

신규 Carbapenem 유도체 CRB 529 및 CRB 550의 생체내 항균효과와 약물동태의 비교

김준겸* · 민관기 · 이주몽 · 이홍우 · 김정우

(주) 종근당 중앙연구소

(Received January 24, 1995)

Comparison of *in Vivo* Antibacterial Activities and Pharmacokinetics of New Carbapenem Derivatives, CRB 529 and CRB 550, in Mice and Rats.

Joon Kyum Kim*, Kwan Kee Min, Ju Mong Lee, Hong Woo Lee and Jung Woo Kim
R & D Center, Chong Kun Dang Corp., Seoul 152-070, Korea

Abstract—1-β-Methyl carbapenem-2-substituted pyrrolidine derivatives, CRB 529 and CRB 550, were synthesized as investigational carbapenem derivatives. It has been reported that the *in vitro* antibacterial activities of the compounds against G(+) and G(-) bacteria were almost the same or more effective than those of imipenem (IPM) and meropenem (MEPM), and also showed better *in vivo* efficacy than MEPM and imipenem/cilastatin (IPM/CS) against representative G(-) organisms, *P. aeruginosa* and MRSA organisms, *S. aureus*. The antibacterial activities, pharmacokinetics and protective efficacy of IPM/CS and CRB 529 and CRB 550 were conducted after subcutaneous or intravenous administration to mice and rats. The pharmacokinetic parameters of CRB 529 and CRB 550 in mice were as follows: the observed maximal serum concentrations (C_{max}) following I.V. administration were 87.5 and 101 μg/ml for CRB 529 and CRB 550, respectively, and 63.6 μg/ml for IPM/CS. The half-lives ($t_{1/2}$) were 14.0 and 12.0 min for CRB 529 and CRB 550, respectively, and 14.8 min for IPM/CS. In rats, C_{max} after I.V. administration were 74.0 and 91.8 μg/ml for CRB 529 and CRB 550, respectively, and 41.2 μg/ml for IPM/CS. The tissue levels of CRB 529 and CRB 550 and IPM/CS after I.V. administration at a dose of 20 mg/kg decreased by the following order: lung, heart, kidney, liver and spleen for CRB 529, kidney, liver, lung, heart and spleen for CRB 550 and kidney, lung, liver, heart, spleen and brain for IPM/CS. In systemic infection, CRB 529 and CRB 550 showed excellent efficacies against *P. aeruginosa* and *S. aureus* (MRSA) at a dose of 5 mg/kg. The PD_{50} s were 0.80, 0.36 mg/kg for CRB 529 and CRB 550, respectively, and 3.22 mg/kg for IPM/CS against *P. aeruginosa*. The corresponding values against *S. aureus* (MRSA) were 76.0, 55.3 mg/kg for CRB 529 and CRB 550, respectively, and 146 mg/kg for IPM/CS. In local infection, the antibacterial activities of CRB 529 and CRB 550 were more effective than those of IPM/CS against intrarenal infection with *E. coli* and *P. aeruginosa* and also showed as effective as IPM/CS against respiratory tract infection with *E. coli* and *P. aeruginosa* at a dose of 5 mg/kg.

Keywords □ Carbapenem derivatives, IPM/CS, pharmacokinetics, experimental infection

항생물질의 약효 스크리닝 및 평가방법의 용이성과 경제성 때문에 대부분의 국내 신의약 연구소에서는 항균제의 신약개발을 지난 수년간 활발히 진행해 오고 있다.

새로운 carbapenem 계 항균제의 연구개발은 1976년 Merck 사의 thienamycin이 개발된 이래 기존의 항균

제와 비교하여 강한 항균력과 비교적 넓은 항균 spectrum을 갖고 있다는 것이 알려지면서 활발한 연구가 진행되어, 1993년 현재 임상중이거나 임상이 종료된 carbapenem 계 항균제로서는 약 40여종이 보고되어 있으며 이들 대부분이 Merck 사가 개발한 imipenem이 가지고 있는 단점을 해결하는데 중점을 두고 있다. 즉 dehydropeptidase-I (DHP-I) 가수분해 효소에 안정

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

성이 높고 G(+) 및 G(-) 균에 대한 최소발육억제농도 (MIC)가 낮아야 하며 특히 *Streptococcus faecium*에 대한 약효 및 신 독성, 중추 독성 그리고 위산에 불안정한 단점을 보완하는 경구제의 개발 등에 대한 연구에 초점이 모아지고 있다.¹⁾

