

모티리움엠정(말레인산 돔페리돈 12.72 mg)에 대한 디엠정의 생물학적동등성 평가

조성완¹ · 김영일¹ · 이종오² · 방준석³ · 정지훈^{3*}
¹건양대학교 제약공학과, ²바이오메디양, ³중앙대학교 의과대학

Bioequivalence Assessment of DM Tablet to Motilium-M[®] Tablet

Seong-Wan Cho¹, Young-Il Kim¹, Jong-Oh Lee², Joon Seok Bang³ and Ji Hoon Jeong^{3*}

¹Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan, Chungnam, 320-711, Korea,

²Biomedeng, Seong-Nam, Keong-Ki, 462-901, Korea,

³College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, 156-756, Korea

The aim of this study was to evaluate the bioequivalence of two domperidone preparations. Bioequivalence assessment was conducted on 34 healthy volunteers who received two tablets (Domperidone Maleate, 12.72 mg/tablet) in the fasted state, in a randomized balanced 2x2 cross-over study design. This whole study was performed according to the implementation guidelines of the Korea Food Drug Administration. After dosing of two tablets, blood samples were collected serially for a period of 36 hours. Plasma was analyzed for domperidone by using LC/MS/MS assay method. The analysis system was validated in specificity, accuracy, precision, and linearity. AUC_t (the area under the plasma concentration-time curve from the zero-time to 36 hr) was calculated through the trapezoidal rule. C_{max} (maximum plasma drug concentration) and T_{max} (time to reach C_{max}) were compiled from the plasma domperidone concentration-time data of each volunteer. No significant sequence effect was found for the bioavailability parameters indicating that the cross-over design was properly performed. The 90%-Confidence intervals of the AUC_t ratio and the C_{max} were from log 0.8007 to log 1.1240 and log 0.8645- log 1.2483, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence intervals between 0.80 and 1.25. Therefore, this study demonstrated that two formulations have bioequivalence with respect to the rate and extent of absorption.

□ Key words - Domperidone, Bioequivalence, LC/MS/MS, Motilium-M[®]

돔페리돈 (Domperidone; 5-chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol -1-yl)-propyl]-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one)은 분자량 425.91의 dopamine 길항제로서 D1 수용체에서 dopamine의 작용을 저해하고, D2 수용체를 차단하며 신경전달물질인 acetylcholine의 분비를 저해하여 소화기 평활근 운동을 용이하게 한다. 임상적으로는 성인의 만성위염과 역류성식도염 등 위장관 질환에, 소아의 주기성 구토증과 상기도 감염증에 널리 쓰이며,¹⁻³⁾ 그 외에도 항암제를 투여했을 때나 파킨슨병 치료를 위한 약물을 투여할 때 흔히 나타날 수 있는 위장관 장애를 경감시키기 위해 사용한다.⁴⁾ 임상연구에 따르면 경구투여한 domperidone의 혈

중 소실반감기는 2.82-6.34 시간, 최고 혈중농도 도달시간은 30-110분이고 단백결합률은 91-93%로 알려졌다는데, 전신 생체이용률은 근육주사시 90%로 높지만 경구투여시 13-17% 정도로 매우 낮다고 전해진다. 또한 경구투여된 domperidone은 31%가 소변으로, 66%는 대변으로 배설되는데, 소변중의 1.7-2.4%와 대변중의 10% 미만은 대사되지 않은 채로 배출된다.⁵⁻⁸⁾

혈장 내 domperidone의 농도를 정량하는 방법은 방사선면역분석법(RIA)⁹⁾, 고속액체크로마토그래피(HPLC)법¹⁰⁻¹³⁾, 그리고 액체크로마토그래피와 연계된 질량분석법(LC-MS)^{14,15)} 등이 있는데 이중 LC-MS 분석은 민감도와 정확도 및 재현성이 우수하여 최근에 주로 사용되는 방법이다.

본 연구는 생물학적동등성 평가를 위하여 식품의약품안전청고시 제 2005-31호(2005. 6. 7.) '생물학적동등성시험기준'¹⁶⁾에 따라 식품의약품안전청의 임상계획서 승인을 거친 후 건양대학교 임상시험 윤리위원회의 감독하에 실시하였다. 본 시험은 2x2 교차법을 적용하여 (주)한국안센 '모티리움엠정'을

Correspondence to : Prof. Ji Hoon Jeong
Department of Pharmacology,
College of medicine Chung Ang University,
Seoul 156-756, Republic of Korea.
Tel: +82-2-820-5688, Fax: +82-
E-mail: jhjeong3@cau.ac.kr

대조약으로 시험약인 한국휴텍스제약(주) ‘디엠펙정’을 건강한 성인 지원자 34명에게 2정(domperidone Maleate, 12.72 mg/정)씩 경구 투여한 뒤, LC-MS법의 감도와 재현성을 강화시킨 LC/MS/MS법을 사용하여 각 피험자들의 혈중약물농도 데이터로부터 구한 혈중농도-시간 곡선하면적(AUC)과 최고혈중농도(C_{max}) 등의 생체이용률 파라미터에 대해 통계학적으로 고찰함으로써 두 제제간 생물학적 동등성을 평가하였다.

