

아리셉트 정(염산도네페질 10 mg)에 대한 돈페질 정의 생물학적동등성

이현수 · 서지형 · 강일모 · 이현우 · 류주희 · 이경태[†]

경희대학교 약학대학

(2007년 1월 3일 접수 · 2007년 2월 13일 승인)

Bioequivalence of DonpezilTM Tablet to AriceptTM Tablet (Donepezil Hydrochloride 10 mg)

Hyun-su Lee, Ji-hyung Seo, Il-mo Kang, Heon-woo Lee, Ju-Hee Ryu and Kyung-Tae Lee[†]

College of Pharmacy and Kyung Hee University, Seoul 130-701, Korea

(Received January 3, 2007 · Accepted February 13, 2007)

ABSTRACT – The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two donepezil tablets, AriceptTM tablet (Dae Woong Pharm. Co., Ltd., Korea, reference drug) and DonpezilTM tablet (Dong Wha Pharm. Ind. Co., Ltd., Korea, test drug), according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty-four healthy male Korean volunteers received one tablet containing donepezil hydrochloride 10 mg in a 2×2 crossover study. There was a three-week washout period between the doses. Plasma concentrations of donepezil were monitored by an LC-MS/MS for over a period of 240 hr after the administration. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from time zero to 240 hr) was calculated by the linear trapezoidal rule method. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma concentration-time data. Analysis of variance was carried out using logarithmically transformed AUC_t and C_{max}. No significant sequence effects were found for all of the bioavailability parameters indicating that the crossover design was properly performed. The 90% confidence intervals of the AUC_t and C_{max} were log 0.95~log 1.03 and log 0.94~log 1.08, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals of log 0.80~log 1.25. Taken together, our study demonstrated the bioequivalence of AriceptTM and DonpezilTM with respect to the rate and extent of absorption.

Key words – Donepezil, LC-MS/MS, Bioequivalence

알츠하이머질환은 기억력과 인지력의 장애가 지속적으로 진행되는 증세를 나타내는 질환으로 대표적인 원인 중 하나는 신경전달물질을 통한 신경세포간의 정보교환과정에 문제가 생기는 것이다. 즉, 콜린성 뇌신경원의 활성화에 대한 여러 표지자들이 현저히 감소하는 것을 특징으로 한다. 따라서 알츠하이머질환의 치료에는 콜린성 신경원의 손실에 대한 근거가 있기 때문에 콜린성 약물을 사용한다. 콜린성 약물 중 도네페질은 아세틸콜린의 분해를 억제하는 콜린에스테라제 저해제로서 콜린성 신경말단에서 아세틸콜린의 방출을 증가시킨다.¹⁾

본 연구는 동화약품공업 주식회사에서 발매하고자 한 염산도네페질 제제인 “돈페질 정”이 기존의 염산도네페질 제제인 “아리셉트 정”과 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한

제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성시험기준 2)에 따라 건강한 성인 남자(만 19~34세) 24명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 도네페질의 혈장 중 약물농도 시간 곡선하 면적(AUC), 최고 혈장 중 농도(C_{max})에 대해 로그변환을 한 후 통계 검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

실험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준³⁾ 제 36 및 37조의 규정에 따라 제조한 동화약품공업의 “돈페질 정”(제조번호: 6001, 제조일자: 2006. 03. 14), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 대용제약에서 시판하고 있

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-0860, E-mail : ktlee@khu.ac.kr

는 “아리셉트 정”(제조번호: 042342, 사용기한: 2008. 12. 14)으로 염산도네페질, 10 mg 함유 정제이었다. 염산도네페질 표준품은 동화약품공업으로부터 공급받았고, 내부표준물질은 시사프라이드(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, 미국)를 사용하였다. HPLC용 hexane, methanol, isopropanol (Fisher Scientific Co., Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 (주)중외제약, 서울, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 M Ω -cm로 통과시킨 것을 사용하였다.

