99%가 직경 1.5 μm 이하이다. 직경이 1 μm 를 초과하는 소적들의 입자 크기 분포를 쿨터(Coulter) 카운터(쿨터 멀티사이저(Coulter Multisizer) III)에 의해 측정한다.

[0236] PCS

[0237] 하나의 실시태양에서, 직경이 1 μm 이하인 소적은 350 nm의 최대 PCS z-평균, 및/또는 0.25 이하의 PCS 다중분산 값을 갖는다. 특정한 실시태양에서, 직경이 1 μm 이하인 소적은 250 nm의 최대 z-평균, 및/또는 0.20 이하의 다중분산 값을 갖는다. 훨씬 더 특정한 실시태양에서, 크기가 1 μm 이하인 소적은 220 nm의 최대 z-평균, 및/또는 0.15 이하의 다중분산 값을 갖는다.

[0238] 중간 소적 크기

[0239] 상기 유화액 소적 크기는, 소적 크기가 합체, 크립화, 응집, 오스왈드 숙성 및 궁극적으로 상 분리와 같은 현상의 비율에 직접적으로 영향을 미치기 때문에, 유화액 탈안정화의 동역학을 결정하는 핵심 매개변수이다. 따라서 유화액 소적 크기는 유화액 안정성의 표시이다. 다수의 매개변수들, 예를 들어 오일-유형, 계면활성제 및 공-계면활성제 유형, 활성 성분의 존재, 오일의 양, 오일 대 계면활성제 및 오일 대 공-계면활성제 비가 유화액 소적 크기에 영향을 미친다.

[0240] 특정한 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물은 121 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 분간 오토클레이빙에 이어서, 및/또는 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 주 이상, 예를 들어 4 주 동안 보관 이후에 300 nm 이하, 예를 들어 230 nm 이하, 예를 들어 200 nm 이하, 예를 들어 185 nm 이하, 예를 들어 약 180 nm 이하의 부피 기준 중간 직경, 또는 D[4,3]을 유지한다.

[0241] 평균 소적 크기

[0242] 하나의 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물의 유화액 소적 입자는 320 nm 이하, 예를 들어 250 nm 이하, 예를 들어 200 nm 이하, 예를 들어 185 nm 이하, 예를 들어 180 nm 이하의 부피 기준 평균 직경, 또는 d[0,5]를 갖는다. 바람직하게, 상기 소적 입자는 240 내지 320 nm의 범위이다.

[0243] 특정한 실시태양에서, 본 발명에 따른 조성물은 121 $^{\circ}\text{C}$ 에서 15 분간 오토클레이빙에 이어서, 및/또는 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 주 이상, 예를 들어 4 주 동안 보관 이후에 300 nm 이하, 예를 들어 250 nm 이하, 예를 들어 200 nm 이하, 예를 들어 185 nm 이하, 예를 들어 180 nm 이하의 부피 기준 평균 직경, 또는 d[0,5]를 유지한다.

[0244] 제타 전위

[0245] 제타 전위는 상기 유화액의 안정성과 관련된다. 높은 제타 전위를 갖는 유화액은 전기적으로 안정한 반면 낮은 제타 전위를 갖는 것들은 응집하거나 뭉치는 경향이 있다. 상기 유화액의 제타 전위는 예를 들어 계면활성제 및 공-계면활성제의 선택 및 양, 상기 유화액의 pH뿐만 아니라 수성 용액의 이온 강도에 의해 영향을 받는다.

[0246] 하나의 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 -30 mV 내지 -70 mV, 예를 들어 -40 mV 내지 -65 mV, 예를 들어 -51 mV 내지 -60 mV 범위 이내의 제타 전위를 갖는다. 또한, 본 발명의 유화액 조성물의 제타 전위는 -30 mV, -35 mV, -40 mV, -45 mV, -50 mV, -55 mV, -60 mV, -65 mV 또는 -70 mV 또는 그 이상일 수 있다.

[0247] 미립자 물질

[0248] 몇몇 실시태양에서 본 발명의 유화액은 주변 온도에서(예를 들어 4 $^{\circ}\text{C}$, 2 $^{\circ}\text{C}$ 내지 8 $^{\circ}\text{C}$, 및 20 $^{\circ}\text{C}$ 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 로부터 선택된 하나 이상의 온도에서) 결정성 고체가 없다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액 조성물은 주사액 중의 미립자 크기 및 수에 대한 기준을 충족한다(USP 788, 방법 2-현미경에 의한 입자수 시험). 예를 들어, 상기 조성물은 1 mL당 0 내지 12 개의 10 μm 이상의 입자 및 1 mL당 0 내지 2 개의 25 μm 이상의 입자를 함유할 수 있다.

