

LC/MS/MS를 이용한 가바펜틴 300 mg 캡슐의 성인 지원자에 대한 생물학적 동등성 및 약물동태 연구

정지훈^a · 권준택^b · 윤휘열^a · 강원구^c · 권광일^a

^a충남대학교 약학대학 임상약학 연구실

^b순천향대학교 의과대학 임상약리학 연구실

^c대구 가톨릭대학교 약학대학 임상약학 연구실

Bioequivalence and Pharmacokinetic study of Gabapentin 300mg Capsules using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) in Volunteers

Jihoon Jeong^a, Jun-Tack Kwon^b, Hwi-yeol Yun^a, Wonku Kang^c and Kwang-il Kwon^a

^aCollege of pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

^bCollege of medicine, Soon-chunhyang University, Cheonan 330-090, Korea

^cCollege of pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang 712-702, Korea

Gabapentin, 1-(aminomethyl-1-cyclohexyl)acetic acid, is a new antiepileptic drug related to γ -aminobutyric acid(GABA) currently being introduced in therapy worldwide. The bioavailability and pharmacokinetics of gabapentin capsules were examined in 22 volunteers who received a single oral dose in the fasting state by randomized balanced 2x2 crossover design. After dosing, blood samples were collected for a period of 24 hours and analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). Time course of plasma gabapentin concentration was analyzed with non-compartmental and compartmental approaches. WinNonlin[®], the kinetic computer program, was used for compartmental analysis. One compartment model with first-order input, first-order output with no lag time and weighting by $1/(\text{predicted } y)^2$ was chosen as the most appropriate pharmacokinetic model for the volunteers. The major pharmacokinetic parameters (AUC_{0-24hr} , AUC_{inf} , C_{max} and T_{max}) and other parameters (K_a , K_{el} , V_d/F and Cl/F) of Gabapentin[™] (test drug) and Neurontin[™] (reference drug) were estimated by non-compartmental analysis and compartmental analysis. The 90% confidence intervals of mean difference of logarithmic transformed AUC_{0-24hr} and C_{max} were $\log(0.9106)$ - $\log(1.1254)$ and $\log(0.8521)$ - $\log(1.0505)$, respectively. It shows that the bioavailability of the test drug is equivalent with that of the reference drug. There was no statistically significant difference between the two drugs in all pharmacokinetic parameters.

□ Key words – Gabapentin, Bioequivalence, Pharmacokinetics, LC/MS/MS

가바펜틴(gabapentin, 1-(aminomethyl-1-cyclohexyl)acetic acid)은 저해적 신경전달물질인 γ -aminobutyric acid(GABA)와 구조적으로 유사한 화합물로 혈액뇌관문(blood-brain barrier)을 통과할 수 있고 주로 간질환자의 부분발작에 쓰이고 있다. 하지만 가바펜틴은 GABA의 길항제로도 흡수 등에 있어 저해제로도 작용하지 않는 등 작용기전이 완벽하게 밝혀지지 않았지만 가바펜틴은 뇌에서 GABA의 농도변화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 또한 만성 의 허피스바이

러스성 통증환자, 당뇨병 환자의 다발성 신경염과 중추신경장애에 의한 중추성 신경병성 통증환자 등에도 널리 사용되고 있다.¹⁻³⁾

혈장중 가바펜틴의 약물농도 분석 시 기존의 LC, GC 및 GC-MS분석은 보다 나은 검출을 위해 휘발성을 향상시키기도 하고(GC) 혹은 UV등에 검출되는 발색단을 사용(HPLC)하기도 한다. 하지만 기 보고된 연구에서 다량의 시료를 반복적으로 처리하는데 복잡한 전처리는 시간과 비용면에 있어서 효율적이지 못하다. 최근의 LC/MS/MS(Liquid chromatography-tandem mass spectrometry)를 이용한 분석은 한정된 시간에 다량의 시료를 보다 단순한 전처리를 통해 빠르게 분석할 수 있고 가바펜틴의 경우도 이미 LC/MS/MS를 이용한 정량과 약물동태가 보고되었다.¹⁻⁴⁾

