

## C7위치에 3-아미노-4-메틸치오메틸피로리디닐기를 치환한 신규 퀴놀론계 항생물질 DWP20349 및 DWP20351의 흰쥐에서의 체내동태 및 조직분포

조재열\* · 남권호 · 유은숙 · 이재욱 · 유영효 · 박명환

(주) 대웅제약 중앙연구소

(Received November 17, 1996)

### Pharmacokinetics and Tissue Distribution of DWP20349 and DWP20351, New Quinolones Having 3-Amino-4-methyl thiomethylpyrrolidinyl Group on C7, in Rats

Jae Youl Cho\*, Kweon Ho Nam, Eun Sook Yoo, Jae Wook Lee,  
Young Hyo Yu and Myung Hwan Park

R & D center, Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd. 223-23,  
Sangdaewon-Dong, Sungnam, Kyunggi-Do, 462-120, Korea

**Abstract**—Pharmacokinetics and tissue distribution of DWP20349 and 20351, new quinolones, were examined in rats after a single intravenous and oral administration. Analyses of DWP20349 and DWP20351 in plasma, tissue, and urine were determined by both HPLC and bioassay (microbiological assay). The plasma concentrations of the drugs declined biexponentially. The terminal half-lives ( $t_{1/2\beta}$ ) of drugs were about 114 min (DWP20349) and 105 min (DWP20351) after intravenous dosing, and were 77 min (DWP20349) and 79 min (DWP20351) after oral dosing. The volumes of distribution at steady-state ( $V_{dss}$ ) and total body clearances ( $Cl_t$ ) of DWP20349 and DWP20351 were 760 ml/kg and 1126 ml/kg, and 5 ml/min/kg and 10 ml/min/kg, respectively. The extents of bioavailability of DWP20349 and DWP20351 after oral administration were 29% and 28%, respectively. 24 h urinary recoveries measured by bioassay were 1.8% (DWP20349) and 1.3% (DWP20351) after oral dosing, and 2.4% (DWP20349) and 1.9% (DWP20351) after intravenous dosing. Plasma protein binding ratios ranged from 87%~90% (DWP20349) and 61%~68% (DWP20351). These drugs were highly distributed by the order of lung, kidney, liver and plasma (DWP20349), and lung, liver, kidney and plasma (DWP20351) after 1 hour orally administered.

**Keywords** □ DWP20349, DWP20351, ciprofloxacin, pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution, urinary recovery, protein binding.

Chloroquine으로부터 4-quinolone의 원조인 날리덱산이 발견되어 그람음성균 감염증, 특히 요로 감염증에 우수한 치료제로 사용된 이래로, enoxacin, norfloxacin, perfloxacin, ciprofloxacin (CPF<sub>X</sub>) 및 ofloxacin 등과 같은 다양한 종류의 강하고 광범위한 항균력을 나타내는 퀴놀론계 항생물질들이 임상에 사용

중이다.<sup>1,2)</sup> 이들은 우수한 항균력 및 다양한 항균범위를 가지며<sup>3)</sup> 65~85%의 높은 생체이용율(extent of bioavailability after oral)과 조직분포가 보고되고 있다.<sup>4)</sup> 또한 대부분이 뇨(55.4%)나 변(25%)으로 배설되어 특이적 축적 현상이 관찰되지 않으며 요로감염에 대한 높은 치료효과를 보이는 약동학 및 조직분포적 장점을 가지고 있다.<sup>4)</sup> 그러나 현재 사용되고 있는 카복실산계 퀴놀론 항생물질들은 그람음성균에는 강한 활성을 나타내고 있으나, 그람양성균에는 약한 활성을 갖고

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 0342-44-7700 (팩스) 0342-731-7554

있어 임상면에서 그람양성균에 대한 활성의 증가가 요구되었다.<sup>5)</sup> 이런 문제점을 개선하고자 모핵의 7위치에 치환체로서 메칠치오메칠피롤리딘 및 3-아미노-4-메칠치오메칠피롤리딘기를 도입하여 그람양성균뿐 아니라 그람양성균에도 뛰어난 항균활성을 갖도록 하였으며<sup>5,6)</sup> 임상분리균주인 *S. aureus*, *S. pneumoniae*, 및 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 등에서 뿐 아니라, 임상에서 치료에 어려움이 많은 *Bacteriodes fragilis*, *Clostridium spp.*, 및 *Fusobacterium spp.*에 속하는 여러 균종에 대한 minimal inhibitory concentration (MIC)가 CPFX와 같은 현재 널리 사용되는 항생제들보다 우수한 것으로 나타났다.<sup>5)</sup> 또한 *in vivo*에서도 CPFX를 비롯한 기존 퀴놀론계 항생물질에 비해 혈장농도-시간 곡선(area under the concentration-time curve (AUC)) 및 조직분포가 뛰어나<sup>7)</sup> 이들 계통의 모핵을 이용한 항생물질의 개발가능성이 높게 평가되었다.

한편 일부 임상에서는 환경이나 식생활 및 잦은 항생물질의 복용에서 기인된 특정균주들의 약제 내성이 보고되고 있는 바 항생물질의 개발시 뛰어난 국소적 치료효과와 높은 조직분포 등이 절실히 요구되어지고 있다. 특히 유아의 만성 기관지염증 및 폐질환 등이 높은 빈도로 발병되고 있어 보다 안전하고 높은 폐분포 및 관련 미생물에 대한 뛰어난 항균력이 요구되는 새로운 경구용 항생물질의 개발이 시급하게 요구되고 있다.

