

## 새로운 복합항생제 DA-7101의 일반약리작용

김정훈 · 오태영 · 배은주 · 손문호 · 김순희\* · 김원배  
동아제약(주) 연구소

### General Pharmacology of DA-7101, a New Antibiotic Composition

Jung Hoon KIM, Tae Young OH, Eun Ju BAE, Moon Ho SON, Soon Hoe KIM\* and Won Bae KIM

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co. Ltd., 47-5, Sanggal-ri,  
Kiheung-up, Yongin-si, Kyunggi-do, 449-900, Korea

(Received June 22, 1999; accepted August 2, 1999)

**Abstract**—DA-7101 is a new combined formulation of cefatrizine:clavulanic acid (2:1) under development as oral antibiotics. The general pharmacological properties of DA-7101 on central nervous, cardiovascular, gastrointestinal and other organ systems were studied by oral administration, *in vivo* and *in vitro*. DA-7101 had no marked effects all tests studied such as general behavior, hexobarbital-induced sleeping, spontaneous activity, anticonvulsion, body temperature, acetic acid-induced writhing, rotarod performance, heart rate and blood pressure in cats, isolated ileum movement, intestinal transition, gastric juice secretion and urine volume and electrolytes in rats. But exceptionally at the highest dose of 900 mg/kg, DA-7101 increased hexobarbital-induced sleeping time, caused a slight hypotension and decreased the secretion of gastric juice. These results suggest that at the estimated clinical dose DA-7101 would not bring about any serious acute adverse effects clinically.

**Keywords** □ DA-7101, antibiotic, cefatrizine, clavulanic acid, general pharmacology

DA-7101은 Cefatrizine(CFT)과 Clavulanic acid(CVA)를 2:1로 배합한 항생물질 복합제로서 경구투여제로 개발 중에 있다. CFT는 1972년 브리스톨 마이어스사에 의해 개발된 1세대 경구용 세파제로서 인두염, 편도염 같은 호흡기 감염증과 신우신염, 방광염 같은 노로감염증에 우수한 치료효과를 나타낸다(Santella 등 1985). CVA는 *Streptomyces clavuligerus*가 생산하는  $\beta$ -lactamase 저해제로(Hardy 1991), 자체로는 항균력이 매우 약하지만  $\beta$ -lactamase와 비가역적으로 결합하여 이 효소를 불활성화시킨다. CVA는 여러 종류의  $\beta$ -lactamase를 저해하기 때문에 CFT를 CVA와 적절한 비율로 배합하여 투여하면  $\beta$ -lactamase 생성에 기인하여 CFT 내성을 획득한 세균에 대하여 강력한 항균력을 얻을 수 있다. 이러한 결과로 CFT/CVA 복합제는 항균 스펙트럼이 확장되었으며, 또한 처음부터 CFT에 항균력이 우수하지 못했던 세균에 대하여도 CFT에 대한 감수성이 증가됨을 볼 수 있었다(Kim 등 1998; Choi 등 1998; Choi 등 1999). CFT는 1972년에 개발되었으며, CVA는 1974년 발견된 후 amoxycillin과의 복합제로서 스미스클라인 비찰사에 의해 상품화되어 전세계적으로 널리 사용되면서 이들 약물의 유효성과 안전성이 확인되었다. CFT/CVA 복합항생

제인 DA-7101은 동아제약(주)에서 최초로 개발중인 약물로서 CFT와 CVA 개개 약물에 대한 안전성은 이미 확립되어 있지만 CFT/CVA 약물 상호작용에 기인한 부작용을 전혀 배제할 수는 없다. 따라서 본 연구에서는 DA-7101의 예상 적용경로인 경구 및 *in vitro* 시험을 통하여 사람에게서 나타날지도 모르는 부작용을 예견하고 기타 특이한 약리작용의 유무를 밝히기 위하여 일반약리작용을 검토하였다.

### 실험방법

#### 시험물질 및 시약

CFT는 cefatrizine propylene glycol(Ribbon, Italy)을, CVA는 clavulanic acid potassium salt(Fermic, Mexico)를 사용하였으며, 0.5% CMC에 현탁하여 경구투여 하였다. 그 밖에 haloperidol, hexobarbital, chlorpromazine, pentetrazole, furosemide, atropine, naproxen, ranitidine,  $\alpha$ -chloralose는 Sigma(St. Louis, MO, USA) 시약을 사용하였다. 치오펜톤나트륨(중외제약)과 lorazepam(일동제약)은 시판품을 구입하여 사용하였다.

