

郭錦朱¹，廖一久²

¹台灣省水產試驗所 東港分所

²台灣省水產試驗所

(1996年12月14日接受)



抗菌劑在養殖魚類的藥物動力學研究 (I) – 在不同給藥方式下點帶石斑 *Epinephelus coioides* 對 Flumequine 之吸收、分布與排除

摘要

本文旨在探討靜脈注射、連續口投與藥浴等不同給藥方式下，點帶石斑 *Epinephelus coioides* 對 Flumequine 的吸收、分布與排除之狀況，目的在建立藥物動力學參數與其生物可用率資料。實驗結果顯示，以 20 mg/kg 魚體重劑量之藥物對點帶石斑靜脈注射投藥，其血液之曲線下面積 (AUC) 為 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，血中最高藥物濃度 (C_{max}) 達 42.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，分布半生期 ($t_{1/2\alpha}$) 為 0.3 h，排除半生期 ($t_{1/2\beta}$) 為 10.5 h。另以 20 mg/kg 魚體重/天之劑量對點帶石斑連續口投給藥四天，結果魚體對藥物的吸收，在第二天時達穩定狀態，其平均血中濃度 ($C_{\text{ss ave}}$) 為 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。以劑量 20 ppm 對點帶石斑連續藥浴三天，結果魚體內藥物濃度，在連續藥浴三天後達最高，其 T_{max} 為三天， C_{max} 為 1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。至於將藥物經口投與藥浴方式投藥之生物可用率，分別為 44 和 9%。

關鍵詞：Flumequine，點帶石斑，藥物動力學，生物可用率

Flumequine 在結構上屬於 Fluoroquinolone 類之衍生物，其抗菌機制在抑制細菌的 DNA-gyrase 之作用，使複製後之 DNA 雙股無法盤旋纏繞，而達殺菌之效果。為一中廣效性的抗菌劑，尤其對格蘭氏陰性菌如 *Vibrio*、*Aeromonas* 等引起之細菌性疾病深具療效，是除了 Oxolinic acid 以外，最常應用於水產養殖上的 Quinolone 類藥物。事實上，Flumequine 係第二代的 Quinolone 類衍生物，可迅速被魚體吸收與排除，生物可用率高，例如其對鮭魚單次口投的生物可用率即可高達 40~45%⁽¹⁾。此外，其在池中底泥殘留的時間較 Oxolinic acid 為短⁽²⁾，是一種相當優良的抗菌劑。

截至目前，有關 Flumequine 在養殖魚類之藥物動力學方面的研究，僅有鮭魚、鯰魚、鰻魚等少數魚種。近年來，海水魚類的養殖日趨重要，為能迅速、有效地掌控細菌性魚病之防治，並防止水產品之藥物殘留問題的發生，進行抗菌劑在海水養殖魚類之藥物動力學研究，是刻不容緩之重要課題。石斑魚類是臺灣最重要的高經濟海水養殖魚種之一，近年來，其年產量

已佔海水養殖魚類總產量的 5%，並有日趨被看好之勢。感染石斑主要之細菌性病原，以弧菌屬 (*Vibrio*) 最為重要；從養殖石斑上分離出之弧菌有 *V. alginolyticus*、*V. parahaemolyticus*、*V. damsela* 和 *V. carchariae* 等。本研究之目的，旨在探討靜脈注射、連續口投和藥浴等不同給藥方式下，點帶石斑對 Flumequine 的吸收、分布與排除狀況，以及其生物可用率，期能建立 Flumequine 在魚體內的藥物動力學參數與其生物可用率資料，俾利即早制定抗菌劑之正確的投藥方法及適當的管理辦法。

材料與方法

一、材料

點帶石斑購自民間養殖場，其平均體重為 500 $\pm$ 50 g。試驗前，先在養殖池的箱網中蓄養三週，池水之鹽度為 30 ppt，pH 值 7.8 $\pm$ 0.1，水溫 23 $\pm$ 1 $^{\circ}\text{C}$ ，以沙泥鰱餵食，投藥開始前停餌一天。

郭錦朱，廖一久 (1996) 抗菌劑在養殖魚類的藥物動力學研究 (I) – 在不同給藥方式下點帶石斑 *Epinephelus coioides* 對 Flumequine 之吸收、分布與排除。水產研究, 4(2): 117-126.