실험재료 및 방법

실험 재료

한국휴텍스제약(주)의 ‘디엠펙정’은 12.72 mg의 domperidone maleate을 함유한 백색 원형 정제(domperidone 염기로서 10 mg에 해당; 제조번호 1026009)를 사용하였으며, 대조약으로는 동일 성분 및 함량의 (주)한국얀센의 백색 원형 ‘모티리움엠펙정’(제조번호 11219)을 사용하였다. Domperidone의 원료는 VASUDHA PHARMA CHEM LIMITED(제조지: 78/A, Vengalrao nagar, Hyderabad - 500 038. Andhra Pradesh, INDIA)이고 공급자가 (주)화원약품인 배치번호 DM/0611024를 사용하였다. 시험에 관련된 모든 시약들은 분석용을 사용하였다.

피험자 선정기준 및 방법

피험자 선정

생물학적동등성시험 모집 공고의 지원자 중 과거에 소화기계, 간, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없으며 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 만 19~55세의 건강한 성인 34 명을 선정하였다.

지원자 등의 방법

본 시험에 참여하는 모든 지원자는 시험책임자로부터 본 시험의 목적, 방법, 약물유해반응의 발생 가능성 및 이에 관한 대책 등의 설명을 들은 후 피험자의 자유의사에 따라 시험참가 동의문서에 서명하였다.

건강검진

지원자 34명에 대한 사전 건강검진은 건양대학교병원 진단검사의학과(대한임상검사 정도관리협회 등록번호 제 0529호)에서 시험담당자의 주도하에 혈액병리검사(WBC, RBC, Hb, HCT, PLT, WBC Diff count), 혈액화학검사(T.protein, Albumin, T.bilirubin, AST, ALT, T.cholesterol, Glucose, Creatinine, BUN), 뇨검사(Color, 비중, pH, Protein, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blood, Leukocyte, RBC, WBC, Epith)와 같은 임상병리검사와 활력증후(혈압, 맥박, 체온 등) 측정 및 내과적 문진을 실시하였다.

시험대상 예수와 시험대상군 분류

34 명의 피험자를 무작위 배정에 의해 군당 17 명씩 2개 군으로 나누고 제 I기 제 1군에는 대조약을, 제 2군은 시험약을 동일 날짜에 투여하고, 제 II기에는 군을 바꾸어 투여하였으며, 용량은 각 제제 모두 2정(12.72 mg/정)씩 1회 경구로 투여하였다.

시험방법

시험 전날 17시에 건양대학교병원 10층에 선정된 피험자 전원을 소집하여 무작위 배정에 의해 2군으로 분류한 후 시험내용 및 일정에 대한 설명 등 피험자 준수사항을 교육시킨 후 동일한 식사를 제공하였다. 식사 종료후 당일 22시 이후부터 다음날 투약 후 4시간까지 금식시켰다. 투약 12시간 전부터 채혈 종료시까지 피험자들이 안정을 취할 수 있도록 건양대학교병원에 투숙시키고 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료섭취 및 음주를 제한하였다.

시험 당일 6시 30분에 피험자 전원을 기상시켜 채혈기관인 건양대학교병원 10층 병동에 6시 50분에 도착하여 시험 준비에 착수하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액을 2분 간격으로 각각 10 ml 씩 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 예방하기 위해 시험 전에 채혈자 및 피험자들에게 증례기록서를 사전에 배부하였고 채혈관리자 2인, 채혈보조자 3인, 시험담당자 1인, 시험책임자 1인 등 총 7인이 참가하였다. 피험자에 대한 투약은 8시 부터 대조약과 시험약 각 2정을 물 240 ml와 함께 시작하였다. 피험자 간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 약 2분 간격으로 정하였다. 채혈은 약물의 혈중소실반감기(약 2.82~6.34 시간)을 토대로 반감기의 3 배 이상인 36 시간동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24 및 36시간째의 총 13회 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 제거하고 약 9 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재된 vacutainer에 저장하였다. 채혈 후 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 헤파린을 섞은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm 에서 10분간 원심분리 후 혈장을 취하여 별도의 용기에 옮겨 담고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다. 식이에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 10 시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4 시간까지는 금식 상태를 유지했으며, 채혈시작 후 4 시간째, 10시간째 시점에서 동일하게 준비된 식사를 모든 피험자에게 제공하였다. 12시간째 채혈을 마친 후 담당 의사가 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들을 시험장소에 재입실시켰다. 시험 2일째 아침 건양대학교병원내 회의실(생동성시험장소)에 8시까지 도착하여 24시간째 채혈한 후

