

에토석시미드의 HPLC 분석법 및 한국인에서의 약동학적 특징

배정우 · 김지홍 · 양상인 · 김현경 · 장춘곤 · 한혜원* · 박영서* · 손의동** · 이석용#

성균관대학교 약학대학, *서울아산병원 소아과, **중앙대학교 약학대학

(Received October 27, 2003; Revised December 15, 2003)

HPLC Determination and Pharmacokinetic Profile of Ethosuximide in Korean Subjects

Jung-Woo Bae, Ji-Hong Kim, Sang-In Yang, Hyun-Kyung Kim, Choon-Gon Jang, Hye-Won Han*,
Young-Seo Park*, Uy-Dong Sohn** and Seok-Yong Lee#

Lab. of Pharmacology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

*Department of Pediatrics, Seoul Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

**College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — Ethosuximide is an oral anticonvulsant agent used in the first choice anti-absence seizure drug. The purpose of this study was to assess the pharmacokinetic profile of the ethosuximide in healthy Korean volunteers and to develop the efficient assay method of ethosuximide in human plasma. The pharmacokinetics of ethosuximide administered orally was evaluated after a dose of 500 mg. Ethosuximide was assayed from plasma by a specific HPLC method reading absorbance at 195 nm. AUC was $1222 \pm 160 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, C_{max} $14.21 \pm 1.74 \mu\text{g/ml}$, T_{max} $1.06 \pm 0.62 \text{ hr}$ and half-life $77.83 \pm 12.46 \text{ hr}$. The half-life in Korean was longer than, in Caucasian (53~56 hr).

Keywords □ ethosuximide, pharmacokinetics, HPLC

에토석시미드(ethosuximide, 3-ethyl-3-methyl-2,5-pyrrolidinedione)는 항경련제로서 absence seizure를 나타내는 generalized epilepsy에 사용되는 의약품이다. 에토석시미드는 칼슘채널과 관련된 작용과, Na^+/K^+ ATPase의 억제, 뇌의 대사율의 감소, GABA aminotransferase의 감소 등의 작용을 나타내는데 이는 치료혈중농도에서는 나타나지 않는다.¹⁾ 다만, 칼슘채널과 관련되어 시상뉴런에서 T형의 칼슘채널(low-threshold Ca^{2+} current)을 선택적으로 억제하여, absence seizure의 특징적인 3-Hz spike-wave rhythms의 발생을 억제한다.²⁾

성인은 1일 450~1000 mg을 2~3회로 나누어서 경구투여하며 소아는 1일 150~600 mg을 1~3회로 나누어서 경구 투여한다. 부작용으로는 용량과 관련되어 통증, 오심, 구토 등을 포함한 위장관 장애와 일시적 기면, 피로, 두통, 어지러움, 떨꾹질, 불쾌감 등이 있다. 용량과 무관하거나 특이체질적인 부작용은 거의 나타나지 않는다.

약동학적 특성을 보면 경구 투여 후 비교적 빠르고 거의 완전

하게 흡수되며 백인에게서 1~3시간 경과시($T_{\text{max}}=1\sim3$ 시간) 최고 혈장농도에 도달하고,³⁾ 체내에 흡수된 후 주로 간에서 산화(oxidation)에 의하여 대사 되며, 반복 투여시에도 자신의 대사가 촉진되거나 억제되지 않는다고 보고된 바 있다.⁴⁾ 백인을 대상으로 한 혈장 소실반감기에 대한 기존의 보고들을 보면 steady state에서 어린이에서는 상대적으로 짧아 30시간 정도이나,^{5,6)} 성인을 대상으로한 보고들^{3,7-10)}에서 공통적으로 평균 53~56시간 정도, Porter와 Meldrum의 보고¹⁾는 평균 40시간(18~72시간) 정도인 것으로 알려져 있다. 그 외에 에토석시미드의 약물동력학적 특징에 대한 보고는 거의 없으며, 국내에서는 이에 대하여 연구가 진행되바 없다. 각 인종과 민족에 따라 유전적인 소인의 차이가 있어 개개 약물의 약동학적 특징이 차이가 있을 수 있으며, 이로 인하여 타 인종이나 민족을 대상으로 실험된 결과를 바탕으로 약물치료를 진행할 경우 예상과는 다르게 최선의 치료효과를 얻지 못하는 경우가 많다. 따라서 국내인을 대상으로 각 약물의 약동학적 특징을 측정하는 것은 임상적으로 중요한 의미가 있다.

