

신규 퀴놀론계 항생물질 DWQ-013의 흰쥐 및 생쥐에서의 체내동태

조재열[†] · 남권호 · 김동오 · 이종완 · 박남준 · 강영숙* · 유영효 · 이재욱

(주)대웅제약 중앙연구소, *숙명여대 약학대학

(Received December 22, 1994)

Pharmacokinetic Study on DWQ-013, a New Quinolone, in Rats and Mice

Jae Youl Cho[†], Kweon Ho Nam, Dong O Kim, Jong Wan Lee, Nam Joon Park, Young Sook Kang^{*}, Young Hyo Yu and Jae Wook Lee

R & D center, Daewoong Pharm. Co. Ltd., Sungnam, Kyunggi-Do 462-120, Korea

^{*}College of Pharmacy, Sookmyong womens Univ. Seoul 140-742, Korea

Abstract— The pharmacokinetics and tissue distribution of DWQ-013, a new quinolone, were examined in rats and mice following a single intravenous and oral administration. DWQ-013 in plasma and urine was determined by both HPLC and microbiological assay. The plasma concentration of the drug declined biexponentially. The terminal half life of the drug was 1.11 ± 0.14 hour after intravenous dosing. The volume of distribution at terminal elimination phase ($V_{d\beta}$) and total clearance of the drug were 1.29 ± 0.15 l/kg and 0.78 ± 0.09 l/h/kg. The bioavailability of DWQ-013 after oral administration was 56.0% (HPLC) and 77.2% (bioassay), respectively. Twelve-hour urinary recovery of drug was measured by HPLC and bioassay to $0.035 \pm 0.009\%$ and $4.71 \pm 0.66\%$ after oral dosing, to $0.055 \pm 0.014\%$ and $7.65 \pm 1.53\%$ after intravenous dosing, which may indicate the presence of biologically active metabolites. Binding of the drug to plasma proteins ranged from 97%~99% at various concentrations. The drug was highly distributed in order of liver, kidney and lung after 1.5 hours in mice.

Keywords □ Quinolones, ciprofloxacin, pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution, protein binding

Chloroquine으로부터 4-quinolone의 원조인 날리덱산이 발견되어 그람음성균 감염증, 특히 요로 감염증에 우수한 치료제로 사용된 이래로, enoxacin, norfloxacin, perfloxacin, ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin등은 강하고 광범위한 항균력으로 인하여 널리 임상 사용중이다.^{1,2)} 이들은 화학구조 중 퀴놀론 또는 나프티리딘 모핵의 6위치에 fluorine, 7위치에 piperazine을 가지는 것으로 종래의 퀴놀론계 항균제에 비하여 보다 우수한 항균력 및 다양한 항균범위를 가지게 되었다.³⁾ 또한 이들 항균물질들은 65~85%의 높은 생체이용률과 조직 이행성이 보고되고 있으며, 대부분의 약물들이 요(55.4%)나 변(25%)으로 회수되어 특이적

인 축적 현상이 관찰되지 않는 약동학적 장점을 가지고 있다.⁴⁾ 그러나 현재 사용되고 있는 카르복실산계 퀴놀론 항생물질들은 그람음성균에는 강한 활성을 나타내고 있으나, 그람양성균에는 약한 활성을 갖고 있어 임상면에서 그람양성균에 대한 활성의 증가가 요구되고 있다.⁵⁾

이런 문제점을 개선하고자 신규 화합물인 DWQ-013은 모핵의 7위치에 치환체로써 메칠 치오 메칠피롤리딘을 도입하였으며, 그 결과 그람음성균뿐 아니라 그람양성균에도 뛰어난 항균활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.⁵⁾ 특히 DWQ-013은 임상분리균주인 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, MRSA 등에서 뿐 아니라, 임상에서 치료에 어려움이 많은 *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*에 속하는 여러 균종에 대한 MIC가

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

CPFx보다 우수하였다.⁵⁾ 또한 생쥐에서의 진신 감염 치료 효과도 CPFx에 비해 최고 8배까지 우수한 것으로 보고되었다.⁵⁾ 더우기 DWQ-013은 중추신경계에 특이한 영향을 주지 않으며, 퀴놀론계 항생물질이 갖는 일반적인 부작용인 비스테로이드성 소염진통제 또는 테오필린과의 상호작용 및 영향력 평가를 통하여 기존 퀴놀론계 항생물질들이 갖는 약물상호 작용 영향도 낮은 것으로 보고되었다.⁶⁾

따라서 본 연구에서는 *in vitro* 약효 및 생쥐 진신 감염 치료 효과를 바탕으로 특정 균주들의 주요 감염부위에 해당되는 진신 혈액 및 조직 내에서 DWQ-013의 약물동력학 평가와 약물의 조직이행 정도 등을 확인하고자 하였다. 이를 위하여 DWQ-013을 흰쥐에 경구투여했을 때의 생체이용률 및 약동학적 파라메타를 구하였고 생쥐에서의 조직 분포실험과 아울러 요중회수율과 혈장단백결합률을 구하였다. 또한 약물의 정량을 HPLC법과 bioassay법으로 동시에 실시하여 간접적으로 DWQ-013의 대사체들이 가지는 항균력의 정도를 평가하고자 하였으며 이를 바탕으로 경구용 항균제로써의 개발 가능성과 체내에서의 유효성 및 안전성을 평가하고자 하였다. 대조물질로는 기존에 시판되어 널리 사용되고 있는 CPFx를 이용하여 체내동태 특성을 비교, 검토하였다.

