

C7-이환체 구조를 갖는 새로운 플루오로퀴놀론계 항생물질의 흰쥐 체내동태와 조직분포

조재열* · 한승희 · 김병오 · 남권호 · 손호정 · 이재욱 · 유영효 · 박명환
(주)대웅제약 중앙연구소

Pharmacokinetics and Tissue Distribution of a New Fluoroquinolone Containing C7-Bicyclic Structure in Rats

Jae Youl CHO*, Seung Hee HAN, Byoung O KIM, Kweon Ho NAM,
Ho Jung SON, Jae Wook LEE, Young Hyo YU and Myung Hwan PARK

R & D Center, Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. 223-23,
Sangdaewon-dong, Sungnam, Kyunggi-do, 462-120 Korea

(Received September 18, 1997; accepted November 5, 1997)

Abstract – The pharmacokinetics of DWP20364 (1-cyclopropyl-5-amino-6,8-difluoro-7-(2,7-diazabicyclo[3,3,0]oct-4-ene-7-yl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid), a novel fluoroquinolone containing C7-bicyclic structure, were compared with those of ciprofloxacin (CPFX) after single intravenous (i.v.) and oral (p.o.) administration to rats using microbiological assay (bioassay). After i.v. administration to rats, the plasma concentrations of the two drugs declined bixponentially. The terminal half-lives ($t_{1/2\beta}$) of DWP20364 were 110 ± 13.2 min and 117 ± 3.09 min after i.v. and p.o. administration, respectively, and they were significantly higher than those of CPFX (45.5 ± 9.52 min and 48.3 ± 12.1 min, respectively). Similar results were also obtained from plasma concentrations and area under the plasma concentration-time curves. The total body clearance of DWP20364, 7.82 ± 0.37 ml/min/kg was significantly slower than that of CPFX, 27.3 ± 11.1 ml/min/kg. Above data suggested that the antimicrobial activity of DWP20364 could be longer than that of CPFX. The urinary recovery after i.v. and p.o. administration of DWP20364 was significantly lower than those of CPFX suggesting that the effect of DWP20364 on urinary tract infection could be lower than that of CPFX. The serum protein binding values of DWP20364 at $2 \mu\text{g/ml}$ were apparently 91.5~93.1% in rats and human. DWP20364 was distributed by the order of liver, lung, kidney, spleen, heart, muscle and brain collected at 30 min after orally administered.

Keywords □ DWP20364, ciprofloxacin, pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution, urinary recovery, fecal recovery, protein binding, rats

Enoxacin, norfloxacin, perfloxacin, ciprofloxacin(CPFX) 및 sparfloxacin(SPFX) 등과 같은 카르복실산계 퀴놀론 항생물질들은 우수한 항균력과 다양한 항균범위 외에도 생체 이용률과 요배설이 높은 약동학적 특징을 가지고 있어 전신 및 요로감염증 치료에 매우 뛰어난 효과를 보이고 있다. 그러나 이들 항생물질들은 그람양성균에는 강한 활성을 나타내고 있는 반면에 그람양성균에 대해서는 상대적으로 약한 활성을 갖고 있어, 그람양성균에 대한 항균활성의 증가가 요구되었다(Caekenberghe과 Pattyn, 1984; Campoli-Ri-

chards 등, 1988; Chin 등, 1991; Ito 등, 1980). 이런 문제점을 개선하고자 본 연구소에서는 플루오로퀴놀론계 모핵의 7 위치에 치환체로써 메칠치오메칠피롤리딘 및 3-아미노-4-메칠치오메칠피롤리딘기를 도입하여 그람양성균뿐만 아니라 그람양성균에도 뛰어난 항균활성을 갖도록 하였다. 또한 임상분리균주 및 임상에서 치료에 어려움이 많은 *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium* spp., 및 *Fusobacterium* spp.에 속하는 여러 균종에 대한 우수한 항균력을 바탕으로 높은 혈중농도 및 폐조직 분포 등의 우수성이 인정되어 이들 구조에 대한 많은 연구가 진행되고 있다(Cho 등, 1995, 1997a; Kim 등, 1995; Lee 등, 1994a, 1994b; Yu 등, 1994).

* To whom correspondence should be addressed.

한편 저자 등은 이와달리 퀴놀론계 항생물질이 가지는 광선조사에 대한 불안정성을 극복하고자, 입체효과와 전자효과 및 약제의 물리화학적 특성을 결정하는 모핵내 7번 위치에 2,7-디아자비시클로 [3,3,0] 옥트-4-엔-7-일기를 도입한 새로운 모핵을 가지는 항생물질에 대한 항균활성 및 체내 약물동태 연구를 실시한 바, C7 위치에 메칠치오메칠피롤리딘 및 3-아미노-4-메칠치오메칠피로리디닐기가 도입된 신규 항생물질들(DWQ-013, DWP20349 및 DWP20351 등)이나 CPFX 및 SPFX 등과 피페라진기를 가지는 대조약물들과 비교시 우수한 항균력과 20%~30% 이상의 높은 생체이용률을 나타낸다는 것을 확인하였다(Kim 등, 1996, 1997; Han 등, 1996; Cho 등, 1997b).