[0249] 유화액의 안정성

[0250] 무균성

- [0251] 특정한 실시태양에서, 본 발명에 따른 유화액은 무균성이다. 본 발명에 사용된 바와 같이 "무균성"은 USP <71> 장의 요건을 충족하는 조성물을 지칭한다. 특정한 실시태양에서 상기 조성물은 USP <85> 장 "세균 내독소 시험"의 요건을 충족하며, 선택적으로 상기 USP <151> 장 "발열원 시험"의 요건을 추가로 충족한다.
- [0252] 특정한 실시태양에서, 본 발명의 유화액은 상기 유화액의 화학적 안정성 및/또는 물리적 안정성을 유지하거나 개선시키면서, 개선된 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐 용해도를 성취한다. 특정한 실시태양에서, 상기 조성물은 상기 유화액의 물리적 또는 화학적 완전성을 손상시키지 않으면서 121 °C에서 15 분 동안 오토클레이빙함으로써 가열-살균할 수 있다. 오토클레이빙에 의한 살균이, 예를 들어 여과 살균에 비해, 미생물학적 안전성에 관하여 이로운 뿐만 아니라 재정적으로도 더 비용-효과적이다.
- [0253] 더욱 또한, 특정한 실시태양에서, 상기 유화액은 종래 기술보다 안전성 이점을 나타낸다, 예를 들어 (a) 상기 조성물은 주사액 중의 입자 크기 및 수에 대한 기준(USP 788, 방법 2)을 충족하고/하거나 보다 적은 수준의 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐 결정을 포함하고, (b) 상기 조성물은 낮은 PFAT5 값(상기에 보다 상세히 개시된 바와 같이)을 가지며, (c) 상기 조성물은 보다 낮은 수준의 화학적 불순물을 함유하고, (d) 상기 조성물을 미생물 안전성에 대한 골드 표준 방법을 사용하여 오토클레이빙할 수 있고/있거나, (e) 상기 조성물은 알콜 또는 잠재적으로 독성인 유기 용매를 포함하지 않는다.
- [0254] 본 발명에 개시된 조성물의 상술한 이점들 중 하나 이상의 결과로서, 상기 유화액은 상기 유화액 중에 함유된 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 개선된 유효성(예를 들어 양호한 약동학 및 생물학적 이용효능, 예를 들어 혈청 호르몬 수준 및/또는 혈장 농도에 반영될 수 있다)을 제공하며, 상기 유화액의 투여는 종래 기술의 조성물에 비해 환자 투여에 있어서 개선된 일관성을 제공한다.
- [0255] 최종적으로 본 발명에 따른 유화액 조성물은 사용하기 편리하고 안전한 것 이외에, 유리하게는 무균성의, 바로 사용가능한 형태로 제공되며 실온에서 1 또는 2 년의 저장 수명을 갖는다.
- [0256] 제조 공정
- [0257] 본 발명의 추가의 실시태양은 본 발명의 수중 유적형 유화액의 제조 공정이다.
- [0258] 상기 공정은
- [0259] a) 오일상, 바람직하게는 해양 오일 또는 식물성 오일, 특히 어유 트라이글리세라이드를 포함하는 오일상에 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 용해시키고, 이때 상기 어유 트라이글리세라이드가 지방산으로 에스터화된 글리세롤로 이루어지며, 상기 지방산이 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)을 상기 지방산의 45 중량% 이상의 양으로 포함하고, 바람직하게는 오메가-3 지방산의 총량이 상기 지방산의 60 중량% 이상인 단계; 및
- [0260] b) 상기 오일상을 수성상 중에, 바람직하게는 유화제의 존재 하에서 유화시키는 단계
- [0261] 를 포함한다.
- [0262] 또 다른 태양에서, 본 발명은 앞서 본 발명에서 정의한 바와 같은 수중 유적형 유화액 조성물의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은
- [0263] a) 물, 및 1 또는 2 개의 오메가-3-지방산 부분을 포함하는 인지질; 및 선택적으로 삼투제를 배합시켜 수성 조성물을 생성시키는 단계;
- [0264] b) 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐 및 오일을 배합시켜 유성 조성물을 생성시키는 단계; 및
- [0265] c) 상기 수성 조성물과 상기 유성 조성물을 배합시킨 다음 균질화시켜 균질한 수중 유적형 유화액을 형성시키는 단계
- [0266] 를 포함한다.
- [0267] 특정한 실시태양에 따라, 상기 수성 조성물을 상기 유성 조성물과 배합시키기 전에, 균질한 현탁액을 생성시키기 위해서 상기 수성 조성물을 균질화시킨다. 또 다른 유리한 실시태양에서, 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 40 °C 이상의 온도를 갖는 오일에 가하여 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 희석을 촉진시킨다. 다른 특정한 실시태양에서, 상기 유성 조성물을 상기 수성 조성물과 배합시키기 전에 여과한다.
- [0268] 일부 매우 특정한 실시태양에서, 상기 제조 방법은 하기의 단계들을 포함한다:
- [0269] A) 수성 매질 중에 임의의 삼투제를 용해시키고 교반하는 단계;

