서방정제제의 임상개발
Case Study

Kyung- Mi Park, Ph.D.

Director/Clinical Research Team

Hanmi Pharm. Co., Ltd

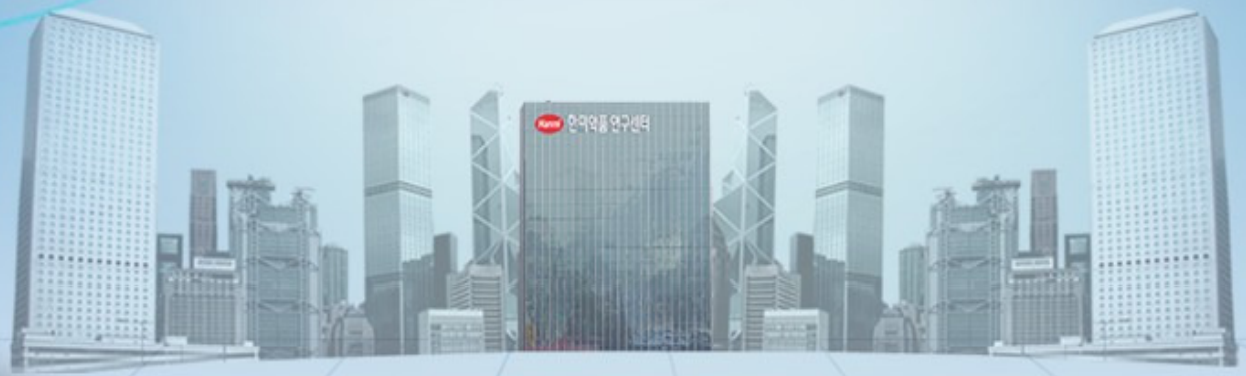
서방정이 필요한가?

- 개발의 목적이 분명해야 한다.
  - 복용 횟수의 감소 (예: 1일 4회 → 1일 2회)
  - 서방화를 함으로써 치료효과의 증대 또는 다른 임상적 유용성이 있는가?

Case 1.
맥시부펜 ER 정

Case 2.
심바스트 CR 정

맥시부펜 *ER* 정의 개발 사례



Hanmi Pharm. Co., Ltd.

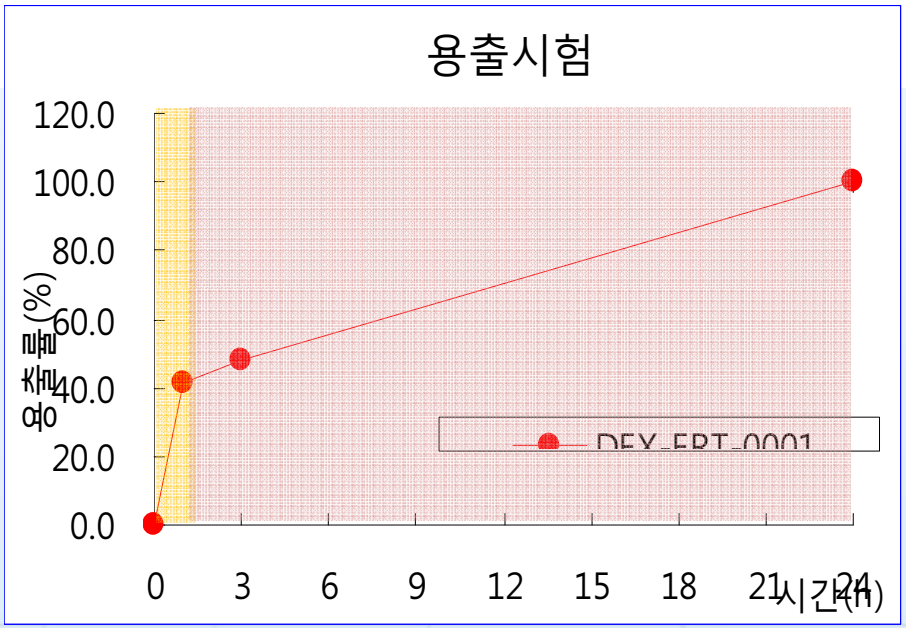
맥시부펜 ER 정

주성분 : dexibuprofen (D- Ibuprofen)
제제특징 : NSAID 로서 빠른 효과 및 효과의 지속이 필요하므로, 속방층 + 서방층의 이중정형태
개발 목표 : 복용횟수 감소를 목표로 함.
허가요건 : 기허가된 속방성 제제가 있는 경우의 자료제출 의약품

