

8-Fluorociprofloxacin과 Ciprofloxacin의 시험관내 및 생체내 항균 효과와 약물동태의 비교

최경업* · 정용환 · 김제학

제일제당(주) 종합연구소 약리 독성 연구실

(Received March 13, 1993)

In vitro and *in vivo* Antibacterial Activities and Pharmacokinetics of 8-Fluorociprofloxacin and Ciprofloxacin

Kyung Eob Choi*, Yong Hwan Jung and Je Hak Kim

Department of Pharmacology and Toxicology, R&D Center, Cheil Foods & Chemicals Inc.
522-1, Dukpyong-Ri, Majang-Myon, Ichon-Kun Kyongki-Do, Korea

Abstract—8-Fluorociprofloxacin(8-FCP) is an investigational quinolone derivative that is substituted with fluorine at the C-8 position of ciprofloxacin(CP). It was found that the *in vitro* activity of 8-FCP against Gram(+) bacteria was more potent than that of CP, but the opposite against Gram(-) bacteria was true. However, 8-FCP showed better *in vivo* efficacy than CP against representative Gram(-) organisms, *E. coli* and *K. pneumoniae*. In an attempt to seek for factors causing this discrepancy in the antibacterial activities, a comparative pharmacokinetic study of 8-FCP and CP was conducted in mice and rats treated either intravenously or orally at a single dose of 30 mg/kg. The pharmacokinetic parameters in mice were as follows; the mean peak serum concentrations(C_{max}) following *i.v.* and oral doses were 12.4 and 5.3 $\mu\text{g/ml}$ for 8-FCP, and 9.5 and 2.5 $\mu\text{g/ml}$ for CP, respectively. The terminal half-life($t_{1/2\beta}$) was 72.9 min for 8-FCP, and 98.2 min for CP, and the oral bioavailability(F) was 89.9% for 8-FCP, and 50.5% for CP. In rats, the mean (\pm SD) C_{max} after *i.v.* administration were 11.6 ± 1.6 $\mu\text{g/ml}$ for 8-FCP, and 10.2 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$ for CP, whereas oral administration produced C_{max} of 5.9 ± 1.8 $\mu\text{g/ml}$ for 8-FCP and 1.1 ± 0.9 $\mu\text{g/ml}$ for CP, respectively. The $t_{1/2\beta}$ was 67.9 ± 8.4 min for 8-FCP, and 76.4 ± 7.2 min for CP. The F was $88.6 \pm 6.3\%$ for 8-FCP, and $40.7 \pm 6.5\%$ for CP. Marked differences were observed between the two quinolones in the C_{max} and the area under the concentration-time curve obtained after oral administration in mice and rats. The extent of 8-FCP absorption in both mice and rats was approximately 2-fold higher than that of CP, suggesting that the fluorine atom attached to C-8 plays an important role in facilitating oral absorption from the gastrointestinal tract.

Keywords □ 8-Fluorociprofloxacin, ciprofloxacin, antibacterial activities, pharmacokinetics.

1987년에 물질특허제도의 국내도입으로 신약개발의 필요성이 절실하게 요구되었고, 특히 항생/항균제 분야의 신약개발은 항생약효 스크리닝 및 평가방법의 용이성과 경제성 때문에 대부분 국내 신의약 연구소에서 지난 5년간 활발하게 진행해오고 있다. 새로운 퀴놀론계 항균제의 연구개발은 전세계적으로 약 20

여년 전부터 시작되었으며, 현재까지 개발된 모든 퀴놀론은 1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid의 골격구조를 갖고 있다. 초기에 개발된 퀴놀론으로서 nalidixic acid, oxolinic acid, piromidic acid 등이 있으나, 이들의 항균효과 및 경구투여 후의 혈중농도가 높지 않기 때문에, 요로감염증치료에만 제한적으로 사용되었다. 1970년대 후반기에, 퀴놀론 골

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

격구조의 6번위치(C-6)에 fluorine기의 치환과 7번위치(C-7)에 piperazinyl moiety의 도입으로, 항균효과뿐만아니라 약동학적 profile이 개선된 퀴놀론이 소개되었다. 이러한 퀴놀론 유도체들(norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacin, fleroxacin, pefloxacin 등)은 *Staphylococcus aureus* 및 *Pseudomonas aeruginosa*에 대해 보다 높은 항균력을 보이고, 약동학적으로 비교적 우수하여 임상사용 범위를 넓히고 있다. 일반적으로, 퀴놀론의 경구 흡수이용률은 40~95%이고, 반감기는 3~10시간으로 광범위한 variability를 나타내고 있는데, 이는 각 퀴놀론의 화학 구조적 특징에 따른 약동학적 차이를 반영하는 것이다.¹⁾ 최근에 이르러, 약동학적 profile과 *in vivo* 활성을 획기적으로 개선할 목적으로, lomefloxacin, fleroxacin, PD-117596(Parke-Davis, Ann Arbor, MI, U.S.A.) 등과 같이, C-8 위치에 불소나 염소로 치환시킨 새로운 퀴놀론의 개발이 세계적으로 진행되고 있다.²⁾ 따라서, C-8 위

