

육계에서 경구투여시 enrofloxacin 제제에 따른 생체이용률 및 약물동태

박승춘* · 윤효인¹

*(주)대성미생물부설연구소
충남대학교 수의과대학 약리독성학실험실

Bioavailability and Comparative Pharmacokinetics of Two Enrofloxacin Formulations in Broiler Chickens

Seung-chun Park* and Hyo-in Yun¹

*Research Lab., Dae Sung Microbiologicals Co. Ltd., Kyongki-do 437-764, Korea
Pharmacol. & Toxicol. Labs, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University,
P.O. Box 107, Yusong-ku, Taejon 305-606, Korea

ABSTRACT: In order to compare the pharmacokinetic profiles of enrofloxacin-HCl (ENFLX-HCl) and enrofloxacin-KOH (ENFLX-KOH) after oral administration in broiler chickens, the study was performed. The chickens used in this study weighed 1.82 ± 0.2 kg and clinically healthy. The dose of intravenous and oral administration was 5 mg per kg of body weight as enrofloxacin. After intravenous injection of enrofloxacin, it showed two-compartment model with the rapid distribution phase and the slow elimination phase. The mean apparent volume of distribution (Vd) was 2.70 l/kg. The mean half-life of elimination and distribution showed 8.26 h and 0.44 h, respectively. The mean area under curve (AUC) was calculated as $19.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. After oral administration of ENFLX-HCl and ENFLX-KOH with a rate of dose 5 mg of enrofloxacin/kg of body weight, Both of the products were showed one-compartment model unlike that of i.v. administration. In chickens, oral administration of each formulation against i.v. enrofloxacin standard solution showed the mean bioavailability of 79.64% for the ENFLX-KOH and 86.24% for the ENFLX-HCl. The mean total body clearance of the former was 0.24 l/kg/h and the latter 0.42 l/kg/h. Both enrofloxacin formulations seemed to have good tissue distribution and penetration as indicated by large volume of distribution: 2.72 l/kg for the -KOH and 4.44 l/kg for the -HCl. With the results obtained in this study, ENFLX-HCl could be used in place of its salt form in chickens.

Key words: Enrofloxacin, chicken, pharmacokinetics, bioavailability, microbiological assay

서 론

Enrofloxacin(ENFLX)은 동물의 세균감염증을 치료하기 위하여 만들어진 최초의 불소를 함유하는 제3세대 quinolone계 항균물질이다. 이 항균물질은 기존의 quinolone계의 nalidixic acid, oxolinic acid, piperidic acid, flumequine 등과 비교시 동물체내에서 생체이용률(bioavailability)이 월등하고 혈장단백결합률이 낮아 약물동태학적인 관점에서 유리하다⁵. 지금까지 여러동물에서 연구된 ENFLX의 체내 동태에 관한 내용을 살

펴보면, Broome 등⁴은 건강한 토끼에서 ENFLX을 체중 kg당 5 mg을 정맥, 경구 및 피하의 투여경로로 일회 투여시 체내 동태를 1-compartment 모형 및 2-compartment 모형으로 분석하였다. 한편, Ana 등¹은 건강한 토끼 6마리를 이용하여 같은 용량의 ENFLX을 정맥과 근육으로 투여한 후 체내 동태는 2-compartment 모형을 취한다고 하였다. Robert 등²은 건강한 개를 이용하여 ENFLX의 투여용량을 체중 kg당 2.75 mg, 5.5 mg 및 11 mg을 1회 경구투여하여 용량에 따른 혈장 농도를 2-compartment 모형으로 비교 분석하였다. Kung 등³은 ENFLX을 건강한 개에게 체중 kg당 5 mg 용량을 1회 정맥과 경구투여한후 2-compartment 모형 양상을 취한

¹Corresponding author.

