

## Thiamphenicol의 단일 경구투여에 따른 넙치와 조피볼락의 혈액내 잔류 분석

정승희<sup>†</sup> · 서정수  
(국립수산과학원)

### Residues of Thiamphenicol in Blood of Cultured Olive Flounder and Black Rockfish Treated by Single Oral Administration

Sung-Hee JUNG<sup>†</sup> · Jung-Soo SEO  
(National Institute of Fisheries Science)

#### Abstract

This study was aimed at investigating the residual patterns of thiamphenicol (TP) in the cultured olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) and black rockfish (*Sebastes schlegeli*) following oral administration. TP concentration were detected by high performance liquid chromatography with UV detector. The recovery rates of TP in serums ranged 77.05~97.23% (olive flounder) and 89.96~97.11% (black rockfish) for the concentration of 0.1, 1.0, 10  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. After single administration of TP (100 mg/kg body weight) by oral route in olive flounder (700 $\pm$ 50 g, 23 $\pm$ 1.5 $^{\circ}\text{C}$ ) and black rockfish (500 $\pm$ 30 g, 23 $\pm$ 1.5 $^{\circ}\text{C}$ ), the concentration in the serum was determined at 1, 5, 10, 15, 24, 30, 50, 168, 264 and 432 h post-dose. Two-compartment model was applied to analyze in the pharmacokinetics of TP administered to the fishes. In the serum of olive flounder, TP was detected on 10 and 15 hours after treatment were 10.08  $\mu\text{g/mL}$  and 10.06  $\mu\text{g/mL}$  as maximum level, respectively. In the serum of black rockfish, TP was detected on 15 hours after treatment were 8.88  $\mu\text{g/mL}$  as maximum level. Concentrations of TP to the fishes were not measurable at 432 hours (18 days) after treatment in all samples. Similar residual patterns of TP were revealed between the fishes. These results are helpful for estimating withdrawal time of TP which has been already in use for farmed fish treatment.

**Key words** : Residual patterns, Serum, Thiamphenicol, Oral, Olive flounder, Black rockfish

#### I. 서론

Thiamphenicol(TP)은 그람 양성균 및 음성균에 대하여 폭 넓은 항균 스펙트럼을 나타내는 chloramphenicol계의 항생물질이다. 1952년에 개발된 TP는 생체내에서 활성이 높은 특징을 가지고 있어, 1972년 이후에 어류질병의 세균성 감염증

의 치료에 응용되기 시작하였다(JFRCA, 1981; Fukui et al., 1987; Ho et al., 2000). TP는 세균의 단백질합성을 저해함으로써 항균작용을 발현하며, 항균작용은 주로 정균작용이다.

우리나라에서 TP는 1987년에 방어 유결절증과 비브리오 감염증의 치료를 위해 국가로부터 처음 수산용 의약품의 품목허가를 받았고(NIFS, 2014),

<sup>†</sup> Corresponding author : 051-720-2470, immu@korea.kr

\* 본 연구는 국립수산과학원 수산과학연구사업(R2016067)의 지원에 의해 운영되었음.

사용가능 대상어종이 참돔, 광어, 송어, 은어, 메기, 틸라피아로 확대되었다. TP는 이들 어종에서 세균성 질병을 치료하기 위하여, 1일 용량으로 어체중 1 kg당 역가 20~50 mg의 양이 되도록 사료에 혼합해서 약 5~7일간 경구 투여하며, 휴약기간은 15일이다. 국내 식품위생법과 유럽연합에서는 어류(fin fish)의 식품(foodstuff)에서 TP의 잔류허용기준치(MRL)를 0.05 mg/kg으로 설정하고 있다(EC, 2010; Tao, et al., 2014; Pan et al., 2015). 한편, 일본에서 TP는 농어목 어류의 유결절증과 비브리오팀을 치료하는 수산용 의약품으로서 허가되어 있으며, 사용법(경구)과 용량(역가 50 mg, 5~7일간 투여), 휴약기간(15일)이 국내와 비슷하다(MAFF, 2015). 농어목 어류에 대한 TP의 MRL은 0.02 mg/kg으로 설정되어 있다.

