

## Furazolidone 在對蝦類之組織分佈及殘留

劉 朝 鑫

國立臺灣大學獸醫學系

### 摘 要

Furazolidone 以 20 mg/kg b.w. 經口投藥後 1 小時，在草蝦及斑節蝦肌肉中即不能檢測到。在草蝦血清中於投藥 1 小時後達到高峯 1.27  $\mu\text{g/ml}$ ，迅即急速下降，於投藥後 8 小時降至 0.7  $\mu\text{g/ml}$ ，轉而緩慢下降而於投藥後 24 小時降至檢測界限以下。在斑節蝦血清中則遲至投藥後 8 小時達到最高濃度 0.25  $\mu\text{g/ml}$ ，但於投藥後 16 小時即降至檢測界限以下。

Furazolidone 以 3 ppm 藥浴投藥 12 小時後移入不含藥海水中，之後 1 小時在草蝦及斑節蝦肌肉中均檢測不出。在草蝦血清中於停止藥浴投藥後 1 小時達到高峯 0.32  $\mu\text{g/ml}$ ，逐漸下降，而於停止藥浴投藥後 16 小時降至檢測界限以下。在斑節蝦血清中則於停止藥浴投藥後 1 小時達到最高濃度 0.97  $\mu\text{g/ml}$ ，緩慢下降，於停止藥浴投藥後 20 小時降至檢測界限以下。

### 前 言

水產用藥物在對蝦類體內之分佈及殘留方面之研究，非常有限。近年來臺灣地區發生草蝦類大量死亡事件，引起蝦類用藥及殘留情形之關切。著者（劉，1990）曾報告氣四環黴素及羥四環黴素在草蝦體內之分佈及殘留情形，發現上述抗生素在草蝦組織內持續殘留期間相當長。Furazolidone 是養蝦界常用抗菌劑之一，因此本研究檢討其在草蝦及斑節蝦體內之分佈及殘留情形，進而提供有關單位評估訂定停藥期時之參考。

### 材 料 與 方 法

#### 一、試 驗 蝦

從市場或養殖池購回草蝦及斑節蝦，在魚缸海水中飼養 48 小時後，選取草蝦體重約 25-30 g，斑節蝦體重約 12-13 g，外觀健康，游泳活潑之試驗蝦供經口投藥及藥浴投藥之用。

#### 二、經口投藥

Furazolidone 以 20 mg/kg b.w. 之劑量經口投與試驗蝦，其投藥方法為一人保定試驗蝦，另一人以 1 ml 滅菌注射針筒抽取適量藥液後，去掉注射針，接入微細導管，將導管注入試驗蝦口內，長度約至胃內止，然後緩慢輸入藥液。藥液量為約 0.1 ml，視體重而略異。投藥後放回魚缸海水中飼養，水溫為  $28 \pm 2^\circ\text{C}$ ，定時各撈取 5 尾，從心臟抽取血淋巴液，分離血清，並收集肌肉，置於  $-20^\circ\text{C}$  之冷凍箱待檢測。

#### 三、藥浴投藥

在魚缸配製含 Furazolidone 3 ppm 之藥浴液，將試驗蝦放進藥浴缸藥浴 12 小時（下午 7 時至

次晨 7 時)，藥浴結束後試驗蝦移入不含任何藥物之魚缸海水中飼養，水溫為  $28 \pm 2^\circ\text{C}$ ，定時各撈取 5 尾，從心臟抽取血淋巴液，分離血清，並收集肌肉，置於  $-20^\circ\text{C}$  之冷凍箱待檢測。

#### 四、Furazolidone 之檢測

##### 1. 試 藥：

甲醇、乙酸乙酯、二甲基代甲酰胺、Acetonitrile 均使用液相層析級。Furazolidone 使用 USP 級參考標準品。正己烷、偏磷酸、氯化鈉、無水硫酸鈉均使用試藥特級。

