



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월02일  
(11) 등록번호 10-1302841  
(24) 등록일자 2013년08월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/36 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)  
A61K 38/46 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2008-7006201  
(22) 출원일자(국제) 2006년08월15일  
심사청구일자 2011년06월17일  
(85) 번역문제출일자 2008년03월13일  
(65) 공개번호 10-2008-0034516  
(43) 공개일자 2008년04월21일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/065313  
(87) 국제공개번호 WO 2007/020260  
국제공개일자 2007년02월22일  
(30) 우선권주장  
05107474.8 2005년08월15일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
60/708,526 2005년08월15일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP2004524838 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
애보트 프리덕츠 게엠베하  
독일연방공화국, 하노버 데-30173, 한스-비클러-알레 20  
(72) 발명자  
쉬리에오우트, 게오르게  
독일, 센데 31319, 베른하르트-본-와셀 스트라쎄 1  
켈른, 클라우스-주르겐  
독일, 노이슈타트 31535, 베호링스트라쎄 15  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인 원전

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **장용코팅에 적합한 판크레아틴 미세펠릿 코어**

(57) 요 약

판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법 및 사용방법, 및 상기 방법에 따라 얻어질 수 있는 실질적으로 합성오일이 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어가 기술되어 있다. 또한 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿이 기술되어 있다. 하나의 구체예에 있어서, 방출을 위해서 포유류의 소장의 상부에 판크레아틴을 전달하도록 고안된 장용코팅을 가지고 있는 판크레아틴 미세펠릿을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

(72) 발명자

**스제스니, 프리스조프**

독일, 하노버 30173, 알텐베케너 댐 47

**온켄, 젠스**

독일, 바르징하우젠 30890, 히비스쿠스베그 22

**루예싱, 구이도**

독일, 노이슈타트 31535, 마리아-폰-린덴-베그 1

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

다음의 단계들을 포함하는 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법:

a. 다음을 포함하는 압출가능한 혼합물을 제조하는 단계:

i. 판크레아틴 10중량%~95중량%;

ii. 폴리에틸렌글리콜 1500, 폴리에틸렌글리콜 2000, 폴리에틸렌글리콜 3000, 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴리에틸렌글리콜 6000, 폴리에틸렌글리콜 8000, 폴리에틸렌글리콜 10000, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌의 공중합체들 및 상기 유기 중합체들의 혼합물들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 결합제 5중량%~90중량%; 및

iii. 압출가능한 혼합물을 성형하기에 충분한 양의 하나 이상의 친효소적 유기 용매;

여기에서 상기 성분들의 백분율은 판크레아틴 미세펠릿 코어의 중량에 대한 중량이고, 성분들 i) 및 ii)의 합은 100중량%가 된다;

b. 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제조하기 위하여 상기 압출가능한 혼합물을 압출하는 단계;

c. 추가적인 친효소적 유기 용매의 존재하에, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어를 구형 또는 타원체의 형태로 성형하는 단계; 및

d. 판크레아틴 미세펠릿 코어에 하나 이상의 친효소적 유기 용매가 없도록, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어로부터 상기 하나 이상의 친효소적 유기 용매를 제거하는 단계,

여기에서 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어에는 합성 오일이 없다.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 판크레아틴은 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어의 70중량%~90중량%로 존재하고, 상기 결합제는 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어의 10중량%~30중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 결합제는 폴리에틸렌글리콜 4000인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 4

제 1항의 제조방법에 의해 얻어질 수 있는 판크레아틴 미세펠릿 코어.

### 청구항 5

제 4항에 따른 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 장용코팅을 포함하는 판크레아틴 미세펠릿.

### 청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 장용코팅이 합성오일을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 판크레아틴 미세펠릿.

### 청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 장용코팅은 다음을 포함하는 것을 특징으로 하는 판크레아틴 미세펠릿:

aa. 다음으로부터 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 필름-형성제: 한천, 카보머 중합체들, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 카르복시메틸에틸 셀룰로오즈, 카라긴, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리테이트, 키틴, 옥수수 단백질 추출물, 에틸 셀룰로오즈, 아라비아 고무, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 메타크릴산-에틸 메타크릴레이트-공중합체, 메틸 셀룰로오즈, 펙틴, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 셀락, 소듐알기네이트, 전분 아세테이트 프탈레이트, 스티렌/말레산 공중합체 및 상기 필름-형성 중합체들의 혼합물들;

bb. 트리에틸시트레이트, 세틸알코올, 및 트리에틸시트레이트와 세틸알코올의 혼합물들로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 적어도 하나의 필름-형성제에 대해서 1.5중량% 이상의 양의 가소제; 및

cc. 적어도 하나의 점착 방지제.

#### 청구항 8

제 7항에 있어서, 상기 필름-형성제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트인 것을 특징으로 하는 판크레아틴 미세펠릿.

#### 청구항 9

제 7항에 있어서, 상기 가소제는 상기 필름-형성제에 대해서 3중량% 이상의 함계량으로 존재하는 세틸알코올 및 트리에틸시트레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 판크레아틴 미세펠릿.

#### 청구항 10

제 7항에 있어서, 상기 가소제는 상기 필름-형성제에 대해서 1.5중량% 이상의 양으로 존재하는 세틸알코올인 것을 특징으로 하는 판크레아틴 미세펠릿.

#### 청구항 11

다음의 단계들을 포함하는, 판크레아틴 미세펠릿의 제조방법:

aa. 제 4항에 따른 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제공하는 단계;

bb. 다음을 포함하는 장용코팅 용액을 제공하는 단계,

i. 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 필름-형성제: 한천, 카보머 중합체들, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 카르복시메틸에틸 셀룰로오즈, 카라긴, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리에이트, 키틴, 옥수수 단백질 추출물, 에틸 셀룰로오즈, 아라비아 고무, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 메타크릴산-에틸 메타크릴레이트-공중합체, 메틸 셀룰로오즈, 펙틴, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 셀락, 소듐알기네이트, 전분 아세테이트 프탈레이트, 스티렌/말레산 공중합체 및 상기 필름-형성 중합체들의 혼합물들;

ii. 트리에틸시트레이트, 세틸알코올, 및 트리에틸시트레이트와 세틸알코올의 혼합물들로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 적어도 하나의 필름-형성제에 대해서 1.5중량% 이상의 양의 가소제; 및

iii. 적어도 하나의 점착 방지제, 및

iv. 하나 이상의 친효소적 유기용매(들);

cc. 상기 장용코팅 용액으로 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어를 코팅하는 단계, 여기에서 코팅 동안에 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어의 생성물 온도는 장용코팅 용액을 적용하기에 적합한 온도로 유지된다; 및

dd. 상기 코팅된 판크레아틴 미세펠릿 코어를 건조하는 단계.

#### 청구항 12

약리학적으로 유효량의 제 4항에 따른 판크레아틴 미세펠릿 코어 또는 제 5항에 따른 판크레아틴 미세펠릿을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어 또는 판크레아틴 미세펠릿은 구강 투여에 적합한 투여 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제 12항에 있어서, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿 중 적어도 하나는 캡슐, 향낭, 블

리스트 또는 병으로부터 선택되는 적어도 하나의 외부 패키지내에 더 통합되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제 13항에 있어서, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어, 판크레아틴 미세펠릿 및 이들 각각의 구강 투여 형태 중 적어도 하나는 캡슐, 향낭, 블리스터 또는 병으로부터 선택되는 적어도 하나의 외부 패키지내에 더 통합되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

소화불량, 췌장 외분비 부족, 췌장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및 타입II 당뇨병으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는, 제 4항에 따른 판크레아틴 미세펠릿 코어.

