

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년06월08일
A61K 31/20 (2006.01) (11) 등록번호 10-0587551
(24) 등록일자 2006년05월30일

(21) 출원번호	10-2000-7006288	(65) 공개번호	10-2001-0032943
(22) 출원일자	2000년06월09일	(43) 공개일자	2001년04월25일
번역문 제출일자	2000년06월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/026329	(87) 국제공개번호	WO 1999/29316
국제출원일자	1998년12월10일	국제공개일자	1999년06월17일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장	08/988,270	1997년12월10일	미국(US)
	60/084,516	1998년05월07일	미국(US)

(73) 특허권자 싸이클로스포린 테라퓨틱스 리미티드
아일랜드 더블린 1 커스텀 하우스 도크 하버마스터 플레이스 2

(72) 발명자 미쉬라, 아와드헤쉬, 케이.
캐나다퀘백주H3E1H8년스아일랜드(버دم)워드가스프670아파트먼트#201

람틀라, 제이번닛사
아일랜드더블린9그리피스에비뉴살트몬트163

모웃사, 이스칸다르
캐나다퀘백주몬트리올코트-데-네이지스4850아파트먼트#108

클라크,누알라,엠펜.
아일랜드 더블린 15 클론실라캐스트레시엘드코트 70

(74) 대리인 나영환
김성기

심사관 : 홍정표

(54) 오메가-3 지방산 오일을 함유하는 약학 조성물

요약

어유과 같은 오메가-3 지방산 오일 및 사이클로스포린과 같은 난용성 치료제를 함유하는 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 약학 조성물이 투여, 특히 인간에 경구 투여를 위해 제제된다. 친수성 용매 시스템을 거의 포함하지 않거나 단지 소량만을 포함하는 예비농축물은 오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량; 오메가-3 지방산 오일에 거의 용해되는, 수난용성 치료제의 치료적 유효량; 1이상의 계면활성제를 함유하는 계면활성제 시스템을 포함한다. 또한 수성 용액으로 자가에멀션화 예비농축물을 희석함으로써 형성되는 마이크로 에멀션 또는 에멀션이 제공된다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 오메가-3 지방산 오일 및 치료제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 오메가-3 지방산 오일 및 수난용성(poorly water soluble) 치료제, 예를 들면 사이클로스포린을 포함하는 마이크로 에멀션 및 에멀션 또는 자가에멀션화 마이크로 에멀션 및 에멀션 예비농축물 제제의 투여, 특히, 경구투여에 관한 것이다. 바람직하게, 오메가-3 지방산 오일 및 치료제는 부가적 치료 효과 또는 상승적 치료 효과를 나타내고, 또는 오메가-3 지방산 오일은 치료제의 부정적 부작용을 조절한다.

배경기술

오메가-3 지방산 오일은 류마티즘성 관절염, 건선, 크론병 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 질환과 같은 자가면역 및 염증성 질환의 치료; 면역억제 치료; 정상 인간 및 심장 이식 환자의 고혈압 예방; 관상 심장 질환; 고지방혈증; 과트리글리세리드증; 신장 기능의 향상 및 신독성 감소의 향상을 포함하는 수많은 치료적 이점을 위해 사용될 수 있는 성질을 갖는다. 미국 특허 제4,678,808호는 자가면역 증후군, 급성 및 만성 염증 질환, 아테롬성경화증, 발작, 심근 균열골절, 깊은 정맥 혈전증, 외과적 처치, 고지방혈증 상태, 고혈압, 혈소판 반응성의 강화, 혈관 손상 및 폐색, 혈관 경련 및 당뇨병을 포함하는 아라키돈산 대사와 연관된 질병을 치료하기 위한 상기 오일의 용도를 개시한다. 치은염과 치주염 치료용 조성물을 개시하는 미국 특허 제5,225,441호에 따르면, 아라키돈산 캐스케이드에서 오메가-3 폴리불포화 지방산이 기질로서 오메가-6 폴리불포화 지방산과 경쟁하므로, 프로스타글란딘과 류코트리엔(양자 모두 염증과 면역 반응의 강력한 조절자임)의 합성을 변화시킬 수 있다. 오메가-3 지방산 오일의 기타 용도는 미국 특허 제5,034,415호(당뇨병), 미국 특허 제4,843,095호(류마티스 관절염), 일본 특허 제2253629호(항암), 미국 특허 제4,879,312호(혈관형성 강화), 일본 특허 제 1290625호(대뇌 기능의 향상), 유럽 특허 제 378,824호(항암액질, 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수준 감소, 혈소판 응고 저해, 대장 선암 성장 저해), 미국 특허 제5,457,130호(암 약액질, 약성 종양, 지방 조직에서 비정상 cAMP 수준, 지방분해 활성 저해) 및 미국 특허 제5,436,269호(간염)에 개시되어 있다.

사이클로스포린은 오메가-3 지방산 오일에 가용성이고, 오메가-3 지방산 오일과 함께 부가적인 치료 효과 또는 상승적 치료 효과를 나타낼 수 있는 약물 군의 예이다. 대안적으로, 오메가-3 지방산 오일은 사이클로스포린 A와 같은 사이클로스포린의 신독성과 같은 부정적 부작용을 조절한다.

사이클로스포린 A(CyA)는 진균류 톨리포클로디움 인플라툼 감스(Tolypoclodium inflatum Gams)로부터 분리될 수 있고, T 헬퍼 림프구에서 가장 현저한 인터루킨-2 및 몇몇 다른 시토킨의 전사를 칼슘 의존적, 특정적 및 가역적으로 억제하는 지방친화성 고리형 11펩티드이다. CyA는 그 면역억제 성질 때문에, 이식 거부 예방 및 치료(예, 심장, 폐, 결합된 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부 또는 각막 이식을 받은 환자와 같이 동종- 또는 이종-이식 거부) 및 다양한 자가면역 및 염증성 질병의 제1차 치료방법으로 널리 사용한다. CyA는 복합-약물 내성 증후군의 치료, 예를 들면 화학 치료를 경험하거나 기관 이식을 한 환자에 사용한다. 표준 치료로 치료 불가능한 중병의 환자에 있어서, CyA는 급성 시각 바세트 증후군; 내생적 포도막염; 건선; 아토피 피부염; 관절염 특히, 류마티즘성 관절염; 활성 크론병 및 신독성 증후군의 효과적인 치료제이다. 기타의 증상은 만성 진행성 관절염(arthritis chronica progrediente) 및 변형관절염, 용혈성빈혈, 무형성빈혈, 순수한 적혈구빈혈 및 특발성 혈소판감소증을 포함하는 자가면역 혈액학적 질병, 전신의 홍반성 루페스, 다연골염, 경피증, 베게너 육아종증(Wegener granulamtosis), 피부근염, 만성 활성 간염, 중근무력증, 스테벤-존 증후군, 특발성 스프루우, 자가면역 염증성 장 질병, 예를 들면, 궤양성대장염, 내분비성 안과학, 그레이브스병, 사르코이드증, 다발성경화증, 1차 담즙 간경변, 소아당뇨, 건성각결막염 및 봄의 각결막염, 간질성 폐섬유증, 건선 관절염, 사구체신염, 소아피부염, 천식, 종양, 과증식 피부병 및 진균류의 감염을 포함한다. 또한, 이 약물은 골수 이식을 할 수 없는 보통 및 중증 무형성 빈혈 환자 및 1차 담즙간경변을 가진 환자의 치료용으로 사용되어 왔다. CyA는 치료하기 어려운 괴저성농피증, 다발성근염/피부근염 또는 중증 코르티코스테로이드-의존성 천식 환자에게 효과적일 수 있다. CyA의 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않지만, CyA가 T-세포 증식에 매우 뚜렷한 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 사이클로스포린 A의 수많은 비면역억제 유사체는 내성 변형체 활성을 갖는 것으로 보여지고, 일부는 모(母)화합물보다 더 효능이 있다. 신독성, 간독성, 고혈압, 두통, 다모증, 치은의 과형성, 신경 및 위장의 영향, 혈소판감소증 및 미소혈관증 용혈성빈혈, 과칼륨혈증 및 요산과다혈증, 및 피부 및 림프세포증식성 악성종양의 발달이 사이클로스포린 수용체에서 가장 일반적인 부작용이다.

CyA 및 어유는 다양한 임상 시도에서 기관 이식 환자에게 동시에 투여되었다. 예를 들면, 안드레아센 등(JAAC,29(6):1324-31(1997))은 심장 이식 환자에게 사이클로스포린 A 및 4g의 어유 투여에 의한 효과적인 고혈압 예방을 보고하였다. 신장 이식 수용체에게 사이클로스포린 A를 처리하고 어유를 투여하여 거부 에피소드 후 신장 기능을 향상시켰다(Transplantation.54:257(1992)). 미국 특허 제5,118,493호는 CyA를 사이클로스포린의 신독성 효과를 조절하는 오메가-3 지방산 오일과 함께 투여하는 것을 개시한다.

