



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0026419  
(43) 공개일자 2023년02월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/46 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/19 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)  
A61P 1/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 38/465 (2013.01)  
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7001708
- (22) 출원일자(국제) 2021년06월17일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년01월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/037850
- (87) 국제공개번호 WO 2021/257843  
국제공개일자 2021년12월23일
- (30) 우선권주장  
2006394 2020년06월18일 프랑스(FR)

- (71) 출원인  
퍼스트 웨이브 바이오파마, 인크.  
미국 33431 플로리다 보카 라톤 야마토 로드 777 스위트 502
- (72) 발명자  
스리니바산, 디네쉬  
미국 95124 캘리포니아 산호세 유니온 애비뉴 5212  
패닝턴, 제임스  
미국 94549 캘리포니아 라파예트 톨레도 드라이브 4  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

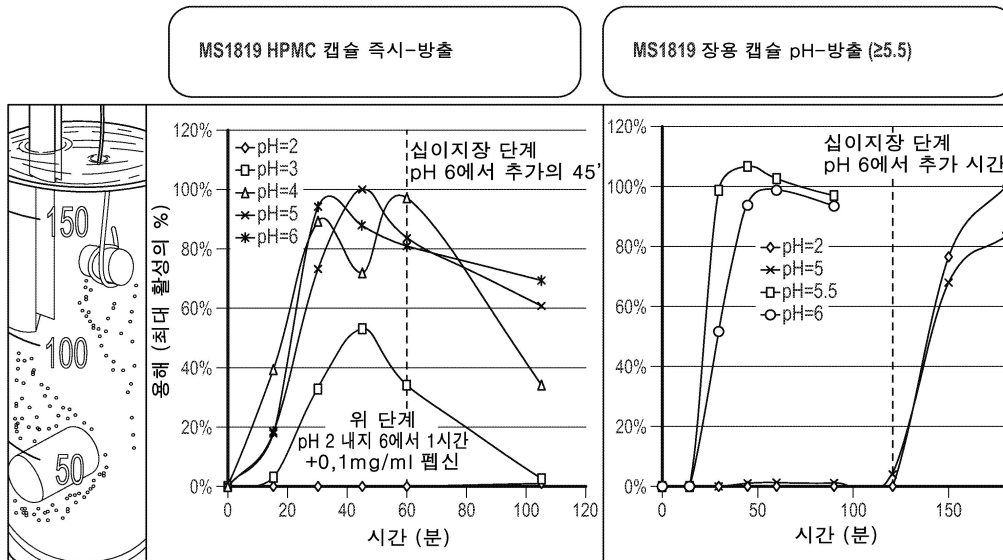
전체 청구항 수 : 총 121 항

(54) 발명의 명칭 비-돼지 제형 및 이의 방법

(57) 요약

비-돼지 리파아제의 조성물 및 제형 및 이의 치료 및 제조 방법이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 9/10* (2013.01)  
*A61K 9/19* (2013.01)  
*A61K 9/284* (2013.01)  
*A61K 9/2866* (2013.01)  
*A61K 9/4808* (2013.01)  
*A61K 9/4891* (2013.01)  
*A61P 1/18* (2018.01)

(72) 발명자

스토버, 데드

미국 33455 플로리다 호브 사운드 사우스이스트 주  
피터 내로우스 드라이브 10431

슈, 마티외

프랑스 30126 생-로랑-데-아브호 트라베호세 드 라  
후 128

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기를 포함하는 지연 방출 경구 투여 형태:

- (a) 비-돼지 리파아제; 및
- (b) 비-돼지 리파아제를 포함하는 장용 물질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 트리아실글리세롤 가수분해효소인, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 30 kDa 내지 약 45 kDa의 분자량을 갖는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 37 kDa의 분자량을 갖는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 295 내지 약 310개의 아미노산을 함유하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 301개의 아미노산을 함유하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 야로위아 리폴리티카로부터 생성되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 Lip2 유전자에 의해 코딩되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 MS1819인, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제를 함유하는 캡슐을 포함하며, 캡슐은 예를 들어 코팅으로서 또는 캡슐 내에 분산된 장용 물질을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제를 포함하는 정제를 포함하며, 정제는 장용 물질로 오버코팅되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비-폐지 리파아제가 용액에서 장용 물질과 조합되고 동결 건조되거나 분무 건조되어 분말을 형성하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 13**

제1항 내지 제9항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 비-폐지 리파아제가 배지 중 용액 또는 현탁액으로 존재하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 14**

제1항 내지 제9항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 분말이 캡슐, 향낭 또는 분말 종이에 함유되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 천연 발생 물질 또는 비천연 발생 물질을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 셀룰로오스 물질, 아크릴 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트를 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 메타크릴산 중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀락 또는 이들의 조합을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프

로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 피리딘디카르복실레이트, 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 피콜린산 셀룰로오스 아세테이트 또는 이들의 조합을 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 4 미만의 pH에서 불용성 또는 실질적으로 불용성인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 4 미만의 pH에서 균열, 파손 또는 파열되지 않는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 5 초과와 pH에서 가용성 또는 실질적으로 가용성인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 5 초과와 pH에서 균열, 파손 또는 파열되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-돼지 리파아제를 30분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-돼지 리파아제를 60분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-돼지 리파아제를 90분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-돼지 리파아제를 120분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 15분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900

mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 30분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(5.5pH 이상의 완충액 pH)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 45분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 60분에 방출하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제를 필요로 하는 환자의 십이지장에서 비-돼지 리파아제의 방출을 표적으로 하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 동결 건조에 의해 제조되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 분무 건조에 의해 제조되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 분무 건조가 안정제를 이용하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 안정제가 올리고당인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 38**

제34항 또는 제35항에 있어서, 건조가 약 50 마이크론 내지 약 150 마이크론, 약 60 마이크론 내지 약 120 마이크론, 약 65 마이크론 내지 약 85 마이크론 또는 약 70 마이크론 내지 약 82 마이크론의 D50을 갖는 입자를 형성하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 39**

제37항에 있어서, 안정제가 말토텍스트린, 자일란, 만난, 푸코이단, 갈락토만난, 키토산, 라피노오스, 스타키오스, 펙틴, 이눌린, 레반, 그라미난 및 아밀로펙틴, 수크로오스, 락툴로오스, 락토오스, 말토오스, 트레할로오스, 셀로비오스, 니게로트리오스, 말토트리오스, 멜레지토오스, 말토트리올로오스, 라피노오스, 케스토오스 또는 이들의 혼합물인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 40**

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제 대 안정제의 비가 약 1:5 내지 약 5:1; 약 1:3 내지 약 3:1; 약 1:2 내지 약 2:1; 약 1:1 또는 약 1:2인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 41**

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 3 내지 약 5, 약 2 내지 약 7 또는 약 6의 pH에서 수행되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 42**

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 4의 pH에서 수행되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 43**

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 125℃ 초과 또는 약 100℃ 내지 약 250℃ 또는 약 150℃ 내지 약 180℃ 또는 약 155℃ 내지 약 165℃ 또는 약 162℃의 온도에서 수행되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 44**

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 150℃ 초과 온도에서 수행되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 45**

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 99% 초과 수율로 비-돼지 리파아제를 생성하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 46**

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성제를 추가로 포함하는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 제2 활성제가 지용성 비타민, 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물 또는 이들의 조합인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 지용성 비타민이 비타민 A, D, E, K 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 49**

제46항에 있어서, 제2 활성제가 판크레리파아제, 리프로타마제 또는 이들의 조합인, 지연 방출 경구 투여 형태.

**청구항 50**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 외분비 췌장 부전의 치료 방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 급성 또는 만성 췌장염의 치료 방법.

**청구항 52**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 낭포성 섬유증의 치료 방법.

**청구항 53**

제40항에 있어서, 부전이 췌장암으로 인한 것과 같은 췌장절제술에 의해 유발되는, 방법.

**청구항 54**

제50항에 있어서, 부전이 연령 관련이거나 샤크만-다이아몬드 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, HIV, 셀리악병 또는 염증성 장 질환(예컨대 궤양성 대장염 또는 크론병)으로 인한 것인, 방법.

**청구항 55**

제50항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 용액 또는 현탁액 형태로 튜브를 공급함으로써 투여 되거나 분말 형태로 음식에 스파클링되는, 방법.

**청구항 56**

제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제의 적어도 일부를 환자의 십이지장으로 전달하는, 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 일부가 적어도 약 75%인, 방법.

**청구항 58**

제56항에 있어서, 일부가 적어도 약 85%인, 방법.

**청구항 59**

제56항에 있어서, 일부가 적어도 약 95%인, 방법.

**청구항 60**

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 투여 형태를 형성하기 위해 비-돼지 리파아제 및 장용 물질을 조합하는 것을 포함하는 지연 방출 경구 투여 형태의 제조 방법.

**청구항 61**

하기를 포함하는 투여 형태:

(a) 비-돼지 리파아제; 및

(b) 지용성 비타민, 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 활성제.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 지용성 비타민이 비타민 A, D, E, K 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 투여 형태.

**청구항 63**

제61항에 있어서, 제2 활성제가 판크레리파아제, 리프로타마제 또는 이들의 조합인, 투여 형태.

**청구항 64**

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제 및 제2 활성제가 각각 독립적으로 즉시 방출, 지연 방출, 지속 방출 또는 이들의 조합인, 투여 형태.

**청구항 65**

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 트리아실글리세롤 가수분해효소인, 투여 형태.

**청구항 66**

제61항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 30 내지 약 45 kDa의 분자량을 갖는, 투여 형태.

**청구항 67**

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 37 kDa의 분자량을 갖는, 투여 형태.