#### 청구항 17

소화불량, 췌장 외분비 부족, 췌장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및 타입II 당뇨병으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는, 제 5항에 따른 판크레아틴 미세펠릿.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 판크레아틴을 포함하는 약제의 제조방법 및 사용방법이 여기에 기술되어 있다. 좀 더 상세하게는, 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법 및 상기 제조방법에 따라 얻어질 수 있는, 합성 오일이 실질적으로 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어가 기술되어 있다. 또한, 장용코팅된(enteric-coated) 판크레아틴 미세펠릿 코어인 판크레아틴 미세펠릿이 여기에 기술되어 있다.

#### 배경기술

[0002] 판크레아틴 미소구체들은 인간들과 같은 포유동물들에서 소화효소 결핍에 의해 야기되는 질병 또는 질환들을 위해 선택되는 치료법이다. 이는 Creon<sup>TM</sup>과 같은 고성능의 판크레아틴 미소구체 제품들이, 치료학적으로 유효량의 활성 효소들을 제공함과 동시에, 소화효소활성이 필요할 수도 있는 소화관 내에서의 최적 위치, 특히, 상부 장 내를 목표로 할 수 있는 적절한 크기의 미소구체를 제공한다는 사실에 기인한다.

[0003] 최근에, 보건당국자들은 판크레아틴-함유 제품들의 제제에 이미 사용되어 왔던 특정 약제학적 부형제들의 적합성에 대한 재평가를 시작했다. 결과로서, 몇몇의 보건당국자들은, 미네랄 오일과 같은, 특정 약제학적 부형제들에 관련된 보고서(예를 들면, US Code of Federal Regulations, 21 CFR § 201.302 참조)를 제공했다. 결과적으로, 현재 미네랄 오일은 임신부 및/또는 유아들 누구에게도 무분별하게 제공되지 말아야 한다는 것이 권고되었다. 따라서, 보건당국자들의 최근의 충고에 대해 응답할 수 있는, 미네랄 오일과 같은 합성 오일을 포함하지 않는 판크레아틴 미세펠릿 제품을 환자들에게 제공할 필요성이 존재한다.

[0004] 파라핀, 예를 들어 액상 파라핀(광유(미네랄 오일)), 특히 고액상 파라핀(경광유)과 같은 합성 오일들은 압출 및 그에 이은 압출물의 구형화에 의한 판크레아틴 미세펠릿 생성물의 제조를 위해 필요한 부형제로 이해되어 왔다. 하나의 예가 문헌 EP 0 583 726(U.S. Pat. No. 5,378,462)에 기재되어 있고, 이는 판크레아틴 미세펠릿, 및 압출과 그에 이은 구형화에 의하여, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 파라핀 및 저급 알코올을 이용한 상기 미세펠릿의 제조방법을 개시하고 있다.

[0005] 미국특허출원 No. 2004/0101562(Maio)는 높은 안정성을 갖는 판크레아틴 효소의 미소구 및 그것의 제조방법을 개시한다. 하나 이상의 판크레아틴 효소, 하나 이상의 친수성 저용용 중합체들 및 다른 부형체들을 포함하는 고체 혼합물을 교반하면서 상기 친수성 저용용 중합체의 용융 온도와 동등하거나 또는 더 높은 온도에서 가열한다. 그러나, Maio는 상기 특허출원에 기술된 방법의 기본적인 특징은 물이나 또는 다른 유기 용매들의 어떠한 용매도 전혀 존재하지 않는다는 것임을 강조하고 있다.

[0006] 미국특허출원 No. 2002/0061302에는, 필요한 환자에게 지질분해활성, 단백질분해활성 및 녹말분해활성을 갖는 약리학적으로 허용가능한 효소 혼합물을 투여함으로써 당뇨병을 치료하는 방법이 기술되어 있다.

[0007] 미국특허출원 No. 2004/0213847은 프로톤 펌프 억제제들을 포함하는 지연방출성 약제학적 조성물들에 관한 것

이다.

[0008] 미국특허 No. 4,786,505는 경구 사용을 위한 약제학적 제조물들을 교시한다.

[0009] 판크레아틴 및 장용코팅을 포함할 수 있는 또 다른 약제학적 제조물들은 예를 들어, 독일특허 19907764; 유럽특허 0 021 129(미국특허 No. 4,280,971); 유럽특허 0 035 780; 미국특허 No. 5,225,202; 미국특허 No. 5,750,148; 미국특허 6,224,910; 미국특허출원 No. 2002/0146451 또는 WO 02/40045에 공지되어 있다.

### 발명의 상세한 설명

[0010] 따라서, 여기에 나타난 하나의 구체예는 합성 오일들이 실질적으로 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법 및 사용방법이다. 다른 구체예는 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿 코어인, 합성 오일들이 실질적으로 없는 판크레아틴 미세펠릿을 제공한다.

[0011] 또 다른 구체예는 본 명세서에 기술된 제조방법에 의해 얻어진 판크레아틴 미세펠릿 코어 및/또는 판크레아틴 미세펠릿을 사용함으로써 궤장 외분비 부족, 궤장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및 타입II 당뇨병들과 같은 여러가지 의학적 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012] 또 다른 구체예는 약제학적으로 유효량의 판크레아틴을 포함하는 구강 투여 형태의 약제학적 조성물을 제공하는데, 여기에서 판크레아틴은 본 명세서에 기술된 방법에 따라 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및/또는 판크레아틴 미세펠릿의 형태이다. 판크레아틴 미세펠릿 코어, 판크레아틴 미세펠릿 및/또는 이들의 약제학적 조성물들은 또한 캡슐, 향낭, 블리스터 또는 병(bottle)으로부터 선택되는 적어도 하나의 외부 패키지 내에 통합될 수 있다.

[0013] 판크레아틴은 포유동물의 궤장선으로부터 유래되고, 리파아제, 아밀라아제 및 프로테아제들과 같은 몇가지 다양한 소화 효소들을 포함하는 생리학적으로 활성인 다양한 내생적 성분들의 혼합물이다. 포유동물의 판크레아틱 리파아제는 궤장 외분비 부족과 같은 여러가지 의학적 질병 치료를 위한 유용한 소화효소 보충제이다. 그러나, 판크레아틱 프로테아제들 및 아밀라아제들 또한 판크레아틴의 치료상의 가치에 공헌한다. 약제학적 사용을 위한 판크레아틴은 일반적으로 소파 또는 돼지과 기원이고, 돼지 판크레아틴이 바람직하다.

[0014] 장용코팅에 적합하고, 효소 활성이 높으며, 파라핀, 예를 들어 고액상 파라핀이 실질적으로 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어들은 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 또한 광유를 사용하는 공지된 방법들 또는 예를 들어 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제조하기 위하여 더 많은 공정 단계들이 필요한 공지된 방법들과 비교할 때에, 본 명세서에 기술된 제조방법이 향상된 것임이 밝혀졌다.

[0015] 특히, 판크레아틴 미세펠릿 코어들은 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이는 판크레아틴 10중량%~95중량%, 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 결합제 5중량%~90중량% 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제 0중량%~10중량%를 포함한다. 좀더 구체적으로는, 판크레아틴 미세펠릿 코어들은 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이는 판크레아틴 70중량%~90중량%, 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 결합제 10중량%~30중량% 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제 0중량%~5중량%를 포함한다. 하나의 구체예에 있어서, 판크레아틴 70중량%~90중량%, 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 결합제 10중량%~30중량%를 포함하는 판크레아틴 미세펠릿 코어들이 제조될 수 있다. 앞서 언급한 조성물들의 성분들의 함은 각 경우에 있어서 100중량%가 된다는 것은 이해될 것이다.

