

Doxycycline Hyclate 및 Doxycycline-L-methylenelysine의 相對的 生體利用率에 關한 研究

崔永郁 · 李昌薰 · 金廷浩 · 金鍾甲

中央大學校 藥學大學

Study on Relative Bioavailability of Doxycycline Hyclate and Doxycycline-L-methylenelysine

Young Wook Choi, Chang Hoon Lee, Jeong Ho Kim, and Johng Kap Kim

The present study was undertaken to evaluate the relative bioavailability of doxycycline hyclate and doxycycline-L-methylenelysine, a new synthetic derivative of doxycycline. Single doses, equivalent to 100mg of doxycycline hyclate, were administered orally to 10 healthy male volunteers.

Serum concentrations were determined periodically over 12 hrs. by microbiological assay. Peak serum concentrations were reached within 4 hrs. Doxycycline hyclate (1.38mcg. ml^{-1}) gave 1.66 times higher concentration than doxycycline-L-methylenelysine (0.83mcg. ml^{-1}). And the areas under the serum concentration-time curves 0 to 12 hrs were $8.38\text{mcg. hr. ml}^{-1}$ (doxycycline hyclate) and $5.56\text{mg hr. ml}^{-1}$ (doxycycline).

Doxycycline은 높은 단백질결합능력¹⁾을 가지고 있기 때문에 혈중농도가 장시간 지속될 수 있으며²⁾ 腎不全 환자에서도 정상인과 같은 혈중농도가 유지되나³⁾, 난용성이기⁴⁾ 때문에 생체내 흡수의 律速단계인 용출속도⁵⁾를 감소시키므로써 생체내 이용율이 저조하다. 이러한 단점을 보완하기 위해 doxycycline acetamidoacetate⁶⁾ 및 doxycycline monosodium polyphosphate complex⁷⁾ 등의 비경구 또는 경구투여제들이 개발되었으며, 최근에 이러한 doxycycline유도체의 일종으로서 doxycycline-L-methylenelysine의 합성에⁸⁾ 대한 보고가 있었는데 이는 동일계열의 tetracycline-L-methylenelysine⁹⁾에 대조되는 바, 분자구조내의 monoamino monocarboxylic-L-amino acid로 인해 소장벽을 통해 보다 신속하고 능동적으로 흡수¹⁰⁾될 것으로 기대되고 있다.

College of Pharmacy, Chungang University

본 연구는 doxycycline hyclate와 doxycycline-L-methylenelysine을 건강한 성인 남자를 대상으로 하여 경구투여 후 일정시간 간격으로 혈중농도를 측정하여 그 생체내 이용율을 비교하기 위해 실시하였으며, 知見을 얻었기에 보고하고자 한다.

實驗方法

실험 재료—시약 및 원료로서는 doxycycline hyclate(항생물질 제제기준 규격품, Pfizer Pharm. Co., Korea), doxycycline-L-methylenelysine(항생물질 제제기준 규격품, S.S. Pharm. Co., Korea), dibasic potassium phosphate(Ishizu Pharm. Co. Japan), monobasic potassium phosphate(Ishizu Pharm. Co., Japan), peptone(Kyokuto Pharm. Co., Japan), yeast extract, beef extract 및 agar(WAKO Pure Chemical Ind., Co., Japan)등을 사용하였으며, microhematocrit centrifuge(Kensco model KO340, USA), incubator(Samwha model IB121, Korea), pH meter(Fisher model 325, USA)등의 기기를 사용하였다^{11~18)}.

실험 대상—연령 24~43세, 체중 52~73kg의 건강한 성인 남자 10명의 지원자를 대상으로 하였다(Table I). 모든 지원자는 임의로 순서를 정하여 A~J로 나타냈으며, 실험 前日 夕食을 마친 후 실험 당일 朝食때까지는 음료수를 제외한 모든 음식물의 섭취 및 alcohol의 섭취를 제한하였으며, 실험 당일 朝食은 약물투여 30분전에 약간의 토스트와 우유로 하였다. 또한 모든 지원자는 실험 3일전부터 항생제의 복용을 제한하였다.

