

## 녹차의 주성분인 에피갈로카테킨 갈레이트의 흰쥐에서의 약물속도론적 연구

김동출<sup>†</sup> · 임재수

충남대학교 약학대학  
(1999년 4월 29일 접수)

### Pharmacokinetic Study of Epigallocatechin Gallate in Rats

Dong-Chool Kim<sup>†</sup> and Jae-Soo Lim

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea

(Received April 29, 1999)

**ABSTRACT**—Pharmacokinetics of epigallocatechin gallate(EGCG) was studied following i.v. bolus and oral administration in rats. The values of systemic clearance(CL) were  $67.9 \pm 5.2$  and  $26.5 \pm 1.4$  ml/min/kg following i.v. bolus administration of 1 mg and 5 mg EGCG, respectively. The values of volume of distribution at steady state ( $V_{ss}$ ) were  $380 \pm 56$  and  $835 \pm 84$  ml/kg after i.v. bolus administration of 1 mg and 5 mg EGCG, respectively. The decrease in the value of CL and the increase in the value of  $V_{ss}$  as a function of EGCG dose (1 mg to 5 mg) suggest saturable mechanism(s) responsible for the distribution and elimination of EGCG. The fraction absorbed of EGCG after oral and intraduodenal administration of GTC were 13% and 22% of the dose, respectively. This result suggests a considerable degradation or elimination of EGCG in the gastrointestinal absorption after oral administration in rats.

**Keywords**—Epigallocatechin gallate, Green tea catechin, Pharmacokinetics, Rats

녹차는 영양 및 기호식품으로서 17세기 무렵 영국에 소개된 후, 그 다양한 약효로 인해 동양의 신비한 음료로서 널리 유행하게 되었다. 최근 생명과학의 발달에 힘입어 녹차가 가지고 있는 여러 가지 약리활성이 하나씩 밝혀지고 있다. 녹차는 차나무(*Theae sinensis* L, 차나무과)의 잎을 말린 것으로 강심, 이뇨, 흥분, 해열, 수렴 등의 약리학적 작용을 가지는데 이는 녹차 중의 카페인성분에 의한 것이다.<sup>1)</sup> 한편, 녹차의 catechin류에 대한 다양한 생리활성으로 항산화 작용,<sup>2)</sup> 암 발생억제효과,<sup>3-5)</sup> 콜레스테롤 재흡수 억제,<sup>6,7)</sup> 항 혈전효과,<sup>1)</sup> antibacterial activity,<sup>8)</sup> virus 감염 억제<sup>9)</sup> 등이 보고되어 있다. 그러나 녹차의 유해성은 지금까지 보고된 것이 없으며 이는 녹차의 의약품으로의 개발에 유리한 점이다. 이와 같이 녹차의 catechin류의 약리활성에 대한 많은 연구보고가 있음에도 불구하고, 녹차catechin의 체내동태에 관한 연구보고는 극히 소수에 불과하다. 이는 혈장과 같은 생체 시료 중의 녹차 catechin류의 정량법에 어려움이 있었기 때문인 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 녹차의 catechin류 중에서도 가장 강력한 생리활성을 보이는 성분이며 또 그 함량도 녹차

추출물 중의 약 30%로 가장 많이 함유되어 있는 성분인 epigallocatechin gallate(EGCG)에 주목하여,<sup>10-11)</sup> 흰쥐에 green tea catechin(GTC)를 정맥주사 또는 경구투여후 EGCG의 생체내 동태를 연구하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

GTC는 삼아 약품으로부터 공급 받았으며, (-)-epigallocatechin gallate(EGCG), ethylenediamin-tetraacetic acid(EDTA)는 Sigma Co. (MO, USA)에서, ethyl carbamate, diethyl ether, L(+)-ascorbic acid는 Showa Chemical Inc. (JAPAN)에서, methylene chloride, acetonitrile(ACN), tetrahydrofuran(THF), methyl alcohol, methylene chloride는 Baxter (USA)에서 구입하여 사용하였고, 증류수는 Milli-Q(Millipore Co., USA)에 18 mΩ-cm로 통과시킨 것을 사용하였으며 기타 시약은 모두 특급의 것을 구입하여 사용하였다. 분석기기로서 HPLC system(Hewlet Packard 1100 Series; QuatPump G1311A, Degasser G1322A, Autosampler G1329A, ColComp G1316A, UV detector G1314A)을 사용하였으며, EGCG의 측정에는 ESA Inc. (MA, USA)으로부터 구입한 electrochemical de-

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)821-5936, E-mail : dongchk@hanbat.chungnam.ac.kr

tector인 CoulArray (model # 5600)를 사용하였다.