사이클로스포린과 같은 지방친화성 약물과 식물유 또는 기타 지질 물질, 표면 활성제, 용매 및 기타 부형제와의 임의의 오일 혼합물은 수성 매질과 혼합하는 경우 매우 낮은 평균 입자 크기(예컨대 200nm미만)의 분산물을 자발적으로 생성시키는 것으로 알려졌다. 이러한 분산물은 마이크로 에멀션으로 알려져 있으며, 마이크로 에멀션을 생성시키는 오일성 혼합물은 통상 마이크로 에멀션 예비농축물로서 언급된다. 경구 투여시, 마이크로 에멀션 예비농축물은 위액 및 기타의 생리적 유동액과 함께 매우 작은 입자 크기의 유사한 분산물을 생성하는 것으로 생각된다.

사이클로스포린은 고도로 지방친화성이고, 물에 잘 용해되지 않으므로, 임상적 용도로 올리브유 또는 땅콩 오일 용액으로서 공급되어 왔다. 그러나, 이러한 오일성 용액에서 유래된 사이클로스포린의 생유용성은 매우 낮고, 보고된 전신 유용성이 4 내지 25% 범위로 피검체 간의 편차가 크다.(Takada, K.등, J.Pharmacobio-Dyn., 11:80-7(1988)). 사이클로스포린의 생유용성은 음식, 담즙 및 기타 상호작용성 인자에 의존하는 것으로 보고되었다(Clin.Pharmacokinetics, 24:472-95(1993)). 경구 투여용으로 널리 사용되는 시판 CyA 제제, 샌드임뮌®(SANDIMMUNE®)은 기타의 불활성 부형제를 포함하는 식물유 유도체 중의 사이클로스포린 A 용액이다. CyA의 생유용성이 환자내부, 환자상호 및 음식물에 매우 의존적으로 변한다는 것이 상기 제제에서 관찰되었다. 시판 마이크로 에멀션 예비농축물 제제인 네오랄®(NEORAL®)은 환자내부 및 환자상호간의 편차는 낮으면서, CyA에 대한 높은 생유용성을 제공하는 것으로 주장되었다. 그러나, 네오랄®(Neoral®)로 교환시 약물 부작용의 위험이 지적되었다(참조, 예, Drug Saf, 16: 366-73(1996); Lancet, 348: 205(1996)).

연질 겔 제제를 포함하여 수많은 마이크로 에멀션 예비농축물 제제는 사이클로스포린과 같은 수난용성 약물 화합물의 용해성 및 경구 생유용성을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 통상, 이 제제는 활성제, 오일 성분, 제제를 에멀션화하는 계면활성제 및 활성제를 용해시키는 친수성 용매/공계면활성제 시스템을 포함한다. 통상, 용매/공계면활성제 시스템은 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 디메틸이소소르비드, 트란스쿠톨(Transcutol) 및/또는 글리코푸롤(Glycofurol)을 포함한다. 상기 제제의 단점은 휘발성 친수성 용매 또는 공용매의 이동에 의해 야기되는 안정성 또는 침전

문제(예, 에탄올은 정상 저장 온도에서 겔라틴 쉘을 투과할 수 있음), 습윤 용매(hydropscopic solvent) 또는 공계면활성제(예, 프로필렌 글리콜, 트란스쿠톨, 글리코푸롤)에 의해 야기되는 안정성 또는 침전 문제 및 일정 용매의 첨가 또는 공계면활성제(예, 디메틸이소소르비드)에 의해 야기되는 독성 문제를 포함한다.

전형적으로, 통상적 마이크로 에멀션의 오일 성분은 식물유에서 유래된 지방산 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 트리글리세리드; 중간쇄 트리글리세리드 및/또는 모노글리세리드 또는 디글리세리드; 글리세리드 및 다당화된 글리세리드의 혼합물; 토클, 토클페롤 및/또는 토클트리엔올; 또는 소수성 알코올로 구성된다. 미국 특허 제5,603,951호는, 활성 성분으로서 사이클로스포린, 필요한 공계면활성제로서 디메틸이소소르비드, 계면활성제, 및 정제된 어유일 수 있는 오일을 포함하며, 상기 성분들이 1:1~5:2~10:1~5의 비율로 존재하는 마이크로 에멀션 농축물을 개시한다. '951특허의 발명자는 에탄올, 트란스쿠톨 또는 글리코푸롤과 같은 선행 용매/공계면활성제 시스템에 대한 전술한 단점을 나타내는 제제에, 상표명 아라소베®(ARLASOVE®)로 구입할 수 있는 유용한 용매인 디메틸이소소르비드를 첨가하였다. '951 예비농축물은 약 60°C의 온도에서 디메틸이소소르비드에 사이클로스포린을 용해한 후, 오일 성분 및 계면활성제를 첨가함으로써 제조한다.

본 발명의 제1 목적은 수난용성 치료제의 생유용성을 향상시키면서, 치료제 생유용성의 환자내부 및 환자상호간 또는 음식물에 대한 편차는 최소화시킬 수 있는, 오메가-3 지방산 오일을 포함하는 안정한, 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 제제 및/또는 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공하는 것이다. 본 발명의 제2 목적은 통상적 제제와 비교하여, 치료제 용량 재현성(dosing reproducibility)을 증가시키는 자가에멀션화 예비농축물 또는 상응하는 마이크로 에멀션 및 에멀션을 제공하는 것이다. 본 발명의 제3 목적은 오메가-3 지방산 오일 및 치료제의 생유용성 및 용량 재현성이 높은 수난용성, 치료제 및 오메가-3 지방산을 포함하는 자가에멀션화 예비농축물 또는 상응하는 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공하는 것이다.

본 발명의 제4 목적은 오메가-3 지방산 오일 및 치료제가 부가적 치료 효과 또는 상승적 치료 효과를 나타내거나 오메가-3 지방산 오일이 치료제의 부정적 부작용을 조절하는, 안정한 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 제제 및/또는 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공하는 것이다.

본 발명의 제5 목적은 수난용성 치료제가 오메가-3 지방산 오일에 거의 용해가능하여 친수성 용매 시스템의 실질적 양에 대한 필요를 제거하거나 상당히 감소시키는 안정한 자가에멀션화 예비농축물 및/또는 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공하는 것이다.

본 발명의 제6 목적은 경구 투여용 연질 또는 경질 캡슐 제제에 적당한 수난용성 치료제 및 오메가-3 지방산 오일을 함유하는 안정한 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 제제 및/또는 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공하는 것이다.

본 발명의 제7 목적은 오메가-3 지방산 오일 및 수난용성 치료제 양자를 비교적 높은 치료량으로 함유하는 수난용성 치료제 및 오메가-3 지방산 오일을 포함하는 안정한 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 연질 또는 경질 캡슐 제제를 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

놀랍게도, 수난용성 약물을 함유하는 안정한 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물은 오메가-3 지방산 오일을 사용하여 제형화하여 수난용성 약물을 거의 용해시킬 수 있음을 밝혀냈다. 오메가-3 지방산 오일의 용해성은 친수성 용매/공용매 시스템의 실질적 양에 대한 필요를 제거하거나 또는 상당히 감소시키고, 또한 친수성 용매/공용매 시스템이 거의 없거나 친수성 용매/공용매 시스템을 소량만 포함하는 예비농축물의 제제를 허용한다. 오메가-3 지방산 오일의 혼합물을 포함하는 오일 중에서 수난용성 약물의 용해성이 향상되고, 따라서 수난용성 약물을 비교적 다량 포함하는 예비농축물 제제를 허용하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따른 자가에멀션화 마이크로 에멀션 및 에멀션 예비농축물은 예비농축물을 수성 매질로 희석하는 경우 1종 이상의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템에 의해 자가 에멀션화될 수 있는 오메가-3 지방산 오일에 거의 용해되는, 수난용성 치료제의 형태를 취한다.

따라서 본 발명은 수성 용액으로 희석시 수중유적(oil in water) 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 형성할 수 있고, 포유류에 투여, 특히 인간에게 경구 투여하기에 적당한 자가에멀션화 예비농축물 약학 조성물로서, 하기 성분을 포함하는 조성물을 제공한다:

- (a) 오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량;
- (b) 오메가-3 지방산 오일에 거의 용해되는, 수난용성 치료제의 치료학적 유효량; 및
- (c) 1 이상의 계면활성제를 포함하는 계면활성제 시스템.

여기서, 상기 조성물은 친수성 용매 시스템을 소량 포함하거나 거의 포함하지 않는다. 본 발명은 또한 수성 용액으로 자가에멀션화 예비농축물을 희석함으로써 형성된 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제공한다.

친수성 용매 시스템을 거의 포함하지 않거나 또는 소량만 포함하는 본 발명에 따른 조성물은 전술한 선행 기술 시스템의 단점을 피한다.

