

돼지에서 근육주사한 Abamectin에 대한 HPTLC 분석 및 약물동태학

박 승 춘 · 윤 효 인

충남대학교 수의과대학 수의약리독성학교실
(1999년 12월 30일 접수)

Quantitation of abamectin by HPTLC and its pharmacokinetics after intramuscular injection in pigs

Seung-chun Park, Hyo-in Yun

Department of Veterinary Pharmacology & Toxicology,
College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

(Received Dec 30, 1999)

Abstract : We established a new method to analyze abamectin using HPTLC (high performance thin layer chromatography) in order to obtain its pharmacokinetic profiles in pigs. Recovery of abamectin in pig serum after fluorescence derivatization was $80.01 \pm 3.82\%$ at 0.1ppm and $83.67 \pm 3.63\%$ at 10ppm, respectively. Detection reproducibility in terms of coefficient variation (c.v.) was 3.09% and 2.74% (intra-day), and 3.71% and 51.7% (inter-day), for 0.1 and 10ppm, respectively. Pharmacokinetics of abamectin was studied in five Yorkshire-Landrace mixed bred male pigs ($35.0 \pm 2.7\text{kg}$) administered intramuscularly 0.3mg/kg b.w. Pharmacokinetic profiles of abamectin in pigs were described by the 1-compartment open model with first-order absorption and first-order elimination. AUC (area under the curve) was $262.65 \pm 16.44\text{ng} \cdot \text{day/ml}$ and the biological elimination half-life ($t_{1/2}$, k_e) was 5.28 ± 0.84 days, indicating somewhat high bioavailability and long half-life by the intramuscular route. We suggest intramuscular injection of abamectin could be also used in place of the recommended route of its subcutaneous administration so far.

Key words : abamectin, HPTLC, pharmacokinetics, fluorescence derivatization, pig.

서 론

Abamectin은 크게 구조적으로 avermectin류에 속하며

이 구충제는 방선균인 *Streptomyces avermitilis*를 발효시켜 얻을 수 있는 2차 대사산물로서 구조상 매크로라이드 항생물질과 유사하며 구충효과가 우수한 것으로 알려져 있다¹. Abamectin류는 거대환상의 lactone 환을 가지고 있

Address reprint requests to Dr. Hyo-in Yun, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon 305-306, Republic of Korea.

으며 구조내 이중결합의 유무 및 작용기의 차이에 따라서 여러 avermectin류가 만들어진다. Avermectin류의 구충 작용기전은 기생충의 개체신경으로부터 GABA의 방출을 촉진하든지 GABA_A의 수용체 또는 glutamate 수용체에 연계된 Cl⁻ 통로를 활성화함으로써 과분극(hyperpolarization)을 유도하여 결과적으로 신호전달(signal transduction)을 방해하여 기생충을 마비시켜 구충효과를 나타내는 것으로 알려져 있다¹². 돼지에서 avermectin 류는 gastrointestinal nematodes, *Ascaris suum*, *Hyostromylus rubidus*, *Oesophagostomum* spp., *Strongyloides ransomi*, Lung nematodes, *Metastrongylus* spp., lice, *Haematopinus suis*, mites, *Sarcoptes scabiei* var *suis* 등에 작용하는 넓은 구충 스펙트럼을 갖고 있다¹³. 이러한 avermectin류 중에서 ivermectin과 abamectin이 가축의 구충에 가장 많이 사용되고 있다.

최근 HPTLC는 박충판, 적용법, 덴시토메터 등이 진보됨에 따라 약물, 식물성분, 생체고분자 등 다양한 화학물질에 대한 정량분석이 가능하게 되었다. HPTLC는 현재 널리 사용되고 있는 HPLC과 비교할 때 이동상 용매 사용이 적을 뿐 아니라 다수 시료를 동시에 짧은 시간에 측정할 수 있으며 또한 전개된 밴드나 스폿에 대하여 분석조건을 달리하면서 반복 측정할 수 있는 이점을 가지고 있다. 따라서 HPTLC는 약물동태학 및 적용동물 잔류물질 분석시와 같이 많은 시료를 측정하여야 하는 경우에 적합한 분석법으로 생각된다. 본 연구의 시험물질인 abamectin에 대한 HPTLC 분석은 아직까지 시행된 바가 없어 그 분석법을 확립하고자 하였다.

