

새로운 카바페넴계 항생물질인 DWP20418의 *In vitro* 항균작용

김지연* · 최문정 · 박남준 · 임성수 · 변영석 · 유영효 · 박명환

(주) 대웅제약 중앙연구소

(Received February 5, 1997)

In vitro Antibacterial Activity of DWP20418, a New Carbapenem Antibiotic

Ji Yeon Kim*, Moon Jung Choi, Nam Joon Park, Seong Soo Yim,
Young Seok Byun, Young Hyo Yu and Myung Hwan Park

R & D Center, Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.,
Sungnam, Kyunggi-Do 462-120, Korea

Abstract—The *in vitro* antibacterial activity of DWP20418 (1R, 5S, 6S)-6-[1-(R)-Hydroxyethyl]-1-methyl-2-[(2S,4S)-2-(piperazinylcarbonyl)-1-(R)-hydroxyethyl]pyrrolidine-4-thio)carbapen-2-em-3-carboxylic acid, a new carbapenem antibiotic, was compared with those of imipenem (IPM) and meropenem (MEPM). DWP20418 was comparable or slightly more superior to MEPM against gram-positive bacteria, and it showed more potent activity to IPM against gram-negative bacteria. DWP20418 was particularly active against MRSA, and its MIC₅₀ of methicillin-susceptible *S. aureus*, low methicillin-resistant *S. aureus* and high methicillin-resistant *S. aureus* were 0.391, 25 and 50 µg/ml, respectively. With a view of MIC₅₀, DWP20418 was comparable than the other carbapenems against *P. aeruginosa* and *E. coli* isolates. The activity of DWP20418 was not affected in the presence of Mg²⁺, Ca²⁺ or horse serum. But inoculum size and alterations in pH of medium affected its antibacterial activity. DWP20418 showed rapidly bactericidal activity within 1h, and regrowth was not observed even incubation of 24hrs at the concentrations near the MIC.

Keyword □ DWP20418, MIC, Inoculum size effect, Metal ion effect, pH effect, Serum effect, Killing curve.

β-락탐계 항생물질은 광범위한 항균효과를 바탕으로 항균 치료분야에서 매우 중요한 위치를 차지하고 있으며, 우수한 항균력과 낮은 독성을 가진 β-락탐계 항생물질들이 계속적으로 개발되어 왔다.¹⁻⁹⁾ 그러나, 무분별한 항생물질의 남용과 오용으로 인해 새로운 내성균주들이 출현하게 되고 복잡한 교차내성을 일으키는 세균성 질병치료에 대처할 수 있는 새로운 β-락탐계 항생물질의 개발이 필요한 실정이다.

이러한 β-락탐계 항생물질 중에서, 페니실린이나 세파로스포린계 항생물질과는 기본구조가 다른 카바페넴계 항생물질은 *P. aeruginosa*를 포함한 그람음성균 뿐만

아니라 세파로스포린계 항생물질에 대하여 감수성이 낮은 그람양성균, 혐기성균 및 페니실린이나 세파로스포린계 항생물질에 대해 내성을 나타내는 β-lactamase 생성균주에 대하여도 강력한 항균활성을 가지고 있으며 임상영역에서 화학요법제로서의 중요성이 점차 증대되고 있다. 1976년 Merck사에 의해 알려진 thienamycin의 광범위한 항균력이 발견되면서부터 카바페넴계 항생물질의 연구가 시작되었으나, 구조적으로 화학적 불안정성 때문에 개발이 미비하게 진행되다가, 광범위한 항균스펙트럼과 우수한 항균활성을 가진 N-formimidoyl group이 도입된 imipenem¹⁰⁻¹¹⁾이 Merck사에서 상품화되었다. 그러나, imipenem도 포유류 신장에서 분비되는 renal dehydropeptidase-I (이하 DHP-I)에 의해 불안정하다는 결점이 발견되어 cilas-

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0342-41-7700 (교환641) (팩스) 0342-731-7554

tatin이라는 DHP-I 저해제와의 합제로 발매되었으며, 최근에 들어 imipenem의 이러한 결점을 보완하기 위해 DHP-I에 대한 안정성을 높인 카바페넴 유도체^{12, 15)} 개발에 대한 필요성이 증대되었고, 카바페넴계 항생물질의 광범위한 항균효과, 낮은 독성, 세균성 β -lactamase에 의한 가수분해에 대한 높은 저항성을 유지하면서 DHP-I에의 불안정성을 극복한 새로운 카바페넴계 항생물질¹⁶⁾의 개발에 박차를 가하고 있다.

