

세파졸린의 경구투여를 위한 프로드럭의 개발 -세파졸린 에톡시카보닐에틸 에스텔의 합성, 분배계수 및 항균력-

정영국 · 범진필* · 최준식 · 이진환†

조선대학 약학대학

*조선대학교 간호전문대학

(1994년 10월 5일 접수)

Development of Cefazolin Prodrug for Oral Administration -Synthesis, Partition Coefficient and Antibacterial Activity of Cefazolin Ethoxycarbonylethyl Ester-

Young Guk Jung, Jin Pil Burm,* Jun Shik Choi and Jin Hwan Lee†

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

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

(Received October 5, 1994)

Cefazolin ethoxycarbonylethyl ester (CFZ-ET) was synthesized to improve oral absorption and bioavailability of the parent drug by esterification of sodium cefazolin (CFZ-Na). The successful synthesis of CFZ-ET was identified with analysis of UV spectra, FT-IR spectra and NMR spectra. Partition coefficient studies showed that CFZ-ET was more lipophilic than CFZ-Na and the ester was hydrolyzed into the parent drug *in vivo*. Although CFZ-ET did not have antimicrobial activity *in vitro*, the plasma taken after the oral administration of CFZ-ET had antimicrobial activity. Based on above observations, CFZ-ET might be rapidly hydrolyzed to CFZ in the body. Therefore, it may be concluded that CFZ-ET could be a novel prodrug of CFZ which can improve the bioavailability of CFZ-Na.

Keywords—Cefazolin ethoxycarbonylethyl ester, Sodium cefazolin, Prodrug, Partition coefficients, Antimicrobial activity.

광범위 항생제로 사용되고 있는 세파졸린 나트륨 (이하 CFZ-Na라 함)은 제 1세대 세파로스포린계 항생제로¹⁾ 그람 양성균과 그람 음성균인 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 감염증에 유효하게 사용되고 있다.²⁻⁵⁾ 그러나 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에 임상에서는 근육 및 정맥주사로만 투여되고 있다. 이 약물은 다른 세파로스포린계 항생제에 비해 혈중농도가 장시간 유지되고,^{6,7)} 단백결합이 75~

80%로 높게 보고 되고 있다.^{8,9)} 또한 CFZ-Na는 정상 신기능을 가진 환자에게 투여시 24시간내 투여량의 80~90%가 미변화체로 신장을 통해 배설되기 때문에 신장장애 환자에서는 신장의 기능에 따라 투여량을 조절하여야 함이 보고되어 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾ 또한 대부분의 세파로스포린계 항생제는 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에 이들 약물에 분자수식에 의한 transport moiety를 도입한 프로드럭으로 만들어 경구투여를 가능하게 하고 또 맛,

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

냄새, 용해도, 안정성 및 독성등의 단점을 개선해야 할 필요가 있다.

그러나 페니실린계 프로드럭에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔으나,¹⁵⁻¹⁷⁾ 아직도 세파로스포르린계의 프로드럭에 있어서는 성공한 예가 많지 않다.²⁸⁻³¹⁾ Binderup 등²⁹⁾은 세파로글리신의 C₄-아세톡시메틸 및 피바로일옥시메틸 에스테를 합성하여 사람에게 경구투여했을 때 혈중농도가 세파로글리신을 근육주사했을 때보다도 더 높게 나타났다고 보고하였고, Wright³⁰⁾ 및 Wheeler 등³¹⁾도 유사한 결과를 보고하였다. 국내에서도 Chough 등³²⁾이 합성한 세파랙신 프탈리딜 에스테르와 또한 Kim 등³³⁾이 합성한 세포페라존 프탈리딜 에스테르에서 흡수가 향상되었다는 보고가 있고, Ahn 등³⁴⁾과 Park 등³⁵⁾이 합성한 세파졸린 피바로일옥시메틸 에스테르와 세파졸린 프탈리딜 에스테르에 관한 보고에서도 이들 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구투여한 경우 생체이용율이 향상되었음이 보고되어 있다.