치료제는 오메가-3 지방산에 거의 용해되고, 유익하게 오메가-3 지방산 오일과 공투여되어, 예를 들면, 치료제의 생유효성을 매우 증가시키고 편차는 감소시키며, 오메가-3 지방산 오일과 함께 부가적 치료 효과를 나타내고, 오메가-3 지방산 오일과의 상승적 치료 효과를 나타내며, 또는 치료제의 1 이상의 부작용을 감소시킨다. 따라서, 본 발명은, 또한 치료제의 치료적 유효량의 투여를 필요로 하는 인간에게 본 발명의 자가에멀션화 예비농축물 또는 마이크로 에멀션/에멀션을 투여함으로써 수난용성 치료제의 치료적 유효량을 감소시키는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 치료제의 치료적 유효량의 투여를 필요로 하는 인간에게 본 발명의 자가에멀션화 예비농축물 또는 마이크로 에멀션/에멀션을 투여함으로써 수난용성 치료제의 부작용을 감소시키는 방법을 포함한다.

바람직한 치료제는 사이클로스포린, 특히, 사이클로스포린 A이다. 바람직한 오메가-3 지방산 오일은 EPA, DHA, EPA의 트리글리세리드, DHA의 트리글리세리드, EPA의 에틸 에스테르, DHA의 에틸 에스테르 및 이들의 혼합물과 같은 오메가-3 유리 지방산, 오메가-3 지방산 트리글리세리드 및 오메가-3 지방산 에틸 에스테르를 포함한다.

어유의 혼합물 또는 어유와 같은 오메가-3 지방산 오일의 고농도를 포함하는 오일은 본 발명에 따른 자가에멀션성 예비농축물, 마이크로 에멀션 또는 에멀션을 제조하는 데 특히 유용하다. 바람직하게는, 최소 용량에서 오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량을 얻기 위하여, 오일은 50% 이상, 바람직하게 70% 이상, 보다 바람직하게 80% 이상의 오메가-3 지방산 오일을 함유하는 어유이다. 오메가-3 지방산 오일을 포함하는 오일 또는 오일의 혼합물에서 치료제의 용해성때문에, 치료제의 치료적 유효량 및 치료제와 이로운 공투여를 달성하기 위해 필요한 오메가-3 지방산 오일의 양 모두를 포함하는 자가에멀션화 예비농축물, 마이크로 에멀션, 또는 에멀션조성물은 부형제를 최소로 첨가하여 제제화할 수 있다.

발명의 상세한 설명

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "오메가-3 지방산 오일"은 천연 또는 합성 오메가-3 지방산, 및 이들의 약학적 허용 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염 및 이들의 혼합물을 의미한다. 오메가-3 지방산 오일의 예는 에이코사펜타-5,8,11,14,17-에콘산(이하 "EPA"), 도코사헥사-4,7,10,13,16,19-에콘산(이하 "DHA") 및 α -리놀렌산과 같은 오메가-3 폴리불포화 장쇄 지방산; 모노-, 디-, 및 트리글리세리드와 같은 글리세롤과 오메가-3 지방산의 에스테르; 지방산 메틸 에스테르 및 지방산 에틸 에스테르와 같은 오메가-3 지방산과 1차 알코올의 에스테르; EPA 및 DHA 전구체 α -리놀렌산과 같은 오메가-3 지방산 오일의 전구체; 및 다당화된 유도체 또는 폴리옥시에틸렌 유도체와 같은 유도체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 오메가-3 지방산 오일은 EPA 또는 DHA, 이들의 트리글리세리드, 이들의 에틸 에스테르 및 이들의 혼합물이다. 오메가-3 지방산 또는 이들의 에스테르, 유도체, 전구체, 염 및 이들의 혼합물은 순수한 형태 또는 어유(또는 해양 오일로 공지), 바람직하게는 고도로 정제된 어유 농축물, 퍼릴라 오일, 또는 해양 미세조류 오일과 같은 오일의 성분으로 사용할 수 있다. 적절한 어유는, 예를 들면 필차드 오일, 멘하덴 오일, 페루 어유, 정어리 오일, 연어 오일, 청어 오일, 및 고등어 오일과 같은 한류성 어류에서 실질적 양으로 발견되는 형태이다. 어유는 바람직하게 50% 이상의, 보다 바람직하게 70% 이상, 가장 바람직하게 80% 이상의 고도함량의 오메가-3 지방산 오일을 갖는다. 적절한 오메가-3 지방산 오일의 예는 크로다 올레오케미칼스(Croda Oleochemicals)(영국)에서 시판하는 오일인 인크로메가(Incromega) TG3525(35:25의 EPA:DHA비; 트리글리세리드), 인크로메가 E5015(50:15의 EPA:DHA비; 에틸에스테르) 및 프로노바 바이오케어(Pronova Biocare)(노르웨이의 산테프조드에 소재)에서 시판하는 오일인 EPAX6000FA, EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG, K85TG, K85EE, K80EE 및 EPAX7010EE(본원의 표1에 더 자세히 나타냄)를 포함한다.

바람직한 혼합물은 지방산 에틸 에스테르와 지방산; 지방산 에틸 에스테르와 지방산 트리글리세리드; 지방산과 지방산 트리글리세리드; 및 지방산 에스테르, 지방산 트리글리세리드와 지방산의 혼합물, 예를 들어, K85EE와 EPAX6000FA; EPAX5000TG와 EPAX6000FA; K85EE와 EPAX5000TG; 및 K85EE, EPAX6000FA와 EPAX5000TG를 함유하는 혼합물을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료제"는 수난용성 약물 또는 포유류, 특히 인간에게 오메가-3 지방산 오일과 유익하게 공동 투여될 수 있는 수난용성 약물의 혼합물을 의미한다. "수난용성 약물"은 수불용성이거나 20℃에서 물 1000중량 부당 약 5중량부 미만의 수용해성을 갖는 약물을 의미한다. 이로온 공동 투여의 예는 치료제와 오메가-3 지방산 오일 간에 1 이상의 상승적 치료 효과 또는 1 이상의 부가적 치료 효과를 야기하는 공동 투여; 오메가-3 지방산 오일이 치료제의 1이상의 부정적 부작용을 조절하는 공동 투여 및 오메가-3 지방산 오일이 치료제를 용해시켜 치료제의 생유용성을 증대시키고/거나 치료제의 생유용성의 편차를 감소시키는 공동 투여를 포함한다. 예를 들면, 기타의 이로온 공동 투여 효과에 더하여, 오메가-3 지방산 오일은 공동투여시 사이클로스포린의 신독성을 감소시켜 높은 수준의 사이클로스포린의 치료를 허용하고, 주어진 용량의 사이클로스포린에서 더 좋은 임상적 반응을 얻는다.

