

가바펜정 (가바펜틴 800 mg)의 생물학적 동등성 평가

서영환^{1,4} · 정주철⁴ · 이재용¹ · 이정일² · 윤희종² · 손의동³ · 방준석⁴ · 김호현^{1*} · 정지훈^{4*}

¹서울의약연구소, ²강원대학교 약학대학, ³중앙대학교 약학대학, ⁴중앙대학교 의과대학
(2008년 7월 11일 접수 · 2008년 7월 17일 수정 · 2008년 7월 22일 승인)

Bioequivalence of Gabapentin Tablet to Neurontin Tablet (Gabapentin 800 mg)

Young Hwan Seo^{1,4}, Ju Cheol Jeong⁴, Jae-young Lee¹, Zheng Yi Li², Hyung-Jong Yoon²,
Uy Dong Sohn³, Joon Seok Bang⁴, Ho-hyun Kim^{1*} and Ji Hoon Jeong^{4*}

¹Seoul Pharma Laboratories 153-775, Seoul Korea

²Kangwon National University, 200-701, Chuncheon-si, Gangwon-do, Korea

³College of Pharmacy, Chung Ang University, 156-756, Seoul Korea

⁴College of Medicine, Chung Ang University, 156-756, Seoul Korea

(Received July 11, 2008 · Revised July 17, 2008 · Accepted July 22, 2008)

ABSTRACT – The aim of the present study was to evaluate the bioequivalence of two gabapentin preparations. We used Neurontin tablet 800 mg (Pfizer Korea Inc.) as a reference drug for bioequivalence of Gabapentin tablet 800 mg (Chong Kun Dang Pharmaceutical Co., Korea), and performed this whole study according to the guidelines of Korea Food and Drug Administration (KFDA). Twenty five healthy male volunteers were administered with each drug in a randomized 2×2 crossover study with one week washout interval. After drug administration, blood was taken at predetermined time intervals (0~24 hours) and the concentrations of gabapentin in serum were determined using an high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometer (LC-MS/MS) employing electrospray ionization technique and operating in multiple reaction monitoring (MRM). The analytical method was validated in specificity, accuracy, precision and linearity. The pharmacokinetic parameters such as AUCt and Cmax were calculated and ANOVA test was utilized for the statistical analysis of the parameters using logarithmically transformed AUCt and Cmax. Mean±S.D. of AUCt and Cmax value for reference drug and test drug were 29.94±9.23 (µg/mL·hr) and 3.12±1.11 (µg/mL), and 31.48±9.77 (µg/mL·hr) and 3.15±1.03 (µg/mL), respectively. The 90% confidence intervals using logarithmically transformed data were within the acceptance range of log(0.8) to log(1.25) for AUCt and Cmax, respectively. These results indicate that Gabapentin tablet 800 mg is bioequivalent to Neurontin tablet 800 mg.

Key words – Gabapentin, Bioequivalence, LC-MS/MS, Analytical Validation

가바펜틴은 간질약으로 개발된 약물로 현재는 신경증 등의 통증에도 널리 사용되는 약물이다.^{1,2)} 이 약물은 부작용이 적어서 대부분의 환자에서 내약성이 우수하고 효과도 좋은 편으로 알려져 있다.³⁾ 초기에는 신경전달 물질인 gamma-aminobutyric acid (GABA)의 구조를 모체로 하여 합성되었으나 GABA 수용체에는 작용하지 않는 것으로 알려져 있으며 명확한 작용 기전은 아직 밝혀진 바가 없다. 다만 약리학적 효과는 주로 voltage-gated N-type calcium ion channels이 관여하는 것으로 되어 있다.^{4,6)}

약동학적 평가에서 가바펜틴은 아미노산 수송 시스템에 의해 빠르게 흡수되며 흡수 정도는 약물의 용량에 따라 27

~60%까지 흡수되는 것으로 알려져 있으며 음식 섭취에 따라 흡수율이 약 14%정도 영향을 받는다. 400 mg 투여 시 최고 혈중농도는 3.33 µg/mL이며 혈중농도곡선하면적 (AUC)는 29.08 µg·h/mL이며 최고 혈중 농도 도달 시간은 3.13 h이고 소실 반감기는 6.81 h이었다.^{7,8)}

본 연구는 가바펜틴의 분석 방법을 개발하고 한국인에서의 가바펜틴의 약동학적 평가를 실시하여 국내 가바펜틴 제제의 생물학적 동등성을 평가 하고자 한다. 이 연구에서 사용한 가바펜틴 제제는 (주)한국화이자의 “뉴론틴정 800 mg”을 대조약으로 하고 (주)종근당의 “가바렙정 800 mg” 정을 시험약으로 설정하였다. 두 제제의 생물학적동등성을 평가하기 위하여 조사한 파라미터로는 C_{max}와 AUC를 주요 평가 인자로 설정하였으며 본 시험은 식품의약품안전청의 임상계 획서승인을 거친 후 임상시험윤리위원회의 감독 하에 국내 규정을 준수하여 실시하였다.