담당의사가 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인한 후 귀가시켰으며, 36시간 채혈은 건양대학교병원내 회의실에 재소집하여 채혈도록하며 마지막 채혈(36시간)을 마친 후 담당 의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고, 피험자들에게 제 III기 시험 완료시까지 음주나 약물 복용을 일체 금지해야한다는 주의사항을 반복 설명한 후 귀가시켰다. 7일의 휴약기간(반감기의 최소 5 배 이상) 후 제 II기 투약 전달 소집된 각 군의 모든 피험자들은 제 I기 시험 전달과 동일한 방법으로 관리하였으며, 제 II기 약물투약 및 채혈도 제 I기와 같은 방법으로 실시되었으며 피험자들의 혈액채취는 일반인들의 출입을 통제된 격리된 장소에서 실시하였으며 완전 멸균된 1회용 기구를 사용하였다.

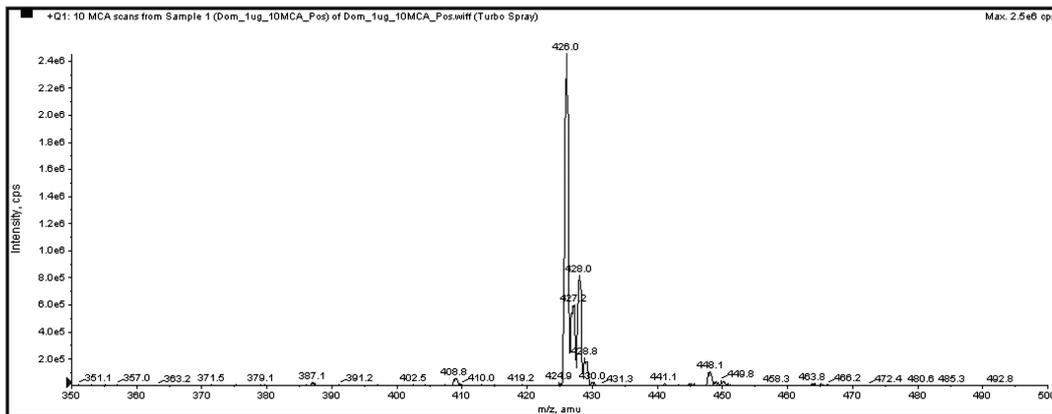
기기 및 분석 조건

혈장중 domperidone 염기의 농도는 LC/MS/MS로 분석하였으며 사용한 기기는 API 2000 (Applied biosystems)으로써, LC Pump는 dual pump 3201 (Shiseido), autosampler는 HTS SI-3133(Shiseido), 검출기는 API 2000 mass spectrometer, 컬럼은 Gemini C₁₈ (2.0×150 mm, 5 μm, Phenomenex), 이동상

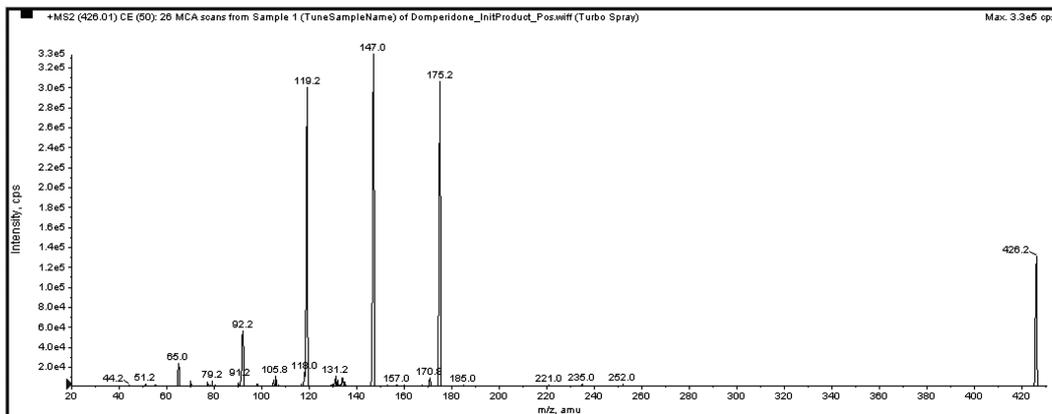
은 methanol과 0.02% formic acid를 65:35 (v/v)로, 유속은 0.2 ml/min, 주입량은 3 μl 이었다.

