

## 신규 퀴놀론 항균제 DW-116의 *in vitro* 및 *in vivo* 항균활성

황연하 · 한경오 · 이진 · 양희복 · 정용호 · 윤성준 · 이덕근\*

동화약품공업(주) 중앙연구소

### *In vitro* and *In vivo* Antibacterial Activity of DW-116, a New Quinolone Antibiotic

Yun Ha HWANG, Kyung Oh HAN, Jin LEE, Hee Bog YANG, Yong Ho CHUNG,  
Sung June YOON and Dug Keun LEE\*

Research Laboratories of Dong-Wha Pharm. Ind. Co. Ltd., 189, Anyang-dong,  
Anyang City, Kyunggi-do 430-010, Korea

(Received March 28, 1997; accepted April 16, 1996)

**Abstract** – The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of DW-116, a newly synthesized fluoroquinolone, were compared with those of other quinolones. DW-116 exhibited more potent antibacterial activity than rifloxacin and lower activity than ofloxacin and ciprofloxacin in *in vitro* assay. But, DW-116 particularly showed strong activity against the family of staphylococci including methicillin-sensitive staphylococcus and its activity was more active than that of ciprofloxacin. The time-kill curve studies showed rapid bactericidal activity for DW-116. The post-antibiotic effect of DW-116 was observed between 0.66 and 5 hours. The therapeutic efficacy of DW-116 against respiratory infection with *P. aeruginosa* was as strong as that of ciprofloxacin and its effect against urinary tract infection with *E. coli* was more effective than rifloxacin. The excellent therapeutic efficacy of DW-116 against these local infections is due to its good pharmacokinetic profiles.

**Keywords** □ DW-116, fluoroquinolone, antibacterial activity, PAE (post-antibiotic effect), therapeutic efficacy, pharmacokinetics

초기에 개발된 퀴놀론계 항생제인 nalidixic acid는 그람 음성균에 대해서만 효과를 나타내었고, 약물의 체내동태가 좋지 않아 그 사용이 요로감염증 치료에만 국한되었다 (Paton과 Reeves, 1988). 1980년대에 새로운 퀴놀론계인 fluoroquinolone이 등장하면서 이러한 단점들은 보완되기 시작하였는데, 특히 새로운 구조의 6-fluoro-7-piperazino-4-quinolone계 항생제들은 *in vitro*에서 그람음성 간균과 그람 양성 구균에 대해 더욱 광범위하고도 강한 항균활성을 보여 주었다(Wolfson 등, 1985; Daniel 등, 1989; Carlson 등, 1983). 또한, 이 fluoroquinolone계 항생제들은 다른 항생제에 비하여 비교적 독성이 약하고 혈액과 조직내에 높은 농도로 흡수·분포되어 호흡기 감염, 요로 감염, 화상 등을 포함한 많은 감염증 치료에 유용하게 쓰이고 있다(Paton 등, 1988). 그러나, 이러한 여러가지 장점에도 불구하고, 기존의 퀴놀론계 항균제들은 내성균주의 등장, 혐기성세균

및 *Streptococcus pneumoniae*를 포함한 그람양성균주에 대한 약효불량, 광독성, 중추신경계 부작용들이 나타나 개선점이 필요하게 되었다.

DW-116[1-(5-fluoro-2-pyridyl)-6-fluoro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid, hydrochloride]은 최근에 동화약품공업(주)에서 합성한 fluoroquinolone이다. DW-116은 호기성, 혐기성, 그람음성 및 그람양성균주에 대한 *in vitro*시험에서 다른 퀴놀론항균제에 비하여 다소 약하나, *in vivo*에서는 잠재적인 항균활성을 보여 주었다. 이러한 특징은 다른 약물에 비하여 물에 대한 용해도가 좋고 흡수율이 매우 우수하여 각 조직 및 장기에 고농도로 장시간 분포되는 우수한 약동력학에 바탕을 둔 것으로 보인다(Lee, 1995)

본 논문에서 우리는 5개의 다른 퀴놀론 항균제와 DW-116을 *in vitro*와 *in vivo*에서 그 활성을 비교하였다. 이에 그 결과를 보고하고자 한다.

(본 연구의 내용은 35th Interscience Conference on An-

\* To whom correspondence should be addressed.

timicrobial Agents and Chemotherapy에 부분적으로 발표된 것이다.)

