

세파졸린프탈리딜 에스텔 프로드럭의 합성 및 생물약제학적 연구

이진환[†] · 김가나

조선대학교 약학대학
(1993년 2월 11일 접수)

Synthesis and Biopharmaceutical Studies of Cefazolin Phthalidyl Ester Prodrug

Jin Hwan Lee[†] and Ga Na Kim

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received February 11, 1993)

Prodrug of cefazolin (CFZ) was prepared with the objective of improving its oral bioavailability. Cefazolin phthalidyl ester (CFZ-PT) was synthesized and evaluated as potential prodrug form. The successful synthesis of CFZ-PT was identified by spectroscopic analysis. Partition coefficient studies showed that CFZ-PT is more lipophilic than CFZ and the ester was hydrolyzed enzymatically into the parent drug in blood, liver and intestinal homogenates. The pharmacokinetic characteristics of CFZ-PT and CFZ were compared following oral administrations to rabbits. Serum CFZ concentration was determined by HPLC method and the ester compound (prodrug) was not detected in serum following oral administration of CFZ-PT. CFZ-PT did not have antimicrobial activity *in vitro* against *Bacillus subtilis* ATCC 6633, whereas CFZ-PT in serum after oral administration to rabbits had antimicrobial activity. From above observations, it was noted that CFZ-PT is rapidly hydrolyzed to CFZ in the body and the bioavailability of CFZ-PT was increased by 3.5-fold than that of CFZ. From these results of this study, it was concluded that CFZ-PT may be a novel prodrug of CFZ which can improve the oral absorption of CFZ.

Keywords—Cefazolin phthalidyl ester, Sodium cefazolin, Prodrug, Partition coefficients, Bioavailability, Hydrolysis.

세파졸린(이하 CFZ라 함)은 제 1세대 세팔로스포린계 항생제로¹⁾ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 등과 같은 그람 양성균과 음성균의 감염증에 유효하게 사용되며²⁻⁵⁾, 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에 임상에서는 근육 및 정맥주사로만 투여되고 있다. 이 약물은 다른 세팔로스포린계 항생제에 비해 혈중농도가 장시간 유지되고^{6,7)}, 단백결합이 75-80%로 높게 보고되고 있다^{8,9)}. 또한 CFZ는 정상 신기능을 가진 환자에게 투여시 24시간내 투여량의 80-90%가

미변화체로 신장을 통해 배설되기 때문에 신장에 환자에게서는 신장의 기능에 따라 투여량을 조절하여야 함이 보고되어 있다¹⁰⁻¹⁴⁾. 또한 대부분의 세팔로스포린계 항생제는 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않을 뿐 아니라, 맛, 냄새, 용해도, 안정성 및 독성 등의 단점들을 가지고 있기 때문에, 이들의 단점들을 개선시키기 위해 이들 약물에 분자수식에 의한 transport moiety를 도입한 프로드럭의 연구가 많이 진행되고 있다.

β-락탐계 항생제의 대표적인 프로드럭으로는 암

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

피실린을 대상으로 한 탈암피실린, 바캄피실린 및 피밤피실린 등이 있다¹⁵⁻²⁰. 탈암피실린은 암피실린에 프탈리디기를 결합시킨 것으로 경구 투여시 암피실린에 비해 생체이용율이 2.5-3배 증가하였으며¹⁵⁻²⁰, 바캄피실린은 에톡시카보닐에칠기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라져 생체이용율이 암피실린에 비해 1.3-1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였다¹⁹. 또한 피바로일옥시메칠 기를 결합시킨 피밤피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사 했을 때와 거의 동일하게 나타났다¹⁶⁻¹⁸. 이러한 현상은 일반적으로 암피실린이 프탈리디, 에톡시카보닐에칠 및 피바로일옥시메칠 에스테르화 됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배됨으로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다²²⁻²⁷. 그리고 피페라실린 피바로일옥시메칠 에스테르 경우도 암피실린의 프로드럭들과 같은 결과를 나타내고 있다²¹.

그러나 세팔로스포린계의 프로드럭에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔으나²⁸⁻³¹ 아직도 페니실린계에 비해 성공한 예는 드물다. Binderup 등²⁹은 세파로글리신의 C₄-아세톡시메칠 및 피바로일옥시메칠 에스테르를 합성하여 사람에게 경구투여했을 때 혈중농도가 세파로글리신을 근육주사했을 때 보다도 더 높게 나타났으며, Wright³⁰ 및 Wheeler 등³¹도 유사한 결과를 보고하였다. 국내에서도 Chough 등³²이 세팔렉신 프타리디 에스테르를 합성하여 혈중농도를 향상시켰고, 또한 Kim 등³³이 합성한 세포페라존 프타리디 에스테르 및 저자 등³⁴이 합성한 세파졸린 피바로일옥시메칠 에스테르에서도 이들 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구 투여한 경우 생체이용율이 향상되었음이 나타나 있다.

