

새로운 β -Lactam계 항생물질 YH-487의 *in vivo* 항균활성

원유정* · 강희일 · 이종욱 · 정동호¹

(주)유한양행 중앙연구소, ¹중앙대학교 산업대학 식품공학과

초록 : Cephem계 항생물질의 기본 구조인 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)의 C₃ 위치에 thiol기를 도입하고 C₇ 위치 aminothiazole기를 결합시킨 신규 화합물(YH-487)에 대한 감염치료효과, 체내동태 그리고 이의 투여에 의한 흰쥐의 장내균총들의 영향에 관하여 검토 한 결과, YH-487을 흰쥐에 꼬리정맥을 통하여 20 mg/kg으로 투여 시 혈중 최고농도 등 체내동태는 제 3세대 β -lactam계 약물인 cefotaxime 등과 유사한 결과를 보였으며 장기조직으로의 이행성은 신장으로의 이행율이 가장 좋았고 배설은 신장 배설 타입이었으며 배설된 약물은 체내의 대사에 의한 변화를 받지 않았다. 또한 YH-487의 대장균 감염증에 대한 치료효과는 cefotaxime의 3배, cefotiam의 약 20배 정도 높았다. 한편 YH-487의 투여에 의한 흰쥐의 장내 균총의 변화는 *Enterobacter*와 *Bacteroides*속 등 Gram 음성 세균은 투여 후 군수가 크게 감소 하였으나 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*과 *Staphylococcus*속 등 Gram 양성 세균은 영향을 받지 않았다. 또한 YH-487을 연속 투여한 후 분리한 균주의 항균활성은 투여전의 균주와 차이가 없어 내성균의 출현 가능성이 낮았다.(1996년 8월 1일 접수, 1997년 2월 15일 수리)

서 론

Penicillin이 사용되기 시작한 1940년대 이후 미생물 대사 산물 또는 화학합성으로 얻어진 다양한 작용메카니즘과 약효를 가진 화합물들이 오늘날 세균감염의 치료에 사용되고 있다. 그러나 항생제가 널리 사용되면서 무분별하게 사용된 항균제의 영향때문에 1980년대 후반부터는 *Staphylococcus aureus*(MRSA)와 장구균(*Enterococcus*속) 그리고 녹농균(*Pseudomonas*속) 감염이 현저히 증가하였고 근래에는 항균제 내성 폐렴구균인 penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*(PRSP)와 multi antibiotic resistant(MAR)인 MRSA 그리고 vancomycin resistant *Enterococcus*(VRE)에 의한 감염증 증가²⁾가 큰 문제로 대두되었다.

이러한 내성균에 대한 여러 종류의 항생물질 계열중 세균에만 존재하는 세포벽의 합성을 저해함으로써 선택성과 안전성이 가장 높은 β -lactam 항생제는 실용화된 역사가 가장 오래될 뿐만 아니라 특성과 약효가 다양한 여러 종류들이 시판되고 있고 항생제중 가장 큰 비중을 차지하고 있다. β -Lactam계 항생제는 6-aminopenicillanic acid (6-APA)를 출발물질로 하여 반합성되는 penicillin류와 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)나 cephamycin을 출발물질로 하는 cephalosporin류로 크게 나눌 수 있다.

이중 cephalosporin 제제는 작용 spectrum과 불활성화 효소인 β -lactamase에 대한 안정성에 따라 1세대, 2세대, 3세대로 구분되고 최근에는 Gram 양성균과 Gram 음성균에 강한 항균활성을 가지는 cefpirome (Hoechst/Roussel Uclaf), cefepime (Bristol Myers Squibb), cefclidin (Eisai) 등의 4세대 cephalosporin 제제들이 개발되어 사용되고 있다.

이에 본 연구에서는 7-aminocephalosporanic acid(7-ACA)의 C₃ 위치에 thiol기를 도입하고 C₇ 위치에 aminothiazole를 결합시킨 신규 화합물 YH-487에 대한 동물감염 치료효과, 체내동태, 장기·조직이행 그리고 이 화합물의 투여가 흰쥐의 장내균총에 미치는 영향에 관하여 검토하였다.

재료 및 방법

시료약물

(주)유한양행 연구소에서 합성한 신규 cephem계 항생물질 YH-487과 대조 약물로서 cefotaxime, cefotiam 등은 Sigma 회사 제품을 사용하였다.