Avermectin 류에 대한 약물동태학적 연구는 주로 ivermectin에서 많이 보고되고 있다. 즉, Toutain *et al*³은 소에게 체중 kg당 0.2mg, Miller *et al*⁴은 변양 그리고 Scott *et al*⁵은 돼지에 체중 kg당 0.3mg으로 피하주사하여 약물동태학을 각각 보고하였다. 또한 Marriner *et al*⁶은 말에게 체중 kg당 0.2mg의 용량으로 경구 또는 피하로 투여한 후 약물동태학을 비교 관찰하였으며, Andrews *et al*⁷은 사슴에서 체중 kg당 0.2mg을 피하주사한 후 그리고 McKeller *et al*⁸은 토끼에서 체중 kg당 0.4mg을 피하주사한 후 약물동태의 특성을 구명하였다. 국내의 경우, 박 등⁹이 돼지에서 약물동태학과 조직잔류에 대하여 보고한 바 있다. 그러나 abamectin의 체내 동태에 관한 연구는 최근 저자들이 돼지에 피하주사하였을 때 나타나는 약물동태학에 관한 보고¹⁰ 이외는 거의 찾아볼 수 없다. 본 연구에서는 돼지에 abamectin을 근육주사하였을

때 나타나는 약물동태학적 특성을 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

시험동물 : Abamectin을 새로운 투여경로인 근육주사 후 약물동태를 실험하기 위하여 경기도에 위치한 검정시행장에서 약 10주령의 Yorkshire Landrace 교잡종 돼지 5마리(35.0±2.7kg, male)를 구입하였으며 개체구분을 위해 이표(ear-marking)를 한 후 실험용 돼지 돈사를 배정받아 1주일의 순화기간을 거친 후 실험에 사용하였으며 사료와 음수는 자유 급여하였다.

약물투여 및 시료채취 : (주)대성미생물연구소에서 제공받은 abamectin 주사용 제제를 체중 kg당 abamectin 기준으로 0.3mg/kg의 용량으로 근육주사하였으며 시간이 따른 혈중 약물농도 분석을 위해 정맥액에서 약물투여 전, 투여후 1, 2, 6, 12, 18, 24 및 30일에 각각 혈액 3ml를 채취하여 실온에서 30분동안 응고시킨 후 3,000rpm에서 20분간 원심분리하여 얻은 혈청을 -20℃ 냉동고에 분석 전까지 보관하였다.

혈청시료의 전처리 및 형광반응 : 혈청시료에 존재하는 저농도의 abamectin을 분석하기 위하여 형광화 반응을 실시하였다. 먼저 형광화 반응의 효율을 높이기 위하여 혈청시료내 abamectin을 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 이용하여 농축·정제과정을 거쳤다. 농축·정제된 abamectin은 de Montigny *et al*¹¹과 Rabel *et al*¹²이 제시한 방법을 일부 변형하여 형광유도체화 시켰다. 즉, abamectin의 형광화 반응을 위하여 혈청에서 형광화 반응에 방해되는 abamectin 성분 이외의 불질들을 제거하기 위하여 제단백을 실시하였다. 형광화 반응은 유리시험관에 들어 있는 시료를 50℃로 유지되는 heating block(Dry Thermo Bath MG-2100, EYELA, Japan)에서 질소로 완전히 건조시킨 다음, magnesium sulfate anhydrous로 불을 완전히 제거한 CH₂Cl₂ 200μl를 넣어 vortexing 하여 시료를 용해시킨 후 각각의 샘플에 50μl 1-methylimidazole을 넣고 각각의 샘플과 trifluoroacetic anhydride(TFAA)를 ice에서 약 5분간 방치한 다음 각각의 샘플 튜브에 TFAA를 빠르게 가하여 반응시켰다. 형광화 반응후 시료를 HPTLC plate에 점적하여 abamectin을 분석하였다.

High Performance Thin Layer Chromatography (HPTLC) 분석조건 : HPTLC plate(Merck, 250F)에 시료를 1μl부터 100μl까지 정확하게 흡착시킬 수 있는 LINOMAT

IV(Camag, Switzerland)를 사용하여 시료를 20 μ l씩 흡착시킨 후 2-propanol/n-hexane으로 전개하였다. 전개된 시료는 TLC Scanner 3(Camag, Switzerland)을 이용하여 형광검출법으로 측정하였다. 형광검출조건은 wave length를 365nm로 고정시킨 후(excitation), K400(optical filter)을 사용하여 reflection 되는 fluorescence를 검출하였다.