따라서 이와같은 배경으로 본 연구에서는 모핵의 7위치에 3-아미노-4-메칠치오메칠피롤리딘기를 가지면서, 특정 폐질환 관련 균주들에 대해 *in vitro* 항균력이 뛰어난<sup>8)</sup> 신규 퀴놀론계 항생물질인 DWP20349 및 DWP20351의 주요 감염부위에 해당되는 전신 혈액 및 폐조직 내에서의 약물동력학적 평가와 약물의 조직분포 정도 등을 확인하고자 하였다. 또한 두 화합물이 가지는 구조적 차이로서 C8위치에서의 -Cl과 -OCH<sub>3</sub>가 약물의 체내동태에 어떤 영향을 주는지 비교해 보고자 하였다. 이를 위하여 이들 물질을 흰쥐에 경구투여했을 때의 생체이용률 및 약동학적 파라메타를 구하였고, 또한 조직 분포실험과 아울러 뇨중 회수율과 혈장단백 결합률을 구하여 경구용 항균제로써의 개발 가능성을 평가하고자 하였다. 대조물질로는 기존에 시판되어 널리 사용되고 있는 CPFX를 이용하여 체내동태 특성을 비교하였다.

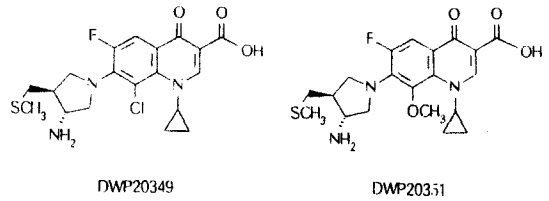


Fig. 1 — Chemical structures of DWP20349 and DWP 20351.

**실험방법**

**사용약물** - 실험에 사용한 DWP20349와 DWP 20351 및 ciprofloxacin (CPFX)은 대응 제약 중앙연구소 합성연구실에서 합성된 것을 사용하였다. DWP 20349와 DWP20351은 Fig. 1에서처럼 C8위치에 -Cl (DWP20349)와 -OCH<sub>3</sub> (DWP20351)기만 다른, 동일 모핵을 가지는 신규 퀴놀론계 항생물질이다. 또한 UV spectrophotometer (Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 각 물질의 흡광도 측정시 각각 291 nm (DWP20349)와 290 nm (DWP20351)에서 최대치를 나타내었다.

**실험동물** - Sprague-Dawley (SD)계 5~6주령 수컷 흰쥐를 Charles River Co. (Atsugi, Japan)에서 구입하여 1주 이상 순화시켜 200~250 g된 것을 사용하였다.

**약물투여 및 검체 채취**

**체내 동태 연구** - 약물 체내동태 실험을 위한 경구투여 및 정맥주사시 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 취해서 5 ml의 증류수와 0.165 ml의 0.1-M NaOH용액을 넣어 완전히 용해시킨 후, 다시 최종 볼륨이 6 ml가 되도록 조제한 약물 (약 pH 8.9~9.7)을, 흰쥐가 마취에서 완전히 회복된 것을 확인하고 경구 및 정맥내에 20 mg/2 ml/kg로 각각 투여하였다.

혈액 채취는 경구투여 후 0, 5, 20 및 40 분과 1, 1.5, 2, 3, 5 및 7 시간에 채혈하였으며, 정맥투여시에는 0, 1, 3, 5, 10, 15 및 30 분과 1, 2, 3, 5 및 7 시간에 약 0.2 ml씩 실시하고 100 unit/ml의 heparin을 동량 보충해 주었다. 채취한 혈액은 즉시 원심분리 (12,000 rpm, 2분)하여 혈장을 분리하고, 정량할 때까지 냉동

보관하였다.

**요중 배설연구** - 요중 배설 연구는 약물을 흰쥐에 20 mg/kg의 용량으로 정맥주사 (경정맥에서)와 경구 투여 (sonde(대중기기, 서울)를 이용하여 실시)후 대사 케이지에서 실시하였다. 요는 24 시간까지 채취하여 실험에 이용하였다.

**조직 분포 연구** - DWP20349 및 DWP20351용액을 흰쥐에 20 mg/kg로 경구 및 정맥 투여한 다음, 약물 투여 1 시간 후 에텔 마취하에 개복하여 복대동맥으로부터 혈액을 채취하고 간문맥을 통해 차가운 생리 식염수를 충분히 관류시켜 조직내 혈액을 제거하였다. 계속해서 폐, 간장, 신장, 및 뇌 등의 장기를 적출하였다. 각 장기 중량 4 배량의 0.1-M 인산완충액 (pH 8.0)을 가하고 조직분쇄기 (Ultra-Turrax T25, Jankel & Kunkel, IKA Labortechnik, Staufferi, Germany)로 균질화시켜, 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 상정액을 검체로 하여 bioassay법으로 정량하였다.