[0016] 본 발명의 목적을 위하여, 미세펠릿 또는 미세구를 기술하기 위하여 사용된 접두사 "미세(micro)"는 직경 또는 그것의 모든 치수들(길이, 높이, 폭)이 5mm 이하인 것을 의미한다. 대략 구형이고 직경이 0.5~2.0mm인 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제조하는 것이 바람직하다.

[0017] 용어 "합성오일"은 불검화(unsaponifiable) 탄화수소 또는 탄화수소의 혼합물을 의미하고, 예를 들어 액상 파라핀 및 고체상 파라핀, 바람직하게는 액상 파라핀(광유), 좀더 바람직하게는 고액상 파라핀(경광유)을 포함한다.

[0018] 용어 "합성 오일들이 실질적으로 없는"은, 합성 오일들이 본 명세서에 기술된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및/또는 판크레아틴 미세펠릿을 제조하기 위해서 사용되는 결합제(들), 장용코팅 성분, 친효소적 유기 용매 및/또는 부형제 내에 약제학적으로 허용가능한 미량 오염물로서 존재할 수는 있지만, 본 명세서에 기술된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및/또는 판크레아틴 미세펠릿을 제조하기 위하여 사용되는 제조방법들이 부형제로서 하나 이상의 합성 오일을 사용하지는 않는다는 것을 의미한다.

[0019] 본 명세서에 기술된 하나의 구체예는 다음의 단계들을 포함하는 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법이다:

- [0020] a. 다음을 포함하는 압출가능한 혼합물을 제조하는 단계:
- [0021] i. 판크레아틴 10중량%~95중량%;
- [0022] ii. 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 결합제 5중량%~90중량%;
- [0023] iii. 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제 0중량%~10중량%; 및
- [0024] iv. 압출가능한 혼합물을 형성하기에 충분한 양의 하나 이상의 친효소적 유기 용매; 적
- [0025] 여기에서 상기 성분들의 백분율은 판크레아틴 미세펠릿 코어의 중량에 대한 중량 기준이고, 상기 성분들 및 i), ii) 및 iii)(만약 존재한다면)의 합은 100중량%가 된다;
- [0026] b. 상기 압출가능한 혼합물로부터 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제조하는 단계;
- [0027] c. 추가적인 친효소적 유기 용매의 존재하에, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어를 대략 구형 또는 대략 타원체의 형태로 성형하는 단계; 및
- [0028] d. 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어에 하나 이상의 친효소적 유기 용매가 실질적으로 없도록 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어로부터 하나 이상의 친효소적 유기 용매를 제거하는 단계;
- [0029] 여기에서, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어는 실질적으로 합성 오일이 없다.
- [0030] 공정단계 a)에서 사용되는 약제학적으로 허용가능한 결합제들의 예들은 폴리에틸렌글리콜 1500, 폴리에틸렌글리콜 2000, 폴리에틸렌글리콜 3000, 폴리에틸렌글리콜 4000, 폴리에틸렌글리콜 6000, 폴리에틸렌글리콜 8000, 폴리에틸렌글리콜 10000, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌의 공중합체 및 상기 유기 중합체들의 혼합물들을 포함한다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 약제학적으로 허용가능한 결합제들 또는 결합제들의 조합물들 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 약제학적으로 허용가능한 결합제들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다. 폴리에틸렌글리콜 4000은 바람직한 약제학적으로 허용가능한 결합제이다. 본 발명의 목적을 위하여, 합성 오일들은 적합한 약제학적으로 허용가능한 결합제들로서 고려되지 않는다.
- [0031] 약제학적으로 허용가능한 부형제들의 적합한 예들은 마그네슘스테아레이트, 또는 칼슘스테아레이트, 스테아르산, 탈륨 및/또는 전분과 같은 글라이딩제들(gliding agents); 칼슘포스페이트, 옥수수 전분, 텍스트란, 텍스트린, 수화 이산화규소, 미세결정성 셀룰로오스, 카올린, 락토오스, 만니톨, 폴리비닐 피롤리돈, 침전 칼슘카보네이트, 소르비톨 및/또는 탈륨과 같은 충전제들; Aerosil™(실리카), 알긴산, 아밀로오스, 칼슘알기네이트, 칼슘 카보네이트, 포름알데히드 젤라틴, 펙틴 카보네이트, 사고(sago) 전분, 탄산수소나트륨 및/또는 전분과 같은 붕해제들; 및/또는 글리세롤 및/또는 전분과 같은 보습제들을 포함한다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제들 또는 부형제들의 조합물들 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 약제학적으로 허용가능한 부형제들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다. 본 발명의 목적을 위하여, 합성 오일은 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제들로서 고려되지 않는다. 하나의 구체예에 있어서, 판크레아틴 미세펠릿 코어는 약제학적으로 허용가능한 부형제들을 전혀 포함하지 않지만, 더 많은 양 또는 투여량의 판크레아틴을 임의로 포함할 수 있다.
- [0032] 약제학적으로 허용가능한 부형제들이 0중량%의 양으로 존재하는 공정 변형예들이 바람직하다.
- [0033] 친효소적 유기용매들은 혼합 공정 및 다른 처리 공정들을 촉진시키고, 그 후에 예를 들면, 건조에 의해 제거될 수 있다. 일반적으로, 친효소적 유기용매들을 제거한 후에, 일정량의 용매는 판크레아틴 미세펠릿 코어 내에 남아 있다. 미세펠릿 코어 내에 남아있는 용매는 친효소적 유기용매, 물, 또는 친효소적 유기용매와 물의 혼합물을 포함할 수 있다. 물이 용매로서 존재하면, 이는 일반적으로 출발물질로서 사용된 판크레아틴 내에 존재할 것이다. 친효소적 유기용매를 제거한 후에 판크레아틴 미세펠릿 코어 내에 존재하는 용매의 양은 일반적으로 판크레아틴 미세펠릿 코어의 5중량% 미만이고, 바람직하게는 3중량% 미만이다.
- [0034] 친효소적 유기용매들의 적합한 예들은, 아세톤, 클로로포름, 디클로로메탄 또는 직쇄 또는 분지(branched) C<sub>1-4</sub> 알코올, 특히 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-부탄올, 터셔리-부탄올 또는 상기 용매들의 혼합물들이다. 2-프로판올은 바람직한 친효소적 유기용매이다. 본 발명의 목적을 위하여, 합성 오일들은 적합한 친효소적 유기용매들로서 고려되지 않는다. 친효소적 유기용매는, 사용된 판크레아틴의 양에 대해서, 일반적으로 15중



량%~35중량%, 바람직하게는 20중량%~30중량% 사용된다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 친효소적 유기용매들 또는 용매들의 조합물들 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 적합한 친효소적 유기용매들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다.

[0035] 판크레아틴, 약제학적으로 허용가능한 결합제(들), 약제학적으로 허용가능한 부형제(들) 및/또는 친효소적 유기용매의 양은, 본 명세서에 나타난 바와 같은 바람직한 조성 및 특성을 갖는 판크레아틴 미세펠릿 코어들을 얻기 위하여 당업자들에 의해 변경될 수 있다.

[0036] 용어 "친효소적 유기용매가 실질적으로 없는"은 판크레아틴 미세펠릿 코어 내에 존재하는 친효소적 유기용매의 양이 판크레아틴 미세펠릿 코어의 5중량% 미만인 것을 의미한다.

