

뉴론틴 캡슐 300밀리그램(가바펜틴 300 mg)에 대한 건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램의 생물학적동등성

조혜영 · 강현아 · 박은자 · 오세원* · 문재동* · 이용복†

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, 전남대학교 병원 임상시험센터, *전남대학교 의과대학 (2005년 5월 8일 접수 · 2005년 6월 3일 승인)

Bioequivalence of Kuhnil Gabapentin™ Capsule 300 mg to Neurontin™ Capsule 300 mg (Gabapentin 300 mg)

Hea-Young Cho, Hyun-Ah Kang, Eun-Ja Park, Se-Won Oh*, Jai-Dong Moon* and Yong-Bok Lee†

Institute of Bioequivalence and Bridging Study, College of Pharmacy, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea
Clinical Trial Center, Chonnam National University Hospital, Gwangju 501-757, Korea

*Medical School, Chonnam National University, Gwangju 501-757, Korea

(Received May 8, 2005 · Accepted June 3, 2005)

ABSTRACT – Gabapentin is an antiepileptic drug that is structurally similar to γ -aminobutyric acid (GABA), but does not interact with the GABA receptor. It does not bind significantly to plasma proteins, and is excreted to unchanged form in the urine. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two gabapentin capsules, Neurontin™ capsule 300 mg (Pfizer Pharm. Co., Ltd.) and Kuhnil Gabapentin™ capsule 300 mg (Kuhnil Pharm. Co., Ltd), according to the guidelines of the Korea Food and Drug Administration (KFDA). The release of gabapentin from the two gabapentin formulations *in vitro* was tested using KP VIII Apparatus II method with various dissolution media (pH 1.2, 4.0, 6.8 buffer solution and water). Twenty six healthy male subjects, 22.46 ± 1.86 years in age and 67.64 ± 7.24 kg in body weight, were divided into two groups and a randomized 2x2 cross-over study was employed. After a single capsule containing 300 mg as gabapentin was orally administered, blood samples were taken at predetermined time intervals and the concentrations of gabapentin in serum were determined using HPLC with fluorescence detector. The dissolution profiles of two formulations were similar at all dissolution media. In addition, the pharmacokinetic parameters such as AUC_t , C_{max} and T_{max} were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUC_t , C_{max} and untransformed T_{max} . The results showed that the differences between two formulations based on the reference drug, Neurontin™ capsule 300 mg, were -2.03, -0.43 and 4.29% for AUC_t , C_{max} and T_{max} , respectively. There were no sequence effects between two formulations in these parameters. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log 0.8 to log 1.25 (e.g., log 0.89~log 1.09 and log 0.91~log 1.09 for AUC_t and C_{max} , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Kuhnil Gabapentin™ capsule 300 mg was bioequivalent to Neurontin™ capsule 300 mg.

Key words – Gabapentin, Neurontin, Kuhnil Gabapentin, Bioequivalence, HPLC

가바펜틴(gabapentin, 1-(aminomethyl) cyclohexaneacetic acid)은 신경전달물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)와 구조적인 관련성이 있으나 그 작용기전은 GABA 관련 시냅스에 작용하는 다른 여러 약물들과는 차이가 있으며 전간 환자의 부분발작의 보조요법과 신경병성 통증 치료에 효과를 나타내는 약물이다.¹⁾ 또한 GABA 수용체와는 상호작용을 하지 않는 항전간제로 알려져 있다.²⁾ 건강한 성인에게 가바펜틴 300 mg을 1회 경구투여하였을 때 최고 혈청 중 농도 도달시

간(T_{max})은 2.39시간, 최고 혈청 중 농도(C_{max})는 $2.35 \mu\text{g/ml}$, 최종상 소실반감기는 6.1시간으로 보고되어 있다.^{2,4)}

국내에서는 한국화이자제약 주식회사에서 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”이라는 상품명으로 가바펜틴 캡슐제(가바펜틴 300 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 생체시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

따라서, 본 연구에서는 건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 가바펜틴 제제인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”이 기존의 가바펜틴 제제인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성 시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~27세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 가바펜틴의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC_t), C_{max}와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T_{max})에 대하여 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”과 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”에 대하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 비교용출시험을 행하였다. 그리고 본 시험은 식품의약품안전청으로부터 시험계획서의 승인을 얻은 후 시험계획서에 따라 수행되었으며 모든 피험자의 동의를 받아서 이루어졌다.

