

## 수온에 따른 Norfloxacin의 잉어(*Cyprinus carpio*)와 뱀장어(*Anguilla japonica*) 체내에서 약물동태학적 특성

김진우<sup>†</sup> · 정승희 · 이주석 · 최동립 · 조미라  
국립수산과학원 병리연구과

### Effects of Temperature on the Pharmacokinetics of Norfloxacin in Carp (*Cyprinus carpio*) and Eel (*Anguilla japonica*)

Jin-Woo Kim<sup>†</sup>, Sung-Hee Jung, Joo-Seok Lee, Dong-Lim Choi and Mi-Ra Jo  
Pathology Division, National Fisheries R&D Institute, 408-1, Shirang, Kijang, Pusan 619-900, Korea

Effects of Temperature on the pharmacokinetics of norfloxacin (NFX) were studied in the cultured carp, *Cyprinus carpio*, and eel, *Anguilla japonica*, using high performance liquid chromatography (HPLC) originally developed for quinolone determination in livestock. Pharmacokinetics of NFX was apparently affected by ambient water temperature. In a two-compartment model for carp after oral dosage of 20 mg/kg, K<sub>01</sub> at 13°C and 23°C were 2.60 and 5.20/hr, respectively. In carp the K<sub>10</sub>, T<sub>max</sub>, and C<sub>max</sub> for carp at 13°C were 13.30/hr, 17.44 µg/ml and 7.00 µg/ml, respectively. The corresponding values at 23°C were 3.93/hr, 15.40 µg/ml and 9.44 µg/ml, respectively. The AUC and T<sub>1/2β</sub> were 355.66 µg·hr/ml and 12.70 hr at 13°C and 417.24 µg·hr/ml and 13.86 hrs at 23°C, respectively. Similar trends were revealed in the NFX pharmacokinetics of eel kept under the two water temperature regimes after oral NFX dosage of 20 mg/kg. These pharmacokinetic results have some implication in the optimal usage of recently introduced antibacterials in farmed fish, which were originally adapted for poultry and mammalian species.

**Key words** : Norfloxacin, Pharmacokinetics, Temperature, HPLC, *Cyprinus carpio*, *Anguilla japonica*

Norfloxacin (NFX)은 기존 quinolone계 항균물질의 단점을 보완한 fluoroquinolone계 합성항균제로서 그람음성균과 일부 그람양성균에 살균 효과가 뛰어날 뿐 아니라 (Takemura and Hayakawa, 2001), 마이코플라스마속 균에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 NFX는 원핵세포에 존재하는 DNA gyrase를 불활성화시켜 살균적으로 작용하며, 다단계 변이에 의해 내성이 유발되므로 내성균의 출현가능성이 비교적 낮은 항균제로 보고되고 있다 (Wolfson and Hooper 1985; Kreuzer, 1998). 이러한 약리학적 특성 때문에 NFX가 우리나라에서 양어용 세균성 질병치료제로 최근 사용량이 증가되고 있다. 그러나 현재까지 어류에서 NFX의 정량분석 방

법과 사육수온 변화와 관련된 어체 내에서의 NFX의 체내 흡수, 분포, 배설 등 약물사용방법 설정에 필수적인 임상약물 동태에 대한 필요한 연구가 되어 있지 않아 항온동물인 가금류 및 포유류를 대상으로 한 연구결과에 의존하고 있다. 따라서 실제 양식장에서는 양식어류에 항균제의 권장 투여량과 투여기간 등 기존 약제 사용방법을 준수하더라도 체내 혈중 유효농도 미달로 인한 치료실패와 과잉투여로 어류의 부작용 및 어체 내 항균물질 잔류로 말미암아 식품으로서의 안전성 문제 등 NFX의 임상적용에 많은 문제점이 노출되고 있다.

따라서 본 연구는 가금류에서 연구 보고된 (Anadon et al., 1993; Yorke and Froc, 2000; Posy-

<sup>†</sup>Corresponding Author

niak *et al.*, 2001) fluoroquinolone계의 분석방법을 양식어류의 적용시의 토대로 실험조건의 특이성 등을 검토하여 비교적 전처리 및 시료조작이 간편한 NFX의 분석조건을 설정하였고, 또한 잉어와 뱀장어에 NFX를 경구적으로 투여한 후 어체 내에서의 흡수, 분포, 배설 등을 기기분석법 (HPLC)으로 혈중농도를 측정하여 사육수온이 약물동태학적 요인에 미치는 영향을 비교 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험어 및 약제 투여