### 실험동물

삼육실험동물로부터 Sprague-Dawley계 흰쥐를 구입하여 충남대학교 약학대학 동물 사육실에서 사료와 물을 자유로이 섭취할 수 있는 환경(20-25°C, 50-60% RH) 하에서 1주일 이상 적응시킨 후 250-300 g이 되었을 때 사용하였다. 단 경구투여와 소장관 내 투여에 사용한 쥐는 실험 전 12시간 정도 절식 시킨 후에 사용하였다.

### 흰쥐에서의 EGCG 및 GTC의 정맥주사에 의한 투여실험

SD계 흰쥐를 ethyl carbamate(1.5-2 g/kg i.p.)로 마취한 후, 대퇴동맥과 정맥에 PE-50 polyethylene 관을 삽입하여 채혈 및 약물투여에 이용하였다. EGCG의 경우 투여량이 0.1, 1, 5 mg 이었으며, GTC의 경우 투여량은 15 mg이었다. 각각의 투여량의 EGCG 또는 GTC를 대퇴정맥을 통하여 주사한 후 50 IU/ml 헤파린 0.5 ml로 cannula중에 남아 있는 약물용액을 밀어서 투여하였다. 각 채혈시간(1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120 및 180분)에 미리 준비한 헤파린 20 µl가 담긴 시험관에 대퇴동맥 cannula를 통해 혈액을 0.4 ml씩 취했으며 즉시 12000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 얻었다. 이 혈장 100 µl에 20% vitamin-C 용액(0.1% EDTA를 함유) 20 µl를 가한 후 분석시까지 -20°C에 보관하였다.

### 흰쥐에서의 GTC의 경구투여 실험

SD계 흰쥐를 ethyl carbamate(1.5-2 g/kg i.p.)로 마취한 후, 대퇴동맥에 PE-50 polyethylene 관을 삽입하여 채혈에 이용하였다. 경구투여실험에 사용한 흰쥐는 12시간 절식시킨 것을 사용하였다. 300 mg의 GTC를 0.5 ml의 1% vitamin-C (EGCG의 산화를 방지하기 위해 가했음) 용액에 녹인 후 oral zonde를 이용하여 경구투여하였다. 각 채혈시간(20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분)에 대퇴동맥으로부터 전술한 바와 같은 방법으로 혈액을 0.4 ml씩 취했으며 즉시 12000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 얻었다. 이 혈장 100 µl에 20% vitamin-C 용액(0.1% EDTA를 함유) 20 µl를 가한 후 분석시까지 -20°C에 보관하였다.

### 흰쥐에서의 GTC의 소장관내 투여실험

SD계 흰쥐를 ethyl carbamate(1.5-2 g/kg i.p.)로 마취한 후, 대퇴동맥에 PE-50 polyethylene관(Intramedic Clay Adams, USA)을 삽입하여 채혈에 이용하였다. 소장관내 투여실험에 사용한 흰쥐는 12시간 절식시킨 것을 사용하였다. 300 mg의 GTC를 0.5 ml의 1% vitamin-C 용액에 녹인 후, 마취상태

에서 흰쥐의 복부 증상을 개복하여 십이지장을 찾아 노출시킨 상태에서 25G 주사침이 달린 주사기로 십이지장에 GTC를 투여하였다. 각 채혈시간(20, 40, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분)에 전술한 것과 같은 방법으로 대퇴동맥으로부터 혈액을 0.4 ml씩 취했으며 즉시 12000 rpm에서 5분간 원심 분리하여 혈장을 얻었다. 이 혈장 100 µl에 20% vitamin-C 용액(0.1% EDTA를 함유) 20 µl를 가한 후 분석시까지 -20°C에 보관하였다.

### HPLC 정량을 위한 시료의 전처리

GTC 및 EGCG의 투여 후 혈장 중 EGCG 농도를 측정하기 위하여 혈장중의 EGCG를 다음과 같은 방법으로 추출하였다. 즉, 혈장 100 µl에 메탄올 200 µl와 methylene chloride 200 µl를 첨가하여 2분 동안 vortexing한 후 3분 동안 5000 rpm에서 원심 분리하여 상청을 취해서 50 µl를 HPLC에 주입하였다. 이 추출과정에서 EGCG의 회수율은 95% 이상이었다.