이상의 보고된 연구결과들로부터 세팔로스포린계 약물의 경우도 프로드럭화 함으로 경구투여가 가능한 제제를 개발할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 저자 등도 본 연구에서 세팔로스포린계 항생제 중에서도 광범위하게 사용되고 있는 CFZ의 흡수성을 개선시킨 경구용 프로드럭을 개발하고자 세파졸린 프타리디 에스테르(이하 CFZ-PT라 함)를 합성하였으며, 또한 이 프로드럭에 대해 *in vitro*에서의 유/수 분배계수와, 가토를 사용하여 가수분해, 항균력실험 및 약동학적 파라메타를 CFZ와 비교하여 흡수성을

개선시킨 경구용 프로드럭을 개발하고자 하는데 그 목적이 있다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

시료 및 시약은 세파졸린 나트륨(Sigma Co.), C₃-브롬프탈라이드, 아세톤, 초산에칠, n-옥탄올, 초산 암모늄, 디메틸설폭사이드 등은 시판특급품을 사용하였으며, 기기는 NMR(Bruker FT-80 MHz), IR(Perkin-Elmer model 783), UV/VIS spectrophotometer (Bauch & Lomb), HPLC(Waters model 510), Microinfusion pump(Sage Co.)를 사용하였다.

CFZ-PT의 합성

CFZ 9.54g(0.01 mole)을 아세톤 100 ml와 물 50 ml의 혼합용매에 용해시키고 C₃-브롬프탈라이드 4.26g(0.01 mole)을 가한 다음, 12-16°C에서 7시간 동안 반응시켰다. 이것을 5% 중조용액으로 추출하여 미반응물을 제거한 후, 초산에칠로 추출하여 감압 증발시키고 그 잔류물에 소량의 아세톤으로 용해시킨 다음, 이것을 헥산에서 결정을 석출시키고 빙수 중에서 수회 세척하여 순수한 CFZ-PT를 얻었다(Fig. 1) (수득률 : 36%).

유/수 분배계수실험

분배계수 실험의 용매로는 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.6완충액과 n-옥탄올을 사용하였다. 각 약물을 DMSO 2 ml에 녹힌 후 pH 완충액 48 ml를 가하여 약물농도가 2×10^{-4} M이 되도록 하였다. 이것을 rotating cell에 가하고 여기에 n-옥탄올 50 ml를 가한 후 25°C와 36°C의 수욕상에서 50 rpm으로 약 4시간 회전시켜 평형에 도달했다고 판단되었을 때, 수층과

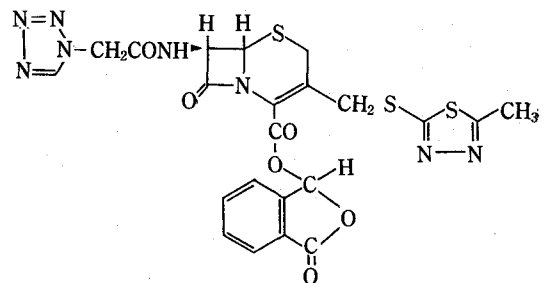


Figure 1—Chemical structure of cefazolin phthalidyl ester.

유기용매층에서 0.2 ml를 취하고 여기에 메탄올 2 ml 가한 후 CFZ는 274 nm에서, 그리고 CFZ-PT는 270 nm에서 흡광도를 측정하여 분배계수를 산출하였다. 이때 pH 1.2, 2.0 완충액은 0.2 M KCl 용액에 0.2 M HCl 용액으로 pH를 조절하였으며, pH 3.0, 4.0, 5.6 용액은 0.1 M 구연산용액과 0.2 M Na₂HPO₄ 용액으로 조제하였다.

가수분해 실험

하루밤 절식시킨 가토를 마취시킨 후 대퇴동맥에서 혈액을 채취하였으며, 간문맥을 따라 생리식염수를 관류시키고 간과 십이지장으로부터 30 cm의 소장을 절취한 후 다시 생리식염수로 세척하였다. 절취한 간과 소장을 무게를 달아 KCl/0.01 M 인산 완충액(pH 6.0)에 25%가 되도록 빙냉하에서 homogenizer를 이용하여 균질화 한 다음, 혈액과 함께 4°C에서 10,000g로 20분간 원심분리하여 상청액을 얻어 냉장 보관하였다.

