

## 가바펜틴 400밀리그램 캡슐의 생물학적동등성시험

김세미 · 강현아\* · 조혜영\*\* · 신새벽 · 류희두 · 윤화 · 이용복#

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소,

\*CJ제일제당주식회사 제약연구소, \*\*국립독성과학원

(Received March 17, 2008; Revised April 29, 2008)

## Bioequivalence Test of Gabapentin 400 mg Capsules

Se-Mi Kim, Hyun-Ah Kang\*, Hea-Young Cho\*\*, Sae-Byeok Shin,  
Hee-Doo Yoo, Hwa Yoon and Yong-Bok Lee#

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

\*Pharmaceutical Research Institute, CJ CheilJedang Corp. Ichon-si, Kyonggi-do 467-812, Korea

\*\*General Pharmacology Team, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA, Seoul 122-704, Korea

**Abstract** — Gabapentin, [1-(aminomethyl) cyclohexaneacetic acid], a structural analog of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), is being developed for the treatment of epilepsy. Unlike GABA, gabapentin crosses the blood-brain barrier after systemic administration. Gabapentin is an effective antiepileptic drug in patients with partial and secondarily generalized seizures who are uncontrolled with use of existing anticonvulsant drug therapy. The purpose of the present study was to evaluate the bioequivalence of two gabapentin 400 mg capsules, Neurontin<sup>®</sup> capsule 400 mg (Pfizer Inc.) and Gabatin capsule 400 mg (Korean Drug 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,  $23.58 \pm 1.50$  years in age and  $66.74 \pm 8.31$  kg in body weight, were divided into two groups and a randomized  $2 \times 2$  cross-over study was employed. After one capsule containing 400 mg as gabapentin were orally administered, blood was 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<sup>®</sup> capsule 400 mg, were 2.04, -3.68 and 16.79% 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 0.91~log 1.16 and log 0.87~log 1.11 for  $AUC_t$  and  $C_{max}$ , respectively). Thus, the criteria of the KFDA bioequivalence guideline were satisfied, indicating Gabatin capsule 400 mg was bioequivalent to Neurontin<sup>®</sup> capsule 400 mg.

**Keywords** □ gabapentin, Gabatin capsule, Neurontin<sup>®</sup> capsule, bioequivalence, HPLC

가바펜틴(gabapentin, 1-(aminomethyl) cyclohexaneacetic acid)은 억제성 신경전달물질인  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)의 아미노산 유사체로 GABA가 통과하지 못하는 혈액뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)을 투과함으로써 전간 환자의 부분발작의 보조요법과 신경병성 통증 치료에 사용하고 있는 제제이다.<sup>1-3)</sup>

국내에서는 한국화이자제약 주식회사에서 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"이라는 상품명으로 가바펜틴 캡슐제(가바펜틴 400 mg)를 제조하여 시판하고 있다. 한편 제제학적으로 동등한 제제나 제제학적으로 대체 가능한 제제의 시판을 위하거나 의사 또는 치과 의사가 처방전에 기재한 의약품의 성분·함량 및 제형이 동일한 다른 의약품으로 대체하여 조제할 수 있게 하기 위해서는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 생체 시험을 통해 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하여야 할 필요가 있다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 062-530-2931 (팩스) 062-530-0106  
(E-mail) leeyb@chonnam.ac.kr