현재 개발되었거나 개발중인 carbapenem 계 항균제의 대조물질로는 imipenem과 meropenem이 주로 사용되고 있으나 imipenem은 DHP-I 효소저해제인 cilastatin을 1:1 혼합 (IPM/CS) 사용하여 imipenem의 혈장중농도유지도를 개선하였으며,¹⁾ meropenem은 DHP-I 가수분해 효소에 비교적 안정하며 부작용이 적고, 인체내의 혈중반감기가 약 1 시간으로 IPM/CS보다 약 1/2정도를 나타내고 있으며 연속투여로 최고 혈장중농도유지도가 약 30 mg/ml, 6 시간부터 24 시간까지의 뇨중 배설율은 투여량의 약 64%의 약물동력학적 변수를 나타내고 있다.²⁻⁵⁾

본 연구소에서 개발된 carbapenem 계 유도체인 CRB 529, 535, 538, 545 및 550 등은 이미 *in vitro*에서의 항균력을 비교, 평가한 바 있어⁶⁾ carbapenem 계 항균제가 갖추어야 할 신약으로서의 가능성을 예측하고자 생체내에서의 항균력, 체내분포 및 약물동력학적 변수를 IPM/CS와 비교, 평가하였다.

실험방법

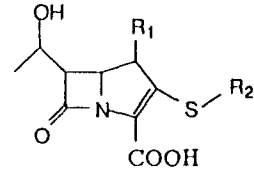
실험약물 및 시약 - CRB 529 및 CRB 550은 (주)종근당 중앙연구소에서 합성하였고(Table I), 대조약물인 imipenem/cilastatin (IPM/CS)은 중외제약의 시판품을 구입하여 사용하였다.

실험동물 - 체중 18~23 g의 수컷 ICR계 생쥐와 180~220 g의 수컷 Sprague-Dawley (SD)계 흰쥐를 KIST에서 공급받은 순계를 사용하였다.

실험환경 - 실온 22 ± 2°C, 습도 60 ± 5%, 환기 방식 12회/1시간, 조명 시간 12시간/일 (아침 8시 점등, 저녁 8시 소등)으로 설정된 동물실에서 polycarbonate cage (420 × 270 × 170 mm)에 웅성 5 마리씩 넣어 사료 (삼양사, 마우스 고형 사료)와 음용수를 자유로이 공급하였다.

약물투여 - 약동력학 연구를 위한 실험약물의 용량은 20 mg/kg으로 정하여 ICR계 생쥐를 1 군에 5 마리씩 하여 각각의 시간 대에 IPM/CS, CRB 529 및 CRB 550을 20 mg/kg/0.4 ml 농도로 생리식염수에

Table I—Chemical structures of various carbapenem derivatives



Compound	R ₁	R ₂
Imipenem	H	
Meropenem	CH ₃	
CRB 529	CH ₃	
CRB 550	CH ₃	

녹여 미정맥으로 투여하였고, 흰쥐의 경우는 ether 마취하에서 좌측경동맥과 우측 경정맥에 폴리에틸렌관 (SP-55, Natume, Tokyo, Japan)을 삽입하고 절개 부위를 봉합후 마취가 깨면 안정시킨 다음 약물을 20 mg/kg/1.0 ml 농도로 생리식염수에 녹여 경정맥에 삽입된 카테터를 통하여 10 초간 투여하였다.

혈액의 채취 - 실험약물 투여 직전과 투여 후 5, 10, 20, 40 및 80 분의 시간대에 생쥐 5 마리씩 1 군으로 하여 cardiac puncture로 혈액을 채취한 다음, 2개의 모세관 (길이 75 mm, 반경 1.2 mm, heparin 처리한 것)에 취하여 혈액을 원심분리한 후 plasma 50 μl 씩 취하여 bioassay 법으로 정량하였다. 이들 carbapenem 계 항균제들을 이와 같은 bioassay 법으로 정량한 예는 많이 보고되어⁷⁾ 있는데 HPLC 법과 그 결과에 있어서 높은 상관관계가 인정된다고 한다. 기타 *E. coli* NIHJ 및 *K. pneumoniae* ATCC 10031도 측정 감도가 좋으며 직선성도 우수하여 bioassay 용 검정 미생물로 사용한다는 보고도 있으나 일반적으로 타 문헌에서도 많이 쓰고 있는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633을 균주로 선택하였다.^{3,7-8)} 흰쥐의 경우에는 한 개체로부터 상기의 시간마다 연속적으로 경동맥에 설치된 카테터를 이용하여 혈액을 얻었다.