- [0270] B) 유화제를 가하고 교반하는 단계;
- [0271] C) 선택적으로 공-계면활성제 및 선택적으로 pH 조절제를 가하고 혼합하는 단계;
- [0272] D) 오일 중에 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 용해시켜 오일상을 형성시키는 단계;
- [0273] E) 상기 오일상을 여과한 다음, 상기 여과된 오일상을 상기 수성상에 가하고 혼합하는 단계;
- [0274] F) 균질화시켜 균질한 유화액을 형성시키는 단계;
- [0275] G) 선택적으로 물을 가하는 단계;
- [0276] H) 선택적으로 pH를 pH 8.0 내지 8.8로 조절하기에 충분한 1N NaOH를 가하는 단계; 및
- [0277] I) 선택적으로 최종 부피를 성취하기에 충분한 수성 매질을 가하는 단계.
- [0278] 특정한 실시태양에서, 상기 균질화를 350 바 이상, 또는 370 바 이상에서 수행한다.
- [0279] 특정한 실시태양에서, 상기 유화액의 제조 방법은 크릴 인지질을 수성 매질 중에(오일 중에 보다는) 용해시키는 단계, 상기 오일상을 상기 수성상에(이와 역으로 보다는) 가하는 단계, 및 350 바 이상에서 균질화시키는 단계를 포함한다. 이들 단계는 입자 크기 및 유화액 안정성에 관하여 유리한 성질들을 갖는 유화액을 생성시키는 것으로 여겨진다.
- [0280] 또 다른 특정한 실시태양에서, 상기 유화액을 밀폐된 용기 중에 패키징하고, 예를 들어 121 °C 이상(예를 들어 121 °C 내지 123 °C)으로 최소 15 분의 유지 시간 동안 가열함으로써 살균한다. 상기 오토클레이브 프로그램은 회전 주기일 수 있다.
- [0281] 다른 매우 특정한 실시태양에서, 상기 제조 방법은 하기의 단계들을 포함한다:
- [0282] A) 수성 매질 중에 삼투제를 용해시키고 교반하는 단계;
- [0283] B) 인지질, 특히 크릴 인지질을 가하고 교반하는 단계;
- [0284] C) 선택적으로 공-계면활성제 및 pH 조절제를 가하고 혼합하는 단계;
- [0285] D) 어유 트라이글리세라이드 중에 프로게스테론 및/또는 에스트로겐을 용해시켜 오일상을 형성시키는 단계;
- [0286] E) 상기 오일상을 여과한 다음, 상기 여과된 오일상을 상기 수성상에 가하고 혼합하는 단계;
- [0287] F) 균질화시켜 균질한 유화액을 형성시키는 단계;
- [0288] G) 선택적으로 물을 가하는 단계;
- [0289] H) 선택적으로 pH를 pH 8.0 내지 8.8로 조절하기에 충분한 1N NaOH를 가하는 단계; 및
- [0290] I) 선택적으로 최종 부피를 성취하기에 충분한 수성 매질을 가하는 단계.
- [0291] 제조 방법의 상세한 일례를 하기 제공한다. 숙련가는 다양한 변경 및 변화들을 수행할 수 있고 이들 변경 및 변화가 여전히 본 발명의 범위 내에 있음을 쉽게 알 것이다.
- [0292] 치료 방법
- [0293] 본 발명의 추가의 실시태양은 본 발명의 수중 유적형 유화액을 포함하거나 상기 유화액으로 이루어진 약학 조성물이다.
- [0294] 바람직하게는, 본 발명의 약학 조성물은 뇌졸중 및/또는 외상 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.
- [0295] 추가의 바람직한 실시태양에 따라 본 발명의 약학 조성물은 뇌진탕 후 신경 손상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이거나 외상 사건 후 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것이다.
- [0296] 본 발명에 개시된 유화액을 치료학적 또는 예방학적 사용을 위해 환자에게 비경구로, 예를 들어 정맥내로 또는 동맥내로 투여할 수 있다. 특정한 실시태양에서 상기 환자는 포유동물, 예를 들어 인간이다.
- [0297] 본 발명에 개시된 유화액은 신경보호 및/또는 신경재생 성질을 갖는다. 따라서 상기 조성물은 신경계 장애 또는 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 예시적인 장애 및 질환은 비제한적으로 중추 신경계(CNS) 장애 또는 질