실험방법

사용약품 - 실험에 사용한 DWQ-013과 ciprofloxacin(CPFx)은 대웅제약 중앙연구소 합성연구실에서 합성된 것을 사용하였다.

실험동물 - SD계 6~8주령, 200~250 g된 수컷 흰쥐와, ICR계 웅성 5주령 25 g정도된 생쥐를 사용하였다.

약물투여 및 검체 채취

혈장 중 동태 연구 - 경구투여 및 정맥주사 후 혈장 중 약물 동태 연구는 채혈을 용이하게 하기 위해서 에텔 마취하에 흰쥐의 대퇴동맥에 폴리에틸렌 튜브(PE 50)를 삽입하였다. 또한 시액의 정맥주사를 위해 대퇴정맥에 동일방법으로 cannulation을 실시하였다. 흰쥐가 마취에서 완전히 회복된 것을 확인한 후에, 증류수와 0.1 N NaOH를 이용해서 조제된 DWQ-013용액(pH 8.98)과 CPFx용액(pH 9.64)을 20 mg/2.5 ml/kg으로 삽입된 대퇴정맥내 정맥주사 및 sonde를 이용하여 경

구 투여하였다. 혈액은 정맥 투여 후 30초, 2분, 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간에 각각 0.2 ml씩 채혈하였다. 또한 경구투여 후 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간에 같은 방법으로 채혈하였으며, 100 unit/ml 헤파린 함유 생리식염수를 흰쥐에 동량 보충하였다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리(12,000 rpm, 2분)하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장은 분석전까지 냉동보관 하였다.

요중 배설률 연구 - 흰쥐를 이용한 요중 배설률 연구는 대사 케이지를 이용하여 수행하였으며 DWQ-013과 CPFx를 20 mg/2.5 ml/kg으로 정맥주사는 경정맥에서, 경구 투여는 sonde를 이용하여 실시하였다. 요는 24시간까지 채취하여 실험에 이용하였다.

조직 분포 연구 - DWQ-013 및 CPFx용액을 생쥐에 40 mg/kg로 경구 투여하였다. 약물 투여 90분 후 에텔 마취하에 개복하여 간문맥을 통해 차가운 생리 식염수를 충분히 관류시켜 조직내 혈액을 제거하였다. 계속해서 폐, 간장, 비장, 신장, 뇌 등의 장기를 적출하였다. 각 장기 중량 4배량의 0.1 M 인산완충액(pH 8.0)을 가하고 균질화시켜, 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상정액을 검체로 하여 bioassay법으로 정량하였다.

혈청 단백질과의 결합성 - DWQ-013과 CPFx대한 사람 혈청 알부민과의 혈청 단백질에 대한 결합률을 한외 여과법을 이용하여 측정하였다.⁷⁾ 동일한 방법으로 조제된 각 약물을 PBS를 이용하여 0.05, 0.1, 0.5, 1 mg/ml의 농도(pH 7.8~8.2)로 희석하여 이들로부터 0.1 ml을 사람 혈청단백질 0.9 ml과 섞은 후, 친천히 흔들어 주면서 37°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 다시 이들을 시료를 한외 여과기(Amicon, U.S.A)에 넣어 800 × g, 10분간 원심분리 하였다. 여액의 부피가 가한 혈장 총액의 20% 미만인 되도록하여 얻어진 여액을 bioassay법에 의하여 정량하고 약물량을 산출하여 다음 식에 따라서 결합률을 구하였다.

$$\text{결합률(\%)} = (C - C_f) / C \times 100$$

C: 약물의 농도

C_f: 비결합 약물의 농도

약물의 농도 분석

HPLC법에 의한 혈장 중 약물의 정량 - blank 혈장과 acetonitrile을 1:1로 처리하여 세단백 후 원심분리

Table I — HPLC conditions of DWQ-013 and CPFV in plasma and urine of rats

Drug/Parameters	Conditions
DWQ-013	
instrument	Waters HPLC system
column	μ -Bondapak phenyl, 300 \times 3.9 mm, room temp.
mobile phase plasma:	CH ₃ CN/0.1 M KH ₂ PO ₄ (pH 2.0) = 54/46
urine:	CH ₃ CN/0.1 M KH ₂ PO ₄ (pH 2.0) = 50/40
flow rate	1.5 ml/min
detector	UV detection at 288 nm
injection volume	20 μ l
CPFV	
instrument	Waters HPLC system
column	μ -Bondapak C ₁₈ , 300 \times 3.9 mm, room temp.
mobile phase plasma:	CH ₃ CN/0.05 M KH ₂ PO ₄ (pH 2.5) = 20/80
urine:	CH ₃ CN/0.1 M KH ₂ PO ₄ (pH 2.0) = 54/46
flow rate	1.0 ml/min
detector	UV detection at 288 nm
injection volume	20 μ l

