

## 신합성 카바페넴계 항생물질 CW-270031의 약효평가

김종명<sup>1</sup> · 오세웅<sup>1</sup> · 하종렬<sup>1</sup> · 김흥기<sup>1</sup> · 이진만<sup>2</sup> · 이상한<sup>3</sup> · 김병오<sup>4</sup> · 김종국\*  
경북대학교 미생물학과, <sup>1</sup>(주)중외제약 종합연구소, <sup>2</sup>경북과학대학/바이오 건강산업연구소,  
<sup>3</sup>경북대학교 생명식품공학부, <sup>4</sup>상주대학교 생물응용학과

**Antimicrobial Effect of Novel Pyrrolidinyl-thio Carbapenem, CW-270031.** Kim, Jong Myeung, Se Woong Oh<sup>1</sup>, Jong Ryul Ha<sup>1</sup>, Hong Gi Kim<sup>1</sup>, Jin Man Lee<sup>2</sup>, Sang Han Lee<sup>3</sup>, Byoung Oh Kim<sup>4</sup>, and Jong Guk Kim\*. Department of Microbiology, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea, <sup>1</sup>Central Research Institute, ChoongWae Pharma Corp., Hwasung, 445-976, Korea, <sup>2</sup>Department of Herb & Food Science, Kyungpook College of Science, Chilgok 718-851, Korea, <sup>3</sup>Division of Life & Food Sciences, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea, <sup>4</sup>Department of Applied Biology Sangju National University, Sangju, 742-711, Korea – CW-270031, an injectable carbapenem, is a novel synthesized pyrrolidinyl-thio carbapenems. It was evaluated for its *in vitro* antibacterial activities in comparison with those of imipenem and meropenem against standard strains and clinical isolated strains, CW-270031 was more active than imipenem against gram-negative (*E. coli* and *Klebsiella oxytoca*) clinical isolates, but it was slightly active than meropenem. Against *Klebsiella aeruginosa* CW-118 MIC were 0.048 µg/ml for CW-270031, 0.19 µg/ml for imipenem. Against clinical *E. coli* MIC range were 0.012~0.195 µg/ml for CW-270031, 0.097~0.39 µg/ml for imipenem. Against clinical *Klebsiella oxytoca* MIC<sub>50</sub> were 0.09 µg/ml for CW-270031, 0.39 µg/ml for imipenem. Against gram-positive standard strains and clinical CW-270031 was slightly more activity than meropenem, but CW-270033 was less active than imipenem against these tested isolates. The subcutaneous injection of CW-270031 in mice revealed that the half-life of CW-270031 in serum was about 13 min, long than that of meropenem (10.6 min). CW-270031 was stable to hydrolysis by dog renal dehydropeptidase I (DHP-I) enzyme, to an more stabilities shown by meropenem.

**Key words:** Carbapenem, CW-270033, MIC, Plasma concentration, DHP-I enzyme

1976년 화학적으로 불안정한 Thienamycin이 미생물로부터 분리된 이후 N-formimidoyl group이 도입된 imipenem을 비롯한 항균 스펙트럼이 넓고, 살균력이 강하며, 세균의 세포벽 합성저해를 통해 *P.aeruginosa*나 *Enterobacteriaceae* family에 의한 감염증에 사용되어 항균 치료 분야에서 매우 중요한 위치를 차지하고 있는 다양한 종류의 carbapenem계 항생제가 개발되었다[3, 4, 7, 9, 10]. 그러나 imipenem[5]은 포유동물 신장에서 분비되는 renal dehydropeptidase-1(DHP-1) 효소에 대한 불안정성 때문에 단독으로는 사용하지 못하고 cilastatin[6]이라는 물질과 병용하여 사용되었다[2]. 이에 meropenem[3]과 같이 광범위한 스펙트럼의 항균력을 가지면서 특히, 그램 음성균에 대한 항균효과를 개선하고서도 DHP-1효소에 대한 안정성이 우수하여 단독으로 사용할 수 있는 약물들을 개발하고자 하였다. 하지만 이러한 약물들도 저항성 균주의 출현 빈도의 증가로 인하여 사용범위가 감소하여 항균치료 분야가 심각한 위기에 직면하게 되었다.

