

Amoxicillin trihydrate의 단독 경구투여 및 정맥투여에 따른 뱀장어, *Anguilla japonica* 체내 약물동태학적 특성

전은지 · 서정수[†] · 김진도* · 정승희 · 김명석 · 황지연 · 박명애 · 지보영** · 김진우** · 김이청***

국립수산과학원 병리연구과, 내수면양식연구센터* · 수산동물방역센터** · 자원조성사업단***

Pharmacokinetics of amoxicillin trihydrate in cultured eel *Anguilla japonica* by single oral and intravenous administrations

Eun-Ji Jeon, Jeong-Soo Seo[†], Jin-Do Kim*, Sung-Hee Jung, Myoung-Sug Kim, Jee-Youn Hwang, Myoung-Ae Park, Bo-Young Jee**, Jin-Woo Kim** and Yi-Cheong Kim***

Pathology Division, National Fisheries Research & Development Institute (NFRDI), Busan 619-705, Korea

*Inland Aquaculture Research Center, NFRDI, Jinhae 654-250, Korea

**Aquatic Animal Disease Control Center, NFRDI, Busan 619-705, Korea

***Fisheries Resources Enhancement Center, Busan 619-705, Korea

The pharmacokinetic properties of amoxicillin trihydrate (Amox) were studied after single oral administration and single intravenous injection to cultured eel, *Anguilla japonica*, respectively (average 220±10 g, 28±1°C). Plasma samples were taken at 3, 5, 10, 15, 24, 30, 48, 96 and 144 h post-dose. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of Amox in plasma were analyzed fitting to a two-compartment model by WinNonlin program. In oral dosage of 40 and 80 mg/kg body weight, the peak plasma concentrations of Amox, which attained at 3~12 h post-dose, were 3.4 and 3.3 µg/ml, respectively. In intravenous injection with 1 mg/kg, the peak plasma concentrations of Amox, which attained at 9 h post-dose, was 7.2 µg/ml. The following parameters were calculated for a single oral dosage of 40 and 80 mg/kg body weight, respectively: AUC (the area under the concentration-time curve)= 464 and 667 µg · h/ml; T_{max} (time for maximum concentration)= 2.1 and 3.6 h; C_{max} (maximum concentration)= 3.04 and 3.4 µg/ml. Following intravenous injection at 1 mg/kg, this parameters were AUC= 748 µg · h/ml; C_{max}= 4.2 µg/ml. The apparent oral bioavailability at 40 and 80 mg/kg were 1.6 and 1.1%, respectively. Despite using the trihydrate form of amoxicillin, the oral bioavailability was low in eel.

Key words : Pharmacokinetics, Amoxicillin trihydrate, Eel, *Anguilla japonica*

아목시실린(amoxicillin; Amox)은 페니실린계열 반합성 항생물질(β-lactam계열)로 그람양성 세균의 세포벽 합성을 방해하는 약물의 작용기전을 가지고

있다. Amox는 방어, 대서양 연어, 배스 및 무지개송어의 furunculosis을 치료할 목적으로 사용되기 시작하였으며, ampicillin에 비해 더 효과적이라고 보고되고 있다 (Brown and Grant, 1992, 1993; Inglis *et al.*, 1993; Nakauchi *et al.*, 1989). 국내에서 수산용으로 품목 허가된 amoxicillin(Amox)은 방어의 유결절증, 부스럼

[†]Corresponding author: Jung-Soo Seo, Tel : 051-720-2495,
Fax : 051-720-2498, E-mail :
jseesoosoo@nfrdi.go.kr

병의 치료를 목적으로 1일 용량으로 체중 kg 당 40 mg 이하의 양을 사료에 혼합하여 경구 투여하도록 허가되어 있다(동물용의약품편람, 2001). 최근 3년간 Amox의 판매량은 평균 9,400 kg을 나타내어 전체 항균제의 판매량 평균인 232,000 kg의 약 4%로 매우 낮은 판매순위를 차지하였다.

동물용의약품 사용편람(동물용의약품편람, 2001)에 의하면, Amox의 경구투여는 1일 용량으로 어체 중 1 kg당 역가가 방어 20-40 mg의 양을 각각 사료에 혼합하여 평균 4-7일 동안 투여하며, 휴약기간은 7일로 규정되어 있다. 최근 올해부터 아목시실린 삼수화물(amoxicillin trihydrate)과 플로르페니콜(flornicicol)의 병용 투여제가 넙치에 대한 연쇄구균증 및 에드워드 병의 근육 주사 치료제로 품목 허가되어 판매되고 있다. 한편 식품위생법상 Amox의 어체내 잔류허용 기준은 0.05 mg/kg(ppm) 이하로 규정되어 있다.