다고 하였다. Anadon 등²은 육계에 ENFLX을 체중 kg 당 5 mg 경구투여한 후 약물동태와 조직에서의 잔류에 대해 보고하였다. Kaartinen 등⁷은 소에서 ENFLX을 정맥, 근육 그리고 피하주사후의 체내거동을 연구하였으며, Gavrielli 등⁶은 낙타를 시험동물로 이용하여 탈수상태와 정상적인 상태에서 ENFLX의 체내 동태의 차이점에 대하여 실험하였다. Bernt 등³은 해수어인 Atlantic Salmon에 대해서 ENFLX을 포함한 3개의 quinolone제제의 동태학적 차이점을 설명하였다. 이처럼 ENFLX는 수의 임상용으로 개발되어 많은 동물에서 약물동태학에 관한 연구가 이루어져왔다. 그러나 더 중요한 사실은 quinolone계의 항균물질은 화학구조상 물에 불용성의 성질을 갖고있어 원료자체를 동물에 직접 적용하는 것은 매우 힘들다. 현재 상품화되어 있는 ENFLX는 원료를 산성 혹은 염기성으로 염제화하여 수용성을 증대시켜 판매되고 있다. 그러나 동물에서 pH을 달리하여 만들어진 ENFLX 제제에 대한 약물동태에 대한 보고는 아직 이루어지지 않고 있다. 산업동물인 육계에서 항균물질의 투여는 음수투여가 가장 많이 이용되고 있어 pH에 따른 약제의 체내 동태는 임상적인 관점에서 매우 중요한 수가 있다. 그러므로 본 시험에서는 ENFLX을 알카리성으로 염제화시킨 enrofloxacin-KOH(ENFLX-KOH)와 산성으로 염제화시킨 enrofloxacin-HCl(ENFLX-HCl)을 육계에서 경구투여시 이들 두 약제에 대한 체내 동태의 차이점을 구명하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물

육계에서 제제에 따른 ENFLX의 체내동태를 구명하기 위하여 대전 근교의 양계장으로부터 임상적으로 건강한 ROSS 육계(체중:1.82±0.2 kg) 10마리를 구입하여 충남대학교 수의과대학 약리독성학교실의 동물사육실에서 2주간의 순화기간을 거친 후 실험에 공시하였다.

실험약물

육계에서 ENFLX 제형의 pH에 따른 체내 동태 연구를 enrofloxacin 원료를 KOH로 용해시킨 후 동결건조하여 물에 용해시 염기적 성상을 나타내는 enrofloxacin(ENFLX-KOH, 역가 70%, pH 11-12)제제를 제조하였다. 한편, enrofloxacin을 물에 용해시 산성의 성질을 갖도록하기 위하여 HCl로 용해시킨 후 동결건조하여 산성의 enrofloxacin(ENFLX-HCl, 역가 70%, pH

4-6) 제제를 제조하여 실험에 이용하였다. 그 밖의 사용약제는 시약급이상을 이용하였다.

시험군의 구분 및 약물투여방법

닭에서 정맥투여 후 약물동태학 부변수(pharmacokinetic parameter)를 얻기 위하여 ENFLX 원료를 0.2 N HCl에 용해시킨 후 0.2 N NaOH로 용액의 pH를 4-6으로 조정된 후 체중 kg당 5 mg을 익히정맥으로 주사하였다. 정맥주사 후 2주가 지난 후 채혈하였을 때 약물이 존재하지 않음을 확인한 후 ENFLX-KOH의 경구투여실험을 실시하였다. 물에 용해시 염기성(pH 11-12)을 나타내는 ENFLX-KOH를 ENFLX 원료로 체중 kg당 5 mg의 용량을 1회 경구 투여하였다. ENFLX-KOH를 경구투여 한후 2주가 지난 후 채혈하였을 때 약물이 존재하지 않음을 확인한 후 ENFLX-HCl의 경구투여실험을 실시하였다. 물에 용해시 산성(pH 4-6)을 나타내는 ENFLX-HCl을 ENFLX 원료로 체중 kg당 5 mg을 1회 경구투여하였다. 실험에 사용한 육계는 실험 24시간전에 사료의 공급을 중단하였으며, 음수 투여는 자유음수시켰다. 약물투여후의 채혈시간은 정맥투여와 경구투여 모두 0, 0.25, 0.75, 1, 2, 4, 8, 12, 24시간이었으며 혈액을 채취한 후 실온에 1시간 방치하여 혈병을 만든 후 원심분리하여(5,000 rpm, 20분) 얻은 혈청을 -20°C의 냉동고에 약물 분석전까지 보관하였다.