(12,000 rpm, 5분간)하여 얻어진 상정액을 Table I의 조건에서 분석하여 방해 피이크가 없음을 확인하였고, 시료내 타피이크와의 상호작용을 조사하였다. 또한 DWQ-013 용액(20 mg/100 ml)을 단계적으로 희석하여 blank 혈장에 넣어 25, 5, 2.5, 0.5, 0.25 μ g/ml의 농도로 검량선용 시료를 제조하였다. 또한 CPFV분석을 위해서 검체는 blank 혈장에 50, 25, 5, 0.5, 0.25 μ g/ml의 농도로 제조하였다. 여기에 동량의 acetonitrile을 섞어 1분간 혼화하고 원심분리(12,000 rpm, 5분간)한 후, 제단백하여 상정액을 취하였다. 이 상정액 20 μ l를 Gua등의 방법⁷⁾을 변형시켜 HPLC로 Table I의 조건하에서 검량선을 작성하여 정량하였다.

HPLC법에 의한 요중 약물의 정량 - sulfide기를 포함한 퀴놀론 약물이 지니는 낮은 요중 배설률로 인해 요중에서의 약물의 정량은 손실을 최대로 감소시키기 위해서 제단백과정과 약물추출과정을 거치지 않고 Joos 등의 방법⁸⁾에서 처럼 직접 요 50 μ l를 이동상으로 희석하고 여과 후, HPLC로 분석하였다. 요중 DWQ-013과 CPFV의 검량선 작성전 HPLC에 의한 혈장 중 약물의 정량법과 동일한 방법으로 시료내 타 피이크와의 상호작용 유무를 확인하였고, blank 요를 50, 25, 5, 2.5, 0.5, 0.25 μ g/ml농도가 되게 제조하여 검량선을 작성하였다.

Bioassay법에 의한 약물의 농도 분석 - 조직, 혈장 및 요중 약물 농도는 *E. coli* 055를 Fleisch extract broth 배지에서 하룻밤 배양한 균액을 1:10으로 희석하고, 희석한 균주액 2 ml를 100 ml의 배지(Muller

Hinton broth 2.1%, agar 1.7%)에 식균하여 large-plate agar well diffusion technique로 측정하였다. 검체중 약물의 농도는 동일 동물 중의 blank 시료에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선에 의해 정량하였고, 장기 추출액 중의 약물농도는 0.1 M 인산완충액(pH 8.0)에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선을 이용하였다.

데이터의 해석 - 혈장 중 DWQ-013, CPFV의 농도-시간 데이터를 이용하여 $t_{1/2}$, AUC, T_{max} , C_{max} 를 구하였으며, Vd_{β} , 생체이용률(BA) 및 Cl_r 을 다음과 같이 계산하였다.

$$BA(\%) = (AUC_{p.o.}/AUC_{i.v.}) \times 100$$

$$Vd_{\beta} = D/(\beta \times AUC)$$

$$Cl_r = D/AUC(D: 투여량)$$

통계분석 - 모든 실험값은 평균 \pm 표준오차로 표시하였으며 실험결과의 유의성 검정은 Student's t-test를 이용하였다.

실험결과

HPLC법 - DWQ-013 및 CPFV의 혈장 및 요중의 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 크로마토그램에서 보듯이 흰쥐의 혈장 및 요중에서의 DWQ-013은 본 실험에서 사용한 HPLC 정량조건에서 미지의 피이크들과 잘 분리되었고 유지시간은 7.9분과 10.9분이었다. 이와같은 결과는 DWQ-013 표준 시료의 분석 결과와

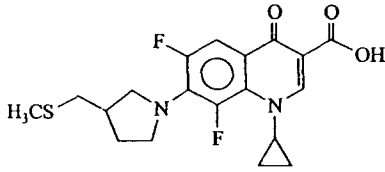


Fig. 1 — Chemical structure of DWQ-013.