잉어 (*Cyprinus carpio*, 평균체중  $400 \pm 50$  g)와 뱀장어 (*Anguilla japonica*, 평균체중  $250 \pm 30$  g)는 항균제 투여치료를 받은 경력이 없는 건강개체로 6 마리의 실험어를  $13 \pm 1.5^\circ\text{C}$ ,  $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 의 수온에 14일간 순치시켜 실험기간동안 수온을 일정하게 유지하였다. 실험에 사용된 norfloxacin (NFX)은 (주) 대성미생물연구소에서 생산한 것을 구하여 사용하였으며, 어류에 투여용량은 어체중 kg당 NFX 20 mg을 전갱이 생사료와 시판용 배합사료를 혼합한 넙치 양식용 습사료에 혼합하여 직접 위에 1회 강제 경구투여하였다.

### 2 NFX의 추출 및 HPLC 분석

NFX의 추출 과정은 Anadon *et al.* (1993), Betal *et al.* (1999), Yorke and Froc (2000), Posyniak *et al.* (2001)를 준용하여 비교적 간편하면서도 에펜돌프 튜브를 이용하여 다수의 시료를 추출할 수 있는 전처리방법을 사용하였다. 즉 혈장  $200 \mu\text{l}$ 에 0.1N-NaOH용액  $200 \mu\text{l}$ 를 가하여 균질화시킨 다음 상온에 10분간 방치하였다. 그 후 클로로포름  $200 \mu\text{l}$ 을 넣어서 세게 흔든 다음  $10,000 \text{ rpm}$ 에서 10분간 원심분리시켜 그 상층액으로 여과 ( $0.45 \mu\text{m}$ )한 후 HPLC로 분석하였다 (Fig. 1).

