

## Oxolinic acid의 경구투여, 주사 및 약욕에 따른 넙치, *Paralichthys olivaceus* 체내 약물동태학적 특성

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

### Pharmacokinetics of oxolinic acid in cultured olive flounder *Paralichthys olivaceus* by oral administration, injection and dipping

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

Pathology Division, National Fisheries Research & Development Institute, Busan 619-705, Korea

\*Aquatic Animal Disease Control Center, NFRDI

\*\*Food and Safety Research Center, NFRDI

The pharmacokinetic properties of oxolinic acid (OA) were studied after oral administration, intraperitoneal injection and dipping to cultured olive flounder, *Paralichthys olivaceus* (average 90 g, 23±1°C). Plasma samples were taken at 3, 5, 10, 15, 24, 30, 48, 96 and 144 h post-dose. In oral dosage at 15, 30 and 60 mg/kg, the peak plasma concentrations of OA, which attained at 10~15 h post-dose, were 1.92, 2.45 and 3.72 µg/ml, respectively. In intraperitoneal injection with 10 and 20 mg/kg, the peak plasma concentrations of OA, which attained at 10 h post-dose, were 4.1 and 4.8 µg/ml, respectively. In dipping in 30 and 50 ppm for 1 h, peak concentrations were observed at 5 h and 30 h post-dose, were 0.22 and 0.38 µg/ml, respectively. The kinetic profile of absorption, distribution and elimination of OA in plasma were analyzed fitting to a one-compartment model by WinNonlin program. Calculated parameters for a single oral dosage of 15, 30 and 60 mg/kg, respectively, were: AUC (the area under the concentration-time curve)=70.93, 120.0 and 141.86 µg · h/ml; T<sub>max</sub> (time for maximum concentration)=16.22, 20.39 and 17.33 h; C<sub>max</sub> (maximum concentration)=1.61, 2.40 and 3.01 µg/ml. Following intraperitoneal injection of 10 and 20 mg/kg, these parameters were AUC=184.7 and 315.92 µg · h/ml; T<sub>max</sub>=5.91 and 6.26 h; C<sub>max</sub>=4.19 and 4.45 µg/ml. Following dipping at 30 and 50 ppm, these parameters were AUC=17.58 and 21.69 µg · h/ml; T<sub>max</sub>=19.08 and 31.43 h; C<sub>max</sub>=0.22 and 0.25 µg/ml.

*Key words* : Pharmacokinetics, Oxolinic acid, Olive flounder, *Paralichthys olivaceus*

Quinoline 골격을 가지는 항균제의 유도체로 개발된 oxolinic acid(OA)는 그람 음성균에 광범위한 항균스펙트럼을 나타내는 특성을 가지고 있으며, 양식에서 매우 중요한 치료역사를 가진 항균제로 사용되어 왔다(Samuelsen, 2006a). 국내에서 OA는 방어, 뱀장어, 송어, 잉어, 은어의 사

육단계에서 발생하는 유결절증, 지느러미부식병, 아가미부식병, 에드워드병, 궤양병, 에로모나스병, 절창병, 적점병, 붉은 지느러미병 및 솔방울병 등 방어의 유결절증을 제외하면, 주로 담수어류의 세균성 질병을 치료하기 위해 경구투여 및 약욕의 방법으로 22여개 제품이 허가되었다(정

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

등, 2008). 최근 3년간 OA의 판매량은 평균 3,400 kg을 나타내어 전체 항균제의 판매량 평균인 232,000 kg의 약 1.5%로 매우 낮은 판매순위를 차지하였다.

동물용의약품 안전사용기준(수의과학검역원 고시 제2007-25호)에 의하면, OA의 경구투여는 1일 용량으로 어체중 1 kg당 역가가 방어 30 mg, 송어 및 뱀장어 20 mg, 잉어 10 mg 이하의 양을 각각 사료에 혼합하도록 하고, 휴약기간은 방어 16일, 송어 21일, 잉어 28일, 뱀장어 25일로 규정하고 있다. 또한 OA의 약육은 뱀장어에서 5 g, 은어에서 10 g을 물 1톤에 녹여 사용하며 휴약기간은 뱀장어 25일, 은어 14일로 규정되어 있다. 시판되는 OA의 제품은 제조사별로 유효성분 함량에 차이가 있어 안전사용기준의 용법 및 용량 등 준수사항은 해당제품의 포장과 용기에 표기된 설명서가 지침이 될 것이다. 한편 식품위생법상 OA의 어체내 잔류허용기준은 0.1 mg/kg(ppm) 이하로 규정되어 있다.