#### 실험동물

Sprague-Dawley계 랫드와 ICR계 마우스, 기니픽(Hartley)

\*To whom correspondence should be addressed.

은 대한실험동물센터로부터, 고양이는 광산백쥐로부터 공급 받아 순화기간을 거친 후 사용하였다. 순화기간과 실험기간중의 동물 사육환경은 온도  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 15\%$ , 조명시간 12시간(07:00-19:00)의 조건을 유지하였으며, 사료와 물은 자유 섭취시켰다. 단 장관수송능에 대한 작용 실험에서는 마우스를 24시간 절식 후 사용하였다.

#### 용량설정 및 약물처치

DA-7101은 *in vivo* 실험에서는 식품의약품 안전청이 고시한 일반약리시험법의 가이드라인에 따라서 인체투여량의 약 100배 용량인 900 mg/kg을 최고용량으로 하고, 90 mg/kg을 중용량, 9 mg/kg을 저용량으로 하였으며, vehicle인 0.5% CMC를 대조군으로 하였다. *In vitro* 실험에서는 CFT의 MIC농도인  $10^{-6}$  g/ml을 최저농도로 하고,  $10^{-5}$  g/ml을 중농도,  $10^{-4}$  g/ml을 고농도로 하여, MIC의 약 100배 농도까지를 농도반응 범위로 설정하였다.

#### 중추신경계에 미치는 영향

##### 일반증상 및 행동에 대한 작용

마우스를 군당 10마리씩 사용하였다. 일반증상의 관찰은 Irwin의 다차원관찰법(Irwin, 1968)에 준하여 행동변화, 신경증상, 자율신경증상 및 중독증상을 관찰하였다. 관찰은 약물을 경구투여 후 30분, 1, 3, 6시간에 실시하였고, 이상증상을 보인 개체수를 table에 정리하였다. 비교약물로는 haloperidol 10 mg/kg을 경구투여하였다.

##### Hexobarbital 수면에 대한 작용

마우스를 군당 17~19마리씩 사용하였다. 약물을 경구투여하고 1시간 후에 hexobarbital(80 mg/kg, i.p.)을 투여하고 수면유도시간과 수면시간을 측정하였다. Hexobarbital 주사로부터 정향반사 소실까지를 수면유도시간으로, 정향반사 소실부터 회복까지를 수면시간으로 하였다. 비교약물로는 chlorpromazine 20 mg/kg을 경구투여 하였다.

##### 자발운동에 대한 작용

마우스를 군당 10마리씩 사용하였다. 약물 경구투여전과 투여후 30분, 1, 2, 3시간에 방울실 내에서 Opto-Varimax (Columbus Instruments, USA)를 이용하여 5분간 자발운동량을 측정하였다. 비교약물로는 chlorpromazine 6 mg/kg을 경구투여하였다. Opto-Varimax 측정은 chamber내에 마우스를 2마리씩 넣고 측정하였다.

##### 항경련작용

마우스를 군당 8마리씩 사용하였다. 약물을 경구투여하고 1시간 후에 pentetrazole 110 mg/kg을 피하투여하고, 30분간 간대성 경련, 강직성 경련 및 사망 개체수를 측정하였다. 비교약물로는 lorazepam 1 mg/kg을 경구투여 하였다.

##### 정상체온에 대한 작용

랫드를 군당 12마리씩 사용하였다. 약물투여 전과 투여 후 30분, 1, 2, 3시간에 Thermister 온도계를 항문으로부터 약 3 cm 삽입하여 직장체온을 측정하였다. 비교약물로는

chlorpromazine 20 mg/kg을 경구투여 하였다.

##### 진통작용(초산 writhing법)

마우스를 군당 10마리씩 사용하였다. 약물을 경구투여하고 1시간 후 0.7% acetic acid-saline 용액을 0.1 ml/10 g 용량으로 복강주사하였다. 투여 10분 후부터 10분간 writhing 횟수를 측정하였다. 비교약물로는 naproxen 50 mg/kg을 경구투여 하였다.