CFZ-PT 1.0 mg을 DMSO 0.5 ml에서 용해하고 조제한 상청액 5 ml를 가한 후 37°C에서 incubation하였다. 간은 5, 10, 30, 60분에서, 혈액 및 소장은 10, 30, 60, 120, 180분에서 각각 0.5 ml의 검액을 취하고 메탄올 2.5 ml를 가한 후, 가토의 혈청 중 CFZ와 동일한 UV 정량법으로 CFZ를 측정하고, CFZ-PT의 잔존량을 백분율로 산출하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후 체중 kg당 4 ml의 25% 우레탄용액을 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측노관에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여 혈액과 뇨를 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

CFZ-PT의 투여

CFZ-PT의 약물속도론적 특성을 CFZ와 비교 평가를 하기위해 두 약제를 가토에 일회 경구투여한 경우와 CFZ만을 가토에 정맥투여하여 *in vivo* 실험을 행하였다. 경구투여시의 투여량은 두 약제 모두 가토 체중 kg당 CFZ 150 mg 해당하는 양을 투여하였으며, 이때 이들 약제를 증류수에 잘 현탁(3% 용액)시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 그리고 정맥투여는 CFZ만을 가토 체중 kg당 75 mg을 귀

정맥에 투여하였다.

혈액채취는 경구투여의 경우 약물 투여후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8 및 12시간까지, 정맥투여의 경우는 약물투여 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간까지 행하고, 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다. 그리고 뇨는 약물투여 후 1, 2, 4, 8 및 12시간에 모아 뇨량을 측정하고 후 그중 0.5 ml를 분석 때까지 혈청과 같이 냉동고에 보관하였다.

항균력 실험

CFZ-PT의 항균력을 평가하기 위해 일본 항생물질의약품기준에 준하여 Disk 평판법³⁶⁾에 따라 항균력 실험을 실시하였다. 균주로는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633를 이용하였으며, 완충액에 녹인 CFZ-PT 용액과 CFZ-PT를 투여한 가토 2시간 후의 혈청과 CFZ의 표준용액을 대조군으로 하여 균발육저지원을 측정하여 상대적인 역가를 산출하였다.

가토 혈청중 CFZ의 정량

가토 혈청 및 뇨중의 CFZ 농도는 Martin 등³⁷⁾의 방법을 약간 수정한 HPLC 방법으로 정량하였다. 혈청의 경우는 1 ml 취한 후 메탄올 20 ml를 가하여 제단백하고, 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 상등액을 얻은 후, 이것을 다시 0.5 μm 밀리포아필 터로 여과하여, 그 여과액 25 μl를 HPLC에 주입하였다. 그리고 뇨 샘플의 경우는 0.5 ml를 취하여 증류수 10 ml로 희석하고, 그중 다시 0.5 ml를 취하여 혈청과 동일한 방법으로 처리한 후 10 μl를 HPLC에 주입하였다.

이때 HPLC system은 Waters Model 510를 사용하였고, 분석조건으로 컬럼은 μ-Bondapak C₁₈을, 이동상은 0.05 M 초산암모늄(pH 6.8) : 메탄올 혼합액(75 : 25, v/v)을 사용하였으며, 유속은 1.2 ml/min으로, 그리고 검출은 254 nm에서 하였다.

약물속도론적 파라메타의 산출

가토에 CFZ 및 CFZ-PT를 각각 투여한 후 얻은 CFZ의 혈장농도-시간곡선으로부터 1-콤포트먼트 모델에 의거하여 여러 약물속도론적 파라메타를 산출하였는데, 이때 산출은 personal computer(IBM-At, 80386)를 이용한 MULTI program으로 하였으며, Simplex method로 fitting하여 AIC가 가장 낮을 때의 값을 출력하였다.

통계처리

두 약물간의 측정치에 대한 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 하였으며, $p < 0.05$ 인 경우를 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

실험 결과

CFZ-PT의 합성 확인

TLC 분석—CFZ로부터 CFZ-PT의 합성과정중 CFZ-PT 생성을 확인하기 위해 Silicagel 60F254 및 전개용매로 벤젠 : 테트라하이드로푸란 : 메탄올 혼합용액(20 : 10 : 5, v/v/v)을 사용한 TLC 분석 결과 CFZ와 CFZ-PT의 R_f 는 0.33 및 0.85이었다.

IR-Spectrum—합성된 물질의 IR-spectrum을 분석해 본 결과 CFZ의 고유 피크외에 t-부틸기에 의한 피크가 1470, 1430 및 1360 cm^{-1} 에, $-\text{CH}_3$ 에 의한 피크가 2960-2880 cm^{-1} 에, 그리고 프탈리딜기의 $\text{C}=\text{O}$ 에 의한 피크가 1780 및 $1750\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$ 에 나타난 것으로부터 CFZ-PT가 합성되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

$^1\text{H-NMR-Spectrum}$ —CFZ의 $^1\text{H-NMR}$ spectrum에서 8.94, 5.92, 5.08-4.97, 4.50-4.30, 2.75 및 1.23