**청구항 68**

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 295 내지 약 310개의 아미노산을 함유하는, 투여 형태.

**청구항 69**

제61항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 약 301개의 아미노산을 함유하는, 투여 형태.

**청구항 70**

제61항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 야로위아 리폴리티카로부터 생성되는, 투여 형태.

**청구항 71**

제61항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 Lip2 유전자에 의해 코딩되는, 투여 형태.

**청구항 72**

제61항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제가 MS1819인, 투여 형태.

**청구항 73**

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물을 함유하는 캡슐을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 74**

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물을 포함하는 정제를 포함하는, 투여 형태.

**청구항 75**

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 조합물이 배지 중 용액 또는 현탁액으로 존재하는, 투여 형태.

**청구항 76**

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 분말 형태인, 투여 형태.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 분말이 캡슐, 향낭 또는 분말 종이에 함유되는, 투여 형태.

**청구항 78**

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제 중 하나 또는 둘 모두의 지연 방출을 제공하는 장용 물질을 추가로 포함하는, 투여 형태.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 장용 물질이 천연 발생 물질 또는 비천연 발생 물질을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 80**

제78항에 있어서, 장용 물질이 셀룰로오스 물질, 아크릴 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 81**

제78항에 있어서, 장용 물질이 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트를 포함하는, 투여 형태.

**청구항 82**

제78항에 있어서, 장용 물질이 메타크릴산 중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 중합체, 폴리

비닐 아세테이트 프탈레이트 중합체 또는 이들의 조합을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 83**

제78항에 있어서, 장용 물질이 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀락 또는 이들의 조합을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 84**

제78항에 있어서, 장용 물질이 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 피리딘디카르복실레이트, 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 피콜린산 셀룰로오스 아세테이트 또는 이들의 조합을 포함하는, 투여 형태.

**청구항 85**

제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 4 미만의 pH에서 불용성 또는 실질적으로 불용성인, 투여 형태.

**청구항 86**

제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 물질이 약 5 초과 pH에서 가용성 또는 실질적으로 가용성인, 투여 형태.

**청구항 87**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 30분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 88**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 60분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 89**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 90분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 90**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 120분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 91**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 6.0의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 15분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 92**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 30분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 93**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 45분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 94**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액(pH 5.5 이상의 완충액)에서 시험될 때 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 60분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 95**

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제 중 하나 또는 둘 모두의 즉시 방출을 제공하는, 투여 형태.

**청구항 96**

제95항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 적어도 75%, 적어도 85% 또는 적어도 95%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 30분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 97**

제95항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 적어도 75%, 적어도 85% 또는 적어도 95%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 45분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 98**

제95항에 있어서, 투여 형태가 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액(pH 3.0 이하의 완충액)에서 시험될 때 적어도 75%, 적어도 85% 또는 적어도 95%의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 60분에 방출하는, 투여 형태.

**청구항 99**

제61항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 비-폐지 리파아제가 동결 건조에 의해 제조되는, 투여 형태.

**청구항 100**

제61항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 비-폐지 리파아제가 분무 건조에 의해 제조되는, 투여 형태.

**청구항 101**

제100항에 있어서, 분무 건조가 안정제를 이용하는, 투여 형태.

**청구항 102**

제101항에 있어서, 안정제가 올리고당인, 투여 형태.

**청구항 103**

제99항 또는 제100항에 있어서, 건조가 약 50 마이크로미터 내지 약 150 마이크로미터, 약 60 마이크로미터 내지 약 120 마이크로미터, 약 65 마이크로미터 내지 약 85 마이크로미터 또는 약 70 마이크로미터 내지 약 82 마이크로미터의 D50을 갖는 입자를 형성하는, 투여 형태.

**청구항 104**

제102항에 있어서, 안정제는 말토덱스트린, 자일란, 만난, 푸코이단, 갈락토만난, 키토산, 라피노오스, 스타키오스, 펙틴, 이눌린, 레반, 그라미난 및 아밀로펙틴, 수크로오스, 락툴로오스, 락토오스, 말토오스, 트레할로오스, 셀로비오스, 니케로트리오스, 말토티리오스, 멜레지토오스, 말토티리올로오스, 라피노오스, 케스토오스, 또는 이들의 혼합물인, 투여 형태.

**청구항 105**

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제 대 안정제의 비가 약 1:5 내지 약 5:1; 약 1:3 내지 약 3:1; 약 1:2 내지 약 2:1; 약 1:1 또는 약 1:2인, 투여 형태.

**청구항 106**

제100항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 3 내지 약 5의 pH에서 수행되는, 투여 형태.

**청구항 107**

제100항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 4, 약 2 내지 약 7 또는 약 6의 pH에서 수행되는, 투여 형태.

**청구항 108**

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 125°C 초과 또는 약 100°C 내지 약 250°C 또는 약 150°C 내지 약 180°C 또는 약 155°C 내지 약 165°C 또는 약 162°C의 온도에서 수행되는, 투여 형태.

**청구항 109**

제100항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 150°C 초과 온도에서 수행되는, 투여 형태.

**청구항 110**

제100항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 분무 건조가 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 99% 초과 수율로 비-폐지 리파아제를 생성하는, 투여 형태.

**청구항 111**

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 외분비 췌장 부전의 치료 방법.

**청구항 112**

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 급성 또는 만성 췌장염의 치료 방법.

**청구항 113**

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 지연 방출 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 낭포성 섬유증의 치료 방법.

**청구항 114**

제111항에 있어서, 부전이 췌장절제술에 의해 유발되는, 방법.

**청구항 115**

제111항에 있어서, 부전이 연령 관련이거나 샤프만-다이아몬드 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, HIV, 셀리악병 또는 염증성 장 질환(예컨대 궤양성 대장염 또는 크론병)으로 인한 것인, 방법.

**청구항 116**

제111항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태가 용액 또는 현탁액 형태로 튜브를 공급함으로써 투여되거나 분말 형태로 음식에 스프라클링되는, 방법.

**청구항 117**

제111항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 비-돼지 리파아제의 적어도 일부를 환자의 십이지장으로 전달하는, 방법.

**청구항 118**

제117항에 있어서, 일부가 적어도 약 75%인, 방법.

**청구항 119**

제117항에 있어서, 일부가 적어도 약 85%인, 방법.

**청구항 120**

제117항에 있어서, 일부가 적어도 약 95%인, 방법.

**청구항 121**

제61항 내지 제110항 중 어느 한 항에 따른 투여 형태를 형성하기 위해 비-돼지 리파아제 및 제2 활성제를 조합하는 것을 포함하는 투여 형태의 제조 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 본 발명은 비-돼지 리파아제 조성물 및 투여 형태, 치료 방법 및 제조 방법에 관한 것이다.
- [0002] 야로위아 리폴리티카로부터의 리파아제 2(Lip2)(즉, MS1819)는 자가 효모 재조합 리파아제이다. MS1819의 표적 적응증은 낭포성 섬유증으로 인한 외분비 췌장 부전(EPI), 만성 췌장염 및 외분비 췌장이 담당하는 기타 적응증을 보상하는 것이다. EPI의 증상은 본질적으로 트리글리세리드를 모노글리세리드 및 유리 지방산으로 가수분해하는 효소인 췌장 리파아제 결핍으로 인한 것이다.
- [0003] EPI의 가장 흔한 원인인 만성 췌장염(CP)은 췌장의 정상적인 구조 및 기능을 변화시키는 장기간 지속되는 염증으로 약 60%의 환자에서 EPI와 관련이 있다. EPI의 또 다른 빈번한 병인인 낭포성 섬유증(CF)은 대부분의 영향을 받는 개인의 만성 이환율 및 수명 감소와 관련된 심각한 유전 질환이다. CF 환자의 약 80-90%에서 EPI가 발생한다. 또한, EPI는 일반적으로 암이나 CP의 합병증의 결과로 시행되는 췌장의 외과적 절제 후에 흔히 발생한다. EPI의 다른 덜 일반적인 병인은 위 수술, 특정 장 질환(예를 들어, 중증 셀리악병, 소장 절제술, 및 장-인공 영양) 및 췌장 질환(예를 들어, 췌장 외상, 췌장 괴사를 동반한 심각한 급성 췌장염 및 췌장암)을 포함한다.
- [0004] 전통적으로 돼지 췌장 추출물(PPE, 돼지 췌장 대체 요법(PERT)이라고도 함)에 의존하는 EPI의 보상은 PPE 제조에 사용되는 동물성 성분, 및 통상적인 감염원 및 통상적이지 않은 감염원의 전염 위험으로 인해 미국 식품의약

국(FDA: Food and Drug Administration)의 우려 사항이었다. 또한, 제공될 수 있는 PPE의 용량은 프로테아제 및/또는 위장 보호제의 존재와 관련된 섬유화 결장병의 위험으로 인해 특히 CF에서 제한될 수 있다.

[0005] 따라서, EPI의 치료를 위한 조성물 및 투여 형태에 대한 당업계의 요구가 현재 존재한다.

**발명의 내용**

[0006] 본 발명은 비-돼지 리파아제 투여 형태, 치료 방법 및 제조 방법에 관한 것이다.

[0007] 특정 실시형태에서, 본 발명은 비-돼지 리파아제 및 장용 물질(예를 들어, 활성 물질로 코팅 또는 분산됨)을 포함하는 지연 방출 경구 투여 형태에 관한 것이다.

[0008] 특정 실시형태에서, 본 발명은 분무 건조된 비-돼지 리파아제 조성물(장용 물질을 포함하거나 포함하지 않음)에 관한 것이다.

[0009] 특정 실시형태에서, 본 발명은 비-돼지 리파아제; 및 지용성 비타민, 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 활성제를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다.