Amox의 어류에 대한 잔류 및 약물동태학적 연구는 돛류(Rocca *et al.*, 2004), catfish(Ang *et al.*, 1998; 2000), 방어(Tukahara *et al.*, 1989), 대서양 연어(Brown and Grant, 1992; Inglis *et al.*, 1993)에서 연구되었다. 국내의 경우, Amox의 고속 액체크로마토그래프(High performance liquid chromatography; HPLC)를 이용한 어육내의 잔류정도를 조사한 보고(조 등 2006)가 있으나, Amox의 약물동태에 관한 연구는 없다. 따라서, 본 연구는 뱀장어에 Amox의 경구 및 정맥주사에 따른 혈중 약물동태학적 패턴을 HPLC로 조사하고자 하였으며 더불어, 생체내대사이용률(bioavailability)를 조사하고자 하였다.

재료 및 방법

시약 및 실험어류

본 연구에서 사용된 항생제의 표준품 amoxicillin

trihydrate(Amox)는 Sigma사 (USA)를 사용하였으며, 기타 HPLC 분석용 시약들은 Merck 사의 제품을 사용하였다. 뱀장어(*Anguilla japonica*)는 항생제 투여 치료를 받은 경력이 없는 건강한 뱀장어(평균체중 220±10 g)를 수조에 옮겨 15일 동안 순치시킨 후 실험구 당 80마리씩 수용하여 유수식 수조(28±1.5°C)에서 2주간 순치시켰으며, 실험기간 동안 사육수온을 일정하게 유지하였다.

약제 투여 및 시료 채취

약제 투여방법에 따른 뱀장어 체내 약물동태 분석을 위하여 뱀장어를 두개 농도의 경구투여 및 단일 농도의 정맥투여 실험구로 구분하여 순치시켰다. 실험어는 약제 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았다. 두개 농도의 경구투여 실험구는 Amox 투여농도를 어체 중 kg당 40 및 80 mg이 되도록 정 등(2008)의 방법에 따라서 약제 사료를 만들어서 하루 1회 투여하였다. 정맥주사 실험구는 Amox의 투여농도를 어체 중 kg당 1 mg이 되도록 미리 MS-222로 경마취시킨 어류에 미부정맥을 통하여 0.5 ml 주사기를 이용하여 0.1 ml 주입한 뒤 수조에 분산시켜 수용하였다. 경구 및 정맥투여는 모두 1회 실시하였으며 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 0h, 0.5h, 1h, 3h, 6h, 9h, 12h, 24h(1D), 48h(2D), 96h(3D), 168(7D), 336h(14D), 600(25D), 720(30D)시간 마다 각 실험구에서 5마리씩 시료를 채취하였다.

실험어는 MS-222(Sigma, USA)로 마취시켜 미부혈관으로부터 헤파린(Sigma, USA) 처리한 주사기로 혈액 0.5 ml를 채취, 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 혈장을 분리한 후 Amox의 분석에 사용하였다. 단, 분리한 혈장은 분석할 때까지 -80°C에 보관하였다.

Amox의 추출 및 HPLC 분석

Amox의 추출방법은 Li *et al.*(2006)의 방법으로 수행하였다. 즉, 뱀장어의 혈장 0.5 ml에 acetonitrile 2.5 ml을 섞어 혼합한 후, 60도의 교반기에서 10분간 반응 후 원심 분리하여 상층액을 취했다. 얻어진 상층액은 질소가스를 이용하여 동결건조 시켰다. 동결된 시료는 250 μ l의 이동상용매에 녹여 원심 분리하여 0.45 μ m 주사기필터로 여과 후 HPLC(HP1200, Agilent)의

자동주입기내에서 50 μ l가 주입되게 분석하였다.

HPLC(HP1200, Agilent)의 기기분석 조건은 Table 1에서 나타난 바와 같다. 이동상 용매는 용매가 50 mM potassium dihydrogen phosphate buffer: triethylamine: acetonitrile(1000: 7: 40, v/v/v, pH 2.6)의 비율로 혼합한 후 여과필터로 진공 탈기시켜 이동상으로 사용하였다.

