

닭에서 ciprofloxacin의 체내 동태에 관한 연구

강환구 · 조명행* · 이항* · 한명국 · 손성완 · 김재학 · 이재진

수의과학연구소
서울대학교 수의과대학*
(1995년 3월 13일 접수)

Pharmacokinetics of ciprofloxacin in chickens

Hwan-goo Kang, Myung-haing Cho*, Hang Lee*

Myung-guk Han, Seong-wan Son, Jae-hak Kim, Jae-jin Lee

*Veterinary Research Institute
College of Veterinary Medicine, Seoul National University**

(Received March 13, 1995)

Abstract : The purpose of this experiment was to develop a simple and reliable HPLC method for the detection of ciprofloxacin in chicken serum and to provide a basic data on pharmacokinetic parameters after oral and intramuscular administration. The results obtained were as follows:

1. 0.2% meta-phosphoric acid: acetonitrile(7:3, v/v) solution had a high and regular recovery rates and was selected as an extraction solution.
2. The recovery rates of ciprofloxacin were 83-97% with the selected solution in chicken serum and the detection limit was 50ng/ml in serum.
3. K_a (absorption rate constant) were 3.652 1/h in fasted group and 0.880 1/h in non-fasted group, and K_e (elimination rate constant) were 0.061 1/h and 0.133 1/h, respectively.
4. The highest concentration in serum after intramuscular injection was 840ng/ml within 15-30min and 160-324ng/ml in 1.1-3.2 hours after oral administration.
5. The time course of blood concentration fits well into a 2 compartment model.
6. On oral administration of ciprofloxacin with feed, ciprofloxacin was absorbed more slowly and the amount of absorbed was smaller than that of in fasted chickens.
7. Blood concentration of ciprofloxacin increased in a dose-dependent manner after intramuscular and oral administration.

Key words : ciprofloxacin, chickens, HPLC, pharmacokinetics, two compartment model

서 론

Ciprofloxacin(1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-oxo-7-piperazine-1-quinolone-3-carboxylic acid)은 fluoroquinolone 계열의 합성항균제이다. Quinolone 계열의 합성항균제는 1960년대에 vancomycin 및 제 1세대 cephalosporin 계열의 항생제와 함께 Leshner et al¹에 의해 처음으로 합성보고되었으며, 1980년대에는 제 2세대 quinolone 계열의 합성항균제가 개발되었고 이어 제 3세대 quinolone 계열의 합성항균제가 합성되고 있다². Quinolone은 세균에서 supercoiling을 풀어주어 DNA전사에 관여하는 topoisomerase II (DNA gyrase)의 활성을 억제함으로써 살균효과를 나타내며 plasmid에 의한 내성이 유발되지 않기 때문에 내성균의 출현 가능성이 다른 항생제에 비해 상대적으로 적은 것으로 알려져 있다^{3,4,5}. 닭에서 ciprofloxacin 대사과정에 대하여 구체적이고 확실히 밝혀진 것은 없으나 norfloxacin은 닭에서 acetylnorfloxacin, fomylnorfloxacin, oxonorfloxacin, aminonorfloxacin, desethylenenorfloxacin 등으로 대사되는 것으로 알려져 있다⁶. 현재 ciprofloxacin을 정량하는 방법으로는 bioassay법과 HPLC방법이 주로 이용되고 있다^{7,8,9,10,11}. Borner et al¹²은 사람의 혈중 및 조직에서 ciprofloxacin 및 대사물질을 HPLC를 이용해 분석하였으며, Kung et al^{13,14}과 Tyczkowska et al¹⁵은 개에서 enrofloxacin 및 대사물질인 ciprofloxacin을 HPLC를 이용해 분석적량하고 bioassay법과 비교하여 두 방법간에는 매우 밀접한 상관관계가 있음을 보고하였다. 국내에서는 최근 제 1세대 quinolone 계열의 합성항균제 뿐만 아니라 enrofloxacin, danofloxacin, norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin 등이 허가되어 동물 및 양어용으로 사용되고 있으며, ciprofloxacin은 1993년부터 닭의 만성호흡기 질병, 복합만성호흡기 질병, 대장균감염증, 살모넬라감염증, 전염성 코라이자 감염증 등의 치료 및 예방에, 돼지의 유행성 폐렴, 흉막폐렴, 위축성 폐렴, 대장균감염증, 살모넬라성 설사의 치료 및 예방에, 그리고 송아지의 기관지 폐렴, 수송열, 대장균감염증, 살모넬라성 설사의 치료 및 예방에 사용이 허가되었으며 앞으로 더욱 많은 사용이 예상된다. 그러나 현재까지 보고된 ciprofloxacin의 체내동태에 관한 연구는 주로 개^{16,17}, 돼지와 소¹⁸, 말¹⁹, 어류²⁰ 등에서만 행해졌을 뿐 닭에서 관찰되어 학계에 보고된 것은 아직까지 없는 실정이다. 따라서 본 실험은 닭의 혈중내 ciprofloxacin을 HPLC를 이용해 정량하는 방법을 개발하고, 이를 토대로 절식시킨 닭과 비절식시킨 닭사이에 경구 투여후 혈중내

ciprofloxacin의 경시별 농도 변화양상을 비교하며, 아울러 근육 투여시와 경구투여시와의 ciprofloxacin의 혈중내 동태에 관하여 조사함으로써 ciprofloxacin의 사용에 필요한 기초 자료를 얻고자 실시하였다.