二、方法

(一) 靜脈注射投藥

首先將 Flumequine 以少量的 NaOH 溶解後，加入生理食鹽水稀釋至所需的濃度。點帶石斑則以 MS-222 麻醉，秤重，然後將藥物溶液自尾靜脈注射投藥，劑量為 20 mg/kg 魚體重，於投藥後的 0.5、2.5、5、24、48 和 96 小時各採樣一次，每次三尾。

(二) 連續口投給藥

將 Flumequine 用鰻魚飼料以 1:9 的比例稀釋混合均勻，作成含藥飼料粉末。點帶石斑以 MS-222 麻醉，秤重，再量取含藥飼料粉末，加水塑成粒狀，以強迫方式每天給藥一次，連投四天，其劑量為 20 mg/kg 魚體重/天，投藥後放回箱網中繼續飼養。採樣時間是每次投藥後的 3、6、24 小時以及第四次投藥後的 72、96、168 小時，每次四尾。

(三) 連續藥浴投藥

將點帶石斑放入含藥的海水中連續藥浴三天，劑量為 20 ppm，投藥期間每天更新藥物溶液，並於每次投藥後 24 小時，及移至清潔海水後的 1.5、48、96、144 小時採樣，每次三尾。

(四) 採樣

上述用於採樣之魚體，將血液、肌肉、肝臟和腎臟取出。其中，血液係採自魚的尾部靜脈，在 4℃ 下以 3000 rpm 轉速離心 30 分鐘，所得之血清與其他組織器官在 -20℃ 下貯存，等待分析。

(五) 樣品的前處理

肌肉、肝臟及腎臟各秤重 2 g，並各加 30 ml 的二氯甲烷後，以組織破碎機均質 2 分鐘後離心，上層液以無水硫酸鈉過濾，濾液在 37℃ 下真空乾燥，再加 5 ml 的氘甲烷、25 ml 的正己烷及 50 ml 的 2% 氯化鈉溶液加以溶解，將混合物移入分液漏斗中，激烈振盪後，將有機層去除，水層移至另一分液漏斗中，再加入 30 ml 的正己烷，振盪後除去有機層，水層再加 50 ml 的二氯甲烷萃取，取得有機層後在 37℃ 下真空乾燥，以 1 ml 的移動相溶液溶解，過濾後，注射到高效能液相層析儀中分析。另外，血液的分析是將血清 0.5 ml、1/15 M 的磷酸緩衝液 10 ml 及乙酸乙酯 25 ml 放入分液漏斗中，振盪後，取有機層，其後的過濾、萃取和乾燥等程序皆同上述的組織處理方法。另外，將 Flumequine 加入血清和組織中，進行回收率試驗。

(六) 分析方法

Flumequine 在血清和組織器官中的含量係以高效能液相層析儀檢測，此系統含幫浦 (Waters 600 multisolvent delivery system)、螢光檢測器 (Waters 474 scanning fluorescence detector)、自動注射器 (Waters 717 plus autosampler)、電腦管理軟體 (Millennium 2010) 及分析管柱 (Nova-Pak C₁₈, 150 mm x 3.9 mm I.D., Waters)。移動相為 100 ml 氘甲烷、200 ml 甲醇及 300 ml 含 1.5 g 的檸檬酸及 0.48 g 四丁基溴化銨的水溶液 (pH 2.7) 之混合液。注射量為 20 µl，流速為 0.8 ml/min，螢光器的激發及發射波長分別設定在 315 及 360 nm，此分析試驗在室溫下進行。

(七) 藥物動力學分析

評估藥物動力學最普遍的方法就是將生物體的諸系統加以分室後，將藥物的濃度與時間關係以一至多室的模式解析，再將所得之數據以非線性最小平方迴歸方程式求得適合之假設模式。本研究中有關靜脈注射與口投方式的藥物動力學參數，是以 PC-Nonlin 軟體進行分析，其解析模式分別為二室一次式動力學 (Two-compartment open model with first-order kinetics) 和一室一次式動力學開放模式 (One-compartment open model with first-order kinetics)。而藥物經藥浴投藥後的吸收與排除狀況，則以實測值加以解析。至於藥物在魚體內的排除過程，則假設皆遵循一次式動力學模式。另外，血液曲線下面積 (AUC) 是以不等邊四邊形的方法計算。而口投與藥浴投藥的生物可用率，則是各投藥法之血液曲線下面積與靜脈注射投藥者相比之值。

結果

一、標準檢量線與回收率

以液相層析儀檢測血液、肌肉、肝臟和腎臟的 Flumequine 含量，其滯留時間 (Retention time) 約為六分鐘。將 0.01 至 20 µg/ml 的藥物標準溶液之濃度與其在層析圖上呈現的吸收面積，進行直線迴歸分析，獲得良好的線性正相關 ($r^2=1$)。另外，由回收試驗結果可知，藥物在血液、肌肉、肝臟與腎臟的回收率，分別為 100、94.2、90.8 及 96.7%。