일반적으로 약물을 투여한 후 목적하는 효과가 나타나기 위하여 생체 내에서의 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism) 및 배설(excretion)의 과정(ADME)을 거쳐야 한다. 나아가서 생체내에서 약물동태학 연구(pharmacokinetics)는 약물의 생체내 이행을 비교적 간단한 모델로 가정하여 투여 후 약물의 혈중농도, 소실반감기, 대사속도, 배설속도 및 축적량 등을 정량적으로 예측함으로써 유효하고 안전성이 높은 의약품의 개발에 기여하는 것이다(Park et al., 2009; MFDS, 2010; Im et al., 2015).

세균성 질병을 치료하기 위해 어류에 투여된 TP도 체내에서 이러한 약리대사 작용을 받는다. TP를 경구 투여한 어류 체내에서의 약물동태에 관해서는 방어(JFRCA, 1981), 잉어(Oshima et al., 1994), 농어(Castells et al., 2000; Intorre et al., 2002; Malvisi et al., 2002), 참돔(Malvisi et al., 2002), 담수새우(Fang et al., 2013)에서 연구되었다. 그렇지만 우리나라 주요 해산어류인 넙치와 조피볼락에 있어서 TP의 약물동태에 대해서는 전혀 연구가 이루어지지 않고 있다. 이번 연구의 목적은 양식 넙치와 조피볼락에게 TP를 경구 투여하였을 때 혈액에서의 약물동력학적 기초 자료

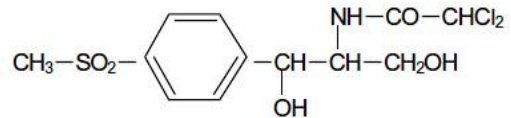
를 제공하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시약 및 실험어류

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

본 실험에는 항생제를 투여 받은 경력이 없는 건강한 넙치(*Paralichthys olivaceus*, 평균체중 700±50 g)와 조피볼락(*Sebastes schlegeli*, 평균체중 500±30 g)을 각각 20마리씩 사용하였다. 실험기간 동안의 사육수온은 평균 23±1.5℃로서 자연수온의 상태였으며 비교적 일정하게 유지되었다.



[Fig. 1] Chemical structure of thiamphenicol (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>)

### 2. 약제 투여 및 시료 채취

넙치와 조피볼락의 혈액에서 TP의 잔류량을 분석하기 위하여 최대 권장 투여량(50 mg/kg)의 2배에 해당하는 양(100 mg/kg)을 선택하였다. 이는 실제 양식장에서 정확한 투여 용량을 지키기 어려운 현장 여건을 고려하였다.

실험어는 TP를 투여하기 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았으며, 어체중 kg당 100 mg이 되도록 Jung et al.(2012)의 방법에 따라서 만든 약제 사료를 투여하였다. 즉, 시판 뱀장어용 분말 배합 사료를 어류의 한입에 들어갈 크기로 동그랗게 잘 반죽한 다음 그 속에다 TP를 칭량하여 환약 처럼 만들어서 미리 냉동고(-80℃)에다 얼린 뒤, 실험 당일 꺼내어 핀셋을 이용하여 농도별 마취

하지 않은 어체의 위장 안에까지 직접 강제로 1회 삽입한 뒤 수조에 수용하였다. 만약 약제사료를 뱉어 내는 개체가 있을 경우에는 새로운 개체로 교체하였다.

투여는 넙치와 조피볼락을 각 20마리씩 대상으로 1회 강제 경구투여하였으며, 투여 후 어종별 5마리씩 4개의 수조에 나누어서 수용하였다. 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 1, 5, 10, 15, 24, 30, 50, 168, 264, 432시간마다 5마리씩 시료를 채취하였다. 혈액 시료는 Jung et al.(2013)의 방법에 따라서 동일한 어류를 대상으로 반복해서 채혈하였다. 실험어는 마취시키지 않고 미부혈관으로부터 주사기로 1마리 당 혈액 약 1~2 mL를 채취, 상법에 따라서 혈청을 분리한 후 곧바로 -80℃에 보관하였다가 HPLC (High-performance liquid chromatography) 분석에 이용하였다. 한편, 같은 실험어에서 총 2회의 반복채혈을 실시하였으나 실험기간 동안 폐사한 어류는 없었다.