치료제의 예는 사이클로스포린 및 암포테리신 B와 같은 신독성 약물; 암포테리신 B 및 FK506과 같은 심장 독성 약물; 면역억제 효과를 갖는 약물 또는 류머티스, 관절염, 건선, 염증성 장염, 크론병 또는 다중경화증을 포함하는 항염증성 약물; 멜팔란, 클로르메틴, 엑스트라머스틴포스페이트, 우라머스틴, 이포스파미드, 만노머스틴, 트리포스파미드, 스트렙토조토신, 미토브로니톨, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 시타라빈, 테가파, 이독시드, 탁솔, 팩리탁셀, 다운노마이신, 다운노루비신, 블레오마이신, 암포테리신과 같은 항종양 약물; 페노피브레이트와 같은 과지방혈증 또는 과콜레스테롤혈증 약물; 디오픈라병 약물; 지방 및/또는 트리글리세리드 수준을 증가시키는 약물; 및 알츠하이머병 치료용 약물을 포함한다. 치료제는 진통제, 항알러지제, 항진균제, 항염증제, 항부정맥제, 항생제, 항응고제, 항우울증제, 항당뇨제, 항진간제, 항고혈압제, 항통풍제, 항말라리아제, 항편두통제, 항무스카린제, 항종양제, 항원생제, 불안제거약물, 갑상선제제, 항갑상선제제, 항바이러스제, 식욕감퇴물질, 비스포스포네이트, 심장근 수축제, 심혈관계, 코르티코스테로이드, 이노제, 도파민 작용제, 위장관제, 지혈제, 히스타민 수용체 길항제, 최면약물, 면역억제제, 신장 보호제, 지질 조절제, 근육 이완제, 신경이완제, 향신경성제, 아편양제제 작용제 및 길항제, 부교감신경흥분제, 프로테아제 저해제, 프로스타글란딘, 진정제, 성호르몬, 자극제, 교감신경흥분제, 혈관확장제 및 크산틴을 포함(이에 한정되지 않음)하는 다양한 공지 약물군으로부터 선택될 수 있다. 치료제는 오메가-3 지방산 오일과 이롭게 공동 투여할 수 있는 수난용성 약물의 혼합물을 포함할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량"은 1) 수난용성 치료제의 치료학적 유효 단위 용량을 용해시키거나; 2) 수난용성 치료제와 함께 부가적 치료 효과를 나타내거나; 3) 수난용성 치료제와 함께 상승적 치료 효과를 나타내거나; 4) 치료제의 1이상의 부정적 부작용을 조절(예컨대, 감소)하는데 효과적인 양을 의미한다. 통상, 자가에멀션화 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물 및/또는 마이크로 에멀션 또는 에멀션의 단위 용량 중의 오메가-3 지방산 오일의 양을 오메가-3 지방산 오일의 1일 용량이 인간에게 1일당 약 1.0g 내지 약 6.0g, 바람직하게는 약 2.0g 내지 약 5.0g, 가장 바람직하게는 약 2.5g 내지 약 4.0g이 되도록 조절할 수 있다. 또는, 오메가-3 지방산 오일의 통상적 용량은 약 14 내지 86mg/kg/일의 범위이고; 어유의 통상적 용량은 오메가-3 지방산 오일과 동등한 양을 포함한다. 바람직하게는, 오메가-3 지방산 오일을 포함하는 오일의 단위 양이 마이크로 에멀션 또는 에멀션 예비농축물의 약 5% 내지 70%의 범위이다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "계면활성제"는 약 20미만의 HLB를 갖는 비이온성 또는 이온성 계면활성제를 의미한다. 적절한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 당화된 천연 또는 수화된 식물유; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르; 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 모노- 및 디- 지방산 에스테르; 천연 식물유 트리글리세리드와 폴리알킬렌 폴리올의 에스테르 교환 반응 생성물; 및 지방 알코올 에톡실레이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 계면활성제의 예는 크레모포르-RH40, 크레모포르-RH60, 크레모포르-EL, 트윈-20, 트윈-40, 트윈-60, 트윈-65, 트윈-80, 트윈-85, 라브라솔, 닉콜 HCO-50, 닉콜 HCO-40, 닉콜 HCO-60, 브리즈30, 겔루시어 44/14, 기세록스767, 임위토742, 임위토308, 임위토375, 라브라팩 리포필, 라브라팩 CM10, 카가트 TO, 미르즈 52, 미바셋 9-45, 및 비타민 E-TPGS를 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은, 오메가-3 지방산 오일의 수난용성 치료제의 용해도와 관련한 용어 "거의 용해되는"은 수난용성 치료제가 오메가-3 지방산 오일에서 용해되거나 20℃에서 오메가-3 지방산 오일의 100중량부 당 1중량부 초과 용해도를 갖는 것을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "친수성 용매 시스템"은 약 20 초과 HLB를 갖는 공계면활성제 및/또는 수난용성 치료제에 대한 용매 또는 공용매(오메가-3 지방산 오일과 다른 것)를 함유한 시스템을 의미한다. 친수성 용매 시스템 성분의 예는 에탄올, 알킬렌 글리콜, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 글리코푸

를, 트랜스쿠톨, 디메틸이소소르비드 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 친수성 용매 시스템 성분은 1,2-프로필렌 글리콜, 에탄올 및 1000 이하의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 단독 또는 배합물이다. 보다 바람직한 친수성 용매 시스템 성분은 1,2-프로필렌 글리콜 및 에탄올, 단독 또는 배합물이다. 본원에서 사용된 바와 같은, 친수성 용매 시스템에 관하여 사용된 용어"소량"은 예비농축물에 존재하는 성분의 약 10중량% 미만의 양, 바람직하게는 약 5중량% 미만, 가장 바람직하게는 제제에 존재하는 치료제의 양 미만을 의미한다.

본 발명에 따른 자가에멀션화 마이크로 에멀션 및 에멀션 예비농축물 및 마이크로 에멀션 및 에멀션 제제는 예비농축물의 저장기간 또는 안정성을 증가시키기 위해 임의적으로 친수성 용매 시스템 소량을 포함할 수 있다. 또한, 항산화제 또는 보존제와 같은 다른 첨가제를 포함할 수 있다. 예로 토코페롤, 토코페롤 부형제, 아스코빌 팔미테이트, 부틸레이티드 히드록시안니솔 또는 USP XXII, 약학 성분에 제시된 기타의 항산화제 및 보존제를 들 수 있다.

본 발명의 자가에멀션화 예비농축물 및 마이크로 에멀션 및 에멀션은 경구 투여용으로 제조할 수 있다. 예비농축물의 바람직한 경구용 제형은 경질 및 연질 겔 캡슐을 포함한다. 미리 제형화된 마이크로 에멀션 및 에멀션은 마이크로 에멀션 및 에멀션의 바람직한 경구용 제형이다. 또한 본 발명에 따는 제제는 정맥내 투여 또는 복강내 투여와 같은 비경구 투여 또는 국부 투여를 포함하는 기타 투여 방법으로 투여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

도1은 예비농축물을 물로 1 내지 20 희석시 실시예8에 설명된 위약(偽藥) 시스템의 허위(pseudo)-3차 상 도표를 도시한다. 상기 도표는 위약 시스템에 대한 라브라솔의 상대 농도(0 내지 100%), 오메가-3 지방산 오일 K85TG의 농도(0 내지 100%), 및 2:1 비율인 크레모포르 RH40:트윈80의 농도(0 내지 100%)를 플롯한다. 라브라솔의 상대 농도는 도표의 하단 우측 가장자리의 0%에서 하단 좌측 코너의 100%까지 증가한다; 2:1비의 크레모포르 RH40:트윈80의 상대 농도는 도표의 바닥라인의 0%에서 정점 100%까지 증가한다; K85TG의 상대 농도는 정점의 0%에서 도표의 하단 우측 코너의 100%까지 증가한다. 빗금친 부분은 물로 1 내지 20 희석시킨 예비농축물의 마이크로 에멀션 영역으로서 C1, C1/C2 또는 C2 투명도를 갖는 조성물을 나타낸다;

또한 도2는 예비농축물을 물로 1 내지 20 희석시킨 실시예8에 설명된 100mg CyA 시스템에 대한 허위-3차 상 도표를 나타낸다. 상기 도표는 라브라솔의 상대 농도(0 내지 100%), 오메가-3 지방산 오일 K85TG의 농도(0 내지 100%) 및 100mg CyA를 포함하는 조성물에 대한 2:1 비의 크레모포르 RH40:트윈80의 농도(0 내지 100%)를 플롯한다. 라브라솔의 상대 농도는 도표의 하단 우측 가장자리의 0%에서 하단 좌측 코너의 100%까지 증가한다. 2:1 비의 크레모포르 RH40:트윈80의 상대 농도는 도표의 바닥라인의 0%에서 정점 100%까지 증가한다. K85TG의 상대농도는 도표의 정점 0%에서 하단 우측 코너의 100%까지 증가한다. 빗금친 부분은 물로 1 내지 20 희석시킨 예비농축물의 마이크로 에멀션 영역으로서, C1, C1/C2 또는 C2 투명도를 갖는 조성물을 나타낸다.

실시예

실시예1 - 상온에서 어유 중의 사이클로스포린의 용해도

유리 지방산 형태의 폴리불포화 오메가-3 유리 지방산 오일(EPAX6000FA), 오메가-3 지방산 글리세리드(EPAX5000TG, EPAX4510TG, EPAX2050TG 및 K85TG), 오메가-3 지방산 에틸 에스테르(K85EE, EPAX7010EE 및 K80EE) 및 유리 지방산과 에틸 에스테르의 혼합물(EPAX6000FA/K85EE)(노르웨이 산데프조드의 프로노바 바이오케어에서 시판)을 포함하는 어유에 대한 상온에서의 사이클로스포린 A(CyA)의 용해도를 측정하였다. K85TG는 글리세롤과 K85EE의 에스테르 교환반응(transesterification)에 의해 얻어진 혼합된 글리세리드 형태로서, 상기는 K85 모노글리세리드: 5-15%; K85디글리세리드: 20-30%; K85 트리글리세리드: 50-70% 및 K85EE 잔여물: <5%를 포함하는 혼합물이다. 이 오메가-3 지방산 오일 및 CyA의 용해도에 관한 세부 사항은 표1에 나타낸다.

다양한 오일 중의 CyA의 용해도는 가변적인 것으로 밝혀졌다. EPAX 6000FA와 K85EE의 혼합물은 오메가-3 지방산 오일 단독에 비해 CyA의 용해력을 증가시켰다. 또한, K85EE와 EPAX 6000의 혼합물 중의 이 CyA 용액은 2-8℃ 및 약 40℃와 같은 저온 및 고온에서 투명한 용액 형태로 유지되었다. 약 -20℃로 냉각한 경우, 24시간 이상 동안 침전 또는 결정이 생기지 않았다. 따라서, 이러한 최초의 발견은 이 어유 혼합물로 만들어진 CyA 마이크로 에멀션 예비농축물이 광범위한 온도범위에 걸쳐서 매우 우수한 열적 안정성을 갖는다는 것을 보여준다.

