

Florfenicol의 어류 병원성 세균에 대한 항균 효과와 경구 투여 후 넙치 혈액에서의 약물동태학적 특성

정승희[†] · 서정수
(국립수산과학원)

Antimicrobial Activity of Florfenicol Against Fish Pathogenic Bacteria and Pharmacokinetics in Blood of Cultured Olive Flounder by Oral Administration

Sung-Hee JUNG[†] · Jung-Soo SEO
(National Fisheries Research and Development Institute)

Abstract

The pharmacokinetics of florfenicol (FF) after oral administration was studied in the cultured olive flounder, *Paralichthys olivaceus*, using high performance liquid chromatography (HPLC). After single administration of FF (20 mg/kg body weight) by oral route in olive flounder (700±50 g, 23±1.5°C), the concentration in the serum was determined at 1, 5, 10, 15, 24, 30, 50 and 168 h post-dose. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of FF in serum were analyzed fitting to a two-compartment model by WinNonlin program. The area under the concentration-time curve (AUC), maximum concentration (C_{max}), time for maximum concentration (T_{max}) and elimination time were 22.51 μ g·h/mL, 0.84 μ g/mL, 8.62 h and 447 h, respectively. The results of this study related to dosage and withdrawal times could be used for prescription of FF in field for the treatment of bacterial diseases in olive flounder.

Key words : Pharmacokinetics, Florfenicol, Oral, HPLC, Blood, Olive flounder

I. 서론

Florfenicol(FF)은 그람 양성균 및 음성균에 대하여 폭 넓은 항균 스펙트럼을 나타내는 chloramphenicol계의 합성항균제이며, 2001년에 국내 첫 수산용 항생제로서 품목허가를 받았다(NFRDI, 2011). FF는 뱀장어, 연어, 송어, 은어, 방어, 농어의 세균성 질병을 치료하기 위하여, 1일 용량으로 어체중 1 kg당 역가 10 mg의 양이 되도록 사료에 혼합해서 약 5일간 경구 투여하

며, 휴약기간은 뱀장어·농어 7일, 송어, 은어 및 연어 14일, 방어 5일로 제시되었다. 식품위생법에서는 FF의 잔류허용기준치를 어류 0.2 mg/kg 및 갑각류 0.1 mg/kg으로 규정한다.

FF는 일본에서 농어목 어류, 청어목 어류, 뱀장어목 어류 및 은어의 세균성 질병을 치료하는 수산약품으로서 허가되어 있었으며, 사용법과 용량(역가 10 mg), 휴약기간(5일~14일)이 우리나라와 같은 방식이었다(FSCAB, 2011). 한편 미국(FDA)에서는 메기와 연어과 어류의 주요 세균성

[†] Corresponding Author : 051-720-2470, immu@korea.kr

* 본 연구는 국립수산과학원 (RP-2012-AQ-129)의 지원에 의해 수행되었음.

질병을 치료하는데 10일간 연속해서 경구 투여 (역가 10 mg)하고 휴약기간은 12일이며(American fisheries society, 2011), 캐나다에서는 *Aeromonas salmonicida*에 감수성 있는 연어의 질병 치료를 위해 수산약품으로 허가되었다(Health Canada, 2012).

2006년부터 2011년까지 FF의 국내 판매량(유효 역가)을 살펴보면, 625 kg('06), 754 kg('07), 805 kg('08), 1,219 kg('09), 1,811 kg('10), 2,452 kg('11)으로 꾸준히 사용량이 증가하였다. FF의 판매량이 최근 6년 동안에 계속해서 증가한 사실로 미루어 볼 때, 품목허가 당시 사용대상 어종에 포함된 어종 이외에 넙치를 비롯한 다른 양식어류에도 사용되었을 가능성이 있다는 생각이 들었다. 이러한 가능성을 뒷받침하는 근거는 FF의 국내 품목허가 내역에 사용대상 어종으로 넙치가 제외되어 있으나, 약사법 제85조 제3항에 따르면 수의사 및 수산질병관리사의 진료 또는 처방을 받아 넙치 등에 사용할 수 있다는 것이다. 그러나 양식 현장에서 수산질병관리사가 넙치에 FF를 처방하기 위하여 참고할 만한 약물동태학적 연구 자료는 매우 부족한 실정이다.