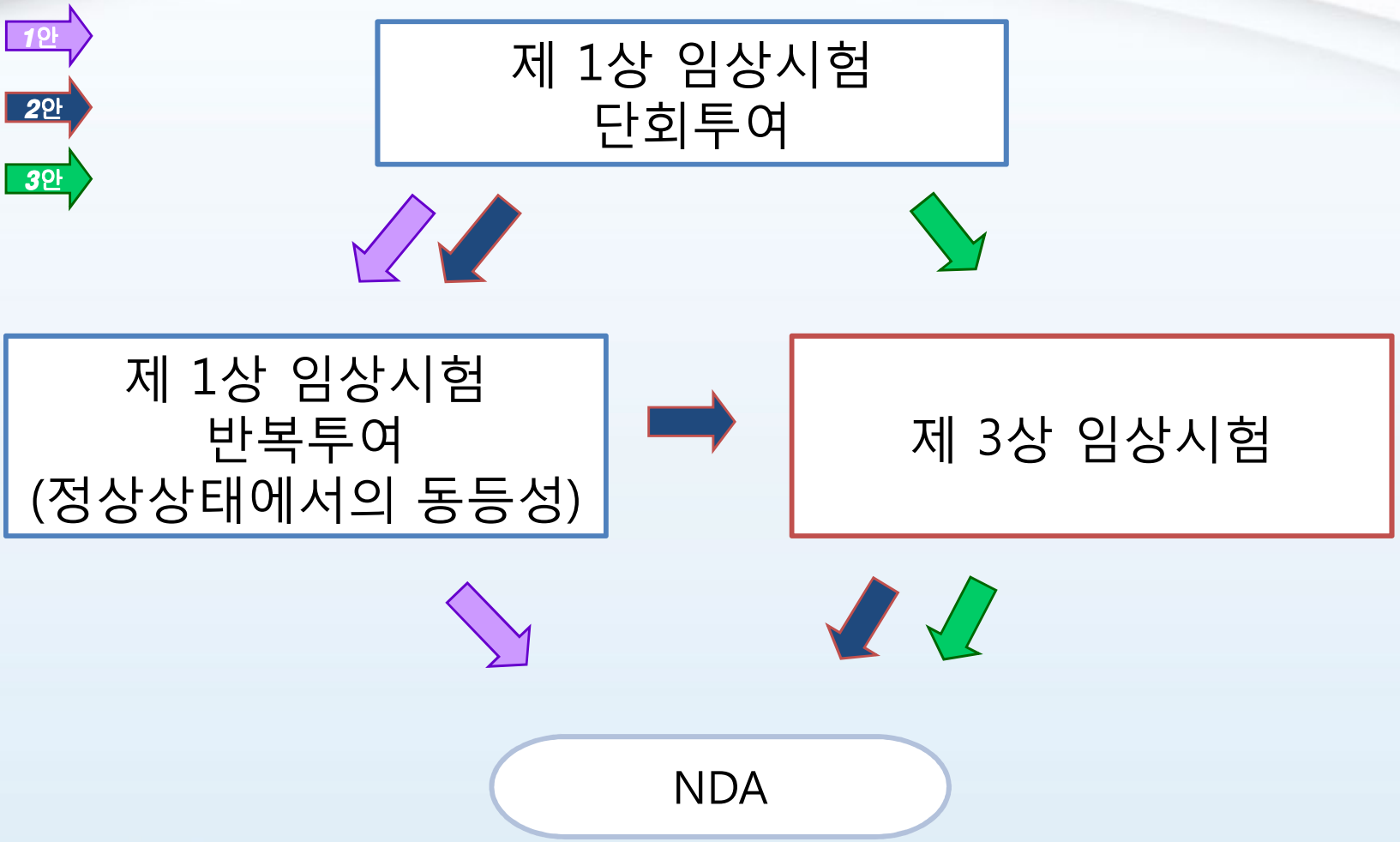
- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한자료
- 안정성에 관한 자료
- 약리시험에 관한 자료 중 흡수•배설시험자료
- 임상시험자료집(또는 생물학적동등성시험자료)
- 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해의약품등의 특성에 관한 자료
- 비교용출시험자료

맥시부펜 ER 정 제제의 특징

- 주성분의 낮은 융점 극복
  - SiO2 및 Talc를 사용하여 용융 분산체를 제조하여 사용 하였다
- 2층정 설계
  - 약효 발현 속도를 높이고, 지속적인 약효 확보를 위하여 2층정으로 설계하였다.



맥시부펜 ER 정 임상개발 계획(2006.1)



타이레놀 ER 의 FDA 허가시 임상자료

• 타이레놀ER

❖ 적응증
- 해열
- 감기에 의한 동통과 두통
- 치통
- 근육통
- 허리동통
- 생리통
- 관절통

❖ 임상3상
- 치과수술 후 통증(단회 투여)
- 외음절개술 후 통증(단회 투여)
- 엉덩이나 무릎의 골관절염(4주 투여)

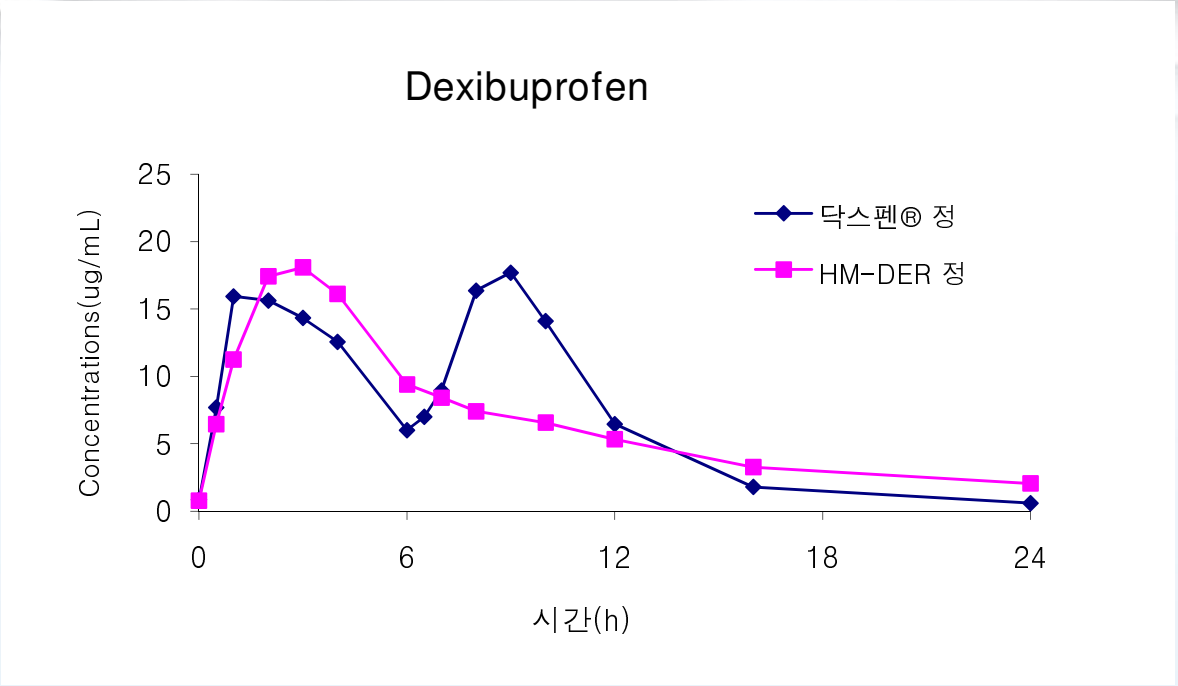
• 덱시부프로펜 일반정

❖ 적응증
- 급만성 관절염
- 관절증
- 염증성 류마티스 질환
- 외상 및 수술 후 통증성 부종 또는 염증
- 염증/통증/발열을 수반하는 감염증의 치료 보조