**혈청 단백질과의 결합성** - DWP20349 및 DWP20351 과 CPFX에 대한 사람 혈청 알부민 (Sigma, St. Louis, USA, 4% in phosphate-buffered-saline (PBS))과의 결합률을 한외 여과법을 이용하여 측정하였다.<sup>7,9)</sup> 동일한 방법으로 조제된 각 약물을 PBS를 이용하여 0.01, 0.025, 및 0.05 mg/ml의 농도 (pH 7.8~8.2)로 희석하여 이들로부터 0.1 ml를 사람 혈청 단백질 0.9 ml와 섞은 후, 천천히 흔들어 주면서 37°C에서 1시간 동안 배양시켰다. 다음 이들 시료를 한외 여과기 (Amicon Div., MA., USA)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. 또한 각 약물은 여과기에 흡착되지 않는 것으로 확인되었다 (adsorption factor=0).

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

C : 약물의 농도

C<sub>p</sub> : 비결합 약물의 농도

### 약물의 농도 분석

**HPLC법에 의한 혈장 중 약물의 정량** - 혈장 중 약물의 농도가 희석되는 것을 줄이기 위해 제단백 과정시 Shim 등의 방법<sup>10)</sup>처럼 blank 혈장과 acetonitrile을 1:1로 처리하여 원심분리 (12,000 rpm, 5분간)하였다.

**Table I**— HPLC condition of DWP20349 and DWP20351 in plasma of rats

Instrument	Waters HPLC system (Waters, Massachusetts, USA) Detector : Waters 484 Pump : Waters 510 Integrator : Waters 746
Column	μ-Bondapak phenyl (3.9×300 mm, 10 μm, Waters)
Mobile phase	acetonitrile/100 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (24/76, V/V) pH 3.0
Flow rate	1.0 ml/min
Detector	UV detection at 291 nm (DWP20349) and 290 nm (DWP20351)
Injection volume	20 μl

얻어진 상정액은 Table I의 조건에서 분석하여 방해 피크가 없음을 확인하였고, 시료내 다른 피이크와의 상호작용을 조사하였다. 또한 DWP20349 및 DWP20351 용액 (20 mg/100 ml)을 단계적으로 희석하여 blank 혈장에 넣어 25, 5, 2.5, 0.5, 및 0.25 μg/ml의 농도로 검량선용 시료를 제조하였으며, 이때 시료의 제단백 과정 및 정량방법과 동일한 조건에서 정량하였다. CPFX는 Gua 등<sup>11)</sup>의 방법을 변형한 Cho 등의 방법에 따라 정량하였다.<sup>7)</sup>

**Bioassay법에 의한 약물의 농도 분석** - 조직에서의 약물농도 측정 한계와 조직, 혈장, 및 뇨중 약물 분포에 관한 상대적 비교를 위해 bioassay (microbiological assay)법을 실시하여 정량하였다. 각 시료내 약물의 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 약물 (DWP20349, DWP20351 및 CPFX)의 농도는 동일 동물의 blank 시료에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선에 의해 계산하였고, 장기 추출액 중의 약물농도는 0.1-M 인산완충액 (pH 8.0)에 일정량 약물을 가하여 만든 검량선을 이용하여 구하였다.<sup>7)</sup>

**데이터의 해석** - 약물속도정수 (half-life at terminal elimination phase ( $t_{1/2\beta}$ ), AUC, area under the first moment curve (AUMC), T<sub>max</sub> 및 C<sub>max</sub>)는 혈장 중 DWP20349 및 DWP20351의 농도-시간 데이터를 통해 약물동태 프로그램인 RSTRIP으로 fitting regression한 후 구하였으며, 이들 결과를 바탕으로

volume of distribution at steady state ( $V_{d_{ss}}$ ), mean residence time (MRT) 및 total clearance ( $Cl_t$ )를 다음과 같이 계산하였다. 또한 CPFXX를 포함한 대부분의 플르오르퀴놀론계 약물들은 dose-independent한 linear kinetics를 보여줌에 따라 아래와 같은 계산식을 이용하여 생체이용률 (BA)을 구하였다.<sup>12, 13)</sup>

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

$$Cl_t = D / AUC \quad (D : \text{투여량})$$

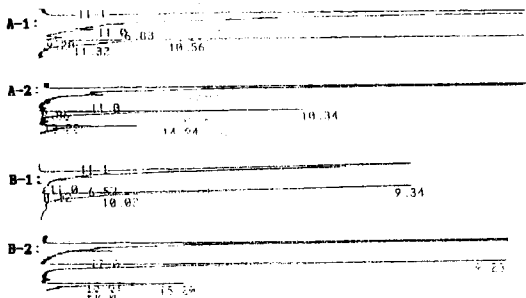
$$MRT = (AUMC_{i.v.} / AUC_{i.v.})$$

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

**통계분석** - 모든 실험값은 평균±표준오차로 표시하였으며, 실험결과와 유의성 검정은 one-way ANOVA test를 통해 유의적 차이가 있는것을 Duncan multiple range test를 이용하여 구간 검정하였다.