二、靜脈注射投藥

將 Flumequine 以 20 mg/kg 魚體重比例之劑量，對點帶石斑進行靜脈注射投藥，結果在不同時間內，其在血清、肌肉、肝臟與腎臟的吸收、分布

與排除的變化情形如 Fig.1 所示。以二室一次式動力學模式估算此投藥途徑之藥物動力學參數則列如 Table 1。

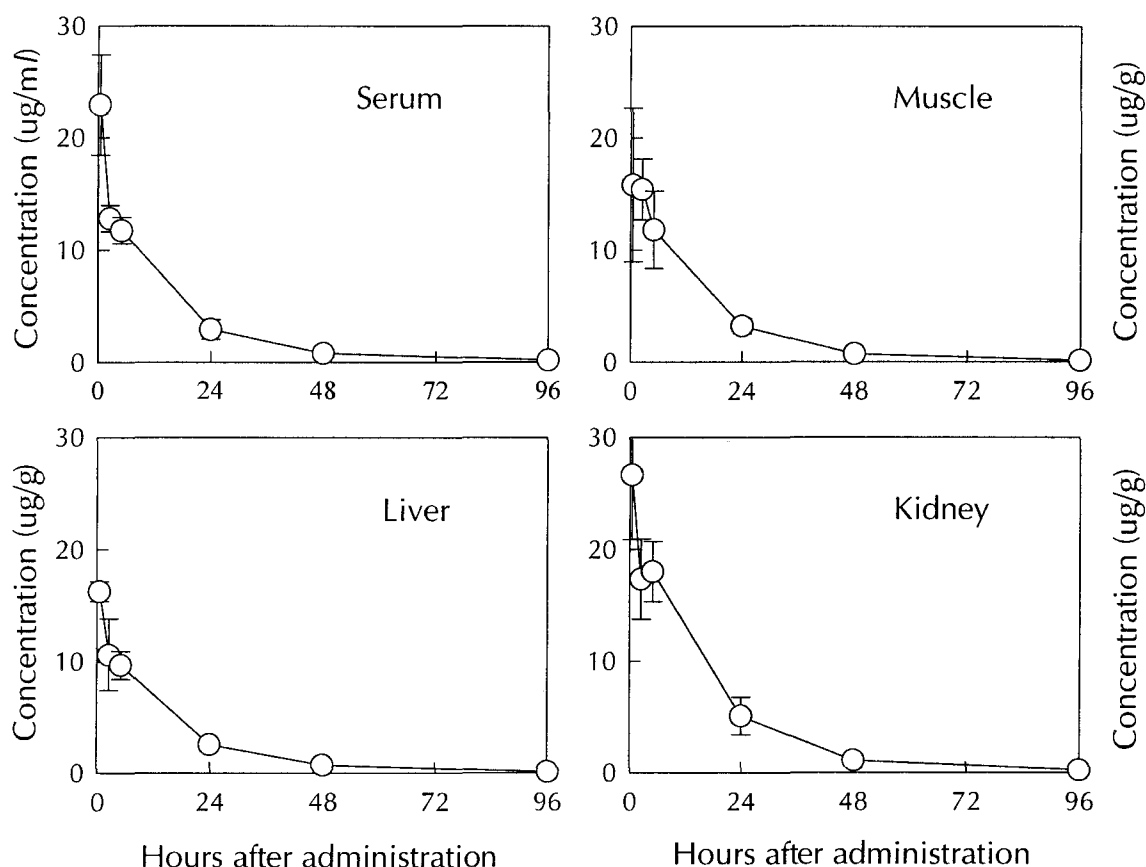


Fig. 1. Flumequine concentration (mean±s.d.) in serum, muscle, liver and kidney of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* after a single intravenous injection at dose of 20 mg/kg b.w.

二室一次式動力學模式，是將藥物在魚體內的動向分二階段，即分布期 (Distribution phase) 與排除期 (Elimination phase)。由 Fig.1及Table 1 可知，Flumequine 經靜脈注射進入魚體之初，血中藥物濃度高達 42.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，之後開始進入分布期，藥物被魚體迅速吸收而急速衰減，分布半生期 ($t_{1/2\alpha}$) 僅為 0.3 h，而且其在各組織器官的分布量在投藥後 2.5 h 即達平衡狀態；藥物在血液中央室的分布體積 (V_c) 為 0.5 l/kg，而達平衡後藥物的分布體積 (V_{ss}) 增至 1.2 l/kg，顯示藥物在魚體會迅速分

