



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월09일

(11) 등록번호 10-2750931

(24) 등록일자 2025년01월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/496 (2024.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

(21) 출원번호 10-2017-7029433

(22) 출원일자(국제) 2016년04월14일

심사청구일자 2021년04월14일

(85) 번역문제출일자 2017년10월13일

(65) 공개번호 10-2017-0137101

(43) 공개일자 2017년12월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2016/052136

(87) 국제공개번호 WO 2016/166703

국제공개일자 2016년10월20일

(30) 우선권주장

62/148,240 2015년04월16일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02014097125 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

구루라잔, 빈두마다반

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게 내

그랑듀리, 아르노

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게 내

코스타, 루이

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
게 내

(74) 대리인

양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 10 항

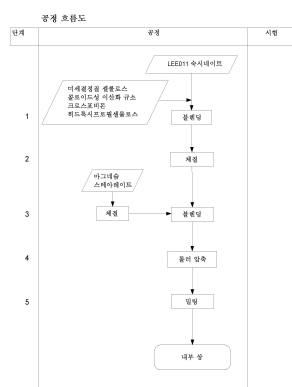
심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 리보시클립 정제

## (57) 요약

본 개시내용은 그의 염(들)을 포함한 리보시클립의 경구 정제에 관한 것이다. 본 개시내용의 한 실시양태는 즉 시 방출 프로파일과 함께 높은 약물 적재량을 가지는 리보시클립의 정제에 관한 것이다. 본 개시내용의 한 실시 양태는 리보시클립의 코팅된 정제에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 코팅이 개량 수분 장벽 코팅 (예컨대 코팅이 PVA 기재인 오파드리® amb II 코팅)인 리보시클립의 코팅된 정제에 관한 것이다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0053* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/2077* (2013.01)

*A61K 9/284* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

리보시클립 숙시네이트를 포함하는 제약용 경구 정제이며, 여기서 제약용 경구 정제는 정제 코어 및 코팅을 포함하고, 여기서 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)가 정제 코어의 50 % 내지 65 %이고 코팅이 개량 수분 장벽 코팅 기재인 폴리비닐 알콜 (PVA)인 것인, 제약용 경구 정제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 코팅이 45.52 % 폴리비닐 알콜, 20 % 활석 및 2 % 레시틴 (콩)을 포함하는 것인 정제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, USP <711>에 따라 100 rpm의 회전 바스켓에서 900 ml의 용해 매질 pH 2 또는 pH 4.5를 사용하여 37 °C로 시험하였을 때, 45분 후에 리보시클립 숙시네이트의 75 % 내지 100%를 방출하는 정제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)가 정제 코어의 55 % 내지 65 %인 정제.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)가 정제 코어의 60 %인 정제.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 코어가 내부 상 및 외부 상을 가지며, 여기서 내부 상은 리보시클립 숙시네이트를 포함하는 것인 정제.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 하기 구성을 갖는 정제:

성분	단위 당 조성 [mg/단위]	
	리보시클립 50mg	리보시클립 200mg
<b>내부 상</b>		
리보시클립 (LEE011)		
숙시네이트	63.600	254.40
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	16.860	67.44
히드록시프로필셀룰로스	12.030	48.12
크로스포비돈	7.300	29.20
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.530	2.12
마그네슘 스테아레이트	1.590	6.36
<b>외부 상</b>		
크로스포비돈	3.210	12.84
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.265	1.06
마그네슘 스테아레이트	2.115	8.46
<b>코어 정제 중량</b>	107.500	430.00
<b>코팅</b>		
코팅 예비혼합물	4.30	17.20
정제수	Qs	Qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	111.800	447.20

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 하기 조성을 갖는 정제:

성분	단위 당 조성 [mg/단위]		
	리보시클립 100mg	리보시클립 150mg	리보시클립 300 mg
<b>내부 상</b>			
리보시클립 (LEE011)			
숙시네이트	127.2	190.8	381.6
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	33.72	50.58	101.16
히드록시프로필셀룰로스	24.06	36.09	72.18
크로스포비돈	14.60	21.9	43.8
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	1.06	1.59	3.18
마그네슘 스테아레이트	3.18	4.77	9.54
<b>외부 상</b>			
크로스포비돈	6.420	9.63	19.26
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.53	0.795	1.59
마그네슘 스테아레이트	4.23	6.345	12.69
<b>코어 정제 중량</b>	<b>215.00</b>	<b>322.5</b>	<b>645.00</b>
<b>코팅</b>			
코팅 예비혼합물	8.60	12.90	25.80
정제수	Qs	Qs	Qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	<b>223.6</b>	<b>335.4</b>	<b>670.8</b>

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 코팅 예비혼합물이 45.52 % 폴리비닐 알콜, 20 % 활석, 및 2 % 레시틴 (콩)을 함유하는 것인 정제.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 코팅 예비혼합물이 45.52 % 폴리비닐 알콜, 20 % 활석, 및 2 % 레시틴 (콩)을 함유하는 것인 정제.

