

## Cefazolin Phthalidyl Ester의 흡수에 관한 연구

박용채 · 이진환 · 최준식 · 범진필\*

조선대학교 약학대학 \*조선대학교 간호전문대학

### Study on the Absorption of Cefazolin Phthalidyl Ester

Yong Chae Park, Jin Hwan Lee,  
Jun Shik Choi and Jin Pil Burm\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

\*College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

A new cephalosporin derivate, cefazolin phthalidyl ester(CFZ-PT) was synthesized to improve oral absorption and bioavailability of parent drug by esterification of sodium cefazolin(CFZ). Partition coefficient studies showed that CFZ-PR is more lipophilic than CFZ. The pharmacokinetic characteristics of CFZ-PT and CFZ preparations were compared following oral administrations of these compounds to rabbits. The analysis of CFZ in plasma was conducted by HPLC method. The ester compound was not detected in plasma following oral administration of CFZ-PT was increased by yielding 3.5-fold bioavailability rather than CFZ. From the results of this experiment, it was concluded that CFZ-PT could be a novel prodrug of CFZ which can improve the oral bioavailability of CFZ.

### 서 론

Cephalosporin계 항생제는 대부분 경구 투여 시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않을 뿐 아니라, 맛, 냄새, 용해도, 안정성 및 독성등의 단점들을 가지고 있기 때문에, 이들의 단점들

을 개선시키기 위해 이들 약물에 분자수식에 의한 transport moiety를 도입하여 흡수를 증가시키고자 하는 prodrug의 연구가 많이 진행되고 있다.

Cephalosporin계의 prodrug에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔으나<sup>1-4)</sup>, 아직도

penicillin계에 비해 성공한 예는 드물다. Binde-rup등<sup>2)</sup>은 cephaloglycin의 C<sub>4</sub>-acetoxy-methyl 및 pivaloyloxymethyl ester를 합성하여 사람에게 경구투여 했을 때 혈중농도가 cephaloglycin을 근육주사했을 때 보다는 더 높게 나타났다고 보고하였고, Wright<sup>3)</sup> 및 Wheeler등<sup>4)</sup>이 cephalixin phthalidyl ester를 합성하여 혈중농도를 향상시켰고, 또한 Kim등<sup>5)</sup>이 합성한 cefoperazone phthalidyl ester 및 Lee 등<sup>6)</sup>이 합성한 cefazolin pivaloyloxymethyl ester에 관한 보고에서도 이들 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구 투여한 경우 생체이용율이 향상되었음을 보고하였다.

이상의 보고된 연구결과들로부터 cephalosporin계 약물의 경우도 prodrug화 함으로 경구투여가 가능한 제제를 개발할 수 있을 것으로 사려된다. 따라서 저자들은 본 연구에서 cephalosporin계 항생제 중에서도 그람 양성균과 그람 음성균인 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 감염증에 유효하게 사용되는<sup>8+12)</sup> cefazolin (이하 CFZ라 함)의 흡수성을 개선시킨 경구용 prodrug을 개발하고자 cefazolin phtahlidy ester (이하 CFZ-PT라 함)를 합성한<sup>3)</sup> 이 prodrug에 대해 in vitro에서의 유/수분배실험과 가토를 대상으로한 경구투여시의 생체이용율을 평가하고자 하였다.

## 실 험 방 법

### 1. 시료, 시약 및 기기

CFZ-PT는 sodium cefazolin(Yu Han)으로부터 bromophthalate를 사용하여 합성하여 UV, IR 및 PMR로 순수하게 합성되었음을 확인하

였으며, 시약은 n-octanol, ammonium acetate, dimethyl sulfoxide등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 UV/VIS spectrophometer(Bauch & Lomb), HPLC(Waters model 510), microin-fusion pump(Sage Co.)를 사용하였다.

### 2. 유·수 분배실험

유·수 분배실험의 용매로는 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.6 완충액과 n-octanol을 사용하였는데, 실험 하루전 두 용매를 섞은 후 상호 포화 될 수 있도록 하였다. 각 약물을 DMSO 2ml에 녹인 후 pH 완충액 48ml를 가하고 충분히 교반하여 각 약물 농도가  $2 \times 10^{-4}M$ 이 되도록 하였다.