환, 척수 손상, 외상성 뇌손상, 뇌기능의 일시적인 상실을 특징으로 하는 뇌진탕을 비롯한 경증 두부 손상, 소아 뇌 손상, CNS의 퇴행성 장애, 예를 들어 파킨슨병, 알츠하이머병을 비롯한 치매, 탈수초성 질환, 예를 들어 다발성 경화증 및 만성, 당뇨병 말초 신경병증을 포함한다.

[0298] 다른 예시적인 장애 및 질환은 허혈성 신경병, 예를 들어 허혈성 CNS 손상, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중 및 일시적인 허혈성 발작을 비롯한 뇌졸중, 및 심장 수술 중 심폐 우회술에 기인한 신경인지 장애, 예를 들어 관류 후 증후군을 포함한다. 추가의 예는 실어증, 수면 장애, 및 불안 장애, 예를 들어 외상 후 스트레스 장애를 포함한다.

[0299] 상기 조성물은 상기 나열된 장애들과 관련된 증상들의 경감, 예를 들어 인지 기능의 회복, 수면 패턴의 회복, 기분 장애의 정상화 등을 제공하기에 또한 유용하다. 상기 약학 조성물은 외상 후 스트레스 장애의 치료에 또한 유용하다.

[0300] 하나의 실시태양에 따라, 본 발명은 외상성 CNS 손상, 예를 들어 외상성 뇌 손상이 있는 포유동물 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 방법은 TBI의 치료가 필요한 포유동물 환자에게 본 발명의 따른 약학 조성물을, 치료 유효 농도의 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐이 전달되도록 투여함으로써 상기 환자에게서 TBI를 치료함을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 포유동물 환자는 인간이다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 외상성 CNS 손상, 예를 들어 TBI를 갖는 환자에게 본 발명의 프로게스토겐- 및/또는 에스트라디올-포함 약학 조성물을 비경구적으로 투여함을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라, 상기 약학 조성물을 사용하여 외상성 중추 신경계 손상에 대한 양성 치료 반응을 촉진시킨다.

[0301] 외상성 뇌 손상은 뇌기능을 일시적으로 또는 영구적으로 손상시키는 뇌 조직에 대한 물리적 손상이다. 진단은 임상적으로 의심하여 영상화(주로 CT)에 의해 확인될 수 있다. 임상적 발현은 중증도 및 결과에 있어서 현저하게 다양하다. 손상은 개방 손상 또는 폐쇄 손상으로서 통상적으로 분류된다. 개방 손상은 두피 및 두개골의 침투를 포함한다. 폐쇄 손상은 전형적으로 머리를 부딪치거나, 머리가 물체를 들이받거나 세차게 흔들려, 급속한 뇌 충격의 가속 및 감속이 유발될 때 발생한다.