실험 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품임상시험관리기준⁶⁾ 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 건일제약 주식회사(서울)의 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”(제조번호: 시제제 001, 제조일시: 2004. 5. 31), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국화이자제약 주식회사(서울)에서 시판하고 있는 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”(제조번호: 161104111, 사용기한: 2007. 2. 12)로 가바펜틴을 300 mg 함유하는 캡슐제이다.

가바펜틴 표준품은 건일제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 바클로펜(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올 및 아세트니트릴(Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, 미국), 생리식염수 및 헤파린(이상 중외제약, 한국)은 시판품을, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, 미국)에서 18 MΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였다. Potassium phosphate 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(Pharma Test PTWS-12E, Hamburg, 독일) 및 액체크로마토그래피(Hewlett Packard, CA, 미국)를 사용하였으며, 혈중약물농도분석 기기로는 Shimadzu LC 10ADvp System(Shimadzu, Kyoto, 일본), Luna C18(2) 컬럼(입자경 5 μm, 4.6×250 mm I.D., Shimadzu, Kyoto, 일본), 형광 검출기(RF-10A_{XL}, Shimadzu, Kyoto, 일

본), 원심분리기(Eppendorf Centrifuge 5415C, Brinkman Instruments, Inc., Westbury, NY, 미국), pH 측정기(Model 7, Corning Ltd., Halstead Essex England, 영국) 및 탁상용 혼합기(G560, Scientific Co., Bohemia, NY, 미국)를 사용하였다.

비교용출시험

대조약 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”과 시험약 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램” 각 12캡슐씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법, 싱커사용)에 따라 37±0.5°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 ml씩 사용하여 용출 개시 10분(pH 1.2, 6.8 및 물 시험액) 및 15분(pH 4.0 시험액)에 용출액을 채취하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 후 HPLC UV 검출기(210 nm)를 사용하여 용출률을 산출하였다.

피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 38명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교병원에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 67.64±7.24 kg, 평균 나이는 만 22.46±1.86세이었다. 이들로 부터 동의서를 받은 후 생물학적동등성시험을 실시하였다.

모든 지원자는 정해진 투약일 일주일 전부터 항생제 및 진통제 등을 포함한 일체의 약물 복용을 금지하였을 뿐 아니라 흡연 및 xanthine계 음료 등을 제한 관리하였다. 시험 전날 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식시켰다. 또한 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 26명의 피험자를 군당 13인씩 임의로 A, B 2군으로 나누고 제 I기 때 A군에는 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”을, B군에는 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1캡슐(가바펜틴 300 mg)로 하였다. 한편, 가바펜틴의 최종상의 반감기는 약 5.9~6.6시간³⁾으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자

5일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked(150 unit/ml) Angiocatheter(JELCO™, 22G, Johnson&Johnson Medical, Pomezia, 이탈리아)를 팔 또는 손등의 정맥부위에 설치하고 대조약 또는 시험약 각각 1캡슐씩을 240 ml의 물과 함께 복용시켰다. 다음 각 피험자로부터 투약직전, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12 및 24시간째(총 12시점)에 약 5 ml의 혈액을 채취하여 혈구분리용 원심분리관에 넣고 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 즉시 혈청분리관을 사용하여 혈청을 채취하고 분석시까지 영하 80°C에서 보관하였다.

채혈 및 피험자의 휴식 등의 모든 일은 전남대학교병원에서 타인과 격리된 상태에서 이루어졌다.

