

돼지와 랫트에서 sulfamethazine의 약물동태학 및 조직분포

윤효인 · 박승춘 · 오태광* · 조준형** · 박종명**

충남대학교 수의과대학
한국과학기술원 생명공학연구소*
수의과학연구소**
(1996년 8월 17일 접수)

Pharmacokinetic profile and tissue distribution of sulfamethazine in pigs and rats

Hyo-in Yun, Seung-chun Park, Tae-kwang Oh*, Joon-hyoung Cho**, Jong-myeong Park**

*College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Taejon, Korea
Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, KIST*
Veterinary Research Institute***

(Receive Aug 17, 1996)

Abstract : In order to establish optimal dosage schedules and withdrawal times for sulfamethazine (SMZ) in pigs, pharmacokinetic and tissue distribution experiments were conducted in pigs. For comparative purposes, tissue depletion kinetics are also studied in rats. From three pigs administered with SMZ i.v., the pharmacokinetic profile of SMZ in two pigs was adequately described by a one-compartment open model whereas that in one pig was patterned after a two-compartment open model. Volume of distribution (Vd) was 0.48-0.57 L/kg and biological half-life ($t_{1/2}$) was 11.8-16.8 h. From three pigs dosed with SMZ p.o., pharmacokinetic profile was explainable with a one-compartment open model. Time to reach maximum SMZ concentration in serum (Tmax) was 2.8 h, 3.2 h and 7.5 h. Elimination half-life was 2.8-7.5 h. The descending order in concentration of SMZ was plasma > kidney > liver > lung > heart > pancreas > spleen > duodenum > ileum > brain > adipose tissue from three pigs sacrificed at 5h, 29h and 54h after the administration of SMZ, p.o.. The protein binding of SMZ in pigs was 55.2%(2.5 µg/ml), 71.5% (5 µg/kg) and 71.5%(10 µg/ml). The mean systemic bioavailability (F) of SMZ p.o. was 49.1%. Meanwhile the pharmacokinetic profile of SMZ in rats was adequately described by a one-compartment open model. Absorption of SMZ p.o. in the rat was very rapid. In conclusion, the oral optimal dosage regimen of SMZ for pigs was the initial dose of 45.7 mg/kg followed by the maintenance dose of 30.2 mg/kg for high specific pathogens to SMZ. The time to reach below the stipulated residual allowable concentration (0.1 ppm) was calculated 93 h after oral administration of 200 mg/kg recommended by manufacturers.

Key words : pharmacokinetics, pigs, rats, sulfamethazine, protein binding.

서 론

일반적으로 항균물질의 병원성 미생물에 대한 감수성은 정도의 차이는 있지만 여러 병원성 미생물에 대해 광범위한 항균범위를 나타내고 있으며 또한 동물의 감염증은 중간에 상호 연관되어 나타나는 경우가 많아 항균요법에 사용되는 항균제는 다양한 축종의 다양한 감염증에 무분별하게 남용될 소지가 크다¹. 한편 1946년 Moore *et al.*²이 정제사료에 스트렙토마이신을 첨가하여 병아리의 증체율을 개선하였다고 보고한² 이래 많은 항균물질이 여러 가축의 성장촉진 및 사료효율의 개선 목적으로 사용되고 있어 가축에서의 항균물질 남용의 폭은 더욱 증대되고 있는 실정이다.

설파매타진(이하 'SMZ'로 표기)은 현재 국내외를 막론하고 가축의 감염증 치료 및 예방목적으로 수의임상에 널리 사용되고 있으며 가축의 성장촉진용으로도 다량 소모되고 있는 대표적인 항균물질의 하나이다. 우리나라에 있어 SMZ는 국내 설파제 총물량규모의 약 60%가 소모되었으며(1991년 통계자료) 특히 돈육중 잔류가 문제가 되어 대일 돈육수출에 문제를 일으킨 항균물질이다. 효과적인 약물요법 및 잔류대책은 투여대상동물에서의 해당 약물의 투여경로, 투여용량에 따른 생체내 거동을 파악하고 각종 조직에서의 잔류농도측정이 선행되어야 한다.

그러나 SMZ가 돼지의 감염증 치료 및 예방목적과 생산성 향상을 위해 다량 사용되고 있는 현실성을 고려할 때 돼지에서의 SMZ의 약물동태학적 특성을 구명하여 적정 용법용량을 선정하고 아울러 돈육 가식부위 조직의 경시적 잔류에 대한 자료를 구함으로써 SMZ의 오남용의 예방과 위생적 돈육생산 기반을 구축하는 것은 매우 긴요하다고 하겠다.

본 연구에서는 SMZ가 다량 사용되고 있는 돼지에 있어서의 SMZ의 동태학적 특성과 주요 가식 조직에서의 경시적 SMZ 농도를 구하여 적정 약물 용법용량과 휴약기간을 검토하고자 하였으며, 아울러 실험동물인 랫트에서 얻어진 SMZ의 혈중동태 및 각 조직에서의 동태적 특성을 구하여 비교 자료로 삼고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 : 충남대학교 농과대학 부속동물사육장에서 사육하고 있는 Yorkshire-Landrace 교잡종 숫돼지 6마리(38.50±9.46kg)를 구입한 후, 실험용 돼지 돈사를 배정받아 1주일의 순화기간을 거친 후 실험에 사용하였다. 6마리 중 3마리는 약물동태학적 실험 그리고 나머지 3마리는 각종 조직잔류농도 측정에 사용하였다. 실험동물인 랫트는 한국인삼연초연구소에서 분양받은 24마리의 숫컷 Sprague-Dawley(280.7±23.2g)를 사용하였으며, 실험군은 각 군의 크기를 3마리로 하여 8개군으로 구성하였다. 8개군은 약물 처치전 0시간, 약물처치후 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간에 살처분하였다.