##### 회전봉 시험

마우스를 군당 11~13마리씩 사용하였다. Rotarod treadmill(Letica, Italy)을 사용하여 직경 3 cm인 회전봉을 5 rpm으로 회전시키며 회전봉에 태울 때, 매달려 있는 시간이 2분 이내 일 경우 양성, 2분 이상일 경우 음성으로 판정하였다. 음성을 보인 개체만을 선별하여 군분리하였으며, 약물 투여 30분, 1, 2, 3시간 후에 각각 시험하여 2분 이내에 떨어지는 개체수를 측정하였다. 비교약물로는 chlorpromazine 10 mg/kg을 경구투여 하였다.

##### 혈압, 심박수 및 호흡수에 미치는 영향

시험동물은 심순환계 반사기능이 우수한 것으로 알려진 고양이를 사용하였으며, 군당 3마리로 하였다. 고양이를 먼저 pentobarbital sodium 30 mg/kg을 복강주사하여 1차 마취를 시킨 후 수술대에 고정하였고,  $\alpha$ -chloralose(in saturated Borax) 60 mg/kg을 근육주사하여 마취를 유지하였으며 기관지에 캐놀을 삽입하여 기도를 확보하였다. 대퇴부 동맥에 캐놀을 삽입하고 Signal Processor(Modular Instruments, USA)에 연결하여 혈압과 심박수를 기록하였으며, 기관지 캐놀에 호흡센서를 연결하여 호흡수를 측정하였다. 약물투여를 위해 복부를 절개하여 십이지장에 캐놀을 삽입하였으며, 삽입수술이 끝난 후 1~2시간 정도 안정화시킨 후 약물을 투여하였고, 약물투여 시점과 투여 후 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180분에 혈압, 심박수 및 호흡수를 측정하였다.

##### 적출장기에 미치는 영향

##### 기니픽 적출회장에 대한 작용

체중 250 g 전후의 기니픽을 방혈치사시켜 회장을 적출한 후, Krebs's액에 담그고 cecum에서 약 10 cm되는 부위는 잘라 버리고 그 윗부분을 1.5 cm 취하여 표본을 작성하였다. 표본을  $37^\circ\text{C}$ 의 Magnus 장치에 현수한 뒤 isotonic transducer에 연결하였으며, 500 mg의 정지장력을 걸어주었다. 1시간 동안 15분 간격으로 씻어주면서 안정화시켰다. 시험약물은  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/ml까지 누적적으로 가하였다. 비교약물로는 acetylcholine을 사용하였다.

##### 기니픽 적출심방 및 유두근에 대한 작용

체중 250 g 전후의 기니픽을 방혈치사하고 신속히 심장을 적출하여 Krebs's액에 넣고 주변조직을 제거하였다. 우심방 표본 및 우심실 유두근 표본을 제작하여 Magnus장치에 현수하고 isometric transducer에 연결하였다. 심방표본에

1 g, 유두근표본에 0.5 g의 정지장력을 가하였으며, 유두근 표본에는 전기자극(3 Hz, 5 ms, 역치 20% 이상의 voltage)을 가하였다. 이후 1시간 동안 15분 간격으로 씻어주면서 안정화시켰다. 시험약물은 10<sup>-6</sup>~10<sup>-4</sup> g/ml까지 누적적으로 가하였다. 비교약물로는 isoproterenol을 사용하였다.

**노량 및 뇨전해질에 미치는 영향**

랫드를 군당 6마리씩 사용하였다. 약물을 경구투여 하고 즉시 saline 2.5 ml/100 g을 경구투여한 후 개별 대사케이지에 넣고, 5시간 동안 뇨를 채취하여 노량을 측정하고, 뇨 중 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 Cl<sup>-</sup> 농도를 Na/K/Cl instant ISE analyzer (LYTENING system 30, USA)를 이용하여 정량하였다. 비교약물로는 furosemide 15 mg/kg을 경구투여 하였다.

**소화기계에 미치는 영향**

**장관 수송능에 대한 작용**

마우스를 군당 10마리씩 사용하였다. 약물을 경구투여하

고 1시간 후에 5% charcoal meal(0.5% CMC-Na로 현탁)을 마리당 0.3 ml씩 경구투여하였다. 30분 후에 마우스를 치사시켜 위장관을 적출하고 유문부에서 직장까지의 charcoal의 이동거리를 측정하였다. 소장의 길이에 대한 charcoal 이동거리의 비율을 구하여 이동율로 하였다. 비교약물로는 atropine 10 mg/kg을 경구투여 하였다.