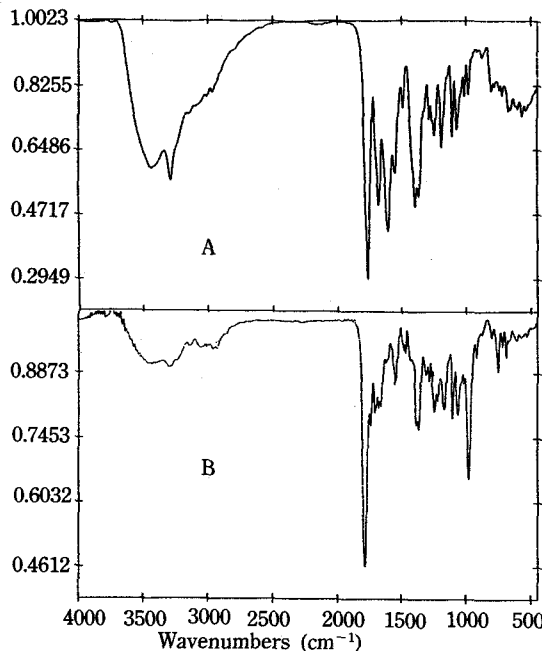


Figure 2—IR spectrum of sodium cefazolin (A) and cefazolin phthalidyl ester (B).

ppm에서 특징적인 signal이 나타났으며, CFZ-PT의 경우는 프탈리딜기에 의한 signal이 7.90-7.70, 6.75, 2.50에서 나타났다(Fig. 3).

유/수 분배계수

여러 pH의 완충액과 n-옥탄올을 이용하여 구한 분배계수 측정에서 CFZ-PT가 각 pH 완충액에서 CFZ보다 분배계수가 높게 나타났다(Table I). CFZ는 pH 1.2에서 옥탄올 층으로 가장 많이 이행되었지만, pH가 증가할수록 감소되었다. 반면 CFZ-PT는 pH 2.0에서 옥탄올 층으로 가장 많이 이행하였으며 CFZ-PT의 분배계수는 25°C 및 36°C에서 CFZ에 비해 4-40배 이상 높게 나타났다.

가수분해

간 균질액에서 5분에서 33%가 가수분해되었으며, 10분에서 50%, 30분에서 85%, 60분에서 95% 이상이 가수분해되었다(Fig. 4). 혈액과 소장 균질액에서는 각각 1시간에서 33, 19%, 2시간에서 60, 34%, 3시간에서 69, 44% 가수분해되어 혈액중의 효소에 의해서도 가수분해되었으며, 장관의 효소에 의해서도

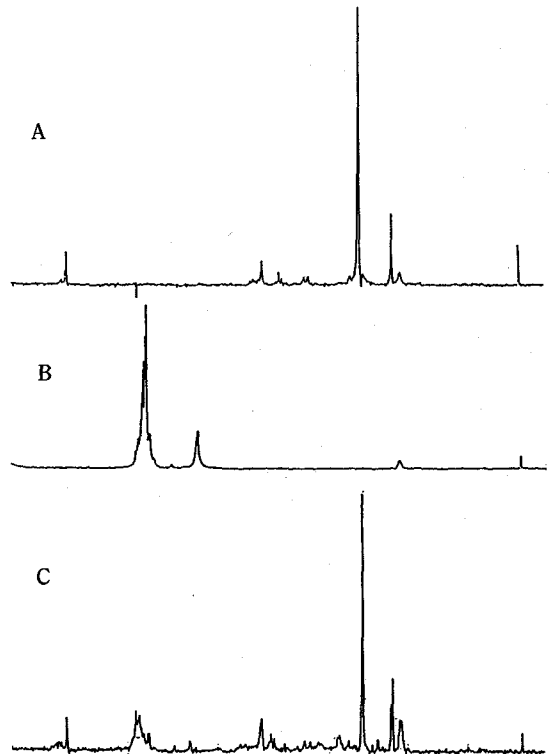


Figure 3— $^1\text{H-NMR}$ spectrum of sodium cefazolin (A), bromphthalide (B) and cefazolin phthalidyl ester (C).

Table I—Partition Coefficients of Sodium Cefazolin and Cefazolin Phthalidyl Ester from Each pH Buffer Solution and n-Octanol at 25°C and 36°C

Sample	T(°C)	pH				
		1.2	2.0	3.0	4.0	5.6
CFZ	25	0.325	0.252	0.136	0.108	0.064
		± 0.042	± 0.038	± 0.023	± 0.021	± 0.011
		0.404	0.312	0.196	0.186	0.146
		± 0.052	± 0.023	± 0.029	± 0.016	± 0.032
CFZ-PT	25	1.598	4.866	3.971	3.429	2.649
		± 0.214	± 0.568	± 0.465	± 0.298	± 0.114
		1.464	2.370	2.354	1.882	1.689
		± 0.215	± 0.298	± 0.345	± 0.198	± 0.254

Mean values ± S.E. (n=4). Equilibrium time was 5 hr.