布。進入排除期後，其排除半生期 ($t_{1/2\beta}$) 為 10.5 h，主要之排除途徑為經肝臟代謝，由腎臟排除，魚體對藥物的總出清率 (Cl_T) 為 2.01 l/kg·day，而藥物在肌肉、肝臟與腎臟的排除斜率 (β) 約略相同，為 0.05 h^{-1} 。另外，血液、肌肉、肝臟與腎臟的曲線下面積 (AUC) 分別為 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、239 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、236 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 和 383 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ ，可見 Flumequine 容易被魚體吸收，而腎臟則是主要的排泄器官。至於以 Flumequine 靜脈注射投藥之相關研究，Rogstad et al.⁽¹⁾ 曾在水溫 5°C 下，對海水養殖鮭魚進行靜

脈注射投藥，結果發現，藥物在低溫下的分布與排除半生期皆比本試驗結果（水溫23°C）高一倍以上，分

別為 1.3 和 23 h，顯然藥物在魚體的分布與排除速率會受養殖水溫的影響。

Table 1. Pharmacokinetic values of two-compartment open model for flumequine in spotted-orange grouper *Epinephelus coioides* after a single intravenous injection at a dose of 20 mg/kg b.w. (n=18).

Parameter	Value
T_{max} (h)	0
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	42.3
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.3
$t_{1/2\beta}$ (h)	10.5
Cl_T ($\text{l}/\text{kg}\cdot\text{day}$)	2.01
V_c (l/kg)	0.5
V_{ss} (l/kg)	1.2
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	249

T_{max} : Time for concentration maximum of the absorption curve.

C_{max} : Concentration at the maximum of the absorption curve.

$t_{1/2\alpha}, \beta$: Half-lives of the drug in the different phases of drug elimination.

Cl_T : Total systemic clearance.

V_c : Apparent volume of the central compartment.

V_{ss} : Apparent volume of distribution at steady state.

AUC: Area under the drug-concentration curve.

三、連續口投給藥

以 20 mg/kg 魚體重/天劑量的 Flumequine 對點帶石斑進行連續四天的口投給藥，藥物在血液、肌肉、肝臟和腎臟的吸收、分布與排除狀況如 Fig. 2 所示。由圖中可知，藥物在魚體內的吸收，於第二天投藥時達穩定狀態，藥物在血液、肌肉、肝臟與腎臟達穩定狀態的平均濃度 ($C_{ss\text{ ave}}$)，依序各為 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、5.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 和 7.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，其上、下限區間濃度 ($C_{ss\text{ min}} \sim C_{ss\text{ max}}$) 分別為 2.0~6.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2.0~7.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、2.1~8.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ 和 3.1~11.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (Table 2)。至於表示藥物在魚體各組織器官的吸收與分布量的藥物濃度與時間的曲線下面積，以腎臟最大，其次為肝臟、血液與肌肉，分別為 785 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、502 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、424 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 和 413 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 。藥物在組織器官中的排

除常數 (K_e) 為 0.023~0.028 h^{-1} ，排除半生期為 25~30 h。停藥期則需為十五天。

有關 Flumequine 連續口投給藥的相關研究，Elema et al.⁽³⁾ 曾在水溫 12°C 下，對海水養殖鮭魚進行連續六天與八天的口投試驗，其劑量為 25 mg/kg 魚體重/天。結果顯示，藥物在血液中的濃度，在第三天投藥時達穩定狀態，平均濃度為 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，排除半生期為 21 h，於投藥後十五天檢測不出。藥物在肌肉與肝臟的量，在第二天投藥時呈穩定狀態，而濃度分別高達 9 和 14 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。至於，藥物在魚體的分布情形，由曲線下面積可知，其含量順序為表皮>肝臟>肌肉>血清，比較肌肉與血清之間的藥物含量則相差約四倍，與本試驗中肌肉與血清的含量幾近相同之結果不同，顯見藥物在低溫下連續口投給藥會造成蓄積現象。