따라서 저자들은 세파로스포르린계 항생제인 CFZ-Na의 흡수성을 더욱 개선시킨 경구용 프로드럭을 개발하고자 세파졸린 에톡시카보닐에틸 에스테르(이하 CFZ-ET라 함)을 합성하였고, 이 합성품에 대해 *in vitro*에서의 유/수 분배계수와 미생물을 이용한 항균력 실험을 한 바 유의성있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

시료 및 시약은 세파졸린 나트륨 (Sigma Chemical Co.), 탄산 클로로디에틸 (SNPE Chemie Co.), N,N-디에틸포름아미드 (DMF), 아세톤, 초산에틸, n-옥탄올, 초산암모늄, 디메틸설폭시드 (DMSO), 벤젠, 중조, 헥산 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 NMR (Bruker, FT-80MHz), IR (Perkin Elmer, Model 783), UV/VIS spectrophotometer (Bauch & Lomb, Model 210), HPLC (Waters, Model 510), microinfusion pump (Sage Co.)를 사용하였다.

CFZ-ET의 합성

CFZ-Na 9.54 g (0.01 M)을 DMF 28 ml에 용해시키고 탄산 클로로디에틸 4.26 g (0.01 M)을 가한 다

음, 50~60°C 수욕상에서 6시간동안 반응시켰다. 이 반응액을 빙수에 점적하여 생긴 생성물을 여과한 다음 증류수로 수회 세척하였다. 건조 후 초산에틸로 용해한 다음 5% 중조용액으로 추출하여 미반응물을 제거한 후 감압증발시키고 그 잔류물을 소량의 아세톤에 용해시킨 다음, 이 용액을 헥산에서 결정을 석출시켜 CFZ-ET를 얻었다. (Fig. 1) 그리고 CFZ-ET의 합성을 확인하기 위해서 TLC, IR 및 NMR spectrum을 얻었다.

유/수 계면이행 실험

n-옥탄올층과 각 pH 완충액층과의 약물의 이행 및 분배계수 실험의 용매로는 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.6 완충액과 n-옥탄올을 사용하였다. 각 약물을 DMSO 2 ml에 녹인 후 pH 완충액 48 ml를 가하여 약물농도가 $2 \times 10^{-4} M$ 이 되도록 하였다. 이것을 rotating cell에 가하고 여기에 n-옥탄올 50 ml를 가한 후 25°C와 36°C의 수욕상에서 50 rpm으로 평행상태에 도달할 때까지 회전시키면서 유기용매층을 각각 10, 20, 30, 60, 90, 120분과 그리고 평행에 도달했다고 생각되는 6시간에서 0.2 ml씩 취하고, 메탄올 2 ml를 가한 후 CFZ-Na는 274 nm에서, 그리고 CFZ-ET는 270 nm에서 흡광도를 측정하여 분배계수를 산출하였다. 이때 pH 1.2, 2.0 완충액은 0.2 M 염화칼륨용액에 0.2 M 염산용액으로 pH를 조절하였으며, pH 3.0, 4.0, 5.6 용액은 0.1 M 구연산용액과 0.2 M 인산일수소나트륨용액으로 조절하였다.

동물실험

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg전후의 웅성 가토를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후 체중 kg당 4 ml의 25% 우레탄용액을 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 좌측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관 (22 gage)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

항균력 실험

CFZ-ET의 항균력을 CFZ-Na와 비교 평가를 하기 위해 두 약제를 가토에 경구투여시켜 혈액을 채취하여 실험을 행하였다. 경구투여시의 투여량은 두 약제 모두 가토 체중 kg 당 CFZ-Na 150 mg에 해당하는 양을 투여하였으며, 이때 이들 약제를 증류수에 잘 현탁시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 혈액채취는 약물을 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4, 8시간

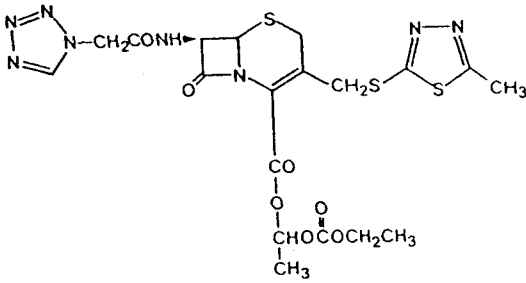


Figure 1—Chemical structure of sodium cefazolin ethoxy carbonylethyl ester.