❖ 임상3상

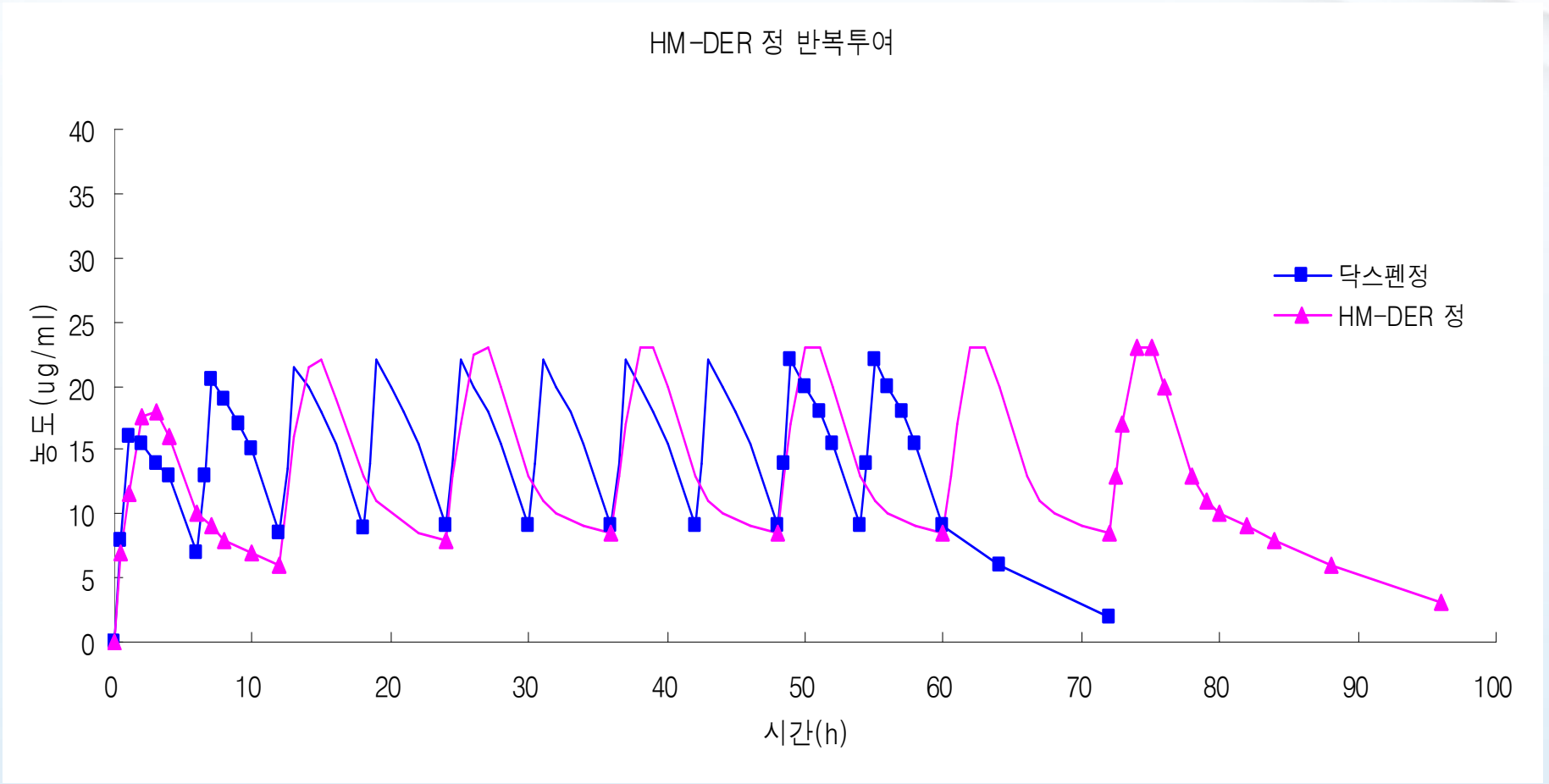
?