[0037] 공정단계 d)에서 판크레아틴 미세펠릿 코어로부터 하나 이상의 친효소적 유기용매의 제거는, 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어를 친효소적 유기용매들이 실질적으로 없게 되도록 하는 어떤 조건들로 처리하는 것을 의미한다. 친효소적 유기용매의 제거는 당업자들에게 공지된 어떤 방법에 따라 실시될 수 있다. 바람직한 방법은 건조에 의한 것이다. 건조는 예를 들면, 25℃~75℃의 온도에서, 바람직하게는 30℃~55℃의 온도에서, 예를 들면 6시간~18시간의 기간 동안 수행될 수 있다. 추가적으로, 하나 이상의 친효소적 유기용매들의 제거는 판크레아틴 미세펠릿 코어의 5중량% 미만, 바람직하게는 3중량% 미만의 양의 물을 포함하는 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제공하게 될 것이다.

[0038] 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조를 위하여 개시된 방법의 바람직한 구체예에 있어서, 판크레아틴 미세펠릿 코어들은 압출에 의한 공정단계 b)에 의해 제조된다. 놀랍게도, 혼합물에 실질적으로 합성 오일들이 없을 때조차도 압출가능한 혼합물이 얻어진다. 공정단계 b)에서, 압출가능한 혼합물로부터의 미세펠릿 코어들의 제조가 압출의 방법에 의해 이루어지는 경우, 압출공정 동안의 온도는 70℃를 넘지 않는 것이 바람직하고, 50℃를 넘지 않는 것이 더욱 바람직하다. 또한 압출공정 동안에, 피어싱 다이(piercing dies)가 사용되는 것이 바람직하고, 그 구멍 직경은 0.5~2.0mm이고, 바람직하게는 0.7~1.5mm, 예를 들어 0.8mm이다. 압출가능한 혼합물이 압출되면, 압출물 단편들은 성형을 위한 적합한 길이로 된다. 이는 예를 들면, 당업자에게 공지된 방법으로 압출 프레스 흐름을 따라 배열된 절단장치에 의해 실행될 수 있다. 공정단계 c)에서의 성형은 예를 들면, 통상적인 라운딩(rounding) 장치 내에서 실시될 수 있다. 라운딩 장치에서, 압출물 단편들은 공정단계 a)에서 사용된 친효소적 유기용매와 동일하거나 또는 상이할 수 있는 추가적인 친효소적 유기용매의 존재하에서 거의 구형 또는 거의 타원체 형태로 성형된다.

[0039] 본 명세서에 기술된 바와 같이 (실질적으로 합성오일이 없이) 제조될 때, 라운딩 장치들 내에서의 압출물 단편들의 처리공정은 다른 공지된 공정들에 비해서 개선된다. 예를 들면, 거의 구형 또는 거의 타원체 형태로 판크레아틴 미세펠릿 코어를 성형할 때에 더 작은 양의 친효소적 유기용매를 첨가할수록, 공정이 압출기 및 라운딩 장치에 의해 실시될 때에 라운딩 장치의 일부에 달라붙는 압출물 단편들이 더욱 적어진다.

[0040] 또 다른 구체예는 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿 코어인 판크레아틴 미세펠릿을 포함한다. 장용코팅을 위해서, 판크레아틴 미세펠릿 코어를 상부 장으로 운반하기에 적당하고 판크레아틴 미세펠릿 코어와 상용가능한 어떤 장용코팅이 사용될 수 있다. 예들은 미국특허 No. 5,378,462로부터 공지된 장용코팅 또는 Eudragit<sup>TM</sup>과 같은 상업적으로 구입가능한 장용코팅이다. 바람직한 장용코팅들은 합성 오일의 존재를 필요로 하지 않는 것이다.

[0041] 본 명세서에 기술된 방법에 따라, 합성 오일을 사용하지 않고 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿은, 예기치 않게 미국특허 No. 5,378,462에 개시된 방법과 같이 광유를 사용하는 공지된 방법에 따라 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿과 본질적으로 동일한 특성을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 특히, 합성오일을 사용하지 않고 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿은, 합성 오일을 사용하는 방법에 따라 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿과 유사한 입자 크기 분포, 부피밀도를 갖고, 유사한 수율로 얻어진다. 게다가, 합성오일을 사용하는 유사한 판크레아틴 미세펠릿과 비교할 때에, 합성오일을 사용하지 않고 제조된 판크레아틴 미세펠릿 코어는, 장용코팅으로 코팅되어 판크레아틴 미세펠릿이 되었을 때에 표면 구조에서 유사한 외관 및 유사한 성능이 나타난다.

[0042] 다른 구체예에 있어서, 판크레아틴 미세펠릿 코어상의 장용코팅은 다음을 포함한다:

[0043] i) 적어도 하나의 필름-형성제;

[0044] ii) 적어도 하나의 가소제; 및

[0045] iii) 임의로, 적어도 하나의 점착 방지제.



- [0046] 하나의 구체예에 있어서, 장용코팅은 판크레아틴 미세펠릿의 전체 조성물의 20중량%~30중량%, 좀더 바람직하게는 22중량%~26중량%, 더욱더 바람직하게는 22.5중량%~25중량%를 포함한다.
- [0047] 장용코팅의 제조를 위하여 사용되는 필름-형성제(들), 가소제(들) 및 점착 방지제(들)은 (존재한다면) 이하에서는 일반적으로 "비-용매성 코팅 성분들"로서 언급된다.
- [0048] 적합한 필름-형성제들은 한천, Carbopol<sup>TM</sup> (carbomer) 중합체들(즉, 고분자량의, 가교결합된, 아크릴산을 기초로 하는 중합체들), 카르복시메틸 셀룰로오즈, 카르복시메틸에틸 셀룰로오즈, 카라긴(carrageen), 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리에이트, 키틴, 옥수수 단백질 추출물, 에틸 셀룰로오즈, 아라비아 고무, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 히드록시프로필메틸 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 메타크릴산-에틸 메타크릴레이트-공중합체, 메틸 셀룰로오즈, 펙틴, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 셸락(shellac), 소듐알기네이트, 전분 아세테이트 프탈레이트 및/또는 스티렌/말레산 공중합체 또는 상기 필름-형성 중합체들의 혼합물들을 포함한다. 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 숙시네이트 및/또는 메타크릴산-에틸 메타크릴레이트-공중합체가 바람직한 필름-형성제들이다. 가장 바람직한 것은 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 예를 들면, HP 55 또는 HPMCP HP-50이다. 합성 오일들은 바람직한 필름-형성제들로서 고려되지 않는다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 필름-형성제들 또는 필름-형성제들의 조합물들 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 필름-형성제들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다.
- [0049] 가소제(들)은 일반적으로 필름-형성제에 대해서, 1.5중량% 이상, 및 일반적으로 2중량%~20중량%의 양으로 존재할 수 있다. 가소제는 12~30개의 탄소원자들을 갖는 포화된 선형의 일가 알코올류를 포함할 수 있다. 더욱 상세하게는, 허용가능한 가소제들은 라우릴알코올, 트리데실알코올, 미리스틸알코올, 펜타데실알코올, 세틸알코올, 헵타데실알코올, 스테아릴알코올, 노나데실알코올, 아라키알코올, 베헤닐알코올, 카르나우빌알코올, 세틸알코올, 코리아닐알코올, 멜리실알코올, 아세틸트리부틸시트레이트, 디부틸세바케이트, 글리세롤의 지방산 에스테르류, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 소르비탄 지방산들, 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트 및 상기 가소제들의 혼합물들을 포함한다. 바람직한 가소제들은 세틸알코올, 스테아릴알코올, 트리에틸시트레이트 및 이들의 혼합물들이다. 가장 바람직한 가소제들은 트리에틸시트레이트, 세틸알코올, 및 트리에틸시트레이트와 세틸알코올의 혼합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 세틸알코올이 단일 가소제로서 사용될 때에, 필름-형성제에 대해서 1.5중량% 이상, 일반적으로 2중량%~15중량%, 바람직하게는 2중량%~10중량%의 양으로 존재할 수 있다. 트리에틸시트레이트가 단일가소제로서 사용될 때에는, 필름-형성제에 대해서 5중량%~20중량%, 바람직하게는 12중량%~15중량%의 양으로 존재할 수 있다. 합성 오일들은 바람직한 가소제들로서 고려되지 않는다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 가소제들 또는 가소제들의 조합물들도 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 가소제들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다.
- [0050] 하나의 구체예에 있어서, 가소제는 필름-형성제에 대해서, 3중량% 이상, 전형적으로 4중량%~20중량%, 특히 6중량%~15중량%, 더욱 특별하게는 7중량%~10중량%의 함계량으로 존재하는 세틸알코올 및 트리에틸시트레이트를 포함한다. 세틸알코올과 트리에틸시트레이트의 상기 혼합물 내에서의 세틸알코올 대 트리에틸시트레이트의 중량 대 중량비는 0.05:1~1:1일 수 있고, 예를 들면, 0.1:1, 0.2:1, 0.3:1, 0.4:1, 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1 또는 0.9:1일 수 있다. 특히, 세틸알코올과 트리에틸시트레이트의 상기 혼합물 내에서의 세틸알코올 대 트리에틸시트레이트의 중량 대 중량비는 0.25:1~0.5:1일 수 있고, 바람직하게는 0.3:1~0.45:1, 좀더 바람직하게는 0.35:1~0.4:1, 그리고 가장 바람직하게는 0.38:1~0.4:1일 수 있다.
- [0051] 상기 장용코팅은 점착 방지제를 임의로 포함한다. 적합한 점착 방지제는 디메티콘 및 피마자유를 포함한다. 디메티콘, 특히 디메티콘 1000은 바람직한 점착 방지제이다. 장용코팅 내에 있는 점착 방지제의 양은 필름-형성제에 대해서 1.5중량%~3중량%이다. 합성 오일들은 바람직한 점착 방지제들로서 고려되지 않는다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 점착 방지제들 또는 점착 방지제들의 조합 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 점착 방지제들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다.
- [0052] 다른 구체예는 다음의 단계들을 포함하는, 판크레아틴 미세펠릿의 제조방법을 제공한다:
- [0053] aa. 실질적으로 합성오일이 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어를 제공하는 단계;
- [0054] bb. 다음을 포함하는 장용코팅 용액을 제공하는 단계