**실험 결과**

**HPLC법** - 혈장 DWP20349 및 DWP20351 농도 분석에 대한 HPLC 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다. 크로마토그램에서 보듯이 원취 혈장에서의 DWP20349 및 DWP20351은 본 실험에서 사용한 HPLC 정량조건에서 미지의 피크들과 잘 분리되었고, 유지시간은 DWP20349의 경우 10.5 분과 DWP20351의 경우 9.3 분이였다. 이와같은 결과는 0.1-N NaOH에서의 각 표준 시료의 분석 결과와 일치하는 것으로 보아 시료내 타 피이크와의 상호작용은 없는 것으로 생각되며, 또한



**Fig. 2** - HPLC chromatogram of DWP20349 and DWP20351 in rat plasma.  
 A-1 : Spiked DWP20349(2.5 µg/ml) in blank plasma  
 A-2 : DWP20349 in plasma  
 B-1 : Spiked DWP20351(2.5 µg/ml) in blank plasma  
 B-2 : DWP20351 in plasma

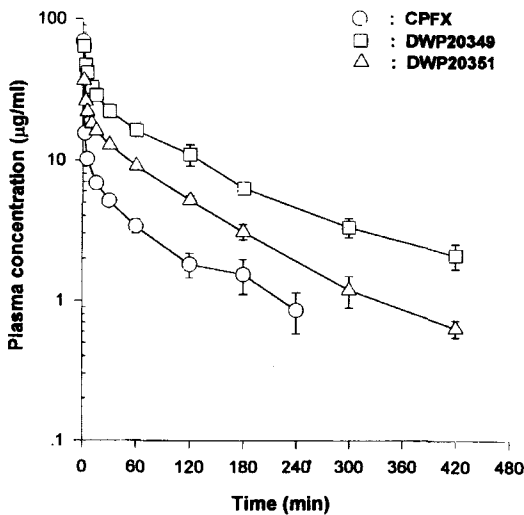
단백질의 불충분한 제거시 나타날 수 있는 피이크 유지시간의 변화는 없는 것으로 사료된다. 각 약물에 대해 분리된 피크 높이간의 검량선은 0.25 µg/ml이상의 범위에서 높은 상관성을 보여 r값은 0.9995 (DWP20349) 및 0.9948 (DWP20351)이었다. CPFXX도 타 피이크와의 상호작용이 없는 것으로 확인되었으며 11.0분의 유지시간과 0.25 µg/ml이상의 범위에서 높은 상관성을 보여 r값은 0.9969였다 (데이터는 나타내지 않았음). HPLC정량에 있어서 각 약물에 대한 interday 및 intraday coefficient variation은 5% 미만으로 큰 차이를 보이지 않았다. 또한 각 검량선 농도에서 혈장시료내 약물의 recovery는 약 86%~94%였으며, interday 및 intraday relative error는 5%를 넘기지 않았다.

**Bioassay법** - HPLC분석에 의한 조직내 약물정량은 조직내 방해피크로 인해 정확한 약물분석이 어려웠으며, 또한 일부장기에서는 약물의 정량 범위를 넘어서기에 조직에서의 약물분석은 bioassay법을 이용하였다. 그러나 bioassay법에 의한 약물의 정량은 실제 존재할 수 있는 조직내 대사체에 의한 약효를 포함하므로 정확한 약물의 농도를 반영하는데 한계가 있다. 따라서 구하여진 약물의 농도는 equivalent한 *E. coli*에 항균력을 가지는 물질의 농도로 나타냈다. 한편 뇨중 각 약물의 정량 역시 상대적인 분포비를 확인하기 위해 조직분포 실험과 동일하게 bioassay법으로 정량분석하였다. 조직, 요중 및 단백 결합률에 대한 DWP20349 및 DWP20351의 bioassay법에 의한 검량선은 각 표준 농도 범위에서 높은 상관성을 보였으며 r값은 각각 0.98 이상이었다. 또한 CPFXX도 거의 동일한 결과를 얻었다 (r=0.98이상, 데이터는 나타내지 않았음). Bioassay에서도 interday 및 intraday coefficient variation은 다소 차이를 보였으나 10%를 넘기지 않았다. 또한 약물의 recovery역시 90%이상이었다.

**원취 혈장 중 약물농도 추이** - HPLC 분석에 의한 원취의 정맥 및 경구투여 (20 mg/kg)시 DWP20349 및 DWP20351의 혈장농도-시간 곡선과 속도론 파라미터를 Fig. 3, 4와 Table II에 나타내었다. 각 결과는 약물동태 프로그램인 RSTRIP을 이용하여 biexponential elimination모델로 fitting해서 여러 속도정수 (AUC, AUMC,  $t_{1/2\beta}$ ,  $C_{max}$  및  $T_{max}$ )를 구하였다. 또한 이들 결과를 바탕으로  $V_{d_{ss}}$ ,  $Cl_t$  및 BA를 계산하였다. 각 fitting 데이터의 regression 후  $r^2$ 값은 정맥주사의 경우 0.998이었으며, 경구투여의 경우는 0.994였