[0010] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 조성물 및 투여 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 외분비 췌장 부전을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 부전은 급성 또는 만성 췌장염, 낭포성 섬유증, 췌장절제술(췌장암과 같은 암과 관련되거나 관련 없는), 연령 관련, 슈와크만-다이아몬드 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, HIV, 셀리악병 또는 염증성 장 질환(예컨대 궤양성 대장염 또는 크론병) 중 하나 이상에 의해 유발될 수 있다.

[0012] 본 발명은 또한 특정 실시형태에서 대상체에게 본원에 개시된 임의의 조성물을 투여함으로써 병태(예를 들어, 결장에 대한 활성제의 표적 투여에 의해 치료가능한 결장 질환 또는 다른 병태)를 치료하는 방법에 관한 것이다. 전달은 결장 질환 또는 병태를 치료하기 위한 것일 수 있고 또한 결장에서 흡수하기에 적합한 약물로 진신 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0013] 본 발명은 또한 특정 실시형태에서 본원에 개시된 임의의 지연 방출 제형을 경구 투여함으로써 환자의 결장에 활성제를 전달하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 활성제의 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%가 환자의 결장으로 전달된다.

**도면의 간단한 설명**

[0014] 도 1은 실시예 3의 결과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 2는 실시예 4의 임상 연구를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 본 발명은 비-돼지 리파아제 조성물, 투여 형태, 치료 방법 및 제조 방법을 개발함으로써 최신 기술을 발전시킨다.

[0016] 본 발명은 비-돼지 리파아제 조성물, 투여 형태, 치료 방법 및 제조 방법을 개발함으로써 최신 기술을 발전시킨다.

[0017] 특정 실시형태에서, 본 발명은 비-돼지 리파아제를 포함하는 지연 또는 즉시 또는 지속 방출 경구 투여 형태에 관한 것이다. 대안적 실시형태에서, 투여 형태는 비-돼지 리파아제를 포함하거나 함께 분산된 장용 물질을 포함한다.

[0018] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 분무 건조된 비-돼지 리파아제에 관한 것이다.

[0019] 특정 실시형태에서, 본 발명은 (a) 비-돼지 리파아제; 및 (b) 지용성 비타민, 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 활성제를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 비타민은 A, D, E, K 또는 이들의 조합이다. 다른 실시형태에서, 제2 활성제는 판크레리파아제, 리프로타마제 또는 이들의 조합이다.

- [0020] 특정 실시형태에서, 본 발명은 (a) 비-돼지 리파아제; 및 (b) 지용성 비타민, 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 활성제를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 비타민은 A, D, E, K 또는 이들의 조합이다. 다른 실시형태에서, 제2 활성제는 판크레리파아제, 리프로타마제 또는 이들의 조합이다.
- [0021] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제 및 제2 활성제의 조합은 각각 독립적으로 즉시 방출, 지연 방출, 지속 방출 또는 이들의 조합이다.
- [0022] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 트리아실글리세롤 가수분해효소이다.
- [0023] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 약 30 내지 약 45 kDa, 예를 들어, 37 kDa의 분자량을 갖는다. 대안적 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 약 295 내지 약 310개의 아미노산, 예를 들어 301개의 아미노산을 함유한다.
- [0024] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 야로위아 리폴리티카로부터 생성된다. 대안적 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 Lip2 유전자에 의해 코딩된다. 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 MS1819이다.
- [0025] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 투여 형태는 캡슐에 함유되며, 캡슐은 예를 들어 캡슐 위에 코팅되거나 캡슐 내에 분산된 장용 물질을 선택적으로 포함한다.
- [0026] 특정 실시형태에서, MS1819의 투여량은 1일당 약 1 g 내지 1일당 약 10 g, 1일당 약 2 g 내지 1일당 약 5 g 또는 1일당 약 2 g 내지 1일당 약 4 g이다. 특정 실시형태에서, 투여량은 1일당 약 2.2 g 또는 1일당 약 4.4 g이다.
- [0027] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 투여 형태는 예를 들어 정제 위에 코팅되거나 정제 내에 분산된 장용 물질을 선택적으로 포함하는 정제를 포함한다.
- [0028] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 예를 들어 건식 혼합, 습식 과립화 또는 공동 분무 건조 또는 공동 동결 건조에 의해 장용 물질을 선택적으로 포함하는 분말 형태일 수 있다.
- [0029] 특정 실시형태에서, 제형은 액체 형태이며, 비-돼지 리파아제는 장용 물질을 선택적으로 포함하는 배지(예를 들어, 수성, 비수성 또는 혼합 배지) 중 용액 또는 현탁액으로 존재한다.
- [0030] 특정 실시형태에서, 제형은 분말 또는 입자이고 캡슐, 향낭 또는 분말 종이에 함유된다.
- [0031] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 천연 발생 물질 또는 비천연 발생 물질을 포함한다.
- [0032] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 셀룰로오스 물질, 아크릴 중합체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0033] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트를 포함한다.
- [0034] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 메타크릴산 중합체, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 중합체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트 중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 중합체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0035] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 메틸 아크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP), 메틸 메타크릴레이트-메타크릴산 공중합체, 셀락 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0036] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 숙시네이트, 하이드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 숙시네이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 숙시네이트 프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 에틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜

리테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 숙시네이트, 셀룰로오스 프로피오네이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 부티레이트 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 테레프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 이소프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 피리딘디카르복실레이트, 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 살리실산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 하이드록시프로필 에틸벤조산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 프탈산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 니코틴산 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 피콜린산 셀룰로오스 아세테이트 또는 이들의 조합을 포함한다.

- [0037] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 약 4 미만, 약 3 미만 또는 약 2 미만의 pH에서 불용성 또는 실질적으로 불용성이다.
- [0038] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 약 4 미만, 약 3 미만 또는 약 2 미만의 pH에서 균열, 파손 또는 파열되지 않는다.
- [0039] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 약 5 초과, 약 5.5 초과, 약 6 초과, 약 7 초과 또는 약 8 초과의 pH에서 가용성 또는 실질적으로 가용성이다.
- [0040] 특정 실시형태에서, 장용 물질은 약 5 초과, 약 5.5 초과, 약 6 초과, 약 7 초과 또는 약 8 초과의 pH에서 균열, 파손 또는 파열된다.
- [0041] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-패지 리파아제를 30분에 방출한다.
- [0042] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-패지 리파아제를 60분에 방출한다.
- [0043] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-패지 리파아제를 90분에 방출한다.
- [0044] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 비-패지 리파아제를 120분에 방출한다.
- [0045] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 30분에 방출한다.
- [0046] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 60분에 방출한다.
- [0047] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 90분에 방출한다.
- [0048] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 위액에서 시험될 때(3.0 이하, 예를 들어, 3.0 및/또는 1.2인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 3% 미만 또는 약 1% 미만의 활성제 중 하나 또는 둘 모두를 120분에 방출한다.
- [0049] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액에서 시험될 때(5.5 이하, 예를 들어, 5.5 또는 6.0인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-패지 리파아제를 15분에 방출한다.
- [0050] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액에서 시험될 때(5.5 이하, 예를 들어, 5.5 또는 6.0인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-패지 리파아제를 30분에 방출한다.



- [0051] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액에서 시험될 때(5.5 이하, 예를 들어, 5.5 또는 6.0인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 45분에 방출한다.
- [0052] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 싱커가 있거나 없는 100 rpm의 USP 장치 II에서 37°C에서 900 mL 모의 장액에서 시험될 때(5.5 이하, 예를 들어, 5.5 또는 6.0인 완충액 pH의 하나 이상의 지점에서) 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95% 또는 적어도 약 99%의 비-돼지 리파아제를 60분에 방출한다.
- [0053] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 투여 형태는 비-돼지 리파아제를 필요로 하는 환자의 십이지장에서 비-돼지 리파아제의 방출을 표적으로 한다.
- [0054] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 동결 건조 또는 분무 건조와 같은 건조를 포함하는 공정에 의해 제조된다.
- [0055] 특정 실시형태에서, 분무 건조는 안정제, 예컨대 올리고당, 예를 들어 말토덱스트린을 이용한다.
- [0056] 특정 실시형태에서, 건조된 비-돼지 리파아제는 분말 또는 입자 형태이다. 입자는 예를 들어 약 50 마이크론 내지 약 150 마이크론, 약 60 마이크론 내지 약 120 마이크론, 약 65 마이크론 내지 약 85 마이크론 또는 약 70 마이크론 내지 약 82 마이크론의 D50인 입자 크기를 가질 수 있다.
- [0057] 특정 실시형태에서, 안정제는 말토덱스트린, 자일란, 만난, 푸코이단, 갈락토만난, 키토산, 라피노오스, 스타키오스, 펙틴, 이눌린, 레반, 그라미난, 및 아밀로펙틴, 수크로오스, 락툴로오스, 락토오스, 말토오스, 트레할로오스, 셀로비오스, 니케로트리오스, 말토트리오스, 멜레지토오스, 말토트리올로스, 라피노오스, 케스토오스, 아르기닌, 글리신, CaCl<sub>2</sub> 또는 이들의 혼합물이다.
- [0058] 특정 실시형태에서, 활성제 대 안정제의 비는 약 1:5 내지 약 5:1; 약 1:3 내지 약 3:1; 약 1:2 내지 약 2:1; 약 1:1 또는 약 1:2이다.
- [0059] 특정 실시형태에서, 분무 건조는 약 3 내지 약 5, 약 2 내지 약 7, 약 4 또는 약 6의 pH에서 수행된다.
- [0060] 특정 실시형태에서, 분무 건조는 약 125°C 초과, 약 150°C 초과, 또는 약 100°C 내지 약 250°C 또는 약 150°C 내지 약 180°C 또는 약 155°C 내지 약 165°C의 온도에서 수행된다.
- [0061] 특정 실시형태에서, 분무 건조는 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 99% 초과 수율로 비-돼지 리파아제를 생성한다.
- [0062] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 투여 형태는 제2 활성제, 예컨대 지용성 비타민(예를 들어, 비타민 A, D, E, K 및 이들의 조합), 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물, 또는 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 대안적 실시형태에서, 제2 활성제는 판크레리파아제, 리프로타마제 또는 이들의 조합이다. 특정 실시형태에서, 제2 활성제는 3가지 효소: 리파아제, 프로테아제 및 아밀라아제의 조합이다.
- [0063] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는 외분비 췌장 부전의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0064] 특정 실시형태에서, 부전은 급성 또는 만성 췌장염, 낭포성 섬유증, 췌장절제술(췌장암과 같은 암과 관련되거나 관련 없는), 연령 관련, 슈와크만-다이아몬드 증후군, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, HIV, 셀리악병 또는 염증성 장 질환(예컨대 궤양성 대장염 또는 크론병) 중 하나 이상에 의해 유발될 수 있다.
- [0065] 특정 실시형태에서, 치료 방법은 제2 활성제, 예컨대 지용성 비타민(예를 들어, 비타민 A, D, E, K 및 이들의 조합), 프로테아제, 아밀라아제, 돼지 췌장 효소 대체물, 기타 비-돼지 대체물, 판크레리파아제, 리프로타마제, 3가지 효소: 리파아제, 프로테아제 및 아밀라아제의 조합 또는 이들의 조합의 동시 투여 없이 본원에 개시된 비-돼지 리파아제 제형만을 사용하는 것이다.
- [0066] 특정 실시형태에서, 투여 형태는 용액 또는 현탁액 형태로 공급 튜브에 의해 투여되거나 분말 형태로 음식에 스프라클링되거나 캡슐, 분말, 정제, 액체 또는 반고체와 같은 경구 투여 형태로 투여된다.
- [0067] 본원에 개시된 특정 방법에서, 비-돼지 리파아제의 적어도 일부는 환자의 십이지장으로 전달된다. 일부는 예를 들어 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 95%일 수 있다.
- [0068] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형 및 방법은 개별 환자 또는 대상체에서 약 80 내지 약 92, 약 85 내지 약