OA의 어류에 대한 약물동태학적 연구는 대서양 연어(Rogstad *et al.*, 1993; Samuelsen *et al.*, 2000; Coyne *et al.*, 2004), 무지개송어(Hustvedt and Salte, 1991), 대구(Samuelsen *et al.*, 2003; Samuelsen, 2006b), 대서양 halibut(Samuelsen and Ervik, 1999), 농어(Poher *et al.*, 1997; Rigos *et al.*, 2002a), 돝류(Rigos *et al.*, 2002b, 2002c), corkwing wrasse(Samuelsen and Ervik, 2001), 새우(Sangrungruang *et al.*, 2004; Uno, 2004, 2006)에서 연구되었다. 국내의 경우, OA의 HPLC 분석기법을 연구해서 잔류정도를 조사한 보고(이 등, 1993; 김 등, 1998; 이 등, 2005)가 있으나, OA의 약물동태에 관한 연구는 향어(정 등, 1992) 및 나일 틸라피아(김 등, 1998)에서 경구, 근육 및 정맥 주사, 약육의 방법으로 투여한 후 bioassay 기법을 이용하여 조직내 잔류농도를 분석한 보고 이외에는 거의 찾아볼 수 없다. 따라서 본 연구는 넙치에 OA의 투여경로별 및 투여농도에 따른 혈중 약물동태학적 패턴을 HPLC로 조사하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 실험어류

본 연구에서 사용된 항생제의 표준품 oxolinic acid(OA)는 Sigma사 (USA)를 사용하였으며, 기타 HPLC 분석용 시약들은 Merck 사의 제품을 사용하였다. 넙치, *Paralichthys olivaceus*는 항생제 투여치료를 받은 경력이 없는 건강한 평균체중 90 g에 근접한 개체 약 350마리를 고르게 선별하여 유수식 수조(23±1.5°C)에서 3주간 순치시켰으며, 실험기간 동안 사육수온을 일정하게 유지하였다.

### 약제 투여 및 시료 채취

약제 투여방법에 따른 넙치 체내 약물동태 분석을 위하여 OA를 넙치에 경구, 복강주사 및 약육 실험구로 구분하였으며, 이들 투여경로별 실험구는 다시 투여농도별로 총 7개를 설치하였다. 실험어는 약제 투여 하루 전부터 먹이를 공급하지 않았다. 경구 실험구는 OA의 투여농도를 어체중 kg당 15, 30 및 60 mg이 되도록 정 등(2008)의 방법에 따라서 약제사료를 만들어서 투여하였다. 복강주사 실험구는 OA의 투여농도를 어체중 kg당 10 및 20 mg이 되도록 마취하지 않고 복강에 일회용 주사기로 주입한 뒤 수조에 분산시켜 수용하였다. 약육 실험구는 OA의 투여농도를 30 및 50 ppm으로 별도로 설정한 수조에서 각 50마리씩 1시간 동안 약육한 뒤 수조에 수용하였다. 경구, 복강주사 및 약육은 모두 1회 실시하였으며 투여가 종료된 직후를 0시간으로 간주하여 3, 5, 10, 15, 24, 30, 48, 96, 144시간마다 각 실험구에서 5마리씩 시료를 채취하였다. 실험어는 MS-222 (Sigma, USA)로 마취시켜 미부혈관으로부터 헤파린(Sigma, USA) 처리한 주사기로 혈액 0.3 ml를 채취, 원심분리(3,000 rpm, 10분)하여 혈장을 분리한 후 OA의 분석에 사용하였다. 단, 분리한 혈장은 분석할 때까지 -80°C에 보관하였다.

### OA의 추출 및 HPLC 분석

OA의 추출방법은 Fig. 1에 나타내었다. 즉, 넙치의 혈장 0.1 ml에 methanol (0.1 ml)과 0.1 N 수산화나트륨 혼합액(9:1, v/v)을 넣고 충분히 균질화한 후 70°C에서 10분간 가열하였다. 이어서 10,000 rpm, 10분간 원심분리한 후 상등액을 취하여 필터로 여과시켜 HPLC에 주입하여 분석하였다.

HPLC(HITACHI D-6000)의 기기분석 조건은 Table 1에서 나타낸 바와 같다. Stock solution은 OA 100 mg에 미량의 0.1 N 수산화나트륨으로 녹인 후 methanol을 첨가하여 100 ml로 용해시켜 갈색 시약병에 넣어서 보관(4°C)하여 사용하였다. 50 ml stock solution을 시험관에 취해 methanol 50 ml를 넣고 100 ml(500 ppm)로 맞추는 다음에 이 용액을 0.05 M 인산으로 희석하여 working solution으로 사용하였다. 0.05 M 인산과 acetonitrile 용액을 720:280(v/v)의 비율로 혼합한 후 여과필터로 진공 탈기시켜 이동상으로 사용하였다.

### 표준곡선 작성 및 회수율

OA를 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 10 ppm 농도로 이동상에 녹인 표준용액을 HPLC에 20  $\mu$ l 주입하여 도출된 피크면적에 의하여 표준곡선을 작성하였다. 회수율은 OA 표준용액을 0.1, 1 및 10 ppm 농도로 넙치의 혈장에 첨가한 후, 각 농도

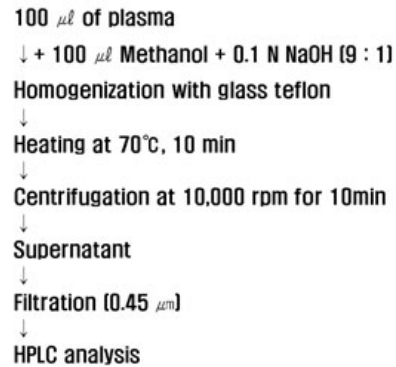


Fig. 1. Extraction procedure of oxolinic acid from the blood of olive flounder.