### 3. 표준용액, 이동상 조제 및 HPLC 분석 조건

<Table 1> HPLC (High-performance liquid chromatography) instruments and conditions used for analysis of thiamphenicol

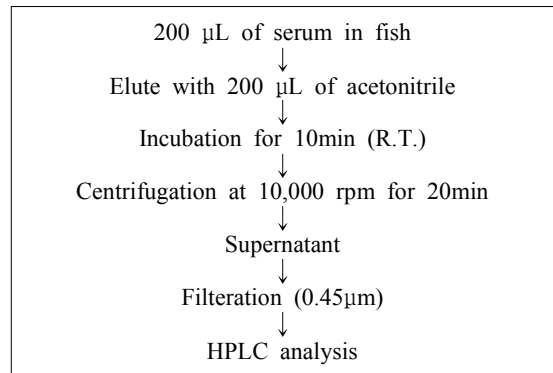
Instrument	HITACHI D-6200, GILSON 712 system
Column	4.6×150 mm (C <sub>18</sub> , 5 μm, COSMOSIL)
Mobile phase	Acetonitrile-Water (15:85, V/V)
Column temperature	Room temperature
Flow rate	1 mL/min
Detector	Ultraviolet λ=226 nm
Injection volume	20 μL
Run time	15 min

Stock solution은 TP 1 mg에 5 mL의 acetonitrile

을 첨가하여 용해(200 mg/L)시켜 갈색 시약병에 넣어 4℃에서 보관하였다. Working solution은 500 μL의 stock solution을 시험관에 취해 acetonitrile 500 μL를 가하여 1 mL (100 mg/L)로 맞춘 다음, 이 용액을 이동상으로 희석하였다. TP를 분리하기 위한 이동상 조성은 acetonitrile과 물을 15:85(v/v)의 비율로 조제하였으며, 측정파장은 226 nm, column 온도는 상온의 조건으로 실시하였다. HPLC는 HITACHI 6200LC 및 GILSON 712 system을 사용하였으며 기기분석 조건은 <Table 1>에 나타내었다.

### 4. 시료 전처리 및 잔류량 분석

어류 혈액에 잔류하는 TP의 분석방법은 [Fig. 1]에 나타내었다. 즉, 혈액 시료의 전처리는 혈청 200 μL에 같은 양(200 μL)의 acetonitrile을 넣고 충분히 분쇄 및 균질화한 다음, 상온에서 10분간 정치하였다가 원심분리(10,000 rpm, 20분간)를 하였다. 이어서 상등액을 주사기필터로 여과해서 HPLC로 분석하였다.



[Fig. 2] Extraction procedure of thiamphenicol from the serum of fish

### 5. 표준곡선 작성 및 회수율 측정

TP를 0.19, 0.39, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 ppm 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에 20 μL 주입하여 도출된 피크면적에 의하여

표준곡선을 작성하였다. 회수율은 TP 표준용액을 0.1, 1, 10 ppm 농도로 넙치의 혈청에 첨가한 후, 각 농도에서 TP를 추출하여 HPLC로써 분석하였다.

### 6. 약물동태학 매개변수

TP를 투여한 어류의 체내에서의 약물 농도 측정결과를 바탕으로 two-compartment 모델에 따라서 WinNonlin program(Pharsight Co., Inc., USA)을 이용하여 약물동태학 매개변수(pharmacokinetic parameters)를 구하였다.

## III. 결과 및 고찰

### 1. 표준곡선 및 회수율

TP의 표준곡선을 작성한 결과, 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 직선성이 양호한 검량선( $Y=1546.4X+1396.2$ ,  $R^2=0.999$ )이 구해졌다. TP를 어류 혈액에 0.1, 1.0, 10  $\mu\text{g/mL}$ 로 첨가한 각각의 농도에서 회수율은 <Table 2>에 나타내었다. 본 실험에서 개발한 분석법의 검출한계(LOD)는 0.05  $\mu\text{g/mL}$ 이었다.

<Table 2> Recovery (%) of thiamphenicol from serum of fish

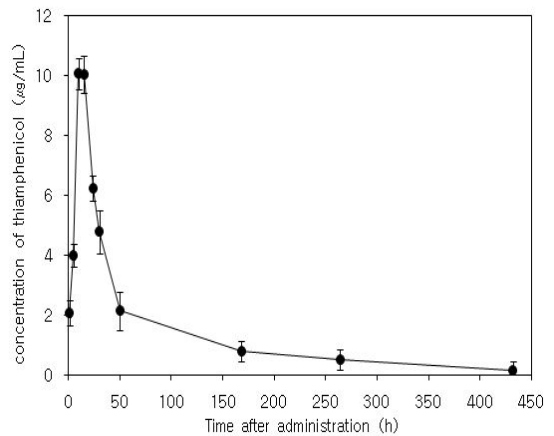
Fish	Fortified level ( $\mu\text{g/mL}$ )	Recovery (%)
Olive flounder	0.1	77.05±2.59
	1	97.23±2.04
	10	92.19±1.18
Black rockfish	0.1	89.96±1.81
	1	95.61±2.13
	10	97.11±1.32