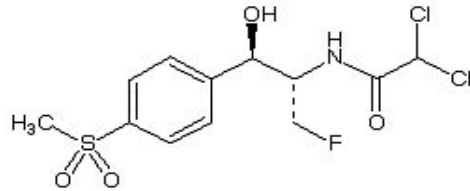
양식어류에 투여된 항생제는 일정기간 어류체내에 잔류되어 약리대사 작용을 받기 때문에 어류를 출하하기 전에 일정한 휴약기간을 준수하여야 한다. 약물의 휴약기간을 설정하기 위하여서는 반드시 사용하는 약물의 어체내에서의 약물동태학적 연구가 선행되어야 한다. FF의 어류 체내 잔류량에 관해서는 메기(Park et al., 2006), 잉어(Yanong and Curtis, 2005; Zhao et al., 2011), 틸라피아(Feng et al., 2008; Feng and Jia, 2009), 대서양 연어(Martinsen et al., 1993; Horsberg et al., 1996), 대서양 대구(Samuelsen et al., 2003)에서 다수 연구되었다. 국내 주요 해산 양식어류인 넙치에 대해서는 Lim et al.(2010)이 주사 투여한 약물동태학적 연구가 보고되었으나 이외에는 넙치의 체내 잔류량에 관한 연구가 이루어지지 않고 있다. 이번 연구의 목적은 FF를 넙치에 1회 경구

투여하였을 때 혈액에서의 약물동태학적 기본 자료를 제공하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 시약 및 실험어류

이 연구에서 사용된 표준품 florfenicol(FF)은 Sigma사(USA)를 사용하였으며 FF의 구조식은 [Fig. 1]에 나타내었다. 기타 HPLC 분석용 시약들은 Merck사(Germany)의 제품을 사용하였다.



[Fig. 1] Chemical structure of florfenicol (C₁₂H₁₄Cl₂FNO₄S)

본 실험에 사용한 어류는 본 연구소의 유수식 수조에 사육중인 항생제를 투여 받은 경력이 없는 건강한 넙치(*Paralichthys olivaceus*, 700±50 g) 20마리를 사용하였다. 실험기간 동안의 사육수온은 평균 23±1.5℃로서 자연수온의 상태였으며 비교적 일정하게 유지되었다.

2. 항균활성(MIC) 시험

넙치와 조피볼락으로부터 분리된 그람음성 및 그람양성의 7종류 균주로서, *Edwardsiella tarda*, *Vibrio ichthyoenteri*, *V. harveyi*, *Photobacterium damsela subsp. damsela*, *Streptococcus iniae*, *S. parauberis*, *Lactococcus garviae*(총 8균주)를 FF의 항균활성(MIC) 실험에 사용하였다. 즉, 96 well tissue culture plate에 세균 현탁액 100 μL와 농도 별의 FF 희석액 100 μL를 혼합(1:1)하여 25℃에서 배양하였다. 그리고 0.2 mg의 p-iodonitrotetrazolium violet를 40 μL 씩 well 마다 첨가하여, INT

formazan의 생성에 의한 red color가 발색되지 않는 항균활성 농도를 조사하였다. 이 때 세균은 brain heart infusion broth 배지(BHIB, Difco)를 이용하여 10^8 CFU/mL가 되도록 조절하였으며, FF는 증류수를 이용해서 10 mg/mL가 되도록 만든 뒤에 BHIB 배지로서 2배 계열희석을 실시하여 준비하였다.

3. 약제 투여 및 시료 채취

넙치 혈액에서 FF의 잔류량을 분석하기 위하여, 사용대상 어종의 권장 투여량(10 mg/kg)을 기준으로 실제 양식장에서 습관적으로 투여하는 2배에 해당하는 양(20 mg/kg)을 선택하였다. 실험어는 약제의 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았으며, 어체중 kg당 20 mg이 되도록 Jung et al.(2012)의 방법에 따라서 약제 사료를 만들어서 투여하였다. 투여는 20마리를 대상으로 1회 강제로 실시하였으며 투여 후 5마리씩 4개의 수조에 나누어서 수용하였다. 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 1, 5, 10, 15, 24, 30, 50, 168시간마다 5마리씩 시료를 채취하였다. 즉, 각 수조에서 1시간 및 24시간, 5시간 및 30시간, 10시간 및 50시간 그리고 15시간 및 168시간에 반복해서 채혈하였다. 실험어는 마취시키지 않고 미부혈관으로부터 주사기로 1마리 당 혈액 약 1~2 mL를 채취, 상법에 따라서 혈청을 분리한 후 곧바로 -80°C에 보관하였다가 HPLC 분석에 이용하였다. 한편, 같은 실험어에서 총 2회의 반복채혈을 실시하였으나 실험기간 동안 폐사한 넙치는 없었다.