[0302] 본 발명의 약학 조성물을 사용하여 둔상(예를 들어 폐쇄 손상)뿐만 아니라 침투성 외상을 포함한 TBI를 치료할 수 있다. "치료"는 개선된 형태 회복(즉 향상된 조직 생육성) 및/또는 행동 회복 모두를 포함하여, 상기 외상성 CNS 손상이 있는 환자에서의 임의의 개선을 의미한다. 상기 개선은 상기 외상성 CNS 손상에 따른 행동 및 해부학적 회복의 속도 및/또는 정도의 증가를 특징으로 할 수 있다. 따라서, "양성 치료 반응"은 완전한 반응 및 부분적 반응 모두를 포함한다. 완전한 또는 부분적 치료 반응이 발생하였는지를 측정하기 위한 다양한 방법들이 특허 출원 WO 2006/102644, WO 2006/102596 및 WO 2008/039898에 상세히 논의되어 있다.

[0303] "치료 유효량"은 치료 효과를 일으키기에 충분한 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 양을 의미한다. 따라서, 일부의 실시태양에서, 본 발명에 따라 투여되는 용량 단위 중의 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 양은 상기 CNS에 대한 외상성 손상에 따른 신경 손상의 치료 또는 예방에 유효하며, 따라서 신경보호 효과를 유도한다. 신경퇴행은 중추 신경계에서 뉴런의 점진적인 상실이다. 본 발명에 사용된 바와 같이, "신경보호"는 외상성 CNS 손상에 따른 신경퇴행의 진행의 정지 및/또는 역전이다. 상기 치료 유효량은 다수의 인자들, 예를 들어 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 비활성, 상기 외상성 손상의 중증도 및 패턴, 생성되는 신경 손상, 환자의 반응성, 다른 개인당 변이성과 함께 환자의 체중, 투여 방식 및/또는 방법, 및 사용되는 약학 조성물에 따라 변할 것이다.

[0304] 본 발명의 약학 조성물을 당해 분야에 공지된 임의의 허용가능한 방법, 예를 들어 정맥내(IV) 주사, 근육내(IM) 주사, 또는 피하(SC) 주사를 사용하여 투여할 수 있다. 본 발명의 특정한 실시태양에서, 상기 조성물을 정맥내로, 예를 들어 IV 주사에 의해 투여한다. 정맥내로 투여 시, 상기 조성물을 1 내지 144 시간의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여할 수 있다.

[0305] 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 하루에 1 회 또는 수회 투여할 수 있다. 상기 치료의 지속기간은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 그 이상의 기간 동안 하루에 1 회일 수 있다. 상기 1 일 용량을 개별적인 투여량 단위 또는 다수의 보다 적은 투여량 단위의 형태로 단일 용량에 의해서 또는 일정한 간격으로 세분된 투여량의 수회 투여에 의해서 투여할 수 있다. 후속의 투여량 단위들을, 치료 효과가 성취되도록 상기 초기 투여에 이어서 어느 때라도 투여할 수 있다. 예를 들어, 추가적인 투여량 단위들, 손상 후 처음 수일에 걸쳐 발생할 수도 있는 부종의 여파로부터 환자를 보호하기 위해서 투여할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 첫 번째 투여량 단위들 손상 후 8 시간 이내에 투여한다.

[0306] 본 발명의 특정한 실시태양에서, 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 일정한 투여 섭생으로 투여한다. "일정한 투여 섭생"은 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐을 치료 기간에 걸쳐 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐의 일정한 전체 시간당 주입 용량으로 투여함을 의미한다.

[0307] 본 발명의 추가의 실시태양에서, 하나 이상의 추가적인 신경보호제를 상기 프로게스토겐 및/또는 에스트로겐과 함께(동일한 조성물의 일부로서 또는 별도의 조성물 중에서) 투여하여 외상성 CNS 손상에 이은 신경보호를 증대시킬 수 있다.

[0308] 이제 본 발명을 일반적으로 개시하였지만, 단지 예시를 목적으로 본 발명에 포함되고 본 발명의 제한인 것으로 의미되지 않는 몇몇 특정한 실시예들을 참조로 본 발명을 더욱 잘 이해할 것이다.