어류 혈액에 대한 TP의 회수율을 HPLC로써 조사한 보고에 따르면, 농어(*Dicentrarchus labrax* L.)에서 80~79%(Intorre et al., 2002), 담수새우(*Litopenaeus vannamei*)에서 86~97%(Fang et al.,

2011)로 나타났다. 본 연구에서는 TP의 회수율이 넙치와 조피볼락 혈청에서 77.05~97.23%와 평균 89.96~97.11%로서 앞선 연구자들의 회수율과 비교하여 대체로 양호한 성적을 나타내었다. 저농도(0.1  $\mu\text{g/mL}$ )로 TP를 첨가한 경우에는 조피볼락 혈청의 회수율이 넙치보다 높았다.

본 연구에서 개발한 분석법은 어류를 죽이지 않고 혈액을 통해 체내 약물동태를 연구하기 위하여 고안한 방법이다. 그러므로 우리나라 식품 공전에서 어류 근육에 잔류하는 TP의 정량한계(LOQ)인 0.01 mg/kg에 비하여 검출감도가 낮았으나, MRL 0.05 mg/kg의 분석조건에서 크게 벗어 나지는 않았다.

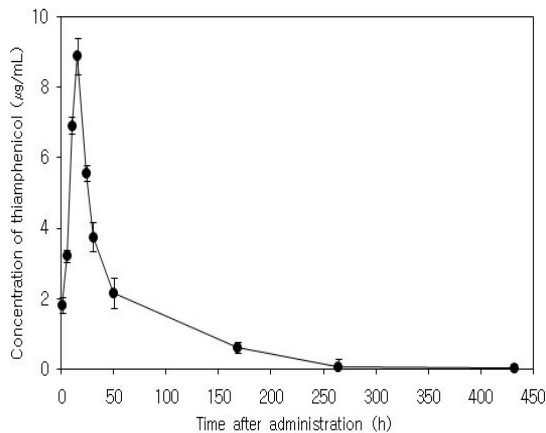
### 2. 혈청 중 경시적 농도 변화



[Fig. 3] Mean serum concentration (N=5) of thiamphenicol in olive flounder after single oral feeding with dose of 100 mg/kg body weight at  $23\pm 1.5^\circ\text{C}$

TP를 어체중 kg당 100 mg/kg으로 넙치에 경구 투여한 후 혈청에서의 경시적 농도 변화는 [Fig. 3]에 나타내었다. 투여 후 10시간째 10.08  $\mu\text{g/mL}$ 와 15시간째 10.06  $\mu\text{g/mL}$ 로 최대값을 보였으며, 24시간째는 6.24  $\mu\text{g/mL}$ , 50시간째 2.15  $\mu\text{g/mL}$ 로 감소하였다. 이후 서서히 소실하다가 432시간(18일) 이후에는 검출되지 않았다.

TP를 어체중 kg당 100 mg/kg으로 조피볼락에 경구 투여한 후 혈청에서의 경시적 농도 변화는 [Fig. 4]에 나타내었다. 투여 후 15시간째 8.88  $\mu$ g/mL로 최대값을 보였으며, 24시간째 5.56  $\mu$ g/mL로 여전히 높은 값을 나타내었으나 50시간째는 2.15  $\mu$ g/mL로 감소하였다. 이후 서서히 소실하다가 432시간(18일) 이후에는 검출되지 않았다. 본 연구(수온 23 $\pm$ 1.5 $^{\circ}$ C)에서 TP는 넙치가 조피볼락보다 빠른 흡수를 보였으나 조직내 분포 및 배설 양상은 비슷한 것으로 관찰하였다.