- [0055] i. 적어도 하나의 필름-형성제;
- [0056] ii. 상기 적어도 하나의 필름-형성제에 대해서 1.5중량% 이상의 양의 가  
소재;
- [0057] iii. 임의로, 적어도 하나의 점착 방지제, 및
- [0058] iv. 하나 이상의 친효소적 유기용매(들);
- [0059] cc. 코팅하는 동안에 상기 장용코팅 용액을 적용하기에 적합한 온도로 판크레아틴 미세펠릿 코어의 생성물 온도를 유지하면서, 상기 장용코팅 용액으로 상기 판크레아틴 미세펠릿 코어를 코팅하는 단계; 및
- [0060] dd. 상기 코팅된 판크레아틴 미세펠릿 코어를 건조하는 단계.
- [0061] 판크레아틴 미세펠릿의 상기 제조방법에 있어서, 필름-형성제(들), 가소재(들), 점착 방지제(들) 및 친효소적 유기용매들은 일반적으로 상기 나타난 바와 같은 의미들을 갖는다. 바람직하게는, 공정단계 aa)에서 제공되는, 합성 오일들이 실질적으로 없는 판크레아틴 미세펠릿 코어는 상기 기술된 바와 같은 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조방법에 따라서 제조된다.
- [0062] 판크레아틴 미세펠릿 제조방법 즉, 본 명세서에 기술된 코팅 공정에 기인하여, 장용코팅 용액 내에 존재하는 약제학적으로 허용가능한 잔류량의 친효소적 유기용매(들)은 건조 후에도 판크레아틴 미세펠릿 내에 여전히 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 잔류량의 친효소적 유기용매(들)을 포함하는 판크레아틴 미세펠릿은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 이해된다.
- [0063] 공정단계 bb)는 15℃~60℃의 온도에서 수행될 수 있다. 주변온도(즉, 실온, 대략 20℃~30℃의 온도)에서 공정단계 bb)를 수행하는 것이 바람직하다. 적합한 친효소적 유기용매들의 예들은 아세톤, 2-부탄올, 터셔리-부탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 에탄올, 메탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 상기 용매들의 혼합물들을 포함한다. 아세톤, 에탄올 및 2-프로판올 또는 이들의 혼합물들이 친효소적 유기용매들로서 바람직하다. 아세톤이 가장 바람직하다. 당업자 또는 당업계의 기술자는 많은 다른 친효소적 유기용매들 또는 용매들의 조합물들 또한 사용될 수 있다는 것을 이해할 수 있기 때문에, 공정단계 bb)에서의 친효소적 유기용매들의 전술한 리스트는 총망라하는 것이 아니라 단지 예시적인 것을 의미한다.
- [0064] 친효소적 유기용매는, 본 발명에 따른 판크레아틴 미세펠릿을 제조하기 위하여 사용된 비-용매성 코팅 성분들의 6배~10배, 바람직하게는 7배~8배의 양으로 사용된다. 예를 들면, 비-용매성 코팅 성분들의 전체 중량이 1.5g이면, 그 후에 친효소적 유기용매가 공정단계 aa)에서 9g~15g 사용될 수 있다.
- [0065] 하나의 구체예에 있어서, 공정단계 cc)에서 판크레아틴 미세펠릿 코어의 생성물 온도는, 코팅 공정 동안에, 30℃~60℃, 바람직하게는 32℃~55℃, 더욱 바람직하게는 35℃~50℃, 가장 바람직하게는 37℃~49℃에서 통상적으로 유지된다. 공정단계 cc)에서, 세틸알코올, 또는 세틸알코올과 트리에틸시트레이트의 혼합물이 사용될 때에, 판크레아틴 미세펠릿 코어의 생성물 온도는 40℃~46℃(범위 한계값 포함)로 유지되는 것이 바람직하다. 코팅 동안에 판크레아틴 미세펠릿 코어들의 생성물 온도를 상기 바람직한 온도범위들 내에서 유지하는 것은, 특히 장용코팅이 가소재로서 세틸알코올 및 트리에틸시트레이트를 포함할 때에, 판크레아틴 미세펠릿의 위산 저항성을 개선시킨다. 공정단계 cc)에서의 코팅은 당업자들에 공지된 어떤 공정 또는 방법에 의해 이루어질 수 있다. 스프레이 코팅이 바람직하다. 대개, 공정단계 cc)는 장용코팅이 판크레아틴 미세펠릿의 전체 조성물의 20중량%~30중량%, 바람직하게는 22중량%~26중량% 및 더욱 바람직하게는 22.5중량%~25중량%로 포함되도록 수행된다. 원하는 장용코팅을 달성하기 위해 공정단계 cc)에 적용될 수 있는 정확한 파라미터들은 사용되는 코팅기술에 따라 달라질 것이다. 당업자는 다양한 코팅기술들을 사용할 때에 어떻게 원하는 두께의 코팅 필름들을 얻을 수 있는지를 이해하고 있다.
- [0066] 공정단계 dd)에서 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿 코어의 건조는 대체로 30℃~75℃, 바람직하게는 30℃~55℃, 더욱 바람직하게는 35℃~50℃에서 6시간~60시간, 바람직하게는 10시간~36시간의 기간 동안 수행된다.
- [0067] 본 발명에 따른 미세펠릿은 인간과 같은 포유동물류의 상부 장으로, 특히 소장으로, 일반적으로는 십이지장으로 판크레아틴과 그것의 소화 효소 성분을 운반하는데 특히 적합하다. 따라서, 본 발명에 따른 판크레아틴 미세펠릿은 인간과 같은 포유동물들에 있어서의 여러가지 의학적 질병들 및 소화불량과 같은 다양한 기원의 체장 외분비 부족을 포함하는 소화 질환의 예방 및/또는 치료, 및/또는 체장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및/또는 타입II 당뇨병의 예방 및/또는 치료를 위해 적합하다. 인간들과 같은 포유동물들에게 있어서 소화불량은 대개 소화효소들의 결핍, 특히 내생의 리파아제의 결핍 뿐만 아니라 프로테아제 및/또는 아밀라아제의 결핍에도 기초하