이에 따라 2,7-디아자비시클로 [3,3,0] 옥트-4-엔-7-일기가 도입된 구조들을 가지는 신규항생물질들에 대한 약동학적 차이점을 보다 심도있게 규명할 필요성이 요구되어, 일차적으로 모핵내 7번 탄소위치에 동일치환체를 가지면서 C8 위치에 -Cl기(Cho 등, 1997c) 및 -OCH₃기(Cho 등, 1997b)가 도입된 신규 플루오로퀴놀론계 항생물질들의 체내동태 연구에 이어, 본 연구에서는 C8 위치에 -F기를 도입한 신규 플루오로퀴놀론계 항생물질인 DWP20364의 체내동태 연구를 실시하였으며, 특히 이들 결과를 바탕으로 동일 치환체에 C8 위치의 치환기(-Cl, -OCH₃ 및 -F)에 따른 약동학적 변화에 관하여 전체적인 고찰을 실시하고자 하였다.

실험방법

사용약물

실험에 사용한 DWP20364, CPFX 및 SPFX는 대응제약 중앙연구소 합성연구실에서 합성된 것을 사용하였으며 순도는 99.5% 이상이었다. DWP20364는 Fig. 1에서처럼 C7 위치에 2,7-디아자비시클로 [3,3,0] 옥트-4-엔-7-일기를, C8 위치에 -F기를 도입한 신규 플루오로퀴놀론계 항생물질이다.

실험동물

Sprague-Dawley계 6~7주령 수컷 흰쥐를 Charles River (Atsugi, Japan)에서 구입하여 1주 이상 순화시켜 200~250 g 된 것을 사용하였다. 사육환경은 온도 23±2℃, 습도 55±10%, 및 조명시간 12시간을 유지하였다. 사료와 물은 자유로이 섭취하도록 하였으나, 실험전에는 12시간 정도 절식하였다.

약물투여 및 검체 채취

흰쥐에서의 체내 동태 연구

흰쥐에서의 체내동태 연구시 약물투여 및 채혈을 용이하게 하기 위해 에텔 마취하에 흰쥐의 대퇴동맥 및 대퇴정맥에 폴리에틸렌 튜브(PE 50, Clay Adams, Parisippany, NJ, USA)를 삽입하였다. 시험물질은 각 약물 60 mg을 정확히

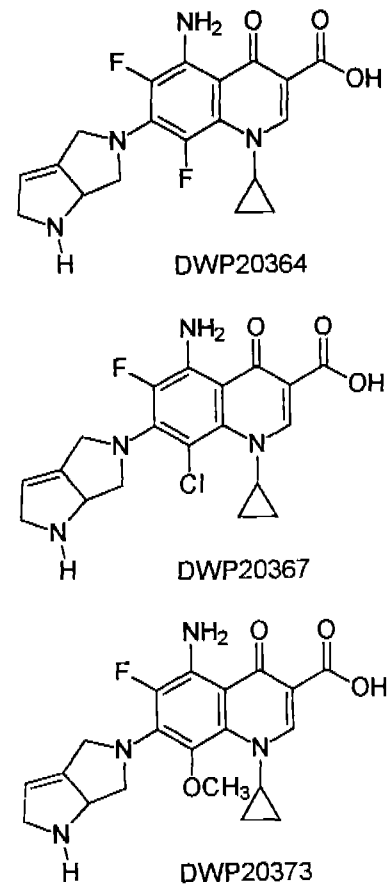


Fig. 1. Chemical structures of DWP20364, DWP20367 and DWP20373.

취해서 5 ml의 증류수와 0.165 ml의 0.1 M NaOH용액을 넣어 완전히 용해시킨 후, 다시 최종 부피가 6 ml가 되도록 조제한 약물(약 pH 9.1)을, 흰쥐가 마취에서 완전히 회복된 것을 확인하고 경구 및 대퇴정맥내에 20 mg/2 ml/kg로 각각 투여하였다. 약물 경구투여전 그리고 투여후 5, 10, 15, 30 및 40분과 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 9시간에 대퇴동맥에서 혈액 0.2 ml를 채혈하였다. 정맥투여시에는 약물투여전 그리고 투여후 1, 3, 5, 10, 15 및 30분과 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9시간에 약 0.2 ml씩 채혈하였고, 매 채혈후 100 unit/ml의 heparin을 동량 보충해 주었다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리(12,000 rpm, 2분)하여 혈장을 분리하고 bioassay로 정량할 때까지 -20℃에서 냉동보관하였다.

요 및 변중배설연구

요 및 변중 배설 연구는 약물을 흰쥐에 20 mg/kg의 용량으로 정맥주사(경정맥에서)와 경구 투여후 대사케이지에서 실시하였다. 요 및 변은 24 시간까지 채취하여 실험에 이용하였다.