맥시부펜 ER 정-단회투여 1상

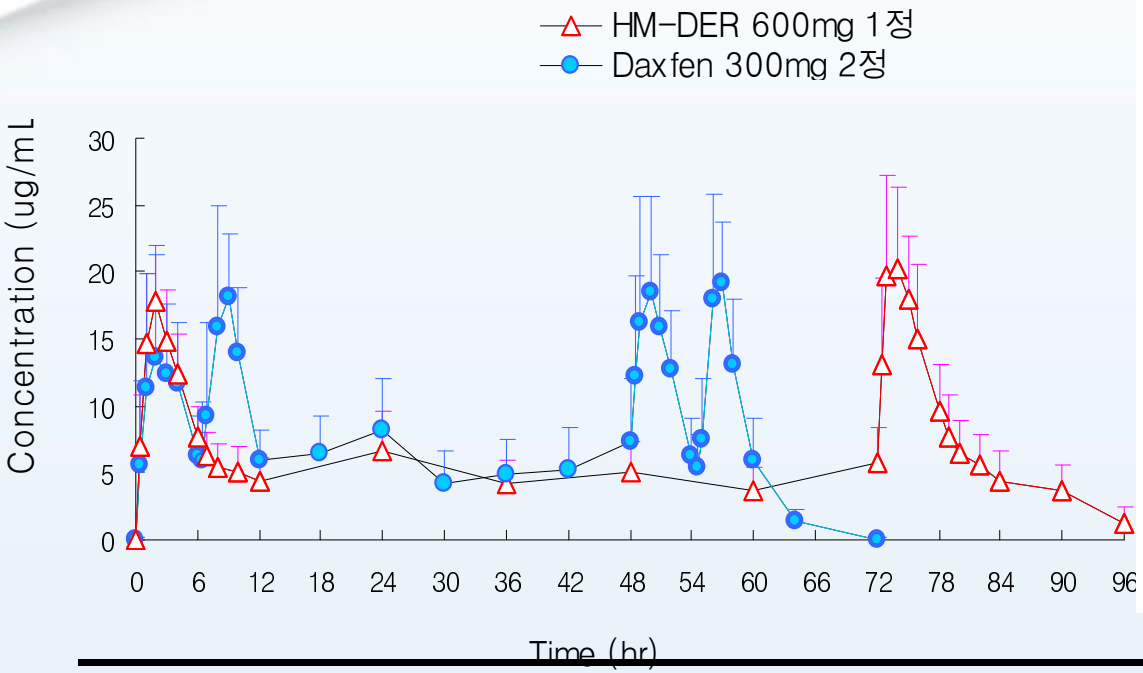


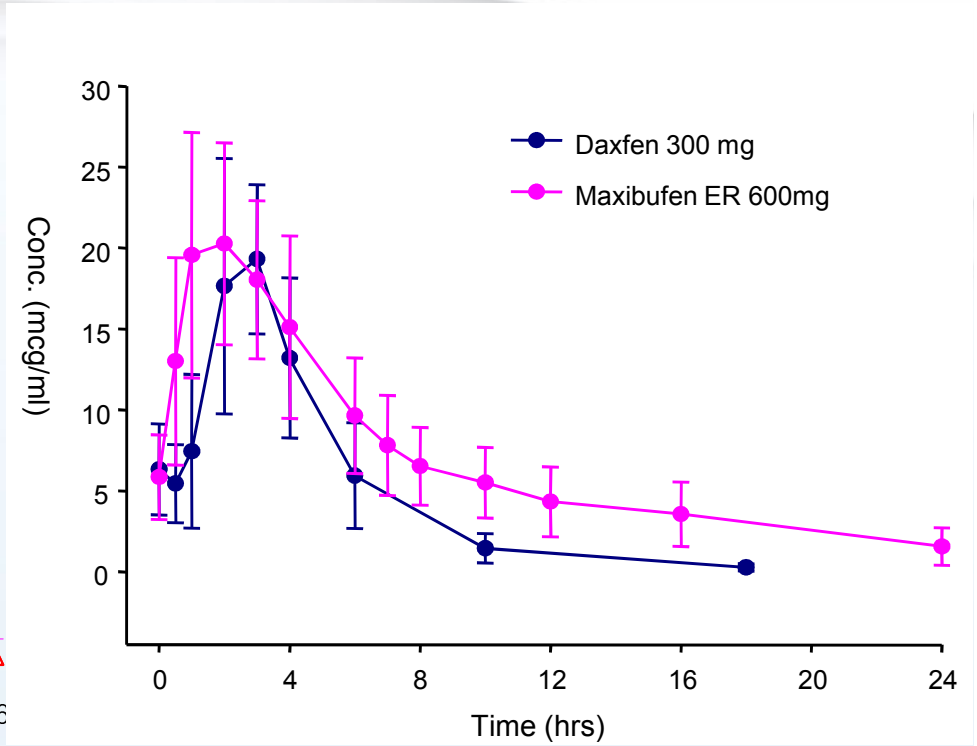
	HM-DER 정 (300 mg 2T × 1)	닥스펜® 정 (300 mg 1T q 6hr × 2)	로그변환평균치 차의 90% C.I.
AUC_{0-24} (hr·ng/mL)	155.60± 40.94	161.11± 37.50	0.9176- 1.0007
C_{max} [0-6h] (ng/mL)	22.71± 6.64	21.15± 4.98	0.9240- 1.1968
C_{max} [6-24h] (ng/mL)		23.77± 4.91	0.8713- 1.1444
T_{max} [0-6h] (hr)	2.19± 0.97	2.17± 1.24	
T_{max} [6-24h] after dose 2 (hr)		2.50± 0.98	

반복시험 결과 예측


HM-DER 정 반복투여
농도(ug/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
시간(h)
닥스펜정
HM-DER 정