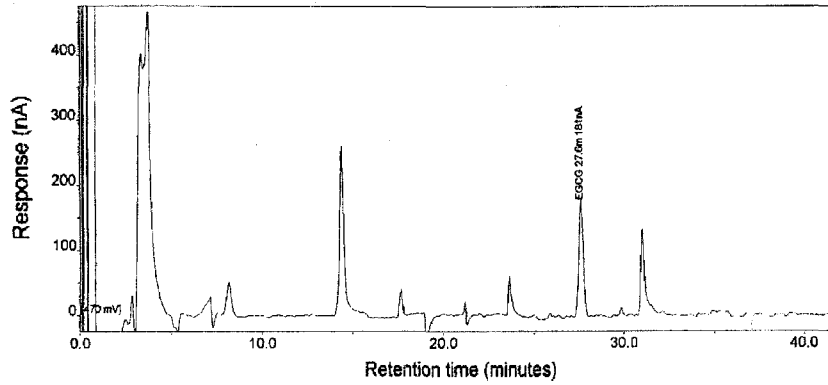
### HPLC를 이용한 EGCG의 분석 조건

칼럼은 zorbax SB-C18(4.6 mm×25 cm Hewlett Packard)를 사용하였으며, 컬럼 온도는 35°C, 유속은 1 ml/min 이었으며, 이동상은 완충액 A(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 4.68 g + THF 1.2 ml + ACN 23.7 ml + HPLC용 순수 Milli-Q ⇒ 1L (pH: 3.35))와 완충액 B(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 4.68 g + THF 66.5 ml + ACN 400 ml + HPLC용 순수 Milli-Q ⇒ 1L(pH: 3.45))를 사용하였다. 분석조건은 초기에 완충액 A : B = 96 : 4의 조성으로부터, 24분까지는 A : B = 76 : 24, 42분까지는 A : B = 5 : 95로 완충액 B의 조성비를 증가시켰다. 43분에 다시 처음의 조성비(A : B = 96 : 4)로 환원시키고 45분까지 그대로 유지시켰다. EGCG의 측정에는 ESA Inc.에서 구입한 CoulArray(model 5600)를 사용하였으며 cell의 전압은 390 mV이었다.

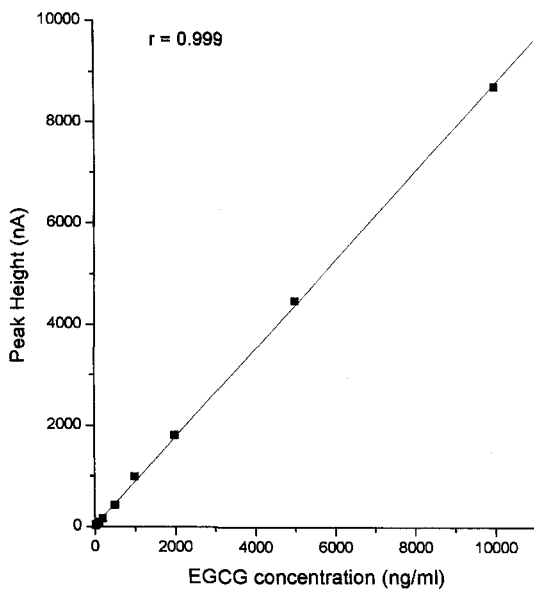
## 결과 및 고찰

### 흰쥐의 혈장중 EGCG 농도의 측정

혈장중의 EGCG를 측정하기 위하여 전술한 혈장샘플의 추출과정에 따라 처리한 샘플 50 µl를 zorbax SB-C18 column으로 분석한 크로마토그램을 Figure 1에 나타내었다. EGCG 피이크는 27~28분에 관찰되었으며, 혈장 구성성분으로부터 유래하는 다른 피이크들에 의한 방해 없이 잘 분리되었다. Figure 2에는 EGCG의 대표적인 검량선을 나타내었으며 25~10000 ng/ml의 농도범위에서 직선성이 관찰되었다.



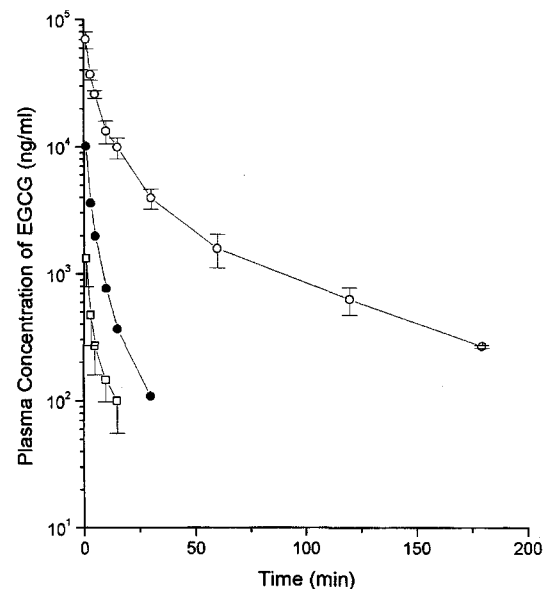
**Figure 1**—A representative chromatogram of EGCG in rat plasma. Zorbax SB-C18 (4.6 mm×25 cm Hewlett Packard) column was connected to Hewlett Packard HP-1100 HPLC system equipped with CoulArray (model 5600, ESA Inc., USA) detector. See details in the experimental method.