이에 광범위한 항균범위와 MRSA에 대한 우수한 항균력을 유지하면서, DHP-I에 대한 안정성을 높이기 위해 1- β -methyl기를 도입한 DWP20418 (Fig. 1)을 합성하여 *in vitro*에서 평가한 결과를 1차적으로 보고하고자 한다.

실험방법

시험균주

1차 평가균주 28균주와 임상에서 분리한 *Staphylococcus aureus* (20균주), Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA, 43균주), *Pseudomonas aeruginosa* (25균주), *Escherichia coli* (42균주)를 사용하였다.

시험물질

DWP20418, meropenem (MEPM)은 본 연구소에서 합성한 것을 사용하였으며, imipenem (IPM)은 중외제약에서 구입하여 사용하였다.

시험배지

항균력 측정에는 Mueller-Hinton 한천배지 (MHA)를 사용하였으며, Mueller-Hinton broth (MHB)를 액체배지로 사용하였다. *S. pneumoniae*는 MHA나 FEB에 5% defibrinated sheep blood를 첨가하여 배양하였다.

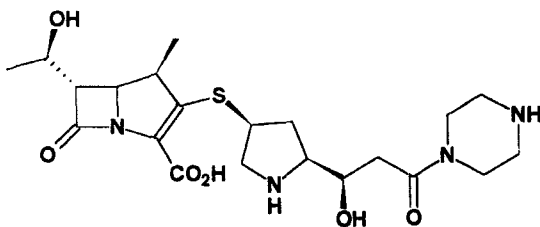


Fig. 1 — Chemical structure of DWP20418.

최소발육 저지농도(MIC)의 측정

최소발육 저지농도 (Minimum inhibitory concentration: MIC)는 일본화학요법학회 표준법¹⁷⁾(일본화학요법학회, 1975)에 준하여 한천평판 회석법으로 측정하였다. 최고농도 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 최저농도 0.002 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 2배씩 계단회석한 항생물질을 함유한 MHA 한천배지에 FEB에서 37°C에서 18시간 동안 전배양한 균액을 10²배 회석하여 자동접종기(MIC-2000 system, Dynatech)를 이용하여 접종하고(최종접종농도 10⁴ cfu/spot) 37°C에서 18시간 동안 배양한 후, 균의 생장을 관찰할 수 없는 최소농도를 최소발육 저지농도(MIC)를 측정하였다.

균집중량이 항균력에 미치는 효과

시험균주를 전배양하여 DWP20418이 단계별로 첨가된 MHA 평판배지에 10⁵ cfu/ml, 10⁶ cfu/ml, 10⁷ cfu/ml, 10⁸ cfu/ml로 각각 회석한 균회석액을 접종하여 37°C에서 18시간 동안 배양한 후, 각 균주의 MIC를 측정하였다.

금속이온이 항균력에 미치는 효과

CaCl₂와 MgSO₄를 최종농도가 5 mM이 되게 첨가하고 DWP20418이 단계별로 첨가된 MHA 평판배지에 균회석액을 접종한 다음 37°C에서 18시간 동안 배양한 후 각 균주의 MIC를 측정하였다.

배지 pH가 항균력에 미치는 효과

DWP20418이 단계별로 첨가된 MHA 평판배지의 pH를 1N NaOH와 1N HCl을 사용하여 각각 pH6, pH7, pH8로 조정한 후, 균회석액을 접종하여 37°C에서 18시간 동안 배양한 후 각 균주의 MIC를 측정하였다.

마혈청이 항균력에 미치는 효과

마혈청을 5%, 10%, 25%가 되도록 첨가하고 DWP20418이 단계별로 첨가된 MHA 평판배지에 균회석액을 접종한 다음 37°C에서 18시간 동안 배양한 후 각 균주의 MIC를 측정하였다.