혈청 중 가바펜틴의 정량

혈청 중 가바펜틴 정량은 이미 보고된 가바펜틴 HPLC분석법^{7,10)}을 참고하여 상기 기기 조건하 실온에서 이동상으로는 20 mM potassium phosphate를 함유한 물:아세트니트릴:메탄올=50:40:10(v/v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.2 ml/min, 주입량 50 µl 및 형광 검출기를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

가바펜틴 표준품을 50% 메탄올에 녹여 농도를 1,000 µg/ml로 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 공혈청으로 희석하여 혈청 중 가바펜틴의 최종 농도가 각각 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 및 10 µg/ml씩 되도록 검량선용 표준혈청액을 조제하였다. 각각의 검량선용 표준혈청 50 µl에 내부표준물질로 바클로펜 수용액(0.5 µg/ml) 50 µl와 메탄올 500 µl를 가한 후 30초간 vortexing하였다. 이것을 12,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 상층액 100 µl를 취하여 새 용기에 옮기고 여기에 OPA-MPA(o-Phthaldialdehyde 50 mg에 메탄올 4.5 ml를 넣고 1 M NaOH를 넣어 pH 9.5로 맞춘 1 M borate buffer를 0.5 ml 넣은 후 3-Mercaptopropionic acid 50 µl를 넣는다) 50 µl를 가하고 30초간 vortexing하고 0.5 M perchloric acid 50 µl를 가하였다. 상층에서 50 µl를 취하여 HPLC에 주입시켰다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 가바펜틴의 피이크 면적비를 구하여 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였을 뿐만 아니라, 0.2, 1 및 5 µg/ml 농도에서 각각 5회 측정하여 정확성을 평가하고 상기 농도에서 물에 대한 평균 상대추출율을 구하였다.

한편, 혈청 시료의 분석은 먼저 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C에 보관했던 혈청 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 3초간 진탕한 다음 이 혈청 50 µl에 내부표준물질

질로 바클로펜 수용액(0.5 µg/ml) 50 µl를 가한 후 상기 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 HPLC에 주입하여 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 가바펜틴의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성된 검량선에 의해 혈청 시료 중 가바펜틴의 농도(µg/ml)를 산출하였다.

약물속도론적 파라미터의 분석

“뉴론틴 캡슐 300밀리그램” 및 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”을 각각 1캡슐씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인 AUC, C_{max} 및 T_{max}를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해 T_{max}를 제외한 AUC와 C_{max}의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test¹¹⁾를 이용하여 유의수준 α=0.05에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계를 구하였다. 이때, C_{max}와 T_{max}는 실측치를 사용하였으며 AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”에 대한 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 AUC, C_{max} 및 T_{max} 등을 평가하였다.

결과 및 고찰

비교용출시험

약물의 용출은 생체이용률과 깊은 상관관계가 있으므로 먼저 용출시험을 행하여 대조약 및 시험약이 생물학적으로 동등할 것인지를 추정하고자 하였다. 즉, 동일성분을 동일량 함유하는 제제라 하더라도 원료, 부형제 및 제조공정 등에 따라 약물흡수의 전제조건이 되는 용출률이 다르게 나타날 수 있으므로 대조약과 시험약의 용출률을 비교하기 위하여 비교용출시험을 행하였다.

대조약과 시험약에 대하여 대한약전에 수제된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 6.8 및 물에서는 10분 이내에, pH 4.0에서는 15분 이내에 85% 이상 용출되었고, 두 제제의 용출 양상은 비슷하였으며, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였다.