검량선 작성 및 혈장 농도의 계산

Domperidone Maleate 표준품을 methanol에 용해하여 domperidone 농도를 1 mg/ml로 만든 후 냉장보관하고, 이 용액을 냉동 보관중이던 blank 혈장으로 희석하여 domperidone의 농도가 각각 0.5(정량한계 농도), 1.5, 10, 40, 80, 100 ng/ml가 되도록 시료를 제조하였다. 각각의 표준혈장 500 μl에 내부표준물질로 tiapride (1 μg/ml) 50 μl와 Methyl tert-Butyl Ether를 3 ml 가한 후 10분간 교반하였다. 이를 4,000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 -70°C에서 20분간 동결하고 깨끗한 tube에 상등액을 옮겨 질소가스로 증발시킨 후 methanol과 water를 1:1 (v/v)로 250 μl를 가한 뒤 흔들어서 4,000 rpm에서 5분간 원심분리하였으며 상등액 3 μl를 취하여 LC/MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적에 대한 domperidone의 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 실험을 하루에 5번 반복하여 일내 재현성을 구하였고 연속 5일간 실험하여 일간 재현성을 구하였다. 그리고



(A)



(B)

Fig 1. The mass spectrum of Domperidone (precursor ion (A), product ion (B)).

검체 분석 중에는 검량선 작성 시료를 먼저 측정한 후 시료 전처리시 각 batch의 시료 사이마다 QC용 시료를 측정하여 이론치의 15% 이내 범위에 해당하는지 확인하였다. 혈장시료의 처리는 피험자로부터 각 시간별로 채혈하여 분석기관으로 옮긴 후 -70°C에 보관했던 시료를 실온에 방치하여 해동후 5분간 진탕한 다음 500 µl를 취하여 내부표준물질로 tiapride(1 µg/ml) 50 µl를 가하여 검량선 작성방법과 동일한 방법으로 전처리하고 LC/MS/MS에 주입하였다. 혈장농도의 계산은 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 domperidone의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장중 domperidone의 농도를 산출하였다.

생물학적 동등성 평가

‘생물학적동등성시험기준’에 따라 다음과 같이 평가하였다.¹⁶⁾ 즉 시험약과 대조약간의 생물학적동등성평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장 중 농도-시간곡선하면적(AUC_t), 최고 혈장 중 농도(C_{max})로 하였으며 최고 혈장 중 농도 도달시간(T_{max})은 참고값으로 하였다. T_{max}를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(K-BE test 2002, ver. 1.2.1)을 이용하여 α(유

의수준)=0.05에서 분산분석(ANOVA)을 실시하였다.

연구결과

피험자의 선정

‘생물학적동등성시험기준’ 제 10조 및 제 11조에 따라 선정 기준에 모두 합당하고 제외기준에 해당되지 않는 자로서 생물학적 동등성 시험에 적합한 건강한 사람으로 판정된 34명을 피험자로 선정하였으며, 피험자의 평균연령은 22.5±1.8세, 평균신장은 169.8±6.3 cm, 평균체중은 64.5±9.6 kg이었다.

분석조건의 검증(특이성, 직선성, 정확성, 정밀성, 감도) MS Spectrometry

Domperidone 과 내부표준물질인 Tiapride 의 precursor ion 은 Positive ion mode에서 [M+H]⁺ 으로 검출되어, Domperidone 의 경우 m/z 426.01 (Fig. 1), 내부표준물질의 경우 m/z 328.99 (Fig. 2) 의 ion을 precursor ion으로 선정 하였다. 선정한 precursor ion으로부터 생성되는 여러 가지 product ion 의 양을 collision energy 를 변경하여 scan한 결과 Domperidone 의 경우 41.0 eV에서 m/z 175.2 ion, 내부