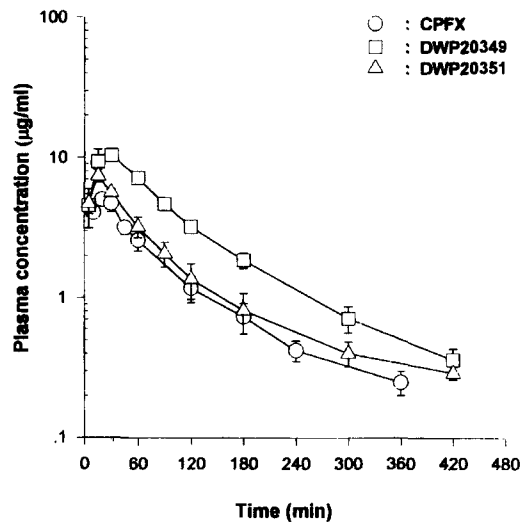
다. HPLC법에 의해 구하여진 겉보기 소실상의 반감기 ( $t_{1/2\beta}$ )는 DWP20349의 경우, 정맥주사시  $105 \pm 6$ 분과 경구투여시  $114 \pm 7$ 분이었으며, DWP20351의 경우에는  $79 \pm 11$ 분(정맥투여)와  $82 \pm 12$ 분(경구투여)을 나타냈다. 두 약물의 이와같은 결과는 CFPX의 소실상 반감기 ( $61 \pm 10$ 분(정맥주사) 및  $54 \pm 6$ 분(경구투여))보다 20분에서 1시간정도 지연된 것이다. 또한 두 약물의 정맥주사시 평균잔류시간도 CFPX ( $83 \pm 8$ 분)보다 30분(DWP20351)에서 1시간(DWP20349) 더 연장

되었다. 경구투여시 DWP20349 및 DWP20351의 혈중 최고농도( $C_{max}$ )는  $10 \mu\text{g/ml}$ (DWP20349) 및  $7 \mu\text{g/ml}$ (DWP20351)로 DWP20349가 DWP20351에 비해 약 30%정도 높게 나타났다. 또한 이와같은 농도는 CFPX의  $5 \mu\text{g/ml}$ 보다 많게는 2 배까지 높은 수치이다. 각 약물에 대한  $T_{max}$ 는  $28 \pm 7$ 분(DWP20349),  $16 \pm 3$ 분(DWP20351) 및  $15 \pm 2$ 분(CFPX)으로 확인되었다. 정맥주사와 경구투여에 대한 DWP20349 및 DWP20351의 혈장농도-시간 곡선하면적은 CFPX보다 유의적으로 증가하였다. 즉 DWP20349는 정맥주사



**Fig. 3**—Plasma level time-curves of CFPX(○), DWP 20349(□) and DWP20351(△) after intravenous dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC(n=4~5).

Each data represents the mean  $\pm$  S.E.



**Fig. 4**—Plasma level time-curves of CFPX(○), DWP 20349(□) and DWP20351(△) after oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC(n=4~5).

Each data represents the mean  $\pm$  S.E.

**Table II**—Pharmacokinetic parameters(mean  $\pm$  standard error of the mean(S.E.)) of DWP20349, DWP20351 and CFPX after intravenous and oral dosing of 20 mg/kg in rats, determined by HPLC

Parameters	DWP20349		DWP20351		CFPX	
	I.V.	P.O.	I.V.	P.O.	I.V.	P.O.
n	4	4	4	4	5	5
AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ )	3980 $\pm$ 448*	1130 $\pm$ 611*	1950 $\pm$ 146**	535 $\pm$ 762*	786 $\pm$ 113	445 $\pm$ 668
$T_{1/2\beta}$ (min)	105 $\pm$ 6.28*	114 $\pm$ 7.43*	79.3 $\pm$ 11.4	81.8 $\pm$ 12.2**	60.6 $\pm$ 9.78	54.2 $\pm$ 6.44
MRT(min) <sup>a</sup>	149 $\pm$ 12.1		111 $\pm$ 14.7		83.4 $\pm$ 7.98	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		9.89 $\pm$ 0.871*		7.12 $\pm$ 0.334		4.86 $\pm$ 0.295
$T_{max}$ (min)		27.6 $\pm$ 6.78*		16.3 $\pm$ 3.21*		15.4 $\pm$ 1.89
$V_{d_{ss}}$ (ml/Kg)	760 $\pm$ 67.8*		1130 $\pm$ 77.4**		2030 $\pm$ 106	
$Cl_t$ (ml/min/Kg)	4.78 $\pm$ 0.759*		10.2 $\pm$ 1.11**		26.8 $\pm$ 4.12	
BA(%) <sup>b</sup>		29.4 $\pm$ 4.31*		27.9 $\pm$ 4.43*		57.4 $\pm$ 4.37

\*p<0.05 compared to the same route of CFPX

\*\*p<0.05 compared to the same route of DWP20349

<sup>a</sup>MRT : Mean residence time

<sup>b</sup>BA : Extent of bioavailability

**Table III**—24-h urinary recovery(% , mean±S.E.) of DWP20349, DWP20351 and CPMX after intravenous and oral dosing of 20 mg/kg for 24 hours in rats, determined by microbiological assay

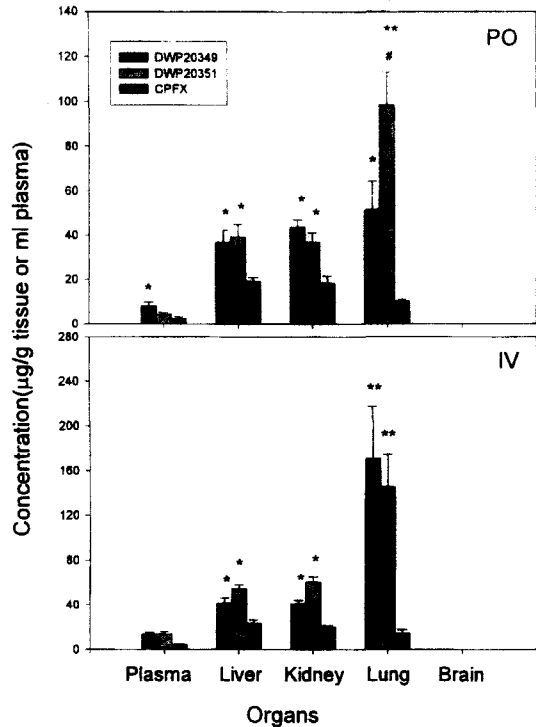
Compounds	Urinary recovery(%)	
	I.V.	P.O.
DWP20349(n=5)	2.44±0.782*	1.79±0.392*
DWP20351(n=5)	1.93±0.231*	1.27±0.168*
CPMX(n=6)	31.6±8.81	14.1±0.719