ENFLX 분석 배지의 조제

약물투여 후 닭의 혈청에서 ENFLX의 시간별 농도를 측정하기 위하여 bioassay를 실시하였다. 즉, Mueller Hinto broth(MHB) 배지를 증류수에 녹여 0.1 N NaOH로 pH 8.0으로 조정된 후 bacto agar (Difco)을 1.5% 되게 첨가한 후 121°C에서 15분동안 고압멸균을 실시하였다. 시험용 균액은 항생물질 고감수성균주인 *E. coli* BE 1186로서 37°C 배양기에서 하룻밤 전 배양한 후 균주액을 사용하였다. 시험용 plate 제작을 위하여 멸균된 MHA를 50°C로 식힌 후 배지 100 ml당 전 배양된 시험용균주를 0.25 ml을 가하여 243×243 mm의 사각 plate에 200 ml씩 부어 실온에서 수평을 유지하면서 두께가 일정하게 0.8 mm가 되도록 하였다. 배지가 완전히 굳은 후 닭의 혈청을 직경 10 mm paper disk에 60 µl씩 흡수시킨 후 풍건한 후, 사각 plate에 핀셋을 사용하여 paper disk를 올린 후 가볍게 압박하였다. 이렇게 완료된 plate는 4°C 냉장고에 30분동안 prerunning 과정을 거친 후, 37°C에서 하룻밤 배양을 한 후 직경환의 크기를 표준곡선에 외삽하

여 ENFLX의 농도를 구하였다. 표준곡선을 구하기 위하여 원료 ENFLX를 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 ppm으로 농도를 조정한 후 저지환의 크기를 회귀분석 방법으로 계산하였다.

약물동태학 및 통계학의 분석

약물의 체내 동태를 나타내는 약물동태학 부변수를 구하기 위하여 시간에 따른 혈장내 약물 농도를 그라프법에 의해 초기값의 분포를 동태학적 특성 구명에 참고하였다. 그 후 비선형최소자승법을 반복 계산하여 최적화를 시도하는 PCNONLIN(version 4.0, SCI, USA) program을 이용하여 AIC와 SC의 값을 기본으로 모델 최적화를 시도하였다. 육계에 체중 kg당 5 mg의 용량으로 정맥투여후 시간-농도곡선은 2-compartment 모형으로 분석하였으며 관계식[Cp(혈액내 항균제의 농도)=Ae^{-kt}(분포기)+Be^{-kt}(제거기)]을 이용하여 계산하였다. 정맥투여가 끝난 육계를 2주동안 약물이 제거된 것을 확인 후 같은 동물 10 마리에 정맥주사시에 투여된 용량으로 먼저 ENFLX-KOH를 경구투여한 후 다시 2주가 경과된 후 같은 용량의 ENFLX-HCl 경구투여하였다. 경구투여후 ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl의 체내거동은 1-compartment 모형으로 분석되었으며 그 관계식은 Cp(혈액내 항균제의 농도)=A₁e^{-kt}(흡수기)+Be^{-kt}(제거기)로 분석하였다. 생체이용률(F)은 AUC_{경구}/AUC_{정맥}*100으로 계산하였다. 경구투여후 두 제제의 약물동태학 모수의 차이는 Student's t-Test로 분석하였다.