실험약물 : 본 실험에 사용한 SMZ는 시판용의 것을 사용하였다. 돼지와 랫트에서의 경구투여는 쉐멜 가용산(본제 1g당 SMZ Na 815mg 함유, 유한양행)을 이용하였으며, 돼지에서의 정맥투여는 설파 33 주사(본제 1ml당 SMZ Na 330mg 함유, 한국미생물연구소)를 사용하였다.

SMZ 투여 및 가검 시료의 채취 : 돼지에서의 경구투여는 쉐멜 가용산을 SMZ으로 환산하여 246mg/kg, 66mg/kg, 33mg/kg의 용량으로 경구투여하였다. 돼지의 조직 잔류농도 측정을 위해서는 200mg/kg와 20mg/kg의 용량을 선정하여 경구투여하였다. 한편 돼지에서의 SMZ 정맥주사는 시판 설파 33주사를 이용하였으며 SMZ로 환산하여 49.5mg/kg, 16.5mg/kg 두 수준의 용량을 투여하였다. 돼지의 혈중약물동태학적 분석을 위해 약물투여전 0시간 혈액을 채취한 후, SMZ 투여후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간에 혈액을 채취하였다. 돼지에서의 조직잔류연구는 SMZ를 투여한 후 5시간, 29시간, 54시간에 돼지를 살처분하여 혈액, 신장, 간장, 폐장, 심장, 췌장, 비장, 십이지장, 회장, 골격근 및 뇌조직을 분리하여 액체질소하에서 냉동시킨 후 측정전까지 -80℃에서 냉동보관하였다. 같은 요령으로 살처분 시점의 방광과 담낭의 요와 담즙을 각각 수거하여 실험에 공하였다. 랫트는 쉐멜 가용산을 삼차증류수에 용해한 후 SMZ으로 20mg/kg의 용량으로 랫트 존데를 이용하여 경구투여하여 조직잔류 동태학을 알아보았다. 랫트의 시료의 채취는 SMZ 투여후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간에 도살하여 혈액, 신장, 간장, 폐장, 골격근을 신속하게 분리하여 액체질소로 냉동시킨 후 -80℃에 냉동보관하였다.

혈액의 전처리 : SMZ를 투여하고난 후 정해진 시간에 채취한 혈액을 냉장고에 1시간동안 저장한 후 4,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 혈장을 얻고 이를 다음 Fig 1과 같은 방법에 의해 전처리한 후 HPLC로 약물을 측정하였다.

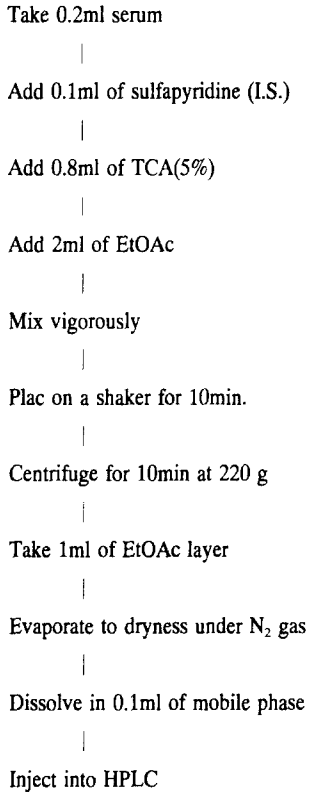


Fig 1. Extraction procedure of sulfamethazine in plasma.

조직의 전처리 : 냉동보관된 조직을 실온에서 해빙한 후 조직 1g에 0.1M 인산완충액(pH 6.7) 1ml을 가한 후 균질기(Omni Model 17105, 미국)를 이용하여 조직을 균질시켰다. 이 균질액 1ml을 취한 후 위의 혈장 시료와 같은 방법에 의해 HPLC 측정을 위한 전처리를 시행하였다.

HPLC 분석조건 : HPLC system (Waters사)은 solvent delivery system (Model 6000A), data module(Model 720), variable wavelength UV detector(Model 486) 및 μ Bondapak C18 column으로 구성하였다. 이동상은 MeOH : phosphate buffer(pH 6.7) (v/v 1:9) 혼합액을 microfilter(Millipore사)로 여과하여 사용하였으며 flow rate를 1.0ml/min으로 하여 265nm에서 측정하였다.

혈장단백 결합율 측정 : Stah *et al*⁷의 방법에 따라 Amicon사(미국)의 Micropartition system 1(MPS-1)을 이용한 한외여과법에 의하여 SMZ의 돼지 혈장단백결합율을 측정하였다. 즉, 돼지의 혈장 480 μ l에 SMZ용액(단계별 농도 : 2.5 μ g/ml, 5 μ g/ml, 10 μ g/ml) 20 μ l을 가한 후 실온에 30분간 방치하고 진탕수조(37 $^{\circ}$ C)에서 1시간 동안 진탕시키고 Amicon ultrafiltration kit에 옮겨 원심분리하여(3,000 rpm, 20 min) 상층액(혈중농도, Ct)과 여과액(유리농도, Cf)에서의 SMZ 농도를 HPLC에 의해 측정하였다. SMZ의 혈장단백결합율(%)은 (Ct-Cf)/Ct \times 100으로 환산하였다.

약물동태학 분석 : SMZ의 약물동태학적 분석은 그라프법에 의해 초기값을 구해 컴퓨터 데이터 프로그램 작성에 참고하였다. 그후 비선형 최소자승법을 이용하는 PCnonlin을 이용하여 1-compartment model 및 2-compartment model에 각각 simulation하여 AIC값에 의해 최적모형을 선정하여 약물동태학적 parameter를 구하였다.