약물의 혈중농도 분석에는 고효능액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)와 가스크로마토그래피(gas chromatography, GC)를 이용한 방법이 널리 사용되고 있으며, 그중 HPLC와 자외선검출기(UV detector)를 이용한 방

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 031-290-7718 (팩스) 031-290-7738
(E-mail) sylee@skku.ac.kr

법이 가장 편리하게 사용되고 있다. 정량한계농도는 gas-liquid chromatography와 불꽃이온화검출기(flame ionization detector) 또는 전자포획검출기(electron capture detector)를 사용한 Wallace 등의 보고²¹⁾에서 각각 2.5 µg/ml, 0.5 µg/ml이었고, HPLC와 UV 검출기를 이용한 Rydzewski등의 보고¹¹⁾에서는 1 µg/ml이었다.

따라서 본 연구에서는 HPLC를 이용한 에토석시미드의 혈중 농도 분석법을 개발하고, 이를 이용하여 생체이용률시험을 수행하여 한국인에서 약물동력학적 특징을 연구하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 기기

에토석시미드(ethosuximide)는 한국유나이티드제약의 자론틸 연질캡셀(250 mg/cap)을 사용하였으며, 각 피험자에게 성인 1일 투여량에 해당하는 2캡셀(ethosuximide로서 500 mg)을 경구 투여하였다.

에토석시미드 표준품과 내부표준물질로 사용한 페니토인나트륨 및 potassium phosphate(monobasic anhydrous와 dibasic anhydrous)는 Sigma(St Louis, MO, USA)로부터 구입하였다. HPLC용 아세트니트릴과 디크로로메탄(J.T. Baker Co., USA)을 사용하였다. HPLC system은 Waters 515 HPLC Pump와 Waters 717 Plus Autosampler를, 검출기로는 Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector를, 컬럼은 Capcell Pak C₁₈ UG120 5 µm(4.6×250 mm, Shiseido Fine Chemical, Japan)를, 데이터 처리장치로는 영린과학의 Autochro Win-Chromatography Data System(Korea)을 사용하였다.

피험자 선정

피험자는 만 21~26세의 건강한 남성 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액질환의 병력이 없고, 시험개시 1개월 이내에 barbiturate류 약물 등의 약물대사효소 유도 및 억제 약물을 복용한 사실이 없고 과도한 음주를 하지 않으며, 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 식품의약품안전청의 규정에 따라 모집 공고하고 지원신청서를 받은 후 서울아산병원에서 건강진단을 실시하여 적합판정을 받은 8명을 선정하였다. 피험자의 건강진단은 문진과 내과적인 진찰을 받고 다음과 같은 임상병리 검사를 실시하였다. 혈액병리검사(Hemoglobin, hematocrit, platelet, WBC, differential count of WBC), 혈액화학검사(BUN, creatinine, total protein, albumin, sGOT, sGPT, total bilirubin, fasting blood sugar, total cholesterol, alkaline phosphatase), 뇨검사(Specific gravity, colour, pH, glucose, albumin, bilirubin, WBC, RBC), 내과적 검진(기왕력 및 신체검사)을 실시하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 64.3±5.9 kg, 나이는 23.6±1.5세이었

다. 이들로부터 동의서를 받은 후 생체이용률 시험을 실시하였다. 피험자들은 시험 시작 12시간 전부터 금식시켰으며 또한 투약 12시간 전부터 채혈종료시까지 피험자의 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하였다.