이에 (주)중외제약 중앙연구소에서는 이러한 문제점들을 극복할 수 있는 주사제형 carbapenem계 항생제의 개발을 목적으로 연구를 수행하여 다수의 유도체를 합성하여, screening 하였으며, 이중 항균력이 우수한 CW-270031을(Fig. 1) 합성하여 imipenem과 meropenem등과 시험관 내 약효, 혈중농도, renal dehydropeptidase-1(DHP-1) 효소에 대한 안정성 및 급성독성을 비교하여 보고하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 시험물질

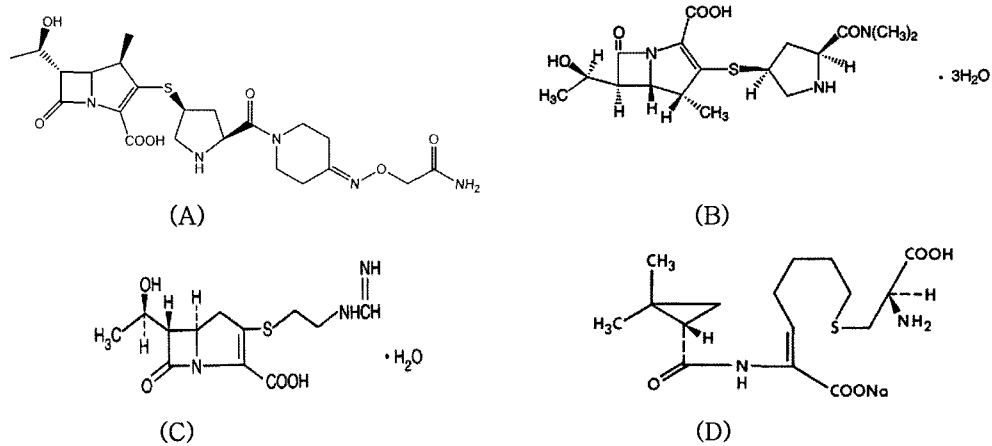
실험에 사용된 물질인 CW-270031은 (주)중외제약 종합연구소에서 합성하여 사용하였으며, 대조약물로 사용한 cilastatin과 imipenem은 (주)중외제약에서 시판중인 thienam의 원료를 사용하였으며, meropenem은 Sumitomo Pharmaceutical Co., LTD., Tokyo, Japan. 에서 시판하는 약물을 사용하였다.

#### 시험균주 및 배지

실험에 사용한 균주는 한국화학연구소와 ATCC 등으로부터

\*Corresponding author

Tel: 82-53-950-5379, Fax: 82-53-955-5379  
E-mail: kimjg@knu.ac.kr



**Fig. 1. Chemical structure of cilastatin, imipenem, meropenem and CW-270031.** (A) CW-270031, (B) meropenem, (C) imipenem and (D) cilastatin.

분양받은 균주(*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Staphylococcus aureus* CW-106, *Staphylococcus aureus* Smith, *Streptococcus pyogenes* CW-102, *Streptococcus faecium* CW-103, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 9637, *Escherichia coli* CW-108, *Pseudomonas aeruginosa* PAO 303, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* CW-114, *Enterobacter cloacae* CW-120, *Klebsiella aeruginosa* CW-118, *Salmonella typhimurium* CW-116, *Xanthomonas maltophilia* ATCC 13637)를 사용하였으며, 임상분리균주는 고려대학교 구로병원에서 1995년부터 1996년 까지 임상 분리한 균주를 분양받아 실험에 사용하였다. 항균력 측정에 사용한 배지는 Difco사에서 판매하는 Mueller-Hinton Agar (MHA)배지를 사용 하였으며, 액체배지는 동사에서 판매하는 Mueller-Hinton broth (MHB)를 사용하였다. 각 균주는 37°C에서 배양 하였으며, -20°C에 보관하면서 사용하였다.