**위액분비에 대한 작용**

랫드를 군당 7마리씩 사용하였다. 랫드에 약물을 경구투여하고 1시간 후에 ether로 마취하고 복부 정중선을 따라 흉부 검상돌기 밑으로 약 1.5 cm의 피부와 근육을 절개하였다. 핀셋을 이용하여 위를 노출시킨 후 유문부와 십이지장의 접합부를 봉합사로 결찰하고 절개부위를 봉합하였다. 5시간 후 단두치사시키고 위를 적출하여 위액을 모았다. 위액을 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상등액을 취하고 부피와 pH를 측정한 후, 이 중 2 ml을 취하여 0.02N

**Table I.** Effects of DA-7101 on general behaviors in mice

	Time after administration																			
	30min					1 hr					3 hr					6 hr				
	Group																			
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
<b>1) Behavioral profile</b>																				
Alertness	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10
Stereotypy	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	8
Grooming	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vocalization	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irritability	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spontaneous activity	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10
Pain response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>2) Neurological profile</b>																				
Startle response	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Straub's tail	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremour	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Convulsion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grip strength	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10
Pinna reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Corneal reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ipsilateral flexor reflex	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>3) Autonomic profile</b>																				
Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	0	0	0	6	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	9
Writhing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory rate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpebral size	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9
Exophthalmos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>4) Death</b>																				
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A: Vehicle (0.5% CMC), B: DA-7101, 9 mg/kg, C: DA-7101, 90 mg/kg, D: DA-7101, 900 mg/kg, E: Haloperidol, 10 mg/kg. Number of animals in each group is 10.

NaOH로 적정하여 pH 7이 될 때까지 소요된 NaOH의 volume을 측정하여 총산도를 계산하였다. 비교약물은 ranitidine 30 mg/kg을 경구투여 하였다.

#### 통계처리

모든 실험결과는 평균치와 표준오차(SEM)를 사용하여 나타내었다. 각 군간의 차이는 chi-square와 student's t-test로 비교하였으며, 대조군과 비교하여  $p < 0.05$ 일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

### 실험결과

#### 중추신경계에 미치는 영향

##### 일반증상 및 행동에 대한 작용

DA-7101은 모든 용량군에서 이상증상이나 이상행동은 관찰되지 않았다(Table I). Haloperidol은 경계성저하, 상동증상, 자발운동저하, 사지긴장도저하, 체온강하 등이 관찰

**Table II.** Effect of DA-7101 on hexobarbital-induced sleeping time in mice

Group	Dose (mg/kg)	Onset Time (min)	Sleeping Time (min)
Vehicle	0	1.98 ± 0.06	63.03 ± 6.92
DA-7101	9	1.96 ± 0.07	55.08 ± 5.87
	90	1.99 ± 0.08	58.42 ± 2.74
	900	1.89 ± 0.05	108.99 ± 7.36**
Chlorpromazine	20	1.87 ± 0.08	176.85 ± 9.10**

\*\*indicates significant difference at  $p < 0.01$  level when compared with vehicle group.

**Table III.** Effect of DA-7101 on spontaneous activity in mice

Time after administration (hr)	Distance traveled (cm)				
	Vehicle	DA-7101 (mg/kg)			Chlorpromazine 6 mg/kg
	0	9	90	900	
0	5622 ± 451	4957 ± 162	4541 ± 828	4942 ± 658	4324 ± 646
0.5	3480 ± 547	4472 ± 505	3992 ± 694	3819 ± 555	978 ± 183*
1	2285 ± 430	3380 ± 632	3038 ± 600	2911 ± 592	391 ± 84*
2	1313 ± 234	1397 ± 235	2234 ± 535	1287 ± 96	373 ± 62*
3	813 ± 138	1316 ± 275	1381 ± 323	1460 ± 267	486 ± 64

\*indicates significant difference at  $p < 0.05$  level when compared with vehicle group.