Correspondence to : 권광일

충남대학교 약학대학 임상약학연구실
대전광역시 유성구 궁동 충남대학교 약학대학 405호
Tel: 042-821-5937, Fax: 042-823-6781
E-mail: kwon@cnu.ac.kr

본 연구는 가바펜틴의 대조제제인 한국 화이자 제약의 ‘뉴론틴 캡슐 300 mg(gabapentin 300 mg)’과 성분과 함량이 동일한 제제인 명인제약의 ‘가펜틴 캡슐 300 mg(gabapentin 300 mg)’을 건강한 한국인 성인 지원자에게 경구 투여한 후 가바펜틴의 시간별 혈중농도를 LC/MS/MS를 이용하여 분석하여, 두 제제의 생물학적 동등성 여부를 판정하고, 더불어 건강한 한국인 성인 지원자에 대한 가바펜틴 캡슐의 약물동태 파라미터를 산출하여 투여용량 및 투여간격 설정에 적정을 기하도록 하였다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기

시험에 사용된 시험약은 의약품품질시험관리기준 제 36조 및 37조의 규정에 따라 제조한 명인제약의 ‘가펜틴 캡슐 300 mg’ (제조번호 : 354501, 사용기간 : 2008.06.12)이고 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국화이자 제약(주)에서 시판하고 있는 ‘뉴론틴 캡슐 300 mg’ (제조번호 : 161103126, 사용기간 : 2006.04.08)으로 가바펜틴을 300mg 함유하고 있는 캡슐제품이다. 가바펜틴 표준품은 명인제약으로부터 제공받았으며 혈장 중 약물농도를 측정하기 위한 시약으로 HPLC용 메탄올, 아세트니트릴과 분석에 사용된 시약들은 특급 및 1급 시약을 사용하였다. 분석기기로는 HPLC용 펌프(Agilent 1100 series HPLC system, Agilent, USA), Eclipse XDB-C₁₈ 컬럼(3.5 μ m, 2.1 \times 100 mm, Agilent), MS/MS(API 2000 LC/MS/MS system, Applied Biosystems, USA), integrator (Analyst[®] 1.4.1), 원심분리기(Eppendorf centrifuge 5415D, eppendorf, USA) 및 Vortex Mixer (Vortex-2 Genie, Scientific Industries)를 사용하였다.

피험자 선정

본 연구에서 피험자는 순천향대학교 의과대학 부속 천안병원에서 실시한 건강진단 결과 정상인 경우에 한하여 선발하였다. 건강진단 내용은 식품의약품안전청이 고시한 생물학적 동등성 시험기준⁵⁾에 근거하여 만 19~55세의 건강한 지원자를 공고로 통하여 모집하였다. 30명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였으며 이 중 피험자로 선정된 지원자들은 남자 7명, 여자 15명으로 평균체중은 59.0 \pm 8.2 kg, 키 166.4 \pm 8.5 cm 및 평균연령 21.3 \pm 1.4세였다. 이들로부터 본 시험에 대한 동의서를 받은 후 생물학적 동등성 시험을 실시하였다. 모든 지원자는 투약일 전 10일간 및 시험 기간에는 음주를 삼가고 타 약물의 복용을 금하도록 하였으며 시험 전 3일부터는 커피 및 콜라 등 카페인을 함유하고 있는 음식의 섭취를 금하도록 하였다.

시험 전일 오후 8시부터 시험 당일 투약 후 4시간까지는 금식하였고 시험 기간중에는 책임자의 감독하에 같은 식단의 식사와 적당한 활동을 하게 하였다.