## 실험방법

### 실험균주

최소발육저지농도(MIC)의 측정은 임상에서 분리빈도가 높은 균주를 선별하여 호기성 표준균주 26주와 혐기성 표준균주 13주에 대하여 실험하였다. 또한 임상분리균주에 대한 감수성 분포시험을 위해 임상분리균주인 메치실린감수성 *S. aureus*(27주) (MSSA), 뉴퀴놀론내성(NQR) *S. aureus* (24주), *S. epidermidis* (27주), *S. pneumoniae* (18주), *E. coli* (27주), *C. freundii* (24주), *P. mirabilis* (27주), 뉴퀴놀론감수성(NQS) *P. aeruginosa* (24주) 및 뉴퀴놀론내성(NQR) *P. aeruginosa* (27주) 등을 선별하여 실험하였다(일본 오츠카제약 보관 균주). PAE측정 및 나머지 *in vitro* 실험과 *in vivo* 실험을 위해서 *E. coli*, *K. pneumoniae*, MRSA, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* 등과 같은 균주를 일본 오츠카제약과 한국화학연구소로부터 확보하여 질소탱크에 보관하였다.

### 항균제

실험 항균제로 동화약품 중앙연구소에서 합성한 DW-116과 대조약물로 같은 퀴놀론계열의 항균제인 rifloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin을 선정하여 동화약품 중앙연구소에서 제조사의 기준에 의거하여 합성하였다. DW-116과 ciprofloxacin은 주사용증류수(중외제약)에, 나머지 항균제들은 0.1 N NaOH에 용해하여 사용직전 주사용증류수에 희석하여 사용하였다.

### 항균력 시험(MIC)

MIC의 판정은 Mueller-Hinton Agar (MHA, Difco Laboratories, Detroit, Mich)상에서 NCCLS에 의거한 agar dilution method에 의해 육안으로 발육이 저지된 최저약물농도로 결정하였다. 호기성 표준균주와 임상균주는 Mueller-Hinton 배지(MHB, Difco)에서 전배양하여  $10^6$  cells/ml로 희석하여 100 µg/ml로부터 0.006 µg/ml까지 2배씩 희석된(16단계) 약물이 포함되어 있는 agar plate에 5 µl씩 분주하여 다시 37°C에서 18시간 배양하였다. *S. pneumoniae*는 5% horse serum이 첨가된 tryptic soy agar(TSA, dehydrated, Difco)에서 측정하였고, *H. influenzae*는 brain heart infusion agar (BBL, Cockeysville, Md.)에서 측정하였다. 혐기성균에 대한 항균력의 평가는 GAM (Difco)배지에 전배양된 균을  $10^6$  cells/ml로 조정하여 약물이 포함된 agar plate에서 혐기적으로 배양하였다.

### Time-Kill Curve 실험

DW-116에 대한 MRSA C-57, *S. aureus* Smith, *P. aeruginosa* E-2, *S. pneumoniae* ATCC 6303등의 살균력 실험을

하였다. 전날 배양한 균들을 대수기에 도달하도록 2시간 정도 shaking incubator에서 배양하였다. 각 항균제들은 MIC의 1/4, 1, 4배 농도가 되도록 배지에 희석하여 20ml의 플라스크에 옮겨 놓았다. 이때, 최종 균주농도가  $10^6$  cells/ml이 되도록 희석하여 각 항균제가 들어있는 플라스크와 항균제가 들어있지 않은 플라스크에 균을 넣고 배양하였다. 배양시간이 0, 2, 4, 6, 24시간이 될때마다 재빨리 0.02 ml씩 꺼내어 희석한 후 균수를 측정하기 위해 agar에 도말하였다.

### Postantibiotic effect (PAE)측정

실험균주들을 MHA(Difco)에서 전배양하여 실험 당일 nutrient broth에 배양하여 대수기에 도달하도록 하였다. 각각의 균주를 항균제를 포함하지 않은 액체배지와 각각의 항균제가 4배 MIC농도로 포함된 액체배지에 접종하여 배양하면서 2시간 동안 노출시켰다. 이때, 노출직전과 후의 균주의 수를 측정하였고, 최종균수는  $10^4$ - $10^6$  cells/ml로 하였다. 각 균액을  $10,000 \times g$ 에서 10분간 원심분리하여 항균제를 제거하고, 멸균처리한 phosphate buffered saline (pH7.2, Sigma)으로 2-3회 반복하여 세척하였다. 얻어진 균체를 항균제를 포함하지 않은 액체배지에 현탁하여 배양하면서 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5시간 경과때마다 고체배지에 도말하여 18시간 배양후 성장한 균의 colony수를 관찰하였다. PAE는 항균제를 포함한 배지에서 항균제 제거후 균주의 colony수가  $1 \log_{10}$  즉, 집락수가 10배 증가하는데 소요되는 시간(T)에서, 같은 조건의 항균제를 포함하지 않은 배지에서 균의 colony가 10배 증가하는데 걸리는 시간(C)을 빼어 결정하였다(PAE= T-C).