#### 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

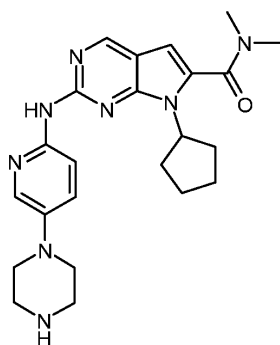
## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 개시내용은 리보시클립 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 정제 제제는 물론, 그를 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

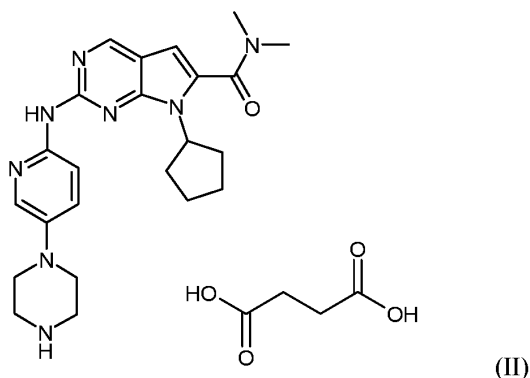
[0002] 하기 화학식 I의 화합물은 리보시클립(ribociclib)으로 알려져 있다:



[0003]

[0004] 이의 화학명은 7-시클로펜틸-N,N-디메틸-2-{[5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드이며, WO 2010/020675 A1의 실시예 74에 그의 합성에 대해 구체적으로 기재되어 있다.

[0005] 리보시클립의 숙시네이트 염은 하기 화학식 II로 기재되며, WO 2012/064805에 기재되어 있다:



[0006]

[0007] 리보시클립 및 그의 제약상 허용되는 염(들)은 유용한 약학적 특성들을 가지고 있어서, 예를 들면 (1) 사이클린 의존성 키나제 (특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9에서 선택되는 사이클린 의존성 키나제)의 억제제로서; 그리고 (2) 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)의 조절제 및/또는 억제제로서 사용될 수 있다.

[0008] 리보시클립은 코드명 LEE011로도 알려져 있다.

## 발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 그의 염(들) 및/또는 용매화물(들)을 포함한 리보시클립의 경구 제제에 관한 것이다. 본 개시내용의 한 실시양태는 즉시 방출 프로파일과 함께 높은 약물 적재량을 가지는 리보시클립의 정제 제제에 관한 것이다. 본 개시내용의 한 실시양태는 리보시클립의 코팅된 정제 제제에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태는 코팅이 개량 수분 장벽 코팅(advanced moisture barrier coating) (예컨대 코팅이 PVA 기재인 오파드리(Opadry)® amb II 코팅)인 리보시클립의 코팅된 정제 제제에 관한 것이다.

## 도면의 간단한 설명

[0010] 하기 첨부 도면을 참조하여 본 발명을 예시한다.

도 1a 및 1b는 리보시클립 정제를 제조하기 위한 공정 흐름도를 도시한다. 코팅되지 않은 정제는 단계 1-8에 따라 제조된다. 코팅된 정제는 단계 1-9에 따라 제조된다.

도 2는 오파드리® (표준 HPMC 기재) 및 오파드리® amb II (PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅 재료)를 사용하여 제조된 정제의 이미지를 나타낸다.

도 3은 표준 오파드리® 및 오파드리® amb II를 사용하여 코팅된 리보시클립 정제들의 동적 증기 수축 (Dynamic Vapor Sorption) (DVS) 데이터를 나타낸다.

