

새로운 퀴놀론계 항생제 LB20304a의 일반약리작용

김희진, 오정인, 이창호*

엘지화학 기술연구원 바이오텍연구소

General Pharmacology of LB20304a, a New Quinolone Antibiotic

Hee Jin KIM, Jeong In OH, and Chang Ho LEE*

Biotech Research Institute, LG Chem Research Park, LG Chemical Ltd., Taejon 305-380, Korea

(Received April 16, 1996; accepted June 15, 1996)

Abstract - General pharmacological studies of LB20304a (a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304) following oral administration of 300 mg/kg and 1000 mg/kg, almost maximum tolerance dose in mice and rat, respectively, were performed in terms of effects on general behaviour, central nervous system, gastrointestinal system, and blood coagulation system in mice and rats. With regards to general behaviour of mice, at oral dose of 300 mg/kg, LB20304a reduced muscle tone and locomotor activity. In terms of CNS, at oral treatment of 300 mg/kg, LB20304a showed some analgesic effects in mice, and oral dose of 1000 mg/kg caused drop in normal body temperature of rat, while it enhanced the pentylenetetrazole-induced clonic convulsion to tonic convulsion and/or death in mice at the doses of upto 300 mg/kg. In addition, LB20304a increased hexobarbital-induced sleeping time two and three times in mice at oral doses of 20 mg/kg and 300 mg/kg, respectively. Rota-rod and traction test in mice were not influenced by the dose of 300 mg/kg and 200 mg/kg, respectively. LB20304a reduced gastric secretion of rat at dose of 1000 mg/kg, and increased intestinal motility of mice at dose of 300 mg/kg. In rats, blood coagulation index, such as PT (prothrombin time) and aPTT (activated partial thromboplastin time) were not affected by the treatment of upto 1000 mg/kg of LB 20304a.

Keywords □ quinolone, LB20304a, general pharmacology, CNS, gastrointestinal system, blood coagulation

LB20304a, [7-(3-aminomethyl-4-methoxyimino-pyrrolidine-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]-naphthyridine-3-carboxylic acid],는 엘지화학 기술연구원에서 합성한 새로운 플루오로 퀴놀론계 항생제 LB20304의 mesylate salt form으로, MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)를 포함하여 그람 양성 및 음성세균에 의하여 유발되는 감염질환의 치료에 매우 효과적인 것으로 생각되어진다 (Oh, J. I. *et al.*, 1996; Kim, M. Y. *et al.*, 1996). 그러나, 플루오로 퀴놀론계 항생물질은 유소년의 관절 (Christ, W., and Lehnert, T., 1990), 신장 (Thorsteinsson, S. B., *et al.*, 1986), 중추신경계 (Christ, W., 1990), 눈 (Christ, W., *et al.* 1988), 심장 순환계(Christ, W., *et al.*, 1988), 피부(Ferguson, J., *et al.*, 1988) 등에 여러가지 부작용들을 유발시킨다고 보고되어져왔다. 따라서, LB20304a는 고용량 투여시 마우스의 일반행동, 예컨대, 호흡, 활동

성, 및 사지근육강도의 감소를 유발하며, 4-BPA (4-biphenyl acetic acid)와의 상호작용과 관련된 경련유발에는 영향을 주지않고, 랫트의 평균혈압은 하강시키는 효과가 있음이 보고되어있다 (Kim, S. I. *et al.*, 1995). 본 연구에서는 상기한 것 이외에 발현될 수 있는 부작용들을 보다 효과적으로 평가하기 위하여, 예상 임상투여량 (200 mg/man)에 비하여 훨씬 높은 용량(대략적인 최대 내성용량)을 마우스와 랫트에 경구로 투여한 후, 일반행동, 중추신경계(수면, 운동협조능, 체온, 진동, 현수, 및 경련증상), 소화기계 (위액분비, 산도, 및 위장관운동) 및 혈액응고계 등에 미치는 일반약리작용을 관찰하였다.

실험방법

실험동물

실험에 사용된 ICR마우스 (웅성, 5주령)와 Sprague-Dawley 랫트 (웅성, 8주령)는 엘지화학 기술연구원 실험동물실

*To whom correspondence should be addressed.

에서 온도 20-22℃, 12시간 간격의 명,암 조건에서 사육되었으며 경구투여를 위한 모든 실험동물은 실험 전날 오후 5시부터 절식 시켰다.