체내 분포도 실험 - 상기한 약물 20 mg/kg을 마우스 (n=5)에 피하투여한 후 각각 5, 15, 30, 60 분마다 ether 마취하에서 복부를 개방하고 대동맥으로부터 채

혈하여 방혈한 후 뇌, 신장, 심장, 비장, 폐 및 간을 적출하여 병냉 보관하였다. 각 조직을 병냉 생리식염수로서 세정하고 탁습한 후, 조직중량 1에 대하여 4배량의 50 mM의 인산 완충액 (pH 7.0)을 가한 후 polytron homogenizer (Wheaton 사, USA)로서 병냉하에서 균질화했다. DHP-I 효소로부터의 실활을 막기 위하여 호모게네이터를 100°C, 30 초간 가열처리 후, 냉각 원심분리 (3,000 rpm, 15 분간)에서 얻어진 상층액을 bioassay를 행하였다.

Bioassay - 약물의 농도는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 균주를 이용한 한천배지 확산법 (agar well diffusion)으로 측정하였다. 배지는 Mueller Hinton agar를 사용하였다. Nutrient agar slant에서 12 시간 배양시킨 균주를 생리식염수에 현탁시킨 액을 배지에 10^6 CFU/ml되게 접종한 후 각 plate (23 cm × 23 cm)에 250 ml 씩 붓고 굳힌 다음 직경 4 mm의 hole에 시료와 표준액을 50 μ l 씩을 적하하고 37°C에서 18시간 배양한 후 저지원의 직경을 구하였다.⁹⁾

약물동력학 변수의 산출 및 통계학적 분석 - 정맥투여 후의 약물농도-시간의 데이터는 bi-exponential curve로 해석하였다. 모든 데이터는 MULTI 프로그램을 이용하여 비선형 최소회귀 분석법으로 약동력학적 변수를 계산하였으며 비선형 분석에 사용한 weighting factor는 $1/C^2$ (C =약물농도)이었다.¹⁰⁾ 통계학적 비교분석은 Duncan's posteriori ANOVA multiple range test를 이용하여 실시하였다.

생쥐 실험감염에 있어서의 치료효과 - 생쥐는 ICR계, 4 주령, 체중 19 ± 1 g을 1 군에 6마리 사용하였다.

1) 전신 감염 모델

P. aeruginosa CK2B 및 *S. aureus* CK23B를 각각 감염균으로 사용하였다. Heart infusion agar (Difco) 평판 배지로서 하루 배양한 후, 균체를 집락하여 생리식염액으로 희석하여 소정의 균액을 조제했다. 이 균액에 10% (w/v) gastric mucin (Difco)를 같은 양을 가한 후 복강내에 접종하였다. 감염 1 시간 후에 각 실험약물을 1회 피하투여 하고 7일간 관찰하여 마지막 날의 생존율에 근거하여 PD_{50} (median protective dose, mg/kg) 치를 probit법으로 산출하였다.¹¹⁾

2) 국소감염 모델

*** 실험적 호흡기 감염증에 대한 치료효과** - *S. au-*
reus CK1B 및 *P. aeruginosa* 9027 균주를 호흡기 감염

균주로 사용하였다. 균주는 Heart infusion agar (Difco) 배지로서 전배양후, 동배지로서 37°C, 20시간 배양하고 멸균 생리식염수로서 희석하여 접종용 균액을 조정하였다. 감염은 pentobarbital 마취하에서 생쥐의 경부를 절개하고 기관지를 노출시켜 마이크로시린지를 기관지 내에 삽입하여 균액을 접종하였다. 각각의 약물은 5 mg/kg의 투여량으로서 감염 4 시간 후에 뒷다리에 피하투여 했으며, 치료효과와 판정은 감염 9 시간 후 폐내의 생균수의 비교로서 하였다. 또 폐내의 생균수는 생쥐를 도살한 후에 폐를 채취하고 멸균 생리식염수를 가한 후 균질화시킨 다음 평판 도말법으로 측정하였다.¹²⁾