##### 2. 器 具：

打碎器：Colworth 公司產品 Stomacher 80 型。

旋轉揮發器：Buchi 公司產品 R11 型。

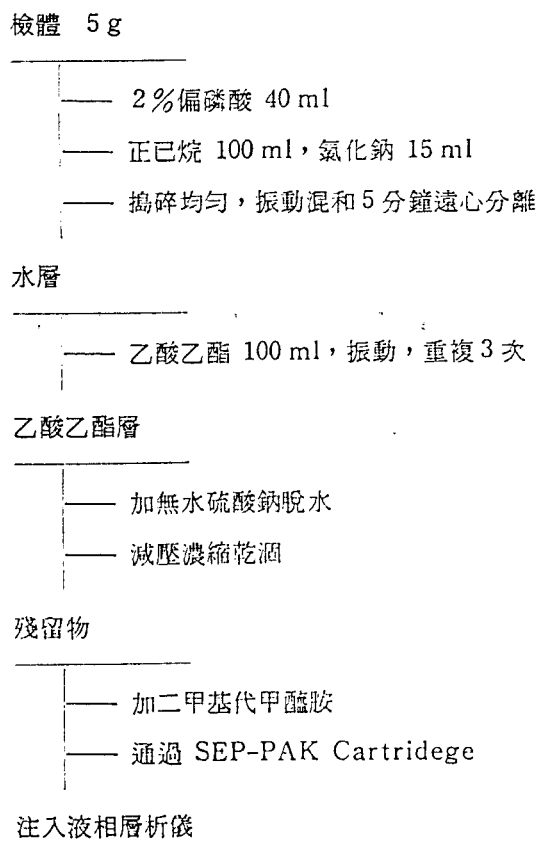
高效液相層析儀：美國 Krator Analytical Instruments 之產品。檢測器為 SF-783 UV/VIS 型，泵為 SF-400 型，注入器為 SF-480 型。

記錄器：日本昭和電工公司產品，Shodex CC-11 型。

##### 3. 檢體之萃取及淨化：

稱取檢體 5 g，加 2% 偏磷酸 40 ml，正己烷 100 ml 及氯化鈉 15 g，搗碎均勻後在振動器振動混和 5 分鐘。振動後以 3,000 rpm 遠心分離 10 分鐘。將水層移於分液漏斗，加乙酸乙酯 100 ml，振動萃取 5 分鐘，重複萃取 3 次。合併乙酸乙酯層，加無水硫酸鈉脫水後在  $40^\circ\text{C}$  之水浴中減壓濃縮乾涸加二甲基代甲酰胺 2 ml 溶解，通過 SEP-PAK Cartridge 後取  $20 \mu\text{l}$  注入 HPLC 測定。以上試驗過程主要依據劉 (1983) 之方法改良實施。

檢體之萃取及淨化流程圖如下：



4. 液相層析儀之分析條件：

分析管柱： $\mu$ -Bondpak  $C_{18}$

移動相：Acetonitrile-Water (25:75)

檢測器：365 nm。

5. 標準溶液之配製及曲線之繪製：

標準原液之配製：

正確稱取 Furazolidone 參考標準品 30 mg，溶於二甲基代甲酰胺至 30 ml，做為標準原液，其濃度為 1,000  $\mu$ g/ml。

標準溶液之配製：

取標準原液 1 ml，加移動相稀釋至 100 ml，其濃度為 10  $\mu$ g/ml，做為標準溶液。配製標準原液及標準溶液時，使用褐色容量瓶，並以鋁箔紙包覆遮光，且於使用時配製。

標準曲線之繪製：

取標準溶液以移動相分別稀釋成 0.05、0.01、0.5 及 1.0  $\mu$ g/ml，注入液相層析儀，就其濃度與波峯面積繪製標準曲線。

6. 回收試驗：

在各組織中加入標準溶液，分別稀釋成 0.05、0.1、0.5 及 1.0  $\mu$ g/ml，然後依檢體之萃取及淨化程序，萃取及淨化後注入液相層析儀，在所獲得液相層析圖譜中測定波峯面積以測定回收率。

### 結果與討論

Furazolidone 標準溶液之液相層析圖譜表示於 Fig. 1，其波峯出現時間為約 7.40-7.80 分。Furazolidone 在草蝦血清、肌肉及斑節蝦血清、肌肉之液相層析圖譜，分別表示於 Fig. 2、Fig. 3、Fig. 4 及 Fig. 5。從上述各圖可明瞭，以本法檢測組織中之 Furazolidone，非常迅速而沒有其他波