약물분석 기기로는 Waters 2795 HPLC system, Waters Quattro Micro API mass spectrometer(Waters Ltd., Watford, 영국)과 Capsell Pak MG II C₁₈(50×2.0 mm, 3 μ m, Shiseido, Tokyo, 일본) 컬럼, multipurpose centrifuge(Kubota 5100, Osaka, 일본), microtube centrifuge(Vision VS-15000 CFNII, Kyunggi-Do, 한국) 등을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 지원자 모집공고를 통하여 만 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고 현재 타약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하고 지원신청서를 받아 지원자 28명을 모집하였다. 지원자 28명에 대한 건강진단은 서울시 동대문구 회기동 1번지 소재 경희의료원에서 실시하여 생물학적동등성시험기준의 선정기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적동등성시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 24명을 피험자로 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균체중은 66.21±10.12 kg, 나이는 만 25.46±3.55세이었다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 10일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지시켰고, 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰으며, 시험 기간 중에는 연구자의 지시에 따라 모두 같은 식단의 식사 및 경미한 활동을 하게 하였다.

약물 투약 및 혈액 채취

약물 투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따른 교차시험법으로 투약계획을 세우고 24명의 피험자를 군당 12명씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기에서 A군에는 대조약인 “아리셉트 정”을, B군에는 시험약인 “도네페질 정”을 투여하였고 제 II기에서는 그 반대로 투여하였다. 한편, 도네페질의

반감기는 대략 82.5±22.3 시간으로 보고되어 있어⁴⁾ 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약 기간인 3주일의 휴약 기간을 두었다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter(BD Angiocath Plus™, 22G, Boin Medica, Kyungbuk, 한국)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 약물 투여량은 염산도네페질의 최대 상용량과 감도를 고려하여 대조약 또는 시험약 각각 1정(염산도네페질으로 10 mg)을 240 mL의 물과 함께 복용시켰다. 피험자간 복약 시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 1분 간격으로 실시하였고, 채혈은 약물의 혈중 소실 반감기를 토대로 반감기의 3배 정도인 240시간 동안 실시하였다. 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 96, 144, 192 및 240시간의 총 17시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장만을 플라스틱 튜브에 옮기고 이 튜브를 영하 70°C의 초저온 냉동기에 넣어 분석 시까지 보관하였다. 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입이 통제된 격리된 방에서 실시하였으며, 사용하는 기구는 완전 멸균된 1회용으로 하였다. 피험자의 입원, 채혈 및 휴식 등의 모든 일은 경희의료원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈장 중 Donepezil의 정량

검량선 작성 - 염산도네페질 표준품을 이동상에 녹여 도네페질로서 1,000 μ g/mL로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 이동상과 냉동 보관하였던 공혈장으로 희석하여 도네페질의 혈장 중 농도가 각각 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25 및 50 ng/mL가 되도록 혈장 시료를 만들었다. 내부표준물질로서 시사프라이드를 이동상으로 녹여 1,000 μ g/mL로 만든 후, 다시 이동상을 이용하여 최종 농도 10 μ g/mL로 희석하였다. 각각의 표준혈장 500 μ L에 시사프라이드(10 μ g/mL) 20 μ L를 가했다. 핵산: 이소프로판올(97:3, v/v)을 1.2 mL 넣은 뒤 10분간 vortexing한 뒤 10분간 10,000 rpm에서 원심분리하였다. 상등액인 유기용매를 1.0 mL를 취하여 질소 가스하에서 증발 시켰다. 최종적으로 잔사에 이동상 100 μ L를 넣은 뒤 재구축하여 그 중 10 μ L를 LC-MS/MS에 주입하였다.

LC-MS/MS 조건 - 도네페질의 분석방법⁵⁾을 적절히 변경하

여 전처리된 혈장시료는 다음의 LC-MS/MS 조건에서 정량하였다. 피크 검출은 triple-quadrupole mass spectrometry를 이용하여 MRM(multiple reaction monitoring) 방법으로 검출하고, ionization은 turbo ion spray를 이용한 electrospray ionization(ESI)를 하며, cone voltage는 각각 40 V(donepezil), 35 V(cisapride), source 온도는 100°C, desolvation 온도는 350°C로 설정하였다. MRM mode를 이용한 도네페질과 cisapride(I.S.)의 검출은 500 ms dwell time으로 분석하였으며, 각각의 protonated molecular ion은 m/z 379.87과 466.04이며, collision energy를 40과 26(임의단위)으로 하여 생성된 product ion은 m/z 90.99과 183.86을 monitoring하였다 (Figure 1).