*** 실험적 신내 감염증에 대한 치료효과** - *E. coli* CK22B 및 *P. aeruginosa* 9027 균주를 신내 감염균주로 사용하였다. 균주를 생리식염수로 10배 희석한 것을 접종용 멸균액으로 하였다. 감염은 pentobarbital 마취하에서 생쥐의 복부를 절개한 후, 우측 신장을 노출시켜 마이크로시린지를 이용하여 균액 20 ml를 실질부의 3개소에 나누어 접종하였다. 각 약물은 감염 후 0, 4, 8, 12, 16 및 20 시간 쯤에 5 mg/kg의 투여량으로서 뒷다리의 피하내에 투여하였다. 치료효과와 판정은 감염 24 시간 후의 신장 내의 생균수의 비교로서 하였다. 또 신내의 생균수는 생쥐를 방혈치사 시킨 후, 우측 신장을 적출하고 멸균 생리식염수를 가하여 균질화한 다음 평판 도말법으로 측정하였다.¹³⁾

결과 및 고찰

생쥐에서의 약동력학적 비교 - 피하투여 한 생쥐에서의 혈장농도-시간의 곡선은 Fig. 1과 같았으며 이때의 약동력학 변수들은 Table II에 나타내었다. 이때의 혈중농도의 추이는 bi-exponential curve를 보여주었으며, CRB 529와 CRB 550 투여군의 혈중반감기($t_{1/2}$)는 약 14.0 분과 12.0 분으로 IPM/CS 투여군의 14.8 분과 비교할만 했으며, 최고혈중농도 (C_{max})는 각각 87.5, 101 μ g/ml로 IPM/CS 투여군의 63.6 μ g/ml 보다 높은 값을 나타내었다($p < 0.01$). 또한 CRB 529 및 CRB 550의 AUC는 각기 637 μ g · min/ml와 564 μ g · min/ml로서 IPM/CS 투여군의 559 μ g · min/ml과 비교할만한 것으로 평가되었다.

랫트에서의 약동력학적 비교 - 흰쥐에서의 정맥투여군의 혈장농도-시간의 곡선은 Fig. 2와 같았으며 이때의

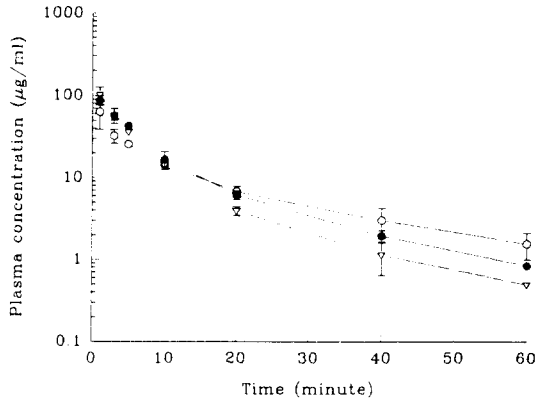


Fig. 1 — Plasma concentration-time curves of imipenem/cilastatin (○), CRB 529 (●) and CRB 550 (▽) in mice (n=5) after intravenous dosing with 20 mg/kg.

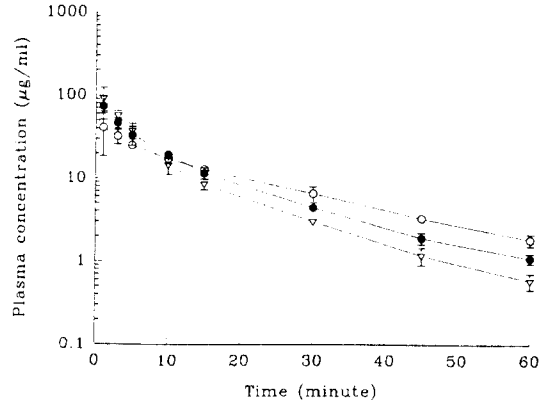


Fig. 2 — Plasma concentration-time curves of imipenem/cilastatin (○), CRB 529 (●) and CRB 550 (▽) in rats (n=5) after intravenous dosing with 20 mg/kg.