### 호흡기감염실험

*P. aeruginosa* E-2에 의해 감염된 랫드에서 DW-116의 치료효과를 비교하였다. SPF동물인 수컷의 SD랫드(5주령, Charles River, Japan)는 감염 3일전에 cyclophosphamide 100 mg/kg(Sigma)를 복강내에 투여하여 동물의 면역기능을 저하시켰다. 전날 배양한 균을 다시 5시간 진탕배양하여 이액에 4% mucin을 동량혼합 후, 외과적으로 기관지를 노출시켜 0.1 ml씩 접종하였다. 약물은 균점종 3시간과 18시간 후에 경구투여 하였고, 감염 42시간 후에 폐를 무균적으로 적출하여 멸균식염수내에서 균질화하였다. 균질화한 폐내 생균수를 측정하여 각 약물투여군과 비교하여 치료효과를 평가하였다.

### 요로감염실험

cyclophosphamide의 복강내 주사에 의해 면역기능이 억제된 4주령의 암컷 ICR마우스(Charles River, Japan)의 요로를 통해 *E. coli* O-444를 감염시킨 후, 살균효과를 측정하였다. nutrient agar에 18시간 배양한 *E. coli*를 nutrient broth에 희석한 후, 감염균액을 0.1 ml씩 경요도적으로 투여했다. 균점종 후 2시간까지 소형클립으로 외요도구를 폐쇄하

여 뇨의 배출을 방지해서 감염이 성립되도록 하였고, DW-116과 대조약물인 rifloxacin, ciprofloxacin은 감염이 진행되어 마우스 신장내에서 균이 증식하고 있는 상태에서의 약효평가를 위해 균접종 5시간 후에 4 mg/kg과 20 mg/kg의 두 용량으로 경구투여 하였다. 감염 42시간 후에 신장을 무균적으로 분리하여 신장내 생균수 측정을 통해 각 약물간의 살균효과를 비교하였다.

**실험결과**

**표준균주에 대한 항균력**

DW-116은 *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. epidermidis*의 호기성 그람양성균에 대해서 0.2-0.78 µg/ml의 MIC범위를 가졌다 (Table I). 그러나, *S. pyogenes*와 *E. faecalis*에 대해서는 rifloxacin과 동일한 25 µg/ml농도에서 항균효과를 보였다. *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Enterobacteriae* 등의 그람음성균주에 대한 DW-116의 MIC범위는 0.006-0.39 µg/ml이고, *P. aeruginosa*에 대해서는 3.13 µg/ml의 농도에서 억제하여 rifloxacin과 비교해 볼때 약 4배 정도 우수한 항균력을 가짐을 알 수 있었다. 혐기성균주에 대해서는 *C.*

*perfringens*와 *C. gingivalis*를 제외하고, DW-116과 다른 대조항균제들이 민감하지 못하다는 것을 관찰할 수 있었다 (Table II).

DW-116의 호기성 및 혐기성의 표준균주에 대한 광범위한 항균력은 rifloxacin보다 약 2배 우수했지만 ofloxacin과 ciprofloxacin의 항균력과 비교해서는 약 2-16배 정도 열세하였다. 또한, 결과에 나타내지는 않았지만 10<sup>6</sup> cells/ml과 10<sup>8</sup> cells/ml의 균량을 접종했을때 MIC값들이 거의 동일했기 때문에 DW-116과 다른 항균제들은 접종균량에 대해 영향을 받지 않음을 확인하였다.

**임상분리균주에 대한 항균력**

DW-116과 비교약물들의 임상분리주에 대한 감수성 분포시험의 결과를 Table III에 나타내었다. DW-116의 메치실린감수성 *S. aureus*에 대한 항균력은 0.39-1.56 µg/ml에 분포하였고, MIC<sub>50</sub>은 0.78 µg/ml를 나타내었다. 또한 뉴퀴놀론내성 *S. aureus*에는 25-100 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 100 µg/ml), *S. epidermidis*에는 0.78-100 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 1.56 µg/ml), *S. pneumoniae*에는 3.13-100 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 6.25 µg/ml)의 감수성 분포를 나타내었다. DW-116은 이들 그람양성균에 대하여 rifloxacin보다 약 1-2배 강한 항균활성을 보였으며,