\*p<0.05 compared to the same route of CPMX

와 경구투여시 약 4,000 및 1,200 µg · min/ml이었으며 DWP20351은 약 2,000과 500 µg · min/ml였다. 이와같은 결과는 CPMX의 약 800 및 450 µg · min/ml와 비교할 때 1.5 배에서 5.5 배정도 증가한 것이다. 두 약물의 전신클리어런스(Clt)는 각각 5 ml/min/kg (DWP20349), 10 ml/min/kg (DWP20351)으로 나타났다. 정상상태에서의 분포용적은 760±68 ml/kg (DWP20349), 1126±77 ml/kg (DWP20351)로 나타났다. 생체이용율의 경우 DWP20349는 29%, DWP20351은 28%로 CPMX의 57%와 비교할 때 약 두 배정도 적은 것으로 나타났다.

**원위 요중 회수율** - Table III에서 보여주 듯 bioassay에 의해 확인된 DWP20349와 DWP20351의 요중 회수율은 정맥주사와 경구투여 모두에서 약 2% 이하로서 CPMX보다 유의적으로 낮았다. 따라서 DWP20349 및 DWP20351의 요중배설은 그 자체로서는 거의 이루어지지 않으며, 대부분 비항균활성 형태의 대사체로 배설되는 것으로 사료된다. 그러나 이들 대사체들 중 어떤 구조가 항균활성을 갖는지는 더욱 연구되어야 하겠다. 한편 이와같은 결과는 대부분 퀴놀론계 약물과 달리 이들 두 약물은 요로감염증 치료제로서 큰 장점이 없을 것으로 보여진다.

**조직 중 분포** - 원위에서 bioassay에 의해 정량된 DWP20349 및 DWP20351의 각 장기 중 분포를 Fig. 5에 나타내었다. 경구 및 정맥으로 20 mg/kg투여 1시간 후, 장기중의 농도분포는 정맥투여시 DWP20349가 폐(171 µg/g tissue)>간장(41 µg/g tissue)>신장(40 µg/g tissue)>혈장(13 µg/ml) 순이었으며, DWP20351이 폐(146 µg/g tissue)>신장(60 µg/g tissue)>간장(54 µg/g tissue)>혈장(14 µg/ml) 순으로 높았으며 뇌에서는 검출되지 않았다. 또한 경구투여시에도 DWP20349는 폐(52 µg/g tissue)>신장(44 µg/g tis-



**Fig. 5**—Tissue levels of CPMX, DWP20349 and DWP20351 after 1 hour following oral or intravenous dosing of 20 mg/kg in rats(n=5~6), determined by microbiological assay. Each data represents the mean±S.E.

\*p<0.05 compared to the same route of CPMX  
 \*\*p<0.01 compared to the same route of CPMX  
 \*p<0.05 compared to the same route of DWP20349

sue)>간장(37 µg/g tissue)>혈장(8 µg/ml) 순이었으며 DWP20351은 폐(99 µg/g tissue)>간장(39 µg/g tissue)>신장(37 µg/g tissue)>혈장(5 µg/ml) 순으로 역시 유사한 분포를 보였다. 그러나 CPMX의 경우는 간장>신장>폐 순이었다. 폐에서의 ml당 약물의 농도는 정맥투여시 각각 평균 46±8 µg/ml (DWP20349)와 36±6 µg/ml (DWP20351)이었으며, 경구투여시 13±3 µg/ml (DWP20349)와 25±4 µg/ml (DWP20351)이었다. 폐에서의 두 약물 농도는 CPMX와 비교시 유의성있는 결과라고 할 수 있다.

**혈청단백과의 결합성** - 사람 혈청알부민에 대한 결합률을 Table V에 나타내었다. 각각의 약물 농도(10, 25, 50 µg/ml)에 따라 DWP20349는 약 86%에서 88%였으며, DWP20351은 64%에서 70% 정도였다. 두 약물에 대한 이와같은 결과는 CPMX와 비교(19%~

**Table IV** — Binding ratio(% , mean±S.E. of 4 observations) of DWP20349, DWP20351 and CPFY to human serum albumin

Concentration (µg/ml)	DWP20349	DWP20351	CPFY
10	87.3±0.43	68.0±0.82	25.7±5.61
25	88.9±1.51	61.0±1.76	25.3±2.70
50	90.0±0.26	67.4±1.18	24.1±3.84

25%)시 3배에서 4배 정도 결합률이 높은 것으로 나타났다. 또한 DWP20349의 경우 다소 농도의존적인 경향을 나타냈으나, 여러 번 반복실험을 해 본 결과, 농도와는 무관하게 유사 비율(약 88%)을 보였다.

