

세프테졸 프탈리미딜 에스텔의 흡수에 관한 연구

이진환 · 최준식 · 김은철
조선대학교 약학대학

Study on the Absorption of Ceftezole Phthalimidyl Ester

Jin Hwan Lee, Jun Shick Choi, and Eun Cheol Kim
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Phthalimidyl ester of ceftezole (CFZ-PT) was synthesized as a prodrug by esterification of ceftezole (CFZ) with N-bromophthalimide. CFZ-PT was more lipophilic than CFZ when the lipophilicity was assessed by partition coefficients between n-octanol and water at various pH. The pharmacokinetic characteristic of CFZ-PT and CFZ preparations were compared following oral administrations of these compounds to rabbits. CFZ-PT is expected to be metabolized rapidly to CFZ in the body. The metabolism process appears to be hydrolysis of the ester to CFZ, the parent drug of CFZ-PT. In vivo metabolism of CFZ-PT to CFZ was confirmed in rabbit by HPLC analysis. CFZ concentration in the serum samples taken after oral administration of CFZ-PT (equivalent amount of CFZ) were released and higher than those of CFZ. Oral bioavailability of CFZ-PT was 1.9 fold higher than that of CFZ in rabbits because of enhanced lipophilicity and absorption. Finally, it was concluded that CFZ-PT appears useful as a prodrug of CFZ to improve the oral bioavailability of CFZ. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 133-138)

□ Keywords - Ceftezole phthalimidyl ester, Ceftezole, Prodrug, Partition coefficient, Hydrolysis, Bioavailability

Cephalosporin계 항생제는 대부분 경구 투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않을 뿐 아니라,¹⁻⁶⁾ 맛, 냄새, 용해도, 안정성 및 독성 등의 단점들을 가지고 있기 때문에, 이들의 단점들을 개선시키기 위해 이들 약물에 분자수식에 의한 transport moiety를 도입하여 흡수를 증가시키고자 하는 prodrug의 연구가 많이 진행되고 있다. β -Lactam계 항생제의 대표적인 prodrug로 암피실린을 대상으로 한 탈암피실린, 바캄피실린 및 피밤피실린 등이 있다.^{7,8)} 탈암피실린은 암피실린에 프탈리디기를 결합시킨 것으로 경구투여시 암피실린에 비해 생체이용률이 2.5-3배 증가하였다고 보고되었으며,^{7,8)} 바캄피실린은 에톡시카보닐옥시메틸기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라져 생체이용률이 암피실린에 비해 1.3-1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였음이 보고되었다.⁹⁾ 또한 피바로일옥시메틸기를 결합시킨

피밤피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사 했을 때와 거의 동일하게 나타났음을 보고하였다.¹⁰⁻¹²⁾ 이러한 현상은 일반적으로 암피실린에 프탈리딜, 에톡시카보닐옥시메틸 및 피바로일옥시메틸 에스텔화 됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배됨으로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다.¹³⁻¹⁸⁾ 그리고 피페리실린 피바로일옥시메틸 에스텔 경우도 암피실린의 prodrug들과 같은 결과가 보고되어 있다.¹⁹⁾

이처럼 penicillin계 prodrug에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔으나,⁷⁻¹⁹⁾ 아직도 cephalosporin계 prodrug에 있어서는 성공한 예가 많지 않다.²⁰⁻²³⁾ Binderup 등⁷⁾은 cephaloglycin의 C₄-acetoxymethyl 및 pivaloyloxymethyl ester를 합성하여 사람에게 경구투여했을 때 혈중농도가 cephaloglycin을 근육주사 했을 때 보다는 더 높게 나타났다고 보고하였고, Wright²²⁾ 및 Wheeler 등²³⁾이 cephalixin phthalidyl ester를 합성하여 혈중농도를 향상 시켰고, 또한 Kim 등²⁵⁾이 합성

교신저자: 이진환
광주광역시 동구 서석동 조선대학교 약학대학
TEL. 062-220-3736

한 cefoperazone phthalidyl ester 및 Lee 등²⁶⁾이 합성한 cefazolin phthalidyl ester에 관한 보고에서도 이들 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구 투여한 경우 생체이용율이 향상 되었음이 보고되었다.