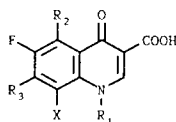
치에 불소원자 도입이 *in vitro* 및 *in vivo* 항균활성에 미치는 영향을 평가하고, *in vivo* 활성과 약동학적 특성의 상관관계를 규명하고자, 8-fluorociprofloxacin (8-FCP) [1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinoline-3-carboxylic acid]을 합성하였다(Fig. 1). 동시에, 그람 양성균과 *Pseudomonas*균을 포함한 그람 음성균에 광범위한 항균력을 갖고, 상기도 감염등 각종 감염증 치료에 사용되고 있는 ciprofloxacin(CP)[1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinoline-3-carboxylic acid]을 비교약물로 사용하였다.³⁾ 8-FCP와 CP의 *in vitro* 및 *in vivo* 항균활성은 MIC test와 생쥐 전신 감염 방어효과 시험을 통해 비교하였다. 또한, 두 시험약물 각각을 생쥐와 흰쥐에 경구와 정맥주사로 투여한 후, 경구 흡수도를 포함한 각종 약물동력학변수를 계산하여 비교하였다.

실험방법

시험약물 및 시약—8-Fluorociprofloxacin(8-FCP)은 제일제당(주) 종합연구소에서 합성하였고, ciprofloxacin(CP)은 제일제당(주) 제약사업부에서 생산하는 제품을 사용하였다. 시약으로 NaOH, HCl, KH₂PO₄, lactic acid 등은 Sigma Chemical Company(St. Louis, MO, U.S.A.)에서 구입하였으며, acetonitrile, methanol 및 증류수는 HPLC grade를 사용하였다.

실험동물—체중 20~25g의 수컷 ICR 생쥐와 180~220g의 수컷 Sprague-Dawley(SD) 흰쥐를 사용하였다. 경구 투여군은 물을 자유롭게 공급하면서, 12시간전에 절식시킨 후 약물을 투여하였다.

***In vitro* 항균효과 시험(MIC test)**—통상적인 2배수 한천 단계희석법으로 시험약물의 MIC(minimum inhibitory concentration, µg/ml)를 측정하였다.⁴⁾ 시험배지로는 Mueller-Hinton agar(pH 7.2, Difco, Detroit, MI, U.S.A.)를 사용하였다. 시험균주로는 *S. aureus* 등 Gram 양성균 8종 및 *E. coli* 등 Gram 음성균 15종을 포함하는 총 23종의 표준균주를 사용하였다. 시험약물의 최고농도는 50 µg/ml이고, 최저 농도는 0.001 µg/ml이었다. 시험약물을 함유한 한천평판에 시험균을 spot당 약 10⁴ CFU(colony forming units) 되게 접종하고, 37°C에서 18시간 배양한 후, 육안으로 균의 성장여부를 관찰하여 성장이 억제된 가장 낮은



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	X
8-Fluorociprofloxacin		H		F
Ciprofloxacin		H		H
E-4474		H		F
E-4500		H		H
Fleroxacin	-CH ₂ CH ₂ F	H		F
Lomefloxacin	-C ₂ H ₅	H		F
PD-117596		H		F
WO-1101		NH ₂		F

Fig. 1—Chemical structures of various quinolone derivatives.

시험약물의 농도를 MIC로 결정하였다. 시험약물의 항균활성 비교를 용이하게 하기 위하여, Gram 양성균 및 Gram 음성균에 대한 MIC의 기하평균(GM, geometric mean)을 산출하였으며, MIC치가 50 이상일 때는 100으로 0.001 이하일 때는 0.0005로 간주하여 계산하였다.

In vivo 항균효과 시험(생쥐 전신감염 방어효과)— 생쥐 전신감염 방어효과 시험법으로 시험약물의 생체내 항균활성을 평가하였다.⁴⁾ 시험균을 Tryptic Soy Broth(Difco)에서 18시간 배양한 후, 5% hog gastric mucin(pH 7.5, ICN Biomedicals, Cleveland, OH, U.S.A.)로 희석 및 현탁하였다. 현탁한 시험균액을 생쥐의 복강내에 개체당 0.3 ml의 용량으로 감염시키고 즉시, 시험약물을 경구로 투여하였다. 시험약물의 용액은 2 배수로 5단계 연속적으로 희석하여 조제하였으며, 투여용량은 체중 g당 0.01 ml이었다. 대조군에는 시험약물 대신 생리식염수를 투여하였으며, 48시간 이내에 완전히 치사되었다. 시험약물 투여 후 7일간 생쥐의 생존여부를 관찰하고, 7일째의 생존률에 근거하여 PD₅₀ (median protective dose, mg/kg)치를 Probit법으로 산출하였다.