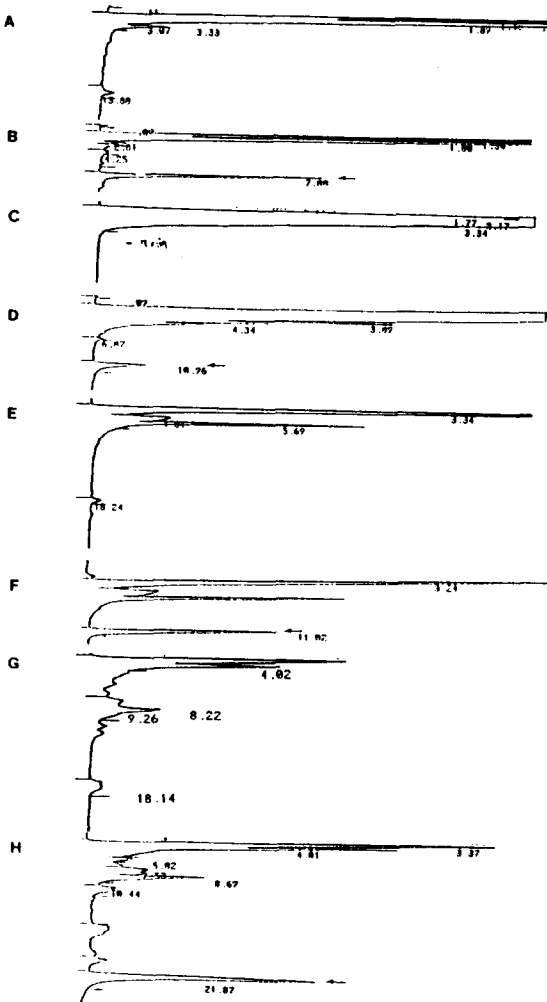


Fig. 2 — HPLC chromatogram of DWQ-013 and CPFIX in rat plasma and urine.

- A: Blank plasma
- B: DWQ-013 in plasma
- C: Blank urine
- D: DWQ-013 in urine
- E: Blank plasma
- F: CPFIX in plasma
- G: Blank urine
- H: CPFIX in urine

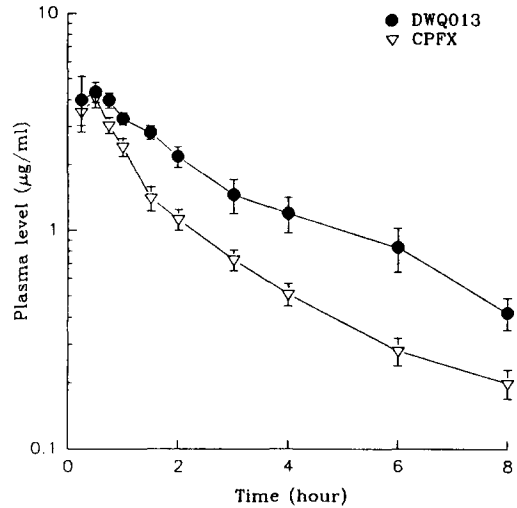


Fig. 3 — Plasma level time curve of DWQ-013 and CPFIX after oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC.

일치하는 것으로 보아 시료내 타 피크와의 상호작용이 없는 것으로 생각된다. 분리된 피크 높이간의 검량선은 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이상의 범위에서 높은 상관성을 보여 r 값은 0.9998, 0.9975이었다. CPFIX도 타 피크와의 상호작용이 없는 것으로 확인되었으며 11.0분 및 21.9분의 유지시간과 DWQ-013과 마찬가지로 검량선은 $0.25 \mu\text{g/ml}$ 이상의 범위에서 높은 상관성을 보여 r 값은 0.9999, 0.9969이었다.

Bioassay법 - 혈장, 조직, 요중 및 단백 결함률에 대한 DWQ-013과 CPFIX의 bioassay법에 의한 검량선은 각 표준 농도 범위에서 높은 상관성을 보였으며 r 값은 각각 0.984, 0.991, 0.989, 0.993(DWQ-013) 및 0.982, 0.987, 0.973, 0.993(CPFIX)이었다.

흰쥐 혈장 중 약물농도 추이 - 흰쥐의 정맥 및 경구투여에 의한 DWQ-013과 CPFIX(20 mg/kg)의 혈장농도-시간 곡선과 속도론 파라미터를 Fig. 3, 4와 Table II, III에 나타내었다. DWQ-013과 CPFIX는 2-컴파트먼트 모델로 해석할 수 있었으며, HPLC법에 의해 구하여진 겉보기 소실상의 반감기는 정맥주사시 1.11 ± 0.14 시간과 1.89 ± 0.43 시간이었다. 또한 경구투여시 2.50 ± 0.20 (DWQ-013)시간, 3.51 ± 0.46 (CPFIX)시간이었다. 그러나 bioassay법에 의한 겉보기 소실상 반감기는 CPFIX에서는 정맥주사시 1.84 ± 0.01 , 경구투여시 3.28 ± 0.50 로 HPLC법과 거의 유사하였으나, DWQ-013은 정맥주사시 1.31 ± 0.04 시간, 경구투여시 $3.31 \pm$