이상의 보고된 연구결과들로부터 cephalosporin계 약물의 경우도 prodrug화 함으로 경구투여가 가능한 제제를 개발할 수 있을 것으로 사료 되어, 본 연구에서 cephalosporin계 항생제 중에서도 그람 양성균과 그람 음성균인 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 감염증에 유효하게 사용되는 ceftazole(이하 CFZ라 함)의 흡수성을 개선시켜 경구용 prodrug로 개발할 목적으로 합성한 ceftazole phthalimidyl ester (이하 CFZ-PT라 함)에 대하여 in vitro에서의 유/수분배실험과 가토를 대상으로 한 경구 투여시의 생체이용율을 평가하고자 하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

CFZ-PT는 sodium ceftazole(Shin poong pharm. Co.)로부터 N-bromophthalimide를 사용하여 합성하여 UV, IR 및 NMR로 순수하게 합성되었음을 확인하였으며, 시약은 n-octanol, ammonium acetate, dimethyl sulfoxide 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 UV/VIS spectrophotometer 5010, HPLC(SHIMADZU MODEL-10A), microinfusion pump(Sage Co.)를 사용하였다.

유·수 분배실험

유·수 분배실험의 용매로는 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.6 완충액과 n-octanol을 사용하였는데, 실험 하루 전 두 용매를 섞은 후 상호 포화될 수 있도록 하였다. 각 약물을 DMSO 2 ml에 녹인 후 pH 완충액 48 ml를 가하고 충분히 교반하여 각 약물 농도가 2×10^{-4} M이 되도록 하였다.

이것을 rotating cell에 조심해서 가하고 여기에 포화시킨 n-octanol 50 ml를 기체를 따라 가한 후 이 cell을 25°C와 36°C의 수용상에서 50 rpm으로 회전하면서 10, 20, 30, 60, 90, 120분과 계면이행이 평형에 도달했다고 판단되는 6시간에서 유기용매층 0.2 ml를 취하고 여기에 methanol 2 ml를 가한후 CFZ는 272 nm에서, 그리고 CFZ-PT는 258 nm에서 흡광도를 측정하여 CFZ과 CFZ-PT의 calibration curve에 따라 농도를 구하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토에 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후 체중당 4 ml의 우레탄(25% 용액)을 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(22gauge)을 삽입하여 혈액을 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

CFZ-PT의 생체이용율

CFZ-PT의 생체이용율을 CFZ와 비교 평가를 하기 위해 두 약제를 가토에 일회 경구투여한 후 약물 속도론적 실험을 행하였다. 투여량은 두 약제 모두 가토 체중 kg당 CFZ 150 mg에 해당하는 양을 주었으며, 이때 이들 약제를 증류수에 잘 현탁(3% 용액)시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 혈액채취는 약물 투여후 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 18 및 24 hr에 행하고, 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다.

가토 혈청중 CFZ의 정량

가토 혈청 및 뇨중의 CFZ농도는 Martin 등의 방법을 약간 수정한 HPLC방법으로 정량하였다. 혈청을 1 ml 취한 후 메탄올 2 ml를 가하여 제단백하고, 12,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액을 얻은 후, 이것을 다시 0.5 um millipore filter로 여과하여, 그 여과액 25 ul를 HPLC에 주입하였다. 이 때 HPLC system은 SHIMASZU Modele 10-A를 사용하였고 분석조건으로 칼럼은 u-Bondapack C₁₈을, 이동상은 0.05M ammonium acetate(pH 6.8):methanol 혼합액(75:25, v/v)을 사용하였으며, flow rate는 1.2 ml/min로, 그리고 detection은 UV 272 nm에서 측정하였다.

약물속도론적 해석

가토에 CFZ 및 CFZ-PT를 각각 투여한 후 얻은 혈장중 CFZ농도-시간곡선으로부터 1-compartment model에 의거한 여러 약물속도론적 파라메타를 분석하였는데, 이때 분석은 MULTI program을 이용하여, Simple method로 fitting하여 AIC가 가장 낮을 때의 값을 출력하였다.

통계처리

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

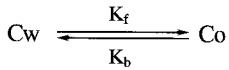
있는 것으로 처리하였다.

