

신규 합성 퀴놀론계 항생물질(DWQ-013)의 일반 약리 작용 — 중추신경계에 대한 작용 —

임승욱* · 김영만 · 유영효 · 이재욱
(주) 대웅제약 중앙연구소
(Received July 5, 1994)

General Pharmacology of DWQ-013, A New Synthetic Quinolone Antibiotics (Effects on the Central Nervous System)

Seung Wook Lim*, Young Man Kim, Young Hyo Yu and Jae Wook Lee
*R & D Center, Daewoong pharmaceutical Co. Ltd. 223-23, Sangdaewon-Dong,
Sungnam, Kyunggi-Do, 462-120, Korea*

Abstract—The general pharmacological effects of DWQ-013, a new synthetic quinolone antibacterial agent, were examined on the central nervous system in experimental animals and the following results were obtained. Drug interaction of DWQ-013 with theophylline, fenbufen and nonsteroidal antiinflammatory drugs was also examined. DWQ-013 decreased touch escape effect on the general behavior and decreased body temperature at a concentration of 1000 mg/kg in mice. But DWQ-013 had no effect on the locomotor activity, rotarod performance and traction test in mice. Furthermore, DWQ-013 increased pentobarbital-induced sleeping time and affected the onset time in acetic acid-induced writhing test in mice. DWQ-013 reduced onset time and death time on strychnine-induced convulsions and death time on pentylenetetrazole-induced convulsions at a concentration of 1000 mg/kg in mice. But, the drug had no effect on the electroshock. DWQ-013 did not interact with fenbufen and any other NSAIDs but it did interact with theophylline. From these results, it could be suggested that DWQ-013 had less pharmacological effect than other quinolones on the central nervous system.

Keywords □ DWQ-013, central nervous system, general pharmacological profile

그람 음성균 요로 감염증에 대한 우수한 치료제로 Nalidixic acid¹⁾가 도입된 이래로 많은 퀴놀론계 항생제가 개발되어 치료에 이용되었다. 특히, norfloxacin²⁾이 그람 음성균에 강한 항균력을 나타내어 우수한 화학요법제임이 밝혀지면서 소위 새로운 퀴놀론계에 관한 연구가 폭넓게 진행되어 enoxacin,³⁾ ciprofloxacin,⁴⁾ 및 ofloxacin⁵⁾ 등 많은 norfloxacin analogues가 우수한 항균제로 개발되었다. 이들은 화학구조중 퀴놀론 또는 니프틸리딘 방향핵의 대응하는 위치에 공통적으로 6 위치에 fluorine과 piperazine기를 가지며, 종래의 퀴놀론계에 비하여 월등히 강한 항균력과 폭넓은 항균 spectrum을 가지고 있다. 현재 사용되고

있는 퀴놀론 카르복실산계 항생물질들은 그람 음성균에는 강한 활성을 나타내고 있으나 그람 양성균에는 약한 활성을 갖고있어 임상면에서 그람 양성균에 대한 활성의 증가가 요구되고 있다. 이러한 문제점을 개선하고자 (주) 대웅제약 중앙연구소에서 퀴놀론 카르복실산 모핵의 7위치에 치환체로 메틸 치오메틸피롤리딘을 도입했을때 그람 음성균 뿐만 아니라 그람 양성균에 뛰어난 항균활성을 갖는 신규 화합물을 합성하여 이중 약효가 뛰어난 DWQ-013, [1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-(3-methylthiomethylpyrrolidinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid]⁶⁾의 안전성 검토의 일환으로 중추신경계에 대한 일반 약리적 작용을 ciprofloxacin과 비교 검토하였으며,

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

또한 퀴놀론계 항생제에 대한 문제로 대두된 비 스테로이드성 소염제 및 theophylline과의 약물 상호 작용 및 경련유발과 관련된 작용도 ciprofloxacin, norfloxacin, enoxacin 및 sparfloxacin 등과 비교 검토하였기에 이에 보고 하는 바이다.

실험 재료 및 방법

실험 동물 및 사육조건—실험에 사용한 동물 및 계통은 20~30 g의 5~6 주령의 수컷 ICR계 mouse를 한국 실험 동물에서 입수하여 사용하였으며, 최소한 1 주간 본 연구소 동물실의 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고 사육실의 온도는 20°C 내외로, 습도는 50-60%, 조명은 12 시간 명암주기가 되도록 조절하였다.