따라서, 본 연구에서는 고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 가바펜틴 제제인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"이 기존의 가바펜틴 제제인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(평균연령 23.58세) 26명을 대상으로 라틴 방격법에 따라 생체내 이용률 시험을 한 후, 얻어진 가바펜틴의 혈청 중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC<sub>t</sub>), 최고 혈청 중 농도(C<sub>max</sub>)와 최고 혈청 중 농도 도달시간(T<sub>max</sub>)에 대하여 T<sub>max</sub>를 제외한 AUC<sub>t</sub>와 C<sub>max</sub>는 로그변환한 후 통계검정과 분산분석(ANOVA, analysis of variance)을 통하여 생물학적동등성을 비교 판정하였다. 아울러, "가바틴 캡슐 400밀리그램"과 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"에 대하여 대한약전 용출시험법 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 의약품임상시험관리기준<sup>5)</sup> 제 36조 및 제 37조의 규정에 따라 제조한 고려제약 주식회사의 "가바틴 캡슐 400밀리그램"(제조번호: D1, 사용기한: 2006. 6. 19), 대조약은 식품의약품안전청으로부터 허가를 받아 한국화이자제약 주식회사에서 시판하고 있는 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"(제조번호: 1612-2104, 사용기한: 2005. 4. 14)으로 가바펜틴을 400 mg 함유하는 캡슐제이다.

가바펜틴 표준품은 고려제약 주식회사로부터 제공받았으며, 내부표준물질로 사용한 GABA(Sigma Chemical Co., St Louis, MO, 미국), HPLC용 메탄올(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. 인산인수소칼륨, 인산이수소칼륨 및 기타 시약들은 특급 및 1급 시약들을 사용하였다.

비교용출시험용 기기로는 용출시험기(DST-810, 화인기계, 한국) 및 액체크로마토그래피(7000series, Hitachi, 일본)를 사용하였으며, 혈중 약물농도 분석기기로는 Shimadzu LC 10ADvp system(Shimadzu, Tokyo, 일본), Luna C18(2) 컬럼(particle size 5 μm, 4.6×250 mm I.D., Phenomenex, CA, 미국)과 security C18 guard cartridge(4.0×3.0 mm I.D., Phenomenex, CA, 미국), 형광검출기(Em. 330 nm, Ex. 440 nm, Shimadzu, Tokyo, 일본), 원심분리기(UNION 55R, Hanil Science Industrial Co., 인천, 한국), 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 400밀리그램"과 시험약 "가바틴 캡슐 400밀리그램" 각 12캡슐씩을 취하여 대한약전 제 8개정 용출시험법 중 제 2법(패들법)에 따라 37°C에서 50 rpm으로 시험하였다. 용출액은 용출시험 조건에 따라 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물의 용출액을 각각 900 ml씩 사용하여 용출시험하였다.

### 피험자 선정

피험자는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 근거하여 만 19~55세의 건강한 성인 남성 지원자를 공고를 통하여 모집하였다. 39명의 지원자가 이 시험에 대한 설명회에 참석하였다. 이들 중 전남대학교병원(광주)에서 전문의사의 건강진단을 실시하여 건강인으로 판정된 자 26인을 선정하였다. 피험자로 선정된 사람들의 평균 체중은 66.74±8.31 kg, 평균 나이는 만 23.58±1.50세이었다. 이들로부터 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 400밀리그램"을, B군에는 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"을 투여하였고 제 II기 때에는 그 반대로 투여하였으며 투여량은 1캡슐(가바펜틴 400 mg)로 하였다. 한편, 가바펜틴의 최종상의 반감기는 5.9~6.6시간<sup>3)</sup>으로 보고되어 있어 생물학적동등성시험 기준 제 18조 제 4항 휴약기간의 산정기준에 따라 충분한 휴약기간을 두고자 7일로 하였다.

피험자들 모두에게 heparin-locked catheter를 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 HPLC 분석법<sup>6,8)</sup>을 다소 수정하여 당 연구실에서 검증하여 보고한 분석법<sup>9)</sup>에 따라 상기 기기 조건하에서 이동상으로는 20 mM potassium phosphate를 함유한 water : acetonitrile : methanol=50 : 40 : 10 (v/v/v) 혼합용액을 사용하였고, 유속 1.2 ml/min, 주입량 50  $\mu$ l 및 형광검출기를 이용하여 정량하였으며 다음과 같이 검량선을 작성하였다.