이것을 rotating cell에 조심해서 가하고 여기에 포화시킨 n-octanol 50ml를 기벽을 따라 가한 후 이 cell을 25°C와 36°C의 수용상에서 50rpm으로 회전하면서 10, 20, 30, 60, 90, 120분과 계면이행이 평형에 도달했다고 판단되는 5시간에서 유기용매층 0.2ml를 취하고 여기에 methanol 2ml를 가한 후 CFZ는 274nm에서, 그리고 CFZ-PT는 267nm에서 흡광도를 측정하였다.(Fig. 1)

### 3. 실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0kg전후의 웅성 가토를 풀은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후 체중당 4ml의 우레탄(25%용액)을 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측노란에 폴리에칠렌관(22gauge)을 삽입하여 혈액과 노를 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염

수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

4. CFZ-PT의 생체이용률

CFZ-PT의 생체이용률을 CFZ와 비교 평가를 하기 위해 두 약제를 가토에 일회 경구투여한 후 약물 속도론적 실험을 행하였다. 투여량은 두 약제 모두 가토 체중당 CFZ 150mg에 해당하는 양을 주었으며, 이 때 이들 약제를 증류수에 잘 현탁(3% 용액)시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 혈액채취는 약물 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간에 행하고, 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다.

5. 가토 혈청중 CFZ의 정량

가토 혈청 및 뇨중의 CFZ농도는 Martin 등<sup>14)</sup>의 방법을 약간 수정한 HPLC방법으로 정량하였다. 혈청을 1ml 취한 후 메탄올 2ml를 가하여 재단백하고, 3000rpm에서 30분간 원심분리하여 상등액을 얻은 후, 이것을 다시 0.5um millipore filter로 여과하여, 그 여과액 25ul를 HPLC에 주입하였다.

이 때 HPLC system은 Waters Model 510을 사용하였고, 분석조건으로 컬럼은 u-Bondapak C<sub>18</sub>을, 이동상은 0.05M ammonium acetate (pH 6.8) : methanol혼합액 (75 : 25, v/v%)을 사용하였으며, flow rate는 1.2ml/min로, 그리고 detection은 UV 254nm에서 하였으며, CFZ의 크로마토 그램과 검량곡선은 Fig. 2 및 Fig. 3과 같았다.

6. 약물속도론적 해석

가토에 CFZ 및 CFZ-PT를 각각 투여한 후 얻은 혈청중 CFZ농도-시간곡선으로 부터 1-compartment model에 의거한 여러 약물속도론적 파라메타를 분석하였는데, 이 때 분석은 personal computer(IBM-AT, 80286)를 이용한

MULTI program으로 하였으며, Simple method로 fitting하여 AIC가 가장 낮을 때의 값을 출력하였다.

7. 통계처리

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

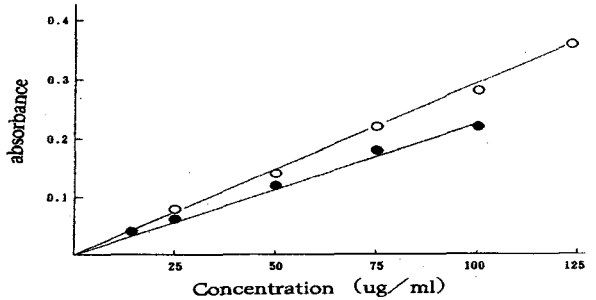


Fig.1 Calibration curve of sodium cefazolin (●) and cefazolin phthalidyl ester (○) by UV spectrophotometer.

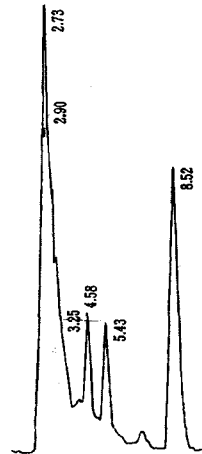


Fig. 2 Chromatogram of sodium cefazolin in serum.

Retention time : 8.52min

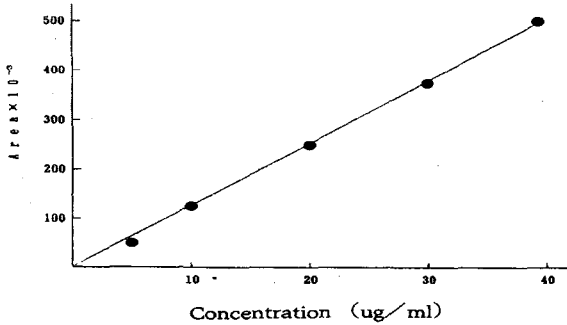


Fig.3 Calibration curve of sodium cefazolin in serum by HPLC assay.

$$y = 12.4x + 4.16 (r = 0.999)$$

### 실험 결과

#### 1. 유·수 계면 이행의 속도론적 해석<sup>15-18)</sup>

유/수 계면에서 약물의 이행 현상은 다음과 같이 요약 할 수 있다.