약물투여—약동학연구를 위한 시험약물의 용량은 30 mg/kg으로 정하여, 경구 및 정맥으로 단회투여하였다. 8-FCP은 NaOH로 pH를 10으로 조정하여 녹였고, CP는 생리식염수에 적당량의 lactic acid를 가하여 녹였다. 생쥐에 있어 시험약물은 꼬리 정맥을 통하여 투여하였고, 경구 투여는 zonde를 사용하여 위나 식도에 천공을 일으키지 않도록 주의하면서 강제 투여하였다. 흰쥐에 있어서는, 에테르 마취하에서 좌측 경동맥과 우측 경정맥에 폴리에틸렌관(SP-55, Natume, Tokyo, Japan)을 삽입하는 기술을 하고 절개 부위를 봉합한 후, 마취가 깨어 안정시킨 다음, 약물을 삽입된 경정맥에 설치된 카테터를 통하여 10초간 투여하였고, 경구 투여군은 생쥐의 경우와 동일한 방법으로 실시하였다.

혈액채취—시험약물 투여 직전, 약물투여 후 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 그리고 360분에 혈액을 채취하였다. 생쥐의 경우는 각 채혈시간 당 5마리씩을 가볍게 에테르 마취 후에 cardiac puncture로 채혈하였다. 흰쥐의 경우는 한 개체로부터 상기의 시간마다 연속적으로 경동맥에 설치된 카테터를 통해 혈액을 얻었으며, 채혈로 인한 실혈을 보상하기 위해

0.2 ml의 생리식염수를 삽입관을 통해 공급해주었다. 4℃에서 원심분리 후 얻은 혈청은 bioassay 및 HPLC로 분석할 때까지 -20℃에 보관하였다.

노 채취—흰쥐의 꼬리정맥에 30 mg/kg의 용량으로 약물을 투여 후, 대사상자안에서 물을 자유롭게 공급하며 24시간 동안 수집하였다. 수집된 노는 Millipore 필터(0.22 μm, GS type)로 여과한 후, HPLC로 분석하기 전까지 -20℃에 보관하였다.

Bioassay—약물농도는 *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 균주를 이용한 한천 배지 확산(agar well diffusion)법으로 측정하였다.⁵⁾ 배지는 21g의 Mueller-Hinton broth와 17g의 한천(Difco)을 증류수 1l에 녹여 제조한 후 가압 멸균하였다. Nutrient agar slant에서 12시간 배양시킨 균주를 10 ml의 생리식염수에 현탁시킨 액을 배지에 0.5%되게 접종한 후, 각 plate(23 cm×23 cm)에 140 ml씩 붓고 굳힌 다음 만든 직경 4 mm의 hole에 시료와 표준액을 20 μl씩을 loading하고 37℃에서 18시간 인큐베이션 한 후 저지원의 직경을 정확히 구하였다. 표준액은 pooled 혈청으로 적어도 7단계 2배 희석하여 조제하였고, RS/1™ software package(Bolt, Beranek and Newman, Inc., Cambridge, MA, U.S.A.)를 이용하여 최소 회귀자승법으로 검량선을 얻었다($r > 0.99$).

HPLC 분석—사용한 HPLC 시스템은 Waters 510 펌프(Waters Associates, Milford, MA, U.S.A.), Waters 712 WISP automatic injector, Waters System Interface Module, APC-H437 personal computer (NEC Company, Tokyo, Japan), 그리고 ABI 980 programmable fluorescence detector(Applied Biosystems, Ramsey, NJ, U.S.A.)로 구성되었다. 분석용 컬럼은 역상 μ-Bondapak phenyl(Waters Assoc., 3.9 mm I.D.×300 mm)을 사용하였고, 8-FCP의 분리를 위한 이동상으로는 acetonitrile : 0.05 M K₂HPO₄(pH 7.5) 혼합액(16 : 84, v/v)을 사용하였으며, CP의 분리를 위한 이동상으로는 인산 완충용액의 pH를 3.0으로 조절하여, 8-FCP분리용 이동상과 동일한 비율의 혼합액을 사용하였다. 펌프유속은 1.2 ml/min, 그리고 형광 detector의 여기(excitation)파장은 278 nm와 발광(emission)파장은 >470 nm로 셋팅하였다.⁶⁾ 8-FCP 및 CP의 피크면적 크기와 표준약물 농도의 관계는 혈청의 경우 0.01 μg/ml부터 100 μg/ml까지, 노의 경우 0.1 μg/ml부터 100 μg/ml까지 직선성을 보였다($r >$

0.998). 또한, 이 농도 범위에서 within-run 변동계수 (coefficient of variation)는 5% 이하 이었다. 노 샘플은 이동상용매로 적절히 희석하여(농도에 따라, 10배에서 1000배 희석), 정확히 50 μ l를 HPLC 시스템에 주입하였다.

