

## Oxytetracycline을 근육 주사한 넙치 (*Paralichthys olivaceus*)의 약물동태학적 특성

정승희<sup>†</sup> · 최동림 · 김진우 · 조미라\* · 서정수 · 지보영  
국립수산과학원 병리연구과, \*식품안전연구과

### Pharmacokinetics of oxytetracycline in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) by intramuscular injection

Sung Hee Jung<sup>†</sup>, Dong-Lim Choi, Jin Woo Kim, MiRa Jo\*, Jung Soo Seo and Bo-Young Jee

Pathology Team, National Fisheries Research & Development Institute,  
408-1 Shirang Gijang, Busan 619-900, Korea

\*Food Safety Research Division, NFRDI, 408-1 Shirang Gijang, Busan 619-900, Korea

The pharmacokinetic properties of oxytetracycline (OTC) were studied after intramuscular injection to cultured olive flounder, *Paralichthys olivaceus*. Plasma concentrations of OTC were determined after dosage of 12.5, 25 and 50 mg/kg body weight in olive flounder (average 600 g,  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Plasma samples were taken at 3, 5, 10, 15, 24, 32, 48, 72, 120, 168, 240 and 360 h post-dose. With 25 and 50 mg/kg, the peak plasma concentrations of OTC, which attained at 5 h post-dose, were 0.99 and 1.49  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. However, the peak plasma concentration of 12.5 mg/kg was 0.35  $\mu\text{g}/\text{ml}$  after 10 h post-dose. Plasma concentrations of OTC were not measurable at 360 h post-dose in all doses. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of OTC in plasma were analyzed fitting to a 1-compartment model by Win-Nonlin program. The following parameters were calculated for 12.5, 25 and 50 mg/kg body weight, respectively: AUC (the area under the concentration-time curve)=24.98, 44.67 and 50.45  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ;  $T_{1/2}$  (half-life)=0.42, 0.59 and 0.41 h;  $T_{\text{max}}$  (time for maximum concentration)=8.46, 6.34 and 2.66 h;  $C_{\text{max}}$  (maximum concentration)=0.30, 0.63 and 1.13  $\mu\text{l}/\text{ml}$ .

**Key words:** Pharmacokinetics, Oxytetracycline, Olive flounder, *Paralichthys olivaceus*, Intramuscular injection

국내에서 수산용으로 품목 허가된 oxytetracycline (OTC)은 양식어류의 연쇄구균증, 에드워드병, 비브리오팀, 유결절증, 예로모나스병 및 슈도모나스증 등 광범위 세균성 질병을 예방하고 치료하기 위하여 약육 및 경구 투여법으로 사용되고 있다. 축산분야에 있어서는 질병의 치료를 위해 근육, 정맥, 피하 또는 복강 주사에 의한 투여법으로도 OTC가 품목 허가되어있다 (동물용의약품등 편람, 2001). 어류를 대상으로 OTC의 주사법에 대한 약물동태학적 특성에 관해서

는 대서양연어 (Elema *et al.*, 1996), 무지개송어와 왕연어 (Uno *et al.*, 1997; Abedini *et al.*, 1998; Namdari *et al.*, 1999), red pacu (Doi *et al.*, 1998), arctic charr (Haug and Hals, 2000), gilthead sea bream (Rigos *et al.*, 2003), sea bass (Rigos *et al.*, 2002, 2004), 뱀장어 (Ueno *et al.*, 2004)에서 연구되었으나, 이들의 연구 목적은 OTC의 경구 투여에 따른 bioavailability를 연구하기 위해 혈관 주사한 경우이다. 저자들은 넙치에 대하여 OTC의 경구 및 약육에 따른 체내 약물동태학적 특

<sup>†</sup>Corresponding Author : Sung Hee Jung, Tel : 051-720-2490  
Fax : 051-720-2498, E-mail : immu@nfrdi.go.kr

성을 연구한 바 있다 (정 등, 2008). 그리고 약사법 제85조(동물용의약품 등에 대한 특례) 제3항에 근거하면 수산질병관리사 또는 의사가 넘치에 OTC의 근육주사법을 처방할 수도 있다. 본 연구는 OTC의 근육주사에 따른 넘치 혈중 내 흡수, 분포 및 배설패턴의 약물동태학적 특성을 조사하여 기초자료를 얻고자 하였다.