HPTLC에 의한 표준곡선 작성 : 본 시험에서 사용한 abamectin 표준품은 New Zealand의 Ancare사로부터 공급받았으며 순도는 98%이었다. 혈청중의 abamectin 농도를 측정하기 위하여 abamectin stock solution(100 μ g/ml)을 CH₂CN으로 0, 50, 100, 200, 400, 800, 1,600 및 3,200ng/ml로 희석한 후 abamectin이 투여되지 않은 돼지로부터 얻은 혈청을 이용하여 최종 약물의 농도를 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160 및 320ng/ml로 만들고 이들을 형광화시켜 abamectin의 표준곡선을 작성하였다.

약물동태학 분석 : Abamectin의 약물동태학 분석은 그래프법에 의해 초기값을 구하 컴퓨터 데이터 프로그램 작성에 참고하였다 그후 비선형 최소자승법을 이용하는 PCNONLIN을 이용하여 1-compartment model 및 2-compartment model에 각각 simulation하여 AIC(Akaike index criteria)¹³에 의해 최적모형을 선정하였다. 약물동태학적 부변수(pharmacokinetic parameter)는 $C_s = A(\exp^{-k_e} - \exp^{-k_a})$ 를 이용하였으며 여기에서 C_s 는 시간에 따른 혈청내 약물농도이며, A 는 $FDK_0/V_d(k_2-k_1)$ 로서 F 는 bioavailability, D 는 투여용량, k_1 는 흡수속도상수, V_d 는 분포용적, k_2 는 소실속도상수이다. 이 식에 의거하여 k_1 , k_2 , AUC (area under the curve), $t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$ 및 V_{dis} 를 각각 구하였다.

결 과

형광법에 의한 HPTLC의 표준곡선 : 약물투여후 돼지의 혈청에서 abamectin의 농도를 측정하기 위하여 abamectin 표준물질(순도 98%)을 돼지의 혈청으로 희석하여 0, 5, 10, 20, 40, 80, 160 및 320ng/ml의 표준용액을 만들어 HPTLC에서 나타나는 면적을 측정하였다(Fig 1). 돼지에 abamectin은 소량 투여되기 때문에 혈액 및 조직 중에는 낮은 농도로 존재하게 되므로 생체매트릭스에서의 abamectin 분석법은 그 검출한계가 매우 낮아야 하는데 본 시험에서 실시한 abamectin의 형광유도체화는 HPTLC의 형광검출 조건에서 요구되는 수준에 접近平하는 검출능을 나타내었다. 표준곡선은 $Y = 3.1027X - 12.083$ 이었으

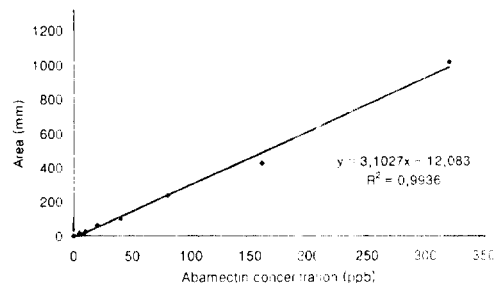


Fig 1. Standard curve of abamectin by HPTLC after fluorescence derivatization.

며, $r = 0.9936$ 의 높은 상관관계를 보여주었다. 농도 0ng/ml에서 320ng/ml 사이에서 직선관계를 나타냄으로써 본 시험에서 얻어지는 검량선으로 약물의 농도를 계산하기에 적합함을 알 수 있었다. 이 분석법에서 abamectin의 검출한계는 UV법에서 20ng/ml이었으나 형광법은 2ng/ml로서 10배 검출능의 향상을 나타내었다. 이러한 HPTLC의 hardware적 검출능은 시료중 abamectin의 분리·정제·농축 및 HPTLC plate에 점적·건조를 반복하여 100 μ l까지 흡착할 수 있기 때문에 나타나는 결과로서 혈청농도를 기준으로 할 때 2ppb까지 검출되었다.