에서 OA를 추출하여 HPLC로 측정하였다.

### 약물동태학적 해석

OA를 투여한 넙치 체내에서의 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 1- compartment model에 따라서 WinNonlin program(Pharsight Co., Inc., USA)을 이용하여 OA의 흡수, 배설, 반감기 등 약물동태학적 매개변수(parameter)를 구하였다.

## 결 과

### 표준곡선 및 회수율

OA의 표준곡선을 작성한 결과 OA의 농도에 따라 peak 면적의 넓이가 비례하여 비교적 양호한 직선성( $R^2=0.999$ )을 나타내었다. OA를 혈액

Table 1. HPLC instruments and analysis conditions for oxolinic acid

Instrument	HITACHI D-6000
Column	250 × 4.6 mm i.d. (C <sub>18</sub> , 5 $\mu$ m, SHISEIDO)
Mobile phase	0.05 M phosphoric acid-acetonitrile (720:280, v/v)
Flow rate	1 ml/min
Detector	HITACHI L-4500 (Diode Array Detector) $\lambda$ = 254 nm, AUFS (0.02)
Injection volume	20 $\mu$ l
Run time	10 min

에 0.1, 1 및 10 ppm으로 첨가한 각각의 농도에서 회수율은 평균 98.56, 94.01, 98.9%로 높았다.

#### 투여경로 및 투여농도에 따른 OA의 경시적 농도변화

OA를 15, 30, 60 mg/kg 농도로 넙치에 경구 투여한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 2에 나타내었다. 15 mg/kg 실험구는 투약 후 10시간째  $1.92 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 15시간부터 30시간째까지  $1.62 \pm 0.12 \sim 1.03 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 로 감소하다가 144시간째  $0.04 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다. 30 mg/kg 실험구는 투약 후 15시간째  $2.45 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ 의 높은 혈중 농도를 보였으나, 24시간째  $1.97 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ 로 다시 떨어졌다가 30시간째  $2.73 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었다. 이후 투약 48시간째 급속히  $0.72 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 로 감소하였다가 144시간째  $0.04 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다. 60 mg/kg 실험구는 투약 후 15시간째  $3.72 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며 30시간째까지  $2.32 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ 로 떨어졌다가 48시간째  $0.1 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ 의 급격한 혈중농도의 감소를 보이면서 144시간째  $0.04 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다. 따라서 최대 혈중농도는 투여농도와 잘 비례하였으며 투약 초기 약물이 흡수되어

최대값에 이르는 정도는 직선성으로 증가하였으나 투약 후 약 48시간째부터는 투여농도와 별다른 연관성을 보이지 않았다.

OA를 10, 20 mg/kg 농도로 넙치에 복강주사한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 3에 나타내었다. 10 mg/kg 실험구는 투약 후 10시간째  $4.1 \pm 0.88 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 이후 30시간까지  $2.09 \pm 0.54 \mu\text{g/ml}$ 로 완만하게 감소하다가 144시간째  $0.28 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다. 20 mg/kg 실험구도 투약 후 10시간째  $4.8 \pm 0.75 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 10 mg/kg 실험구의 약물 소실경향과 동일한 양상을 보이면서 144시간째  $0.4 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ 로 소실하였다.

OA를 30, 50 ppm 농도로 넙치에 1시간 약욕한 후 시간 경과에 따른 혈중에서의 경시적 농도변화를 Fig. 4에 나타내었다. 30 ppm 실험구는 투약 후 비교적 빠른 5시간째  $0.22 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ 로 혈중 최대값을 나타내었으며, 48시간째까지  $0.2 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$ 로 증감을 반복하다가 96시간째  $0.05 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ 로 급격하게 감소하였으며 144시간째는 검출한계 이하로 소실하였다. 50 ppm 실험구는 투약 후 초기 5시간째  $0.3 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ 를 보였으나, 10시간째  $0.16 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 로 오히려 감소하였다가 이후에 다시 증가하였으며 30시

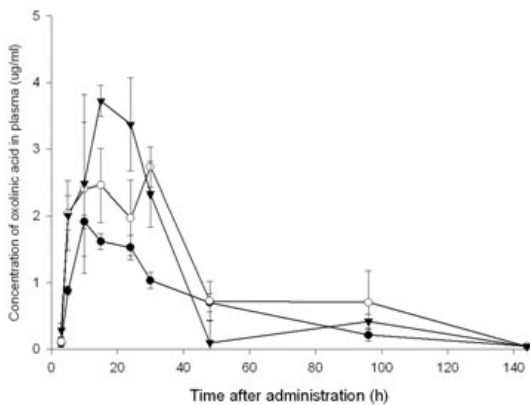


Fig. 2. Plasma concentration of oxolinic acid in olive flounder after oral feeding with 15 (●-), 30 (○-) and 60 (▼-) mg/kg.