도 4는 100 rpm의 회전 바스켓(basket)에서 상이한 pH 값을 가지는 용해 매질들을 사용하여 37 °C로 수득된, 오

파드리® amb II를 사용하여 코팅된 리보시클립 (LEE011) 정제의 용해 프로파일을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0011] 본 개시내용은 리보시클립 또는 그의 제약상 허용되는 염의 고체 경구 정제 투약 형태에 관한 것이다. 그와 같은 제제는 매우 우수한 공정 성능 및 높은 안정성을 가진다.
- [0012] 본 개시내용의 정제는 즉시 방출 프로파일을 가진다. 이들 정제는 표준 용해 시험에서 45분 후, 적어도 75 % (Q) (여기서 Q는 USP 챕터 <711>에 의해 정의되는 허용 기준을 지칭함)의 활성물질을 방출한다. 실시양태에서, 상기 정제는 100 rpm으로 회전 바스켓을 사용하고 37 °C에서 용해 매질로서 900 ml의 HCl pH 1을 사용하는 경우, 45분 후에 적어도 75 %의 활성물질을 방출한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 정제는 100 rpm으로 회전 바스켓을 사용하고 37 °C에서 용해 매질로서 900 ml의 HCl pH 2를 사용하는 경우, 45분 후에 적어도 75 %의 활성물질을 방출한다. 또 다른 실시양태에서, 정제는 100 rpm으로 회전 바스켓을 사용하고 37 °C에서 용해 매질로서 900 ml의 아세트이트 완충제 pH 4.5를 사용하는 경우, 45분 후에 적어도 75 %의 활성물질을 방출한다. 또 다른 실시양태에서, 정제는 100 rpm으로 회전 바스켓을 사용하고 37 °C에서 용해 매질로서 900 ml의 포스페이트 완충제 pH 6.8을 사용하는 경우, 45분 후에 적어도 75 %의 활성물질을 방출한다.
- [0013] 본 개시내용의 정제는 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있다.
- [0014] 본 개시내용의 정제는 코어 정제 중 리보시클립 숙시네이트의 w/w 백분율로 측정하였을 때, 적어도 40 %, 45 %, 50 %, 55 % 또는 60 %의 높은 약물 적재량을 가진다.
- [0015] 본 개시내용의 정제는 코어 정제 중 리보시클립 유리 염기의 w/w 백분율로 측정하였을 때, 적어도 32 %, 40 %, 44 %, 47 % 또는 52 %의 높은 약물 적재량을 가진다.
- [0016] 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 40 %이다. 한 실시양태에서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 50 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 55 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)는 코어 정제의 약 55 % 내지 65 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립 숙시네이트의 % (w/w)는 코어 정제의 약 60 %이다.
- [0017] 리보시클립 유리 염기의 관점에서 측정하였을 때, 리보시클립의 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 32 %이다. 한 실시양태에서, 리보시클립의 상기 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 40 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립의 % (w/w)는 코어 정제의 적어도 44 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립의 % (w/w)는 코어 정제의 약 44 % 내지 52 %이다. 또 다른 실시양태에서, 리보시클립의 % (w/w)는 코어 정제의 약 47 %이다.
- [0018] 코어 정제는 "정제 코어"로도 지칭된다.
- [0019] 코팅되지 않은 정제에서는, 정제 코어가 전체 정제이다. 코팅된 정제에서, 정제 코어는 코팅을 배제한 정제의 부분이다.
- [0020] 본 개시내용에 따른 정제 제제는 충전재, 바인더, 붕해제 및 윤활제로서, 제약용 제제에 통상적으로 사용되는 제약상 허용가능한 부형제, 예를 들면 특히 경구 투여를 위한 것들을 함유할 수 있다.
- [0021] 충전재는 예를 들면 단독 또는 그들의 조합으로서의 셀룰로스, 만니톨, 디-칼슘 포스페이트, 락토스, 미세결정 셀룰로스일 수 있다.
- [0022] 바인더는 예를 들면 단독 또는 그들의 조합으로서의 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈일 수 있다.
- [0023] 붕해제는 예를 들면 단독 또는 그들의 조합으로서의 가교결합된 폴리비닐-피롤리돈, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스, 나트륨 전분 글리콜레이트일 수 있다.
- [0024] 윤활제는 예를 들면 단독 또는 그들의 조합으로서의 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 이산화 규소, 나트륨 스테아릴 푸마레이트일 수 있다.
- [0025] 예로서, 도 1a 및 1b는 리보시클립 정제를 제조하는 공정 흐름도를 나타낸다. 코팅되지 않은 정제는 단계 1-8에 따라 제조된다. 코팅된 정제는 단계 1-9에 따라 제조된다.
- [0026] 한 실시양태에서, 코어 리보시클립 정제는 리보시클립 또는 그의 염(들)을 포함하는 내부 상, 및 외부 상을 가진다.
- [0027] 코팅 재료:



- [0028] 본 개시내용의 리보시클립 정제는 즉시 방출 정제이며, 어떠한 즉시 방출 코팅 재료에 의해서도 코팅될 수 있다. 예를 들면, 코팅 재료는 오파드리®, 오파드리® 200, 오파드리® amb II, 오파드리® fx™, 오파드리® II, 오파룩스(Opalux)® 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 오파드리®, 오파드리® 200, 오파드리® amb II, 오파드리® fx™, 오파드리® II 및 오파룩스®는 모두 컬러콘, 인크.(Colorcon, Inc.)를 통하여 시중에서 구입가능하다.
- [0029] 한 실시양태에서, 코팅 재료는 오파드리®이다. 오파드리®는 HPMC (히드록시프로필 메틸셀룰로스) 코팅 재료이며, 하기의 조성을 가진다: HPMC (파르마코트(Pharmacoat) 603) 71.4 %, 폴리에틸렌 글리콜 7.15 %, 활석 7.15 % 및 산화 철 14.3 %.
- [0030] 또 다른 실시양태에서, 코팅 재료는 오파드리® amb II이다. 오파드리® amb II는 PVA (폴리비닐 알콜) 기재 코팅 재료이며, 하기의 조성을 가진다: 폴리비닐 알콜 45.52 %, 산화 철 32 %, 활석 20 %, 레시틴 (콩) 2 % 및 크산탄 검 0.48 %.
- [0031] 리보시클립 정제가 오파드리® amb II를 사용하여 코팅되는 경우, 정제는 개선된 외관을 나타내며, 본질적으로 균열되는 결함이 없다.
- [0032] 하기 실시예에서 본 발명(들)을 추가 기재한다. 하기하는 비-제한적인 실시예들은 본 발명(들)을 예시하는 것으로, 첨부된 청구범위의 영역을 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.
- [0033] **실시예 1. 코팅되지 않은 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제**
- [0034] 하기 표 1은 코팅되지 않은 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-8에 따라 제조되었다.

표 1. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]	
	리보시클립 50mg	리보시클립 200mg
<b>내부 상</b>		
리보시클립 (LEE011)		
숙시네이트 <sup>1</sup>	63.600	254.40
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	16.860	67.44
히드록시프로필셀룰로스	12.030	48.12
크로스포비돈	7.300	29.20
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.530	2.12
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	1.590	6.36
<b>외부 상</b>		
크로스포비돈	3.210	12.84
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.265	1.06
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	2.115	8.46
<b>정제 중량</b>	<b>107.500</b>	<b>430.00</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

- [0035]
- [0036] **실시예 2. 코팅되지 않은 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제**
- [0037] 하기 표 2는 코팅되지 않은 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-8에 따라 제조되었다.

표 2. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]		
	리보시클립 100mg	리보시클립 150mg	리보시클립 300 mg
<b>내부 상</b>			
리보시클립 (LEE011)			
숙시네이트 <sup>1</sup>	127.2	190.8	381.6
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	33.72	50.58	101.16
히드록시프로필셀룰로스	24.06	36.09	72.18
크로스포비돈	14.60	21.9	43.8
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	1.06	1.59	3.18
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	3.18	4.77	9.54
<b>외부 상</b>			
크로스포비돈	6.420	9.63	19.26
콜로이드성 이산화규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.53	0.795	1.59
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	4.23	6.345	12.69
<b>정제 중량</b>	<b>215.00</b>	<b>322.5</b>	<b>645.00</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

### 실시예 3. 코팅된 (오파드리® amb II 코팅 사용) 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제

하기 표 3은 필름-코팅된 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-9에 따라 제조되었다. 코팅 재료는 시중에서 구입가능하며 PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅인 오파드리® amb II였다.

표 3. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]	
	리보시클립 50mg	리보시클립 200mg
<b>내부 상</b>		
리보시클립 (LEE011)		
숙시네이트 <sup>1</sup>	63.600	254.40
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	16.860	67.44
히드록시프로필셀룰로스	12.030	48.12
크로스포비돈	7.300	29.20
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.530	2.12
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	1.590	6.36
<b>외부 상</b>		
크로스포비돈	3.210	12.84
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.265	1.06
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	2.115	8.46
<b>코어 정제 중량</b>	<b>107.500</b>	<b>430.00</b>
<b>코팅<sup>3</sup></b>		
코팅 예비혼합물, 백색 <sup>4</sup>	0.774	3.096
코팅 예비혼합물, 황색 <sup>4</sup>	2.537	10.148
코팅 예비혼합물, 적색 <sup>4</sup>	0.774	3.096
코팅 예비혼합물, 흑색 <sup>4</sup>	0.215	0.860
정제수 <sup>5</sup>	Qs	Qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	<b>111.800</b>	<b>447.20</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

<sup>3</sup> 코팅 공정 동안의 손실을 상쇄하기 위하여 과량 코팅을 제조하였음.