결 과

표준곡선의 작성

약물투여후 닭의 혈청에서 ENFLX의 농도를 측정하기 위하여 표준 항균물질인 ENFLX의 원료(순도 90%)를 0.1 ppm, 0.2 ppm, 0.4 ppm, 0.8 ppm, 1 ppm, 2 ppm, 4 ppm, 8 ppm의 표준용액을 만들어 닭의 혈청을 희석용매로하여 미생물학적 방법에 의한 저지환의 직경을 측정하였다. 최소자승법을 이용한 표준곡선은 Y=2.17x+12.9 이었으며 r=0.97의 높은 상관관계를 보여주었다. 농도 0.2 ppm에서 8 ppm사이에서 직선관계를 나타냄으로써 본 시험에서 얻어진 검량선으로 약물의 농도를 계산하기에 적합함을 알 수 있었다.

ENFLX(원료, 99%의 역가)의 정맥투여

ENFLX을 닭의 익하정맥에 체중 kg당 5 mg을 주사하여 각 시간별로 얻어진 혈중농도의 변화를 Fig 1에

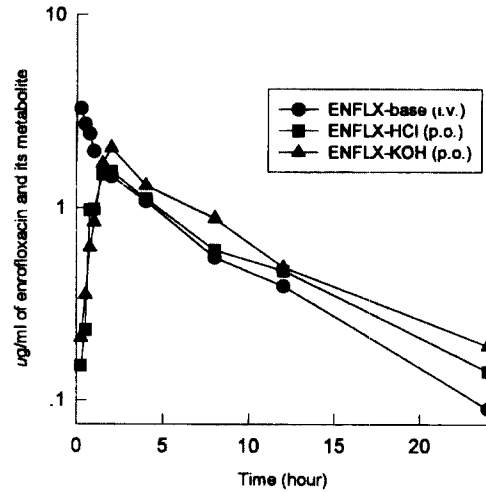


Fig 1. Mean enrofloxacin concentrations after intravenous (ENFLX-base) and oral (ENFLX-HCl and -KOH) administration in chickens.

도시하였다. 정맥투여후 경시적 변화를 도시하였을 때 투여후 급격한 분포기와 이후 보다 완만한 소실 형태를 갖는 2-compartment 모형을 보여주었다. 약물투여후 24시간째의 약물농도가 평균 0.9 ug/ml의 높은 농도를 나타내었으며 약물 투여 후 약물동태학적 부변수(pharmacokinetic parameter)를 Table 1에 나타내었다. 정맥투여후 ENFLX의 분포반감기(t_{1/2,a})가 0.44 ± 0.29 h으로 느리게 생체조직내로 분포함을 알 수 있었다. 겉보기분포용적(Vdarea)은 2.70 ± 0.45 l/kg로서 높은 분포용적을 보여주었다. 한편 생체 클리어런스 (CLB)는 0.29 ± 0.11 l/kg/h로서 비교적 느린 수치를 보여주었다. 곡선하면적(AUC)은 개체에 따라 차이가 많았으나 19.68 ± 7.83 ug · h/ml로 높은 수치로 계산되었다.

ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl의 경구투여

ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl 제제를 ENFLX 원료로 체중 kg당 5 mg을 닭에 경구투여하였을 때 정해진 시간별로 채혈하여 ENFLX의 농도를 구하였다(Fg 1). 경구투여후 ENFLX의 혈중 농도 변화를 그라프법으로 분석 하였을 때 두 제제 모두 양상은 1차지수적 흡수 및 1차지수적 소실로 1-compartment 모형을 취하였다. 시간에 따른 ENFLX의 혈장내 농도는 ENFLX-KOH가 ENFLX-HCl보다 혈장에서 높은 농도를 보여주는 경향이 있으나 통계적으로 유의성은 관찰할 수가 없었다. Fig 1의 그라프에서 약물동태학 부변수를 계산하여 Table 1.에 요약하였다. ENFLX-KOH의 흡