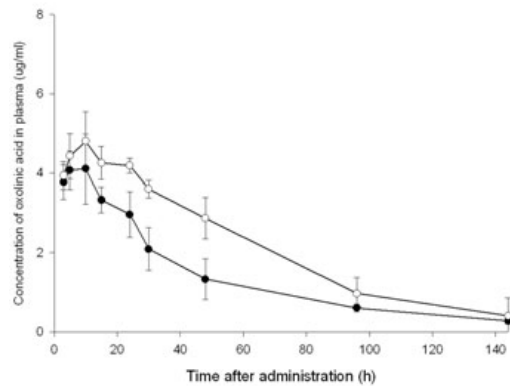


Fig. 3. Plasma concentration of oxolinic acid in olive flounder after intraperitoneal injection with 10 (●-) and 20 (○-) mg/kg.

간체 비로소 혈중 최대값인  $0.38 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ 를 나타내었다. 투약 후 48시간째  $0.15 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ 로 다시 급격하게 감소하였으며 144시간째  $0.02 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 의 약물소실 경향을 나타내었다.

### OA의 약물동태학적 검토

OA의 투여경로 및 투여농도별 넙치 체내에서의 약물동태학적 요인을 검토한 결과, 15, 30, 60 mg/kg을 경구 투여한 넙치의 혈장농도-시간곡선 하 면적 AUC는 70.93, 120.0, 141.86  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 였고, 약물 흡수속도  $K_{01}$ 은 11.27, 6.43, 12.03/h이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 11.21, 20.40, 12.0/h로 나타났다. 혈중최고농도의 도달시간  $T_{\text{max}}$ 는 16.22, 20.39, 17.33 h, 혈중최고농도  $C_{\text{max}}$ 는 1.61, 2.40, 3.01  $\mu\text{g/ml}$ 였다. 배설속도를 감안하여 혈중농도의 값이 완전 소실되는 시점인 예상 약물 소실시간  $E_t$ 는 157.51, 165.17, 148.47 h로 나타났다(Table 2).

10, 20 mg/kg을 복강주사한 넙치의 혈장농도-시간곡선 하 면적 AUC는 184.7, 315.92  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 였고, 약물흡수 속도  $K_{01}$ 은 1.30, 1.16/h이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 16.09, 44.67/h로 나타났다. 혈중최고농도의 도달시간  $T_{\text{max}}$ 는 5.91, 6.26 h, 혈중최고농도  $C_{\text{max}}$ 는 4.19, 4.45  $\mu\text{g/ml}$ 였다. 배설속도를 감안하여 혈중농도의 값이 완전 소실되는 시점인 예상 약물 소실시간  $E_t$ 는 163.06, 151.05 h로

나타났다(Table 3).

30, 50 ppm으로 약욕한 넙치의 혈장농도-시간곡선 하 면적 AUC는 17.58, 21.69  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 였고, 약물흡수 속도  $K_{01}$ 은 6.02, 20.95/h이었으며, 소실속도 정수  $K_{10}$ 은 38.40, 22.68/h로 나타났다. 혈중최고농도의 도달시간  $T_{\text{max}}$ 는 19.08, 31.43 h, 혈중최고농도  $C_{\text{max}}$ 는 0.22, 0.25  $\mu\text{g/ml}$ 였다. 배설속도를 감안하여 혈중농도의 값이 완전 소실되는 시점인 예상 약물 소실시간  $E_t$ 는 113.13, 158.53 h로 나타났다(Table 4).

## 고 찰

OA의 회수율은 시료의 전처리 방법 및 대상 시료의 종류에 따라서 다양한 것으로 보고되었는데, 보리새우에서 79~91%(이 등, 1993), 농어에서 88.48~98.72%(Loussouarn *et al.*, 1997) 및 104.7~117.3%(Poher *et al.*, 1997), 뱀장어, 잉어, 은어, 틸라피아, 아마고연어, 은연어, 보리새우에서  $87.2 \pm 3.2 \sim 98.5 \pm 0.9\%$ (Ueno *et al.*, 1999), 무지개송어 및 연어에서 67.7~71%(Roudaut and Yorke, 2002), 넙치, 참돔, 농어, 조피볼락 및 뱀장어에서 102.3~106.7%(이 등, 2005)로 나타났다. 본 연구에서는 넙치 혈장 시료 0.1 ml로부터 94.01~98.9%의 회수율을 나타내었으며, 실험기간 동안 약제 투여한 어류를 죽이지 않고 체내 약물동태를 연구하기 위하여 고안한 방법이어서 향후 유용하게 사용될 것이다.

넙치로부터 분리된 병원세균인 *Vibrio anguillarum*, *Edwardsiella tarda* 및 *Staphylococcus epidermidis*에 대한 OA의 최소발육저지농도(MIC)는 각각 1.56, 6.25, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다(정과 김, 2000). 본 실험에서 OA의 투여경로에 따른 넙치 혈장 중 약물농도를 살펴보면 15, 30, 60 mg/kg 농도로 1회 경구투여 하였을 때, 15 및 30 mg/kg 실험구는 최대혈중농도가 투여 10~15시간째에 1.92 및 2.45  $\mu\text{g/ml}$ 로 *V. anguillarum*에 대한 MIC의 1.23~1.57배를 유지하였으나, *S. epidermidis*와 *E. tarda*에 대한 MIC에는 크게 미달하

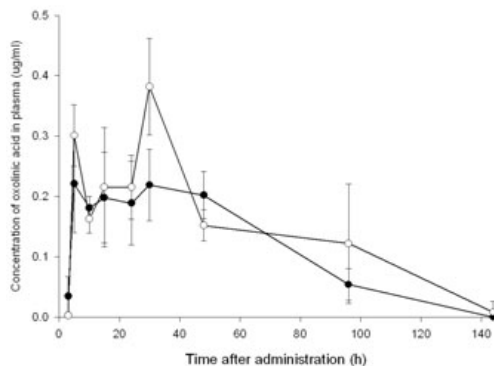


Fig. 4. Plasma concentration of oxolinic acid in olive flounder after dipping with 30 (●-) and 50 (○-) ppm for 1 h.