**생육저해활성속정(MIC)[8]**

시험 균주의 생육저해 활성(MIC)은 Muller-Hinton Agar (Difco Laboratories, Detroit, USA)를 사용하여 2배 희석법에 의하여 결정하였다. 18~24시간 배양한 시험 균을 멸균 증류수에서 약 10<sup>9</sup> CFU 농도로 희석하여 희석된 균 액을 시험물질이 농도별로 첨가된 agar plate에 약 5 µl씩 접종하여 최종 접종량이 spot당 약 10<sup>5</sup> CFU가 되도록 하였으며, 접종된 plate는 흔들리지 않게 하여 37°C 배양기에서 18시간 배양하여 균의 생육 유무를 확인하여 증식하지 않는 농도를 시험균의 생육저지 최소농도(MIC)로 결정하였다.

**Dog DHP-I효소에 대한 안정성**

DHP-I효소에 대한 안정성은 dog kidney acetone powder 500 mg(Sigma)를 20% n-butanol이 첨가된 50 ml의 50 mM Tris buffer에서 2시간 동안 stirring 한 다음 4°C에서

50 mM Tris-HCl buffer(7.0)로 48시간 투석하여 n-butanol을 완전히 제거 한 후, 4°C, 10,000 rpm, 60분간 원심 분리하여 상등액을 분리하여 DHP-I효소를 조제하였다. 시험물질(CW-270031, imipenem, meropenem, imipenem/cilastatin)은 50 mM Tris buffer(pH 7.0)에서 200 mg/ml의 농도로 녹인 후 조제한 DHP-I효소와 함께 30°C, 4시간 반응시켜 분해되는 시험물질의 양을 UV(299 nm) spectrophotometer로 측정하였다.

$$\text{Residual rate} = \frac{\text{Abs. of after reaction}}{\text{Abs. of before reaction}} \times 100$$

**혈중농도 측정[11]**

시험균주 *B. subtilis* ATCC 6633를 37°C에서 18시간 배양한 후 신선한 배지에 희석 하여 4°C에서 1시간 동안 굳혀 시험 배지를 만든다. 만들어진 배지에 시험물질의 표준용액을 혈액에 2배 희석법으로 희석하여 최저 0.09 µg/ml 최고 50 µg/ml로 조제하여 표준곡선을 작성하고, 시험물질은 하루(24시간)동안 절식시킨 ICR mouse 3마리에 각각 imipenem-cilastatin은 40 mg/kg로 CW-270033과 meropenem은 20 mg/kg으로 경구 또는 정맥 주사 후 3, 6, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 그리고 120 분 후에 꼬리 정맥으로부터 헤파린 처리된 모세관으로 혈액을 10 µl씩 채혈하여 bioassay 전까지 냉장 보관 후 사용하였다. 채혈된 모세관은 준비된 배지에 10 µl/well로 첨가하여 37°C에서 18시간 배양하여 저해대의 직경을 측정하여 통계처리로 시간에 따른 혈중 농도를 측정 하였다.

**급성독성시험[12]**

**실험동물** - 실험에 사용한 동물은 4주령 ICR 마우스(Charls River Japan사, S.P.F. 체중 20±1 g)를 분양받아 자체 순화 후 사용하였다. 마우스를 polycarbonate 케이지에 4-5수씩 나누어, 온도와 습도는 21±1°C, 55%±10%로 유지하였고, 명암주기는 12시간, 물과 사료는 시험기간 동안 자

유섭취 할 수 있도록 공급하여 사육하였다.

검액의 투여 -각 시험물질은 증류수에 용해하여 여과 (millipore filter; 0.22  $\mu$ m) 후 꼬리 정맥을 통하여 2,000 mg/kg의 농도로 서서히 투여 하였으며, 이때 최대 투여량은 체중 kg당 10 ml을 넘지 않게 투여 하였으며, 일주일간 사육 하면서 체중변화와 임상적 증상, 사망률 그리고 최종 실험 완료 후 부검소견을 관찰하였다.

## 결 과

### 표준균주에 대한 항균력

각 시험물질의 표준균주에 대한 항균활성은 Table 1에 나타내었다.