0.20시간으로 다소 지연되어 나타났다. DWQ-013의 혈중 최고농도(C_{max})는 4.49 ± 0.42 (HPLC) $\mu\text{g/ml}$, 4.51 ± 0.48 (bioassay) $\mu\text{g/ml}$ 으로 거의 유사하였으나, CPFX는 4.46 ± 0.40 (HPLC) $\mu\text{g/ml}$, 1.89 ± 0.10 (bioassay) $\mu\text{g/ml}$ 으로 유의적인 감소를 보였다. T_{max} 는 경구투여시 HPLC에 의한 결과로써 DWQ-013의 경우 35.00 ± 2.30 분, CPFX는 25.00 ± 1.70 분으로 CPFX가 다소 빠르게 나타났으며, bioassay는 DWQ-013이 120.00 ± 2.30 분으로 CPFX의 30.00 ± 15.00 분보다 약 4배정도 느리게 나타났다. 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 DWQ-013이 CPFX에 비해서 bioassay와 HPLC법 모두에서 정맥주사와 경구

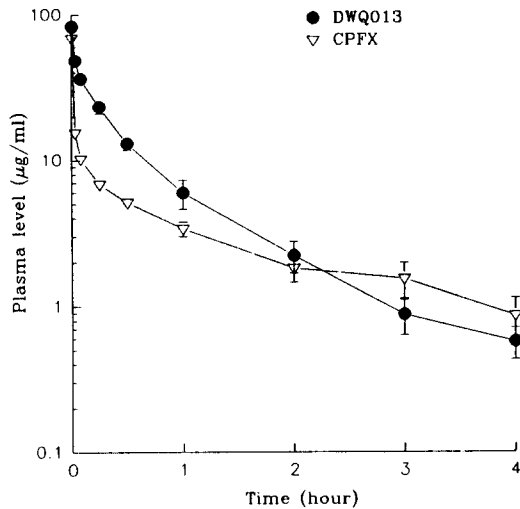


Fig. 4—Plasma level time curve of DWQ-013 and CPFAX after intravenous dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC.

투여시 CPFX보다 유의적으로 증가하였다. 즉 DWQ-013은 HPLC에서 정맥주사와 경구투여시 25.90 ± 3.10 , 14.60 ± 1.20 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 이었으며, bioassay에서 40.60 ± 0.80 , 31.10 ± 3.00 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 이었다. 또한 CPFX는 HPLC에서 13.80 ± 0.70 , 9.04 ± 0.83 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, bioassay에서 9.01 ± 0.86 , 5.71 ± 0.23 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 였다. 전신클리어런스(CL_r)는 HPLC법에 의해서 DWQ-013은 0.78 ± 0.12 $\mu\text{l/h/kg}$, CPFX는 1.45 ± 0.04 $\mu\text{l/h/kg}$ 으로 나타났다. 분포후상에서의 분포용적은 1.29 ± 0.15 (DWQ-013) $\mu\text{l/kg}$, 3.96 ± 0.20 (CPFAX) $\mu\text{l/kg}$ 로 나타났다. 생체이용률(BA)은 HPLC분석 결과 DWQ-013은 56%, CPFAX는 65%로 CPFAX가 높았으며, bioassay에서는 DWQ-013이 77%로 63%의 CPFAX보다 높았다. 또한 동일한 조건에서 반복 실시하여 얻어진 생체이용률도 거의 유사하여 표준오차는 5% 이내였다.

원위 요중회수율—Table IV에서 보여주 듯 HPLC와 bioassay의 결과는 다르게 나타났다. DWQ-013은 정맥주사시 bioassay는 $8.35 \pm 1.08\%$, HPLC는 $0.065 \pm 0.021\%$ 이었고, 경구투여는 bioassay에서 $4.65 \pm 1.31\%$, HPLC는 $0.045 \pm 0.013\%$ 로 나타났다. CPFAX의 정맥주사시 bioassay는 $30.65 \pm 5.80\%$, HPLC는 $24.30 \pm 5.00\%$ 와 경구투여시 bioassay는 $16.08 \pm 1.32\%$, HPLC는 $15.63 \pm 1.29\%$ 이었다.

생쥐 조직 중 분포—생쥐에서 DWQ-013의 각 장기 중 농도를 Table V에 나타내었다. 경구로 40 mg/kg투여 1시간 30분 후, 장기중의 농도는 간>신장>폐 순으로 높았으며 다른 장기에서는 검출되지 않았다. CPFAX의 경우는 40 mg/kg투여시 1시간 30분에서 간

Table II—Pharmacokinetic parameters(mean±S. E.) of DWQ-013 and CPFAX after intravenous and oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC

Pharmacokinetic parameters	DWQ-013		CPFAX	
	I. V.	P. O.	I. V.	P. O.
n	7	7	7	7
$T_{1/2\beta}$ (hr)	1.11 ± 0.14	2.50 ± 0.20	1.89 ± 0.43	3.51 ± 0.46
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4.49 ± 0.42	4.49 ± 0.42	4.46 ± 0.40	4.46 ± 0.40
T_{max} (min)		$35.00 \pm 2.30^*$		25.00 ± 1.70
AUC($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	$25.90 \pm 3.10^{**}$	$14.60 \pm 1.20^{**}$	13.80 ± 0.71	9.04 ± 0.83
CL_r (l/h/kg)	0.78 ± 0.09		$1.45 \pm 0.04^{**}$	
Vd_b (l/kg)	1.29 ± 0.15		$3.96 \pm 0.20^{***}$	
BA ^a (%)	NA ^h	56.00	NA ^h	65.00