일부 분해되었다. 가수분해 속도상수 및 생물학적 반감기는 간에서 0.048 min^{-1} , 14.4 min, 혈액과 소장에서 각각 0.0068 min^{-1} , 101.9 min, 0.0033 min^{-1} , 210 min으로서 간에서의 가수분해속도가 혈액 및 소장애 비해 각각 7, 15배나 빠름을 알 수 있었다.

CFZ-PT의 항균력

CFZ의 프로드럭으로 개발한 CFZ-PT의 항균력을 *in vitro*에서 Bacillus subtilis ATCC 6633균주를 이용하여 발육저지원 지름으로 측정된 결과, 프로드럭자체는 항균력이 없었으나, CFZ-PT를 투여한 가토의 혈청은 항균력을 나타내었다(Fig. 5). 이로써 투여된 CFZ-PT가 체내에서 가수분해 되어 CFZ를 유리하고, 이것이 항균력을 나타냄을 알 수 있었다. 또한 HPLC로 측정된 혈청의 CFZ 농도와 혈청의 항균력과 상관성이 있었다.

CFZ-PT의 약물속도론적 분석

약물속도론적 파라메타- 가토에 체중 kg당 CFZ 150 mg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여한

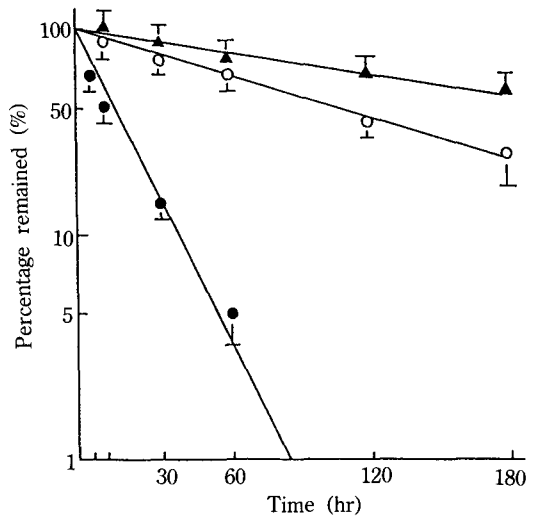


Figure 4—Semilogplots of the percentage of cefazolin phthalidyl ester remaining versus time in rabbit's liver (●), blood (○) and intestine homogenates (▲). Mean values ± S.E. (n=4).

경우의 CFZ의 혈청 농도-시간곡선을 Fig. 6에 나타내었고, 이들로부터 구한 체중 kg당 75 mg의 CFZ를 정맥주사한 결과와 약물속도론적 파라메타는 Table II에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여시 CFZ의 최고혈청농도(C_{max}), 최고 혈청농도에 도달 시간(T_{max}) 및 혈청농도곡선하면적(AUC)는 각각 10.9 ± 2.44 및 $29.5 \pm 4.59 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$), 1.37 ± 0.25 및 $2.07 \pm 0.36 \text{ hr}$, 그리고 90.1 ± 9.92 및 $318 \pm 56.8 \text{ hr} \cdot \text{g/ml}$ ($p < 0.01$)로 나타났다. 즉 CFZ-PT 투여군이 CFZ 투여군에 비해 C_{max} 및 AUC가 유의성있게 증가하였음을 알 수 있었다. 그러나 두 약물간의 소실속도정수(K_{el}) 및 생물학적 반감기($T_{1/2}$)는 별 차이가 없었다. 그리고 CFZ를 정맥투여한 결과를 참조로 구한 CFZ 및 CFZ-PT의 절대적 생체이용

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Sodium Cefazolin and Cefazolin Phthalidyl Ester

Samples	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$)	K_a (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	$t_{1/2}$ (hr)	F_r (%)	F (%)
CFZ (oral)	10.9 ± 2.44	1.37 ± 0.25	90.1 ± 9.92	2.14 ± 0.33	0.37 ± 0.024	5.07 ± 0.52	100	8.27 ± 0.62
CFZ-PT (oral)	$29.5 \pm 4.59^*$	2.07 ± 0.36	$318 \pm 56.8^*$	$1.27 \pm 0.32^*$	0.117 ± 0.029	5.92 ± 0.98	354 ± 45.6	$29.2 \pm 5.66^*$
CFZ (iv)	—	—	$545 \pm 62.1^{**}$	—	$0.323 \pm 0.043^*$	$2.14 \pm 0.38^*$	—	100

Mean values ± S.E. (n=5).

Significantly different from the oral CFZ (* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$)

F_r : Relative bioavailability to oral CFZ ($AUC_{CFZ-PT}/AUC_{CFZ} \times 100$)

F: Relative bioavailability to CFZ ($DOSE_{iv}/DOSE_{oral} \times AUC_{oral}/AUC_{iv} \times 100$).

