

## Oxytetracycline의 투약방법에 따른 넙치(*Paralichthys olivaceus*) 체내에서 약물동태학적 특성

김진우 · 정승희 · 최동림 · 조미라\*  
국립수산과학원 병리연구팀, \*식품위생팀

### 서론

국내에서 oxytetracycline (OTC)은 양식 어류의 사육단계에서 발생하는 세균성 질병을 치료하기 위하여 사용하는 Tetracycline계 항생물질 가운데 가장 많이 사용하는 있다 (이 등, 2005). OTC를 단일 유효성분으로 하여 제조품목 허가를 받은 제품은 약 54품목이고 (한국동물약품협회, 2001), 어류 및 갑각류의 체내 잔류허용기준은 0.2 ppm 이하로 규정되어 있다. 현재 양식장에서 사용되고 있는 항생물질의 투약방법은 오래전 제조회사가 대부분 외국에서 실험하여 도출된 임상학적 연구결과를 그대로 국내 어류에 적용하였기 때문에 사용하는 항생물질의 투약방법은 어종, 서식수온, pH 등 사육환경에 따라 재검토할 필요가 있다. 양식어류를 대상으로 사육환경 및 투약방법에 따른 OTC의 약물동태학적 특성은 무지개송어 (Uno *et al.*, 1997), 농어 (Rigos *et al.*, 2002), gilhead sea bream (Rigos *et al.*, 2003), 뱀장어 (Ueno *et al.*, 2004)에서 연구되었다. OTC는 넙치 (*Paralichthys olivaceus*)의 세균성 질병 치료제로 가장 많이 사용되고 있으나 넙치에 대한 약물동태학적 연구는 거의 없는 실정이다. 본 연구는 넙치에서 OTC의 투약방법에 따른 어체내 약물동태학적 패턴을 조사하여 OTC의 임상 치료효과를 검토하고자 하였다.

### 재료 및 방법

넙치 체내에서 OTC의 잔류량 분석은 HPLC (HITACHI D-6200)를 이용하였는데 검출조건은 다음과 같다. Column은 250×4.6 mm i.d. (C<sub>18</sub>, 5 μm, SHISEIDO), mobile phase는 methanol-acetonitrile-0.01M oxalic acid (100:100:700, v/v/v), flow rate는 1 ml/min, detector는 HITACHI L-4500 (Diode Array Detector), λ=336 nm, AUFS (0.02), injection volume은 20 μl, run time은 15 min (retention time : 10.26 min) 이었다. OTC 분석방법은 기

존의 복잡한 검출방법과는 달리 혈액 중에 잔류하는 OTC를 보다 간편하게 추출하는 분석법을 개발하였다 (회수율 93.85~84.51%). Stock sol.은 OTC-HCl (Sigma, USA) 100 mg에 100 ml의 methanol을 첨가하여 용해시켜 갈색 시약병에 넣어 보관 (4℃)하여 사용하였다. 50 ml stock sol.을 시험관에 취해 methanol 50 ml 가하여 100 ml (500 ppm)로 맞춘 다음, 이 용액을 0.01 M oxalic acid로 희석하여 working sol.으로 사용하였다. 0.01 M oxalic acid와 acetonitrile, methanol 용액을 700:100:100 (v/v/v)의 비율로 혼합한 후 여과필터로 진공 탈기시켜 이동상으로 사용하였다. 실험에는 건강한 넙치 (평균체중 600 g 내외)를 수조에 옮겨 3주간 순치시킨 후 실험에 사용하였다. OTC의 투여경로별, 투약량별 넙치 체내 약물 동태학적 분석을 위하여 OTC를 넙치 (사육수온 23±1.5℃)에 근육주사 (12.5, 25, 50 mg/kg), 경구 (50, 100, 200 mg/kg), 약욕 (50, 100, 200 ppm, 1 hr)으로 나누어 투여하여 시간경과에 따라 동일 어체에서 혈액을 채취 (1 ml), 혈장을 분리하여 측정하였다. OTC를 투여한 넙치 혈액 시료의 전처리는 혈장 0.5 ml에 0.5% EDTA가 첨가된 oxalic acid 100 µl를 넣고 충분히 분쇄·균질화, 실온에서 10분간 방치한 후, methanol 700 µl로 추출, 10,000 rpm, 10분간 원심분리, 상등액을 취하여 이를 감압 건조시켜 잔사를 0.01 M oxalic acid로 희석하여 필터로 여과시켜 HPLC에 주입하여 분석하였다.