결 과

돼지에서의 SMZ의 체내 동태 : 세마리의 숫돼지에 SMZ를 경정맥에 주사하여 나타난 혈장농도의 경시적

Table 1. Pharmacokinetic parameters of sulfamethazine administered intravenously to three pigs at dosage of 49.5 mg/kg(Pig 1 and Pig 2) and 16.5 mg/kg (Pig 3)

Parameter	Unit	Pig No.		
		1	2	3
Ke	h ⁻¹	0.05	—	0.06
t _{1/2}	h	13.01	—	11.09
Vd	L/kg	0.51	0.57	0.48
AUC	h·mg/L	1849.58	1903.95	595.53
Cl	L/kg h	0.03	0.03	0.02
AUMC	mg·h ² /L	34717.08	41805.14	10305.99
MRT	h	18.77	21.95	17.30
C _{max}	μ g/ml	98.53	179.29	34.41
A	μ g/ml	—	101.34	—
B	μ g/ml	—	70.95	—
α	h ⁻¹	—	0.54	—
β	h ⁻¹	—	0.04	—
T _{1/2α}	h	—	1.29	—
T _{1/2β}	h	—	16.75	—
Model		One	Two	One

* values presented are arithmetic mean.

변화를 Fig 3에 도시하였으며 약물동태의 모수를 Table 1에 표기하였다. 두 마리 돼지에서의 대수농도-시간곡선은 1-compartment model을 따르고 있었으며 나머지 한 마리는 2-compartment model의 형태를 취하고 있음을 알 수 있었다(Fig 2). 세마리의 돼지에서의 분포적용은 0.50L/kg, 0.57L/kg, 0.48L/kg으로 나타났다.

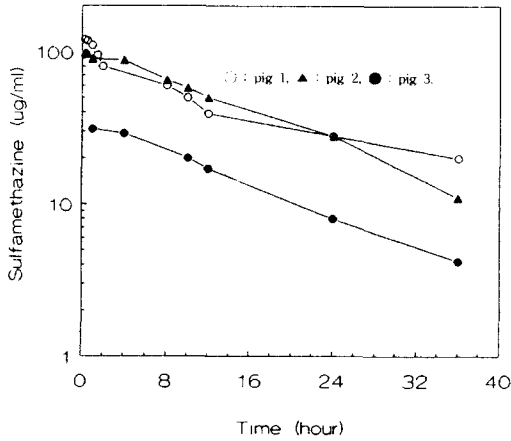


Fig 2. Plasma disposition of sulfamethazine in three pigs following intravenous administration of 49.5mg/kg(pig 1 and pig 2) and 16.5mg/kg(pig 3) sulfamethazine.

돼지에 SMZ를 경구투여한 후 시간에 따른 혈장농도의 변화는 1차 지수적 흡수와 1-compartment 소실 양상을 나타내고 있었다(Fig 3). 이 때의 계산된 약물동태학적 모수를 Table 2에 나타내었다. 세마리의 돼지에서 SMZ

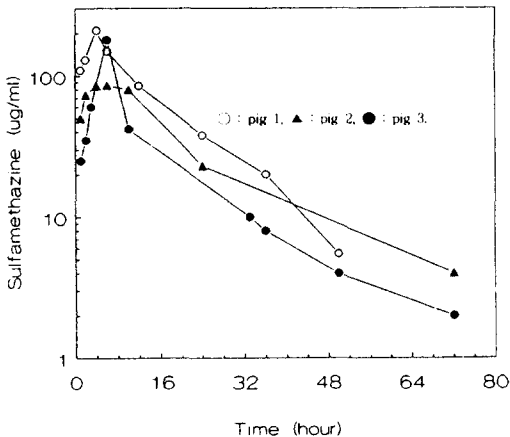


Fig 3. Plasma disposition of sulfamethazine in three pigs following oral administration of 246mg/kg(pig 1), 66mg/kg(pig 2), and 33mg/kg(pig 3) sulfamethazine.

를 반복시켜 나타난 최고혈중도달시간(Cmax)은 3.2시간, 2.8시간 및 7.5시간으로 나타났다. 실험동물에서의 SMZ 흡수속도 상수는 0.12에서 1.12로 넓은 범위를 나타내었다. SMZ 경구투여시의 분포용적은 두 마리의 돼지에서는 정맥주사시의 그것과 거의 차이를 보이지 않는 수치인 0.65L/kg, 0.55L/kg으로 계산되었다.

돼지에서 SMZ 경구투여후 시간에 따른 조직농도의

Table 2. Pharmacokinetic parameters of sulfamethazine administered orally to three pigs at dosage of 246mg/kg(Pig 1), 66mg/kg(pig 2), and 33mg/kg(Pig 3)

Parameter	Unit	Pig No.		
		1	2	3
ka	h ⁻¹	0.79	1.12	0.13
ke	h ⁻¹	0.08	0.06	0.13
T _{1/2a}	h	0.39	0.61	5.15
T _{1/2e}	h	8.23	12.36	5.31
Vd	L/kg	1.02	0.65	0.55
Cmax	μg/ml	184.94	87.36	132.22
Tmax	h	3.17	2.79	7.54

* Values presented are arithmetic mean.

변화양상을 알아보기 위해 세마리의 돼지를 혈중최고농도 도달시간인 5시간을 포함하여 29시간 및 54시간에 살처분하여 혈장, 신장, 간장, 폐장, 심장, 췌장, 비장, 십이지장, 회장, 골격근, 뇌조직 및 피하지방조직에서의 SMZ의 농도를 측정된 결과를 Fig 4에 도시하였다. 전시간대에서 혈장농도가 가장 높았고 피하지방조직에서의 농도가 가장 낮았다. 5시간에 살처분한 각종 조직농도는 위에 열거한 순서와 같았다. SMZ 투여후 29시간에 도살한 돼지의 SMZ 농도는 혈장 > 신장 > 간장 > 폐장 > 심장 > 췌장 > 골격근 > 신장 > 췌장 > 십이지장 > 회장 > 지방조직의 순이었다. 한편 54시간에 살처분한 돼지에서의 SMZ 농도는 간장과 신장의 농도의 순위가 바뀌었다. 혈장 및 각 조직농도의 변화를 보이고 이는 Fig 4는 시간에 따라 혈장농도에 연동하여 조직농도가 변화되고 있는 양상을 뚜렷하게 보여주고 있다. 20mg/kg를 투여한 돼지에서 5시간째의 담즙의 농도는 586.94μg/ml, 요의 농도는 585.27μg/ml이었으며, 200mg/kg를 투여한 돼지에서 29시간째에 수거한 담즙의 농도는 12.64μg/ml, 요의 농도는 12.61μg/ml이었으며 또 54시간째의 수거 담즙의 농도는 0.86μg/ml, 요의 농도는 1.15μg/ml로 시간에 따라 감소되는 경향을 알 수 있었다.