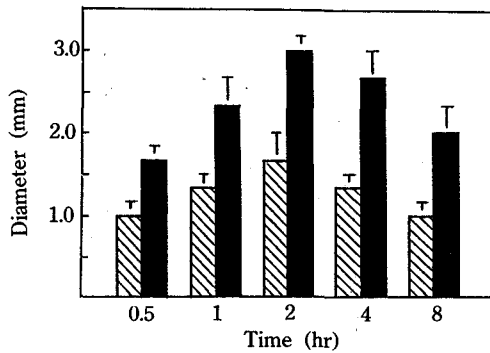


Figure 5—Antimicrobial activity (inhibition zone diameter) of cefazolin sodium (CFZ) and cefazolin phthalidyl ester (CFZ-PT) in plasma after oral administration to rabbits. Key: ▨, CFZ (150 mg/kg oral); ■, CFZ-PT (150 mg/kg as CFZ oral) Mean values± S.E. (n=4).

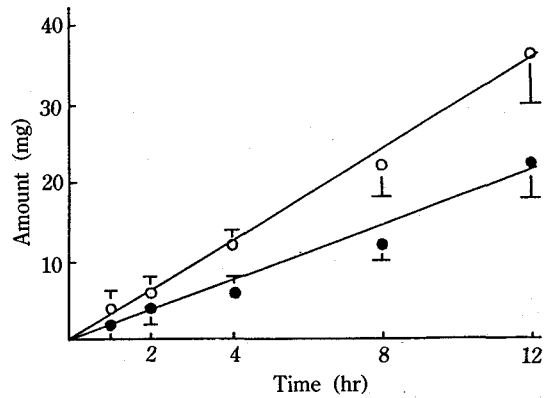


Figure 7—Cumulative amount (mg) of sodium cefazolin excreted in the urine after oral administration (150 mg as sodium cefazolin) of cefazolin phthalidyl ester (○) and sodium cefazolin (●) to rabbits. Mean values± S.E. (n=5).

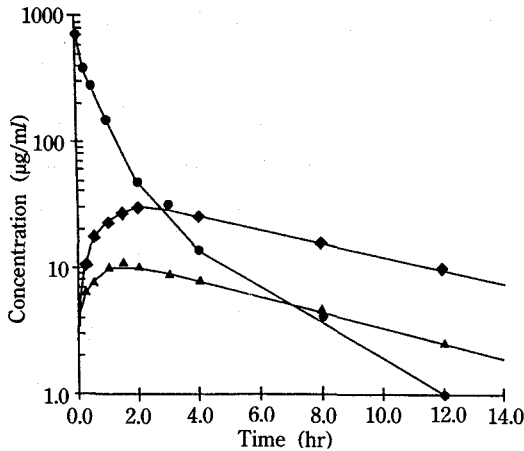


Figure 6—Serum sodium cefazolin concentration after oral administration (150 mg/kg as sodium cefazolin) of cefazolin phthalidyl ester (◆) and sodium cefazolin (▲) and after i.v. administration (75 mg/kg) of sodium cefazolin (●) to rabbits. Mean values± S.E. (n=5).

율이 각각 8.27 및 29.2%이었으며 CFZ-PT 경구투여 경우가 CFZ보다 약 3.5배 정도 높았다.

요중배설—가토에 CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여한 경우 12시간까지 CFZ의 누적 요중배설량은 Fig. 7에 나타내었는데, 12시간까지의 요배설량은 CFZ 및 CFZ-PT 투여군에서 각각 20.99±2.07 mg 및 36.05±5.78 mg으로 각 약물 투여량의 7% 및 12%가 되었다.

고 찰

CFZ-PT의 경우 유/수 분배실험에서 CFZ에 비해 지용성이 크게 증가했음을 알 수 있었는데, 이것은 프탈리딜기에 의한 것으로³⁵⁾, CFZ의 흡수를 증가시켜 CFZ 투여시 보다 혈청 CFZ 농도를 약 3배 이상 향상시켰다. 이와같은 결과는 Clayton¹⁵⁾이 보고한 앰피실린 프탈리딜 에스테르와 Kim 등^{33,38)}이 보고한 세포페라존 프탈리딜 에스테르와 피페라실린 프탈리딜 에스테르 등의 연구 결과와 일치하는데, 이들 프로드럭도 경구 투여할 경우 이들의 parent drug보다 흡수가 증대되었음이 보고되었다.

그리고 CFZ-PT 투여시 HPLC로 분석한 결과, 혈청에서 CFZ-PT를 검출할 수 없었는데 이는 CFZ-PT가 위장관 및 간을 통과하면서 비특이적 에스테라제에 의해 parent drug인 CFZ로 가수분해 됨을 나타내 주는 것으로 사료되며^{39,40)} 이는 간 및 소장 균질액을 사용한 가수분해 실험에서 확인하였다. 또한 항균력 실험에서도 CFZ-PT는 *in vitro* 상에서 항균력을 나타내지 않는 반면, 이를 경구투여한 혈청에서는 항균력을 나타내었는데, 이 결과는 CFZ-PT가 체내에서 CFZ으로 가수분해되어 이것이 항균력을 나타내고 있음을 보여주었다.