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for Amoxicillin trihydrate

Instrument	Agilent HP1200
Column	Hypersil ODS2 250 \times 4.6 mm i.d. (C ₁₈ , 5 μ m, SHISEIDO)
Mobile phase	50 mM potassium dihydrogen phosphate buffer: triethylamine: acetonitrile= 1000: 7: 40, v/v/v, pH 2.6
Flow rate	1 ml/min
Detector	Agilent HP1200 λ = 220 nm, AUFS (0.02)
Injection volume	50 μ l
Run time	20 min

표준곡선 작성 및 회수율

Amox의 표준곡선을 작성하기 위하여 Amox 표준품(Sigma, USA) 10 mg을 100 ml 용량플라스크에 취하고 미량의 증류수로 녹인 후 methanol을 첨가하여 100 ml로 용해시켜 갈색 시약병에 넣어서 보관(4 $^{\circ}$ C)하여 사용하였다. Working solution은 stock solution 10 ml을 정확히 취하여 100 ml 용량플라스크에 옮기고 증류수로 표시선까지 채운 표준용액을 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 10 ppm 농도로 희석하여 사용하였다. 이동상으로 희석한 표준용액을 HPLC에 50 μ l 주입하여 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 검출한계 및 정량한계는 Causon (1997)의 논문 및

일본의 수의약리지침(CJVPA, 1988)등을 참고로 하여 구하였다. 그 결과 검출한계(limit of detection) 및 정량한계(limit of quantitation)는 각각 0.1 ppm 및 0.2 ppm으로 나타났다. 회수율은 Amox 표준용액을 0.5, 1 및 10 ppm 농도로 뱀장어의 혈장에 첨가한 후, 각 농도에서 Amox를 추출하여 HPLC로 분석하였다.

약물동태학적 해석

Amox를 투여한 뱀장어 체내에서의 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 2-compartment model에 따라서 WinNonlin program(Pharsight Co., Inc., USA)을 이용하여 Amox의 흡수, 배설 반감기 등 약물동태학적 매개변

수(parameter)를 구하였다. 생체이용률(bioavailability; F)은 아래와 같은 방법으로 측정하였다

$$F = 100 \times \frac{AUC_{\text{oral}} \times \text{dose}_{\text{i.v.}}}{AUC_{\text{i.v.}} \times \text{dose}_{\text{oral}}}$$

결 과

표준곡선 및 회수율

Amox의 표준곡선을 작성한 결과 Amox의 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 비교적 양호한 직선성($R^2=0.995$)을 나타내었다(Fig. 1). Amox를 혈액에 0.5, 1 및 10 ppm으로 첨가한 각각의 농도에서 회수율은 평균 75, 80, 85%로 나타났다.

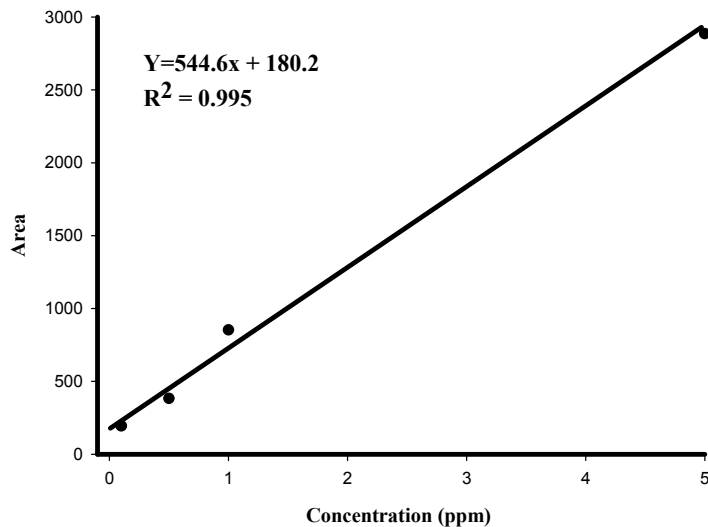


Fig. 1. Calibration curve for the assay of amoxicillin trihydrate.

투여경로 및 투여농도에 따른 Amox의 경시적 농도변화

Amox를 40, 80 mg/kg 농도로 뱀장어에 경구 투여한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 2에 나타내었다. 40 mg/kg 실험구는 투약 후 6시간째 $3.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 48시간부터 20일째까지 $0.53 \pm 0.1 \sim 0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 유지하다가 25일 이후에야 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 의 이하로 나타내었다. 80 mg/kg 실험구는 투약 후 9시간째 3.4 ± 0.1

$\mu\text{g/ml}$ 의 높은 혈중 농도를 보였으며 이후 혈중 농도가 하락하다가 72시간 이후부터는 급속히 $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 감소하였다가 이후 약물소실 경향을 나타내었다. 따라서 최대 혈중농도는 투여농도와 비례하여 증가하지는 아니하였다. 투약 초기 약물이 흡수되어 최대값에 이르는 정도는 직선성으로 증가하였으나 투약 후 약 48시간째부터는 투여농도와 별다른 연관성을 보이지 않았다.

Amox를 1 mg/kg 농도로 뱀장어에 정맥주사한 후

시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 3에 나타내었다. 실험구는 투약 후 9시간째 $7.2 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 이후 48시간까

지 $1.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 완만하게 감소하다가 20일째까지 $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다.