살균작용

MHB에서 전배양한 *P. aeruginosa* E-2 균액을 MHB 9 ml에 접종하여 (최종접종농도 10⁵ cfu/ml)

37°C에서 1시간 동안 진탕배양한 후, DWP20418 1 ml씩 각각 첨가하여 최종농도가 $\frac{1}{4} \times \text{MIC}$, $\frac{1}{2} \times \text{MIC}$, MIC, $2 \times \text{MIC}$, $4 \times \text{MIC}$ 농도가 되게 하여 37°C에서 진탕배양하면서 약제 작용 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 24시간에 생균수를 측정하였다.

결과 및 고찰

1차 항균력 평가균주에 대한 항균력

DWP20418의 1차 항균력 평가 균주에 대한 항균력을 IPM, MEPM과 비교하여 Table I에 나타내었다. 그람양성균에 대해 DWP20418은 IPM과 유사하거나 2~8배 정도 낮은 항균력을 보였으나, 그람음성균에 대

Table I—Antibacterial activities of DWP20418, imipenem and meropenem against standard strains used for primary screening

Strains ¹⁾	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	DWP 20418	Imipenem	Meropenem
<i>S. pyogenes</i> A77	0.049	0.025	0.049
<i>E. faecium</i> MD8b	100	12.5	50
<i>S. pneumoniae</i> type I	0.098	0.098	0.195
<i>S. pneumoniae</i> type II	0.098	0.098	0.098
<i>S. aureus</i> SG511	0.391	0.098	0.781
<i>S. aureus</i> FDA209P	0.391	0.098	0.391
<i>S. aureus</i> Smith	0.391	0.195	0.781
<i>S. aureus</i> C2379 (L-MRSA) ²⁾	3.125	0.391	6.25
<i>S. aureus</i> C5740 (H-MRSA) ³⁾	100	>100	>100
<i>E. coli</i> DC0	0.391	1.563	0.391
<i>E. coli</i> DC2	0.781	3.125	0.391
<i>E. coli</i> TEM	0.391	1.563	0.195
<i>C. freundii</i> ATCC6750	0.391	3.125	0.195
<i>K. pneumoniae</i> NCTC9632	0.391	3.125	0.391
<i>S. marcescens</i> 421-094 (OR) ⁴⁾	1.563	3.125	1.563
<i>S. marcescens</i> IFO12648	1.563	6.25	0.781
<i>P. aeruginosa</i> 9027	1.563	6.25	1.563
<i>P. aeruginosa</i> 1592E	3.125	6.25	1.563
<i>P. aeruginosa</i> 1771	6.25	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> 1771M	1.563	3.125	0.781
<i>P. aeruginosa</i> E-2	6.25	6.25	6.25
<i>P. aeruginosa</i> C-1198	25	25	25
<i>P. aeruginosa</i> 101-181 (OR)	6.25	6.25	6.25
<i>E. cloacae</i> P99	1.563	6.25	0.781
<i>E. cloacae</i> 1321E	0.195	0.781	0.195
<i>K. oxytoca</i> 1082E	0.781	3.125	0.781
<i>K. aerogenes</i> 1522E	1.563	6.25	0.391
<i>P. vulgaris</i> GN76	3.125	25	1.563

¹⁾ Inoculum size: 10^7 cfu/ml (10^4 cfu/spot)
²⁾ L-MRSA: Low-methicillin resistant *S. aureus* ($6.25 \mu\text{g/ml} \leq \text{MIC}$ of L-MRSA < $100 \mu\text{g/ml}$)
³⁾ H-MRSA: high-methicillin resistant *S. aureus* (MIC of H-MRSA $\geq 100 \mu\text{g/ml}$)
⁴⁾ OR: Ofloxacin-resistant strains

한 항균력은 IPM과 유사하거나 2~8배 정도 우수한 항균력을 보였다. 또한, MEPM과의 항균력 비교에서 DWP20418은 그람양성균에 대해 동등하거나 2배 정도 우수한 항균력을 보였고, 그람음성균에서는 유사하거나 2~4배 정도 낮은 항균력을 보였다.