**Table I.** Antimicrobial activity of DW-116 and other quinolones against aerobic bacteria.

Microorganism	MIC (µg/ml)			
	DW-116	rifloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin
<b>&lt;Gram-positive&gt;</b>				
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.39	0.39	0.2	0.2
<i>S. aureus</i> Smith	0.39	0.78	0.2	0.1
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	0.2	0.1
<i>S. pyogenes</i> IID S-23	25	25	1.56	1.56
<i>E. faecalis</i> IFO 12580	25	25	3.13	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type I	3.13	6.25	0.78	0.39
<i>S. pneumoniae</i> Type II	6.25	25	1.56	1.78
<i>S. pneumoniae</i> Type III	6.25	12.5	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.2	0.05	0.024
<b>&lt;Gram-negative&gt;</b>				
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.39	0.05	<0.006
<i>S. flexneri</i> komagome	0.1	0.2	0.05	<0.006
<i>S. typhi</i> NCTC 8393	0.012	0.1	0.006	<0.006
<i>C. freundii</i> IFO 12681	<0.006	0.024	0.006	<0.006
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.2	0.39	0.05	0.012
<i>E. aerogenes</i> IFO 12079	0.39	0.78	0.1	0.024
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047	0.39	0.78	0.1	0.012
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.39	0.2	0.012
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.78	0.78	0.1	0.012
<i>P. vulgaris</i> NCTC 8313	0.39	0.2	0.05	0.012
<i>M. morgani</i> IID kono	0.78	0.78	0.1	0.012
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	3.13	12.5	0.78	0.2
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	12.5	1.56	0.2
<i>H. influenzae</i> ATCC 9833	0.2	0.39	0.024	<0.006
<i>H. influenzae</i> ATCC 9327	0.1	0.2	0.006	<0.006
<i>A. calcoaceticus</i> AC-54	0.78	1.56	0.02	0.2

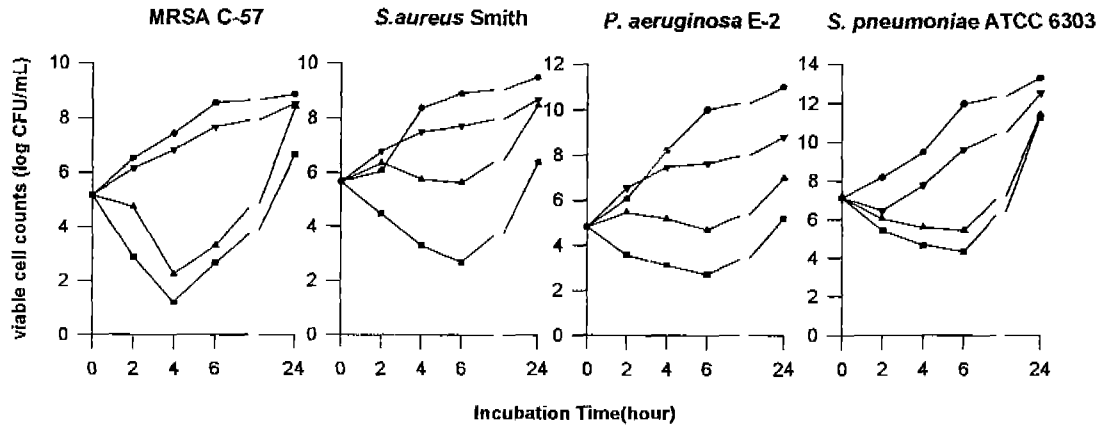
**Table II.** Antimicrobial activity of DW-116 and other quinolones against anaerobic bacteria

Microorganism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	DW-116	rufloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin
<Gram-positive>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	3.13	25	0.78	0.78
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	3.13	25	0.39	0.2
<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14963	6.25	12.5	6.25	0.78
<i>S. intermedius</i> GAI 1157	12.5	50	3.13	3.13
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	12.5	50	1.56	0.78
<i>C. difficile</i> ATCC 17859	50	100	12.5	12.5
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.78	3.13	0.39	0.39
<Gram-negative>				
<i>B. fragilis</i> GM 7000	25	100	3.13	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	50	100	12.5	25
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 5596	25	25	1.56	1.56
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	12.5	50	1.56	3.13
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	6.25	3.13	0.78	0.2
<i>C. gingivalis</i> ATCC 33624	0.39	0.39	0.1	0.05

**Table III.** *In vitro* activity of DW-116 and other quinolones against clinical isolates. Inoculum size  $10^8$  CFU/ml