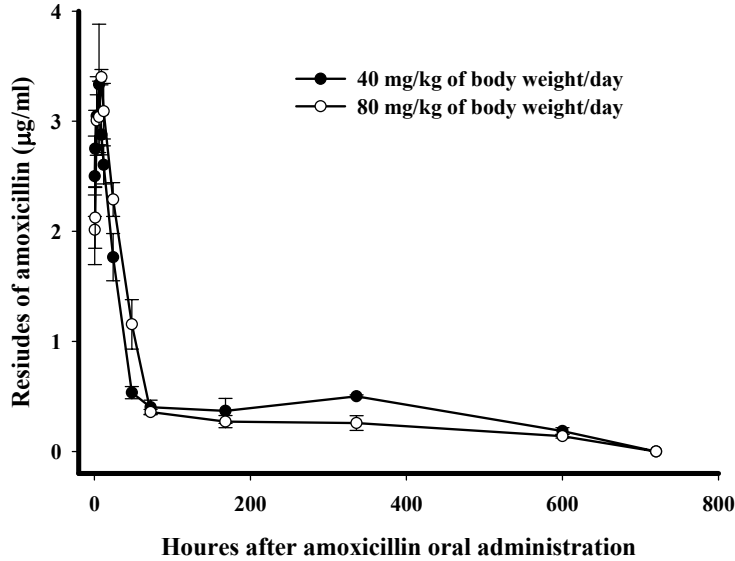


Fig. 2. Plasma concentration of amoxicillin trihydrate in eel after single oral feeding with 40 (●) and 80 (○) mg/kg B.W.

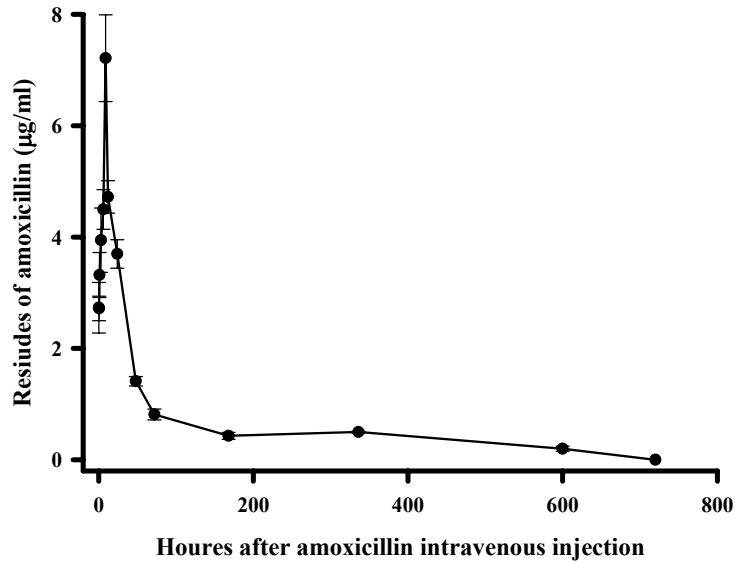


Fig. 3. Plasma concentration of amoxicillin trihydrate in eel after intravenous injection with 1 mg/kg B.W.

Amox의 약물동태학적 검토

Amox의 경구투여 및 정맥투여에 따른 뱀장어 체내에서의 약물동태학적 요인을 2-compartment 모델을 이용한 Winnolin program(Pharsight Co., Inc., USA ver 5.01)을 이용하여 조사하였다(Table 2). 40 및 80 mg/kg을 경구 투여한 뱀장어의 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 각각 464, 667 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 로 나타났다. 혈중 최고 농도는 각각 2.1 및 3.6시간으로 나타났으며, 혈중최고농도는 3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 동일하게 나타났다. 그 외에 몸전체(central) 약물흡수속도반감기 K01_HL 은 각각 0.4 hr, 0.6 hr이었으며, 말초(peripheral) 약물흡수속도 반감기 K10_HL은 88 hr,

125 hr로 나타났다. 약물의 분포 반감기(α_{HL})은 18 hr, 28 hr로 나타나며, 약물의 소실반감기(β_{HL})은 868 hr 및 3,139 hr로 나타났다(Table 2). 1 mg/kg을 정맥 주사한 뱀장어의 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 748 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 로 나타났고, 혈중최고농도 C_{max} 는 4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다. 말초(peripheral) 약물흡수속도 반감기 K10_HL은 163 hr 이었고 약물의 분포 반감기(α_{HL})은 52 hr로 나타나며, 약물의 소실반감기(β_{HL})은 2989 hr으로 나타났다(Table 3). 40 및 80 mg/kg의 Amox을 경구 투여한 뱀장어의 생체내이용율을 조사하였을시에 각각 1.6% 및 1.1%로 나타났다.