이 때,  $K_f$ 는 정반응 속도상수이고  $K_b$ 는 역반응 속도상수이다. 여기서 수용액층의 약물의 초농도를  $(C_w)_i$ , 임의의 시간  $t$ 에서의  $n$ -octanol층의 약물농도를  $(C_o)_t$ , 계면이행이 평형에 도달했을 때의  $n$ -octanol층의 약물농도를  $(C_o)_{eq}$ 라고 하면, 다음 식이 얻어진다.

$$(C_o)_t = \frac{(C_w)_i \cdot K_f}{K_f - K_b} [1 - e^{-(K_f + K_b)t}] \dots \text{식(1)}$$

$$\log[(C_o)_t / (C_o)_{eq}] = - \frac{(K_f - K_b)}{2.303} t - \log(C_o)_{eq} \dots \text{식(2)}$$

또, 시간  $t$ 에 대해  $\log[(C_o)_{eq} - (C_o)_t]$ 를 plot하면 그 직선의 기울기로부터  $(K_f + K_b)$ 를 구할 수 있고, 이것을 다음 식에 대입하여  $K_f$  및  $K_b$ 를 구할 수 있다.

$$K_f = \frac{(C_o)_{eq}}{(C_w)_i} (K_f + K_b) \dots \text{식(3)}$$

$$K_b = (K_f + K_b) - K_f \dots \text{식(4)}$$

한편, 평형상태에서의 분배계수 (PC)는 다음 식에서 구할 수 있다.

$$PC = \frac{(K_f)}{(C_b)_i} \dots \text{식(5)}$$

계면이행에 의해 각 pH 완충액으로부터  $n$ -octanol층으로 이행된 약물의 농도 변화를 조사한 결과, CFZ-PT가 CFZ보다 각 pH 완충액에서 훨씬 더 잘 이행됨을 알 수 있었다 (Table I, II). CFZ은 pH 1.2에서 가장 많이 이행되었으며, pH가 증가할수록 감소되었다. 반면 CFZ-PT는 pH 2에서 가장 많이 이행되면서 각각의 pH완충액마다 이행현상을 볼 수 있었다. 이들  $n$ -octanol층의 농도변화를 시간  $t$ 에 대해 semilog paper에 plot한 결과 직선을 나타냈다. 따라서 식 (2)의 1차 반응 속도식에 적용시켜 그 직선의 기울기를 구하고 이것을 식 (3) 및 식 (4)에 대입하여  $K_f$  및  $K_b$ 를 구하였다 (Table III, IV). CFZ-PT의  $K_f$ 값이 25°C에서 CFZ에 비해 각 pH에서 3배에서 17배까지 증가하였고, 36°C에서는 10배까지 증가하였다. 한편, 평형상태하에서의 각 pH완충액과  $n$ -octanol층에 존재하는 약물의 농도비로서 표현되는 분배계수는 식 (5)에 따라  $K_f : K_b$ 의 비로서 구해졌으며 (Table III, IV), CFZ-PT의 분배계수가 CFZ보다 약 4-40배 이상 높게 나타났다. 따라서 invitro transport model을 이용한 계면이행의 실험결과로부터 CFZ의 흡수성을 증대시킨 prodrug으로서의 CFZ-PT의 경우우려 가능성을 예측할 수 있었다.

**Table I.** Transfer rate-pH profile for sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester in a two phase system at 25°C

Samples	Time(min) pH	10	20	30	60	90	120	Equilibrium
CFZ	1.2	2.71	2.68	5.24	10.9	16.1	18.0	21.2
	2.0	2.04	2.69	5.24	10.9	13.4	14.4	17.41
	3.0	1.80	2.68	3.96	4.60	6.52	7.80	10.4
	4.0	-	2.68	0.80	2.68	5.24	7.81	8.44
	5.6	-	2.68	0.12	0.60	2.68	3.90	5.24
CFZ-PT	1.2	45.3	58.6	64.8	67.8	70.2	72.1	73.8
	2.0	65.3	80.5	88.6	93.4	96.6	99.4	99.3
	3.0	56.4	70.5	79.4	86.2	87.8	91.1	96.2
	4.0	54.4	68.4	75.5	80.6	84.0	89.0	92.7
	5.6	43.4	55.1	57.7	62.5	66.7	70.4	71.9