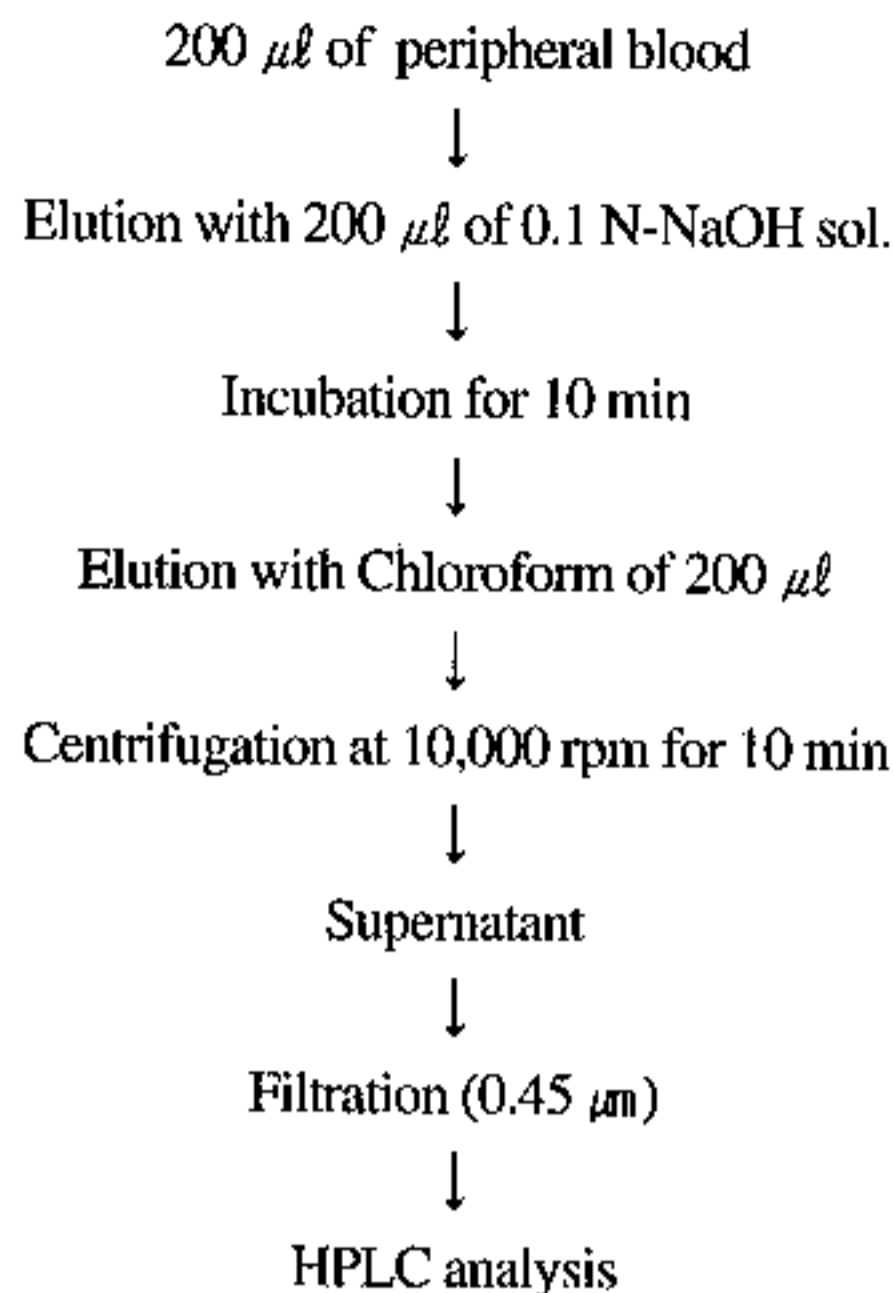


Fig. 1. Extraction procedure of norfloxacin in blood in fish.

HPLC는 Hitachi사 system을 사용하였으며, 이동상은 water : acetonitrile : methanol(700:200:100, v/v/v) 혼합용매에 phosphoric acid와 triethylamine 용액을 각각  $4 \text{ ml}$ 씩 첨가한 후  $0.45 \mu\text{m}$  디스크필터로 여과하여 사용하였다. UV 검출기기는 분석파장  $278 \text{ nm}$ , 측정감도  $0.002 \text{ AUFS}$ , 이동상의 유속을  $1.0 \text{ ml/min}$ 으로 유지하면서 sample의 주입량을  $20 \mu\text{l}$ 로 하여 COSMOSIL ( $\text{C}_{18}$ ,  $5 \mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 150 \text{ mm}$ )칼럼을 이용하여 HPLC로 분석하였다.

### 3. 표준곡선 작성 및 회수율

NFX 0.095, 0.19, 0.39, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5 ppm 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에  $20 \mu\text{l}$  주입하여 나온 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 NFX 표준용액을 0.01, 0.1, 1.0 및 10 ppm 농도로 잉어 및 뱀장어의 혈액에 첨가한 후, 각 농도에서 NFX를 추출하여 HPLC로 측정하였다.

### 4. 어류 혈중에서의 NFX 농도변화

NFX를 잉어와 뱀장어에 강제 경구투여한 후 1, 5, 10, 15, 24, 35, 50, 72, 120, 168, 216, 312, 480,

720, 840시간째 미부혈관으로부터 혈액 0.3~0.4 ml씩을 헤파린 (Sigma, USA) 처리한 주사기로 5~6마리씩 채혈하여 HPLC로 혈중농도를 측정하였다. 13°C와 23°C 사이의 통계학적 유의성은 Student's *t*-test로 비교하였다.

## 결 과

### 1. 표준곡선 및 회수율

NFX의 표준곡선을 작성한 결과 NFX는 자외부 278 nm에서 대체로 양호한 직선상 ( $R^2=0.9984$ )을 나타내었다 (Fig. 2). NFX의 회수율은 잉어에서는  $83.96 \pm 2.80 \sim 87.13 \pm 4.17\%$ 의 범위였고 뱀장어에서는  $78.19 \pm 6.11 \sim 88.36 \pm 4.74\%$ 로 나타났다 (Table 1).

### 2. 경구투여된 NFX의 혈중에서의 경시적 농도 변동

13°C와 23°C에 순치된 잉어와 뱀장어에 NFX 20 mg/kg·B.W.를 강제 경구 투여한 후 시간 경과에 따른 NFX의 혈중 농도 변동을 HPLC로 측정하였다.

#### 1) 잉어

13°C에 순치된 잉어의 경우 NFX의 혈중농도

는 투약 후 1시간째  $2.5764 \pm 0.3124 \mu\text{g/ml}$ 를 나타낸 후 15~24시간에서  $7.9568 (\pm 0.3736) \sim 7.0389 (\pm 0.6037) \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으며 480시간 ( $0.0232 \pm 0.0019 \mu\text{g/ml}$ )까지 완만한 약물소실 경향을 나타내었다. 그 후 720시간까지 6마리 중 3마리에서 미량의 NFX가 검출되었으나 840시간에는 전 검사개체에서 NFX가 검출되지 않았다. 23°C에서는 투여 후 1시간에서  $2.8986 \pm 0.1264 \mu\text{g/ml}$ 를 나타내기 시작하여 10~15시간에서  $9.0948 \pm 0.6533 \sim 10.5191 \pm 0.3987 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으며 24시간까지 매우 높은 혈중농도 ( $8.4947 \pm 0.2775 \mu\text{g/ml}$ )를 나타내었으나 그 이후 서서히 감소하기 시작하여 720시간째  $0.0073 \pm 0.0007 \mu\text{g/ml}$ 가 검출되었고, 840시간째는 검사개체에서 NFX가 검출되지 않았다. 13°C보다 23°C에서 혈중농도는 경구투여 5시간 이후부터 전 실험기간동안 약간 높게 나타났으며 23°C에서는 한번의 경구투여로도 NFX가 혈중에서 120시간째에도 13°C ( $0.4936 \pm 0.0031 \mu\text{g/ml}$ )보다 유의적으로 고농도 ( $0.7384 \pm 0.0155 \mu\text{g/ml}$ )로 높게 ( $p < 0.05$ ) 나타났으며, 이러한 경향은 720시간째까지 유지되었다 (Fig. 3).