내성균주 및 임상분리균주에 대한 항균력

Methicillin 내성균주와 임상분리균주에 대한 DWP20418의 MIC₅₀, MIC₉₀을 Table II에 나타내었다. MIC₉₀을 기준으로 DWP20418의 MRSA 균주에 대한 항균력은 IPM과 유사하거나 MEPM보다 우수한 항균력을 나타내었다. 한편, 임상에서 분리한 *P. aeruginosa* (25균주)와 *E. coli* (43 균주)에 대한 DWP 20418의 항균력은 대조약물과 유사한 항균력을 나타내었다.

균점종량이 항균력에 미치는 효과

균점종량 차에 따른 항균력 상의 변화를 Table III에 나타내었다. DWP20418은 균점종량을 증가시킬수록 2~54배 정도 항균력이 감소하였다. 반면에, IPM과 MEPM은 균점종량의 변화에도 일정한 항균력을 유지하였으며, MEPM이 보다 더 안정적으로 항균력을 유지하였다. 반면, *P. aeruginosa* E-2에 있어서는 DWP 20418, IPM, MEPM은 각각 8배, 2배, 4배의 항균력이 감소하였다.

금속이온이 항균력에 미치는 효과

DWP20418의 금속이온 첨가에 따른 항균력 변화를 Table IV에 나타내었다. DWP20418, IPM, MEPM 모두 금속이온을 배지에 첨가하였을 때 항균력이 증가 되는 현상이 관찰되었다. 이는 금속이온 첨가로 인해 항균력이 감소하는 퀴놀론계 항생제와는 대조적인 결과로 판단된다.

배지 pH가 항균력에 미치는 효과

DWP20418의 배지 pH에 따른 항균력 변화를 Table V에 나타내었다. 그람양성균에서 IPM은 거의 일정한 항균력을 유지한 반면에 DWP20418과 MEPM은 배지의 pH가 감소함에 따라 4~8배 정도 항균력이 증가하였다. 그람음성균의 경우에는 배지의 pH가 증가함에 따라 2배 정도의 항균력 증가 현상이 관찰되었다.

Table II— *In vitro* antibacterial activities of DWP20418, imipenem and meropenem against clinical isolates

Strains ¹⁾ (NO. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> ²⁾ (20)	DWP20418	0.195	0.391	0.195~0.391
	Imipenem	0.025	0.025	0.013~0.781
	Meropenem	0.195	0.391	0.195~0.391
Low methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ³⁾ (14)	DWP20418	12.5	25	0.391~50
	Imipenem	3.125	50	0.025~>100
	Meropenem	25	50	0.391~100
High methicillin-resistant <i>S. aureus</i> ⁴⁾ (29)	DWP20418	25	50	0.391~50
	Imipenem	25	50	0.098~50
	Meropenem	50	100	6.25~100
<i>P. aeruginosa</i> (25)	DWP20148	12.5	25	3.125~50
	Imipenem	12.5	12.5	6.25~50
	Meropenem	12.5	12.5	3.125~50
<i>E. coli</i> (42)	DWP20148	0.049	0.049	0.025~0.098
	Imipenem	0.098	0.098	0.049~0.195
	Meropenem	0.013	0.025	0.007~0.025

¹⁾ Inoculum size: 10^7 cfu/ml (10^4 cfu/spot)²⁾ MIC of MSSA ≤ 3.125 $\mu\text{g/ml}$ ³⁾ 6.25 $\mu\text{g/ml} \leq$ MIC of L-MRSA < 100 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ MIC of H-MRSA ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ **Table III**— Effect of inoculum size of antibacterial activities on DWP20418, imipenem and meropenem