조직 분포 연구

DWP20364용액을 흰쥐에 20 mg/kg로 경구투여한 다음,

약물 투여 30분과 4 및 24시간까지 대사케이지에서 방치시킨 후 에텔 마취하에 개복하여 복부대동맥으로부터 혈액을 채취하고 간문맥을 통해 차가운 생리 식염수를 충분히 관류시켜 조직내 혈액을 제거하였다. 계속해서 폐, 간장, 비장, 신장, 심장 및 뇌 등의 장기를 적출하였다. 각 장기내 약물은 중량 4배량의 0.1 M 인산염 완충액(pH 7.4)을 가하여 조직분쇄기(Ultra-Turrax T25, Janke & Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Germany)로 균질화시켜, 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상등액을 검체로 하여 bioassay 법으로 정량하였다.

혈청 단백질과의 결합성

DWP20364, CPFX 및 SPFX에 대한 사람과 흰쥐 혈청단백질의 결합률을 한외 여과법을 이용하여 측정하였다(Cho 등, 1995). 체내동태 연구방법과 동일하게 조제된 각 약물을 phosphate buffered saline을 이용하여 최종 2 µg/ml의 농도(pH 7.85~8.37)로 희석하여 이들로부터 0.1 ml를 사람 또는 흰쥐 혈청 0.9 ml와 섞은 후, 천천히 흔들며 주면서 37°C에서 1시간 동안 배양시켰다. 다음 이들을 시료를 한외 여과기(Amicon Div., Bedford, MA., USA)에 넣어 1,000 rpm으로 10분간 원심분리 하였다. 여액의 부피가 가한 혈장 총액의 20% 미만이 되도록하여 얻어진 여액을 bioassay법에 의하여 정량하고 약물량을 산출하여 다음 식에 따라서 결합률을 구하였다. 이때 각 약물은 여과기에 흡착되지 않는 것을 확인하였다(adsorption factor=0).

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

C: 약물의 농도

C_i: 비결합 약물의 농도

약물의 농도 분석

Bioassay법에 의한 약물의 농도 분석

흰쥐의 조직, 혈장, 변 및 요중 약물 분포에 관한 상대적 비교를 위해 bioassay(microbiological assay)법을 실시하여 정량하였다. 각 시료내 약물의 농도는 *K. oxytoca* 01082E를 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 technique으로 측정하였으며(Ito 등, 1980; Cho 등, 1995), 이때 각 시료(조직, 혈장, 변 및 요)는 0.1 M 인산염 완충액(pH 7.4)을 이용하여 조직분쇄기로 균질화시키거나 혹은 적당한 배수로 희석하고 원심분리(12,000 rpm, 10분간) 후 상등액을 취하여 bioassay에 사용하였다. 검체중 약물의 농도는 동일 동물의 blank 시료에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선(0.5~500 µg/ml)에 의해 계산하였고, 장기 추출액 중의 약물농도는 0.1 M 인산염 완충액(pH 7.4)에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선을 이용하여 구하였다(Cho 등, 1995).

데이타의 해석

혈장 중 DWP20364의 농도-시간 데이타를 regression 프로그램인 RSTRIP으로 fitting해서 약동학 파라메타들(terminal phase 반감기(t_{1/2β}), 혈중농도-시간곡선하 면적(AUC), the first moment of AUC(AUMC), 최고 혈중농도 도달시간(t_{max}) 및 혈중 최고농도(C_{max}))을 구하였으며, 이들 결과를 바탕으로 겉보기 분포용적(apparent volume of distribution at steady state(V_{ss})), 평균체류시간(MRT) 및 총클리어런스(CL)를 아래식과 같이 계산하였다. 또한 CPFX를 포함한 대부분의 플루오로퀴놀론계 약물들은 용량 비의존적인 선형약동학을 보여줌에 따라 아래와 같은 계산식을 이용하여 생체이용률(extent of bioavailability(BA))을 구하였다(Nix 등, 1992; Weidekamm 등, 1987; Seo 등, 1996).

$$V_{ss} = (D \times \text{AUMC}) / (\text{AUC})^2 \quad (D: \text{투여량})$$

$$\text{CL} = D / \text{AUC}$$

$$\text{MRT} = (\text{AUMC} / \text{AUC})$$

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

(i.v.: 정맥주사, p.o.: 경구투여)

통계분석

모든 실험값은 평균±표준오차(mean±S.E.)로 표시하였으며, 실험결과는 Student's *t*-test(unpaired mean)를 이용하여 p<0.05인 것을 유의성있는 결과로 판정하였다.

실험결과

Bioassay법

Bioassay법에 의한 약물의 정량은 parent drug뿐 아니라 실제 존재할 수 있는 조직내 대사체에 의한 약효도 포함하므로 정확한 약물의 농도를 반영하는데 한계가 있다. 따라서 구하여진 약물의 농도는 equivalent한 *K. oxytoca*에 항균력을 가지는 물질의 농도로 나타냈다. 그러나 항균제의 경우 항균력이 중요하므로 bioassay법에 의한 평가 역시 타당하리라 생각된다. 조직, 변, 요 및 단백질 결합률에 대한 DWP20364의 bioassay법에 의한 검량선은 각 표준 농도 범위(0.5~500 µg/ml)에서 높은 상관성을 보였으며 r²값은 각각 0.99285이상이었다. Bioassay에서 일내 및 일간 변동계수(% CV)는 다소 차이를 보였으나 10%를 넘기지 않았다. 또한 bioassay시 각 시료에 대한 DWP20364의 추출율은 90% 이상이었다.

