

## Pharmacokinetics of Carbapenem Antibiotics in Rats and Guinea pigs

Kweon Ho Nam<sup>o</sup>, Woo Ik Chang, Moon Jung Choi, Ji Yeon Kim,

Nam Jun Park, Young Hyo Yu

R &amp; D Center, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd.

Sungnam Kyunggi-Do 462-120, Korea

목적 : Carbapenem계 항생제의 개발에 있어서 동물실험 결과로부터 사람의 체내동태를 예측할 수 있는 소동물모델을 마련하고자 하였다.

방법 : 흰쥐와 guinea pig에 imipenem(IPM), meropenem(MEPM) 및 DHP-I 저해제인 cilastatin(CS)을 병용투여하여 시간에 따른 혈중농도 profile과 요중배설율을 측정하였다. 혈액은 2시간까지, 요는 24시간까지 채취하여 bioassay법에 의해 농도를 측정하였다.

결과 :

1. 흰쥐에서 IPM 단독투여시보다 DHP- I 저해제인 CS와의 병용투여시 AUC가 4배 이상,  $t_{1/2}$ 가 약 3배 증가하였으며 MEPM의 경우는 AUC가 5배 이상,  $t_{1/2}$ 가 약 1.8배 증가하였다.
2. Guinea pig에서 IPM 단독투여시보다 CS와의 병용투여시 AUC가 약 2.5배,  $t_{1/2}$ 가 약 1.4배 증가하였으며 MEPM의 경우는 AUC,  $t_{1/2}$  모두 거의 변함이 없었다.
3. 위의 결과 흰쥐에서 IPM과 MEPM에 대한 CS의 영향이 매우 큰 것으로 나타났으며 따라서 약물동력학적인 파라메타에도 커다란 변화를 주었다. 반대로 Guinea pig에서는 CS의 병용투여로 IPM의 AUC에만 변동을 주었을 뿐  $t_{1/2}$ 에는 크게 영향을 미치지 않았고 MEPM의 체내동태에는 거의 영향을 미치지 않았다.
4. Guinea pig에서 전체투여량에 대한 MEPM의 요중회수율은  $66.58 \pm 3.44\%$ 이었고 IPM의 경우는  $7.00 \pm 0.95\%$ 이었다. 그러나 DHP- I 저해제인 CS와의 병용투여시 IPM의 요중회수율이  $57.77 \pm 11.46\%$ 로 증가하여 MEPM과 거의 비슷한 양상을 나타냈다. 이는 guinea pig에서 DHP- I 에 의한 IPM의 대사가 CS에 의해 차단됨을 시사하는 것이라고 사료되며 guinea pig에 존재하는 DHP-I은 MEPM보다 IPM에 대해 더 높은 친화도를 갖는 것으로 사료된다.
5. Carbapenem계 항생제의 약물동력학적 스크리닝을 위한 소동물로는 흰쥐보다도 guinea pig가 적합한 것으로 생각되나 동물종차에 의한 약물동력학적 연구 및 DHP- I 의 활성에 대한 연구가 더 면밀히 이루어져야 할 것으로 생각되며 BO-2727, panipenem, biapenem 등 다른 carbapenem 항생제에 대한 광범위한 약물동력학적 연구가 진행되어 새로운 carbapenem계 항생제 개발에 따른 인체내 거동을 예측할 수 있는 최적의 실험동물모델이 확립되어야 할 것이다.