약물투여 및 혈액채취

피험자는 시험전일 10시에 취침하여 시험당일 오전 6시에 기상하였으며, 오전 7시 30분에 피험자 등의 상완 정맥부위에 heparin-locked catheter를 설치하고 blank 혈액으로 각각 10 ml 씩을 채혈하였다. 피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 에토석시미드 2캡셀(ethosuximide로서 500 mg)씩을 물 240 ml와 함께 투약하였다.

채혈은 약물의 예상 혈중소실반감기(백인에서 약 56시간)^{3,7-10}의 3배 이상인 240시간 동안 실시하였고, 채혈 횟수는 약물 투약 직전과 투약 후 0.5시간, 0.75시간, 1시간, 1.5시간, 2시간, 6시간, 10시간, 24시간, 72시간, 120시간, 192시간, 240시간으로 총 13 시점에서 실시하였다. 채혈 방법은 I.V. catheter 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 2 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 10 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후마다 I.V. catheter 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취하였고 분석시까지 -70°C에서 보관하였다. 식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 12시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4시간까지는 금식 상태를 유지시켰으며, 투약 후 4시간 경과시 동일한 점심식사를 제공하였다. 10시간째 채혈이 끝난 후 다시 동일한 저녁 식사를 제공하였고, 투약 후 24시간까지는 동일속소에서 관리하였으며, 이후 귀가시켜 서울아산병원으로 방문토록 하여 투약 후 240시간째까지 채혈을 실시하였다. 피험자들이 최종 채혈(240시간)이 끝날 때까지 과도한 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 및 타 약물의 복용을 금지시켰다.

혈장 중 에토석시미드의 분석

혈장 중 에토석시미드의 분석은 기준에 알려진 에토석시미드 HPLC 분석법¹¹⁻²⁰⁾을 부분적으로 변경하여 실시하였다. 이동상으로는 아세트니트릴 : 인산완충용액(1 l당 20 mmol KH₂PO₄와 2 mmol K₂HPO₄ 함유, pH=5.6)=35 : 65(v/v%) 혼합용액을 사용하고 유속 1.5 ml/min에서 정량하였다. UV 검출기의 검출파장 선정은 에토석시미드용액(에토석시미드 표준액을 증류수에 희석한 용액)과 내부표준물질로 사용될 페니토인나트륨용액(페니토인나트륨 표준액을 증류수에 희석한 용액)을 180 nm부터 800 nm까지의 각 파장에서 흡광도를 UV spectrophotometer를 사용하여 측정 후 최적의 검출파장을 선택하였다.

에토석시미드 표준품을 증류수에 녹인 용액을 blank 혈장으로 1 : 9의 비율로 희석하여 1 ml의 혈장중 농도가 각각 0.1, 0.5, 1,

5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$ 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 500 μl 에 내부표준물질로 증류수에 녹인 페니토인나트륨 (20 $\mu\text{g/ml}$)을 100 μl 씩을 가하여 흔들어 섞었다. 여기에 6 ml의 디크로로메탄을 가하고 30초 동안 vortexing하여 추출한 다음 2,500 rpm에서 10분간 원심분리시켰다. 여기에서 유기용매층을 취하여 깨끗한 시험관에 옮긴 다음 37°C 질소기류하에서 증발·건조시킨 후 잔사를 이동상 1 ml에 용해시킨 후 그 중 100 μl 를 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 면적비에 대한 에토석시미드의 면적비로 검량선을 작성하였다.

정밀성은 에토석시미드와 내부표준물질의 피크면적비의 표준편차를 에토석시미드와 내부표준물질의 피크면적비의 평균값으로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 정확성은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율(%)로서 구하였다. 정량한계는 크로마토그램상에서 신호대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인 조건을 만족하는 농도로 구하였다.

혈장 시료의 처리는 혈장 500 μl 에 내부표준물질로 페니토인나트륨(20 $\mu\text{g/ml}$) 100 μl 를 가한 후 검량선 작성시 사용한 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 최종시료 100 μl 를 HPLC에 주입하여 에토석시미드의 농도를 구하였다.