흰쥐 혈장 중 약물농도 추이

Bioassay 분석에 의한 흰쥐에서의 정맥 및 경구투여(각각 20 mg/kg)시 DWP20364 및 CPFX의 혈장농도-시간 곡선을 Fig. 2에 도시하였고, 속도론 파라미터를 Table I에 나타내었다. 각 결과는 RSTRIP을 이용하여 여러 약동학적 파라메타들(AUC, AUMC, t_{1/2β}, C_{max} 및 t_{max})을 구하였으며, 이때

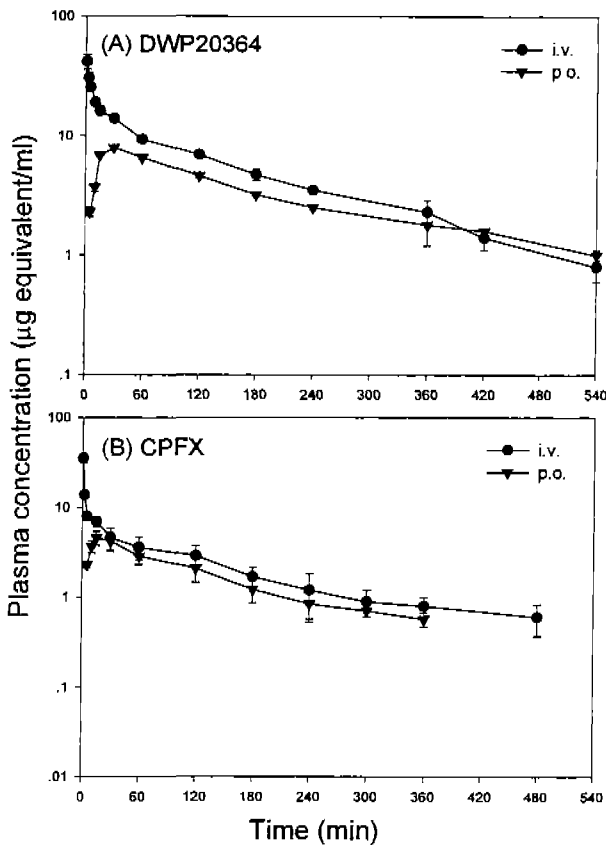


Fig. 2. Plasma concentration-time curves of DWP20364 (A) and CPFX (B) after single intravenous (i.v.) and oral (p.o.) dosing of 20 mg/kg in rats (n=4, each). Bars represent mean \pm S.E..

원취에서 DWP20364의 혈중농도 방정식의 r^2 값은 정맥주사가 0.9982이상, 경구투여가 0.9830 이상이었으며, CPFX는 0.9988(i.v.)과 0.9872(p.o.) 이상이었다. 또한 이들 결과를 바탕으로 V_{ss} , CL 및 BA를 계산하였다. 원취에서 DWP20364의 $t_{1/2\beta}$ 는 정맥주사시 120 ± 13.2 분과 경구투여시 117 ± 3.13 분이었으며, CPFX의 $t_{1/2\beta}$ 는 정맥주사시 $45.5 \pm$

9.51분과 경구투여시 48.3 ± 12.1 분으로 DWP20364와 CPFX의 $t_{1/2\beta}$ 는 약 65분 정도 유의적 차이를 보였다. MRT 역시, DWP20364의 정맥주사시 149 ± 17.3 분, CPFX의 정맥주사시 116 ± 38.3 분으로 다소 차이를 보였으나 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다. 경구투여시 DWP20364의 C_{max} 는 $7.34 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 였으며, CPFX는 $5.23 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. DWP20364의 AUC는 $2580 \pm 119 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ (i.v.)와 $1400 \pm 25.4 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ (p.o.)로, CPFX에 비해 약 3배 정도 차이가 나타났다. 한편 이들 값을 토대로 계산된 BA는 각각 59.7%(DWP20364) 및 47.4%(CPFX)이었다. 두 약물의 CL은 CPFX가 DWP20364보다 3배 정도 빠르게 나타났으며, 원취의 V_{ss} 역시 $1160 \pm 123 \text{ ml/kg}$ (DWP20364), $2320 \pm 369 \text{ ml/kg}$ (CPFX)으로, 두 배 정도 차이가 났다.

원취 요 및 변증 회수율

Bioassay에 의해 확인된 DWP20364의 요중회수율은 정맥주사와 경구투여 모두에서 약 $0.90 \pm 0.21\%$ (p.o.)에서 $1.72 \pm 0.59\%$ (i.v.) 이하였으며, 변증회수율도 $8.39 \pm 5.20\%$ (i.v.)에서 $32.7 \pm 7.11\%$ (p.o.)였다. 한편 모핵내 C7 위치에 피페라진기를 가지는 CPFX의 요중배설은 $20.1 \pm 4.85\%$ (p.o.) 및 $26.4 \pm 6.93\%$ (i.v.)로 나타났으며 변증 배설은 정맥주사시 $10.3 \pm 7.91\%$, 경구투여시 $36.9 \pm 18.1\%$ 로 확인되었다. 이와 같은 결과는 DWP20364가 CPFX에 비해 통계적으로 ($p < 0.01$) 매우 낮은 요중 배설을 나타내는 것을 반영한다. 그러나 변증배설에서는 CPFX와 DWP20364간에 통계적으로 유의적인 차이를 나타내지는 않았다.