**Figure 2**—A representative calibration curve of EGCG in rat plasma.

**흰쥐에서 EGCG의 정맥주사후 혈장중농도-시간 곡선의 약물속도론적 해석**

EGCG를 0.1, 1, 5 mg의 투여량으로 각각 정맥주사한 후, 혈장중 EGCG 농도의 경시적 변화를 Figure 3에 나타내었다. 혈장중 농도의 경시적 변화 데이터를 WinNonlin (Scientific Consulting Inc., USA)을 이용하여 1-컴파트먼트 또는 2-컴파트먼트 모델에 curve fitting하여 속도론 파라미터의 값들을 구하였다. 0.1 mg의 투여량에서는 EGCG 혈장중 농도가 신속히 정량감도 이하로 떨어져서 2-컴파트먼트 모델에 curve-fitting하기에 충분한 데이터를 얻을 수 없었으므로 1-컴파트먼트 모델을 이용하여 해석하고, 그 이외의 투여량에서 얻어진 데이터들은 모두 2-컴파트먼트 모델에 curve-fitting 하였다. 각 투여량에서의 속도론적 파라미터를 정리한 것이



**Figure 3**—Time course of EGCG plasma concentration following i.v. bolus administration of various doses of EGCG in SD rats. Key : ○; 5 mg EGCG, ●; 1 mg EGCG, □; 0.1 mg EGCG. Each point represents mean ± standard deviation from 3 animals.

Table I이다. 무한대 시간까지의 AUC 값은 투여량이 0.1, 1, 5 mg일 때 각각 4.57, 42.7, 629  $\mu\text{g} \times \text{min}/\text{ml}$  이었다. 투여량이 0.1 mg에서 1 mg으로 10배 증가하였을 때, AUC 값은 4.57에서 42.7로 약 10배 증가하였다. 또 투여량이 1 mg에서 5 mg으로 5배 증가하였을 때 AUC 값은 42.7에서 629로 약 15배 증가하였다. 투여량이 1~5 mg 범위에서는 투여량의 증가와 비교하여 훨씬 더 큰 AUC의 증가가 관찰되었다. 한편 전신클리어런스의 값은 투여량이 0.1, 1, 5 mg일 때 각각 73.3, 67.9, 26.5  $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ 의 값을 보였다. 한편 정상상태 분포용적( $V_{ss}$ )의 값은 투여량이 1, 5 mg일 때 380, 835  $\text{ml}/\text{kg}$ 의 값을 나타내었다(Table D). 평균체류시간(MRT)도 투여량

Table I—Summary of Pharmacokinetic Parameters of EGCG Following IV Bolus Administration in SD Rats

Parameters	Dose of EGCG ( $\mu\text{g}/\text{rat}$ )			Dose of GTC ( $\mu\text{g}/\text{rat}$ )
	100*	1000	5000	15000
A ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$2.03 \pm 0.13$	$14.0 \pm 3.05$	$55.7 \pm 8.1$	$42.9 \pm 5.3$
B ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	—	$1.49 \pm 0.36$	$4.60 \pm 0.86$	$4.51 \pm 0.67$
$\alpha$ (1/min)	$0.442 \pm 0.078$	$0.543 \pm 0.093$	$0.162 \pm 0.023$	$0.181 \pm 0.022$
$\beta$ (1/min)	—	$0.0883 \pm 0.0111$	$0.0161 \pm 0.0016$	$0.0207 \pm 0.0013$
$t_{1/2\alpha}$ (min)	$1.56 \pm 0.27$	$1.28 \pm 0.22$	$4.28 \pm 0.60$	$3.83 \pm 0.46$
$t_{1/2\beta}$ (min)	—	$7.85 \pm 0.99$	$43.1 \pm 4.2$	$33.5 \pm 2.1$
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	$4.57 \pm 0.45$	$42.7 \pm 3.3$	$629 \pm 33$	$455 \pm 20$
AUMC ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^2/\text{ml}$ )	$10.3 \pm 2.6$	$239 \pm 19$	$19883 \pm 1526$	$11834 \pm 643$
MRT (min)	$2.26 \pm 0.39$	$5.60 \pm 0.51$	$31.6 \pm 2.3$	$26.0 \pm 1.3$
$V_{ss}$ (ml/kg)	—	$380 \pm 56$	$835 \pm 84$	$761 \pm 58$
V (ml/kg)	$165 \pm 21$	$187 \pm 38$	$275 \pm 38$	$280 \pm 32$
CL (ml/min/kg)	$73.3 \pm 7.2$	$67.9 \pm 5.2$	$26.5 \pm 1.4$	$29.2 \pm 1.3$