Table 2. Pharmacokinetic parameters for amoxicillin trihydrate in plasma of eel following oral administration with different concentration of 40 and 80 mg/kg B.W.

Parameter	Units	40 mg/kg	80 mg/kg
AUC	hour* $\mu\text{g}/\text{ml}$	464	667
K01_HL	hour	0.4	0.6
K10_HL	hour	88	125
Alpha_HL	hour	18	28
Beta_HL	hour	868	3139
CL_F	ml/hour	0.04	0.05
V2_F	ml	38	203
CLD2_F	ml/hour	0.1	0.2
Tmax	hour	2.1	3.6
Cmax	$\mu\text{g}/\text{ml}$	3.4	3.4

Abbreviations: AUC, Area under a concentration of analyte vs. time curve; K01_HL and K10_HL, half-life of distribution rate constants of central and peripheral compartments; α_{HL} , The half-life associated with the macro constant alpha (distribution phase); β_{HL} , The half-life associated with the macro constant Beta (elimination phase); V2_F, Volume of distribution of the peripheral compartment; CL_F, an estimate of the total body clearance; CLD2_F, Volume of distribution of the peripheral clearance; Tmax, The time of peak concentration; Cmax, The peak or maximum concentration.

Table 3. Pharmacokinetic parameters for amoxicillin trihydrate in plasma of eel following intravenous injection with 1 mg/kg B.W.

Parameter	Units	1 mg/kg
AUC	hour* μ g/ml	748
K10_HL	hour	163
α _HL	hour	52
β _HL	hour	2989
Cmax	μ g/ml	4.2
CL	ml/hr/kg	0.001
MRT	hour	2527
V2	ml	3.1
Vss	L/kg	3.4

Abbreviations: AUC, Area under a concentration of analyte vs. time curve; K10_HL, half-life of distribution rate constants of peripheral compartments; α _HL, The half-life associated with the macro constant alpha (distribution phase); β _HL, The half-life associated with the macro constant beta (elimination phase); V2, Volume of distribution of the peripheral compartment; CL, Total body clearance. CL=Dose/AUC; Cmax, The peak or maximum concentration; MRT, mean residence time, Vss, volume of distribution at steady-state.

고 찰

약물의 동력학적(pharmacokinetics) 해석은 약물의 체순환계의 움직임에 따른 변화를 비교 검토하는 것으로 현재 one- 및 two-compartment model 혹은 three-compartment model의 방법을 통하여 해석되어진다. 본 실험에서 약물동력학적 해석에 이용된 two-compartment model 은 혈액중에 들어간 약물이 체순환계에 들어간 뒤 각 조직, 장기에 분포하는 데 있어 분포 속도가 혈류속도에 의하여 의존함으로써 간이나 신장과 같이 분포가 신속히 완료되는 조직 및 장기들은 속도론적으로 혈액과 구분하기 어렵기 때문에 모두 균질한 단위로 취급되어진다. 따라서, 혈류 속도에 따른 분포의 차이에 따라 두개의 그룹(systemic compartment와 peripheral compartment)으로 나누어서 설명되어질 수 있다. 본 실험결과에서 혈중 약물농도곡선을 반대수준급 그래프(semilogarithmic

graph)로 바꾸었을시에 혈중농도-시간 곡선에서 두 가지 기울기를 갖는 곡선모양을 나타내었다. 따라서, 본 결과는 two-compartment model을 이용하여 뱀장어에 있어서 amoxicillin trihydrate(Amox)의 약물동태학적 연구를 수행하였다.

현재 다양한 방법에 의해 혈액내 Amox을 분석할 수 있으며 이러한 방법 중 미생물학적 검사법을 이용하여 seabream 혈청의 검출한계는 0.002 μ g/ml(Rocca *et al.*, 2004), 양 및 염소 혈장의 검출한계는 0.06 μ g/ml (Elsheikh, 1999)로 보고된다. HPLC-UV법을 이용한 Amox 혈액내 검출한계를 보고한 논문에서 따르면 인간 혈장은 0.2 μ g/ml(Foroutan *et al.*, 2007), 마우스 혈청은 0.2 μ g/ml(Du *et al.*, 2005), 닭 혈장은 0.09 μ g/ml (El-Sooud *et al.*, 2004), 쥐 혈장은 0.2 μ g/ml(Li *et al.*, 2006)으로 나타났다. 본 연구의 넙치 혈장의 검출한계는 0.1 μ g/ml로 나타났으며, 기존의 연구와 유사한 결과를 얻었다. 그러나, 잔류물질분석을 위한 방법개