조직 중 분포

원취에서 bioassay에 의해 정량된 DWP20364의 각 장기 중 분포를 Fig. 3에 나타내었다. 경구로 20 mg/kg투여 30분 후, 장기중의 농도분포는 DWP20364의 경우 간($15.1 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$) > 폐($6.5 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$) = 신장($6.3 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$) > 비장($3.3 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$) = 심장($3.2 \pm 1.1 \mu\text{g/g}$) > 근육($2.4 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$) > 뇌($0.6 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$) 순으로 관찰되었다. 또한 4시간과 24시간에서 주요 장기들의 분포를 조사해본 결과, 4시간에는 간

Table I. Mean (\pm S.E.) pharmacokinetic parameters of DWP20364 and CPFX after single intravenous (i.v.) and oral (p.o.) dosing of 20 mg/kg in rats

Parameters	DWP20364		CPFX	
	i.v. (n=4)	p.o. (n=4)	i.v. (n=4)	p.o. (n=4)
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$)	$2580 \pm 119^{**}$	$1400 \pm 25.4^{**}$	985 ± 296	466 ± 104
$t_{1/2\beta}$ (min)	$110 \pm 13.2^*$	$117 \pm 3.09^*$	45.5 ± 9.52	48.3 ± 12.1
MRT (min)	149 ± 17.3		116 ± 38.3	
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$1160 \pm 123^{**}$	7.31 ± 0.018		5.17 ± 0.53
t_{max} (min)	$7.82 \pm 0.37^*$	$37.2 \pm 0.51^*$		22.4 ± 1.69
V_{ss} (ml/kg)			2320 ± 369	
CL (ml/min/kg)			27.3 ± 11.1	
BA (%)		59.7 ± 1.44		47.4 ± 10.5

* $p < 0.05$ compared to the same route of CPFX. ** $p < 0.01$ compared to the same route of CPFX

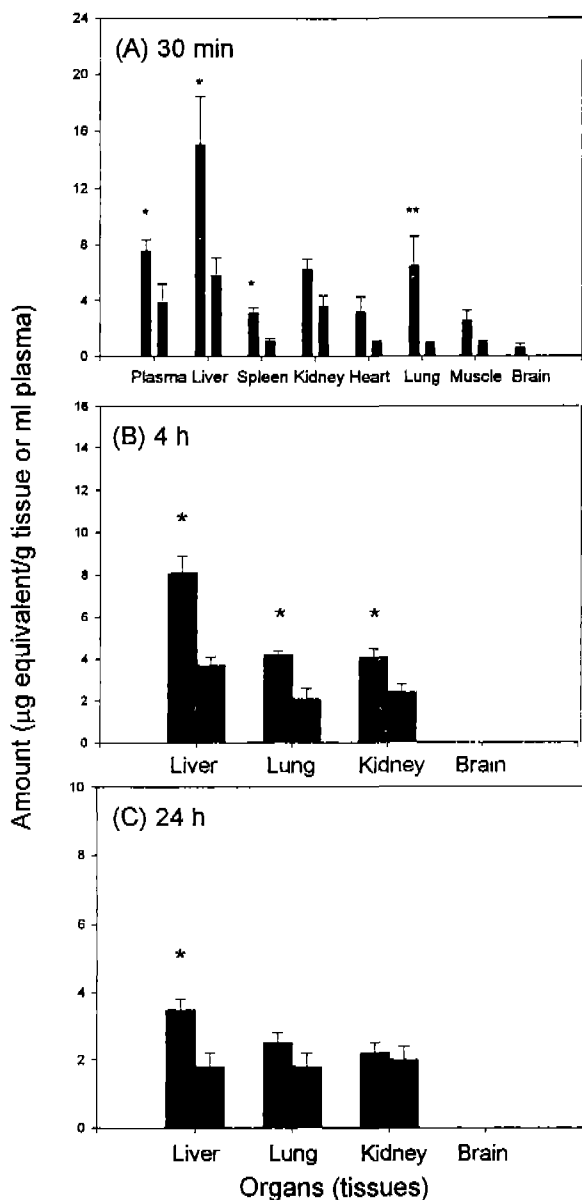


Fig. 3. Tissue levels of DWP20364 (▨) and CPFX (■) after 30 min (A), 4 hrs (B) and 24 hrs (C) following oral dosing of 20 mg/kg in rats (n=3, each). Bars represent mean \pm S.E. * $p < 0.05$ compared to CPFX. ** $p < 0.01$ compared to CPFX.