\*The time course of plasma concentration of EGCG after i.v. dose of 0.1 mg EGCG was fitted to a mono-exponential equation because the data points were not enough for the curve fitting to a two-exponential equation. The time courses of plasma EGCG concentration following i.v. bolus administration of 1, 5 mg EGCG or 15 mg GTC were fitted to a two or mono-exponential equation using WinNonlin (Scientific Consulting Inc., USA). The values of pharmacokinetic parameters represent mean  $\pm$  standard deviation from three animals. The area under the plasma concentration versus time curve, AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ) was calculated from  $A/\alpha + B/\beta$ . The area under the first moment curve, AUMC ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^2/\text{ml}$ ) was calculated from  $A/\alpha^2 + B/\beta^2$ . The volume of distribution at steady state,  $V_{ss}$  (ml/kg) was calculated by  $\text{Dose} \cdot \text{AUMC}/\text{AUC}^2$ . The total body clearance, CL (ml/min/kg) was calculated by  $\text{Dose}/\text{AUC}$ . The initial distribution volume, V (ml/kg) was calculated by  $\text{Dose}/(A + B)$ . The mean residence time, MRT (min) was calculated by  $\text{AUMC}/\text{AUC}$ .

의 순으로 2.3, 5.6, 31.6분으로 투여량의 증가에 따라 연장되는 결과가 관찰되었다. 이상의 실험결과로부터 EGCG의 투여량이 1 mg 이상에서는 전신클리어런스의 감소 및 정상상태 분포용적의 증가 현상이 관찰되었고 이는 EGCG의 체내동태에 포화성이 존재하는 것을 시사한다.

#### 흰쥐에서 GTC의 정맥주사후 EGCG의 혈장중농도-시간 곡선의 약물속도론적 해석

본 연구에 사용한 GTC중의 EGCG 함량을 실험방법에서 설명한 HPLC법에 의해 분석한 결과 29%이었다. GTC를 정맥주사로 투여하였을 때 GTC중의 EGCG의 체내동태를, EGCG만을 정맥주사로 투여하였을 때의 체내동태와 비교하기 위해 15 mg의 GTC(즉 EGCG로서 4.4 mg, EGCG의 i.v. 투여량 5 mg과 비교하기 위하여)를 SD계 흰쥐에 정맥주사한 후의 EGCG 혈장 중 농도의 경시적 변화를, 5 mg EGCG를 정맥주사시의 혈장 중 농도와 비교한 것이 Figure 4이다. 이들의 약물속도론적 파라미터들을 Table I에 함께 정리하였다. 분포상에서의 EGCG의 혈장 중 소실반감기는 EGCG로서 투여시 4.3분, GTC로서 투여시 3.8분으로 비슷하였으며, 분포 후상에서의 EGCG의 혈장 중 소실반감기는 EGCG로서 투여시 43분, GTC로서 투여시 34분으로 EGCG로 투여시에 약간 큰 값을 보였으나 유의차는 없었다. EGCG의 전신클리어런