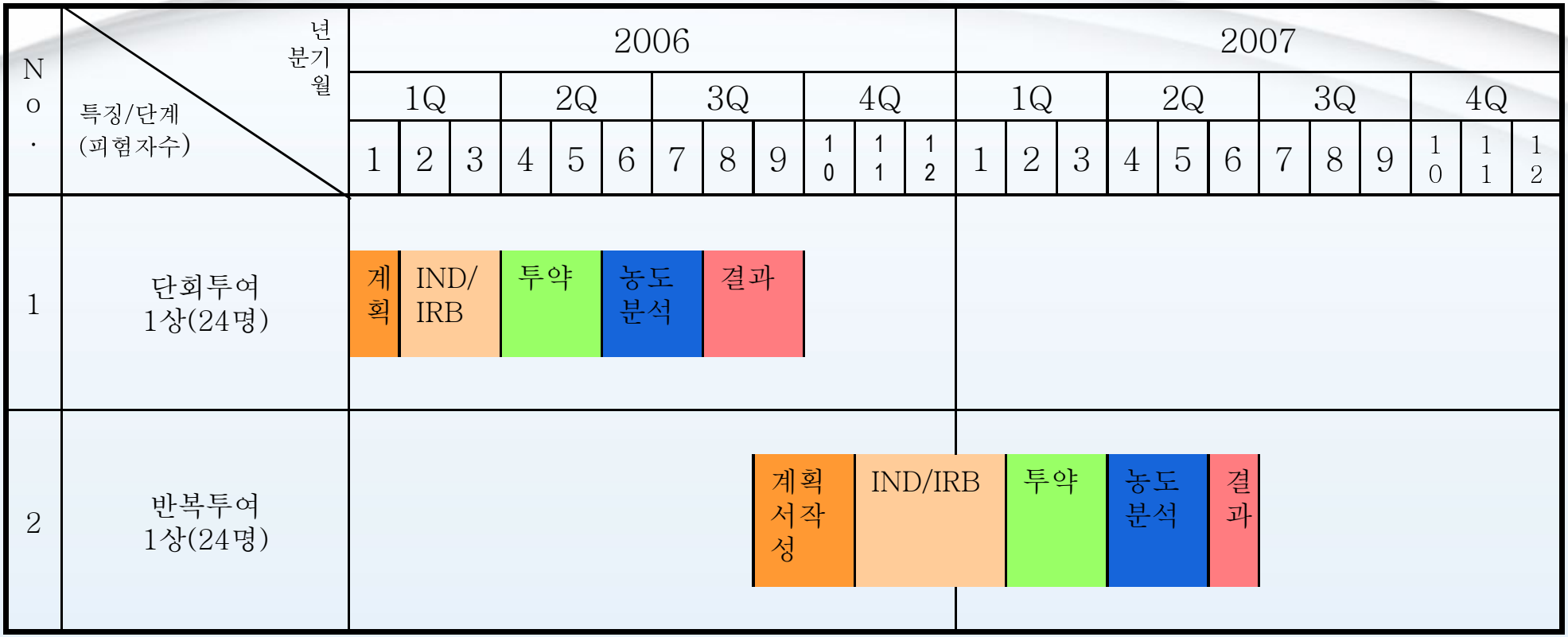
맥시부펜 ER정-반복투여 1상





	HM-DER 600 mg Q12h*7	Daxfen® 300 mg Q6h*10	점추정치 (90% 신뢰구간)
AUC_{tau}(μg·hr/L)	129.70±23.72	150.04±27.09	**0.8606(0.8099, 0.9146)**
$C_{ss,min}$(μg/L)	5.77±2.71	6.38±2.83	0.9071(*0.7491*, 1.0984)
$C_{ss,avg}$(μg/L)	10.81±1.98	12.50±2.26	**0.8606(0.8099, 0.9146)**
$C_{ss,max}$(μg/L)	24.51±5.12	21.69±5.21	1.1305(1.0284, 1.2428)

맥시부펜 ER 정



<단회투여>

06.2. IRB /IND 승인신청
06.2.27 IRB승인
06.3.17 IND승인
06.4.- 6. 임상시험
06.7. 분석완료
06.8. Simulation
06.9. 결과보고서

<반복투여>

06.11. IND/IRB 승인신청
06.12. IRB승인
07.1. IND승인
07.2~4 임상시험
07.6.. 분석완료
07.7. 결과보고서

맥시부펜 ER 정

	맥시부펜 ER정	Dexibuprofen 일반정
효능·효과	• 급성 및 만성 관절염 : 만성 다발성 관절염, 류마티스성 관절염 등 • 관절증 • 염증성 류마티스 질환 : 강직성 척추염, 근육류마티즘 • 외상 및 수술 후 통증성 부종 또는 염증 • 염증, 통증, 및 발열을 수반하는 감염증의 치료보조	
용법·용량	성인 : 1회 600mg(2정)을 1일 2회(필요시마다 12시간 간격으로) 복용한다. 단, 1일 4정(덱시부프로펜으로서 1,200mg)을 초과하지 않으며, 증상에 따라 투여량을 조절할 수 있다.	성인 : 1회 1정/캡슐(덱시부프로펜으로서 300mg)을 1일 3~4회 식사시 경구투여한다. 단, 1일 덱시부프로펜으로서 1,200mg을 초과하지 않으며, 증상에 따라 투여량을 조절한다.