[Fig. 4] Mean serum concentration (N=5) of thiamphenicol in black rockfish after single oral feeding with dose of 100 mg/kg body weight at 23 $\pm$ 1.5 $^{\circ}$ C

JFRCA(1981)에서는 방어를 대상으로 다양한 방법으로 TP의 경구 투여에 따른 체내 잔류성을 보고하였다. 방어에 어체중 kg당 100 mg/kg의 TP를 1회 경구 투여하였을 때 투여 후 6시간째 혈중 최고농도를 보였으며, 48시간째 검출한계 이하로 나타났다. 이때 TP는 방어의 각 장기내에서 근육을 제외하고, 6시간째 비장>간장>신장의 순서로 혈중 농도의 4-5배를 기록하면서 최고농도에 이르렀고, 48시간째 모두 검출한계 이하였다. 이어서 방어에 어체중 kg당 975 mg/kg의 고농도로 TP를 1회 경구 투여하더라도 혈중에서 이행되는 속도는 선행 결과와 유사하였다. 또한, 방어

(210 g, 23~27.5 $^{\circ}$ C)에 어체중 kg당 45 및 90 mg/kg의 TP를 14일 동안 연속해서 경구 투여하였을 때에도 1회 투여한 결과와 동일하게 투여 후 3일째 모든 장기에서 검출한계 이하로 나타났다. 이처럼 TP는 방어에서 투여량과 투여횟수에는 크게 의존하지 않고 매우 신속한 ADME의 과정을 보여주었으며, 잔류성이 매우 낮은 항생제로 보고되었다.

TP는 방어 이외의 어종에 대한 잔류성 연구에서도 유사한 결과가 확인되었다. 잉어(82 g)에 어체중 kg당 50 mg/kg의 TP를 경구 투여하였을 때 투여 후 8시간째 혈중 최고농도에 도달하였다 (Oshima et al., 1994). Intorre et al.(2002)은 농어(250~350 g, 18~20 $^{\circ}$ C)에게 어체중 kg당 15(저농도) 및 30(고농도) mg/kg의 TP를 5일 동안 경구 투여하였을 때, 투여 후 3시간째 혈액 및 근육에서 최고농도를 나타내었다. 그리고 3일 이후에는 각 조직에서 가장 낮은 농도로 감소하였고, 7일째부터 검출한계 이하로 나타나서 휴약기간 (withdrawal period)은 MRL(50  $\mu$ g/kg)을 근거로 하여 저농도에서 5일, 고농도에서 6일로 제시하였다. 이들 역시 TP를 농어에게 저농도와 고농도로 5일간 투여하였음에도 불구하고 투여량에 의존하지 않고 빨리 소실되는 항생제라고 언급하였다. Malvisi et al.(2002)은 농어(128~150 g, 20~28 $^{\circ}$ C), 참돔(110~140 g, 20~28 $^{\circ}$ C)에게 어체중 kg당 40 mg/kg의 TP를 5일 동안 경구 투여하였다. 그 결과, TP는 참돔이 농어보다는 약간 빨리 소실하였으나, 투여 후 5일째 이들 어류의 모든 장기(근육, 간, 껍질, 척추)에서 검출한계 이하로 나타났다. Castells et al.(2000)은 농어(250~300 g)에게 어체중 kg당 15(저농도) 및 30(고농도) mg/kg body weight의 TP를 1회 경구 투여하였다. 저농도에서 투여 후 6시간째 혈중 최고농도를 보였고, 고농도에서 투여 후 8시간째 혈중 최고농도가 나타났다. Fang et al.(2013)은 담수새우(9.1~12.3 g, 25 $\pm$ 1.0 $^{\circ}$ C)에게 어체중 kg당 10 mg/kg의 TP를 1회 경구 투여하였다. 투여 후 2시간째 혈중 최고농

도에 이르렀으며 5일째 검출한계 이하였다. 선행 연구자들의 실험에서 TP는 신속한 흡수와 광범위한 조직내 분포 그리고 빠른 배설을 보이는 약물동태 특징을 나타내었다.

본 연구(수온 23±1.5 °C)에서는 앞선 연구들과 전혀 다른 결과를 얻을 수 있었다. 즉, TP를 어체중 kg당 100 mg/kg으로 넙치와 조피볼락에 1회 경구 투여한 후 혈액에서의 잔류성을 살펴보면, 흡수정도는 방어, 농어, 참돔, 담수새우와 비슷한 양상을 보였다. 그러나 넙치와 조피볼락에서 모두 432시간(18일) 이후에는 혈액에서 TP가 검출되지 않아 배설속도는 훨씬 느렸다. TP는 넙치와 조피볼락의 조직에서 상당히 오랜 기간 체내에 잔류하는 것으로 관찰되었다. 이러한 혈중 경시적 농도변화의 결과는 약물동태학 매개변수에서도 동일하게 나타났다(<Table 3>).