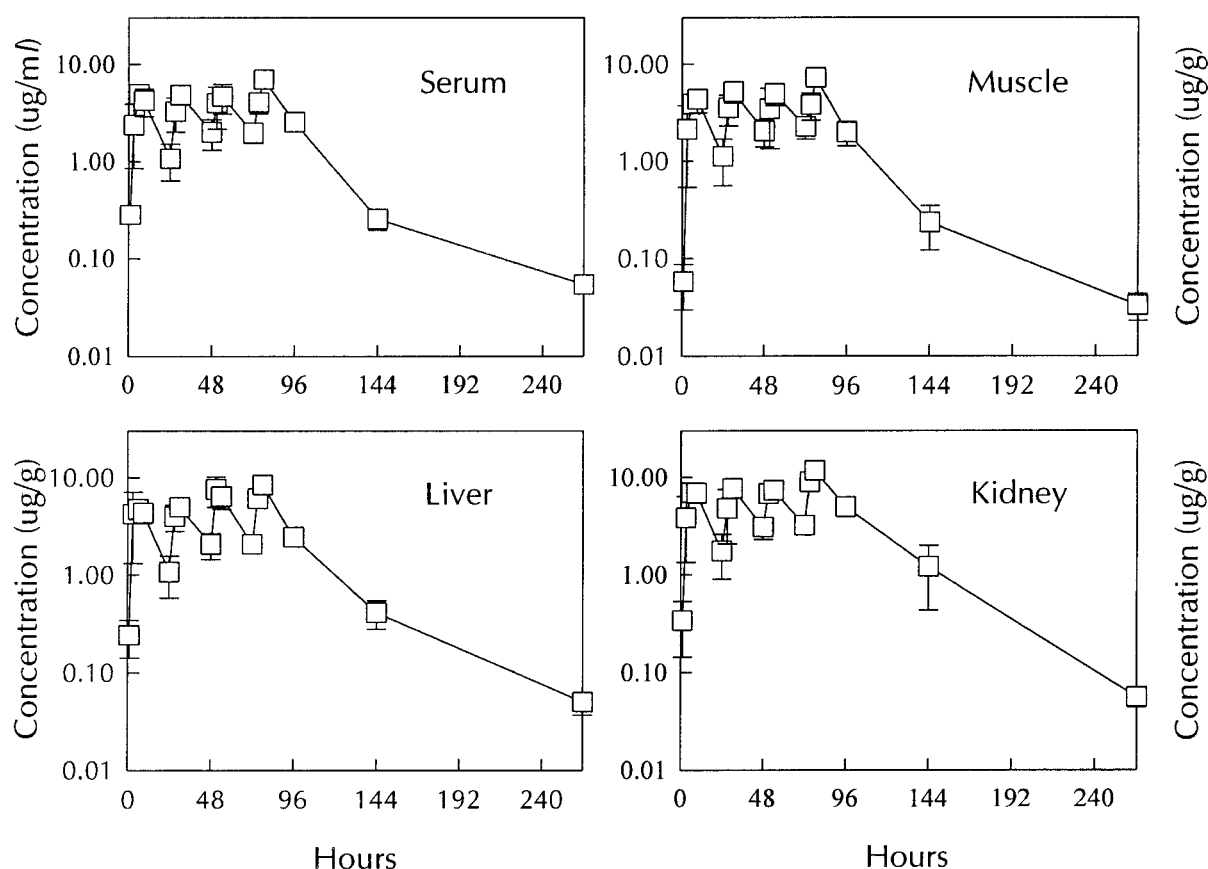


Fig. 2. Semi-logarithmic plot of flumequine concentration (mean $\pm$ s.d.) in serum, muscle, liver and kidney of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* after oral administration at dose of 20 mg/kg b.w. for four consecutive days.

四、連續藥浴投藥

Flumequine 以劑量 20 ppm 對點帶石斑連續藥浴三天，藥物在血液、肌肉、肝臟與腎臟的吸收、分布與排除情形如 Fig. 3 所示。由圖中可知，魚體對藥物的吸收量，隨藥浴時間增加而累積，達最高藥物濃度之時間 (T_{max}) 為三天。而且在一至三天的投藥期間，藥物在血液、肌肉、肝臟和腎臟的上、下限區間濃度，依序各為 0.4~1.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.4~0.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、0.6~1.0 $\mu\text{g}/\text{g}$

和 1.0~1.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ ；而代表藥物分布量的曲線下面積，則分別為 57 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 、43 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 、63 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 和 99 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$ 。魚體對藥物的排除常數 (K_e) 為 0.049~0.061 h^{-1} ，排除半生期 ($t_{1/2e}$) 為 11~14 h，預估停藥期為六天 (Table 3)。不過，由於 Flumequine 對 *Aeromonas* 和 *Vibrio* 菌株的最小抑制濃度 (MIC)，分別為 0.02~3.2 和 < 1.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^(4,5,6)。因此，為確保藥浴投藥法的防治效果，使用前必須先建立藥物抑制細菌的最小濃度資料。

Table 2. Pharmacokinetic values of one-compartment open model for flumequine in serum, muscle, liver and kidney of spotted-orange grouper *Epinephelus coioides* after oral administration at a dose of 20 mg/kg b.w./day for four consecutive days (n=64).