92, 약 86 내지 약 92 또는 약 90 내지 약 92의 CFA%를 제공한다.

[0069] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형 및 방법은 개별 환자 또는 대상체에서 약 90 내지 약 99, 약 92 내지 약 99, 약 95 내지 약 99 또는 약 99 내지 약 99의 CNA%를 제공한다.

[0070] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형 및 방법은 환자 또는 대상체의 집단에서 약 90 내지 약 99, 약 92 내지 약 99, 약 95 내지 약 99 또는 약 99 내지 약 99의 CNA%를 제공한다.

[0071] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형 및 방법은 PPE와 조합될 때 평균에 비해 약 3% 내지 약 12%, 약 4% 내지 약 10%, 약 2% 내지 약 6%, 약 3% 내지 약 6%, 약 4%, 약 5% 또는 약 6%의 CFA 이득(gain)을 제공한다.

[0072] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제형 및 방법은 PPE와 조합될 때 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 45%, 약 15% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 50%, 약 30% 내지 약 40%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%의 최대 개별 상대 CFA 이득을 제공한다.

[0073] 특정 실시형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 조성물 및 제형을 제조하는 것에 관한 것이다.

[0074] 특정 실시형태에서, 비-돼지 리파아제는 효모 야로우아 리폴리티카로부터의 분비된 내산성 리파아제(LIP2)이다. 이는 트리아실글리세롤 리파아제 계열에 속한다. 이는 a/b 가수분해효소의 일반적인 접힘을 공유하며 결정 구조가 해결되었다.

[0075] LIP2는 301개 아미노산 단백질로, 39개 아미노산 신호 펩티드가 절단된 후 글리코실화된 성숙한 형태로 배양 배지에서 분비된다. N-말단 서열 이질성을 초래하는 리파아제 상에서 대안적인 절단이 입증되었다. 주요 N-말단 서열은 분무 건조 분말에서 STETSHIDQESYNFF로 확인되었다.

[0076] 2개의 N-글리코실화 부위가 잔기 N113 및 N134에서 확인되었고 질량 분광법에 의한 분석은 각 부위 1이 다음의 당 모이어티 GlcNAc2-Man(x=8)를 품고 있음을 밝혀냈다. 5가지 주요 글리코형이 등전기초점화 겔(IEF: isoelectrofocusing gel)에 의해 입증되었다. 특정 실시형태에서, 약물 물질은 Glucidex 12를 2:1의 비(별크 건조 물질 중량 기준)으로 첨가한 후 분무 건조된 활성제 별크 용액으로 정의된다.

[0077] 서열은 다음과 같다(서열 번호 1):

VYTSTETSHIDQESYNFFEKYARLANIGYCVGPGTKIFKPFNCGLQCAHFPNVELIEE  
 FHDPRILFDVSGYLAVDHASKQIYLVIRGTHSLEDVITDIRIMQAPLTNFDLAANISST  
 ATCDDCLVHNGFIQSYNNTYNQIGPKLDSVIEQYPDYQIAVTGHSLGGAAALLFGIN  
 LKVNGHDPLVVTLGQPIVGNAGFANWVDKLFQENPDVSKVSKDRKLYRITHRG  
 DIVPQVPFWDGYQHCSGEVFDWPLIHPPLSNVVMCQGQSNKQCSAGNTLLQQVN  
 VIGNHLQYFVTEGVCGI.

[0078]

[0079] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시된 것이며, 물론 본원에 기술되고 청구된 본 발명을 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자의 범위 내에 있는, 현재 알려져 있거나 이후에 개발될 모든 등가물의 대체를 포함하는 본 발명의 이러한 변형 및 제형의 변화 또는 실험 설계의 사소한 변화는 본원에 포함된 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주되어야 한다.

[0080] 실시예 1

[0081] MS1819 장용 코팅 캡슐의 제형을 표 1.A에 따라 제조하였다.

[0082] 표 1.A

강도	280mg - 420,000 IBU	
배치 로트 번호	200749	
MS1819 MCC	12.675	MS1819
	11.660	MCC
	0.760	소듐 전분 글리콜레이트
	0.250	Mg 스테아레이트
	25.345	전체 배치
배치 크기 (캡슐)	43,602	
캡슐	크기 0 DR	

[0083]

[0084] 제조 방법은 다음과 같은 과정을 따랐다.

[0085] 단계 1: 미정질 셀룰로오스(MCC)를 1.0 mm 메쉬 크기 스크린이 있는 회전 체를 통해 체질하고 두 부분으로 나눈다. 미정질 셀룰로오스의 절반을 60 L 드럼에 첨가하였다. MS1819를 1.0 mm 메쉬 크기 스크린이 있는 회전 체를 통해 체질하고 미정질 셀룰로오스를 포함하는 드럼에 도입하였다. 나머지 미정질 셀룰로오스를 미정질 셀룰로오스 및 MS1819가 들어 있는 드럼에 첨가하였다. 소듐 전분 글리콜레이트는 1.0 mm 메쉬 크기의 스크린이 있는 회전 체를 통해 미정질 셀룰로오스 및 MS1819가 포함된 스테인리스 스틸 드럼으로 직접 선별된다.

[0086] 단계 2: 세 가지 재료를 10 rpm에서 10분 동안 혼합한다.

[0087] 단계 3: 마그네슘 스테아레이트를 1.0 mm 메쉬 크기 스크린이 있는 회전 체를 통해 미리 혼합된 드럼으로 바로 체질한다.

[0088] 단계 4: 블렌드를 10 rpm에서 6분 동안 혼합한다.

[0089] 단계 5: 완전히 설치된 회전식 정제 프레스를 사용하여 최종 블렌드를 19 mm 도구로 압축한다.

[0090] 단계 6: 그런 다음 1.5 mm 메쉬 크기 격자 스크린이 있는 회전 체를 통해 정제를 밀링한다.

[0091] 단계 7: 마그네슘 스테아레이트를 칭량하고, 1.0 mm 메쉬 크기 스크린이 있는 회전 체를 통해 체질하고, 블렌드를 함유하는 스테인리스 스틸 드럼으로 옮긴다.

[0092] 단계 8: 빈 블렌더를 사용하여 드럼을 10분 동안 10 rpm으로 블렌딩한다.

[0093] 단계 9: 완전히 장비된 캡슐화기를 사용하여 최종 혼합물을 이론적 질량 560 mg으로 경질 캡슐에 채운다. 경질 캡슐은 장용성이며 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 함유한다.

[0094] 단계 10: 캡슐은 이론 질량의 ±5%의 질량 허용 오차로 중량 분류기로 분류된다.

[0095] 실시예 2

[0096] **낭포성 섬유증 환자에서 실시예 1의 MS1819 장용 캡슐의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 임상 시험을 수행하였다.**

[0097] IND 및 NCT 번호 NCT04375878로 수행된 이 연구는 CF로 인한 EPI 환자 ~30명을 대상으로 장용 캡슐에서 MS1819의 안전성과 효능을 평가하기 위한 2상, 오픈 라벨, 다기관, 2x2 교차 시험이다.

[0098] 이 연구의 주요 목표는 낭포성 섬유증(CF)으로 인한 외분비 췌장 부전(EPI) 환자에서 장용 캡슐 대 돼지 췌장 효소 대체 요법(PERT)에서 MS1819의 안전성과 효능을 평가하는 것이었다.