(Co)_t, 계면이행이 평형에 도달했을 때의 n-octanol층의 약물농도를 (Co)_{eq}라고 하면, 다음 식이 얻어진다.

실험결과

유·수 계면 이행의 속도론적 해석

유/수 계면에서 약물의 이행 현상은 다음과 같이 요약할 수 있다.



이 때, K_f는 정반응 속도상수이고 K_b는 역반응 속도상수이다. 여기서 수용액층의 약물의 초농도를 (Cw)_i, 임의의 시간 t에서의 n-octanol층의 약물농도를

$$(Co)_t = \frac{(Cw)_i \cdot K_f}{K_f + K_b} (1 - e^{-(K_f+K_b)t}) \quad (1)$$

$$\log[(Co)_{eq} - (Co)_t] = -\frac{(K_f + K_b)}{2.303} t + \log(Co)_{aq} \quad (2)$$

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

$$K_f = \frac{(Co)_{eq}}{(Cw)_i} (K_f + K_b) \quad (3)$$

Table 1. Transfer rate-pH profile for sodium ceftazidime and ceftazidime phthalidyl ester in a two phase system (n-octanol/buffer) at 25°C

Sample	Time(hr) pH	10	20	30	60	90	120	Equilibrium
		CFZ	1.2	37.1	49.6	58.7	64.5	
	2.0	37.5	51.5	51.7	62.2	67.7	71.9	73.3
	3.0	26.4	29.3	32.3	34.8	38.6	42.1	44.1
	4.0	17.2	19.8	21.7	21.5	23.4	24.4	25.8
	5.6	15.3	17.3	18.5	19.1	20.0	21.0	22.1
CFZ-PT	1.2	245	382	479	562	611	652	669
	2.0	292	427	469	576	645	681	695
	3.0	305	426	561	625	697	756	771
	4.0	259	404	484	575	617	643	659
	5.6	255	427	482	595	607	708	721

Mean values (µg/ml) of n-octanol phase(n=5). Equilibrium time is 6 hr.

Table 2. Transfer rate-pH profile for sodium ceftazidime and ceftazidime phthalidyl ester in a two phase system (n-octanol/buffer) at 36°C

Sample	Time(hr) pH	10	20	30	60	90	120	Equilibrium
		CFZ	1.2	39.1	56.9	59.4	65.5	
	2.0	42.5	57.5	62.3	68.8	71.9	74.7	76.9
	3.0	21.7	27.4	29.8	30.9	33.6	34.8	36.0
	4.0	15.3	17.6	20.1	22.0	22.7	24.7	26.1
	5.6	11.9	17.2	19.3	20.5	21.6	22.0	24.0
CFZ-PT	1.2	385	511	617	680	757	816	826
	2.0	437	525	630	737	859	884	911
	3.0	374	489	666	720	798	860	882
	4.0	430	507	641	737	797	848	870
	5.6	436	549	658	787	859	931	952

Mean values (µg/ml) of n-octanol phase(n=5). Equilibrium time is 6 hr.

$$K_b = (K_f + K_b) - K_f \quad (4)$$

한편, 평행상태에서의 분배계수 (PC)는 다음식에서 구할 수 있다.

$$PC = \frac{K_f}{K_b} \quad (5)$$

계면이행에 의해 각 pH 완충액으로부터 n-octanol 층으로 이행된 약물의 농도 변화를 조사한 결과, CFZ-PT가 CFZ보다 각 pH 완충액에서 훨씬 더 잘 이행됨을 알 수 있었다(Table 1, 2). CFZ은 pH 1.2에서 가장 많이 이행되었으며, pH가 증가할수록 감소되었다. 반면 CFZ-PT는 pH 3.0에서 가장 많이 이행되면서 각각의 pH 완충액마다 이행현상을 볼 수 있었다. 이들 n-octanol층의 농도변화를 시간에 대해 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 3, 4). CFZ-PT의 K_f 값이 25°C에서 CFZ에 비해 각 pH에서 6.5-28.7배까지 증가하였고, 36°C에서는 29배까지 증가하였다. 한편, 평행상태하에서의 각 pH완충액과 n-octanol층에 존재하는 약물의 농도비로서 표현되는 분배계수는 식 (5)에 따라 $K_f:K_b$ 의 비로서 구해졌으며 (Table 3, 4), CFZ-PT의 분배계수가 CFZ보다 약 2-100배 이상 높게 나타났다. 따라서 in vitro transport model을 이용한 계면이행의 실험결과로부터 CFZ의 흡수성을 증대시킨 prodrug으로서의 CFZ-PT의 경구투여 가능성을 예측할 수 있었다.