**Table V.** Effect of DA-7101 on body temperature in rats

Time after administration (hr)	Body Temperature (°C)				
	Vehicle	DA-7101 (mg/kg)			Chlorpromazine 20 mg/kg
	0	9	90	900	
0	36.6 ± 0.1	36.9 ± 0.1	36.8 ± 0.1	36.6 ± 0.1	36.6 ± 0.1
0.5	37.6 ± 0.1**	37.3 ± 0.1*	37.2 ± 0.1*	37.1 ± 0.1**	37.0 ± 0.1
1	37.2 ± 0.1**	37.1 ± 0.1*	37.2 ± 0.1**	36.9 ± 0.1	36.4 ± 0.1
2	36.9 ± 0.1	37.0 ± 0.1	36.9 ± 0.1	37.0 ± 0.1	35.5 ± 0.2**
3	36.9 ± 0.1	37.0 ± 0.1	37.2 ± 0.1**	37.0 ± 0.0	35.1 ± 0.2**

\*and \*\*indicate significant difference at  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  levels when compared with the body temperature at time 0 hr respectively.

되었다.

#### Hexobarbital 수면에 대한 작용

DA-7101은 9 mg/kg과 90 mg/kg에서는 영향이 없었으나, 900 mg/kg 용량군에서는 hexobarbital 유발 수면시간이 vehicle 투여군에 비하여 유의적으로 증가되었다. Chlorpromazine은 hexobarbital유발 수면시간을 유의적으로 증가시켰다(Table II). DA-7101과 양성대조인 chlorpromazine은 모두 수면유도시간에는 영향을 주지 않았다.

#### 자발운동에 대한 작용

DA-7101은 모든 용량군에서 자발 운동량의 변화를 보이지 않았다. Chlorpromazine 투여군은 투여 후 30분, 1시간, 2시간의 경우, vehicle 투여군에 비하여 유의적으로 자발운동량이 감소하였다(Table III).

#### 항경련작용

DA-7101은 모든 용량군에서 vehicle 투여군에 비하여

**Table IV.** Effects of DA-7101 on pentetrazole-induced convulsions in mice

Group	Dose (mg/kg)	Incidence/8 animals		
		CL	TE	Death
Vehicle	0	8/8	3/8	3/8
DA-7101	9	7/8	4/8	4/8
	90	8/8	3/8	4/8
	900	8/8	5/8	5/8
Lorazepam	1	0/8*	0/8*	0/8*

CL: Clonic convulsion, TE: Tonic extension

\*indicates significant difference at  $p < 0.05$  level when compared with vehicle group.

유의적인 항경련작용을 보이지 않았다. 그러나 lorazepam 투여군은 유의적인 항경련작용을 나타내었다(Table IV).

**정상체온에 대한 작용**

체온은 vehicle투여군, DA-7101을 투여한 모든 용량군에서 약물투여 후 30분, 1시간에 일시적인 상승을 보인 후 정상화되었다. Chlorpromazine 투여군은 투여후 2, 3시간에 투여전에 비하여 유의적으로 체온이 하강하였다(Table V).

**초산 writhing 진통작용**

초산 유발 writhing반응은 DA-7101을 투여한 모든 용량군에서 vehicle투여군에 비하여 유의성있는 차이를 보이지 않았다. Naproxen 투여군은 vehicle 투여군에 비하여 유의적인 writhing횟수의 감소를 보였다(Table VI).

**회전봉 시험**

DA-7101은 모든 용량군에서 음성반응을 보였다. Chlorpromazine 투여군은 2분 이내에 떨어지는 양성반응을 보이는 개체들을 관찰할 수 있었으며, vehicle 투여군에 비하여 유의적인 결과이었다(Table VII).

**혈압 및 심박수에 미치는 영향**

약물투여전의 호흡수는 16.7 breaths/min, 평균혈압은 132.7 mmHg를 나타내었다. DA-7101은 900 mg/kg 투여군에서는 투여후 서서히 혈압이 하강하여 투여 3시간에 약 50 mmHg의 평균혈압의 강하를 나타내었지만(Fig. 1), 심박수 및 호흡수는 유의적인 변화가 보이지 않았다(데이터 미제시). 이외의 다른 용량군(9, 90 mg/kg)에서는 혈압, 심박수 및 호흡수에 유의적인 변화를 보이지 않았다(데이터 미제시).