가바펜틴 표준품을 50% 메탄올에 녹여 농도가 1000  $\mu$ g/ml가 되도록 만든 후 냉장 보관시키고, 이 용액을 냉동 보관하였던 blank 혈청을 가하여 가바펜틴의 혈청 중 농도가 각각 0, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5 및 10  $\mu$ g/ml 농도가 되도록 표준혈청시료를 만들었다. 각각의 검량선용 표준혈청 50  $\mu$ l에 내부표준물질(*r*-aminobutyric acid(GABA) 0.5  $\mu$ g/ml) 물 희석액 50  $\mu$ l와 메탄올 500  $\mu$ l 넣고 30초간 vortexing하였다. 이것을 12000 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 상층 100  $\mu$ l를 취하여 새 용기에 옮기고 여기에 OPA-MPA(o-phthalaldehyde 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-mercapto-propionic acid 50  $\mu$ l를 넣는다) 50  $\mu$ l를 가하고 30초간 vortexing하고 0.5 M perchloric acid 50  $\mu$ l를 가하였다. 상층에서 50  $\mu$ l를 취하여 HPLC에 주입시켰다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피이크 면적에 대한 가바펜틴의 피이크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 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  $\mu$ l에 내부표준물질로 GABA 수용액(0.5  $\mu$ g/ml) 50  $\mu$ l를 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 농도를 산출하였다.

### 약물속도론적 파라미터의 분석

"뉴론틴 캡슐 400밀리그램" 및 "가바틴 캡슐 400밀리그램"을 각각 1캡슐씩 26명의 지원자에게 라틴 방격법에 따른 교차시험법에 따라 경구 투여하여 얻은 각 제품의 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 약물속도론적 파라미터인  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ 를 구하였으며, 이들 두 제품에서 각각 얻은 값에 대해  $T_{max}$ 를 제외한  $AUC_t$ 와  $C_{max}$ 의 로그변환치를 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램인 Equiv Test<sup>10)</sup>를 이용하여 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 분산분석을 실시하여 순서효과(sequence effect)를 검증한 후, 각 변동요인간의 유의성 여부를 검토하였고 90% 신뢰한계

를 구하였다. 이 때,  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 는 실측치를 사용하였으며  $AUC_t$ 는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 통상의 방법에 따라 구해 사용하였다. "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"에 대한 "가바틴 캡슐 400밀리그램"의 생물학적동등성 여부는 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라  $AUC_t$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$  등을 평가하였다.