<sup>4</sup> 코팅 예비혼합물은 시중에서 구입가능한 제품이었음.

<sup>5</sup> 공정 동안 제거됨.

#### 실시예 4. 코팅된 (오파드리® amb II 코팅 사용) 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제

하기 표 4는 필름-코팅된 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-9에 따라 제조되었다. 코팅 재료는 시중에서 구입가능하며 PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅인 오파드리® amb II였다.

표 4. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]		
	리보시클립 100mg	리보시클립 150mg	리보시클립 300 mg
<b>내부 상</b>			
리보시클립 (LEE011)			
숙시네이트 <sup>1</sup>	127.2	190.8	381.6
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	33.72	50.58	101.16
히드록시프로필셀룰로스	24.06	36.09	72.18
크로스포비돈	14.60	21.9	43.8
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	1.06	1.59	3.18
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	3.18	4.77	9.54
<b>외부 상</b>			
크로스포비돈	6.420	9.63	19.26
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.53	0.795	1.59
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	4.23	6.345	12.69
<b>코어 정제 중량</b>	<b>215.00</b>	<b>322.5</b>	<b>645.00</b>
<b>코팅<sup>3</sup></b>			
코팅 예비혼합물, 백색 <sup>4</sup>	1.548	2.322	4.644
코팅 예비혼합물, 황색 <sup>4</sup>	5.074	7.611	15.222
코팅 예비혼합물, 적색 <sup>4</sup>	1.548	2.322	4.644
코팅 예비혼합물, 흑색 <sup>4</sup>	0.43	0.645	1.29
정제수 <sup>5</sup>	Qs	qs	qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	<b>223.6</b>	<b>335.4</b>	<b>670.8</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

<sup>3</sup> 코팅 공정 동안의 손실을 상쇄하기 위하여 과량 코팅을 제조하였음.

<sup>4</sup> 코팅 예비혼합물은 시중에서 구입가능한 제품이었음.

<sup>5</sup> 공정 동안 제거됨.

#### 실시예 5

상이한 코팅 (오파드리® (표준 HPMC 기재) 대 오파드리® amb II (개량 수분 장벽 (AMB) 코팅 재료, PVA 기재))을 사용하여 코팅된 리보시클립 정제들을 비교하였다. 코팅은 1 Kg 규모의 보홀(Bohle) 코팅기에서 3 g/분의 분무 속도로 수행하였다. 표준 오파드리® 코팅에서는 정제 로고 브릿징(bridging) 문제 및 정제 균열 결함이 관찰되었다. 반면, PVA 기재의 오파드리® amb II 코팅된 정제에서는 균열이 관찰되지 않았다.

도 2는 오파드리® (표준 HPMC 기재) 및 오파드리® amb II (PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅 재료)를 사용하여 제조된 정제의 이미지를 나타낸다.

#### 실시예 6

표준 오파드리® 및 오파드리® amb II를 사용하여 코팅된 리보시클립 정제에 대한 동적 증기 수축 (DVS) 데이터를 도 3에 나타내었다. 50 mg 및 200 mg 투약 단위 모두에서, AMB 코팅 (오파드리® amb II)을 사용하여 코팅된 정제가 표준 오파드리® 정제에 비해 더 우수한 성능을 나타내었다.

#### 실시예 7

[0051] 상이한 pH의 매질에서 오파드리® amb II 코팅된 리보시클립 정제의 용해 프로파일을 평가하였다. 장치: 바스 켓, 회전: 100 rpm, 부피: 900 mL, 매질: HCl pH 1, HCl pH 2, 아세트이트 완충제 pH 4.5, 포스페이트 완충제 pH 6.8. 도 4는 상이한 pH의 매질 중에서의 오파드리® amb II 필름-코팅된 리보시클립 정제의 용해 프로파일을 나타낸다.