균주 및 실험동물

항균력 측정을 위한 Gram 양성균과 음성 세균, bioassay 검정균주 그리고 감염치료효과 실험에 사용한 균주는 (주)유한양행 중앙연구소에 보관 중인 것을 사용하였다. 그리고 실험동물은 Institute of Cancer Research (ICR)계 웅성 마우스(4주령, 체중 21~25 g)와 Sprague-Dawley(SD)계 웅성 흰쥐(7주령, 체중 250 g \pm 10 g)를 각각 23°C의 사육장에서 자유급식으로 사육시키면서 실험하였다.⁹⁾

감염 동물에 대한 치료효과

Nishino 등¹⁰⁾의 방법에 따라 당 연구실에 보존 중인 균주 *E. coli* No. 29와 *Staphylococcus aureus* Smith를 5% mucine이 함유된 균액으로 조제하여 ICR계 웅성마우스(체중 22~25 g, n=10)에 2~2.5 \times 10⁶ CFU씩 감염시킨 후 시험

찾는말 : β -lactam, pharmacokinetics, PD50, intestinal microflora, urinary excretion

*Present address : Insu Environmental Science Co., 436-7, Yeokbuk-dong, Yongin-shi, Kyungki-do, Korea

물질의 치료효과를 Fig. 1과 같이 실험하였다. 이때 약물의 투여는 감염 2시간 후 2배수 농도별로 꼬리정맥을 통하여 단회 주사하였으며, 실험동물은 isolator(Model A-110N, Scientifiques and Industrialis, France)에서 22~24°C, 상대 습도 30~70%의 조건을 유지하였으며 조명은 12시간 주기의 명암간격을 두었고 자유로이 급이, 급수를 실시하였다. PD₅₀ (Protective dose 50)는 RSTRIP program에 의한 Litchfield & Wilcoxon법¹¹⁾으로 계산하였다.

약물동력학적 특성

260±10 g의 건강한 웅성 SD계 흰쥐를 사용하였으며 시험시작 18시간 전부터 절식하였다. 실험동물을 ether로 가볍게 마취시킨 상태에서 polyethylene tube(PE-50, Clay Adams, NJ)를 경정맥과 경동맥에 삽입하여 결찰하고 복 뒤부분으로 튜브를 빼내어 각각의 대사 케이지에 넣어 마취가 깨어난 다음 시험을 실시하였다.¹²⁾

YH-487을 10, 20 mg/kg 용량으로 생리식염수에 용해하여 흰쥐 경정맥을 통하여 투여하였다. 약물투여 후 0, 5, 15, 30, 60 그리고 120분에 경동맥으로부터 채혈하였고 채혈 때마다 heparinized saline용액(20 units/ml)을 보충해 주었다. 채혈한 혈액을 바로 원심분리(10,000 rpm, 1분)하여 얻어진 혈장을 bioassay법으로 혈중 약물농도를 측정하였고 AUC, C_{max}, T_{1/2} 등의 결과는 Probit법으로 계산하였다. 그리고 약물 조직이행은 20 mg/kg 용량으로 흰쥐 경정맥을 통하여 투여한 후 5, 30, 120분에 흰쥐의 각 조직을 적출, 파쇄하여 bioassay법^{13,14)}으로 약물농도를 측정하였다.

요중배설은, 웅성 SD계 흰쥐를 사용하여 20 mg/kg용량으로 꼬리정맥에 주사하여 뇨의 경우 약물투여 후 2, 4, 6, 8 그리고 24시간 간격으로 뇨를 취하여 bioassay법으로 측정하였고, 담즙배설의 경우 약물투여 후 15분, 30분, 1, 2, 3, 6시간 간격으로 취한 후 bioassay법^{13,14)}으로 약물농도를 측정하였다.

장내균총에 미치는 영향

웅성 SD계 흰쥐를 사용하여 30 mg/kg용량으로 단회 투여군은 1회, 연속 투여군은 1일 1회씩 5일간 정맥주사하고

약물투여 후 1, 3, 5 그리고 7일에 대조구와 함께 치사시킨 다음 Mitsuoka 등¹⁵⁾의 방법으로 장내균수를 측정하였다. 장내균총에 대한 선택배지로는 TSA, MacConkey, EF agar, S-110 agar, BL agar, BBE agar, VS agar, CCMA agar, BS agar, NN agar, SDA 등을 사용하였고 혐기성 세균의 배양은 Forma 1025 anaerobic chamber에서 CO₂ 5%, H₂ 10%, N₂ 85%의 혼합가스 조건으로 48시간 동안 실시하였다.¹⁶⁾ 약물처리 후 장내균총의 감수성 변화를 측정하기 위한 MIC 시험은 MHA와 GAM배지를 이용하여 NCCLS의 agar dilution 표준방법에 따라 실시하였다.

