

## 랫드에서 fluoroquinolone 항균제 DW-116의 단회 경구투여에 의한 태반통과와 약물동태연구

김종춘<sup>1\*</sup> · 윤효인<sup>2</sup> · 신호철<sup>1</sup> · 허정두<sup>1</sup> · 이종화<sup>1</sup> · 정문구<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>한국화학연구원 안전성연구센터, <sup>2</sup>충남대학교 수의과대학 수의학과

### Placental Transfer and Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of the Fluoroquinolone Antibacterial DW-116 in Rats

Jong Choon KIM\*, Hyo In YUN<sup>1</sup>, Ho Chul SHIN, Jeong Du HUR, Jong Hwa LEE and Moon Koo CHUNG

<sup>1</sup>Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology

<sup>2</sup>Department of Veterinary Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University

(Received March 4, 2002; accepted March 19, 2000)

**Abstract** – The present study was conducted to investigate the placental transfer and pharmacokinetics of the fluoroquinolone antibacterial DW-116 in pregnant rats. The placental transfer and pharmacokinetics of DW-116 were examined after a single oral dose of 500 mg [<sup>14</sup>C]DW-116/kg on gestational day 18. Maternal and fetal tissues were collected at 0.17, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 h after dosing. Maximum radioactivity was detected in maternal plasma, placenta, and whole fetus at 1 h, and in amniotic plasma at 4 h after dosing. Thereafter, radioactivity gradually disappeared from these tissues and was 16~28% of maximum levels at 24 h after dosing. Radioactivity in whole fetus were higher than those in the maternal plasma and placenta. The  $T_{1/2,abs}$ ,  $T_{1/2,\beta}$ , AUC,  $T_{max}$ , and  $C_{max}$  in the maternal plasma were approximately 6 min, 13.3 h, 1620 ug\*hr/ml, 0.5 h, and 136 ug/ml, respectively. Those in the placenta were approximately 20 min, 12.3 h, 2150 ug\*h/ml, 1.0 h, and 172 ug/ml, respectively. Those in the whole fetus were 13 min, 12.8 h, 2549 ug\*h/ml, 1 h, and 191 ug/ml, respectively. In the amniotic fluid of maternal uterus, the  $T_{1/2,abs}$ ,  $T_{1/2,\beta}$ , AUC,  $T_{max}$ , and  $C_{max}$  were approximately 1.3 h, 9.3 h, 2508 ug\*h/ml, 4.4 h, and 135 ug/ml, respectively. While DW-116 disappeared biphasically from maternal plasma, whole fetus and placenta, it was eliminated monophasically from amniotic fluid. In conclusion, this study demonstrated that the absorption and distribution of DW-116 in maternal plasma and placenta were extensively rapid, and that the test chemical well passed the blood-placenta barrier and was transferred to the fetus.

**Key words** □ Quinolone antibacterial, toxicokinetics, placenta, pregnant rat

퀴놀론계 항균제는 그람음성균의 감염증 치료에 가장 유용한 합성항균제 중의 하나로서 약 40여년의 치료 역사를 가지고 있다(Hooper와 Wolfson, 1991; Neu, 1992). 이 계열의 약물은 항말라리아제인 클로르퀸을 합성하는 과정에서 중류물로부터 분리한 1,8-naphthyridine, 즉 nalidixic acid가 그 효시이며(Lesher 등, 1962), 1984년에 미국 식품의약품안전청으로부터 시판허가를 받은 불소화된 퀴놀론 norfloxacin의 개발 이후 그 가치를 인정받게 되었다(Koga 등, 1980). Fluoroquinolone 항균제는 광범위한 항균범위, 우수한 항균활성, 긴 반감기, 우수한 생체이용률 등 여러 가지의 유용한 특성들을 가지고 있기 때문에 임상에서 그 사용량이 급격히 증가하고 있고, 또한 새로운 유도체들의 개

발이 활발하게 진행되고 있다. 퀴놀론 계열의 항균기전은 DNA의 전사, 재조합 및 복제과정에 필수효소인 세균의 DNA 선회효소(DNA gyrase)를 억제함으로써 세균의 증식을 억제하게 된다(Gootz와 Brighty, 1998; Walker, 1999).

DW-116은 동화약품공업(주) 중앙연구소에서 합성한 새로운 fluoroquinolone 항균제로서(Yoon 등, 1996), *in vitro* 시험에서 전반적인 항균력은 ciprofloxacin, ofloxacin 및 sparfloxacin에 비해 비슷하거나 다소 낮았지만 *in vivo* 시험에서는 이들 항균제와 유사한 활성을, 그리고 rufloxacin에 비해서는 1-2배 강한 항균활성을 보였다고 한다(Han 등, 1995; Choi 등, 1997; Hwang 등, 1997). Rufloxacin의 경우 *in vitro*에서 활성이 낮았지만 생체내에서는 우수한 약동력학적 특성과 강력한 항균활성 및 면역계의 자극효과를 가지고 있는 우수한 항균제로 평가되고 있다(Cuffini 등,

\*To whom correspondence should be addressed.