약물 투여 및 채혈

투약은 2시기 2제품의 라틴 방격법에 따라 총 22명의 지원자를 군당 11인씩 임의로 A, B군으로 나누고 제 I기 A군에는 대조약인 “뉴론틴 캡슐 300 mg(가바펜틴 300 mg)”을 B군에는 시험약인 “가펜틴 캡슐 300 mg(가바펜틴 300 mg)”을 투여하였고, 제 II기에는 I기와 반대로 투약하였다. 알려진 가바펜틴의 최종상의 반감기는 약 4시간이고¹⁾ 생물학적 동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 5일로 하였다. 채혈은 격리된 방에서 투약 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24시간의 총 12시점에서 실시하였다. 채혈방법은 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 ml의 혈액을 빼내어 버리고 약 7 ml의 혈액을 채취하여 피험자 관리번호와 채혈시간이 기재되어 있는 진공채혈용기(vacutainer)에 넣었다. 채혈 후마다 I.V. 카테터 안에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리 식염수를 주입하였다. 채혈된 혈액은 3000rpm에서 10분간 원심분리 한 후 혈장을 혈청분리관으로 옮겨 담고 분석시까지 -80°C에서 보관하였다.

분석조건

전처리된 혈장 시료는 다음의 LC/MS/MS 조건에서 정량하였다. 장치로는 LC를, 검출기로는 MS/MS 검출기 (gabapentin (m/z) [M-H]⁻ : 172.200 \rightarrow 137.100, clarithromycin (internal standard) (m/z) [M-H]⁻ : 748.427 \rightarrow 158.200, ESI positive mode(DP:51.0V; EP:10.0V; CE:23V; CXP:4.0V)를, 컬럼은 Eclipse XDB-C₁₈ column(3.5 μ m, 2.1 \times 100 mm, Agilent)을 사용하였고, 컬럼 오븐의 온도는 30였다. 이동상으로는 아세트니트릴(0.1% formic acid) : H₂O(0.1% formic acid) = 90:10 V/V혼합용액을 사용하였고 유속 0.2 ml/min에서 정량하였다. 데이터 처리는 Applied Biosystems사의 Analyst[®] 1.4.1을 사용하였다.

검량선 작성 및 혈장시료의 처리

가바펜틴 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1 mg/ml로 만든 후 이 용액을 메탄올로 계열 희석하여 검량선 농도의 10배인 500, 1000, 2500, 5000, 10000, 20000, 50000(ng/ml)로 만들었다. 이 용액을 공혈장 90 μ l에 각각 10 μ l씩 정확히 가하여 가바펜틴의 혈장 중 농도가 각각 50, 100, 250, 500, 1000, 2000, 5000(ng/ml) 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장시료 100 μ l에 클래리스로마이신(5 μ g/ml, internal standard) 20 μ l이 포함된 아세트니트릴을 900 μ l을 가하여 제단백하고 30초간 교반한 후 13,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 상등액을 100 μ l 취하여 자동주입기용 바이알에 옮긴 후 10 μ l를 주입하였다. 여기에서 얻은 내부 표준물질의 피이크 면적에 대한 가바펜틴의 피이크 면적비로 검량선을 작성하였다. 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현

성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다. 피험자로부터 각 시간별로 채취하여 -80°C 에 보관했던 혈장시료는 실온에 방치하여 녹인 후 2분간 진탕한 다음 이 혈장 $100\ \mu\text{l}$ 를 취하여 시험관에 옮기고 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전처리한 후 LC/MS/MS에 주입하였다. 얻어진 크로마토그램으로부터 내부 표준물질의 피이크 면적에 대한 가바펜틴의 피이크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 가바펜틴의 농도를 구하였다.