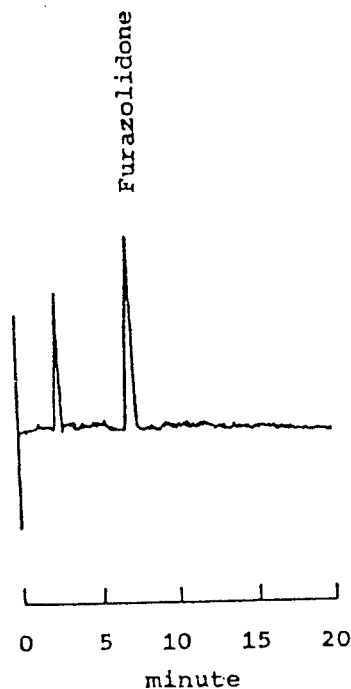


Fig. 1. Chromatogram of Furazolidone standard solution.

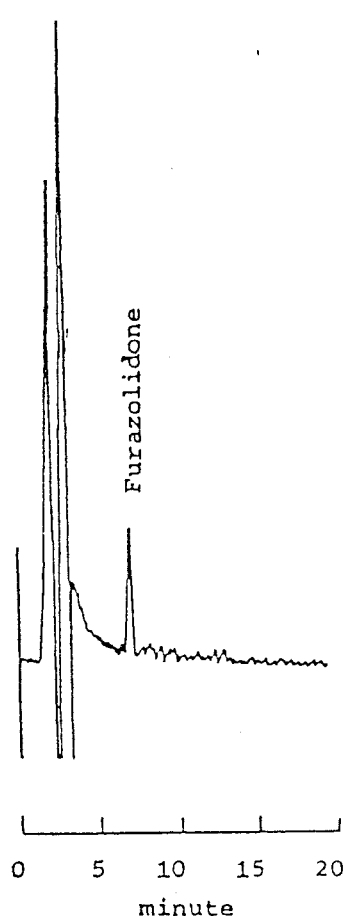


Fig. 2. Chromatogram of Furazolidone in serum of giant tiger prawn.

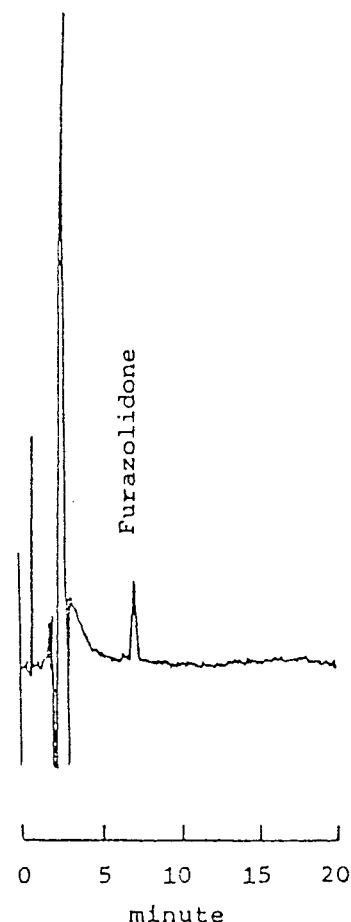


Fig. 3. Chromatogram of Furazolidone in muscle of giant tiger prawn.

峯干擾。Furazolidone 在草蝦血清、肌肉、斑節蝦血清、肌肉之平均回收率分別為 70.8%、48.6%、47.0% 及 46.2%。檢測界限為  $0.010 \mu\text{g/ml}$  or  $\text{g}$ 。