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 02)820-5688, E-mail : jihjeong3@cau.ac.kr(Ji Hoon Jeong)

Tel : 02)866-5533, E-mail : novakim@splab.co.kr(Ho-hyun Kim)

실험 방법

시약 및 기기

시험약으로 (주)종근당의 “가바펜틴 800 mg”(제조번호: JA001, 사용기한:2009. 02. 14.), 대조약으로 (주)한국화이자의 “뉴론틴정 800 mg”(제조번호:22856V, 사용기한:2008. 10. 31.)을 사용하였다.

가바펜틴의 표준품과 Clopidogrel (내부표준물질)은 (주)종근당에서 공급받았으며 Ammonium formate, Methanol, Acetonitrile, Formic acid 등은 Merck사(Darmstadt, Germany)에서 구입하였고 기타의 모든 분석 시약은 분석용 특급 및 1급 시약을 구입하여 사용하였다.

사용한 분석기기의 구성은 HPLC시스템으로 Waters 2795 AllianceHT (Waters, Milford, MA, USA)을 MS/MS 시스템으로 Waters Quattro micromass Premier XE (Waters, Milford, MA, USA)을 사용하였으며 사용한 데이터 처리장치는 MassLynx 4.1이다. 분석용 칼럼은 Luna HPLC (3 μ m, 150 mm L. \times 2.0 mm I.D.)을 사용하였다

혈장 중 가바펜틴의 정량

검량선 작성 - 가바펜틴 표준품을 메탄올에 녹여 농도를 1000 μ g/mL로 만든 후 냉동 보관시켰고, 냉동 보관했던 blank 혈장으로 이 용액을 희석하여 가바펜틴의 혈장 중 농도가 각각 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 μ g/mL 농도가 되도록 혈장시료를 만들었다. 각각의 표준혈장 50 μ L에 증류수 200 μ L를 가하여 희석한 후 이 중 100 μ L를 취하여 Clopidogrel 용액 (40 ng/mL in acetonitrile) 1 μ L로 채워진 SPE cartridge(Waters, Milford, MA, USA)에 가하고 용출하였다. 이 용출액 5 μ L를 취하여 LC-MS/MS에 주입하였다. 여기에서 얻은 내부표준물질의 피크 면적에 대한 가바펜틴의 피크 면적비를 가지고 검량선을 작성하였으며, 하루에 실험을 5번 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

LC-MS/MS의 조건 - 전처리된 혈장 시료는 다음의 LC-

MS/MS조건에서 정량하였다. 검출을 위한 MS/MS조건은 ESI(electrospray ionization) 이온화 방법을 선택하였고 positive ion mode에서 MRM(multiple reaction monitoring) 방법을 사용하여 분석하였다. Collision gas는 Argon을 사용하였고 Nebulizing gas는 질소 가스를 사용하였다. 내부표준물질 Clopidogrel 의 가바펜틴의 precursor 이온은 각각 m/z 322.3 >212.5, m/z 172.4 >154.5을 모니터링 하였다. 이동상은 5 mM ammonium formate에 formic acid를 넣어 pH를 3.2로 맞춘 완충용액과 acetonitrile을 (20:80, v/v%)의 비율로 혼합한 용액을 유속 0.2 mL/min로 흘려주었다. 주입량은 5 μ L로 하였다.

혈장 시료의 처리 - 피험자로부터 시간별로 채취하여 -70°C 이하에 보관했던 혈장 시료를 실온에 방치하여 녹인 후 30 초간 진탕한 다음 이 혈장 50 μ L에 증류수 200 μ L를 가하여 희석한 후 이 중 100 μ L를 취하여 여기에 내부표준물질로 Clopidogrel 용액 (40 ng/mL in acetonitrile) 1 μ L를 넣은 후 검량선 작성 방법과 동일한 방법으로 전 처리한 후 LC-MS/MS에 주입하였다. 검체 분석 중에는 검량선 작성 시료를 먼저 측정하고 후 시료 전처리 시 각 배치의 시료 사이마다 0.06, 4, 8 μ g/mL의 QC시료를 2회씩 측정하여 6개 QC시료 중 4개 이상이 이론치의 15% 오차범위 이내에 들어오는지 확인하였다.

