

## Oxytetracycline 과 Erythromycin Stearate 의 생체유용성 검토

서울대학교 의과대학 약리학교실

임정규 · 정명희 · 신상구 · 차인준

=Abstract=

### Bioavailability of Oxytetracycline and Erythromycin stearate.

J.K. Lim, M.H. Chung, S.G. Shin, I. J. Cha.

*Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University*

The physicochemical equivalencies of drugs are not usually correlate to the generic equivalencies of drugs and the generic equivalencies of drugs produced by different manufacturers or different formulations are being called in question frequently.

The bioavailability of two formulations of oxytetracycline and erythromycin stearate were performed in healthy human volunteers. At the same time, the disintegration testes were performed with randomly sampled materials in question.

For the biological evaluation of new oxytetracycline formulation; tablet(250 mg), two-way cross over study in 10 healthy young volunteers was performed using oxytetracycline capsule (250mg) as reference, Erythromycin stearate (250mg) tablets and capsules produced by different manufacturers were compared in a two-way cross over study in 12 subjects with same manner of oxytetracyclines.

oxytetracycline tablets showed somewhat slow disintegration rate, but appeared not statistical differences in serum concentrations from the reference, up to six hours after ingestion.

Erythromycin stearate capsules disintegrated more rapidly than enteric coated tablets. Serum concentrations of capsules were more variable and markedly lower ( $P < .005$  after 2hrs) than the enteric coated tablets. Rapid disintegration of capsules may result in destruction of active chemicals owing to the interaction with gastric acid and the above factor may contribute mainly to the low serum level after ingestion of capsules.

### 서 론

약물의 등가성(generic equivalency)의 평가에 있어 과거에는 제제의 활성성분의 물리화학적 성상 및 함량에 준하여 효용평가를 시행하였다. 그러나 1960년 이후 Aspirin<sup>1)</sup>, Chloramphenicol<sup>2)</sup>, Phenylbutazone<sup>3)</sup>, 및 Oxytetracycline<sup>4,5,11,14)</sup> 등의 제형 및 제조원의 차이에 따른 등가성 실험에 의하면 제형에 따른 약품의 활성성분의 생체유용성(bioavailability)은 제제의 제조과정에서 첨가되는 비활성 물질에 의해 많은 영향을

받음이 알려졌다.

특히 경구투여 형태의 약물은 약물이 체내에 흡수되는 과정에서 분해(disintegration), 용해(disolution)의 과정을 거쳐 흡수되는 복잡한 양상 때문에 더욱 위의 요소가 작용케 된다. 따라서 동일 구조의 동량의 약품의 등가성은 생체 투여후 동등한 생물학적 유용성을 나타내어야 동등한 등가성을 지닌 것으로 판정할 수 있다<sup>4,10)</sup>.

본 실험에 사용한 erythromycin stearate는 erythromycin의 한 ester 형태로 위산에 의해 파괴되어<sup>7,12)</sup> erythromycin stearate 제제는 경구투여시 항산성 피막

을 입헌제형이 추천되고 있다<sup>7)</sup>. Oxytetracycline은 1950년 처음 개발된 이후 많은 제조원에서 캡슐 형태의 제형이 상품화 되어 있으나 이들 제조원에 따른 제조상이 차이에 의한 생체유용성의 차이가 많이 보고 되고 있으며<sup>4,5,11,14)</sup>, 이러한 차이는 제조과정에 첨가되는 비활성 성분에 의한 흡수 과정의 지연에 의한 것이라 추정되고 있다.