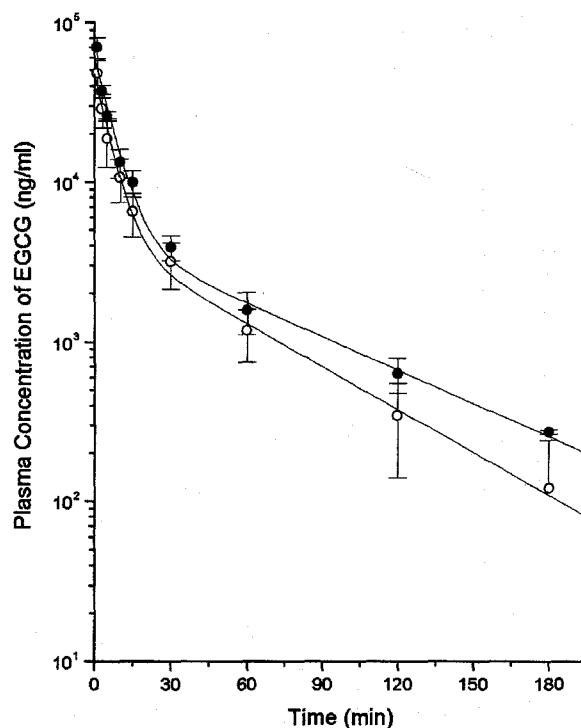
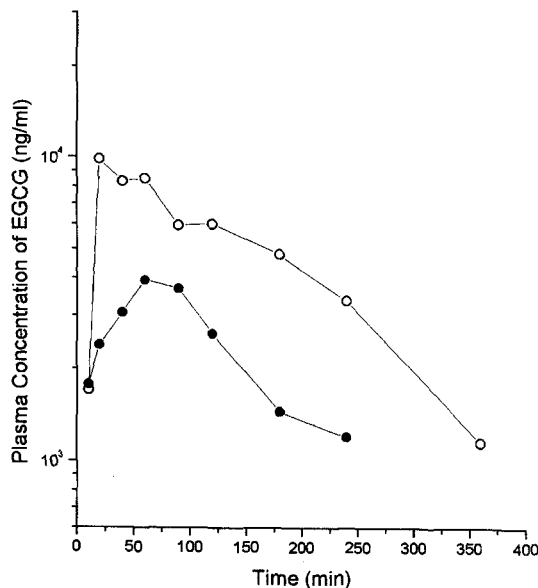


Figure 4—Time course of EGCG plasma concentration following i.v. bolus administration of 5 mg EGCG and 15 mg GTC (4.4 mg as EGCG) in SD rats. Key : ○; i.v. administration of EGCG, ●; i.v. administration of GTC. Each point represents mean  $\pm$  standard deviation from 3 animals.

스는 EGCG로서 투여시에 26.5 ml/min/kg이었고, GTC로서 투여시에 29.2 ml/min/kg이었다. EGCG의 평균체류시간(MRT) 값은 EGCG로서 투여시 32분, GTC로서 투여시 26분 이었다. EGCG의 초기분포용적은 EGCG로 투여시 275 ml/kg, GTC로 투여시 280 ml/kg이었다. EGCG의 정상상태에서의 분포용적은 GTC로 투여시 835 ml/kg, EGCG로 투여시 761 ml/kg의 값을 보였다(Table I). 이상의 속도론 파라미터들의 비교로부터 GTC를 정맥주사(EGCG로서 4.4 mg) 하였을 때와 EGCG를 단독으로 정맥주사(EGCG로서 5 mg) 하였을 때의 EGCG의 체내동태에 유의차가 없음이 관찰되었다. 즉 GTC의 형태로 투여되더라도 EGCG의 체내동태가 GTC중에 함유되어 있는 다른 성분에 의해 영향을 받지 않는 것으로 생각된다.

**흰쥐에서 GTC의 경구투여 및 소장관내 투여 후 EGCG의 혈장중농도-시간곡선의 약물속도론적 해석**

GTC 300 mg을 SD계 흰쥐에 경구투여후 및 소장관내 투여후의 EGCG 혈장 중 농도의 경시적 변화를 Figure 5에 비교하였다. 경구투여후 EGCG의 약물속도론적 파라미터를 정리한 것이 Table II이다. 최고혈장중 농도는 6.8-11.1 µg/ml의 범위에서 관찰되었으며, 이 때의 시간은 20-120분으로 매우 넓은 범위에서 관찰되었다. AUC 값은 1202 µg·min/ml이었으며, 평균체류시간은 135±33분이었다. 흡수상의 반



**Figure 5**—Time courses of EGCG plasma concentration following oral and intraduodenal administration of 300 mg of GTC in SD rats. Key : ○; intraduodenal administration, ●; oral administration. Each point represents mean from 3 animals. For the clear comparison of the time course of EGCG plasma concentration between oral and intraduodenal administration, the relatively large standard deviations were not shown.