Table 1. Pharmacokinetic parameters of enrofloxacin after intravenous (ENFLX-base) and oral administration (ENFLX-KOH and -HCl) with 5 mg/kg of body weight as enrofloxacin in the chicken

Parameter	i.v. route		p.o. route	
	ENFLX-base*	ENFLX-KOH**	ENFLX-KOH**	ENFLX-HCl***
A ($\mu\text{g/ml}$)	14.25 \pm 16.36	-	-	-
B ($\mu\text{g/ml}$)	0.94 \pm 0.47	-	-	-
α (h^{-1})	4.46 \pm 5.47	-	-	-
K_a (h^{-1})	-	1.55 \pm 1.58	1.38 \pm 0.43	
β (h^{-1})	0.06 \pm 0.04	0.10 \pm 0.03	0.09 \pm 0.03	
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	19.7 \pm 7.83	15.69 \pm 9.040	16.99 \pm 5.120	
$t_{1/2,\alpha}$ (h)	0.44 \pm 0.29	-	-	
$t_{1/2,Ka}$ (h)	-	1.21 \pm 0.97	0.56 \pm 0.16	
$t_{1/2,\beta}$ (h)	8.26 \pm 3.01	8.03 \pm 2.28	8.40 \pm 3.02	
K_{10} (h^{-1})	0.61 \pm 0.48	-	-	
K_{12} (h^{-1})	3.78 \pm 4.70	-	-	
K_{21} (h^{-1})	0.52 \pm 0.17	-	-	
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	15.5 \pm 3.47	2.04 \pm 0.57	1.54 \pm 0.41	
Vd (l/kg)	2.70 \pm 0.45	4.44 \pm 1.61	2.72 \pm 0.47	
Cl (ml/kg/h)	0.29 \pm 0.11	0.42 \pm 0.21	0.24 \pm 0.06	
AUMC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}^2/\text{ml}$)	234.87 \pm 181.43	-	-	
MRT (h)	10.39 \pm 4.072	-	-	
Model	2-compartment	1-compartment	1-compartment	

A: extrapolated zero-time serum drug concentration of the distribution phase, B: extrapolated zero-time serum drug concentration of the elimination phase, α : slope of the absorption phase, K_a : first order absorption rate constant, β : slope of the elimination phase, AUC: area under curve, $t_{1/2,\alpha}$: half-life of distribution, $t_{1/2,ka}$: half-life of absorption, $t_{1/2,\beta}$: half-life of elimination, K_{10} : first order elimination rate constant from the central compartment, K_{12} : first order distribution rate constant between the peripheral and central compartment, K_{21} : first order distribution rate constant between the peripheral and central compartment, C_{max} : maximum concentration of enrofloxacin in serum, Vd: apparent volume of distribution, Cl: total clearance, AUMC: area under the moment curve, MRT: mean residence time.

*ENFLX-base: enrofloxacin base ; **ENFLX-KOH ; enrofloxacin was formulated by using KOH ; ***ENFLX-HCl: enrofloxacin was formulated by using HCl

수반감기($t_{1/2,Ka}$)는 1.21 0.97 h이었으며 ENFLX-HCl의 흡수반감기($t_{1/2,Ka}$)는 0.56 \pm 0.16 h으로 ENFLX-HCl이 ENFLX-KOH보다 2.16배의 빠른 흡수속도를 보여주었으나, 동물에 따른 편차가 큰 관계로 통계적 유의성은 인정할 수가 없었다. ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl의 생물학적제거반감기($t_{1/2,\beta}$)는 8.03 \pm 2.28시간과 8.40 \pm 3.028시간으로 두 제제간의 차이점은 인정할 수가 없었다. ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl의 경구투여후 실제 관찰된 혈중최고농도(C_{max})는 2.04 \pm 0.57 $\mu\text{g/ml}$ 과 1.54 \pm 0.41 $\mu\text{g/ml}$ 로 ENFLX-KOH가 1.32배 정도의 높은 경향을 보였으나 유의성은 인정할 수가 없었다. 겉보기분포용적(Vdss)은 ENFLX-KOH가 4.44 \pm 1.61 l/kg로 ENFLX-HCl의 2.72 \pm 0.47 l/kg보다 1.63배의 큰 값으로 계산되었으나 ENFLX-KOH를 투여한 각각의 닭에서 계산된 겉보기분포용적은 개체차가 크게 나타나 통계적으로 유의성은 인정할 수 없었다. 그리