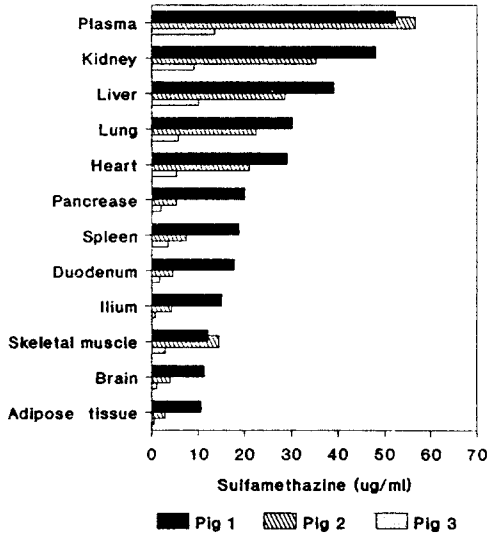


Fig 4. Tissue concentration of sulfamethazine administered orally to three pigs. Pig 1: killed at 5 hr from dosage of 20 mg/kg, Pig 2: killed at 29 hr from dosage of 200 mg/kg, Pig 3: killed at 54 hr from dosage of 200 mg/kg

돼지에 있어서의 SMZ의 적정 투여용량 설정 : 돼지에 있어서의 SMZ의 혈장단백결합율은 2.5µg/ml에서 55.2%, 5µg/ml에서 71.5%, 10µg/ml에서 71.57%로 나타났으며, 돼지의 혈장단백농도는 94.33 ± 4.02mg/ml이었다. 돼지에 있어서의 SMZ의 적정용법 용량을 계산하기 위하여 안전계수를 산입한 Detti와 Spring¹⁴의 방법을 이용한 아래의 식에 의해 구하였다. 그 결과는 Table 3에 표기하였다.

$$\text{초기용량} = C_{\text{min}} V_d e^{K_{\text{el}} t} / (100 - B)$$

$$\text{유지용량} = C_{\text{min}} V_d (e^{K_{\text{el}} t} - 1) / (100 - B)$$

Table 3. Calculated maintenance doses of sulfamethazine for pigs in mg/kg body weight for different dosage intervals and microorganisms of different susceptibility values in parentheses are initial doses

Class	Susceptibility (MIC, µg/ml)	Dosage interval(t)		
		8h	12h	24h
Sensitive	less than 5	16.4 (31.9)	30.2 (45.7)	119.1 (134.6)
Moderate	5- 50	163.7(319.0)	302.0(457.2)	1191.1(1346.4)
Resistant	more than 100	327.5(638.0)	603.9(914.5)	2382.2(2692.8)

* Values presented are arithmetic mean.

돼지에서의 SMZ의 안전 휴약기간 : 안전휴약기간은 사용약제의 해당동물에서의 약물동태학적 거동에 의해 추정할 수 있다. 본 실험에서 같은 시간에 살처분한 돼지의 혈장농도는 다른 시험조직에 비해 높게 나타났기 때문에 혈장농도를 기준으로 하고 우리나라 식육중 SMZ 허용기준인 0.1ppm을 이용하여 안전휴약기간의 이론치를 구하려고 시도하였다. SMZ의 경구투여의 약물동태 모형은 1-compartment를 설명이 가능하였기 때문에 $C \cdot K_{\text{el}} / (V_d (k_{\text{el}} - K_{\text{e}})) (e^{-K_{\text{el}} t} - e^{-K_{\text{e}} t})$ 의 식에 산입하여 나타난 이론 혈장농도를 계산하였다. SMZ 경구제제의 체조화사 권고용량인 200mg/kg를 투여후 93시간이면 잔류허용기준 이하인 0.099에 도달한다. 그러나 실제 야외에서의 SMZ를 적용할 때 과량 투여하는 경우가 많고 또한 제제에 따라 흡수율과 생체이용율이 다르기 때문에 흡수율에서의 2배의 차이와 생체이용율에서의 2배의 차이를 고려하면 적어도 12일 이상의 휴약기간을 고려할 수 있다.

SMZ의 랫트에서의 경구투여시 약물동태학적 특성 : SMZ를 경구투여한 랫트를 정해진 시간에 순차도살하여 각종 시료를 구한 본 실험에서의 혈장 및 각종 조직에서의 SMZ의 경시변화를 Fig 5와 Fig 6에 도시하였다. 최초에 도살한 시간인 0.5시간에 이미 충분한 혈장농도 및 조직농도를 나타내어 그 후의 시간이 지남에 따라 감소하는 양상으로 미루어 보아 SMZ는 랫트에서 흡수가 매우 양호함을 알 수 있었다. 혈장 및 본 실험에서 검토된 모든 조직에서의 SMZ의 동태학은 1-compartment model

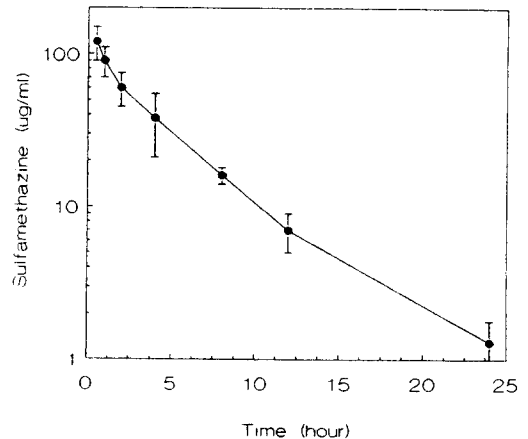


Fig 5. Plasma disposition of sulfamethazine in each three rats per scheduled sacrificing time of period following the administration at 20mg/kg sulfamethazine orally.

