

## 토끼에서 oxytetracycline의 정맥 및 근육 투여시의 약물동태학

김은정 · 윤효인 · 박승춘 · 오태광\* · 조준형\*\*

충남대학교 수의과대학  
한국과학기술원 유전공학연구소\*  
가축위생연구소\*\*  
(1994년 4월 28일 접수)

### Pharmacokinetics of oxytetracycline in rabbits after intravenous and intramuscular administrations

Eun-jung Kim, Hyo-in Yun, Seung-chun Park

Tae-kwang Oh\*, Chun-hyung Cho\*\*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University  
Genetic Engineering Research Institute, KAIST\*  
Veterinary Research Institute\*\*

(Received April 28, 1994)

**Abstract** : The study was carried out to determine the pharmacokinetic parameters after intravenous(iv) and intramuscular(im) administration (10mg/kg) in healthy rabbits. The results obtained through the experiments were summarized as follows:

1. Bioassay (*Bacillus cereus* 11778) was evaluated very useful for the determination of oxytetracycline(OTC) in the rabbit serum and tissues, with the detection limit of 0.125 $\mu$ g/ml.

2. The pharmacokinetic profiles of OTC (10mg/kg, iv) in rabbits were best described with a two compartment open model ( $C=29.5e^{-4.3t} \pm 3.6e^{-0.2t}$ ), whereas that of OTC (10mg/kg, im) showed a one compartment curve fitting.

3. Following iv administration, a rapid distribution phase was predominant [ $t_{1/2}(\alpha):1.43 \pm 0.98$  hr (♂),  $0.5 \pm 0.1$  hr (♀)], and then more slow elimination phase ensued [ $t_{1/2}(\beta):4.52 \pm 0.76$  hr (♂),  $7.32 \pm 2.52$  hr (♀)]. Other computer generated pharmacokinetic values were as follows:Cl [67.76 $\pm$ 18.59 ml/kg/h (♂), 76.03 $\pm$ 22.98 ml/kg/h (♀)] Vd [257.74 $\pm$ 180.47 ml/kg (♂), 92.33 $\pm$ 23.62 (♀)] AUC [25.6 $\pm$ 4.44 mgh/L (♂), 39.6 $\pm$ 12.13 mgh/L (♀)]. There were no statistical significance between both sexes for all the parameters at the confidence level of 95%.

4. After im administration, the absorption from the injection sites was very rapid [Ka:0.18 $\pm$ 0.03 h<sup>-1</sup> (♂), 0.24 $\pm$ 0.02 h<sup>-1</sup> (♀)] followed by a monoexponential elimination fashion. The time to peak blood level (Tmax) were calculated 1.64 $\pm$ 0.15 hr and 1.34 $\pm$ 0.24 hr, in the male and female, respectively. The peak levels (Cmax) at the corresponding time were 1.69 $\pm$ 0.23 $\mu$ g/ml (♂) and 2.08 $\pm$ 0.16 $\mu$ g/ml (♀), with no statistical differences (p>0.05).

**Key words** : oxytetracycline, rabbit, pharmacokinetics, compartment, elimination

## 서 론

Oxytetracycline(OTC)은 그람양성균, 렙토스피라, 리키티아, 클라미디아, 마이코플라즈마 및 원충 등에 의한 대부분 동물감염증에 우수한 약효를 나타내고 있는 대표적인 광범위 항생물질이다.<sup>1,2,3,4,5</sup> OTC의 항균기전은 세균의 30S ribosome에 작용하여 세균단백합성을 억제하는 것으로 항균 작용 관점에서 정균적이다. 일반적으로 정균성 항균물질은 살균성의 그것과는 달리 치료 전기간에 걸쳐 일정 농도 이상이 혈중에 유지되어야 한다. 따라서 정균제 항생물질의 임상적 적용시에는 이들 약물에 대한 체내동태적 특성에 관한 연구가 선행되어야 한다. 약물동태학은 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설에 따른 체내 약물농도의 경시적 변화를 수학적 모델로 표현함으로써 약물의 체내동태의 현상과 예측을 가능하게 하는 기법으로 약물의 적정 용법, 용량 선정 및 조직 잔류 등 독성학적 연구에 응용되고 있다.<sup>18</sup>

OTC에 대한 약물동태학적 연구는 신생우<sup>6</sup>, 송아지<sup>7,8</sup>, 성우<sup>9,10</sup>, 양<sup>11</sup>, 성돈<sup>12,13,14</sup>, 말<sup>15</sup>, 조류<sup>16,17</sup>, 어류<sup>18</sup>, 캥거루<sup>18</sup>, 랫트<sup>20</sup> 등 다양한 동물종에서 이루어진 바가 있으나 토끼에 대한 연구는 국내 외적으로 거의 찾아 볼 수 없다. 이러한 이유에 의해 OTC를 이용한 토끼 감염증 치료시의 적절한 용법 용량을 선정하는데 있어 문제점으로 지적되어 왔다. 일반적으로 투여경로에 따른 약물의 생체 이용율은 차이가 많으며 따라서 용법, 용량은 적절히 변동시켜 투여하여야 하는 것으로 알려져 있다. 약물의 혈중농도를 신속하게 유지시키기 위해서는 비경구적 투여가 바람직하며, 정맥주사 및 근육주사가 이러한 목적으로 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 정맥주사 이외의 투여 경로를 선택할 경우 약물의 생체이용율의 고려가 필수적이다. 각종 동물의 감염증 특히 토끼에서의 OTC의 적정 항균요법을 위해서는 투여경로에 따른 약물동태학적 특성을 고려하여야 한다.