결과 및 고찰

감염치료효과

YH-487에 대한 질병 치료효과를 검토하고자 *Staphylococcus aureus*와 *Escherichia coli*를 복강을 통하여 전신에 감염시키고 대조약물인 cefotiam, cefotaxime과 함께 YH-487을 농도별로 투여하여 50% protective dose값을 측정하여 비교한 결과는 Table 1과 같았다.

Table 1에 나타난 바와 같이 화농균(*Staphylococcus aureus* Smith) 감염에 대한 치료효과를 보면 YH-487은 *in vitro* 상에서의 MIC가 cefotaxime보다 2배정도 높았다. 그러나 생체내에서의 치료효과는 약 20% 정도 낮게 나타났다. 그러나 대장균(*E. coli* No. 29) 감염에 대한 치료효과의 경우 YH-487은 MIC값이 cefotaxime에 비하여 낮음에도 PD₅₀ 값은 0.078 mg/kg로서 cefotaxime의 3분의 1에 불과하여 3배정도 높은 치료효과를 나타내었으며 cefotiam에 비교하면 무려 20배나 높은 치료효과를 보였다.

따라서 위의 결과로 볼때, YH-487은 *in vitro* MIC 시험 결과에서 Gram 양성 세균에 대한 항균활성이 낮고, Gram 음성 세균에 대한 항균활성이 높게 나타난 것과 같이 *in vivo*에서도 Gram 음성 세균의 감염증에는 치료효과가 우수한 반면 Gram 양성 세균의 감염증에 대한 치료효과는 다소 낮은 특징¹⁷⁾을 나타내었다.

약물동력학적 특성

SD계 흰쥐를 사용하여 투여농도에 따른 혈중 최고농도와 혈중 소실 반감기 그리고 곡선하면적을 검토한 결과는 Fig. 2와 Table 2와 같았다.

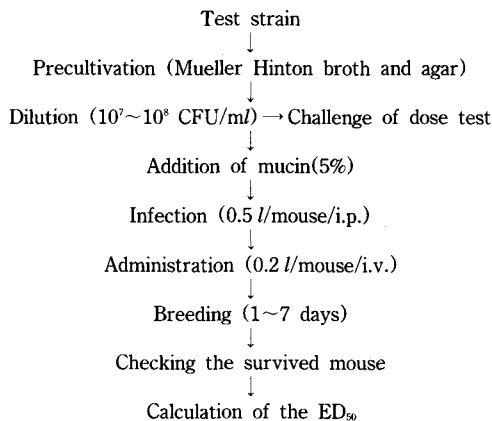


Fig. 1. Chemotherapeutic test against infected ICR mouse

Table 1. Protective efficacy(PD₅₀) of YH-487, cefotaxime and cefotiam against infected ICR male mice

Tester strain	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	MIC (µg/ml)	PD ₅₀ (mg/kg)	Range*
<i>S. aureus</i> Smith	2.50×10 ⁶	YH-487	0.780	1.651	1.339~2.214
		Cefotiam	0.390	1.269	0.541~3.224
		Cefotaxime	1.560	1.400	1.000~2.000
<i>E. coli</i> No. 29	2.0×10 ⁶	YH-487	0.025	0.078	0.054~0.108
		Cefotiam	0.100	1.620	0.970~2.990
		Cefotaxime	0.012	0.230	0.140~0.370

*95% confidential limit (n=10)

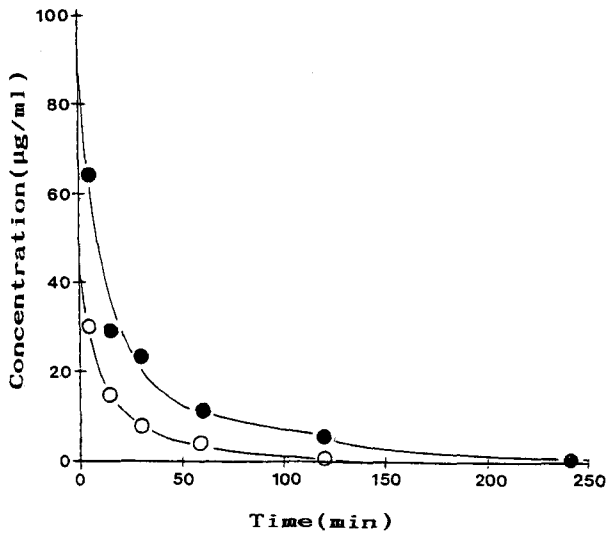


Fig. 2. Blood levels of YH-487 after single dose of 20 mg/kg (●—●) and 10 mg/kg (○—○) intravenously in rat.