## 결과 및 고찰

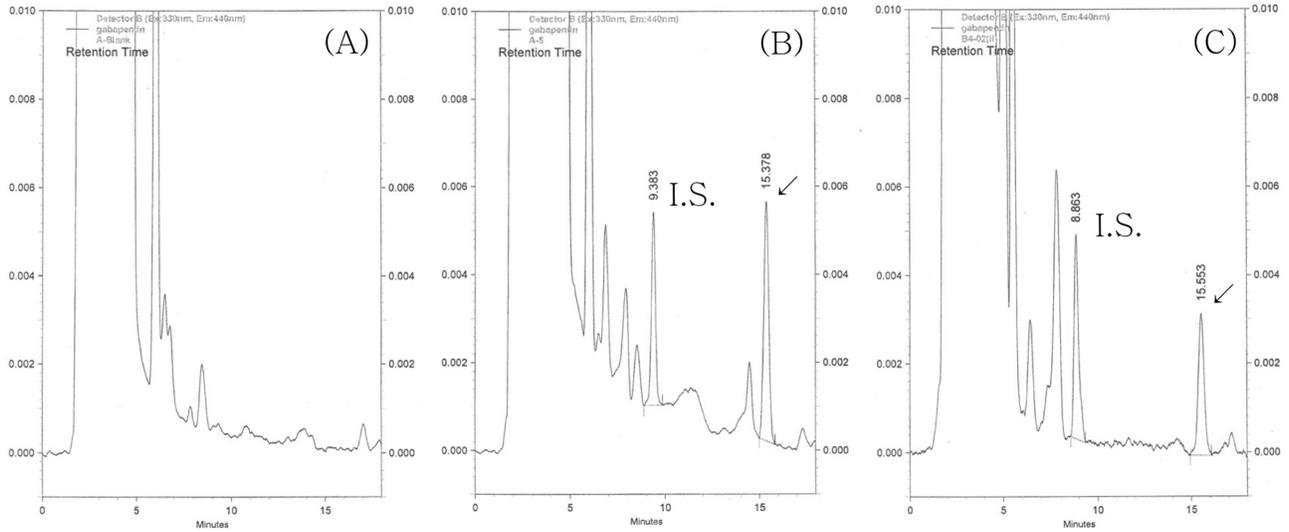
### 비교용출시험

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 수재된 패들법에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물에서 모두 10분 이내에 85% 이상 용출되어, 두 제제간의 용출은 차이가 없는 것으로 판단하였을 뿐만 아니라 가바펜틴 제제는 용출이 약물의 흡수에는 영향을 미치지 않을 것으로 판단하였다.

### 혈청 중 가바펜틴 정량

건강 성인의 대조혈청과 대조혈청에 내부표준물질인 GABA와 가바펜틴을 함께 가한 것 및 가바펜틴 캡슐 투여 후 1.5시간째의 혈청을 본 시험방법에 따라 HPLC로 분석하여 얻은 크로마토그램을 Fig. 1에 나타내었다. 가바펜틴 피이크의 출현시간은 약 15.4분, 내부표준물질 피이크의 출현시간은 약 9.0분이었으며 각 물질의 분리상태는 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  $\mu$ g/ml이었으며, 수용액 중 약물을 추출한 것의 평균 피이크 면적에 대한 추출 시료 중 약물의 피이크 면적비로부터 구한 추출회수율(%)은 83.4 $\pm$ 3.06이었다. 혈청 시료로부터 구한 가바펜틴의 검량선은 피이크 면적비(y)=0.3496 $\times$ 가바펜틴 농도( $\mu$ g/ml, x)+0.0016( $r=0.9999$ ,  $p<0.01$ )로 0.1~10  $\mu$ g/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  $\mu$ g/ml의 농도에서 5회 반복 측정하여 얻은 표준편차(% deviation)도 모두 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.



**Fig. 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 (gabapentin 2.55 µg/ml) at 1.5 hr after oral administration of 400 mg gabapentin capsule. ✓ =gabapentin peak.

**Table I** – Reproducibility for the HPLC analysis of gabapentin in human serum

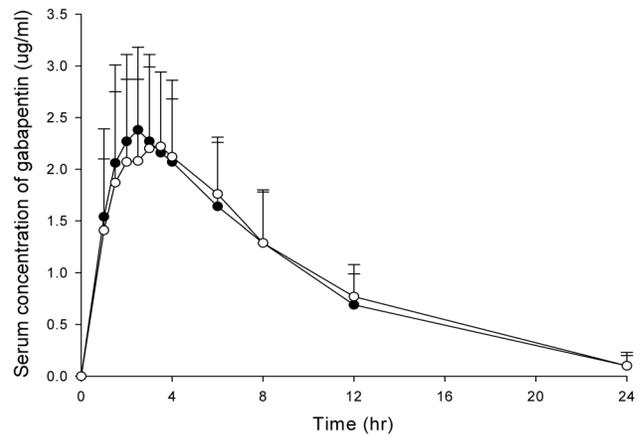
Concentration (µg/ml)	Precision C.V.(%)		Accuracy (% , n=5)
	Intra-day C.V. (%) (n=5)	Inter-day C.V. (%) (n=5)	
0.1	5.99	11.91	110.00
0.2	3.93	6.16	101.00
1	5.44	13.32	100.00
5	12.01	4.54	100.20

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

**혈청 중 가바펜틴 농도 추이**

시험약과 대조약으로 "가바틴 캡슐 400밀리그램"과 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"을 각각 1캡슐씩 피험자 26명에게 경구 투여한 후 일정 시간마다 채혈하여 얻은 각 체제의 전체 피험자에 대한 혈청 중 가바펜틴 평균 농도를 Fig. 2에 나타내었으며, 혈청 중 약물농도-시간 곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터(AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>)를 Table II에 나타내었다. 대조약인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"의 평균 AUC<sub>t</sub>(µg·hr/ml)는 22.60±7.74, 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"은 23.06±7.40으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.04%이었고, C<sub>max</sub>(µg/ml)는 2.72±0.91과 2.62±0.75로 -3.68%의 차이를 보였으며 T<sub>max</sub>(hr)는 2.62±1.27과 3.06±1.37으로 16.79%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의 ±20% 이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전제 조건을 만족하였으므로 이하 분산분석을 행하였다.