[0099] 2개의 부문이 있었고 환자는 무작위로 MS1819의 2.2 g/일 부문 또는 4.4 g/일 부문에 참여했다. MS1819의 치료 기간은 3주였다.

[0100] 제형은 시험된 모든 투여량에서 안전하고 내약성이 우수하였다. CFA%(n=24)에 대한 예비 결과는 평균 CFA% 약

59, 최소 CFA% 24 및 최대 CFA% 약 92%이며 80% 초과인 환자 수는 5명이고 CNA%(n=24)에 대한 예비 결과는 평균 CNA% 약 93, 최소 CNA% 83 및 최대 CNA% 99이며 90 초과인 환자 수는 22명이다. 데이터는 용량 반응 관계의 기여를 보여주었다.

- [0101] PERT의 지방 흡수 계수(CFA) 및 질소 흡수 계수(CNA)는 일반적으로 각각 약 86과 97이다.
- [0102] 실시예 2에서 입증된 바와 같이, 본 발명의 제형에 대한 CFA는 특정 개별 대상체에 대해 이 값에 접근하고 초과했다.
- [0103] 실시예 2에서 추가로 입증된 바와 같이, 대상체의 집단에 대한 평균 CNA는 약 93이었다. 이것은 프로테아제 보충 없이 EPI를 치료하는 데 리파아제만으로 충분하다는 것을 입증하므로 놀랍다(비록 두 제제는 여전히 조합될 수 있음).
- [0104] 실시예 3
- [0105] 사용된 용해 실험 설정은 유사하지만 USP <711>에 설명된 용해 장치 2(패들)로 소형화되었다.
- [0106] 사용된 완충액은 pH 범위 2.0 내지 4.0의 경우 아세트산나트륨 20 mM 그리고 pH 범위 5.0 내지 6.0의 경우 MES 20 mM이었다.
- [0107] 37°C로 조절된 재킷이 있는 용기에 펩신(0.1 mg/ml)이 있거나 없는 완충액(pH 2 내지 6) 150 ml를 채웠다. 합리적으로 낮은 교반 속도(레벨 2)로 설정된 자기 교반기를 사용하여 교반을 수행하였다. t=0에서 캡슐을 칭량한 다음 홀더/싱커에 넣었다.
- [0108] 15, 30, 45 및 60분 시점에서, 검정을 위해 20 µl 샘플을 꺼냈다. t=60'에서, NaOH 1 N을 첨가하여 pH를 6.0으로 전환하였다.
- [0109] 시점 105분(완충액 교환 후 45분)에 분석을 위해 20 µl를 꺼냈다.
- [0110] 분석을 위해, 20 µl의 용해 배지를 5 µl의 5x 로딩 완충액과 혼합했다.
- [0111] 인산염 완충액(50 mM Na2HPO4 pH=6.0) 중 1 mg/ml C159001 용액 2, 5 및 10 µl를 5x 로딩 완충액 5 µl에 혼합하여 3개의 표준 리파아제 DS 샘플을 각각 2, 5 및 10 µg로 제조하고 용리 완충액을 첨가하여 25 µl의 최종 부피를 수득하였다.
- [0112] 샘플(25 µl)은 TGX 무염색 AnyKDa Miniprotean 10웰, 50 µl/웰을 사용하여 300 V에서 18분 동안 실행되었다. BIORAD 제조 지침에 따라 무염색 플레이트의 BIORAD의 GelDoc EZ에서 이미지를 수행했다.
- [0113] 테크니컬 배치 20P002의 용해를 위해, 모의 위액(SGF) 및 모의 장액(SIF)이 Minekus 등의 논문의 개조로 제조되었다. 다음 완충액의 100 ml 스톡을 제조하고 아래 표 3.A에 표시된 대로 합쳤다.
- [0114] 표 3.A. GSF pH=3 및 ISF pH=6 조성물에 대한 설명.

화합물	[.](M)	500ml SGF 에 대한 V (ml)	500ml SIF 에 대한 V (ml)
KCL	0.5	6.9	6.8
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.5	0.9	0.8
NaHCO <sub>3</sub>	1	12.5	42.5
NaCl	2	11.8	9.6
MgCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	0.15	0.4	1.1
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.5	0.5	-
CaCl <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O	0.3	0.25	1
	HCl 6N	1.3	1
	H <sub>2</sub> O	qsp 500ml	qsp 500ml

- [0115]
- [0116] 결과는 도 1에 제시되어 있다. 입증된 바와 같이 즉시 방출 제형은 낮은 pH에서 보호되지 않는다. 대조적으로, 장용 캡슐 제형은 낮은 pH에서 보호되었고 pH, 예를 들어 5.5 이하에서 용해되지 않았다. 따라서, 장용 캡슐 제형은 지방을 소화하기 위해 더 많은 양의 효소를 십이지장으로 전달할 수 있다.
- [0117] 실시예 4
- [0118] 임상 조합 연구는 NCT 번호 NCT04302662로 다음 프로토콜로 수행되었으며 결과는 표 4.A에 제시되어 있다.

- [0119] 이 연구는 안정적인 용량의 PPE에 더해 MS1819-SD(즉시 방출 캡슐에 분무 건조된 MS1819) 용량을 증량하는 다기관 공개 라벨 2상 연구로서 PPE만으로 완전히 보상되지 않은 CF 환자의 중증 외분비 체장 부전 보상을 위한 이 조합의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 것이다.
- [0120] 1차 효능 목표는 트리글리세리드 소화에 대한 안정적인 용량의 돼지 체장 추출물(PPE)에 더하여 낭포성 섬유증(CF)으로 인한 중증 외분비 체장 부전(EPI) 환자의 지방 흡수 계수(CFA)로 평가되며 PPE만으로는 완전히 보상되지 않는 MS1819-SD 용량을 증량하는 효능을 결정하는 것이다.
- [0121] 1차 안전성 목표는 CF로 인한 중증 EPI가 있는 환자에서 PPE의 안정적인 용량 외에 MS1819-SD 용량 증가의 안전성과 내약성을 평가하는 것이다.
- [0122] 설계는 CF로 인한 중증 EPI가 있는 남성 및 여성 환자에서 수행되는 다기관, 오픈 라벨, 중재적 연구로서 안정적인 용량의 PPE에 더해 MS1819-SD 용량을 증량하는 것의 안전성과 효능을 조사하기 위한 것이다.
- [0123] 이 연구는 4개의 개별 단계로 수행된다: 단계 A: 스크리닝
- [0124] · 모든 잠재 환자에게 연구 목표 및 절차에 대한 정보를 제공한다.
- [0125] · 환자는 연구 참여에 대한 서면 동의서를 기꺼이 제공해야 한다.
- [0126] · CF의 영향을 받는 환자는 모든 자격 기준에 대해 확인된다.
- [0127] · 1개월 이상 동안 안정적인 용량의 PPE로 치료받은 환자만 연구에 참여할 수 있다. 안정적인 용량은 이 기간 동안 변경되지 않은 약물의 용량으로 정의되며 약물은 상업적으로 이용 가능하고 권장 용량 범위에서 투여되어야 한다.
- [0128] · 완전한 신체 검사가 수행된다.
- [0129] · 병력을 검토한다.
- [0130] · CF에 대한 특정 평가(1초간의 강제 호기량[FEV1]  $\geq$  30%의 스크리닝 시 연령, 성별 및 키에 대한 예상 표준치(normal)를 결정하기 위한 폐활량계 평가에 의한 폐 기능 검사 및 땀 염화물 검사 포함).
- [0131] · 최근 1개월 이내에 분변 인간 체장 엘라스타제-1(IE-1) 농도 측정이 요구된다. 가능하지 않은 경우, 스크리닝 방문 시 IE-1 농도 측정을 위한 대변 샘플이 제공된다. 분변 인간 체장 엘라스타제-1 농도  $<$  100  $\mu$ g/g 대변을 갖는 환자만이 단계 B로 진행하도록 제안된다.
- [0132] 단계 B: 돼지 체장 추출물(PPE)의 임상적인 안정적 용량 및 포함 하에 지방 흡수 계수(CFA) 측정을 통한 기준선
- [0133] · 분변 염료 마커가 나타난 후 환자의 CFA는 표준화된 고지방 식사에 대한 PPE의 표준 용량으로 입원 시설에서 72시간 동안 측정된다.
- [0134] · 첫 번째 염료 마커는 첫 번째 고지방 식사 참가자에게 제공되며 두 번째 염료 마커는 72시간 고지방 식이 기간이 끝날 때 제공된다.
- [0135] · 염료가 들어 있는 첫 번째 대변은 버린다. 그런 다음 대변은 두 번째 염료 마커로 표시된 첫 번째 대변까지 수집된다.
- [0136] · CFA 계산은 72시간 동안 섭취한 지방량과 관련하여 측정된 분변 지방 함량을 기반으로 한다. 1일 섭취 지방량은 식이 평가를 통해 식사/간식당 잔량을 빼 실제 지방량으로 보정된다. 계획된 양의 24시간당 85-115g 미만 또는 그 초과인 72시간 대변 수집 기간 동안의 평균 지방 섭취량은 프로토콜별 분석에 대해 CFA 분석을 무효화한다. 미국 및 유럽 지침에 따라 최대 일일 용량이 10,000 리파아제 단위/kg/일인 CFA  $<$  80%인 환자만 단계 C로 진행한다.
- [0137] · CNA를 평가할 목적으로 영양사가 계획한 식단에 최소 단백질 섭취량 1.5 내지 2g/kg/일을 제공한다.
- [0138] 단계 C: MS1819-SD의 용량을 증량하는 오픈 라벨(주기 1 내지 3)
- [0139] · 일상적인 PPE(예를 들어, Creon®(판크레리파아제) 또는 Zempex®(판크레리파아제))는 전체 C 단계 동안 계속된다.
- [0140] · 환자는 각 용량 요법에 대해 15일( $\pm$  2일) 동안 700 mg/일, 1120 mg/일 및 2240 mg/일의 3가지 용량 요법을 사용하여 MS1819-SD 용량을 증량한다.