## 결과 및 요약

투여방법에 따른 OTC의 잔류량 조사에서 OTC를 근육주사 (25 mg/kg), 경구투여 (100 mg/kg), 약욕 (100 ppm) 처리하여 넙치의 혈중 경시적 농도변화 결과, 최대혈중농도는 근육주사 0.89 µg/ml > 경구투여 0.43 µg/ml > 약욕 0.38 µg/ml의 순서였다. 혈중 최고농도는 근육주사, 경구투여, 약욕 시험구에서 OTC 투여 후 5~10시간째 나타났으나, 허가받은 용법이 아닌 주사를 제외하면, 본 실험에서 사용한 경구 및 약욕의 농도는 양식현장에서 관습적인 상용 투여량에 해당한다. 그런데 주요 어류질병 원인균에 대한 OTC의 *in vitro* 최소 발육저지농도 (MIC)는 0.78~1.56 ppm으로 보고되었기에 (정·김, 2000), 경구 및 약욕 시험구의 넙치 혈중 최고농도인 0.43~0.38 µg/ml는 MIC 농도에 전혀 접근하지 못하였다.

투약량에 따른 OTC의 잔류량 조사에서 OTC를 12.5, 25, 50 mg/kg 농도로 각각 넙치에 근육주사한 후 시간경과별 혈중 경시적 농도변화 결과, 최대혈중농도는 50 mg/kg이 1.49 µg/ml로, 25 mg/kg의 0.99 µg/ml, 12.5 mg/kg의 0.35 µg/ml 보다 현저히 높게 나타났다. OTC를 50, 100, 200 mg/kg 농도로 경구투여한 후 시간 경과별 혈중 경시적 농도변화 결과, 최대혈중농도는 200 mg/kg이 1.18 µg/ml로, 100 mg/kg이 0.51 µg/ml, 50 mg/kg이 0.43 µg/ml 보다 현저히

높게 나타났다. OTC를 50, 100, 200 ppm으로 1시간 약육한 후 시간 경과별 혈중 경시적 농도변화 결과, 최대혈중농도는 200 ppm이 0.64  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로, 100 ppm의 0.38  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 50 ppm의 0.43  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 높게 나타났으나, 주사와 경구 투여 시험구에 비하면 최대혈중농도는 비교적 낮았다. 모든 투여경로에서 최고 농도의 시험구가 최대혈중농도도 가장 높게 나타났으나, 투여량에 따른 잔류농도의 변화양상에는 커다란 차이가 없었다. OTC의 약물투여 경로에 따른 혈장 중 흡수, 분포 및 배설상태를 살펴보면 주사 시험구가 가장 고농도로 흡수되어 체내에서 오래 지속하였으며, 경구 및 약육 시험구의 경우 초기 흡수 패턴에서는 경구투여구가 높은 농도를 나타내었으나 그 이후에는 잔류농도에 별다른 차이를 보이지 않았다.