Table. 2. Pharmacokinetic properties of YH-487 against rat

Parameter	Dose (mg/kg, i.v.)	
	10	20
Cmax (µg/ml) ^{A)}	37.421*	74.243*
T1/2 (min) ^{B)}	12.655	15.769
AUC (µg/min./ml) ^{C)}	683.200*	1,688.900*

*(P<0.01) A, Peak concentration; B, Half life; C, Area under curve.

Table 2에 나타난 바와 같이 YH-487을 흰쥐에 10 mg/kg 과 20 mg/kg으로 정맥투여시 혈중 최고농도는 각각 37.42 µg/ml과 74.24 µg/ml로서 유의성 있는 농도 의존적 흡수경향을 보였으며(P<0.01), 이 값은 cefpirome이나 FK-037 또는 cefotaxime과 매우 유사한 결과¹⁸⁾였고 생체내에서의 치료 효과를 예측할 수 있는 곡선하면적도 같은 경향이였다.

또한 YH-487의 혈중 소실 반감기는 Fig. 2에서와 같이 12분 내지 15분으로서 cefpirome 또는 cefotaxime과는 비슷한 수준¹⁹⁾이었으며 ceftazidime에 비하면 80%, FK-037의 50% 정도²⁰⁾였다.

상기의 혈중농도 검토 실험에서와 같이 흰쥐에 YH-487을 20 mg/kg으로 꼬리정맥을 통해 단회 투여한 다음, 시간별로 신장 등 8개의 조직중에 존재한 약물의 농도를 측정 한 결과는 Fig. 3과 같았다. Fig. 3에서 볼 수 있듯이 흰쥐의 각 장기 조직중에 YH-487이 가장 많이 이행되는 곳은 신장과 혈청이었으며 폐, 췌장, 근육, 심장, 간 등에는 신장의 10% 정도가 이행되었다.

이는 Klesel 등²⁰⁾이 보고한 바 있는 cefpirome이나 cefotaxime의 결과와 동일한 조직분포 경향이였다. 그러나 뇌에는 거의 이행되지 않는 것으로 나타나 다른 β -lactam 계 약물들과 마찬가지로 혈액뇌관문(BBB)의 통과가 어려운 약물임을 보였다.²²⁾

YH-487을 흰쥐의 꼬리정맥에 20 mg/kg 투여 후 24시간 동안의 뇨중의 회수율을 시간대별로 분석한 결과는 Fig.

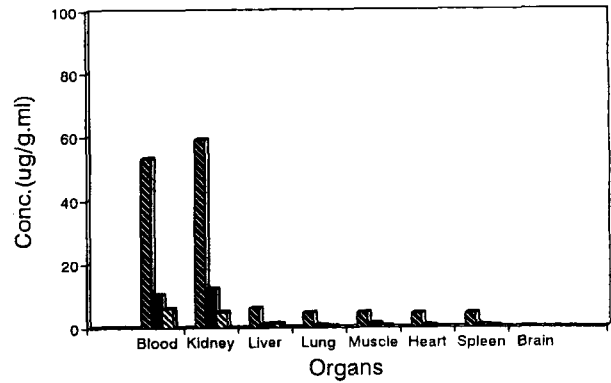


Fig. 3. Concentration of YH-487 in plasma and tissues of rat after single injection of 20 mg/kg. ▨—▨, 5 min; ▣—▣, 30 min; ▩—▩, 120 min.

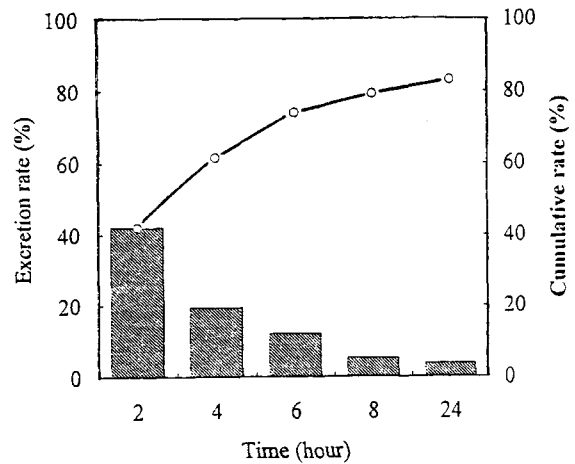


Fig. 4. Urinary excretion of YH-487 in rat after single dose of 20 mg/kg/i.v. ▨—▨, excretion rate; ○—○, cumulative rate.