약물동태학적 분석

약물동태학적 분석을 위해 모델 비의존형방법(non-compartmental analysis)과 모델 의존형방법(compartmental analysis)을 사용하였다. 시간-혈중농도 곡선으로부터 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})을 얻었고 시간 별 농도곡선하면적($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$)은 사다리꼴법칙을 이용하였다. 소실속도상수(K_{el})로부터 약물의 소실 반감기($t_{1/2}=0.693/k_{\text{el}}$)를 구하였고, AUC_{inf} 는 최종 측정 농도 이후의 면적을 C_{plast} (최종측정농도)/ K_{el} 로 산출하여 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 에 합산하였다.⁶⁾ 모델 의존형 분석을 위해 WinNonlin[®]을 사용하였고 프로그램 내의 여러 모델 중 1-컴파트먼트 모델(one compartment model)을 선택하였고 일차흡수상수(first-order absorption), 일차배설상수(first-order elimination), 흡수지연시간(lag time) 등의 파라미터를 포함시켰다. 시간 별 혈중농도추이를 가장 잘 설명하는 모델을 찾기 위해 가중치(weighting factor)등을 변화시켰고 이 때 모델의 선택기준은 목측(visual examination), 잔차제곱의 합(sum of square of the residual), 각 파라미터의 변동계수 (coefficient of variance, CV), Akaike의 정보량 기준(Akaike's information criteria, AIC)등이 종합적으로 고려되었다. AIC값은 3.84이상의 차이를 보일 때 유의성이 있는($p<0.05$) 것으로 판단하였다.⁷⁻⁸⁾ 예측된 모델을 이용하여 데이터를 적합화(fitting)한 결과로부터 흡수속도상수(K_{a}), 배설속도상수(K_{el}) 및 분포용적(V_{d}/F)값을 얻었고, 청소율(Cl/F)

은 투여량을 AUC_{inf} 로 나누어 계산하였고 모든 수치는 평균 \pm 표준편차로 나타내었다.

생물학적 동등성의 평가

생물학적 동등성 여부를 판정하기 위한 통계처리는 생물학적 동등성시험 기준에 따라 혈장중 약물 농도-시간으로부터 산출한 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 및 C_{max} 로 하였으며 T_{max} 는 참고값으로 하였다. T_{max} 를 제외한 대조약과 시험약의 비교평가항목의 로그변환치를 생물학적 동등성 시험 통계처리용 프로그램(K-BE test)을 이용하여 $\alpha=0.05$ 의 유의수준에서 분산분석을 실시하였다.

실험결과 및 고찰

혈장 내 가바펜틴의 정량

가바펜틴 300 mg을 경구투여하고 1.5시간 경과후의 내부 표준물질을 포함하는 시료를 본 시험방법에 따라 LC/MS/MS로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 가바펜틴의 피이크 유지시간은 약 1.26분, 내부표준물질인 클라리스로마이신의 피이크 유지시간은 약 1.26분이었으며 최저정량한계는 50 ng/ml이었다. 혈장시료로부터 구한 가바펜틴의 검량선은 피이크 면적비(y) = $0.000285 \times$ 가바펜틴 농도(ng/ml , x) + 0.000279 ($R^2=0.9998$)로 50-5000ng/ml 범위에서 양호한 직선성을 나타냈다. 또한 이 농도 범위에서 가바펜틴의 일내 및 일간 변동계수(CV)는 모두 15% 이내로 나타났고 50, 100, 2000 및 5000 ng/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% , deviation)도 모두 15% 이내로 나타났다(Table 1). 이로부터 혈장 중 가바펜틴에 대한 LC/MS/MS분석법은 인체에 대한 생체이용률 시험에 이용될 수 있는 충분한 정밀성 및 정확성을 갖고 있음을 알 수 있다. 가바펜틴의 대조약과 시험약 각 1캡슐을 피험자 22명에게 경구 투여한 후 일정시간마다 채혈하여 얻은 각 제제의 전체 피험자에 대한 혈장 중 가바펜틴의 평균농도를 Fig. 2