4. 표준용액, 이동상 조제 및 HPLC 분석 조건

Stock solution은 FF 1 mg에 5 mL의 acetonitrile을 첨가하여 용해(200 mg/L)시켜 갈색 시약병에 넣어 4°C에서 보관하였다. Working solution은 500 μ L의 stock solution을 시험관에 취해 acetonitrile 500 μ L를 가하여 1 mL (100 mg/L)로 맞춘 다음,

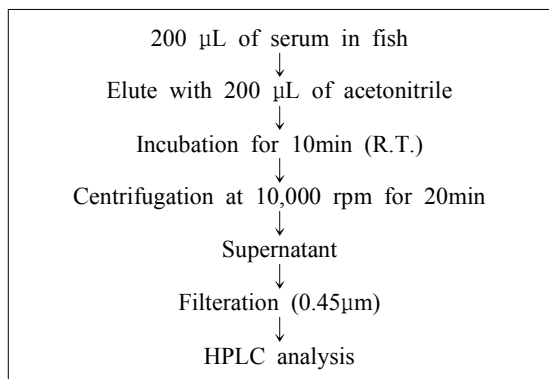
이 용액을 이동상으로 희석하였다. FF를 분리하기 위한 이동상 조성은 acetonitrile과 물을 35:65(v/v)의 비율로 조제하였으며, 측정파장은 226 nm, column 온도는 상온의 조건으로 실시하였다. HPLC는 HITACHI 6200LC 및 GILSON 712 system를 사용하였으며 기기분석 조건은 <Table 1>에 나타내었다.

<Table 1> HPLC instruments and analysis conditions for florfenicol

Instrument	HITACHI D-6200, GILSON 712 system
Column	4.6×150 mm (C ₁₈ , 5 μ m, COSMOSIL)
Mobile phase	Acetonitrile-Water (35 : 65, V/V)
Column temperature	Room temperature
Flow rate	1 mL/min
Detector	Ultraviolet λ =226 nm
Injection volume	20 μ L
Run time	15 min

5. 시료 전처리 및 잔류량 분석

넙치 혈액에 잔류하는 FF의 분석방법은 [Fig. 2]에 나타내었다. 즉, 혈액 시료의 전처리는 혈청 200 μ L에 같은 양(200 μ L)의 acetonitrile을 넣고 충분히 분쇄 및 균질화한 다음, 상온에서 10분간



[Fig. 2] Extraction procedure of florfenicol from the serum of olive flounder

정치하였다가 원심분리(10,000 rpm, 20분간)를 하였다. 이어서 상등액을 주사기필터로 여과해서 HPLC로 분석하였다.

6. 표준곡선 작성 및 회수율 측정

FF를 0.19, 0.39, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 ppm 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에 20 μ L 주입하여 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 FF 표준용액을 0.1, 1, 10 ppm 농도로 넙치의 혈청에 첨가한 후, 각 농도에서 FF를 추출하여 HPLC로써 분석하였다.

7. 약물동태학적 해석

약제를 투여한 넙치의 체내에서의 약물 농도 측정결과를 바탕으로 two-compartment 모델에 따라서 WinNonlin program(Pharsight Co., Inc., USA)을 이용하여 약물동태학적 변수(pharmacokinetic parameter)를 구하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 항균활성(MIC)

어류질병의 원인세균으로 잘 알려진 8균주에 대하여 조사한 FF의 MIC는 <Table 2>에 표시하였다. *L. garvieae*에 대한 MIC가 1.56 μ g/mL이었으며, 나머지 균주에 대한 MIC는 모두 3.13 μ g/mL로 나타났다.