이상의 결과들을 볼때 CFZ-PT는 CFZ에 비해 지용성이 증가되어 흡수가 촉진되었고²²⁻²⁷⁾, 따라서 생체이용율이 증가되었기 때문에, 이 CFZ-PT는

CFZ의 경구투여가 가능한 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다.

본 연구에서 행한 합성법으로는 CFZ-PT의 수득율이 약 36%이었으나 수득율을 더 높일 수 있는 합성연구를 진행하고자 한다. 다만 본 실험에서는 일차적으로 프로드럭으로서 경구투여시 흡수가 증가되는가에 주안점을 두었다.

결 론

경구투여가 가능한 세파졸린(CFZ)의 프로드럭을 개발할 목적으로 세파졸린 프탈리딜 에스텔(CFZ-PT)를 합성하여 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 세파졸린 나트륨과 C₃-브롬프탈라이드를 저온에서 반응시켜, TCL분석, IR 및 NMR-spectrum을 확인하여 순수한 CFZ-PT의 백색 분말을 얻었다.
2. pH 1.2-5.6의 완충액 및 n-옥탄올을 이용한 유/수 분배계수실험으로 CFZ-PT가 CFZ에 비해 지용성이 크게 증가하였음을 알 수 있었다.
3. 간 추출물에서 1시간에서 95% 이상, 혈액 및 소장에서 각각 69 및 44%가 가수분해 되었다.
4. 항균력실험으로 CFZ-PT가 *in vitro*에서는 항균력을 나타내지 않는 반면 경구투여 후 얻은 혈청에서는 항균력을 나타내는 것으로 보아 CFZ-PT는 생체내에서 parent drug인 CFZ로 가수분해 된 후 항균력을 나타내는 CFZ의 프로드럭임을 확인하였다.
5. CFZ-PT의 경구투여시 생체이용율은 CFZ 투여에 비해 354% 증가하였다.
6. 이상의 결과로 CFZ-PT는 경구투여가 가능한 CFZ의 프로드럭으로써 유의성이 있는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대학육성)과제 학술연구조성비에 의해 연구되었음.

문 헌

1) M. Nishida, T. Matsubara, T. Murakawa, Y.

Mine, Y. Yokoto and S. Goto, *In vitro* and *in vivo* evaluation of cefazolin, a new cephalosporin C derivative, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1969**, 236 (1970).

2) L.D. Sabath, C. Wilcox, C. Garner and M. Finland, *In vitro* activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates, *J. Infect. Dis.*, **128**, 320 (1973).

3) H.C. Neu, Clinical uses of cephalosporins, *Lancet*, **2**, 252 (1982).

4) P. Garzone, J. Lyon and V.L. Yu, Third generation and investigational cephalosporins, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **2**, 448 (1983).

5) G.E. Schumacher, Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporins and penicillin, *Clin. Pharm.*, **2**, 448 (1983).

6) W.M.N. Kirby and Y.C. Reggme, Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins, *J. Infect. Dis.*, **128**, 341 (1973).

7) P. Deschepper, C. Harvengt, C. Vranckx, B. Boon and B. Lamy, Pharmacologic study of cefazolin in volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 83 (1973).

8) M.N. Dudley and C.H. Nightingale, *Effect of Protein Binding on the Pharmacology of Cephalosporin*, Philadelphia, Francis Clarke Wood Institute for the history of Medicine p.227-239 (1982).

9) W.A. Craig, P.G. Welling, T.C. Jackson and C. M. Kunin, Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency, *J. Infect. Dis.*, **128**, 347 (1973).

10) C.H. Nightingale, D.S. Greene and R. Quintiliani, Pharmacokinetics and clinical uses of cephalosporin antibiotics, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1899 (1975).

11) R. Quintiliani and C.H. Nightingale, Cefazolin, *Ann. Intern. Med.*, **89**, 650 (1978).

12) J.M. Brogard F. Comete and M. Pinget, Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics, *Antibiot. Chemother.*, **25**, 123 (1978).