Sep-Pak C₁₈ cartridge의 회수율 측정시험 : 혈청내 abamectin의 형광화 반응을 효율적으로 실시하기 위하여 먼저 돼지 혈청내에서 다른 불순물들을 제거하고 abamectin만을 분리·농축시켜야 가능한 abamectin의 측정이 가능하므로 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 사용하였다. 혈청 시료로부터 abamectin이 회수되는 정도를 알아보기 위하여 돼지 혈청에 abamectin이 0.1 및 10 μ g/ml이 되게 spike 하고 난 뒤, 위에서 제시한 시료 전처리 과정을 거친 후 abamectin을 측정하였으며 그 결과(Table 1)에 나타내었

Table 1. Recovery (%) of the spiked abamectin in pig plasma analyzed by the HPTLC

Number	0.1 μ g/ml	10 μ g/ml
1	79.24	83.23
2	86.32	88.32
3	77.48	79.46
Mean	81.01	83.67
S.D.	3.82	8.63

다. 그 결과 0.1 μ g/ml에서 81.01% 그리고 10 μ g/ml에서 83.67%의 회수율을 나타내었으며 표준편차도 매우 낮았다(Table 1). 한편 혈청에 spike 한 농도에 대한 측정 재현성(precision)을 알아보기 위하여 실험이 진행되는 하루 동안의 재현성(intra-precision)을 C.V.를 이용하여 평가하면 0.1 μ g/ml과 10 μ g/ml에서 각각 3.09%와 2.74%로서 모두 높은 재현성을 보였으며 또 날짜에 따른 분석 재현성(inter-day precision)의 경우도 C.V.가 3.71%(0.1 μ g/ml) 및 5.74%(10 μ g/ml)로서 재현성이 높았다(Table 2).

Table 2. Precision data for abamectin analysis in pig plasma by HPTLC

Nominal concentration (μ g/ml)	Measured concentration(μ g/ml)		
	Individual values	Mean	C.V.(%)
Intra-day precision			
0.1	0.082		
	0.079		
	0.084	0.082	3.09
10	8.21		
	7.89		
	8.32	8.14	2.74
Inter-day precision			
0.1	0.083		
	0.079		
	0.085	0.08	3.71
	8.23	8.04	5.17

돼지에서 근육주사후 abamectin의 체내 동태 : 수돼지 5마리에 abamectin을 체중 kg당 0.3mg을 근육주사하여 경시별로 채혈한 혈청에서의 약물농도를 HPTLC를 이용하여 측정하였다. Fig 2는 A는 abamectin 첨가되지 않은 혈청이며, B는 5ng/ml의 표준용액 그리고 C는 혈청에 10ng/ml의 비율로 첨가하였을 때 각각 나타난 chromatogram으로서 Rf치 0.56{시료전개거리(45mm)/용매전개거리(80mm)}에 abamectin이 전개되었음을 보여주고

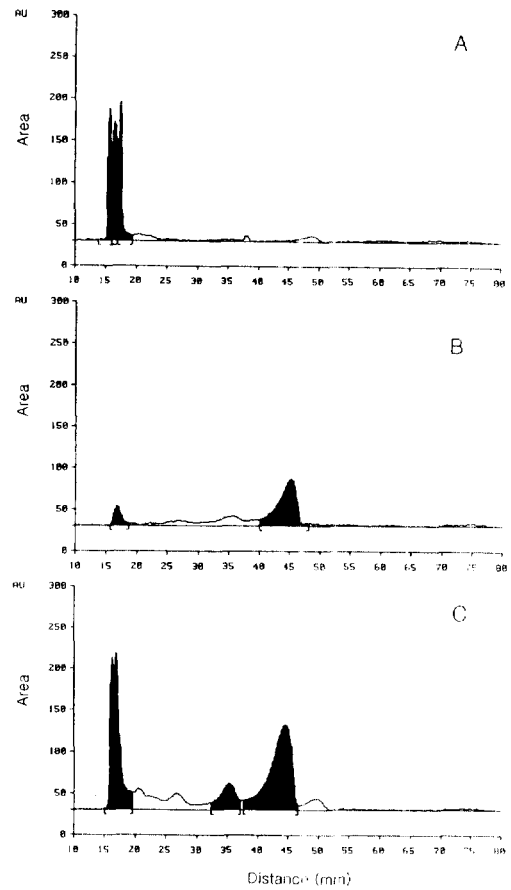


Fig 2. Typical HPTLC chromatograms for blank serum (A), standard solution 5ng/ml (B) and spiked serum (10ng/ml) (C). Abscissa axis indicated development distance and ordinate axis computer-calculated area.