($8.0 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$) > 폐 ($4.1 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$) = 신장 ($4.0 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$) 순이었으며, 24시간에도 간 ($3.7 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$) > 폐 ($2.4 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$)

Table II. Serum protein binding (%) of DWP20364, CPFX and SPFX in rat and human serum at each concentration of 2 $\mu\text{g/ml}$

Compounds	Rats (n=4)	Human (n=4)
DWP20364	91.5 ± 0.4^a	93.1 ± 0.1
CPFX	31.4 ± 2.9	28.5 ± 3.7
SPFX	22.8 ± 4.5	26.6 ± 3.9

^aMean \pm S.E.

= 신장 ($2.2 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$) 순으로 나타났다. 또한 뇌의 경우는 4시간과 24시간에서 검출되지 않았다.

혈청단백과의 결합성

Bioassay에 의해 정량된 사람 및 흰쥐 혈청단백에 대한 결합률을 Table II에 나타내었다. 2 $\mu\text{g/ml}$ 에서의 단백질결합률은 DWP20364가 약 91.5~93.1%로 거의 유사했으며, CPFX는 28.5~31.4%로 다소 차이를 보였으나 각 결과간 통계적으로 유의적인 차이는 없었으며, SPFX는 22.8~26.6%였다.

고찰

본 실험은 DWP20364에 관한 흰쥐에서의 체내동태, 요 및 변중배설 그리고 조직분포 및 단백질결합률을 bioassay법을 이용하여 연구한 것이며, Fig. 1에서 처럼 유사구조를 지니는 동일계열의 신규 항생물질에 있어서 C8 치환기에 따른 약물동태학적 변화를 고찰한 것이다.

흰쥐에서 CPFX와 DWP20364의 체내 약물동태를 비교한 결과 AUC, $t_{1/2\beta}$, V_{ss} , CL, C_{max} 및 t_{max} 등은 다소 유의적인

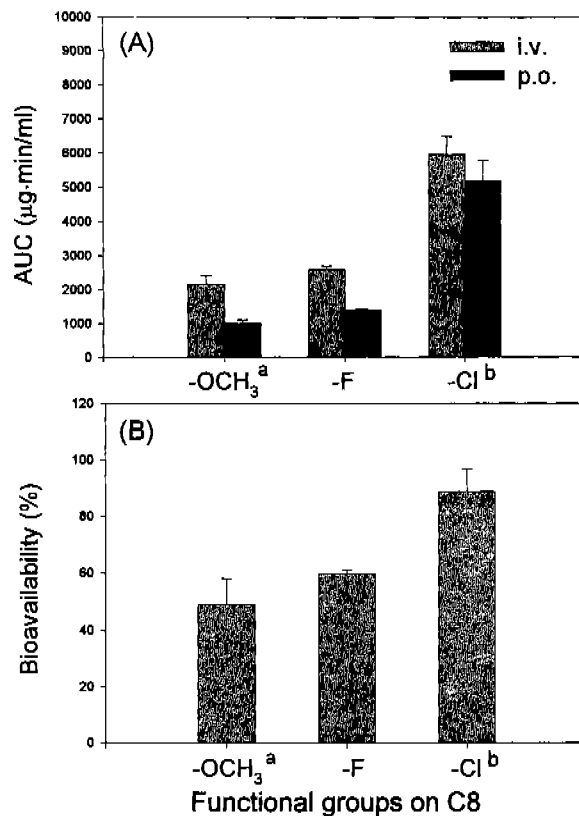


Fig. 4. Effects of functional groups in C8 position on AUC (A) and bioavailability (B) following single intravenous (i.v.) and oral (p.o.) dosing of 20 mg/kg in rats (n=3, each). Bars represent mean \pm S.E. ^aData from Cho *et al.*, 1997b. ^bData from Cho *et al.*, 1997c.

차이를 나타내었으나, MRT 및 BA 등에서는 통계적인 유의성은 관찰되지 않았다 (Table I). 따라서 긴반감기나 높은 혈중농도 등으로 볼 때 DWP20364는 CPFIX에 비해서 다소 유리한 약동학적 장점을 가지고 있는 것으로 판단된다.

또한 Fig. 4에서 처럼 플루오로퀴놀론계 항생물질의 모핵내 8번 탄소에 치환된 치환체(-Cl, -OCH₃ 및 -F)들간의 원위 혈장중 동태 결과 (Cho 등, 1997b, c)를 비교해 보면, 치환체들 간에 정맥주사와 경구투여 모두에서 일관성 있는 결과를 얻을 수 있었다. 즉 정맥주사에서의 AUC는 -OCH₃ (DWP20373)기가 2160±269 μg·min/ml, -F(DWP20364)기가 2580±119 μg·min/ml였고, -Cl(DWP20367)기가 5960±524 μg·min/ml로서 -OCH₃<-F<-Cl의 순서를 나타냈다. 경구투여 역시 -OCH₃(1000±107 μg·min/ml)<-F(1400±25.4 μg·min/ml)<-Cl(5190±593 μg·min/ml)의 순서로 동일한 경향을 보였다. BA 역시 동일한 경향을 나타냈는데 -OCH₃(49.2±8.6%)<-F(59.7±1.4%)<-Cl(88.6±8.2%)의 순이었다. 이와 같은 결과는 C7 위치에 3-아미노-4-메칠치오메칠피로리딘기가 도입된 DWP20349와 DWP20351에서도 유사하여 -Cl기가 도입된 DWP20349가 -OCH₃기가 도입된 DWP20351에 비해 2배 정도 높은 AUC를 나타내었던 것과 일치하였다(Cho 등, 1997a).