혈중 농도 및 정밀성과 정확성의 계산 - 얻어진 크로마토그램으로부터 내부표준물질의 피크 면적에 대한 가바펜틴의 피크 면적비를 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 혈장 중 가바펜틴의 농도를 구하였다. 정밀성(n=5)은 검량선에 의하여 정량한 농도의 표준편차를 농도의 평균값으로 나눈 비의 백분율 (%)로서 구하였다. 하루에 5번 시행하여 일내 정밀성(C.V. %로 표시)을 구하였고 5일간 실험을 반복 시행하여 일간 정밀성(C.V. %로 표시)을 구하였다(Table I). 정확성(n=5)은 검량선에 의하여 정량한 농도의 평균값을 기지의 농도로 나눈 비의 백분율 (%)로서 구하였다(Table I). 정량한계(0.02 μ g/mL, LLOQ)는 신호 대 잡음비(S/N ratio)를 10으로 하고 정밀성이 20% 이하이고, 정확성이 80~120%인

Table I—Precision and Accuracy Data for the LC-MS/MS Analysis of Gabapentin in Human Plasma

Conc. (μ g/mL)	Precision (C.V.%)		Accuracy (%)	
	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)	Intra-day (n=5)	Inter-day (n=5)
0.02(LOQ)*	10.07	9.56	103.00	102.00
0.06	3.04	6.70	105.33	95.67
4	3.36	3.01	108.70	106.60
8	3.50	2.96	99.99	105.65

*Limit of quantification

조건을 만족하는 농도로 구하였다.

피험자 선정 및 관리

피험자는 식품의약품안전청 생물학적동등성시험 기준에 근거하여 19~55세의 건강한 성인으로서 과거에 소화기계, 간장, 신장, 심혈관계, 중추신경계, 내분비계 및 혈액 질환의 병력이 없고 현재 타 약물을 복용하고 있지 않은 지원자를 모집 공고하여 지원자 26명을 모집하였다. 모집된 피험자는 중앙대학교 용산병원 내 임상시험센터로 피험자 전원을 소집한 후 건강검진을 실시하고 피험자 선정 기준에 합당한 자를 선발하였다.

모든 피험자는 투약일 1개월 전부터 투약한 약물이 없었고 과도한 음주와 흡연을 하지 못하도록 관리하였다. 피험자는 시험 전날에 소집되어 일정한 식사를 제공 받은 후 투약 4시간까지 일체의 식이를 제한 받았으며 시험내용 및 일정에 대하여 설명하고 피험자 준수사항을 교육시킨 후 저녁식사를 마친 후 중앙대학교 용산병원 내 임상시험센터에 투숙하였으며 운동, 식사, 흡연, xanthine계 음료 및 음주 등을 제한 관리하였고 시험의 목적, 방법, 약물유해반응 가능성 및 이에 대한 대책 등에 대하여 다시 주지시킨 후 오후 10시에 취침하도록 하였다.

약물투약 및 혈액채취

시험 당일 오전 6시 30분에 피험자 전원을 기상시켜 세면 및 샤워를 하고 중앙대학교 용산병원 내 임상시험센터로 7시까지 피험자 전원을 소집하여 시험 준비에 착수하였다. 피험자들의 상완 정맥부위에 22 gauge heparin-locked I.V. catheter를 설치하고 아덱타를 연결한 후 blank 혈액으로 각각 10 mL씩을 채혈하였다. 실수로 인한 채혈시간의 변동을 사전에 방지하기 위해 시험 전에 채혈자에게 채혈시간표를 배부하였으며, 각 피험자에게는 피험자의 번호를 매 채혈 시마다 확인할 수 있도록 시험 전날 지급한 명찰표를 착용하도록 하였다.

채혈 및 관리인원으로는 시험담당자인 전문의 및 약사 1인, 임상병리사 2인, 채혈보조인원 2인 및 시험책임자로 총 7인을 참여시켰다.

피험자에 대한 투약은 오전 8시부터 대조약과 시험약 각 1정 (가바펜틴 800 mg/정)을 식수 240 mL와 같이 복용시켰다. 피험자 간 복용시간의 차이는 채혈시간을 고려하여 2분 간격으로 하였다.

채혈은 약물의 혈중소실반감기를 토대로 반감기의 3배 이상 (또는 AUC가 AUC_∞의 80%에 해당되는 시점)인 24 hr 동안으로 하였고, 채혈횟수는 약물투약 직전과 투약 후 0.5,

1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 및 24 hr의 총 12시점에서 실시하였다.