Table II — Pharmacokinetic parameters of CRB 529, CRB 550 and imipenem/cilastatin (IPM/CS) in mice (n=5) after intravenous administration of 20 mg/kg

Compounds	Parameters ^a		
	t _{1/2}	C _{max} ^b (µg/ml)	AUC(µg · min/ml)
IPM/CS	14.8	63.6 ± 23.9	611
CRB 529	14.0	87.5 ± 11.8	735
CRB 550	12.0	101 ± 24.4	880

^a Values were calculated from the data of mean concentrations.

^b Observed values represented mean ± standard deviation and were significant at p<0.01

Table III — Pharmacokinetic parameters of CRB 529, CRB 550 and imipenem/cilastatin (IPM/CS) in rats (n=5) after intravenous administration of 20 mg/kg

Compounds	Parameters ^a		
	t _{1/2}	C _{max} ^b (µg/	AUC(µg · min/ml)
IPM/CS	18.2 ± 0.15	41.2 ± 22.8	658.9 ± 81.8
CRB 529	12.9 ± 1.39	74.0 ± 22.8	702.7 ± 75.8
CRB 550	12.8 ± 0.58	91.8 ± 31.2	880.8 ± 84.4

^a Values represented mean ± standard deviation and were significant at p<0.01.

^b Observed values.

약동력학 변수들은 Table II에 나타내었다. 정맥투여 시의 혈중농도의 추이는 생쥐와 같은 bi-exponential curve를 보여주었고, 이때 나타나는 CRB 529와 CRB 550 투여군의 t_{1/2}는 각각 12.9, 12.8 분대로 IPM/CS 투여군의 18.2 분보다는 짧은 것으로 나타났으며(p<0.01). 최고혈중농도의 추이는 CRB 529와 CRB 550이 각각 74.0, 91.8 µg/ml로 IPM/CS 투여군의 41.2 µg/ml 보다 높은 것으로 나타났다(p<0.01). 또한 CRB 529 및 CRB 550의 AUC는 각기 702 µg · min/ml와 881 µg · min/ml로서 IPM/CS 투여군의 659 µg · min/ml보다 높은 것으로 평가되었다 (p<0.01).

조직내 농도 - 생쥐에서의 피하투여 군의 각종 장기 내 분포를 Fig. 3에 표시하였다. IPM/CS는 <신장>폐>간, <심장>비장, CRB 529는 <폐>심장>신장>간>비장, CRB 550은 <신장>간>폐>심장>비장 (p<0.01)의 순으로

분포를 나타냈으며 CRB 529는 폐로의 이행율이 우수함에 비해 CRB 550은 신장으로의 이행이 우수한 것으로 나타났으며 IPM/CS는 뇌내로의 이행이 관찰되었으나 CRB 529 및 CRB 550은 뇌내로의 이행은 거의 이루어지지 않았다.

생쥐 전신감염 모델에서의 감염 방어효과 - 메티실린 저항성 균주 (MRSA)인 *S. aureus* CK23B, Y-80-12-475 균주와 *P. aeruginosa* CK2B를 사용한 경우의 전신감염 방어효과 정적을 Table IV에 나타내었다. *P. aeruginosa* CK2B를 감염시켰을 경우에는 CRB 529의 PD₅₀은 0.80 mg/kg으로서 IPM/CS 투여군의 3.22 mg/kg보다 약 4배 우수한 치료효과를 보이고 있는 것으로 나타났으며 CRB 550은 약 10배의 치료효과를 보여 주었다. *S. aureus* CK23B 균주에 대해서 CRB 529 및 CRB 550 투여군의 PD₅₀은 76.01, 55.25 mg/kg으로서 IPM/CS 투여군의 PD₅₀ 149.40 mg/kg의 약 2~

3배의 우수한 치료효과를 나타냈다. 또한 Y-80-12-475에 대해서도 CRB 529 투여군의 PD₅₀은 2.21 mg/kg으로 IPM/CS의 3.82 mg/kg보다 치료효과가 높은 수치를 나타내고 있어 MRSA 균주에 대하여 보다 뛰어난

