

골수염 치료제인 항생제비드(CJ-40003) 유효성분의 일반약리작용

김영훈* · 최재묵 · 온윤성 · 연구정 · 이윤하 · 김제학 · 이영수
제일제당 종합기술원

General Pharmacology of the Active Ingredients of New Antibiotic Bead (CJ-40003)

Young Hoon KIM*, Jae Mook CHOI, Yoon Seong ON, Kyu Jeong YEON,
Younha LEE, Je Hak KIM and Young Soo LEE

*Institute of Science and Technology, Cheil Jedang Corp., 522-1, Dokpyong-Ri,
Majang-Myon, Ichon-Si, Kyonggi-Do 467-810, Korea*

(Received February 20, 1999; accepted March 22, 1999)

Abstract – A new antibiotic bead, CJ-40003 is a combination of three antibiotics, tobramycin, vancomycin and cefazolin embedded in bone cement, for the treatment of osteomyelitis. To evaluate the general pharmacological properties of CJ-40003, the effects of its active ingredients were investigated in mice, rats, dogs and isolated guinea pig ileum. The combination of three antibiotics (CA) did not affect general behavior, central nervous system, smooth muscles, gastrointestinal system, cardiovascular and respiratory system and water and electrolytes excretion when administered intravenously at the doses of 0.3, 1 and 3 mg/kg, respectively, into experimental animals. The CA had no effect on the contractile response of the isolated guinea pig ileum to various spasmogen at concentrations of 1, 3 and 10 $\mu\text{g/ml}$, respectively. In conclusion, the active ingredients of CJ-40003 showed no pharmacological effect in these studies.

Keywords □ Antibiotic bead, CJ-40003, General pharmacology

급성 골수염과 개방성 골절의 후유증 등으로 발생하는 만성 골수염은 정형외과 영역의 감염증으로서 재발 빈도가 높고, 항생제 내성의 발현과 항생제의 장기 투여로 인한 부작용이 많이 나타나는 치료하기 어려운 질환 중의 하나이다. 이러한 골수염 치료법 중의 하나로 골수염을 일으키는 원인 미생물에 대하여 유효한 항생제와 시멘트를 혼합하여 만든 항생제 시멘트정을 골소파술(saucerization) 후 사공(死空, dead space)내에 직접 이식하여 만성 골수염을 치료하려는 시도가 이루어져 실제로 만족할 만한 치료효과를 얻고 있는 것으로 알려져 있다(Klemm 등, 1976; Wahlig 등, 1978). 항생제 시멘트정 이식요법은 만성 골수염 주변의 혈액순환장애로 인하여, 전신적으로 고단위 항생제를 투여하여도 실질적으로 골수염 주변에는 항생제가 침투하기 어려운 단점을 보완, 치료를 요하는 부위에 직접 항생제가 확산되므로 살균효과가 매우 높고, 항생제의 장기투여에 의한 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있는 것으로 알려져 있다

(Bayston 등, 1982; Baker와 Greenham, 1988).

한편, 제일제당에서는 급만성 골수염 및 근골격계 제반 감염증의 치료를 목적으로 tobramycin, vancomycin 및 cefazolin 등의 항생제와 파우더 골시멘트(bone cement)를 균질 혼합하여 양생한 정형외과용 항생제비드(antibiotic bead)인 CJ-40003를 제조하여 동물시험에서 뛰어난 골수염치료 효과를 확인하였다(미발표 자료).

본 연구에서는 CJ-40003의 제형상의 특성 때문에 비드 자체의 시험이 불가능하였으므로 그 유효성분인 tobramycin, vancomycin 및 cefazolin이 각각 1.5:1:1(비드로부터 용출비에 근거)로 혼합된 복합항생제(combination of antibiotics, CA로 약칭)를 피험물질로 하였다. 투여용량은 약효 확인을 위한 동물시험시 혈중으로 방출된 각 항생제 농도(1 $\mu\text{g/ml}$ 이하)를 기준으로 3배(0.3 mg/kg), 10배(1 mg/kg) 및 30배(3 mg/kg)의 용량으로 설정하여, 중추신경계, 호흡·순환기계, 평활근, 소화기계, 수분 및 전해질 배설 등에 대한 CJ-40003의 약리작용을 각종 실험동물과 *in vitro* 시험계에서 검토하였다.

* To whom correspondence should be addressed.

실험재료 및 방법

시험물질

Tobramycin sulfate(Lot 9612041, Fuzhou Antibiotic General Factory, Fuzhou, China), vancomycin hydrochloride(Lot VCM96016, 제일제당), Cefazolin sodium(Lot CZO96006, 제일제당)이 1.5:1:1로 혼합된 복합항생제(CA)를 PBS 용액에 용해하여 사용하였다. 시험물질의 투여용량은 동물시험시 복합항생제 비드로부터 혈중으로 용출된 농도를(각각 1 µg/ml) 기준으로, 이 용출농도의 3, 10 및 30배의 용량이 되도록 산술적으로 계산하여 실험동물에 0.3, 1, 3 mg/kg의 용량으로 정맥투여하였다. 음성 대조물질로는 PBS 용액을 사용하였다.