FF를 어류에 투여할 때 질병의 치료 효과를 높이기 위해서는 조직 안에서 분포하는 약물농도와 지속기간이 중요한 지표가 될 것이다. 조직 내 FF의 농도는 항균력의 지표인 MIC보다 높을 필요가 있다는 것은 분명하지만, 그 몇 배가 필요할 것인지에 대해서는 명확하게 정량화되어 있지 않다. 항생제의 사용에 있어서 병원균의 감수성을 조사할 필요가 있는 것도 이 때문일 것이다.

물론 약물의 치료 효과가 혈중농도와 반드시 직접적인 상관관계를 가지는 것은 아니겠으나, Shojaee AliAbdai and Lees(2000)에 의하면 대부분의 약물은 적어도 MIC의 1배~2배 이상의 농도로 혈중에서 일정기간 동안 유지해야 치료효과가 나타난다고 보고하였다. 넙치 등 주요 양식어류에서 분리한 세균에 대한 최신 MIC의 보고는 거의 찾아 볼 수 없었다. 그러므로 본 연구에서는 2004~2005년에 양식 넙치와 조피볼락에서 분리한 세균을 이용해서 상법에 따라 MIC를 조사하

<Table 2> Antimicrobial activity of florfenicol against fish pathogenic bacteria

Pathogenic bacteria	MIC* (μ g/mL)	Origin of bacteria
Gram negative		
<i>Edwardsiella tarda</i>	3.13	Abscess of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>E. tarda</i>	3.13	Kidney of olive flounder, Jeju Korea, 2005
<i>Vibrio ichthyoenteri</i>	3.13	Spleen of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>V. harveyi</i>	3.13	Kidney of olive flounder, Jeju Korea, 2005
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>damsela</i>	3.13	Spleen of black rockfish, Seosan Korea, 2007
Gram positive		
<i>Streptococcus iniae</i>	3.13	Spleen of olive flounder, Wando Korea, 2005
<i>S. paruberis</i>	3.13	Liver of olive flounder, Jeju Korea, 2004
<i>Lactococcus arvieae</i>	1.56	Spleen of black rockfish, Jeju Korea, 2004

* MIC, Minimum inhibitory concentration

였다. 결과 중에서 넙치로부터 분리한 *E. tarda*, *V. ichthyoenteri*, *V. harveyi*, *S. iniae*, *S. paruberis*에 대한 MIC가 3.13 μ g/mL이었으며, 본 연구에서 권장투여량의 2배인 20 mg/kg로 1회 경구 투여 하였을 때 최대혈중농도가 0.91 μ g/mL로 나타났다. 어류병원세균에 대한 MIC와 혈액에 분포

하는 FF의 농도만을 근거로 얻어진 결과를 종합해 보면, FF를 20 mg/kg로 1회 경구 투여해서 넙치의 주요 세균성 질병을 효과적으로 치료하기 어려운 것으로 생각된다. 물론 가장 최근에 분리한 더 많은 세균을 대상으로 항균활성을 조사할 필요가 있기 때문에 성급하게 결론을 내릴 수는 없겠으나, FF를 넙치에 처방하기 위해서는 사전에 약제감수성 시험을 반드시 실시해야 할 것이다.

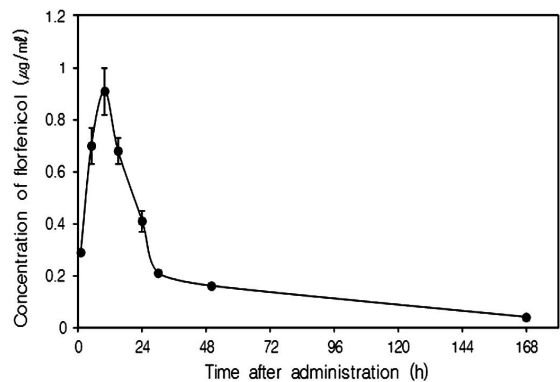
2. 표준곡선 및 회수율

FF의 표준곡선을 작성한 결과, 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 직선성이 양호한 검량선이 구해졌다. 표준곡선의 식은 $Y=8420.8X+1932.7(R^2=1.000)$ 로 계산되었다. FF를 넙치 혈액에 0.1, 1.0, 10 ppm으로 첨가한 각각의 농도에서 회수율은 $89.21\pm 1.18\sim 95.01\pm 2.04\%$ 로 나타났다. 본 실험에서 개발한 분석법의 검출한계는 0.05 ppm이었다.