항균력을 시사하고 있다. CRB 529와 CRB 550의 투여군이 IPM/CS와 비슷한 약물동력학적 변수를 보이고 있음에도 불구하고 이처럼 *in vivo*에서의 항균효과가 IPM/CS 투여군에서 보다 우수한 항균력을 나타내는 것은, 감염 균주에 대한 상대적으로 뛰어난 MIC 값을 가지는 것과 밀접한 관련이 있는 것으로 사료된다. 특히, *P. aeruginosa* CK2B 감염 생쥐에 있어서 감염 방어효과를 투여 횟수로 비교해 본 결과(Table V), IPM/CS를 1시간대와 4시간대에 2회 투여 하였을 때의 PD₅₀은 1.35 mg/kg으로 나타났으며, CRB 529를 1시간대 1회 투여하였을 때의 PD₅₀, 1.38 mg/kg과 거의 동일한 감염 방어효과를 가지는 것으로 보아 *P. aeruginosa* CK2B 균의 감염증에 우수한 치료효과를 가질 것으로 사료된다.

생쥐 국소감염 모델에서의 감염 치료효과

*** 실험적 호흡기 감염증에 대한 감염 치료효과** - *S. aureus* CK1B와 *P. aeruginosa* 9027에 의한 실험적 호흡기 감염증에 대한 CRB 529 및 CRB 550의 감염 치료효과에 대해서 검토한 결과를 Table V에 나타내었다. 모든 약물투여군에 대해서 현저한 폐내 균주의 감소 ($p < 0.05$)가 인정되었으며, CRB 529 및 CRB 550의 투여군은 IPM/CS 투여군과 비슷한 생균수의 감소를 보이는 것으로 나타났다. 따라서 CRB 529 투여군이 폐 조직으로의 약물이행이 우수함에도 불구하고 IPM/CS 투여군에 비해 유사한 감염 치료효과 치를 나타내고 있다는 것은 폐 조직에서의 세포내로의 약물의 침투가 용이하지 않은 것으로 사료된다.

*** 실험적 신내 감염증에 대한 감염 치료효과** - *E. coli*와 *P. aeruginosa* 9027에 의한 생쥐의 실험적 신내

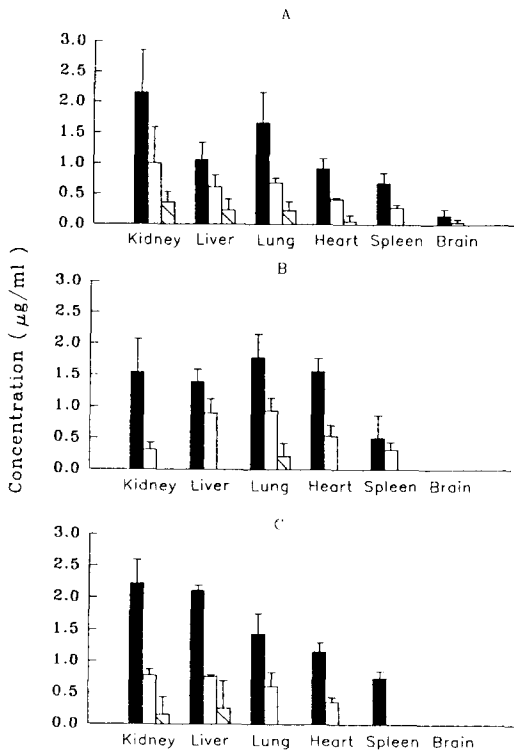


Fig. 3 — Mean concentration (\pm S.D.) of imipenem/cilastatin, CRB 529, CRB 550 in tissues after intravenous administration, 20 mg/kg, of each drug to mice ($n=5$). A: Imipenem/Cilastatin. B: CRB 529. C: 550 ($p < 0.01$) ■: 5 min, □: 15 min, ▨: 30 min

Table IV — Protective effect of CRB 529, CRB 550 and imipenem/cilastatin(IPM/CS) against experimental systemic infection in mice ($n=5$)

Strains	Challenge dose ^a (CFU/mouse)	Compounds ^b	MIC ($\mu\text{g/ml}$)PD ₅₀ ^c	PD ₅₀ ^c (mg/kg)
<i>P. aeruginosa</i> CK2B	5.00×10^5	IPM/CS	1.56	3.22
		CRB 529	0.78	0.80
		CRB 550	0.39	0.36
<i>S. aureus</i> CK 23 (MRSA)	5.00×10^{12}	IPM/CS	25.0	146.4
		CRB 529	12.5	76.0
		CRB 550	12.5	55.3
<i>S. aureus</i> Y-80-12-475 (MRSA)	1.20×10^7	IPM/CS	0.10	3.8
		CRB 529	0.03	2.2

^aBacterial challenge : i.p. with 5% gastric mucin.