## 재료 및 방법

본 연구에서 사용된 항생제의 표준품 OTC hydrochloride (OTC)는 Sigma사 (USA), 시료 중의 항생제 추출에는 acetonitrile, methanol (Merck, Germany), oxalic acid (Sigma, USA), EDTA (Sigma, USA) 등을 사용하였다. 넘치 (*Paralichthys olivaceus*)는 항생제 투여치료를 받은 경력이 없는 건강한 평균체중 600 g에 근접한 개체 약 70마리를 고르게 선별하여 유수식 수조 ( $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$ )에서 3주간 순치시켰으며, 실험기간 동안 사육수온을 일정하게 유지하였다. 실험어는 약제 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았으며 OTC는 멸균증류수로 희석해서 어체중 kg당 12.5, 25 및 50 mg이 되도록 마취하지 않은 넘치의 등쪽 근육에 일회용 주사기로 1회 주입한 뒤 3개 수조에 분산시켜 수용하였다. 주사가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 3, 5, 10, 15, 24, 32, 48, 72, 120, 168, 240, 360시간 마다 5마리씩 혈액을 채취하고 혈장을 분리한 뒤 OTC를 분석하였다. 실험어로부터 OTC 분석을 위한 시료 채취, OTC 추출, HPLC 분석 및 WinNonlin program에 의한 약물동태학적 매개변수 조사는 정 등(2008)의 방법에 따라서 실시하였다.

## 결과 및 고찰

OTC를 12.5, 25, 50 mg/kg 농도로 넘치에 1회 근육 주사 한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 1에 나타내었다. 12.5 mg/kg 시험구는 투여 10시간째  $0.35 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ 로 최

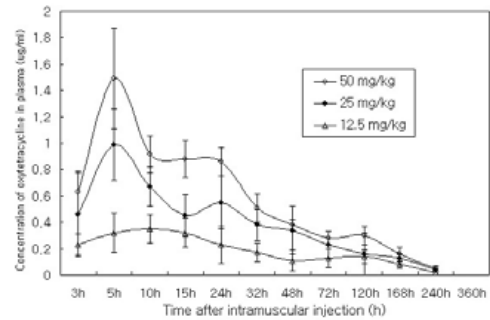


Fig. 1. Plasma concentration of oxytetracycline in olive flounder after intramuscular injection with different doses of 12.5, 25 and 50 mg/kg.

대값을 나타내었으나 이후 240시간째  $0.02 \mu\text{g/ml}$ 로 완만한 약물소실 경향을 보이면서 감소하였다. 25 mg/kg 시험구는 투여 5시간째  $0.99 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었고 15시간째까지 급격하게 감소하였으나, 24시간째  $0.55 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 로 약간 상승하였다가 240시간째  $0.04 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ 로 소실하였다. 50 mg/kg 시험구는 투여 5시간째  $1.49 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ 로 25 및 12.5 mg/kg 시험구보다 훨씬 높은 최대값을 나타내었으며 10~24시간까지는 감소 경향이 주춤하였으나, 이후 가파르게 감소하여 240시간째  $0.05 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 로 소실하였다. OTC의 소실경향은 25 및 50 mg/kg 시험구가 거의 비슷한 양상을 나타내었으며, 투여 32시간까지는 OTC의 혈중 분포가 투여농도에 대체적으로 비례하는 경향을 나타내었다. 한편, 투여 360시간째 모든 시험구에서 OTC가 검출되지 않았다.

OTC를 넘치에 경구(50, 100 및 200 mg/kg) 및 약욕(50, 100 및 200 ppm)하는 투여법으로 체내 약물동태학적 특성을 조사한 보고에서(정 등, 2008), 경구 200 mg/kg 시험구가 투여 5시간째  $1.18 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 로 가장 높은 값을 나타내었으나, 본 실험에서 근육 주사한 50 mg/kg 시험구의 투여 5시간째  $1.49 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ 와 유사한 수준이었다. 따라서 넘치에 OTC를 경구, 약욕 및 근육 주사할 경우 혈중으로 흡수되는 OTC 값은 근육 주사할 경우 가장 높은 것으로 나타났다.