13) E.S. Rattie and L.J. Ravin, Pharmacokinetics interpretation of blood levels and urinary excretion data for cefazolin and cephalothin after intravenous and intramuscular administration

- in humans, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **7**, 606 (1975).
- 14) M.D. Bergeron J.L. Bruschi, M. Barza and L. Weinstein, Bacterial activity and pharmacology of cefazolin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **4**, 396 (1973).
 - 15) J.P. Clayton, M. Cole, S.W. Elson and H. Ferrer, BRL 8988(Talampicillin), A well absorbed oral form of ampicillin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **5**, 670 (1974).
 - 16) W.E. Daehne, E. Frederiksen, F. Gundersen, P. Lund, H.J. Morch and W.O. Godtfredson, Acyloxymethyl esters of ampicillin, *J. Med. Chem.*, **13**, 607 (1970).
 - 17) G.N. Jansen and T.J. Russell, Some novel penicillin derivatives, *J. Chem. Soc.*, **21**, 132 (1965).
 - 18) J.C.K. Loo, E.L. Foltz, H. Wallick and K.C. Kwan, Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 35 (1974).
 - 19) M. Rozenzweig, M. Staquet and J. Klaster-sky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 592 (1975).
 - 20) J.P. Clayton, M. Code, S.W. Elson, H. Ferrer, J.C. Hanson and R. Sutherland, Preparation, hydrolysis, and oral absorption of lactonyl esters of enicillins, *J. Med. Chem.*, **19**, 1385 (1976).
 - 21) S.A. Kang, Studies on oral absorption of piperacillin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 49 (1988).
 - 22) A.A. Alhaider, C.D. Selassie, S.O. Chua and E.J. Lien, Measurements of ionization constants and partition coefficients of guanazole prodrugs, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 89 (1982).
 - 23) J.B. Houston, D.G. Upshall and J.W. Bridges, Further studies using carbamate ester as model compounds to investigate the role of lipophilicity in the gastrointestinal absorption of foreign compounds, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **195**, 67 (1975).
 - 24) C. Hansch and J.N. Clayton, Lipophilic character and biological activity of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1 (1973).
 - 25) J.B. Houston, D.G. Upshall and J.W. Bridges, A reevaluation of the importance of partition coefficients in the gastrointestinal absorption of nutrients, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **189**, 244 (1974).
 - 26) A. Tsuji, E. Miyamoto, T. Terasaki and T. Yamana, Carbenicillin prodrugs, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 4 (1982).
 - 27) A. Tsuji, E. Miyamoto, I. Kagami, H. Sakaguchi and T. Yamana, G.I. absorption of β -lactam antibiotics: Kinetic assessment of competing absorption and degradation in G.I. tract, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1701 (1987).
 - 28) I. Saikawa, S. Takano, K. Momono, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on β -lactam antibiotics for medicinal purpose, *Yakugaku Zasshi*, **99**, 929 (1979).
 - 29) E. Binderup, W.O. Godtfredsen and K. Roholt, Orally active cephaloglycin esters, *J. Antibiotics*, **24**, 767 (1971).
 - 30) W.E. Wright, W.J. Wheeler, V.D. Frogge and D.R. Finley, Orally active esters of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of the acetoxyethyl ester of cefamandole, *J. Antibiotics*, **32**, 1155 (1979).
 - 31) W.J. Wheeler, D.A. Preston, W.E. Wright, G.W. Huffman and D.P. Howard, Orally active esters of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of aminoacyloxymethyl esters of 7-[D-(-)mandelamino]-3-[(1-methyl-1H-tetrazo-5-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, *J. Med. Chem.*, **22**, 657 (1979).
 - 32) Y.S. Chough, Y.S. Choo and J.I. Yang, Availability of cephalixin phthalidyl ester as a cephalixin prodrug, *Yakhak Hoeji*, **24**, 11 (1980).
 - 33) S.H. Choi, G.B. Park and Y.W. Choi, J.K. Kim, Pharmaceutical studies of cefoperazone phthalidyl ester, a novel prodrug of cefoperazone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 183 (1987).
 - 34) S.Y. Ahn, J.H. Lee, J.H. Choi and J.P. Burm, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 139 (1992).
 - 35) W. Curran and A.A. Ross, A new potent cephalosporin derivative, *J. Antibiotics*, **36**, 179 (1983).

- 36) A.D. Russell and L.B. Quesnel, Antibiotics Assessment of Antimicrobial Activity and Resistance, Academic Press, p.19-30 (1983).
- 37) C.F. Martin, L.T. Takahashi, J.L. Worsley, C.J. Hagemeyer and L.K. Hall, Analysis of sodium cefazolin in ophthalmic ointment by high performance liquid chromatography, *J. Chromato.*, **402**, 376 (1987).
- 38) G.B. Park, S.H. Choi and Y.W. Choi, J.K. Kim, Studies on synthesis, hydrolysis and oral absorption of piperacillin phthalidyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 139 (1988).
- 39) Y. Shiobara, A. Tachibana, H. Watanabe and T. Sado, Phthalidyl D- α -aminobezyl penicillinate hydrochloride, A new orally ampicillin ester, *J. Antibiotics*, **27**, 665 (1974).
- 40) A. Tachibana, M. Komiya, C. Shiobara, K. Yano and H. Maeno, Absorption, distribution, metabolism and excretion of talampicillin hydrochloride, *J. Infectious Dis.*, **49**, 709 (1975).