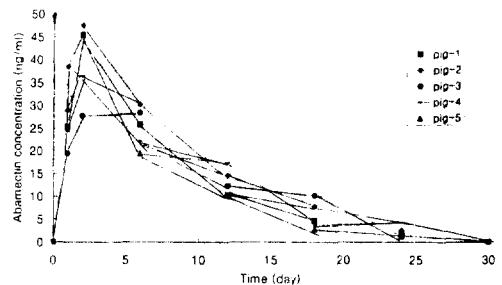


Fig 3. Serum concentration of abamectin after intramuscular injection at a dose rate of 0.3mg/kg of body weight in pigs.

있다. 여기에서 확립된 분석법으로 경시별 혈청농도를 측정된 결과를 fitting 하였을 때 약물동태학적 특성이 1-

Table 3. Pharmacokinetic values of abamectin in serum after i.m. injection

Parameters	Units	Pig-1	Pig-2	Pig-3	Pig-4	Pig-5	Mean	S.D.
k_a	1/day	4.21	5.22	9.61	7.89	4.54	6.29	2.35
$t_{1/2k_a}$	day	0.17	0.13	0.07	0.09	0.15	0.12	0.04
k_e	1/day	0.16	0.15	0.13	0.11	0.13	0.13	0.02
$t_{1/2k_e}$	day	4.30	4.75	5.46	6.54	5.33	5.28	0.84
AUC	ng·day/kg	272.97	278.08	243.37	272.54	246.31	262.65	16.44
V_{dss}	L/kg	6.83	7.39	9.716	10.38	9.37	8.74	1.54

k_a , absorption rate constant; k_e , elimination rate constant; AUC, area under the time-concentration curve; $t_{1/2k_e}$, elimination half-life; $t_{1/2k_a}$, absorption half-life; V_{dss} , apparent volume of distribution at steady state

compartment model로 설명되었으며(Fig 3) PCNONLIN으로 약물동태학적 부변수를 구하여 Table 3에 요약하였다.

혈청에서 abamectin은 근육주사후 30일까지 측정할 수 있었으며 평균 곡선하면적(AUC)은 $262.65 \pm 16.44 \text{ ng} \cdot \text{day/kg}$ 이었으며 생물학적 소실반감기($t_{1/2k_e}$)는 $5.28 \pm 0.84 \text{ day}$ 로 매우 긴 반감기를 보였다. 한편 흡수반감기($t_{1/2k_a}$)는 $0.12 \pm 0.04 \text{ day}$ 로 비교적 느린 흡수시간을 나타내었다.

고 찰

산업동물인 돼지에 있어서 내부 또는 외부기생충 감염은 직접적으로 빈혈, 영양장애, 기능장애, 병리조직반응을 야기시킬 뿐 아니라 이차적인 경제적 손실을 일으키기 때문에 구충요법은 생산성 향상을 위해 우선적으로 고려되고 있다. 이러한 문제를 극복하기 위하여 국내외적으로 구충제에 의한 화학요법이 실시되고 있는데 가장 많이 사용되고 있는 구충제는 avermectin류의 유도체인 ivermectin과 abamectin이다. 이들 구충제는 매우 높은 지용성의 성질을 갖고 있으며 구충 스펙트럼이 넓고 우수한 구충효력을 지니고 있는 것으로 알려져 있다¹². 이들 약물은 비교적 고분자의 물질로 2개의 sugar ring과 수산화기를 갖고 있으나 물에는 녹지 않는 성질을 갖고 있다¹. 그러나 ivermectin 및 abamectin의 약력(potency)은 매우 높아 대부분 동물에서 동물 체중 kg당 0.3mg으로 투여되기 때문에 투여 후의 혈중 및 조직농도는 100ppb 이하를 나타내게 된다.