시험 약물—시험 약물은 Ciprofoxacin(자사 합성 및 한미약품), DWQ-013(자사 합성), Enoxacin(ENX, 동아 제약), Norfloxacin(NFLX, 자사 합성), Sparfloxacin(SPFX, 자사 합성)을 사용하였다. 시험약물은 0.5% Sodium carboxymethyl cellulose 용액에 현탁하여 경구투여 하였다.

시약 및 기구—사용한 시약으로서 sodium carboxymethyl cellulose, chlorpromazine, pentobarbital, phenobarbital, strychnine, pentylenetetrazole, theophylline, fenbufen, indomethacin, ketoprofen, flufenamic acid, naproxen, sulindac, diclofenac, mefenamic acid, piroxicam 및 acetylsalicylic acid는 Sigma사의 제품을 사용하였고, 그 외의 시약은 대한 약전품 또는 일급시약을 사용하였다. 사용기기로서 rotarod 장치, ECT(Electro convulsive treatment) unit 및 운동성 측정의 activity cage는 Ugo Basile사 (Italy)의 제품을 사용하였고, 체온측정계는 rat용 수는 직장체온계를 사용하였다.

Mouse의 일반 증상에 대한 영향—ICR계 음성 mouse를 1군 5마리를 사용하여 시험약물의 경구 투여 0.5, 1, 2 및 4 시간 후에 Irwin⁷⁾방법에 따라서 일반증상 20 항목에 대해 관찰하였고, 각 항목은 증상 발현의 예수를 나타내었다.

자발 운동량에 대한 작용—수컷 mouse를 1군 10 마리, 1조 2마리로 하여 시험물질을 경구투여 하고 동물의 움직임에 따라 전기적신호를 발생하여 일정 시간에 그 수를 계산하여 운동성을 측정하는 기기인

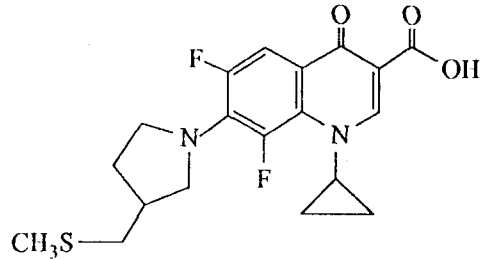


Fig. 1—Chemical Structure of DWQ-013

activity cage⁸⁾이용하여 0.5, 1, 2 및 4시간에서 5분간에 움직이는 mouse의 자발 운동량을 측정하였다. 양성 대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

협조 운동에 대한 작용(Rotarod test)—수컷 mouse 10 마리를 1군으로 하여 Dunham의 방법에⁹⁾ 따라 직경 4 cm, 8 rpm으로 회전하는 회전봉에 5분 이상 낙하하지 않는 mouse를 실험 전날에 선별하여 시험 물질을 경구투여 하고 0.5, 1, 2 및 4 시간에서 3분내에 낙하하는 mouse를 계수하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

현수 시험—수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질을 경구투여한 후 0.5, 1, 2 및 4 시간에 Courvoisier 등의 방법¹⁰⁾에 따라 높이가 30 cm인 직경 1 mm의 수평의 긴 철사에 mouse의 양쪽 앞발을 현수하여 5초 이내에 뒷발을 올리지 못하는 mouse를 계수하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

Pentobarbital 수면 증강 작용—수컷 mouse를 1군 12마리로 하여 사용하였다. 시험물질을 경구투여 하고 30분 후에 pentobarbital, 50 mg/kg을 복강내 투여하여 정향반사의 소실시간 및 각성시간을 측정하여 비교하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine을 사용하였다.

진통 작용—Whittle의 초산에 의한 writhing syndrome 억제법¹¹⁾에 따라 수컷 mouse 1군 10마리에 시험물질을 경구투여하고 30분 후에 0.6% 초산-생리 식염액, 0.1 ml/10 g을 복강내에 투여한 다음, 5 분 후부터 15 분간 writhing syndrome의 발생수를 측정하였다. 양성대조물질은 acetylsalicylic acid를 사용하였다.

항경련 작용

약물경련—수컷 mouse를 1군 10마리로 하고, Araki 등의 방법¹²⁾에 따라 시험물질을 경구투여하고 30분 후에 strychnine, 2 mg/kg, 또는 pentylentetrazole, 150 mg/kg,를 복강내 주사하여 경련의 발현 시간 및 사망시간을 측정하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

전격경련—수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질을 경구 투여하고 30분 후에 전격경련 자극장치(ECT-unit)¹³⁾를 이용하여 양쪽 귀에 50 mA, 250 cps의 정전류를 0.2초간 통전하여 뒷발의 강직성 신전경련의 발현을 지표로 하여 최대 전격경련의 발현 및 사망의 유무를 관찰하였다. 양성대조물질은 phenobarbital을 사용하였다.