어류 혈액에 대한 FF의 회수율을 HPLC로써 조사한 보고에 따르면, channel catfish, lake sturgeon, lake trout, rainbow trout, striped bass hybrid에서 84.1~104.0%(Vue et al., 2002), crucian carp에서 91.25~98.37%(Zhao et al., 2011), korean catfish에서 89.6~99.8%(Park et al., 2006)로 나타났다. 본 연구에서 넙치 혈액에 대한 FF의 회수율이 평균 89.21~95.01%로 나타났는데, 앞선 연구자들의 회수율과 비교하여 대체로 양호한 성적을 나타내었다. 이번 연구에서 검출한계는 0.05 ppm으로 나타났으며 우리나라의 식품공전에서 규정하는 어류와 갑각류에 대한 FF의 잔류허용기준치인 0.2~0.1 ppm의 분석조건(HPLC법, 검출한계 0.05 ppm)에서 크게 벗어나지 않았다. 본 연구에서 적용한 분석법은 실험기간 동안 약제 투여한 어류를 죽이지 않고 체내 약물동태를 연구하기 위하여 고안한 방법이어서 향후 유용하게 사용될 것이다.

3. 혈액 중 경시적 농도 변화

FF를 20 mg/kg 농도로 넙치에 경구 투여한 후 혈청에서의 경시적 농도 변화는 [Fig. 3]에 나타내었다. 투여 후 10시간째 0.91 $\mu\text{g/mL}$ 로 최대값을 보였으며, 24시간째는 약 절반의 값인 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 로 감소하였다. 이후 완만한 소실작용을 보이다가 168시간째는 0.04 $\mu\text{g/mL}$ 이었다.



[Fig. 3] Mean plasma concentration (N=5) of florfenicol in oliver flounder after single oral feeding with dose of 20 mg/kg body weight at $23\pm 1.5^\circ\text{C}$

4. 약물동태학적 검토

[Fig. 3]을 근거로 해서 계산된 약물동태학적 매개변수의 값은 <Table 3>에 나타내었다. 혈청 농도-시간곡선하 면적(AUC)은 22.51 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 약물의 분포상인 α 상의 반감기($T_{1/2\alpha}$)는 0.14 h, 신장으로 분포후상인 β 상의 반감기($T_{1/2\beta}$)는 4.04 h, 최고농도에 도달하는 시간(T_{max})은 8.62 h, 최고농도(C_{max})는 0.84 $\mu\text{g/mL}$, 배설속도를 감안하여 혈중농도치가 0이 되는 시점인 예상 약물 소실시간(E_t)은 약 447 h로 계산되었다.

약물의 흡수, 분포, 대사, 배설과정을 동태학적 입장에서 해석하고자 하는 약물동태학(pharmacokinetics)은 약물의 생체 내 이행을 비교적 간단한 모델로

<Table 3> Pharmacokinetic parameters for florfenicol in blood of olive flounder following oral administration with 20 mg/kg body weight at 23±1.5°C

Parameters (unit)	Olive flounder
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	22.51
K_{01} (1/h)	1.95
K_{10} (1/h)	10.00
α (1/h)	4.79
β (1/h)	0.17
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.14
$T_{1/2\beta}$ (h)	4.04
A ($\mu\text{g/mL}$)	0.87
B ($\mu\text{g/mL}$)	3.09×10^{-3}
T_{max} (h)	8.62
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.84
Et (h)	447

Abbreviations: AUC, area under the concentration-time curve; K_{01} and K_{10} , distribution rate constants of central and peripheral compartments; α , β , distribution and elimination rate constants; $T_{1/2\alpha}$, distribution half-life of the drug; $T_{1/2\beta}$, elimination half-life of the drug; A, B, zero time drug concentration intercepts of biphasic disposition curve; T_{max} , time for maximum concentration; C_{max} , maximum concentration; Et, elimination time.