Table I—Physical Conditions of 10 Healthy Male Volunteers

Subject	Age(yr.)	Body Weight(Kg)
A	34	61
B	30	62
C	43	52
D	29	65
E	39	58
F	32	68
G	24	55
H	30	72
I	34	73
J	31	65

약물 투여—10명의 지원자중 A~E의 5명에게는 doxycycline hyclate(이하 DH로 약함) 1캡셀 (100mg)을, F~J의 5명에게는 doxycycline-L methylenelysine(이하 DML로 약함) 1캡셀 (135mg, DH로서 100mg당량)을 100~200ml의 물과 함께 경구투여 하였다^{11~18)}.

血檢液 채취¹⁹⁾—血檢液은 투여 직전 및 투여 후 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 12.0시간의 간격으로 heparinized microhematocrit capillary tube (75mm long×12mm in dia.)로서 finger tip puncture를 실시하여 채취하였다. 채취한 血檢液은 microhematocrit centrifuge를

이용하여 10000~12000rpm으로 약 10분간 원심분리 후 냉동상태하에서 보관하였으며 24시간 내에 정량을 실시하였다.

정량법^{20~22)}—Arret등의 방법²²⁾으로 *Bacillus cereus* var. *mycoides*(ATCC 11778) 균주를 이용하여, agar diffusion method에 따라 large plate microbiological assay를 실시하였다.

結果 및 考察

10명의 지원자를 대상으로 하여 얻은 혈중농도는 각 개인에 대해 4회 평균치로서 나타냈으며, 일정시간 경과에 따른 DH 및 DML의 혈중농도를 5명의 지원자를 평균하여 비교하였다.

Table II—Serum Concentrations after Single Oral Dose of Doxycycline Hyclate 100mg.

Subject	Time(hr.)						
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	12.0
A	0	0.23 ^{a)}	0.41	0.81	1.28	0.83	0.17
B	0	0.40	0.71	0.99	1.33	0.54	0.24
C	0	0.03	0.27	1.47	1.55	0.95	0.40
D	0	0.45	1.17	1.42	1.27	0.48	0.05
E	0	0.34	0.62	1.44	1.47	0.49	0.04
Mean±SE	0	0.29±0.07	0.65±0.15	1.22±0.13	1.38±0.05	0.65±0.09	0.18±0.06

a) unit, $\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$

Table II에서 볼 수 있는 바와 같이, DH의 혈중농도는 4명의 지원자에서 4시간 후에 가장 높게 나타났으며, 1명은 2시간 후에 가장 높았고 4시간 후에는 약간의 감소추세를 보였다. 평균적으로 보아 4시간 경과 후에 최고 혈중농도를 나타냈으며, 그 후 2시간 이내에 혈중농도가 1/2 이하로 감소하였다. 6시간 후에는 서서히 감소하여 10시간 후에는 $0.3\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 이하로 감소하였다.

Table III—Serum Concentrations after Single Oral Dose of Doxycycline-L-methylenelysine 135mg

Subject	Time(hr.)						
	0	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	12.0
F	0	0.12 ^{a)}	0.47	0.54	0.97	0.53	0.25
G	0	0.08	0.29	0.47	0.72	0.48	0.11
H	0	0.09	0.17	0.93	0.90	0.75	0.29
I	0	0.24	0.51	0.41	0.68	0.37	0.13
J	0	0.27	0.50	0.61	0.88	0.47	0.17
Mean±SE	0	0.16±0.030	0.38±0.06	0.59±0.09	0.83±0.05	0.52±0.06	0.19±0.03

a) unit, $\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$

Table III에서 볼 수 있는 바와 같이, DML의 혈중농도는 4명의 지원자에서 4시간 후에 가장 높게 나타났으며, 1명은 2시간 후에 최고농도에 달하여 4시간까지 거의 같은 농도를 유지하였다. 평균적으로 보아 DH와 마찬가지로 4시간 경과 후에 최고 혈중농도를 나타냈으며 DH에 비하여 서서히 배설되어 그로부터 약 4시간 후에 혈중농도가 半으로 감소하였다. 또, 투여 4시간 후의 DH의 최고 혈중농도는 같은 시간의 DML의 최고 혈중농도보다 1.66배나 높게 나타났으며, 투여 2시간 후에서도 2.06배의 높은 혈중농도를 나타내었다. 그러나, 투여 6시간 후에는 1.25배로서 약간 높은 혈중농도를 나타냈으며, 12시간 후에는 0.94배로서 오히려 DML의 혈중농도보다 낮게 나타났다. 이상에서, DML은 DH에 비하여 흡수 및 배설이 늦게 이루어짐을 알 수 있으며, 동일제열의 tetracycline-L-methylenelysine이 tetracycline에 비해 높은 흡수율을 나타내는 것과는 相反되는 양상을 보여주었다.