OTC의 어류 병원체에 대한 *in vitro* 항균력 조사에서 *Vibrio anguillarum*, *Edwardsiella tarda* 및 *Streptococcus* sp.에 대한 OTC의 최소발육저지농도 (MIC)는 각각 0.78, 0.78, 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 나타내었다 (정과 김, 2000). 본 실험에서 50 mg/kg 시험구는 투여 5시간째에 혈중농도의 최대값이 1.49  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 *V. anguillarum* 및 *E. tarda*에 대한 MIC의 약 1.9배, *Streptococcus* sp.에 대한 MIC의 약 0.96배를 나타내었다. 25 mg/kg 시험구는 투여 5시간째에 혈중농도의 최대값이 0.99  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 *V. anguillarum* 및 *E. tarda*에 대한 MIC의 약 1.3배, *Streptococcus* sp.에 대한 MIC의 약 0.63배를 나타내었다. 그러나 12.5 mg/kg 시험구는 투여 10시간째 혈중농도의 최대값이 0.35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 *V. anguillarum*, *E. tarda* 및 *Streptococcus* sp.에 대한 MIC에 전혀 근접하지 못하였다. 이는 근육 주사 시에 적어도 50 mg/kg 이상을 투여해야만 병원체에 대한 항균력이 유효하다는 사실을 의미한다.

넙치 체내에서의 1-compartment model로 조사한 OTC의 약물동태학적 요인을 Table 1에 나타내었다. 12.5, 25, 50 mg/kg을 근육 주사한 넙치의 혈장농도-시간곡선하 면적 AUC는 24.98, 44.67, 50.45  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 였고, 약물 흡수속도  $K_{01}$ 은 1.66, 1.18, 1.70/h이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 50.67, 44.50, 26.92/h로 나타났다. 약물의 반감기  $T_{1/2}$ 은

0.42, 0.59, 0.41 h로 나타났으며, 혈중최고농도의 도달시간  $T_{\text{max}}$ 는 8.46, 6.34, 2.66 h, 혈중최고농도  $C_{\text{max}}$ 는 0.30, 0.63, 1.13  $\mu\text{l}/\text{ml}$ 였다. 배설속도를 감안하여 혈중농도의 값이 완전 소실되는 시점인 예상 약물 소실시간  $E_t$ 는 342.4, 303, 282.3 h로 나타났다. 열대 관상어인 red pacu (Doi *et al.*, 1998)를 이용하여 OTC를 5 mg/kg 농도로 등 근육에 주사한 후 조사한 AUC는  $343 \pm 5.03 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 를 나타내었으나, 본 실험에서의 12.5, 25 및 50 mg/kg 시험구의 AUC가 24.98~50.45  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 인 점을 비교하면 red pacu가 거의 6.8~13.7 배로 높은 값이었다. 이는 등 근육 내에 주사한 후 전신으로 분포하는 정도가 주사부위에 위치한 혈관 분포에 의해서 많은 영향을 받기 때문이라고 추정된다. 서두에서 언급된 OTC의 어류 약물동태학적 매개변수에 관한 연구는 거의 경구 투여법으로 조사되었으며 그 연구자들이 실험에 사용하는 어종 및 계산방식(1, 2 및 3-compartment model) 등에 따라서 도출된 값들은 커다란 차이가 있는 것으로 확인되었다.

## 요 약

옥시테트라사이클린 (OTC)을 넙치 (평균체중 600 g)에 1회 근육 주사 (12.5, 25 및 50 mg/kg body weight)한 다음, 경시적 (3시간~360시간)

**Table 1.** Pharmacokinetics parameter for oxytetracycline in plasma of olive flounder following intramuscular injection

Parameters (unit)	Mean		
	12.5 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )	24.98	44.67	50.45
$K_{01}$ (1/h)	1.66	1.18	1.70
$K_{10}$ (1/h)	50.67	44.50	26.92
$T_{1/2}$ (h)	0.42	0.59	0.41
$T_{\text{max}}$ (h)	8.46	6.34	2.66
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	0.30	0.63	1.13
$E_t$ (h)	342.4	303	282.3