양성대조물질로 사용한 atropine sulfate(Sigma Chemical, St. Louis, USA)와 chlorpromazine · HCl(Sigma)은 주사용 증류수에 녹여서 사용하였으며, indomethacin(Sigma)은 0.5 M NaHCO₃에 녹였고, pentobarbital sodium(한림제약, 한국)과 furosemide(한독약품, 한국)는 용액상태의 제품을 주사용 증류수로 희석하여 사용하였다. 시험물질의 투여시에는 마우스에는 10 ml/kg, 랫드에는 1 ml/kg 그리고 개에는 0.5 ml/kg의 용량으로 각각 주사기를 이용하여 정맥 주사하였다.

실험동물

실험동물의 사육조건은 온도 23±3°C, 습도 50±10%, 환기횟수 12~13회/h, 조도 150~300 Lux의 환경에서 사료와 음수는 자유섭취시켰다. 시험에 사용한 ICR계 마우스와 Sprague Dawley(SD)계 랫드는 SPF(Specific pathogen free) 동물을 SLC Inc.(Shizuoka, Japan)에서 구입하여 사용하였으며, Hartley 계 기니픽은 삼육실험동물(한국)에서 구입하여 사용하였고, Beagle 견은 중앙실험동물(한국)에서 구입하여 사용하였다. 모든 실험동물은 검역과 1주일 이상의 순화기간을 거친 후에 정상인 동물만 사용하였다.

실험방법

일반행동에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 25~31 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사하고 5, 15, 30, 60, 120 및 240분째에 나타나는 증상을 Irwin 다차원 관찰법(Irwin, 1968)에 준하여 인지력, 기분, 운동성, 중추흥분, 운동협조성, 근육 긴장도, 반사 및 자율신경성 징후 등에 대하여 관찰하였다.

중추신경계에 대한 작용

Hexobarbital 수면에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 27~31 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음, chlorpromazine · HCl 10 mg/kg을 정맥투여하고 15분 후에 hexobarbital(TCI, Japan) 70 mg/kg을 복강내 투여하여 수면을 유도하였다. 정향반사

소실을 지표로하여 수면유도시간 및 수면시간을 측정하였다.

항경련작용

a. Pentetrazol 유발 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 22~28 g)를 군당 8 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음, phenobarbital sodium 100 mg/kg을 정맥투여 하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 15분 후에 pentetrazol(Sigma) 100 mg/kg을 복강내 주사하고 간대성경련과 강직성경련의 발현 및 사망 유무를 30분 동안 관찰하였다.

b. Strychnine 유발 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~30 g)를 군당 8 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음, phenobarbital sodium 100 mg/kg을 정맥투여 하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 15분 후에 strychnine(Sigma) 2 mg/kg을 복강내 주사하고 경련의 발현 및 사망 유무를 30분 동안 관찰하였다.

c. 전기자극(Maximal electric shock, MES)에 의한 경련에 미치는 영향

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 27~31 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음, phenobarbital sodium 100 mg/kg을 정맥투여 하고 경련의 발생유무를 관찰하였다. 시험약물투여 15분 후에 마우스의 양쪽 뒷다리에 전극을 장치하고 rodent shocker(Type 221, HSE, Freiburg, Germany)를 이용하여 50 mA, 60 Hz의 조건으로 0.7초간 전기자극을 하여 경련의 발현 및 사망 유무를 관찰하였다.

진통작용에 미치는 영향(초산 writhing 법)

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~32 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 정맥주사한 다음, indomethacin 20 mg/kg을 정맥투여하고 15분 후에 0.6% acetic acid(Merck, Darmstadt, Germany)를 0.1 ml/10 g BW씩 복강내 주사하였다. Acetic acid 투여 10분 후부터 10분 동안 일어나는 writhing 횟수를 측정하였다.

체온에 미치는 영향

SD계 랫드(웅성, 6주령, 180~210 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음, chlorpromazine · HCl 20 mg/kg을 정맥투여 하고 15, 30, 60 및 120분째에 digital pyrometer(PM20700, Thermolyne, Dubuque, USA)를 사용하여 직장온도를 측정하였다.

운동협조성에 미치는 영향(회전봉법)

ICR계 마우스(웅성, 5주령, 26~32 g)를 군당 10 마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 미정맥을 통하여 정맥주사한 다음 15, 30, 60 및 120분에

분당 12 회전하는 rota-rod(7750, Ugo Basile, Comerio-varese, Italy)에서 1분 이내에 낙하하는 경우 운동실조로 판정하였다. 단, 순화 기간중 모든 마우스를 rota-rod에 적응할 수 있도록 훈련을 시켜서 적응이 된(1분 이상) 개체만을 시험에 사용하였다.