Furazolidone 以  $20 \text{ mg/kg b.w.}$  的劑量經口投藥後 1、4、8、12、16、20 及 24 小時，在草蝦及斑節蝦肌肉中之濃度均在檢測界限以下。在草蝦及斑節蝦血清中之分佈情形則表示於 Fig. 6。Furazolidone 在草蝦血清中於投藥後 1 小時達到高峯，平均值為  $1.270 \mu\text{g/ml}$ 。然後急速下降，於投藥後 4 及 8 小時分別降至  $0.32$  及  $0.070 \mu\text{g/ml}$ 。之後緩慢下降，於投藥後 24 小時降至檢測界限以下。Furazolidone 在斑節蝦之分佈情形則於投藥後 1 小時達到  $0.160 \mu\text{g/ml}$ ，緩慢上升後於投藥後 8 小時達到高峯  $0.250 \mu\text{g/ml}$ 。然後逐漸下降，於投藥後 12 小時降至  $0.120 \mu\text{g/ml}$ ，而於 16 小時降至檢測界限以下。從本試驗結果明瞭，Furazolidone 經口投藥後，在草蝦及斑節蝦血清中之吸收及排泄情形有很大的差異。在草蝦血清中之吸收快且吸收量大，而在斑節蝦血清中則吸收慢而吸收量少。草蝦血清中之高峯於投藥後 1 小時到達，而斑節蝦則遲至投藥後 8 小時到達，前者之平均值為後者之約 5 倍。但排泄速率則斑節蝦比草蝦快，依據上述資料推算，Furazolidone 在斑節蝦血清中排泄之半衰期 (half life of elimination) 為約 1.4 小時，而在草蝦血清則為約 3.8 小時。關於 Furazolidone 在對蝦類之藥物動力學方面之研究，過去尚無報告，故此項種別差異之因素為何，有待進一步之研究。

Furazolidone 以  $3 \text{ ppm}$  藥浴投藥 12 小時，移入不含藥海水中後 1、4、8、12、16、20 及 24 小時，在草蝦及斑節蝦肌肉中均檢測不出 Furazolidone 之分佈。在草蝦及斑節蝦血清中之分佈情形

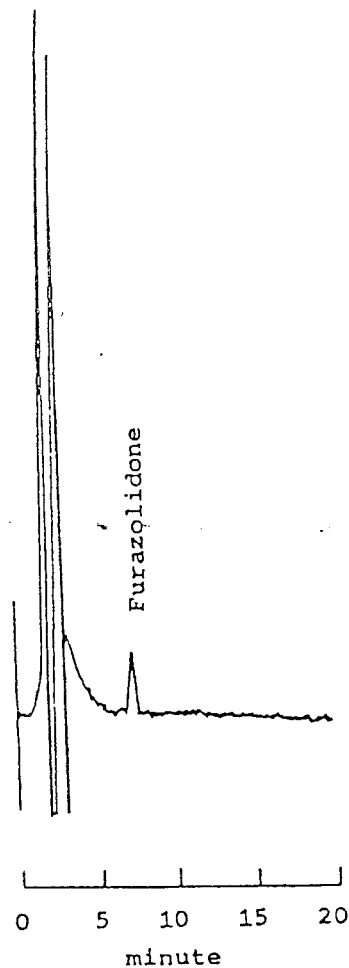


Fig. 4. Chromatogram of Furazolidone in serum of kuruma prawn.

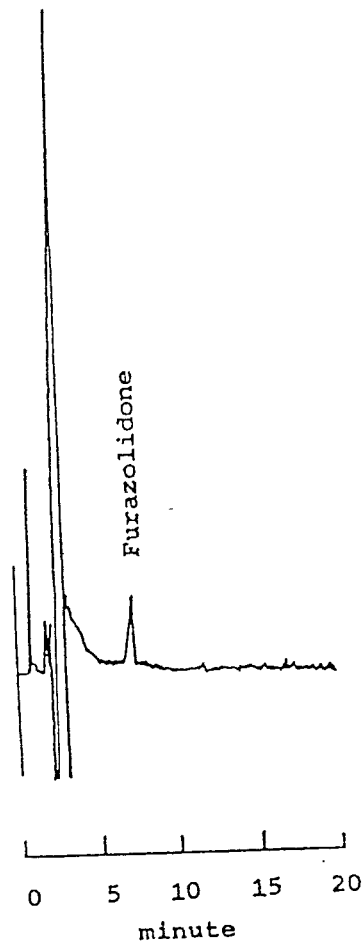


Fig. 5. Chromatogram of Furazolidone in muscle of kuruma prawn.