Strains	Inoculum size (cfu/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		DWP20418	Imipenem	Meropenem
<i>S. pneumoniae</i> type II	10^5	0.049	0.025	0.098
	10^6	0.098	0.049	0.098
	10^7	0.098	0.098	0.098
	10^8	0.098	0.098	0.098
<i>S. aureus</i> FDA209P	10^5	0.195	0.098	0.391
	10^6	0.391	0.098	0.781
	10^7	0.391	0.098	0.391
	10^8	0.781	0.098	0.781
<i>S. aureus</i> C2379 (L-MRSA)	10^5	3.125	0.391	6.25
	10^6	3.125	0.391	6.25
	10^7	3.125	0.391	6.25
	10^8	6.25	0.781	6.25
<i>E. coli</i> TEM	10^5	0.195	1.563	0.195
	10^6	0.391	1.563	0.195
	10^7	0.391	1.563	0.195
	10^8	0.391	1.563	0.195
<i>K. pneumoniae</i> NCTC9632	10^5	0.195	1.563	0.195
	10^6	0.391	1.563	0.391
	10^7	0.391	3.125	0.391
	10^8	0.781	6.25	0.391
<i>P. aeruginosa</i> E-2	10^5	6.25	6.25	6.25
	10^6	6.25	6.25	6.25
	10^7	6.25	6.25	6.25
	10^8	50	12.5	25
<i>E. cloacae</i> 1321E	10^5	0.098	0.781	0.195
	10^6	0.195	0.781	0.195
	10^7	0.195	0.781	0.195
	10^8	0.391	1.563	0.195
<i>K. oxytoca</i> 1982E	10^5	0.781	3.125	0.781
	10^6	0.781	3.125	0.781
	10^7	0.781	3.125	0.781
	10^8	1.563	6.25	1.563

Table IV — Effect of metal ions on antibacterial activities of DWP20418, imipenem and meropenem

Strains ¹⁾	MIC(μg/ml)			
	Antibiotics	CaCl ₂	MgSO ₄	Control
<i>S. pneumoniae</i> type II	DWP20418	0.098	0.098	0.098
	Imipenem	0.195	0.195	0.098
	Meropenem	0.098	0.098	0.098
<i>S. aureus</i> FDA209P	DWP20418	0.195	0.195	0.391
	Imipenem	0.098	0.098	0.098
	Meropenem	0.195	0.195	0.391
<i>S. aureus</i> C2379 (L-MRSA)	DWP20418	1.563	1.563	3.125
	Imipenem	0.781	0.781	0.391
	Meropenem	3.125	3.125	6.25
<i>E. coli</i> TEM	DWP20148	0.025	0.049	0.391
	Imipenem	1.563	1.563	1.563
	Meropenem	0.195	0.195	0.195
<i>K. pneumoniae</i> NCTC9632	DWP20418	0.195	0.195	0.391
	Imipenem	6.25	6.25	3.125
	Meropenem	0.391	0.781	0.391
<i>P. aeruginosa</i> E-2	DWP20418	3.125	1.563	6.25
	Imipenem	3.125	3.125	6.25
	Meropenem	3.125	3.125	6.25
<i>E. cloacae</i> 1321E	DWP20418	0.098	0.195	0.195
	Imipenem	0.781	0.391	0.781
	Meropenem	0.098	0.195	0.195
<i>K. oxytoca</i> 1081E	DWP20418	0.391	0.781	0.781
	Imipenem	3.125	3.125	3.125
	Meropenem	0.391	0.391	0.781

¹⁾ Inoculum size : 10⁷ cfu/ml (10⁴ cfu/spot)

Table V — Effect of pH on antibacterial activities of DWP20418, imipenem and meropenem

Strains ¹⁾	MIC(μg/ml)								
	DWP20418			Imipenem			Meropenem		
	pH6	pH7	pH8	pH6	pH7	pH8	pH6	pH7	pH8
<i>S. pneumoniae</i> type II	0.098	0.098	0.098	0.025	0.049	0.049	0.049	0.098	0.195
<i>S. aureus</i> FDA209P	0.195	0.391	0.781	0.098	0.098	0.195	0.391	0.391	1.563
<i>S. aureus</i> C2379 (L-MRSA)	0.781	3.125	6.25	0.391	0.391	0.781	1.563	6.25	12.5
<i>E. coli</i> TEM	0.391	0.391	0.195	3.125	1.563	1.563	0.391	0.195	0.195
<i>K. pneumoniae</i> NCTC9632	0.781	0.391	0.391	3.125	3.125	1.563	0.781	0.391	0.391
<i>P. aeruginosa</i> E-2	6.25	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25	3.125	6.25	12.5
<i>E. cloacae</i> 1321E	0.391	0.195	0.195	1.563	0.781	1.563	0.391	0.195	0.195
<i>K. oxytoca</i> 1082E	1.563	0.781	1.563	6.25	3.125	3.125	1.563	0.781	0.781