한편, 당 연구실에서 이미 발표한 가바펜틴 300 mg 제제의 생물학적동등성시험 결과<sup>9)</sup>에 따르면 한국인에 있어서 대조약인 뉴



**Fig. 2** – Mean serum concentration-time curves of gabapentin following oral administration of Neurotin<sup>®</sup> (●) and Gabatin (○) capsules (400 mg) at the dose of gabapentin 400 mg (±S.D., n=26).

론틴 캡슐 300밀리그램 제제의 평균 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>는 각각 19.17 µg·hr/ml, 2.32 µg/ml 및 3.13 hr로 나타나 있으며 300 mg과 400 mg의 약동학적 파라미터들은 이미 보고된 외국의 문헌값들<sup>2,3)</sup>과 비슷하였다. 그런데, 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따르면 시험 성분이 선형 체내동태를 나타내는 경우에는 고투여용량 제제의 생물학적동등성시험으로 저투여용량 제제의 생물학적동등성시험을 일정 조건 하에서 면제할 수 있는데 가바펜틴의 경우에는 비선형 체내동태를 나타낸다고 보고<sup>3)</sup>되어 있으므로 각 투여용량 별로 생물학적동등성 시험을 각각 시행하여야 할 필요성이 있는 약물이며 이 결과들도 각각 따로 보고되어야 할 필요성이 있다.

**Table II** – Bioavailability parameters in normal and logarithmic scales for each volunteer obtained after oral administration of Neurontin® and gabatin capsules (400 mg) at the gabapentin dose of 400 mg

Subjects	Neurontin® Capsule 400 mg					Gabatin Capsule 400 mg				
	AUC <sub>t</sub> (µg·hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>t</sub> (µg·hr/ml)	Ln AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Ln C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> (hr)
A1	15.84	2.76	2.08	0.73	1.50	11.16	2.41	1.16	0.15	3.50
A2	19.51	2.97	2.17	0.77	1.50	24.12	3.18	2.78	1.02	2.00
A3	14.61	2.68	1.96	0.67	2.00	16.89	2.83	1.96	0.67	3.50
A4	18.36	2.91	3.30	1.19	1.00	11.61	2.45	1.45	0.37	3.50
A5	29.44	3.38	4.23	1.44	2.50	28.41	3.35	3.43	1.23	1.50
A6	28.52	3.35	3.56	1.27	2.00	15.54	2.74	2.02	0.70	1.50
A7	20.46	3.02	2.24	0.81	6.00	20.62	3.03	2.38	0.87	6.00
A8	37.92	3.64	3.92	1.37	1.50	25.13	3.22	2.68	0.99	4.00
A9	9.74	2.28	1.21	0.19	2.50	21.94	3.09	2.22	0.80	6.00
A10	14.17	2.65	1.82	0.60	2.00	12.31	2.51	1.38	0.32	1.00
A11	35.84	3.58	4.21	1.44	3.50	23.52	3.16	2.63	0.97	3.00
A12	30.50	3.42	3.05	1.12	1.00	37.50	3.62	3.50	1.25	3.00
A13	31.62	3.45	3.37	1.21	2.00	24.31	3.19	3.52	1.26	1.50
B1	13.89	2.63	2.17	0.77	2.50	22.31	3.11	3.18	1.16	1.50
B2	27.98	3.33	4.35	1.47	1.50	17.94	2.89	2.42	0.88	2.00
B3	30.93	3.43	3.03	1.11	4.00	19.09	2.95	2.05	0.72	3.50
B4	25.13	3.22	2.62	0.96	3.00	21.96	3.09	3.08	1.12	3.50
B5	17.12	2.84	1.50	0.41	6.00	22.82	3.13	2.46	0.90	2.00
B6	24.73	3.21	2.47	0.90	4.00	27.21	3.30	2.87	1.05	2.50
B7	25.88	3.25	2.31	0.84	2.50	27.42	3.31	2.32	0.84	6.00
B8	16.27	2.79	2.24	0.81	3.00	20.98	3.04	2.98	1.09	2.50
B9	27.01	3.30	3.48	1.25	2.00	40.52	3.70	4.22	1.44	4.00
B10	20.11	3.00	2.81	1.03	3.00	26.41	3.27	2.97	1.09	2.50
B11	23.69	3.17	2.86	1.05	2.50	32.11	3.47	3.02	1.11	3.50
B12	18.92	2.94	2.77	1.02	2.50	32.57	3.48	3.66	1.30	3.00
B13	9.28	2.23	0.97	-0.03	2.50	15.10	2.71	1.76	0.57	3.00
Mean	22.60	3.06	2.72	0.94	2.62	23.06	3.09	2.62	0.92	3.06
S.D.	7.74	0.37	0.91	0.37	1.27	7.40	0.33	0.75	0.32	1.37