한편, 최근 동물의 성차에 따른 약물동태학의 차이가 여러 동물종에서 알려져 있고 특히 랫트에 있어서는 수컷이 암컷보다 약물의 소실이 빠르다는 것이 알려져 있다<sup>21</sup>. 그러나 랫트에 있어서도 암수간에 모든 약물의 약물동태학적 특성이 차이가 있는 것은 아니다. 한편 토끼의 경우 설파메타진의 약물동태학적 차이는 없는 것으로 보고가 된 바 있다. 그러나 아직까지 토끼에 있어서 OTC의 성차에 따른 약물동태학적 연구는 이루어진 바가 없다. 성차에 따라 OTC의 약물동태학적 차이가 있다면 임상적 응용시에 고려를 하여야 할 것이다.

본 실험의 목적은 스낫등 토끼의 주요 감염증에 널리 사용되고 있는 OTC의 약물동태학적 특성을 파악

하고 특히 투여 경로별의 체내동태의 차이를 비교하고 또한 성차에 따른 차이가 있는지를 조사함으로써, OTC의 적정 용법, 용량 선정을 위한 기초자료를 구하고자 하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : Newzealand white종 토끼 (1.5-2.5kg)를 암수 각 20 마리씩 총 40마리를 구입하여 서울 특별시 보건환경연구원 동물사육실에서 1개월간의 순화를 거친 후 임상적으로 정상으로 판정된 토끼를 실험에 공시하였다. 공시동물은 케이지에 1 마리씩 배치하고 온도는 18-20℃, 상대습도는 60-70%인 조건에서 항생제가 들어있지 않은 토끼용 고형사료 (삼양주식회사)로 사육하였고, 본 실험에 사용한 약물은 oxytetracycline HCl (Pfizer Inc, Lot 5510-1102) 로서 1ml 중에 10mg의 역가를 함유하고 있었다.

**가검혈청의 채취 및 전 처리** : 정맥주사시 생체내 동태를 알아보기 위하여 암수 각 5마리의 토끼에서 약물 투여전 (0시간)의 혈액을 우측 이 정맥에서 채취하였으며 OTC(10mg/kg)를 좌측 이 정맥에 정맥주사한 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24시간에 각각 1ml씩 채혈하였다. 채혈된 혈액을 원심분리하여 (4000rpm, 15분) 하여 혈청을 얻었고 측정에 사용하기전까지 -70℃ 냉동고에 보존하였다. 한편 근육주사시 OTC의 생체내 동태는 주사부위가 대둔근인 것을 제외하고는 상기 정맥주사시와 동일한 요령에 의해 채혈 및 전처리를 하였다.

**시험용균액의 조제** : *Bacillus cereus* ATCC 11778 균주를 국립보건원에서 분양받아 nutrient agar 배지 (Difco Lab, USA)에서 계대 배양한 다음 nutrient agar 평판의 룩스병에 이식하여 30℃에서 10일간 배양한 후 0.8% 생리적 식염수로 집균하였다. 집균액은 65℃에서 30분간 열처리한 후 3000rpm에서 10분간 원심분리하여 상층액은 제거를 하고 잔사를 0.85% 생리식염수로 재 부유 시킨 후 세척과정을 2회 더 반복하고 다시 65℃에서 30분간 열처리를 하였다. 이 포자액을 nutrient agar에서 표준평판 배양법으로 생균수를 측정하여 포자액 1ml 당 10<sup>7</sup>개의 포자를 함유하는 농도로 만들어 4℃에서 냉장보관하며 시험용균액으로 사용하였다.

**시험용 배지의 조제** : Muller hinton agar (Difco)를 증류수에 녹여 멸균 후 50℃정도로 식혀 0.1N HCl 로 pH 6으로 만들었다. 시험용균액을 이 배지 용액에

## 결 과

100ml당 0.5ml를 가하여 약  $5 \times 10^4$  colony forming unit(CFU)/ml 가 되도록 하고 멸균 페트리디쉬에 5ml씩 분주하여 실온에서 수평을 유지하면서 두께가 일정하게 0.8mm가 되도록 하였다.

표준 검량선의 작성 : OTC표준시약(Sigma, Lot 21H0355 역가 887 $\mu$ g/ml)을 0.1N HCl로 완전히 녹인 후 증류수로 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 $\mu$ g/ml 되게 희석하여 표준검량선을 작성하였다.

OTC의 정량 : 먼저 OTC의 bioassay에 있어 최적의 분석조건을 찾기 위해 bioassay에 영향을 줄수 있는 여러 요인들을 분석하였다. 즉 세균학적 검출방법, 시험균주, 배지의 종류, pH, 두께, 한천 농도, 배양전 방치 시간 등의 조건을 변화시키면서 나타난 결과에 의해 최적조건을 구하였다. 이 결과를 종합하고 News et al<sup>20</sup>의 변형에 의한 agar well 확산법으로 실험하였다. 실험은 3회 반복하여 평균 혈중농도를 택하였다.