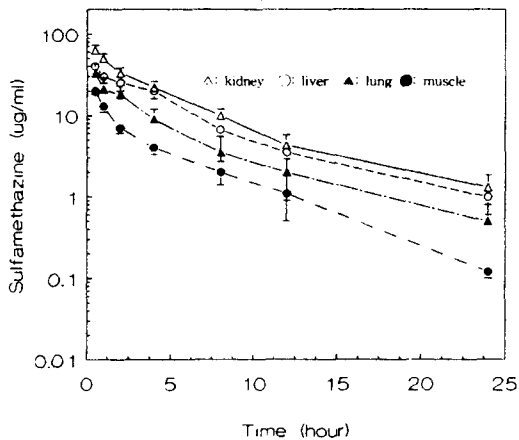


Fig 6. Tissue depletion profile of sulfamethazine in each three rats per predetermined slaughtering time of period following oral administration of 20 mg/kg sulfamethazine.

로 설명이 가능하였다. Fig 6을 살펴보면 각종 조직에서의 SMZ 농도는 시간에 따라 비슷한 기울기를 가지고 감소하고 있으며 혈류가 매우 좋아 전조직이 하나의 체액 구로 거동되고 있음을 알 수 있었으며 이 약물의 주된 배설경로인 신장과 대사기관인 간장에 높은 농도를 나타내었다.

Table 4. Rat tissue depletion kinetic parameters of sulfamethazine(p.o., 20 mg/kg) from the values obtained at the scheduled slaughtering time

(Mean ± S.E.M)

Tissue	C _{max} (µg/g)	Kd(h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	Cl(l/kg/h)
Skeletal M.	28.12 ± 18.92	0.59 ± 0.48	1.67 ± 0.95	0.45 ± 0.17
Lung	42.48 ± 17.80	1.71 ± 0.94	1.71 ± 0.94	0.24 ± 1.10
Liver	52.46 ± 25.92	2.65 ± 1.68	2.65 ± 1.68	0.15 ± 0.08
Kidney	77.97 ± 32.20	2.43 ± 1.26	2.43 ± 1.26	0.09 ± 0.04
Plasma	154.65 ± 61.86	2.05 ± 1.07	2.05 ± 1.07	0.06 ± 0.02

- Kd means depletion rate constant.
 - In plasma, the unit of C_{max} is µg/ml.

고 찰

식용동물에 있어서의 항균물질의 남용은 내성균의 증식을 조장할 뿐 아니라 사람에게 잔류이행하여 공중위생학적 문제를 야기시킨다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 안전휴약기간을 설정 운영하고 있다. 이러한 안

전휴약기간은 사용약제의 해당동물에서의 약물동태학적 거동에 의해 추정할 수 있다. 본 연구에서는 SMZ가 다량 사용되고 있는 돼지에 있어서의 SMZ의 동태학적 특성과 주요 가식 조직에서의 경시적 SMZ 농도를 구하여 적정 약물 용법용량과 휴약기간을 검토하고자 하였으며, 아울러 실험동물인 랫트에서 얻어진 SMZ의 혈중 동태 및 각 조직에서의 동태적 특성을 구하여 비교 자료로 삼고자 하였다.

돼지에서의 SMZ 정맥주사하여 나타난 혈장농도의 경시적 변화를 Fig 2에 도시하였다. 두 마리 돼지에서의 대수농도-시간곡선은 1-compartment model을 따르고 있었으며 나머지 한 마리는 2-compartment model의 형태를 취하고 있음을 알 수 있다. 2-compartment로 설명되는 돼지는 혈장 체혈간격이 짧은 것과 관련이 있는 것으로 생각이 들지만 돼지에서 SMZ의 혈중동태는 1-compartment model로 설명이 가능하였다. 실험에 사용된 세마리의 돼지에서의 분포용적은 0.50L/kg, 0.57L/kg, 0.48L/kg으로 나타나, Nouws *et al*⁹이 보고한 0.6L/kg와 거의 비슷한 성적을 얻었다. SMZ의 생체내 반감기는 11.8시간에서 16.8시간의 범위로 다른 동물종에 비해 길었다. Witkamp *et al*¹¹이 여러 스킷 동물에서 SMZ의 종차에 따른 연구에 의하면 랫트는 2.7시간, 소는 5.8시간, 토끼는 0.4시간, 산양은 8.7시간이었다. 따라서 돼지에서 이와같이 SMZ의 생체내 반감기가 길다는 것은 다른 동물에 비해 잔류문제를 일으킬 가능성이 크다는 것을 시사하여 주고 있다.

돼지에 SMZ를 경구투여한 후 시간에 따른 혈장농도의 추이는 세 마리 모두에게 1차지수적 흡수와 1-compartment의 소실양상을 나타내고 있었다(Fig 3). 세마리의 돼지에서 나타난 최고혈중도달시간은 3.2시간, 2.8시간 및 7.5시간으로 다른 연구자⁹가 보고한 2.7시간에 비해 약간 느리게 나타났다. 이러한 차이는 외국 SMZ 제제와 본 실험에 사용한 시판 국산제제의 생물학적 동등성(bioequivalence)의 차이와 한편 동물 개체에 따른 흡수능의 차이에 의해서 설명할 수가 있는데 본 실험동물에서의 SMZ 흡수속도 상수는 0.12에서 1.12로 넓은 범위를 나타내었다. SMZ 경구투여시의 분포용적은 두 마리의 돼지에서는 정맥주사시의 그것과 거의 차이를 보이지 않는 수치인 0.65L/kg, 0.55L/kg이었다. 한 마리에서는 전생체수분량보다 큰 1.02를 나타내어 조직의 축적을 의심하게 하였다. 경구투여는 정맥주사에 비해 결과 해석에

어려움이 수반되기 때문에 추후 실험동물의 크기를 늘려 통계학적인 측면에서의 접근이 이루어져야 확실한 결론을 내릴 수 있을 것으로 생각된다.