1994). DW-116의 약물동태시험결과, 마우스에서 최고혈중 농도와 반감기는 rifloxacin보다 2배 높은 수치를 보였고, 곡선하면적도 3배 이상 넓었다. 랫드에서도 rifloxacin에 비해 빠른 흡수와 2배 높은  $C_{max}$ 를 나타냈고, 곡선하면적, 반감기 및 뇨중배설은 비슷한 양상을 보였다고 한다(Lee, 1995; Park 등, 1997; Yu 등, 1997).

Fluoroquinolone 항균제는 다른 항균제들과 마찬가지로 위장관독성, 광독성, 신경독성, 관절병증 등의 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있으며(Wolfson과 Hooper, 1991; Shimada와 Hori, 1992; Takayama 등, 1995; Stahlmann과 Lode, 1999), 생식독성학적으로는 랫드 및 토끼에서 모독성과 발생독성을 유발하는 것으로 알려져 있다(Takayama 등, 1986; Umemura 등, 1988; Suzuki 등, 1990; Watanabe 등, 1992; Morinaga 등, 1996). 본 연구실에서도 fluoroquinolone 항균제 DW-116이 임신랫드에서 모독성과 발생독성을 유발한다는 것을 증명한 바 있다(Chung 등, 1999; Kim 등, 2000). 그러나 상기 시험에서는 배·태자에서 관찰된 발생독성이 모독성과 동반되어 나타났기 때문에 시험물질에 의한 직접적인 영향인지 아니면 모독성에 기인된 2차적인 영향인지를 명확하게 밝힐 수가 없었다. 일반적으로 표준화된 발생독성시험(Kim 등, 2001)에서는 모독성과 발생독성이 동반되어 나타날 경우 이들의 명확한 상관관계를 밝히는 것은 매우 어려우며, 이를 구명하기 위해서는 추가시험이 요구된다.

본 시험은 이전시험(Chung 등, 1999; Kim 등, 2000)에서 관찰된 발생독성이 DW-116의 투여에 의해 직접적으로 유발되었는지를 구명하기 위해 임신랫드에서 시험물질의 태반통과에 대한 독성동태특성을 평가하였다.

## 실험방법

### 공시동물

본 시험에서는 한국화학연구원 안전성연구부 실험동물육종실로부터 입수한 Sprague-Dawley 계통의 SPF 랫드를 사용하였다. 10주령의 수컷과 미경산 암컷을 입수한 후 1주일간의 검역 및 순화를 거친 뒤 건강하다고 판단된 것을 선발하여 시험에 공시하였다. 암수동물을 2:1로 동일한 사육상자에 하룻밤 동거교배시킨 다음 익일 오전에 질도말에서 정자가 확인된 동물을 교배가 성립된 것으로 판정하였다.

### 사육환경

본 시험은 온도  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , 상대습도  $50 \pm 10\%$ , 환기횟수 13~18회/h, 조명시간 12시간(08:00~20:00) 및 조도 200~300 lux로 설정된 차폐시설에서 수행하였다. 순화 및 검역 기간에는 스테인레스제 방사육상자(196W×350L×180H mm)에 3마리씩 수용하였으며, 교배가 확인된 동물은 폴리

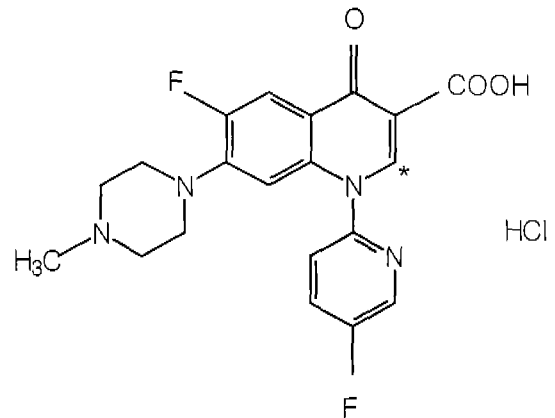


Fig. 1. Chemical structure of DW-116 Asterisk indicates the position of  $^{14}\text{C}$ .

카보네이트제 사육상자(240W×390L×175H mm)에 개체별로 수용하였다. 시험기간중 방사선조사(25 kGy)로 멸균한 실험동물용 고형사료(제일사료)와 자외선 유수살균기로 소독시킨 상수도수를 자유섭취시켰다. 본 시험은 미국실험동물관리인증협회(American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care)로부터 인증된 시설에서 수행하였다. 모든 시험방법은 기관내 동물관리사용위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 검토되었다.

### 시험물질

시험물질은 동화약품공업(주) 중앙연구소에 합성한 fluoroquinolone 항균제 DW-116을 사용하였으며, 화학구조( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ , 분자량 436.84)는 Fig. 1과 같다. 시험물질에  $^{14}\text{C}$ 의 표지는 SRI International (Menlo Park, CA, USA)에서 고유활성도  $74 \mu\text{Ci}/\text{mg}$  ( $32.3 \text{ mCi}/\text{mmol}$ )으로 하였고, 비표지체와 혼합하여 0.5% CMC 용액(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)에 현탁한 후 투여하였다.