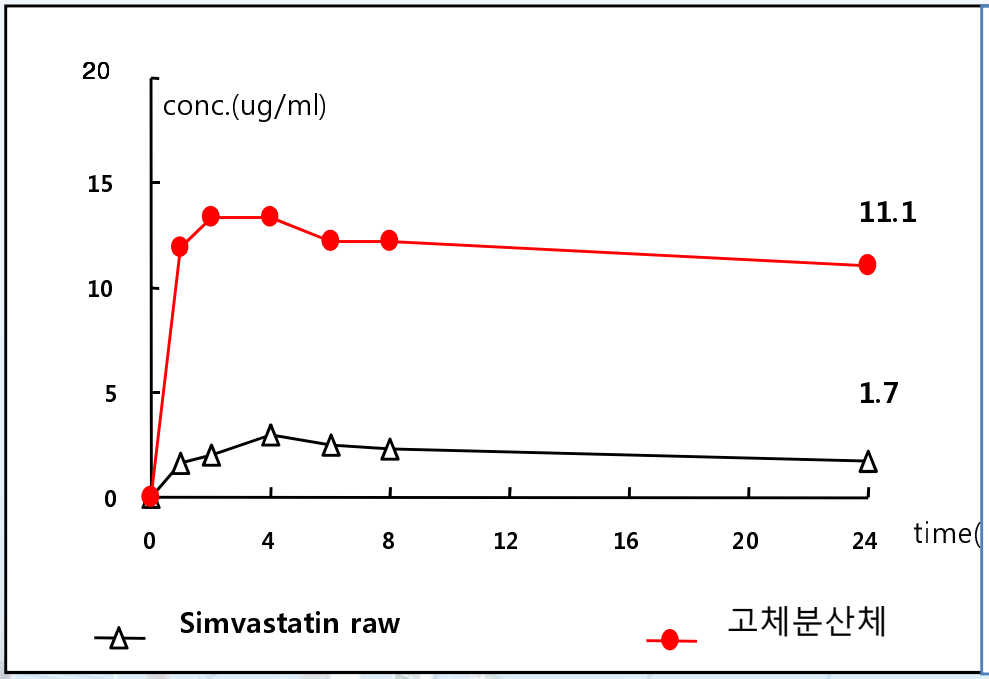
심바스트 *CR*정의 개발 사례

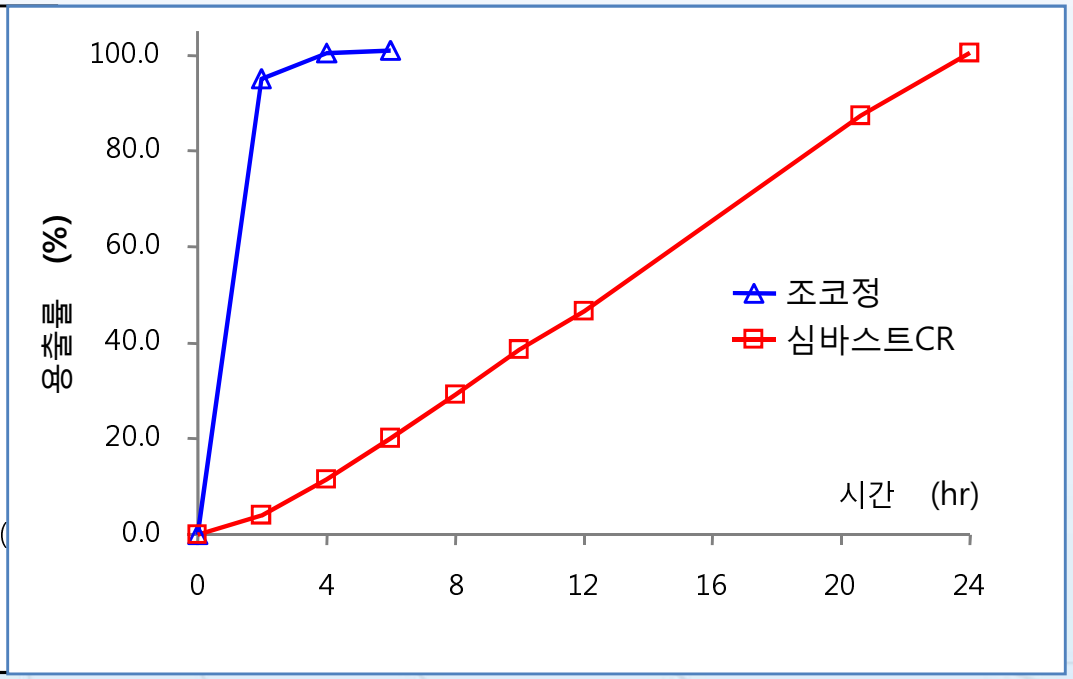
Hanmi Pharm. Co., Ltd.

심바스트 CR 정

- 제제의 특징 I
  - 난용성인 주성분의 수용해도를 높이기 위해 가용화제와 함께 Spray Dry하여 고체분산체 제조.
- 제제의 특징 II
  - 서방화 기제로서 Xanthangum, Locust bean gum, PG alginate를 사용하여 Zero order에 가까운 방출 패턴을 나타내도록 설계

가용화 고체 분산체 제조	제제 용출 pattern (zero order)