Mean values(ug/ml) of n-octanol phase(n=5). Equilibrium time is 5 hour

**Table II.** Transfer rate-pH profile for sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester in a two phase system at 36°C

Samples	Time(min) pH	10	20	30	60	90	120	Equilibrium
CFZ	1.2	7.80	9.72	11.6	16.1	20.6	24.4	24.9
	2.0	2.68	3.96	11.0	14.2	15.5	14.8	20.6
	3.0	0.76	3.96	6.40	8.20	9.62	10.6	14.2
	4.0	1.41	3.32	6.52	7.80	9.08	10.4	13.6
	5.6	0.12	1.40	5.882	7.16	7.80	9.72	11.0
CFZ-PT	1.2	54.5	59.2	62.4	64.9	66.7	69.0	71.1
	2.0	55.2	64.3	71.5	74.4	77.1	79.4	84.6
	3.0	50.6	70.6	74.1	77.8	80.2	83.4	84.0
	4.0	53.9	62.9	67.8	70.3	74.1	76.5	78.8
	5.6	54.7	62.0	65.7	69.0	71.6	73.4	75.2

Mean values(ug/ml) of n-octanol phase(n=5). Equilibrium time is 5 hour

**Table III.** Transfer rate-pH profile for sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester in a two phase system at 25°C

Sample	pH	$k_f \times 10^4$	$K_b \times 10^4$	PC
CFZ	1.2	41.5	128	0.325
	2.0	32.7	130	0.252
	3.0	12.4	91.5	0.136
	4.0	14.9	138	0.108
	5.6	7.9	123	0.064
CFZ-PT	1.2	139	87.0	1.598
	2.0	200	41.1	4.866
	3.0	135	34.0	3.971
	4.0	144	42.0	3.429
	5.6	138	52.1	2.649

PC : Partition coefficients ( $K_f/K_b$ )**Table IV.** Transfer rate-pH profile for sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester in a two phase system at 36°C

Sample	pH	$k_f \times 10^4$	$K_b \times 10^4$	PC
CFZ	1.2	38.9	96.3	0.404
	2.0	26.8	85.9	0.312
	3.0	18.2	92.8	0.196
	4.0	18.4	98.9	0.186
	5.6	12.6	86.4	0.146
CFZ-PT	1.2	101	69.0	1.464
	2.0	128	54.0	2.370
	3.0	165	70.1	2.354
	4.0	128	68.0	1.882
	5.6	127	75.2	1.689

PC : Partition coefficients ( $K_f/K_b$ )

2. CFZ-PT의 혈중농도 및 생체이용률

CFZ 150mg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여한 후 혈청 CFZ농도-시간곡선과 약물 속도론적 파라메타는 Table V, VI에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여시 CFZ의 최고혈청농도(Cmax), 최고 혈청 농도에 도달시간(Tmax) 및 혈청농도곡선하 면적(AUC)는 각각  $10.9 \pm 2.44$  및  $29.5 \pm 4.59$  ug/ml ( $p < 0.05$ ),

$1.37 \pm 0.25$  및  $2.07 \pm 0.36$ hr, 그리고  $90.1 \pm 9.92$  및  $318 \pm 56.8$ hr · ug/ml ( $p < 0.01$ )로 나타났다. 즉 CFZ-PT투여군이 CFZ투여군에 비해 Cmax 및 AUC가 유의성있게 증가 하였음을 알 수 있었다. 그러나 두 제제간의 소실속도정수(Kel) 및 생물학적반감기( $T_{1/2}$ )는 별 차이가 없었다. CFZ의 AUC에 대한 CFZ-PT의 상대적 생체이용률은 354%로 유의성있게( $p < 0.01$ ) 증가하여 흡수가 촉진되었음을 알 수 있었다.

**Table V.** Serum concentration(ug/ml) if sodium cefazolin after administration(150mg/kg as sodium cefazolin) of sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester.