### 시험군의 구성

교배가 성립된 26마리의 암컷랫드를 임신 16일째에 체중을 측정하여 임신유무를 확인한 다음 평균체중에 가깝고 외관상 건강한 21마리의 임신동물을 선발하였다. 이 동물들을 7개 시험군(0.17, 0.5, 1, 2, 4, 8, 및 24시간 부검군)에 3마리씩 체중이 균등히 분포되도록 체중순위에 의한 “리”자법에 따라 균분리하였다.

### 투여경로 및 용량설정근거

본 시험물질의 임상예정경로인 경구를 투여경로로 선택하였다. 시험물질의 투여용량은 이전의 랫드 발생독성시험(Kim 등, 2000)에서 모독성 및 발생독성용량으로 확인된

500 mg/kg을 사용하였다.

**시험물질의 투여**

임신 18일째의 오전중에 경구투여용 존대와 1회용 주사기를 이용하여 체중 kg당 10 ml의 투여액량으로 1회 경구 투여하였다. 각 임신동물은 시험물질을 투여하기 전에 16시간 동안 절식을 하였고, 시험물질을 투여한 후 4시간째에 사료를 다시 자유급여 하였다.

**부검 및 장기적출**

시험물질을 투여한 후 0.17, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간째에 각각 3마리의 임신동물을 부검하였다. 에테르로 경마취한 다음 후대정맥에서 채혈을 하였고, 복대동맥을 절단하여 방혈치사시켰다. 혈액은 헤파린 처리(ml당 5000 IU의 20 μl)된 튜브에 채집한 다음 즉시 6000 g로 2분간 원심분리하여 상층액 200 μl의 혈장을 분석에 이용하였다. 채혈이 끝난 모체의 자궁벽을 절개한 다음 태반과 태자를 적출하였고, 주사기를 이용하여 200 μl의 양수를 채취하였다. 태자는 태반과 양막으로부터 주의해서 분리하였고, 태반과 태자는 생리식염수로 씻어 주었다. 각 모체별로 1마리의 전태자(whole fetus)를 채취하여 증류수 5 ml을 첨가한 후 균질화한 상층액 200 μl를 분석에 이용하였다.

**시료의 처리**

모체혈장과 양수는 총 방사활성을 측정하기 위해 scintillation 바이알에 넣은 다음 15 ml의 scintillation cocktail (Instagel-XF, Packard, St. Louis, MO, USA)을 첨가하였다. 태반과 전태자 조직은 scintillation 바이알에 넣어 세절과정과 2 ml의 조직용해제(Soluene, Packard, St. Louis, MO, USA)를 첨가하여 약 48시간 동안 용해·탈색시킨 다음 15 ml의 scintillation cocktail을 첨가하였다.

**시료의 분석 및 해석**

시료의 방사활성은 Beckman LS 6000 liquid scintillation beta counter (Beckman Instruments, CA, USA)를

이용하여 측정하였다. Background 바이알 레이터는 약 50 dpm 정도로 비교적 양호한 분석이 가능하였으며, 조제된 방사활성약물의 양과 [<sup>14</sup>C]DW-116을 표준약물과 비교하여 농도를 산출하였다. 모체혈장과 태반, 전태자 및 양수에서의 약물농도추이를 관찰하였으며, 약물동태해석은 “MULTI” 프로그램을 이용하여 해석하였다. 동태 파라미터로서는 흡수속도상수(K01, absorption rate constant to central compartment), 중심구획으로부터의 소실속도상수(K10, elimination rate constant from central compartment), 흡수반감기(t<sub>1/2,abs</sub>, absorption half-life), 중심구획으로부터 말초구획으로의 분포속도상수(K12, distribution rate constant from central compartment to peripheral compartment), 말초구획으로부터 중심구획으로의 분포속도상수(K21, distribution rate constant from peripheral compartment to central compartment), 혈중농도 곡선하면적(AUC, area under the plasma drug concentration-time curve), 분포속도상수(Alpha, distribution rate constant), 총체적 소실속도상수(Beta, overall elimination rate constant), 분포반감기(t<sub>1/2,α</sub>, half-life of alpha phase), 소실반감기(t<sub>1/2,β</sub>, half-life of beta phase), 0시간의 분포상 절편농도(A, zero-time intercept of alpha phase), 0시간의 소실상 절편농도(B, zero-time intercept of beta phase), 최고혈중농도(C<sub>max</sub>, highest plasma drug concentration)를 산출하였다.

**실험결과**

시험물질의 방사활성은 LSC분석으로 양호하게 측정할 수 있었다. Scintillation cocktail 함유 바이알의 background 계수결과는 50 dpm이하로 경시별 약물 방사활성 분석에 방해가 되지 않았다. 약물동태해석시 모체의 혈장과 태반 및 전태자에서의 DW-116의 농도는 two-compartment open model system이 적합하였고, 양수에서의 농도는 one-compartment open model system이 적합한 것으로 해석되었다(Gibaldi, 1991). Fitting 결과치와 실측치는 높은 근사치를 얻을 수 있었으며, 약물동태 파라미터도 신뢰성(변이계수 <20%)있게 산출되었다. 이러한 결과로부터 DW-116