4와 같다. 즉 Fig. 4에 나타난 바와 같이 흰쥐에 투여된 YH-487은 투여후 24시간동안 총 83.1%가 배설된 것으로 회수되었으며 투여 후 2시간 이내에 약 40%가 배설되고 20%는 투여 2시간에서 4시간 사이에 그리고 나머지 20%는 4시간에서 24시간 사이에 배설되었다.

이것은 배설요를 통하여 90% 이상이 배설되는 cefazolin이나 cefaclor 또는 cephalixin 등에 비하면 다소 낮은 배설율이지만 요중 배설율이 60~70%인 cefotiam 이나 cefotaxime 보다는 많은 양이며 cephaloridine, cefpirome 과는 총 배설율이나 배설시간에 따른 배설량이 동일 수준 이었다.²³⁾

한편 YH-487의 담즙으로 배설되는 양을 측정하기 위하여 위의 요중 배설 실험에서와 같이 20 mg/kg으로 흰쥐에 투여 후 시간별 담즙중의 농도를 측정 한 결과 투여 2시간 대에서 극소량의 YH-487만이 검출되고 전체 투여량의 1% 수준만이 담즙으로 이행되는 결과를보였다. 이는 전체 투여량의 0.3%가 담즙으로 이행한 cefpirome과 비교할 때 큰 차이가 없는 유사한 결과였으며 따라서 YH-487은 cefalexin이나 cefazolin, cefotiam 또는 cefoperazone²⁴⁾과 같이 담

Table 3. Changes of intestinal microflora of rat after intravenous administration of YH-487 and cefotaxime

Drug	Microorganism	Control	Days after treatment			
			1	3	5	7
YH-487	Total No.	10.56	9.57	10.23	11.06	10.76
	<i>Lactobacillus</i> sp.	8.94	8.01	8.06	8.26	8.85
	<i>Staphylococcus</i> sp.	6.94	6.60	7.01	7.70	7.23
	<i>Enterobacter</i> sp.	5.78	3.70	3.99	6.23	6.13
	<i>Bifidobacterium</i> sp.	9.72	9.01	9.16	9.26	9.59
	<i>Cl.* difficile</i>	9.95	8.99	9.23	9.15	9.43
	<i>Cl. perfringens</i>	7.60	7.85	7.74	7.60	7.76
	<i>Bacteroides</i> sp.	8.94	6.81	6.94	8.60	9.01
	<i>Veillonella</i> sp.	3.96	4.01	3.93	3.85	4.10
	Yeast and molds	7.60	7.00	7.42	6.59	7.30
cefo- taxime	Total No.	10.56	9.83	9.93	9.97	10.23
	<i>Lactobacillus</i> sp.	8.94	7.73	7.85	8.28	8.45
	<i>Staphylococcus</i> sp.	6.94	6.26	6.97	7.90	7.67
	<i>Enterobacter</i> sp.	5.78	4.04	4.23	6.23	6.25
	<i>Bifidobacterium</i> sp.	9.72	8.69	8.53	8.67	8.99
	<i>Cl. perfringens</i>	9.95	8.76	8.28	7.67	8.83
	<i>Cl.* difficile</i>	7.60	6.08	7.23	7.85	7.89
	<i>Bacteroides</i> sp.	8.94	6.26	6.85	7.94	8.67
	<i>Veillonella</i> sp.	3.96	3.08	3.69	3.67	3.99
	Yeast and molds	7.60	3.70	5.99	6.56	7.43

*Genus *Clostridium*; Drug dosage, 30 mg/kg, intravenously; Cell number, Log scale(CFU/g).

증으로의 이행율이 높은 약물로는 볼 수 없었다.

이상의 결과로 볼 때 YH-487은 투여약물의 80% 이상이 신장을 경유하여 미변화체의 상태로 요중으로 배설되는 신장배설 타입의 약물임을 알 수 있었으며, 신장 이외의 경로인 담즙으로의 배설은 cefpirome과 같이 그다지 높지 않음을 알 수 있었다.

장내 균총에 미치는 영향

YH-487의 투여가 흰쥐의 장내 균총수에 미치는 영향을 검토 하기 위하여 YH-487과 cefotaxime을 30 mg/kg로 단회 정맥투여 한 후 경시적 균수변화를 비교한 결과는 Table 3과 같았다.