* $p < 0.05$ compared to same route of CPFAX by student's t-test. ** $p < 0.01$ compared to same route of CPFAX by student's t-test. *** $p < 0.001$ compared to same route of CPFAX by student's t-test. ^hBA: bioavailability. ^hNA: not applicable

Table III—Pharmacokinetic parameters(mean±S. E.) of DWQ-013 and CPFY after intravenous and oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by microbiological assay

Pharmacokinetic parameters	DWQ-013		CPFY	
	I. V.	P. O.	I. V.	P. O.
n	4	4	4	4
T _{1/2(β)} (hr)	1.31±0.04	3.91±0.20	1.84±0.01	3.28±0.50
C _{max} (μg/ml)		4.51±0.48**		1.89±0.10
T _{max} (min)		120.00±2.30**		30.00±15.00
AUC(μg·h/ml)	40.60±0.80**	31.10±3.00**	9.01±0.86	5.71±0.23
BA ^a (%)	NA ^b	77.20	NA	63.40

**p<0.01 compared to same route of CPFY by student's t-test. ^aBA: bioavailability, ^bNA: not applicable

Table IV—Urinary recovery(% , mean±S. E.) of DWQ-013 and CPFY after intravenous and oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by microbiological assay and HPLC

Compounds	Bioassay		HPLC
	DWQ-013(N)	I. V.(5)	8.35±1.08**
	P. O.(5)	4.65±1.31**	0.045±0.013**
CPFY(N)	I. V.(7)	30.65±5.80	24.30±5.00
	P. O.(7)	16.08±1.32	15.63±1.29

**p<0.01 compared to same of CPFY by student's t-test

Table V—Tissue distribution of DWQ-013 after 1.5 hr following oral administration of 40 mg/kg in mice

Tissue.	DWQ-013(μg/ml)	CPFY(μg/ml)
n	6	6
liver	7.85±0.47	8.05±3.73
lung	5.05±1.78*	1.97±1.04
kidney	7.62±1.98	5.80±1.81
spleen	N. D.	2.54±1.01
brain	N. D.	N. D.

Each data represents the mean±S. E.

*p<0.05 compared to same route of CPFY by student's t-test

^aN. D.: not detected.

장>신장>비장>폐 순이었다.

혈청단백과의 결합성—DWQ-013, CPFY의 사람 혈청알부민에 대한 결합률을 Table VI에 나타내었다. 각각의 약물 농도(5, 10, 50, 100 μg/ml)에 따라 DWQ-013은 약 97%에서 99%였으며, 반면에 CPFY는 19%에서 25%였다.

고 찰

DWQ-013의 체내동태를 HPLC법과 bioassay법으

Table VI—Binding ratio(% , mean±S. E. of 4 observations) of DWQ-013 and CPFY to human serum albumin

Concentration (μg/ml)	DWQ-013	CPFY
5	97.18±0.03	19.48±4.38
10	98.23±0.05	25.67±5.61
50	99.02±0.06	24.13±3.84
100	99.14±0.04	25.31±1.06

로 정량하였다. 흰쥐에 정맥주사한 DWQ-013의 분포 후상 혈장중 반감기로 HPLC에 의해서는 정맥주사시 평균 1.11시간이었고, 경구투여시 2.50시간이었다. 그러나 bioassay에서는 이보다 약간 지연된 1.31시간과 3.91시간으로 나타났다. CPFY의 경우는 bioassay에 의한 결과와 HPLC에 의한 결과가 서로 유사하였으며, 약 1.90시간과 3.4시간이었다. CPFY의 다른 연구결과에 의하면 사람을 대상으로 한 경우 혈중소실 반감기는 2.51~5.42시간,¹⁰⁾ 반감기가 3~4시간,¹¹⁾ 200 mg의 경구투여시 4.11±0.74시간¹²⁾이었다. 흰쥐를 대상으로 한 연구에서는 초기 혈중소실 반감기는 0.42시간, 분포후상 또는 소실상 반감기는 3시간이었다.¹³⁾ 또한 DWQ-013의 C_{max}는 경구투여시 4.49, 4.51 μg/ml이었으며 CPFY는 4.46, 1.89 μg/ml이었다. 이것은 DWQ-013이 임상분리 균주 및 MRSA에 대한 최대 MIC농도(0.4 μg/ml)보다 10배 정도 높은 농도로써 체내에서의 지속시간이 적어도 4시간 이상 유지된다고 추측된다.⁵⁾

HPLC법과 bioassay에 의한 혈중농도—시간 곡선 그래프를 통하여 구해진 DWQ-013의 AUC는 CPFY의 AUC(5.71~13.80 μg·h/ml)와 비교할 때 유의적인 차이를 보여주었는데, 정맥주사시 25.9(HPLC), 40, 60(bioassay) μg·h/ml이었으며, 경구투여시 14.6, 31.10 μg·h/ml이었다. 이와같이 bioassay법의 결과

가 HPLC결과 보다 다소 높게 나타난 것은 혈중 대사체들의 평균 효과에 기인된 것으로 생각된다. 한편 CPF_X의 분취치는 사람에서 6.78~9.81 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ¹⁰⁾ 또는 2.0~3.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ¹⁴⁾였다.