실험재료

시료 LB20304a (LB20304의 mesylate salt, 로트번호 01R1P1) 분말을 생리식염수에 녹여 시료용액을 제조하였다. 마우스 시험군에는 체중 kg 당 20, 200 혹은 300 mg을, 랫트 시험군에는 체중 kg 당 20, 200 혹은 1000 mg을 투여하였으며 대조군에는 같은 부피의 생리식염수를 투여하였다. 실험에 사용한 기타의 시료는 시판품을 사용하였다.

통계처리

모든 자료는 평균± 표준오차로 표시하였으며 대조군과 처치군의 평균값 차이의 유의성은 p< 0.05 수준에서 ANOVA test로 검정하였다.

일반행동에 미치는 영향

체중 23-25 g인 웅성 ICR마우스를 군당 10마리씩 사용하여 시료용액(300 mg/kg)을 경구투여한 후 0.5, 1, 2 및 4시간에서 자발운동, 자세, 근육강도, 균형 및 보행 등을 포함하는 일반행동양상을 Irwin의 방법 (Irwin, 1968) 에 의하여 관찰하였다.

중추신경계에 미치는 영향

진통작용에 대한 영향

체중 20-25 g, 웅성 ICR 마우스를 군당 7-10마리씩 사용하여 시료용액(20, 200 및 300 mg/kg)을 경구투여하고 1 시간 후에 0.6% 초산용액을 10 ml/kg의 용량으로 복강내 투여하였다. 초산용액 투여 후 최초의 writhing 반응이 관찰되는 시간(onset time)을 기록하고 5분부터 15분까지 10분동안 일어나는 writhing 횟수를 측정하였다.

현수시험 (Traction Test)

체중 20-25 g의 웅성 ICR 마우스를 군당 7마리씩 사용하여, 시료용액(200 mg/kg)의 경구투여 전 및 후 30, 60, 120분에 높이가 30 cm인 수평의 긴 철사에 마우스의 양쪽 앞발을 현수하여 5초 이내에 뒷발을 올리지 못하는 마우스의 수를 측정하였다. 양성 대조물질로서 chlorpromazine을 사용하였다.

회전봉 시험에 미치는 영향

실험 전날 20-25그램의 웅성 ICR마우스를 회전봉(Rota-Rod, Ugo Basile)의 회전 (분당 16회) 방향과 반대방향으로 5마리씩 올려놓아 5분간 학습시켰다. 마우스를 절식시킨 후 실험직전에 다시 3분간 회전봉 시험을 시행하여도 낙하지 않은 마우스들을 본 실험에 사용하였다. 군당 9마리의 마우스를 사용하여 시료용액 (20 및 300 mg/kg) 을 경구투여 한 후 각각 0.5, 1, 2 및 4시간의 측정시간에 회전봉 시험을 시행하여 2분 이내에 낙하하는 마우스의 수를 운동협조능의 실조정도로 판정하였다.

수면시간에 미치는 영향

체중 20-25그램의 웅성 ICR 마우스를 군당 10마리씩 사용하여 시료용액(20 및 300 mg/kg)을 경구투여하고 1시간 후에 70 mg/kg의 hexobarbital을 복강내로 투여하였다. Hexobarbital투여 후 정향반사의 소실시점을 수면시작으로 하여 회복시점까지를 수면시간으로 하였다.

정상체온에 미치는 영향

체중 250-300 g의 웅성 SD 랫트를 군당 4-8마리씩 사용하여, 시료용액(200 및 1000 mg/kg)의 경구투여 전 및 후 30, 60, 120, 240분에 직장체온계(YSI 400 series, YSI Incorporated, Yellow Springs Instruments Co., Inc. USA)를 사용하여 체온을 측정하였다.

경련에 대한 작용

체중 20-25 g의 웅성 ICR 마우스를 군당 8-11마리씩 사용하여, 시료용액 (200 및 300 mg/kg) 을 경구투여 하고 1 시간 후에 용량 65 mg/kg의 pentylenetetrazole (Sigma)을 복강내에 투여하여 관찰되는 강직성 경련 발현 및 사망 유무를 측정하였다(Williams, P.D. et al., 1988).