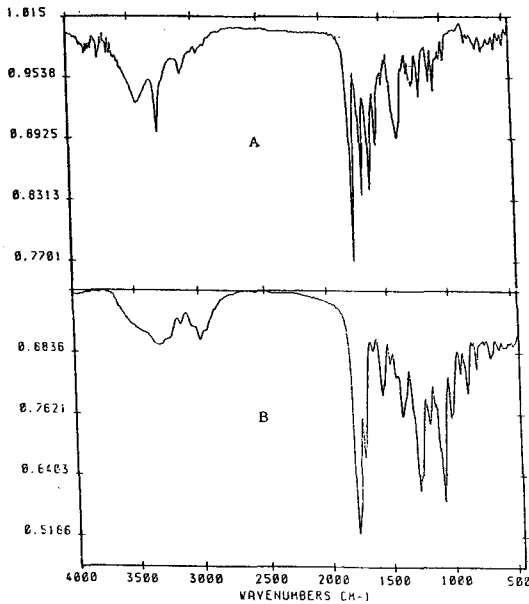


Figure 2—IR spectrum of sodium cefazolin (A) and cefazolin ethoxycarbonylethyl ester (B).

까지 행하였고, 3000 rpm에서 15 분간 원심분리한 후 혈청을 분리하여 일본 항생물질 의약품기준에 준하여 Disk 평판법³⁶⁾에 따라 항균력 실험을 실시하였다. 균주로는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633을 이용하여 균발육저지환을 측정하였다.

결 과

CFZ-ET의 합성 확인

TLC분석—CFZ-Na로부터 CFZ-ET의 합성과정중 CFZ-ET 생성을 확인하기 위해 실리카겔 60F₂₅₄ 및 전개용매로 벤젠 : 테트라하이드로푸란 : 메탄올 혼합용액 (4 : 2 : 1)을 사용한 TLC의 결과 CFZ-Na의