**기니픽 적출회장에 대한 작용**

**Table VI.** Effect of DA-7101 on writhing syndrome induced by acetic acid in mice

Group	Dose (mg/kg)	No. of writhings
Vehicle	0	14.2 ± 2.9
DA-7101	9	17.8 ± 2.4
	90	13.8 ± 2.7
	900	17.6 ± 2.1
Naproxen	50	6.8 ± 2.0*

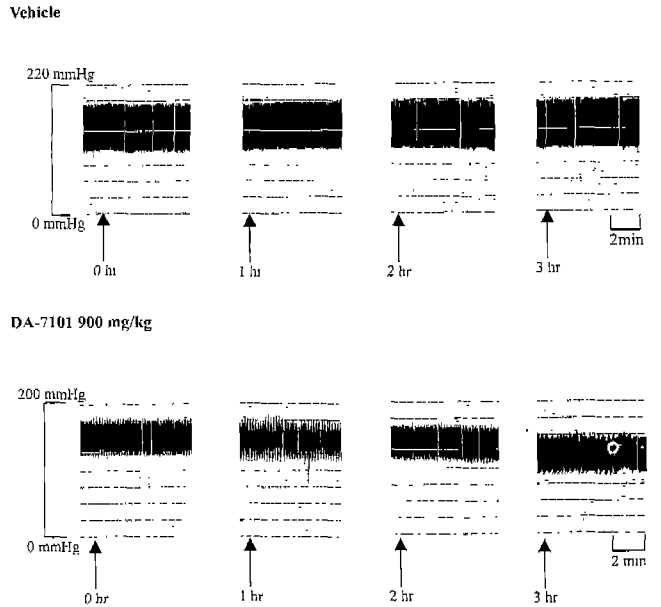
\*indicates significant difference at p<0.05 level when compared with vehicle group.

**Table VII.** Effect of DA-7101 on rotarod test in mice

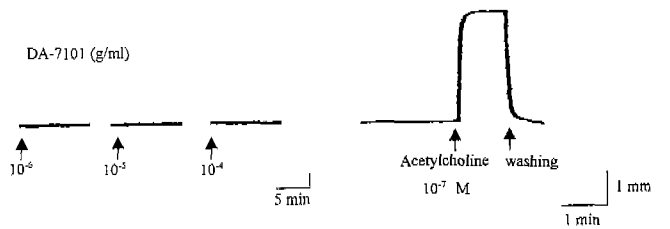
Time after administration (hr)	Incidence of positive responses				
	Vehicle	DA-7101 (mg/kg)			
0.5	0/11	0/12	0/12	0/13	9/13*
1	0/11	0/12	0/12	0/13	11/13*
2	0/11	0/12	0/12	0/13	8/13
3	0/11	0/12	0/12	0/13	7/13

\*indicates significant difference at p<0.05 level when compared with vehicle group.

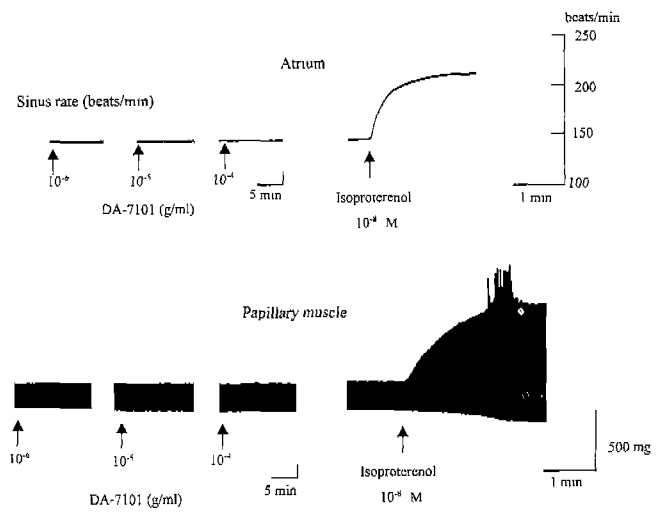
Acetylcholine은 10<sup>-7</sup>M의 농도에서 강력한 수축반응을 보인 반면, DA-7101은 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-4</sup> g/ml의 농도에서 아



**Fig. 1.** Effect of DA-7101 on blood pressure in anesthetized cats.



**Fig. 2.** Effect of DA-7101 on isolated guinea pig ileum.



**Fig. 3.** Effects of DA-7101 on the contraction of the isolated atrium and papillary muscle of guinea pigs.

**Table IX.** Effect of DA-7101 on intestinal propulsion in mice

Group	Dose (mg/kg)	Percentage traversed by charcoal (%)
Vehicle	0	47.7 ± 5.4
DA-7101	9	46.4 ± 4.7
	90	50.8 ± 2.3
	900	51.8 ± 2.7
Atropine	10	30.1 ± 3.4*

\*indicates significant difference at  $p < 0.05$  level when compared with vehicle group.