## 고 찰

DWP20349 및 DWP20351의 흰쥐에서의 체내동태, 뇨중배설, 조직분포, 및 단백질결합률을 HPLC법 또는 bioassay법을 이용하여 확인하였다. 체내동태 연구에서는 약물을 정맥 및 경구투여 후 HPLC법만으로 혈장 중 약물의 농도를 정량함으로써 여러 약동학적 파라미터를 산출하였다. 그러나 항균물질의 경우 혈액내 항균력을 발휘하는 것은 약물자체 뿐 아니라 항균활성을 지니는 혈중 대사체를 포함하므로 bioassay를 이용한 약동학적 평가 역시 매우 중요한 부분으로 보고되고 있다.<sup>12, 14)</sup> 따라서 올바른 약동학적 평가는 HPLC법과 bioassay법을 병행해서 실시되어야 할 것이다. 그러나 실험에 사용된 두 약물의 경우 1시간 [정맥주사시 DWP20349가 약 16 µg/ml (HPLC) 및 14 µg/ml (bioassay)이었으며 DWP20351이 약 11 µg/ml(HPLC) 및 13 µg/ml (bioassay)이었다.]과 2시간 [정맥주사시 DWP20349가 약 10 µg/ml (HPLC) 및 9 µg/ml (bioassay)이었으며 DWP20351이 약 5 µg/ml(HPLC) 및 7 µg/ml (bioassay)이었다.] 및 3시간 [정맥주사시 DWP20349가 약 7 µg/ml (HPLC) 및 6 µg/ml (bioassay)이었으며 DWP20351이 약 3 µg/ml(HPLC) 및 4 µg/ml (bioassay)이었다.]에서의 혈장 시료내 약물들에 대한 bioassay결과와 HPLC법에 의한 정량결과가 큰 차이를 보이지 않았으며, 게다가 C7위치의 화학적 치환체간의 혈장 중 동태 비교연구는 대사체를 포함한 bioassay보다 화학구조 자체를 정량할 수 있는 HPLC법이 보다 정확한 평가법으로 사료되어, 저자 등은 HPLC법에 의한 결과를 이용하여 두 약물간의 혈장중 동태를 비

교하였다. 그러나 이와같은 결과들은 약물이 나타내는 총체적인 혈장 중 동태를 대표할 수 없으므로 보다 자세한 연구가 뒤따라져야 할 것으로 판단된다.

혈장 중 약물정량을 통해 확인한 AUC를 평가해 볼 때, DWP20349와 DWP20351은 경구투여시 혈장 중 농도에 있어서 전반적으로 CPFY에 비해 1.3배 (DWP20351)에서 최고 3배 (DWP20349)까지 높게 유지되었으며, 또한 폐렴 유발균들에 대한 *in vitro* MIC값 (0.098 µg/ml (DWP20349) 및 0.013 µg/ml (DWP20351))보다 2배 (DWP20349)에서 10배 (DWP20351) 높은 농도<sup>8)</sup>인 0.2 µg/ml이상의 농도가 420분 이상 지속되었다. 게다가 C<sub>max</sub>에서도 MRSA 및 수종 폐렴유발균들에 대한<sup>4)</sup> MIC (0.098 µg/ml)<sup>8)</sup>보다 최고 100배 이상의 농도를 나타내었다. 이것은 CPFY의 *in vitro* MIC값 (0.391 µg/ml)이상 농도에서의 혈장 유지시간인 270분 보다는 150분 정도 긴시간이다. 따라서, 유사한 구조를 가지는 DWQ-013에서도 확인되어졌듯이<sup>7)</sup>, 모핵의 C7위치에는 CPFY 등이 가지는 피페라진기보다 메칠치오메칠피로리딘기가 도입되는 것이 혈중 약물 농도의 장시간 유지시 매우 유리한 구조임을 시사하는 결과라고 할 수 있다. 생체이용율은 다소 낮아 각 약물 모두 30% 이하로써 CPFY에 비해 2배 정도 낮은 것으로 나타났으며, 동일모핵내 C7위치의 메칠치오메칠피로리딘기내에 C2 아민기를 갖지 않는 계열 보다는 생체이용율에서 20~30% 정도 감소되었고<sup>7)</sup>, 또한 여러 임상 사용 퀴놀론계 항생물질이 보이는 높은 생체이용율과도 다소 차이를 보였다.<sup>4)</sup>

DWP20349와 DWP20351의 약동학적 결과를 비교해 보면 -Cl기가 도입된 DWP20349가 C<sub>max</sub>, AUC, t<sub>1/2β</sub>, MRT, 및 T<sub>max</sub> 등에서 -OCH<sub>3</sub>기가 도입된 DWP20351보다 약동학적으로 다소 우수한 것으로 나타났으나, 생체이용율에서는 큰 차이를 보이지 않았다.

요중회수율에 있어서도 두 약물은 2% 이하로써 매우 낮았다. 이와같은 결과는 각 약물의 배설 형태는 항균활성을 갖지않는 대사체 형태이거나 배설되지 않고 신장이나 타 장기 등에 축적될 가능성이 있는 것으로 생각할 수 있다. 더우기 이러한 결과는 두 약물들이 보이는 낮은 클리어런스 값과도 일치되는 결과이다. 그러나 체내 축적 등의 여부는 24 시간이나 48 시간에서의 장기분포 및 연용투여 후의 조직내 분포특성을 확인해봄으로써 자세히 알 수 있을 것으로 판단된다. 한편 이와같은 결과로 볼 때, 대다수 퀴놀론계항생제들과 달리 본 약물들

은 요로감염에 대한 치료효과가 크지 않을 것으로 생각된다.