Microorganism	Drug	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
MSSA (27 strains)	DW-116	0.39-1.56	0.78	0.78	0.78
	RFLX	0.78-3.13	1.56	1.56	1.56
	OFLX	0.39-0.78	0.39	0.78	0.78
	CPFX	0.39-1.56	0.39	0.78	1.56
NQR- <i>S. aureus</i> (24 strains)	DW-116	25->100	100	>100	>100
	RFLX	100	100	100	100
	OFLX	12.5->100	50	50	50
	CPFX	25->100	100	>100	>100
<i>S. epidermidis</i> (27 strains)	DW-116	0.78-100	1.56	1.56	3.13
	RFLX	0.78-100	1.56	1.56	6.25
	OFLX	0.3-6.25	0.39	0.39	0.78
	CPFX	0.2-6.25	0.39	0.39	0.78
<i>S. pneumoniae</i> (18 strains)	DW-116	3.13-100	6.25	12.5	12.5
	RFLX	6.25-50	12.5	25	25
	OFLX	0.78-6.25	1.56	3.13	3.13
	CPFX	0.39-3.13	0.78	1.56	1.56
<i>E. coli</i> (27 strains)	DW-116	0.2-6.25	0.39	0.78	3.13
	RFLX	0.39-6.25	0.78	0.78	6.25
	OFLX	0.05-0.78	0.1	0.2	0.39
	CPFX	<0.006-0.39	0.012	0.024	0.1
NQS- <i>P. aeruginosa</i> (24 strains)	DW-116	1.56-6.25	3.13	6.25	6.25
	RFLX	6.25-12.5	6.25	12.5	12.5
	OFLX	0.78-1.56	1.56	1.56	1.56
	CPFX	0.1-0.39	0.2	0.2	0.2
NQR- <i>P. aeruginosa</i> (27 strains)	DW-116	50->100	>100	>100	>100
	RFLX	100->100	>100	>100	>100
	OFLX	6.25->100	100	>100	>100
	CPFX	1.56->100	100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> (27 strains)	DW-116	1.56-3.13	3.13	3.13	3.13
	RFLX	1.56-6.25	3.13	6.25	6.25
	OFLX	0.2-0.78	0.2	0.39	0.39
	CPFX	0.024-0.39	0.05	0.1	0.1
<i>C. freundii</i> (24 strains)	DW-116	0.05-1.56	0.2	0.78	1.56
	RFLX	0.39-3.13	0.78	1.56	1.56
	OFLX	0.05-0.78	0.1	0.39	0.39
	CPFX	<0.006-0.2	<0.006	0.1	0.1

NQS: New quinolone Sensitive Strains. NQR: New quinolone Resistant Strains.



**Fig. 1.** Time-kill curves of DW-116 against MRSA C-57, *S. aureus* Smith, *P. aeruginosa* E-2, *S. pneumoniae* ATCC 6303. Agents were added to a logarithmic-phase culture at zero time at 1/4 (▼), 1 (▲) and 4 (■) times the MIC. A control (●) was also included.

메티실린감수성 *S. aureus*에 대해서는 ofloxacin 및 ciprofloxacin과 동등한 감수성분포를 나타내었고, *S. pneumoniae* 및 *S. epidermidis*에는 ofloxacin과 ciprofloxacin보다 약한 항균활성을 보였다. 한편 그람음성균에 대한 DW-116의 항균력은 *E. coli*에 대하여 0.2-6.25 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 0.39 µg/ml), *C. freundii*에는 0.05-1.56 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 0.2 µg/ml), *P. mirabilis*에는 1.56-3.13 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 3.13 µg/ml)의 감수성분포를 나타내었고, 뉴퀴놀론감수성 *P. aeruginosa*에는 1.56-6.25 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 3.13 µg/ml), 뉴퀴놀론내성 *P. aeruginosa*에는 50-100 µg/ml (MIC<sub>50</sub>: 100 µg/ml)의 감수성분포를 나타내어 DW-116은 rifloxacin보다 임상분리균주인 그람음성균에 대하여 강한 항균활성을 보였고, ofloxacin과 ciprofloxacin보다는 약한 항균활성을 나타내었다.

DW-116은 기존의 퀴놀론계 항균제에 내성을 나타내는 내성균주에 대하여 강한 항균활성을 나타내지 못해 교차내성이 있는 것으로 사료되었다.

**Time-Kill Curve 실험**

MRSA C-57, *S. aureus* Smith, *P. aeruginosa* E-2, *S. pneumoniae* ATCC 6303에 대한 DW-116의 살균효과는 시간과 용량 의존적인 경향을 나타냈다(Fig. 1). MIC이상의 농도에서 이들 균주들에 대한 빠른 살균현상이 나타났다. MRSA C-57에 대해서 초기 생균수의 99% 이상이 DW-116의 MIC와 같거나 4배 높은 농도에서 4시간 이내에 빠르게 살균되었으나, 24시간 이내에 재성장 현상이 나타났다. 또한, *S. aureus* Smith, *P. aeruginosa* E-2, *S. pneumoniae* ATCC 6303에 대해서도 MIC 4배 농도에서 각각 초기 생균수의 99.9%, 99.2%, 99.8%의 균주들이 6시간 내에 살균되어 항균효과에 대한 잠재력을 보여 주었다.