따라서 본 실험에서는 현재 우리나라에서 시판되고 있는 erythromycin stearate 제품중 항산성 피막을 입힌 정제와 그렇지 못한 캡슐형의 제품간의 생체유용성을 비교하고, oxytetracycline의 신제형인 정제를 기존 캡슐 형태의 FDA에서 기준으로 삼고있는 Terramycin® 캡슐을 기준(reference)으로 하여 이의 생체유용성을 검토 판정코저 본 실험을 시행하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험 재료

i) Oxytetracycline : 동일한 화학적 순도를 지닌 oxytetracycline 정제(Lot. No. 533-TMO-26-2; 250 mg 한국 화이자)를 기준 캡슐형의 Terramycin® (Lot. No. 633-51013)을 기준 약물로 하여 실험에 사용하였다.

ii) Erythromycin stearate : 실험에 사용한 캡슐형과 피막정제는 동일 250 mg 용량의 제형으로 캡슐형은 Lot. No. 47411(태평양화학)을, 정제는 Lot. No. 533-03001 A(한국화이자)를 사용하였다.

### 2. 봉해도 시험

실험약물의 제형의 상이성에 따른 생체내 흡수양상 및 위산과의 반응을 예견하는 지표로 대한약전<sup>12)</sup>의 봉해도 시험법에 의해 인공위액(pH 1.2; NaCl 2g/l, pepsin 3.2g/l) 상에서 정제와 캡슐 겹체를 무작위 추출로 각각 6개씩을 사용하여 FDA의 규정<sup>16)</sup>에 의거하여 각기 봉해시간을 측정하고 이들의 평균치를 구하였다.

### 3. 생체유용성의 검정

Oxytetracycline의 유용성 판정 시험에 있어서는 10명의 건강한 남성지원자를 대상으로 하여 two-way cross over study 방법으로 약물을 투여하였고, 이들 지원자는 피험전 최소한 2주일 동안 항생물질을 투여 받지 않은자를 택하였으며, 투약전의 뇨검사 및 간기능 검사소견은 정상이었다. 이들 대상의 평균 연령은 24.6±2.4세이고 평균 체중은 60.7±5.0 kg이다.

Erythromycin stearate의 비교시험에서의 피험자는 12명의 건강한 남성을 대상으로 하였으며 투약방법 등은 oxytetracycline의 경우와 동일한 방법으로 행하였다.

각 피험자는 투약전 8시간 전부터 마지막 채혈시까지 공복 상태하에 있었으며, 투약 직전에 채혈하고 투약후 oxytetracycline의 경우 1, 2, 3, 및 6시간 후에, erythromycin stearate의 경우에는 1, 2, 4 및 6시간 후에 무균조각으로 채혈하고 채혈액을 원심분리하여 분리 혈청을 냉동보관 하였다.

Oxytetracycline의 생체유용성 검정은 Bacillus cereus var. mycoides (ATCC 11778)를 이용하고, erythromycin stearate는 Sarcina leutea를 사용하여 cylinder-plate method<sup>3)</sup>로 검정하였으며 생체 유용도는 피험혈청 1ml 당 mcg.의 단위로 표시하였으며 제형별 비교는 각 시간에 따라 variance 분석법으로 통계처리하여 유의성을 검정하였다.

## 실험결과

### 1. Oxytetracycline의 생체유용성 검토

i) 봉해도 시험 : oxytetracycline 정제 및 캡슐제의 봉해소요시간은 정제의 경우 평균 27분, 캡슐은 10분의 소요시간을 나타내었다(표 I).

ii) 생체 유용성 : 10명의 지원자를 대상으로 하는 two-way cross over 시험에 따른 oxytetracycline의 개별적 경시적인 혈중 농도는 표 II와 같으며 투약후 시간 경과에 따른 평균 혈중 농도는 표 III에서와 같으며, 투약후 정제 및 캡슐제 공히 3시간후 최고 혈중농도를 보이고 있으며 두 제형 모두 투약 1시간 후부터 최저 유효농도로 알려진 0.6 mcg./ml<sup>15)</sup> 이상의 농도를 나타내었고 각 시간에 따른 제형상의 혈중농도의 차이는 통계적으로 유의치 않았다. 또한 개개인치의 평균에 대한 상대적 분포(SD/Mean)에 있어서도, 즉 약물의

Table I. Disintegration Test of Oxytetracycline with different Formulation

	Disintegration time
Capsule	10 min.
Tablet	27 min.

\* Six preparations from each Formulation were subjected to the disintegration test. The mean value is reported.