투약 당일 오전 8시에 시험책임자와 시험담당자인 담당의사의 감독하에 투약 및 채혈을 하였고 시험 전 과정은 시험책임자가 총괄 지휘하였다. 채혈 방법은 I.V. 카테터 중에 남아 있는 헤파린 처리 생리식염수를 완전히 제거하기 위해 매번 약 1 mL의 혈액을 빼내어 버리고 vacutainer에 9 mL의 혈액을 채취하였다. 채혈 후 마다 I.V. 카테터 중에 잔류하는 혈액의 응고를 방지하기 위하여 주사용 헤파린을 넣은 주사용 생리식염수를 주입하여 잔류 혈액을 혈관 내로 밀어 넣었다. 채혈된 혈액은 3,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 후 혈장만을 취하여 eppendorf tube에 옮겨 담고 -70°C 이하에서 분석 시까지 보관하였다. 식사에 의한 영향을 배제하기 위하여 투약 전 10시간 이상 절식한 상태에서 투약 후 4시간까지는 금식 (식수 포함) 상태를 유지시켰다. 피험자들은 투약 후 4시간째 채혈이 끝난 시점과 투약 후 10시간째 채혈이 끝난 시점에서 동일한 식사 (일반식)를 하였다. 투약 후 12시간째 채혈이 끝난 후 전날과 동일한 투숙 장소로 이동하여 휴식을 취하고 밤 10시경에 취침을 하였다. 다음날 오전 8시에 24시간째 채혈(마지막채혈)을 하고 담당 의사에 의해 혈압, 맥박, 기타 이상 유무를 확인하고 제II기 시험을 완료할 때까지 술이나 약물 복용을 일체 금지 하도록 다시 한 번 주의 사항을 주지시킨 후 귀가시켰다. 시험 전 과정을 통하여 피험자 개인의 상태를 관찰하여 증례기록서에 기록하였다.

시험 결과 및 고찰

혈장 중 가바펜틴의 분석 방법

검체를 처리하여 LC-MS/MS로 분석하였을 때 얻어진 크로마토그램은 Fig. 1과 같았으며 가바펜틴 피크의 유지시간은 약 2.90 min, 내부표준물질 피크의 유지시간은 약 1.97 min이었고, 분석조건에서 가바펜틴 및 내부표준물질의 분리 상태는 양호하였다.

Blank 혈장시료, 내부표준물질 용액만 spike 한 혈장시료 및 가바펜틴 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10 µg/mL을 표준혈장에 spike 처리하여 LC-MS/MS로 분석하였을 때, 혈장시료로부터 구한 가바펜틴 검량선의 계산식은 $y=0.41210x-0.00074$ ($r^2=0.99982$)로 0.02~10 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

0.02, 0.06, 4, 8 µg/mL 4가지 농도의 가바펜틴 혈장 표준액을 상기의 검체처리방법으로 처리하여 분석한 본 분석방법의 정밀성 C.V. %는 일내 정밀성이 3.04~3.50%, 정량