나 실제 면적하곡선(AUC)은 ENFLX-HCl이 16.99 \pm 5.12 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 로 ENFLX-KOH의 15.69 \pm 9.04 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 보다 큰 수치로 계산되었으나 역시 통계적 유의성은 인정되지 않았다.

고 찰

Enrofloxacin(ENFLX)은 수의임상에서 처음으로 승인된 불소를 함유하고 있는 quinolone 항균물질로 경구투여, 근육 및 정맥주사제로 세계적으로 널리 이용되고 있다⁵. 또한 ENFLX는 다른 항균물질에 비하여 넓은 항균범위와 낮은 최소억제농도를 보여주고 있다. 혈장 및 조직으로부터 ENFLX의 분석은 주로 HPLC와 미생물학적인 방법이 많이 보고되었다. 항생제의 잔류 및 분석의 측면에서는 HPLC의 방법을 현재 많이 사용되고 있으나, 임상적인 관점에서는 미생

물화적인 방법 또한 추천할 만하다. 미생물화적인 방법은 HPLC의 방법과 비교시 병원성 미생물을 직접 검정균주로 하여 혈장내 약물의 효력을 알 수 있으며 또한 유지 비용과 많은 시료를 한 번에 분석할 수 있다는 장점을 갖고 있다. ENFLX의 항균력은 매우 강력하여 저농도에서 활성을 보여주므로 이 점을 착안하여 본 시험에서는 항생제 고감수성 균주인 *E. coli* BE 1186을 생명공학연구소에서 분양받아 이용하였으며 ENFLX의 검출한계농도는 0.01 ppm으로 Kaartinen 등⁷이 보고한 미생물화적인 방법과 검출한계농도가 같았으며, 이 방법은 많은 시료와 저비용으로 검출할 수 있는 효율적인 방법으로 생각되었다.

본 실험에서 ENFLX-base을 닭의 익하정맥에 체중 kg당 5 mg을 주사하여 각 시간별로 얻어진 혈중농도를 Fig 1에 나타내었다. 그 결과 시간-농도의 경시적 변화는 빠른 분포기와 완만한 소실기 형태를 갖는 2-compartment 모형을 취하였다. ENFLX을 정맥투여후 개⁹, 닭², 토끼⁹, 소⁷, 낙타⁶에서 보고된 생물학적 반감기는 2.4시간, 10.29시간, 2.5시간, 1.68시간, 3.59시간으로 각각 보고되어 있어 종차에 따라 생물학적 반감기는 매우 다양하게 나타나는 것을 알 수 있다. 본 실험에서 정맥투여시 생물학적 반감기는 8.26시간으로 앞서 보고된 값과 유사한 결과를 나타내었다. 그러나 닭에서 생물학적 반감기가 다른 동물중에 비하여 느린 이유는 분포기에 기인한다기 보다는 간 대사에 기인하는 것으로 생각되어진다. 이러한 증거로 Shlosberg 등¹⁰이 육계에서 간 대사에 중요한 mixed function oxidase의 활성을 ENFLX이 억제한다고 보고하였다. 그러나 다른 동물종에서 ENFLX과 간대사 활성에 대한 보고가 없으므로 이에 대한 연구가 시급한 것으로 생각된다. 본 실험에서 정맥주사후 나타난 면적하곡선 (AUC)는 $19.7 \pm 7.83 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 로 Anadon 등²이 닭에서 10 mg/kg의 용량으로 정맥투여후 보고한 $34.51 \pm 1.30 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 보다 적은 값을 보여주었으나, 이러한 차이점은 투여용량에서 기인되는 것으로 생각되었다. 닭에서의 ENFLX에 대한 약물동태학 보고가 없는 관계로 정확한 비교는 어려우나, Robert 등⁴이 건강한 개에 용량을 증가시켜 ENFLX을 경구투여한 후 면적하곡선(AUC)도 이에 비례하여 증가한다는 것을 보고하였다. 본 시험에서 ENFLX의 시간-농도의 관계에서 12시간째 약물농도가 평균 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 의 높은 농도를 유지하고 있었으며, 이러한 결과는 Anadon 등²이 10 mg/kg의 용량으로 정맥투여시 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 로 보고하여 혈장농도는 투여용량에 비례한다는 사실을 암시하고