인 혈장내 OTC의 잔류농도를 분석하였다. 25 및 50 mg/kg 시험구에서 투여 5시간째 각각 0.99 및 1.49  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었으나, 12.5 mg/kg 시험구는 투여 10시간째 0.35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었다. 모든 시험구는 투여 360시간째 혈중에서 OTC가 검출되지 않았다. OTC의 넵치 체내 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 1- compartment model로 Win-Nonlin program을 이용하여 OTC의 흡수, 배설, 반감기 등 약물동태학적 매개변수 (parameter)를 조사하였다. 12.5, 25 및 50 mg/kg을 근육 주사한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적 (AUC)은 각각 24.9, 44.67 및 50.45  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ , 약물의 반감기 ( $T_{1/2}$ )는 각각 0.42, 0.59 및 0.41 h, 혈중최고농도의 도달시간 ( $T_{\text{max}}$ )은 8.46, 6.34 및 2.66 h, 혈중최고농도 ( $C_{\text{max}}$ )는 0.30, 0.63 및 1.13  $\mu\text{l}/\text{ml}$ 로 계산되었다.

## 감사의 글

이 연구는 국립수산물과학원(양식생물 질병 방제연구, RP-2009-AQ-011)의 지원에 의해 운영되었습니다.

## 참 고 문 헌

- Abedini, S., Namdari, R. and Law, F.C.P.: Comparative pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in rainbow trout and chinook salmon. *Aquaculture*, 162: 23-32, 1998.
- Doi, A.M., Stoskopf, M.K. and Lewbart, G.A.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in the red pacu (*Colossoma brachypomum*) following different routes of administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 21: 364-368, 1998.
- Elema, M.O., Hoff, K.A. and Kristensen, H.G.: Bioavailability of oxytetracycline from medicated feed administered to atlantic salmon (*Salmo salar* L.) in seawater. *Aquaculture*, 143: 7-14, 1996.
- Haug, T. and Hals, P.A.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in arctic charr (*Salvelinus alpinus* L.) in freshwater at low temperature. *Aquaculture*, 186: 175-191, 2000.
- Namdari, R., Abedini, S. and Law, F.C.P.: A comparative tissue distribution study of oxytetracycline in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), and chinook salmon, *Oncorhynchus tshawytscha* (Walbaum). *Aquaculture Research*, 30: 279-286, 1999.
- Rigos, G., Alexis, M., Andriopoulou, A., and Nengas, I.: Pharmacokinetics and tissue distribution of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax*, at two water temperatures. *Aquaculture*, 210: 59-67, 2002.
- Rigos, G., Nengas, I., Tyrpenou, AE., Alexis, M. and Troisi, G.M.: Pharmacokinetics and bioavailability of oxytetracycline in gilthead sea bream (*Sparus aurata*) after a single dose. *Aquaculture*, 221: 75-83, 2003.
- Rigos, G., Nengas, I., Alexis, M. and Athanasopoulou, F.: Bioavailability of oxytetracycline in sea bass, *Dicentrarchus labrax* (L.). *J. Fish Dis.*, 27: 119-122, 2004.
- Ueno, R., Kinoshita, A. and Wakabayashi, J.: Comparative pharmacokinetics of oxytetracycline in eel and its fate in a closed aquatic environment. *Aquaculture*, 235: 53-63, 2004.
- Uno, K., Aoki, T., Ueno, R. and Maeda, I.: Pharmacokinetics of oxytetracycline in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* following bolus intravenous administration. *Fisheries Science*, 63: 90-93, 1997.
- 정승희, 김진우: 병용항균제의 어류질병 세균에 대한 시험관내 항균활성. *한국어병학*

회지, 13: 45-51, 2000.

정승희, 최동립, 김진우, 조미라, 서정수, 지보영: Oxytetracycline의 약육 및 경구 투여에 따른 넙치 (*Paralichthys olivaceus*) 체내 약물동태학적 특성. 한국어병학회지, 21: 107-117, 2008.

동물용 의약품등 편람: 한국동물약품협회. 2001.

---

Manuscript Received : January 15, 2009

Revision Accepted : April 6, 2009

Responsible Editorial Member : Nishizawa, Toyohiko  
(Hokkaido University, Japan)