고 있다. 그러한 소화효소들의 결핍의 원인은 아주 중요한 내생의 소화효소들을 대량으로 생성하는 기관, 즉 췌장의 기능감퇴(예컨대, 췌장기능부족, 대개 췌장 외분비 부족으로서 알려짐)이다. 췌장기능부족이 병적이면, 이는 선천적이거나 또는 후천적일 수 있다. 예를 들면, 후천적으로 얻어진 만성 췌장기능부족은 알코올 중독의 결과일 수 있다. 예를 들면, 선천적인 췌장기능부족은 낭포성 섬유증 같은 질병의 결과일 수 있다. 소화효소들의 결핍의 결과들은 2차 질병으로 감염성의 증가를 수반할 수 있는, 영양실조 및 영양불량의 심각한 증상들일 수 있다. 따라서, 하나의 특정 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 판크레아틴 미세펠릿은 어떤 기원의 췌장 외분비 부족의 치료를 위해 특히 적합하다.

[0068] 다른 구체예에 있어서, 판크레아틴 미세펠릿은, 상기 기술된 바와 같이, 소화질환들, 췌장 외분비 부족, 췌장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및/또는 타입II 당뇨병과 같은 의학적 질병 치료를 위한 약제의 제조를 위하여 제공된다.

[0069] 또 다른 구체예에 있어서, 소화질환, 췌장 외분비 부족, 췌장염, 낭포성 섬유증, 타입I 당뇨병 및/또는 타입II 당뇨병들과 같은 의학적 상태의 치료를 위하여, 그러한 치료를 필요로 하는 사람에게 상기 기술된 치료학적으로 유효한 양의 판크레아틴 미세펠릿을 투여함으로써 상기 의학적 상태를 치료하는 방법이 제공된다.

[0070] 또 다른 구체예는 약제학적으로 유효량의 판크레아틴을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는데, 여기에서 판크레아틴은 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제조된 상기 약제학적으로 유효량의 판크레아틴을 포함하는 구강 투여에 적합한 투여 형태의 판크레아틴 미세펠릿의 형태이다.

[0071] 인간과 같은 포유동물의 상부 장으로 판크레아틴과 같은 산-불안정성 약제의 적당한 이동을 위해서, 장용코팅은 예를 들어 pH5.5까지의 위산 저항성을 갖는 것이 필요하다. 또한, 산-불안정성 약제는 상부 장으로 방출되는 것이 필요할 것이고, 이는 장용코팅이 좀더 낮은 산성 분위기, 예를 들어 pH5.5 이상에서, 특히 pH6에서 산-불안정성 약제를 방출해야만 한다는 것을 의미한다. 본 명세서에 기술된 판크레아틴 미세펠릿은 우수한 위산 저항성 및 보호특성, 예를 들어 pH1 및/또는 pH5에서의 우수한 보호특성을 갖는다. 이와 관련하여, 가소제가 상기 기술된 바와 같이 세틸알코올과 트리에틸시트레이트의 혼합물인 본 발명에 따른 판크레아틴 미세펠릿("CA/TEC-조성물")이 바람직하다. 더욱이, 다른 가소제들이 사용되는 다른 판크레아틴 미세펠릿에 비하여, CA/TEC-조성물은 일반적으로 더 높은 함량의 리파아제를 보존하고, 더 낮은 함량의 물을 포함한다. 게다가, CA/TEC-조성물은 예를 들어, Creon<sup>TM</sup>이라는 상표명으로 공지된 약제인 현재 판매되고 있는 판크레아틴 함유 약제와 비교할 만한 바람직한 용해 프로필을 나타낸다.

[0072] 본 발명의 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서에 기술된 판크레아틴 미세펠릿으로 채워진 하나 이상의 용기들을 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 제공된다. 약제학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 사용, 또는 통지를 위한 설명서와 같은 여러가지 문서들이 그러한 용기들에 수반되어 있고, 상기 통지는 인간 또는 수의학적 투여를 위한 제조, 사용, 또는 판매 기관에 의한 승인을 반영한다.

## 실시예

[0073] 다음의 실시예들은 예시적인 것으로, 청구된 발명을 한정하는 것을 의미하지는 않는다. 다른 적합한 변형들과 개량들이 당 기술분야의 당업자들에 의하여 통상적으로 이루어질 수 있고, 이것들은 그 전체가 본 발명의 기술 사상과 범위 내에 속한다.

### [0074] A. 판크레아틴 미세펠릿 코어 및 판크레아틴 미세펠릿의 제조

#### [0075] 1. 비-코팅 판크레아틴 미세펠릿 코어의 제조

[0076] 판크레아틴 15.9kg을 상업적으로 구입가능한 고전단 혼합기 내에서 폴리에틸렌글리콜 4000 3.975kg과 혼합하고, 2-프로판올 3.975kg으로 완전히 적셨다. 결과의 혼합물을 0.8mm의 내부 직경 보어(bore)를 갖는 피어싱 다이와 하향 배열된 절단장치를 구비한 상업적으로 구입가능한 압출 프레스에 의해 압출시켰다. 프레스 처리를 행하는 동안에, 50℃ 미만으로 온도를 유지했다. 압출된 덩어리들을 절단장치로 절단하여 약 5mm 길이의 압출 단편들로 만들었다.

[0077] 결과로 얻은 압출 단편들 14.64kg을 대충 동일한 사이즈의 4 부분들로 만들어 상업적으로 구입가능한 라운딩 장치로 옮기고, 라운딩 처리하여 거의 타원형 또는 거의 구형의 미세펠릿 코어를 만들었다. 라운딩 처리 동안에 2-프로판올 135g을 더 첨가했다.

[0078] 판크레아틴 미세펠릿을 35℃~50℃의 범위 내의 온도에서 12시간 동안, 상업적으로 구입가능한 연속 진공건조기

(Votsch 타입) 내에서 건조시킨 후에, 처음에는 3.15mm 체(3.15mm보다 더 큰 낱알을 체로 검출)로, 그 다음에는 0.7mm 체(0.7mm 보다 작은 낱알을 체로 검출)로, 그 후에는 1.25mm 체(1.25mm보다 더 큰 낱알을 체로 검출)로 등급화시켜, 판크레아틴 함량 80% 및 0.67g/ml의 부피밀도를 갖는 판크레아틴 미세펠릿 11.98kg을 얻었다.

[0079] 2. 판크레아틴 미세펠릿 코어의 장용코팅

[0080] 아세톤 14030g에 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트(HP 55) 1623.2g, 트리에틸시트레이트 90.2g, 세틸 알코올 34.3g 및 디메티콘 1000 38.9g을 실온에서 첨가하여 교반하면서 코팅 용액을 제조하였다.