[0309] 실시예

[0310] 호르몬-함유 오일 유화액의 일반적인 제조 과정

[0311] 글리세롤 및 물의 일부를 혼합한 후에, 유화제(크릴 인지질) 및 공-유화제 나트륨 올리에이트를 울트라 튜렉스(Ultra Turrax)(등록상표) 세포 균질화기에 의해 분산시킨다(용액 I). 나란히 상기 오일상(선택적으로 토크페롤과 함께)을 제조하고 에스트라디올 및 프로게스테론을 질소 불활성 분위기 하에서 70 °C까지 용해시킨다(용액 II). 용액 II를 울트라 튜렉스 세포 균질화기를 사용하여 용액 I에 가한 다음 적어도 400 바 내지 800 바 하에 고압 균질화기에서 30 °C 내지 70 °C까지 4 내지 5 회 균질화 주기를 수행한다. 이어서 상기 물의 나머지를 가하고 생성되는 수중 유적형 유화액의 pH 값을 가능하면 용액으로서 수산화 나트륨으로 7.5 내지 9.0으로 조절한다.

[0312] 상기 유화액을 적합한 품질의 용기에 충전시킨 후에, 공지된 방법에 의해 가열-살균한다. 0.5 μm 미만의 평균 오일 소적 크기 및 18 개월 이상의 저장 안정성을 갖는 지질 소적을 갖는 무균성의 안정한 o/w 유화액이 생성된다.

[0313] [표 1]

	1000 ml당 양	30 l 당 양
프로게스테론	1.500 g	45.00 g
에스트라디올	0.150 g	4.500 g
중간쇄 트라이글리세라이드	20.0 g	600.0 g
어유 트라이글리세라이드 ¹⁾	180.0 g	5400.0 g
크릴로부터 수득된 인지질	12.00 g	360.0 g
글리세롤	25.00 g	750.0 g
나트륨 올리에이트	0.300 g	9.0 g
α-토코페롤	0.200 g	6.0 g
NaOH	최대 0.06 g	최대 1.8 g
주사용 수	1000 ml까지 첨가	30.0 l 까지 첨가

¹⁾EPA 및 DHA의 양은 상기 어유 트라이글리세라이드 중의 지방산의 총량을 기준으로 55.5 중량%이다. EPA 대 DHA의 중량비는 3:2이다.

[0314]

[0315] [표 2]

	1000 ml당 양	30 l 당 양
프로게스테론	1.500 g	45.00 g
에스트라디올	0.150 g	4.500 g
중간쇄 트라이글리세라이드	60.0 g	1800.0 g
어유 트라이글리세라이드 ¹⁾	140.0 g	4200.0 g
크릴로부터 수득된 인지질	12.00 g	360.0 g
글리세롤	25.00 g	750.0 g
나트륨 올리에이트	0.300 g	9.0 g
α-토코페롤	0.200 g	6.0 g
NaOH	최대 0.06 g	최대 1.8 g
주사용 수	1000 ml까지 첨가	30.0 l 까지 첨가

¹⁾EPA 및 DHA의 양은 상기 어유 트라이글리세라이드 중의 지방산의 총량을 기준으로 55.5 중량%이다. EPA 대 DHA의 중량비는 3:2이다.

[0316]

[0317] [표 3]

	1000 ml당 양	30 l 당 양
프로게스테론	1.500 g	45.00 g
에스트라디올	0.150 g	4.500 g
중간쇄 트라이글리세라이드	100.0 g	3000.0 g
어유 트라이글리세라이드 ¹⁾	100.0 g	3000.0 g
크릴로부터 수득된 인지질	12.00 g	360.0 g
글리세롤	25.00 g	750.0 g
나트륨 올리에이트	0.300 g	9.0 g
α -토코페롤	0.200 g	6.0 g
NaOH	최대 0.06 g	최대 1.8 g
주사용 수	1000 ml까지 첨가	30.0 l 까지 첨가
¹⁾ EPA 및 DHA의 양은 상기 어유 트라이글리세라이드 중의 지방산의 총량을 기준으로 55.5 중량%이다, EPA 대 DHA의 중량비는 3:2이다.		

[0318]

[0319]

상기 크릴 인지질을 포함하는 본 발명의 유화액은, 상기 크릴 인지질이 계란 인지질로 대체된 상응하는 유화액 (이후부터 본 발명에서 비교 유화액)에 비해 개선된 안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 유화액은 계란 인지질을 포함하는 비교 유화액보다 더 작은 평균 입자 크기의 소적들을 나타낸다.

[0320]

더욱이, 놀랍게도, 상기 호르몬들의 효과가 본 발명의 유화액의 경우 상승효과적으로 개선되는 것으로 밝혀졌다. 상기 크릴 인지질의 개선된 효과는 경색 모델에 의해 입증될 수 있다.