OTC의 넙치 혈중내 약물동태학적 분석은 two-compartment model로 계산하였는데, 50, 25, 12.5 mg/kg 농도로 근육 주사한 넙치의 약물 흡수속도 ( $K_{01}$ , 1/hr)는 1.7, 1.18, 1.66 /hr, 약물 배설반감기 ( $T_{1/2\beta}$ , hr)는 0.41, 0.59, 0.42 hr, 약물 혈중최고농도 도달시간( $T_{\text{max}}$ , hr)은 2.66, 6.34, 8.46 hr, 혈중최고농도 ( $C_{\text{max}}$ ,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )는 1.13, 0.63, 0.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 약물 소실 예상시간( $E_t$ , hr)은 282.3, 303, 342.4 hr로 나타났다. 200, 100, 50 mg/kg 농도로 경구 투여한 넙치의  $K_{01}$ 은 1.6, 0.62, 0.72 /hr이며, 약물의  $T_{1/2\beta}$ 는 0.43, 1.12, 0.96 hr,  $T_{\text{max}}$ 는 7.30, 3.7, 4.81 hr,  $C_{\text{max}}$ 는 0.61, 0.38, 0.27  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $E_t$ 는 323, 270.9, 377.5 hr로 나타났다. 200, 100, 50 mg/kg 농도로 약육 처리한 넙치의  $K_{01}$ 은 0.94, 1.63, 0.92 /hr, 약물의  $T_{1/2\beta}$ 는 0.74, 0.43, 0.75 hr,  $T_{\text{max}}$ 는 4.68, 7.33, 4.9 hr,  $C_{\text{max}}$ 는 0.46, 0.36, 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $E_t$ 는 251.5, 104.4, 164 hr로 나타났다.

본 연구에서 OTC의 투여방법 및 투여량에 따른 체내 잔류량을 조사하여 과연 체내에서 적절한 유효농도에 도달하고 있는지를 조사한 결과, 양식현장에서 가장 선호하는 OTC의 경구 투여 시 일반 상용투여량 (50~100 mg/kg 어체중)과 1회만의 투여방법으로는 *in vitro*에서의 주요 병원세균에 대한 MIC에 도달하지 못하였고, 2배량 (200 mg/kg 어체중) 투여 시험구에서 투여 5시간째 1.17  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 유효 혈중 농도를 유지하였으나, 10시간 이후 (0.51  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )부터는 유효 혈중농도 이하로 나타났다. 물론 약물의 치료효과가 혈중 농도와 반드시 직접적인 상관관계를 가지는 것은 아니고 연속 투여할 경우 혈중 농도의 변화 및 지속성이 어떻게 변화하는 지에 대하여 금후 연구가 이루어져야 할 것이나, 대부분의 약물은 체내 유효농도에 도달 시 치료효과가 나타나기 때문에 (Grondel *et al.*, 1989; Black *et al.*, 1991; Uno, 1996), OTC에 대한 넙치의 치료 효과 부분은 충분히 재평가할 필요가 있겠다.

## 참고문헌

이희정, 이태식, 손광태, 김풍호, 조미라, 박미정, 이영호. 2005. 한국수산학회지, 38:

372-378.

- 정승희, 김진우. 2000. 병용항균제의 어류질병 세균에 대한 시험관내 항균활성. 한국어병학회지, 13: 45-51.
- Black, W. D., Ferguson, H. W., Byrne P. and M. J. Claxton. 1991. Pharmacokinetic and tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout following bolus intravenous administration. J. Vet. Pharmacol. Ther., 14: 351-358.
- Grondel J. L., Nouws J. F. Schutte A. R. and F. Driessens. 1989. Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) and African catfish (*Clarias gariepinus*). J. Vet. Pharmacol. Ther., 12: 157-162.
- Rigos, G., Alexis, M., Andriopoulou, A., and I. Nengas. 2002. Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax*, at two water temperatures. Aquaculture, 210: 59-67.
- Rigos, G., Nengas, I., Tyrpenou, Alexis, AE. and GM. Troisi. 2003. Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) after a single dose. Aquaculture, 221: 75-83.
- Uno, K. 1996. Pharmacokinetic study of oxytetracycline in health and vibriosis-infected ayu (*Plecoglossus altivelis*). Aquaculture, 143: 33-42.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R. and I. Maeda. 1997. Pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* following bolus intravenous administration. Fish. Sci.. 63: 90-93.
- Ueno, R., Kinoshita, A. and J. Wakabayashi. 2004. Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in eel and its fate in a closed aquatic environment. Aquaculture, 235: 53-63.