¹⁾ Inoculum size: 10⁷ cfu/ml (10⁴ cfu/spot)

마혈청이 항균력에 미치는 효과

마혈청을 넣은 배지에서 DWP20418과 대조물질의 항균력에는 거의 변화가 없었으나, *S. pneumoniae* type II와 *K. pneumoniae* NCTC9632의 경우 DWP 20418은 25% 마혈청을 첨가한 배지 상에서 각각 8배, 4배의 항균력이 증가하는 현상을 보였다 (Table VI).

살균작용

P. aeruginosa E-2의 증식곡선에 대한 DWP20418과 MEPM의 살균효과를 조사하였다. DWP20418과 MEPM은 약제투여 1시간 후부터 살균작용이 관찰되었으며, MEPM의 경우 24시간 후에 MIC 이하 농도에서 균의 재성장이 확인되었고, 2×MIC와 4×MIC 농도에서 24시간 후에는 정균작용을 나타내었다. 반면에, DWP20418은 2×MIC와 4×MIC 농도에서 24시간 후에 살균작용을 나타내었으며, MEPM보다 DWP

Table VI—Effect of horse serum on antibacterial activities of DWP20418, imipenem and meropenem

Strains	Horse serum (%)	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		DWP 20148	Im- ipenem	Mero- penem
<i>S. pneumoniae</i> type II	0	0.049	0.098	0.098
	5	0.025	0.049	0.098
	10	0.025	0.098	0.098
	25	0.007	0.098	0.007
<i>S. aureus</i> FDA209P	0	0.391	0.098	0.391
	5	0.391	0.049	0.391
	10	0.391	0.098	0.391
	25	0.391	0.098	0.391
<i>S. aureus</i> C2379 (L-MRSA)	0	1.563	0.391	6.25
	5	1.563	0.391	6.25
	10	1.563	0.781	6.25
	25	1.563	0.781	6.25
<i>E. coli</i> TEM	0	0.391	1.563	0.195
	5	0.195	1.563	0.195
	10	0.195	1.563	0.195
	25	0.195	1.563	0.195
<i>K. pneumoniae</i> NCTC9632	0	0.391	3.125	0.391
	5	0.195	3.125	0.391
	10	0.098	3.125	0.781
	25	0.098	3.125	1.563
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0	6.25	6.25	6.25
	5	3.125	6.25	6.25
	10	6.25	6.25	12.5
	25	6.25	6.25	6.25
<i>E. cloacae</i> 1321E	0	0.195	0.781	0.195
	5	0.195	0.781	0.195
	10	0.195	0.391	0.195
	25	0.195	0.781	0.195
<i>K. oxytoca</i> 1982E	0	0.781	3.125	0.781
	5	0.391	3.125	0.391
	10	0.391	3.125	0.391
	25	0.391	3.125	0.391

20418의 살균효과가 더 우수한 것으로 확인되었다 (Fig. 2).

결론

DWP20418은 그람양성균과 그람음성균에 대해서 광범위한 항균력을 가지고 있으며, 그람양성균에 대해 IPM과 유사하거나 2~8배 낮은 항균력을 보인 반면 그람음성균에 대한 항균력은 IPM과 유사하거나 2~8배 정도 우수한 항균력을 보였다. 또한, DWP20418은 그람양성균에 대해 MEPM과 동등하거나 2배 정도 우수한 항균력을 보였고, 그람음성균에서는 MEPM과 유사