Table 2. Pharmacokinetic parameters for oxolinic acid in plasma of olive flounder following oral feeding with different doses of 15, 30 and 60 mg/kg

Parameters (unit)	15 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	70.93	120.0	141.86
$K_{01}$ (1/h)	11.27	6.43	12.03
$K_{10}$ (1/h)	11.21	20.40	12.0
$T_{\text{max}}$ (h)	16.22	20.39	17.33
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.61	2.40	3.01
Et (h)	157.51	165.17	148.47

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

Table 3. Pharmacokinetic parameters for oxolinic acid in plasma of olive flounder following intraperitoneal injection with different concentration of 10 and 20 mg/kg

Parameters (unit)	10 mg/kg	20 mg/kg
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	184.7	315.92
$K_{01}$ (1/h)	1.30	1.16
$K_{10}$ (1/h)	26.09	44.67
$T_{\text{max}}$ (h)	5.91	6.26
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	4.19	4.45
Et (h)	163.06	151.05

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

Table 4. Pharmacokinetic parameters for oxolinic acid in plasma of olive flounder following dipping with different concentration of 30 and 50 ppm for 1 h

Parameters (unit)	30 ppm	50 ppm
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	17.58	21.69
$K_{01}$ (1/h)	6.02	20.95
$K_{10}$ (1/h)	38.40	22.68
$T_{\text{max}}$ (h)	19.08	31.43
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.22	0.25
Et (h)	113.13	158.53

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

였다. 60 mg/kg 실험구는 최대혈중농도가 투여 15시간째에 3.72  $\mu\text{g/ml}$ 로 *V. anguillarum* 및 *S. epidermidis*에 대한 MIC의 2.38~1.19배를 나타내었으나, *E. tarda*에 대한 MIC의 0.6배에 불과하였다. 10 및 20 mg/kg 농도로 1회 복강주사 하였을 때, 최대혈중농도가 투여 10시간째에 4.1 및 4.8  $\mu\text{g/ml}$ 로 *V. anguillarum*에 대한 MIC의 2.62~3.08배, *S. epidermidis*에 대한 MIC의 1.31~1.53배를 유지하였으나, *E. tarda*에 대한 MIC에는 0.66~0.77배에 불과하였다. 30 및 50 ppm의 농도로 1시간 약욕하였을 경우는 최대혈중농도가 0.22~0.38  $\mu\text{g/ml}$ 를 나타내어 이들 세균에 대한 MIC에 전혀 근접하지 못하였다. 투여 경로에 따라서 각기 최대 투여량인 복강주사 20 mg/kg, 경구 60 mg/kg, 약욕 50ppm 실험구만을 대상으로 OA의 경시적 혈중 농도변화를 비교하였다(Fig. 5). 혈중농도의 최대값은 복강주사 4.79  $\mu\text{g/ml}$ >경구 3.72  $\mu\text{g/ml}$ >약욕 0.38  $\mu\text{g/ml}$ 의 순서를 보였으나, 특히 약욕 실험구는 복강주사 및 경구 실험구에 비하여 상당히 낮은 농도를 나타내었다. 최대 혈중농도에 도달하는 시간은 복강주사 실험구가 10시간째, 경구 실험구는 이보다 늦은 15시간째 그리고 약욕 실험구는 가장 늦은 30시간째로 나타났다. 또한 투약 후 혈중에 흡수되어 최대 혈중 농도값에 이른 뒤 시간이 경과함에 따라 배설되는 속도의 패턴을 비교해 보면, 복강

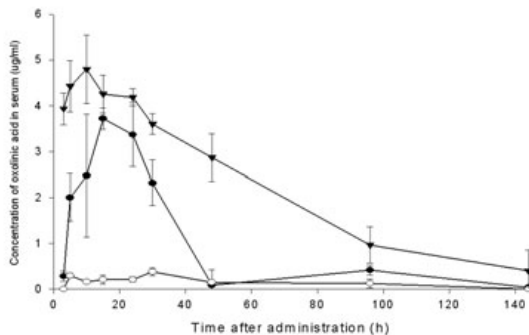


Fig. 5. Plasma concentration of oxolinic acid in olive flounder after oral administration of 60 mg/kg (●-), intraperitoneal injection of 20 mg/kg (▼-) and dipping of 50 ppm (○-) for 1 h.

주사 실험구는 농도변화의 폭이 크지 않았으나 경구 실험구는 가파른 농도변화를 보였으며 약욕 실험구는 전반적으로 매우 낮은 값들을 나타내었다.