**Table II. Individual Serum Oxytetracycline Levels (mcg./ml)**

Subject No.	Hour.				
	0	1	2	3	6
Capsule (250mg) Formulation					
1	0	0.70	1.92	2.19	1.98
2	0	1.34	2.28	2.10	1.83
3	0	n.s.*	n.s.*	0.77	1.17
4	0	1.02	2.46	2.52	2.16
5	0	1.89	2.34	1.65	1.32
6	0	1.59	2.46	2.64	2.28
7	0	0.43	1.53	2.31	1.86
8	0	1.14	2.28	2.88	2.40
9	0	1.50	2.04	2.40	1.62
10	0	1.20	1.80	2.16	1.38
Mean	0	1.28	2.12	2.16	1.80
Tablet (250mg) Formulation					
1	0	0.87	2.34	2.13	1.44
2	0	1.14	1.56	1.35	0.90
3	0	n.s.*	0.96	2.52	2.13
4	0	0.50	0.93	0.80	0.62
5	0	1.35	2.64	2.52	2.13
6	0	0.87	2.07	2.31	2.40
7	0	n.s.*	1.28	1.44	1.23
8	0	0.52	2.07	2.25	2.25
9	0	0.46	2.64	2.28	2.07
10	0	0.96	1.14	0.78	0.75
Mean	0	0.84	1.76	1.84	1.59

n.s\* ; Below 0.15 mcg./ml

\*\* Two-way cross over study for 250mg oxytetracycline capsule and tablet are performed.

개인별 variation도 별반 차이를 볼수 없었다.

투약후 6시간 동안의 전 실험기간의 혈중농도에 따른 유효성의 검토에서 시럽제형인 정제는 기준 쥘술형에 대해 83%의 유효성을 나타내었다(그림 1.)

**2. Erythromycin stearate 의 생체유효성 검토**

i) 봉해도 시험 : Erythromycin stearate 의 항산성 피막을 입히지 않은 쥘술형의 경우는 평균 15분, 항산성 피막 정제는 59분의 현저한 봉해 소요시간의 차이를 보였다(표 IV.)

**Table IIIa. Mean±S.D. Oxytetracycline Serum Concentration (mcg./ml)**

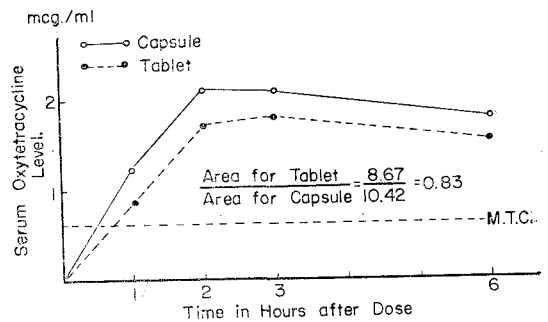
Formulation (No. of Men)	Hour				
	0	1	2	3	6
Capsule(10)	0	1.28 ±0.45	2.12 ±0.32	2.16 ±0.59	1.80 ±0.24
Tablet (10)	0	0.84 ±0.30	1.76 ±0.67	1.84 ±0.68	1.59 ±0.68

Level of statistical significance: 0.05 < P < .10, 0.10 < P < .25, 0.25 < P < .50

**Table IIIb. Coefficient of Variation**

Capsule	0.35	0.15	0.27	0.23
Tablet	0.36	0.38	0.37	0.43

\* For a statistical significance, test of analysis of variance were performed in each time period.



**Fig. 1** Serum Oxytetracycline levels after single oral administration of different formulations. (Each formula contains 250mg) Experiments were conducted in controlled, two-way cross over study in ten normal adult volunteers. \*M.T.C; Minimum therapeutic serum concentration.

**Table IV. Disintegration test of Erythromycin stearate with different Formulations.**

	Disintegration Time
Capsule	15 min.
Enteric Coated Table	59 min.

\* Six preparations from each formulation were tested. The mean value is reported.