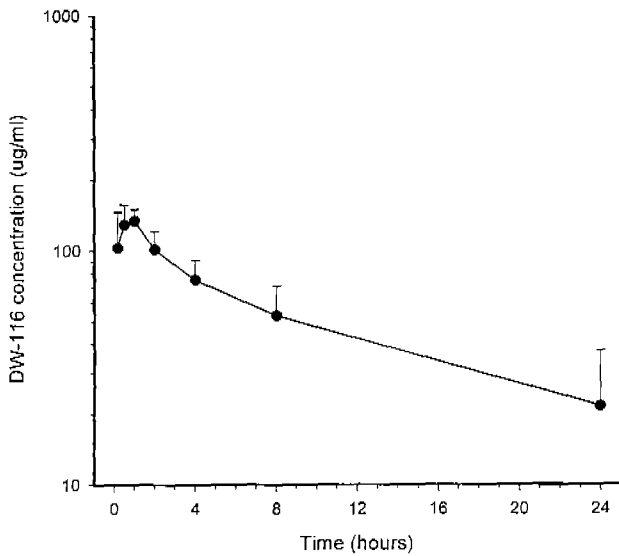
**Table I.** Maternal and fetal tissue distribution of radioactivity in pregnant rats given a single oral dose of 500 mg [<sup>14</sup>C]DW-116/kg on gestational day 18

Time postdose (h)	Plasma	Placenta	Whole fetus	Amniotic fluid
0.17	102.7 ± 43.3	70.5 ± 14.8	90.6 ± 30.5	10.4 ± 1.56
0.5	129.3 ± 29.2	155.2 ± 30.3	163.8 ± 31.4	40.6 ± 12.2
1	134.5 ± 15.6	170.6 ± 23.9	200.0 ± 24.4	74.6 ± 14.0
2	101.2 ± 20.1	140.0 ± 26.2	164.5 ± 29.1	123.1 ± 21.2
4	75.0 ± 16.4	102.3 ± 24.7	138.7 ± 31.2	133.1 ± 23.8
8	52.8 ± 17.9	71.9 ± 27.6	89.1 ± 37.3	111.9 ± 34.7
24	21.6 ± 15.7	29.6 ± 23.5	32.8 ± 30.0	37.4 ± 36.7

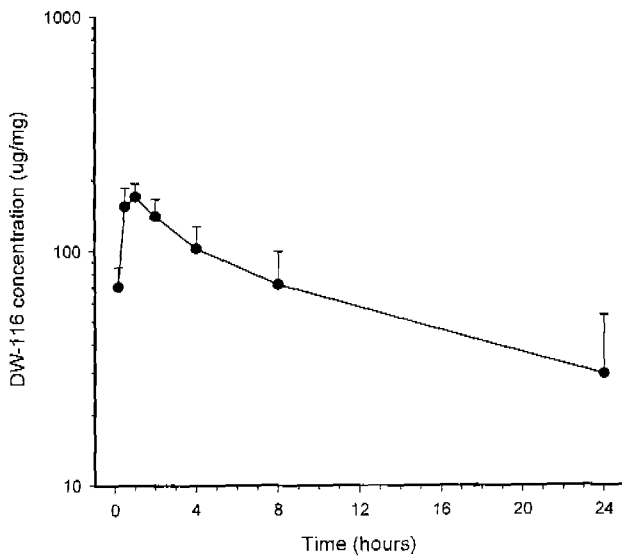
Values are expressed as ug/mg or ml of tissue (n=3).

이 모체 및 태자조직의 생체내 동태는 중심구획과 말초구획으로 구분된 약물동태론적 2구획 특성을 나타내는 것으로 보이며, 양수의 경우 first-order 이동 및 소실동태를 나타내는 것으로 보였다.

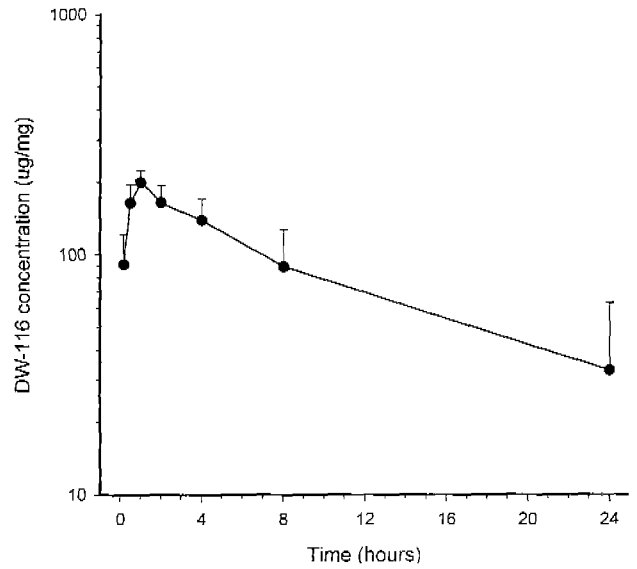
모체혈장과 태반, 전태자 및 양수에서의 약물농도추이에 대한 분석결과는 Table 1에 요약하였다. 임신동물에게 경구 투여된 시험물질은 빠르게 흡수되어 모체혈장에서 투여 후 1시간째에 최고치를 나타내었으며, 이후 점진적으로 감소하