**PAE실험**

MRSA C-57에 대한 DW-116의 PAE와 살균효과는 spar-floxacin과 비슷한 경향으로 1시간을 초과했으나, cipro-

**Table IV.** Postantibiotic effects (PAEs) of quinolones.

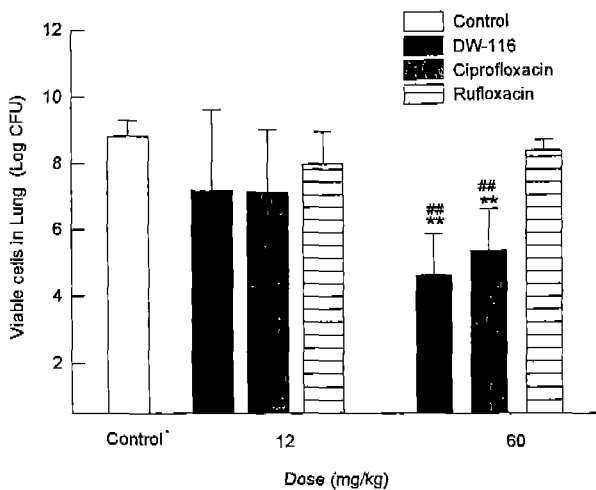
Microorganism	Drug	MIC <sup>a</sup> (µg/ml)	PAE (hour)
MRSA C-57	DW-116	0.2	1.24
	Ciprofloxacin	0.2	0.2
	Sparfloxacin	0.06	1.21
<i>S. aureus</i> Smith	DW-116	0.2	3.12
	Ciprofloxacin	0.2	3.73
	Sparfloxacin	0.06	2.25
<i>P. aeruginosa</i> E-2	DW-116	1.56	5
	Ciprofloxacin	0.39	5
	Sparfloxacin	0.78	3.35
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 6303	DW-116	1.56	0.66
	Ciprofloxacin	0.2	1.19
	Sparfloxacin	0.1	1.27

<sup>a</sup>Drug concentration was 4 times MIC of each quinolone and exposure time was 2 hours.

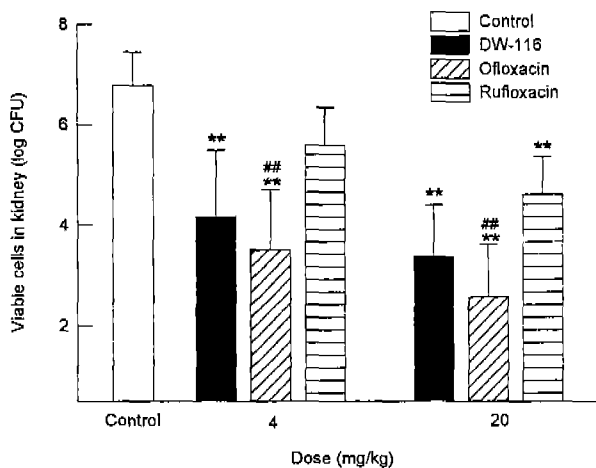
floxacin은 0.2시간을 넘기지 못했다. *S. aureus* Smith의 경우에는 DW-116과 ciprofloxacin이 3시간 이상의 PAE를 보였고, sparfloxacin에서도 2시간 이상의 PAE를 보였다. 또한, *P. aeruginosa* E-2가 DW-116과 ciprofloxacin에 2시간 노출된 후에도 5시간의 PAE가 나타났다. *S. pneumoniae* ATCC 6303에 대해서는 DW-116이 0.66시간의 짧은 PAE를 가진 반면, 대조약물들은 모두 1시간 이상을 초과하였다 (Table IV).

**호흡기감염 실험**

*P. aeruginosa* E-2에 대한 랫드의 호흡기감염 실험에서 각 항균제의 치료효과를 폐내 생균수를 세어 그 결과를 나타내었다(Fig 2). 감염후 1일1회로 경구투여했을 때 12 mg/kg투여군에서는 약물 무 처치군과 비교해 유효성있는 치료효과가 나타나지 않았으나, 60 mg/kg투여군에서는 용량의 준적인 유효성있는 치료효과가 나타났다. DW-116은 rufli-



**Fig. 2.** Therapeutic efficacy of DW-116 (MIC: 6.25 ug/ml), rifloxacin (MIC: 12.5 ug/ml) and ciprofloxacin (MIC: 0.39 ug/ml) on the experimental respiratory infection challenged with *P. aeruginosa* E-2 in rats. Each result represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6) and inoculum size was  $7.4 \times 10^6$  CFU per rat. \*\*Significantly different from control (P<0.01). ##Significantly different from rifloxacin (P<0.01).