따라서 혈액내 감염균들에 대한 치료효과 관점에서 볼 때, 플루오로퀴놀론계 모핵내 C8 위치의 치환기는 -Cl기의 도입이 -OCH₃기나 -F기의 도입보다 우수한 퀴놀론계 항생물질 개발에 보다 적절할 것으로 판단된다.

또한 *in vitro* 항균력과 혈장 중 동태(Fig. 2)를 비교해 보면 Han 등 (1996)이 보고한 폐렴유발균과 여러 MRSA균주들에 대한 *in vitro* MIC₅₀값(0.013~0.049 μg/ml)보다 20~100배 높은 농도인 1 μg/ml 이상의 농도가 420분 정도 지속되었다. C_{max}값 역시 여러 임상분리균주에 대한 MIC값보다 약 5000배 이상의 농도를 나타내었다(Han 등, 1996). 이것은 *in vitro* MIC 값을 초과하는 혈중농도 유지시간과 *in vivo* 항균효과의 비례성(Choi, 1993)으로 볼 때, 이들 두 약물은 매우 긴시간까지 약효를 유지할 수 있을 것으로 사료되나, 보다 정확한 평가를 위해서는 호흡기 감염모델 등의 *in vivo* 항균력 시험이 요구된다. 한편 MRSA 균주들의 전신감염에 대한 감염방어효과 역시 DWP20364는 CPFIX에 비해 4배에서 5배 정도 높은 것으로 보고되었다(Han 등, 1996).

원위에서 DWP20364의 요중회수율은 0.92%(p.o.)와 1.70%(i.v.) 이하로서 CPFIX의 결과에 비해 매우 낮았는데 이것은 대사체의 항균활성을 포함하는 bioassay 결과로 볼 때 DWP20364는 매우 낮은 요중배설을 나타내는 것으로 생각된다. 따라서 CPFIX나 SPFX 등과 같은 C7 위치에 피페라진기를 가지는 플루오로퀴놀론계 항생물질들의 요로감염 치료효과와 달리 DWP20364는 요로감염에 대한 치료효과가 미미할 것으로 판단된다. 또한 이와같은 낮은 요중배설

은 C7 위치의 동일 치환체를 가지면서 C8 위치에 -Cl기를 가지는 DWP20367 및 -OCH₃를 가지는 DWP20373의 경우에도 동일하게 증명되었다(Cho 등, 1997b, c). DWP20364의 변중배설은 32.7%(p.o.)와 8.4%(i.v.)로 나타났는데, 이와 같은 결과는 CPFIX의 변중배설 결과와 통계적으로 차이가 나지 않았다.

30분, 4시간 및 24시간에서의 조직내 약물분포는 Fig. 3에서 볼 수 있듯이, 조사된 장기에서 DWP20364가 CPFIX에 비해 2배에서 10배 정도 높게 나타났다. 또한 30분에서는 CPFIX와 달리 뇌에서도 적은 양이 검출되었다. 그러나 시간이 경과되면서 각 장기내 약물농도는 점차 감소되어 24시간에서는 약 80% 정도가 소실되는 것으로 나타났다. 따라서 DWP20364는 40% 정도의 변중배설과 더불어 장기내 축적보다는 항균활성이 적은 대사형태나 적은 양의 자체형태로 요 및 변을 통해 배설되는 것으로 판단된다. 한편 30분 및 4시간에서의 조직분포 결과를 통해 구하여진 tissue to plasma ratio(T/P ratio)로 볼 때, 30분에서는 간을 제외한 전 장기가 1 이하의 비율을 나타냈으나, 4시간에서는 조사된 장기 중 뇌를 제외한 각 장기가 1 이상(2~4)의 비율을 나타냈다. 따라서 DWP20364는 약물의 흡수 혹은 분포상에서는 낮은 조직친화력을 보이나, 조직내에서 평형상태에 도달한 후에는 다소 높은 조직 친화력을 나타내는 것으로 판단된다.

이와 같은 결과를 종합하여 보면 C7 위치에 3-아미노-4-메칠치오메칠피로리딘기를 가지는 DWP20349 및 DWP20351에서도 증명되었듯이 모핵내 8번 탄소의 치환기는 7번 탄소의 치환기에 상관없이 -OCH₃보다는 -F기가, -F기보다는 -Cl기가 더 유리한 것으로 사료되며, 이를 바탕으로 -Cl기가 도입된 보다 우수한 약동학적 특징을 가지는 항균제 설계가 가능할 것으로 판단된다. 아울러 약물의 혈중농도 관점 외에, 장기내 고농도의 조직분포 장점 역시 항균제 개발에 매우 중요한 부분이므로, 치환기 도입에 따른 심도 있는 장기내 조직분포 연구도 함께 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

- Caekenberghe, D. L. and Pattyn, S. (1984). *In vitro* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinolone derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 518-522.
- Campoli-Richards, D. M., Monk, J. P., Benfield, A. P. P., Todd, P. A. and Ward, A. (1988). Ciprofloxacin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **35**, 373-379.
- Chin, N. and Neu, H. C. (1991). Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **25**, 319-321.