### 3. 약물동태학 매개변수

[Fig. 3] 및 [Fig. 4]를 근거로 해서 계산된 TP의 어류 약물동태학 매개변수를 구한 값은 <Table 3>에 나타내었다.

넙치의 경우, 혈액농도-시간곡선하 면적(AUC)은 310.76  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 약물의 분포상인  $\alpha$  상의 반감기( $T_{1/2\alpha}$ )는 0.19 h, 신장으로 분포후상인  $\beta$  상의 반감기( $T_{1/2\beta}$ )는 7.94 h, 최고농도에 도달하는 시간( $T_{\text{max}}$ )은 12.77 h, 최고농도( $C_{\text{max}}$ )는 8.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 배설속도를 감안하여 약물 농도가 혈중에서 완전히 0이 되는 시점인 예상 약물 소실시간(Et)은 약 496 h로 계산되었다. 조피볼락의 경우, 혈액농도-시간곡선하 면적(AUC)은 261.37  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , 약물의 분포상인  $\alpha$  상의 반감기( $T_{1/2\alpha}$ )는 0.14 h, 신장으로 분포후상인  $\beta$  상의 반감기( $T_{1/2\beta}$ )는 8.72 h, 최고농도에 도달하는 시간( $T_{\text{max}}$ )은 13.51 h, 최고농도( $C_{\text{max}}$ )는 6.98  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 배설속도를 감안하여 약물 농도가 혈중에서 완전히 0이 되는 시점인 예상 약물 소실시간(Et)은 약 477 h로 계산되었다.

<Table 3> Pharmacokinetic parameters for thiamphenicol in serum of fish following oral administration with 100 mg/kg body weight at 23±1.5°C

Parameters (unit)	Olive flounder	Black rockfish
Dose (mg/kg body weight)	100	100
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	310.76	261.37
$K_{01}$ (1/h)	5.37	4.53
$K_{10}$ (1/h)	10.14	10.38
$\alpha$ (1/h)	3.67	4.81
$\beta$ (1/h)	0.09	0.08
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.19	0.14
$T_{1/2\beta}$ (h)	7.94	8.72
A ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.56	0.52
B ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$1.05 \times 10^{-96}$	0.00
$T_{\text{max}}$ (h)	12.77	13.51
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	8.79	6.98
Et (h)	496	477

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

본 연구(수온 23±1.5°C)에서 TP의 넙치 및 조피볼락에서의 예상소실 시간은 각각 496시간(약 21일) 및 477시간(약 20일)으로 계산되어, 넙치가 조피볼락에 비해 예상 소실시간이 약간 길었다. TP는 넙치와 조피볼락에서 장시간 체내에서 잔류하는 것으로 나타났으며, 선행연구(방어, 농어, 참돔, 담수새우)에서 나타난 결과와는 많은 차이가 있었다. 또한 앞에서 언급한 혈중 경시적 농도의 결과와 비교적 잘 일치하였다([Fig. 3] 및 [Fig. 4]).

<Table 4>에는 다른 연구자들의 보고에서 TP의 경구 투여에 따른 어체내에서의 약물동태학

매개변수를 비교하여 나타내었다.

<Table 4> Comparative pharmacokinetic parameters of thiamphenicol in serum by oral administration among several species

Parameters (unit)	Sea-bass <sup>a</sup>		Pacific white shrimp <sup>b</sup>	Olive flounder <sup>c</sup>	Black rockfish <sup>c</sup>
Dose (mg/kg BW)	15	30	10	100	100
Weight (g)	250~300		9.1~12.3	500±30	700±50
Water tem. (°C)	N.S.		25±1.0	23±1.5	23±1.5
AUC (µg · h/mL)	54.0	96.0	43.70	310.76	261.37
T <sub>max</sub> (h)	6.0	8.0	2.0	12.77	13.51
T <sub>1/2α</sub> (h)	N.S.		2.488	0.19	0.14
T <sub>1/2β</sub> (h)	N.S.		10.659	7.94	8.72
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.6	9.4	7.96±1.61	8.79	6.98

<sup>a</sup>Castell et al., 2000. <sup>b</sup>Fang et al., 2013. <sup>c</sup>This study. N.S.: data not shown.