구하여진 절대 생체이용률도 두 방법간에 다소 차이를 보였다. HPLC법에 의하여 구하여진 절대 생체이용률은 DWQ-013의 경우 56%, CPF_X의 경우는 65%였다. 반면에 bioassay법에 의한 생체이용률은 유의적인 차이를 보여 77%(DWQ-013)와 63.4%(CPF_X)였다. 문헌에 보고된 바에 의하면 CPF_X의 생체이용률은 사람의 경우 52~84%,¹⁰⁾ 70%,¹⁵⁾ 71%,¹⁶⁾ 69~85%⁸⁾였으며, 흰쥐에서는 25%¹³⁾였다.

DWQ-013의 전신 클리어런스는 0.78 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 이나, CPF_X는 1.45 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 이었다. 그러나 Lode등은¹⁰⁾ CPF_X를 사람에 정맥 투여 후 2.32~2.80 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 과, 경구투여시 8.65 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 임을 보고하였다. 또한 18.5 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ (p.o.)¹¹⁾, 16.5~21.4 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ (i.v.)¹²⁾등의 보고도 있다. 반면에 흰쥐에서의 전신클리어런스는 1.6 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$, 원숭이에서는 0.28 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 였다.¹³⁾

CPF_X의 분포용적은 3.96 \pm 0.15 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 인데 반하여 DWQ-013의 분포용적은 1.29 \pm 0.15 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 였다. 그러나 CPF_X에 대한 Vance-Bryan등의 보고¹⁵⁾는 사람의 겉보기 분포용적이 1.74~5.0 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 인 것으로 보고하였다. 또한 3.5~4.8 $\mu\text{l}/\text{kg}$ (p.o.), 2.32~2.89 $\mu\text{l}/\text{kg}$ (i.v.)등의 결과¹⁰⁾도 있다. 한편 흰쥐에서 CPF_X의 정상상태에서의 분포용적($V_{d_{ss}}$)은 정맥투여 후 4.6 $\mu\text{l}/\text{kg}$, 경구투여 후 9.3 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 이었다.¹³⁾ 또한 원숭이에서는 정맥투여시 1.8 $\mu\text{l}/\text{kg}$, 경구투여시 16 $\mu\text{l}/\text{kg}$ 였다.¹³⁾

요중회수율에 있어서 DWQ-013은 정맥주사시 8.35%(bioassay), 0.065%(HPLC), 경구투여시 4.65%(bioassay), 0.045%(HPLC)로써 두 방법간에 100배 이상의 차이를 보여주었다. 이와같이 낮은 요중배설률 및 bioassay법과 HPLC법에 의한 두 결과의 차이는 DWQ-013 자체로써의 배설보다는 대사형태로의 배설이 상대적으로 많은 부분을 차지하며, 위에서 언급된 것 처럼 항균력을 가지는 대사체의 존재 가능성도 시사한다. 또한 요를 통한 배설 외의 다른 경로를 이용한 배설작용이 진행될 가능성도 큰 것으로 사료된다. CPF_X는 정맥주사와 경구투여에서 HPLC와 bioassay법 모두 비슷한 양상을 보여 주었으며 두 화합물간(DWQ-013, CPF_X)의 요중회수율은 통계학적으로 유의적인 차이를 보였다. 문헌을 보면 CPF_X의 경우 사람에서 12시간까지 요

중회수율은 26.4%(bioassay), 30.2%(HPLC)였으며,⁸⁾ 24시간까지는 75.7%, 48시간까지 80%로 나타났다.¹⁴⁾ Hoffken등은 정맥주사시 29.7%, 경구투여시 42.7%로 보고하였으며 HPLC보다 bioassay가 3~27% 더 높았다.¹¹⁾

DWQ-013의 사람 혈장단백 결합률은 각 농도(5, 10, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 따라 97.18%, 98.23%, 99.02%, 99.14%로 일정한 반면, CPF_X는 19.48%, 25.67%, 24.13%, 25.31%였다. 위의 결과로부터 DWQ-013은 혈장내에서 대부분 단백 결합상태로 존재할 것으로 사료된다. CPF_X의 단백 결합률은 많은 편차를 보였으며 특히 저농도에서는 더욱 큰 차이를 보였으나, 문헌에서 보고된 16.4~28.1%,⁸⁾ 20~35%¹⁰⁾ 등과 거의 일치하였다. 흰쥐와 원숭이의 혈장 단백 결합률도 30~35%, 22~23%였다.¹³⁾