Bioassay 분석법과 HPLC 분석법에 의한 측정치의 비교—8-FCP와 CP의 실제 혈청 샘플 중 임의로 각 20 개씩 선정하여 HPLC 분석과 bioassay 분석을 실시한 후, 횡축(x)에 HPLC 분석치, 종축(y)에 bioassay 분석치를 플롯하고 RS/1TM을 이용하여 회귀직선식을 구하여 비교하였다.

단백 결합률 측정—시험약물의 혈청 중 단백질 결합은 원심분리에 의한 한외여과법⁴⁾으로 측정하였다. 생쥐와 흰쥐로부터 신선하게 얻은 혈청 1.9 ml에 시험약물의 원액(농도: 100 μ g/ml) 0.1 ml를 정확히 가하여, 최종 농도가 5 μ g/ml이 되게 하였다. 이 혈청 샘플을 37°C에서 30분간 방치한 후 CentrifreeTM(Amicon Corp., Beverly, MA, U.S.A.)에 1.5 ml를 충전한 다음, 10분간 원심분리(1000×g)하였다. 여과액(ultrafiltrate) 중의 시험약물의 비단백 결합농도는 시료 전처리 과정 없이 50 μ l를 상기의 HPLC 방법으로 따라 분석하여 단백질 결합률을 계산하였다.

약물동태학 파라미터의 산출 및 통계학적 분석—경구투여의 경우, 농도-vs-시간 데이터를 1차 속도적으로 흡수되는 1-컴파트먼트 열림 모델로, 정맥투여 후의 농도-vs-시간 데이터는 2-컴파트먼트 열림 모델로 해석하였다. 경구투여 직후부터 최고 혈중농도에 도달하는 시간까지의 곡선(상향곡선)의 AUC는 선형 사다리꼴 공식으로, 하향곡선의 AUC는 로그-사다리꼴 공식으로 계산하였다. 그리고, 마지막 혈중농도($C_{p, last}$) 측정시간부터 무한대(∞)까지의 AUC 계산은 다음 식을 이용하였다: $AUC = C_{p, last} / \beta$ (β = terminal phase의 곡선 기울기). 모든 데이터는 PCNONLIN 프로그램을 이용하여 비선형 최소회귀 분석법으로 약동학적 변수를 계산하였다. 비선형 분석에 사용한 weighting factor는 $1/y^{1.5}$ 이었다(y = 약물농도). 통계학적 비교분석은 Student's *t* test와 ANOVA를 이용하여 실시하였다.

실험결과 및 고찰

In vitro 항균활성—8-FCP 및 CP의 표준균주에 대한 *in vitro* 항균효과 시험결과를 Table I에 나타내

Table I—*In vitro* antibacterial activities of 8-fluorociprofloxacin(8-FCP) and ciprofloxacin(CP) against standard strains

Standard strain	MIC(μ g/ml) ^a	
	8-FCP	CP
<i>S. pyogenes</i> ATCC8668	0.39	0.39
<i>S. pyogenes</i> C4003	0.78	0.78
<i>S. faecalis</i> ATCC29212	0.78	1.56
<i>S. faecalis</i> C4034	0.39	0.39
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0.2	0.39
<i>S. aureus</i> C4036	0.1	0.2
MRSA C1060	0.39	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	0.1	0.2
<i>E. coli</i> ATCC10536	0.007	0.004
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.025	0.025
<i>E. coli</i> C4052	0.013	0.013
<i>E. cloacae</i> C4008	0.013	0.004
<i>E. cloacae</i> C4009	0.025	0.025
<i>K. oxytoca</i> C4022	0.004	<0.001
<i>K. pneumoniae</i> ATCC10031	0.004	<0.001
<i>K. pneumoniae</i> C4021	0.004	<0.001
<i>P. mirabilis</i> ATCC25933	0.1	0.05
<i>P. rettgeri</i> ATCC9919	0.013	0.025
<i>S. typhimurium</i> C4045	0.013	0.013
<i>S. marcescens</i> ATCC27117	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i> ATCC10145	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> C4028	0.05	0.05
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	0.39	0.39
Geometric mean ^b		
Gram positive (8)	0.301	0.465
Gram negative (15)	0.024	0.014

^a MICs were determined by the agar dilution method. The inoculum size was approximately 10^4 CFU per spot.

^b Geometric mean is defined as the n-th root of n variables multiplied by each other. MIC values <0.001 were regarded as 0.0005 to calculate the geometric mean.