호흡·순환기계에 대한 작용

Beagle 견(웅성, 7~9 kg) 4마리를 사용하였다. 요측피정맥으로 pentobarbital sodium(40 mg/kg)을 투여하여 마취를 유도하고 동일한 마취제(3 mg/kg/h)로 유지하였다. 혈압은 좌측 대퇴동맥에 catheter를 삽입하고 blood pressure transducer(P23XL, Grass, Quincy, USA)를 연결하여 측정하고, 심박수는 혈압의 맥파를 tachograph(7P44D, Grass)에 연결하여 측정하였다. 대퇴 혈류량은 우측 대퇴동맥에 electro magnetic blood flow transducer(MT4020, Micron Medical, Los Angeles, USA)를 장치하고 전자혈류계(RC2000, Micron Medical)로 측정하였다. 심전도는 제 II 유도에 의해 기록하였다(Gray 등, 1975). 혈압, 심박수, 대퇴혈류량 및 심전도는 모두 polygraph(Polygraph 7H, Grass)를 이용하여 기록하였다. 호흡수는 흉강의 움직임을 육안으로 관찰하여 측정하였다. 마취가 안정된 후 요측피정맥으로 vehicle, 복합항생제 0.3, 1 및 3 mg/kg을 각각 30분 간격으로 연속하여 요측피정맥으로 5분간 infusion하고 3, 5, 10, 20 및 30분째에 위의 항목들을 측정하였다.

소화기계에 미치는 영향

장관수송능에 대한 작용

18시간 이상 절식시킨 ICR계 마우스(웅성, 6주령, 26~31 g)를 군당 10마리씩 사용하였다. Vehicle 또는 복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg을 1 ml/kg의 용량으로 미정맥을 통하여 정맥 주사 하였다. Atropine sulfate은 20 mg/kg을 정맥투여하고 15분 뒤에 10% arabia gum에 현탁한 5% activated charcoal을 0.1 ml씩 경구투여하였다. Charcoal 투여 15분 후에 경추탈골법으로 마우스를 희생시킨 후 장관을 적출하여 십이지장 기시부에서 회맹부까지의 길이와 charcoal이 이동한 거리를 측정하여 수송율(%)을 측정하였다.

수분 및 전해질 대사에 미치는 영향

뇨 및 전해질 배설에 대한 작용

SD계 랫드(웅성, 6주령, 175~190 g)를 군당 8 마리씩 사용하였다. Vehicle 및 복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg으로 정맥주사하고, furosemide는 10 mg/kg의 투여용량으로 정맥투여한 직후에 생리식염수를 25 ml/kg씩 경구투여하였다. 랫드를 1 마리씩 대사케이지에 넣고 5 시간 동안의 뇨를 채취한 후 뇨량을 측정하고, 뇨중 전해질(Na^+ , K^+ , Cl^-) 농도를 전해질 분석기(644 Analyzer, Ciba Coming, Medfield, USA)를 이용하여 측정하였다.

평활근에 미치는 영향

Guinea pig의 적출회장 수축에 미치는 영향

체중 300~350 g의 웅성 Hartley계 guinea pig을 사용하였다. 24시간 절식 시킨 guinea pig를 방혈 희생 시킨 후 회장을 적출하여 organ bath(Tyrode액, 20 ml, 32°C, 95% O_2 and 5% CO_2 , 1 g 부하)에 현수하였다. 회장의 수축은 isotonic transducer(FT03, Grass)의 게재하에 polygraph(Polygraph 7H, Grass)를 이용하여 측정하였다. 회장이 현수된 organ bath 내에 수축유발물질인 acetylcholine(Sigma, 1×10^{-7} M), histamine(Sigma, 1×10^{-7} M) 및 BaCl_2 (Sigma, 1×10^{-4} M)를 각각 적용하여 회장의 최대수축값을 구한 후, 군당 3~5 예씩 vehicle 및 복합항생제 1, 3 및 10 $\mu\text{g/ml}$ 을 100 μl 씩 5분간 적용한 다음, 위의 수축유발물질을 다시 적용한 후 최대 수축값에 대한 수축율을 구하여 적출회장의 수축에 미치는 영향을 검토하였다. BaCl_2 에 의한 수축은 회장의 종주근만을 분리하여 사용하였다.

통계

모든 data는 mean \pm SD로 나타내었으며 대조군과 처치군을 ANOVA 및 Dunnett's t-test로 검증하여 $p < 0.05$ 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 경련에 대한 작용은 발생수/시험동물수로 표현하였으며 통계학적인 유의성은 Fisher's exact test에 의하여 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다.

실험결과

일반행동에 미치는 영향

복합항생제 및 vehicle을 정맥주사하고 5, 15, 30, 60, 120 및 240분째에 나타나는 증상을 Irwin 다차원 관찰법(Irwin, 1968)에 준하여 인지력, 기분, 운동성, 중추흥분, 운동협조성, 근육긴장도, 반사 및 자율신경성 징후등에 대하여 관찰 결과, 특이한 행동 및 증상의 변화를 관찰할 수 없었다.

중추신경계에 대한 작용

Hexobarbital 수면에 미치는 영향

복합항생제를 0.3 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥투여한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 마우스에 있어서 hexobarbital에 의한 수면유도시간과 수면시간에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나, 1 mg/kg의 용량으로 투여한 군은 수면유도시간을 유의성 있게($p < 0.05$) 연장시켰다. 한편 양성대조물질로 chlorpromazine · HCl(10 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있게($p < 0.01$) 수면유도시간이 감소되고 수면시간은 연장되었다(Table I).