SMZ 경구투여 후 시간에 따른 조직농도의 변화양상을 알아보기 위해 세마리의 돼지를 혈중최고농도 도달 시간인 5시간을 포함하여 29시간 및 54시간에 살처분하여 혈장, 신장, 간장, 폐장, 심장, 췌장, 비장, 십이지장, 회장, 골격근, 뇌조직 및 피하지방조직에서의 SMZ의 농도를 측정된 결과를 Fig 4에 도시하였다. 29시간에 도살한 돼지의 SMZ 농도는 혈장 > 신장 > 간장 > 폐장 > 심장 > 골격근 > 신장 > 췌장 > 십이지장 > 회장 > 뇌 > 지방조직의 순이었다. 한편 54시간에 살처분한 돼지에서의 SMZ 농도는 혈장 > 간장 > 신장 > 폐장 > 심장 > 비장 > 골격근 > 췌장 > 십이지장 > 뇌 > 회장 > 지방조직으로 간장과 신장의 농도의 순위가 바뀌었다. 특히 이 실험에서 언급해야 할 사실은 본 실험에 투여된 용량은 실제 제조회사가 추천하는 용량(200mg/kg)과 이의 1/1 용량인 20mg/kg임에도 투여후 5시간 및 29시간에 도살한 모든 실험조직에서 잔류허용기준인 0.1ppm을 훨씬 초과하였으며 54시간째에도 대부분의 조직에서 허용기준을 상회하였다. 다만 이 시간대(54시간)에 뇌조직, 회장 및 지방조직에서 각각 0.07ppm, 0.05ppm, 0.04ppm을 나타내어 허용기준 미만이었다. 본 실험의 결과에 의해서도 SMZ의 안전휴약기간을 준수해야 하는 당위성을 발견할 수 있었다. 혈장의 농도에 비해 다른 모든 조직의 농도가 낮은 것은 이 약물의 낮은 분포용적(1/1kg 이하)와 높은 혈장단백결합(50% 정도)에 의해 설명이 가능하지 않은가 생각된다. 한편 살처분시의 담낭과 방광에서 수거한 담즙과 요의 SMZ의 농도를 측정하였는데, 20mg/kg를 투여한 돼지에서 5시간째에 담즙의 농도는 586.94µg/ml, 요의 농도는 585.27µg/ml이었으며, 200µg/ml를 투여한 돼지에서 29시간째에 수거한 담즙의 농도는 12.64µg/ml, 요의 농도는 12.61µg/ml이었고 또 54시간째의 수거 담즙의 농도는 0.86µg/ml, 요의 농도는 1.15µg/ml로 시간에 따라 감소되는 경향을 알 수 있었으나 본 실험에 사용된 동물수가 현저히 적었으며 또한 담낭 및 방광에 저류된 담즙 및 요가 도살전에 체외로 얼마만큼 배출되었는지를 알 수 없기 때문에 상기의 측정치에 큰 의미를 부여할 수 없다. 추후 대사케이지를 이용한다든지 또는 경시적 담즙 수거를 위한 수술기법을 동원한 보다 정확한 실험이 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

SMZ의 항균력은 혈장단백과 결합되지 않는 유리형이 나타내고 있다. 따라서 SMZ의 혈장단백 결합율을 아는 것은 SMZ 투여용량의 선정에 있어 필수적인 과정이다. 본 실험에서 조사된 돼지의 혈장단백 결합율은 2.5µg/ml에서 55.2%, 5µg/ml에서 71.5%, 10µg/ml에서 71.57%로, Nouws *et al*⁹이 돼지 혈장에서 보고한 65%와 그리고 Du Souich *et al*¹²이 보고한 77%와 큰 차이를 나타내지 않았다. 본 실험에 사용한 돼지의 혈장단백농도는 $94.33 \pm 4.02 \text{mg/kg}$ 이었다. 본 실험에 사용된 시판 경구용 SMZ 제제의 생체이용율의 평균값은 49.1%로 계산되었다. 이러한 수치는 다른 연구자⁹가 돼지에서의 SMZ를 둔복투여하여 얻은 성적인 88.9%보다는 훨씬 적으나 사료에 혼합하여 얻은 생체이용율인 48.0%와 거의 비슷한 성적이었다. 이는 본 실험에서는 야외조건에 유사하게 하기 위해 SMZ 투여전 사료급여를 특별하게 제한을 하지 않았기 때문에 섭취된 위내용물의 영향에 의해 생체에 흡수되는 양이 적어진 것인지 또는 국산 SMZ 경구제와 외국 SMZ 경구제 간의 생물학적 동등성이 상이함에 의한 것인지 현재로서 확실하게 결론지을 수 없다. 그러나 실제 임상에 있어서의 유사조건이 본 실험의 결과를 이용하여 다음의 적정 용법용량계산에 사용하였다.