[0052] 실시예 8. 상이한 코팅 예비혼합물 조합에 의해 코팅된 (오파드리® amb II 코팅 사용) 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제

[0053] 하기 표 5는 실시예 3과 비교하였을 때 상이한 코팅 예비혼합물 조합을 사용하여 필름-코팅된 50 mg 및 200 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-9에 따라 제조되었다. 코팅 재료는 시중에서 구입가능하며 PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅인 오파드리® amb II였다.

표 5. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]	
	리보시클립 50mg	리보시클립 200mg
<b>내부 상</b>		
리보시클립 (LEE011)		
숙시네이트 <sup>1</sup>	63.600	254.40
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	16.860	67.44
히드록시프로필셀룰로스	12.030	48.12
크로스포비돈	7.300	29.20
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.530	2.12
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	1.590	6.36
<b>외부 상</b>		
크로스포비돈	3.210	12.84
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.265	1.06
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	2.115	8.46
<b>코어 정제 중량</b>	<b>107.500</b>	<b>430.00</b>
<b>코팅<sup>3</sup></b>		
코팅 예비혼합물, 백색 <sup>4</sup>	4.201	16.804
코팅 예비혼합물, 적색 <sup>4</sup>	0.037	0.146
코팅 예비혼합물, 흑색 <sup>4</sup>	0.062	0.25
정제수 <sup>5</sup>	Qs	Qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	<b>111.800</b>	<b>447.20</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

<sup>3</sup> 코팅 공정 동안의 손실을 상쇄하기 위하여 과량 코팅을 제조하였음.

<sup>4</sup> 코팅 예비혼합물은 시중에서 구입가능한 제품이었음.

<sup>5</sup> 공정 동안 제거됨

[0054]

[0055] 실시예 9. 상이한 코팅 예비혼합물 조합에 의해 코팅된 (오파드리® amb II 코팅 사용) 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제

[0056] 하기 표 6은 실시예 4와 비교하였을 때 상이한 코팅 예비혼합물 조합을 사용하여 필름-코팅된 100 mg, 150 mg 및 300 mg 리보시클립 정제의 조성을 상술한다. 이들 정제는 공정 흐름도 (도 1a-1b)의 단계 1-9에 따라 제조되었다. 코팅 재료는 시중에서 구입가능하며 PVA 기재의 개량 수분 장벽 (AMB) 코팅인 오파드리® amb II였다.

표 6. 투약 형태 단위 당 조성

성분	단위 당 조성 [mg/단위]		
	리보시클립 100mg	리보시클립 150mg	리보시클립 300 mg
<b>내부 상</b>			
리보시클립 (LEE011)			
숙시네이트 <sup>1</sup>	127.2	190.8	381.6
미세결정질 셀룰로스/ 셀룰로스, 미세결정질	33.72	50.58	101.16
히드록시프로필셀룰로스	24.06	36.09	72.18
크로스포비돈	14.60	21.9	43.8
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	1.06	1.59	3.18
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	3.18	4.77	9.54
<b>외부 상</b>			
크로스포비돈	6.420	9.63	19.26
콜로이드성 이산화 규소/ 실리카, 콜로이드성 무수	0.53	0.795	1.59
마그네슘 스테아레이트 <sup>2</sup>	4.23	6.345	12.69
<b>코어 정제 중량</b>	<b>215.00</b>	<b>322.5</b>	<b>645.00</b>
<b>코팅<sup>3</sup></b>			
코팅 예비혼합물, 백색 <sup>4</sup>	8.402	12.603	25.206
코팅 예비혼합물, 적색 <sup>4</sup>	0.074	0.111	0.222
코팅 예비혼합물, 흑색 <sup>4</sup>	0.124	0.186	0.372
정제수 <sup>5</sup>	Qs	qs	qs
<b>필름 코팅된 정제 중량</b>	<b>223.6</b>	<b>335.4</b>	<b>670.8</b>

<sup>1</sup> 염 계수는 1.272임. 함량이 ≤ 99.5 %인 경우, 상응하는 미세결정질 셀룰로스 함량의 감소를 동반하여 약물 물질의 양이 증가됨.

<sup>2</sup> 식물성 기원.

<sup>3</sup> 코팅 공정 동안의 손실을 상쇄하기 위하여 과량 코팅을 제조하였음.

<sup>4</sup> 코팅 예비혼합물은 시중에서 구입가능한 제품이었음.