Table 1. Recovery(%) of norfloxacin from blood of carp and eel

Fish	Added amount ( $\mu\text{g/ml}$ )	Re <sup>1)</sup> /Co <sup>2)</sup>	Recovery (%)
Carp ( <i>C. carpio</i> )	10.0	$0.85 \pm 0.03$	$84.75 \pm 3.28$
	1.0	$0.87 \pm 0.04$	$87.13 \pm 4.17$
	0.1	$0.84 \pm 0.03$	$83.96 \pm 2.80$
	0.01	$0.85 \pm 0.02$	$84.63 \pm 2.35$
Eel ( <i>A. japonica</i> )	10.0	$0.85 \pm 0.03$	$84.77 \pm 3.01$
	1.0	$0.83 \pm 0.02$	$82.73 \pm 2.37$
	0.1	$0.79 \pm 0.06$	$78.99 \pm 6.11$
	0.01	$0.88 \pm 0.05$	$88.36 \pm 4.74$

1) Recovered peak area

2) Control peak area

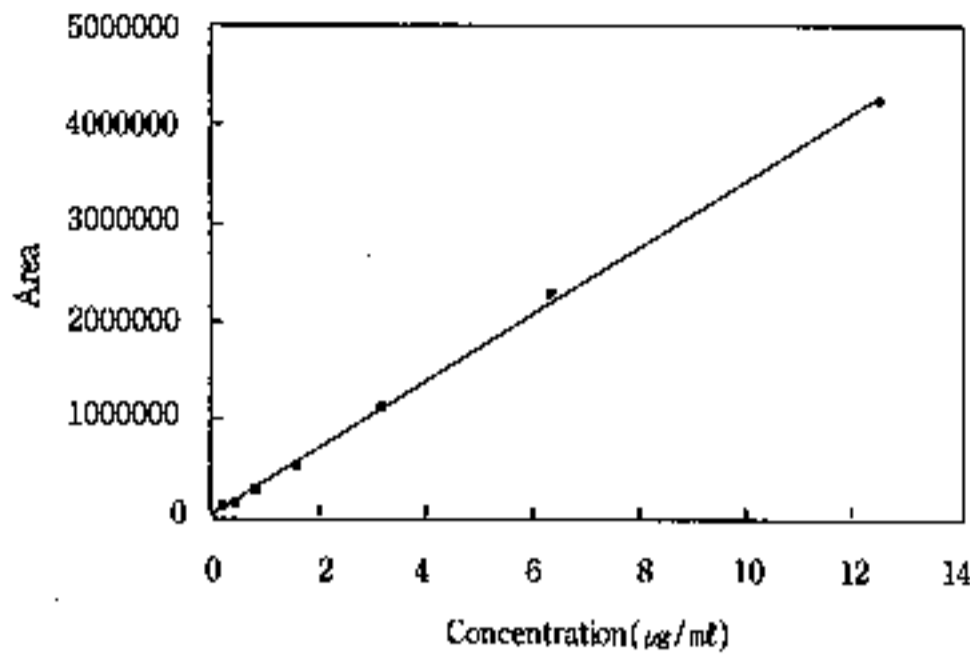


Fig. 2. Calibration curve for the assay of norfloxacin.  
 $Y = 342332X + 30879$  ( $R^2 = 0.9984$ )