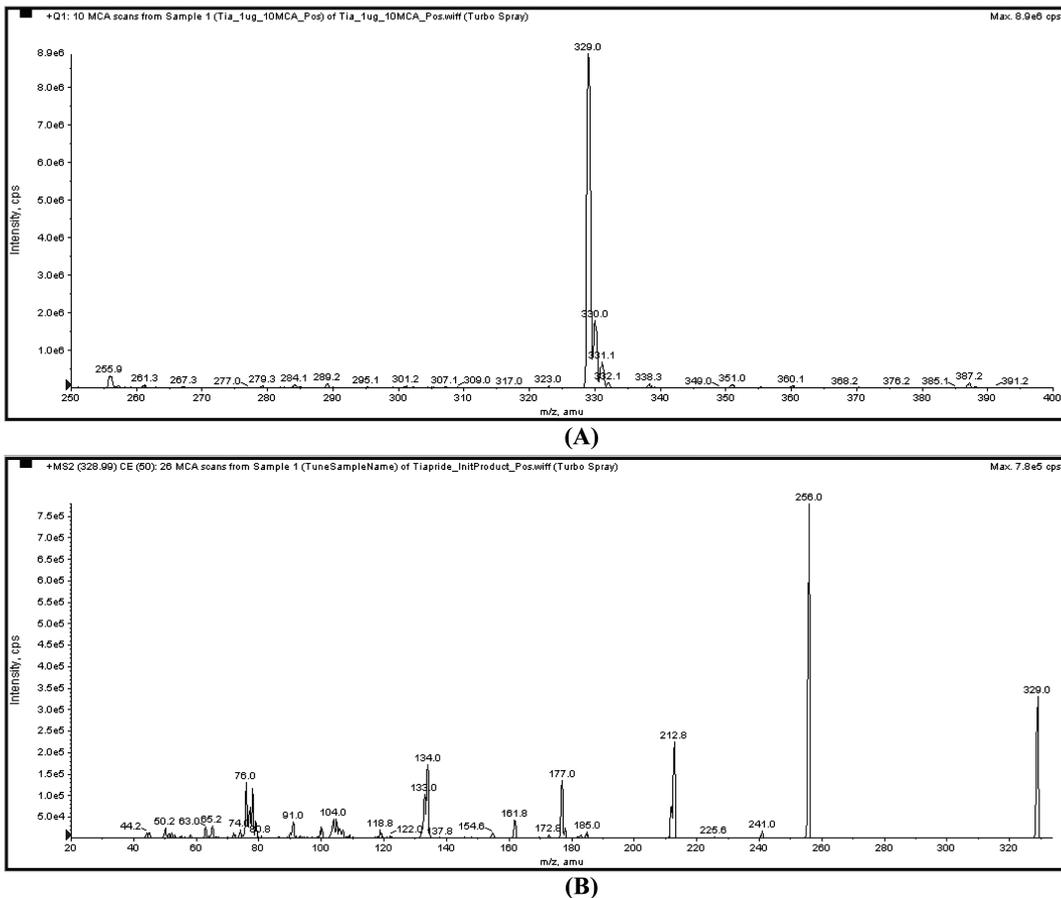


Fig 2. The mass spectrum of Tiapride (precursor ion (A), product ion (B)).

Table 1. Intra-day and inter-day precision and accuracy for the determination of domperidone in plasma

Concentration (ng/ml)	Precision (CV%)		Accuracy (%)	
	Intraday (n=5)	Interday (n=5)	Intraday (n=5)	Interday (n=5)
0.5	10.4	12.6	111.4	107.5
1.5	9.2	4.3	112.1	106.6
40	3.9	2.9	112.9	109.6
80	9.8	4.3	109.9	98.8

표준물질의 경우 31.0 eV에서 m/z 256.20 의 ion이 가장 많이 생성되는 것을 확인하여 각각을 CID (collision-induced dissociation) 후 모니터링 할 product ion 으로 정하였다.

특이성과 직선성

검체를 LC/MS/MS로 분석하였을 때 domperidone과 내부 표준물질 피크의 유지시간은 각각 약 1.26분과 약 1.21분이었고, 분석조건에서 domperidone 및 내부표준물질 이외의 간섭물질은 나타나지 않았다. 직선성의 경우 0.5 (정량한계 농도), 1.5, 10, 40, 80 및 100 ng/ml 농도의 표준액을 검체를 처리하여 LC/MS/MS로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 domperidone 평균 검량선은 $Y = 0.007184X - 0.0004167$ ($r^2 = 0.9969$, Weighting = $1/X^2$) 로 0.5~100 ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