Mouse 정상체온에 미치는 영향—수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 시험물질 경구투여 15분 전에 기초체온을 측정하고, 투여후 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8 시간에서 직장용체온계를 이용하여 체온을 측정하였다. 양성대조물질은 chlorpromazine으로 하였다.

Fenbufen과의 약물 상호 작용—수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 실험 하였다. 18시간 동안 절식 시킨후, Fenbufen, 200 mg/kg 및 500 mg/kg을 경구 투여하고 20분 후에 시험약물을 경구투여 하였다. 경련 발현의 유무는 각 약물의 투여후 6시간까지 관찰하고 생사에 대해서는 24시간 까지 관찰하였다.

NSAIDs와의 약물상호작용—수컷 mouse를 1군 10마리로 하여 8종의 NSAID약물투여 20분 경과후

Table I—Behavioral check of DWQ-013 in mouse

Test Description	Dose : 100 mg/kg								Dose : 1000 mg/kg							
	CPFX				DWQ-013				CPFX				DWQ-013			
	0.5	1	2	4hr	0.5	1	2	4hr	0.5	1	2	4hr	0.5	1	2	4hr
Motor	Locomotor activity															
Activity	Transfer arousal															
	Touch escape															
Body tone	Body tone															
	Grip strength															
Posture	Pelvic elevation															
	Body position															
Lower CNS	Startle response															
Excitation	Tail elevation															
	Twitches															
	Tremor															
	Convulsion															
Reflex	Pinna															
	Cornea															
	Pain															
	Writhing reflex															
Autonomic	Pupil size															
Propile	Palpebral closure															
	Exophthalmos															
	Lacrimation															
	Salivation															
	Piloerection															
	Hypothermia															
	Skin color															
	Respiration															
Mortality	0/5				0/5				0/5				0/5			

↓: inhibition, ↑: enhancement

Each value represents the positive number of animals.

시험물질을 경구투여하고 이때부터 경련발현의 유무를 6시간까지 관찰하고 생사에 대해서는 24시간까지 관찰하였다.

Theophylline과의 약물상호작용—수컷 mouse를 1군 12~13마리로 하여 theophylline, 280 mg/kg를 경구투여 5분 경과후 시험물질을 경구투여하여 이때부터 경련발현의 유무를 6시간 까지 관찰하고 사망의 유무를 24시간 까지 관찰하였다.

통계처리—Unpaired student's t-test를 사용하여 $p < 0.05$ 이하를 유의성있다고 판정하였다.

실험결과

일반 증상에 대한 영향—Ciprofloxacin, 100 mg/kg에서는 경도의 기모현상을 관찰할 수 있었으며 1000 mg/kg의 용량에서는 경도의 활동성의 감소, 복부 긴장도의 저하 및 근 이완정도를 1예에서 관찰할 수 있었다. DWQ-013, 100 mg/kg의 용량에서는 경도의 활동성의 감소 및 복부 긴장도의 저하, 근 이완 정도 및 기모현상을 1-2 레에서 인정할 수 있었고, touch escape 현상의 저하가 0.5시간에서 4시간까지 4-5레에서 나타났고, 1000 mg/kg의 용량에서는 경도의 활동성의 감소 및 복부 긴장도의 저하, 근 이완 정도의 저하 및 기모현상을 1예 정도 관찰할 수 있었으며, touch escape 현상의 저하를 전 관찰기간에 걸쳐 4-5예에서 인정할 수 있었다(Table I).

자발 운동량에 대한 작용—Mouse의 자발 운동량은 경시적으로 서서히 감소하며, ciprofloxacin, 100 mg/kg 및 1000 mg/kg, 그리고 DWQ-013, 100 mg/kg 및 1000 mg/kg의 각 용량에 대하여 대조군과 유의성있는 차이를 인정할 수 없었으나, 양성대조물질인 chlorpromazine, 10 mg/kg에서는 2시간까지는 99.9%

의 유의성을 나타내었고, 4시간에는 99%의 유의성을 나타내어 자발 운동량의 감소를 나타내었다.

협조 운동에 대한 작용—대조군 ciprofloxacin 및 DWQ-013이 100 mg/kg 및 1000 mg/kg의 용량에서 시험약물이 운동 협조기능에 유의한 영향을 나타내지 않았다. 한편, 양성 대조군으로 사용된 chlorpromazine·HCl, 10 mg/kg의 용량에서는 0.5, 1, 2 및 4시간에서 각각 40, 50, 50, 30%의 억제율을 나타낸 것으로 보아 협조 운동의 실조를 인정할 수 있었다.