항경련작용

a. Pentetrazol 유발 경련에 미치는 영향

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사한 군은 vehicle을 주사한 군과 비교하여 pentetrazol에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련효과를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 phenobarbital sodium(10 mg/kg)을

Table I. Effect of combination of antibiotics (CA) on hexobarbital induced sleeping in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | Sleeping inducing time ^a (sec) | Sleeping time (sec) |
|----------------------|------------------|---|---------------------|
| Vehicle | - | 152.3±11.1 | 2854.8±451.5 |
| CA | 0.3 | 145.3±8.2 | 3179.9±505.6 |
| | 1 | 193.4±37.3* | 3016.9±193.1 |
| | 3 | 165.3±19.8 | 3036.6±320.6 |
| Chlorpromazine · HCl | 10 | 125.9±5.0** | 11190.0±2719.5** |

*Significantly different from vehicle treated group ($p<0.05$). **Significantly different from vehicle treated group ($p<0.01$).

^aSleeping was induced by hexobarbital (70 mg/kg, ip).

Table II. Effect of combination of antibiotics(CA) on pentetrazol-induced convulsion in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | No. of incidence ^a | | |
|------------------|------------------|-------------------------------|---------------|-------|
| | | Clonic seizure | Tonic seizure | Death |
| Vehicle | - | 8/8 | 6/8 | 6/8 |
| CA | 0.3 | 8/8 | 7/8 | 7/8 |
| | 1 | 8/8 | 7/8 | 7/8 |
| | 3 | 8/8 | 7/8 | 7/8 |
| Phenobarbital-Na | 100 | 0/8** | 0/8** | 0/8** |

**Significantly different from vehicle treated group ($p<0.01$).

^aConvulsion was induced by pentetrazol (100 mg/kg, ip).

Table III. Effect of combination of antibiotics (CA) on strychnine-induced convulsion in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | No. of incidence ^a | | |
|------------------|------------------|-------------------------------|---------------|-------|
| | | Clonic seizure | Tonic seizure | Death |
| Vehicle | - | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| CA | 0.3 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| | 1 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| | 3 | 8/8 | 8/8 | 8/8 |
| Phenobarbital-Na | 100 | 8/8 | 8/8 | 0/8** |

**Significantly different from vehicle treated group ($p<0.01$).

^aConvulsion was induced by strychnine (2 mg/kg, ip).

투여한 군에서는 유의성 있는($p<0.05$) 항경련효과를 나타내었다(Table II).

b. Strychnine 유발 경련에 미치는 영향

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사한 군은 vehicle을 정맥주사한 군과 비교하여 strychnine에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련효과를 보이지 않았다. 양성대조물질로 phenobarbital sodium(100 mg/kg)을 투여한 군은 경련에 의한 폐사동물수에 있어서 유의성 있는 항경련효과를 나타내었다(Table III).

c. 전기자극(Maximal electric shock, MES)에 의한 경련에 미치는 영향

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사한 군은 vehicle을 정맥주사한 군과 비교하여 MES(maximal

Table IV. Effect of combination of antibiotics (CA) on MES-induced convulsion in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | No. of incidence ^a | | |
|------------------|------------------|-------------------------------|---------------|-------|
| | | Clonic seizure | Tonic seizure | Death |
| Vehicle | - | 10/10 | 9/10 | 6/10 |
| CA | 0.3 | 10/10 | 10/10 | 6/10 |
| | 1 | 9/10 | 10/10 | 5/10 |
| | 3 | 10/10 | 10/10 | 6/10 |
| Phenobarbital-Na | 100 | 10/10 | 10/10 | 3/10* |

*Significantly different from vehicle treated group ($p<0.05$).

^aConvulsion was induced by MES (Maximal electric shock, 50 mA, 60 Hz, 0.7 sec).

Table V. Effect of combination of antibiotics(CA) on acetic acid-induced writhings in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | No. of writhings ^a (for 10 min) |
|--------------|------------------|--|
| Vehicle | - | 11.0±2.0 |
| CA | 0.3 | 16.8±6.2 |
| | 1 | 9.0±1.1 |
| | 3 | 10.7±2.8 |
| Indomethacin | 20 | 0.5±0.8** |

**Significantly different from vehicle treated group ($p<0.01$).

^aWrithing was induced by 0.6 % acetic acid (0.1 ml/10 g BW, ip).

electric shock, 50 mA, 60 Hz, 0.7 sec)에 의해 유발된 경련에 대하여 유의성 있는 항경련효과를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 phenobarbital sodium(100 mg/kg)을 투여한 군은 폐사동물수에 있어서 유의성 있는 항경련효과를 나타내었다(Table IV).

진통작용에 미치는 영향(초산 writhing 법)

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 0.6% acetic acid의 복강투여에 의한 writhing 횟수에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 indomethacin(20 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있게($p<0.01$) writhing 횟수가 감소하였다(Table V).