Table V. Individual Serum Erythromycin Levels (mcg./ml)

Subject No.	Enteric Coated Tablet					Capsule				
	0	1	2	4	6	0	1	2	4	6(Hour)
1	0	0.2	0.53	0.37	0.19	0	0.05	0.12	0.15	0.06
2	0	0.16	0.50	0.26	0.14	0	0.03	0.03	0.17	0.11
3	0	—	—	—	—	0	0	0.08	0.03	—
4	0	0	0.13	0.50	0.31	0	0	0.07	0.25	0.21
5	0	0.11	0.33	0.28	0.12	0	0	0.05	0.07	0
6	0	0.27	0.72	0.60	0.26	0	0.04	0.18	0.03	0
7	0	—	1.00	0.40	0.23	0	0.07	0.11	0.13	0.05
8	0	0.05	0.11	0.33	0.19	0	0.03	0.05	0.16	0.05
9	0	0.06	0.05	0.80	0.24	0	—	0.04	0.62	0.21
10	0	—	—	0.74	—	0	—	—	—	—
11	0	—	—	—	—	0	0.10	—	—	—
12	0	0.15	0.33	0.84	0.34	70	0.25	0.58	0.27	0.18
Mean	0	0.12	0.41	0.51	0.22	0	0.06	0.13	0.19	0.10

\* Two-way cross over study for 250mg Erythromycin stearate in capsule and enteric coated tablet.

Table VIa. Mean±S.D. Erythromycin Serum Concentration (mcg./ml)

Formulation	No. of Men	Hour				
		0	1	2	4	6
Tablet	12	0	0.12±0.09	0.41±0.31	0.51±0.22	0.22±0.07
Capsule	12	0	0.06±0.10	0.13±0.17	0.19±0.19	0.10±0.09
Level of statistical Significance			.05<P<.10	.001<P<.005	.001<P<.005	P<.0005

Table VIb. Coefficient of Variation

Tablet	0.75	0.76	0.43	0.32
Capsule	1.67	1.31	1.00	0.90

\* For a statistical significance, test of analysis of variance were performed in each time period.

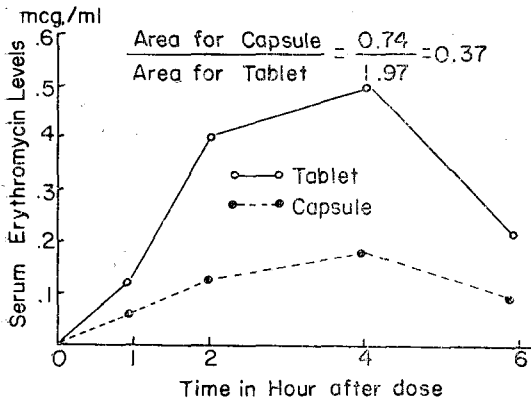


Fig. 2 Two-way cross over serum levels of 12 fasting subjects, 250mg of Erythromycin stearate in tablets and capsules.

ii) 생체유용성 : 정제와 캡슐형의 two-way cross over 시험에 의한 개별혈중농도 및 이들의 평균은 표 V, VI 에서와 같으며 두제형 모두 투약후 4시간에 최고 혈중 농도를 보여주고 있으나 제형에 따른 혈중농도의 차이는 투약 2시간 후부터 전시험기간에서 통계적으로 유의하게 정제의 경우에서 높은 농도를 보이고 있다.

전시험기간의 혈중농도를 지표로 볼 때 캡슐형은 정제에 비해서 37%정도의 유용성 밖에 나타내지 못하였으며(그림 2), 개인별분포도 캡슐 형에서 더욱 넓었다(표 VIb).