CFZ-PT의 혈중농도 및 생체이용률

체중 kg당 CFZ 150 mg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여한 후 혈청 CFZ농도와 약물 속도론적 파라메타는 Table 5, 6에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-PT를 경구투여시 CFZ의 최고혈중농도(Cmax), 최고

Table 3. Transfer rate-pH profile for sodium ceftezole and ceftezole 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	12	132	0.194
	2.0	26	140	0.188
	3.0	10	116	0.105
	4.0	8	141	0.059
	5.6	7	138	0.0145
CFZ-PT	1.2	163	109	1.503
	2.0	191	115	1.659
	3.0	198	88	2.248
	4.0	116	115	1.448
	5.6	179	97	1.835

PC: Partition coefficients (K_f/K_b)

Table 4. Transfer rate-pH profile for sodium ceftezole and ceftezole 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	30	155	0.192
	2.0	37	188	0.199
	3.0	16	188	0.084
	4.0	10	161	0.060
	5.6	8	137	0.055
CFZ-PT	1.2	227	79	2.868
	2.0	241	54	4.488
	3.0	206	54	3.802
	4.0	203	57	3.566
	5.6	230	39	5.877

PC: Partition coefficients (K_f/K_b)

Table 5. Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) of sodium ceftezole after oral administration(150 mg/kg as sodium ceftezole) of ceftezole and ceftezole phthalimidyl ester

Sample	Time(hr)	0.5	1	2	3	5
CFZ		3.07±0.31	6.67±0.32	10.90±0.98	10.58±0.94	10.00±1.12
CFZ-PT		3.61±0.37**	4.44±0.41**	6.80±0.58	9.47±0.89**	13.52±1.65**
Sample	Time(hr)	7	10	14	18	24
CFZ		9.14±2.21	7.61±0.59	6.26±0.54	4.72±0.32	2.54±0.23
CFZ-PT		15.27±1.93**	15.00±2.27	12.83±1.56	9.91±0.96	6.26±0.70**

Mean values±S.E.(n=5). Significantly different from the CFZ (**P<0.01)

Table 6. Pharmacokinetic Parameters of Ceftazole and Ceftazole Phthalimidyl Ester

Sample	Pharmacokinetic parameters					
	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr)	AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$)	Ka (hr^{-1})	Kel (hr^{-1})	F(%)
CFZ	11.205 \pm 1.4	4.154 \pm 0.38	216 \pm 13.9	0.533 \pm 0.069	0.082 \pm 0.010	100
CFZ-PT	14.882 \pm 3.8**	7.071 \pm 0.94**	428 \pm 56.8**	0.261 \pm 0.051	0.093 \pm 0.027	198 \pm 25.9

Mean values \pm S.E. (n=5). Significantly different from the CFZ (**P<0.01). F; Relative bioavailability to oral CFZ.

혈중 농도에 도달시간(Tmax) 및 혈청농도곡선하 면적(AUC)는 각각 11.205 \pm 1.4 및 14.882 \pm 3.8 $\mu\text{g/ml}$ (p<0.05), 4.154 \pm 0.38 및 7.071 \pm 0.94 hr (p<0.01), 그리고 216 \pm 13.9 및 428 \pm 56.8 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ (P<0.01)로 나타났다. 즉 CFZ-PT투여군이 CFZ투여군에 비해 Cmax 및 AUC가 유의성 있게 증가 하였음을 알 수 있다.

CFZ의 AUC에 대한 CFZ-PT의 상대적 생체이용율은 198%로 유의성있게(P<0.01) 증가하여 흡수가 촉진되었음을 알 수 있었다.