정밀성과 정확성

Domperidone과 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 domperidone 과 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈비의 백분율(%)로 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(CV%로 표시)을 구하였고 5일간 실험을 반복하여 일간 정밀성(CV%로 표시)을 구하였으며 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%) 로써 구하였다. 정량한계는 신호대 잡음비(S/N

ratio)를 5로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 하여 정량한계를 0.5 ng/ml 로 정하였다. 이때 본 분석방법의 정밀성 CV%는 일내 정밀성이 15% 이하, 정량한계농도에서의 일내정밀성은 10.4% 이하였고, 일간 정밀성은 12.6% 이하였다. 일내 정확성은 109.9~112.9%, 정량한계 농도에서의 일내 정확성은 111.4% 였고, 일간정확성은 98.8~109.6%, 정량한계농도에서의 일간 정확성은 107.5% 였으며, 감도는 0.5 ng/ml 이었다(Table 1). 이로부터 혈장 중 domperidone에 대한 본 LC/MS/MS 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

혈장중 Domperidone의 농도 추이 및 생체이용률 파라메타의 산출

각 피험자에게 대조약 및 시험약 투여후 구한 시간별 혈장중 약물 농도-시간 곡선을 평균 혈장중 약물농도-시간 곡선으로 그려보면 Fig. 3과 같으며, 각 피험자의 AUC_t 값은 약물 투여 후 36시간까지 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간곡선들로부터 BA-calc 프로그램에 의해 구하였다. C_{max}는 각 피험자의 혈장중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높은 혈장중 농도를 읽은 값을 사용하였으며, T_{max}는 각 피험자의 혈장중 약물 농도-시간 곡선으로부터 최고 혈장중 약물농도에 도달하는 시간을 읽은 값을 사용하였다. 각 피험자에 있어서 두 제제의 생체이용률 파라메타를 정리하면 Table 2과 같다.

통계처리

시험약과 대조약간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교항목은 원칙적으로 혈장중 약물 농도-시간 곡선으로부터 산출한 마지막 혈액 채취 시점까지의 혈장중 농도시간곡선하 면적 (AUC_t), 최고 혈장중 농도(C_{max})로 하였으며 최고 혈장중 농도 도달시간(T_{max})은 참고값으로 하였다.¹⁶⁾ T_{max}를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 군간 순서효과를 검증하

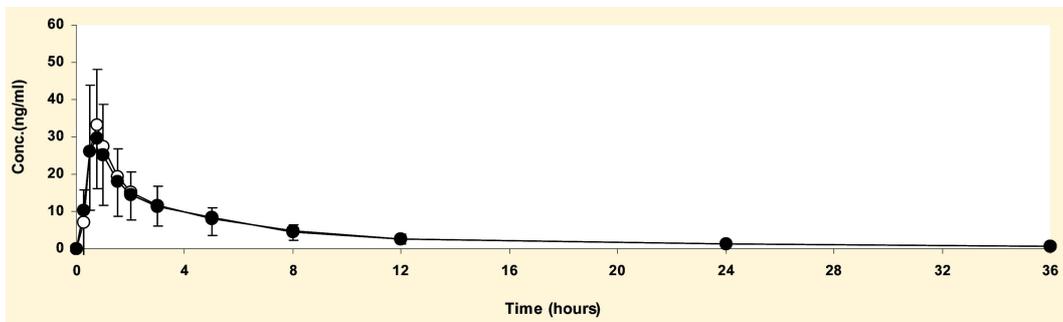


Fig 3. The plasma concentration of domperidone versus time curves after oral administration of the two domperidone preparations in korean volunteers. Mean values (±S.D.) for each formulations were represented on the graph (○: reference, ●: test; n=34, mean±SD)

Table 2. Pharmacokinetic parameters after administration of two domperidone formulations in the bioequivalence study (AUC_t, C_{max}, T_{max})