재료 및 방법

기구 및 시약 : 본 실험에서는 variable UV detector가 장착된 HPLC system을 사용하였으며, column은 μ -bondapak C₁₈(3.9×300mm, 125 Å, Waters, USA)을 사용하였으며 그밖에 회전배양기(비전과학, 한국), CO₂ 배양기(Belbco, USA), 그리고 spectrophotometer(Beckman, Germany)를 사용하였다. 분석에 사용한 acetonitrile과 methanol은 HPLC급을 사용하였으며 phosphoric acid, triethylamine, meta-phosphoric acid(~65%)은 순수시약급을 사용하였고, ciprofloxacin 표준품(100.2%)은 (주)제일제당에서 생산한 것을 사용하였으며, internal standard는 enrofloxacin(99.8%, 한국바이엘화학)을 사용하였다.

실험동물 및 사육 : 실험에 사용한 닭은 6~8주령(체중 600~900g)의 산란계(Hy-line)을 암수 구분없이 사용하였으며 실험에 사용하기전 5일 동안 사료(펠릿사료, 축협)와 물을 자유롭게 공급하면서 실험실 조건에 적응시켰다. 사육환경은 상온에서 밤낮의 주기를 그대로 이용하였고, 절식그룹은 24시간 동안 절식시켰으며 약물투여후에는 물만 자유 급여시켰다.

시험 약물의 투여 : 적응사육시킨 6~8주령(체중 600~800g)의 건강한 닭을 암수 구분없이 3그룹으로 나누고 제 1그룹은 24시간 동안 절식시킨 후 체중 kg당 5mg(치료용량)을 경구 투여하였으며, 제 2그룹은 사료와 물을 자유급식시킨 후 동량을 경구 투여하였고, 제 3그룹은 사료와 물을 자유롭게 급식시킨 후 동량을 근육으로 투여하였다. 투여는 ciprofloxacin을 증류수로 녹인 후 개체별로 체중을 측정하여 각각의 용량을 경구 및 근육 투여하였다. 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 경정맥에서 채혈하여 36°C에서 3시간 방치시켜 혈청을 분리하고, 900×g에서 20분간 원심분리하여 상층액을 취한 다음 -20°C에 보관하면서 7일 이내에 분석하였다. 근육 및 경구 투여시 ciprofloxacin의 용량반응관계 실험은 24시간 절식시킨 6~8주령의 닭(체중 600~900g)에 치료용량인 5mg/kg을 기준으로 1, 2.5, 5, 10 및 20mg/kg의 용량을 각각 4수씩 경구 및 근육 투여한 뒤 경구 투여한 군은 투여 2시간 후에,

근육 투여한 군은 투여 30분 후에 채혈하여 혈청샘플 준비에서와 동일한 절차에 의해 혈중 ciprofloxacin의 농도를 측정하였다.

표준곡선의 작성 : 표준곡선은 internal standard 방법에 의하여 작성하였다. 즉 이동상 용매로 ciprofloxacin의 농도가 50, 100, 500, 1000 및 2000ng/ml이 되도록 만든 후 internal standard인 enrofloxacin을 역시 이동상 용매로 2000ng/ml 되도록 조제하여 ciprofloxacin 각각의 농도에 동량 섞은 후 20 μ 씩 HPLC에 주입하였다. 각각의 농도에서 chromatogram상의 internal standard와의 면적비(%)를 각기 4번 반복하여 평균값을 구하여 표준곡선을 작성하였다.

이동상 용매의 제조 및 HPLC조건 : 이동상 용매는 acetonitrile과 methanol을 각각 170, 30ml씩 넣은 후 증류수를 700ml 정도 채운 다음 4ml의 triethylamine과 4ml phosphoric acid(85%)를 첨가한 후 증류수를 이용하여 최종 1000ml이 되도록 조제하고 사용 전에 0.45 μ m filter로 여과하여 사용하였다. 분석조건은 UV-visible detector를 이용하여 278nm에서, AUFS가 0.01, 유속은 1.0ml/min으로 하였으며, 주입량은 20 μ 로 하였고 분석시간은 8-15분으로 하였다.

혈청샘플의 준비 : 추출방법은 Horric et al²¹의 방법을 응용하였다. 즉 분리한 혈청을 원심분리후(800 \times g, 20min), 0.2% MPA(meta-phosphoric acid): acetonitrile(7:3, v/v) 용액을 동량 섞어 혼합시키고 40-45 $^{\circ}$ C의 회전배양기에서 30분 배양한 다음 9000 \times g에서 20분간 원심분리 후 상층액을 취해 0.22 μ m disk filter로 여과 후 HPLC에 주입하여 분석하였다.

추출용매간의 회수율 시험 : 추출용매는 Horric et al²¹이 사용한 0.2% MPA: acetonitrile(7:3, 6:4, 5:5) 혼합용액, Bergan et al²²이 사용한 7% trichloroacetic acid, Jim et al²³이 제시한 acetonitrile 그리고 Tyczkowska et al¹⁵이 사용한 acetonitrile: 0.1N NaOH 혼합용액을 사용하였으며, 실험자들이 제시한 방법에 따라 3회 반복 실험하였다. Spike한 ciprofloxacin의 농도는 최종 1 μ g/ml이 되도록 하였다.