한편, 생쥐에서 DWQ-013을 경구투여한 후, 장기 이행성에 대한 bioassay결과를 보면 40 mg/kg에서 간장>신장>폐 등으로 이행성이 높았으며 이와같은 결과는 흰쥐에서도 거의 유사하였다(Kim등, unpublished data, 1993). 한편 결과에 의하면 CPF_X는 뇌를 제외한 간 장기에 고루 분포(간>신장>비장>폐 순)되는 것으로 나타났다.¹⁷⁾ 생쥐와 흰쥐에서의 조직분포 형태를 보면 특이적으로 DWQ-013은 폐로의 이행성이 CPF_X와 비교시, 유의적으로 큰 차이를 보였다. 한편 문헌에 보고된 CPF_X의 흰쥐내 조직분포 결과는 간>신장>정소>근육>췌장>비장>폐 순으로 생쥐에서 얻어진 결과와 거의 유사하였다.¹⁷⁾

이와 같은 결과를 종합하여 보면 DWQ-013은 전신 혈액 및 폐질환 등을 유발하는 일부 임상균주에 대한 우수한 항균력⁵⁾과 더불어 높은 혈중 AUC, 생체이용률 및 폐이행성과, 적은 전신 클리어런스 값 등으로 비하여 경구 흡수제로써의 개발 가능성이 큰 것으로 사료된다. 그러나 다회 투여시 체내동태와 임상질환 모델에서의 체내동태 연구 등이 추가되어야 하며, 대사체들에 관한 구체적인 연구들도 진행되어야겠다.

문 헌

- 1) Ito, A., Hirai, K., Inoue, M., Koga, H., Suzue, S., Irikura, T. and Misuhashi, S.: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **77**, 103 (1980).

- 2) Chin, N. and Neu, H. C.: Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 319 (1991).
- 3) Caekenberghe, D. L. and Pattyn, S.: In vitro activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinylsubstituted quinolone derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 518 (1984).
- 4) Campoli-Richards, D. M., Monk, J. P., Benfield, A. P. P., Todd, P. A. and Ward, A.: Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **35**, 373 (1988).
- 5) Yu, Y. H., Park, N. J., Kim, B. O., Choi, M. J., Shim, J. S., Kang, T. C., Lee, J. W. and Kim, D. Y.: In vitro and in vivo antibacterial activities of the new quinolone, DWQ-013. *Yakhak Hoeji* **38**, 265 (1994).
- 6) Lim, S. W., Kim, Y. M., Yu, Y. H. and Lee, J. W.: General pharmacology of DWQ-013, a new synthetic quinolone antibiotics (effects on the central nervous system) *Yakhak Hoeji* **38**, 586 (1994).
- 7) Hanano, M., Umemira, K. and Iga, T.: *Applied Pharmacokinetics-Theory and Experiments*, Soft Science, Tokyo, p.350 (1985).
- 8) Gau, W., Kurz, J., Petersen, U., Ploschke, J. and Wuensche, C.: Isolation and structural elucidation of urinary metabolites of ciprofloxacin. *Arzeim. Forsch.* **36**, 1545 (1986).
- 9) Joos, B., Ledergerber, B., Flepp, M., Bettex, J., Luthy, R. and Siegenthaler, W.: Comparison of highpressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**, 353 (1985).
- 10) Loded, H., Hoffken, G., Boeckk, M., Deppermann, N., Borner, K. and Koeppe, P.: Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J. Antimicrob. Chemother.* **26**, suppl. B, 41, (1990).
- 11) Höffken, G., Lode, H., Prinzing, C., Borner, K. and Koeppe, P.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**, 375 (1985).
- 12) Drusano, G. L., Standiford, H. C., Plaisance, U. J., Forrest, A., Leslie, J. and Caldwell, J.: Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemther.* **30**, 444 (1986).
- 13) Seifert, H. M., Maruhn, D., Maul, W., Forster, D. and Ritter, W.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin, 1st communication. *Arzneim.-Forsch.* **36**, 1496 (1986).
- 14) Wise, R., Lockley, R. M., Webberly, M. and Dent, J.: Pharmacokinetics of intravenously administered ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **26**, 208 (1984).
- 15) Vance-Bryan, K., Guay, D. R. P. and Rotschaffer, J. C.: Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clin. Pharmacokinet.* **19**, 431 (1990).
- 16) Beermann, D., Scholl, H., Wingender, W., Forster, D. and Beubler, E.: Metabolism of ciprofloxacin in man In first ciprofloxacin workshop, proceedings, (Neu, H. and Weuter, H., eds) series 34, pp141, *Excerpta Medica*, Current Clinical Practice. (1986).
- 17) Seifert, H. M., Maruhn, D. and Scholl, H.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin, 2nd communication. *Arzneim. Forsch.* **36**, 1496 (1986).