[표 1]

어유	화학적 형태	ω -3 함량%	EPA %	DHA %	EPAA DHA의 비	첨가제 mg/g	용매 1g당 CyA의 용해도 (mg)
EPAX6000 FA	유리 지방산	55-60	33	22	3:2	VitA:1IU VitD:1IU VitE:3- 4.5	557mg/g
EPAX5000 TG	글리세리드	50	30	20	3:2	VitE:3.0- 4.5	584mg/g
EPAX4510 TG	글리세리드	55	45	10	9:2	VitE:최소 3.0	443mg/g
EPAX2050 TG	글리세리드	70	20	50	2:5		459mg/g
K85TG	글리세리드	80	45.9	33.3	1.38:1	VitE:4.0	366mg/g
K85EE	에틸 에스테르	84	46	38	1.2:1	VitE:3.2-4.8	225mg/g
K80EE	에틸 에스테르	81	45	36	1:0.8	VitE:3.2-4.8	
EPAX7010 EE	에틸 에스테르	82	70	12	5.8:1	VitE:2.1-3.2	265mg/g
K85EE+ EPAX6000 FA (2:1W/W)	에틸 에스테르 +유리 지방산	73-76			~3:2		731mg/g

다양한 오일 중의 CyA의 용해도는 가변적인 것으로 밝혀졌다. EPAX 6000FA와 K85EE의 혼합물은 오메가-3 지방산 오일 단독에 비해 CyA의 용해력을 증가시켰다. 또한, K85EE와 EPAX 6000의 혼합물 중의 이 CyA 용액은 2-8℃ 및 약 40℃와 같은 저온 및 고온에서 투명한 용액 형태로 유지되었다. 약 -20℃로 냉각한 경우, 24시간 이상 동안 침전 또는 결정이 생기지 않았다. 따라서, 이러한 최초의 발견은 이 어유 혼합물로 만들어진 CyA 마이크로 에멀션 예비농축물이 광범위한 온도범위에 걸쳐서 매우 우수한 열적 안정성을 갖는다는 것을 보여준다.

실시예2 - 마이크로 에멀션/에멀션 예비농축물의 제조

예비농축물 제제를 만들기 위해, 수난용성 치료제 및 오메가-3 지방산 오일을 함유하는 오일 성분을 함유하는 용액은 치료제를 소량씩 첨가하고 교반함으로써 적당한 비율로 제조하였다. 계면활성제 시스템은 선택된 계면활성제를 결정된 비율로 분리하여 혼합함으로써 제조하였다. 이어서, 오일 성분/치료제 용액을 30-40℃로 가열하거나 또는 가열하지 않고 균질해질때까지 약 5분동안 교반하면서 계면활성제 시스템 용액과 혼합하여, 예비농축물을 제조하였다. 별법으로서 본 발명에 따른 제제는 주어진 양의 치료제, 주어진 양의 오일 성분 및 주어진 양의 계면활성제를 균질한 용액이 형성될때까지 교반하면서 단순히 혼합함으로써 제조하였다. 별법으로서, 치료제를 오일 성분 및 계면활성제 시스템의 혼합물에 첨가하고, 균질한 용액이 형성될때까지 교반할 수 있다. 수성 시스템과 접촉하는 경우 예비농축물의 양태를 시험하기 위해, 예비농축물을 물로 1:1, 1:10, 1:20, 1:50 또는 1:100v/v 희석하여 위(胃)에서의 조건을 모의하였다.

하기의 실시예에서 주어진 바와 같이, 다양한 계면활성제 시스템을 다양한 성분 비율의 다양한 오메가-3 지방산 오일과 배합하였으며, 생성 용액을 1:20으로 희석하여 적절한 마이크로 에멀션 및 에멀션 예비농축물 제제를 제공하는 성분 비율을 결정하였다. 생성 용액의 투명도는 다음과 같이 분류하였다: C1은 투명한 용액을 나타내고; C2는 반투명한 용액을 나타내며; C3는 약간 불투명한 용액을 나타내고; C4는 우유빛 백색 용액을 나타낸다. 일반적으로, 자가에멀션화 마이크로 에멀션 시스템은 C1 내지 C2 용액에 상응하고 자가에멀션화 에멀션 시스템은 C3 내지 C4 용액에 상응한다. 특히 오메가-3 지방산 오일/계면활성제 시스템에 대한 상이한 투명도 영역을 도시한 허위 3차 상 도표를 만들어서 마이크로 에멀션 예비농축물 또는 에멀션 예비농축물 제제를 형성하는데 필요한 적당한 성분비를 가시화할 수 있다.

실시예3 - K85EE/크레모포르 RH40/라브라솔

라브라솔 및 크레모포르 RH40을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 K85EE의 샘플은 상기 3개 성분의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표2는 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약(偽藥))에 대한 투명도 수치를 나타내고, 표3은 용액 1ml 당 25, 50, 100 및 150mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다. 위약 시스템의 분석으로부터, 이 시스템에 따라 제제화한 마이크로 에멀션 예비농축물 제제에서 가능한 최대량의 오일은 약 40-45%의 K85EE인 것으로 밝혀졌다.

[표 2]

K85EE%	라브라솔%	크레모포르 RH40%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
40	10	50	n/a	C2
50	5	45	n/a	C4
55	10	35	n/a	C4

[표 3]

K85EE%	라브라솔%	크레모포르 RH40%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	25	43	25	C1
20	38	42	25	C1
5	62	33	50	C1
10	15	76	50	C1
12	45	43	50	C1
20	38	42	50	C1
5	62	33	100	C1
12	45	43	100	C1
20	38	42	100	C1
5	62	33	150	C4
12	45	43	150	C3
20	38	42	150	C2/C3

실시예4 - K85EE/트윈80/라브라솔

라브라솔 및 트윈80을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 K85EE의 샘플은 상기 3개 성분의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표4는 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약(偽藥))에 대한 투명도 수치를 나타내고, 표5는 용액 1ml 당 25 및 50mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다.

[표 4]

KE85EE%	라브라솔%	트윈80%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1/C2
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	55	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
40	5	55	n/a	C2/C2
50	5	45	n/a	C2/C3
53	12	35	n/a	C4

[표 5]

K85EE%	라브라솔%	트윈80%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	25	C2
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1/C2
20	38	42	25	C2
27	53	20	25	C2
40	5	55	25	C2/C3
50	5	45	25	C4
5	62	33	50	C4
10	15	75	50	C1/C2
12	45	43	50	C2/C3
20	38	42	50	C3
27	53	20	50	C2/C3

실시예3의 K85EE/크레모포르RH40/라브라솔 시스템과 실시예4의 K85EE/트윈80/라브라솔 시스템을 비교할때, 위약 시스템들은 유사하지만, 사이클로스포린을 시스템에 첨가하면 K85EE/크레모포르 RH40/라브라솔 시스템은 허위-3차 상도표상에 도시하는 경우 더 큰 마이크로 에멀션 영역을 제공한다.

실시예5 - K85EE/크레모포르 RH40/트윈80/라브라솔

라브라솔, 트윈80 및 크레모포르 RH40(크레모포르 RH40 대 트윈80의 비는 2:1로 유지함)을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 K85EE의 샘플은 K85EE, 라브라솔 및 트윈80/크레모포르 RH40의 퍼센트를 변화시키면서

실시예2에 따라 제조하였다. 표6은 이 시스템(위약) 뿐만아니라 5%에탄올을 포함한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 회석 투명도 수치를 나타낸다. 표7은 용액 1ml 당 100mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 회석 투명도 수치를 나타낸다.

[표 6]

K85EE%	라브라솔%	크레모포르 RH40: 트윈80 (2:1)%	에탄올%	CyA mg/ml	투명도
21.7	0	78.3	n/a	n/a	C1
21.7	12.6	66.7	n/a	n/a	C1
21.7	20.8	67.5	n/a	n/a	C1
31	0	69	n/a	n/a	C1/C2
31	11	68	n/a	n/a	C1/C2
31	18.4	60.6	n/a	n/a	C1/C2
38.8	0	61.2	n/a	n/a	C1/C2
38.8	9.9	51.3	n/a	n/a	C1/C2
38.8	16.2	48	n/a	n/a	C1/C2
42.5	10.5	47	n/a	n/a	C1/C2
44	5	51	n/a	n/a	C2
48.5	0	51.5	n/a	n/a	C2
48.5	8.2	43.3	n/a	n/a	C2
48.5	13.7	37.8	5%	n/a	C2
21.7	0	78.3	5%	n/a	C1
21.7	12.6	66.7	5%	n/a	C1
21.7	20.8	67.5	5%	n/a	C1
31	0	69	5%	n/a	C1/C2
31	11	68	5%	n/a	C1/C2
31	18.4	60.6	5%	n/a	C1/C2
38.8	0	61.2	5%	n/a	C1/C2
38.8	9.9	51.3	5%	n/a	C1/C2
42.5	10	47.5	5%	n/a	C1/C2
44	5	51	5%	n/a	C1/C2
48.5	0	51.5	5%	n/a	C1/C2
48.5	8.2	43.3	5%	n/a	C2
48.5	13.7	37.8	5%	n/a	C2
52.5	5	42.5	5%	n/a	C2

표6 및 표7은, 에탄올이 없는 동일한 시스템과 비교할때 5%에탄올을 함유시킴에 의하여 위약 시스템(20% 내지 50%오일) 과 상응하는 100mg/ml CyA 시스템 양자에 대하여 유사한 마이크로 에멀션 영역의 크기를 제공함을 나타낸다.