혈청 중 가바펜틴 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 바클

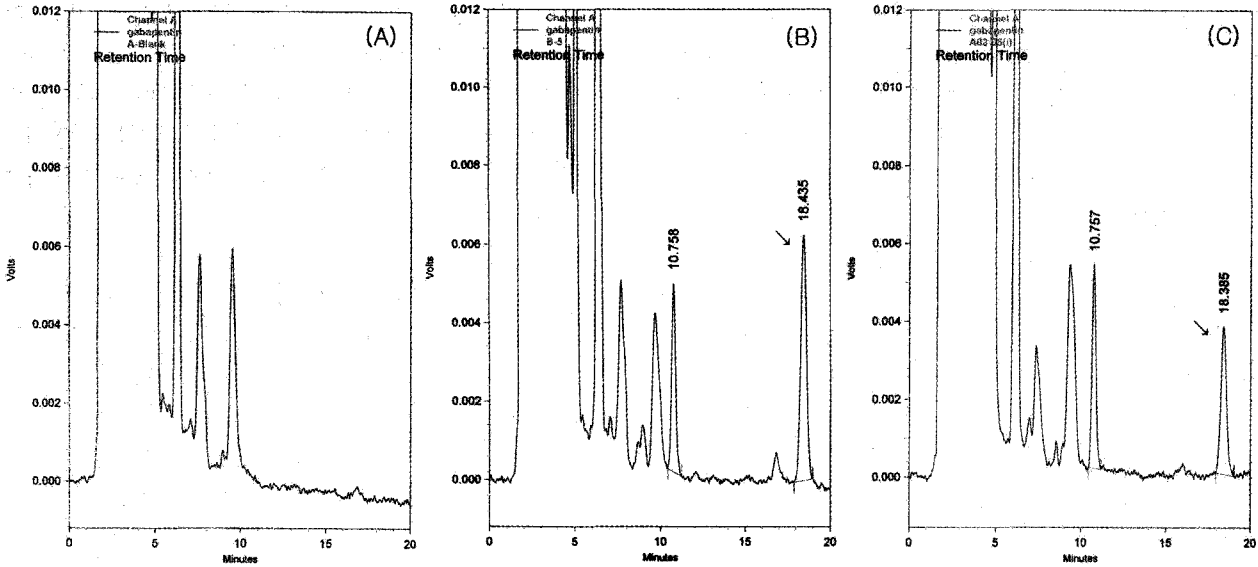


Figure 1—Chromatograms of (A) blank human serum, (B) blank human serum spiked with gabapentin (5 µg/ml) and internal standard (IS, GABA 0.5 µg/ml) and (C) serum sample (3.02 µg/ml) at 3 hr after oral administration of 300 mg gabapentin capsule. \ = gabapentin peak.

로펜과 가바펜틴을 함께 가한 것 및 건일가바펜틴 캡슐 300 밀리그램 투여 후 3시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. 가바펜틴 피크의 출현시간은 약 18.4분, 내부표준물질 피크의 출현시간은 약 10.8분이었으며 각 물질의 분리 상태는 양호하였다. 신호대 잡음비(S/N ratio)를 5 이상으로 하고 일내 및 일간 변동계수의 크기를 20% 미만으로 하였을 때의 최저정량한계(LLOQ, lower limit of quantitation)는 0.1 µg/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피크 면적비에 대한 추출 시료 중 약물의 피크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 83.43±3.06이었다. 혈청 시료로부터 구한 가바펜틴의 검량선은 피크 면적비(y)=0.346×가바펜틴 농도(µg/ml, x)+0.0228(r=0.9999, p<0.01)로 0.1~10 µg/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다. 또한, 이 농도범위에 있어서 가바펜틴의 일내 및 일간 변동계수(C.V.)는 모두 15% 이내로 나타났고 0.1, 0.2, 1 및 5 µg/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모

두 15% 이내로 나타났다(Table I). 이로부터 혈청 중 가바펜틴에 대한 상기 HPLC 분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 적합한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

Table I—Reproducibility for the HPLC Analysis of Gabapentin in Human Serum

Concentration (µg/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V.(% (n=5))	Inter-day C.V.(% (n=5))	
0.1	5.99	11.91	110.0
0.2	3.93	6.16	101.0
1	5.44	13.32	100.0
5	12.01	4.54	100.2

C.V.(Coefficient of Variation)=100×S.D./mean.