여기에서 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 도네페질의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 도네페질의 농도(ng/mL)를 산출하였다. 재현성의 확인을 위해 하루 5회 및 연속 5일간 실험하여 각각 일내, 일간 재현성을 확인하였다.

혈장시료의 처리 - 피험자로부터 채취하여 얻은 동결 혈장을 실온에 방치하여 녹인 후 500 μ L를 취하여 내부표준물질 20 μ L를 넣은 후 검량선 작성시와 동일한 처리과정을 거친

시료 10 μ L를 LC-MS/MS에 주입하였다.

혈장 중 농도 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 도네페질의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 도네페질의 농도 (ng/mL)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

일반적인 도네페질 투여량은 증세에 따라 증감할 수 있으나 통상적으로 1회 5~10 mg을 투여하며, 도네페질 투여에 따른 약물 속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 는 이미 보고되어 있다.⁴⁾ 본 시험에서는 “아리셉트 정” 및 “돈페질 정”을 각각 1정 10 mg씩 24명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값을 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 K-BE Test를 이용하여 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석하였고, 식품의약품안정청이 고시한 생물학적동등성시험 기준²⁾에 따라서 AUC_t 및 C_{max} 의 생물학적동등성 여부를 평가하였다. 모든 측정치와 계산치는 평균±표준편차로 나타내었다.

결과 및 고찰

혈장 중 도네페질의 정량

건강한 성인의 대조혈장에 내부표준물질인 시사프라이드와 도네페질을 함께 가한 것 및 피험자에게 염산도네페질 정제 투여 후 얻은 혈장을 본 시험 방법에 따라 LC-MS/MS로 분석하였다(Figure 2). 도네페질의 피크 유지시간은 약 1.38분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 1.90분이었으며 본 실험의 분석 조건에서 도네페질 및 내부표준물질은 기타 혈장성분들과 잘 분리되었다.

크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 정밀성 및 정확성을 15% 미만으로 하였을 때 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 ng/mL이었으며(Table I), 혈장 시료로부터 구한 도네페질의 계산식은 $Y=0.000208X-0.032626$ ($r^2=0.999242$) [Y =도네페질/내부표준물질 피크 면적의 비율, X =도네페질의 농도(ng/mL)]였으며 0.1~50 ng/mL의 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도 범위에서 도네페질의 일간 및 일내 변동계수(C.V.)는 모두 15% 범위 내에 나타났고, 각 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈장 중 도

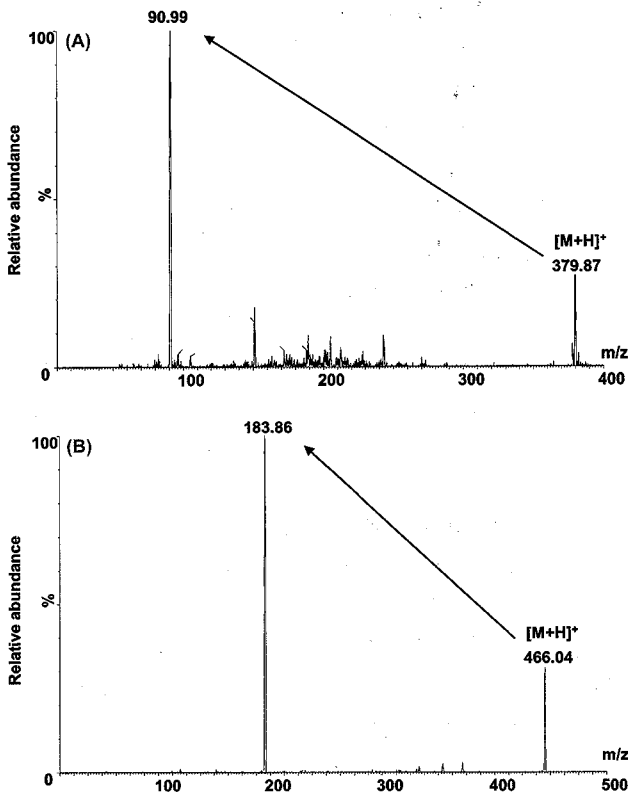


Figure 1-Product ion scan spectra for (A) donepezil and (B) cisapride (I.S.).