^bDrug administration : 5 mg/kg (s.c.)

^cPD₅₀ (median protective doses) was calculated by probit methods.

Table V—Therapeutic effect of CRB 529 and imipenem/cilastatin (IPM/CS) against experimental systemic infection in mice (n=5)

Strains	Challenge dose ^a (CFU/mouse)	Compounds ^b	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Therapy		PD ₅₀ ^c (mg/kg)
				Times	hrs	
p.aeruginosa	2.00×10^6	IPM/CS	1.56	2	1,4	3.22
CK2B		CRB 529	0.78	1	1	0.80

^aBacterial challenge: i.p. with 5% gastric mucin.

^bDrug administration: 5 mg/kg (s.c.)

^cPD₅₀ (median protective does) was calculated by probit methods.

Table VI—Efficacy of CRB 529, CRB 550 and imipenem/cilastatin (IPM/CS) against experimental respiratory tract infection in mice (n=5)

Strains	Challenge dose (CFU/mouse)	Compounds ^a	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Mean log CFU ^b ± S.D./lung
S. aureus CK1B (MRSA)	3.80×10^6	Control		6.10 ± 0.27
		IPM/CS	25.0	4.29 ± 0.46
		CRB 529	12.5	4.54 ± 0.18
P.aeruginosa 9027	5.30×10^5	Control		6.78 ± 0.50
		IPM/CS	0.78	5.99 ± 0.57
		CRB 529	0.20	5.81 ± 0.93
		CRM 550	0.20	5.68 ± 0.75

^aDrug administration : 5 mg/kg (s.c.)

^bSignificance at p<0.01

Table VII— Efficacy of CRB 529, CBR 550 and imipenem/cilastatin (IPM/CS) against experimental intrarenal infection in mice (n=5)

Strains	Challenge dose (CFU/mouse)	Compounds ^a	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Mean log CFU ^b ±S.D./lung
E. coli. CK12	2.40×10^8	Control		8.84±0.28
		IPM/CS	0.10	5.52±0.13
		CRB 529	0.01	4.56±0.29
P.aeruginosa 9027	5.30×10^5	Control		7.32±0.78
		IPM/CS	0.78	5.33±0.52
		CRB 529	0.20	5.36±0.11
		CRM 550	0.20	4.98±0.38

^aDrug administration : 5 mg/kg (s.c.)

^bSignificance at p<0.01

감염증에 대한 CRB 529 및 CRB 550의 치료효과를 Table VI에 나타내었다. 약물투여군 모두에서 이식균수에 비해 유의한 감소(p<0.01)가 인정되었으며, CRB 529 투여군은 IPM/CS 투여군에 비해 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으나, CRB 550의 투여군에서는 신내 생균수의 유의한 감소가 이루어졌다(p<0.01).

결 론

Carbapenem 계 항균제인 CRB 529 및 CRB 550의 *in vivo* 항균활성과 약동력학적 비교 실험을 생쥐와 흰쥐에서 실시한 결과는 다음과 같다.

- 1) 생쥐와 흰쥐에서의 CRB 529와 CRB 550, 두 실험약물 투여군에서의 약동력학 변수는 IPM/CS 투여군에 비하여 C_{max}와 AUC가 높게 나타났다.
- 2) 생쥐에 있어서의 장기내 농도는 CRB 529는 폐>심장>신장>간>비장, CRB 550은 신장>간>폐>심장>비장, IPM/CS에 있어서는 신장>폐>간>심장>비장의 순으로 조직내에서의 분포도를 보여 축적으로 인한 독성이 나타나지 않는 한 CRB 529 및 CRB 550은 상기도의 감염증 및 뇨로 감염증의 치료에 유효할 것으로 사료된다.
- 3) 생쥐 전신 감염 방어효과 실험에 의한 *in vivo* 약효를 측정된 결과는 그람 음성균인 *P. aeruginosa*

CK2B 균주에 대해서 CRB 529 및 CRB 550의 약효가 IPM/CS 투여군에 비해 4~10배 우수하였으며, 특히 CRB 529는 *P. aeruginosa* CK2B 감염 마우스에 대해 IPM/CS를 2회 투여한 것과 동일한 감염 치료효과를 보였다. MRSA 균인 *S. aureus* CK23 및 Y-80-12-475 균주에 대해서는 IPM/CS 투여군에 비해 1~2배 우수한 것으로 평가되었다.