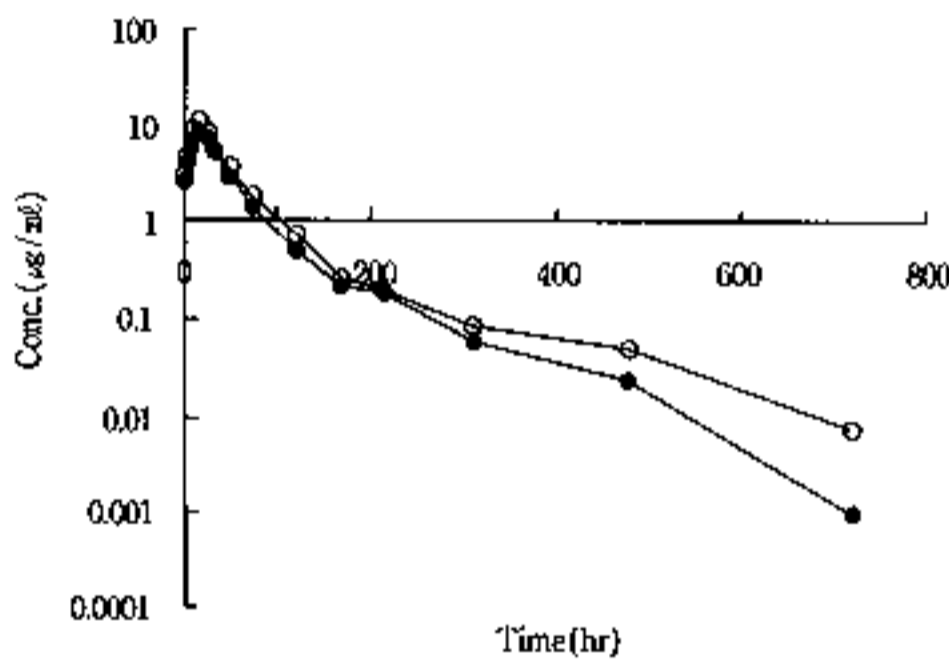


Fig. 3. Plasma concentration of norfloxacin in carp after oral administration of 20 mg/kg at  $13 \pm 1.5^\circ\text{C}$  (●-●) and  $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$  (○-○).

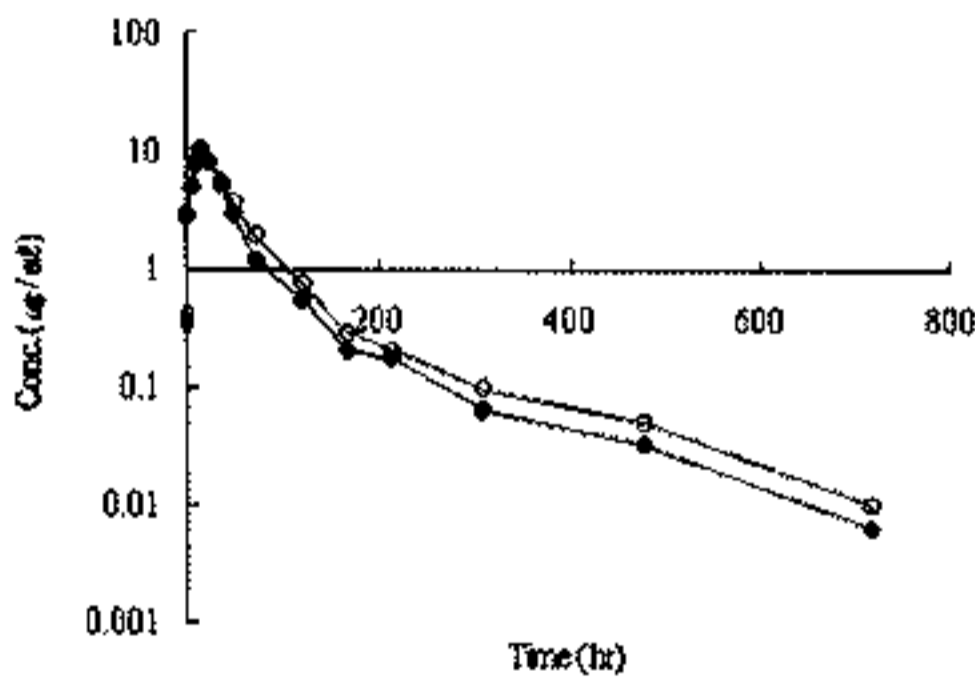


Fig. 4. Plasma concentration of norfloxacin in eel after oral administration of 20 mg/kg at  $13 \pm 1.5^\circ\text{C}$  (●-●) and  $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$  (○-○).