발에 따른 지침(CJVPA, 1988)에 따르면 최소 검출한계가 0.01 ppm이 되어야 하나 본 검출방법의 검출한계는 이에 미치지 못한다는 것을 알 수 있었다. 이와 더불어, HPLC를 이용한 Amox에 대한 회수율을 조사한 연구에서 넙치 근육 10 g에 Amox를 0.5 및 1.0 ppm이 되도록 spiking한 후, 유도체화 과정을 거쳐 분석시 평균 106.1~95.3%의 매우 높은 회수율을 얻는다고 보고하였다(조 등, 2006). 또 다른 Sorensen *et al.*(1999)은 무지개송어의 근육을 이용하여 Amox에 대한 HPLC법의 회수율을 측정하였을시에 80.5% 가량 나타난다고 보고하였다. 혈액내의 Amox을 HPLC로 분석한 논문에서 따르면 인간 혈장은 회수율이 91-96%(Foroutan *et al.*, 2007), 마우스 혈청은 81%(Du *et al.*, 2005) 닭 혈장은 91%(El-Sooud *et al.*, 2004), 쥐 혈장은 80%(Li *et al.*, 2006)까지 나온다고 하였다. 다양한 동물의 혈액내 Amox을 HPLC-UV법으로 분석시 회수율이 많은 차이가 남을 알 수 있었다. 본 연구자는 Li *et al.*(2006)을 가지고서 연구를 수행하였으며 평균 75-85%가량의 회수율을 얻었고, 이 방법보다는 조금 높은 회수율을 얻었다. 따라서, 향후 혈액을 이용한 Amox 약물동태학적 연구를 수행하였을시에 회수율 및 검출한계가 높은 방법의 고안이 필요하다고 본다.

양식어류로부터 분리된 *Vibrio anguillarum*과 *Pasteurella piscicida*의 Amox에 대한 MIC는 0.04-0.08 µg/ml로 보고되었다(Mazzolini *et al.*, 1997). 국외와는 매우 다르게 국내에서 분리된 세균(*V. anguillarum*, *E. tarda*, *streptococcus spp*)에 대한 Amox의 MIC 값이 6.25 µg/ml 이상으로 나온다고 보고하였다(정과 김, 2000). 본 실험에서 Amox의 1회 경구투여에 따른 최대혈중농도가 40, 80 mg/kg일 경우 각각 3.4, 3.3 µg/ml 으로 투여 농도를 증가시켜도 늘어나지 않음을 알 수 있었다. 이것은 정과 김이 분리한 어병 세균에

대한 MIC값에 미치지 못하나 외국에서 분리한 세균에 대한 MIC 값보다는 수십배 높게 나타남을 알 수 있었다. 일반적으로 어체내 약제의 치료효과를 측정하는 혈중내 최대농도는 MIC 값의 8배가량 나와야 한다고 보고(Shojaee AliAbdai and Lees, 2000)되고 있으나 국내에서 분리된 세균에 대한 MIC 값에 대한 데이터가 없어 혈중농도내의 Amox의 치료효과에 대하여서는 알지 못하였다. 향후 어류병원세균에 대한 *in vitro* 항균력(MIC)과 Amox의 투약농도에 따른 백장어의 혈중농도의 변화 및 지속성에 대한 연구가 심도 있게 진행되어야 한다고 본다.

현재 양식어류에 대한 Amox의 약물동태학적 연구는 거의 없다. 특히, HPLC등을 이용한 약물동태학적 연구는 수행되지 않았으며, seabream에 대한 Amox 잔류량은 *Bacillus stearothermophilus* ATCC 10149 균을 이용한 미생물학적 방법에 의하여 얻어진 잔류데이터이다. 따라서, 백장어의 Amox에 대한 약물동태 연구가 부족하여 본 연구결과에서 얻어진 약물동태의 매개변수 값들(AUC, T_{max}, C_{max} 등)이 다른 연구자들의 결과와 비교 검토할 수는 없었다. 어체내에서 약물동태는 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체내 대사 및 약물의 배설율과 같은 여러 인자에 의존한다고 알려져 있다(Treves-Brown, 2000). 본 연구에서 경구 및 정맥 투여에 의한 백장어에 대한 Amox의 생체내이용율을 조사하였을시에 매우 낮은(40 mg 투여시 1.6%)양의 생체이용율을 나타내었다. 돛류(*Sparus arurata* L.)에 대한 Amox의 생체내이용율을 조사한 논문에서 따르면(Rocca *et al.*, 2004), 경구 투여시 생체내 이용율이 0.33%로 매우 낮게 나타났으며, 이러한 원인이 어류가 약제를 섭취시 사료내의 다양한 성분과의 결합등에 따른 결과로 추정하였다. 이는 어류의 oxytetracycline 낮은 흡수율(잉어 0.6%, 대서양연어 2%)과 같은 이유로 추정된다