가정하여 투여 후의 약물의 혈중농도, 소실반감기, 대사속도, 배설속도 및 축적량 등을 정량적으로 예측함으로써 유효하고 안전성이 높은 의약품의 개발에 기여하는 것이다(Park et al., 2009). 어류를 대상으로 앞선 연구자들이 보고한 FF의 약물동태학적 매개변수 가운데 혈청중농도-시간곡선하 면적(AUC), 혈중최고농도에 도달하는 시간(T_{max}), 혈중최고농도(C_{max}) 항목과 본 연구에서 얻어진 값들을 비교한 결과를 <Table 4>에 나타내었다.

같은 어종(넙치)과 투여량이지만 사육수온과 투여 방법이 다른 경우를 비교하면, 본 연구에서 넙치(평균체중 700±50 g, 23±1.5°C)에게 20 mg/kg

으로 경구 투여하였을 때 T_{max} 는 8.62 h, C_{max} 는 0.84 $\mu\text{g/mL}$ 를 보였다. Lim et al.(2010)은 넙치(평균체중 380.4±20.8 g, 18.5±1.7°C)에게 FF를 20 mg/kg BW가 되게 근육 주사한 후, T_{max} 는 5.60 h, C_{max} 는 14.23 $\mu\text{g/mL}$ 로 보고하였다. 비록 넙치의 크기가 1/2 가량 작고 수온이 4.5°C 정도 낮은 조건이지만, 본 연구보다 T_{max} 는 약 3시간 정도 빨랐으며, C_{max} 는 16.9배의 높은 농도를 나타내었다.

같은 어종(대서양 연어)과 투여량 및 사육수온이 비슷한 경우를 비교하면, Martinsen et al.(1993)은 대서양 연어(*Salmo salar*, 194±40 g, 10.8±1.5°C)에게 FF를 10 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max} 는 10.3 h, C_{max} 는 4.0 $\mu\text{g/mL}$ 를 보였다. Horsberg et al.(1996)은 대서양 연어(*Salmo salar*, 460±87 g, 10±0.3°C)에게 FF를 10 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max} 는 6 h로 Martinsen et al.(1993)의 결과에 비하여 4시간 정도 빨랐으며 C_{max} 는 9.1 $\mu\text{g/mL}$ 로 2.3배 정도 농도가 높았다. 이들의 결과에서 미루어 보면 대서양 연어에게 FF를 경구 투여할 때는 크기가 큰 경우에 혈중으로 빠르게 고농도로 흡수되었다.

같은 어종이지만 투여량과 투여 방법이 다른 경우를 비교해 보았다. Yanong and Curtis(2005)는 Koi carp(*Cyprinus carpio*, 평균체중 144±44 g, 23~25°C)에게 FF를 50 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max} 는 3.0 h, C_{max} 는 12.3 $\mu\text{g/mL}$ 로 나타났다. 그리고 25 mg/kg BW가 되게 근육 주사한 결과, T_{max} 는 24 h로 경구 투여보다 훨씬 느렸으나, C_{max} 는 18 $\mu\text{g/mL}$ 로 경구 투여보다 1.5배의 높은 농도를 나타내었다. Zhao et al.(2011)은 Crucian carp(*Carassius auratus cuvieri*, 평균체중 260±30 g, 25±1°C)에게 FF를 5 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max} 는 1.61 h로, C_{max} 는 29.32 $\mu\text{g/mL}$ 로 나타났으며, 40 mg/kg BW가 되게 근육 주사한 결과, T_{max} 는 1.50 h로 경구 투여와 비슷하였고, C_{max} 는 16.82 $\mu\text{g/mL}$ 로 경구 투여보다 1.7배 정도 낮았다. 한편 Park et al.(2006)은 Korean catfish(*Silurus asotus*, 평균체중 280.4±20.8

<Table 4> Comparative pharmacokinetic parameters for florfenicol following different medication of oral administration (O.A.), intramuscular injection (I.M.) and intravenous injection (I.V.) among several marine species