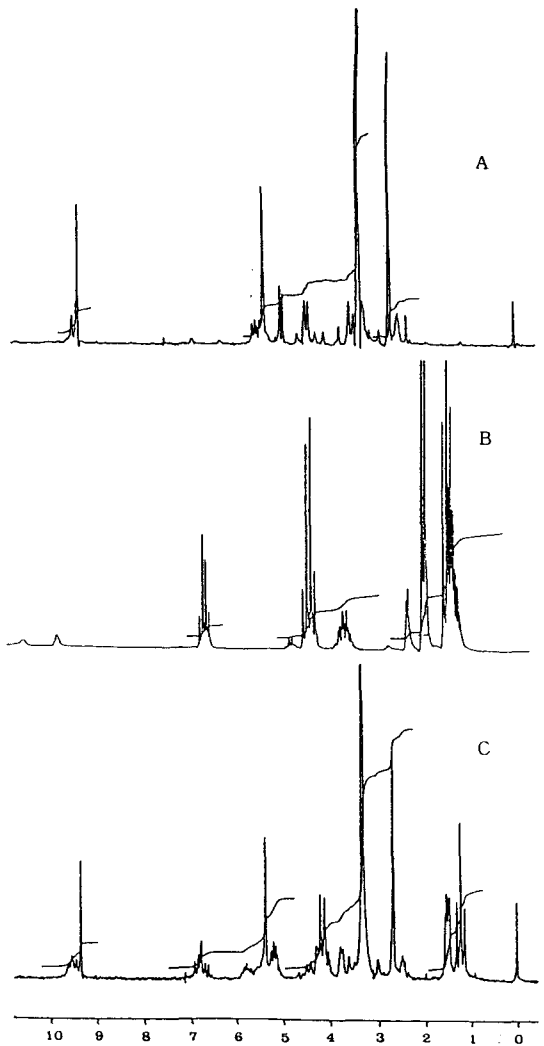


Figure 3—PMR spectrum of sodium cefazolin (A), 1-chlorodiethylcarbonate (B) and cefazolin ethoxycarbonylethyl ester (C).

R_f는 0.33, CFZ-ET의 R_f는 0.73으로 나타나 CFZ-ET가 새로운 물질임을 알 수 있었다.

IR-Spectrum—합성된 물질의 IR-spectrum을 분석한 결과 CFZ-Na의 고유 피크외에 CFZ-ET의 에톡시카보닐에틸기에서 에스텔의 -CO- bond에 의한 피크가 1074, 1270 cm⁻¹에 나타난 것으로 보아 CFZ-ET가 합성되었음을 확인할 수 있었다 (Fig. 2).

NMR-Spectrum—CFZ-Na의 ¹H-NMR spectrum을 분석한 결과 8.94, 5.92, 5.08~4.97, 4.50~4.30, 2.75 및 1.23 ppm에서 특징적인 signal이 나타났으며, CFZ-ET의 경우에는 에톡시카보닐에틸

Table I—Partition Coefficients for the Interface Transfer of Sodium Cefazolin and Cefazolin Ethoxycarbonylethyl Ester in a Two Phase System at 25°C

Sample	pH	$K_f \times 10^4$	$K_b \times 10^4$	PC
CFZ-Na	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-ET	1.2	27.5	60.2	0.456
	2.0	49.9	88.2	0.567
	3.0	40.0	78.3	0.511
	4.0	32.1	65.2	0.493
	5.6	26.3	54.6	0.481

PC=Partition coefficients (K_f/K_b)

Table II—Partition Coefficients for the Interface Transfer of Sodium Cefazolin and Cefazolin Ethoxycarbonylethyl Ester in a Two Phase System at 36°C

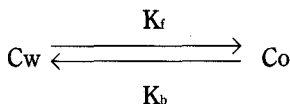
Sample	pH	$K_f \times 10^4$	$K_b \times 10^4$	PC
CFZ-Na	1.2	38.9	96.3	0.404
	2.0	26.8	85.9	0.404
	3.0	18.2	92.8	0.196
	4.0	18.4	98.9	0.186
	5.6	12.6	86.4	0.146
CFZ-ET	1.2	37.9	52.6	0.719
	2.0	30.5	39.6	0.771
	3.0	32.5	44.2	0.734
	4.0	24.3	33.7	0.722
	5.6	31.5	48.0	0.655

PC=Partition coefficients (K_f/K_b)

기에 의한 signal이 6.81, 4.29~4.09, 1.56~1.12 ppm에서 나타났다. 따라서 본 목적 물질인 CFZ-ET가 순수하게 합성되었음을 확인할 수 있었다 (Fig. 3).

유/수 계면이행

유/수계면에서의 약물분자의 이행현상은 다음과 같은 가역과정으로 요약할 수 있다.



이때, K_f 는 정반응 속도상수이고 K_b 는 역반응 속도상수이다. 여기서 수용액층 약물의 초농도를 (C_w)_i, 임의의 시간 t에서의 n-옥탄올층의 약물농도