**Table X.** Effects of DA-7101 on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Group	Dose (mg/kg)	Volume	pH	Total acidity (mEq/L)
Vehicle	0	9.0 ± 1.2	1.3 ± 0.0	116.6 ± 6.9
DA-7101	9	10.2 ± 0.7	1.3 ± 0.0	120.3 ± 4.0
	90	10.2 ± 0.8	1.3 ± 0.0	110.6 ± 3.0
	900	10.0 ± 0.8	3.1 ± 0.5**	41.9 ± 6.7**
Ranitidine	30	5.3 ± 1.3*	1.59 ± 0.1**	71.6 ± 0.8**

\*and \*\*indicate significant difference at  $p < 0.05$  and  $p < 0.01$  levels when compared with vehicle group respectively.

**Table VIII.** Effects of DA-7101 on urinary volume and electrolyte in rats

Group	Dose (mg/kg)	Urinary volume (ml)	Urinary Electrolyte Excretion ( $\mu\text{Eq}/100\text{ g}$ )		
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
Vehicle	0	2.7 ± 0.6	109.8 ± 30.9	153.2 ± 13.4	114.4 ± 21.9
DA-7101	9	2.4 ± 0.1	80.8 ± 11.1	123.8 ± 11.8	98.0 ± 4.1
	90	3.0 ± 0.2	122.1 ± 19.8	186.9 ± 3.6	132.4 ± 13.8
	900	1.6 ± 0.2	79.3 ± 25.8	221.9 ± 44.0	190.4 ± 51.3
Furosemide	15	10.7 ± 1.0**	624.8 ± 51.1**	663.2 ± 137.4**	676.8 ± 59.2**

\*\*indicates significant difference at  $p < 0.01$  level when compared with vehicle group.

무런 영향을 나타내지 않았다(Fig. 2).

#### 기니픽 적출심방 및 유두근에 대한 작용

DA-7101은  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  g/ml의 농도에서 모두 우심방 박동수와 우심실 유두근의 수축력에 영향을 주지 않았으나, isoproterenol은  $10^{-8}$  M의 농도에서 박동수와 수축력을 모두 증가시켰다(Fig. 3).

#### 뇨량 및 전해질 배설에 미치는 영향

DA-7101 투여군은 모든 용량군에서 뇨량 및 배설 이온량에 차이가 없었으나, furosemide 투여군은 뇨량 및 배설 이온량 모두 vehicle 투여군에 비하여 유의성있게 증가하였다(Table VIII).

#### 소화기계에 미치는 영향

##### 장관수송능에 대한 작용

DA-7101은 모든 용량군에서 charcoal 수송능에 대한 작용이 없었으나, atropine 투여군에 있어서는 charcoal 수송능이 억제되었다(Table IX).

##### 위액분비에 미치는 영향

DA-7101은 9 mg/kg과 90 mg/kg 투여군에서는 영향이 없었으나, 900 mg/kg 투여군에서는 vehicle 투여군에 비하여 유의적인 pH의 증가와 총산도의 저하를 나타내었다. Ranitidine 투여군은 유의적인 위액량 감소, pH 증가 및 총산도 저하를 나타내었다(Table X).