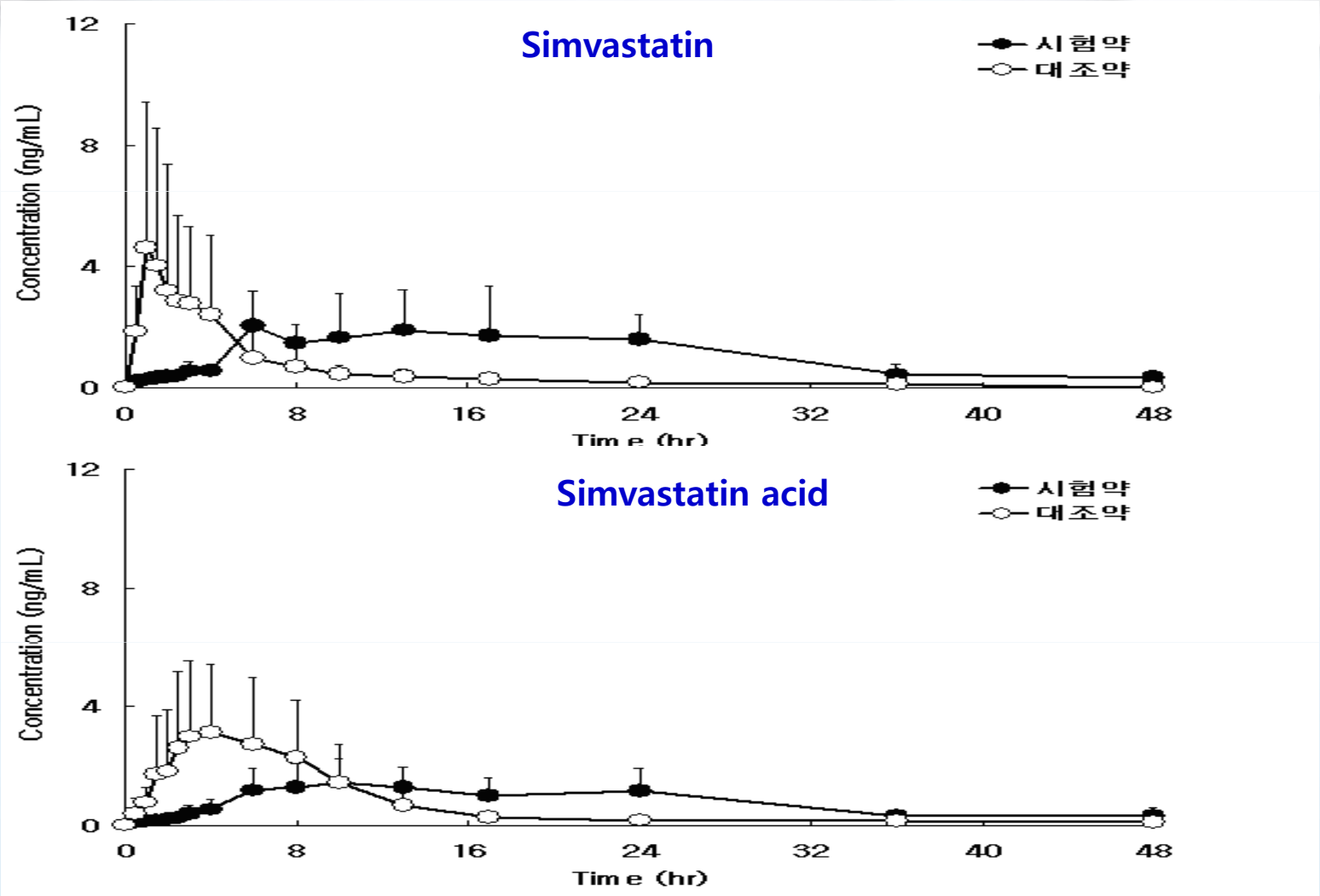




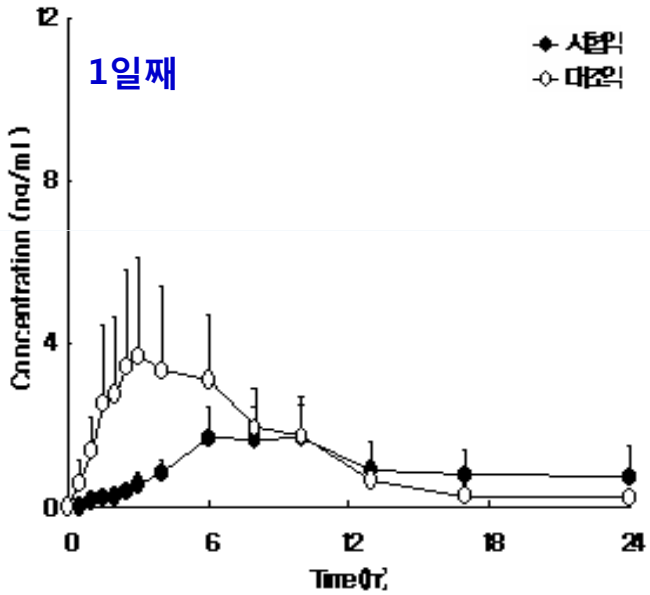
심바스트CR정 임상개발 Program

Phase I Study				
1	PK, 안전성	Simva CR 40mg, IR 40mg 평행설계, 단회투여	24명건강성인	C_{max} ↓ T_{max} ↑
2	PK, 안전성	Simva CR 40mg, IR 40mg 평행설계, 반복투여	30명건강성인	C_{max} ↓ T_{max} ↑
Phase III Study				
3	유효성, 안전성	Simva CR 20mg, IR 20mg (저녁 복용)	고콜레스테롤 혈증	비열등성 입증
4	용법 결정	Simva CR 20mg(아침, 저녁) 평행설계, 반복투여	고콜레스테롤 혈증	Any time
5	유효성, 안전성	Simva CR 40mg, IR 40mg (저녁 복용)	고콜레스테롤 혈증	비열등성 입증