회수율 및 혈청내 농도 측정 : Ciprofloxacin을 이동상 용매로 50, 100, 500 및 1000ng/ml이 되도록 만든 후 10 μ 씩을 각각 1ml 혈청에 spike한 후, 1000ng/ml의 internal standard를 10 μ 씩 첨가시킨 다음 샘플 준비에서와 같은 방법으로 추출후 분석하였으며, 각기 4회 반복하였다. 회수율은 spike된 혈청을 추출정제한 후 HPLC에 주입하여 표준용액과 머무름 시간을 비교하여 정성 확인한 다음, 해당 peak의 면적값과 internal

standard의 면적비율을 구한후, 표준곡선에서 구한 직선회귀방정식(linear regression equation)에 대입하여 ciprofloxacin의 농도를 구하여 시료에 첨가된 농도와와의 비율로 계산하였다. 시험혈청내 농도는 혈청을 추출정제후 HPLC에 주입하고 표준용액과 동일한 머무름 시간의 peak면적과 internal standard의 면적을 회귀방정식에 대입해 농도를 결정하였다.

결과분석 및 통계처리 : Ciprofloxacin의 경시별 혈중 농도 변화곡선은 Sigmaplot의 nonlinear curve fit기능을 이용하였으며, pharmacokinetics parameters는 PHARM/PC(Ver.4.1, USA)의 Plasma-time data pharmacologic calculation system을 이용하여 계산하였으며 결과의 비교는 Student's t-test를 이용하였다.

결 과

Ciprofloxacin의 표준곡선 : 이동상 용매로 ciprofloxacin을 최종농도가 25-100ng/ml 농도가 되게 만든 후 HPLC에 주입하여 뛰어난 직선상의 회귀직선식($Y=0.1504X-0.92633$, $r^2=0.9999$)을 얻을 수 있었다(Fig 1).

추출용매의 회수율 비교 : Ciprofloxacin 및 다른 fluoroquinolone의 추출과정에 사용한 추출용매 및 추출과정을 응용하여 ciprofloxacin의 회수율을 구한 결과 acetonitrile과 0.2% metaphosphoric acid를 혼합한 용액 및 acetonitrile과 0.1N NaOH를 동량혼합한 용액에서 각각 90% 이상의 높은 회수율이 나타났으며, 7% trichloroacetic acid와 acetonitrile을 사용시는 각각 58.2%와 22.0%의 낮은 회수율을 나타냈다. 그러나 acetonitrile과 0.1N NaOH를 동량혼합한 용액에서는 추출과정에서 결정이 형성되었으며, acetonitrile과 0.2% meta-phosphoric acid를 혼합한 용액의 경우는 acetonitrile의 함량이 증가할 수록 chromatogram상의 base선이 안정하지 못한 단점을 나타내었다. 이에 반하여 acetonitrile과 0.2% meta-phosphoric acid를 7:3(v/v)의 비율로 혼합한 용액에서는 93.1%의 높은 회수율을 나타냈으며 실험간의 오차가 적게 나타났고 base선도 안정하였다(Table 1).

Ciprofloxacin의 chromatogram 및 회수율 : 분리한 혈청에 ciprofloxacin과 enrofloxacin을 spiking한 후, 선발한 추출용매에 의해 추출정제하고 HPLC주입한 다음 얻은 chromatogram상에서 Fig 2에서 보는 것과 같이 ciprofloxacin이 약 6.2분대에, internal standard인

Table 1. Comparison of recovery rates of different extraction solvents in chicken serum after 1µg/ml spiking

Extraction solvent(v/v)	Recovery rate(%)			Mean±SD(n=3)
0.2% MPA:ACN = 7:3	91.87	97.13	90.23	93.08±2.94
0.2% MPA:ACN = 6:4	98.97	106.95	83.98	96.63±9.52
0.2% MPA:ACN = 5:5	94.63	95.94	86.78	92.45±4.05
7% TCA	68.94	57.97	47.43	58.45±8.79*
Acetonitrile	17.12	20.43	28.52	22.01±4.79*
Acetonitrile:0.1N NaOH	93.71	99.72	105.98	99.79±5.01

MPA: meta-phosphoric acid, ACN: acetonitrile, TCA: trichloroacetic acid.

* Significantly different from other extraction solvents(p<0.05)

Table 2. Recovery rates of ciprofloxacin in chicks serum *

Spiked ciprofloxacin conc(ng/ml)	Recovery rate(%)				Mean±SD(n=4)
	1	2	3	4	
50	89.52	80.39	93.18	103.01	91.53±8.10
100	90.14	100.39	96.13	101.80	97.12±4.54
500	85.20	71.04	81.38	93.85	82.87±8.19
1000	81.86	107.21	84.12	95.91	92.28±10.14

* Data were obtained at different days.

enrofloxacin은 약 7.7분대에서 다른 방해 peak없이 깨끗하게 나타났다. 또한 10mg/kg의 ciprofloxacin을 경구 및 근육투여한 후 각각 2시간, 30분 후 혈청에서도 비슷한 시간대에 동일한 peak를 얻을 수 있었다. Ciprofloxacin의 회수율은 50-1000ng/ml 사이에서 선 발한 추출용매를 이용하여 추출 후 HPLC에 주입하여 구한 결과 83-97%의 매우 높은 회수율을 얻을 수 있었다(Table 2).