있다. 본 실험에서 계산된 분포반감기는 $0.44 \pm 0.29 \text{ h}$ 로 비교적 느리게 생체조직내로 분포하였으며 분포용적은 $2.70 \pm 0.45 \text{ l/kg}$ 로서 모든 동물에서 나타난 그것과 유사하였다.

ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl 제제를 ENFLX 원료로 환산시 체중 kg당 5 mg을 닭에 경구투여시 혈중농도 변화를 그래프법으로 분석을 하였을 때 두제제 모두 그 양상은 1차지수적 흡수 및 1차지수적 소실을 갖는 1-compartment 모형을 보여주었다. 시간에 따른 ENFLX의 혈장내 농도는 ENFLX-KOH가 ENFLX-HCl보다 혈장에서 높은 농도를 보여주는 경향이 있으나 통계적으로 유의성은 관찰할 수가 없었다. ENFLX-HCl과 ENFLX-KOH의 흡수반감기($t_{1/2,K}$)는 0.56 ± 0.16 시간과 1.21 0.97시간으로 통계적으로 유의성은 없으나 ENFLX-HCl이 빠른 흡수를 보여주었다. 이러한 이유는 pH에 따라 위장에서 흡수의 차이가 있다는 사실을 암시하나 본 실험의 결과로 추측은 어려우므로 많은 실험동물을 동원하여 부수적인 실험이 뒤따라야 할 것으로 생각된다. ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl의 생물학적 반감기($t_{1/2,\beta}$)는 $8.03 \pm 2.28 \text{ h}$ 과 $8.40 \pm 3.028 \text{ h}$ 로 비슷한 값을 보여주었다. Anadon 등²이 10 mg/kg의 용량으로 닭에 경구투여시 생물학적 반감기를 14.23 h로 보고하여 본 시험의 그것과 차이점을 보여주었다. 이러한 차이는 투여용량, 분석방법과 시험동물의 상태에서 비롯되는 것으로 생각된다. ENFLX-KOH와 ENFLX-HCl을 경구투여후 혈중최고농도는 $2.04 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ 과 $1.54 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ 로 ENFLX-KOH가 높은 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 인정할 수가 없었다. 그러나 ENFLX-HCl이 Fig 1과 Table 1에서 보여주는 것처럼 빠른 흡수속도를 보여주어 임상적으로 빠른 혈중농도를 얻는데 유리할 수가 있다. 경구투여후 겉보기분포용적(Vd)은 ENFLX-KOH가 $4.44 \pm 1.61 \text{ l/kg}$ 로 ENFLX-HCl의 $2.72 \pm 0.47 \text{ l/kg}$ 보다 큰 값으로 계산되었으나 ENFLX-KOH를 투여한 각각의 닭에서 계산된 겉보기분포용적은 개체차가 크게 나타나 통계적으로 유의차는 없었다. 그러나 실제 면적하곡선 (AUC)는 ENFLX-HCl이 $21.99 \pm 5.12 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 로 ENFLX-KOH의 $15.69 \pm 9.04 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 보다 큰 수치로 계산되었으나 역시 유의성은 인정할 수 없었다. 이상의 결과를 요약하면 ENFLX-HCl과 ENFLX-KOH를 5 mg/kg의 용량으로 닭에 경구 투여시 생체이용률은 ENFLX-HCl이 86%로 ENFLX-KOH의 80%보다 높은 값으로 계산되었으나, 두제제 모두 우수한 체내 동태를 나타내어 pH에 의한 약물동태학적 차이점은 육계

에서 찾을 수가 없었다.