약물동태학의 분석 : Nonlin program을 이용하여 1 compartment model 및 2 compartment model로 분석하였다. 각종 약물동태학의 parameter는 Baggot et al<sup>16</sup>의 표준방법에 따라 구하였다.

표준 검량선의 작성 : Bioassay의 최적조건을 찾기 위하여 bioassay에 영향을 줄 수 있는 요인을 조사한 결과 배지의 pH는 6, 그리고 검정균주는 *Bacillus cereus* ATCC 11778 균주가 감수성이 좋은것으로 나타났다. 배지는 Muller hinton agar로 선정하였다. agar의 첨가정도는 1.5%, prerunning time은 1시간이 적절한 것으로 나타났다. 이 결과를 토대로 표준 검량선을 작성한 결과  $Y=6.6X+16.1$  ( $r=0.99$ )의 관계식이 성립하였다.

토끼에서의 OTC 정맥주사시 동태학 : OTC를 10mg/kg로 암 수 5마리 토끼의 이정맥에 주사한 후 혈중농도의 경시적 변화를 Fig 1에 도시하였다. 대수농도-시간곡선은 최초에 급속한 분포기를 거치고 난 후 완만한 소실기를 나타내는 2-compartment model의 양상을 나타내었다. 컴퓨터 프로그램에 의해 분석한 약물동태학적 부변수를 Table 1(숫컷)과 Table 2에 요약하였다. 토끼에서의 분포반감기( $t_{1/2\alpha}$ )는 숫컷의 경우 1.43시간이었고 암컷은 0.5시간으로 암컷이 빨리 분포되는 경향을 관찰할 수 있었으나 통계학적으로 유의하지 않았다( $p>0.05$ ). 소실기의 반감기( $t_{1/2\beta}$ )는 숫컷이 4.

Table 1. Pharmacokinetic values for the two-compartment open model of OTC disposition after administration of a single iv (10mg/kg) to five male rabbits

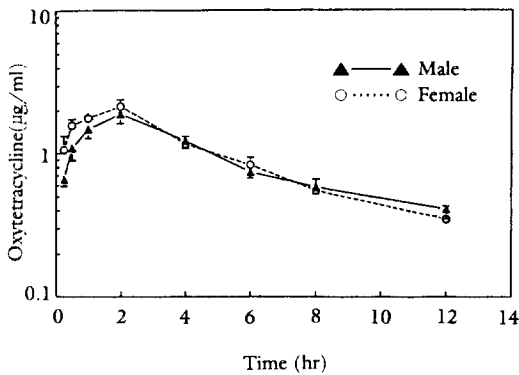
Items	Rabbits					Mean $\pm$ SE
	1	2	3	4	5	
A( $\mu$ g/ml)	9.31	89.55	24.37	1.09	14.29	27.72 $\pm$ 15.91
B( $\mu$ g/ml)	1.72	12.97	4.02	0.96	1.85	4.30 $\pm$ 2.23
$\alpha$ ( $h^{-1}$ )	1.28	9.30	4.94	0.13	1.72	3.47 $\pm$ 1.66
$\beta$ ( $h^{-1}$ )	0.14	0.47	0.13	0.12	0.13	0.20 $\pm$ 0.07
AUC(mg.h/L)	17.40	37.27	35.07	16.14	22.0	25.59 $\pm$ 4.44
$t_{1/2}(k_e)$ (h)	1.85	0.25	0.86	5.46	0.9	1.87 $\pm$ 0.93
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0.54	0.74	0.14	5.31	0.40	1.43 $\pm$ 0.98
$t_{1/2}(\beta)$ (h)	5.31	1.48	5.19	5.63	5.1	4.52 $\pm$ 0.76
$k_e$ ( $h^{-1}$ )	0.91	2.75	0.81	0.13	0.7	1.07 $\pm$ 0.44
$k_{12}$ ( $h^{-1}$ )	0.54	5.44	3.45	0.0001	0.8	2.05 $\pm$ 1.04
$k_{21}$ ( $h^{-1}$ )	0.32	1.59	0.81	0.13	0.3	0.63 $\pm$ 0.26
Vd(ml/kg)	97.58	19.50	70.44	976.26	124.90	257.74 $\pm$ 180.47
Cmax( $\mu$ g/ml)	17.20	102.52	28.39	2.05	16.1	33.26 $\pm$ 17.81
Cl(ml/kg/h)	13.66	53.66	57.03	123.89	90.5	67.77 $\pm$ 18.59
AUMC(mg $\cdot$ h <sup>2</sup> /L)	45.28	59.98	226.82	127.31	107.1	113.31 $\pm$ 32.09
MRT(h)	2.60	1.61	6.47	7.89	4.8	4.68 $\pm$ 1.17
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	422.50	86.34	368.81	977.06	439.60	458.86 $\pm$ 144.41

A:extrapolated zero-time serum drug concentration of the distribution phase, B:extrapolated zero-time serum drug concentration of the elimination phase,  $\alpha$ :slope of the distribution phase,  $\beta$ :slope of the elimination phase, AUC:area under curve,  $t_{1/2}(k_e)$ :half-life of elimination phase,  $t_{1/2}(\alpha)$ :half-life of distribution,  $t_{1/2}(\beta)$ :half-life of elimination,  $k_e$ : elimination rate constant,  $k_{12}$ :first order distribution rate constant between the central and peripheral compartment,  $k_{21}$ :first order distribution rate constant between the peripheral and central compartment, Vd:apparent volume of distribution, Cmax:maximum concentration, Cl:clearance, AUMC:area under the moment curve, MRT:mean residence time, V<sub>ss</sub>: volume of distribution at steady state.