소화기계에 미치는 영향

마우스의 장관수송능에 대한 작용

체중 20-25 g의 웅성 마우스를 군당 7-11마리씩 사용하여, 시료용액(20, 200 및 300 mg/kg)을 경구투여하고 1 시간 후에 charcoal meal (탄소말을 함유한 0.5% CMC)을 마리당 0.25 ml씩 경구투여하였다. 그리고 30분 후에 경추탈골하여 치사시킨 후 위장관을 적출하여 유문부에서부터의 탄소말의 이동거리를 측정하였다 (Takemori, A.E. et al., 1969). 이동율은 다음식을 사용하여 계산하였다. 이동율(%)=(유문부에서부터 탄소말의 이동거리/유문부에서 맹장까지의 거리)×100

위액분비에 미치는 영향

체중 250-300 g의 웅성 SD 랫트를 군당 4-8마리씩 사용하여, 시료용액 (20, 200 및 1000 mg/kg)을 경구투여하고 1시간 후에 위의 유문부를 결찰하였다. 결찰 4시간 후에 위를 적출하여 분비된 위액의 부피 및 pH를 측정하였다.

혈액응고계에 미치는 영향

혈액응고에 대한 작용

체중 250-300 g의 웅성 SD 랫트를 군당 4-6마리씩 사용하여, 시료용액 (200 및 1000 mg/kg)을 경구투여하고 1시간 후에 심장으로부터 채혈하여 Simplastin (Organon Teknika Corporation) 및 Platelin LS (Organon Teknika Corporation) Kit를 사용하여 PT (Prothrombin time)과 aPTT (activated Partial Thromboplastin Time)를 각각 측정하였다.

실험결과

현재 개발되어지고 있는 LB20304a를 마우스와 랫트에, 최대 300 mg/kg 및 1000 mg/kg (각각의 실험동물에서의 최

대내성용량)까지의 용량을 경구투여한 후 나타나는 여러가지 일반약리학적 효과등을 관찰하였다.

일반행동에 미치는 영향

LB20304a, 300 mg/kg 경구투여 후 30분에서 대조군과 비교하여 10마리 중 2마리에서 후지의 근육강도가 감소되는 것이 관찰되었으며, 철봉을 이용한 현수 시험에서도 대조군에 비하여 다소 떨어지는 경향이 관찰되었다. 또한 전 반적으로 자발운동이 감소됨이 관찰되었다(정성적인 관찰 결과만 언급함)

중추신경계에 미치는 영향

진통작용에 대한 영향

0.6% 초산용액으로 유발된 진통작용 시험에서 LB20304a, 20 mg/kg 및 200 mg/kg의 경구투여시는 음성대조군에 비하여 진통발현시간, 진통반응 횟수 등에서는 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 그러나, LB20304a, 300 mg/kg 및 양성 대조약물로 사용된 Ciprofloxacin, 200 mg/kg의 경구투여시는 진통발현시간에서는 유의성 있는 효과

Table I. Effect of LB20304a on Writhing Syndrome Induced by Acetic acid.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Onset time (min)	No. of Writhing
Control	0.9% Saline	10	2.85±0.07	27.0±1.46
LB20304a	20	8	3.05±0.06	26.8±2.4
	200	10	3.05±0.13	25.8±1.67
	300	8	2.75±0.29	19.3±2.74*
Ciprofloxacin	200	7	3.07±0.17	14.1±1.87*

All data shown are mean±s.e.. *denotes statistically significant at level of 0.05. LB20304a is a mesylate salt form of new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

Table II. Effect of LB20304a on Traction Test in Mice.

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animal	Inhibition of Performance			
			0 min	30 min	60 min	120 min
Control	0.9 Saline	7	0	0	0	0
LB20304a	200	7	0	0	0	0
Ciprofloxacin	200	7	0	0	0	0
Chlorpromazin	10	5	5	5	5	5

LB20304a is a mesylate salt form of new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug. Chlorpromazin was set up as a positive control.

Table III. Effect of LB20304a on Rota Rod Test in Mice.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Inhibition of Performance			
			30 min	60 min	120 min	240 min
Control	0.9% Saline	9	0	0	0	0
LB20304a	20	9	0	0	0	0
	300	9	0	0	0	0

LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Animals treated with 0.9% saline was used as a control group.

가 관찰되지 않았으나 진통반응 횟수는 음성대조군과 대비하여 각각 28% 및 48% 정도로 감소하였다(Table I).

현수시험 (Traction Test)

마우스의 현수능력시험에서는 LB20304a 및 Ciprofloxacin 200 mg/kg 경구투여가 현수능력에 영향을 미치지 않았으나, 양성 대조물질로 사용한 chlorpromazin 10 mg/kg의 용량에서는 경구투여 후 30, 60, 120분에서 100%의 억제효과가 관찰되었다(Table II).