경구 및 근육 투여후의 혈중 농도변화 : 5mg/kg의 ciprofloxacin을 경구투여 후 혈중농도 조사 결과, 절식 군은 1.1시간에 혈중 최고농도에 도달하였고 빠른 흡수 속도를 나타냈으며(Ka=3.652 1/h), 천천히 배설되었다(Ke=0.061 1/h). 그러나 비절식군에서는 절식군보다 느리게 흡수되어(Ka=0.880 1/h) 3.1시간에 혈중 최고농도에 도달하였으며 전체 흡수되는 양은 절식군에

서 높게 나타났다(Fig 3와 Table 3). 근육 투여시는 경구 투여 시보다 훨씬 빠르게 흡수되어 투여 후 15-30분 사이에서 혈중 최고농도에 도달하였으며 아주 빠르게 감소하였다(Fig 4). 근육 투여시와 경구 투여후 경시별 혈중농도를 non-linear curve fit로 분석한 결과 모두 2구획모형(2 compartment model)에 잘 부합되었으며 non-linear curve fit에 의해 구한 곡선식은 실제로 구한 관측치와 유사함을 알 수 있었다(Fig 3, Fig 4).

Ciprofloxacin의 용량 반응성 : 절식시킨 닭에 경구 및 근육으로 치료용량인 5mg/kg을 기준으로 1.25, 2, 5, 5, 10 및 20mg/kg 범위에서 혈중농도의 증가가 용량의존성으로 나타냈으나 농도가 증가하면서 직선성은 감소하는 경향이 나타났다(Fig 5).

Table 3. Pharmacokinetic parameters after oral administration of ciprofloxacin(5mg/kg) in chickens

Parameters	Fasting	Non-fasting
K _e	1.061 ± 0.029 ¹⁾	0.133 ± 0.038*
K _a	3.652 ± 2.108	0.880 ± 0.576*
T _{max}	1.09 ± 0.15	3.15 ± 1.23*
C _{max}	324 ± 128	167 ± 25*
AUC(t ₍₀₋₂₄₎)	2.92 ± 0.74	1.46 ± 0.43*
AUC(t _(24-∞))	0.74 ± 0.35	0.39 ± 0.18*
F/Vd	47.8 ± 14.3	45.8 ± 6.02

¹⁾ Values are mean ± SD(n=4) and obtained by plasma-time data pharmacological calculation system.

*Significantly different from values of fasted group(p<0.05). K_e: elimination rate constant(1/hour), K_a: absorption rate constant(1/hour), T_{max}: serum peak time(hour), C_{max}: maximum concentration in serum(ng), AUC: area under the curve(mg · h/L), F: bioavailability, Vd: volume of distribution(ml/kg).

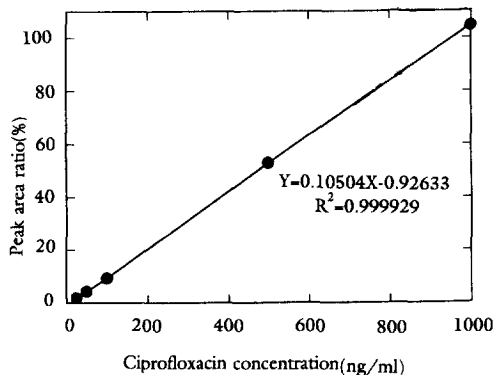


Fig 1. Standard curve of ciprofloxacin. Standard curve was plotted by internal standard method. Closed circles indicate mean ± SD(n=4) and symbols without bar indicate that SD is smaller than symbol.

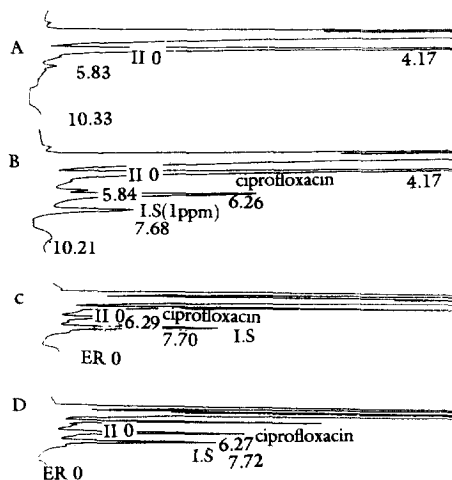


Fig 2. Chromatograms of ciprofloxacin in chicken serum. A: blank serum, B: spiked serum(2ppm of ciprofloxacin), C: 2 hours after IM injection of 10mg/kg ciprofloxacin, D: 0.5 hour after oral administration 10mg/kg ciprofloxacin. 20µl of sample was injected into HPLC with enrofloxacin as an internal standard(see the detailed information in materials and methods).

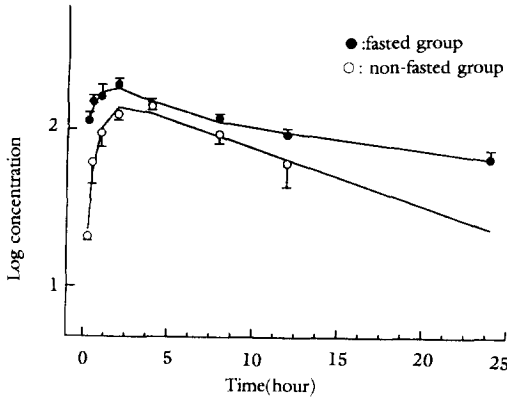


Fig 3. Time course of serum concentration of ciprofloxacin after oral administration(5mg/kg body weight) in non-fasted(○) and fasted(●) chickens. Data are expressed as mean±SEM values for 5 chickens. Lines are simulated by using the best-parameters obtained from a non-linear curve fitting of the data with the following equation; $C=A_1 * e^{-\alpha * t} + A_2 * e^{-\beta * t} - A_3 * e^{-k_d * t}$. Symbols without bar indicate that SEM is smaller than symbol.