특이할만한 것은 본 두 신규 퀴놀론계 항생물질의 조직분포 결과인데, 각 약물을 흰쥐에 20 mg/kg로 정맥주사한 경우, 모두 폐에서 가장 높은 약물분포를 나타냈다. 특히 DWP20351은 경구투여시에도 폐조직 분포가 가장 높은 것으로 확인되었으며, C<sub>PFX</sub>와 비교시에도 약 7배에서 12배 정도 높게 분포하였다. 두 약물이 가지는 tissue to plasma ratio (T/P ratio)로 비교시에도, 대부분의 장기가 1 이상(최고 5.5)의 비율을 나타내는 것으로 보아 각 약물은 조직 친화력이 매우 큰 것으로 사료되며, 경구투여시 DWP20349보다는 DWP20351이 더 큰 것으로 판단된다. 게다가 이와같은 조직분포 결과는 두 약물의 큰 V<sub>dss</sub>값과도 일치하며, C<sub>7</sub>에 메칠치오아민기를 가지는 신규항생물질들의 조직분포 결과와도 유사한 것으로 보아, 전반적으로 이들 구조들은 조직 이행성이 매우 큰 것으로 생각된다. 한편 이것은 폐관련 질환의 경구용 항균제 개발시 DWP20351을 모핵으로한 구조적 개선연구의 필요성을 높게 시사해준다.

이와같은 결과를 종합하여 보면 DWP20349 및 DWP20351은 전신혈액 및 폐질환 등을 유발하는 일부 임상균주에 대한 뛰어난 항균력<sup>8)</sup>과 더불어 높은 혈장중 농도유지 및 우수한 폐이행성과, MRT 값 등으로 미루어 특정 급, 만성 폐질환 치료를 위한 경구 제제로의 개발 혹은 모핵으로의 이용 가능성이 큰 것으로 사료된다. 특히 위의 결과는, 혈장 중 동태에 있어서는 C<sub>7</sub>위치에 메칠치오아민기를 가지면서 C<sub>8</sub>위치에 -Cl기가, 조직이행성에 있어서는 -OCH<sub>3</sub>기가 더 유리한 구조임을 시사하며, 따라서 퀴놀론계 항균제 모핵내에 이들 구조의 적절한 균형은 뛰어난 항균력과 함께 우수한 약동학적 장점을 나타내는 새로운 경구용 항균제 개발을 제시해줄 수 있을 것으로 사료된다. 계속해서 이들 약물에 대한 약효평가로서 특정 폐렴균주들에 대한 호흡기 감염모델 시험연구, 대동물에서의 bioassay 및 HPLC 분석에 의한 혈장 동태연구, 다회 투여시 체내동태와 임상질환 모델에서의 체내동태 연구 등이 추가되어야 하며, 특히 독성관련 실험들을 통해 안전성 등에서도 보다 명확한 연구들이 함께 진행되어야 할 것이다.

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 vivo* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted 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) 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. : Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of DWQ-217, a fluorquinolone. *Yakhak Hoeji* **39**, 351 (1995).

7) 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. : Pharmacokinetic study on DWQ-013, a new quinolone, in rats and mice. *Yakhak Hoeji* **39**, 223 (1995).

8) Cho, J. Y., Choi, M. J., Son, H. J., Lee, J. W., Yu, Y. H. and Park, M. H. : *In vitro* activities and pharmacokinetics of cis- and trans-quinolone compounds. unpublished data.

9) Hanano, M., Umemira, K. and Iga, T. : *Applied Pharmacokinetics-Theory and Experiments*, Soft Science, Tokyo, p. 350 (1985).

10) Shim, C. K., Choi, E. J., Lee, S. W., Kim, D. O., Park, N. J., Kang, Y. S. and Yu, Y. H. : Pharmacokinetic study on DWQ-715, a New cephalosporin, in rats and mice. *J. Applied Pharmacol.* **2**, 204 (1993).



- 11) Gua, W., Kurz, J., Petersen, U., Ploschke, J. and Wuensche, C. : Isolation and structural elucidation of urinary metabolites of ciprofloxacin. *Arzeim.-Forsch.* **36**, 1545 (1986).
- 12) Nix, D. E., Spivey, J. M., Norman, A. and Schentag, J. J. : Dose-ranging pharmacokinetic study of ciprofloxacin after 200-, 300-, and 400-mg intravenous doses. *Ann. Pharmacother.* **26**, 8 (1992).
- 13) Weidekamm, E., Portmann, R., Suter, K., Par-tos, C., Dell, D. and Lucker, P. W. : Single- and multiple-dose pharmacokinetics of fleroxacin, a trifluorinated quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* **3**, 1909 (1987).
- 14) Joos, B., Ledergerber, B., Flepp, M., Bettex, J., Luthy, R. and Siegenthaler, W. : Comparison of high-pressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine. *Antimicrob. Agents Chemother.* **27**, 353 (1985).