회전봉시험에 미치는 영향

LB20304a 20 mg/kg 및 300 mg/kg경구투여는 대조군과 비교하여 회전봉시험 결과에 영향을 주지않았다(Table III). 따라서 LB20304a는 운동협조능에는 영향을 미치지 않는 것으로 생각되어진다.

수면시간에 미치는 영향

LB20304a 20 mg/kg 및 300 mg/kg 의 경구투여는 대조군과 비교하여 수면시간을 각각 2배 및 3배 연장하였다 (Table IV).

정상체온에 미치는 영향

LB20304a 및 Ciprofloxacin 각각 200 mg/kg 경구투여시, 대조군과 비교하여 투여 후 4시간 동안은 체온에 미치는

Table IV. Effect of LB20304a on Hexobarbital-induced Hypnosis in Rat.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Onset Time (min)	Duration Time (min)
Control	0.9% Saline	11	2.04±0.10	15.54±1.10
LB20304a	20	10	2.11±0.11	31.24±3.46*
	300	10	1.95±0.12	45.17±7.20*

All data shown are mean±s.e.. LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. *denotes statistically significant at level of 0.05.

Table V. Effect of LB20304a on Body Temperature in Rats

Drug	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animal	Body Temperature (°C)				
			0 min	30 min	60 min	120 min	240 min
Control	0.9% Saline	6	37.4±0.14	37.4±0.14	37.3±0.11	36.9±0.15	36.5±0.21
LB20304a	200	3	37.0±0.17	37.1±0.13	37.2±0.38	36.5±0.33	36.2±0.45
	1000	8	37.2±0.1	36.4±0.14*	36.6±0.18*	36.0±0.18*	35.9±0.15*
Ciprofloxacin	200	4	36.9±0.31	36.9±0.40	36.8±0.42	36.8±0.38	36.4±0.42

All data shown are mean±s.e.. *denotes statistically significant at level of 0.05. LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

Table VI. Proconvulsion Effect of LB20304a Induced by Pentylentetrazole in Mice.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Clonic convulsion	Tonic convulsion	Death
Control	0.9% Saline	8	8	0	0
LB20304a	200	8	8	2	1
	300	11	11	1	1
Ciprofloxacin	200	8	8	1	1

LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

Table VII. Effect of LB20304a on Intestinal Propulsion in Mice.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Percent length
Control	0.9% Saline	6	56.7±3.8
LB20304a	20	7	60.2±4.7
	200	7	61.8±3.5
	300	11	70.2±3.6
Ciprofloxacin	200	6	61.9±2.4

Percent length=(passage of charcoal)/(total length of intestine) ×100. All data shown are mean±s.e.. *denotes statistically significant at level of 0.05. LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

영향이 관찰되지 않았으나, LB20304a 1000 mg/kg 투여 후 4시간 동안은 약물에 의한 유의성있는 체온감소가 관찰되었다(Table V).

경련에 대한 작용

LB20304a (200 및 300 mg/kg) 혹은 Ciprofloxacin (200 mg/kg) 투여는 Pentylentetrazole에 의한 간대성 경련유도에는 영향을 미치지 않았으나, 각각의 투여군에서 8마리중 2마리 (LB20304a, 200 mg/kg), 11마리중 1마리(LB20304a, 300 mg/kg), 및 8마리중 1마리(Ciprofloxacin, 200 mg/kg)의 빈도로 경직성 경련이 관찰되었으며, 또한 시료처치군 모두에서 1마리씩의 사망이 관찰되는 것으로 미루어 보아 각각의 시료들은 Pentylentetrazole에 의한 경련유도를 증강시키는 효과가 있는 것으로 사료되어 진다(Table VI).

소화기계에 미치는 영향

Table VIII. Effect of LB20304a on Gastric Secretion in Rats.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	pH	Volume (ml)
Control	0.9% Saline	4	1.09±0.04	8.45±0.63
LB20304a	20	5	0.95±0.04	9.56±0.74
	200	4	1.29±0.12	9.13±1.93
	1000	8	1.44±0.11	6.41±0.48*
Ciprofloxacin	200	4	1.00±0.04	9.60±1.19

All data shown are mean±s.e.. *denotes statistically significant at level of 0.05. LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

Table IX. Effect of LB20304a on Blood Coagulation System in Rats.