2) 뱀장어

뱀장어에 NFX를 경구투여 후 어체내 혈중농도의 경시적 변동은  $13^\circ\text{C}$ 에서는 투여 후 1시간

째부터 혈중농도가 증가하기 시작하여 10~24시간에서  $7.3130 \pm 0.6533 \sim 9.0925 \pm 0.68449 \mu\text{g/ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었고, 그 후 완만하게 감소하기 시작하여 50시간에서는  $2.8727 \pm 0.1013 \mu\text{g/ml}$ , 72시간에서는  $1.1757 \pm 0.1419 \mu\text{g/ml}$ 의 혈중농도를 나타내었으며 720시간에서 6마리 중 2마리에서 미량의 NFX가 검출되었으나 840시간에서는 전 검사개체에서 NFX가 검출되지 않았다.  $23^\circ\text{C}$ 에서도  $13^\circ\text{C}$ 와 같이 10~24시간에서  $7.8856 \pm 0.2855 \sim 9.8216 \pm 0.6845 \mu\text{g/ml}$ 로 최대값을 나타내었으며 35시간 이후에서 혈중농도가 완만히 감소하기 시작하여 50시간에서는  $3.5725 \pm 0.1013 \mu\text{g/ml}$ , 72시간에서는  $1.8461 \pm 0.1297 \mu\text{g/ml}$ 로 측정되었고 720시간에서  $0.0098 \pm 0.0012 \mu\text{g/ml}$ 를 나타낸 이후 전 검사개체에서 NFX가 검출되지 않았다. 뱀장어의 경우도 잉어와 마찬가지로  $13^\circ\text{C}$ 보다  $23^\circ\text{C}$ 가 혈중농도가 높게 나타났다 (Fig. 4).

3 NFX의 약물동태학적 검토

사육수온에 따른 어체 내에서의 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 약물동태학적 요인을 검토 (Kim and Chien, 1996)하였다.

1) 잉어

Two-Compartment model로 계산한 경우 약물의  $13^\circ\text{C}$ 와  $23^\circ\text{C}$ 에서의 흡수속도  $K_{01}$ 은 각각 2.60, 5.20 /hr이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 13.30, 3.93 /hr로 나타났고, NFX의 혈중최고농도 도달시간인  $T_{max}$ 는 17.44, 15.40 hr, 혈중최고농도  $C_{max}$ 는 7.00, 9.44  $\mu\text{g/ml}$ 였다. 혈장농도-시간곡선 하면적인 AUC는  $13^\circ\text{C}$ 와  $23^\circ\text{C}$ 에서 각각 355.66, 417.24  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 였고, 배설반감기  $T_{1/2\beta}$ 는 12.70, 13.86 hr로 나타났다 (Table 2).

2) 뱀장어

뱀장어에서의 약물동태학적 요인은 약물의  $13^\circ\text{C}$ 와  $23^\circ\text{C}$ 에서의 흡수속도  $K_{01}$ 은 각각 3.33,

**Table 2.** Effects of water temperature on pharmacokinetic parameters for norfloxacin in carp plasma following a single oral dose

Parameter	unit	Value	
		13±1.5°C	23±1.5°C
AUC	$\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$	355.66	417.67
$K_{01}$	1/hr	2.60	5.82
$K_{10}$	1/hr	13.30	7.30
$T_{1/2\beta}$	hr	12.70	16.90
$T_{\text{max}}$	hr	17.44	15.03
$C_{\text{max}}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	7.00	9.00

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve;  $K_{01}$  and  $K_{10}$ , distribution rate constants of central and peripheral compartments;  $T_{1/2\beta}$ , elimination half-life;  $T_{\text{max}}$ , time for maximum concentration;  $C_{\text{max}}$ , maximum concentration.

**Table 3.** Effects of water temperature on pharmacokinetic parameters for norfloxacin in eel plasma following a single oral dose

Parameter	unit	Value	
		13±1.5°C	23±1.5°C
AUC	$\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$	362.39	415.67
$K_{01}$	1/hr	3.33	5.82
$K_{10}$	1/hr	11.14	7.30
$T_{1/2\beta}$	hr	11.49	16.90
$T_{\text{max}}$	hr	15.50	15.03
$C_{\text{max}}$	$\mu\text{g}/\text{ml}$	8.18	9.00

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve;  $K_{01}$  and  $K_{10}$ , distribution rate constants of central and peripheral compartments;  $T_{1/2\beta}$ , elimination half-life;  $T_{\text{max}}$ , time for maximum concentration;  $C_{\text{max}}$ , maximum concentration.

5.82/hr이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 11.14, 7.30/hr로 나타났고, NFX의 최고농도 도달시간인  $T_{\text{max}}$ 는 15.50, 15.03 hr, 혈중최고농도  $C_{\text{max}}$ 는 8.18, 9.00  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 혈장농도-시간곡선하면적인 AUC는 13°C와 23°C에서 각각 362.39, 415.67  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 이었고, 배설반감기  $T_{1/2\beta}$ 는 11.49, 16.90 hr로 나타났다 (Table 3).