## 고 찰

화학적 순도가 동등한 동일량의 활성성분을 지닌 약물들도 제조형태나 제조원의 제제화 방법에 따라 그 등가성에 차이를 보인다는 것은 주지의 사실이다. 따라서 약물의 유용성 등가판정에 있어서는 궁극적으로는 치료적 등가성(therapeutic equivalency)을 평가하는 것이 이론적으로는 타당하겠으나 현재의 임상적 실험법에 의한 치료적 등가성 판정은 곤란한 경우가 많아 대부분의 약물에서 혈중 농도의 측정에 의한 생체 유용성의 검토가 치료적 등가성 판정의 지표로 사용되며 이는 경구 형태의 경우 흡수속도의 지표도 될 수 있다<sup>10)</sup>. 특히 항생제의 등가성 및 유용성의 판정은 혈중 농도에 준한 생물학적 유용성의 측정이 궁극적인 치료적 등가성의 충분한 지표가 될 수 있다고 알려져 있다<sup>11)</sup>.

본 실험결과에 따른 새로운 제형인 oxytetracycline 정제의 생체유용성을 분석해 볼 때, 분해소요 시간에 있어서는 기준 켈슐형 보다 약간 느린 분해 시간을 보였으나 흡수 양상에 있어서 기준 켈슐형과 동일 양상을 보였고, 각 시간에서의 혈중농도가 최저 유효 치료 농도로 알려진  $0.6\mu\text{g/ml}$ 을 전시험기간에서 넘고 있으며 각 시간에 따른 제형간의 차이는 인정할 수 없었으며, 개별분산 양상도 비슷하였다. 전 시험시간의 혈중농도의 유용도가 기준 켈슐형의 83%를 보인 점과 농도곡선의 양상이 기준 켈슐형보다 약간 낮은 경향은 분해 시간을 감안해 볼 때 정제의 흡수 과정의 지연에 따른 결과로 사료된다.

Erythromycin stearate는 임상에서 널리 사용되는 erythromycin의 한 ester 형태로 장내에서 흡수되며 위액에 5분간의 노출로 항생능력이 2%정도 밖에 유지하지 못함이 보고되고 있어<sup>18,17)</sup>, 충분한 유효 혈중농도를 얻기 위해서는 위액에 의한 파괴방지를 위해 항산성 피막을 입힌 제형이 권장되고 있다<sup>7,17)</sup>.

본 실험에 사용된 정제와 켈슐의 분해시험 결과들 보면 켈슐이 15분 정제가 59분의 현저한 차이를 보여, 이와 같은 분해 시간과 정상 위내용물 배출시간(gastric emptying time) 미루어 볼 때 켈슐의 경우 위를 통과하기 전에 위내에서 분해되어 활성성분이 위액과 접촉하게 될 것으로 추측된다.

Griffity 등<sup>8,9)</sup>은 erythromycin stearate 250 mg 1회 복용시 대체로 투여후 2~4시간 내에 최고  $0.4\mu\text{g/ml}$ 의 혈청농도를 보인다고 보고하고 있으며, erythromycin

은 in vitro에서 staphylococcus의 성장을 억제하는 최저농도가 staphylococcus aureus 209 P 경우  $0.2\mu\text{g/ml}$ , Staphylococcus aureus H 408에 대해  $0.39\mu\text{g/ml}$ , Staphylococcus aureus에서는  $0.39\mu\text{g/ml}$ 이라 보고하고 있다. 본 실험에 사용한 정제형은 Griffity 등의 보고와 일치하는 결과를 보이거나 비항산성 켈슐형의 제제는 최고 혈중농도가 4시간후  $0.19\mu\text{g/ml}$  정도의 낮은 농도를 보였다.

분해도 시험과 혈중농도를 관련하여 볼 때 켈슐형의 낮은 혈중농도 및 심한 개인별차 등은 erythromycin stearate가 빠른 분해로 위산과 접촉으로 비활성화된 결과로 사료된다.

이상의 실험결과를 볼 때 약물의 유용성 판정에 있어서는 단지 활성성분의 물리화학적 성상에서만 판정이 동등한 효용의 등가성을 대변해주지 못하며 약물의 등가성 판정에 있어 제제마다 반드시 생체유용성의 검토가 뒤따라야 할것으로서 사료된다.