현수 시험—대조군, ciprofloxacin, DWQ-013이 100 및 1000 mg/kg의 용량에서 시험 약물의 근 이완 현상을 인정할 수 없었다. 한편 양성 대조군으로 사용된 chlorpromazine·HCl은 0.5, 1, 2, 4시간에서 각각 10, 30, 50, 30%의 실패율을 나타내어 근 이완 작용을 나타내었다.

Pentobarbital 수면 증강 작용—Table II에 나타낸 바와 같이 ciprofloxacin, 100 mg/kg의 용량에서의 유의성($P < 0.05$)을 제외하고는 ciprofloxacin 1000 mg/kg 및 DWQ-013 각 용량에 대하여 onset에는 영향이 없었고, 한편, 수면 시간에 유의성있는($P < 0.01$) 수면 연장 효과를 인정할 수 있었다.

진통 작용(초산 Writhing법)—Table III에 나타낸 바와 같이 onset 시간면에서는 ciprofloxacin, 100 mg/kg 및 DWQ-013, 100 mg/kg에서 95%의 유의성을, DWQ-013, 1000 mg/kg에서 99%의 유의성을 인정할 수 있었으며, 진통작용의 척도인 writhing syndrome의 횡수에 있어서는 유의성있는 효과를 인정할 수 없었으며, 양성 대조물질인 aspirin에서는 99%의 진통 효과를 인정할 수 있었다.

항 경련 작용

약물 경련(Strychnine-induced)—Table IV에서와

Table II—Effect of DWQ-013 on pentobarbital-induced sleeping time in mice

Drug	Dose (mg/kg, P.O.)	N	Sleeping Lag Mean±S.E (min)	Sleeping Time Mean±S.E (min)
Control	0	10	2.12±0.11	18.42±1.33
NFLX	100	10	2.13±0.17	37.25±5.03**
CPFX	100	10	1.79±0.07*	41.17±4.95**
CPFX	1000	10	1.86±0.10	31.93±3.88**
DWQ-013	100	10	2.12±0.12	34.47±4.12**
DWQ-013	1000	10	2.04±0.14	38.56±4.71**

Significantly different from the control group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Table III—Effect of DWQ-013 on acetic acid-induced writhing syndrome in mice

Drug	Dose (mg/kg, P.O.)	N	Writhing lag	
			Mean± S.E. (min)	Writhing syndrome Mean± S.E. (No/15 min)
Control	0	10	2.72± 0.14	42.00± 1.07
CPFX	100	10	3.27± 0.15*	44.50± 3.41
CPFX	1000	10	3.20± 0.19	38.78± 4.97
DWQ-013	100	10	3.31± 0.22*	38.63± 3.75
DWQ-013	1000	10	3.60± 0.18**	43.30± 3.29
ASP	600	10	8.86± 0.82***	19.77± 4.16**

Significantly different from the control group: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 ASP: Acetylsalicylic acid.

Table IV—Effect of DWQ-013 on the strychnine-induced convulsion and death in mice

Drug	Dose (mg/kg)	Route of admin.	Onset		T.E		Death	
			Latency (sec)		Latency (sec)		Latency (sec)	
Control		P.O.	197.1± 7.82		234.6± 12.8		342.9± 21.1	
CPFX	100	P.O.	196.1± 9.42		238.4± 14.6		302.9± 26.8	
CPFX	1000	P.O.	196.5± 10.02		249.2± 18.6		366.9± 35.0	
DWQ-013	100	P.O.	195.3± 7.96		262.0± 19.5		349.7± 17.4	
DWQ-013	1000	P.O.	168.1± 4.45**		204.8± 9.2		268.1± 19.5**	
Phenobarbital	30	P.O.	361.2± 19.30***		510.6± 21.5**		1261.3± 26.8***	

T.E: Tonic extensive convulsion

Latency: Latent time from strychnine injection (Mean± S.E.)