Table 3에 나타난 바와 같이 YH-487을 투여한 흰쥐의 장내 총균수는 투여 1일후에 약 90% 정도 감소되었으나 그 이후 부터는 균수가 서서히 증가하여 5일후에는 정상 균수로 회복되었다. YH-487의 투여로 가장 많은 영향을 받는 균주는 Gram 음성 장내세균인 *Enterobacter*속 균으로서 투여 1일 후 약 99%가 감소하고 투여 5일 후에야 정상상태로 회복 되었다. 장내 유용세균인 *Lactobacillus*와 *Bifidobacterium*속 균주의 경우 *Lactobacillus*속 균주가 투여 직후 약간 감소하였을 뿐 큰 영향이 없었고 *Staphylococcus*속과 *Clostridium*속, *Bacteroides*속 그리고 효모 등 대부분의 장내 균주들도 변화가 거의 없었다.

이러한 결과는 Iwata 등^{24,25)}이 보고한 cefotiam과 cefotaxime 또는 ceftazidime의 투여 결과와 동일한 것이었으며, *Clostridium*균의 경우는 Kato 등^{26,27)}에 의한 teicoplanin의 투여시 균수의 감소가 크게 나타났던 것과는 상이

Table 4. Changes of intestinal microflora of rat after administration of YH-487 in continuously

Microorganism	Control	Days after drug administration			
		1	3	5	7
Total No.	10.56	9.13	9.24	9.79	9.39
<i>Lactobacillus</i> sp.	8.94	7.03	7.23	7.79	8.48
<i>Staphylococcus</i> sp.	6.94	5.76	5.85	6.36	7.41
<i>Enterobacter</i> sp.	5.78	3.94	5.93	6.17	6.43
<i>Bifidobacterium</i> sp.	9.72	8.85	8.80	9.38	9.54
<i>Cl.* difficile</i>	9.95	8.42	8.67	8.93	9.01
<i>Cl. perfringens</i>	7.60	6.01	6.93	7.63	7.38
<i>Bacteroides</i> sp.	8.94	5.43	6.04	6.38	7.54
<i>Veillonella</i> sp.	3.96	2.85	3.08	3.41	3.48
Yeast and molds	7.60	6.46	6.67	6.57	6.93

*Genus *Clostridium*; Drug dosage, 30 mg/kg, intravenously; Cell number, Log scale (CFU/g).

한 결과였다.

또한 cefotaxime의 투여 영향은 Table 3에서와 같이 총균수의 변화가 YH-487의 경우와는 달리 투여 3일 후까지 균수의 감소 현상이 지속되었으며 5일 이후에 정상으로 회복 되었고 기타 *Bifidobacterium*속과 *Staphylococcus*속과 *Enterobacter*속 등 대부분 장내균총의 균수는 YH-487의 투여에서와 유사한 경향이었다.²⁹⁾

한편 YH-487을 5일간 연속 투여 후 균수의 변화를 관찰한 결과는 Table 4와 같이 YH-487을 연속 투여한 흰쥐의 총균수는 상기의 단회 투여시 보다 약 60% 정도가 더 감소하였고 정상상태로 회복되는데 7일 이상이 소요됨을 보였다.

그리고 단회 투여시에는 균수의 변화에 큰 영향을 받지 않았던 *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*속 그리고 효모 등도 10배 정도의 균수 감소가 일어났다. 그러나 이들 균주는 약물 투여후 5일 또는 그 이후에는 다시 정상으로 회복되는 결과를 보임으로서 YH-487의 투여에 의한 균총의 영향은 Watabe 등²⁹⁾이 보고한 바 있는 temafloxacin이나 sparfloxacin의 투여효과에서와 같이 큰 변화가 없는 것으로 인정된다.

YH-487의 투여에 의한 장내 세균들의 약물 감수성의 변화와 내성유발 가능성 등을 관찰하기 위하여 YH-487을 연속 투여한 흰쥐와 정상상태의 흰쥐에서 각각 분리한 장내 세균들에 대한 최소발육저지농도를 비교한 결과 Table 5와 같았다.^{26,27)}

Table 5에서 알 수 있는 바와 같이 장내 정상작용 등 건강상 유용한 균주인 *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*속을 비롯하여 *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, 그리고 *Bacteroides*속 등의 균은 연속 투여에 의한 항균활성의 변화가 없어 YH-487의 접촉에 의한 내성균의 출현빈도가 없음을 보였다. 그러나 *Staphylococcus*속의 경우 YH-487의 투여 전과 투여 후의 분리균의 MIC₅₀값은 변화가 없었지만 MIC₉₀값은 3.13 µg/ml에서 25.0 µg/ml으로 크게 증가 함으로서 연속투여에 의한 내성균의 출현 가능성이 높음을 보였다.