Castells et al.(2000)은 농어(250~300 g)에게 TP를 어체중 kg당 15 및 30 mg/kg이 되게 1회 경구 투여한 결과, AUC는 54.0 및 96.0 µg·h/mL, T<sub>max</sub>는 6.0 및 8.0 h, C<sub>max</sub>는 5.6 및 9.4 µg/mL로 나타났다. Fang et al.(2013)은 담수산우(9.1~12.3 g, 25±1.0°C)에게 TP를 어체중 kg당 10 mg/kg이 되게 경구 투여한 결과, AUC는 43.70 µg·h/mL, T<sub>max</sub>는 2.0 h, C<sub>max</sub>는 7.96±1.61 µg/mL로 나타났다. 본 연구에서 넙치와 조피볼락의 이들 값(AUC, T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>)을 비교하면, AUC와 T<sub>max</sub>는 매우 높은 값을 보였으며, C<sub>max</sub>는 뚜렷한 차이가 없었다. 약물동태학적 매개변수는 같은 어종이라도 투여 방법 및 수온 등 사육조건에 따라서 전혀 다른 값을 나타내고 있는데(Jung et al., 2013), 이는 연구자 마다 각기 다른 분석 방식을 사용하고 있기 때문에 같은 분석법과 투여조건을 적용하지 않는 이상은 직접적인 비교는 어렵다고 생각한

다.

어체 내에서 약물동태는 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체 내 대사 및 약물의 배설율과 같은 여러 인자에 의존하고 있고 (Treves-Brown, 2000), 무엇보다 사육수온에 따라 약물동태학 측정값들이 크게 차이가 있으며 약물의 어체내 잔류기간은 저수온에 비해 고수온에서 현저히 짧아진다고 보고하였다(Björklund & Bylund, 1990; Zhang & Li, 2007; Jung et al., 2011). 본 연구에서는 이러한 조건에 따른 차이를 증명하지 못하였으나, 향후 넙치와 조피볼락에 대한 TP의 투여방법, 투여횟수 및 사육수온별 등 다양한 약물동태학 연구가 더 심도 있게 진행되어야 할 것으로 생각한다. 본 연구에서의 결과는 향후 넙치와 조피볼락에 대한 TP의 투여방법에 따른 휴약기간을 설정하는데 중요한 자료로 활용할 수 있을 것이다.

#### IV. 요약

넙치(700±50 g, 23±1.5°C) 및 조피볼락(500±30 g, 23±1.5°C)에게 Thiamphenicol(TP)을 1일 1회 경구(100 mg/kg BW) 투여한 다음, 경시적(1시간~432시간)으로 혈청 내 TP의 잔류량을 HPLC로써 분석하였다. TP를 어류 혈청에 0.1, 1.0, 10 µg/mL으로 첨가한 각각의 농도에 대하여 넙치 및 조피볼락에서 TP의 평균 회수율은 77.05~97.23%와 89.96~97.11%로 나타났다. TP의 경구 투여에 따른 넙치와 조피볼락의 체내 약물 혈중농도는 two-compartment model로 조사되었다. TP를 투여 후 넙치 혈청에서 10시간째 10.08 µg/mL와 15시간째 10.06 µg/mL로 최대값을 보였고, 조피볼락 혈청에서는 15시간째 8.88 µg/mL로 최대값을 나타내었다. 넙치와 조피볼락의 혈청에서 TP는 투여 후 432시간째(18일째) 모든 시료에서 검출한계 이하로 검출되지 않았다. TP의 어류 체내 잔류 양상은 넙치와 조피볼락에서 매우 유사하였

다. 본 연구에서 얻어진 결과는 넙치와 조피볼락에 TP를 처방하여 치료 계획을 수립할 때 유용하게 활용될 것으로 여겨진다.