Significantly different from the control group: **P<0.01, ***P<0.001

Table V—Influence of DWQ-013 on pentylenetetrazol induced convulsions and death in mice

Drug	Dose (mg/kg, P.O.)	N	Convulsions		Death	
			Incidence(%)	Latency(min)	Incidence(%)	Latency(min)
Control	0	10	100	38.8± 1.4*	100	157.3± 7.0
CPFX	100	10	100	40.5± 2.2	100	159.6± 8.7
CPFX	1000	10	100	40.2± 1.6	100	129.3± 13.8
DWQ-013	100	10	100	40.2± 1.3	100	135.6± 9.7
DWQ-013	1000	10	100	38.1± 2.1	100	88.2± 11.4***
Phenobarbital	100	10	0	—	0	—

Latency: Latent time from pentylenetetrazole injection

Significantly different from the control group: ***P<0.001

*: mean± standard error

같이 onset 및 사망 시간면에서는 ciprofloxacin 100 mg/kg, 1000 mg/kg 및 DWQ-013 100 mg/kg의 용량에서는 유의성을 인정할 수 없었으나, DWQ-013 100 mg/kg에서는 유의성있게(P<0.01) 단축시켰음을 알 수 있었으며 항경련 효과는 나타나지 않았다. 한편 phenobarbital, 30 mg/kg에서는 항 경련 효과를 나타내었다.

약물경련(Pentylenetetrazole-induced)—Table V

에서와 같이 pentylenetetrazole로 유발시킨 항 경련 실험에서 경련의 onset에서는 ciprofloxacin 및 DWQ-013에서는 영향을 인정할 수 없었고, 사망시간에 대하여서는 DWQ-013, 1000 mg/kg에서만 유의성 있는(P<0.01)사망 시간 단축의 효과를 나타내었으며, 나머지 ciprofloxacin 및 DWQ-013, 100 mg/kg의 용량에서는 유의성을 인정할 수 없었다. 한편 phenobarbital, 100 mg/kg에서는 항 경련 효과를 나타내었

Table VI—Effect of DWQ-013 on normal body temperature(°C) in mice

Drug	Dose mg/kg	0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr
Control	0	38.30±0.11 ^a	37.13±0.24	37.33±0.27	37.09±0.34	37.23±0.26	36.88±0.16	37.59±0.20
NFLX	100	38.10±0.11	37.26±0.12	36.86±0.14	36.72±0.10	36.73±0.13	36.84±0.22	37.37±0.23
NFLX	500	37.85±0.14	36.80±0.11	36.84±0.12	36.92±0.12	36.66±0.10	36.85±0.19	37.05±0.21
NFLX	1000	37.95±0.12	36.73±0.11	36.94±0.12	36.94±0.12	36.78±0.11	36.94±0.19	37.04±0.15
DWQ-013	100	38.40±0.09	37.19±0.14	37.31±0.16	37.03±0.14	37.02±0.20	37.08±0.15	37.60±0.19
DWQ-013	500	38.21±0.11	37.41±0.17	37.46±0.13	37.29±0.15	36.90±0.11	37.04±0.15	37.47±0.14
DWQ-013	1000	37.91±0.16	37.34±0.18	37.22±0.21	36.83±0.14	36.88±0.13	36.71±0.15	36.53±0.18 ^{***}
CPZ	10	37.84±0.16	34.48±0.23 ^{***}	33.64±0.27 ^{***}	32.88±0.29 ^{***}	32.09±0.06 ^{***}	32.20±0.06 ^{***}	33.10±0.29 ^{***}

Significantly different from the control group: ***P<0.001

Each value represents Mean±S.E.

CPZ: chlorpromazine

다.

전격 경련—DWQ-013은 항 경련 효과를 나타내지 않았으며 비교 대조 물질로 사용한 ciprofloxacin, norfloxacin, enoxacin 및 sparfloxacin에서도 항경련 효과를 나타내지 않았다. 그러나 대조물질로 사용한 phenobarbital, 100 mg/kg는 100%의 항경련효과를 나타내었다.

Mouse 정상체온에 미치는 영향—NFLX, 100, 500 및 1000 mg/kg 및 DWQ-013, 100 및 500 mg/kg에서 유의한 체온의 저하를 일으키지 않았으나 DWQ-013, 1000 mg/kg의 용량에서는 대조군에 비하여 유의한 체온저하를 나타내었으며 비교대조 약물로 사용된 chlorpromazine, 10 mg/kg에서는 30분부터 8시간까

지는 유의성있는 현저한 체온의 저하를 나타내었다 (Table VI).