약동학적지표의 산출

최고혈중농도(C_{\max}), 최고혈중농도시점(T_{\max}), 곡선하면적(AUC), 소실반감기($T_{1/2}$), 소실상수(K_e) 등은 식품의약품안전청에서 제작한 BA-Calc 2002 프로그램을 사용하여 구하였다.

실험결과

분석조건의 검증

에토석시미드와 내부표준물질인 페니토인나트륨의 흡광도

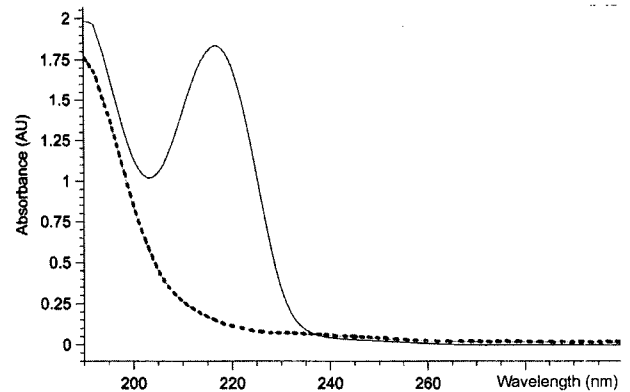


Fig. 1 - Absorbance of ethosuximide and phenytoin sodium (— : ethosuximide, : phenytoin sodium).

를 scanning한 결과가 Fig. 1과 같다. 에토석시미드는 약 192 nm에서 최대 흡광도를 나타내며, 페니토인나트륨은 약 190 nm에서 최대 흡광도를 나타내었다. 본 연구에서는 에토석시미드의 sensitivity를 높게 유지하며 내부표준물질의 농도를 가급적 낮추기 위하여 UV 검출기의 파장을 195 nm로 결정하였다.

혈장시료 처리법에 의하여 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 2와 같았으며, 에토석시미드 피크의 유지시간은 약 2.8분, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 6.6분이었고, 분석조건에서 에토석시미드 및 내부표준물질(I.S.)은 기타 혈장 성분들과 잘 분리되었다.

Blank 혈장시료, 20 $\mu\text{g/ml}$ 내부표준물질 100 μl 를 spike한 혈장시료, 0.1(정량한계농도), 0.5, 1, 5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$ 의 표준액 500 μl 와 20 $\mu\text{g/ml}$ 내부표준물질 100 μl 를 spike한 혈장시료를 혈장시료처리법에 의하여 검체를 처리하여 HPLC로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 에토석시미드의 검량선의 계산식은 $y=0.1301x-0.0011(r^2=0.9999)$ 로 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ~20 $\mu\text{g/ml}$ 범위에서

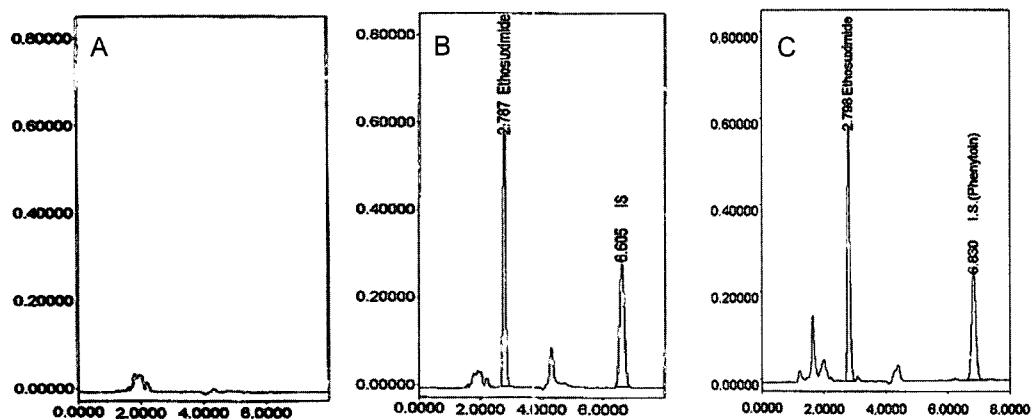


Fig. 2 - HPLC chromatograms of ethosuximide and phenytoin sodium (I.S.). A: blank human plasma, B: human plasma spiked with ethosuximide (10 $\mu\text{g/ml}$) and I.S. (20 $\mu\text{g/ml}$), C: human plasma sample at 1.5 hr after administration of ethosuximide 500 mg.