Drug	Dose (mg/kg,p.o.)	No. of animal	Prothrombin Time (min)	APTT (min)
Control	0	4	12.5±0.76	14.6±0.31
LB20304a	200	5	11.6±0.13	14.2±0.56
	1000	6	11.2±0.2	14.5±0.9
Ciprofloxacin	200	4	11.6±0.59	17.4±1.48

APTT stands for activated partial thromboplastin time. All data shown are mean±s.e.. LB20304a is a mesylate salt form of a new quinolone antibiotic LB20304. Ciprofloxacin which has been clinically used was tested as a reference drug.

마우스 장관수송능에 대한 작용

LB20304a 및 Ciprofloxacin 200 mg/kg의 투여는 대조군과 비교하여 마우스의 장관수송능에 영향을 주지않는 것으로 관찰되어지나, LB20304a 300 mg/kg투여는 대조군 값의 약 24% 정도로 장관수송능을 촉진하였다(Table VII).

위액분비에 미치는 영향

LB20304a (20, 200 mg/kg) 및 Ciprofloxacin (200 mg/kg) 의 경구투여시 대조군과 비교하여 위액분비에는 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되어지나, LB20304a 1000 mg/kg 투여는 대조군 값의 약 24% 정도로 위액분비량을 감소시켰다. 그리고, LB20304a을 200 및 1000 mg/kg 투여시 pH를 약간 증가시키는 경향이 관찰되었다(Table VIII).

혈액응고계에 미치는 영향

혈액응고에 대한 작용

LB20304a, 200 mg/kg 및 1000 mg/kg 경구투여는 대조군

과 비교하여 Prothrombin time 및 Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)에 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다(Table IX).

고 찰

새로운 플루오로 퀴놀론계 항생제 (Oh, J. I. et al., 1996; Kim, M. Y. et al., 1996)인 LB20304의 안전성 평가 실험의 결과로서, 고용량의 시료를 마우스에 경구투여시의 일반행동 및 랫트에 정맥투여시의 혈압에 대한 효과들은 이미 보고 되어졌으며 (Kim, S. I. et al., 1995), 또한, LB20304a의 정맥투여시의 개의 심장순환계에 미치는 여러가지 정밀한 영향들은 이미 평가되었다(ITR's final report, ITR Laboratories Canada, Inc.). 본 보고서에서는 위에 언급한 것들 외의 여러가지 생체기능(일반행동, 중추신경계, 위장관, 혈액응고계 등)에 미치는 LB20304a의 영향을 평가하고자 하였다. 경구투여(예상되는 임상투여경로) 시의 랫트에서의 약물동태는 200-500 mg/kg 투여후 4-5시간 동안은 대략 15-30 mg/ml 정도의 혈중농도가 일정하게 유지된다 (Investigator's Brochure, LG Chemical, Ltd.). 따라서 대부분의 시험항목들은 시료용액 투여 후 30분부터 240분 이내에 수행되었다. 이러한 실험결과들로부터, LB20304a는 경구투여시 용량 300 mg/kg 에서 1) 마우스의 근육강도 및 자발운동을 감소시키며, 2) 마우스에서 진통작용을 유도하며, 3) 마우스에서 pentylenetetrazole에 의한 경련유도효과를 증강시키며, 4) 마우스에서 hexobarbital 수면시간을 연장시키며, 5) 마우스에서의 위장관운동을 촉진시키는 것으로 생각되어진다. 또한 1000 mg/kg에서 1) 랫트의 정상체온을 하강시키며, 2) 랫트의 위액분비를 감소시키는 것으로 생각되어진다. 그러나, 현수시험, 회전봉시험, 및 혈액응고계 등에는 특별한 영향을 미치지 않는 것으로 생각되어진다. 중추신경계에 관한 한, 실험결과에서 알 수 있는 바와 같이, LB20304a에 의한 자발운동정도의 감소에도 불구하고 LB20304a는 pentylenetetrazole에 의한 중추자극 효과를 증강시킴으로서 강직성 경련을 유발시키는 것으로 생각되어진다. 이러한 효과는 Ciprofloxacin 투여군 에서도 관찰되며, 이러한 중추자극 효과는 종류에 따라 다소 차이는 있으나 퀴놀론계 항생물질의 일반적인 성질중의 하나로 보고되어져 있다 (Akahane et al., 1989). 또한 Ciprofloxacin 처럼 piperazine 구조를 갖는 퀴놀론은 LB20304a 처럼 치환된 aminopyrrolidine 구조를 갖는 퀴놀론에 비하여, fenbufen과 같은 비스테로이드성 소염제와 병용투여시, 보다 빈번하게 중추신경계를 흥분시키는 것으로 알려져 있다 (Akahane et al., 1989; Hori et al., 1989). 이러한 중추신경계 흥분은 퀴놀론에 의한 GABA 수용체의 차단효과에 기인하는 것으로 사료되어진다 (Halliwell et al., 1991; Yakushiji et al.,