결과제는 세균의 염산 형성을 억제함으로써 세균단백합성을 저해하는 대표적인 정균성 항균물질에 속한다. 따라서 본 실험에 사용한 SMZ의 항균요법은 정균제의 그것에 준용하여 사용하여야 할 것이다. 일반적으로 정균제는 치료 전기간을 걸쳐 감염조직에서의 항균농도 이상이 유지되어야 한다. 나아가 동물 개체차의 특성을 고려하여 안전계수를 산입하면 더욱 합리적인 항균요법을 구할 수 있을 것으로 생각된다. Detti와 Spring¹⁴은 정균제의 항균요법에 대한 권고로 약물의 최소혈중농도는 μ_{xa} 를 사용할 것을 제시하고 있다. 여기에서 μ 는 정균제의 MIC를 그리고 σ 는 안전계수를 가르키고 있으며 안전계수는 여러 학자들에 의해 3, 4, 5를 이용하고 있다. 이러한 관점에서 SMZ의 적정 용법용량을 Pilloud¹⁵의 방법을 준용하여 구하였다. 즉, SMZ에 대한 감수성 균주는 MIC가 5µg/ml 이하로서 그람양성균으로 *A pyogenes*, *L monocytogenes*, *S aureus*, *S agalactiae*, *beta hemolytic streptococci* 등과 그람음성균으로 *B canis*, *E coli*, *K pneumoniae*, *Proteus sp.* 등이 있으며 중등도의 감수성을 가진 세균은 *C renale*, *N asteroides* 등의 그람양성균과 *B bronchoseptica*, *C jejuni*, *H equigenitalis*, *P multocida*, *P aeru-*

ginosa, *Salmonella* sp. *Y enterocolitica* 등의 음성균이 포함된다. 한편 감수성이 낮은 균주는 그람양성균으로 *R equi* 등과 그람음성균으로 *H pleuropneumoniae*, *H somnus* 등이 있다. 본 실험약물의 돼지에서의 용법용량을 제조회사가 추천한대로 시행할 경우 감수성균주라면 투여간격 12 시간으로 1일 2회 투여 및 투여간격 24 시간으로 1일 1회 투여하더라도 약효를 기대할 수 있을 것으로 생각이 된다. 그러나 감수성이 중정도의 세균에 있어서는 추천용량은 부족하여 12 시간 간격으로 1일 2회 투여한다 하더라도 추천용량의 2 배 이상이 필요하다. 한편 감수성이 낮은 균주는 고찰이 필요하지 않을 정도로 매우 과량이 요구되기 때문에 이들 균주에 대해서는 SMZ 사용은 절대 금지하여야 할 것이다. 위에서 살펴본 바와 같이 설파제는 다른 항균제에 비해 항균요법시에는 원인균의 배양에 의한 감수성검사를 선행한 후 감수성이 인정되는 예에 한해 사용하는 것이 합리적인 약물요법이라고 하겠다.

본 실험에서 같은 시간에 살처분한 돼지의 혈장농도는 다른 시험조직에 비해 높게 나타났기 때문에 혈장농도를 기준으로 하고 우리나라 식육중 SMZ 허용기준인 0.1ppm을 이용하여 안전휴약기간의 이론치를 구하려고 시도하였다. SMZ의 경구투여의 약물동태 모형은 1-compartment를 설명이 가능하였기 때문에 $C = K_1 F D / (Vd(k_1 - K_1)) (e^{-k_1 t} - e^{-K_1 t})$ 의 식에 산입하여 나타난 이론 혈장농도를 계산하였다. SMZ 경구제제의 제조회사 권고용량인 200mg/kg를 투여후 93시간이면 잔류허용기준 이하인 0.099에 도달한다. 그러나 실제 야외에서의 SMZ를 적용할 때 과량 투여하는 경우가 많고 또한 체제에 따라 흡수율과 생체이용율이 다르기 때문에 흡수율에서의 2배의 차이와 생체이용율에서의 2배의 차이를 고려하면 적어도 12일 이상의 휴약기간을 고려할 수 있다. 따라서 현행 SMZ의 안전 휴약기간으로 설정된 15일은 적절한 것으로 생각된다.

SMZ를 경구투여한 랫트를 정해진 시간에 순차도살하여 각종 시료를 구한 본 실험에서의 혈장 및 각종 조직에서의 SMZ의 경시변화를 Fig 6와 Fig 7에 도시하였다. 최초로 도살한 시간인 0.5시간에 이미 충분한 혈장농도 및 조직농도를 나타내어 그 후의 시간이 지남에 따라 감소하는 양상으로 미루어 보아 SMZ는 랫트에서 흡수가 매우 양호함을 알 수 있었다. 이러한 흡수양상은 0.5시간 이전의 도살균을 실험에 포함하였더라면 보다 확

실하게 알 수 있었으리라고 사료된다. 혈장 및 본 실험에서 검토된 모든 조직에서의 SMZ의 동태학은 1-compartment model로 설명이 가능하였다. 약물투여 초기로부터 도살시간 간격을 보다 짧게 하면 이러한 양상이 변화되는지에 대한 추사가 필요하다고 생각된다. Fig 7을 살펴보면 각종 조직에서의 SMZ 농도는 시간에 따라 비슷한 기울기를 가지고 감소하고 있으며 전시간대에 걸쳐 혈장 > 신장 > 간장 > 폐장 > 골격근의 순이었다. 랫트는 심장박동수가 높고 또한 혈류가 매우 좋아 전조직이 하나의 체액구로 거동되고 있음을 알 수 있었으며 이 약물의 주된 배설경로인 신장과 대사기관인 간장에 높은 농도를 나타내었다. Table 4에서 SMZ를 경구투여 하여 정해진 시간에 도살한 랫트에서 얻어진 각종 조직에서의 SMZ 잔류농도와 이를 같은 시간대에 혈장농도와와의 비율은 계산함으로써 상대적 축적정도를 알아보았다. Table 4 잔류농도와 이를 같은 시간대의 혈장농도와와의 비율은 계산함으로써 상대적 축적정도를 알아보았다. 혈장 반감기는 2.05시간으로 돼지에서 구해진 혈장 반감기 8.63(경구투여의 경우)에 비해 4배 이상 짧았다. 이러한 결과는 종차에 따른 SMZ의 약물동태학적 차이를 나타내는 것으로 실험동물물 사용하여 얻어진 약물동태학적 지표를 경제동물에 적용할 때의 제한점을 확인해주는 결과로 해석된다. 동물약품의 생체실험을 사용 측정별로 따로 실험이 요구되는 것을 시사하여 주고 있다.