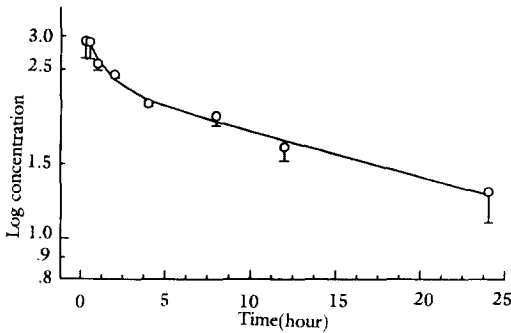


Fig 4. Time course of serum concentration of ciprofloxacin after single IM injection(5mg/kg body weight). Data are expressed as mean±SEM values for 5 chickens. Lines are simulated by using the best-parameters obtained from a non-linear curve fitting of the data with the following equation; $C=A_1 * e^{-\alpha * t} + A_2 * e^{-\beta * t} - A_3 * e^{-k_d * t}$. Symbols without bar indicate that SEM is smaller than symbol.

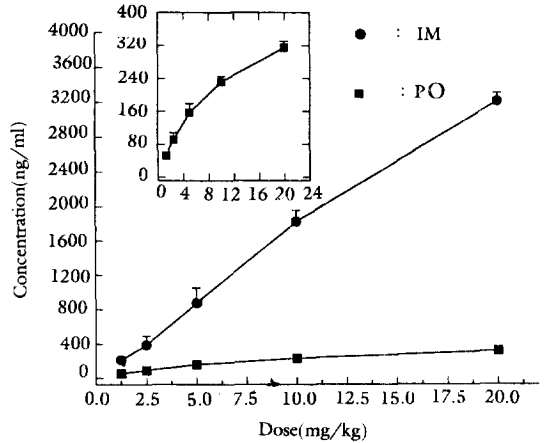


Fig 5. Dose response of ciprofloxacin after oral(■) and IM(●) administration. Data are expressed as mean±SEM values for 4 chickens. Symbols without bar indicate that SEM is smaller than symbol. Inserted graph is rescaling of oral administration graph.

고 찰

Ciprofloxacin은 fluoroquinolone 계열의 합성항균제로서 G(-)세균 및 일부의 G(+)균에 대하여 효과가 매우 높을 뿐만 아니라 마이코플라스마속의 균에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁵. 이 약물은 사람에게서 생식기나 비뇨기, 심부조직의 염증치료에 널리 쓰여 왔으며²¹, 최근에는 닭, 소, 돼지의 대장균 감염증, 살모넬라 설사증, 마이코플라스마 감염증의 치료 및 예방에도 사용되고 있다. Ciprofloxacin의 체내동태에 관한 연구는 사람에게서는 많은 보고가 있었으나 동물에서의 보고 자료는 드물며, 특히 닭에서의 체내동태에 대한 공식적인 보고는 없었다. 혈청 및 뇨중에서 ciprofloxacin을 분리정제하기 위해서 bioassay법과 HPLC법을 사용하며, 두 방법 간의 상관관계가 있다고 알려져 있어 본 실험은 HPLC법을 이용하여 혈중 모물질을 분석하였다. Ciprofloxacin의 HPLC 분석시 여러 종류의 이동상 용매가 사용되고 있으나 대부분의 경우 chromatogram의 peak tailing이 심각한 문제로 대두되고 있다. 이러한 peak tailing은 ciprofloxacin의 아미노기 때문인 것으로 알려져 있으며 따라서 아미노기를 선택적으로 차단시

키는 triethylamine의 사용이 권장되고 있다¹⁴. 본 실험에서는 여러가지 다른 이동상을 이용해 실험한 결과 acetonitrile:methanol:DW(170:30:800, v/v) 혼합액에 0.4% triethylamine과 0.4% phosphoric acid를 첨가한 이동상 용매에서 이러한 chromatogram상의 peak tailing이 현저히 감소됨을 볼 수 있었으며 이는 Kung et al¹⁴의 결과와 일치함을 알 수 있었다. 혈청 및 조직중에서 ciprofloxacin을 분리정제하는 방법에 대하여 많은 실험자들이 다양한 방법을 사용하였다. Bergan et al²²은 7% trichloroacetic acid를 추출용매로 사용하여 사람의 혈청에서 ciprofloxacin을 분리정량하였고, Jim et al²³은 acetonitrile을 이용하여 혈청에서 ciprofloxacin을 간단히 분리정량하는 방법을 보고하였는데 이러한 방법으로 실험한 결과, 22-59%의 낮은 회수율을 나타내었다. 한편, Tyczkowaska et al¹⁵은 acetonitrile과 0.1N NaOH를 추출용매로 이용하여 개의 혈청 및 전립선 조직에서 enrofloxacin과 ciprofloxacin을 분리정량하였으며, Horrie et al²¹은 acetonitrile과 meta-phosphoric acid를 혼합해 어육과 식육중에서 enrofloxacin을 분리정량하는 방법을 보고하였던 바 이러한 방법들을 이용해 혈중 ciprofloxacin을 추출정제한 결과 모두 평균 90% 이상의 높은 회수율을 나타냈다. 그러나 NaOH를 사용하여 추출할 경우는 시간이 경과함에 따라 결정이 생성되었으며 이는 NaOH의 계면작용 때문으로 추정되며, 더욱이 acetonitrile과 meta-phosphoric acid 혼합용액을 사용시는 acetonitrile의 비율이 증가할수록 base선이 불안하였다. 추출방법은 Horrie et al²¹이 제시한 방법을 변경시켜 사용하였는데 간단히 기술하면 C₁₈ cartilage를 이용하는 clean up 절차를 생략하는 대신 40-45℃의 회전 배양기에서 30분 가량 회전배양 시킨 후 9000×g에서 20분 원심분리하여 상층액을 취해 0.22µm disk filter로 여과하여 불순물을 제거한 후 HPLC에 주입하였다. 이러한 추출방법을 사용시 ciprofloxacin과 internal standards의 chromatogram 상에서 방해 peak없이 깨끗한 peak를 얻을 수 있었으며, 기존의 실험자들이 보고한 회수율보다 양호한 회수율을 얻을 수 있었다. 검출한계는 혈청을 기준으로 하여 0.05ppm 수준이었다. 가축에 있어서 fluoroquinolone 계열의 합성항균제의 체내동태에 관한 보고는 Hooper와 Wolfson et al²⁴이 닭, 송아지, 개, 말 등에서 enrofloxacin에 대하여 하였으며, Giles et al²⁵은 송아지에서 danofloxacin의 체내동태에 대하여 보고하였고, Brown et al²⁶이 개에서의 ciprofloxacin과 enrofloxacin의 체내동태에 대하여 보고하였으나 닭에서 체내동태에 관한 보고는 enrofloxacin 이의