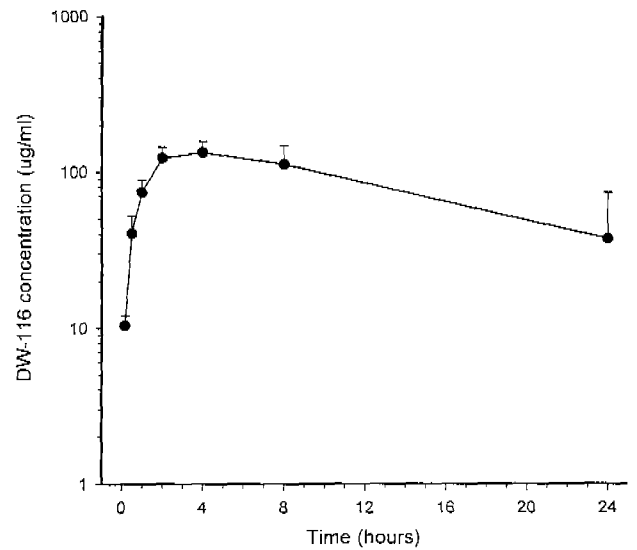
**Fig. 2.** Maternal plasma concentration of radioactivity in pregnant rats after a single oral dose of 500 mg/kg [<sup>14</sup>C]DW-116. Each value is expressed as mean and SEM (n=3).



**Fig. 3.** Maternal plasma concentration of radioactivity in pregnant rats after a single oral dose of 500 mg/kg [<sup>14</sup>C]DW-116. Each value is expressed as mean and SEM (n=3).



**Fig. 4.** Concentration of radioactivity in whole fetus following a single oral dose of 500 mg/kg [<sup>14</sup>C]DW-116 in pregnant rats. Each value is expressed as mean and SEM (n=3).



**Fig. 5.** Amniotic fluid concentration of radioactivity in pregnant rats after a single oral dose of 500 mg/kg [<sup>14</sup>C]DW-116. Each value is expressed as mean and SEM (n=3).

여 투여 후 24시간째에는 최고치의 16.1%로 나타났다. 태반에서의 농도변화는 모체혈장에서의 거동과 아주 유사한 흡수 및 소실속도를 나타내었다. 태반에서도 투여 후 1시간째에 최고농도를 나타내었으며, 이후 점진적으로 감소하여 투여 후 24시간째에는 최고치의 17.4%로 나타났다. 전태자 및 양수에서 시험물질의 방사활성을 측정된 결과, 모동물에게 경구투여된 시험물질은 빠르게 태반을 이행하여 태자 및 양수에 분포되는 것으로 나타났다. 전태자에서의 약물의 최고농도는 투여 후 1시간째에 최고치를 나타내었으며, 투여

**Table II.** Estimated pharmacokinetic parameters for [<sup>14</sup>C]DW-116-driven radioactivity in pregnant rats given a single oral dose of 500 mg [<sup>14</sup>C]DW-116/kg on gestational day 18

Parameters	Plasma	Placenta	Whole fetus	Amniotic fluid
K01 (h <sup>-1</sup> )	6.534 ± 1.339	1.871 ± 0.868	3.106 ± 0.615	0.514 ± 0.094
K10 (h <sup>-1</sup> )	0.095 ± 0.015	0.131 ± 0.055	0.088 ± 0.021	0.074 ± 0.012
T <sub>1/2, abs</sub> (h)	0.106 ± 0.022	0.371 ± 0.172	0.223 ± 0.044	1.348 ± 0.245
K12 (h <sup>-1</sup> )	0.159 ± 0.090	0.460 ± 0.472	0.074 ± 0.080	
K21 (h <sup>-1</sup> )	0.242 ± 0.162	0.405 ± 0.149	0.174 ± 0.299	
AUC (ug*h/ml)	1619.9 ± 179.3	2149.6 ± 84.20	2548.6 ± 378.2	2507.7 ± 239.4
Alpha (h <sup>-1</sup> )	0.444 ± 0.242	0.939 ± 0.660	0.282 ± 0.357	
Beta (h <sup>-1</sup> )		0.052 ± 0.015	0.056 ± 0.005	0.054 ± 0.037
T <sub>1/2, α</sub> (h)		1.562 ± 0.853	0.738 ± 0.519	2.462 ± 3.121
T <sub>1/2, β</sub> (h)	13.337 ± 3.859	12.273 ± 1.129	12.770 ± 8.737	9.309 ± 1.531
A (ug/ml)	85.513 ± 18.48	342.07 ± 622.3	115.62 ± 80.79	
B (ug/ml)	75.452 ± 21.47	114.62 ± 10.90	120.16 ± 107.5	
T <sub>max</sub> (h)	0.526 ± 0.057	0.999 ± 0.057	1.023 ± 0.082	4.394 ± 0.383
C <sub>max</sub> (ug/ml)	135.96 ± 6.009	171.72 ± 7.384	190.53 ± 8.117	134.62 ± 7.806

Values are presented as means±calculated SEM (n=3).