[표 7]

K85EE%	라브라솔%	크레모포르 RH40: 트윈80 (2:1)%	에탄올%	CyA mg/ml	투명도
42.5	10	47.5	n/a	100	C1/C2
44	6	51	n/a	100	C1/C2
46	5	49	n/a	100	C1/C2
46.5	11.5	42	n/a	100	C1/C2
47	0	53	n/a	100	C1/C2

53	8	42	n/a	100	C2/C3
42.5	10	47.5	5%	100	C1/C2
44	6	51	5%	100	C1/C2
46	5	49	5%	100	C1/C2
46.5	11.5	42	5%	100	C2
47	0	53	5%	100	C1/C2
53	8	42	5%	100	C2/C3

실시예6 - EPAX5000TG/크레모포르RH40/라브라솔

라브라솔 및 크레모포르 RH40을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 EPAX5000TG의 샘플은 상기 3성분 모두의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표8은 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약)에 대한 투명도 수치뿐 아니라, 용액 1ml 당 25, 50, 100, 및 150mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다.

【표 8】

EPAX5000TG%	라브라솔%	크레모포르 RH40%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C1/C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C1/C2
30	56	14	n/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	64	25	C1
12	45	43	25	C1
20	36	42	25	C1
20	27	53	25	C1
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1
12	45	43	50	C1
20	36	42	50	C1
20	27	53	50	C1
5	62	33	100	C1
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
20	36	42	100	C1
20	27	53	100	C1
5	62	33	150	C3
10	15	75	150	C1
12	45	43	150	C2
20	36	42	150	C1
20	27	53	150	C1

실시예 7 - EPAX6000FA/크레모포르 RH40/라브라솔

라브라솔 및 크레모포르 RH40을 함유하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 EPAX6000FA에 대한 샘플은 상기 3성분의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표9는 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약)에 대한 투명도 수치뿐만 아니라, 용액 1ml 당 25, 50, 100, 및 150mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다. 위약 시스템의 분석으로부터 이 시스템에 따라 제제화한 마이크로 에멀션 예비농축물 제제에서 가능한 최대량의 오일은 약 27%의 EPAX6000FA인 것으로 밝혀졌다.

[표 9]

EPAX6000FA %	라브라솔%	크레모포르 RH40%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	n/a	C1
10	15	75	n/a	C1/C2
12	45	43	n/a	C1/C2
15	79	6	n/a	C2
20	38	42	n/a	C2
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C2
30	56	14	n/a	C4
40	5	55	n/a	C2/C3
50	5	45	n/a	C4
55	10	35	n/a	C4
50	20	30	n/a	C4
40	32	28	n/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
15	79	6	25	C4
20	38	42	25	C2
22	65	13	25	C4
27	20	53	25	C2
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1
12	45	43	50	C1
15	79	6	50	C4
20	38	42	50	C1
22	65	13	50	C4
27	20	53	50	C2
5	62	33	100	C4
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
15	79	6	100	C4
20	38	42	100	C2
22	65	13	100	C4
27	20	53	100	C3
5	62	33	150	C4
10	15	75	150	C2
12	45	43	150	C3
15	79	6	150	C4
20	38	42	150	C3
22	65	13	150	C4
27	20	53	150	C3

실시예 8 - K85TG/크레모포르 RH40/트윈80/라브라솔

라브라솔, 크레모포르 RH40 및 트윈80(크레모포르 RH40 대 트윈80의 비율은 2:1로 유지)을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 K85TG의 샘플은 오일, 라브라솔 및 크레모포르 RH40 및 트윈80 혼합물의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표10은 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약)에 대한 투명도 수치를 나타낸다. 이 위약 시스템에 대한 마이크로 에멀션 영역(C1,C1/C2 및 C2 투명도 수치)을 보여주는 허위-3차 상 도표는 도1에 나타난다.

[표 10]

K85TG%	라브라솔%	크레모포르 RH40:트윈80 (2:1)%	CyAmg/ml	투명도
48.5	0	51.5	n/a	C4
48.5	8.2	43.3	n/a	C4
48.5	13.7	37.8	n/a	C4
38.8	0	61.2	n/a	C1/C2
38.8	9.9	51.4	n/a	C3
38.8	16.2	45	n/a	C4
31	0	69	n/a	C2
31	11	58	n/a	C2
31	16.4	50.6	n/a	C4
21.7	0	78.3	n/a	C1/C2
21.7	12.6	65.7	n/a	C1/C2
21.7	20.8	57.5	n/a	C1/C2
40	30	30	n/a	C4
35	20	45	n/a	C2
5	10	85	n/a	C1
5	25	70	n/a	C1
5	50	45	n/a	C1
10	30	60	n/a	C1
10	40	50	n/a	C1/C2
15	10	75	n/a	C1
15	15	70	n/a	C2
15	60	25	n/a	C1/C2
20	25	55	n/a	C1/C2
25	35	40	n/a	C4
25	45	30	n/a	C2
35	20	45	n/a	C2
40	30	30	n/a	C4

표11은 용액 1ml 당 25, 50, 100 및 150mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다. 도2에서 주어진 허위-3차 상 도표는 용액 1ml 당 100mg/ml의 CyA를 포함하는 1 내지 20 희석 시스템에 대한 마이크로 에멀션 영역을 보여준다.

[표 11]

K85TG%	라브라솔%	크레모포르 RH40:트윈80 (2:1)%	CyA mg/ml	투명도
--------	-------	------------------------------	-----------	-----

21.7	0	78.3	100	C1
21.7	12.6	65.7	100	C1
21.7	20.8	57.5	100	C1/C2
31	0	69	100	C1/C2
31	11	58	100	C2
31	16.4	50.6	100	C2/C3
38.8	0	61.2	100	C1/C2
38.8	9.9	51.4	100	C2/C3
38.8	16.2	45	100	C3
48.5	0	51.5	100	C3
48.5	8.2	43.3	100	C3
48.5	13.7	37.8	100	C4

실시예 9 - K85TG/크레모포르 RG40/라브라솔

라브라솔 및 크레모포르 RH40을 포함하는 계면활성제 시스템과 오메가-3 지방산 오일 K85TG의 샘플은 상기 3성분 모두의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표12는 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약)에 대한 투명도 수치뿐만 아니라, 용액 1ml당 25, 50, 100 및 150mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다. 위약 시스템의 분석으로부터, 이 시스템에 따라 제제화된 마이크로 에멀션 예비농축물 제제에서 가능한 최대량의 오일은 약 27%의 K85TG인 것으로 밝혀졌다.

본 실시예에서 제공된 K85EE/크레모포르/라브라솔 시스템에 대한 데이터를 도표화함으로써 얻어진 허위-3차 상 도표에서의 마이크로 에멀션 영역은, 0 내지 150mg/ml CyA의 범위에 걸쳐 상응하는 EPAX5000TG 시스템(실시예6) 및 EPAX6000FA 시스템(실시예7)에 대한 마이크로 에멀션 영역과 유사하다. 상응하는 K85EE 시스템(실시예3)은 K85TG 시스템보다 더 큰 마이크로 에멀션 영역을 형성하는 것으로 보인다.

[표 12]

K85TG%	라브라솔%	크레모포르 RH40%	CyA mg/ml	투명도
5	62	33	n/a	C1/C2
10	15	75	n/a	C1
12	45	43	n/a	C1
15	79	6	n/a	C4
20	38	42	n/a	C2/C3
22	65	13	n/a	C4
27	20	53	n/a	C2
30	56	14	n/a	C4
5	62	33	25	C1
10	15	75	25	C1
12	45	43	25	C1
20	38	42	25	C2
20	27	53	25	C1
5	62	33	50	C1
10	15	75	50	C1
12	45	43	50	C1
20	38	42	50	C2
20	27	53	50	C1
5	62	33	100	C1
10	15	75	100	C1
12	45	43	100	C1
20	38	42	100	C2

20	27	53	100	C1
5	62	33	150	C2
12	45	43	150	C3
20	38	42	150	C3
27	20	53	150	C1

실시에 10 - 혼합된 어유/크레모포르 RH40/트윈80/라브라솔

라브라솔, 트윈80 및 크레모포르 RH40을 포함하는 계면활성제 시스템과 K85EE 및 EPAX6000FA의 혼합물을 포함하는 시스템의 샘플은 표13에 나타난 바와 같이 성분들의 퍼센트를 변화시키면서 실시예2에 따라 제조하였다. 표13은 물로 1 내지 20 희석시 이 시스템(위약)에 대한 투명도 수치뿐 아니라, 용액 1ml당 50 또는 100mg의 CyA를 첨가한 상응하는 시스템에 대한 1 내지 20 희석 투명도 수치를 나타낸다.