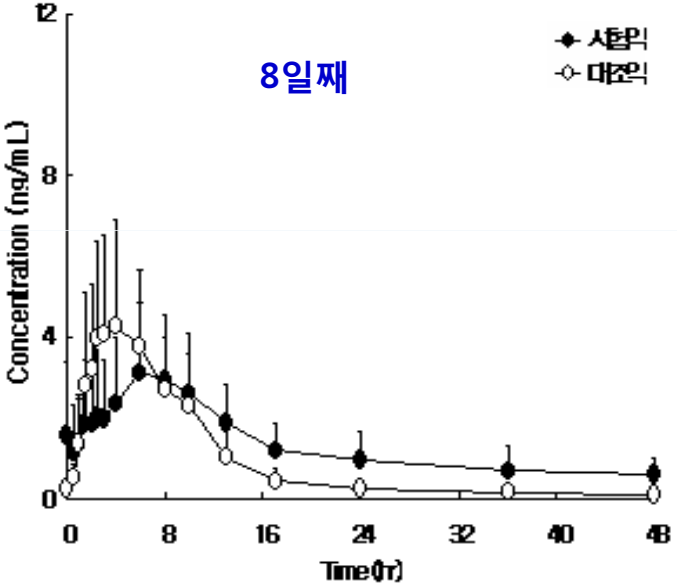
1상 단회투여 임상시험 결과

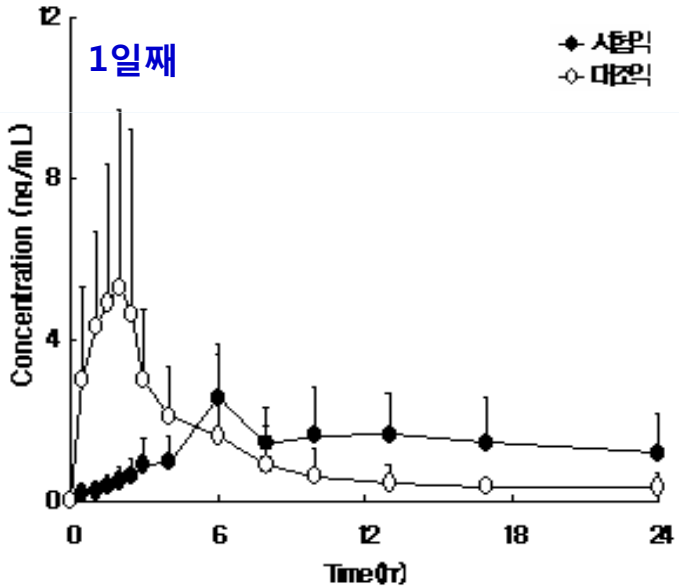


1상 반복투여 임상시험 결과

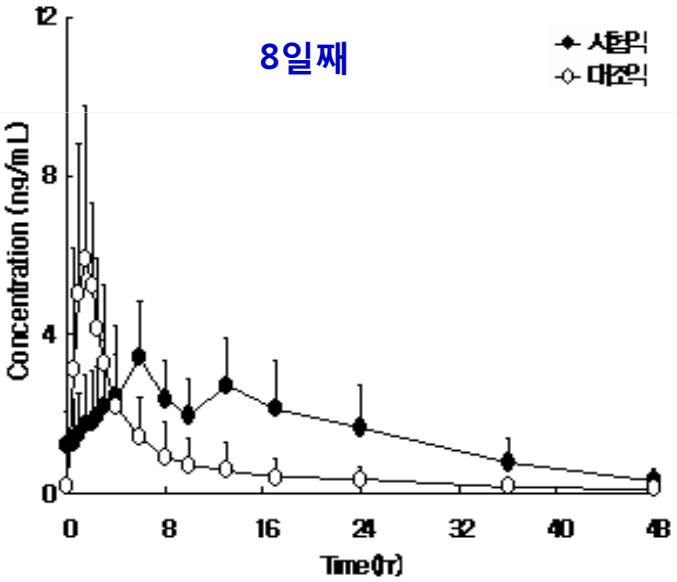


Simvastatin





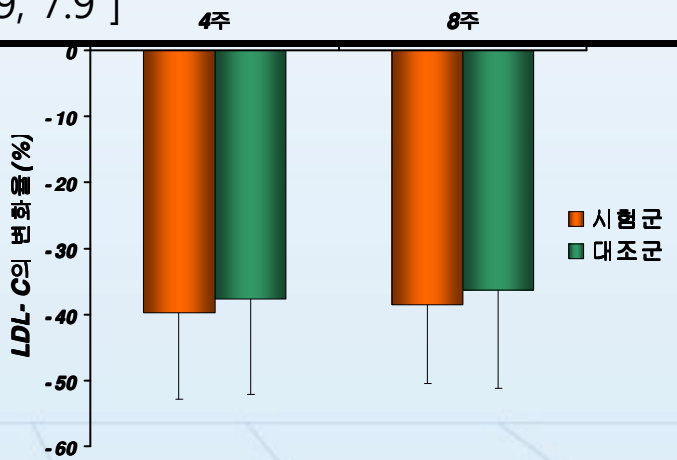
Simvastatin Acid



심바스트 CR 정 20mg 제 3상 임상시험 (조코정 비교)

◆ 1차 유효성 평가 변수 : LDL-C 변화율

	심바스트CR정 (N=48)		조코정 (N=46)		P-value
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Baseline (mg/dl)	155.08	± 15.72	151.59	± 14.50	0.2658
Week 8 (mg/dl)	97.06	± 19.20	98.09	± 23.24	0.8160
변화량 (Week 8 – baseline)	-58.02	± 22.32	-53.50	± 24.62	0.3531
변화율(%)	- 37.0		- 35.0		
대조군-시험군의 95% CI	[- 3.9, 7.9]				



심바스트 CR 정 20mg 제 3상 임상시험 (복용시점비교)

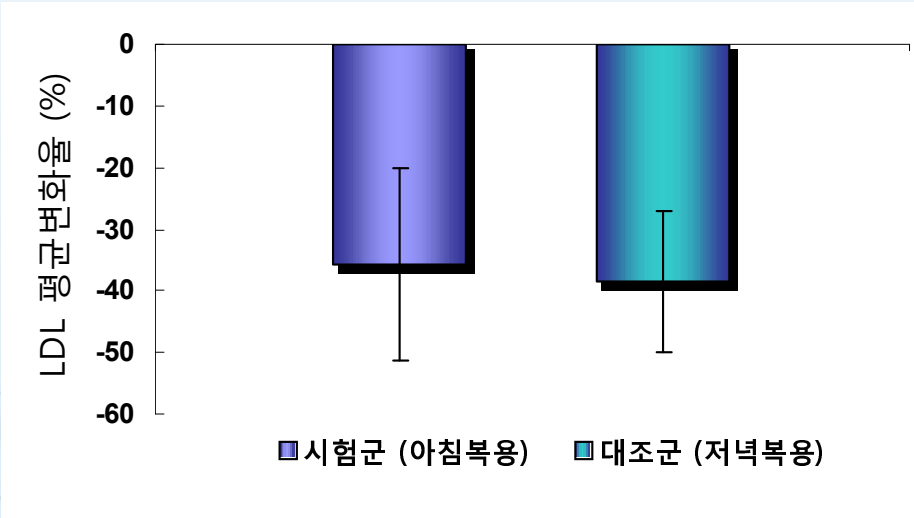
◆ 1차 유효성 평가 변수 : LDL-C 변화율

단위 : mg/dL, %

T-test / ANCOVA		아침복용 (N=61)	저녁복용 (N=62)
Baseline (mg/dL)	Mean ± SD	154.95± 22.27	160.55± 25.00
Week8	Mean ± SD	98.87± 23.67	98.25± 21.58
Change	Mean ± SD	-56.08± 25.84	-62.30± 22.65
Within Group p-value[(a)]		<.0001*	<.0001*
Percent change	Mean ± SD	-35.67± 15.58	-38.45± 11.45
Within Group p-value[(a)]		<.0001*	<.0001*
Between Group	Mean ± SD(95% CI)	-2.78± 13.66(-7.65, 2.10)	
	p-value[(b)]	0.2634	

(a) Paired T-test, (b) Unpaired T-test

*Statistically significant difference



Hanmi Pharm. Co., Ltd.

심바스트CR 정

	심바스트씨알정	심바스타틴 일반정
효능 효과	고지혈증 : 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제로서 심바스타틴 20mg 정을 투여하고자 하는 경우	○ 관상동맥질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병력으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 환자 - 관상동맥질환 사망의 위험성 감소 - 비치명적 심근경색 및 뇌졸중의 위험성 감소 - 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술의 필요성 감소 ○ 고지혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제이다. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위해 다른 지질저하치료(예: LDL apheresis)와 병행하거나 다른 지질저하치료가 불가능한 경우이 약을 투여한다. ○ 이형가족형 고콜레스테롤혈증의 소아 환자

심바스트CR 정

	심바스트씨알정	심바스타틴 일반정
용법용량	이 약 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다. 이 약 (심바스타틴 씨알정 20 mg)은 1일 1회 1정을 **하루 중 아무 때나** 투여할 수 있으며, 1정을 초과하여 투여하지 않는다. 이 약은 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.	이 약 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다. 1. 관상동맥질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병력으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 환자 권장되는 초회 개시용량은 1일 40 mg이다. 2. 관상동맥질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자 의위험성 감소 및 고지혈증 초회 개시용량으로 1일 1회 저녁에 20 mg 을 투여하며, LDL-콜레스테롤의 중등도의 저하를 목적으로 하는 경우에만10 mg으로 시작한다. **1일 1회 저녁에** 5~80 mg까지 투여한다. 투여시작전 초기의 LDL-콜레스테롤치, 치료의 목표치 및 환자의 약물에 대한 반응에 따라 용량을 적절히 조절한다. 4주 또는 그 이상의 간격으로 투여량을 조절한다. 콜레스테롤치는 주기적으로 측정하여야 하며 콜레스테롤 목표수치 이하로 저하되면 감량한다.

Thank you
for your attention!

Hanmi Pharm. Co., Ltd.