저자 등¹⁰은 체중 kg당 0.3mg을 돼지에 피하주사하

여 HPLC 방법으로 abamectin을 분석하는 방법을 보고하였고 이 분석법을 이용하여 약물동태학을 보고하였다. 그러나 HPLC 방법은 많은 시료를 분석하는데 시간이 많이 소비되고 분석용매의 배출로 환경오염물질을 배출시킬 수 있는 단점을 갖고 있다. 그러나 HPTLC(high performance thin layer chromatography)는 1회의 분석과정에 50개의 시료를 같은 조건에서 동시에 분석이 가능하며 사용되는 전개용매를 소량화 할 수 있는 장점을 갖고 있어 환경적인 측면에서도 매우 유리한 장점을 가지고 있다고 생각된다.

본 실험에서는 혈청에서 abamectin의 분석을 위하여 de Montigny *et al*¹¹이 이용한 형광화 반응을 변형하여 저자 등¹⁰이 보고한 방법으로 abamectin의 형광화를 시도하였다. 즉, 형광화 반응이 잘 이루어지게 하기 위하여 반응과정에서 사용되는 CH_2CN 은 magnesium sulfate anhydrous를 사용하여 수분을 완전히 제거하여 사용하였으며 형광유도체 시약인 trifluoroacetic anhydride(TFAA)를 냉기진에 ice에서 시료와 유도체 시약인 TFAA를 냉각시켰다. 형광화 반응의 모든 과정에서 수분을 완전히 제거하는 것은 매우 중요하며 반응이 이루어지고 난 후에는 시료를 4°C 이하에서 보관하여야 형광검출기에 대한 검출감도를 유지하게 되는 것을 다시 확인할 수가 있었다.

형광반응을 통한 HPTLC의 검출한계는 UV에서 검출된 농도보다 약 10배 정도 낮아진 2ppb의 수준까지 검출이 가능하였다. 전개상으로는 2-propanol/n-hexane(15/85)을 사용하였다. Rabel *et al*¹²과 Lanisse *et al*¹³은 시료 전처리 과정에 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 이용한 추출 및 농축 과정을 통하여 ivermectin, moxidectin 그리고 doramectin

을 각각 77.7, 79.5, 76.3%의 회수율을 얻을 수 있었다고 보고한 바 있는데 저자들은 abamectin 0.1ppm에서 81.01% 그리고 10ppm에서 83.67%의 회수율로서 그들보다 다소 높은 성적을 얻을 수 있었다. 이러한 차이는 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 적용하기 전에 혈청시료 1ml에 제단백 목적으로 2M zinc sulfate heptahydrate 10 μ l를 넣고 vortexing 하였고 CH₃CN 1ml 및 H₂O 0.3ml을 넣은 후 sonication 과정을 거쳤기 때문으로 생각되었다. 따라서 시료 전처리에서 제단백과 sonication 과정은 중요함을 알 수 있었다. 또한 시료 전처리 과정에서 Sep-Pak C₁₈ cartridge를 통과한 후 Rabel *et al*¹²은 5ml의 용출액을 모두 사용하여 형광화 반응을 시도하였으나 본 실험에서는 abamectin 함유가 높은 분획을 이용함으로써 형광화 반응의 효율을 높일 수 있었다. 즉, 5ml의 용출액 중에서 처음 2ml의 용출액에서 90% 이상의 abamectin 성분이 용출되어 나오기 확인되었다.

위의 HPTLC 분석방법으로 건강한 수퇘지 5 마리(돼지번호: pig-1에서 5)에 abamectin을 체중 kg당 0.3mg을 근육주사한 후 혈청농도의 경시적 변화를 분석하여 약물동태학적 특성을 구명하였다. 동물체내에서 약물동태에 영향을 미치는 요소는 동물종, 적용약물의 물리화학적 성상, 투여경로 및 약물의 제형 등을 들 수가 있다. 현재 abamectin은 ivermectin과 마찬가지로 돼지에서 약물의 투여는 주로 피하주사 및 등위에 약물을 뿌리는 방법으로 사용되고 있다. 그러나 양육농가에서는 피하주사보다는 근육주사로 abamectin을 적용하는 경향이 있어 본 실험에서는 근육주사후 약물동태학적 특성을 구명하고자 하였다. 동물에서 abamectin의 약물동태는 문헌으로 거의 보고가 되고 있지 않아 저자 등¹⁰이 보고한 피하주사후의 약물동태와 비교하였다. 돼지에서 (근육주사후 abamectin의 동태는 느린 소실반감기(평균 5.27일)와 느린 흡수반감기(평균 0.12일)를 갖는 1-compartment 모형으로 피하주사와 같은 양상을 보여주었다. 그러나 피하주사의 흡수반감기(평균 0.87일)보다는 빠르게 흡수되는 경향을 보여주었으며 피하주사의 소실반감기(평균 4.28일)보다는 느리게 소실되는 것을 알 수 있었다. 피하주사와 근육주사후의 AUC(곡선하면적) 및 V_d(정상상태시의 분포용적)는 유사한 값을 나타내었다. 본 실험의 결과로부터 abamectin을 체중 kg당 0.3mg을 근육주사하였을 때 abamectin을 정량분석이 가능하였으며 나아가 피하주사시와 비슷한 약물동태를 보임도 밝혀져 abamec-