- Cho, J. Y., Nam, K. H., Kim, D. O., Lee, J. W., Park, N. J., Kang, Y. S., Yu, Y. H. and Lee, J. W. (1995). Pharmacokinetic study on DWQ-013, a new quinolone, in rats and mice. *Yakhak Hoeji* **39**, 223-230.
- Cho, J. Y., Nam, K. H., Yoo, E. S., Yu, Y. H., Lee, J. W. and Park, M. H. (1997a). Pharmacokinetics and tissue distribution of DWP20349 and DWP20351, new quinolones having 3-amino-4-methylthiomethyl pyrrolidinyl group on C7, in rats. *Yakhak Hoeji* **41**, 312-320.
- Cho, J. Y., Han, S. H., Kim, B. O., Nam, K. H., Yoo, E. S., Shim, J. S., Kim, J. Y., Jeong, D. Y., Kong, J. Y., Yu, Y. H., Lee, J. W., Park, M. H. and Kim, J. H. (1997b). Pharmacokinetics and tissue distribution of DWP20373, a new fluoroquinolones, in rats and beagle dogs. *J. Appl. Pharmacol.* **5**, 179-186.
- Cho, J. Y., Han, S. H., Kim, B. O., Nam, K. H., Son, H. J., Shim, J. S., Jeong, D. Y., Kong, J. Y., Yu, Y. H., Lee, J. W., Park, M. H. and Kim, J. H. (1997c). Pharmacokinetics and tissue distribution of DWP20367, a new fluoroquinolones, in rats and beagle dogs. *J. Appl. Pharmacol.* **5**, 284-291.
- Choi, K. E. (1993). Pharmacokinetic parameters and their clinical significances in the new drug development. *Kor. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **1**, 212-216.
- Han, S. H., Choi, M. J., Kim, J. Y., Kim, B. O., Shim, J. S., Kang, J. S., Son, H. J., Lee, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H. (1996). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of a new fluoroquinolone containing C7-bicyclic structure. *Yakhak Hoeji* **40**, 428-437.
- Ito, A., Hirai, K., Inoue, M., Koga, H., Suzue, S., Irikura, T. and Misuhashi, S. (1980). *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **77**, 103-107.
- Kim, B. O., Choi, M. J., Han, S. H., Kim, J. Y., Shim, J. S., Park, N. J., Son, H. J., Lee, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H. (1995). Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of DWQ-217, a fluoroquinolone. *Yakhak Hoeji* **39**, 351-359.
- Kim, J. Y., Choi, M. J., Han, S. H., Kim, B. O., Shim, J. S., Jung, Y. E., Lee, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H. (1996). Evaluation of *in vitro* antibacterial activity of DWP20373, a novel fluoroquinolone. *Yakhak Hoeji* **40**, 357-368.
- Kim, J. Y., Choi, M. J., Han, S. H., Shim, J. S., Jung, Y. E., Son, H. J., Lee, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H. (1997). *In vitro* antibacterial activity of novel fluoroquinolone. *Yakhak Hoeji* **41**, 225-232.
- Lee, J. W., Kang, T. C., Lee, K. S., Son, H. J., Yoon, G. J., Yu, Y. H. and Kim, D. Y. (1994a). Synthesis and antimicrobial activity of 7-[(3-methylthio or 3-methylthiomethyl)pyrrolidinyl] quinolone-3-carboxylic acid. *Yakhak Hoeji* **38**, 197-201.
- Lee, J. W., Son, H. J., Lee, K. S., Yu, Y. H. and Yoon, G. J. (1994b). Synthesis and antimicrobial activity of 7-[3-hydroxy-(4-methylthio or 3-methylthiomethyl)pyrrolidinyl] quinolone-3-carboxylic acid. *Yakhak Hoeji* **38**, 677-682.
- Nix, D. E., Spivey, J. M., Norman, A. and Schentag, J. J. (1992). Dose-ranging pharmacokinetic study of ciprofloxacin after 200-, 300-, and 400-mg intravenous doses. *Ann. Pharmacother.* **26**, 8-13.
- Seo, M. K., Lee, S. H., Choi, Y. J., Jeong, Y. N., Lee, S. H., Kim, I. C. and Lee, Y. H. (1996). Pharmacokinetics of LB 20304, a new fluoroquinolone, in rats and dogs. *Arch. Pharm. Res.* **19**, 359-367.
- Weidekamm, E., Portmann, R., Suter, K., Partos, C., Dell, D. and Lucker, P. W. (1987). Single- and multiple-dose pharmacokinetics of fleroxacin, a trifluorinated quinolone, in human. *Antimicrob. Agents Chemother.* **3**, 1909-1913.
- 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. (1994). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the new quinolone, DWQ-013. *Yakhak Hoeji* **38**, 265-273.