에는 많지 않다. Hoffken et al²⁴은 사람에게 750mg의 ciprofloxacin을 경구 투여시 혈중 최고농도는 2.6µg/ml이며 반감기는 4.8시간, AUC는 12.2µg·h/ml라고 하였으며 Bergan et al²²은 사람에게 경구로 ciprofloxacin을 500mg 투여시 흡수 속도상수는 2.7 l/h, 배설 속도상수는 0.023 l/h, 반감기는 3.2시간이라고 하였다. 또한 Catchpole et al²⁷은 ciprofloxacin을 사람에게 경구로 700mg 투여시 혈중 최고농도는 3.9µg/ml 이었고 반감기는 4시간, AUC는 14.2µg·h/ml 이었다고 보고하였다. Wise와 Donovan²⁸은 사람에게 있어서 500mg을 경구 투여시 발진조직에서 최고농도는 1.4µg이었으며 반감기는 5.6시간이었고 2.6시간에 최고농도에 도달하는 것으로 보고하여 ciprofloxacin은 체내조직으로 빨리 분포하며 조직의 심부까지도 분포한다고 알려져 있다. Brown et al²⁶은 개에서 경구로 ciprofloxacin 11mg/kg 투여시 흡수 속도상수는 1.48 l/h이었으며 배설 속도상수는 0.194 l/h, 반감기가 4.7시간이었으며 혈중 최고농도는 1.1시간에 0.93µg/ml으로 보고하였다. 본 실험 결과 닭에 있어서 ciprofloxacin을 5mg/kg을 경구 투여시 절식군에 있어서 혈중 최고농도는 0.32µg/ml로 사람에게 있어서 500mg 경구 투여시의 결과인 2.8²⁴과 3.2²²보다 낮았으며, 개에 11mg/kg 경구 투여시의 0.93²⁶보다 낮게 나타났다. 절식군에서 혈중 최고농도는 1.1시간만에 도달하였는데 이러한 결과는 개와 사람에게 있어서의 결과²⁸와 비슷하게 나타났다. 흡수 속도상수는 본 실험 결과 닭에서 3.65 l/h로 나타나 사람에게서 2.7 l/h²², 개에서 1.48 l/h¹⁷과 비교시 닭에서는 사람과 개보다 빠르게 흡수되는 것으로 나타났으며, 또한 배설 속도상수는 0.061 l/h¹⁷로 사람에서의 0.23²², 개에서 0.19 l/h²⁶보다 느리게 나타나 닭에서는 사람과 개에서보다 천천히 배설됨을 알 수 있었다. 혈중내 전체농도를 나타내는 AUC는 4.9µg·h/ml로 사람에게서 경구 투여시의 5.9µg·h/ml, 개에서의 6.0µg·h/ml보다 낮게 나타나 닭에서는 사람이나 개에서 보다 적게 흡수되는 것으로 나타났다. Muller et al²⁹은 음식물과 ciprofloxacin을 같이 투여한 경우 혈중 최고농도에 도달하는 시간은 느려지며 최고농도 또한 낮다고 보고하였는 바 본 실험에서도 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 즉 닭에 ciprofloxacin을 5mg/kg을 경구 투여시 절식군과 비절식군에서 혈중 최고농도는 각각 0.32µg/ml, 0.16µg/ml이었고, 이러한 결과는 Muller et al²⁹은 사람에게 750mg을 경구 투여시 절식한 사람이 3.79, 비절식한 사람이 1.99µg/ml의 혈중 최고농도에 도달하였다고 보고한 것과 유사하였으며, 닭과 사람 모두 절식시 혈중 최고농