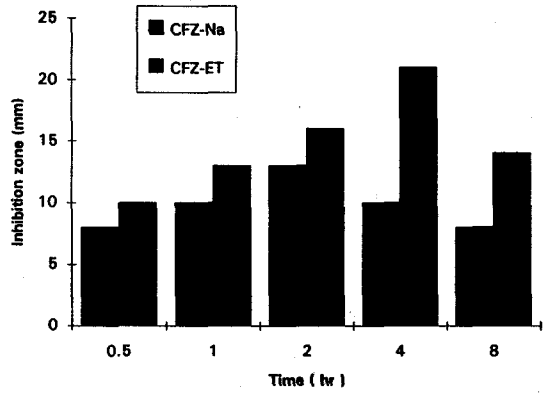


Figure 4—Comparison of inhibition zone diameter of the plasma taken after oral administration of sodium cefazolin (150 mg/kg oral) and cefazolin ethoxycarbonylethyl ester (150 mg/kg as CFZ-Na oral) in rabbits. Mean values ± S.E.(n=5).

를 (C_o)_t, 계면이행이 평형에 도달했을 때 n-옥탄올층의 약물농도를 (C_o)_{eq} 라고 하면, 다음 식이 얻어진다.³⁷⁻³⁸⁾

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

$$\log[(C_o)_{eq} - (C_o)_t] = -\frac{(K_f + K_b)}{2.303} t + \log (C_o)_{eq}$$

또, 시간 t에 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.

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

$$K_b = (K_f + K_b) - K_f$$

한편, 평형상태에서의 분배계수 PC 는 다음 식에서 구할 수 있다.

$$PC = \frac{K_f}{K_b}$$

여러 pH의 완충액과 n-옥탄올을 이용하여 구한 분배계수 측정에서 CFZ-ET가 각 pH완충액에서 CFZ-Na보다 분배계수가 높게 나타났다. CFZ-ET의 분배계수가 25°C 및 36°C에서 CFZ-Na에 비해 4~9배 이상 높게 나타나므로 CFZ-ET를 CFZ-Na의 흡수성을 증가시킨 프로드럭으로 개발할 가능성이

있을 것으로 사료된다 (Table I, II).

CFZ-ET의 항균력

CFZ-ET의 항균력을 *in vitro*에서 *Bacillus subtilis* ATCC 6633균주를 이용하여 발육저지환 지름을 측정된 결과, 프로드럭 자체는 항균력이 없었으나 CFZ-ET를 투여한 가토의 혈청은 항균력을 나타내었다 (Fig. 4). 이로써 투여된 CFZ-ET가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고, 이것이 항균력을 나타냄을 알 수 있었다.

고 찰

β -락탐계 항생제의 대표적인 프로드럭으로는 암피실린을 대상으로 한 탈암피실린, 바캄피실린 및 피밤피실린 등이 있다.¹⁵⁻²⁰ 탈암피실린은 암피실린에 프탈리딜기를 결합시킨 것으로 경구투여시 암피실린에 비해 생체이용율이 2.5~3배 증가하였다고 보고되었으며,^{15,20} 바캄피실린은 에톡시카보닐에틸기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라져 생체이용율이 암피실린에 비해 1.3~1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였음이 보고되었다.¹⁹ 또한 피바로일옥시메칠기를 결합시킨 피밤피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사했을 때와 거의 동일하게 나타났음을 보고 하였다.¹⁶⁻¹⁸ 이러한 현상은 일반적으로 암피실린이 프탈리딜, 에톡시카보닐에틸 및 피바로일옥시메칠 에스테르화됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배되므로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다.²¹⁻²⁶ 그리고 피페라실린 피바로일옥시메칠 에스테르경우도 암피실린의 프로드럭과 같은 보고를 하고 있다.²⁷ CFZ-ET의 경우 유/수 분배실험에서 CFZ-Na에 비해 지용성이 크게 증가했음을 알 수 있었는데, 이것은 에톡시카보닐에틸기에 의한 것으로³⁹ 생각된다. 이와같은 결과는 Kim 등³³이 보고한 세포페라존 프탈리딜 에스테르의 연구결과와 Ahn 등³⁴, Prak 등³⁵ 및 Lee 등⁴⁰이 연구한 세파졸린 피바로일옥시메칠 에스테르와 세파졸린 프탈리딜 에스테르 등의 연구결과와 일치하는데, 이들 프로드럭도 경구투여할 경우 이들의 parent drug보다 흡수가 증대되었음이 보고되었다. 또한 항균력 실험에서도 CFZ-ET는 *in vitro*상에서 항균력을 나타내지 않은 반면, 이를 경구투여한 혈청에