**Table 2.** Pharmacokinetic values for the two-compartment open model of OTC disposition after administration of a single iv (10mg/kg) to five female rabbits

Items	Rabbits					Mean ± SE
	1	2	3	4	5	
A(μg/ml)	9.44	18.73	18.89	90.04	9.46	31.31 ± 14.80
B(μg/ml)	1.46	2.90	5.59	2.23	2.30	2.90 ± 0.71
$\alpha$ (h <sup>-1</sup> )	1.09	1.23	0.92	18.45	3.91	5.12 ± 3.38
$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	0.67	0.04	0.21	0.23	0.17	0.26 ± 0.11
AUC(mg · h/L)	39.76	80.86	47.00	14.74	15.76	39.62 ± 12.13
$t_{1/2}(k_e)$ (h)	1.32	2.59	1.33	0.11	0.93	1.26 ± 0.40
$t_{1/2}(\alpha)$ (h)	0.63	0.56	0.75	0.38	0.18	0.50 ± 0.10
$t_{1/2}(\beta)$ (h)	10.41	15.80	3.29	3.07	4.02	7.32 ± 2.52
$k_e$ (h <sup>-1</sup> )	0.53	0.27	0.52	6.26	0.75	1.67 ± 1.15
$k_{12}$ (h <sup>-1</sup> )	0.49	0.81	0.24	11.75	2.43	3.14 ± 2.19
$k_{21}$ (h <sup>-1</sup> )	0.14	0.20	0.37	0.67	0.90	0.46 ± 0.14
Vd(ml/kg)	95.70	92.53	81.73	21.67	170.04	92.33 ± 23.62
Cmax(μg/ml)	20.90	21.61	24.47	92.28	11.76	34.20 ± 14.67
Cl(ml/kg/h)	50.30	24.73	42.55	135.67	126.88	76.03 ± 22.98
AUMC(mg · h <sup>2</sup> /L)	346.22	1509.17	148.36	43.89	78.04	425.14 ± 276.02
MRT(h)	8.71	18.66	3.16	2.98	4.95	7.69 ± 2.93
V <sub>s</sub> (ml/kg)	437.95	461.64	134.31	303.94	628.15	393.20 ± 82.73

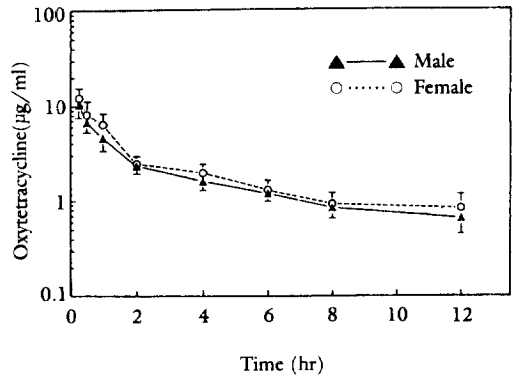
A:extrapolated zero-time serum drug concentration of the distribution phase, B:extrapolated zero-time serum drug concentration of the elimination phase,  $\alpha$ :slope of the distribution phase,  $\beta$ :slope of the elimination phase, AUC:area under curve,  $t_{1/2}(k_e)$ :half-life of elimination phase,  $t_{1/2}(\alpha)$ :half-life of distribution,  $t_{1/2}(\beta)$ :half-life of elimination,  $k_e$ : elimination rate constant,  $k_{12}$ : first order distribution rate constant between the central and peripheral compartment,  $k_{21}$ :first order distribution rate constant between the peripheral and central compartment, Vd:apparent volume of distribution, Cmax:maximum concentration, Cl:clearance, AUMC:area under the moment curve, MRT:mean residence time, V<sub>s</sub>: volume of distribution at steady state.



**Fig 1.** Mean serum concentrations of OTC versus time after intravenous administration of 10 mg/kg in 5 male and 5 female rabbits.

5시간 그리고 암컷이 7.32시간으로 수컷이 빨리 소실 되는 경향이 있었으나 역시 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다.( $p > 0.05$ )

토끼에서의 OTC 근육주사시 동태학 : OTC 10mg/kg 를 암 수 각 5마리의 토끼에 근육주사한 후 혈중농도의 경시적 변화는 Fig 2와 같다. 근육주사시의 약물동태는 예상한 바와 같이 흡수과정과 소실과정이 뚜렷



**Fig 2.** Mean serum concentrations of OCT versus time after intramuscular administration of 10 mg/kg in 5 male and 5 female rabbits.