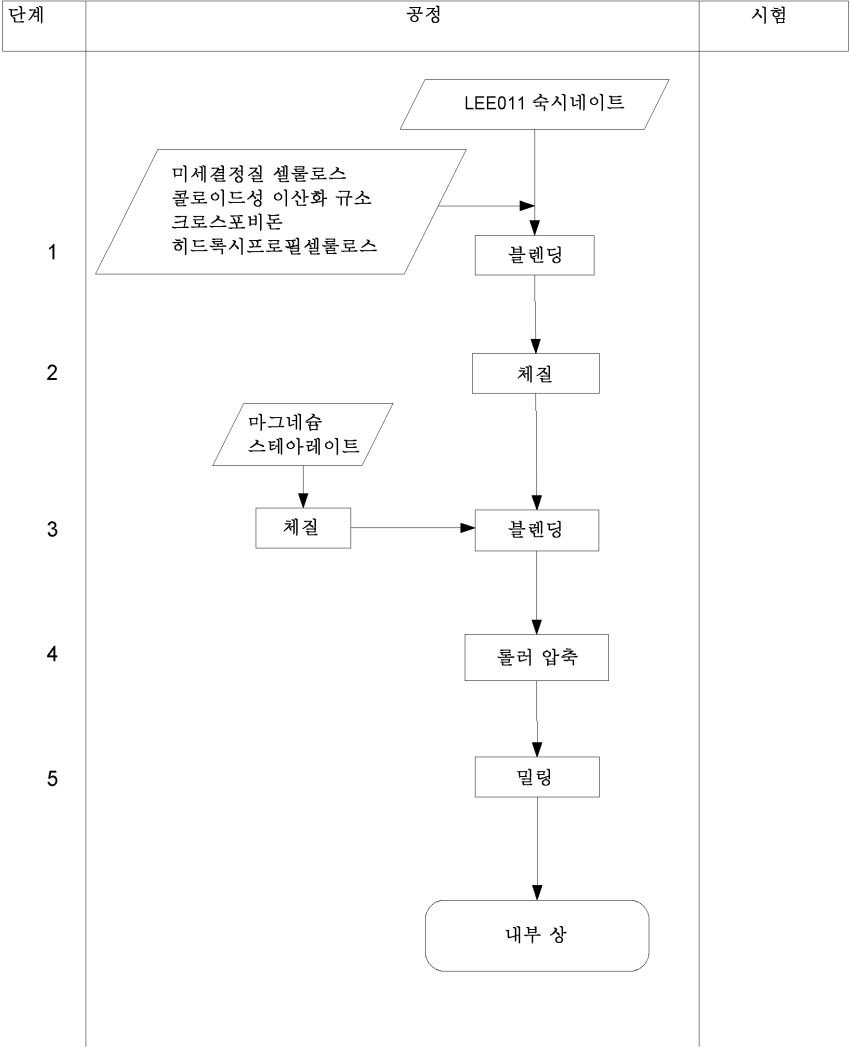
<sup>5</sup> 공정 동안 제거됨

[0057]