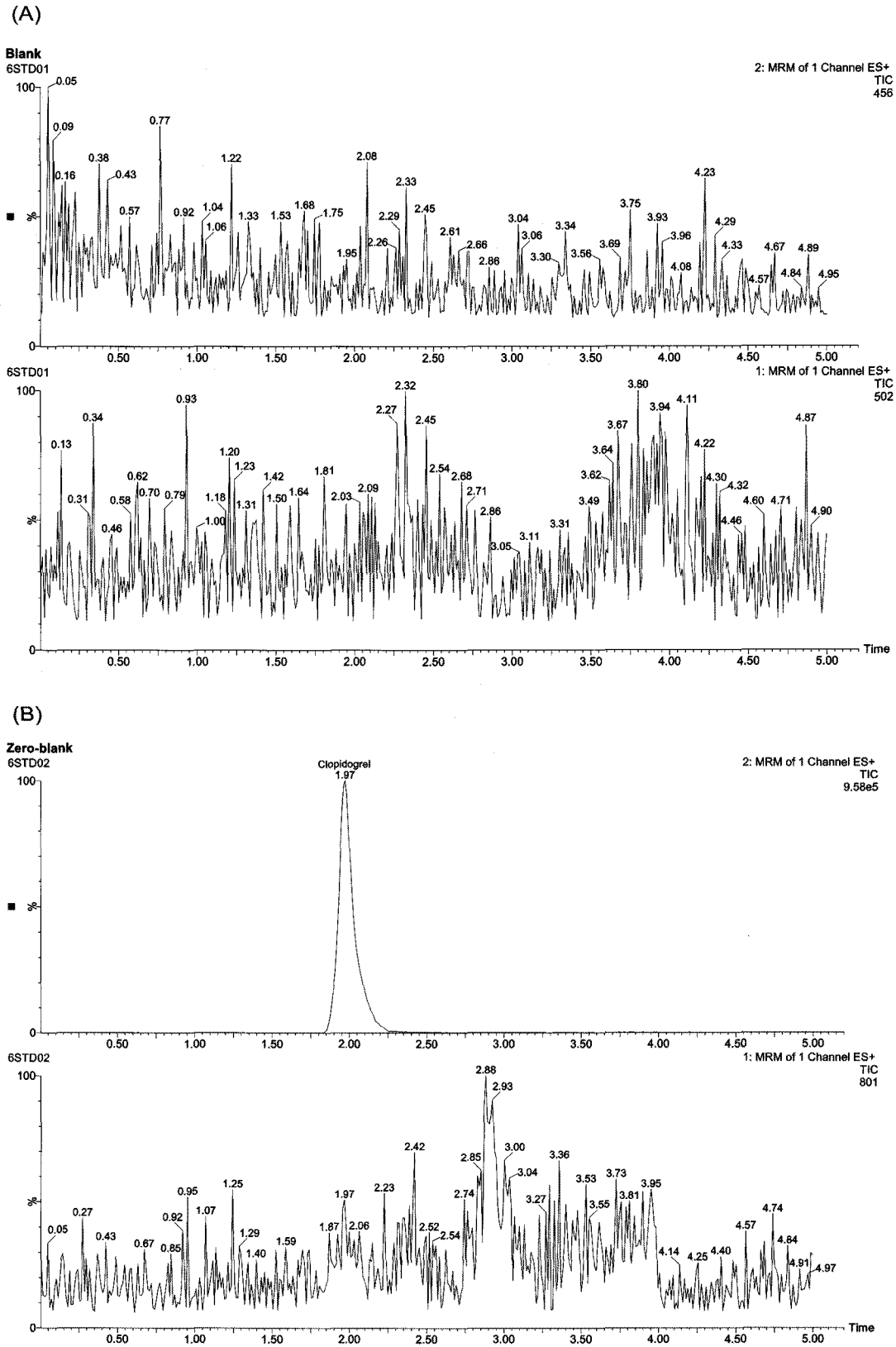
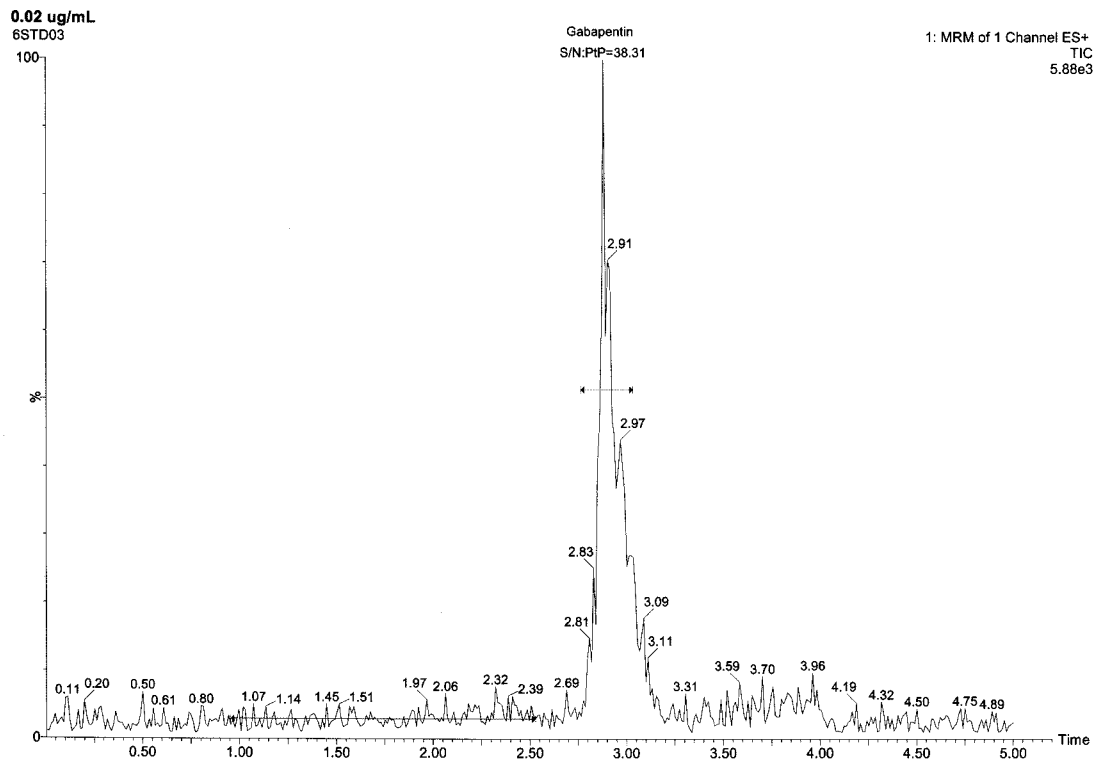