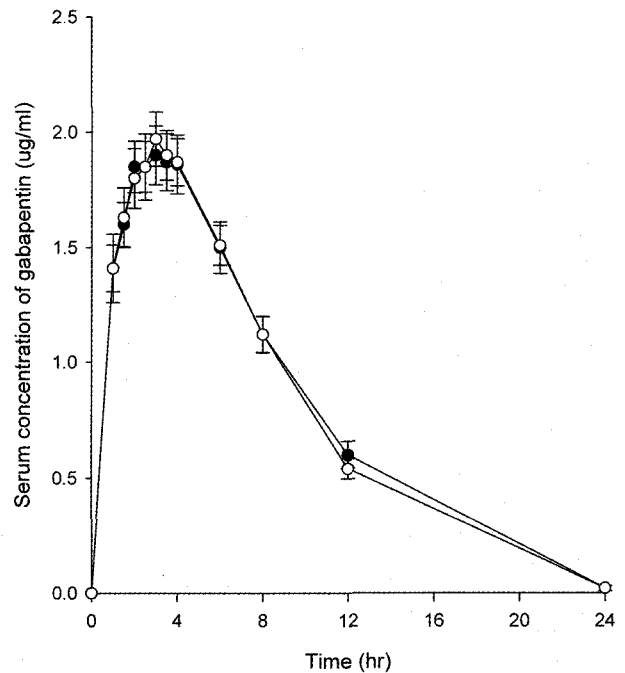


Figure 2—Mean serum concentration-time curves of gabapentin following oral administration of Neurontin™ (●) and Kuhnil Gabapentin™ capsule 300 mg (○) at the dose of gabapentin 300 mg (±S.E., n=26).

혈청 중 가바펜틴 농도 추이

시험약과 대조약으로 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”과 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”을 각각 1캡슐씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 가바펜틴 평균 농도를 Figure 2에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC_t, C_{max} 및 T_{max})를 Table II에 나타내었다. 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”의 평균 AUC_t(μg · hr/m)는 19.17±5.91, 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”은 18.78±5.03으로 대조약에 대한 평균치

차가 -2.03%이었고, C_{max}(μg/m)는 2.32±0.63과 2.31±0.59로 -0.43%의 차이를 보였으며 T_{max}(hr)는 3.13±1.55와 3.27±1.31으로 4.29%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적 동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산 분석을 행하였다.

한편, 문헌³⁾에 보고된 가바펜틴의 AUC_t(μg · hr/m) 및 C_{max}(μg/m)는 8.1 및 2.35로 C_{max}는 거의 일치하지만 AUC_t 값에서 다소 차이를 보이고 있는데, 이는 가바펜틴을 분석하는 방법에 있어 detector의 차이나 추출방법 등의 차이 및

Table II–Bioavailability Parameters in Normal and Logarithmic Scales for Each Volunteer Obtained after Oral Administration of NeurontinTM and Kuhnil GabapentinTM Capsule 300 mg at the Gabapentin Dose of 300 mg