도의 증가를 보여 두 종간의 혈중 최고농도에 대한 절식 효과가 일치하였다. 또한 닭에서 ciprofloxacin 경구 투여 후 혈중 최고농도 도달시간은 절식군과 비절식군에서 1.09, 3.15시간이었으며, AUC는 절식, 비절식군에서 각각 3.6, 1.8mg·h/L으로 나타났으며, 사람에서 혈중 최고농도는 각각 0.92, 2.42시간으로, AUC는 각각 15.96, 11.66mg·h/L으로 보고된 것과 비교시 절식에 의하여 두 종에서 모두 ciprofloxacin의 흡수가 빨라짐을 알 수 있었다. 이러한 결과는 Garrelts et al³⁰이 aluminum이나 magnesium과 같은 2가 이온을 포함하는 약물이나 sucrate 등을 동시 투여시 생체이용률과 흡수가 떨어진다고 보고한 바와 같이 음식 및 사료중에 약물의 흡수를 방해하는 물질의 존재 때문인 것으로 추측된다. 반면, 배설 속도상수는 닭의 경우 절식군에서 0.061, 비절식군에서 0.133 1/h으로, 사람에서 각각 0.243, 0.238 1/h와 비교하면 절식에 의하여 닭에서는 배설이 감소되었으나, 사람에서는 절식에 의하여 배설 속도상수에 변화가 없었다. 닭에서의 ciprofloxacin 5mg/kg 근육 투여시, 투여 후 15-30(평균 0.259시간)분사이에 혈중 최고농도를 나타냈으며 혈중 최고농도는 0.84µg/ml로 경구 투여시의 0.16-0.32µg/ml보다 높게 나타났다. 그러나 흡수 속도상수는 15분 이전에 채혈을 하지 못하였기 때문에 구하지 못하였다. Yun et al¹⁹은 말에서 3mg/kg을 근육 투여시 21-23분 사이에서 혈중 최고농도에 도달하며, 혈중 최고농도는 0.77-0.88µg/ml이라고 하였다.

이들은 말에서 배설 속도상수는 0.07 1/h로 보고하였는데, 닭에서 근육 투여시 배설 속도상수는 0.29 1/h로 나타나 혈중 최고농도와 최고농도 도달시간에서는 비슷한 결과를 보였으나 배설은 말에서보다 닭에서 빠른 것으로 나타났다. 전체적으로 체내동태에 관한 결과는 닭, 사람과 개에서 각기 다른 양상을 나타내었다. Hooper와 Wolfson³¹은 enrofloxacin이 닭에서는 개에 비해 빠르게 흡수되어 천천히 배설된다고 하였는데 본 실험 결과 ciprofloxacin에서도 비슷한 결과를 나타내어 이러한 결과는 닭의 생리적 특성에 기인하는 것으로 사료된다. 절식에 의한 영향은 닭과 사람 모두에서 ciprofloxacin의 흡수를 증가시켰으나 배설에 있어서는 사람에게서는 절식효과가 없었으나 닭에서는 배설의 지연 효과가 있음을 관찰할 수 있었다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때 닭에 있어서 ciprofloxacin은 다른 동물과 비교해 특이한 흡수 및 배설양상을 나타내며, 근육 투여시는 경구 투여 시보다 많은 용량으로 빠르게 흡수되었고 절식시는 비절식시보다 빠르게 많은 양으로 흡수되

어 천천히 배설되는 것으로 나타났다. 그러므로 앞으로는 ciprofloxacin의 닭에서의 체내대사 및 정맥 투여후의 농도변화에 대한 조사가 행해져야 할 것으로 사료된다.

결 론

닭 혈청중 ciprofloxacin을 여러 가지 추출용매로 추출한 후 회수율을 비교하여 가장 우수한 추출용매를 선정하였고, 6-8주령(체중 600-900g)의 절식시킨 혹은 절식시키지 않은 닭에 근육 및 경구로 체중 kg당 5mg을 투여 후 경시별 혈중농도를 측정하였으며, 근육 및 경구 투여시의 5단계의 용량에서의 용량반응 관계를 살펴본 결과 여러가지 용매중 0.2% meta-phosphoric acid: acetonitrile(7:3, v/v) 혼합용매가 가장 우수한 추출용매로 회수율이 고르게 나타났으며 이러한 추출용매를 사용하였을 때 닭혈청에서의 ciprofloxacin의 회수율은 83-97% 범위였으며, 검출한계는 50ng/ml이었다. 경구 투여시 절식군에서의 흡수 속도상수는 3.652 1/h이었으며, 비절식군은 0.880 1/h이었고, 배설 속도상수는 각각 0.061 1/h와 0.133 1/h이었다. 체중 kg당 5mg의 ciprofloxacin을 근육 투여시는 15-30분에 최고농도(840ng/ml)에 도달하였으며, 경구투여시는 투여 후 1.1-3.2시간 사이에서 최고농도(160-320ng/ml)에 도달하였다.

닭에서 사료와 함께 투여시는 흡수속도를 감소시켰으며 최고 흡수량도 절식군에 비하여 낮게 나타났다. Ciprofloxacin의 경시별 혈중농도 변화는 경구 투여시와 근육 투여시 2구획 모형과 잘 일치하였으며 ciprofloxacin의 혈중농도는 근육 및 경구 투여시 용량의존성 반응을 나타냈다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 ciprofloxacin은 닭에 있어서는 다른 동물에 비해 적게 흡수되며 빠르게 배설되는 경향을 나타냈으며, 근육 투여시는 경구 투여시보다 매우 신속하게 흡수되고 절식시켰을 때는 비절식시보다 신속하게 흡수되었고 천천히 배설되었으며, 사료와 함께 투여시는 흡수속도와 흡수되는 양을 감소시키는 것으로 나타났으며, 배설은 2구획 모형에 따르는 것으로 추정된다.