4) 마우스에 대한 실험적 국소감염 치료효과를 측정 한 결과, 신내 감염에 대해서는 CRB 529 및 CRB 550의 투여군은 IPM/CS 투여군과 함께 유사한 생균수의 감소를 나타내었으며, 호흡기 감염 방어효과에 대해서도 비슷한 생균수의 감소를 보였다.

5) CRB 529 및 CRB 550은 IPM/CS와 비슷한 약동력학적 변수를 나타내고 있음에도 생체내에서의 감염 치료효과가 IPM/CS보다 우수하게 나타난 것은 그람 음성균에 대한 항균력이 IPM보다 상대적으로 우수한 것에 기인하는 것으로 사료되며,⁶⁾ 특히 CRB 529의 경우 폐내로의 약물이행이 타 장기에 비해 상대적으로 높아 유효 혈중농도 이상으로 폐로의 침투효과를 높여 준다면 호흡기 감염증에 유효한 효과가 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- Maki, E., Kudo, M. and Yoshida, T.: Studies on immunogenicity of imipenem, a carbapenem, and cilastatin sodium, a specific competitive inhibitor of dehydropeptidase-I. *Chemotherapy* **33**, 242 (1985).
- Goto, S., Miyazaki, S. and Kaneko, Y.: *In vitro* and *in vivo* Activities of a new carbapenem, meropenem. *Chemotherapy* **40**, 16 (1992).
- Sumita, Y., Nouda, H., Tada, E., Kohzuki, T., Kato, M., Okuda, T. and Fukasawa, M.: Pharmacokinetics of meropenem, a new carbapenem antibiotic, parenterally administered to laboratory animals. *Chemotherapy* **40**, 123 (1992).
- Bedikian, A., Okamoto, M., Nakahiro, R., Farino, J., Heseltine, P., Appleman, M., Yellin, A., Berne, T. and Gill, M.: Pharmacokinetics of meropenem in patients with intraabdominal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 151 (1994).
- Tanio, T., Sasaki, T., Okuda, T. and Fusakawa, M.: Efficacy of meropenem against experimental respiratory tract infection and intrarenal infection in guinea pigs. *Chemotherapy* **40**, 108 (1992).
- Kim, J. K., Min, K. K., Lee, H. W. and Kim, J. W.: *In vitro* Antibacterial activities of CRB 529, 535, 538, 545, 550, a new carbapenem antibiotics. The 42th Convention of the Pharmaceutical Society of Korea. abstr. 137 (1994).
- Kesado, T., Asahi, Y. and Hashizume, T.: Microbiological assay method of imipenem in biological specimens. *Chemotherapy* **33**, 275 (1985).
- Tomio, T., Nouda, H., Kohzuki, T., Kato, M., Okuda, T. and Fukasawa, M.: Assay of meropenem in body fluids and tissues. *Chemotherapy* **40**, 114 (1992).
- Pelletier, R.A. and Nightingale, C.H.: Bioassay: Large plate methodology. *Am. Biotechnol. Lab.* May, 46 (1988).
- Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. and Uno, T.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharmacobio-Dyn.* **8**, 246 (1985).
- Cleeland, R. and Squires, E.: Evaluation of new antibiotics *in vitro* and in experimental animal infections. *Antibiotics in laboratory medicine* Lorian, V. (eds), 3rd ed., Williams and Wilkins, Maryland, p739 (1991).
- Nakamura, K., Obana, Y., Nishino, T. and Tanio, T.: Effect of imipenem in combination with cilastatin sodium combination on experimental infections in mice. *Chemotherapy* **33**, 91 (1985).
- Usui, T., Kuno, H., Kuruhara, Y. and Kobayashi, H.: Toxicological study of imipenem/cilastatin sodium. *Chemotherapy* **33**, 217 (1985).
- Choi, K. E., Jung, Y. H. and Kim, J. H.: *In vitro* and *in vivo* Antibacterial activities and pharmacokinetics of 8-fluorociprofloxacin and ciprofloxacin. *Yakhak Hoeji* **37**, 235 (1993).