넙치의 OA에 대한 약물동태 연구가 부족하여 본 연구결과에서 얻어진 약물동태의 매개변수 값들(AUC,  $K_{01}$ ,  $K_{10}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$ ,  $C_{max}$ , Et)이 다른 연구자들의 결과와 비교할 수는 없었으나 다른 연구자들이 해산어를 대상으로 연구한 OA의 약물동태학적 매개변수 가운데 일부 항목을 나타내었다(Table 5). Table 5에서 살펴보면 경구투여의 경우, 수온에 따른 혈중최고농도의 도달시간( $T_{max}$ )은 저수온(9°C)의 대서양 halibut(21.5시간)와 고수온(23°C)의 넙치(20.39시간)에서 별다른 차이가 없었으나 복강주사의 경우, 대서양 halibut(80 ± 21시간)가 넙치(6.26시간)보다 약 12.7배정도 길었고, 또한 혈중최고농도( $C_{max}$ )는 복강주사에서 넙치가 대서양 halibut보다 1.6배정도 높게 나타났다. 따라서 OA는 넙치와 대서양 halibut에서 경구투여보다는 복강주사가 수온에 따라 보다 의존성이 있는 것으로 보인다. Samuelsen(2006b)은 대구, *Gadus morhua* L.에 OA를 경구투여하여 혈장, 근육 및 간에서의 OA 농도를 조사한 결과 투여량과 온도에 의존한다고 보고하였다. 어종별로 투여경로 및 수온에 따라 다르게 나타나는 이러한 약물동태학적 매개변수들은 분석법(compartment model)의 기준이 마련되어 있지 않고, 연구자들 마다 각기 다른 분석 프로그램을 사용하고 있기 때문에 동일한 분석법을 적용하지 않는 이상은 직접적인 비교는 어렵다고 생각한다. 어체내에서 약물동태는 약물의 투여량, 위 공복시간, 흡수, 약물의 생체내 대사 및 약물의 배설과 같은 여러 인자에 의존하고 있다고 한다(Treves-Brown, 2000). 본 연구에서는 증명하지 못하였으나 향후 넙치에 대한 OA의 bioavailability, 투여횟수 및 사육수온별 등 약물동태학적 연구가 더 진행되어야 하겠다.

국내에서 품목허가된 OA의 제품에는 넙치가 사용대상 어종으로 포함되어 있지 못하다. 그렇

**Table 5.** Comparative pharmacokinetic parameters for oxolinic acid following different medication of oral administration (O.A.), intraperitoneal injection (I.P.), intravenous injection (I.V.) and dipping (D) among several marine species

Parameters (unit)	Sea bass <sup>a</sup>		Atlantic halibut <sup>b</sup>		Gilthead sea bream <sup>c</sup>		Cod <sup>d</sup>		Sea bream <sup>e</sup>		Olive flounder <sup>f</sup>					
	I.V.	O.A.	I.P.	O.A.	I.V.	O.A.	I.V.	O.A.	I.V.	O.A.	O.A.	I.P.	10	20	30	50
Dose (mg/kg)	10	25	25	30	20	25	12.5	20	40	15	30	60	10	20	30	50
Weight (g)	100±10	1,500~3,000	100±20	100±20	100±20	100~150	90±20	90±10	90±10	90±10	90±10	90±10	90±10	90±10	90±10	90±10
Water tem. (°C)	15.2±0.2	9±0.5	20±0.5	20±0.5	8±0.5	19±0.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5	23±1.5
AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	157.25	86±9	514±181	134.99	26.75	N.S.	127	117	35	70.93	120.0	141.86	184.7	315.92	17.58	21.69
T <sub>max</sub> (h)	N.S.	21.5±2	80±21	N.S.	N.S.	24	N.S.	N.S.	N.S.	16.22	20.39	17.3	5.91	6.26	19.08	31.43
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	N.S.	1.2±0.1	2.7±0.4	N.S.	N.S.	2.5	1.2	N.S.	N.S.	1.61	2.40	3.01	4.19	4.45	0.22	0.25

<sup>a</sup>Pohet *et al.*, 1997; <sup>b</sup>Samuelson and Ervik, 1999; <sup>c</sup>Rigos *et al.*, 2002; <sup>d</sup>Samuelson *et al.*, 2003; <sup>e</sup>Rigos *et al.*, 2004; <sup>f</sup>This study; N.S., data not shown.



지만 약사법 제85조(동물용의약품 등에 대한 특별) 제3항에 의하면 수의사 및 수산질병관리사의 진료 또는 처방에 따라 사용할 경우는 그 기준을 지키지 않아도 가능하도록 되어있다. 다만 동물용의약품의 안전사용기준(수의과학검역원 고시 제2007-25호) 제3조(사용자의 준수사항) 제2호에 의거해서 대상동물 이외의 동물에 사용하거나 용량을 증량하여 사용할 경우, 수의사 또는 수산질병관리사의 출하제한지시서에 의한 출하제한기간을 준수하도록 되어 있다. 따라서 넙치에 OA를 사용할 경우는 반드시 위 법규사항을 근거로 하여 국가면허를 소지한 수산질병관리사 및 수의사의 진료 또는 처방을 받아야 할 것이며, 이러한 처방을 증명하는 것은 결국 출하제한지시서를 발급받아 보관해야 할 것이다. 양식어업인들이 법규에 의거하여 사용대상 어종에 알맞은 치료약품을 사용하는 것이 원칙이지만, 양식어류가 최종 소비단계에서 식품으로 이용되기 때문에 식품위생법상 OA의 잔류허용기준(0.1 mg/kg 이하)의 준수여부가 가장 핵심적인 사안일 것이다. 따라서 본 연구결과는 이와 같이 사용대상 어종을 변경할 경우 투여농도 및 용법등을 설정할 수 있는 기초자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