**평가항목에 대한 통계학적 고찰**

각 시기에 있어서 각 피험자의 AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub> 값에 대한 분산분석 결과를 Table III에 나타내었다.

먼저 유의수준 α가 0.05일 때 T<sub>max</sub>와 로그변환한 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>값에 대한 F비(FG)가 F분식표의 한계값인 F(1,24)=4.260보다 모두 작게 나타나 교차시험이 제대로 이루어졌음을 확인할 수 있었다.

로그변환한 평균치 차의 AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대한 90% 신뢰한계는 log(0.91)~log(1.16) 및 log(0.87)~log(1.11)로 나타나 log(0.8)

에서 log(1.25) 이어야 한다는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 한편, 참고값인 T<sub>max</sub> 평균치 차의 90% 신뢰한계는 -4.51~38.33%로 나타났으나 이는 가바펜틴이 응급시나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적 동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이상의 시험결과를 종합해 보면 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"은 대조약인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목(AUC<sub>t</sub> 및 C<sub>max</sub>)에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

**Table III** – Statistical results of bioequivalence evaluation between two gabapentin capsules<sup>#</sup>

	Parameters		
	AUC <sub>t</sub>	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>
Difference	2.04%	-3.68%	16.79%
F <sub>G</sub> <sup>a</sup>	0.3849	0.2329	0.8331
Test/Reference point estimate	1.0319	0.9796	1.1679
Confidence interval (δ) <sup>b</sup>	log0.91≤δ≤log1.16	log0.87≤δ≤log1.11	-4.51≤δ≤38.33

<sup>#</sup>The AUC<sub>t</sub> and C<sub>max</sub> values were calculated on the basis of ln-transformed data, and the T<sub>max</sub> values on the basis of untransformed data.

<sup>a</sup>a=0.05, F(1, 24)=4.260, <sup>b</sup>a=0.05.

## 결 론

고려제약 주식회사에서 발매하고자 하는 가바펜틴 제제인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"이 기존의 가바펜틴 제제인 한국화이자 제약 주식회사의 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"과 그 생체이용률에 있어서 통계학적으로 동등하다는 것을 입증하기 위해서 식품의약품안전청이 고시한 생물학적동등성시험기준<sup>4)</sup>에 따라 건강한 성인 남자(평균연령 23.58세) 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(폐쇄법)에 따라 비교용출 시험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조약인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"과 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"에 대하여 대한약전 VIII에 수재된 제 2법(폐쇄법)에 따라 용출시험한 결과 pH 1.2, 4.0, 6.8 및 물에서 모두 10분 이내에 85% 이상 용출되었다.