- [0141] · 용량은 다음과 같이 분류된다:
- [0142] - 700 mg/일: 3번의 메인 식사 및 2번의 간식 각각에 140 mg 캡슐 1개
- [0143] - 1120 mg/일: 3번의 메인 식사 각각에 140 mg 캡슐 2개 및 2번의 간식 각각에 캡슐 1개
- [0144] - 2240 mg/일: 3번의 메인 식사 각각에 140 mg 캡슐 4개 및 2번의 간식 각각에 캡슐 2개
- [0145] · MS1819-SD의 각 용량은 계획된 전체 15일(± 2일) 용량 요법 기간 동안 각 용량 증량 시작부터 다음 방문까지 투여된다.
- [0146] · CFA 및 CNA는 MS1819-SD 치료 하에 입원 시설에서 72시간 동안 표준화된 고지방 식사로 측정된다.
- [0147] · 이전 용량의 안전성과 내약성에 대한 철저한 검토 후 각 대상체의 다음 용량 요법으로의 증감이 허용된다.
- [0148] · MS1819-SD(모든 용량)의 총 치료 기간은 최대 51일이다.
- [0149] 단계 D: 후속 조치/조기 종료
- [0150] · 표준 PPE 치료는 MS1819-SD 섭취 완료 후 계속된다.
- [0151] · 후속 방문은 단계 C 종료 후 12-15일 후에 예정되어 있다.
- [0152] 환자는 700 mg/일, 1120 mg/일 및 2240 mg/일의 증가 범위에 따라 MS1819-SD 용량을 증량한다.
- [0153] MS1819-SD는 경구 투여 및 음식과 함께 섭취할 수 있도록 각각 140 mg의 캡슐로 제공된다.
- [0154] 예상 연구 기간은 약 90일이다(단계 A(스크리닝 기간) 최대 15일, 단계 B(PPE 및 포함의 일상적인 안정 용량 하에서 CFA 측정) 15일 이어서 단계 C(MS1819-SD의 오픈 라벨 상승 용량) 각 주기 1-3에 대해 15 ± 2일 치료 기간 및 단계 D(후속 조치) 12-15일 포함).
- [0155] 연구 등록 대상이 되려면 환자는 다음 기준을 모두 충족해야 한다:
- [0156] 1. 서명 및 날짜가 기재된 동의서.
- [0157] 2. 스크리닝 당시 12세
- [0158] 3. 남성 또는 여성.
- [0159] 4. 1개월 이하의 PPE의 안정적인 용량. 안정적인 용량은 이 기간 동안 변경되지 않은 약물의 용량으로 정의되며 약물은 상업적으로 이용 가능하고 권장 용량 범위에서 투여되어야 한다.
- [0160] 5. 다음에 의해 정의되는 영양 상태:
- [0161] a. 여성 환자의 경우 BMI ≤ 22.0 kg/m<sup>2</sup>
- [0162] b. 남성 환자의 경우 BMI ≤ 23.0 kg/m<sup>2</sup>
- [0163] c. 12세 내지 18세 미만 환자의 경우 BMI ≤ 50 백분위수.
- [0164] 6. 낭포성 섬유증(CF), 조사자의 의견에 따라 CF와 일치하는 적어도 2개의 임상 특징 및 필로카르핀 이온삼투법에 의한 땀 염화물 농도 > 60 mmol/L에 근거.
- [0165] 7. 스크리닝 시 분변 취장 엘라스타제-1 < 100 µg/g 대변.
- [0166] 8. 10,000 리파아제 단위/kg/일의 최대 1일 용량으로 기준선 CFA < 80%.
- [0167] 9. 스크리닝 30일 이내에 정맥 항생제 투여, 산소 보충 또는 입원이 필요한 중대한 호흡기 증상의 문서화된 증거 없이 임상적으로 안정적이다.
- [0168] 10. 남성 및 여성 환자는 가임기인 경우 연구 중에 신뢰할 수 있는 피임 방법을 사용해야 한다. 신뢰할 수 있는 임신 조절 방법은 다음 중 하나로 정의된다: 경구 또는 주사 가능한 피임약, 자궁 내 장치, 피임 임플란트, 난관 결찰, 자궁 적출술 또는 이중 장벽 방법(살정제 거품 또는 젤리가 포함된 격막 또는 콘돔), 금욕 또는 정관 수술. 주기적인 금욕(달력, 열 증상 또는 배란 후 방법)은 허용되는 피임 방법이 아니다. 환자의 바람직하고 일상적인 생활 방식도 성적 금욕이 신뢰할 수 있는 임신 조절 방법인지 판단할 때 평가되어야 한다.
- [0169] 11. 조사자의 판단에 따라 프로토콜을 준수할 수 있고 신뢰할 수 있는 것으로 간주된다.

- [0170] 제외 기준은 다음과 같다:
- [0171] 1. 섬유화 결장병증이 확립되었거나 의심되는 경우.
- [0172] 2. 전체 또는 부분 위절제술.
- [0173] 3. 고형 장기 이식 또는 장의 상당한 외과적 절제의 병력; 장의 상당한 절제는 말단 회장 또는 회맹관의 절제로 정의된다. 다른 장 절제술 후 영양 상태에 질적이고 장기적인 변화가 있는 환자(예를 들어, 동일한 영양 상태를 유지하기 위해 수술 전 상태와 비교하여 채식 효소 보충에 대한 새로운 필요성 증가)도 제외되어야 한다.
- [0174] 4. 채식 부전과 관련되지 않은 모든 만성 설사 질환(예를 들어, 감염성 위장염, 스프루, 염증성 장 질환)
- [0175] 5. 연구 의약품(IMP)의 성분에 대해 알려진 과민성 또는 기타 심각한 반응.
- [0176] 6. 빌리루빈 > 정상 상한치(ULN)의 1.5배.
- [0177] 7. 알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) > ULN의 5배.
- [0178] 8. 알칼리성 포스파타제(ALP) > ULN의 5배.
- [0179] 9. 감마 글루타밀트랜스퍼라제(GGT) > ULN의 5배.
- [0180] 10. 간경변증 또는 문맥 고혈압(예를 들어, 비종대, 복수, 식도 정맥류)의 징후 및/또는 증상, 또는 CF와 관련되지 않은 기록된 간 질환
- [0181] 11. 대변 마커에 대한 알려진 알레르기.
- [0182] 12. 스크리닝 전 6개월 동안 경장관을 통한 공급
- [0183] 13. 스크리닝 전 지난 12개월 이내에 이전 완하제 요법에서 지사제, 항경련제 또는 카타르시스성 완하제의 일상적인 사용 또는 만성 삼투성 완하제(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 요법의 변경
- [0184] 14. 스크리닝 전 지난 12개월 이내에 적절한 완하제 요법 하에, < 1회 배변/주의 중증 변비의 병력.
- [0185] 15. 스크리닝 전 지난 12개월 이내에 원위 장 가성 폐색 증후군의 기록.
- [0186] 16. 스크리닝 방문 시 강제 호기량  $\leq$  30%.
- [0187] 17. 가임 여성에 대한 선별검사 및 기준선 모두에서 수유 또는 알려진 임신 또는 양성 임신 테스트.
- [0188] 18. 이 연구에 포함되기 전 30일 이내에 또는 동시에 IMP를 포함하는 다른 임상 연구에 참여.
- [0189] 19. 연구자의 판단에 따라 제대로 조절되지 않는 당뇨병.
- [0190] 항생제, 점액 용해제, 에어로졸 및 CFTR 개질제와 같은 CF에 대한 치료 표준 약물은 허용된다. CFTR 조절제는 적어도 3개월 동안 안정적인 용량을 사용해야 한다. 환자는 연구 기간 동안 CFTR 조절제 복용을 시작해서는 안 된다.
- [0191] 위산 억제제는 허용되지만 스크리닝 전 30일 동안 안정적인 용량을 유지해야 하며 연구 중에 용량을 변경하거나 중단해서는 안 된다.
- [0192] 금지약물은 다음과 같다:
- [0193] · Orlistat 리파아제 억제제(예를 들어, AlliR®, Xenical®),
- [0194] · 미네랄 오일과 피마자유로 구성된 완하제(삼투성 완하제의 만성 사용은 허용됨)
- [0195] · 설사의 증상 치료: 로페라미드(로페라미드 제네릭, Imodium®, Imodium A-D®, Diamode®, Imotil®, Kao-Paverin®), 아트로핀/디페녹실레이트(Lonox®), 아트로핀/디페녹실레이트(Lomocot®).
- [0196] 1차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0197] · 기준선(V2)에서 단계 C 방문(V4, V5 및 V6)까지의 CFA 변화.
- [0198] 2차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0199] 주요 2차 종점:

- [0200] · 단계 C의 각 주기에서 대변 수집 기간 동안 평균 일일 배변 횟수의 단계 B에서 변화.
- [0201] · 단계 C의 각 주기에서 대변 수집 기간 동안 브리스톨 척도에 의해 평가된 대변의 평균 일관성에서 단계 B로부터의 변화.
- [0202] 다른 2차 종점:
- [0203] · 체중.
- [0204] · 체질량 지수.
- [0205] · 대변 수집 기간 동안의 대변 중량(24시간당 및 72시간 수집 기간 동안).
- [0206] · 시각적 아날로그 척도에 의해 평가된 복부 불편감.
- [0207] · 흡수 변수: CNA 및 지방변.
- [0208] · 단계 C의 각 전체 주기에 걸쳐 하루 평균 일일 배변 횟수가 단계 B에서 변경.
- [0209] · 단계 C의 각 전체 주기에 걸쳐 브리스톨 척도에 의해 평가된 대변의 평균 컨시스턴스에서 단계 B로부터의 변화.
- [0210] 면역알레르기 이벤트 및 소화기 증상에 특히 초점을 맞춘 모든 관찰된 AE를 포함하는 안전성 데이터.
- [0211] 2차 안전성 종점은 다음과 같다:
- [0212] 1차 안전 종점 외에도 실험실 시험 결과가 요약된다:
- [0213] · 공복 혈당.
- [0214] · 소변검사
- [0215] · 혈액학: 헤마토크리트, 헤모글로빈, 적혈구 수(RBC), 백혈구(WBC), 다음의 절대 수: 호중구(분절), 청소년 호중구(밴드), 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구 및 혈소판.
- [0216] · 생화학: 다음의 혈청 농도: 소듐, 포타슘, 칼로라이드, 바이카보네이트, 혈액 요소 질소(BUN), 총 칼슘, 인, 마그네슘, 알부민, 프리알부민, 총 단백질, 크레아티닌, 알칼리 포스파타아제, 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파라긴산 아미노전이효소(AST), 젓산 탈수소효소(LDH), 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 요산.
- [0217] · 공복 지질 프로파일: 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, 저밀도 지단백질(LDL), 고밀도 지단백질(HDL) 및 초저밀도 지단백질(VLDL)
- [0218] · 혈청 비타민 A, D, E 및 K.
- [0219] · 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT), 프로트롬빈 시간/국제 표준화 비(PT/INR)
- [0220] · LIP2 리파아제의 순환 수준에 대한 면역원성 평가.
- [0221] · LIP2에 대한 항체.
- [0222] 샘플 크기 결정은 효능 1차 종점, 즉 기준선(V2)에서 단계 C의 방문 V4, V5 및 V6까지의 CFA의 기준선 변화를 기반으로 한다.
- [0223] 15%의 CFA 변화에 대한 표준 편차를 가정하면, 적어도 1회 용량의 MS1819-SD(700 mg/d, 1120 mg/d 또는 2240 mg/d)에 대한 예상 평균 CFA 변화 10%, 양측 공칭 알파 수준 0.05, 환자 20명은 80%의 검정력을 달성하기에 충분하다. 용량 증량 중 탈락 가능성을 고려하여 24명의 환자가 등록된다.
- [0224] 24명의 환자는 각 연구 용량의 안전성을 적절하게 평가하기에 충분한 것으로 간주된다.
- [0225] 연구 대상 모집단의 CFA 변화에 대한 예상 표준 편차에 대해 약간의 불확실성이 있기 때문에, 표준 편차는 중간 단계(15명의 환자가 C 단계를 완료한 후)에서 재평가된다. 추정된 표준편차가 계획된 것보다 크면 검정력을 유지하기 위해 샘플 크기를 늘린다.
- [0226] 효능 분석 세트
- [0227] · 전체 분석 세트(FAS): 적어도 1회 용량의 치료를 받고 치료에 대한 일부 효능 평가가 가능한 모든 환자로 정



의된다. FAS는 효능 분석을 위한 기본 세트로 간주된다.

[0228] · 퍼-프로토콜 세트(PP: Per-Protocol set): 연구 임상의가 결정한 바와 같이 연구 결과에 상당한 영향을 미치는 방식으로 프로토콜의 조건을 위반하지 않는 모든 환자로 구성된 FAS의 하위 집합이다.

[0229] 안전성 세트:

[0230] · 안전성 세트는 MS1819-SD를 1회 이상 투여 받은 모든 환자로 정의된다.

[0231] · 환자는 실제로 받은 치료에 따라 분석된다.

[0232] 효능 분석:

[0233] 1차 효능 종점:

[0234] 기본 분석은 FAS에서 수행된다. 1차 효능 종점(C상 동안 CFA의 변화)은 환자에 대한 무작위 용어, 방문에 대한 고정 기간 및 공변량으로서 기준선 CFA를 포함하는 반복 측정(MMRM)에 대한 혼합 모델에서 분석된다. 반복 측정을 위한 구조화되지 않은 공분산 행렬을 가정하여 REML(Restricted Maximum Likelihood) 접근 방식을 사용하여 추정을 수행한다. 기준선에서 각각의 증량된 용량 방문까지의 CFA의 평균 변화는 기준선에서 추정된 평균 수준으로 설정된 기준선 CFA로 가정하여 95% 신뢰 구간 및 p-값과 함께 추정될 것이다.

[0235] 1차 효능 종점의 민감도 분석

[0236] · 1차 효능 종점은 절편 및 기준선 CFA를 포함하는 공분산 분석(ANCOVA) 모델에서 각 방문 시 분석된다. 누락된 데이터는 대체되지 않는다.

[0237] · 이 ANCOVA 분석은 누락된 데이터를 LOCF(Las Observation Carried Forward) 방법으로 대체하여 수행된다.

[0238] 용량 반응 모델링

[0239] 용량 반응 관계를 평가하기 위해 랜덤 계수 모델이 적합할 것이다. 증가하는 각 기간 동안 취한 용량은 선형 및 2차(용량 제곱) 고정 공변량으로 포함된다. 이 모델은 또한 이러한 매개변수에 대한 구조화되지 않은 공분산 행렬을 가정하여 용량의 절편, 선형 및 2차 경향에 대한 랜덤 항을 포함한다. 모델을 피팅할 때 수렴 문제가 발생하면 선형 경향은 모델에만 유지된다.

[0240] 하위군 분석

[0241] 분석은 다음 하위 그룹에서 수행된다:

[0242] · 연령(< 18세 vs ≥ 18세)

[0243] · PPI 사용(예 vs 아니오)

[0244] 주요 2차 효능 종점:

[0245] · 단계 C의 각 증량 용량 기간에서 대변 수집 기간 동안 평균 일일 배변 횟수의 기준선으로부터의 변화

[0246] · 단계 C의 각 증량 용량 기간에서 대변 수집 기간 동안 브리스톨 척도에 의해 평가된 대변의 평균 컨시스턴시의 기준선으로부터의 변화

[0247] 기타 2차 종점 분석:

[0248] 다른 2차 효능 종료점의 분석은 통계적 분석 계획에 자세히 설명될 것이다.

[0249] 안전성 분석:

[0250] · 연구 약물에 대한 노출 및 중단 또는 철회 이유가 표로 작성된다.

[0251] · 안전성은 AE의 발생률, AE의 중증도 및 유형, 그리고 안전성 모집단을 사용하여 환자의 활력 징후, 체중 및 임상 실험실 결과의 기준선(단계 B)으로부터의 변화에 의해 평가된다.

[0252] 제형은 시험된 모든 용량에서 안전하고 내약성이 우수하였다. 예비 결과(n=18)는 약 5.9%의 기준선에 대한 평균 이득을 나타내며, 기준선에 대한 최대 이득은 34이고 기준선에 대한 최소 이득은 16이며 80% 초과 수치는 7이다. 데이터는 용량 반응 관계의 결여를 보여주었다.

[0253] 설명의 단순화를 위해, 본 개시내용의 방법의 실시형태는 일련의 행위로 묘사되고 설명된다. 그러나, 본 개시내

용에 따른 행위는 다양한 순서로 및/또는 동시에, 그리고 본원에 제시되고 설명되지 않은 다른 행위와 함께 발생할 수 있다. 뿐만 아니라, 개시된 주제에 따른 방법을 구현하기 위해 예시된 모든 행위가 요구되지 않을 수 있다. 또한, 당업자는 방법이 대안적으로 상태 다이어그램 또는 이벤트를 통해 일련의 상호 관련된 상태로 표현될 수 있음을 이해하고 인식할 것이다.