## References

- Björklund, H. & Bylund, G.(1990). Temperature-related absorption and excretion of oxytetracycline in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.), *Aquaculture* 84, 363~372.
- Castells, G. · Intorre, L. · Bertini, S. · Cristofol, C. · Soldani, G. & Arboix, M.(2000). Oral single-dose pharmacokinetics of thiamphenicol in the sea-bass (*Dicentrarchus labrax*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 53~54.
- European Commission(2010). Commission regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. *Official Journal of the European Communities*, L15, pp. 64.
- Fang, W. · Li, G. · Zhou, S. · Li, X. · Hu, L. & Zhou, J.(2013). Pharmacokinetics and tissue distribution of thiamphenicol and florfenicol in pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei* in freshwater following oral administration, *Journal of Aquatic Animal Health* 25(2), 83~89.
- Fukui, H. · Fujihara, Y. & Kano, T.(1987). In vitro and in vivo antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens. *Fish Pathology* 22(4), 201~207.
- Ho, S. P · Hsu, T. Y · Chen, M. H. & Wang, W. S. (2000). Antibacterial effect of chloramphenicol, thiamphenicol and florfenicol against aquatic animal bacteria. *Journal Vet. Med. Sci* 62(5), 479~485.
- Im, S. H. · Ahn, J. H. · Kim, K. Y. & Bae, M. A. (2015). Pharmacokinetic characterization of KR-67500, a novel 11 $\beta$ -HSD1 inhibitor. *Yakhak Hoeji* 59(2), 59~65.
- Intorre, L. · Castells, G. · Cristofol, C. · Bertini, S. · Soldani, G. & Arboix, M.(2002). Residue depletion of thiamphenicol in the sea-bass, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 59~63.
- Japan Fisheries Resource Conservation Association (1981). *Instruction of use in Aquaculture drugs volume 2*, pp. 139~148.
- Jung, S. H. · Seo, J. S. · Jee, B. Y. · Kim, J. W. & Park, M. A.(2011). Effect of temperature on pharmacokinetics of nalidixic acid and piromidic acid in black rockfish, *Sebastes schlegeli* following oral administration. *Journal of Fish Pathology* 24(1), 29~37.
- Jung, S. H · Seo, J. S. & 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.
- Jung, S. H & Seo, J. S.(2013). Antimicrobial Activity of Florfenicol Against Fish Pathogenic Bacteria and Pharmacokinetics in Blood of Cultured Olive Flounder by Oral Administration, *The Journal of Fisheries and Marine Science Education*, 25(5), 1079~1087.
- Malvisi, J. · Della Rocca, G · Anfossi, F. · Tomasi, L · Di Salvo, A. · Zanchetta, S. & Magni, A. (2002). Tissue distribution and residue depletion of thiamphenicol after multiple oral dosing in seabass (*Dicentrarchus labrax* L.) and seabream (*Sparus aurata* L.), *Journal of Appl. Ichthyol.* 18, 35~39.
- Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries(2015). *Manual of fish drug to aquaculture farmer*, vol. 28, pp. 10~13, Food Safety and Consumer Affairs Bureau, Animal Products Safety Division.
- Ministry of Food and Drug Safety(2010). *Guidelines of pharmacokinetics about biotechnology medicine*.
- National Institute and Fisheries Science(2014). *Explanation of the manual about products of aquaculture drug*, pp. 84~85, Pathology Research Division.
- Oshima, Y. · Kobayashi, K. · Lumbanbatu, J. F. · Ooie, K. · Kawahara, Y. & Imada, N.(1994). Effect of drug-metabolizing enzyme activity induced by PCB on the duration of drugs in fish. *Aquaculture* 120, 25~31.
- Pan, X. D. Wu, P. G. · Jiang, W. & Ma, B. J. (2015). Determination of chloramphenicol, thiamphenicol, and florfenicol in fish muscle by matrix solid-phase dispersion extraction (MSPD) and ultra-high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Control* 52,



- 34~38.
- Park, Min-Cheol · Kim, Hwan-Yeong & 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.
- Tao, Y. · Zhu, F. · Chen, D. · Wei, H. · Pan, Y. · Wang, X. · Liu, Z. · Huang, L. · Wang, Y. & Yuan, Z.(2014). Evaluation of matrix solid-phase dispersion (MDPD) extraction for multi-fenicol determination in shrimp and fish by liquid chromatography-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Food Chemistry* 150, 500~506.
- Treves-Brown, K.M.(2000). Tetracyclines. In *Applied Fish Pharmacology*, pp. 64~82. Kluwer Academic Publishers, Boston.
- Zhang, Q. & Li, X.(2007). Pharmacokinetics and residue elimination of oxytetracycline in grass carp, *Ctenopharyngodon idellus*, *Aquaculture* 272, 140~145.
- 
- Received : 08 March, 2016
  - Revised : 21 March, 2016
  - Accepted : 25 March, 2016