## 결 론

Oxytetracycline 및 erythromycin stearate의 제형에 따른 생체내 유용성을 검토한 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 새로운 제형인 oxytetracycline 정제는 분해속도는 기준 켈슐형보다 다소 느리나, 유효혈중 농도 도달 시간 및 시험 전시간에 있어서의 혈중농도는 켈슐형과 차이를 보이지 않았다.

시험기간의 평균 혈중농도에 의한 유용도는 기준 켈슐형의 83%의 유용도를 나타내어 이 제형도 유효한 약물로 사료된다.

2. Erythromycin stearate의 항산성 피막을 입히지 않은 켈슐형은 항산성 정제에 비해 훨씬 빠른 분해시간을 보였으며 유효 혈중 농도에 도달치 못하는 결과를 보였으며, 이러한 사실은 빠른 분해에 따른 활성성분의 위액과의 접촉으로 인한 유효성분의 파괴에 의한 것 추측되며, 따라서 경구용 erythromycin stearate는 항산성 피막을 입힌 정제 또는 켈슐형으로 제조되어야 할 것으로 사료된다.

<본 실험을 도와주신 Miss. 탁에게 감사드립니다>

## REFERENCES

- 1) Gastle, W.B. et al: *White paper on the therapeutic equivalence of chemically equivalent*

- drugs. J.A.M.A., 208(7);1171-1172, 1969.*
- 2) Carter, A.K.: *Substitution for brand-named drugs., Cand. Med. Assoc. J., 88:98, 1963.*
  - 3) Cylinder-plate assay for oxytetracycline in serum. *National Center for Antibiotic and Insulin Analysis, Food and Drug Administration, US Dept. of Health, Education, and Welfare Bureau of Science, 1969.*
  - 4) Donald C. Blair et al: *Biological availability of oxytetracycline HCl capsules. J.A.M.A., 215(2); 251-254, 1971.*
  - 5) George, W' et al: *Cross-over serum level study of Terramycin versus other oxytetracyclines. Drug information Bulletin, 3; 112-114, 1969.*
  - 6) Glazko, A.J. et al: *An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal subjects. Clin. Pharmacol. and Ther., 9; 472, 1968.*
  - 7) Goodman, L.S. and A.Gilman: *The Pharmacological basis of therapeutics. 5th edition, p.12 24-1225, 1975.*
  - 8) Griffity, R.S. and H.R. Black: *Comparison of the blood levels after oral administration of erythromycin and erythromycin estolate. Antibiotics and chemotherapy, 6; 402, 1962.*
  - 9) Griffity, R.S. and H.R.Black: *Comparison of blood levels obtained after single and multiple doses of erythromycin estolate and erythromycin stearate. Am. J. Med. Sci., 247; 69-74, 1964.*
  - 10) Huffman, D.H. et al: *Absorption of orally given digoxin preparations. J.A.M.A., 222 (8);957-960, 1972.*
  - 11) Kenneth Butler: *Biological availability of oxytetracycline capsules. Rev. Can. Biol., 33: 53-67, 1973.*
  - 12) Kornea Pharmacopeia. *2nd edition. 592, 1967.*
  - 13) Lilly: *Iloson (erythromycin estolate), a review of clinical efficacy data and clinical pharmacology information, May, 1975.*
  - 14) Lim, J.K.: *Comparative study of bioavailability and toleration of new oxytetracycline IM/IV formulations. Korean Cen. J. Med. 28(4); 411-416, 1973.*
  - 15) Pfeiffer, C.C., L. Goldstein, B. Murphree, et al: *Bioassay of different formulations of aspirin by means of human EEG. J. Phar. Sci., 56:1338-1340, 1967.*
  - 16) Searl, R.O. and M. Pernarowski: *The biopharmaceutical properties of solid dosage forms. Canad. Med. Ass. J., 96:1513-1520, 1967.*
  - 17) Stephens, V.C., J.W. Conine, and H.W., Murphy: *Esters of erythromycin, I.V. (Alkyl sulfate salts), J. Amer. Pharm. Asso, (Sci. Ed.), 48: 620, 1959.*