**Fig. 3.** Therapeutic efficacy of DW-116 (MIC: 0.012 ug/ml), ofloxacin (MIC: 0.006 ug/ml) and rifloxacin (MIC: 0.2 ug/ml) on the ascending urinary tract infection challenged with *E. coli* O-444 in mice. Each result represents the mean  $\pm$  S.D. (n=5) and inoculum size was  $1.7 \times 10^5$  CFU per mouse. \*\*Significantly different from control (P<0.01). ##Significantly different from rifloxacin (P<0.01).

oxacin보다 훨씬 우수하고(P<0.01), ciprofloxacin에 비해서도 약간 월등한 면이 보이나, 유의성있는 폐내 생균수의 차를 보이지 않아 동등한 치료효과가 인정되었다. 이에 반해 rifloxacin은 *P. aeruginosa*의 감염에 대해서 아무런 반응도 보이지 않았다.

#### 요로감염 실험

*E. coli* O-444를  $1.7 \times 10^5$  cell/mouse의 농도로 경요도 접

종에 의해 요로감염된 마우스의 DW-116에 대한 치료효과를 다른 항균제와 비교하였다(Fig 3). 약물 무 처치군에서 신장내 생균수는 약  $10^7$ CFU까지 증가하였다. DW-116을 4, 20 mg/kg의 용량으로 경구투여 했을 때 살아있는 *E. coli*의 수가 크게 줄어 들었으나, 두 용량에 대한 용량의존적인 효과는 확인되지 않았다. DW-116은 rifloxacin보다는 우수한 항균활성을 보였고, ofloxacin과는 대등한 것으로 나타났다.

## 고 찰

DW-116은 다른 fluoroquinolone들과 비교해 볼때, 그람 음성균과 그람양성균에 대하여 광범위한 *in vitro* 항균스펙트럼을 가진 새로운 항균제이다. 이 연구에 사용한 대부분의 표준균주에 대한 DW-116의 전반적인 효력은 rifloxacin (Soriano 등, 1994)보다 우수하였고, ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin과는 동등 또는 열세한 효력을 보였다. *P. aeruginosa*를 포함한 호기성 그람음성균에 대하여 DW-116은 현재 이들 균주에 의한 감염에 사용되고 있는 ciprofloxacin보다는 약했지만 전반적으로 좋은 MIC를 보여 주었다. 호기성 그람양성균에 대한 DW-116의 항균력은 ciprofloxacin이나 ofloxacin만큼 우수하지는 않지만 rifloxacin보다는 우수한 항균력을 보여 주었다. 그러나 DW-116을 비롯한 대조약물들이 그람음성균이나 staphylococci에 대한 감수성보다는 streptococci에 대한 감수성이 약했다. 이러한 현상은 최근 그람양성균에 대해 내성을 나타내고 있는 ciprofloxacin과 ofloxacin에서 두드러지게 나타났다(Maureen 등, 1993). *C. perfringens*과 *C. gingivalis*를 제외한 나머지 혐기성 균주에 대해서는 모든 항균제가 민감하지 않았다.

임상분리균주인 뉴클레온내성 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* 등을 포함하고 있는 그람양성균에 대하여 DW-116은 rifloxacin보다 약 1-2배 강한 항균활성을 보였으며, 메치실린감수성 *S. aureus*에 대해서는 ciprofloxacin 및 ofloxacin과 동등한 감수성 분포를 가졌고, 나머지 균주에 대해서는 약한 항균활성을 나타냈다. 그람양성균, 특히 *S. pneumoniae*와 *S. aureus*감염의 치료에 대한 fluoroquinolone의 내성이 퀴놀론의 도입 이래 가장 큰 문제로 대두되고 있다(Robert, 1995). 이러한 그람양성균에 대하여 제한된 활성을 가지고 있는 퀴놀론계 항생제에 대한 최근의 관심은 한층 개선된 활성을 가진 화합물을 개발하는데 초점을 맞추어 왔다. sparfloxacin, temafloxacin, trovafloxacin등이 이러한 노력으로 만들어진 퀴놀론으로서 현재 시판중이거나 연구중에 있으며, *S. pneumoniae*에 대한 탁월한 효과를 발휘하고 있다(Eliopoulos 등, 1993; Dwight 등, 1987; Sachiko 등, 1991). DW-116도 이러한 취지로 만들어진 새로

은 항균제이다.