었다. 그람 양성균, 특히 *S. aureus* 및 *S. epidermidis*에 대해서는 8-FCP가 CP보다 우수한 항균효과를 나타내었다. 그람 양성균 8종에 대한 기하평균치를 비교해보면, 8-FCP가 0.301 μ g/ml인데 비하여 CP는 0.465 μ g/ml로서 8-FCP가 우수함을 알 수 있다. 구체적으로, *S. aureus* 3종(MRSA 포함) 및 *S. epidermidis*를 포함한 *Staphylococci* 4종에 대한 MIC(μ g/ml)는 8-FCP

의 경우 각각 0.2, 0.1, 0.39, 0.1이고, CP는 각각 0.39, 0.2, 0.78, 0.2로서 4종 모두에 대해 1단계씩 8-FCP가 우수한 약효를 보이고 있다. 이러한 현상은 Esteve사 (Spain)가 개발하고 있는 E-4500(CP에 대응)과 E-4474(E-4500의 C-8 위치에 불소로 치환, 8-FCP에 대응)의 예를 보면(Fig 1), *S. aureus* 3종 및 *S. epidermidis* 1종에 대한 MIC 결과를 E-4474가 4종 모두에 대하여 1단계씩 우수한 약효를 보이고 있다는 것과 일치한다.⁷⁾

그람 음성균에 대해서는 CP의 기하평균치가 0.014 $\mu\text{g/ml}$ 인데 비하여 8-FCP가 0.024 $\mu\text{g/ml}$ 로서 전체적으로는 CP가 우수한 것을 알 수 있다. *E. coli* 3종 및 *P. aeruginosa* 3종에 대해서는 두 화합물이 거의 동등한 약효를 보였으나, *Klebsiella*속 균에 대해서는 CP가 8-FCP보다 우수한 약효를 보였다. E-4474 및 E-4500의 경우도 *E. coli* 및 *P. aeruginosa*에 대해서는, 서로 동등한 약효를 보이고 있다. *E. cloacae*에 대해서는 CP가 8-FCP보다 우수한 약효를 보였으나, E-4474 및 E-4500의 경우는 서로 동등한 약효를 보였다.

Wakunaga사(Japan)가 개발하고 있는 WQ 계열의 화합물(Fig. 1)의 경우에서도 8번 위치에 불소를 도입하면, *S. aureus*에 대한 약효가 *E. coli* 등 그람 음성균에 대한 약효보다 상대적으로 개선되는 정도가 높은 경향을 보이고 있다.⁸⁾ 이러한 결과들은 일반적으로 지용성을 증가시켜주면 *S. aureus* 등 그람 양성균에 대한 항균활성이 증가되며, 반대로 친수성을 증가시켜주면 *E. coli* 등 그람 음성균의 활성이 증가 되는 사실과 일치하고 있다.

In vivo 항균활성—생쥐 전신감염 방어 효과시험 모델을 이용하여 생체내 약효시험을 평가한 결과(Ta-

ble II), *S. aureus* Smith균주에 대한 8-FCP의 *in vivo* 항균활성은 CP보다 우수하였다. *E. coli* C4002 균주에 대한 8-FCP 및 CP의 MIC치는 2 시험약물 모두 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 로서 동일하지만, PD₅₀치는 각각 0.53 mg/kg 및 1.13 mg/kg로서 8-FCP가 약 2배 정도 우수한 약효를 보이고 있으며, *K. pneumoniae* C1040에 대해서도 MIC치가 모두 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 로 동일하지만, PD₅₀치는 각각 0.35 mg/kg 및 1.07 mg/kg로서 8-FCP가 약 3배 정도 우수한 것으로 나타났다. 8-FCP가 CP보다 생체내에서의 항균활성이 우수하다는 생체내 약효 시험결과는 약동력 시험에서 생쥐에 시험약물을 경구로 투여하였을 때, 8-FCP의 AUC가 CP보다 약 2배 이상 우수한 것과 밀접한 관련이 있는 것으로 사료된다. 이러한 결과는 일반적으로 퀴놀론계 항균제의 생체내 항균활성은 시험물질의 생체내 MIC 이상 농도의 AUC의 log치에 비례한다는 것과 C-8 위치에 불소로 치환된 lomefloxacin, fleroxacin, PD-117596 등의 *in vivo* 약효가 증가된 사실과 일치한다.⁸⁾

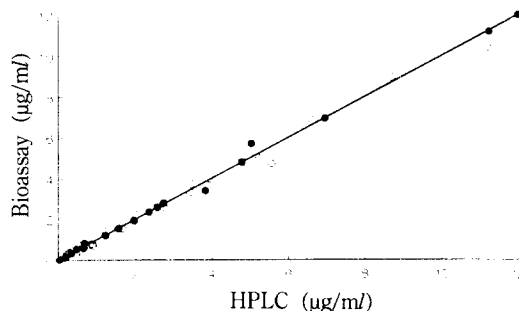


Fig. 2—Correlation between concentrations of 8-fluorociprofloxacin(●) and ciprofloxacin(○) measured by HPLC and bioassay method.