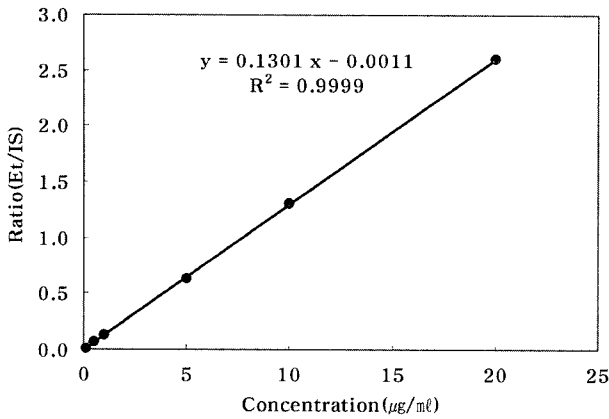


Fig. 3 - Calibration curve of plasma ethosuximide.

양호한 직선성을 나타내었다(Fig. 3). 내부표준물질과 시험물질의 회수율은 각각 92.06%, 92.28%이었다. 본 분석방법의 정밀성 CV %는 일내 정밀성이 4% 이하, 정량한계농도에서의 일내 정밀성은 8%이하였고, 일간 정밀성은 5% 이하, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 17% 이하였다. 정확성은 98%와 114% 사이이었으며, 정량한계농도에서의 정확성은 91%였다(Table I). 정량한계는 0.1 µg/ml이었다.

이들 결과들을 고려할 때 혈장 중 에토석시미드에 대한 본 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있

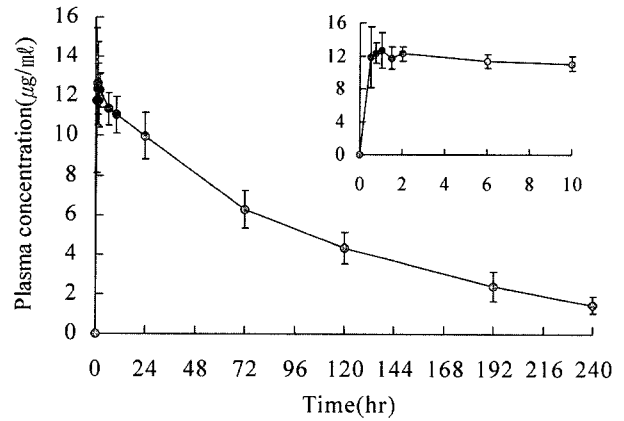


Fig. 4 - Plasma concentration of ethosuximide after oral administration of ethosuximide (500 mg). Each value represents the Mean±S.D. of 8 volunteers. Insert shows plasma concentration-time curves from 0 to 10 hours of ethosuximide.

는 충분한 감도, 특이성, 직선성, 정확성 및 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있다.

혈장 중 에토석시미드의 농도추이

각 피험자에게 에토석시미드를 투여한 후 구한 시간별 혈장 중 약물 농도는 Table II에 나타내었으며, 각 피험자에 있어서의

Table I - Precision, accuracy and recovery of HPLC assay method for plasma ethosuximide (n=5: precision, accuracy, n=3: recovery)

Concentration (µg/ml)	Precision (CV%)		Accuracy (% , n=5)	Recovery (%)	
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)		Ethosuximide (%)	IS (%)
0.1	7.42	16.32	91	94.33	95.26
0.5	2.77	4.16	114	90.58	90.08
1	2.07	2.59	108	92.48	88.79
5	2.60	3.30	99	91.74	93.53
10	3.62	3.64	98	92.21	92.71
20	1.01	3.70	101	93.51	92.00
Mean				92.48	92.06
S.D.				1.32	2.34