[표 13]

K85EE/ EPAX6000FA (2.5:1) %	크레모포르 RH40/트 윈80 (2:1) %	라브라솔 %	투명도 (CyA가 없음)	투명도 (100mg CyA)	투명도 (50mg CyA)
21.7	66.7	12.6	C1	C1	C1
31	58	11	C1	C1	C1
38.8	61.2	0	C1/C2	C1/C2	C2
38.8	51.4	9.9	C1/C2	C1/C2	C1/C2
38.8	45	16.2	C1/C2	C1/C2	C1/C2
48.5	51.5	0	C2	C2	C3
48.5	43.3	8.2	C2	C2	C2/C3
48.5	37.8	13.7	C3	C2	C2/C3
50.9	49.1	0	C3	C3	C3
K85EE/ EPAX6000FA (5:1) %	크레모포르 RH40/트 윈80 (4:1) %	라브라솔 %	투명도 (CyA가 없음)	투명도 (100mg CyA)	투명도 (50mg CyA)
40	55	5	C2	C1/C2	C1
42.5	52.5	5	C1/C2	C1/C2	C1
45	50	5	C1/C2	C1/C2	C1
47	48	5	C2	C2	C1/C2
K85EE/ EPAX6000FA (5:1) %	크레모포르 RH40/트 윈80 (2:1) %	라브라솔 %	투명도 (CyA가 없음)	투명도 (100mg CyA)	투명도 (50mg CyA)
40	55	5	C1/C2	C1/C2	C1/C2
42.5	52.5	5	C2	C1/C2	C1/C2
45	50	5	C2	C1/C2	C2
47	48	5	C2	C2	C2

실시에 11 - 제제화

본 발명에 따른 다음의 마이크로 에멀션 예비농축물 제제는 다음과 같이 제조하였다. 사이클로스포린 주어진 양, 오메가-3 지방산 오일을 함유한 오일 주어진 양 및 계면활성제 시스템 주어진 양을 균일한 용액이 형성될때까지 교반하였다. 생성

된 사이클로스포린 함유 조성물은 연질 캡슐을 제조용 기계로 이동시켜 연질 캡슐을 생산하기 위한 통상적 방법에 따라 캡슐화하였다. 이 생성물은 예를 들면, 매일 3-8개의 캡슐을 투여하여, 매일 치료제 사이클로스포린A의 치료적 유효량(제제 1 및 2에서 300-800mg 또는 제제3에서 75-200mg 사이클로스포린A) 및 오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량(제제1에서 1.03-2.74g 또는 제제2에서 1.39-3.70g EPA+DHA)을 제공하는 것과 같이 매일 투여용으로 디자인하였다. 제제4는 소량의 친수성 용매 시스템 및 오메가-3 지방산 오일의 혼합물을 포함한다. 물론, 1일 투여량은 제제 1, 2, 3 및 4의 캡슐과 같이 상이한 양의 오메가-3 지방산 오일 및/또는 상이한 양의 치료제를 갖는 캡슐 배합물을 포함할 수 있다.

제제1

성분	위약 시스템의 %(중량)	중량/캡슐
오일 성분: K85EE	37%	407mg (343mg EPA+DHA)
계면활성제 시스템: 크레모포르RH40및트윈80(2:1) 라브라솔	53% 10%	583mg 110mg
사이클로스포린A		100mg
		1200mg 총량

제제2

성분	위약 시스템의 %(중량)	중량/캡슐
오일 성분: K85EE	50%	550mg (462mg EPA+DHA)
계면활성제 시스템: 크레모포르RH40및트윈80(2:1) 라브라솔	40% 10%	440mg 110mg
사이클로스포린A		100mg
		1200mg 총량

제제3

성분	위약 시스템의 %(중량)	중량/캡슐
오일 성분: K85EE	37%	407mg (343mg EPA+DHA)
계면활성제 시스템: 크레모포르RH40및트윈80(2:1) 라브라솔	53% 10%	583mg 110mg
사이클로스포린A		25mg
		1125mg총량

제제4

성분	시스템의 중량%	중량/캡슐
오일 성분: K85EE및EPAX6000FA(2:1)	37.05%	407.55mg
계면활성제 시스템: 크레모포르RH40및트윈80(2:1) 라브라솔	49.05% 9.35%	539.55mg 102.85mg
친수성 용매 시스템 에탄올	4.55%	50.05mg
사이클로스포린A		100.00mg
		1200mg총량

본 발명에 따른 추가적 마이크로 에멀션 예비농축물 제제는 또한 하기 표14에서 주어진 바와 같이 제조하였다. 사이클로스 포린A의 양은 예비농축물(위약) 1.1 당 mg으로 주어지고, 기타 성분의 양은 예비농축물(위약)의 중량 퍼센트로서 주어진 다.

[표 14]

제제번호	5	6	7	8	9	10	11	12
사이클로스 포린A	25	25	25	100	25	100	25	100
K85EE	37							
K80EE		37	37	37	37	37	37	37
크레모포르 RH40	35.33	35.33	38.67	35.33	38.7	38.7	35.3	35.3
트윈80	17.67	17.67	19.33	17.67	19.3	19.3	17.7	17.7
라브라솔	10	5		5				
임위토375					5	5	5	5
에탄올		5	5	5			5	5

실시에 12 - 친수성 용매 시스템을 포함하는 제제

오메가-3 지방산 오일, 계면활성제 및 소량 이상의 친수성 용매 시스템을 포함하는 예비농축물 제제를 표15에 나타내었다. 물과 모의 위액(1:1)의 혼합물 중에 1 내지 50 희석시킨 이들 제제의 투명도 수치를 표15에서 나타낸다.

[표 15]

	제제 13		제제 14		제제 15		제제 16	
	mg/cap	%	mg/cap	%	mg/cap	%	mg/cap	%
치료제		7.0%		7.8%		7.6%		7.4%
사이클로스 포린A	50		50		50		50	
오일성분		21.1%		23.3%		22.9%		22.1%
EPAX6000FA	50		50		50		50	
K85EE	100		100					
K85TG					100		100	
친수성용매시스템		51.5%		51.5%		50.4%		48.5%
라브라솔	90		75		75		100	
미르즈-52	130		100		100		75	
트윈80	75		80		80		80	
비타민E-TPGS	70		75		75		75	
친수성용매시스템		20.4%		17.8%		19.1%		22.1%
에탄올	50		40		50		50	
1,2프로필렌 글리콜	95		75		75		100	
투명도	C1		C1		C2		C2	

오메가-3지방산 오일, 계면활성제 시스템 및 소량 이상의 친수성 용매 시스템을 포함하는 추가적 예비농축물 제제는 제제 17 및 18로서 하기에 나타낸다.

제제17

성분	시스템의 중량%	중량/캡슐
오일성분:		
K85EE	5.9%	50mg
EPAX6000FA	11.8%	100mg
계면활성제 시스템:		
트윈20	27.9%	237.5mg
트윈80	27.9%	237.5mg
친수성 용매 시스템		
에탄올릭NaOH(EtOH 12ml에서800mgNaOH)	20.6%*	175mg
사이클로스포린A	5.9%	50mg
		850mg 총양

*0.3% EtOH

제제18

성분	시스템의 중량%	중량/캡슐
오일성분:		
EPAX5000TG	8.3%	100mg
EPAX6000FA	16.5%	50mg
계면활성제 시스템:		
트윈80	12.0%	72.7mg
글리세록스767	19.2%	116.4mg
비타민E-TPGS	12.8%	77.3mg
친수성 용매 시스템		
에탄올	11.7%	70.9mg
에탄올릭NaOH(1mlEtOH에서 66.7mgNaOH)	11.3%	68.2mg
사이클로스포린A	8.3%	50mg
		605.5mg

강력한 지질 조절제인 페노피브레이트를 포함하는 제제는 오메가-3 지방산 오일 성분과 약물 분말을 혼합한 후 계면활성제 시스템 및 친수성 용매 시스템을 첨가하여 제조하였다. 상기 조성물은 실온에서 제조하거나, 40-50℃로 가열하여 용해 과정을 가속화할 수 있다. 기계적 교반 및 요동에서 초음파에 이르는 수개의 혼합 기술을 사용할 수 있다. 하기에 나타낸 페노피브레이트 조성물은 실온에서 지질 또는 반고체 예비농축물을 제공한다.

시험관내에서 예비농축물의 시험은 온화한 혼합 또는 진탕을 하면서 50-100배의 물 또는 모의 위액으로 예비농축물을 희석함으로써 수행하였다. 수성 매질 온도는 20 내지 37℃로 변화시켰다. 입자 크기 분석은 니컴프(Nicomp) 370을 사용하여 수행하였다. 하기 제제19에 대해 보고된 데이터는 부피가중된(volume weighted) 분포에 상응한다.