Parameters (unit)	Atlantic salmon ^a		Atlantic salmon ^b		Koi carp ^c		Korean catfish ^d		Crucian carp ^e		Cod ^f		Olive flounder ^g		Olive flounder ^h
	O.A.	I.V.	O.A.	I.V.	O.A.	I.M.	O.A.	I.V.	O.A.	I.M.	O.A.	I.V.	I.M.	I.V.	O.A.
Dose (mg/kg)	10		10		50	25	20		5	40	10		20	10	20
Weight (g)	194±40		460±87		144±44		280.4±20.8		260±30		100~200		380.4±20.8		700±50
Water tem. (°C)	10.8±1.5		10±0.3		23~25		23.5±1.7		25±1		8±0.5		18.5±1.7		23±1.5
AUC (µg·h/mL)	112	116.3	139.9	133	262.6	444.4	246.61±14.66	269.64±51.67	276.12	597.37	524	573	1077.63±143.23	617.60±158.40	22.51
T _{max} (h)	10.3	N.S.	6	N.S.	3.0	24	8.0	N.S.	1.61	1.50	7	N.S.	5.60±4.34	N.S.	8.62
C _{max} (µg/mL)	4.0	N.S.	9.1	N.S.	12.3	18.0	9.59±0.36	N.S.	29.32	16.82	10.8	N.S.	14.23±2.48	N.S.	0.84

^aMartinsen *et al.*, 1993. ^bHorsberg *et al.*, 1996. ^cYanong and Curtis, 2005. ^dPark *et al.*, 2006. ^eZhao *et al.*, 2011.

^fSamuelsen *et al.*, 2003. ^gLim *et al.*, 2010. ^hThis study. N.S.: data not shown.

g, 23.5±1.5 °C)에게 FF를 20 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max}는 8.0 h, C_{max}는 9.59±0.36 µg/mL이었다. Samuelsen *et al.*(2003)은 Cod(*Gadus morhua*, 평균체중 100~200 g, 8±0.5 °C)에게 FF를 10 mg/kg BW가 되게 경구 투여한 결과, T_{max}는 7.0 h, C_{max}는 10.8 µg/mL이었다. 약물동태학적 매개변수(AUC, T_{max}, C_{max})는 같은 어종이라도 투여 방법 및 수온 등 사육조건에 따라서 전혀 다른 값을 나타내었는데, 이는 연구자 마다 각기 다른 분석 방식을 사용하고 있기 때문에 같은 분석법과 투여조건을 적용하지 않는 이상은 직접적인 비교는 어렵다고 생각한다. 따라서 <Table 4>은 이러한 사실을 잘 증명해 주었다고 본다.

어체 내에서 약물동태는 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체 내 대사 및 약물의 배설과 같은 여러 인자에 의존하고 있고 (Treves-Brown, 2000), 무엇보다 사육수온에 따라 약물동태학적 측정값들이 크게 차이가 있으며 약물의 어체 내 잔류기간은 저수온에 비해 고수온에서 현저히 짧아진다고 보고하였다(Björklund

and Bylund, 1990; Zhang and Li, 2007). 본 연구에서는 증명하지 못하였으나, 향후 넙치에 대한 FF의 투여방법, 투여횟수 및 사육수온별 등 다양한 약물동태학적 연구가 더 심도 있게 진행되어야 할 것으로 사료된다.

IV. 요약

Florfenicol(FF)을 넙치(평균체중 700±50 g, 23±1.5 °C)에 1일 1회 경구(20 mg/kg BW) 투여한 다음, 경시적(1시간~168시간)으로 혈청 내 FF의 잔류량을 HPLC로써 분석하였다. FF의 경구 투여에 따른 넙치 체내 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 two-compartment model로 WinNonlin program을 이용하여 FF의 흡수, 배설, 반감기 등 약물동태학적 매개변수(parameter)를 조사하였다. 혈청농도-시간곡선하 면적(AUC)은 22.51 µg·h/mL, 혈중최고농도(C_{max})는 0.84 µL/mL, 혈중최고농도에 도달하는 시간(T_{max})은 8.62 시간, 약물이 혈중에서 완전히 0이 되는 시점인 예상소실시간(Et)은

447 시간으로 계산되었다. 본 연구에서 얻어진 결과는 넙치에 FF를 처방하여 치료 계획을 수립할 때 유용하게 활용될 것으로 여겨진다.