Subjects	Neurontin TM Capsule 300 mg					Kuhnil Gabapentin TM Capsule 300 mg				
	AUC _t (μg · hr/m)	Ln AUC _t	C _{max} (μg/m)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)	AUC _t (μg · hr/m)	Ln AUC _t	C _{max} (μg/m)	Ln C _{max}	T _{max} (hr)
A1	21.75	3.08	2.68	0.99	1.00	12.62	2.53	1.74	0.55	3.50
A2	15.78	2.76	2.04	0.71	4.00	16.68	2.81	2.00	0.69	3.00
A3	22.37	3.11	3.02	1.11	3.00	18.05	2.89	3.59	1.28	1.00
A4	15.57	2.75	1.68	0.52	2.00	16.55	2.81	1.69	0.52	4.00
A5	16.11	2.78	2.30	0.83	1.50	24.46	3.20	2.75	1.01	3.00
A6	14.98	2.71	1.96	0.67	2.00	20.56	3.02	2.54	0.93	3.00
A7	20.09	3.00	2.22	0.80	3.00	25.83	3.25	2.40	0.88	4.00
A8	20.92	3.04	2.12	0.75	6.00	18.83	2.94	1.87	0.63	6.00
A9	24.47	3.20	2.89	1.06	2.50	27.07	3.30	2.62	0.96	1.50
A10	21.66	3.08	2.01	0.70	3.00	20.38	3.01	3.44	1.24	3.00
A11	15.47	2.74	1.78	0.58	6.00	10.68	2.37	1.33	0.29	3.00
A12	18.26	2.90	2.08	0.73	4.00	19.68	2.98	2.05	0.72	1.50
A13	14.54	2.68	1.98	0.68	2.00	18.85	2.94	2.51	0.92	2.50
B1	23.75	3.17	2.56	0.94	3.00	18.01	2.89	2.08	0.73	4.00
B2	10.16	2.32	1.76	0.57	2.50	15.29	2.73	1.98	0.68	4.00
B3	19.67	2.98	3.33	1.20	4.00	25.45	3.24	2.83	1.04	2.00
B4	20.23	3.01	2.60	0.96	3.50	21.49	3.07	3.19	1.16	4.00
B5	16.92	2.83	2.24	0.81	4.00	17.13	2.84	1.89	0.64	3.00
B6	11.62	2.45	1.88	0.63	1.50	12.18	2.50	1.77	0.57	2.50
B7	22.78	3.13	2.47	0.90	1.00	9.95	2.30	1.45	0.37	4.00
B8	28.19	3.34	2.50	0.92	3.50	23.71	3.17	2.75	1.01	3.00
B9	17.13	2.84	1.66	0.51	6.00	14.19	2.65	1.69	0.52	6.00
B10	21.72	3.08	2.76	1.02	6.00	20.15	3.00	2.36	0.86	6.00
B11	13.25	2.58	1.72	0.54	1.00	15.49	2.74	2.76	1.02	3.00
B12	38.62	3.65	4.41	1.48	2.50	29.12	3.37	2.59	0.95	2.00
B13	12.40	2.52	1.56	0.44	3.00	16.00	2.77	2.12	0.75	2.50
Mean	19.17	2.91	2.32	0.81	3.13	18.78	2.90	2.31	0.80	3.27
(S.D.)	5.91	0.29	0.63	0.24	1.55	5.03	0.28	0.59	0.26	1.31

Table III–Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Gabapentin Capsules[#]

	Parameters		
	AUC _t	C _{max}	T _{max}
Difference	-2.03%	-0.43%	4.29%
F _G ^{a)}	0.0775	0.0478	0.4624
Test/Reference point estimate	-0.0148	-0.0046	0.1346
Confidence interval(δ) ^{b)}	log0.89 ≤ δ ≤ log1.09	log0.91 ≤ δ ≤ log1.09	-12.99 ≤ δ ≤ 20.88

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

^{a)}α=0.05, F(1, 24)=4.26, ^{b)}α=0.05.

민족간의 약물 흡수량의 차이 등에 기인한 것으로 보이며, 본 연구는 두 제제간의 생물학적 동등성을 증명하는 것을 목적으로 하고 있으므로 약물속도론적 파라미터의 차이가 본 연구의 목적에 큰 영향을 미치지 않는다고 판단하였다.