Table II—Protective effects of 8-fluorociprofloxacin(8-FCP) and ciprofloxacin(CP) on systemic infections in mice

Organism ^a	Challenge dose (CFU/mouse)	Compound ^b	MIC ^c ($\mu\text{g/ml}$)	PD ₅₀ ^d (mg/kg)
<i>E. coli</i> C4002	9.0×10^6	8-FCP	0.005	0.53
		CP	0.05	1.13
<i>K. pneumoniae</i> C1040	1.8×10^7	8-FCP	0.05	0.35
		CP	0.05	1.07

^a Microorganisms were suspended in 5% hog gastric mucin to infect intraperitoneally into mice.

^b Test compounds were once orally administered immediately after infection. Five groups of 8 mice each were treated with each test compound at different levels.

^c MICs were determined by the agar dilution method.

^d The PD₅₀(median protective dose) was calculated by the probit method.

Bioassay 분석법과 HPLC 분석법에 의한 측정치의 비교—Fig. 2는 8-FCP와 CP가 함유된 실제 혈청시료 각 20개에 대하여 HPLC 분석과 bioassay 분석을 실시하여 얻은 측정치의 상관관계를 보이고 있다. RS/1™을 이용하여 회귀직선식을 구한 결과, 8-FCP의 경우, $y = 1.02x + 0.049 (r = 0.995)$, 그리고 CP의 경우, $y = 0.994x + 0.091 (r = 0.998)$ 이었다. 따라서, 두 시험약물 모두 기울기가 1에 접근하기 때문에, 혈중에 활성형 대사산물은 거의 검출되지 않음을 의미한다.

단백 결합률 측정—생쥐와 흰쥐로 부터 신선하게 얻은 혈청중 시험약물의 단백결합은 4회 반복하여 측정하였다. 8-FCP의 단백결합률은 생쥐 혈청에서 $31.1 \pm 2.7\%$, 흰쥐 혈청에서 $33.9 \pm 2.3\%$ 이었고, CP의 경우 각각 $30.1 \pm 4.6\%$, $28.8 \pm 3.5\%$ 이었다. 8-FCP가 CP보다 단백결합률이 다소 높았으나, 이는 통계학적으로 유의하지는 않았다.

생쥐에서의 약동학적 비교—생쥐에서 정맥투여군(A)의 혈중농도-시간 곡선은 Fig. 3과 같으며, 이때 구한 약동력 변수들은 Table III에 나타내었다. 정맥투여시의 혈중농도 추이는 2-컴파트먼트 열림 모델을 나타내고 있으며, 8-FCP의 최고 혈중농도(C_{max})가 CP보다 약간 높았다. 경구투여후의 8-FCP의 C_{max} 는 $5.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ 으로서 CP보다 약 2배 높았으며 두 약물 모두 15분 이내에 C_{max} 에 도달하였다. 또한 두 약물의 AUC도 8-FCP가 $10.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 로 CP보다 2배 이상 높았다. 정맥투여군과 경구투여군의 AUC비교에서 구한 경구투여 생체이용률(F)은 8-FCP가 89.9%이고 CP는 42.2%로 8-FCP가 2배 이상 높았다. 따라서, 8-FCP가 그람 음성균에 대한 *in vitro* 항균력은 CP보다

떨어지지만, *in vivo* 약효가 우수한 것은 경구투여시 8-FCP의 높은 C_{max} 와 AUC에 기인하는 것으로 사료된다.

흰쥐에서의 약동학적 비교—흰쥐에서의 정맥투여군(A)와 경구투여군(B)의 혈중농도-시간 곡선은 Fig. 4와

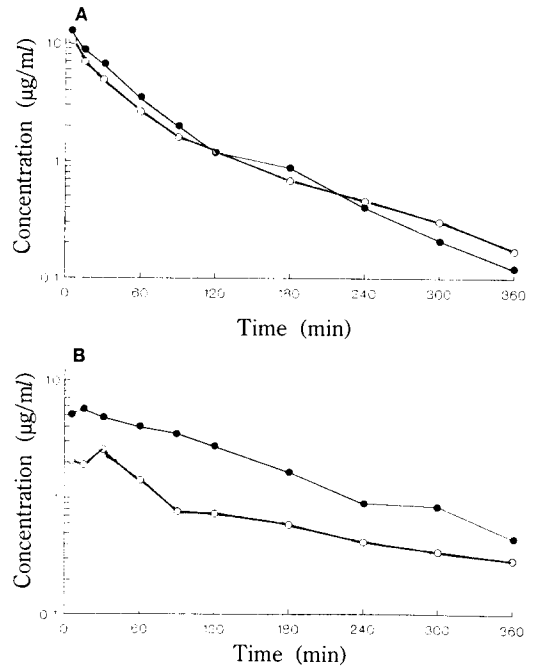


Fig. 3—Serum concentrations of 8-fluorociprofloxacin (●) and ciprofloxacin (○) as a function of time in mice(n=5) receiving a single dose of 30 mg/kg, either intravenously(A) or orally(B). Each point represents the mean concentration.