Figure 1—Multiple reaction monitoring chromatograms of (A) blank human plasma, (B) internal standard, (C) plasma standard of gabapentin at LLOQ and (D) human plasma standard of gabapentin with I.S..

(C)



(D)

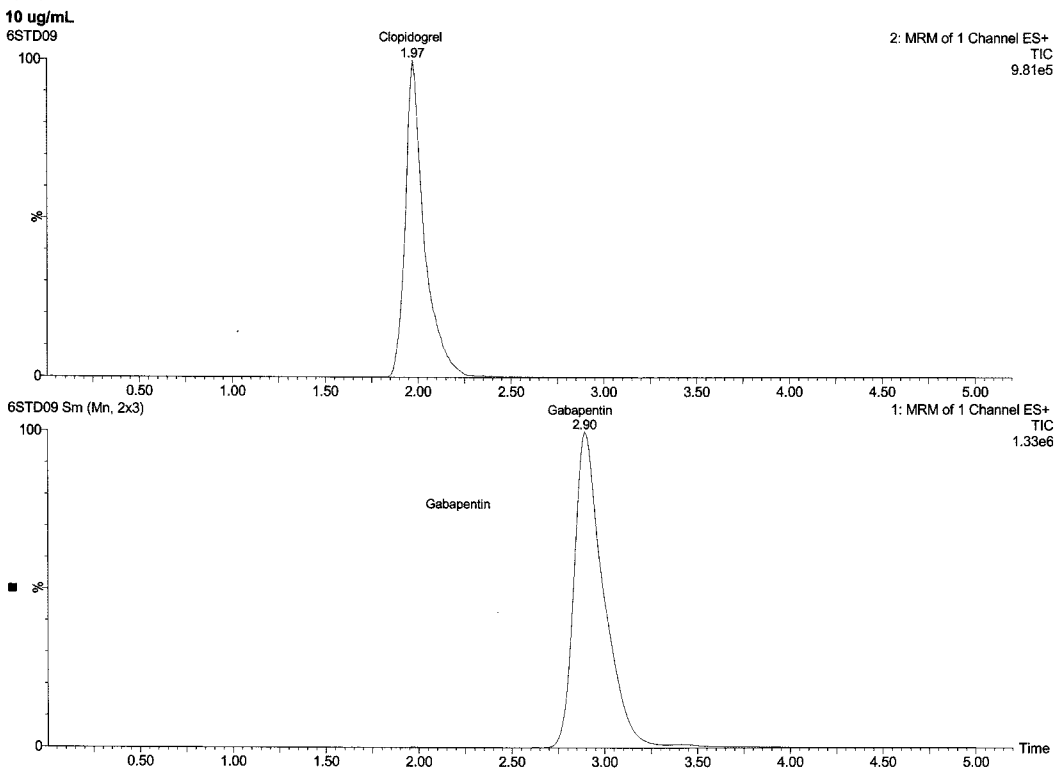


Figure 1-Continued.

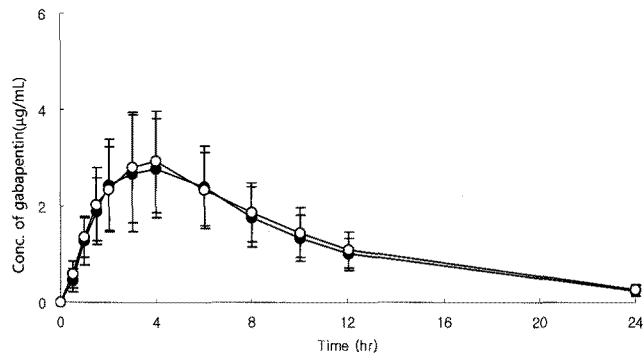


Figure 2—Mean(±S.D., n=25) plasma concentration-time curves of gabapentin after oral administration of reference(●)or test(○) drugs.

