

Renal dehydropeptidase- I (DHP- I) Stability and Pharmacokinetics of DA-1131, A New Carbapenem Antibiotic

Ji Young Kim⁰, Gye Won Kim, Seong Hak Choi, Jeoung Soon We¹,
Haeng Soon Park¹ and Junnick Yang

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd., Kyunggi-Do,

¹ College of Pharmacy, Chonnam National University

목적 : 본연구에서는 DA-1131의 DHP-I에 대한 안정성을 조사하여 각종 실험동물에서의 혈중 및 조직중 농도에 미치는 영향과의 상관관계와 DA-1131의 인체 투여시 약물동태를 예측하고, mouse를 사용한 실험적세균감염증에 대한 치료효과에 영향을 끼칠 것으로 예상되는 혈중농도 추이 및 감염부위로의 이행에 대하여도 검토하여 세균감염증에 대한 치료효과에 대한 약동력학 특성을 해석하고자 하였다.

방법 : 각종 DHP-I에 대한 carbapenem 항생물질들의 기질특이성은 분광학적방법에 따라 반응속도를 측정된 후 Lineweaver-Burk plot를 작도하여 속도상수를 구하여 비교하였다. Mouse에서의 약동력학 특성 평가를 위한 각종 체액중 약물의 정량에는 *E. coli* V6311/65를 사용한 bioassay를 실시하였으며, 체내동태는 혈장중 농도 추이를 one-compartment model로 해석하여 $T_{1/2}$, Time above MIC를 구하여 검토하였고, 뇨중 배설율은 자연뇨를 채취하여 측정하였다. 감염부위로의 이행 정도는 약물 투여 15분 후 조직 중 농도를 측정하여 검토하였다.

결과 : 각종 동물 및 인체 신장 유래 DHP- I 에 의한 DA-1131, imipenem(IPM) 및 meropenem(MEPM)의 속도 상수를 측정된 결과, DA-1131은 동물종에 관계없이 가장 안정성이 큰 결과를 나타내었고, 인체 DHP- I 에 대한 V_{max}/K_m 값이 IPM의 21.9%로 관찰되어 IPM보다 하위 기질인 것으로 확인되었다. DA-1131, IPM/CS 및 MEPM/CS의 20 mg/kg 투여 후의 혈중농도 반감기($T_{1/2}$)는 각각 11.4분, 8.9분, 10.3분이었으며, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 혈중농도를 유지하는 시간은 66.6 분, 55.9 분, 63.1 분이였다. DA-1131, DA-1131/CS, IPM/CS, MEPM 및 MEPM/CS의 40 mg/kg 투여 후 24 시간 동안의 뇨중 배설율은 57.9 %, 61.3%, 22.6 %, 11.3% 및 65.9%이었으며, 각 약물을 40 mg/kg 투여 15분 후 DA-1131의 폐중 농도는 11.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 DA-1131/CS, IPM/CS 및 MEPM/CS와 비슷한 결과를 나타내었으며 T/P ratio도 DA-1131, DA-1131/CS, IPM/CS 와 MEPM/CS 투여군에서 거의 동일한 것으로 확인되었다. 신장중 농도는 DA-1131 과 DA-1131/CS의 경우 29.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 및 34.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 으로 큰 차이를 나타내지 않았으나, IPM/CS, MEPM 및 MEPM/CS 투여군에 비하여는 높은 결과로 나타났고 T/P ratio도 DA-1131과 DA-1131/CS 투여군이 IPM/CS, MEPM 및 MEPM/CS 투여군보다 높은 것으로 확인되었다.