**Table II**—Summary of Pharmacokinetic Parameters of EGCG Following Oral Administration of 300 mg GTC in SD Rats

Pharmacokinetic Parameters	Mean ± STD
C <sub>max</sub> (µg/ml)	8.30 ± 2.46
T <sub>max</sub> (min)	66.7 ± 50.3
AUC <sub>po</sub> (µg·min/ml)	1202 ± 247
AUMC <sub>po</sub> (µg·min <sup>2</sup> /ml)	167426 ± 69656
MRT <sub>po</sub> (min)	135 ± 33
k <sub>a</sub> (1/min)	0.020 ± 0.012
t <sub>1/2abs</sub> (min)	80.8 ± 8.7
F <sub>po</sub> (%)	13.2

C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> values were read from the raw data. AUC<sub>po</sub> and AUMC<sub>po</sub> were calculated by a linear trapezoidal rule. MRT<sub>po</sub> was calculated by AUMC<sub>po</sub>/AUC<sub>po</sub>. k<sub>a</sub> was calculated by a deconvolution analysis of the time courses of EGCG plasma concentration after i.v. and p.o. administration using a computer program PCDCON (W.R. Gillespie, The University of Texas, Austin). F<sub>po</sub> (bioavailability) was calculated by (D<sub>po</sub>/AUC<sub>po</sub>)/(D<sub>iv</sub>/AUC<sub>iv</sub>). Subscript po means the parameters obtained after oral administration.

감기는 81±9분으로 소실상의 반감기보다 오히려 길었다. 즉 흡수가 매우 느리게 진행되고 있는 것으로 나타났다. GTC 15 mg을 정맥주사로 투여했을 때의 AUC와 비교하여 계산한 생체내이용율은 13.2%로써 낮은 값을 보였다. 이는 위장관에서의 대사, 소장관세포막 투과시 및 간 통과시의 대사 및 담즙배설 등에 의해 전신순환혈 중에 도달할 수 있는 EGCG의 양이 크게 감소하기 때문인 것으로 생각된다.

한편, GTC 300 mg을 SD계 흰쥐의 소장관내에 직접 투여한 후 EGCG의 혈장중 농도의 경시적 변화를 해석하여 구한 약물속도론적 파라미터들을 Table III에 정리하여 놓았다. 투여 후 20-60분 사이에 최고 혈장중 농도가 관찰되었으며 그 값은 17.5±9.4 µg/ml이었다. AUC 값은 2052±1082 µg·min/ml이었고, 평균체류시간(MRT)은 121±11분 이었다. 15 mg의 GTC를 정맥주사하였을 때의 EGCG의 혈장중농도-시간곡선과 300 mg의 GTC를 경구투여하였을 때의 EGCG의 혈장중농도-시간곡선을 이용하여 deconvolution 법으로 구한 흡수속도정수(k<sub>a</sub>)는 0.0102 min<sup>-1</sup>이었고, 흡수반감기는 69.8±12.8분 이었다. 본 논문에서 적용한 deconvolution법은 체내동태가 선형의 속도론을 따를 때 적용할 수 있는 해석법이다. 15 mg의 GTC를 정맥주사하였을 때와 300 mg의 GTC를 경구투여 및 소장관내 투여하였을 때의 EGCG의 혈장중 농도가 비교적 동일한 농도범위에서 변화하고 있으므로(Figure 4 및 Figure 5), deconvolution 법을 적용할 수 있다고 가정하였다. 따라서 본 연구논문에서 보고한 EGCG의 흡수속도 정수들은 근사값으로 고려되어야 할 것이다. 한편, GTC 15 mg을 정맥주

**Table III—Summary of Pharmacokinetic Parameters of EGCG Following Intraduodenal Administration of 300 mg GTC in SD Rats**

Pharmacokinetic Parameters	Mean $\pm$ STD
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	17.5 $\pm$ 9.4
$T_{max}$ (min)	35.0 $\pm$ 19.1
$AUC_{id}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ )	2052 $\pm$ 1082
$AUMC_{id}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^2/\text{ml}$ )	256299 $\pm$ 158103
$MRT_{id}$ (min)	121 $\pm$ 11
$k_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0102 $\pm$ 0.0016
$t_{1/2, \text{abs}}$ (min)	69.8 $\pm$ 12.8
$F_{id}$ (%)	22.5

$C_{max}$  and  $T_{max}$  values were read from the raw data.

$AUC_{id}$  and  $AUMC_{id}$  were calculated by a linear trapezoidal rule.

$MRT_{id}$  was calculated by  $AUMC_{id}/AUC_{id}$ .

$k_a$  was calculated by a deconvolution analysis of the time courses of EGCG plasma concentration after iv and id administration using a computer program PCDCON (W.R. Gillespie, The University of Texas, Austin).

$F_{id}$  (bioavailability) was calculated by  $(D_{id}/AUC_{id})/(D_{iv}/AUC_{iv})$ .

Subscript id means the parameters obtained after intraduodenal administration.

사로 투여한 후 얻은 AUC 값과 비교하여 구한 생물학적 이용율은 22.5% 이었다.