한계농도에서의 일내 정밀성은 10.07%이었고, 일간 정밀성은 2.96~6.70%, 정량한계농도에서의 일간 정밀성은 9.56%

이었다. 일내 정확성은 99.99~108.70%, 정량한계농도에서의 일내 정확성은 103.00%이었고, 일간 정확성은 95.67~106.60%, 정량한계농도에서의 일간 정확성은 102.00%이었으며, 정량한계는 0.02 µg/mL이었다.

혈장 중 가바펜틴의 농도 추이 및 약동학적 파라미터

시험약과 대조약의 용출특성을 비교하기 위하여 (주)종근당 “가바렙정 800 mg”과 (주)한국화이자제약 “뉴론틴정 800 mg”의 비교용출시험을 생물학적동등성시험 대상 생산로트에 대하여 의약품동등성시험관리규정⁹⁾에 따라 비교 판정한 결과 두 제제는 용출양상이 동등한 것으로 판정되었다. 용출이 동등하게 판정된 대조약 및 시험약을 피험자에게 투여한 후 구한 시간 별 혈장 중 약물 농도를 그리고 일반적

Table II—Bioavailability Parameters in Nomal and Logarithmic Scales for Each Volunteers

Subjects	Reference		Test		Reference		Test		Reference	Test
	AUC _t (hr/mL)	log AUC _t	AUC _t	log AUC _t	C _{max} (/mL)	logC _{max}	C _{max} (/mL)	logC _{max}		
A2	19.48	2.97	27.47	3.31	1.60	0.47	2.46	0.90	6.00	4.00
A3	24.79	3.21	43.37	3.77	2.63	0.97	4.06	1.40	3.00	4.00
A4	16.92	2.83	30.43	3.42	1.38	0.32	2.30	0.83	4.00	2.00
A5	31.72	3.46	32.80	3.49	2.44	0.89	2.26	0.81	6.00	8.00
A6	34.23	3.53	25.00	3.22	4.90	1.59	3.12	1.14	3.00	3.00
A7	31.50	3.45	23.10	3.14	2.79	1.03	2.55	0.94	4.00	3.00
A8	42.68	3.75	37.87	3.63	4.08	1.40	3.42	1.23	2.00	4.00
A9	25.10	3.22	30.31	3.41	2.17	0.77	3.34	1.21	6.00	4.00
A10	36.79	3.61	46.09	3.83	3.65	1.29	5.35	1.68	4.00	3.00
A11	56.82	4.04	56.69	4.04	5.94	1.78	5.03	1.62	3.00	3.00
A12	37.32	3.62	34.84	3.55	3.67	1.30	3.51	1.26	6.00	4.00
B1	23.61	3.16	29.92	3.40	3.36	1.21	3.56	1.27	2.00	3.00
B2	34.79	3.55	45.52	3.82	3.06	1.12	4.14	1.42	3.00	3.00
B3	26.72	3.29	26.32	3.27	3.16	1.15	3.56	1.27	2.00	4.00
B4	31.84	3.46	27.51	3.31	3.98	1.38	3.40	1.22	3.00	3.00
B5	39.25	3.67	37.97	3.64	4.18	1.43	4.37	1.48	4.00	4.00
B6	16.89	2.83	27.13	3.30	1.87	0.63	2.50	0.92	3.00	4.00
B7	32.33	3.48	19.78	2.98	4.26	1.45	2.04	0.71	4.00	4.00
B8	18.88	2.94	20.23	3.01	2.04	0.71	1.93	0.66	3.00	6.00
B9	26.27	3.27	19.28	2.96	2.36	0.86	1.67	0.51	6.00	4.00
B10	22.71	3.12	18.79	2.93	2.24	0.81	1.40	0.34	6.00	8.00
B11	30.53	3.42	26.88	3.29	3.03	1.11	2.84	1.04	4.00	3.00
B12	27.48	3.31	36.85	3.61	3.03	1.11	3.64	1.29	2.00	3.00
Mean	29.94	3.36	31.48	3.41	3.12	1.08	3.15	1.09	3.87	3.96
(S.D.)	9.23	0.30	9.77	0.30	1.11	0.36	1.03	0.35	1.46	1.49

Table III—Bioavailability Parameters for Reference and Test drug

	Reference	Test
AUC _t (μghr/mL)	29.94±9.23	31.48±9.77
C _{max} (μg/mL)	3.12±1.11	3.15±1.03
T _{max} (hr)	3.87±1.46	3.96±1.49
t _{1/2} (hr)	5.72±0.79	5.67±0.80

Table IV—Statistical Results of Bioequivalence Evaluation between Two Gabapentin Tablets

Statistical parameter	Parameter (α=0.05)	
	AUC _t	C _{max}
Power (1-β)	0.806	0.727
F value	3.117	0.393
Test/Reference point estimation	1.053	1.019
Confidence interval	0.9480–1.1711	0.9074–1.1450

인 약동학적 파라미터를 구하였다. 평균 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로 그려보면 Fig. 2와 같다. 각 피험자의 혈중약물농도-시간곡선으로부터 산출한 약물속도론적 파라미터 (AUC_t, C_{max}, T_{max}) 및 각 제제의 주요한 약동학적 파라미터는 Table II, Table III과 같다.