체온에 미치는 영향

Table VI. Effect of combination of antibiotics (CA) on rectal temperature in SD rats

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | Rectal temperature (°C) after administration (h) | | | | |
|----------------------|------------------|--|------------|------------|------------|------------|
| | | pre | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 |
| Vehicle | - | 36.8±0.2 | 37.0±0.3 | 37.0±0.3 | 36.8±0.5 | 36.8±0.2 |
| CA | 0.3 | 36.8±0.5 | 37.0±0.4 | 37.0±0.5 | 37.0±0.3 | 36.6±0.5 |
| | 1 | 36.7±0.4 | 37.1±0.3 | 36.9±0.4 | 36.7±0.4 | 36.6±0.5 |
| | 3 | 36.7±0.3 | 36.9±0.3 | 36.9±0.3 | 36.8±0.2 | 36.6±0.2 |
| Chlorpromazine · HCl | 20 | 37.0±0.3 | 35.9±0.2** | 35.5±0.4** | 34.7±0.4** | 35.5±0.9** |

**Significantly different from vehicle treated group (p<0.01).

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥투여한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 유의성 있는 체온의 변화를 보이지 않았다. 양성대조물질로 chlorpromazine · HCl(20 mg/kg)을 투여한 군에서는 유의성 있는(p<0.05) 체온의 저하가 관찰되었다(Table VI).

운동혈조성에 미치는 영향(회전봉법)

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 투여한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 유의성 있는 차이를 보이

Table VII. Effect of combination of antibiotics (CA) on rota-rod test in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | No. of fallen mice ^a after administration (min) | | | |
|-----------|------------------|--|------|------|------|
| | | 15 | 30 | 60 | 120 |
| Vehicle | - | 3/10 | 2/10 | 2/10 | 2/10 |
| CA | 0.3 | 2/10 | 1/10 | 0/10 | 2/10 |
| | 1 | 3/10 | 2/10 | 1/10 | 2/10 |
| | 3 | 1/10 | 2/10 | 2/10 | 2/10 |

^a No. of mice fallen from the rota rod within 60 sec at 12 rpm/ No. of mice treated.

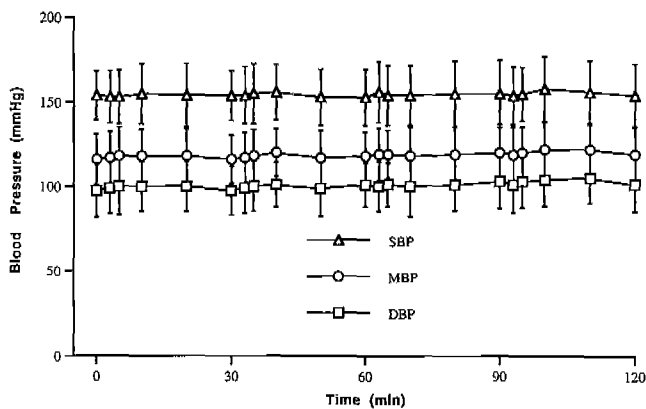


Fig. 1. Effect of combination of antibiotics (CA) on blood pressure in anesthetized beagle dogs.
 0 min: vehicle 0.5 ml/kg 30 min: CA 0.3 mg/kg
 60 min: CA 1 mg/kg 90 min: CA 3 mg/kg
 SBP: systolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

지 않았다(Table VII).

호흡 · 순환기계에 대한 작용

복합항생제를 Beagle 견에 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 infusion한 후 30분까지 혈압, 심박수, 대퇴 혈류량, 호흡수 및 심전도는 투여전과 비교하여 유의성 있는 차이를 보이

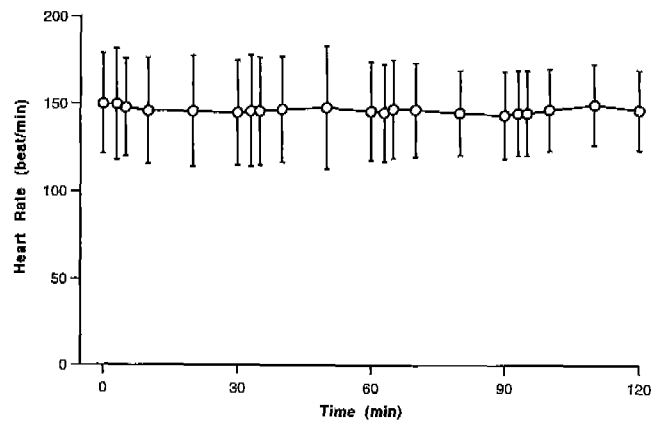


Fig. 2. Effect of combination of antibiotics (CA) on heart rate in anesthetized beagle dogs.
 0 min: vehicle 0.5 ml/kg 30 min: CA 0.3 mg/kg
 60 min: CA 1 mg/kg 90 min: CA 3 mg/kg

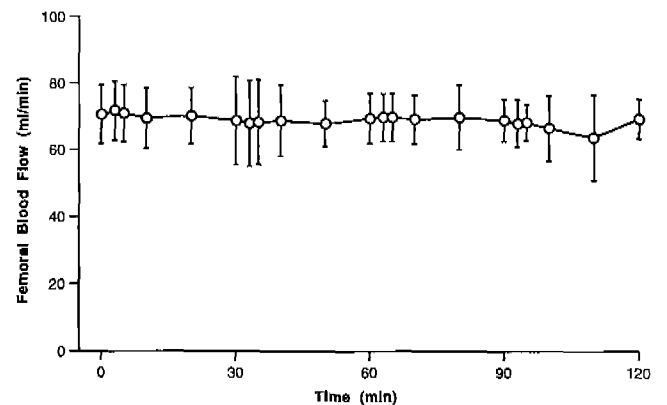


Fig. 3. Effect of combination of antibiotics (CA) on femoral blood flow in anesthetized beagle dogs.
 0 min: vehicle 0.5 ml/kg 30 min: CA 0.3 mg/kg
 60 min: CA 1 mg/kg 90 min: CA 3 mg/kg