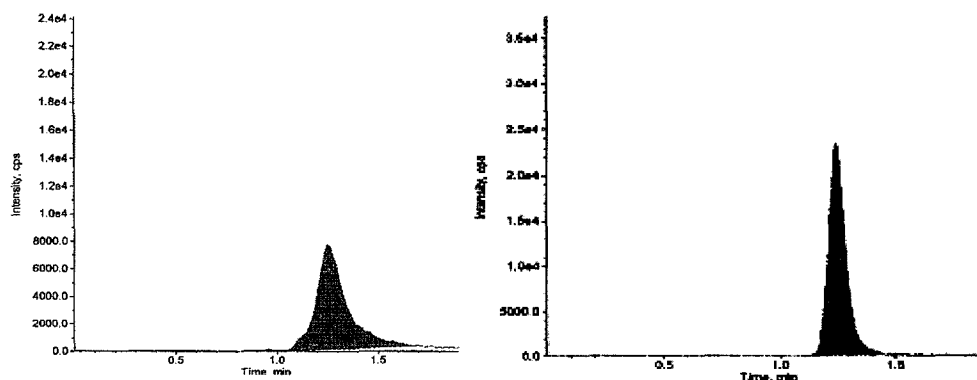


Fig. 1. Chromatogram of gabapentin (left) and clarithromycin (internal standard, right) of plasma sample withdrawn from a volunteer 1.5hour after the oral dose.

Table 1. Precision and accuracy of the method for the determination of gabapentin in human plasma (n=5)

Concentration (ng/ml)	Precision (CV%)		Accuracy(%)
	Intraday	Interday	
50 (LOQ*)	1.78	6.76	112.52
100	3.70	8.87	109.53
2000	4.99	8.80	101.81
5000	8.04	8.73	100.61

*LOQ; Limit of quantification

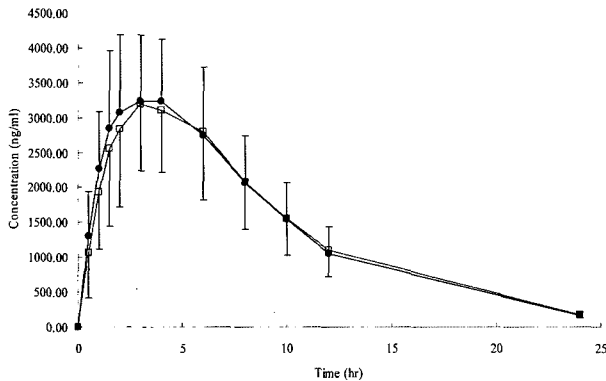


Fig. 2. Mean Plasma concentration-time profiles of Neurotin™ (reference drug: ●) and Gabapentin™ (test drug: □) administration to 22 volunteers. The Vertical bars represent the standard deviation.

에 나타내었다.

약물동태 파라미터의 비교

모델 비의존형 분석(non-compartmental analysis)

가바펜틴의 주요 약물동태 파라미터를 Table 2에 표시하였다. 두 제품의 약물동태 파라미터를 비교해 보면 시험약인

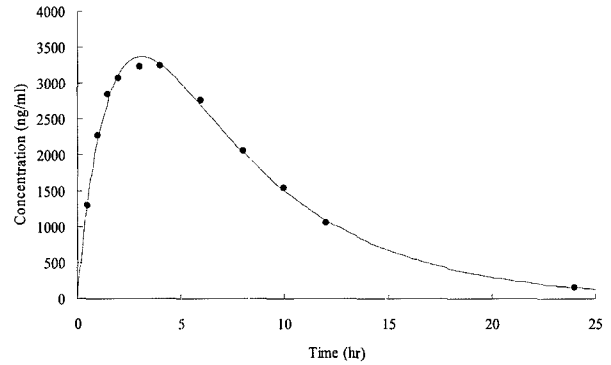


Fig. 3. Representative model fit of the plasma Neurotin™ (gabapentin 300mg) concentration in volunteers (●: observed data, -: fitted line).

Gapentin™의 AUC_{0-24hr} , AUC_{inf} , C_{max} 및 T_{max} 는 각각 $32634 \pm 10199 ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$, $33826 \pm 10585 ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$, $3593 \pm 1137 ng/ml$ 및 $3.95 \pm 1.56 hr$ 이었고, 대조약인 Neurotin™의 경우는 각각 $32009 \pm 8550 ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$, $33260 \pm 8640 ng \cdot hr \cdot ml^{-1}$, $3768 \pm 1003 ng/ml$ 및 $3.07 \pm 1.21 hr$ 이었고 파라미터사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

모델 의존형 분석(compartmental analysis)