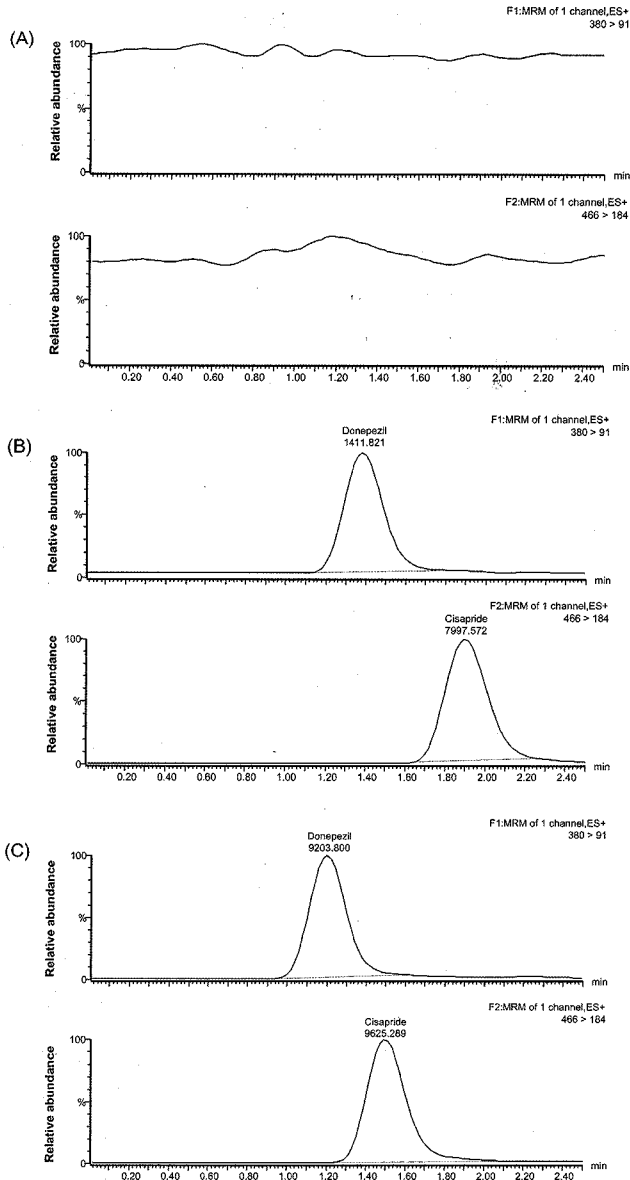


Figure 2—Chromatograms of (A) blank human plasma, (B) blank plasma spiked with donepezil (10 ng/mL) and cisapride (10 μ L/mL, 20 μ L) and (C) plasma (4.82 ng/mL) from a volunteer 1 hr after the oral administration of AriceptTM (10 mg donepezil hydrochloride).

Table I—Precision and Accuracy for the Determination of Donepezil in Human Plasma (n = 5)

Concentration (ng/mL)	Precision C.V. (%)		Accuracy (%)	
	Intra-day	Inter-day	Intra-day	Inter-day
0.1	9.00	5.91	95.93	98.82
0.5	3.57	6.03	94.33	96.78
1.0	3.34	5.47	89.33	89.33
5.0	3.09	7.89	91.97	95.98
10.0	1.98	3.80	97.97	95.61
50.0	1.62	7.21	100.14	99.48