則表示於 Fig. 7。Furazolidone 在草蝦血清中於停止藥浴投藥後 1 小時達到高峯，平均值為 0.32  $\mu\text{g/ml}$ ，然後逐漸下降，在停止藥浴投藥後 16 小時降至檢測界限以下。至於在斑節蝦血清中則於停止投藥後 1 小時達到最高濃度，平均值為 0.97  $\mu\text{g/ml}$ ，然後緩慢下降，於停止藥浴投藥後 4、8、12 及 16 小時分別降低至 0.49、0.23、0.09 及 0.03  $\mu\text{g/ml}$ ，而於停止藥浴投藥後 20 小時降至檢測界限以下。從本試驗結果明瞭，Furazolidone 在草蝦及斑節蝦血清中均於停止藥浴投藥後 1 小時達到高峯，但斑節蝦血清中之濃度遠高於草蝦約 3 倍之多。此點與經口投藥時之情形完全相反，饒富趣味。此種差異，有待進一步之研究。

呂等 (1989) 曾將草蝦以 Furazolidone 5 ppm 藥浴 48 小時，停藥後於 0、6、12、24、48、72 及 96 小時檢測肌肉殘留量，發現停藥後 6 小時即檢測不到殘留。其試驗中沒有檢測停藥後 1 及 4 小時之殘留量，不知是否有殘留。但從本試驗結果明瞭，無論經口投藥或藥浴投藥，停止投藥後 1 小時在肌肉中即不能檢測到殘留量。可見 Furazolidone 幾乎不分佈在肌肉中。Furazolidone 對於多種革蘭氏陰性桿菌具有極強的抗菌作用而廣泛應用於畜牧獸醫界 (Booth and McDonald, 1982) 且因具有價廉之特性，在水產方面亦普遍使用 (水產廳, 1982)。但因被認為具有致變異性及致癌性 (Food and Drug Administration, 1976; Klemencic and Wang, 1978; McCalla, 1983)，故其在家畜及水產動物組織中之殘留性受到重視。但依據本試驗結果獲知，以常用量經口投藥 (20 mg/kg) 或

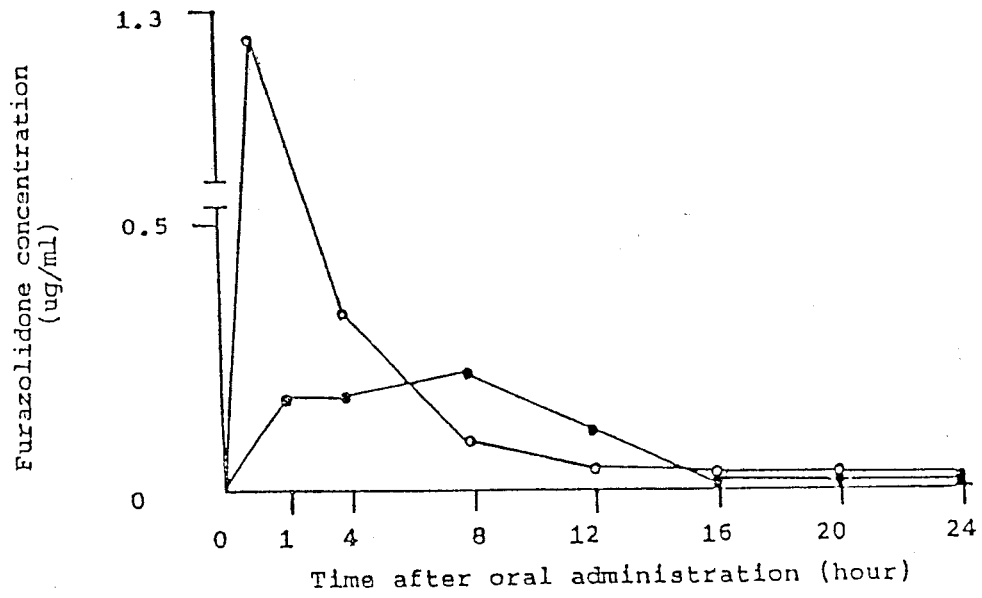


Fig. 6. Time course of Furazolidone in serum of prawn after single oral administration of 20 mg/kg b.w. ○—○ serum of giant tiger prawn. ●—● serum of kuruma prawn.