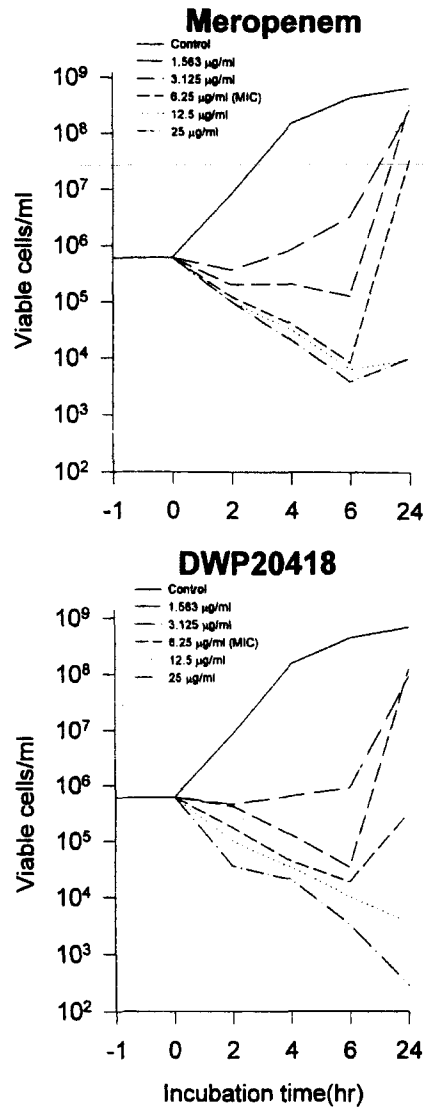


Fig. 2—Effect of DWP20418 and meropenem on viability of *P. aeruginosa* E-2.

하거나 2배 정도 낮은 항균력을 보였다. Methicillin 내성균주와 임상분리균주에 대한 DWP20418의 항균력 평가에서 MIC₉₀을 기준으로 MRSA균주에 대한 항균력은 IPM과 유사하고 MEPM보다 우수한 항균력을 나타내었으며, 임상에서 분리한 *P. aeruginosa* (25균주)와 *E. coli* (42 균주)에 대해서는 대조약물과 유사한 항균력을 나타내었다. DWP20418은 균집중량을 증가시킬수록 2~54배 정도 항균력이 감소한 반면, IPM과 MEPM은 균집중량의 변화에도 일정한 항균력을 유지하였으며, 금속이온을 배지에 첨가하였을 때 DWP

20418, IPM, MEPM 모두 항균력 상의 변화가 거의 없었다. 배지 pH에 따라 그람양성균에서 IPM은 거의 일정한 항균력을 유지한 반면에 DWP20418과 MEPM은 배지의 pH가 감소함에 따라 4~8배 정도 항균력이 증가하였다. 그람음성균의 경우에는 배지의 pH가 증가함에 따라 2배 정도의 항균력 증가 현상이 관찰되었다. 마혈청을 넣은 배지에서 DWP20418과 대조물질의 항균력에는 거의 변화가 없었으나, *S. pneumoniae* typeII와 *K. pneumoniae* NCTC9632의 경우 DWP20418은 25% 마혈청을 첨가한 배지 상에서 각각 8배, 4배의 항균력이 증가하였다. *P. aeruginosa* E-2의 증식곡선에 대한 DWP20418과 MEPM의 살균효과를 조사한 결과 약제투여 1시간 후부터 살균작용이 관찰되었으며, MEPM의 경우 약제투여 24시간 후에 MIC 이하 농도에서는 균의 재성장이 확인되었고, 2×MIC와 4×MIC 농도에서 정균작용을 나타내었다. 반면, DWP20418은 2×MIC와 4×MIC 농도에서 살균작용이 지속되는 것을 관찰할 수 있었으며, 이로써 DWP 20418이 MEPM보다 우수한 살균효과를 나타내는 것으로 사료된다.

그러므로, DWP20418은 광범위한 항균범위와 MRSA에 대해 대조약물보다 우수한 항균력, *P. aeruginosa* E-2에 있어 MEPM보다 우수한 살균효과를 가지고 있으며, 새로운 카바페넴계 항생물질인 DWP 20418에 대한 정확한 평가를 위해 차후 DHP-I에 대한 안정성 평가와 더 많은 임상분리균주를 확보하여 항균력을 평가할 필요가 있다.

