

넙치, 조피볼락, 잉어 및 뱀장어에 투여된 pefloxacin의 어체내 약물동태학

김진우 · 정승희 · 지보영 · 김이철 · 이주석 · 조미라
국립수신진흥원 · 전해내수면연구소

서 론

Pefloxacin(PFX)은 기존 quinolone계 항균제의 단점을 보완한 fluoroquinolone계열의 합성 항균제로서 그람양성균과 그람음성균에 대해서도 살균효과가 뛰어나 뿐 아니라 내성균 출현 가능성이 비교적 낮은 장점이 있는 항균제로 보고되고 있다. 이러한 약리학적 특성 때문에 우리 나라에서도 양식어류 세균성 질병 치료제로 최근 사용량이 증가하고 있으나 현재까지도 어류를 대상으로 한 체내잔류 PFX의 정량분석방법과 PFX의 흡수, 분포, 배설 등 실제 약제 사용방법 설정에 필수적인 임상동태에 관해서는 연구가 되어 있지 않은 실정이다. 따라서 본 연구는 양식어류에 대한 PFX의 효과적인 사용방법을 확립하기 위하여 고속액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 실험조건의 특이성 등을 검토하여 어체내 잔류 PFX의 최적 분석조건을 설정하였다. 그리고 주요 양식어류를 대상으로 PFX를 경구 투여한 후 시간경과에 따라 혈액을 채취하여 혈중에서의 약물동태학적 parameter를 조사하였다.

재료 및 방법

실험에는 질병에 감염되지 않고 항균제 투여 치료를 받은 경력이 없는 건강한 넙치(700±50 g), 조피볼락(500±50 g), 뱀장어(250±30 g), 잉어(400±50 g)를 사용하였다. 실험어는 수조에 옮겨 23℃±1.5℃ 수온에서 10일간 순치시킨 후 실험에 사용하였다. PFX는 어체중 당 20 mg/kg·body weight를 사료에 혼합하여 넙치, 조피볼락, 뱀장어 및 잉어에 강제 경구 투여한 후 1, 5, 10, 15, 24, 35, 50, 72, 120, 168, 216, 312, 480, 720 시간별로 5~7마리씩 혈액을 각각 0.8~1.0 ml씩 채취하여 혈중농도 변화를 HPLC로 측정하였다. HPLC는 Hitachi사 system을 사용하였으며 이동상은 water : acetonitrile : methanol (700:200:100, v/v/v)의 혼합용매에 phosphoric acid와 triethylamine 용액을 각각 4 ml씩 첨가하여 0.45 μm 필터로 탈기하여 사용하였다. UV 검출기는 분석파장 270 nm, 측정감도 0.002 AUFS, 이동상 유속을 1.0 ml/min으로 유지하면서 시료 주입량은 20 μl로 하고 COMOSIL(C₁₈, 5 μm, 4.6×250 mm) 칼럼을 사용하였다.

결과 및 요약

PFX는 자외부 검출기(278nm)에서 양호한 반응을 나타내었으며 각각의 농도에 따른 표준곡선도 양호한 직선성($Y=217974 \times +27060$, $R^2=0.992$)을 나타내었고 근육, 혈액, 간, 비장, 신장에서의 평균 회수율은 첨가농도(0.01, 0.1, 1.0, 10.0 ppm)의 범위에서 $75.53 \pm 3.34 \sim 99.49 \pm 1.12\%$ 이었다.

PFX를 넙치 등 4종의 양식어류에 경구 투여 후 혈중에서의 약물농도의 시간별 변화를 HPLC를 측정된 결과 혈중 최대농도 측정치는 10~15시간에서 나타났으나 해산 어류인 넙치(8.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 조피볼락(6.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 보다 담수어류인 뱀장어(11.44 $\mu\text{g}/\text{ml}$), 잉어(12.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$)가 높은 혈중농도를 나타내었고, 4종의 어류 모두 120시간까지 급속히 감소하다가 넙치, 조피볼락, 뱀장어는 480시간에서 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하로 검출된 후 720시간째는 검출되지 않았다. 그러나 잉어의 경우 480시간에서도 비교적 높은 농도(0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 검출되었고 720시간에서도 6마리중 1마리에서 0.0095 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 검출되었다.

PFX의 약물동태학적 특성을 winnlon program을 이용해서 two-compartment model로 분석한 결과 넙치와 조피볼락의 경우 혈중 최대농도 도달시간(T_{max})과 혈중최대농도(C_{max})는 각각 15.06, 15.39시간과 8.36, 6.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며 PFX의 분포상인 α 반감기 $T_{1/2}(\alpha)$ 과 신장으로 분포후상기인 β 반감기 $T_{1/2}(\beta)$ 는 각각 0.26, 0.28시간과 63.42, 15.96시간으로 나타나 배설속도를 감안하여 혈중농도가 0으로 되는 시점, 즉 혈중약물의 완전소실 예상시간(E_t)은 넙치가 532시간, 조피볼락 560시간으로 추정되었다. 뱀장어와 잉어의 경우 T_{max} 와 C_{max} 는 각각 15.55, 16.09시간과 10.74, 10.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, $T_{1/2}(\alpha)$ 과 $T_{1/2}(\beta)$ 는 각각 0.18, 0.18시간과 16.73, 15.54시간으로 나타나 배설속도를 감안하여 E_t 는 뱀장어가 613시간, 잉어가 636시간으로 추정되었다.

참고문헌

- Anadon, A., M. R. Marrinez-Larranaga and M. J. Diaz. 1993. Pharmacokinetics and residue of enrofloxacin in chicken. *Am. J. Vet. Res.*, 56(4), 501~506
- Bergan, T., S. B. Thorsteinsson and R. Solberg. 1987. Pharmacokinetics of ciprofloxacin intravenous and increasing oral doses. *Am. J. Med.*, 82, 97-102.
- Bowser, P. R., G. A. Wooster and J. Leger. 1992. Pharmacokinetics of enrofloxacin in fingerling rainbow trout. *J. Vet. pharmacol. Ther.*, 15, 62~71.
- Campoli-Richards, D. M. J. P. Monk and A. Price. 1988. Ciprofloxacin: a review of its antibacteria activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 35, 373-447.
- Horrie, M., K. Saito, and N. Nose. 1994. Simultaneous determination of benfloxacin, danofloxacin, enrofloxacin and ofloxacin in chicken tissue by high performance liquid chromatography. *J. Chromatography B Biomed. Appl.*, 653(1), 69~76.
- Long, A. R., L. C. Hsieh and S. A. Baker. 1991. Matrix solid phase dispersion (MSPD) extraction and liquid chromatographic determination of furazolidone in pork muscle tissue. *J. A. O. A. C.*, 74(2), 292~294.