[0081] 판크레아틴 미세펠릿 코어 5025g(본 명세서에 기술된 방법과 유사하게 제조된)을 상업적으로 구입가능한 유동층 코터 내로 공급하여, 원하는 필름-두께로 코팅될 때까지, 상기에서 제조한 코팅용액으로 분무속도 97~101kg/h 및 공기압 1.7바에서 스프레이-코팅하였다. 판크레아틴 미세펠릿 코어의 생성물 온도는 모니터되고, 코팅하는 동안에 37℃~43℃의 범위의 온도가 유지되었다. 그 다음에 결과의 판크레아틴 미세펠릿을 35℃~50℃ 범위의 온도에서 12시간 동안, 상업적으로 구입가능한 진공건조기(Votsch 타입) 내에서 건조시켰다. 그 후에 건조된 판크레아틴 미세펠릿을, 처음에는 0.7mm 체(0.7mm보다 더 작은 낱알을 체로 검출)로, 그 다음에는 1.6mm 체(1.6mm보다 더 큰 낱알을 체로 검출)로 등급화시켜, 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿에 대하여 60% 판크레아틴 함량을 갖는 판크레아틴 미세펠릿 6532g을 얻었다. 판크레아틴 미세펠릿의 부피밀도는 0.69g/ml였다.

[0082] 추가의 판크레아틴 미세펠릿들이 상기 기술된 공정에 따라서 제조되었고, 상기 나타낸 코팅방법과 유사한 방법으로 다양한 코팅들을 적용하여 추가의 판크레아틴 미세펠릿들을 더 얻었다. 상기 추가의 판크레아틴 미세펠릿들의 조성물들 및 코팅 공정으로부터의 어떤 공정 파라미터들이 하기 표 1에 나타나 있다. 조성물 G는 미국특허 제5,378,462호에 기술된 방법에 따라서 제조될 수 있다. 비교조성물 H는 약간 변형된(예를 들어, 코팅 내의 가소제로서 디부틸프탈레이트가 사용되었다) 것을 제외하고는, 상기 기술된 바와 같은 방법에 따라서 제조되었다. 모든 배치들(batches)은 다른 언급이 없는 한 실험실 규모로 제조되었다.

[0083] 표 1: (장용코팅된) 판크레아틴 미세펠릿의 조성물 및 적용가능한 공정 파라미터들

		조성물					
성분 mg / 캡슐		A	B	C	D	1	2
미세펠릿 코어	판크레아틴	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
장용코팅 (필름)	HP 55	48.60	48.60	48.60	48.60	48.60	48.60
	디메티콘	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
	TEC	0	0	3.0	4.10	5.00	0
	CA	0	0.40	0	0	0	1.00
	합계	237.40	237.75	240.35	241.45	242.4	238.35
공정 파라미터들		코팅하는동안 펠릿 온도	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C
		조성물					
성분 mg / 캡슐		3	4	5	6*	7	8
미세펠릿 코어	판크레아틴	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
장용코팅 (필름)	HP 55	52.60	48.60	48.60	52.25	52.25	52.25
	디메티콘	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
	TEC	0	3.60	3.00	2.90	2.90	2.90
	CA	1.15	0.40	1.00	1.10	1.10	1.10
	합계	242.50	241.35	241.35	245.00	245.00	245.00
공정 파라미터들		코팅하는동안 펠릿 온도	40°C	40°C	40°C	30 °C	35 °C
		조성물					
성분 mg / 캡슐		9	10	11	12	13	14
미세펠릿 코어	판크레아틴	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
	PEG 4000	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50	37.50
장용코팅 (필름)	HP 55	56.34	56.34	56.34	52.25	52.25	56.34
	디메티콘	1.35	1.35	1.35	1.25	1.25	1.35
	TEC	3.13	3.13	3.13	2.90	2.90	3.13
	CA	1.19	1.19	1.19	1.10	1.10	1.19
	합계	249.51	249.51	249.51	245.00	245.00	249.51
공정 파라미터들		코팅하는동안 펠릿 온도	37 °C	40 °C	43 °C	49 °C	46 °C
		조성물					
성분 mg / 캡슐		15	E	F	G	H	
미세펠릿 코어	판크레아틴	128.06	150.00	150.00	150.00	150.00	
	PEG 4000	32.01	37.50	37.50	37.50	37.50	
	경광유	0	0	0	3.75	0	
장용코팅 (필름)	HP 55	48.10	48.60	48.60	48.60	48.60	
	디메티콘	1.15	1.25	1.25	1.25	1.25	
	TEC	2.67	1.00	2.00	0	0	
	CA	1.01	0	0	0	0	
	DBP	0	0	0	4.10	4.10	
	경광유	0	0	0	3.30	0	
	합계	213.00	238.35	239.35	248.50	241.50	
공정 파라미터들		코팅하는동안 펠릿 온도	n.a.	40 °C	40°C	40 °C	

[0084]

[0085] PEG=폴리에틸렌글리콜; TEC=트리에틸시트레이트; CA=세틸알코올; HP 55=히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트; DBP=디부틸프탈레이트; \*=생산규모; n.a:측정불가 데이터.

[0086] 조성물 G는 판크레아틴과 경광유를 포함하는 현재 구입가능한 고품질의 약제학적 조성물이다.

[0087] 조성물 No. 6, 10, 13, 14 및 15는 바람직한 CA/TEC 조성물들의 예들이다.

[0088] 조성물 No.3은 유일한 가소제로서 세틸알코올을 포함하는 바람직한 조성물의 하나의 예이다.

[0089] B. 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿의 pH1과 pH5에서의 위산 저항성의 결정

[0090] 판크레아틴 미세펠릿들(본 명세서의 상기 표 1 참조)의 위산 저항성이 측정되었다.

[0091] 표 1에 나타난 다양한 판크레아틴 미세펠릿의 위액(pH1)에 대한 저항성은 유럽약전(Ph.Eur.)에 따라서, 붕해도 테스터 내에 있는 0.1몰/1 염산 중에 2시간 동안 판크레아틴과 미세펠릿을 적시는 것에 의해 결정되었다. 그 후에 펠릿의 불-용해 부분을 용액으로부터 분리시키고, 이들의 잔류 리파아제 활성도를 Ph.Eur./"The International Pharmaceutical Federation"(FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands의 리파



아제 분석에 따라서 결정하였다. 장용코팅의 위산 저항성에 대한 이들 테스트들의 결과들("pH1에서의 안정도")은 표 2에 나타나 있다.

[0092] 또한, pH5에서의 유사한 테스트는, 0.1몰/1 염산 대신에 pH5.0(염화나트륨 2.0g/l과 소듐 디-하이드로젠 포스페이트 모노하이드레이트 9.2g/l로 pH5.0으로 조절)의 인산염 완충액을 용매로서 사용한 것을 제외하고는, 상기에서 설명된 동일한 조건들을 사용하여 수행되었다. 위산 저항성에 대한 이들 테스트들의 결과들은 또한 하기 표 2("pH5에서 안정도")에 나타나 있다.

[0093] 표 1(상기 참고)에 나타난 판크레아틴 미세펠릿의 위산 저항성들은 항온처리 전에 테스트한 샘플들의 실질적인 지질분해 활성도에 대한 항온처리 후의 잔류 지질분해 활성도의 백분율(위산 저항성에 대한)로서 각각 표 2에 나타나 있다. 지질분해 활성도는 United States Pharmacopoeia(USP) 모노그래프 "판크레리아과제 지연-방출 캡슐"에 기술된 리파아제 분석법에 따라서 결정된다. 원칙적으로, 어떤 표준화되고 특성화된 판크레아틴 샘플이 리파아제 참고 표준물로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 미리 결정된 지질분해 활성 표준물은 "International Pharmaceutical Federation"(FIP), PO Box 84200; 2508 AE The Hague; The Netherlands로부터 얻어질 수 있다. 본 발명의 목적을 위해서, 국제적인 판크레아틴 표준물이 사용되었고, 이는 Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover, Germany로부터 구입가능하다.