한편, 0~2, 0~4, 4~12, 및 0~12시간에 따른 혈중농도-시간 곡선하 면적을 trapezoidal rule²³⁾에 의하여 구하였다(Table IV).

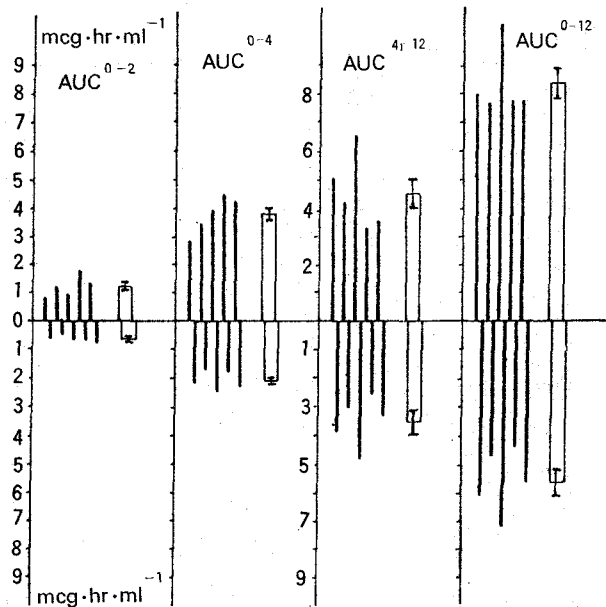


Figure 1—Symmetrical comparison of the areas under the serum concentration-time curves between doxycycline hyclate(above) and doxycycline-L-methylenelysine (below) Key:—, individual area; \square , mean area; I, standard error.

DH는 DML보다 1.87배의 AUC(0~2) 및 1.84배의 AUC(0~4)를 나타내므로서 흡수곡선 하 면적에 상당한 차이를 보여 준 반면, AUC(4~12)는 1.3배로서 배설곡선하 면적에서는 비교적 작은 차이를 보여 주었다. 여기서 보는 바와 같이, DH는 흡수 및 배설이 빨리 이루어지며, DML은 DH에 비해 약간의 지속적 효과가 있음을 곡선하 면적의 비교에서도 알 수 있다.

이상의 DH와 DML의 혈중농도 및 곡선하고 면적간의 상호관계를 고찰해 보면(Table IV) DH는 AUC(0~4) 對 AUC(0~2)의 比가 0.318인데 반해, DML은 0.312로서 DH에 비해 흡수가 늦게 이루어지기는 하지만 그다지 큰 차이가 없음을 알 수 있으며, AUC(0~12) 對 AUC(0~4)의 比가 각각 0.457 및 0.374로서 큰 차이를 나타낸 것으로 보아 2~4시간 사이에서 두 약물간에 큰 흡수의 차이를 알 수 있다.

Table IV—Correlations among the Areas under the Serum Concentration-Time Curves and between Serum Concentrations and Areas from 0 to 12hrs

Parameter	Correlation		Coefficient
	Doxycycline hyclate	Doxycycline-L-methylenelysine	
AUC ⁰⁻² vs. AUC ⁰⁻⁴	0.318		0.312
AUC ⁰⁻⁴ vs. AUC ⁰⁻¹²	0.457		0.374
AUC ⁴⁻¹² vs. AUC ⁰⁻¹²	0.543		0.626
Peak Serum Conc. vs. AUC ⁰⁻¹²	0.164		0.149
2hrs. Serum Conc. vs. AUC ⁰⁻¹²	0.145		0.106

또 DH는 AUC(0~12) 對 AUC(4~12)의 比가 0.543인데 반해 DML은 0.626으로서 DH에 비해 배설이 늦게 이루어지고 약간 지속적임을 알 수 있다. 한편 AUC(0~12)에 對한 DH와 DML의 최고 혈중농도比가 각각 0.164 및 0.149이며, 2시간 후 혈중농도比가 각각 0.145 및 0.106인 것으로 보아 결국 DH가 DML보는 1.1~1.3배의 더 높은 혈중농도를 나타냈음을 알 수 있다.