고 찰

CFZ은 위장관에서 거의 흡수가 되지않아 주사제로만 사용되고 있어 경구투여가 가능한 prodrug를 연구하고자 CFZ에 N-bromophthalimide를 반응시켜 순수한 CFZ-PT를 UV, IR, NMR로 확인한 후 생물 약제학적 실험을 하였다.

CFZ-PT의 경우 유/수 분배실험에서 CFZ에 비해 지용성이 증가했음을 알 수 있었는데, 이것은 phthalimidyl기에 의한 것으로 CFZ의 흡수를 증가시켜 CFZ투여시보다 혈청 CFZ농도를 약 2배정도 향상시켰다. 이와 같은 결과는 Clayton^{7,8)}이 보고한 ampicillin phthalidyl ester와 Kim 등²⁵⁾이 보고한 cefoperazone phthalimidyl ester 및 piperacillin phthalidyl ester 등의 연구와 잘 일치하는데, 이들 prodrug도 경구 투여할 경우 이들의 parent drug보다 흡수가 증대 되었음이 보고 되었다. 그리고 CFZ-PT투여시 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 사료된다.

결 론

흡수가 촉진된 ceftazole(CFZ)의 prodrug를 연구할 목적으로 ceftazole phthalimidyl ester(CFZ-PT)를 합성하여 in vitro 및 in vivo실험을 한 결과 다음과 같은

결론을 얻었다.

1. 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 36 $^{\circ}\text{C}$ 에서 각 pH완충액 및 n-octanol을 이용한 유/수 분배실험으로 CFZ-PT가 CFZ에 비해 지용성이 크게 증가하였다.
2. CFZ-PT의 경구투여시 CFZ에 비해 최고혈중농도와 AUC가 유의성있게 증가 하였으며, 최고 혈중농도 도달시간은 연장되었다. 상대적 생체이용율은 CFZ 투여에 비해 198%가 증가하여 흡수가 촉진되었다.
3. 이상의 결과에서 CFZ-PT는 CFZ의 흡수가 증대된 prodrug로서 경구투여가 가능하리라 사료된다.

문 헌

1. H.C. Neu, Clinical uses of cephalosporins, Lancet, 1982; 2: 252.
2. P. Garzone, J. Lyon and V.L. Yu, Third generation and investigational cephalosporins, Drug Intell. Clin. Pharm., 1983; 2: 448.
3. G.E. Schumacher, Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporins and penicillin, Clin. Pharm., 1983; 2: 448.
4. 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, 1982; 227-239.
5. C.H. Nightingale, D.S. Greene and R. Quintiliani, Pharmacokinetics and clinical uses of cephalosporin antibiotics, J. Pharm. Sci., 1975; 64: 1899.
6. J.M. Brogard, F. Comete and M. Pinget, Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics, Antibiot. Chemother., 1978; 25: 123.
7. J.P. Clayton, M. Cole, S.W. Elson and H. Ferres, BRL.8988 (Talampicillin), well absorbed oral form of ampicillin, Antimicrob. Agents Chemother., 1974; 5: 670.
8. J.P. Clayton, M. Code, S.W. Elson, H. ferres, J.C. Hanson and R. Sutherland, Preparation, hydrolysis, and oral absorption of lactonyl esters of penicillins, J. Med. Chem., 1976; 19: 1385.
9. M. Rozenzweig, M. Staquet and J. Klustersky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin, Clin.Pharmacol. Ther., 1975; 19: 592.
10. Dachne, W.V., Frederiksen, E., Gundersen, E., Lund, F., Morch, p., Petersen, H.j., Roholt, K., Tybring,