Fenbufen과의 약물 상호 작용—Fenbufen, 200 mg/kg와 DWQ-013을 포함한 여러 quinolone계 항균제와의 약물 상호작용을 검토하였는데, Table VII에서와 같이 Enoxacin에서는 투여후 5분에서 부터 시작하여 불과 25분내에 전 투여 동물에 경련을 일으켰으며 경련 시작후 5분내에 사망하였다. Norfloxacin, 100 mg/kg 및 1000 mg/kg에서는 25분에서부터 경련이 시작되어 6시간까지 전 투여군에서 경련이 유발되었으며, 사망율에서는 100 mg/kg 및 1000 mg/kg에서 100%의 사망율을 나타내었다. 한편, ciprofloxacin의 경련 및 사망율에서는 100 mg/kg 및 1000 mg/kg에서 각각 40%, 70%의 발현율을 나타내었다. DWQ-013, 100 mg/kg 및 1000 mg/kg 투여군에서 경

Table VII—Interaction of quinolones and fenbufen, 200 mg/kg, for convulsion inducing effect in mice

Fenbufen 200 mg/kg,P.O. +Quinolone	Dose mg/kg,P.O.	Convulsion	Mortality
Norfloxacin	100	10/10 ^a	10/10
Norfloxacin	1000	10/10	10/10
Ciprofloxacin	100	4/10	4/10
Ciprofloxacin	1000	7/10	7/10
Enoxacin	100	10/10	10/10
Enoxacin	1000	10/10	10/10
DWQ-013	100	0/10	0/10
DWQ-013	1000	0/10	0/10

Fenbufen was administered in 20 minutes before each quinolones treatment.

^a: score of positive/tested.

Table VIII—Interaction of quinolones and fenbufen, 500 mg/kg, for convulsion inducing effect in mice

Fenbufen, 500 mg/kg, P.O. +Quinolone	Dose mg/kg, P.O.	Convulsion	Mortality
Ciprofloxacin	100	7/10 ^a	7/10
Ciprofloxacin	500	10/10	10/10
Sparfloxacin	100	0/10	0/10
Sparfloxacin	500	0/10	0/10
DWQ-013	100	0/10	0/10
DWQ-013	500	0/10	0/10

Fenbufen was administered in 20 minutes before each quinolones treatment.

^a: score of positive/tested.

Table IX—Interaction of DWQ-013 and NSAIDs for convulsion inducing effect in mice

NSAIDS	Dose mg/kg,P.O.	DWQ-013, 100 mg/kg		DWQ-013, 1000 mg/kg	
		Convulsion	Death	Convulsion	Death
Ketoprofen	200	0/10 ^a	1/10	0/10	0/10
Flufenamic acid	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Naproxen	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Sulindac	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Diclofenac	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Mefenamic acid	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Piroxicam	200	0/10	0/10	0/10	0/10
Indomethacin	100	0/10	1/10	0/10	1/10

Anti-inflammatory drugs were administered in 20 minutes before DWQ-013 treatment.

^a: score of positive/tested.

련 및 사망동물이 없었다. 또한, Table VIII에서와 같이 fenbufen, 500 mg/kg의 용량에서는 DWQ-013과 sparfloxacin, 100 mg/kg 및 500 mg/kg에서 경련 및 사망의 발현이 24시간까지 나타나지 아니하였으나, ciprofloxacin의 경련 및 사망율은 100 mg/kg 및 500 mg/kg에서 각각 70%, 100%의 발현율을 나타내었다.

NSAIDs와의 약물상호작용—NSAID약물(ketoprofen, flufenamic acid, naproxen, sulindac, diclofenac, mefenamic acid, piroxicam 및 indomethacin) 8종과 DWQ-013과의 약물상호작용을 검토한결과, DWQ-013, 100 및 1000 mg/kg에서는 NSAIDs와 약물상호작용으로 인한 경련을 일으키지 않았으며, 사망율에 있어서는 ketoprofen, 200 mg/kg의 용량에서 DWQ-013, 100 mg/kg가 10%, indomethacin 200 mg/kg의 용량에서 DWQ-013, 100 및 1000 mg/kg가 각각 10%의 발현율을 나타내었다(Table IX).

Theophylline과의 약물상호작용—Theophylline, 280 mg/kg와의 약물상호작용은 경련발현율에 있어서 DWQ 013, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin 및 sparfloxacin 각각에 대하여 46.2, 58.3, 83.3, 100, 66.7%의 발현율을 나타내었으며 사망율에 있어서는 각각 46.2, 66.7, 83.3, 100, 83.3%로서 DWQ-013이 가장 낮은 발현율을 나타내었다(Table X).

고 찰

퀴놀론 카르복실산 모핵의 7위치에 메칠 치오메칠 피롤리딘기를 도입한 신규 퀴놀론계 화합물인 DWQ-013의 중추신경계에 미치는 영향을 검토하였다. 일

Table X—Interaction of quinolones and theophylline, 280 mg/kg, for convulsion inducing effect in mice (P.O.)