## 고 찰

NFX는 독일의 Bayer사가 인체용 약품으로 합성에 성공한 항균제로 뛰어난 치료효과 때문에 가축질병 뿐만 아니라 양식어류의 질병 치료제로 최근 사용량이 증가하고 있으나 현재 어체내 잔류하는 NFX를 간편하게 정성·정량 분석법이 확립되어 있지 않아 어류에 투여된 NFX의 임



상약물동태와 어체내 잔류를 방지하기 위한 휴약기간 설정 등 임상적용에 필요한 연구가 부족한 실정이다.

가축의 경우 체내 잔류 항균물질을 검출하기 위하여 액상추출법이나 SPE (Solid phase extraction) 방법 등이 알려져 있으나 (Posyniak *et al.*, 2001) 이러한 방법은 유기용매의 소모가 많고 시료 전처리에 시간이 많이 소비된다. 또한 분석시료의 균질화와 지방제거 등 전처리 과정이 번거롭기 때문에 실제 다량의 시료를 동시에 분석하는데는 어려움이 많다.

본 연구에서는 0.1 N-NaOH로 추출한 NFX를 chloroform으로 단백질을 제거하고 0.45  $\mu\text{m}$  filter로 여과한 다음 HPLC에 주입한 결과, 자외부 278 nm에서 NFX가 양호하게 검출되었고, 0.095~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도범위에서 양호한 직선상 ( $R^2=0.9984$ )을 나타내었으며 (Fig. 1), 잉어 혈액 및 뱀장어 혈액의 회수율도 각각  $83.96 \pm 2.80 \sim 89.13 \pm 4.17\%$ ,  $78.19 \pm 6.11 \sim 88.36 \pm 4.74\%$ 로 비교적 높게 나타났다.

크로마토그램에서는 NFX 용출시간 전후(4.72 min)에서 방해 peak가 존재하지 않음을 확인할 수 있었다. 또한 에펜돌프 튜브를 사용하여 다량의 시료를 동시에 전처리할 수 있어 이번 연구에서 사용된 검출방법이 잉어와 뱀장어에서 NFX의 약동력학적 특성을 연구하기 위한 적합한 분석방법으로 판단되었다.

수온의 변화가 어체내에서 약물의 흡수와 배설에 미치는 영향에 대한 연구결과는 약물의 임상적용에도 주요한 정보를 제공 (Herman *et al.*, 1969; McCracken *et al.*, 1976; Kasuga *et al.*, 1984) 할 뿐만 아니라 양식어류의 약제잔류를 방지하기 위한 휴약금지기간 설정의 기초자료로 활용되는데 현재 우리나라 주요 양식어류인 잉어나 뱀장어를 대상으로 한 NFX의 흡수와 배설에 대하여 필요한 정도의 연구는 되어있지 않은 실정이다.

방어의 경우, quinolone계 약물 중에서 oxolin-

ic acid (OA)를 20 mg/kg·B.W. 투여 시, 24시간째 근육에서 약물의 최대량이 10°C에서 1.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ 였으나 20°C에서 2.5  $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 약 2배 가량 높게 검출되었다. 또한 20°C에서는 10일째 OA가 검출되지 않았으나, 10°C에서는 0.13  $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 나타나 수온이 흡수와 배설속도 뿐만 아니라 체내 최대농도에 영향을 주는 것으로 보고되었다 (日本食品分析センター, 1982). Kim *et al.* (1998)은 틸라피아에 OA를 투여했을 때 수온은 약물의 흡수와 배설 속도에 영향을 미치지만 어류 장기내 최대농도는 15°C와 25°C에서 수온 차이에 따른 유의적인 차이는 없다고 보고하였다. 이번 연구에서는 같은 quinolone계열의 항균물질인 NFX와 OA도 두 약물간의 약리학적 특성이 서로 다르기 때문에 동일하게 비교할 수는 없었으나 13°C와 23°C의 배설반감기는 잉어에서 각각 12.70 hr, 13.86 hr, 뱀장어에서는 11.49 hr, 16.90 hr로 나타나 잉어보다는 뱀장어에서 수온의 차이가 배설반감기에 크게 영향을 받는 것으로 나타났다. 그리고 혈중최대농도는 잉어가 13°C와 23°C에서 각각  $7.9568 \pm 0.3736 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10.5191 \pm 0.3987 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 유의적으로 높게 나타났으나 ( $p < 0.05$ ) 뱀장어에서는 13°C와 23°C의 혈중최대농도가 각각  $9.0925 \pm 0.68 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $9.8216 \pm 0.6848 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 수온차이에 따른 유의적인 차이는 없었다 (Table 2, 3).