서는 항균력을 나타내었다. 이는 CFZ-ET가 체내의 에스테라제에 의하여 가수분해되고 parent drug인 CFZ으로 유리되어 이것이 항균력을 나타내고 있음을 보여준다.

이상의 결과들을 볼 때 CFZ-ET는 CFZ-Na에 비해 지용성이 증가되어²¹⁻²⁶ 이 CFZ-ET를 경구투여가 가능한 CFZ-Na의 프로드럭으로써 개발할 가치가 있는 것으로 사료된다.

본 실험에서 행한 합성법으로는 CFZ-ET의 수득율이 약 39.2%이었으나 수득율을 더 높일 수 있는 합성연구를 진행하고자 한다. 다만 본 실험에서는 일차적으로 프로드럭으로써 유/수 분배계수 실험과 항균력 실험을 하였으나, 계속하여 가토를 이용하여 흡수, 배설 및 가수분해 실험을 하고자 한다.

결 론

경구투여가 가능한 세파졸린 (CFZ)의 프로드럭을 개발할 목적으로 세파졸린 에톡시카보닐에틸 에스테르 (CFZ-ET)을 합성하여 유/수 분배계수 및 항균력실험을 한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다. CFZ-Na과 탄산 클로로디에칠을 50~60°C 수욕상에서 반응시켜 TLC분석, IR 및 NMR-spectrum을 확인하여 순수한 CFZ-ET의 미백색 분말을 얻었다. pH 1.2-5.6의 완충액 및 n-옥탄올을 이용한 유/수 분배계수 실험으로 CFZ-ET가 CFZ-Na에 비해 지용성이 증가하였으며 항균력실험으로 CFZ-ET가 *in vitro*에서는 항균력을 나타내지 않는 반면 경구투여후 얻은 혈청에서는 항균력을 나타내는 것으로 보아 CFZ-ET는 생체내에서 parent drug인 CFZ으로 가수분해되어 항균력을 나타내는 것으로 CFZ의 프로드럭임을 확인하였다. 이상의 결과로 CFZ-ET는 CFZ-Na의 흡수를 개선시킨 프로드럭으로 개발할 가능성이 있는 것으로 사료된다.