(Grondel *et al.*, 1987; Elema *et al.*, 1996). 그러나, 본 연구와 seabream에서의 결과가 포유동물에 있어서의 Amox의 경구투여에 따른 생체내이용율(닭, 61%; 돼지, 33%; 개, 76.8%)을 조사한 결과보다 매우 낮게 나타난다는 사실을 알 수 있다(El-sooud *et al.*, 2004; Agero and Friis, 1998; Kung and Wanner, 1994). 이러한 포유동물과 어류의 생체내이용율의 차이는 수온 및 동물들간의 생리적 차이 때문으로 알려져 있다(Treves-Brown, 2000). 본 연구에서는 뱀장어 단일 수온에서 실험을 수행하여 수온에 대한 영향을 증명하지 못하였으나 향후 뱀장어에 대한 Amox의 생체내이용율에 있어서의 수온의 영향, 투여횟수 및 사육수온별 그리고 실제 *in vitro* 항균력이 *in vivo*에서도 나타나는지 등 약물동태학적 연구가 더 진행되어야 한다고 본다.

요 약

아목시실린(Amoxicillin trihydrate; Amox)을 뱀장어(평균 체중 220±10 g)에 1일 1회 경구투여(40 및 80 mg/kg body weight) 및 정맥투여(1 mg/kg)한 다음, 경시적(0시간~720시간)으로 혈장내 Amox의 잔류농도를 분석하였다. 40 및 80 mg/kg 농도로 경구투여한 모든 시험구에서 투여 6시간째 각각 3.3±0.5 및 3.4±0.1 µg/ml로 최대혈중농도를 나타내었다. Amox의 모든 시험구는 투여 720시간째 혈중에서 검출되지 않았다. Amox의 경구투여방법에 따른 뱀장어 체내 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 WinNonlin program을 이용한 2-compartment model로 하여 Amox의 흡수, 배설, 반감기 등 약물동태학적 매개변수(parameter)를 조사하였다. 2-compartment model을 이용한 분석을 통하여 40 및 80 mg/kg Amox를 경구투여한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 각

각 464 및 667 µg·h/ml, 혈중최고농도의 도달시간(Tmax)은 2.1 및 3.6 hr, 혈중최고농도(Cmax)는 3.04 및 3.4 µl/ml로 계산되었다. 1 mg/kg Amox을 정맥투여한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 748 µg·h/ml, 혈중최고농도(Cmax)는 4.2 µl/ml로 계산되었다. 1일 1회 단독으로 40 및 80 mg/kg Amox를 각각 경구 투여시의 뱀장어내 생체내이용율(F%; bioavailability)은 각각 1.6, 1.1%로 매우 낮게 나타났다. 이러한 결과는 아목시실린을 삼수화물 형태로 사용함에도 낮은 어류내 생체내이용율을 가진다는 사실을 알 수 있다.

감사의 글

이 연구는 국립수산물과학원(양식생물 질병 방제연구, RP-2010-AQ-084)의 지원에 의해 운영되었습니다.

참고문헌

- Agero, H. and Friis, C.: Bioavailability of amoxycillin in pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 21: 41-46, 1998.
- Ang, C.Y.W., Liu, F.F., Lay, J.O., Luo, W., McKim, K., Gehring, T. and Lochmann, R.: Liquid chromatographic analysis of incurred amoxicillin residues in catfish muscle following oral administration of the drug. *Journal of Agriculture and Food Chemistry.* 48: 1673-1677, 2000.
- Ang, C.Y.W., Luo, W., Kiessling, C.R., McKim, K., Lochmann, R., Walker, C.C. and Thompson, H.C. Jr.: Bridging study between liquid chromatography and microbial inhibition assay methods for determining amoxicillin residues in catfish muscle. *Journal of AOAC International*, 81: 33-39, 1998.