Parameter	Serum	Muscle	Liver	Kidney
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ or g)	424	413	502	785
T_{ss} (day)	2	2	2	2
$C_{ss\text{ max}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	6.9	7.2	8.4	11.6
$C_{ss\text{ min}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	2.0	2.0	2.1	3.1
$C_{ss\text{ ave}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	4.6	4.6	5.0	7.3
K_e (h^{-1})	0.025	0.027	0.023	0.028
$t_{1/2\text{ e}}$ (h)	28	26	30	25
T_{pre} (day)	12	13	15	14

AUC: Area under the drug-concentration curve.

T_{ss} : Time required to achieve steady state for drug.

$C_{ss\text{ max}}$: The maximum or peak concentration at steady state.

$C_{ss\text{ min}}$: The minimum or trough concentration at steady state.

$C_{ss\text{ ave}}$: Average concentration at steady state.

K_e : Estimated elimination constant.

$t_{1/2\text{ e}}$: Estimated elimination half-life.

T_{pre} : Predicted withdrawal time.

五、生物可用率

藥物經口投、藥浴與靜脈注射方式進行單次投藥之血中濃度如 Fig. 4 所示，其曲線下面積分別為 110、23 和 249 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ，因此，口投與藥浴的生物可用率 (F) 各為 44 和 9% (Table 4)，顯見口投給藥的吸收效果較好。此和 Rogstad et al.⁽¹⁾對鮭魚的單次口投給藥 (劑量為 25 及 50 mg/kg 魚體重) 試驗所得的 40~45% 之結果相同，亦和 Elema et al.⁽³⁾以不同藥物製劑 (包括含藥飼料顆粒及懸浮液等) 進行單次口投 (劑量為 25 mg/kg 魚體重) 所得約 40% 的生物可用率相近。再者，Elema et al.⁽³⁾更進一步指出，將藥物單獨使用或者添加於飼料中施用，對藥物的吸收效果皆不會造成影響。綜上結果可知，各種劑型的 Flumequine 之口投生物可用率都很高而且穩定，不易受劑型及使用劑量的影響。再將其與 Oxolinic acid 比較，顯然後者之生物可用率較低而且不穩定，此可由 Oxolinic

acid 之口投劑量由 25~50 mg/kg 魚體重的改變，而其生物可用率亦隨之在 39~18% 間變動得到證實^(1,7)。總之，Flumequine 以藥浴方式投藥，魚體對此藥物之利用效果非常低，不符合經濟效率。若經由口投方式給藥，則其生物可用率則相當高。可見 Flumequine 是較適合魚類口投使用的優良抗菌劑。

結 論

Flumequine 經口投給藥的吸收效果良好，在組織間的滲透力強，分布迅速。經連續口投給藥，藥物在血中的平均濃度達 4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，對感受性細菌具有強效的殺菌能力。若以藥浴方式投藥，則其殺菌效果較難預期。不過，使用抗菌劑最正確的方法，先要瞭解致病菌株之最小抑制與其致病強度，如此才能迅速選擇有效的藥物與適當的投藥方法加以防治。另外，為確保消費大眾的健康，避免藥物在魚體內殘留，業者應嚴格遵守停藥期之規定，此藥之排除期是十五天。