Drug	N	Dose (mg/kg)	Convulsion	Mortality
Ciprofloxacin	12	1,600	7/12 ^a	8/12
Norfloxacin	12	1,600	10/12	10/12
Ofloxacin	12	1,600	12/12	12/12
Sparfloxacin	12	1,600	8/12	10/12
DWQ-013	13	1,600	6/13	6/13

Quinolone was administered orally in 5 min after the oral administration of 280 mg/kg of theophylline.

^a: score of positive/tested.

반증상 관찰 항목에서의 CNS 관련 항목의 관찰에서 DWQ-013, 100 mg/kg의 용량 및 1000 mg/kg의 용량에서 경도의 활동성 감소 및 복부긴장도 저하, 근이완 현상을 1~2예에서 관찰할 수 있었고, ciprofloxacin에서도 유사한 현상을 나타내었으나 세부항목인 자발 운동량에 대한 작용, 협조 운동에 대한 작용, 현수시험을 실시하여 본 결과 유의성 있는 결과를 나타내지는 못하였다. 한편, DWQ-013에서 touch escape 현상의 저하를 전 관찰기간동안 100 mg/kg 및 1000 mg/kg의 각각의 용량에서 4~5 예를 관찰할 수 있었는데 이 현상은 ciprofloxacin에서는 발견치 못하였다. 또한, pentobarbital 수면 증강작용에 대한 영향의 검토에서는 DWQ 013 및 ciprofloxacin의 각 용량에서 유의성 있는 수면 연장효과를 인정할 수 있었는데, 이는 barbiturate 계통의 약물이 전방적인 중추신경의 신경활성을 억제하여 수면 중추에 작용하고, DWQ-013이 또한 CNS의 억제작용에 관여하여,

수면 시간의 연장을 일으켰다고 생각 되며, 이는 enoxacin,¹⁴⁾ fleroxacin,¹⁵⁾ ofloxacin¹⁶⁾ 및 lomefloxacin¹⁷⁾ 등의 대부분의 quinolone 계 항생제에서 발견된 공통된 현상이다. 정상체온에 미치는 영향에서는 DWQ-013, 1000 mg/kg의 용량에서 유의한 체온의 저하현상을 나타내었다. 항 경련 작용의 검토에 있어서는 약물 경련 및 전격경련을 관찰 하였는데, strychnine으로 유발시킨 경련에 대하여 DWQ-013, 1000 mg/kg의 용량에서 유의성 있게 onset 및 사망 시간을 단축시켰고, pentylentetrazole 유발 경련에 대하여서는 DWQ-013, 1000 mg/kg에서만 유의성 있게 사망시간의 단축을 인정할 수 있었다. 이 현상은, GABA-benzodiazepine receptor complex에서 GABA receptor의 억제로 인하여 전간의 역치를 낮추어 일어난 흥분현상의 상승작용의 결과라 사료되어진다. 그러나 ECT에 의한 항경련작용 시험에는 DWQ 013, ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin 및 sparfloxacin에서 항경련 작용을 관찰하지는 못하였다. 또한, 이와 관련성 있는 부작용으로 fenbufen과의 약물 상호 작용^{18,19)}을 시험하였는데, 결과에서와 같이 fenbufen, 200 mg/kg의 용량에서 enoxacin, norfloxacin 및 ciprofloxacin에서는 각 용량 모두 경련이 유발되었으며 모두 사망하였다. 경련발현 시간면으로는 enoxacin이 불과 5분에서 25분 사이에 모두 경련이 유발되었으며 norfloxacin이 다소 늦게 나타났고 ciprofloxacin이 1시간 30분경 부터 나타나기 시작하여 100 mg/kg 및 1000 mg/kg에서 각각 40 및 70%의 경련 발현율을 나타내었다.

한편, fenbufen, 500 mg/kg의 용량에서 경련 발현이 유도되지 않은 것으로 알려진 sparfloxacin 및 fenbufen, 200 mg/kg에서 경련이 유발되었던 ciprofloxacin과 비교하기 위하여 fenbufen의 용량을 500 mg/kg로 올려 비교 실험하여 보았다. 시험결과, sparfloxacin은 문헌²⁰⁾에서와 같이 100 mg/kg 및 500 mg/kg의 용량에서 경련 유발 효과를 나타내지 않았으며, 동 용량으로 투여한 DWQ-013에서도 100 mg/kg 및 500 mg/kg에서 경련유발 효과를 나타내지 않았으나, ciprofloxacin, 100 mg/kg 및 500 mg/kg에서는 각각 70 및 100%의 경련 유발 효과를 나타내었다. 그러므로, DWQ-013은 fenbufen의 약물상호작용으로 인한 경련 유발 효과는 없는 것으로 생각되며, fenbufen 외의 8종의 NSAIDs 약물과 평가한 결과에서도

DWQ-013은 이들 NSAIDs와 약물상호 작용으로 인한 경련 유발작용은 없는 것으로 생각된다. 또한 theophylline 과의 약물상호 작용²¹⁾으로 인한 경련 유발 작용시험에서는 DWQ-013은 ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin 및 sparfloxacin에 비하여 낮은 경련 발현 및 사망율을 나타낸 것으로 보아 기존의 quinolone계 항생물질에 비하여 theophylline과의 약물상호작용은 낮은 것으로 생각된다.