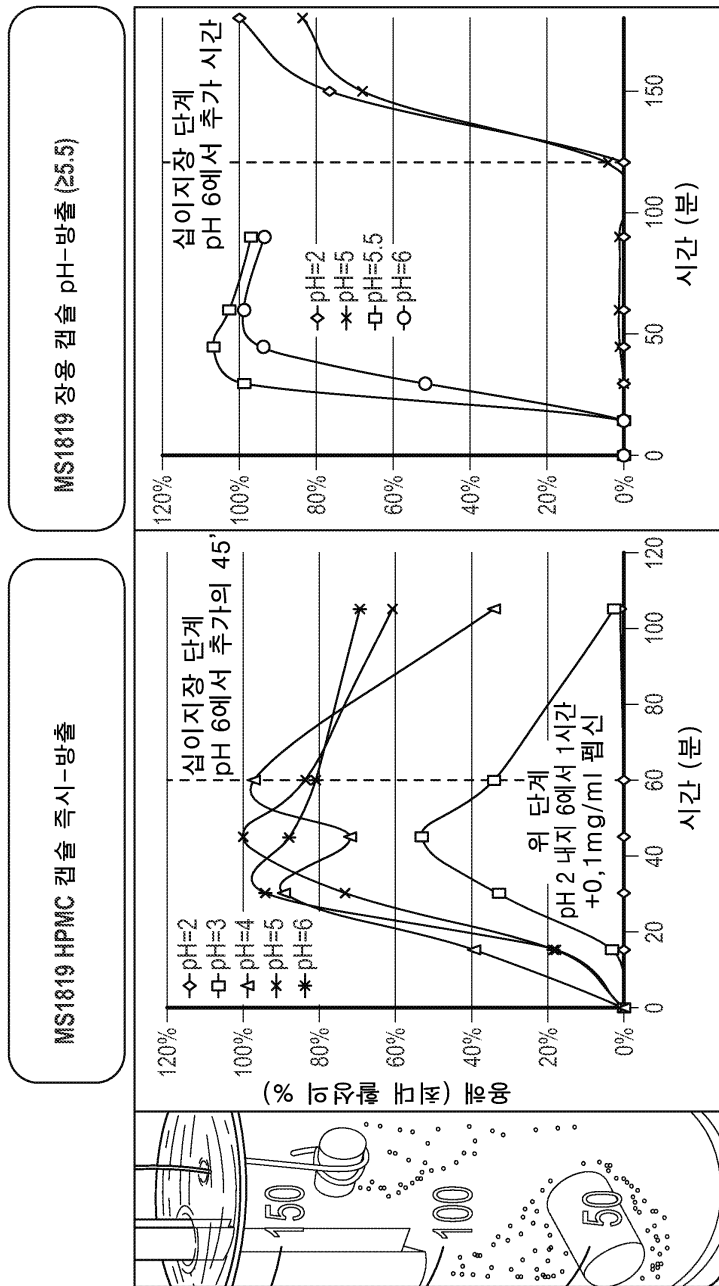
[0254] 진술한 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 재료, 치수, 공정 매개변수 등과 같은 다수의 특정 세부 사항이 제시되었다. 특정 특징, 구조, 재료 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다. "예" 또는 "예시적인"이라는 단어는 본원에서 예, 예시 또는 예증으로서 역할을 한다는 의미로 사용된다. 본원에서 "예" 또는 "예시"로 기술된 임의의 양태 또는 설계는 반드시 다른 양태 또는 설계보다 바람직하거나 유리한 것으로 해석되지 않는다. 오히려, "예" 또는 "예시"라는 단어의 사용은 구체적인 방식으로 개념을 제시하기 위한 것이다. 본 출원에서 사용된 용어 "또는"은 배타적인 "또는"이 아니라 포괄적인 "또는"을 의미하도록 의도된다. 즉, 달리 지정되지 않거나 문맥에서 명확하지 않은 한, "X는 A 또는 B를 포함한다"는 자연적 포함 순열을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 포함하는 경우; X는 B를 포함하거나; 또는 X가 A 및 B를 모두 포함하며, "X는 A 또는 B를 포함한다"는 위의 경우 중 어느 하나에 해당한다. 또한, 본 출원서 및 첨부된 청구범위에 사용된 관사 "a" 및 "an"은 일반적으로 달리 명시되지 않는 한 또는 문맥상 단수형을 가리키는 것으로 명확하지 않는 한 "하나 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "실시형태", "특정 실시형태" 또는 "일 실시형태"에 대한 언급은 그 실시형태와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "실시형태", "특정 실시형태" 또는 "일 실시형태"라는 문구가 등장한다고 해서 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다.

[0255] 본 명세서 전반에 걸쳐 수치 범위에 대한 언급은 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며 열거된 수치 범위 내의 각각의 숫자 및/또는 더 좁은 범위뿐만 아니라 범위의 외부 한계를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

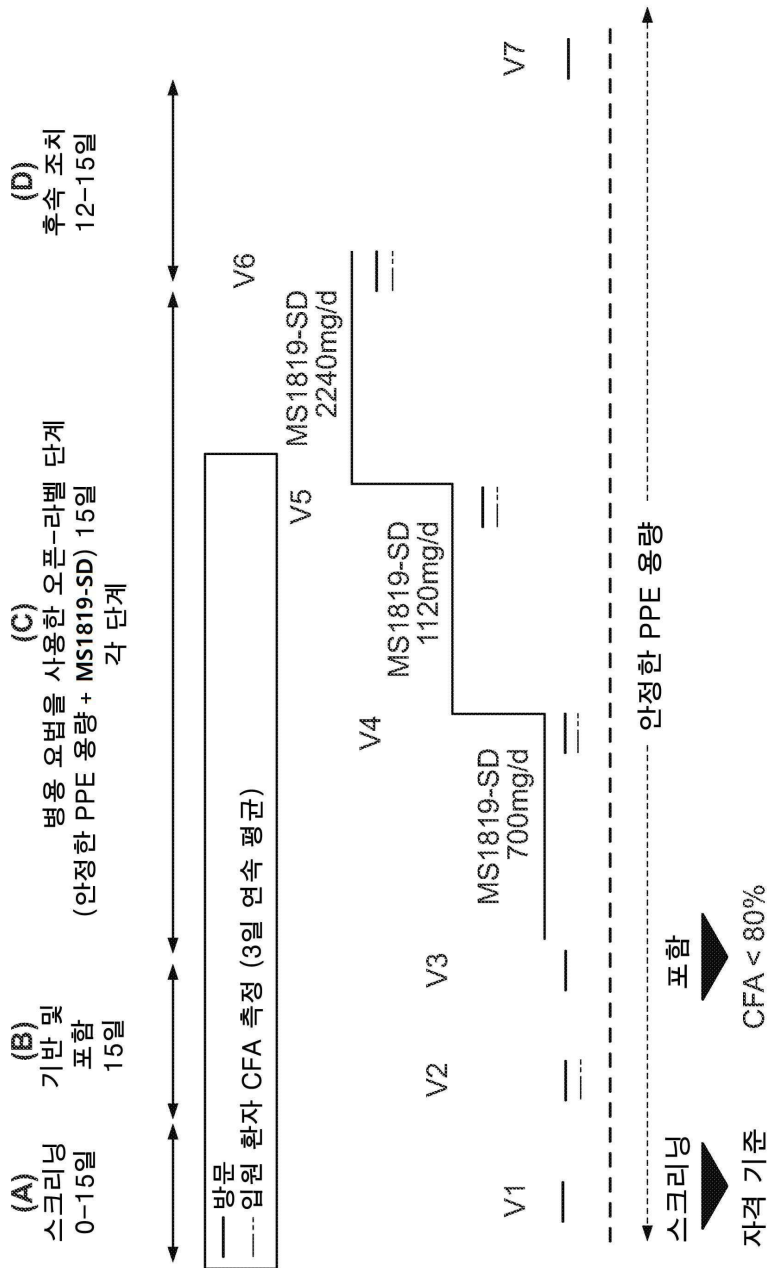
[0256] 본 발명은 그의 특정한 예시적인 실시형태를 참조하여 설명되었다. 따라서, 본 명세서 및 도면은 제한적인 의미가 아니라 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 본원에 도시되고 설명된 것 이외에 본 발명의 다양한 수정은 당업자에게 명백할 것이며 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> AZURRX BIOPHARMA, INC.

<120> NON-PORCINE FORMULATIONS AND METHODS THEREOF

<130> 34921-26

<140> PCT/US2021/037850

<141> 2021-06-17

<150> FR 2006394

<151> 2020-06-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 301

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Yarrowia lipolytica sequence

<400> 1

Val Tyr Thr Ser Thr Glu Thr Ser His Ile Asp Gln Glu Ser Tyr Asn

1                    5                    10                    15

Phe Phe Glu Lys Tyr Ala Arg Leu Ala Asn Ile Gly Tyr Cys Val Gly

                  20                    25                    30

Pro Gly Thr Lys Ile Phe Lys Pro Phe Asn Cys Gly Leu Gln Cys Ala

                  35                    40                    45

His Phe Pro Asn Val Glu Leu Ile Glu Glu Phe His Asp Pro Arg Leu

                  50                    55                    60

Ile Phe Asp Val Ser Gly Tyr Leu Ala Val Asp His Ala Ser Lys Gln

65                    70                    75                    80

Ile Tyr Leu Val Ile Arg Gly Thr His Ser Leu Glu Asp Val Ile Thr

                  85                    90                    95

Asp Ile Arg Ile Met Gln Ala Pro Leu Thr Asn Phe Asp Leu Ala Ala

                  100                    105                    110

Asn Ile Ser Ser Thr Ala Thr Cys Asp Asp Cys Leu Val His Asn Gly

                  115                    120                    125

Phe Ile Gln Ser Tyr Asn Asn Thr Tyr Asn Gln Ile Gly Pro Lys Leu

                  130                    135                    140

Asp Ser Val Ile Glu Gln Tyr Pro Asp Tyr Gln Ile Ala Val Thr Gly

145                    150                    155                    160

His Ser Leu Gly Gly Ala Ala Ala Leu Leu Phe Gly Ile Asn Leu Lys

                  165                    170                    175

Val Asn Gly His Asp Pro Leu Val Val Thr Leu Gly Gln Pro Ile Val

180 185 190  
 Gly Asn Ala Gly Phe Ala Asn Trp Val Asp Lys Leu Phe Phe Gly Gln  
 195 200 205

Glu Asn Pro Asp Val Ser Lys Val Ser Lys Asp Arg Lys Leu Tyr Arg  
 210 215 220

Ile Thr His Arg Gly Asp Ile Val Pro Gln Val Pro Phe Trp Asp Gly  
 225 230 235 240

Tyr Gln His Cys Ser Gly Glu Val Phe Ile Asp Trp Pro Leu Ile His  
 245 250 255

Pro Pro Leu Ser Asn Val Val Met Cys Gln Gly Gln Ser Asn Lys Gln  
 260 265 270

Cys Ser Ala Gly Asn Thr Leu Leu Gln Gln Val Asn Val Ile Gly Asn  
 275 280 285

His Leu Gln Tyr Phe Val Thr Glu Gly Val Cys Gly Ile  
 290 295 300

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Yarrowia lipolytica sequence

<400> 2

Ser Thr Glu Thr Ser His Ile Asp Gln Glu Ser Tyr Asn Phe Phe  
 1 5 10 15