

Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry를 이용한 Sibutramine과 N-desmethyl 및 N-didesmethyl 대사체의 동시 정량 분석법 개발

심 영 순

전남대학교 의과대학/전남대학교병원

배경/목적: Sibutramine은 주로 중추내의 신경전달물질인 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하여 포만중추를 자극함으로써 비만치료에 쓰이는 SNRI (Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) 계열의 약물이다. Sibutramine은 동물이나 사람에게 투약하였을 경우, 매우 신속하게 M1 (N-mono-desmethylsibutramine)과 M2 (N-di-desmethylsibutramine)로 대사가 이루어진다. Sibutramine과 그 대사체 (M1, M2)를 하나의 내부표준물질을 가지고 liquid chromatography-tandem mass spectrometry와 보다 간편한 전처리 방법인 고체상추출법(solid phase extraction)을 이용하여 동시 정량하는 분석법을 개발하고자 하였다.

방법: 분석기기로는 liquid chromatography-tandem mass spectrometry를 이용하였으며, 역상 컬럼에 이동상을 걸어 분리시켰다. Mass spectrometry의 TIS를 이용하여, positive 이온 모드에서 MRM 모드로 sibutramine, M1, M2 및 propranolol의 precursor 이온을 m/z 280/266/252/260에서 검출하였고, 생성된 product ion은 m/z 138/125/125/116에서 검출하였다. 혈장의 전처리과정에서 propranolol를 내부표준물질로 사용하였고, OASIS HLB cartridge를 사용한 고체상추출법을 이용하였다. 상기한 조건에서 sibutramine과 2개 대사체의 동시정량을 실시하였을 때의 특이성, 정확성, 정밀성, 직선성 및 회수율 등을 검토하였다.

결과: Sibutramine과 2개 대사체는 모두 상술한 해당 조건에서 분리가 잘 되었다. Sibutramine과 M1은 0.1~20 ng/ml에서, M2는 0.1~50 ng/ml에서 모두 양호한 직선성을 나타냈다. 정확성과 정밀성도 변이계수가 15%를 넘지 않았다. 고체상추출법을 이용한 결과에서, sibutramine, M1 및 M2에 대하여 각각 78%, 73%, 74%의 회수율을 보였다. 또한 추출과정의 보완으로 정량한계를 2배 이상 낮출 수 있는 가능성도 확인하였다.

결론: Propranolol를 내부표준물질로 사용하여 liquid chromatography-tandem mass spectrometry로 sibutramine과 두 대사체의 동시 정량이 가능하였으며, 또한 OASIS HLB cartridge를 사용한 고체상추출법으로 보다 간편하고 신속한 전처리가 가능하였다. 따라서 sibutramine의 약동학적 연구에 이상과 같은 동시 정량 분석법이 활용될 수 있음이 제시되었다.