제제19

성분	양(mg)
오일성분	
EPAX4510 TG	189
EPAX6000 FA	95
계면활성제 시스템	
트윈80	136
미르즈52	236
비타민E-TPGS	164

라브라솔	127
친수성 용매 시스템	
에탄올	91
1,2-프로필렌 글리콜	182
페노피브레이트 (평균 입자 크기:20nm)	100

실시예13 - 경구 생유용성의 평가

2기간, 2치료의 임의적 교차 연구를 수행하였다. 10명의 건강한 남성 지원자를 연구에 채용하고 다음의 치료제를 연구 중에 투여하였다: 제제5(25mg 사이클로스포린) 및 네오랄[®](노바티스에서 시판)(25mg 사이클로스포린). 양 치료제에서 4 개의 25mg 캡슐로서 총 용량 100mg 사이클로스포린을 투여하였다. 9명의 피검자는 이 연구의 양 치료기간을 성공적으로 완료했다. 표16은 2 치료에 대한 평균 1차 약물 동역학 파라미터를 요약한다.

이 연구의 결과는 마이크로 에멀션 제제5가 매우 낮은 피크 사이클로스포린 혈중 농도에서 네오랄[®]과 비교하여 0.81의 상대적 생유용성을 갖는다는 것을 보여주었다. 각각의 플롯의 시각 검사는 사이클로스포린 흡수의 초기 속도가 오메가-3 오일 생성물의 투여 후 더 늦어짐을 암시하였다.

[표 16]

파라미터	제제5	네오랄 캡슐
C _{max} (ng/ml)	392.76±95.93	489.21±98.08
90% CI vs 네오랄	66-91	
AUC _(0-t) (ng/ml hr)	1083.44±300.95	13546.92±256.63
90% CI vs 네오랄	72-86	
AUC _(0-infinity) (ng/ml hr)	1115.54±302.74	1385.91±244.50
90% CI vs 네오랄	72-86	
F 비	0.81±0.16	

마이크로 에멀션 제제에 오메가-3 오일을 첨가함에 따라 감소된 피크 혈중 농도의 배합물은 사이클로스포린의 신독성 부작용을 감소시킬 수 있다. 이 제제에 대한 약 80% 네오랄[®]의 상대적 생유용성은 샌드임룬[®]사이클로스포린 제제에 대해 보고된 생유용성보다 상당히 높다.

40℃ 및 75%의 상대 습도뿐 아니라 25℃ 및 60%의 상대 습도에서 제제5에 대한 안정성 평가를 하였다. 제제5에 대해 상 기 조건에서 14주 동안 결정화가 일어나지 않았다. 상기 예비농축물의 회석시, 생성된 마이크로 에멀션의 투명도는 C1/C2 로 남았다.

네오랄 경구 용액(100mg)과 비교하여 제제 6,7 및 8의 경구 생유용성을 평가하기 위해 제2 생연구를 하였다. 제제를 유리 병에 포장하고, 투여전에 오렌지 주스로 회석하였다. 10명의 인간 피검자는 4번의 치료 기간으로 이루어진 연구를 완료하였다.

표17에 연구 중에 투여된 4번의 제품 각각에 대한 1차의 파라미터를 요약한다.

[표 17]

파라미터	제제6	제제7	제제8	네오랄 용액
C _{max} (ng/ml)	313.86±68.96	312.86±73.25	335.97±47.38	472.31±89.00

AUC _(0-24h) (ng/ml hr)	1063.30±301.27	1042.96±306.84	1068.85±258.50	1523.20±313.73
AUC _(0-무한정) (ng/ml hr)	1123.61±301.27	1111.52±333.47	1121.44±276.67	1595.80±335.58
F 비*	71.3±19.1	70.2±17.9	72.1±21.5	

* AUC_(0-무한정) 데이터를 기초로 함

이 3가지 제품 모두는 네오칼 용액, 약 71%과 매우 유사한 생유용성을 보여준다. 이 3가지 제품은 탈이온수로 1 내지 20 회석시 C1/C2 투명도의 우수한 미세에멀션을 생성하였다. 제제6,7 및 8 각각에 대한 상기 마이크로 에멀션의 평균 입자 크기가 38.7±0.3nm, 39.1±0.1nm 및 39.1±0.4nm(강도 가중됨)인 것으로 측정되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

수성 용액으로 희석시 수중유(oil-in-water) 마이크로에멀션 또는 에멀션을 형성할 수 있는 자가에멀션화 예비농축물 (self-emulsifying preconcentrate) 약학 조성물로서,

- 오메가-3 지방산 오일의 약학적 유효량;
- 오메가-3 지방산 오일에 가용성이거나, 또는 20℃에서 오메가-3 지방산 오일 100 중량부당 1 중량부 초과 용해도를 나타내는 수난용성(poorly water soluble) 치료제의 치료적 유효량; 및
- 1종 이상의 계면활성제를 함유하는 계면활성제 시스템

을 함유하며, 친수성 용매 시스템을 10 중량% 미만으로 포함하거나 또는 포함하지 않는 자가에멀션화 예비농축물 약학 조성물.

청구항 2.

수성 용액으로 희석된 제1항의 자가에멀션화 예비농축물을 함유하는 마이크로에멀션 약학 조성물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물은 수난용성 치료제의 치료적 유효량을 감소시키거나, 또는 수난용성 치료제의 부작용을 감소시키는 데 사용되고, 오메가-3 지방산 오일은 치료제의 치료 효과에 부가적 효과 또는 상승적 효과를 나타내는 것인 조성물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 오메가-3 지방산 오일이 EPA, EPA의 염, DHA, DHA의 염, EPA의 트리글리세리드, DHA의 트리글리세리드, EPA의 에틸 에스테르, DHA의 에틸 에스테르, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 오메가-3 지방산 오일을 포함하는 조성물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료제가 진통제, 항알러지제, 항진균제, 항염증제, 항부정맥제, 항생제, 항응고제, 항우울증제, 항당뇨병제, 항전간제, 항고혈압제, 항통풍제, 항말라리아제, 항편두통제, 항무스카린제, 항종양제, 항원충제, 불안제거약물, 갑상선제제, 항갑상선제제, 항바이러스제, 식욕감퇴제, 비스포스포네이트, 심장근 수축제, 심혈관계, 코르티코스테로이드, 이노제, 도파민 작용제, 위장관계, 지혈제, 히스타민 수용체 길항제, 최면약물, 면역억제제, 신장 보호제, 지질 조절제, 근육 이완제, 신경이완제, 항신경성제, 아편양제제 작용제 및 길항제, 부교감신경 흥분제, 프로테아제 저해제, 프로스타글란딘, 진정제, 성호르몬, 자극제, 교감신경 흥분제, 혈관확장제 및 크산틴 또는 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 조성물.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

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.

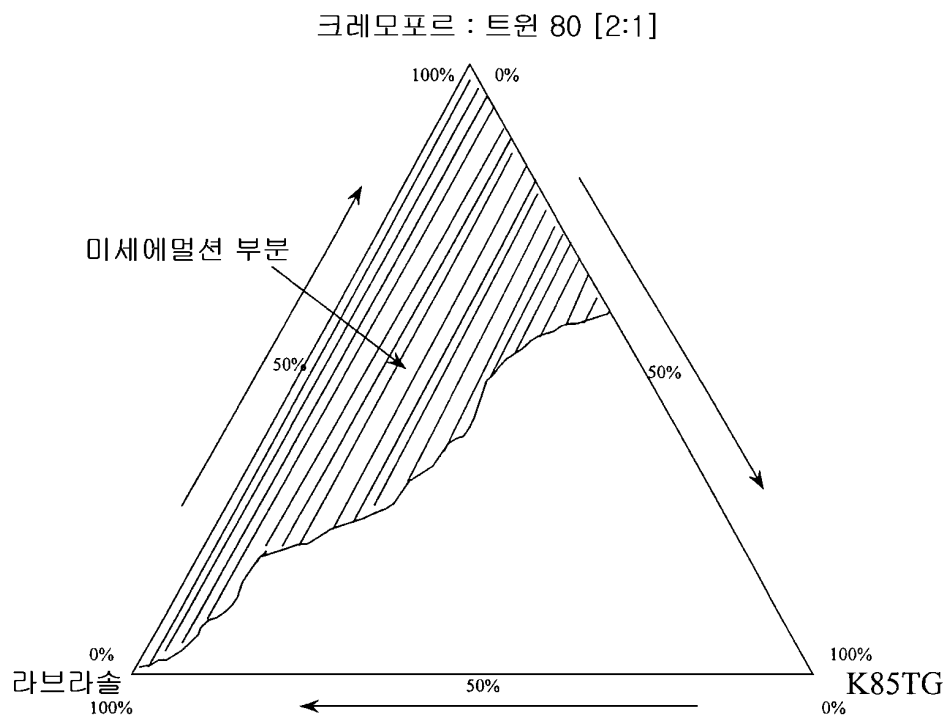
삭제

청구항 39.

삭제

도면

도면1



도면2