결론

돼지에서 SMZ의 적정용법 용량과 휴약기간을 검토하기 위해 약물동태학적 특성과 경시별 조직잔류농도를 측정하였으며, 랫트에서 SMZ의 조직분포를 비교 실험하였다. 세 마리의 돼지에 SMZ를 정맥주사하였을 때 두 마리(49.5mg/kg 및 16.5mg/kg)에서 1-compartment로 설명이 가능하였으며, 한 마리(49.5mg/kg)에서는 2-compartment open model을 취하였다. 분포용적(Vd)은 0.48-0.57L/kg이었고 반감기는 11.8-16.8시간으로 다른 동물에 비해 길었다. SMZ를 246mg/kg, 66mg/kg, 33mg/kg으로 경구투여 후 나타난 약물동태학은 1차 지수적 흡수와 1-compartment open model형의 소실과정으로 설명할 수 있었다. 최고혈중도달시간(Tmax)은 2.8시간, 3.2시간, 7.5시간이었으며 소실반감기(T_{1/2})는 2.8-7.5시간이었다. 돼지에서 SMZ의 조직분포를 알아보기 위하여 경구투여한

후 5시간, 29시간, 54시간에 도달하여 각종 조직의 SMZ 농도를 측정하였을 때 혈장이 가장 높았고 피하지방이 가장 낮았다. 5시간째 높은 순서로 조직을 표시하면 혈장 > 신장 > 간장 > 폐장 > 심장 > 췌장 > 비장 > 십이지장 > 회장 > 골격근 > 뇌조직 > 피하지방이었다. 54시간째의 뇌조직, 회장, 피하지방을 제외하고 전시간 전조직에서 잔류허용농도인 0.1ppm을 초과하고 있었다. 돼지 혈장 단백질에 대한 SMZ 결합율은 55.2%(2.5µg/ml), 71.5%(5µg/ml), 71.5%(10µg/ml)이었다. 시판용 경구용 SMZ의 생체이용률(F)은 49.1%이었다. 시판용 SMZ 경구제에 돼지에서의 적정용법 용량은 SMZ 고감수성균주의 경우 초회투여 45.7mg/kg와 유지용량으로 30.2mg/kg이었으며 중정도 및 저감수성균주의 경우 매우 다량 투여가 요구되었다. 제조회사 추천용량은 SMZ 고감수성 균주에만 적합하였다. 돼지에서 제조회사 권고용량인 200mg/kg를 경구투여하였을 때 잔류허용농도 (0.1ppm) 이하로 최초로 도달하는 시간은 93시간이었다. SMZ의 랫트에서의 동태는 1-compartment open model이었고 경구 SMZ 제제의 흡수는 신속하였다. SMZ(20mg/kg, p.o.) 투여후 0.5시간에서 24시간 사이에 살처분한 랫트의 각 조직농도는 모든 시간대에서 혈장 > 신장 > 간장 > 폐장 > 골격근이었다.

참 고 문 헌

1. Vanden KFW. Animal drugs and the evaluation of residues in milk and meat. In *Veterinary Pharmacology and Toxicology*. Ed. Ruckebusch, Y. et al. pp 760-763, MRT Press Ltd., Boston, 1983.
2. Moore PY. Use of sulfaxidine, streptothricine, and streptomycin in nutritional studied with the chick. *J Biol Chem*, 1946; 165; 437-441.
3. Williams GM, Weisburger JH. Chemical carcinogenesis. In Casarett and Doull' *Toxicology*, 4th ed. Amdur M.O., Doull J., Klassen, C.D. pp. 127-200, Pergamon Press, New York, 1991.
4. Booth NH. Toxicology of drug and chemical residues. In *veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th ed. ed. booth N.H., MacDonald L.E. pp. 1149-1205, Iowa State University Press, Ames, 1988.
5. Kirkwood JF, Widdowson MA. Interspecies variation in the plasma half-life of oxytetracycline in relation to body weight. *Res Vet Sci*, 1946; 48: 180-183.
6. Van Miert A. Extrapolation of pharmacological and toxicological data based on metabolic weight. *Arch Exp Vet med Leipzig*, 1989; 43: 481-488.
7. Stah VP, Wallace SM, Rigelman S. Microultrafiltration technique for drug-protein binding determination in serum protein. *J Pharm Sci*, 1981; 70: 146-150.
8. Nouws JFM, Vree TB, Hekster YA, et al. *In vitro antimicrobial activity of hydroxy-and N₄-acetylsulphonamide metabolites*. *Vet Q*, 1985; 7: 70-72.
9. Nouws JFM, Vree TB, Baakman M, et al. Pharmacokinetics, renal clearance, tissue distribution, and residue aspects of selphadimidine and its N₄-acetyl metabolite in pigs. *Vet Q*, 1986; 8: 123-135.
10. Vree TB, Hekster YA. Pharmacokinetics of sulfonamides revisited. *Anntibiotica and Chemotherapy*, 1985; 35: 1-208.
11. Witkamp RF, Yun HI, Van't Klooster GAE, et al. Comparative aspects and sex differentiation of plasma sulfamethazine and metabolite formation in rats, rabbits, dwarf goats, and cattle. *Am J Vet Res*, 1992; 53; 1830-1835.
12. Du Souich P, Lalka D, Slaughter R, et al. Mechanisms of nonlinear disposition kinetics of sulfamethazine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979; 25: 172-183.
13. Prescott JF, Baggot JD. Antimicrobial therapy in *Veterinary Medicine*, p.44. Blackwell Scientific Publications, 1987.
14. Delti L, Spring P. *Regensb Arzl Forildung*. 1966; 14: 2.
15. Pilloud M. Pharmacokinetics, plasma protein binding and dosage of oxyteracycline in cattle and horses. *Res Vet Sci*, 1973; 15: 224-230.
16. Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine*, 3rd ed. Williams & Wilins, Baltimore, 1991.