- L. and Godtfredsen, W. O, J. Med. Chem. 1970; 13: 607-612.
11. G.N. Jansen and T.J. Russell, Some novel penicillin derivatives, J. Chem. Soc, 1965; 21: 132.
 12. J.C.K. Loo, E. Foltz, H. Wallick and K.C. Kwan, Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man, Clin. Pharmacol. Ther., 1974; 16: 35.
 13. A.A. Alhaider, C.D. Selassie, S.O. Chua and E.J. Lien, Measurements of isoniazid constants and partition coefficients of guanazole prodrugs, J. Pharm. Sci., 1982; 71: 89.
 14. 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., 1975; 195: 67.
 15. C. Hansch and J.N. Clayton, Lipophilic character and biological activity of drugs, J. Pharm. Sci., 1973; 62: 1.
 16. 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., 1974; 189: 244.
 17. A. Tsuji, E. Miyamoto, T. Terasaki and T. Yamana, Carbenicillin prodrugs, J. Pharm. Sci., 1982; 71: 4.
 18. 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., 1987; 67: 1701.
 19. S.A. Kang, Studies on oral absorption of piperacillin pivaloyloxymethyl ester, J. Kor. Pharm. Sci., 1988; 18: 49.
 20. I. Saikawa, S. Takano, K. Momonoi, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on β -lactam antibiotics for medicinal purpose, Yakugaku Zasshi, 1979; 99: 929.
 21. E. Binderup, W.O. Godtfredsen and K. Roholt, Orally active cephaloglycin esters, J. Antibiotics., 1971; 24: 767.
 22. 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., 1979; 32: 1155.
 23. 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-ethyl-1H-tetrazo-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, J. Med. Chem., 1979; 22: 657.
 24. Y.S. Chough, Y.S. Choo and J.I. Yang, Availability of cephalixin phthalidyl ester as a cephalixin prodrug, Yakhak Hoeji., 1980; 24: 11.
 25. 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., 1987; 17: 183.
 26. J.H. Lee, G.N. Kim, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin phthalidyl ester prodrug, J. Kor. Pharm. Sci., 1993; 23: 61.
 27. Y. Shiobara, A. Tachibana, H. Watanabe and T. Sado, Phthalidyl D- α -aminobenzyl penicillinate hydrochloride, A new orally ampicillin ester, J. Antibiotics, 1974; 27: 665.
 28. P. Farzone, J. Lyon and V.L. Yu: Third generation and investigational cephalosporine, Drug Intell. Clin. Pharm., 1983; 2: 448.
 29. G.E. Schumacher: Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimen for new cephalosporins and penicillin, Clin. Pharm., 1983; 2: 448.
 30. Y.W. Choi, G.B. Park, S.H. Choi and J.K. Kim, Oral absorption of cefoperazone pivaloyloxymethyl ester, J. Kor. Pharm. Sci, 1988; 18: 197.
 31. 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., 1992; 22: 39.
 32. 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. Chromat., 1987; 402: 376.
 33. G.E. Schumacher and J.B. Nagwekar, Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interface transfer of sulfonamides II, *ibid.*, 1974; 63: 245.
 34. A. Tsuji, O. Kubo and T. Yamana, Physicochemical properties of beta-lactam antibiotics: Oil water distribution, *ibid.*, 1977; 66: 1675.
 35. R.R. Chauvette and P.A. Pennington, Chemistry of cephalosporin antibiotics. 3-Methoxy- and 3-Halo-3-cephems, J. Med. Chem., 1975; 18: 403.
 36. C.W. Ryan, R.L. Simon and E.M. Heyningen, Chemistry of cephalosporin antibiotics. XIII. Desacetoxyccephalosporins. The synthesis of cephalixin and some analogs, J. Med. Chem., 1969; 12: 310.
 37. R.R. Chauvette, P.A. Pennington, C.W. Ryan, R. D.G. Cooper, F.L. Lose, I.G. Wright, E.M. Van Heyningen and G.W. Huffman, Chemistry of cephalosporin antibiotics. XXI. conversion of penicillins to cephalixin, J. Org. Chem., 1971; 36: 1259.
 38. F. Sakamoto, S. Ikeda and G. Tsukamoto, Studies on Prodrugs. I. Preparation and characterization of acyloxyallyl esters of ampicillin, Chem. Pharm. Bull., 1984; 31: 2698.
 39. F. Sakamoto, S. Ikeda and G. Tsukamoto, Studies on Prodrugs. II. Preparation and characterization of (5-Substituted-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl esters of ampicillin, Chem. Pharm. Bull., 1984; 32: 2241.
 40. A. Tsuji, E. Miyamoto, T. Terasaki and T. Yamana, Carbenicillin prodrugs: stability kinetics of α -phenyl and α -indanyl esters in aqueous solution, J. Pharm. Sci., 1979; 68: 1259.