Subjects	Parameters											
	AUC _t (ng · h/ml)		AUC _∞ (ng · h/ml)		AUC _{t→∞} /AUC _∞ (%)		C _{max} (ng/ml)		T _{max} (h)		T _{1/2} (h)	
	Ref.	Test	Ref.	Test	Ref.	Test	Ref.	Test	Ref.	Test	Ref.	Test
A1	190.6	70.9	205.8	80.5	7.4	12.0	66.2	23.8	0.8	0.8	11.8	9.0
A2	95.5	183.8	106.3	191.9	10.2	4.2	27.1	42.4	1.0	0.5	14.4	8.8
A3	186.2	146.8	202.4	156.4	8.0	6.2	39.5	32.8	0.8	1.0	11.1	10.0
A4	127.9	103.0	140.2	110.6	8.8	6.9	60.5	27.1	0.8	0.5	8.7	5.9
A5	210.0	128.7	225.9	139.7	7.0	7.9	34.8	35.2	1.0	0.3	10.9	12.1
A6	139.6	162.1	147.6	171.8	5.4	5.7	31.3	56.4	0.8	0.5	9.5	11.6
A7	260.9	160.8	275.2	181.4	5.2	11.4	63.2	41.6	0.5	1.5	9.3	12.5
A8	89.7	116.0	99.7	124.2	10.0	6.6	13.0	40.9	1.5	0.5	6.2	8.5
A9	163.8	145.2	174.8	159.2	6.3	8.8	42.2	29.5	1.0	0.8	11.0	11.2
A10	128.6	140.0	142.5	150.4	9.8	6.9	32.2	44.7	0.5	0.8	12.1	12.3
A11	91.2	135.4	103.7	149.6	12.0	9.5	9.1	23.2	0.5	0.8	12.9	11.9
A12	153.7	110.6	166.2	121.3	7.5	8.8	62.8	37.6	0.5	0.8	12.1	12.8
A13	66.0	145.9	73.7	156.2	10.5	6.6	15.3	32.7	1.0	0.8	7.3	10.3
A14	127.0	218.5	141.1	241.9	10.0	9.6	24.2	48.6	0.5	0.8	12.7	13.4
A15	140.5	303.2	153.8	324.9	8.6	6.7	34.3	47.9	0.5	0.5	13.0	10.7
A16	247.6	149.9	255.7	157.7	3.2	5.0	66.7	53.3	0.5	0.8	8.9	10.2
A17	91.7	37.3	96.4	46.0	4.9	18.9	37.8	20.6	0.8	0.8	6.3	5.5
B1	146.3	38.2	157.1	42.5	6.9	9.9	51.1	24.9	0.8	0.5	11.2	4.1
B2	91.8	254.5	101.7	273.8	9.7	7.1	31.7	39.6	0.8	1.0	8.6	10.4
B3	88.0	133.3	97.7	140.8	9.9	5.4	20.9	21.5	1.5	3.0	8.9	5.9
B4	100.9	75.5	107.6	81.1	6.2	6.9	30.5	24.1	0.8	0.5	7.3	7.1
B5	96.4	73.4	107.4	80.3	10.3	8.6	25.8	13.3	0.8	0.5	8.2	8.1
B6	124.4	128.0	133.6	132.6	7.0	3.4	27.0	60.8	0.8	0.5	6.9	5.7
B7	185.2	90.1	193.0	98.9	4.1	8.9	47.5	41.8	1.0	1.0	9.2	7.0
B8	81.4	91.7	90.6	98.3	10.1	6.7	34.9	44.1	0.5	0.5	8.2	7.8
B9	125.2	130.7	129.9	139.4	3.6	6.2	27.2	44.2	0.8	0.8	4.3	10.7
B10	145.0	168.4	156.5	177.4	7.3	5.1	29.9	51.6	0.8	0.8	10.5	7.9
B11	91.8	67.0	100.9	76.6	9.0	12.6	33.7	16.8	0.8	0.8	7.2	11.1
B12	163.2	82.1	170.7	88.5	4.4	7.2	48.1	19.7	1.0	0.8	10.2	6.3
B13	81.0	191.0	88.9	203.9	8.9	6.3	20.3	65.5	0.8	1.0	7.8	11.3
B14	106.8	189.9	115.7	205.5	7.6	7.6	24.7	54.6	0.8	0.8	10.9	11.8
B15	133.6	186.6	143.8	200.1	7.1	6.7	43.0	40.6	0.5	1.0	5.6	11.5
B16	142.0	80.7	149.7	88.3	5.2	8.5	65.8	31.9	0.8	0.5	7.0	7.0
B17	141.2	83.8	150.5	88.9	6.1	5.8	27.2	27.0	0.8	0.5	6.0	6.4
Mean	134.0	133.0	144.3	143.5	7.6	7.8	36.7	37.1	0.8	0.8	9.3	9.3
S.D	46.8	58.5	48.1	62.3	2.3	2.9	15.9	13.3	0.2	0.5	2.5	2.6

Table 3. Statistical results of bioequivalence evaluation in AUC_t and C_{max} between two domperidone tablets

ANOVA		Mean Squares	F-value	F-table
AUC_t	Group or Sequence	0.57	3.596	4.149
	Subjects/Group	0.16	0.937	1.804
	Period	0.004	0.026	4.149
	Drug	0.047	0.277	4.149
	Residual	0.17		
C_{max}	Group or Sequence	0.050	0.273	4.149
	Subjects/Group	0.184	0.921	1.804
	Period	0.013	0.066	4.149
	Drug	0.024	0.123	4.149
	Residual	0.2		

Table 4. Lower and upper limit of 90% confidence interval in AUC_t and C_{max}

	Point estimation	90% Confidence interval	
		Lower limit	Upper limit
AUC_t	0.948	0.801	1.124
C_{max}	1.038	0.865	1.248

였고 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다.