tin의 투여경로로 근육주사도 가능한 것으로 생각되었다.

결론

HPTLC(high performance thin layer chromatography)을 이용한 abamectin의 새로운 분석법을 개발하고 돼지에 새로운 투여경로인 근육주사시의 약물동태학적 특성을 구명하고자 본 연구를 실시하였다. 시험동물은 Yorkshire-Landrace 교잡종 수컷을 이용하였으며 체중은 35 \pm 2.7kg이었으며 abamectin을 체중 kg당 0.3mg을 근육주사하였다. 형광화 반응후의 abamectin의 분석정도는 회수율(recovery)이 0.1 μ g/ml에서 81.01 \pm 3.82% 그리고 10 μ g/ml에서 83.67 \pm 3.63%으로서 높은 회수율을 보여주었다. 또한 0.1 μ g/ml과 10 μ g/ml로 혈청에 spike한 abamectin의 재현성은 변이계수는 각각 3.09%와 2.74%(intra-day) 그리고 3.71%와 5.17%(inter-day)로서 좋은 재현성을 보여주었다. Abamectin을 근육주사한 후 약물동태학의 특성은 1차 흡수기와 1차 소실기를 갖는 1-compartment 모형을 취하였다. 곡선하면적(AUC)은 262.65 \pm 16.44ng \cdot day/ml. 생물학적반감기(t_{1/2,ke})는 5.28 \pm 0.84일로서 매우 긴 반감기를 보여주었다.

참고 문헌

1. Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet Parasitol*, 59:139-156, 1995.
2. Arena JP, Liu KK, Paress PS, *et al*. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding and biological activity. *J Parasitol*, 81:286-294, 1995.
3. Toutain PL, Campan M, Galtier P, *et al*. Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. *Vet Res Commun*, 16:139-146, 1992.
4. Miller JA, Drummond RO. A sustained release delivery system, Marcel Dekker Inc., New York:223-236, 1983.
5. Scott EW, Mckellar QA. The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Vet Res Commun*, 16:139-146, 1992.

6. Marriner SE, McKinnon I, Bogan JA. The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horse. *J Vet Pharmacol Ther*, 10:175-179, 1987.
7. Andrews SJ, Ferrari MM, Pow JDE, *et al*. Nematode egg output and plasma concentration of ivermectin after its administration to red deer. *Vet Rec*, 132:161-163, 1993.
8. McKeller QA, Midgley DM, Galbraith EA, *et al*. Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pig. *Vet Rec*, 130:71-73, 1992.
9. Park KM, Park JB, Li LH, *et al*. Pharmacokinetics and tissue residues of ivermectin in swine. *Kor J Vet Res*, 39(2):257-266, 1999.
10. Choi KS, Yun HI, Park SC, *et al*. Pharmacokinetics of abamectin after subcutaneous injection in pigs. *Kor J Vet Publ Hlth*, 22:1-8, 1998.
11. de Montigny P, Shim JS, Pivnichny JV. Liquid chromatographic determination of ivermectin in animal plasma with trifluoroacetic anhydride and N-methylimidazole as the derivatization reagent. *J Pharm Biomed Anal*, 8:507-511, 1990.
12. Rabel SR, Stobaugh JF, Heinig R, *et al*. Improvements in detection sensitivity for the determination of ivermectin in plasma using chromatographic techniques and laser-induced fluorescence detection with automated derivatization. *J Chromatogr*, 617:79-86, 1993.
13. Akaike A. Posterior probabilities for choosing a regression model. *Ann Inst Math Stat*, 30(A):9-14, 1978.
14. Lanusse CE, Lifschitz A, Virkel G, *et al*. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*, 20:91-99, 1997.