CW-270031은 *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, *Staphylococcus aureus* CW-106, *Staphylococcus aureus* Smith, *Streptococcus pyogenes* CW-102, *Streptococcus faecium* CW-103 등의 그람 양성균에 대한 항균활성은 0.048~1.56 mg/ml의 농도로 대조약물인 meropenem과 유사한 항균력을 나타내었으나, imipenem보다는 미약한 항균활성을 나타내었다. 반면 그람 음성균인 *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 9637, *Escherichia coli* CW-108, *Enterobacter cloacae* CW-120, *Klebsiella aeruginosa* CW-118, *Salmonella typhimurium* CW-116 에 대해서는 0.024~1.56  $\mu$ g/ml의 농도로 대조약물인 imipenem보다 약 4배 이상의 우수한 항균력을 나타내었다. 그러나 *Pseudomonas aeruginosa* PAO 303, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* CW-114 등의 *Pseudomonas*속에 대해서는 1.56  $\mu$ g/ml로 imipenem과 같이 떨어지는 약효를 나타내었다. 특히 *Xanthomonas maltophilia* ATCC 13637에 대한 항균활성은 시험물질 모두에서 25  $\mu$ g/ml 이상의 농도에서도 항균활성을 나타내지 못하였다.

### 임상분리 균주에 대한 항균력

고려대학교 구로병원으로부터 분리한 임상균주에 대한 항균력을 MIC<sub>range</sub>와 MIC<sub>50</sub>로 비교한 결과 Table 2와 같이 나타났다.

MIC<sub>range</sub>를 기준으로 CW-270031은 그람양성 세균에 대해서는 표준균주와 마찬가지로 약효가 미약하였으나(*S.aureus* CW-270031 : 0.097~50  $\mu$ g/ml, imipenem : 0.12~100  $\mu$ g/ml), 그람 음성세균인 *Klebsiella oxytoca*에 대해서는 0.048~0.19  $\mu$ g/ml로서 imipenem의 0.39  $\mu$ g/ml보다 우수하였다. 그러나 meropenem과 비교해서는 그람 양성과 음성 모두에서 약효가 떨어지는 것으로 나타났다.

### 자체 안정성 및 DHP-1효소에 대한 안정성

각 시험 물질의 포유동물의 신장에서 분비되는 DHP-1효

**Table 1. Antimicrobial activity of CW-270031 against standard strains.**

Organism	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu$ g/ml)
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.012
	Meropenem	0.048
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.012
	Meropenem	0.048
<i>Staphylococcus aureus</i> CW-106	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.190
	Meropenem	0.048
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.012
	Meropenem	0.048
<i>Streptococcus pyogenes</i> CW-102	CW-270031	1.560
	Imipenem	0.781
	Meropenem	0.390
<i>Streptococcus faecium</i> CW-103	CW-270031	1.560
	Imipenem	0.780
	Meropenem	0.780
<i>Escherichia coli</i> ATCC 9637	CW-270031	0.190
	Imipenem	0.781
	Meropenem	0.048
<i>Escherichia coli</i> CW-108	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.190
	Meropenem	0.024
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.39
	Meropenem	0.024
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 303	CW-270031	1.560
	Imipenem	0.780
	Meropenem	0.390
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CW-114	CW-270031	1.560
	Imipenem	1.560
	Meropenem	0.780
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	CW-270031	1.560
	Imipenem	1.560
	Meropenem	0.390
<i>Enterobacter cloacae</i> CW-120	CW-270031	0.024
	Imipenem	0.190
	Meropenem	0.024
<i>Klebsiella aeruginosa</i> CW-118	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.190
	Meropenem	0.048
<i>Salmonella typhimurium</i> CW-116	CW-270031	0.048
	Imipenem	0.390
	Meropenem	0.090
<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 13637	CW-270031	25<
	Imipenem	25<
	Meropenem	25<