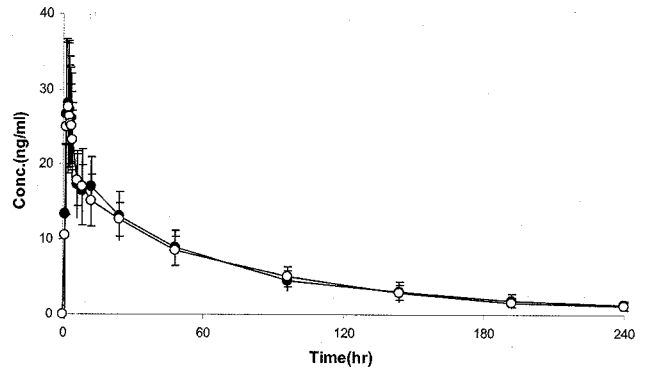


Figure 3—Mean (\pm S.D., n=24) plasma concentration-time curves of donepezil following the oral administration of DonepezilTM (○) and AriceptTM (●) tablet at a dose of 10 mg of donepezil hydrochloride.

네페질에 대한 상기 LC-MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체 이용률시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정밀성, 및 정확성을 가지고 있음을 알 수 있었다.

혈장 중 donepezil의 농도 추이

시험약과 대조약으로 “돈페질 정”과 “아리셉트 정”을 각각 1정 10 mg씩 지원자 24명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 평균 농도를 구하였다(Figure 3). 또한, 각 피험자에 대해 대조약과 시험약을 투여하여 얻은 혈장 중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “아리셉트 정”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 1340.1 \pm 308.1, 시험약인 “돈페질 정”은 1315.8 \pm 245.2로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.81% 이었고, C_{max}(ng/mL)는 31.46 \pm 7.22와 32.11 \pm 9.49로 2.06%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 2.2 \pm 0.8과 2.5 \pm 0.9로 13.63%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 \pm 20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

평가 항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다. 생물학적동등성시험기준²⁾에 따라 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시한 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며, 로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max}에 대한 90% 신뢰한계는 log 0.95~log 1.03 및 log 0.94~log 1.08로 나타나 log 0.8~log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 이상의 실험결과를 종합해보면, 시험약인 “돈페질 정”은 대조약인 “아

Table II—Bioequivalence Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Subject Obtained after Oral Administration of Aricept™ and Donpezil™ Tablet at the Donepezil Hydrochloride Dose of 10 mg

Subjects	Aricept™ Tablet					Donpezil™ Tablet				
	AUC _t (ng·hr/mL)	Ln AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)	Ln AUC _t	C _{max} (ng/mL)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	1003.9	3.00	25.24	1.40	3.5	1232.4	3.09	31.81	1.50	3.0
A2	1239.2	3.09	32.11	1.51	2.0	1679.3	3.23	38.63	1.59	3.0
A3	982.3	2.99	30.55	1.49	1.5	1241.0	3.09	22.05	1.34	2.0
A4	1684.2	3.23	36.17	1.56	3.0	1180.6	3.07	22.35	1.35	3.0
A5	1085.9	3.04	20.24	1.31	3.5	1962.5	3.29	36.38	1.56	2.0
A6	1008.5	3.00	33.58	1.53	1.5	1507.0	3.18	30.02	1.48	3.0
A7	1578.2	3.20	43.10	1.63	1.5	935.1	2.97	21.02	1.32	3.0
A8	1130.9	3.05	34.98	1.54	3.0	1069.5	3.03	22.57	1.35	1.5
A9	1488.9	3.17	36.15	1.56	1.5	1208.0	3.08	29.07	1.46	2.0
A10	1057.6	3.02	22.17	1.35	1.5	1431.2	3.16	35.92	1.56	1.5
A11	1235.9	3.09	36.61	1.56	2.0	1397.2	3.15	24.13	1.38	3.5
A12	1385.0	3.14	33.82	1.53	1.5	1546.6	3.19	31.00	1.49	2.0
B1	1302.6	3.11	40.79	1.61	3.5	1198.0	3.08	17.91	1.25	4.0
B2	2143.1	3.33	39.23	1.59	1.5	1273.9	3.11	43.35	1.64	1.5
B3	1233.8	3.09	26.44	1.42	1.5	908.9	2.96	28.07	1.45	2.0
B4	1142.2	3.06	30.49	1.48	2.5	1361.2	3.13	36.54	1.56	1.5
B5	1792.3	3.25	43.84	1.64	2.5	1177.2	3.07	25.94	1.41	3.5
B6	1627.9	3.21	38.04	1.58	2.0	1119.9	3.05	33.96	1.53	2.0
B7	1053.9	3.02	18.50	1.27	3.5	1530.0	3.18	43.14	1.63	2.0
B8	1061.1	3.03	22.58	1.35	1.5	1027.4	3.01	29.34	1.47	3.5
B9	1222.1	3.09	29.23	1.47	2.0	1638.1	3.21	39.99	1.60	2.0
B10	1473.2	3.17	30.18	1.48	1.5	1327.6	3.12	24.77	1.39	4.0
B11	1835.5	3.26	22.07	1.34	2.5	1336.0	3.13	59.00	1.77	1.0
B12	1393.8	3.14	28.81	1.46	1.5	1290.7	3.11	43.58	1.64	2.5
Mean	1340.1	3.12	31.46	1.49	2.2	1315.8	3.11	32.11	1.49	2.5
(S.D.)	308.1	0.09	7.22	0.11	0.8	245.2	0.08	9.49	0.12	0.9