도면

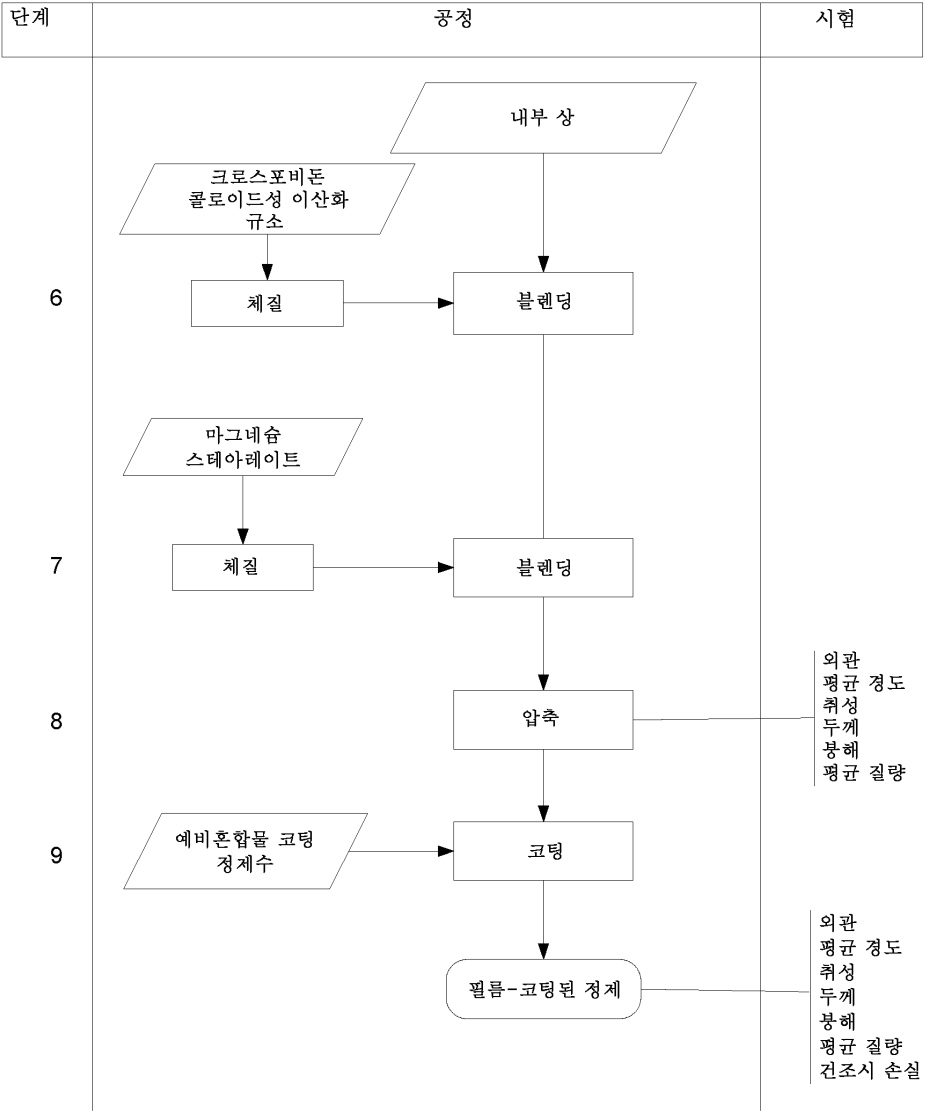
도면1a

공정 흐름도



도면1b

공정 흐름도 (계속)





도면2

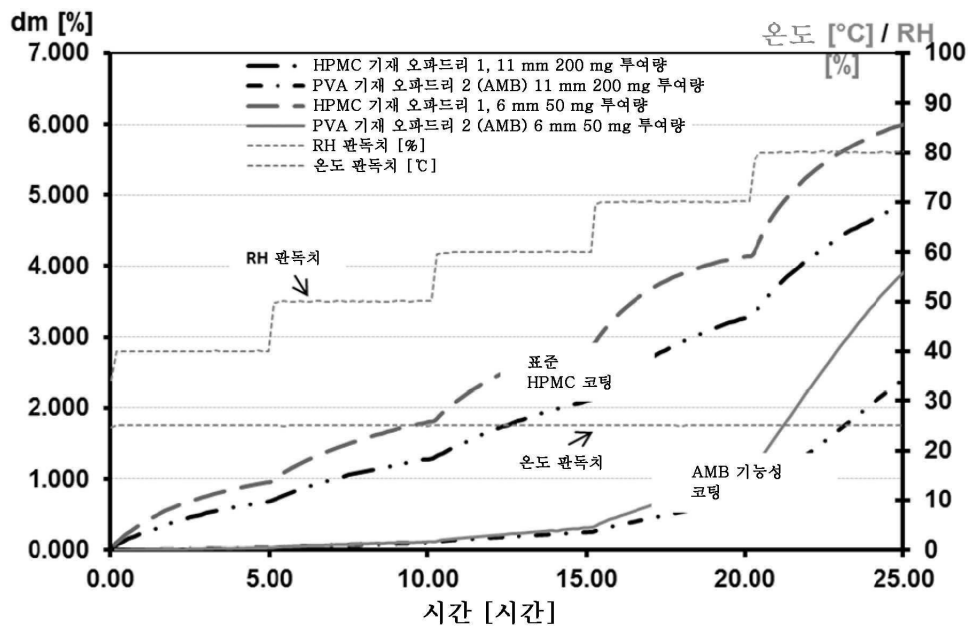


(A) 오파드리® (표준 HPMC)을 사용한 정제;

(B) 오파드리® amb II (AMB 코팅 포함, PVA 기재)를 사용한 정제

도면3

표준 오파드리® (별칭 오파드리 1, HPMC 코팅) 및  
오파드리® amb II (별칭 오파드리 2, AMB 기능성 코팅)를  
사용하는 리보시클립 정제에 대한 DVS 데이터



도면4

오파드리® amb II를 사용하여 코팅된 리보시클립 (LEE011) 정제의 용해 프로파일