## 요 약

Oxolonic acid (OA)를 넙치(평균체중 90 g)에 1회 경구투여(15, 30 및 60 mg/kg body weight), 1회 복강주사(10 및 20 mg/kg body weight) 및 1시간 동안 약육(30 및 50 ppm)한 다음, 경시적(3시간 ~144시간)인 혈장내 OA의 잔류농도를 분석하였다. 15, 30 및 60 mg/kg 농도로 경구투여한 모든 시험구에서 투여 10~15시간째 각각 1.92, 2.45 및 3.72  $\mu\text{g/ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었다. 10 및 20 mg/kg 농도로 복강주사한 경우, 투여 10시간째 각각 4.1 및 4.8  $\mu\text{g/ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었다. 약육한 시험구의 경우, 30 및 50 ppm 시험구는 각각 투여 5~30시간째 0.22 및 0.38

$\mu\text{g/ml}$ 로 최대혈중농도를 나타내었다.

OA의 투여방법에 따른 넙치 체내 약물 혈중농도 측정결과를 바탕으로 one-compartment model로 WinNonlin program을 이용하여 OA의 흡수, 배설, 반감기 등 약물동태학적 매개변수(parameter)를 조사하였다. 15, 30 및 60 mg/kg을 경구투여한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 각각 70.93, 120.0 및 141.86  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 혈중최고농도의 도달시간( $T_{\text{max}}$ )은 16.22, 20.39 및 17.33 h, 혈중최고농도 ( $C_{\text{max}}$ )는 1.61, 2.40 및 3.01  $\mu\text{g/ml}$ 로 계산되었다. 10 및 20 mg/kg을 복강주사한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 각각 184.7 및 315.92  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 혈중최고농도의 도달시간( $T_{\text{max}}$ )은 5.91 및 6.26 h, 혈중최고농도( $C_{\text{max}}$ )는 4.19 및 4.45  $\mu\text{g/ml}$ 로 계산되었다. 30 및 50 ppm으로 약육한 경우, 혈장농도-시간곡선하 면적(AUC)은 각각 17.58 및 21.69  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , 혈중최고농도의 도달시간( $T_{\text{max}}$ )은 19.08 및 31.43 h, 혈중최고농도( $C_{\text{max}}$ )는 0.22 및 0.25  $\mu\text{g/ml}$ 로 계산되었다.

## 감사의 글

이 연구는 국립수산과학원 (양식생물 질병 방제연구, RP-2009-AQ-042)의 지원에 의해 운영되었습니다.

## 참 고 문 헌

- Coyne, R., Bergh, Ø., Samuelsen, O., Andersen, K., Lunestad, B.T., Nilsen, H., Dalsgaard, I. and Smith, P.: Attempt to validate breakpoint MIC values estimated from pharmacokinetic data obtained during oxolonic acid therapy of winter ulcer disease in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture*, 238:51-66, 2004.
- Hustvedt, S.O. and Salte, R.: Distribution and elimination of oxolonic acid in rainbow trout (*On-*