Table III—Pharmacokinetic parameters of 8-fluorociprofloxacin(8-FCP) and ciprofloxacin(CP) mice(n=5) following a single dose of 30 mg/kg

Route	Compound	Pharmacokinetic parameters ^a					
		C_{max}^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	Vd^c (mL/kg)	F^d (%)
i.v.	8-FCP	12.4	19.1	72.9	11.6	2419	
	CP	9.5	16.9	98.2	10.9	3158	
p.o.	8-FCP	5.3		98.5	10.4		89.9
	CP	2.5		97.7	4.6		42.2

^a Values were calculated from the data of mean concentrations.

^b Observed values.

^c Volume of distribution.

^d Oral bioavailability.

같으며, 이때 구한 약동력 변수들은 Table IV에 나타내었다. 정맥투여시에 혈중농도 추이는 생쥐와 같이 2-컴파트먼트 열림 모델을 따르고 있다. 정맥투여시에 CP의 초기분포상의 반감기($t_{1/2\alpha}$)는 5.8분으로 24.9분인

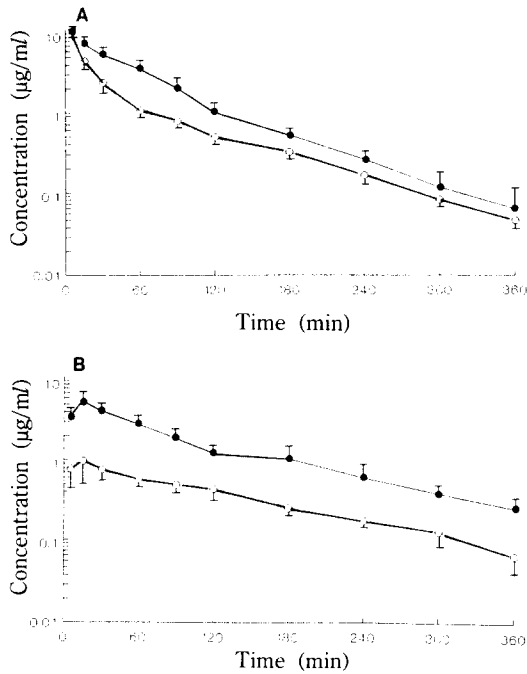


Fig. 4—Serum concentrations of 8-fluorociprofloxacin (●) and ciprofloxacin(○) as a function of time in rats($n=5$) receiving a single dose of 30 mg/kg, either intravenously(A) or orally(B). Each point and bar represent the mean concentration and standard deviation, respectively.

8-FCP보다 짧은 것이 특징적이다. 이는 CP가 혈청 외의 간이나 수포(blister) 등의 다른 조직으로 빠른 속도로 침투하여 조직내에 높은 농도로 분포한다는 Crump의 보고와 일치하였다.⁹⁾ 8-FCP와 CP의 C_{max} 는 서로 유사하였으나, 8-FCP의 AUC는 CP보다 약 2배 높았으며, 8-FCP의 혈중농도 역시 약물투여 후 6시간 까지 높은 수준을 보였다. 8-FCP와 CP의 분포후상의 반감기($t_{1/2\beta}$)와 분포용적(V_d)에 있어서는 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.1$). 경구투여시에는 8-FCP의 C_{max} 및 AUC는 CP 보다 4~5배 이상 높았으며, 8-FCP의 경구투여 생체이용률(F)은 88.6%로 CP 보다 2배나 높았다. 뇨를 통한 8-FCP와 CP의 배설률(UR)은 경구투여시에 8-FCP의 뇨배설률이 훨씬 높았으나, 정맥투여시에는 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.1$). 이는 8-FCP의 경구투여 생체이용률과 뇨배설률이 CP보다 2배 정도 높은 사실과 일치한다. Shimada 등에 따르면 퀴놀론계 약물의 혈중농도와 반감기는 사구체 여과와 세뇨관 분비에 의한 신장클리어런스로 결정된다고 한다.¹⁰⁾ 본 실험에서 8-FCP와 CP의 정맥투여시에 두 약물간의 혈중농도나 반감기 그리고 뇨배설률이 차이를 보이지 않는 것은 8-FCP와 CP의 대사나 배설속도가 유사하다는 것을 나타내고 경구투여시에 8-FCP의 C_{max} 와 AUC가 CP보다 크게 증가한 것은 8-FCP의 위장관에서의 흡수률이 CP보다 높다는 것을 의미하는 것으로 보인다.