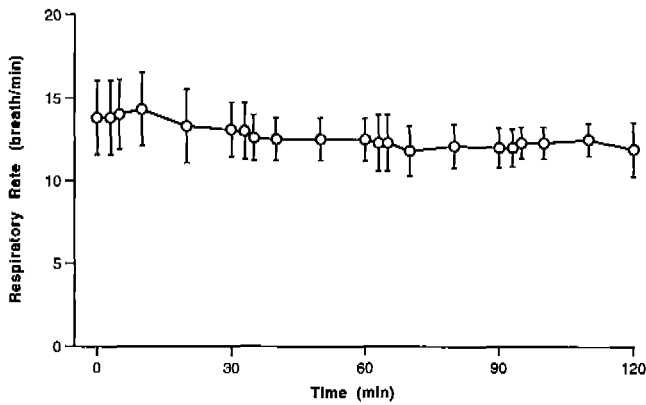


Fig. 4. Effect of combination of antibiotics (CA) on respiratory rate in anesthetized beagle dogs.

0 min: vehicle 0.5 ml/kg 30 min: CA 0.3 mg/kg
 60 min: CA 1 mg/kg 90 min: CA 3 mg/kg

지 않았다(Fig. 1-5).

소화기계에 미치는 영향

장관수송능에 대한 작용

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg의 용량으로 정맥주사한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 charcoal의 이동률에 있어서 유의성 있는 차이를 보이지 않았으며, 양성대조물질로 atropine sulfate(2 mg/kg)를 투여한 군에서는 유의성

Table VIII. Effect of combination of antibiotics (CA) on intestinal charcoal meal propulsion in ICR mice

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | Passage rate ^a (%) |
|------------------|------------------|-------------------------------|
| Vehicle | - | 63.0±12.0 |
| CA | 0.3 | 69.0±9.9 |
| | 1 | 64.7±6.4 |
| | 3 | 60.7±4.8 |
| Atropine sulfate | 20 | 34.3±12.6** |

**Significantly different from vehicle treated group (p<0.01).

^aPassage rate (%) = $\frac{\text{Length of charcoal passage}}{\text{Length of small intestine}} \times 100$

있게(p<0.01) charcoal의 이동이 억제되었다(Table VIII).

수분 및 전해질 대사에 미치는 영향

노 및 전해질 배설에 대한 작용

복합항생제를 0.3, 1 및 3 mg/kg 용량으로 투여한 군은 vehicle을 투여한 군과 비교하여 뇨량, Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻의 배설량에 유의성 있는 변화가 없었으며 양성대조물질로 furosemide(10 mg/kg)를 투여한 군에서는 모든 항목이 유의성 있게(p<0.01) 증가하였다(Table IX).