경구투여시와 소장관내 투여시의 약물속도론적 파라미터들을 비교해 보면, 경구투여시의 생물학적이용율이 약 13.2% 인데 비하여 소장관내 투여시의 생물학적 이용율은 22.5%로 2배 이상 높은 값을 보이고 있다(Table II와 Table III). 이것은 경구투여후 EGCG가 위에서 상당량이 분해되고 있음을 의미한다. Deconvolution 법으로 구한 흡수반감기를 비교하면 경구투여시가 81분, 소장관내 투여시가 70분으로 소장관내 투여시 흡수가 상대적으로 신속하게 진행되었다.

## 결 론

이상의 약물속도론적 해석을 통하여 EGCG의 체내동태에는 포화성이 있는 과정이 존재함을 알 수 있었고 또한 경구투여시에 전신 순환혈 중으로 흡수된 양은 투여량의 약 13%에 지나지 않았다. 소장관내 투여시에는 투여량의 약 22%가 흡수되어 경구투여시 흡수량보다 약 2배 이상 높았다. 본 연구에서 관찰된 흰쥐에서의 경구투여후 낮은 생체내이용율에도 불구하고 녹차는 기호식품으로서 오랫동안 음용되어 오면서 그 생리효과가 뛰어나다는 것이 구전되어 왔다. 즉 경구 복용 후 약효를 발현하는데 충분한 양이 흡수되는 것을 시사한다. 그러나 흰쥐를 모델로 하여 측정된 녹차 주성분의 흡수율을 매우 낮았다. 따라서 경구투여 후 녹차의 흡수, 분

포, 또는 배설(대사) 과정에 사람과 흰쥐 사이에 차이가 존재할 가능성이 있는 것으로 생각되며, 사람에서 녹차 유효성분의 흡수를 정량적으로 평가할 필요가 있다고 생각된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 98년 보건복지부 신약개발 지원 연구사업의 지원 및 삼아약품 공업주식회사의 지원에 의해 수행된 것으로 깊이 감사드리며, 연구수행에 지도와 격려를 아끼지 않으신 충남대학교 약학대학의 지용길교수님 그리고 삼아약품의 박종범, 박현주 씨께 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Y.P. Yun, W.S. Kang and M.Y. Lee, The antithrombotic effects of green tea catechins, *J. Fd. Hyg. Safety*, **11**, 77-82 (1996).
- 2) K. Yoshino, Y. Hara, M. Sano and I. Tomita, Antioxidative effects of black tea theaflavins and thearubigin on lipid peroxidation of rat liver homogenates induced by tert-butyl hydroperoxide, *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 146-149 (1994).
- 3) N. Matsumoto, T. Kohri, K. Okushio and Y. Hara, Inhibitory effect of tea catechins, black tea extracts and oolong tea extract on hepatocarcinogenesis in rat, *Jpn. J. Cancer Res.*, **87**, 1034-1038 (1996).
- 4) M. Hirose, T. Hoshiya, K. Akagi, M. Futaguchi and N. Ito, Inhibition of mammary gland carcinogenesis by green tea catechins and other naturally occurring antioxidants in female Sprague-Dawley rats pretreated with 7,12-dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene, *Cancer Letters*, **83**, 149-156 (1994).
- 5) Y. Pingzhang, Z. Jinying, C. Shujun, Y. Hara, Z. Oingfan and L. Zhengguo, Experimental studies of the inhibitory effects of green tea catechin on mice large intestinal cancers induced by 1,2-dimethylhydrazine, *Cancer Letters*, **79**, 33-38 (1994).
- 6) K. Imai and K. Nakachi, Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases, *British Medical J.*, **310**, 693-696 (1995).
- 7) K. Muramatsu, M. Fukuyo and Y. Hara, Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol-fed rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **32**, 613-622 (1986).
- 8) K. Fukai, T. Ishigami and Y. Hara, Antibacterial activity of tea polyphenols against phytopathogenic bacteria, *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 1895-1897 (1991).
- 9) M. Nakayama, K. Suzuki, M. Toda, S. Okubo, Y. Hara and T. Shimamura, Inhibition of the activity of influenza virus by tea polyphenols, *Antiviral Res.*, **21**, 289-299 (1993).
- 10) K. Imai and K. Nakachi, Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases, *British Med. J.*, **310**, 693-696 (1995).
- 11) A.H. Conney, A.Y. Wang, M.T. Huang, C.T. Ho and C.S. Yang, Inhibitory effect of green tea on tumorigenesis by chemicals and ultraviolet light, *Prev. Med.*, **21**, 503-509 (1992).