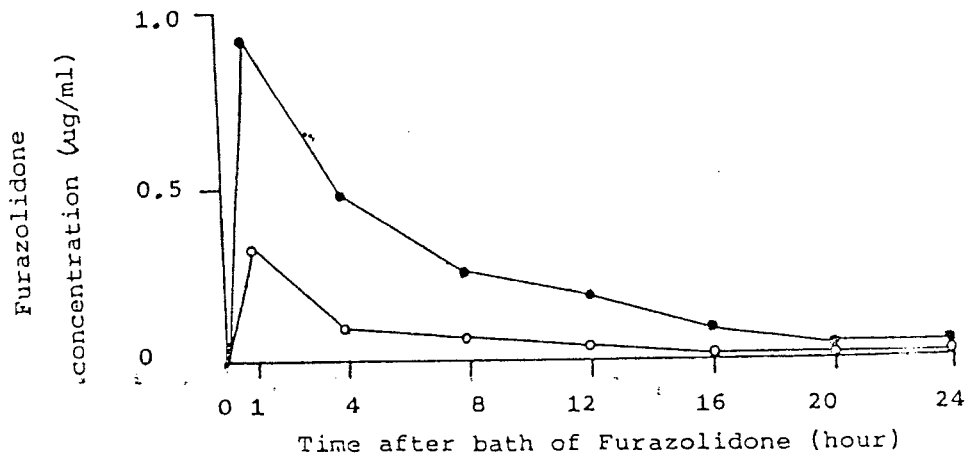


Fig. 7. Time course of Furazolidone in serum of prawn after 3 ppm bath for 12 hours. ○—○ serum of giant tiger prawn. ●—● serum of kuruma prawn.

藥浴投藥 (3 ppm, 12 小時), Furazolidone 在草蝦或斑節蝦肌肉中在投藥停止後 1 小時即不能檢測到, 在血清中則於停止投藥後 24 小時即降至檢測界限以下。因此如果使用 Furazolidone 於草蝦及斑節蝦, 比照鰻魚停藥期 7 天之規定 (水產廳, 1982), 應屬安全。

誌 謝

本研究承行政院農業委員會補助 (80 農建-3.1-漁-3C), 謹誌謝意。本研究之完成承黃淑敏小姐協助, 深表謝意。

參 考 文 獻

- 呂車鳳、林美伶。1989。以高郊液相層析法檢測 Furazolidone 於草蝦之殘留及停藥期。第四屆技術及職業教育研討會論文集，6011-6016。
- 劉朝鑫、李功固及呂鋒洲編。1983。畜水產品殘異化學物質檢查法，282-283。臺灣區肉品發展基金會，臺北。
- 劉朝鑫。1990。水產藥物在草蝦體內之分佈及殘留(1)氯四環黴素及羥四環黴素在草蝦體內之分佈及殘留。國立臺灣大學農學院研究報告，30(3): 77-84。
- 水產廳。1982。水産用の醫薬品の使用について，第3報。
- Booth, N.H. and L.E. McDonald (1982) Veterinary pharmacology and therapeutics, 5th edi., P. 769. The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
- Food and Drug Administration, (1976) Part V. New Animal Drugs Furazolidone (NF-180). Federal Register, 41: 19906-19921.
- Klemencic, J. and C.Y. Wang (1978) Mutagenicity of Nitrofurans. In Carcinogenesis: Nitrofurans, edited by G.T. Bryan (New York: Raven Press) pp. 99-130.
- McCalla, D.R. (1983) Mutagenicity of nitrofurans derivatives: review, Environmental Mutagenesis, 5: 745-765.

## Distribution and Residue of Furazolidone in Prawns

Chaw-King Liu

Department of Veterinary Medicine, National Taiwan University

### ABSTRACT

The present paper describes the distribution and residue of Furazolidone in the muscle and serum of prawns after oral or bath medication.

No concentration of the drug could be detected in the muscle of both giant tiger prawn (*Penaeus monodon*) and kuruma prawn (*Penaeus japonicus*) after oral administration of 20 mg/kg b.w. Peak serum concentration of the drug in giant tiger prawn was achieved 1 hour and became undetectable 24 hours postadministration, whereas that in kuruma prawn was attained 8 hours and soon declined to undetectable amounts 16 hours after administration.

Furazolidone could not be detected in muscle of both prawns one hour after the bath medication at 3 ppm. In serum of giant tiger prawn, concentration reached a plateau one hour and declined to limit of detection 16 hours after bath medication. The maximum concentration of the drug resulted in one hour post-medication in the serum of kuruma prawn and became undetectable 20 hours following the bath