결론

퀴놀론계 항균제인 8-FCP와 CP의 *in vitro* 및 *in*

Table IV—Pharmacokinetic parameters of 8-fluorociprofloxacin(8-FCP) and ciprofloxacin(CP) in rats($n=5$) following a single dose of 30 mg/kg

Route	Compound	Pharmacokinetic parameters ^a						
		C_{max} ^b (µg/ml)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	AUC_{0-24} (µg·h/ml)	V_d ^c (ml/kg)	F ^d (%)	UR ^e (%)
i.v.	8-FCP	11.6±1.6	24.9±5.9	67.9±8.4	10.8±2.9	2593±309	50.2±14.2	
	CP	10.2±1.3	5.8±0.7	76.4±7.2	5.4±0.8	2941±201	46.5±11.7	
p.o.	8-FCP	5.9±1.8		102.6±12.1	9.6±1.6		88.6±6.0	31.4±9.8
	CP	1.1±0.9		98.2±15.4	2.2±0.5		40.7±6.0	18.5±3.6

^a Expressed as mean±standard deviation.

^b Observed values.

^c Volume of distribution.

^d Oral bioavailability.

^e 24-Hour urinary recovery of the intact compound.

in vivo 항균활성과 약동력학적 비교 실험을 생쥐와 흰쥐에서 실시한 결과는 다음과 같다.

1) *In vitro* 항균활성 시험에서 8-FCP의 약효가 CP보다 그람 양성균에 대해서는 2배 정도 우수하였으나, 그람 음성균에 대해서는 CP가 2배 더 우수한 약효를 보였다.

2) 그러나, 생쥐 전신감염 방어효과 실험에 의한 *in vivo* 약효를 측정된 결과는 그람 음성균인 *E. coli*와 *K. pneumoniae*에 대해서 8-FCP의 약효가 2~3배 우수하였다.

3) 생쥐와 흰쥐에 대한 정맥투여시, 두 시험약물의 C_{max} 와 $t_{1/2\beta}$ 의 차이는 유의하지 않았다.

4) 두 시험약물을 생쥐와 흰쥐에 경구투여후 구한 약동력학적 파라메타중 8-FCP의 C_{max} 와 AUC가 CP보다 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.005$).

5) CP의 C-8번 위치에 불소 원자로 치환된 8-FCP의 *in vivo* 약효가 CP보다 우수한 것은 경구투여시의 높은 생체이용률에 기인하는 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) David, C. H. and John S. W.: The fluoroquinolones: Pharmacology, clinical uses and toxicities in humans, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **28**, 716 (1985).
- 2) Wise, R., Kirpatrick, B., Ashby, J. and Griggs, D. G.: Pharmacokinetics and tissue penetration of Ro 23-6240, a new trifluoroquinolone, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 161 (1987).
- 3) Wise, R., Andrews, J. M. and Edwards, L. J.: *In vitro* activity of Bay o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, (1983).
- 4) Cleveland, R. and Grunberg, E.: Laboratory evalua-

tion of new antibiotics *in vitro* and in experimental animal infections. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, Chapter 23, Lorian, V., Williams and Wilkins, 2nd ed. Baltimore, pp. 502-876 (1986).

- 5) Pelletier, R. A. and Nightingale, C. H.: Bioassay: Large plate methodology, *Am. Biotechnol. Lab.* May, 46 (1988).
- 6) Beda, J., Bruno, L., Markus, F., Jean-david, B., Ruedi, L. and Walter, S.: Comparison of high-pressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **27**, 353 (1985).
- 7) Gargallo-Viola, D., Esteve, M., Moros, R., Coll, R., Xicota, M. A., C. de Andres, Roser, R. and Guinea, J.: Comparative *in vitro* and *in vivo* activities of six new monofluoroquinolone and difluoroquinolone 3-carboxylic acids with a 7-azetidin ring substituent. *Antimicrob. Agents Chemother.* **34**, 2318 (1990).
- 8) Kuramoto, Y., Inoue, S., Nomiya, J., Hatono, S., Hayashi, N., Amano, H., Tamura, K. and Yatsunami, T.: Synthesis, structure-activity relationships and pharmacokinetics of novel quinolones containing an oxetane ring at the 1-position. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract No. 1449, Chicago, U.S.A. (1991).
- 9) Crump, B., Wise, R. and Dent, J.: Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **24**, 784 (1984).
- 10) Shimada, J., Yamaji, T., Ueda, Y., Uchida, H., Kusajima, H. and Irikura, T.: Mechanism of renal excretion of AM-175, a new quinolone carboxylic acid derivative, in rabbits, dogs, and humans, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **23**, 123 (1983).