- Brown, A.G. and Grant, A.N.: Use of amoxicillin by injection in Atlantic salmon broodstock. *Vet. Rec.* 131: 237, 1992.
- Brown, A.G. and Grant, A.N.: Clinical efficacy of injectable amoxicillin against furunculosis in Atlantic salmon broodstock. *Vet. Rec.* 133: 373, 1993.
- Causon, R.: Validation of chromatographic methods in biomedical analysis viewpoint and discussion. *J. Chromatogr. B.* 689: 175-180, 1997.
- CJVPA(Corporation of Japan Veterinary Pharmaceutical associations): GLP standard of the veterinary drugs, Livestock Agency, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Tokyo, Japan, 1-106, 1988.
- Du, X., Li, C., Sun, H.K., Nightingale, C.H. and Nicolau, D.P.: A sensitive assay of amoxicillin in mouse serum and broncho-alveolar lavage fluid by liquid-liquid extraction and reversed-phase HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 39: 648-652, 2005.
- Elema, M.O., Hoff, K.A. and Kristensen, H.G.: Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administration to Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. *Aquaculture* 146: 7-14, 1996.
- Elsheikh, H.A., Taha, A.A., Khalafalla, A.E., Osman, I.A.M. and Wasfi, I.A.: Pharmacokinetics of amoxicillin trihydrate in desert sheep and nubian goats. *Vet. Res. Comm.* 23: 507-514, 1999.
- El-Sooud, K.A., Al-Tarazi, Y.H. and Al-Bataineh.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of amoxicillin in chicken after intravenous, intramuscular and oral administrations. *Vet. Res. Comm.* 28: 599-607, 2004.
- Foroutan, S.M., Zarghi, A., Shafaati, A., Khoddam, A. and Movahed, H.: Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in human plasma by isocratic reversed-phase HPLC using UV detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 45: 531-534, 2007.
- Grondel, J.L., Nouws, J.F.M., de Jong, M., Schutte, A.R. and Driessens, F.: Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in carp, *Cyprinus carpio* L., following different routes of administrations. *J. Fish Dis.* 10: 153-163, 1987.
- Inglis, V., Soliman, M.K., Ciapara, I.H. and Richards, R.H.: Amoxicillin in the control of furunculosis in Atlantic salmon parr. *Vet. Rec.* 130: 45-48, 1992.
- Inglis, V., Palmer, R., Shatwell, J.P., Branson, E.J. and Richards, R.H.: Amoxicillin concentrations in the serum of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) during furunculosis therapy. *Vet. Rec.* 133: 617-621, 1993.
- Kung, K. and Wanner, M.: Bioavailability of different forms of amoxicillin administered orally to dogs. *Vet. Rec.* 135: 552-554, 1994.
- Li, W., Tan, F. and Zaho, K.: Simultaneous determination of amoxicillin and ranitidine in rat plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41: 594-598, 2006.
- Mazzolini, E., Vismara, D., Ceschia, G., Malvisi, J., Fabris, A., Passera, A., Danielis, L. and Giorgetti, G.: "In vitro" activity of several antibiotics against clinical isolated of marine fish pathogens. Int. Workshop: "Aquaculture Application of Controlled Drug and Vaccine Delivery", 21-23 May, Villa Manin diPassariano (UD). 1997.
- Nakauchi, R., Wakabayashi, T., Yasunaga, N., Tukahara, J., Kimura, M. and Kubota, S.S.: Therapeutic effect of amoxicillin against pseudotuberculosis in

- yellowtail, *Seriola quinqueradiata*. Bull. Nippon Vet. Zootech. Coll. 38: 72-78, 1989.
- Rocca, G.D., Zaghini, R., Zanoni, R., Sanguinetti, V., Zanchetta, S., Salvo A.D. and Malvisi, J.: Seabream (*Sparus aurata* L.): disposition of amoxicillin after single intravenous or oral administration and multiple dose depletion studies. *Aquaculture*, 232: 1-10, 2004.
- Shojaee AliAbdabi, F. and Lees, P.: Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regimen optimisation. *Int. J. Antimicrob. Agents* 14: 307-313, 2000.
- Sorensen, L.K., Snor, L.K., Elkaer, T. and Hansen, H.: Simultaneous determination of seven penicillins in muscle, liver and kidney tissues from cattle and pigs by a multi residue high-performance liquid chromatographic method. *J. Chromatogr. B*, 734: 307-318, 1999.
- Treves-Brown, K.M.: Tetracyclines. In *Applied Fish Pharmacology*. pp. 64-82. Kluwer Academic Publishers, Boston, London. 2000.
- Tukahara, J., Yasunaga, N., Nakauchi, R., Nakayama, H., Hatai, K. and Kubota, S.S.: Absorption, distribution and excretion of amoxycillin in yellowtail. *Bull. Nippon Vet. Zootech. Coll.* 38: 66-71, 1989.
- 정승희, 김진우: 병용항균제의 어류질병 세균에 대한 시험관내 항균활성. *한국어병학회지*, 13: 45-51, 2000.
- 정승희, 최동림, 김진우, 조미라, 서정수, 지보영.: Oxytetracycline의 약욕 및 경구투여에 따른 넙치 (*Paralichthys olivaceus*)체내 약물동태학적 특성. *한국어병학회지*, 21: 107-117, 2008.
- 조미라, 김풍호, 이태식, 오은경, 유희식, 이희정: HPLC를 이용한 어류 중의 amoxicillin과 ampicillin 항생제 동시 분석법. *한국수산학회지*, 39: 454-459, 2006.

Manuscript Received : July 23, 2010

Revised : November 28, 2010

Accepted : December 7, 2010