이 나타났다. 소실상은 Fig 2에서 보는 것처럼 1-compartment model에 부합되었다. 약물동태학적 주변수를 Table 3과 Table 4에 요약하였다. 최고혈중농도는 수컷이 1.69μg/ml, 암컷이 2.08μg/ml로 암컷이 높은 경향을 나타내었으나 통계학적으로 암수간의 차이를 인정할 수 없었다. 한편 최고혈중농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 수컷이 1.64시간이며 암컷이 1.34시간

**Table 3.** Pharmacokinetic values for the OTC disposition after administration of a single im (10mg/kg) to five male rabbits

Items	Rabbits					Mean ± SE
	1	2	3	4	5	
ka(h <sup>-1</sup> )	1.41	2.77	0.98	1.89	1.05	1.62 ± 0.33
ke(h <sup>-1</sup> )	0.13	0.1	0.29	0.21	0.19	0.18 ± 0.03
AUC(mg · h/L)	11.40	7.04	12.43	12.00	12.05	10.98 ± 1.00
AUC(total)	15.03	10.49	12.64	13.26	13.62	13.01 ± 0.74
t <sub>1/2(ka)</sub> (h)	0.49	0.25	0.71	0.37	0.66	0.50 ± 0.09
t <sub>1/2(ke)</sub> (h)	5.45	7.28	2.42	3.37	3.67	4.44 ± 0.86
Tmax(h)	1.87	1.26	1.77	1.32	1.99	1.64 ± 0.15
Cmax(µg/ml)	1.51	0.89	2.18	2.08	1.77	1.69 ± 0.23

ka:absorption rate constant, ke:elimination rate constant, AUC:area under curve, t<sub>1/2(ka)</sub>:half-life of absorption phase, t<sub>1/2(ke)</sub>: half-life of elimination phase, Tmax:time of maximum concentration, Cmax:maximum concentration.

**Table 4.** Pharmacokinetic values for the OTC disposition after administration of a single im (10mg/kg) to five female rabbits

Items	Rabbits					Mean ± SE
	1	2	3	4	5	
ka(h <sup>-1</sup> )	1.52	1.09	9.3	1.14	1.61	2.93 ± 1.60
ke(h <sup>-1</sup> )	0.27	0.29	0.23	0.24	0.18	0.24 ± 0.02
AUC(mg · h/L)	8.63	12.23	7.99	9.93	16.73	11.10 ± 1.58
AUC(total)	10.05	12.53	9.6	10.63	18.83	12.33 ± 1.79
t <sub>1/2(ka)</sub> (h)	0.46	0.63	0.07	0.61	0.43	0.44 ± 0.10
t <sub>1/2(ke)</sub> (h)	2.57	2.42	3.03	2.9	3.79	2.94 ± 0.24
Tmax(h)	1.38	1.66	0.41	1.73	1.52	1.34 ± 0.24
Cmax(µg/ml)	1.87	2.23	2.0	1.68	2.61	2.08 ± 0.16

ka:absorption rate constant, ke:elimination rate constant, AUC:area under curve, t<sub>1/2(ka)</sub>:half-life of absorption phase, t<sub>1/2(ke)</sub>: half-life of elimination phase, Tmax:time of maximum concentration, Cmax:maximum concentration.

으로 암컷이 빠른 경향을 보여주었으나, 역시 통계학적으로 성차에 따른 차이는 인정되지 않았다.

## 고 찰

약물동태학적 기법은 효과적인 약물요법과 잔류대책에 관한 계획을 수립하는데 유용한 수단으로 알려져 있다. 특히 일정농도 이상의 혈중농도가 유지되어야 항균 효력을 발휘하는 정균제의 항균요법을 위해서는 사용 동물종에 있어 해당 항균제의 동태학적 특성의 중요성은 재론을 요하지 않는다. 최근 양토산업에 있어서 각종세균에 의한 감염증은 큰 문제가 되고 있으며 이에 비례하여 여러 항균제가 오남용되고 있는 실정이다. 여러 항균제 중에서 광범위한 항균스펙트럼을 가지고 있는 OTC는 토끼의 각종 감염증에 가장 많이 사용되고 있는 것으로 알려져 있다.

지금까지 알려진 여러 동물종에 있어서의 OTC의 약물동태학적 모형은 대부분 2-compartment model로

분석되었는데,<sup>4,5,11,18</sup> 돼지에 있어서 약물 동태학적 모형은 3-compartment model로 설명한 보고도 있다. 본 실험에 사용한 토끼에서도 OTC 정맥투여시 약물동태학적모형은 2-compartment model로 앞에서 보고한 결과와 같은 경향을 나타내었다. 이러한 결과는 대상동물에 관계없이 OTC의 약물동태학적 모형은 비슷한 양상을 취하고 있음을 알 수 있다. 또한 본 실험에서의 암수간의 약물동태학적 모형의 통계학적 유의성을 보이지 않은 것은 Table 1과 Table 2에서 보는 바와 같이 큰 표준오차치에 의해 설명할 수도 있으나 토끼에 있어서 설파메타진의 동태학이 암수간의 차이가 없다고 보고한 Yun과 Park<sup>22</sup>의 보고를 참조할 때 토끼에 있어서 OTC의 약물 동태학도 성별간의 차이가 없는 것으로 사료된다. OTC의 동물 종차에 따른 약물동태학적 부변수를 비교해 볼 때 본 실험에서 조사한 토끼(♀)의 분포 반감기인 0.5시간과 소실기의 반감기인 7.32시간은 랫트에서 t<sub>1/2α</sub>가 0.46시간 t<sub>1/2β</sub>가 3.346시간으로 본 실험에서의 토끼보다 짧게 나타났으나 소에서는 t<sub>1/2β</sub>가 9.7시간으로 토끼보다 길게 나타나 토끼가 이 두 동물의 중