후 24시간째에는 최고치의 16.4%로 감소하였다. 양수에서의 약물농도는 투여 후 4시간째에 최고치를 나타내었고, 이후 점진적으로 감소하여 투여 후 24시간째에는 최고치의 28.1%를 나타내었다. 전태자에서 측정된 방사활성은 모체혈장에서의 그것에 비해 거의 모든 측정시기에서 높은 것으로 나타났으며, 약물의 흡수·분포·소실상의 농도변화는 모체혈장의 농도추이에 크게 의존하는 것으로 나타났다.

모체혈장과 태반, 전태자 및 양수에서의 약물농도 거동은 Fig. 2~5에 나타내었고, 약물동태파라미터의 산출결과는 Table 2에서 보는 바와 같다. 모체혈장에서의 DW-116의 흡수반감기 및 소실반감기는 각각 6분 및 13시간 정도였으며, 곡선하면적은 1620 ug\*h/ml, 최고혈중농도도달시간 및 최고혈중농도는 각각 0.5시간 및 136 ug/ml 정도였다. 태반에서의 흡수반감기 및 소실반감기는 각각 20분 및 12시간 정도였으며, 곡선하면적은 약 2150 ug\*h/m, 최고혈중농도도달시간 및 최고혈중농도는 각각 1시간 및 172 ug/ml 정도였다. 전태자 조직중의 흡수반감기 및 소실반감기는 각각 13분 및 13시간 정도였으며, 곡선하면적은 약 2549 ug\*h/ml, 최고혈중농도도달시간 및 최고혈중농도가 각각 1시간 및 191 ug/ml 정도였다. 양수에서의 흡수반감기 및 소실반감기는 1.3시간 및 9.3시간 정도였고, 곡선하면적은 약 2508 ug\*h/ml, 최고혈중농도도달시간과 최고혈중농도는 4.4시간 및 135 ug/ml 정도였다.

### 고 찰

본 시험은 임신랫드에서 DW-116을 발생독성용량으로 단회 경구투여한 후 태반통과에 대한 독성동태특성을 평가하

고자 하였다. 독성동태는 약물의 체내동태학적 특성을 안전성평가시험에 도입한 것으로서 약물동태학적 개념을 기반으로 하여 생체내 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설과정(ADME) 등의 동태전반에 관한 정보를 독성과 연관시켜 속도론적으로 평가하는 것이며, 임상용량을 훨씬 상회하는 용량 즉, 독성유발용량에서의 약물동태시험 또는 독성물질의 체내동태시험으로 표현되기도 한다(Kato 등, 1993; Shin 등, 2000). 생식독성시험에서는 일반적으로 태반통과와 조직분포 등의 독성동태를 분석하여 참고자료로서 이용하고 있다(Saillenfait 등, 1999; Abu-Qare 등, 2000; Schwartz, 2001).

모동물과 태자에서 방사활성도를 측정한 결과, 본 시험물질은 모동물에서 경구투여 후 빠르게 흡수되어 혈액에 분포하고, 또한 빠르게 혈액-태반 장벽을 통과한 다음 태자로 이행하여 태자조직 및 양수내로 분포하는 것으로 나타났다. 모동물에게 경구투여된 시험물질은 투여 후 10분째에 모동물뿐만 아니라 태자조직에서도 상당히 높은 방사활성도를 나타내었으며, 투여 후 1시간째에 최고치를 나타내었고, 이후 서서히 감소하여 24시간째에는 대부분의 수치가 최고치의 약 10~20%를 나타내었다. 전태자조직에서의 방사활성도가 거의 모든 시점에서 모체혈장 및 태반에서의 방사활성도보다 높게 나타난 것은 본 시험물질이 태반을 매우 잘 통과하여 태자에 분포한다는 것을 나타낸다. 또한 모체 혈장에서의 방사활성도에 비해 투여 후 30분부터 24시간까지 안정적으로 높게 나타난 것은 태자에서의 약물의 소실이 모체혈장보다 더 느리다는 것을 나타낸다. 전태자조직과 양수의 경우 투여 후 24시간째에도 방사활성도가 최고농도의 16.4~28.1%로 나타났는데, 이는 본 시험물질이 반복투여되면 태

자조직에 축적이 될 가능성을 보여주는 것이며, 모동물의 장기에 비해서 다소 높은 방사활성농도를 나타낸 것은 모동물보다 태지에서 발생독성을 유발할 가능성이 더욱 높다는 것을 암시해 준다.

DW-116의 단회 경구투여 후 모체혈장과 전태자 및 태반에서 측정된 방사활성농도의 약물동태평가는 two-compartment open model이 요구되었다. 두가지의 다른 분포속도상수와 총체적 소실속도상수는 시험물질의 빠른 분포와 조직으로부터의 느린 소실속도를 나타내었다. 모체혈장에서 DW-116의 흡수반감기 및 소실반감기는 각각 6분 및 13.3시간 정도로 전태자 및 태반 조직에서 관찰된 소실반감기와는 큰 차이를 보이지 않았다. 이는 본 약물이 신속하게 흡수되어 상당시간 모체혈장에 분포되는 것으로 평가되며 약 0.5시간의 최고혈중농도 도달시간 및 최고혈중농도의 파라미터값에서도 잘 알 수 있다. 모체혈장에서의 동태학적 특성은 태반 및 전태자에서도 유사하다는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 DW-116이 태반을 쉽게 통과하여 태자조직에 상당시간 분포한다는 것을 나타낸다. 이는 다시 말해 본 시험물질은 모체에서 약리효과를 기대할 수 있으나 발생독성 유발의 가능성 또한 크다고 판단된다. 한편, 전태자와 양수에서의 곡선하면적은 모체혈장에서의 곡선하면적에 비해 현저(54.8~57.3%)하게 높은 것으로 나타났는데, 이는 곧 임신동물에 경구투여된 DW-116은 모체조직에 비해 태자조직에서 더 높은 농도로 장시간 잔류한다는 것을 나타낸다.