Reference

- American fisheries society (2011). Guide to using drugs, biologics, and other chemical in aquaculture, FCS working group on aquaculture drugs, chemicals, and biological, pp.20~48.
- Björklund, H. and Bylund, G. (1990). Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.), *Aquaculture* 84, 363~372.
- Feng, J.B. and Jia, X.P. (2009). Single dose pharmacokinetic study of florefenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. aureus*) held in freshwater at 22°C, *Aquaculture* 289, 129~133.
- Feng, J.B. · Jia, X.P. and Li, L.D. (2008). Tissue distribution and elimination of florefenicol in tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. aureus*) after a single oral administration in freshwater and seawater at 28°C, *Aquaculture* 276, 29~35.
- Health Canada (2012). <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/legislation/pol/aquaculture-eng.php>.
- Horsberg, T.E. · Hoff, K.A. and Nordmo, R. (1996). Pharmacokinetics of florefenicol and its metabolite florefenicol amine in Atlantic salmon, *Journal of Aquatic Animal Health* 8, 292~301.
- Jung, S.H · Seo, J.S. and Park, M.A. (2012). Residues of ampicillin in blood of cultured olive flounder by oral, injection and dipping administration, *Journal of Fish Pathology* 25(3), 211~219.
- Lim, J.H. · Kim, M.S. · Hwang, Y.H. · Song, I.B. · Park, B.K. and Yun, H.I. (2010). Pharmacokinetics of florefenicol following intramuscular and intravenous administration in olive flounder (*Paralichthys olivaceus*), *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, 206~208.
- Martinsen, B. · Horsberg, T.E. · Varma, K.J. and Sam, R. (1993). Single dose pharmacokinetic study of florefenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater at 11°C, *Aquaculture* 112, 1~11.
- Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (2011). *Manual of fish drug to aquaculture farmer*, vol. 24, pp. 9-14, Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Animal Products Safety Division.
- National Fisheries and Development Institute (2011). *Explanation of the manual about products of fish drug*, pp. 24~28, Fish Pathology.
- Park, B.K. · Lim, J.H. · Kim, M.S. and Yun, H.I. (2006). Pharmacokinetics of florefenicol and its metabolite, florefenicol amine, in the Korean catfish (*Silurus asotus*), *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 37~40.
- Park, Min-Cheol · Kim, Hwan-Yeong and Jo, Eun-Hee (2009). The Study on pharmacokinetics according to the administration route, *The Journal of Korean Oriental Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology* 22(3) 95~107.
- Samuelsen, O.B. · Bergh, Ø. and Ervik, A. (2003). Pharmacokinetics of florefenicol in cod *Gadus morhua* and in vitro antibacterial activity against *Vibrio anguillarum*, *Diseases of Aquatic Organisms* 56, 127~133.
- Shojaee AliAbdabi, F. and Lees, P. (2000). Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regimen optimization, *International Journal of Antimicrobial Agents* 14, 307~313.
- Treves-Brown, K.M. (2000). Tetracyclines. In *Applied Fish Pharmacology*, pp. 64~82. Kluwer Academic Publishers, Boston.
- Vue, C. · Schmidt, L.J. · Stehly, G.R. and Gingerich, W.H. (2002). Liquid chromatographic determination of florfenicol in the plasma of multiple species of fish, *Journal of Chromatography B* 780, 111~117.
- Yanong, R.P.E. and Curtis, E.W. (2005). Pharmacokinetic studies of florefenicol in Koi carp and threespot Gourami *Trichogaster trichopterus* after oral and intramuscular treatment, *Journal of Aquatic Animal Health* 17, 129~137.
- Zhang, Q. and Li, X. (2007): Pharmacokinetics and residue elimination of oxytetracycline in grass carp, *Ctenopharyngodon idellus*, *Aquaculture* 272, 140~145.
- Zhao., H.Y. · Zhang, G.H. · Bai, L. · Zhu, S. · Shan, Q. · Zeng, D.P. and Sun, Y.X. (2011). Pharmacokinetics of florefenicol in crucian carp (*Carassius auratus cuvieri*) after a single intramuscular or oral administration, *Journal of*

Florfenicol의 어류 병원성 세균에 대한 항균 효과와 경구 투여 후 넙치 혈액에서의 약물동태학적 특성

Veterinary Pharmacology and Therapeutics 34, 460
~463.

-
- 논문접수일 : 2013년 08월 05일
 - 심사완료일 : 1차 - 2013년 08월 29일
 - 게재확정일 : 2013년 09월 08일