간임을 고려할 때 체중이 작은 동물일 수록 반감기가 짧음을 알 수 있었다. 그러므로 OTC의 체내 제거 반감기는 체중에 반비례하고 있음을 추정할 수 있었다. Vd (ml/kg)는 수컷이 257.74ml/kg 였고 암컷이 92.93ml/kg로 나타났는데 이는 본 실험에서 보여준 제거 반감기가 암컷이 수컷의 그것에 비해 약 2배 임을 고려할 때 나타난 결과이나, 통계학적 유의성은 없었다. 앞서 보고된 다른 동물과 비교시 소에서 935ml/kg<sup>4</sup>와 800ml/kg, 돼지에서 1840ml/kg,<sup>23</sup> 랫트 788ml/kg,<sup>24</sup> 꿩에서 1084ml/kg, african catfish에서 1330ml/kg,<sup>19</sup> 토끼에서 861ml/kg<sup>25</sup> 등 보고된 것 보다 낮았다. 본 실험에서 보여준 Cl(ml/kg/h)은 수컷이 67.77ml/kg/h 였고 암컷이 76.03ml/kg/h 로 암수간의 차는 인정할 수 없었다. 기존에 보고된 다른 동물종과 비교시 소에서는 588ml/kg/h,<sup>9</sup> 돼지에서 254ml/kg/h,<sup>28</sup> 토끼에서 434ml/kg/h,<sup>29</sup> 보다 각각 약 8배, 3.3배, 6배 작은 값을 나타내어 기존의 보고와는 상이함을 알 수 있었다. AUC(mgh/l)는 수컷이 25.59 mgh/l, 암컷이 39.629mgh/l로 돼지에서 57.5mgh/L<sup>23</sup> 보다 작은 값을 나타내었다. 이러한 결과는 OTC의 동태학적 특성은 조직의 분포경향이 큰 것을 의미하고 있으며 체중의 큰 동물에서 분포가 크다는 사실과 일치하고 있음을 알 수 있다. OTC 근육주사시 정맥주사와는 달리 1-compartment model로 나타났다. 이와같이 정맥외 투여의 약물동태학이 1-compartment 모델을 취하는 예는 여러약물에서 찾아 볼 수가 있다. Bengtsson et al<sup>18</sup>에 의하면 OTC, sulphadimidine, penicillin G 를 근육내 주사하였을때 1-compartment model로 나타남을 보고하였으며 이는 일반적으로 다체액분구모형을 취하고 있는 대부분의 약물이 정맥외의 경로로 투여되었을 때 상대적으로 긴 흡수기에 분포기가 포함됨에 따라 나타나는 모형으로 설명할 수 있었다. 이와같이 정맥주사하였을 때 2-compartment 모형을 취하고 있는 약물이 정맥외의 경로로 투여하였을 때 1-compartment 모형을 취하는 예는 여러 약물에서 찾아볼 수 있다.

이러한 이유는 동태학적으로 제거기 (elimination phase)에도 약물이 흡수되고 있음을 강력하게 시사하고 있음을 추정할 수 있다. 본 실험에서 근육주사시 Cmax는 2.08µg/ml로 McElory et al<sup>28</sup> 이 토끼에서 보고한 3.2µg/ml과 유사한 결과임을 알 수 있었다. 그러나 많은 보고에 있어서 약물동태학의 부변수들은 기존에 보고된 내용과 상이함을 알 수 있다. 그러나 약물의 모델경향은 일치하고 있음을 알 수 있다. 이러한 차이점은 혈장 및 조직에서의 약물분석능력과 약물의 회수능력에 기인하는 것으로 사료되며 또한 약물동태학에

미치는 그때의 환경과도 밀접한 관계가 있음을 추측할 수 있다. 그러므로 수의 임상에 사용되는 위험(환경 및 독성에 문제가 되는 약물) 약물을 산업동물에 응용시 국내의 사육환경하에 각각의 약물에 대한 재평가가 이루어져야 할 것으로 사료되며 또한 약물을 진단하는데 있어 모약에 대한 대사산물을 동시에 고려함으로써 정확한 약물동태가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 이러한 관점에서 본 실험에서 수행한 토끼에서 OTC의 정맥 및 근육주사시 약물동태학적 모형은 2-compartment model과 1-compartment model의 거동을 취하고 있음을 알 수 있었고 적절한 약물요법 및 잔류문제를 해결하기 위해서는 조직에서의 약물측정과 모약에 대한 대사산물의 잔류등 다각적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

임상검사에 의해 정상으로 판명된 Newzealand white종 토끼 암수 각 5 마리씩 20마리에 OTC 10mg/kg를 정맥주사와 근육주사한 후 약물동태학적 특성에 관하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 토끼의 혈액에서 OTC의 검출은 bioassay 측정이 매우 유용하며 그 검출한계는 0.125µg/ml였다.