한편, DW-116은 *P. aeruginosa*와 *E. coli*에 대한 호흡기 감염과 요로감염실험에서 좋은 치료효과를 보였다. 랫드의 감염된 폐에서 *P. aeruginosa*를 제거하는 살균효과는 DW-116이 rufloxacin보다 훨씬 우수했고, ciprofloxacin보다도 약간 우수하였다. 마우스의 요로감염에서는 *E. coli*에 대해 DW-116의 MIC가 ofloxacin보다 2배 높음에도 불구하고 상대적으로 치료효과가 나쁘지 않았다. 이는 DW-116의 폐와 신장내의 약물농도가 상대적으로 높기 때문이다. 즉 경구투여에 따른 마우스의 체내동태실험 결과, DW-116의  $C_{max}$ 와  $T_{1/2}$ 가 rufloxacin보다 2배 높은 수치를 보였고 AUC 수치도 3배 이상의 차이를 나타냈다. 또한 랫드에서도 DW-116은 rufloxacin보다 빠른 흡수와 함께 2배 높은  $C_{max}$ 를 가졌고, AUC,  $T_{1/2}$ , 뇨중배설율은 비슷한 양상을 보였다 (Lee, 1995; Lee 등, 1995).

결론적으로, DW-116은 *in vitro*활성이 약함에도 불구하고, 동물감염모델에서 치료효과가 다른 대조약물과 비슷하거나 우수하게 판정된 1일 1회 요법이 가능한 신규 항균제로 사료된다. 이러한 결과는 경구투여 후의 빠른 흡수율, 높은 혈중농도, 우수한 AUC, 긴 반감기 및 좋은 생체이용률과 같은 약물동태학적 특성과 크게 관련이 있는 것으로 보였고, 임상적용시에 중요한 요소로 작용될 것이다.

### 참고문헌

- Carlson, J. R., Thornton, S. A., DuPont, H. L., West, A. H. and Mathewson, J. J. (1983). Comparative *in vitro* activity of ten antimicrobial agents against bacterial enteropathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* **24**, 509-513.
- Daniel, T. W. C. and Prabhavathi, B. F. (1989). Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 131-135.
- Dwight, J. H., Robert, N. S., Dena, M. H., Nancy, R. R., Robert, R. B., Charles, W. H., Daniel, T. W. C., and Prabhavathi, B. F. (1987). Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**, 1768-1774.
- Eliopoulos, G. M., Klimm, K., Eliopoulos, C. T., Ferraro, M. J. and Moellering, R. C. (1993). *In vitro* activity of CP-99, 219, a new fluoroquinolone, against clinical isolates of grampositive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 366-370.
- Lee, D. K. (1995). Pharmacokinetic study of a new Quinolone, DW-116. *Drugs (suppl.2)*, **49**, 323-325.
- Lee, W. Y., Hwang, Y. H., Sung, S. K., Moon, E. Y., Chung, Y. H., Yoon, S. J. and Lee, D. K. (1995). The pharmacokinetic studies of DW-116. 35th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. (Sept. 17-20, San Francisco) Abst. **F 196**.
- Maureen, C. S., Brian, W. C., Charles, H. N., Richard, Q. and Michael, T. L. (1993). Evaluation of the efficacy of ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* by using a mouse protection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **37**, 234-239.
- Robert, F. S. (1995). Antibiotics that resist resistance. *Science*, **270**, 724-727.
- Sachiko, G. and Shuichi, M. (1991). *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of a new quinolone, sparfloxacin: *Chemotherapy* **39**(S-4), 13-29.
- Siefert, H. M., Maruhn, D., Maul, W., Forster, D. and Ritter, W. (1986). Pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Drug Res.* **36**, 1496-1502.
- Soriano, F., Fernandez-Roblas, R., Juan, C. L., Pilar, G. C. and Lorenzo, A. (1994). Comparative activity of rufloxacin with five other antimicrobial agents against bacterial enteric pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* **34**, 157-160.
- Paton, J. H. and Reeves, D. S. (1988). Fluoroquinolones antibiotics: microbiology, pharmacokinetics and clinical use. *Drugs* **36**, 193-228.
- Prabhavathi, B., Fernandes, D. T. W., Robert, R. B., Kenneth, P. J., Nancy, R. R. and Nathan, S. (1986). *In vivo* evaluation of A-56619 (Difloxacin) and A-56620: new aryl-fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **29**, 201-20.
- Wolfson, J. S. and D. C. Hooper (1985). The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**, 581-586.