Table II - Plasma concentration of ethosuximide after administration of ethosuximide 500 mg (µg/ml)

Subject	Time after administration of Zarontil soft capsules (hr)												
	0	0.5	0.75	1	1.5	2	6	10	24	72	120	192	240
A	0	15.65	12.02	11.16	10.48	12.02	10.59	10.19	9.60	6.26	3.98	2.55	1.68
B	0	6.52	11.90	15.99	12.97	11.89	11.53	10.69	9.86	7.03	3.56	1.53	1.00
C	0	10.05	11.63	11.76	10.80	11.53	11.60	11.46	11.57	6.49	4.92	2.84	1.66
D	0	7.92	11.70	10.93	12.03	12.24	11.58	11.39	10.03	6.68	4.97	3.31	2.04
E	0	15.32	15.01	15.63	14.11	13.87	11.09	12.15	10.54	5.74	3.96	1.77	1.06
F	0	13.15	10.74	10.35	11.51	11.67	10.46	10.17	8.50	4.24	3.11	1.46	0.88
G	0	9.88	13.29	12.50	12.01	13.49	13.07	12.30	11.39	6.80	5.12	3.29	1.87
H	0	15.80	12.49	12.87	10.17	11.59	10.87	9.98	8.39	7.14	5.17	2.58	1.43
Mean	0	11.79	12.35	12.65	11.76	12.29	11.35	11.04	9.99	6.30	4.35	2.42	1.45
S.D.	0	3.68	1.30	2.12	1.32	0.90	0.82	0.91	1.18	0.94	0.80	0.75	0.43

Table III – Pharmacokinetic parameters of oral ethosuximide in 8 volunteers

Volunteers	Pharmacokinetic parameters						
	AUC ₀₋₂₄₀ (µg/ml·hr)	AUC _{0-∞} (µg/ml·hr)	AUC ₀₋₂₄₀ /AUC _{0-∞} (%)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)	K _e (×10 ⁻³ hr ⁻¹)	t _{1/2} (hr)
A	1193.9	1406.8	84.89	15.65	0.50	7.8882	87.87
B	1134.7	1225.0	92.63	15.99	1.00	1.1087	62.52
C	1345.1	1546.6	86.97	11.76	1.00	8.2282	84.24
D	1355.1	1637.1	82.77	12.24	2.00	7.2222	95.97
E	1152.3	1253.3	91.94	15.63	1.00	1.0517	65.91
F	917.7	1002.3	91.56	13.15	0.50	1.0397	66.67
G	1420.3	1654.6	85.83	13.49	2.00	7.9610	87.07
H	1263.7	1413.4	89.41	15.80	0.50	9.5708	72.42
Mean	1222.8	1392.4	88.25	14.21	1.06	5.5088	77.83
S.D.	160.3	224.4	3.66	1.74	0.62	3.7360	12.46

시간에 따른 혈장 중 약물농도를 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로 Fig. 4에 나타내었다.

즉, 경구투여시 에토석시미드의 흡수속도는 매우 빨라 8명의 피험자중 3명이 투여 후 30분 경과시 최고혈중 농도에 도달하였고, 3명이 투여 후 1시간 경과시, 2명이 투여 후 2시간 경과시 최고혈중농도에 도달하였으며 소실속도가 매우 느려 240시간 이후에도 최저측정한계농도 이하로 감소하지 않았다.

에토석시미드의 약동학적 파라메타

각 피험자의 AUC, C_{max}, T_{max}, K_e, T_{1/2} 등의 생체이용률 파라메타는 HPLC를 이용한 분석방법에 의해서 얻은 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 식품의약품안전청에서 제작한 BA-Calc 2002 프로그램 이용하여 구하였으며, 각 피험자의 생체이용률 파라메타를 정리하면 Table III과 같다.