2. OTC 10mg/kg를 토끼에 정맥주사 하였을 때 나타나는 약물 동태학적 특성은 2 compartment model ( $C=29.5e^{-4.3t} \pm 3.6e^{-0.2t}$ )에 의해 설명할 수 있었다. 한편 같은 용량을 근육주사 (10mg/kg)할 경우의 약물 동태학적 특성은 1-compartment model에 따랐다.

3. OTC 10mg/kg를 토끼에 정맥주사 하였을 때 신속한 분포상 ( $t_{1/2\alpha}$ :  $1.43 \pm 0.98$ 시간(♂),  $0.5 \pm 0.1$ 시간(♀)을 보인 후 완만한 소실상 ( $t_{1/2\beta}$ :  $4.52 \pm 0.76$ 시간(♂),  $7.32 \pm 2.52$ 시간(♀)을 나타내었다. 그밖의 약물 동태학적 parameter는 Cl이  $67.76 \pm 18.59$ ml/kg/h(♂),  $76.03/22.98$ ml/kg/h(♀) 였으며 AUC는  $25.6 \pm 4.44$ mgh/L(♂),  $39.62 \pm 12.13$ mgh/L(♀) 로 나타났으며 vd는  $257.74 \pm 180.47$ ml/kg(♂),  $92.33 \pm 23.62$ ml/kg(♀) 이었으며 성별에 따른 이들의 약물동태학적 변수는 95% 유의수준에서 통계학적 차이를 인정할 수 없었다.

4. OTC 10mg/kg를 토끼에 근육주사 하였을 때 흡수상을 거친후 [ $K_a$ :  $1.62 \pm 0.33$ (♂),  $2.93 \pm 1.60$ (♀)] 생체내에서 1차 지수적 소실 양상을 나타내었다. 혈중최고농도 도달시간 ( $T_{max}$ )은  $1.64 \pm 0.15$ 시간(♂),  $1.34 \pm 0.24$ 시간(♀) 이었으며 이때의 혈중농도는 ( $C_{max}$ )는 1.

69±0.23µg/ml(♂), 2.08±0.16µg/ml(♀)로서 암수간의 차이를 인정할 수 없었다 (p>0.05).

### 참 고 문 헌

1. Prescott JF, Baggot JP. The tetracyclines. In: *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*. Boston: Blackwell Scientific publicans, 1988; 194-205.
2. Hall WF, Kniffen TS, Bane DP, et al. Plasma concentrations of oxytetracycline in swine after administration of the drug intramuscularly and orally in feed. *JAVMA* 1989; 194:911-917.
3. TerHune TN, Upson DW. Oxytetracycline pharmacokinetics, tissue depletion, and toxicity after administration of a long-acting preparation at double the lable dosage. *JAVMA* 1989; 194:911-917.
4. Toutain PL, Raynand JP. Pharmacokinetics of oxytetracycline in young cattle: Comparison of conventional vs long-acting formulations. *Am J Vet Res* 1985; 44:1203-1209.
5. Teare JA, Wayne SS, Sang JS. Pharmacokinetics of a long-acting oxytetracycline preparation in ring-necked pheasants, great horned owls, and Amazon parrots. *Am J Vet Res* 1985; 46:2639-2643.
6. 한국동물약품공업협회협동조합. 동물약품편람, 1990
7. Nies AS. Principles of therapeutics. In: Goodmann and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed; New York Pergaman Press 1991; 62-83.
8. Levine RR. Factors modifying the effects of drugs in individuals. In: Little ed, Pharmacology. Drug Actions and Reactions, 4th ed Boston Brown and Co; 1990:287-322.
9. Smither R, Lott AF, Dalziel RW, et al. Antibiotic residues in meat in the United Kingdom: An assessment of specific tests to detect and identify antibiotic residues. *J Hyg Camb* 1980; 85:359-369.
10. Van Miert A. Extrapolation of pharmacological and toxicological data based on metabolic weight. *Arch Exp Vet Med Leipzig* 1989; 43:481-488.
11. Kirkwood, JK Widdowson MA. Interspecies Variation in the plasma halfife of oxytetracycline in relation to bodyweight. *Res Vet Sci* 1990; 48:180-183.
12. 강문일, 정운익. 토끼의 질병. 대한수의사회지, 1987; 23:245-252
13. 강영배. 토끼의 기생충성 질병. 대한수의사회지, 1987; 23:793
14. 조성근. 토끼의 세균성 질환. 대한수의사회지, 1987; 23:789-793
15. Pinchuk, VA Volkolupova VA, Ponomarenko AM. Therapy and prophylaxis of pasteurellosis and coccidiosis in rabbits on industrial farms, *Veterinarya Kiev USSR* 1979; 49:65-68
16. Baggot JD. Principles of pharmacokinetics. In: Principles of drug disposition in domestic animals. *W B Saunders Co* 1977; 144-189
17. Burrows GE, Barto PB. Oxytetracycline in newborn calves. *J Vet Pharmacol Therp* 1987; 10:54-63
18. Bengtsson B, Franklin A, Luthman J, et al. Concentration of sulphdimidine, oxytetracycline and penicillin G in serum, synovial fluid and tissue cage fluid after parenteral administration to calves. *J Vet Pharmacol therap* 1989; 12:37-45
19. Luthman J, Jacobsson SO. The Influence of feeding and oral rehydration on the bioavailability of oxytetracycline in calves. *Acta Vet Scand* 1987; 28:343-348
20. Nows JFM, Van Ginneken, CAM, Ziv G. Age-dependent pharmacokinetics of oxytetracycline in ruminants. *J Vet Pharmacol Therap* 1983; 6:59-66.
21. Pillod M. Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxytetracycline in cattle and horses. *Res Vet Sci* 1973; 15:224-230
22. Ziv G, Sulman FG. Analysis of pharmacokinetic properties of nine tetracycline analogues in dairy cows and ewes. *Am J Vet Res* 1974; 35:1197-1201
23. Pijpers A, Schoevers E, Van Gogh J, et al. The influence of disease on feed and water cosumption and pharmacokinetics of orally administred intramuscularly to pigs. *J Anim Sci* 1991; 69:2947-2954
24. Nows JFM, Irritation, bioavailability and residue aspects of ten oxytetracycline formulation administered intramuscularly to pigs. *Vet Q* 1984; 6:80-84
25. Pijpers A, Schoevers EJ, Haagsma N, et al. Plasma levels of oxytetracycline, doxycycline, and minocycline in pigs after oral administration in feed. *J Amin Sci* 1991; 69:4512-4522
26. Teske RH, Rollins LD, Condon RJ, et al. Serum oxytetracycline concentrations after intravenous and in-