Table. 5. Antimicrobial activity against intestinal microflora of rat

(Unit : g/ml)

Microorganisms	Normal microflora			YH-487 administrated microflora		
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Aerobes						
<i>Staphylococcus</i> sp. (n=22)	1.56~6.25	3.13	3.13	1.56~25.0	3.13	25.0
<i>Lactobacillus</i> sp. (n=18)	3.13~12.5	6.25	12.5	3.13~25.0	6.25	12.5
<i>Enterobacter</i> sp. (n=21)	0.10~0.39	0.20	0.20	0.10~0.39	0.20	0.20
<i>Pseudomonas</i> sp. (n=16)	0.78~50.0	6.25	25.0	0.78~50.0	6.25	25.0
Anaerobes						
<i>Bifidobacterium</i> sp. (n=15)	0.05~25.0	6.25	12.5	1.56~25.0	6.25	12.5
<i>Cl. difficile</i> (n=12)	0.78~25.0	12.5	25.0	1.56~25.0	12.5	25.0
<i>Cl. perfringens</i> (n=16)	12.5~50.0	25.0	25.0	6.25~50.0	25.0	25.0
<i>Bacteroides</i> sp. (n=24)	1.56~50.0	6.25	25.0	1.56~50.0	6.25	25.0
<i>Veillonella</i> sp. (n=10)	0.10~1.56	0.39	0.78	0.10~3.13	0.39	1.56

참 고 문 헌

- Swartz, M. N. (1994) Hospital-acquired infections : Diseases with increasingly limited therapies. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **91**, 2420-2427.
- Cleeland, R. and E. Grunberg (1980) Laboratory Evaluation of New Antibiotics *in vivo* and in Experimental Animal Infections, 506-548, In V.Lorian(ed.), Antibiotics in Laboratory Medicine Williams & Wilkins, Baltimore, MD, U.S.A.
- Nishino, T. (1985) Experimental Systematic Infection in Mice. *Antibiotics and Chemotherapy.* **1**(6), 839-846.
- Mehta, A. C. (1987) Pharmacokinetics and Analytical Chemist. *Talanta.* **34**(3), 355-360.
- Gibaldi, M. (1984) Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 17-155, Lea and Febigar Publishing, Washington, U.S.A..
- Friend, D.R. (1991) Colon-specific Drug Delivery, Advanced Drug Delivery Reviews. vol. 7, 149-199.
- Goto, S., K. Kasai, S. Miyazaki, A. Tsuji and Y. Kaneko. (1991) In vitro and In vivo Antibacterial Activity of Cefpirome Sulfate, A New Cephalosporin Antibiotics for Injection. *Chemotherapy.* vol. **39**(Suppl-1), 29-39.
- Mitsuoka, T. (1978) Intestinal Bacteria and Health. 1-90, Harcourt Brace Jovanovich, Tokyo, Japan.
- 日本實驗動物學會 (1991) 實驗動物의 基礎と技術, Vol. III, 67-70, 丸善出版株式會社, 東京, Japan.
- Nishino, T. (1985) Experimental Systematic Infection in Mice. *Antibiotics and Chemotherapy.* **1**(6), 819-826.
- Gibaldi, M. (1984) Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 17-155, Lea and Febigar Publishing, Washington, U.S.A.
- Awazy, S. and J. Watanabe (1983) Checkpoint for New Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Data. *Iyakuhin Kenkyu.* **17**(1), 1-7.
- Isenberg, H.D. (1992) Microbiology Procedures Handbook, Section 5, Part I. American Society for Microbiology. Washington, D.C.
- Cleeland, R. and E. Grunberg (1980) Laboratory Evaluation of New Antibiotics in vivo and in Experimental Animal Infections. 506-548, In V.Lorian(ed.), Antibiotics in Laboratory Medicine, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, U.S.A..
- Mitsuoka, T. (1974) Current Development of the Research on the Intestinal Microflora. *Jap. J. Microbiol.* **29**(6), 773-788.
- Food and Drug Administration (1992) Bacteriological Analytical Manual, 7th ed.. 17-76, AOAC International, Arlington.
- Evan, A. S. and P. S. Brachman (1991) Bacterial Infections of Human, Epidemiology and Control, Plenum Medical Book Company, New York. U.S.A..
- Matsumoto, K. (1990) The Cephem Antibiotics. 27-87, Medical Journal Publishing Co., Tokyo, Japan.50
- Ueda, Y. and K. Shimizu. (1990) β -Lactam Antibiotics. 4-76, Nakodo Publishing Co., Tokyo, Japan.
- Klesel, N. and K. Seegar (1983) Pharmacokinetic Properties of the New Cephalosporin Antibiotic HR-810 in Animals. *Infection.* **11**(6), 318-321.
- Lin, J. H. (1994) Dose-dependent Pharmacokinetics : Experimental Observations and Theoretical Consideration, *Biopharm. Drug Deposition.* **15**, 1-13.
- Brogard, J. M., J. F. Monteil, J. F. Blicke and J. P. Arnaud (1987). Experimental and Clinical Evaluation of Biliary Elimination on Cefotaxime, *Drug Exptl. Clin. Res.*, **13**(2), 105-1145.
- Hanatani, Y., T. Asagoe, H. Takami and J. Shikata (1988) A Clinical Study on Excretion of Cefoperazone into Choledochal Bile, *Chemotherapy,* **36**(7), 487-492.
- Iwata, S., Y. Sato, Y. Kusumoto, H. Shoro, Y. Iwasaki, H. Akita, S. Nanri, T. Oikawa, K. Sunakawa and Y. Ichinashi (1985) The Influence of New Cephems on the Intestinal Flora, Recent Adv. Chemother., 14th Inter. Congr., 2603-2604.
- Borderon, J. C., A. Rastegar, F. Gold and J. Laugier (1985) Effect on Three New β -Lactams on Aerobic Fecal Flora in Infants and Children, Recent Adv. Chemother., 14th Int. Congr., 2605-2606.
- Kato, N., H.Kato, Y.Tanaka and K.Ueno (1993) Effect of Parental Teicoplanin on Human Fecal Flora, *Chemoth-*