경구투여시 에토석시미드의 흡수속도는 매우 빨라 최고혈중농도 도달시간이 1.06±0.62시간이었다. 최고혈중농도는 가장 높은 피험자가 15.99 µg/ml이었으며, 가장 낮은 피험자가 11.76 µg/ml으로 다소 차이를 보였고, 평균은 14.21±1.74 µg/ml이었다. AUC는 가장 높은 피험자가 1420.3 µg/ml·hr이었으며 가장 낮은 피험자가 917.7 µg/ml·hr으로 큰 편차를 보였으며 평균은 1222.8±160.3 µg/ml·hr이었다. 소실상수(K_e)는 평균 5.51±3.74×10⁻³ hr⁻¹이었다. 소실반감기는 가장 느린 피험자가 95.97시간이었으며, 가장 빠른 피험자는 62.52시간이었으며, 평균은 77.83±12.46시간이었다. AUC₀₋₂₄₀까지가 AUC_{0-∞}까지의 88.25±3.26%에 해당하였다.

고 찰

Rydzewski 등¹¹⁾이 혈장중 항경련제의 동시 HPLC 분석법을 보고하였으나 이 보고에서는 최저정량농도가 1 µg/ml로서 대상에 따라 낮은 혈중농도를 나타내는 경우의 에토석시미드의 약동학적 지표를 측정하는데 사용하기에는 여러 가지 한계를 보였다.

따라서 본 연구에서는 혈장중 에토석시미드를 효율적으로 분리하고 HPLC를 이용하여 최저정량농도를 0.1 µg/ml 낮은 편리하고 효과적으로 정량할 수 있는 새로운 HPLC 분석법을 개발하였다. 디크로로메탄을 사용하여 혈장 중 에토석시미드와 내부표준물질인 페니토인나트륨을 분리한 추출법은 수득률이 매우 높고 일정하여 효율성과 편리성이 매우 높은 추출법임을 확인하였다. Wade와 Meatherall 등의 방법^{15,16)}을 응용하여 에토석시미드의 낮은 melting point(64~65°C)로 인하여 추출용매의 증발과 건조과정에서 손실이 일어나는 것을 방지하고 추출효율과 정확성을 높이기 위해 37°C에서 질소기류하에서 증발·건조하였고, 질소기체의 유속은 200 ml/min 이하로 하여 실험하였다. 이 추출물을 본 실험에서 사용한 HPLC조건에서 분석하였을 때 다른 피이크와 중첩없이 잘 분리되었으며, 측정감도도 에토석시미드의 혈중농도를 측정하기에 적합하였다.

본 연구에서 8명의 피험자에서 500 mg의 에토석시미드의 복용시 T_{max}는 평균 1.06±0.62시간으로 빠른 흡수속도를 나타내는 반면 소실반감기는 평균 77.83±12.46시간으로 매우 느린 소실속도를 보여주었다. 이는 백인들에서 T_{max}가 1~3시간이라는 Eadie 등의 보고¹³⁾와 유사한 결과이며, 혈장 소실반감기는 평균 53~56시간이라는 여러 보고들^{3,7-10)}과 평균 40시간(18~72시간)이라는 Porter와 Meldrum의 보고¹⁾와 비교하여 다소 길게 나타났다. 이러한 결과는 한국인에서는 에토석시미드의 대사속도가 백인들에 비하여 상대적으로 느리게 나타날 수 있으며 따라서 항경련작용의 지속시간이 훨씬 길게 나타날 가능성이 있음을 시사할 뿐만 아니라 에토석시미드의 대사나 배설에 관련된 효소나 transporter의 다형성이 존재할 수도 있음을 말해준다.

감사의 말씀

이 논문은 2003년도 식품의약품안전청의 지원에 의해 연구되었음(KFDA-03142-약동성-507).