평가 항목에 대한 생물학적 동등성 평가

본 연구에서는 식품의약품안전청의 규정에 따라 대조약과 시험약간의 생물학적 동등성 평가를 혈중약물농도-시간곡선으로부터 산출한 AUC_t와 C_{max}를 평가하여 시험하였다. 총 25명이 참가하여 약물 투여 후 각 항목을 산출하였으며 혈장농도 데이터는 K-BE Test 2002 프로그램을 통하여 통계 처리하였으며 대조약과 시험약의 비교평가항목의 실측치를 로그변환하여 유의수준 (α)=0.05에서 분산분석을 실시하였다. 통계처리결과 군간 순서효과에서 F값이 F 분석표의 한계값인 4.325보다 작아 교차 시험 설계가 제대로 이루어 졌음을 확인 할 수 있었고 로그변환한 AUC와 C_{max}가 모두 log0.8에서 log1.25이내에 있어야 한다는 생물학적동등성 평가 기준을 만족시켰다(Table IV).

결 론

시험약과 대조약 간의 생물학적동등성 평가를 위한 비교 항목은 혈장 중 약물농도-시간곡선으로부터 산출한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC_t), 최고혈중농도(C_{max})로 하였으며 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 참고값으로 하였다. 생물학적동등성시험 통계처리용 프로그램(K-BE Test 2007, 1.1.0판)을

이용하여 T_{max}를 제외한 각 파라미터들을 로그변환한 값에 대하여 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간을 구하였다. (주)종근당 “가바펜틴 800 mg”과 (주)한국화이자제약 “뉴론틴정 800 mg”에 대한 동등성 여부를 종합적으로 판단하여 보면 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2 항목 (AUC_t, C_{max})중 AUC_t값의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.9480에서 log1.1711이고, C_{max}값의 경우 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.9074에서 log1.1450로서 두 항목 모두 log0.8에서 log1.25이내이어야 한다는 생물학적동등성시험 기준을 충족시켰다. 따라서 이상의 결과를 종합하면 시험약인 “가바펜틴 800 mg”은 대조약인 “뉴론틴정 800 mg”에 대하여 생물학적동등성시험의 판단 기준인 2항목 (AUC_t와 C_{max})에서 모두 동등한 것으로 나타나 이 두 제제는 생물학적으로 동등하다고 생각된다.

참고문헌

- 1) S.J. Czuczwar and K. Przesmycki, Felbamate, gabapentin and topiramate as adjuvant antiepileptic drugs in experimental models of epilepsy, *Polish Journal of Pharmacology*, **53**, 65-68 (2001).
- 2) J.A. Dougherty and D.H. Rhoney, Gabapentin : a unique anti-epileptic agent, *Neurological Research*, **23**, 821-829 (2001).
- 3) S. Towanabut, L. Rungreangyinyod and C. Suthisisang, Efficacy and safety of gabapentin as an add-on therapy in refractory partial epileptic patients, *Journal of the Medical Association of Thailand*, **84**, 554-561 (2001).
- 4) N.S. Gee, The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel, *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 5768-5776 (1996).
- 5) K.M. Kelly, Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action, *Neuropsychobiology*, **38**, 139-144 (1998).
- 6) D.M. Rock, K.M. Kelly and R.L. Macdonald, Gabapentin actions on ligand-and voltage-gated responses in cultured rodent neurons, *Epilepsy Research*, **16**, 89-98 (1993).
- 7) G. Gatti, Plasma gabapentin concentrations in children with epilepsy: influence of age, relationship with dosage, and preliminary observations on correlation with clinical response, *Therapeutic Drug Monitoring*, **25**, 54-60 (2003).
- 8) Z. Zhu and L. Neirinck, High-performance liquid chromatographic method for the determination of gabapentin in human plasma, *Journal of Chromatography. B.*, **779**, 307-312 (2002).
- 9) 식품의약품안전청 고시 제2007-65호, 생물학적동등성 시험기준 (2007. 09. 20).