모체자궁내 양수에로의 약물유입 동태도 잘 구명되었는데, 소실반감기가 약 9.3시간으로 산출되어 태 장기에 비해 약물이행시간이 상당 소요되는 것을 알 수 있었으며, 최고혈중농도 도달시간이 약 4.4시간으로 나타난 것도 이를 잘 지지해주고 있다.

Fluoroquinolone 항균제는 세균의 DNA 선회효소를 선택적으로 억제하고 이로 인하여 그람음성 및 그람양성균을 사멸시킨다고 한다(Gootz와 Brighty, 1998; Walker, 1999). 그러나 ciprofloxacin, ofloxacin, fleroxacin 등의 일부 새로운 퀴놀론항균제는 포유동물의 위상이성질화효소 II (topoisomerase II) 에도 작용하여 세포독성효과를 나타낸다고 한다(Yamashita 등, 1992; Ebisuno 등, 1997). DNA에 작용하는 세포독성물질들이 발생독성을 유발한다는 것은 잘 알려진 사실이며(Chung 등, 1998), 퀴놀론항균제가 포유동물의 위상이성질화효소 II에서 증가된 억제활성을 보이게 되면 매우 높은 세포증식율을 나타내는 배지에 심각한 발생독성을 유발할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 본 시험에서 증명된 바와 같이 임신동물에 투여된 DW-116이 태자조직으로 빠르게 이행하여 고농도로 장시간 분포하면 상기한 기전을 통하여 발생독성을 유발할 수 있을 것으로 판단된다.

결론적으로 본 시험물질의 발생독성발현 농도인 500 mg/kg 용량에서의 약물동태특성이 발생독성을 유발할 수 있는

충분한 체내 흡수, 분포 및 소실상을 나타내었다는 것과 신속한 태반통과와 태자내 분포 등의 특징적인 동태성격을 정량적으로 확인할 수 있었다. 즉, 임신동물에게 경구투여된 DW-116은 빠르게 흡수되어 모체혈액에 장시간 고농도로 분포하고, 또한 혈액-태반 장벽(blood-placenta barrier)을 쉽게 통과하여 태자조직으로 이행한다는 것을 알 수 있었다.

## 참고문헌

- Abu-Qare, A. W., Brownie, C. F. and Abou-Donia, M. B. (2000). Placental transfer and pharmacokinetics of a single dose of [<sup>14</sup>C]p-nitrophenol in rats. *Arch. Toxicol.*, **74**, 388-396.
- Choi, K. H., Hong, J. S., Kim, S. K., Yoon, S. J. and Choi, E. C. (1997). *In-vitro* and *in-vivo* activities of DW-116, a new fluoroquinolone. *J. Antimicrob. Chemother.*, **39**, 509-514.
- Chung, M. K., Kim, J. C. and Lim, K. H. (1999). Developmental toxicity of DW-116, a new fluoroquinolone antibacterial agent, in rats. *J. Toxicol. Pub. Health*, **15**, 495-501.
- Chung, M. K., Kim, J. C. and Roh, J. K. (1998). Embryotoxic effects of SKI 2053R, a new potential anticancer agent, in rats. *Reprod. Toxicol.*, **12**, 375-381.
- Cuffini, A. M., Tullio, V., Allocco, A., Paizis, G., De Leo, C. and Carlone, N. A. (1994). Effect of rufloxacin upon non-specific immune defences: *in-vitro*, *ex-vivo* and *in-vivo* results. *J. Antimicrob. Chemother.*, **34**, 545-553.
- Ebisuno, S., Inagaki, T., Kohjimoto, Y. and Ohkawa, T. (1997). The cytotoxic effects of fleroxacin and ciprofloxacin on transitional cell carcinoma *in vitro*. *Cancer*, **80**, 2263-2267.
- Gibaldi, M. (1991). *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics* (4th ed), pp. 5, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Gootz, T. D. and Brighty, K. E. (1998). Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In *The Quinolones* (2nd ed) (V.T. Andriole, Ed.), pp. 29-80, Academic Press, San Diego.
- Han, K. O., Hwang, Y. H., Lee, W. Y., Chung, Y. H., Yoon, S. J. and Lee, D. K. (1995). *In vitro* and *in vivo* activity of DW-116, a new quinolone antibiotic. *35th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* F193 (Abstract).
- Hwang, Y. H., Han, K. O., Lee, J., Yang, H. B., Chung, Y. H., Yoon, S. J. and Lee, D. K. (1997). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of DW-116, a new quinolone antibiotic. *J. Appl. Pharmacol.*, **5**, 187-193.
- Hooper, D. C. and Wolfson, J. S. (1991). Fluoroquinolone antibacterial agents. *New Engl. J. Med.*, **324**, 384-394.
- Kato, R., Case, D. E., Hokusui, H., Noda, K., Sagami, F., Horii, I., Mayahara, H., Cayen, M. N., Marriott, T. B. and Igarashi, T. (1993). Toxicokinetics: its significance and practical problems. *J. Toxicol. Sci.*, **18**, 211-238.
- Kim, J. C., Yun, H. I., Shin, H. C., Han, S. S. and Chung, M. K. (2000). Embryo lethality and teratogenicity of a new fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rats. *Arch. Toxicol.*, **74**, 120-124.
- Kim, J. C., Shin, H. C., Cha, S. W., Koh, W. S., Chung, M. K.