Time(hr) Samples	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	8	12
CFZ	6.40±0.72	7.52±0.64	9.84±0.98	11.04±0.94	10.12±1.24	9.80±2.11	8.12±0.69	6.00±0.54	2.48±0.32
CFZ-PT	10.56±1.65	18.02±2.56**	22.66±3.98**	26.72±4.23**	30.21±5.33*	31.26±2.01**	25.34±1.69**	16.29±2.65**	10.03±0.99**

Mean values±S.E.(n=5)

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

**Table VI.** Pharmacokinetic parameters of sodium cefazolin and cefazolin phthalidyl ester.

Parameters Samples	Cmax ¼ug/ml	Tmax (hr)	AUC (hr · ug/ml)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr)	T½ (%)	Fr
CFZ	10.9±2.44	1.37±0.25	90.1±9.92	2.14±0.33	0.137±0.024	5.07±0.52	100
CFZ-PT	29.5±4.59	2.07±0.36	318±56.8**	1.27±0.32*	0.117±0.029	5.92±0.98	354±45.6

Mean values±S.E.(n=5)

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

Bf; Relative bioavailability to CFZ( $AUC_{CFZ-PT} / AUC_{CFZ} \times 100$ )

## 고 질

CFZ는 위장관에서 거의 흡수가 되지않아 주사제로만 사용되고 있어 경구투여가 가능한 prodrug을 개발하고자 CFZ에 bromophthalide를 반응시켜 순수한 CFZ-PT를 UV, IR, PMR spectrum으로 확인한 후<sup>13)</sup> 생물 약제학적 실험을 하였다.

CFZ-PT의 경우 유·수 분배실험에서 CFZ에 비해 지용성이 증가했음을 알 수 있었는데, 이것은 pivaloyloxymethyl기에 의한 것으로<sup>19)</sup> CFZ의 흡수를 증가시켜 CFZ투여시보다 혈청 CFZ농도를 약 3배이상 향상시켰다. 이와같은 결과는 Clayton<sup>20)</sup>이 보고한 ampicillin phthalidyl ester와 Kim등<sup>6, 21)</sup>이 보고한 cefoperazone phthalidyl ester와 piperacillin phthalidyl ester 등의 연구 결과와 잘 일치하는데, 이들 prodrug도 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 non-specific esterase에 의해 parent drug인 CFZ로 가수분해 됨을 나타내주는 것으로 사려된다.

## 결 론

흡수가 촉진된 cefazolin(CFZ)의 prodrug을

개발할 목적으로 cefazolin phthalidy ester (CFZ-PT)를 합성하여 in vitro 및 invivo 실험을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 25℃ 및 36℃에서 각 pH완충액 및 n-octanol을 이용한 유/수 분배실험으로 CFZ-PT가 CFZ에 비해 지용성이 크게 증가하였음을 알 수 있었다.
2. CFZ-PT의 경구투여시 CFZ에 비해 최고 혈중농도와 AUC가 유의성있게 증가 하였으며 최고 혈중농도 도달시간은 연장되었다. 상대적 생체이용율은 CFZ투여에 비해 354% 증가하여 흡수가 촉진되었음을 알 수 있었다.
3. 이상의 결과에서 CFZ-PT는 CFZ의 흡수가 증대된 prodrug로서 경구투여가 가능하리라 사려된다.

## 참 고 문 헌

1. Saikawa, I., Takano, S., Momonoi, K., Takakura, I. and Yoshida, C.: Studies on  $\beta$ -lactam antibiotics for medicinal purpose, Yakugaku Zassi, 99, 929 (1979).
2. Einderup, E., Godtf-Edsen, W.O. and Roholt, K.: Orally active cephaloglycin esters,