- corhynchus mykiss* Walbaum) after a single rapid intravascular injection. *Aquaculture*, 92:297-303, 1991.
- Loussouarn, S., Pouloquen, H. and Armand, F.: High-performance liquid chromatographic determination of oxolinic acid in the plasma of seabass (*Dicentrarchus labrax*) anaesthetized with 2-phenoxyethanol. *J. Chromatogr. A*, 698:251-259, 1997.
- Poher, I., Blanc, G. and Loussouarn, S.: Pharmacokinetics of oxolinic acid in sea bass, *Dicentrarchus labrax* (L., 1758), after a single rapid intravascular injection. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 20:267-275, 1997.
- Rigos, G., Alexis, M., Andriopoulou, A. and Nengas, I.: Temperature-dependent pharmacokinetics and tissue distribution of oxolinic acid in sea bass, *Dicentrarchus labrax* L., after a single intravascular injection. *Aquacult. Res.*, 25:401-408, 2002a.
- Rigos, G., Alexis, M., Trypenou, A.E., Nengas, I., Piper, I. and Troisi, G.: Pharmacokinetics of oxolinic acid in gilthead sea bream, *Sparus aurata* L.. *J. Fish. Dis.*, 25:401-408, 2002b.
- Rigos, G., Trypenou, A.E., Nengas, I., Alexis, M. and Troisi, G.M.: The kinetic profile of oxolinic acid in sharpsnout sea bream, *Diplodus puntazzo* (Cetti 1777). *Aquacult. Res.*, 35:1299-1304, 2002c.
- Rigos, Tyrpenou, A.E., Nengas, I., Alexis, M., and Troisi, G.M.: The kinetic profile of oxolinic acid in sharpsnout sea bream, *Diplodus puntazzo* (Cetti 1777). *Aquacult. Res.*, 35:1299-1304, 2004.
- Rogstad, A., Ellingsen, O.F. and Syvertsen, C.: Pharmacokinetics and bioavailability of flumequine and oxolinic acid after various routes of administration to Atlantic salmon in seawater. *Aquaculture*, 110:207-220, 1993.
- Roudaut, B. and Yorke, J.C.: High-performance liquid chromatography method with fluorescence detection for the screening and quantification of oxolinic acid, flumequine and sarafloxacin in fish. *J. Chromatogr. B*, 780:481-485, 2002.
- Samuelson, O.B.: Pharmacokinetics of quinolones in fish: A review. *Aquaculture*, 255:55-75, 2006a.
- Samuelson, O.B.: Multiple dose pharmacokinetic study of oxolinic acid in cod, *Gadus morhua* L., *Aquacult. Int.*, 14:443-450, 2006b.
- Samuelson, O.B., Bergh, Ø. and Ervik, A.: A single-dose pharmacokinetic study of oxolinic acid ester, in cod, *Gadus morhua* L., held in sea water at 8°C and in vitro antibacterial activity of oxolinic acid against *Vibrio anguillarum* strains isolated from diseased cod. *J. Fish Dis.*, 26:339-347, 2003.
- Samuelson, O.B. and Ervik, A.: A single-dose pharmacokinetic study of oxolinic acid and vetoquinol, an oxolinic acid ester, in Atlantic halibut, *Hippoglossus hippoglossus* L., held in sea water at 9°C. *J. Fish Dis.*, 22: 13-23, 1999.
- Samuelson, O.B. and Ervik, A.: Absorption, tissue distribution and excretion of flumequine and oxolinic acid in corkwing wrasse (*Symphodus melops*) following a single intraperitoneal injection or bath treatment. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 24:111-116, 2001.
- Samuelson, O.B., Ervik, A., Purse, L. and Smith, P.: Single-dose pharmacokinetic study of oxolinic acid and vetoquinol, an oxolinic acid ester, in atlantic salmon (*Salmo salar*) held in sea water and in vitro antibacterial activity of against *Aeromonas salmonicida*. *Aquaculture*, 187:213-224, 2000.

- Sangrungruang, K., Endo, M. and Ueno, R.: Development of method for forced oral administration of xenobiotics in shrimp. *Fish. Sci.*, 70: 463-466, 2004.
- Treves-Brown, K.M.: Tetracyclines. In *Applied Fish Pharmacology*. pp. 64-82. Kluwer Academic Publishers, Boston, London. 2000.
- Ueno, R., Sangrungrung, K. and Miyakawa, M.: A simplified method for the determination of several fish drugs in edible fish and shrimp by high- performance liquid chromatography. *Food Res. Int.* 32:629-633, 1999.
- Uno, K.: Pharmacokinetics of oxolinic acid and oxytetracycline in kuruma shrimp, *Penaeus japonicus*. *Aquaculture*, 230:1-11, 2004.
- Uno, K., Aoki, T., Kleechaya, W., Ruangpan, L. and Tanasomwang, V.: Pharmacokinetics of oxolinic acid in black tiger shrimp, *Penaeus monodon* Fabricius, and the effect of cooking on residues. *Aquacult. Res.*, 37:826-833, 2006.
- 김경호, 송미란, 최선남, 최민순, 박관하: 시판중인 뱀장어종의 oxolinic acid 잔류량과 가열에 의한 변화. *한국식품위생안전성학회지*, 13:14-19. 1998.
- 김명석, 박성우, 허민도, 정현도: 수온과 세균 감염이 나일틸라피아 (*Oreochromis niloticus*)의 oxolinic acid 흡수와 배설에 미치는 영향. *한국어병학회지*, 31:677-684. 1998.
- 이문환, 임재영, 정순관, 손성완, 박종명: 보리새우에 잔류하는 oxolinic acid의 HPLC를 이용한 검출법. *한국식품위생안전성학회지*, 8: 147-150. 1993.
- 이희정, 이태식, 손광태, 김풍호, 조미라, 박미정, 이영호: HPLC를 이용한 어류 중의 oxolinic acid 분석. *한국수산학회지*, 36: 379-384. 2005.
- 정승희, 김진우: 병용항균제의 어류질병 세균에 대한 시험관내 항균활성. *한국어병학회지*, 13:45-51, 2000.
- 정준기, 김진우, 박관하, 강소영, 김형락, 강주찬, 박남규, 정승희, 서정수, 백근욱, 이상환, 김나영, 박음미, 김수연, 이민섭, 민은영, 고혜진, 제주은: 양식장 항생제 저감관리방안 및 기생충 구제제의 환경영향에 관한 연구용역. *농림수산식품부*. 2008.
- 정현도, 하재이, 허민도, 정준기: 향어에서의 oxolinic acid 흡수와 배설속도. *한국어병학회지*, 5:135-142, 1992.

---

Manuscript Received : July 22, 2009

Revised : August 12, 2009

Accepted : August 18, 2009