이번 연구에서 잉어와 뱀장어에 NFX를 투여하였을 때 수온의 차이에 따른 약물동태학적 요인은 잉어와 뱀장어의 어종차이에 따른 NFX의 흡수와 배설패턴에 큰 차이는 없었으나 어종별, 수온별 NFX의 흡수 및 소실속도정수, 최대혈중농도 도달시간 등 어류에 투여된 NFX의 약물동태학적 특성이 명확히 다르게 나타나므로, 향후 양식어류에 항균물질의 효과적인 사용방법 개발과 어류잔류를 방지하기 위한 휴약기간 설정을 확립하기 위하여 어종별 약물의 투여량과 투여경로에 따른 임상 약동력학적 특성에 대한 지속적인 연구가 필요한 것으로 사료되며, 또한

본 연구에 사용된 어류가 사료의 강제투여, 연속채혈과 마취 등 극도의 스트레스를 받은 점등을 고려할 때 실제 어류의 사육상태와 거의 동일한 환경에서 채혈 등 실험조건에 대한 개선이 필요한 것으로 생각된다.

## 요 약

양식어류의 세균성 질병 치료약제로서 사용량이 증가하고 있는 NFX의 정량분석 방법을 확립하고, 사육수온과 관련된 NFX의 어체내에서 흡수, 분포, 배설 등 NFX의 합목적적 사용 방법 설정에 필요한 약물동태학적 요인을 조사하였다.

수온에 따른 NFX의 어체 내에서의 혈중최대농도는 뱀장어에서는 유의적인 차이는 없었으나 잉어에서는 혈중최대농도가 23°C에서 유의적으로 높게 ( $p < 0.05$ ) 나타났을 뿐만 아니라 NFX의 흡수 및 배설속도정수, 최대혈중농도 도달시간 등 어종별, 수온별 약물동태학적 요인에 차이가 있었다. 이러한 결과로 NFX의 효과적인 사용방법과 휴약기간 설정을 위하여 어류의 사육환경과 관련된 임상 약물동태학적 특성을 충분히 고려하여 결정되어야 할 것으로 판단된다.

## 참 고 문 헌

- Anadon, A., Marrinez-Larranaga, M.R. and Diaz, M.J. : Pharmacokinetics and residue of norfloxacin in chicken. *Am. J. Vet. Res.*, 56(4) : 501~506, 1993.
- Belal, F., Al-Majed, A.A. and Al-Obaid, A.M. : Methods of analysis of 4-quinolone antibacterials. *Talanta*, 50 : 765-786, 1999.
- Herman, R.L., Collis, D. and Bullock, D.L. : Oxytetracycline residues in different tissues of trout. *Technical Papers of the bureau of Sport Fisheries and Wildlife*, No.37, 1969.
- Kasuga, Y., Sugitani, A., Yamada, F., Arain, M. and Moridawa, S. : Oxolinic acid residues in tissues of cultured rainbow trout and ayu fish. *J. the Food Hyg. Society of Japan*, 25 : 512~615, 1984.
- Kreuzer, K.N. : Bacteriophage T4, a model system for understanding the mechanism of type II topoisomerase inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1400 : 339~347, 1998.
- Kim, D.D and Chien, Y.W. : Transdermal delivery of dideoxynucleoside-type anti-HIV drugs. 2. The effect of vehicle and enhancer on skin permeation, *J. of Pharmaceutical Sci.*, 85(2); 214~219, 1996.
- Kim, M.S., Park, S.W., Huh, M.D. and Jeong, H.D. : Effect of temperature and bacterial infection on the absorption and elimination of oxolinic acid in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J. Korean Fish. Soc.*, 31(5) : 677~684, 1998 (in Korean).
- McCracken, A., Fidgeon, S., O'Brien, J. J. and Anderson, D. : An investigation of antibiotic and drug residues in fish. *J. Applied Bacteriol.*, 40 : 61~66, 1976.
- Posyniak, A., Zmudzki, J. and Semeniuk, S. : Effects of the matrix and sample preparation on the determination of fluoroquinolone residues in animal tissue. *J. Chromatogr. A*, 914 : 89~94, 2001.
- Takemura, M. and Hayakawa, I. : Recent advances in the field of quinolones. *Il Farmaco*, 56 : 37~40, 2001.
- Wolfson, J. S. and Hooper, D. C. : The fluoroquinolones : Structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 28(4) : 1647~1650, 1985.
- Yorke, J.C. and Froc, P. : Quantitation of nine quinolones in chicken tissues by high-performance liquid chromatography with

fluorescence detection. J. Chromatogr. A, 日本食品分析センター:医薬品の代謝生理に  
882:63-77, 2000. 關する研究. pp.24, 1982.