- erapy, **41**(Suppl-2), 103-109.
27. Watabe, J., J. Mizutani, H. Suzuki, K. Hayakawa, M. Nakasima, M. Nakamura and K. Ueno (1991) Effects of a New Pyridone Carboxylic Acid Antibacterial Agent, Sparfloxacin, on Normal Human Intestinal Microflora, *Microbial Ecology in Health and Disease*, **4**, 285-291.
28. Finegold, S. M. (1970) Interaction of Antimicrobial Therapy and Intestinal Flora, *Am. J. Clinical Nutrition*, **23**(11), 1466-1471.
29. Watabe, J., J. Mizutani, H. Suzuki and K. Wata. (1993) Influence of a New Quinolone Antibacterial Agent, Temafloxacin, on Normal Human Intestinal Microflora, *Chemotherapy*, **41**(Suppl 5), 273-277.

In vivo Evaluation of a Novel β -Lactam Antibiotics, YH-487

Yu-Jung* Won, Heui-Il Kang, Jong-Wook Lee and Dong-Hyo Chung¹(*Laboratory of Biotechnology, Yuhan Research Center, Kumpo-shi, 435-030 Korea; ¹Department of Food Technology, Chungang University, Ansung, 456-756 Korea*)

Abstract : A novel compound, named YH-487, was synthesized by attaching the thiol and aminothiazole residue to C₃ and C₇ position of 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA). The therapeutic efficacy on infected animals, pharmacokinetics *in vivo* and the effect on intestinal microflora of YH-487 were examined. The pharmacokinetics of YH-487 were similar to that of cefotaxime, a third generation β -lactam antibiotics, in rat. Upon *in vivo* administration, YH-487 was predominantly delivered to kidney, and mostly excreted through kidney without making any metabolites. The therapeutic efficacy of YH-487 to animal infected with *E. coli* was three times and twenty times higher than that of cefotaxime and cefotiam, respectively. *In vivo* administration of YH-487 to Sprague-Dawley rats significantly decreased the population of intestinal gram negative species such as *Enterobacteria* and *Bacteroides*. However, no significant changes were observed in gram positive species such as *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* and *Staphylococcus*. In addition, continuous administration of YH-487 did not increase the possibility to induce resistant strains in intestinal microflora.

Key words : β -lactam, pharmacokinetics, PD50, intestinal microflora, urinary excretion

*Present address : Insu Environmental Science Co., 436-7, Yeokbuk-dong, Yongin-shi, Kyungki-do, Korea