요 약

국내에서 현재 수의임상에 사용되는 enrofloxacin (ENFLX) 제제는 2가지 형태 즉, ENFLX을 HCl로 염제화 시킨 ENFLX-HCl과 KOH로 염제화시킨 ENFLX-KOH가 사용되고 있다. 그러나 이들 제제를 물에 용해시켜 음수투여시 pH는 크게 다르다. 본 시험에서는 산업동물인 육계를 시험동물로 이용하여 성상이 다른 위의 두제제를 경구투여 후 약물동태에 대하여 비교하였다. ENFLX을 육계 체중 kg당 5 mg을 정맥투여한 후 체내거동은 빠른 분포기와 느린 제거기를 갖는 2-compartment 모형을 취하였다. 정맥투여 후 평균겉보기분포용적(Vd)은 2.70 l/kg로 큰 수치로 계산되었다. 평균생물학적반감기와 평균분포반감기는 8.26 h과 0.44 h으로 나타났다. 평균면적하곡선(AUC)은 19.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 로 계산되었다. ENFLX로써 ENFLX-HCl과 ENFLX-KOH을 ENFLX로서 환산시 체중 kg당 5 mg을 경구투여한 후 두제제의 체내거동은 one-compartment 모형을 취하였다. 정맥투여 후의 면적하곡선(AUC)을 갖고 경구투여 한후 두 제제의 생체이용율은 80%(ENFLX-KOH)와 86%(ENFLX-HCl)로 높은 값을 보여주었으나 두 제제간의 통계적 유의성은 인정할 수 없었다. 위의 결과를 종합하면, ENFLX-KOH와 -HCl의 두제제를 경구투여시 약물동태학적 부변수가 비슷한 수준으로써 두 제제의 생물학적동등성(bioequivalence)는 유의차가 없는 것으로 나타났다.

참고문헌

1. Ana C, Magarita A, Jose MGA, Francisca R. Pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous and oral intramuscular injection in rabbits. *Am J Vet Res* 1992; 53: 2090-2093.
2. Anadon A, Martinez-Larranga R, Bringas P, Martinez MA, Diaz MJ, Fernandez-Cruz ML, Fernandez MC, Fernandez R. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. *Am J Vet Res* 1995; 50: 501-505.
3. Bernt M, Tor EH. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, Sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic Salmon (*Salmo salar*) held in Seawater at 10°C. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1059-1096.
4. Broome RL, Brooks DL, Babish JG, Copeland DD, Conzelman GM. Pharmacokinetic properties of enrofloxacin in rabbits. *Am J Vet Res* 1991; 52: 1835-1841.
5. Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. *J Vet Pharmacol Therap* 1996; 19: 1-14.
6. Gavrielli R, Yagil R, Ziv G, Creveld CV, Glickmann A. Effect of water deprivation on the disposition kinetics of enrofloxacin in camels. *J Vet Pharmacol Therap*, 1995; 18: 333-339.
7. Kaartinen L, Salonen M, Allil and Pyorala S. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows. *J Vet Pharmacol Therap* 1995; 18: 357-362.
8. Kung K, Riond JL, Wanner M. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*. 1993; 16: 462-468.
9. Robert DW, Gray ES, Hauptman JG, MacDonald KH. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53: 2315-2319.
10. Shlosbrg A, Ershov E, Bellalche M, Hanji V, Weisman Y and Soback S. The effects of enrofloxacin on hepatic microsomal mixed function oxidases. *J Vet Pharmacol Therap*. 1995; 18: 311-313.