[0094] 표 2: 판크레아틴 미세펠릿의 pH1 및 pH5에서의 상대적인 위산 저항성(안정도)

조성물	PH 5에서의 안정도 [%]	PH 1에서의 안정도 [%]
<b>A</b>	15.3	15.9
<b>B</b>	63.2	53.8
<b>C</b>	71.6	84.2
<b>D</b>	52.0	93.6
<b>1</b>	87.0	96.0
<b>2</b>	76.4	92.6
<b>3</b>	92.1	94.5
<b>4</b>	85.3	93.7
<b>5</b>	92.0	93.0
<b>6</b>	94.9	99.4
<b>7</b>	67.4	89.8
<b>8</b>	80.5	95.2
<b>9</b>	83.8	90.8
<b>10</b>	97.9	99.6
<b>11</b>	89.0	93.5
<b>12</b>	83.7	94.8
<b>13</b>	100.2	102.7
<b>14</b>	93.6	98.7
<b>E</b>	48.6	65.0
<b>F</b>	36.5	75.0
<b>G</b>	98.6	100.6

[0095]

[0096] 바람직한 판크레아틴 미세펠릿은 미리 결정된 판크레아틴 지질분해 활성 표준물에 대하여, pH1에서 적어도 75%, 특히 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 90%, 좀더 바람직하게는 적어도 95%의 위산 저항성(안정도)을 갖는다.

[0097] 본 명세서에 개시된 바와 같은 다른 바람직한 판크레아틴 미세펠릿은 미리 결정된 판크레아틴 지질분해 활성 표준물에 대하여, pH5에서 적어도 75%, 특히 적어도 85%, 바람직하게 적어도 90%, 좀더 바람직하게는 적어도 95%의 위산 저항성을 갖는다.

[0098] 가장 바람직한 판크레아틴 미세펠릿은 미리 결정된 판크레아틴 지질분해 활성 표준물에 대하여, pH1에서 적어도 90%의 위산 저항성을 갖고, pH5에서 적어도 90%의 추가적인 위산 저항성을 갖는다.



[0099] C. 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿의 용해 프로파일의 결정

[0100] 표 1(상기 참고)에 나타난 다양한 조성물들의 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿의 용해 프로파일은 위산 저항성 상(phase)을 갖는, 미국약전(USP) 모노그래프 "판크레리파아제 지연-방출 캡슐들"에 기술된 바와 같은 테스트 공정에 따라서 결정되었다.

[0101] 위액에 대한 저항성의 결정은 용해장치(바스켓 장치 USP) 내에서 2시간 동안 표준화된 조건(37°C, 100rpm)하에서 USP에 따라서 효소 없는 위액을 사용하여 수행되었다. 그 후에, 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿의 불-용해된 부분을 용액으로부터 분리시키고, USP에 따라서 패들(paddle) 장치로 옮기고, 효소들의 용해를 결정하기 위하여 pH6.0인 인산염 완충액으로 채웠다. 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿을 37°C에서 50rpm으로 통상적으로 90분 동안 표준화된 조건하(하기 표 3에 기재된 정확한 타임포인트 참조)에서 용해 테스트 내에서 교반시켰다

[0102] 리파아제 활성도는 USP 모노그래프 "판크레리파아제 지연-방출 캡슐들"에 기술된 리파아제 분석법에 따라서 선택된 타임 포인트(표 3 참조) 이후에 결정되었다.

[0103] 용해 프로파일 테스트들의 결과들을 "실질적인 리파아제 활성의 잔류 리파아제 활성 %"로서 이하에 나타낸다.

[0104] 표 3a: 인산염 완충액에서의 장용코팅된 판크레아틴 미세펠릿의 용해 프로파일(n.a: 측정불가 데이터)

타임 포인트 [min.]	각각의 조성물 No.에 대한 초기의 실제 활성의 리파아제 활성 %		
	G	H	14
5	0.0	4	n.a.
10	0.0	6.25	15,37
15	11.9	23.15	34,38
20	48.0	48.15	n.a.
25	62.3	62.9	n.a.
30	73.5	69.6	73,86
45	77.1	77.15	84,45
60	79.9	78.35	81,25
75	78.4	76.7	80,40
90	78.2	75.25	n.a.

[0105]

[0106] 표 3에 제공된 바와 같은 용해 프로파일 테스트 결과들에 대해서, 조성물 "G" 및 "H"의 비교를 수행하였다. 상기 비교는 유사계수(similarity factor)(f2)를 계산함으로써 SUPAC-MR, Modified Release Solid Oral Dosage Forms(1997, 9월), "Guidance for Industry"에 기초를 두었다. 두 개의 비교된 커브들의 유사성을 결정하기 위한 두 개의 허용 한계치는 (i) 계수(f2)>50 및 (ii) 어떤 용해 샘플링 포인트에서의 평균편차가 15%보다 크지 않아야 한다는 것이다.

[0107] 유사성(f2=71.8)을 결정하기 위해 상기 언급된 허용 한계치를 적용할 때에, 판크레아틴 미세펠릿 조성물 "H"(표 1 참조)의 용해 프로파일은 참고 판크레아틴 미세펠릿 조성물 "G"(표 1 참조)의 용해 프로파일과 유사하다고 여겨질 수 있다.

[0108] 본 명세서에 인용된 간행물들, 특허출원들 및 특허들을 포함한 모든 참고문헌들은 각각의 참고문헌이 개별적으로 그리고 특징적으로 참고문헌으로 통합되는 것으로 지적되어, 그 전체 내용이 본 명세서에 설명된 것과 같은 의미로, 참고문헌으로서 본 명세서에 통합된다.

[0109] 본 명세서에서 숫자로 표시된 값들이 범위로 주어지는 경우에, 각각의 범위 제한은, 다른 언급이 없다면 일반적으로 주어진 범위 내에 포함될 수 있고, 주어진 범위의 부분일 수 있음을 의미한다.

[0110] 본 명세서(특히 다음의 청구항들의 내용)에서 "a"와 "an" 및 "상기(또는 그)"라는 용어 및 유사한 지시어의 사용은, 여기서 다르게 지칭하거나 문맥에서 명백하게 부정하지 않는 한, 단수형과 복수형 둘 모두를 의미한다. 본 명세서에 기술된 모든 방법들은, 여기서 다르게 지칭하거나 문맥에서 명백하게 부정하지 않는 한, 어떤 적절한

한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공되는 어떤 예 및 모든 예들, 또는 예시적인 용어(예를 들어, ~와 같은, 바람직한, 바람직하게)의 사용은 단지 본 명세서의 내용을 더 예시하기 위한 것으로, 청구항들의 범위를 제한하는 것은 아니다. 명세서 내의 어떤 용어도, 청구되지 않은 구성요소를 본 발명의 실시예에 필수적인 요소인 것으로 지칭하는 것처럼 해석되어서는 안된다.

[0111] 따라서, 청구된 발명은, 적용가능한 규정에 의하여 허용되는 바에 따라, 여기에서 첨부된 청구항들에 기재된 주제의 모든 변형예들 및 균등예들을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변형예들에 있어서 상기한 구성요소들의 어떠한 조합도, 여기서 다르게 지시하거나 문맥에 의하여 명백하게 부정하지 않는 한, 청구된 발명에 포함된다.