- J. Antibiotics, 24, 767 (1971)
3. Wright, W.E., Wheeler, W.J., Frogge, V.D. and Finley, D.R. : Orally active esters of cephalosporin antibiotics. Synthesis and biological properties of the acetoxymethyl ester of cefamandole, J. Antibiotics, 32, 1155 (1979).
  4. Wheeler, W.J., Preston, D.A., Wright, D.E., Huffman, G.W. and Howard, D.P. : 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).
  5. Chough, Y.S., Choo, Y.S. and Yang, J.I. : Availability of cephalixin phthalidyl ester as a cephalixin prodrug, Yakhak Hoeji, 24, 11 (1980).
  6. Kim, J.K., Choi, S.H., Park, G.b. and Choi, Y.W. : Pharmaceutical studies of cefoperazone phthalidyl ester, a novel prodrug of cefoperazone, J.Kor.Pharm.Sci., 17, 183 (1987).
  7. Ahnn,S.Y., Lee, J.H., Choi, J.S. and Burm, J.P. : Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin pivaloxyloymethyl ester, J. Kor. Pharm. Sci., 22, 139 (1992).
  8. Sabath, L.D., Wilcox,C., Garner, C. and Finland, M. : In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates, J. Infect.Dis., 128, 320 (1973)
  9. Neu,H.C. : Clinical uses of cephalosporins, Lancet, 2, 252 (1982).
  10. Garzone,P., Lyon, J.and Yu, V.L. : Third generation and investigational cephalosporins, Drug Intell. Clin. Pharm., 2, 448 (1983).
  11. Schumacher, G.E. : Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporin and penicillin, Clin. Pharm. 2, 448 (1983).
  12. Nishida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y., Yokoto, Y. and Goto, S. : In vitro and in vivo evaluation of cefazolin, a new cephalosporin derivative, antimicrob. Agents Chemother., 1969, 236 (1970).
  13. Lee, J.H. and Kim, G.N. : Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin phthalidyl ester, J. Kor. Pharm. Sci., 24, 233 (1992).
  14. Martin, C.F., Takahashi, L.T., Worsley, J.L., Hagemeyer, C.J. and Hall, L.K. : Analysis of sodium cefazolin in ophthalmic ointment by high performance liquid chromatography, J. Chromato., 402, 376 (1987).
  15. Choi,Y.W. and Kim, J.K. : Oil-water interface transfer of cefoperazone pivaloyloxy-methyl ester, J. Kor. Pharm. Sci., 19, 21 (1989).
  16. Tsuji, A., Kubo, O., Miyamoto, E. and Yamana, T. : Physicochemical properties of  $\beta$ -lactam antibiotics : Oil-water distribu-

- tion, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1675 (1979).
17. Yalkowsky, S.H., Valvani, S.C. and Roseman, T.J. : Solubility and partition coefficients, *J.Pharm. Sci.*, 72, 866 (1983).
  18. Hagkenschied, T.L. and Tomlinsion, E. : Correlation between alkane/water and octanol/water distribution coefficients and isocratic reversed phase liquid chromatographic capacity factors of acids, bases and neutrals, *Int. J.Pharm.*, 16, 225 (1983).
  19. Curran, W. and Ross.A.A. : A new potent cephalosporin derivative, *J.Antibiotics*, 36, 179 (1983).
  20. Clayton, J.P., Cole, M., Elson, S.W. and Ferres, H. : BRL.8988(Talampicillin), a well absorbed oral form of ampicillin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 5, 670 (1974).
  21. Kim, J.K., Park, H.B., Choi, S.H. and Choi, Y.W. : Studies on synthesis, hydrolysis and oral absorption of piperacillin phthalidyl ester, *J.Kor.Pharm.Sci.*, 18, 139 (1988).
  22. Shiobara, Y., Tachibana, A., Watanabe,H. and Sado,T. : Phthalidyl D- $\alpha$ -aminobenzyl penicillinate hydrochloride, a new orally ampicillin ester, *J. Antibiotics*, 27, 665 (1974)
  23. Tachibana, A., Komiya, M., Shiobara, C., Yano, K. and Maeno, H. : Absorption, distribution, metabolism and excretion of talampicillin hydrochloride, *J. Infectious Dis.*, 49, 709 (1975).
  24. Alhaider, A.A., Selassie, C.D., Chua, S.O. and Lien, E.J. : Measurements of isoniazidation constants and partition coefficients of guanazole prodrugs, *J.Pharm.Sci.*, 71, 89 (1982).
  25. Houston, J.B., Upshall, D.G. and Bridges, J.W. : Futher studies using carbamate esters as model compounds to investigate the role of lipophilicity in the gastrointestinal absorption of foreign compounds, *J. Phrmacol.Exp. Ther.*, 195, 67 (1975).
  26. Hansch, C. and Clayton, J.N. : Lipophilic character and biological activity of drugs, *J.Pharm. Sci.*, 62, 1 (1973)
  27. Houston, J.B., Upshall, D.G. and Bridges, J.W. : A reevaluation of the importance of partition coefficients in the gastrointestinal absorption of anutrients, *J.Pharmacol.Exp. Ther.*, 189, 244 (1974).
  28. Tsuji, A., Miyamoto, E., Terasaki, T. and Yamana, T. : Carbenicillin prodrugs, *J. Pharm.Sci.*, 71, 4 (1982).
  29. Tsuji,A., Miyamoto, E., Kagami, I., Sakaguch, H. and Yamana, T. : G.I. absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics : Kinetic assessment of competing absorption and degradation in G.I. tract, *J. Pharm.Sci.*, 67, 1701 (1987).