평활근에 미치는 영향

Guinea pig의 적출회장 수축에 미치는 영향

복합항생제는 1, 3 및 10 µg/ml의 농도에서 acetylcholine

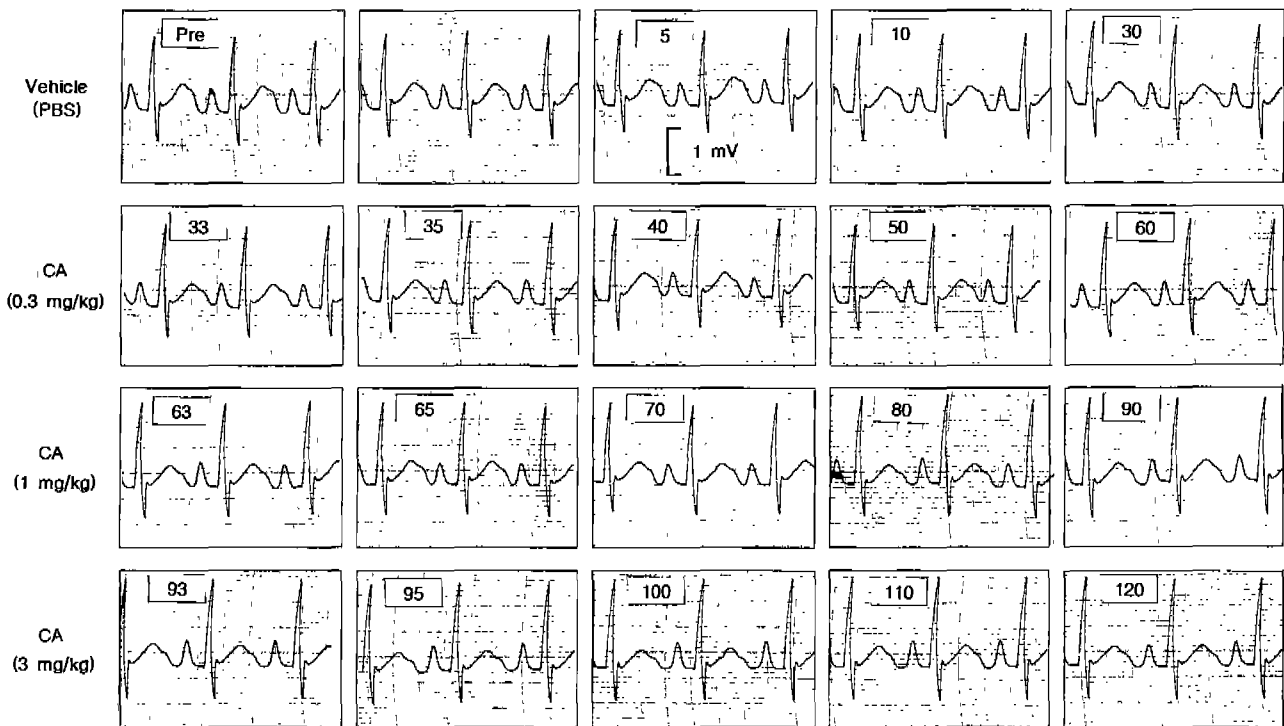


Fig. 5. Effect of combination of antibiotics (CA) on electrocardiogram (lead II) in anesthetized beagle dogs.

0 min: vehicle 0.5 ml/kg 30 min: CA 0.3 mg/kg 60 min: CA 1 mg/kg 90 min: CA 3 mg/kg.

*Time (min) after initiation of experiment.

Table IX. Effect of combination of antibiotics (CA) on urinary volume and electrolytes secretion in SD rats

| Treatment | Dose (mg/kg, iv) | Urinary volume (ml/5 h/100 g) | Na ⁺ (mEq/5 h/100 g) | K ⁺ (mEq/5 h/100 g) | Cl ⁻ (mEq/5 h/100 g) |
|------------|------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Vehicle | - | 2.1±0.7 | 0.245±0.086 | 0.168±0.062 | 0.309±0.106 |
| CA | 0.3 | 1.8±0.5 | 0.215±0.052 | 0.172±0.040 | 0.297±0.071 |
| | 1 | 1.9±0.5 | 0.255±0.078 | 0.184±0.043 | 0.349±0.083 |
| | 3 | 1.6±0.4 | 0.234±0.084 | 0.199±0.047 | 0.343±0.101 |
| Furosemide | 10 | 6.3±0.6** | 0.784±0.085** | 0.222±0.043** | 0.979±0.072** |

**Significantly different from vehicle treated group (p<0.01).

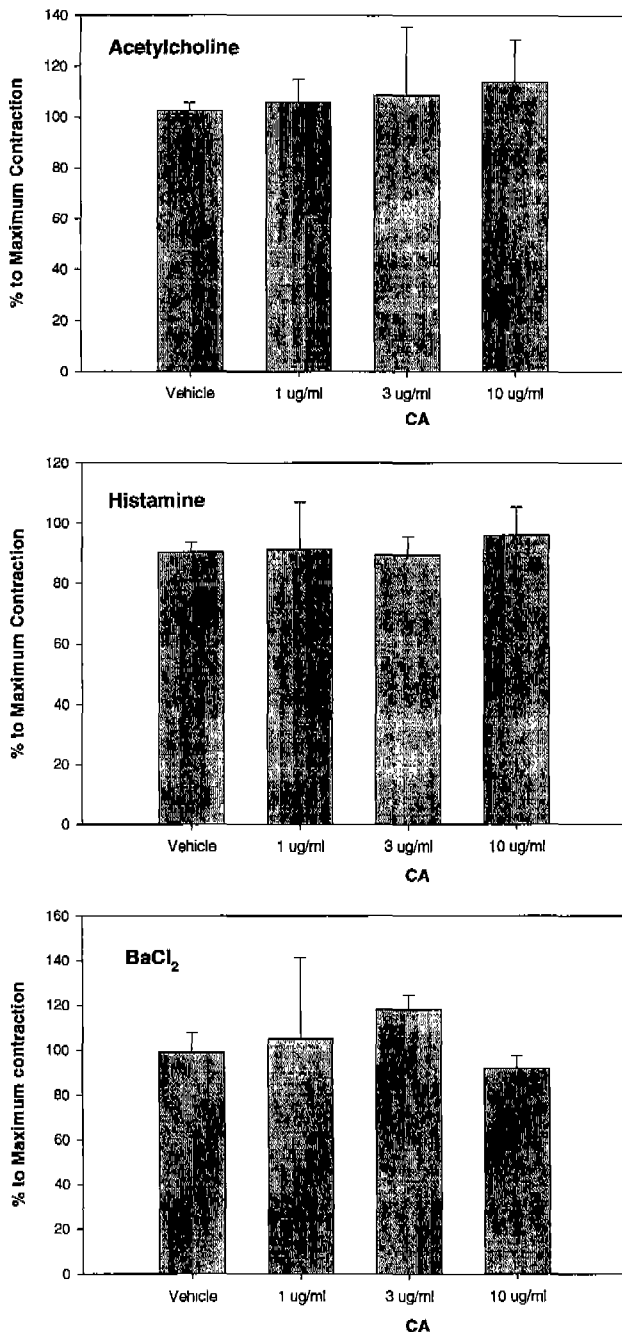


Fig. 6. Effect of combination of antibiotics (CA) on acetylcholine, histamine and BaCl₂-induced contraction in isolated guinea pig ileum.