2. 대조약인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"의 평균  $AUC_t(\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{m})$ 는  $22.60 \pm 7.74$ , 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"은  $23.06 \pm 7.40$ 으로 대조약에 대한 평균치 차가 2.04%이었고,  $C_{max}(\mu\text{g}/\text{m})$ 는  $2.72 \pm 0.91$ 과  $2.62 \pm 0.75$ 로 -3.68%의 차이를 보였으며  $T_{max}(\text{hr})$ 는  $2.62 \pm 1.27$ 과  $3.06 \pm 1.37$ 으로 16.79%의 차이를 나타내 대조약에 대한 시험약의 평균치 차이는 대조약의  $\pm 20\%$  이내이어야 한다는 생물학적동등성 평가를 위한 전체 조건을 만족하였다.

3. "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"에 대한 "가바틴 캡슐 400밀리그램"의 분산분석 결과, 로그변환한  $AUC_t$  및  $C_{max}$ 에 대해 유의수준  $\alpha=0.05$ 에서 구간 순서효과는 나타나지 않았으며, 90% 신뢰한계는 각각  $\log(0.91) \sim \log(1.16)$  및  $\log(0.87) \sim \log(1.11)$ 로 나타나  $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  이어야 하는 생물학적동등성시험기준을 만족하였다. 한편, 참고값인  $T_{max}(\text{hr})$ 에 대한 90% 신뢰한계( $\delta$ , %)는 -4.51~38.33%로 나타났으나 이는 가바펜틴이 응급이나 신속한 효과를 얻기 위해 투여하는 제제가 아니므로 생물학적 동등성 검증시 단지 참고값으로만 사용하였다.

이와 같이 시험약인 "가바틴 캡슐 400밀리그램"은 대조약인 "뉴론틴 캡슐 400밀리그램"에 대하여 생물학적동등성시험의 판단기준인 2항목( $AUC_t$  및  $C_{max}$ )에서 모두 동등한 것으로 나타나 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 사료되었다.

## 감사의 말씀

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

## 문 헌

- 1) Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P. and Miller, L. M. : Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* **280**, 1837 (1998).
- 2) Blum, R. A., Comstock, T. J., Sica, D. A., Schultz, R. W., Keller, E., Reetze, P., Bockbrader, H., Tuerck, D., Busch, J. A., Reece P. A. and Sedman, A. J. : Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin. Pharmacol. Ther.* **56**(2), 154 (1994).
- 3) Elwes, R. D. C. and Binnie, C. D. : Clinical pharmacokinetics of newer antiepileptic drugs. *Clin. Pharmacokin.* **30**(6), 403 (1996).
- 4) 식품의약품안전청 고시 제2005-31호, 생물학적동등성시험기준, 식품의약품안전청 (2005. 6. 7).
- 5) 식품의약품안전청 고시 제1999-67호, 의약품임상시험관리기준, 식품의약품안전청 (2000. 1. 4).
- 6) Tang, P. H., Miles, M. V., Glauser, T. A. and DeGrauw, T. : Automated microanalysis of gabapentin in human serum by high-performance liquid chromatography with fluorometric detection. *J. Chromatogr. B* **727**, 125 (1999).
- 7) Forrest, G., Sills, G. J., Leach, J. P. and Brodie, M. J. : Determination of gabapentin in plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **681**(2), 421 (1996).
- 8) Wad, N. and Krämer, G. : Sensitive high-performance liquid chromatographic method with fluorometric detection for the simultaneous determination of gabapentin and vigabatrin in serum and urine. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **705**(1), 154 (1998).
- 9) 조혜영, 강현아, 박은자, 오세원, 문재동, 이용복 : 뉴론틴 캡슐 300밀리그램(가바펜틴 300mg)에 대한 건일가바펜틴 캡슐 300밀리그램의 생물학적동등성. *약제학회지* **35**(3), 193 (2005).
- 10) Statistical Solutions Ltd., *Equiv Test*® 2.0, U.K. (2001).