- tramucular administration in horses. *JAVMA* 1973; 162:119-120
27. Dyer DC, Van Alstine WG. Antibiotic aerosolization: tissue and plasma oxytetracycline concentration in parakeets. *Avian Disease* 1987; 31:677-679
  28. Dyer DC. Pharmacokinetics of oxytetracycline in the turkey: evaluation of biliary and urinary excretion. *Am J Vet Res* 1989; 50:522-524
  29. Grondel JL, Nouws JFM, Schutte AR, et al. Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout and African catfish. *J Vet Pharmacol Therap* 1989; 12:157-162.
  30. Kirkwood JK, Gulland FMD. Pharmacokinetics of oxytetracycline in clinical cases in the red-necked wallaby. *Res Vet Sci* 1988; 44:335-357
  31. Curi JL, Curl JS, Harrison JK. Pharmacokinetics of long acting oxytetracycline in the laboratory rat. *Lab Ani Sci* 1988; 38:430-434.
  32. Kato R. Sex related differences in drug metabolism. *Review* 1974; 3:1-32
  33. Huber WG. Tetracyclines. In: Jones L M Booth N H and McDonald L E ed al. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Ames: Iowa State University Press 1977; 929-939
  34. Winter ME. Basic Principles. In: *Basic Clinical pharmacokinetics*. 2nd ed, Vancouver, 1988:7-20
  35. 보건사회부. 식품 등의 기준 및 규격개정, 보건사회부 고시 제 90-84호 (1990,11,29), 1990.
  36. Craig WA, Suh B. Protein binding and the antimicrobial effect: methods for the determination of protein binding: in antibiotics in laboratory medicine, 2nd, USA 1986; 477-514
  37. Yun HI, Park IH. Effect of gender on the pharmacokinetics and metabolite formation of sulfamethazine in the rabbit. 1992; 32:35-39
  38. McElroy DE, Ravis WR, Clark CH. Pharmacokinetics of oxytetracycline hydrochloride in rabbits. *Am J Vet Res* 1987; 48:1261-1263
  39. Pijpers A, Schoevers EJ, Vangogh H, et al. The pharmacokinetics of oxytetracycline following intravenous administration in healthy and diseased pigs. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13:320-326
  40. Brander GC, Pugh DM. *Veterinary applied pharmacokinetics and therapeutics*. 3rd ed, London; Bailliere Tindall, 1977
  41. Hjerpe CA. The bovine respiratory disease complex. In: Howard JL, ed. *Current veterinary therapy I. Food animal practice*. Philadelphia: WB Saunders 1981; 708-722
  42. Ames TR, Patterson EB. Oxytetracycline concentrations in plasma and lung of healthy and pneumonic calves, using two oxytetracycline preparations, *Am J Vet Res* 1985; 46:2471-2473
  43. Ames TR, Larson LV, Stowe CM. Oxytetracycline preparations, *Am J Vet Res* 1983; 44:1354-1357
  44. Kunin CM. Comparative serum binding, distribution and excretion of tetracycline and a new analogue, methacycline. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1962; 11:311-315
  45. Kunin CM, Dornbush AC, Finland M. Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal young men. *J Clin Invest* 1959; 38:1950-1963
  46. Barbar M. The tetracyclines. In: *Experimental chemotherapy*. New York Academic Press, 1964; 71-101
  47. Kunin CM, Finland M. Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics. *Clin Pharmacol Therap* 1961; 2:51-59
  48. Bjorklund H, Bylund C. Pharmacokinetics and bioavailability of oxolinic acid and oxytetracycline in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Acta Vet Scand Suppl* 1991; 87:298-299