가바펜틴의 지원자에 대한 혈중농도변화를 가장 잘 설명하는 모델은 일차흡수 및 일차배설의 특징을 갖는 1-컴파트먼트 모델이었고 흡수에 대해 지연시간을 나타내지 않았다(no lag time). 1-컴파트먼트 모델을 이용하여 가중치가 주어진 최소 자승법(weighted least square method)으로 데이터를 적합화(fitting)한 결과 가중치 $1/(predicted y)^2$ 에서 가장 적절한 파라미터를 얻었다. 모델링 결과 산출된 각 파라미터는 Table 2에, 측정된 혈중농도와 적합화된 혈중농도는 Fig. 3에

Table 2. The pharmacokinetic parameters of gabapentin 300mg capsules in volunteers after a single oral administration (mean±standard deviation, n=22)

Parameters	Gapentin™ (test drug)	Neurotin™ (reference drug)	t-test*
Non-compartmental analysis			
$AUC_{0-24hr} (ng \cdot hr \cdot ml^{-1})$	32634 ± 10199	32009 ± 8550	NS
$AUC_{inf} (ng \cdot hr \cdot ml^{-1})$	33826 ± 10585	33260 ± 8640	NS
$C_{max} (ng/ml)$	3593 ± 1137	3768 ± 1003	NS
$T_{max} (hr)$	3.95 ± 1.56	3.07 ± 1.21	NS
$t_{1/2} (hr)$	4.53 ± 0.64	4.34 ± 0.43	NS
Compartmental analysis			
$K_a (hr^{-1})$	0.49 ± 0.02	0.57 ± 0.02	NS
$K_e (hr^{-1})$	0.16 ± 0.003	0.16 ± 0.002	NS
$V_d/F(L)$	55.16 ± 1.40	53.80 ± 9.49	NS
$Cl/F(L/hr)$	8.81 ± 0.11	8.77 ± 0.08	NS

*Significance by paired t-test, NS ; Not Significantly different ($p > 0.05$)

Table 3. Statistics of bioequivalence analysis for log-transformed AUC_{24hr} and log-transformed C_{max} between test and reference drug of gabapentin

Range of criteria Parameter	Test/reference ratio (T/R)	F-value F<4.315	Confidence limit Log(0.8) – Log(1.25)
Log (AUC _{24hr})	1.012	0.040	Log (0.91) – Log(1.13)
Log (C _{max})	0.946	0.833	Log (0.85) – Log(1.05)

*F-value between test and reference formulation by ANOVA

Table 4. Analysis of variance test ($\alpha=0.05$) for AUC_{24hr} (log-transformed) and C_{max} (log-transformed) between test and reference drug of gabapentin

ANOVA	Log-transformed AUC _{24hr} (F-value)	Log-transformed C _{max} (F-value)
Group or Sequence	0.751 (4.351)	5.915 (4.351)
Subjects / Group	3.659 (2.124)	3.320 (2.214)
Period	0.766 (4.351)	0.001 (4.351)
Drug	0.040 (4.351)	0.833 (4.351)

나타내었다. 산출된 파라미터는 GabapentinTM의 경우 K_a, K_{el}, V_d/F 및 Cl/F가 각각 0.49±0.02hr⁻¹, 0.16±0.003hr⁻¹, 55.16±1.40L 및 8.81±0.11L/hr 이었고 NeurontinTM의 경우는 각각 0.57±0.02hr⁻¹, 0.16±0.002hr⁻¹, 53.80±9.49L 및 8.77±0.08L/hr 이었다. 위에서 구한 파라미터 사이의 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

생물학적 동등성의 평가

두 제제의 생물학적 동등성 평가를 위해 AUC_{24hr}와 C_{max} 값에 대해 통계 처리한 결과와 유의수준 $\alpha=0.05$ 에서 실행한 분산분석결과를 Table 3과 4에 나타내었다.