참 고 문 헌

1. Leshner GY, Forelich ED, Gruet MD. 1,8-naphthyridine derivatives; A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm* 1962; 5: 1063-1068.
2. Clifford S, Searle GD. The evolution of fluorinated quinolone; Pharmacology, microbiological activity, clinical use and toxicities. *Ann Rev Microbiol* 1989; 43: 601-627.
3. Hooper DC, Wolfson JS. Minireview The fluoroquinolone: Pharmacology, clinical use, and toxicities in human. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28(5): 716-721.
4. Vance BK, Guay DR, Rotschafer JC. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin Pharmacokinetics* 1990; 19(6): 434-461.
5. Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS. The quinolone antimicrobials; Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animal and toxicity. *Cornell Vet* 1990; 80: 173-186.
6. Anadon A, Martinez MR, Velez C, et al. Pharmacokinetics of norfloxacin & its N-desethyl and oxometabolites in broiler chickens. *Am J Vet Res* 1992; 53(11): 2084-2089.
7. Bowser PR, Wooster GA, Leger J, et al. Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout. *J Vet Pharmacol Ther* 1992; 15: 62-71.
8. Fasching CE, Peterson LR. HPLC of ciprofloxacin in serum samples. *J Liq Chrom* 1985; 8(3): 555-562.
9. Gau W, Ploschke HJ, Schmidt K, et al. Determination of ciprofloxacin in biological fluids by HPLC. *J Liq Chrom* 1985; 8(3): 485-497.
10. Meta AC, Hart-Davies S, al-Khamis KI. A simple HPLC assay for ciprofloxacin in human serum. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17(2): 111-115.
11. Vaqlee F, Lebel M, Bergeron MG. Determination of ciprofloxacin in biological samples by HPLC. *Ther Drug Monit* 1986; 8(3): 340-345.
12. Borner K, Lode H, Hoffken G, et al. Liquid chromatographic determination of ciprofloxacin and some metabolites in human body fluid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24(5): 325-331.
13. Kung K, Riond JL, Wolfram S, et al. Comparison of a HPLC method to determine antimicrobial concentration after IV & oral administration of enrofloxacin in four dogs. *Res Vet Sci* 1992; 54(2): 247-248.
14. Kung K, Riond JL, Wanner M. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1993; 16: 462-468.
15. Tyczkowska K, Hedden KM, Aucoin DP, et al. HPLC method for the simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite ciprofloxacin in canine serum and prostatic tissue. *J Chrom* 1989; 493: 337-346.
16. Abadia AR, Aramayona JJ, Munoz MJ, et al. Disposition of ciprofloxacin following intravenous administration in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17: 384-388.
17. Walker RD, Stein GE, Rosser EJ. Serum and tissue cage fluid concentrations of ciprofloxacin after oral administration of the drug to healthy dogs. *Am J Vet Res* 1990; 51(6): 896-900.
18. Nouws JFM, Grondel JC, Schutte AR. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in carp, African catfish and rainbow trout. *Vet Q* 1988a; 10: 211-216.
19. Yun HI, Park SC, Jun MH, et al. Ciprofloxacin in horse; antimicrobial activity, protein binding, and pharmacokinetics. European Association for Vet. Phar Toxicol Proceeding of the 6th congress, Edinberg, UK, 1994.
20. Nouws JF, Mevius DJ, Vallee TB, et al. Pharmacokinetics, renal clearance & metabolism of ciprofloxacin following IV & oral administration to calves & pigs. *Vet Q* 1998b; 10(3): 156-163.
21. Horie M, Saito K, Nose N, et al. Determination of enrofloxacin in meat & fish by HPLC. *日本食衛誌* 1993; 34(4): 289-293.
22. Bergan T, Thorsteinsson SB, Johnson S. Pharmacokinetics of ciprofloxacin; Intravenous and increasing oral dose. *Am J Med* 1987; 82(4): 97-102.
23. Jim LK, el-Sayed N, al-Khamis KI. A simple

- HPLC assay for ciprofloxacin in human serum. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17(2): 111-115.
24. Hoffken G, Lode H, Prizing C, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27(3): 375-379.
 25. Giles CJ, Magoning RA, Grimshaw WTR, et al. Clinical Pharmacokinetics of parenterally administered danofloxacin in cattle. *J Vet Pharmacol* 1991; 14: 400-410.
 26. Brown SA, Cooper J, Gauze JJ, et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in dogs after single intravenous and single oral & multiple administration of drugs. *Am J Vet Res* 1990; 51: 1065-1070.
 27. Catchpole C, Andrews JM, Woodcock J, et al. Comparative pharmacokinetics & tissue penetration of single dose ciprofloxacin 400mg IV & 750mg PO. *J Antimicrob Chemother*(England) 1994; 33(1): 103-110.
 28. Wise R, Donovan IA. Tissue penetration and metabolism of ciprofloxacin. *American J Med* 1987; 82(4): 103-107.
 29. Muller BA, Brierton DG, Bowman L. Effects of enteral feeding with ensure on oral bioavailability of ofloxacin & ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(4): 2101-2105.
 30. Garrelts JC, Godley PJ, Gerlach EH. Sucralfate significantly reduce ciprofloxacin concentration in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 921-933.
 31. Hooper DC, Wolfson JS. Quinolone antimicrobial agents, 2nd ed. edited by David C & John S, Washington DC press, 1993.