소 즉 dog DHP-1효소에 대한 안정성은 DHP-1 저해제와 혼합된 thienam이 88.8%의 잔존률로서 가장 우수한 안정성을

**Table 2. Antibacterial activity of CW-270031 against clinical isolates.**

Organism (No. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC (µg/ml)	
		Range	MIC <sub>50</sub>
<i>Escherichia coli</i> (37)	CW-270031	0.012~0.195	
	Imipenem	0.097~0.390	
	Meropenem	0.012~0.048	
<i>Staphylococcus aureus</i> (36)	CW-270031	0.097~50	2.730
	Imipenem	0.012~100	0.580
	Meropenem	0.048~50	2.330
<i>Pseudomonas-aeruginosa</i> (26)	CW-270031	0.390~100	3.209
	Imipenem	0.781~100	0.886
	Meropenem	0.098~100	1.207
<i>Klebsiella oxytoca</i> (15)	CW-270031	0.048~0.190	0.090
	Imipenem	0.390	0.390
	Meropenem	0.048~0.090	0.048
MRSA (19)	CW-270031	0.195~3.125	
	Imipenem	0.012~1.560	0.101
	Meropenem	0.098~1.563	0.406

**Table 3. Stability of CW-270031 at dog kidney DHP-I.**

Antimicrobial agent	Remaining rate (%)
CW-270031	73.3
Imipenem	42.6
Imipenem/cilastatin	88.8
Meropenem	71.3

나타내었고, CW-270031과 meropenem은 73.3%와 71.3%로 근접하였으나, imipenem은 42.6%로 가장 불안정한 것으로 나타났다(Table 3).

**혈중농도**

CW-270031과 대조약물을 20 mg/kg의 농도로 정맥 주사 후 혈중에서의 농도는 표와 같이 나타났다(Table 4). CW-270031의 반감기는 약 13분으로 meropenem의 10.6분 보다 우수 하였으나, imipenem/cilastatin 18.6분에는 미치지 못하였다. AUC도 8.1 µg·hr/ml로 meropenem의 5.233 µg·hr/ml보다는 우수하나, imipenem-cilastatin의 9.1 µg·hr/ml과 유사하였다.

**급성독성 시험**

음성 대조군인 증류수 투여군, meropenem, 투여군 및 CW-270031 투여군에서는 실험기간 동안 사망하는 동물이 나타나지 않았다. 그러나 imipenem 투여군에서는 투여 후 3~10분이 지난 후 사망하는 동물이 11마리가 나타났으며 (Table 5), 생존한 동물의 체중증가는 모든 군에서 증가하는 추세를 나타내었다. 또한 음성 대조군인 증류수 투여군, meropenem, 투여군 및 CW-270031 투여군에서는 실험기간 동안 특이한 임상적 증상이 나타나지 않았으나, imipenem

**Table 4. Pharmacokinetic parameters of CW-270031 in mouse after i.v. administration (20 mg/kg).**

Antimicrobial agent	AUC (µg·hr/ml)	T <sub>1/2</sub> (min)
CW-270031	8.116	12.9
Meropenem	5.233	10.6
Imipenem/cilastatin	9.127	18.6

**Table 5. Acute toxicity of CW-270031 in mouse after i.v. administration (2,000 mg/kg).**

Antimicrobial agent	Animal No.	Death rate
CW-270031	5	0
Imipenem	18	61
Meropenem	8	0

투여군에서는 투여 직후 신경학적 증상(tremors, head tilting, circling, running, convulsion)을 보였으며, 3~10분 후 사망하는 동물이 나타났으며, 사망하지 않은 다른 동물들은 투여 직후 미약한 신경학적 증상을 나타내었으나 회복되었고, 실험 종료 시까지 다른 임상적 증상은 나타나지 않았다. 실험 종료 후 생존된 모든 동물에서 특이할 만한 조직 손상은 나타나지 않았다.

**고 찰**

CW-270031의 표준균주와 임상균주에 대한 항균력 시험 결과 그래프 양성균과 그래프 음성균에 대해서 광범위한 항균력을 나타내는 물질로 나타났다.