통계 처리한 결과 두 제제의 로그변환한 AUC_{24hr} 및 C_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log(0.91)~log(1.13) 및 log(0.85)~log(1.05)로서 log(0.8)에서 log(1.25)이내에 들어야 한다는 기준을 만족시켰다. 이상의 실험결과를 종합해 보면 시험약인 ‘가바펜틴 캡슐 300 mg’은 대조약인 ‘뉴론틴 캡슐 300 mg’에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max}에 있어 등등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

결론

가바펜틴 제제의 성인 지원자에 대한 생체이용률을 비교하기 위하여 시험약인 명인제약 ‘가바펜틴 캡슐 300mg’과 대조약인 한국화이자제약(주)의 ‘뉴론틴 캡슐 300mg’을 22명의 지원자에게 2시기 2제제 라틴방격법에 따라 투여한 후 가바펜틴의 혈장농도를 LC/MS/MS를 이용하여 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 통계처리 결과 로그변환한 AUC_{24hr} 및 C_{max} 평균치 차

의 90% 신뢰구간이 log(0.91)~log(1.13) 및 log(0.85)~log(1.05)로서 log(0.8)에서 log(1.25)이내에 들어야 한다는 기준을 만족시켰다. 이와같이 시험약인 ‘가바펜틴 캡슐 300 mg’은 대조약인 ‘뉴론틴 캡슐 300 mg’에 대하여 생물학적 동등성시험의 판단기준인 AUC_t 및 C_{max}에 있어 등등한 것을 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

2. 위 두 제제의 주요 약물동태 파라미터를 비교해 보면 모델 비의존형 분석(non-compartmental analysis)을 통해서 시험약인 GabapentinTM의 경우 AUC_{0-24hr}, AUC_{inf}, C_{max} 및 T_{max}는 각각 32634±10199ng·hr·ml⁻¹, 33826±10585ng·hr·ml⁻¹, 3593±1137ng/ml 및 3.95±1.56hr 이었고, 대조약인 NeurontinTM의 경우 각각 32009±8550ng·hr·ml⁻¹, 33260±8640ng·hr·ml⁻¹, 3768±1003ng/ml 및 3.07±1.21hr 이었다.

3. 모델 의존형 분석(compartmental analysis)을 통해서 가바펜틴의 지원자에 대한 혈중농도변화를 가장 잘 설명하는 모델은 일차 흡수 및 일차 배설의 특징을 갖는 1-컴파트먼트 모델임을 알 수 있었고, 가중치가 주어진 최소자승법(weighted least square)으로 데이터를 적합화한(fitting) 결과, 가중치 1/(predicted y)²에서 가장 적절한 파라미터를 얻었다. 각 제제의 K_a, K_{el}, V_d/F 및 Cl/F은 GabapentinTM의 경우 각각 0.49±0.02hr⁻¹, 0.16±0.003hr⁻¹, 55.16±1.40L 및 8.81±0.11L/hr 이었고 NeurontinTM의 경우 각각 0.57±0.02hr⁻¹, 0.16±0.002hr⁻¹, 53.80±9.49L 및 8.77±0.08L/hr 이었다.

참고문헌

1. Ifa DR, Falci M, Moraes ME *et al.* Gabapentin quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. Application to bioequivalence study. *J. Mass Spectrom* 2001; 36: 188-194.
2. Carlsson KC, Reubsæet JLE. Sample preparation and determination of gabapentin in venous and capillary blood using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2004; 34: 415-423.
3. Ramakrishna NVS, Vishwottam KN, Koteshwara M. Rapid quantification of gabapentin in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Journal*

- of pharmaceutical and biomedical analysis 2006; 40: 360-368.
4. Martar KM, Abdel-hamid ME. Rapid tandem mass Spectrometric Method for determination of gabapentin in human plasma. *Chromatographia* 2005; 61: 499-504.
 5. 식품의약품안전청 고시 제 2002-60호, 생물학적동등성시험 기준 (2002. 11. 22).
 6. Shargel L. Yu A.B. Applied pharmaceutics and pharmacokinetics, 4th ed: Appleton & Lange, 1999.
 7. Yhanoka K, Naagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion in the evolution of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1978; 6: 165.
 8. Ri JQ, Kwon KI, Kang WK. Strategy for bioequivalence of doxifluridine. *Kor. J. Clin. Pharm* 2005; 15: 61-67.