結 論

1. 최고 혈중농도는 투여 4시간 후에 나타났으며, DH는 $1.38\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 및 DML은 $0.83\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$ 이었다.
2. AUC(0~4)는 DH는 $3.83\text{mcg}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ 및 DML은 $2.08\text{mcg}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ 이었다.
3. AUC(4~12)는 DH는 $4.55\text{mcg}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ 및 DML은 $3.48\text{mcg}\cdot\text{hr}\cdot\text{ml}^{-1}$ 이었다.

결론적으로, DH는 DML보다 더 높은 혈중농도를 나타냈으며, 동일계열의 tetracycline-L-methylenelysine이 tetracycline보다 더 흡수가 잘 되는 것과는 정반대의 양상을 보여 주었다.

文 獻

- 1) G. Pagnini, F. Dicarolo, S. Agozzino, and D. Panini, *J. Pharm. Pharmac.*, **24**, 981~982 (1972).
- 2) Harrison, Thorn, Admas, and Braunwald, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8th Ed., pp.775~789(1976)

- 3) W.A. Mahon, and P.G. Tuffnel, *Canad. Med. Assoc. J.*, **103**, 1031~1034 (1970)
- 4) I. DeCarneri, G. Coppi, F. Lauria, and W. Logemann, *II Farmaco.*, **16**(2), 1~12(1961)
- 5) J.B. Bogardus, and R.K. Blackwood, *J. Pharm. Sci.*, **68**(9), 1183~1184(1979)
- 6) Amezua, *Ger Offen.* 2,259,151 (Cl. C07), 07 Jun. (1973), *Span. Appl.* 397,675., 04 Dec. (1971), 8pp. [C.A. 79, 53102(1973)]
- 7) Villax, *Span.* 427,715(Cl. A61K), 16Feb. (1977), *Portugal Appl.* 54,708., 30 Jun. (1973) 27pp. [C.A. 88, 11915(1978)]
- 8) 大韓民國 特許廳 特許公報 第315號 (Cl.61-D-69), 475~483(1977)
- 9) I. DeCarneri, *J. Inf. Para. Dis.*, **13**(9), 614~619(1961)
- 10) V. Capraro, 2nd Int. Symp. Chemother., Naples 1961, 177~179(1963)
- 11) J. Swarbrick, *Dosage Form Design and Bioavailability*, pp.31~76(1973)
- 12) W.G. Crouthamol, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **15**(8), 461~463(1975)
- 13) T.D. Sokoloski, and A.E. Staubus, *ibid* **15**(12), 709~712(1975)
- 14) B.K. Adadevoh, I.A. Ogunnaike, and J.O. Bolodeoku, *Brit. Med. J.*, **10**, 880(1976)
- 15) E.J. Antal, J.M. Jaffe, R.I. Poust, and J.L. Colaizzi, *J. Pharm. Sci.*, **64**(12), 2015~2018(1975)
- 16) B. Hampel, H. Lode, H. Fenner, and I. Gikalov, *Arzneim. Forsch.*, **30**(11), 1938~1943 (1980)
- 17) H. Jaeger, D. Russmann, F. Follath, M. Wenk, J. Pijck, Th. Hallynck and L. Dettli *ibid.*, **30**(11), 1932~1938(1980)
- 18) P.V. Pedersen, and R. Miller, *Amer. Pharm. Assoc.*, **69**(2), 204~207(1980)
- 19) S.L. Lamberg, and R. Rothstein, *Hematology and Urinalysis*, pp.31~36, pp.71~76 (1978)
- 20) F.D. Snell, and L.S. Ettre, *Encyclopedia of Industrial Chemical Analysis*, pp.479~491 (1979)
- 21) J.V. Bennett, J.L. Brodie, E.J. Benner, and W.M.M. Kirby, *Appl. Microb.*, 170~177 (1966)
- 22) B. Arret, D.P. Johnson, and A. Kirshbaum, *J. Pharm. Sci.*, **60**(11), 1689~1694(1971)
- 23) M. Gibaldi, and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, pp.293~296(1975)