참고문헌

- 1) Porter, R. J. and Meldrum, B. S. : Antiseizure Drugs, *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th ed. 395 (2001).
- 2) Coulter, D. A., Huguenard, J. R. and Prince, D. A. : Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.* **25**, 582 (1989).
- 3) Eadie, M. J., Tyrer, J. H., Smith, G. A. and McKauge, L. : Pharmacokinetics of drugs used for petit mal absence epilepsy. *Clin. Exp. Neurol.* **14**, 172 (1977).
- 4) Eadie, M. J. : Metabolism of anticonvulsant drugs. *Rev. Drug Metab. Drug Intera.* **3**, 317 (1981).
- 5) Buchanan, R. A., Fernandez, L. and Kinkel, A. W. : Absorption and elimination of ethosuximide in children. *J. Clin. Pharmacol. J. New Drugs.* **9**(6), 393 (1969).
- 6) Buchanan, R. A., Kinkel, A. W., Turner, J. L. and Heffelfinger, J. C. : Ethosuximide dosage regimens. *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**(2), 143 (1976).
- 7) Buchanan, R. A., Kinkel, A. W. and Smith, T. C. : The absorption and excretion of ethosuximide. *Int. J. Clin. Pharmacol.* **7**(2), 213 (1973).
- 8) Glazko, A. J. : Antiepileptic drugs: bioinformation, metabolism and serum half-life. *Epilepsia* **16**(2), 367 (1975).
- 9) Goulet, J. R., Kinkel, A. W. and Smith, T. C. : Metabolism of ethosuximide. *Clin. Pharmacol. Ther.* **20**(2), 213 (1976).
- 10) Warren, J. W., Benmaman, J. D., Wannamaker, B. B. and Levy, R. H. : Kinetics of a carbamazepine-ethosuximide interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* **28**(5), 646 (1980).
- 11) Rydzewski, R. S., Gadsden, R. H. and Phelps, C. A. : Simultaneous rapid HPLC determination of anticonvulsant drugs in plasma and correlation with EMIT. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **10**(1), 89 (1980).
- 12) Ou, C. N. and Rognerudd, C. L. : Simultaneous measurement of ethosuximide, primidone, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and their bioactive metabolites by liquid chromatography. *Clin. Chem.* **30**, 1667 (1984).
- 13) Chan, K., Lok, S. and Teoh, R. : The simultaneous determination of five anti-epileptic drugs in plasma by high performance liquid chromatography. *Methods find Exp. Clin. Pharmacol.* **6**(11), 701 (1984).
- 14) Wad, N. : Simultaneous determination of eleven antiepileptic compounds in serum by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **305**(1), 127 (1984).
- 15) Wad, N. : Rapid extraction method for ethosuximide and other antiepileptics in serum for determination by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **338**(2), 460 (1985).
- 16) Meatherall, R. and Ford, D. : Isocratic liquid chromatographic determination of theophylline, acetaminophen, Chloramphenicol, caffeine, anticonvulsants, and barbiturates in serum. *Ther. Drug Monit.* **10**(1), 101 (1998).
- 17) Galan-Valiente, J., Soto-Otero, R. and Sierra-Marcuno, G. : Simultaneous measurement of ethosuximide and phenobarbital in brain tissue, serum and urine by HPLC. *Biomed. Chromatogr.* **3**(2), 49 (1989).
- 18) Romanyshyn, L. A., Wichmann, J. K., Kucharczk, N., Shumaker, R. C., Ward, D. and Sofa, R. D. : Simultaneous determination of felbamate, primidone, phenobarbital, carbamazepine, two carbamazepine metabolites, phenytoin, and one phenytoin metabolite in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther. Drug Monit.* **16**(1), 90 (1994).
- 19) Ratnaraj, N. and Patsalos, P. N. : A high-performance liquid chromatography micromethods for the simultaneous determination of vigabatrin and gabapentin in serum. *Ther. Drug Monit.* **20**(4), 430 (1998).
- 20) Matar, K. M., Nicholls, P. J., Tekell, A., Bawazir, S. A. and Al-Hassan, M. I. : Liquid chromatographic determination of six antiepileptic drugs and two metabolites in microsamples of human plasma. *Ther. Drug Monit.* **21**(5), 559 (1999).
- 21) Wallace, J. E., Schwertner, H. A., Hamilton, H. E. and Shimek, E. L. Jr. : Electron capture gas-liquid chromatographic determination of ethosuximide and desmethylmethsuximide in plasma and serum. *Clin. Chem.* **25**, 252 (1979).