(1×10^{-7} M), histamine(1×10^{-7} M) 및 BaCl₂(1×10^{-4} M)에 의한 기니피크 적출회장의 수축에 유의성 있는 영향을 주지 않았다(Fig. 6).

고 찰

제일제당에서 개발한 항생제비드인 CJ-40003의 안전성을 평가하기 위하여 그 유효성분인 tobramycin, vancomycin 그리고 cefazolin을 1.5:1:1로 혼합한 복합항생제(CA)를 피험물질로 하여 일반약리 시험을 수행하였다.

CJ-40003에 대한 동물시험결과, 항생제 비드에 포함된 항생제는 이식부위에 국소적으로 작용할 뿐, 혈중으로는 거의 무시할 정도로 적은 양($1 \mu\text{g/ml}$ 이하)이 방출되는 것으로 확인되었다(미발표 자료). 그러나 본 시험은 전신적인 부작용을 예측, 검색하는 것이 목적이므로 혈중농도의 3배($3 \mu\text{g/ml}$), 10배($10 \mu\text{g/ml}$) 그리고 30배($30 \mu\text{g/ml}$)의 고농도가 유지되도록 각 실험동물의 총혈액량을 참고로 0.3, 1 및 3 mg/kg 의 용량을 설정하여 정맥 투여하였다.

복합항생제는 일반행동, 중추신경계(경련, 체온, hexobarbital 수면 증감작용, 진통작용, 운동협조성(회전봉법), 호흡·순환기계(혈압, 심박수, 대퇴혈류량, 호흡수, 심전도), 평활근(적출회장), 소화기계(장관 수송능), 수분 및 전해질 배설 등에 대한 약리작용을 나타내지 않았다.

일반적으로 cephalosporin계 항생제인 cefazolin의 경우 고용량에서 중추신경계 부작용 및 신장독성이 발현되는(Wold, 1980) 것으로 알려져 있고, aminoglycoside계 항생제인 tobramycin은 신장, 귀, 심장 등에 독성을 나타내며(Descotes 등, 1981; Kitasato 등, 1990), polypeptide계인 vancomycin은 신장, 심장독성을 유발하는(Eng 등, 1989) 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 3 부류의 항생제 혼합물인 복합항생제는 본 연구에서 위와 같은 부작용과 관련된 변화를 나타내지 않았다. 이러한 이유는 본 시험에서 설정한 투여량이 CJ-40003으로부터 혈중으로 방출되는 농도의 30배나 되는 양(3 mg/kg)이었지만 부작용을 나타내기에는 매우 적은 양이며, 각각의 항생제의 혼합에 따른 새로운 부작용의 발생이 없기 때문인 것으로 사료된다.

따라서, CJ-40003는 그 유효성분인 복합항생제가 혈중으로 방출되는 농도의 30배까지의 용량에서 약리작용을 나

타내지 않았으므로 안전한 제제인 것으로 사료된다.

참고문헌

의약품 등의 일반약리시험 지침(식품의약품안전청 고시 제98-62호, '98. 5. 29 개정)

Baker, A. S. and Greenham, L. W. (1988). Release of Gentamicin from acrylic bone cement. *J. Bone and Joint Surg.* **70-A**: 1551-1557.

Bayston, R. and Milner, R. D. G. (1982). The sustained release of antimicrobial drugs from bone cement. *J. Bone and Joint Surg.* **64-B**: 460-464.

Descotes, J., Ollangneir, M., Lievre, M. and Evreux, J. C. (1981). A comparison of the myocardial depressant effects of several aminoglycoside antibiotics. *Chemotherapy.* **27**(2), 89-94.

Eng, R. H., Wynn, L., Smith, S. M. and Tecson-Tumang, F. (1989). Effect of intravenous vancomycin on renal function. *Chemotherapy.* **35**(5): 320-325.

Gary R. Bolton. (1975). Handbook of canine electrocardiography. W. B. Saunders Co. Philadelphia. USA. pp. 19-91.

Irwin, S. (1968). Comprehensive observational assessment: A

systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologica.* **13**, 222-257.

Kitasato, I, Yokota, M., Inouye, S. and Igarashi, M. (1990). Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy.* **36**(2), 155-168.

Klemm, K. (1976). Treatment of chronic bone infection with gentamicin-PMMA beads. *Accident Surg.* **16**: 5-7, special issue; Gentamicin-PMMA beads.

Wahlig, H., Dingeldein, E., Bergamann, R. and Reuss, K. (1978). The release of gentamicin from polymethacrylate beads, *J. Bone and Joint Surg.* **60-B**: 270-275.

Wold, J. S. (1980). Cephalosporine nephrotoxicity in: Antibiotics Toxicology of the Kidney. J. B. Hook (ed), Raven Press, New York, 251-266.

白須 泰顔, 吐山 豊秋 編. (1988). 新毒性試験法 (方法と評價). Realize Inc. pp. 420-440.

日本製薬工業協會 醫藥品評價委員會. (1993). 一般藥理評價法 pp. 1-36.