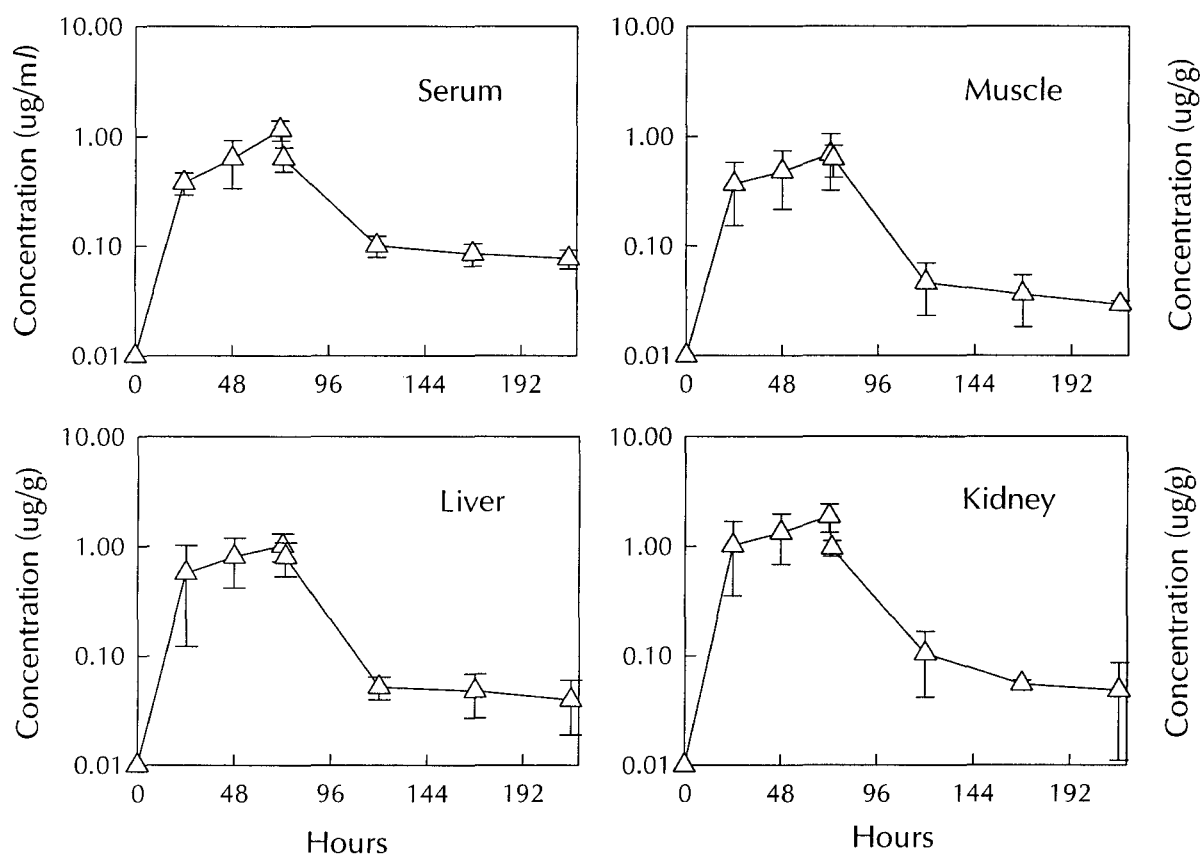


Fig. 3. Semi-logarithmic plot of flumequine concentration (mean $\pm$ s.d.) in serum, muscle, liver and kidney of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* after bathing administration at dose of 20 ppm for three consecutive days.

Table 3. Pharmacokinetic values of flumequine in spotted-orange grouper *Epinephelus coioides* after bathing administration at a dose of 20 ppm for three consecutive days (n=21).

Parameter	Serum	Muscle	Liver	Kidney
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ or g)	57	43	63	99
$T_{\max}$ (h)	72	72	72	72
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	1.2	0.7	1.0	1.9
$C_{\min}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)	0.4	0.4	0.6	1.0
K_e (h^{-1})	0.049	0.061	0.061	0.054
$t_{1/2\text{e}}$ (h)	14	11	11	13
T_{pre} (day)	6	5	5	6

AUC: Area under the drug-concentration curve.

$T_{\max}$: Time for concentration maximum of the absorption curve.

$C_{\max}$: The maximum or peak concentration of the absorption curve.

$C_{\min}$: The minimum or trough concentration of the absorption curve.

K_e : Estimated elimination constant.

$t_{1/2\text{e}}$: Estimated elimination half-life.

T_{pre} : Predicted withdrawal time.

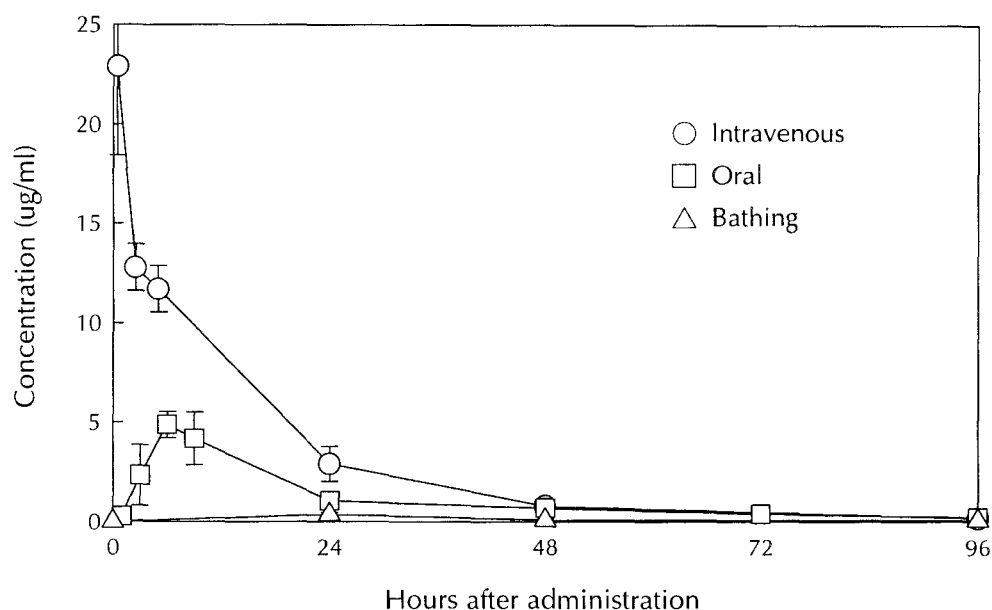


Fig. 4. Flumequine concentration (mean $\pm$ s.d.) in serum of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* after a single intravenous, oral and bathing administration.