이상의 결과로 미루어 DWQ-013은 중추신경계에 특이한 영향이 없는 것으로 생각되며, quinolone계의 항균제의 부작용으로 널리 알려진 NSAIDs 와의 상호작용 및 theophylline과의 상호작용도 낮은 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H. and Brundage, R. P.: 1-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Chem.* **5**, 1063 (1962).
- 2) Koka, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S. and Irikura, T.: Structure activity relationships of antibacterial 6,7-and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo quinolone-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **23**, 1358 (1980).
- 3) Matsumoto, J., Miyamoto, T., Minamida, A., Nishimura, Y. and Egawa, H.: Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents: Synthesis and structure activity relationships of 1,6,7-trisubstituted 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, including enoxacin, a new antibacterial agent. *J. Med. Chem.* **27**, 292 (1984).
- 4) Wise, R., Andrew, J. and Edward, L.: *In vitro* activity of Bay 09867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**, 559 (1983).
- 5) Sato, K., Matura, Y., Inoue, M., Une, T., Osada, Y., Ogawa, H. and Mitsuhashi, S.: In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 548 (1982).
- 6) Yoon, G. J., Lee, J. W., Park, N. J., Lee, K. S. and Kang, T. C.: A novel quinolone carboxylic acid derivative. *wo/9204342* (1992).
- 7) Irwin, S.: Comprehensive observational assess

- ment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia*(Berl.) **13**, 222 (1968).
- 8) Svensson, T. H. and Thieme G.: An investigation of a new instrument to measure motor activity of small animals. *Psychopharmacologia*(Berl.) **14**, 157 (1969).
- 9) Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D.: Pharmacological activity of a series of basic esters mono-and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208 (1957).
- 10) Courvoisier, S., Ducrot, R. Julou, L.: Nouveaux aspects expérimentaux de l'activité centrale des dérivés de la phénothiazine. *Psychotic drugs*, Elsevier, Amsterdam. p. 373 (1957).
- 11) Whittle, B. A.: The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246 (1964).
- 12) Araki, Y. and Ueki, S.: Changes in sensitivity to convulsions in mice with olfactory bulb ablation. *Jap. J. Pharmacol.* **22**, 447 (1972).
- 13) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D.: Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **92**, 97 (1952).
- 14) 松野幸男, 門河敏明: AT-2266 の一般薬理作用, *Chemotherapy* **32**(S-3), 164 (1984).
- 15) 中村幸司, 建入徳榮, 宮崎憲二, 木下修, 西川卓, 平山隆士, 山西充洋, 多賀福太郎: 新キノロン系抗菌剤 Fleroxacin の一般薬理試験. *Chemotherapy* **38**(S-2), 203 (1990).
- 16) 小島浩, 廣橋正章, 櫻井武男, 笠井義男, 明石章: DL-8280 の一般薬理作用, *Chemotherapy* **32**(S-1), 1148 (1984).
- 17) 森川廣二, 橋本繁輝, 岩永裕氏, 由内利榮, 山崎光雄: NY-198 の一般薬理作用 (1) 中樞神経系および呼吸循環器系にする作用, *Chemotherapy* **36**(S-2), 265 (1988).
- 18) Christ, W., Lehnert, T. and Ulbrich, B.: Specific toxicologic aspects of the Quinolones. *Reviews of infectious diseases* **10**(Suppl 1), 141 (1988).
- 19) Schluter, G.: Ciprofloxacin: Toxicologic evaluation of additional safety data. *Am. J. Med.* **87**(suppl 5A), 37 (1989).
- 20) 三浦義記, 隍美佐子, 古川清, 伊藤繼孝: 新Quinolone系抗菌剤 Sparfloxacin の一般薬理作用 (1) 中樞神経系に對する作用. *應用藥理* **41**(2), 147 (1991).
- 21) Janknegt, R.: Drug interactions with quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* **26**(suppl. D) 7 (1990).