특히 그래프양성균에서 약효가 미약한 것은 그래프양성균의 특성인 penicillin-binding protein(PBP)의 생산에 의한 β-lactam계 항생제의 친화성으로 인한 것으로 추정되며, 그래프 음성 균주에 대한 약효는 그래프 음성균주의 outer membrane 투과성이 imipenem보다 우수하여 나타난 결과로 추정된다. 이러한 결과는 CW-270031은 임상에서 문제가 되는 그래프 음성균에 대한 대안으로서 연구의 가치가 있는 것으로 사료되었다. 또 carbapenem계 항생제의 문제점 중의 하나인 포유동물의 renal dehydropeptidase-I(DHP-I) 효소에 대한 안정성을 실험한 결과 CW-270033은 DHP-I 저해제인 cilastatin-imipenem과 유사한 안정성을 나타내었다. 이는 생체 내에서 쉽게 분해되는 imipenem과는 달리 단독 투여가 가능한 것으로 추정되었다. CW-270031의 혈중 농도도 대조약물인 meropenem보다 반감기와 AUC 측면에서 우수하여 생체 내 약효 평가에서는 보다 나은 결과를 보일 것으로 추정된다. 급성 독성시험결과 CW-270031은 2,000 mg/kg의 농도에서 특이한 독성을 나타내지 않았다. 이는 imipenem이 나타내는 독성보다 매우 우수한 결과로서 보다 안전한 약물로 사료된다. 이러한 결과를 종합하면 새로운 pyrrolidinyl-thio 카바페넴계 항생제인 CW-270031은 *in vitro*에서 그래프 양성균과 그래프 음성 모두에서 광범위한 항균력과 우수한 항균능력을 가질

뿐만 아니라, 특히 그래프 음성 균주에 대하여 우수한 약효를 나타내며, 생체 내에서도 DHP-1효소에 대한 영향이 미약하여 cilastatin과 같은 DHP-1효소 저해제와 병용투여 할 필요 없이 단독 사용이 가능하며, 독성이 약하여 고 용량 사용이 가능한 약물이라 사료된다. 따라서 새로운 카바페넴계 항생제인 CW-270031의 더욱 정확한 평가를 위해서는 차후 보다 많은 저항성 균주를 확보하여 저항성 균주 항균력 평가, 생체 내 약효평가 및 carbapenem 항생제의 주요 독성인 신장 독성연구의 필요성이 있을 것이다.

### 감사의 말씀

임상분리 균주를 분양해주신 고려대학교 구로병원 감염내과 정희진 선생님께 감사의 말씀을 드립니다.

### REFERENCES

- Hackbarth, C. J. and H. F. Chambers. 1989. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanisms of resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**: 991-994.
- Helmut, K., G. S. Jon, H. Richard, and Frederick, M. K. 1982. Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by the renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**: 62-68.
- Jones, R., A. Barry, and C. Thornsberry. 1989. In-vitro studies of meropenem. *J. Antimicrob. Chemother.* **24**: 9-29.
- Kahan, J. S., F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, and H. B. Woodruff. 1976. *16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abst.* p227, The American Society for Microbiology, Washington, D.C., USA.
- Kahan, J. S., F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, and J. Birnbaum, 1979. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J. Antibiot.*, **32**: 1-12.
- Kropp, H., J. S. Kahan, F. M. Kahan, J. Sandorf, G. Darland, and J. Birnbaum. 1976. *16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, Abst. 228, The American Society for Microbiology, Washington, D.C., USA.
- Moellering, R., G. Eliopoulos, and D. Sentochnik. 1989. The carbapenems: new broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **24**: 1-7.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Vol. 17. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- Petersen, P., N. Jacobus, W. Weiss, and R. Testa. 1991. *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**: 203-207.
- Pitkin, D., W. Sheikh, and H. Nadler. 1997. Comparative *in vitro* activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobials against randomly chosen and selected resistant clinical isolates tested in 26 North American Centers. *Clin. Infect. Dis.* **24**: S238-S248.
- Asahi, Y., M. Shuichi, and Y. Keizo. 1995. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Bo-2727, a new carbapenem. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**: 1030-1037.
- 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 1999-61호).

(Received Sep. 25, 2006/Accepted Nov. 20, 2006)