Table 4 Bioavailability and area under the drug-concentration curve of flumequine in serum of orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* after a single intravenous, oral and bathing administration (n=54).

Parameter	Intravenous	Oral	Bathing
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	249	110	23
Fx100 (%)	100	44	9

AUC: Area under the drug-concentration curve.

F: Apparent bioavailability.

謝辭

本研究由農業委員會 85 科技-1.13-漁-06 (10) 之經費補助，謹此誌之。試驗期間承東港分所蘇分所長茂森博士與許月娥小姐、陳家樂君、楊佳宏君和鄭梅蘭小姐的鼎力協助，方能有成，在此深致謝忱。

參考文獻

1. Rogstad, A., O. F. Ellingsen and C. Syvertsen (1993) Pharmacokinetics and bioavailability of flumequine and oxolinic acid after various routes of administration to Atlantic salmon in seawater. *Aquaculture*, **110**: 207-220.

2. Hektoen, H., J. A. Berge, V. Hormazabal and M. Yndestad (1995) Persistence of antibacterial agents in marine sediments. *Aquaculture*, **133**: 175-184.
3. Elema, M. O., K. A. Hoff and H. G. Kristensen (1995) Bioavailability of flumequine after oral administration to Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquaculture*, **136**: 209-219.
4. Barnes, A. C., C. S. Lewin, T. S. Hastings and S. G. B. Amyes (1992) Bactericidal activity of 4-quinolones, including flumequine, against *Aeromonas salmonicida*. *Chemotherapy in aquaculture: from theory to reality*. Office International des Epizooties press, Paris, France, 326-332.
5. Martinsen, B., H. Oppegaard, R. Wichstrom and E. Myhr (1992) Temperature-dependent in vitro antimicrobial activity of four 4-quinolones and oxytetracycline against bacteria pathogenic to fish. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**: 1738-1743.
6. Hoie, S., B. Martinsen, S. Sohlberg and T. E. Horsberg (1994) Sensitivity patterns of Norwegian clinical isolates of *Aeromonas salmonicida* to oxolinic acid, flumequine, oxytetracycline, and sulphadiazine/trimethoprim. *Bull. Eur. Assoc. Fish. Pathol.*, **12**: 142-144.
7. Guo, J. J. and I. C. Liao (1994) Pharmacokinetics of oxolinic acid in orange-spotted grouper, *Epinephelus coioides*, after single oral administration at 24°C. *J. Fish. Soc. Taiwan*, **21**(3): 263-272.

Jiin-Ju Guo¹ and I Chiu Liao²

¹Tungkang Marine Laboratory, Taiwan Fisheries Research Institute, Tungkang 928, Taiwan.

²Taiwan Fisheries Research Institute 202, Keelung, Taiwan.

(Accepted 14 December 1996)



Pharmacokinetics of Antibacterial Agents in Cultured Fish (I) – Absorption, Distribution and Elimination of Flumequine in Orange-spotted Grouper *Epinephelus coioides* After Various Routes of Administration

Abstract

The absorption, distribution and elimination of flumequine in orange-spotted grouper *Epinephelus coioides* were studied after various routes of administration at 23°C. The area under the serum concentration-time curve (AUC) was 249 µg·h/ml after the fish was given a single intravenous injection at a dose of 20 mg/kg b.w. Distribution and elimination half-life ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) of flumequine was 0.3 and 10.5 h, respectively. The drug was absorbed and eliminated rapidly. Flumequine reached a peak concentration (C_{max}) of 42.3 µg/ml in serum. A steady-state level of flumequine was achieved on the 2nd day in serum, muscle, liver and kidney of fish after four consecutive days of oral administration at dose of 20 mg/kg b.w./day, and an average concentration (C_{ss}) of flumequine in serum was 4.6 µg/ml. The peak of flumequine concentration in serum was 1.2 µg/ml on the 3rd day after consecutive bathing administration at dose of 20 ppm for three days. The bioavailability of oral and bathing administration was 44 and 9%, respectively.

Key word: Flumequine, Grouper *Epinephelus coioides*, Pharmacokinetics, Bioavailability