혈중농도-시간곡선하면적(AUC_t)과 최고혈중농도(C_{max})에 대한 동등성 검정

Table 2에 나타난 각 피험자의 로그변환한 AUC_t 값과 C_{max} 값에 대한 분산분석과 통계검정 결과를 각각 Table 3, 4에 나타내었다. 군간 순서효과 검정에서 F table에 근거한 값보다 작게 나와 유의적인 순서효과 혹은 군간 차이가 없는 것으로 나타나서 교차시험이 잘 진행되었음을 알 수 있었다. 개체내 변동에서 기간별 및 제제별 변동은 유의적인 차이를 나타내지 않았다(Table 3). 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 AUC_t 의 경우에는 log 0.801에서 log 1.124로, C_{max} 의 경우에는 log 0.865에서 log 1.248로서 생물학적동등성시험기준을 충족하였다(Table 4).

고찰 및 결론

한국휴텍스제약(주) '디엠정'의 (주)한국안센 '모티리움엠정'에 대한 동등성 여부를 종합적으로 판단하면, 생물학적동등성시험의 파라미터중 2개 항목(AUC_t , C_{max})에 대하여 AUC_t 값의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90%

신뢰구간이 log 0.801에서 log 1.124 이고 C_{max} 값의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.865에서 log 1.248 으로서 두 항목 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내이어야 한다는 기준을 충족시켰다. 이상의 결과를 종합하면, 시험약인 '디엠정'은 대조약인 '모티리움엠정'에 대하여 생물학적으로 동등하다고 사료된다.

참고문헌

1. Brogden R, Carmine A, Heel R, *et al.* Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs* 1982; 24(5): 360-400.
2. Laduron P, Leysen J. Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochem pharmacol* 1979; 28: 2161-5.
3. Prakash A, Wagstaff A. Domperidone. A review of its use in diabetic gastropathy. *Drugs* 1998; 56(3): 429-445.
4. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part II). *Drugs* 1992; 43(4): 443-63.
5. Heykants J, Hendriks R, Meuldermans W, *et al.* On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. IV. The pharmacokinetics of intravenous domperidone and its bioavailability in man following intramuscular, oral and rectal administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1981; 6(1): 61-70.
6. Meuldermans W, Hurkmans R, Swysen E, *et al.* On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man III. Comparative study on the excretion and metabolism of domperidone in rats, dogs and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1981; 6(1): 49-60.
7. Heykants J, Knaeps A, Meuldermans W, *et al.* On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. I. Plasma levels of domperidone in rats and dogs. Age related absorption and passage through the blood brain barrier in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1981; 6(1): 27-36.
8. Michiels M, Hendriks R, Heykants J. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man II. Tissue distribution, placental and milk transfer of domperidone in the Wistar rat. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1981; 6(1): 37-48.
9. Huang Y, Colaizzi J, Bierman R, *et al.* Pharmacokinetics and dose proportionality of domperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1986; 26(8): 628-32.
10. Michaud V, Simard C, Turgeon J. An improved HPLC

- assay with fluorescence detection for the determination of domperidone and three major metabolites for application to in vitro drug metabolism studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 852(1-2): 611-6.
11. Sivakumar T, Manavalan R, Muralidharan C, *et al.* Multi-criteria decision making approach and experimental design as chemometric tools to optimize HPLC separation of domperidone and pantoprazole. *J Pharm Biomed Anal.* 2007; 43(5): 1842-8.
 12. Ali M, Ghori M, Khatri A. Stability indicating simultaneous determination of domperidone (DP), methylparaben (MP) and propylparaben by high performance liquid chromatography (HPLC). *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41(2): 358-65.
 13. Kim S, Lee J, Yoo A, *et al.* Bioequivalence Assessment of Domperidone Maleate Tablets in Healthy Korean Volunteers: *The Journal of Applied Pharmacology*, 2003; 11: 145-150.
 14. Wu M, Gao L, Cai XH, *et al.* Determination of domperidone in human plasma by LC-MS and its pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. *Acta Pharmacol Sin.* 2002; 23(3): 285-8.
 15. Zavitsanos A, MacDonald C, Bassoo E, *et al.* Determination of domperidone in human serum and human breast milk by high-performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999; 730(1): 9-24.
 16. 식품의약품안전청 고시 제 2005-31호 (2005. 6. 7): '생물학적동등성시험기준'