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.*, 5, 236-241 (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**, 320-328 (1973).
- 3) H.C. Neu, Clinical uses of cephalosporins, *Lancet*, **2**, 252-259 (1982).
- 4) P. Garzone, J. Lyon and V.L. Yu, Third generation and investigational cephalosporins, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **2**, 448-455 (1983).
- 5) G.E. Schumacher, Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporins and penicillin, *Clin. Pharm.*, **2**, 448-453 (1983).
- 6) W.M.N. Kirby and Y.C. Reggme, Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins, *J. Infect. Dis.*, **128**, 341-349 (1973).
- 7) P. Deschepper, C. Harvengt, C. Vranckx, B. Boon and B. Lamy, Pharmacologic study of cefazolin in volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 83-90 (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* 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**, 347-355 (1973).
- 10) C.H. Nightingale, D.S. Greene and R. Quintiliani, Pharmacokinetics and clinical uses of cephalosporin antibiotics, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1899-1906 (1975).
- 11) R. Quintiliani and C.H. Nightingale, Cefazolin, *Ann. Intern. Med.*, **89**, 650-659 (1978).
- 12) J.M. Brogard, F. Comete and M. Pinget, Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics, *Antibiot. Chemother.*, **25**, 123-129 (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**, 606-611 (1975).
- 14) M.D. Bergeron, J.L. Bruschi, M. Barza and L. Weinstein, Bacterial activity and pharmacology of cefazolin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **4**, 396-403 (1973).
- 15) J.P. Clayton, M. Cole, S.W. Elson and H. Ferrer, BRL.8988 (Talampicillin), well absorbed oral form of ampicillin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **5**, 670-679 (1974).
- 16) W.E. Daehne, E. Frederiksen, F. Gundersen, H.J. Morch and W.O. Godtfredson, Acyloxymethyl esters of ampicillin, *J. Med. Chem.*, **13**, 607-614 (1970).
- 17) G.N. Jansen and T.J. Russell, Some novel penicillin derivatives, *J. Chem. Soc.*, **21**, 132-139 (1965).
- 18) J.C.K. Loo, E.L. Foltz, H. Wallick and K.C. Kwan, Pharmacokinetics of pivapicillin and ampicillin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 35-44 (1974).
- 19) M. Rozenzweig, M. Staquet and J. Klaster-sky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 592-604 (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 penicillins, *J. Med. Chem.*, **19**, 1385-1394 (1976).
- 21) 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**, 89-96 (1982).
- 22) 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**, 67-75 (1975).
- 23) C. Hansch and J.N. Clayton, Lipophilic character and biological activity of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1-12 (1973).
- 24) 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**, 244-256 (1974).
- 25) A. Tsuji, E. Miyamoto, T. Terasaki and T. Yamana, Carbenicillin prodrug, *J. Pharm. Sci.*,

- 71, 4-13 (1982).
- 26) A. Tsuji, E. Miyamoto, I. Kagami, H. Sakaguch 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**, 1701-1711 (1987).
- 27) S.A. Kang, Studies on oral absorption of piperacillin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 49-60 (1988).
- 28) I. Saikawa, S. Takano, K. Momonoi, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on β -lactam antibiotics for medicinal purpose, *Yakugaku Zassi*, **99**, 929-938 (1979).
- 29) E. Binderup, W.O. Godtfredsen and K. Roholt, Orally active cephaloglycin esters, *J. Antibiotics.*, **24**, 767-775 (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 acetoxymethyl ester of cefamandole, *J. Antibiotics.*, **32**, 1155-1162 (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-(-)mandel-amino]-3-[(1-methyl-1H-tetrazo-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, *J. Med. Chem.*, **22**, 657-666 (1979).
- 32) Y.S. Chough, Y.S. Choo and J.I. Yang, Availability of cephalixin phthalidyl ester as a cephalixin prodrug, *Yakhak Hoeji.*, **24**, 11-22 (1980).
- 33) J.K. Kim, S.H. Choi, G.B. Park and Y.W. Choi, Pharmaceutical studies of cefoperazone phthalidyl ester, a novel prodrug of cefoperazone, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **17**, 183-192 (1987).
- 34) S.Y. Ahnn, J.H. Lee, J.H. Choi and J.P. Burm, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **22**, 139-145 (1992).
- 35) Y.C. Park, J.H. Lee, J.S. Choi, J.P. Burm, Study on the absorption of cefazolin phthalidyl ester, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **3**, 61-70 (1993).
- 36) A.D. Russell and L.B. Quesnel, Antibiotics assessment of antimicrobial activity and resistance, Academic press, 19-30 (1983).
- 37) G.E. Schumacher and J.B. Nagwekar, Kinetic and thermodynamic aspects of *in vitro* interface transfer of sulfonamides II, *ibid.*, **63**, 245-249 (1974).
- 38) A. Tsuji, O. Kubo, E. Miyamoto and T. Yamana, Physicochemical properties of beta-lactam antibiotics: Oil water distribution, *ibid.*, **66**, 1675 (1977).
- 39) W. Curran and A.A. Ross, A new potent cephalosporin derivative, *J. Antibiotics.*, **36**, 179-188 (1983).
- 40) J.H. Lee and G.N. Kim, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin phthalidyl ester prodrug, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 61-69 (1993).