1992). LB20304는 현재 사용되고 있는 Ciprofloxacin에 비하여 GABA 수용체 차단효과가 약 1/5 정도이며, 또한 4-BPA (4-biphenyl acetic acid) 와 병용하여 경구투여시 최고 용량 100 mg/kg까지도 경련 및 사망유발 효과가 관찰되지 않았으나, 뇌중에 직접투여시 LB20304 약물 자체가 경련을 유발하는 것으로 관찰되어졌다 (Kim, S.I. et al., 1995). 또한 LB20304a 자체는 수면을 유도하는 작용이 없으나, hexobarbital에 의한 수면시간을 현저히 연장시키는 것으로 미루어 보아 간의 약물대사계에 영향을 미치지 않을까 생각되어진다. 결론적으로, LB20304a는 300 mg/kg (마우스, 경구투여) 및 1000 mg/kg (랫트, 경구투여) 등의 고용량에서는 위에 기술한 여러가지 약리적인 성질을 보이므로 이에 관한 보다 자세한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Akahane, K., Sekiguchi, M., Une, T. and Osada, Y. (1989). Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with g-aminobutyric acid receptor sites. *Antimicrob. Agents Chemother.* **33**, 1704-1708.
- Christ, W. (1990). Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J. Antimicrob. Chemother.* **26** (Suppl. B), 219-225.
- Christ, W., and Lehnert, T. (1990). Toxicity of the quinolones, 165-187. In Siporin, C. Heifetz, C. L. and Domagala, J. M. (ed.), *The New Generation of Quinolones*. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Christ, W., Lehnert, T., and Ulbrich, B. (1988). Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev. Infect. Dis.* **10** (Suppl. 1), S141-S146.
- Ferguson, J., McIntosh, J., and Walker, E. M. (1988). Ciprofloxacin-induced photosensitivity: in vitro and in vivo studies. *J. Invest. Dermatol.* **91**, 385-388.
- Halliwell, R. F., Davey, P. G. and Lambert, J. J. (1991). The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurons. *J. Antimicrob. Chemother.* **27**, 209-218.
- Hori, S., Shimada, J., Sato, A., Matsuda, M. and Miyahara, T. (1989). Comparison of the inhibitory effects of new quinolones on g-aminobutyric acid receptor binding in the presence of anti-inflammatory drugs. *Rev. Infect. Dis.* **11** (Suppl. 5), S1397-S1398.
- Kim, S. I., Kim, H. J., Kwak, J. H., Kim, I. C., and Lee, C. H. (1995). Safety evaluation of LB20304, a new quinolone antibiotic. *J. Appl. Pharmacol.* **3**, 322-326.
- Kim, M. Y., Oh, J. I., Paek, K. S., Hong, C. Y., Kim, I. C., and J. H. Kwak (1996). *In vitro* Activities of LB20304, a New Fluoroquinolone. *Arch. Pharm. Res.* **19**(1), 52-59.
- Oh, J. I., Paek, K. S., Ahn, M. J., Kim, M. Y., Hong, C. Y., Kim, I. C. and Kwak, J. H. (1996). *In vitro* and *in vivo* evaluation of LB20304, a new fluoronaphthyridone. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**(6), 1564-1568.
- Takemori, A.E., Kupferberg, H.T. and Miller, J. W. (1969).

- Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **169**, 39-45.
- Thorsteinsson, S. B., Bergan, T., Oddsdottir, S., Rohwedder, R., and Holm, R.(1986). Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemother.* **32**, 408-417.
- Williams, P.D., Bennett, D.B., and Comereski, C.R. (1988). Animal model for evaluating the convulsive liability of β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**(5), 758-760.
- Yakushiji, T., Shiraski, T. and Akaike, N. (1992). Non-competitive inhibition of GABA_A response by a new class of quinolones and nonsteroidal anti-inflammatories in dissociated frog sensory neurons. *Br. J. Pharmacol.* **105**, 13-18.