문 헌

- 1) Friis, H., Prag, J., Togsverd, E. and Benson, M. W. : Beta-lactamase stability and *in vitro* activity of aztreonam, with a comparison to 9 other beta-lactam antibiotics and gentamicin. *Chemother.*, **32**, 329-335 (1986).
- 2) Inoue, E., Komoto, E., Taniyama, Y. and Mitsuhashi, S. : Antibacterial activity of sulopenem, a new parenteral penem antibiotic. *Jpn. J. Antibiot.*, **49**, 338-351 (1996).
- 3) King, A. and Phillips, I. : The comparative *in vitro* activity of pefloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.*, **17** (Suppl B), 1-10 (1986).
- 4) Mine, Y., Kamimura, T., Watanabe, Y., Tawara, S., Matsumoto, Y., Shibayama, F., Kikuchi, H., Takaya, T. and Kuwahara, S. : *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **41**, 1873-1887 (1988).
- 5) Mine, Y., Watanabe, Y., Sakamoto, H., Hatano, K., Kuno, K., Kamimura, T., Tawara, S., Matsumoto, Y., Matsumoto, F. and Kuwahara, S. : Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **46**, 99-119 (1993).
- 6) Nagata, W., Narisada, M., Yoshioka, M., Yoshida, T. and Onoue, H. : Studies on oxacephems, an artificial type of beta-lactam antibiotics. *Yakugaku Zasshi*, **111**, 77-102 (1991).
- 7) Vachee, A., Devalckenaere, A., Husson, M. O. and Izard, D. : *In vitro* study of antibacterial activity of cefepime (Axepim) against gram negative bacteria-comparison with cephalosporins and other beta-lactams. *Pathol. Biol. (Paris)*, **44**, 132-137 (1996).
- 8) Vanhoof, R., Nyssen, H. J., Nulens, E., Roeben, E. and Hubrechts, J. M. : Antibacterial activity of carumonam and cefpirome on hospital strains resistant to gentamicin and cephalothin-comparison with other beta-lactam antibiotics, new fluoroquinolones, aminoglycosides and other antibiotics. *Pathol. Biol. (Paris)*, **38**, 634-637 (1990).
- 9) Yoshida, T., Tateda, E., Hiramatsu, K. and Yokota, T. : *In vitro* antibacterial activity of a new parenteral penem, sulopenem. *Jpn. J. Antibiot.*, **49**, 324-337 (1996).
- 10) Bastianini, L., Sposini, T., Bartoli, A. and Marconi, P. : Comparative *in vitro* activity of imipenem against gram-positive and gram-negative aerobic bacteria from clinical isolates. *Microbiologica.*, **11**, 137-142 (1988).
- 11) Williams, R. J. : Imipenem-the first thienamycin antibiotic. *Postgrad. Med. J.*, **62** (Suppl 2), 75-77 (1986).
- 12) Edwards, J. R., Turner, P. J., Wannop, C., Withnell, E. S., Grindey, A. J. and Nairn, K. : *In vitro* antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem

- antibiotic with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **33**, 215-222 (1989).
- 13) Lang, C., Beuth, J., Ko, H. L., Tungal, L. and Pulverer, G. : Antibacterial *in vitro*-activity of meropenem against 200 clinical isolates in comparison to 11 selected antibiotics. *Int. J. Med. Microbiol. Virol. Parasitol. Infect. Dis.*, **277**, 485-492 (1992).
- 14) Sendo, Y., Kii, M., Sakanoue, M., Motokawa, K. and Kimura, Y. : Synthesis and antibacterial activity of 1-substituted-methyl carbapenems. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **40**, 2410-2418 (1992).
- 15) Wiseman, L. R., Wagstaff, A. J., Brogden, R. N. and Bryson, H. M. : Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs*, **50**, 73-101 (1995).
- 16) Asahi, Y., Miyazaki, S. and Yamaguchi, K. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of BO-2727, a new carbapenem. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **39**, 1030-1037 (1995).
- 17) Japan Society of chemotherapy (日本化学療法學會) : 最小發育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemother.*, **77**, 103 (1980).