- and Han, S. S. (2001). Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.*, **69**, 2611-2625.
- Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S. and Irikura, T. (1980). Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, **23**, 1358-1363.
- Lee, D. K. (1995). Pharmacokinetic study of a new quinolone, DW-116. *Drugs*, **49**, 323-325.
- Leshner, G. Y., Forelich, E. D., Gruet, M. D., Bailey, J. H. and Brundage, R. P. (1962). 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1063-1068.
- Morinaga, T., Fujii, S., Furukawa, S., Kikumori, M., Yasuhira, K., Shindo, Y., Watanabe, M. and Sumi, N. (1996). Reproductive and developmental toxicity studies of prulifloxacin (NM441) (3): a teratogenicity study in rabbits by oral administration. *J. Toxicol. Sci.*, **21**(Suppl. I), 207-217.
- Neu, H. C. (1992). Quinolone antimicrobial agents. *Annu. Rev. Med.*, **43**, 465-486.
- Park, Y. H., Jung, B. H., Chung, B. C., Park, J. and Mitoma, C. (1997). Metabolic disposition of the new fluoroquinolone antibacterial agent DW116 in rats. *Drug. Metabol. Disposit.*, **25**, 1101-1103.
- Saillenfait, A. M., Payan, J. ., Langonne, I., Gallissot, F., Sabate, J. P., Beydon, D. and Fabry, J. P. (1999). Assessment of the developmental toxicity and placental transfer of 1,2-diethylbenzene in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **37**, 1089-1096.
- Schwartz, S. (2001). Providing toxicokinetics support for reproductive toxicology studies in pharmaceutical development. *Arch. Toxicol.*, **75**, 381-387.
- Shimada, J. and Hori, S. (1992). Adverse effects of fluoroquinolones. *Prog. Drug. Res.*, **38**, 133-143.
- Shin, H. C., Kim, E. J. and Han, S. S. (2000). Overview of toxicokinetics. *Korean J. Lab. Ani. Sci.*, **16**, 115-122.
- Stahlmann, R. and Lode, H. (1999). Toxicity of quinolones. *Drugs* **58**(Suppl. 2), 37-42.
- Suzuki, T., Ishikawa, S., Ogawa, Y., Takahashi, T. and Abe, Y. (1990). Teratological study of fleroxacin in rabbits. *Chemotherapy*, **38**(S-2), 272-279.
- Takayama, S., Hirohashi, M., Kato, M. and Shimada, H. (1995). Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J. Toxicol. Environ. Health*, **45**, 1-45.
- Takayama, S., Watanabe, T., Akiyama, Y., Ohura, K., Harada, S., Matsushashi, K., Mochida, K. and Yamashita, N. (1986). Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneim. Forsch.*, **36**, 1244-1248.
- Umemura, T., Sasa, H., Lizuka, T. and Yanagita, T. (1988). Teratological study of oral administration of NY-198 in rabbits. *Chemotherapy*, **36**(S-2), 391-410.
- Walker, R. C. (1999). The fluoroquinolones. *Mayo Clin. Proc.*, **74**, 1030-1037.
- Watanabe, T., Fujikawa, K., Harada, S., Ohura, K., Sasaki, T. and Takayama, S. (1992). Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneim. Forsch.*, **42**, 374-377.
- Wolfson, J.S. and Hooper, D. C. (1991). Overview of fluoroquinolone safety. *Am. J. Med.*, **91**, 153S-161S.
- Yamashita, Y., Ashizawa, T., Morimoto, M., Hosomi, J. and Nakano, H. (1992). Antitumor quinolone with mammalian topoisomerase II mediated DNA cleavage activity. *Cancer Res.*, **52**, 2818-2822.
- Yoon, S. J., Chun, Y. H., Lee, C. W., Oh, Y. S., Choi, D. R. and Kim, N. D. (1996). Novel quinolone carboxylic acid derivatives. USA Patent No. 5496947-A-6.
- Yu, I. L., Chung, S. J., Lee, M. H. and Shim, C. K. (1997). Pharmacokinetics of 1-(5-fluoro-2-pyridyl)-6-fluoro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolone-3-carboxylic acid hydrochloride (DW-116), a new quinolone antibiotic in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, **86**, 550-553.