Table III—Bioequivalence Parameters for Each Volunteer Obtained After Oral Administration of Donpezil™ and Aricept™ Tablet at the Donepezil Hydrochloride Dose of 10 mg[#]

	Parameters [#]	
	AUC _t	C _{max}
Difference (%)	-1.81	2.06
F _G ^{a)}	1.88	1.39
Test/Ref point estimate	0.99	1.08
Confidence interval (δ) ^{b)}	log0.95 ≤ δ ≤ log1.03	log0.94 ≤ δ ≤ log1.08

[#]The AUC_t and C_{max} values were calculated on the basis of ln-transformed data.

^{a)}α=0.05, F(1,22)=4.301, ^{b)}α=0.05

리셉트 정”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2 항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

동화약품공업에서 제조한 염산도네페질 제제인 “돈페질 정”이 기존의 염산도네페질 제제인 “아리셉트 정”과 그 생체이용률이 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 06. 07) 생물학적동등성 시험기준에 따라 건강한 성인(만 19~34세)

24명을 대상으로 2시기 2제품 라틴방격법에 따라 시험하여 얻은 도네페질의 AUC_t 및 C_{max}에 대하여 분산분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “아리셉트 정”의 평균 AUC_t(ng·hr/mL)는 1340.1±308.1, 시험약인 “돈페질 정”은 1315.8±245.2로 대조약에 대한 평균치 차가 -1.81%이었고, C_{max}(ng/mL)는 31.46±7.22과 32.11±9.49으로 2.06%의 차이를 보여 각 항목에 있어 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

2. 로그변환한 AUC_t 및 C_{max}에 대해서 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 분산분석 결과, 군간 순서효과는 나타나지 않았으며 90%신뢰한계는 각각 log 0.95~log 1.03 및 log 0.94~log 1.08로 나타나 log 0.80~log 1.25이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다.

이상의 결과를 종합해보면 시험약인 “돈페질 정”은 대조약인 “아리셉트 정”에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단 기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 동화약품공업의 지원을 받아 경희대학교에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) B. G. Katzung, Basic & Clinical Pharmacology's Special Aspects of Geriatric Pharmacology, ninth edition, McGraw Hill, U.S.A., pp. 1010-1011 (2004).
- 2) 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호(2005. 06. 07.), 생물학적동등성시험기준.
- 3) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호(2000. 1. 4.), 의약품임상시험관리기준.
- 4) S. L. Rogers and L. T. Friedhoff, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral dose, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **46**, 1-6 (1998).
- 5) K. Matsui, Y. Oda, H. Nakata and T. Yosimura, Simultaneous determination of donepezil (aricept®) enantiomers in human plasma by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B*, **729**, 147-155 (1999).