## 고 찰

DA-7101은 일반증상 및 행동, 수면증강, 자발운동, 항경

련, 정상체온, 회전봉시험 등에서 특기할 부작용을 보이지 않은 점으로 보아 중추신경계에 대한 영향은 거의 없다고 생각된다. 그러나 hexobarbital 유발수면시험의 경우 900 mg/kg의 고용량군에서 수면시간의 증가를 관찰할 수 있었는데, 이는 cefatrizine을 마우스에 복강주사하면 수면시간이 증가된다는 보고(Matsuzaki 등 1976)로 미루어 볼 때, DA-7101 복합성분중 cefatrizine에 기인할 것으로 생각된다. 정상체온에 관한 시험결과는 DA-7101 투여군뿐 아니라 0.5% CMC 투여군에서도 일시적인 체온상승을 볼 수 있었다. 이러한 결과는 재실험에서 다시 확인할 수 있었으며, 동일 용매를 사용한 다른 문헌보고(Nishimori 등 1983)에서도 확인할 수 있었다. 그러나 체온 상승의 정확한 기전에 대하여는 보고된 바 없다. 심순환기계에 대한 영향으로 기니픽의 우심방과 우심실 유두근표본 실험 및 고양이 혈압, 심박수 그리고 호흡 측정실험을 실시한 결과 특기할 영향을 보이지 않았다. 다만 고양이에 DA-7101을 900 mg/kg의 고용량으로 투여했을 경우에 지속적인 혈압강하를 관찰할 수 있었다. DA-7101은 CFT와 CVA의 2:1 비례의 복합제이다. Cefatrizine은 고양이에 28 mg/kg까지 정맥주사했을 경우에도 혈압에 영향이 없었다(Matsuzaki 등 1976)는 보고가 있는 반면, clavulanic acid는 고양이에 600 mg/kg을 경구투여할 경우 3시간 이상 지속적으로 혈압이 강하하였다는 보고(Nishimori 등 1983)로 미루어 볼 때, DA-7101 고용량 투여시의 혈압강하는 clavulanic acid에 기인할 것으로 생각된다. 소화기계에 대한 시험으로 소장 수송능과 적출회장운동을 검토한 결과 DA-7101은 영향을

미치지 않았다. 그러나 위액분비에 대하여는 DA-7101 고 용량인 900 mg/kg에서 pH 상승과 총산도의 저하를 관찰할 수 있었다. 이는 예상한 결과로서 이미 보고된 바와 같이 cefatrizine의 작용에 기인한다(Matsuzaki 등 1976)고 생각된다. DA-7101은 뇨량 및 전해질에 대하여 영향을 일으키지 않았다. 이는 clavulanic acid가 potassium 염이기 때문에 K<sup>+</sup>이온 배설이 증가하리라 예상했던 결과와는 다른 결과이었다.

상기 실험결과들을 종합해 볼 때, DA-7101은 9 mg/kg 과 90 mg/kg 용량에서는 실시한 모든 실험에서 특별한 영향을 미치지 않았으나, 900 mg/kg 투여 용량군에서 수면시간, 혈압, 그리고 위액분비에 영향을 미침을 알 수 있었다. 이는 예상 임상용량의 100배를 넘어서는 용량이다. 따라서 DA-7101 복합항생제를 항균효과가 기대되는 임상 적용용량 범위 내에서 사용할 경우에는 의미있는 전신적 부작용을 나타내지 않을 것으로 생각된다.

참고문헌

Hardy, D. J. (1991). *In vitro* activity of temafloxacin against gram-negative bacteria: overview. *Am. J. Med.* **91**(S-6A), 19-23.  
 Irwin, S. (1968). Comprehensive observational assessment; Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the

behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologica* **13**, 222-257.  
 Kim, J. Y., Kim, G. W., Choi, S. H., Kim, W. B., Lee, K. W. and Chong, Y. S. (1998). Synergic antibacterial activity of cefatrizine and clavulanic acid combination against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains. *J. Kor. Soc. Chemother.* **16**(3), 239-247.  
 KFDA, (1998). 의약품 등의 일반약리 시험지침. 식품의약품안전청고시 제1998-62호.  
 Matsuzaki, M., Ondera, K., Okazaki, I., Nakajima, A., Kishimoto, K., Kamei, E., Tatsuda, Y. and Hirakawa, M. (1976). Pharmacological studies of cefatrizine(S-640P). *Jap J Antibiot.* **29**, 107-121.  
 Nishimori, T., Kobayashi, F., Nishimura, T., Wakabayashi, K., Ohta, M. and Tsuchiyama, M. (1975). General pharmacological study of BRL14151K and BRL25000. *Chemotherapy* **31**, 280-296.  
 Santella, P. J. and Tanrisever, B. (1985). Cefatrizine: A clinical overview. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **XI**(7), 441-446.  
 Choi, S. H., Kim, J. Y., Kim, G. W., Kim, W. B., Lee, K. W. and Chong, Y. S. (1998). Enhancement of antibacterial activity of the combination of cefatrizine and clavulanic acid. *J. Kor. Soc. Chemother.* **16**(3), 239-247.  
 Choi, S. H., Kim, J. Y., Kim, G. W., Kim, W. B., Shim, M. J., Lee, K. W. and Chong, Y. S. (1999). Comparative in vitro and in vivo antibacterial activities of cefatrizine/clavulanic acid combination and other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Kor. J. Appli. Pharmacol.* **7**, 44-53.