평가항목에 대한 통계학적 고찰

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC_t , C_{max} 및 T_{max} 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α 가 0.05일 때 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 값에 대한 F비(F_G)가 F분석표의 한계값인 $F(1,24)=4.26$ 보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC_t 및 C_{max} 에 대한 90% 신뢰한계는 $\log(0.89)\sim\log(1.09)$ 및 $\log(0.91)\sim\log(1.09)$ 로 나타나 $\log(0.8)$ 에서 $\log(1.25)$ 이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간은 $-12.29\sim 20.88\%$ 로 나타났으나 이는 가바펜틴이 응급이나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”은 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결 론

건일제약 주식회사에서 발매하고자 하는 가바펜틴 제제인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”이 기존의 가바펜틴 제제인 한국화이자제약 주식회사의 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험 기준⁵⁾에 따라 건강한 성인 남자(만 19~27세) 26명을 대상으로 2기 2제 라틴 방격법에 따라 시험하여 얻은 가바펜틴의 T_{max} 와 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대하여 통계검정과 분산분석을 행하였다. 또한 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(때들법, 싱커사용)에 따라 비교용출시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”과 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(때들법, 싱커사용)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 6.8 및 물에서는 10분 이내에, pH 4.0에서는 15분 이내에 85% 이상 용출되었고, 그 용출양상도 유사하였다.

2. 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”의 평균 AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{m}$)는 19.17 ± 5.91 , 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”은 18.78 ± 5.03 으로 대조약에 대한 평균치 차가 -2.03% 이었고, C_{max} ($\mu\text{g}/\text{m}$)는 2.32 ± 0.63 과 2.31 ± 0.59 로 -0.43% 의 차이를 보였으며 T_{max} (hr)는 3.13 ± 1.55 와 3.27 ± 1.31 으로 4.29% 의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 $\pm 20\%$ 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였다.

3. “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”에 대한 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”의 분산분석 결과, 로그변환한 AUC_t 및 C_{max} 에 대해 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각 $\log(0.89)\sim\log(1.09)$ 및 $\log(0.91)\sim\log(1.09)$ 로 나타나 $\log(0.8)\sim\log(1.25)$ 이어야 하는 생물학적동등성시험 기준을 만족하였다. 한편, T_{max} (hr)에 대한 90% 신뢰구간(δ , %)은 $-12.29\sim 20.88\%$ 로 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 “건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램”은 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300밀리그램”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC_t 및 C_{max}) 및 참고값(T_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

감사의 말씀

본 연구는 건일제약 주식회사의 지원을 받아 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소에서 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) C.P. Taylor, N.S. Gee, T. Su, J.D. Kocsis, D.F. Welty, J.P. Brown, D.J. Dooley, P. Boden and L. Singh, A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology, *Neurol. Res.*, **29**(3), 233-249 (1998).
- 2) B.E. Gidal, L.L. Radulovic, S. Kruger, P. Rutecki, M. Pitterle and H.N. Bockbrader, Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability, *Epilepsy Res.*, **40**, 123-127 (2000).
- 3) K.C. Carlsson and J.L.E. Reubsæet, Sample preparation and determination of gabapentin in venous and capillary blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **34**(2), 415-423 (2004).
- 4) R.D.C. Elwes and C.D. Binnie, Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs, *Clin. Pharmacokin.*, **30**(6), 403-415 (1996).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험

- 기준 (2002. 11. 22).
- 6) 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호, 의약품임상시험관리기준 (2000. 1. 4).
 - 7) G Forrest, G.J. Sills, J.P. Leach and M.J. Brodie, Determination of gabapentin in plasma by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B*, **681**(2), 421-425 (1996).
 - 8) N. Wad and G Kramer, Sensitive high-performance liquid chromatographic method with fluorometric detection for the simultaneous determination of gabapentin and vigabatrin in serum and urine, *ibid*, **705**(1), 154-158 (1998).
 - 9) Q. Jiang and S. Li, Rapid high-performance liquid chromatographic determination of serum gabapentin, *ibid*, **727**(1-2), 119-123 (1999).
 - 10) D. Gauthier and R. Gupta, Determination of gabapentin in plasma by liquid chromatography with fluorescence detection after solid-phase extraction with a C18 column, *Clin. Chem.*, **48**(12), 2259-2261 (2002).
 - 11) Statistical Solutions Ltd., Equiv Test[®] 2.0, U.K. (2001).