

## 세파졸린피발로일옥시메칠에스텔의 합성 및 생물약제학적 연구

안선엽 · 이진환<sup>†</sup> · 최준식 · 범진필<sup>\*</sup>

조선대학교 약학대학, <sup>1)</sup>조선대학교 병설간호전문대학  
(1992년 6월 1일 접수)

### Synthesis and Biopharmaceutical Studies of Cefazolin Pivaloyloxymethyl Ester, A Novel Prodrug of Cefazolin

Seon Yeob Ahnn, Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi and <sup>\*</sup>Jin Pil Burm  
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea  
<sup>\*</sup>Junior College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea  
(Received June 1, 1992)

A prodrug of cefazolin pivaloyloxymethyl ester (CFZ-PV) was synthesized to improve oral absorption and bioavailability of parent drug by esterification of sodium cefazolin (CFZ) with chloromethyl pivalate. The successful synthesis of CFZ-PV was confirmed by spectroscopic analysis. Partition coefficient studies showed that CFZ-PV is more lipophilic than CFZ. The pharmacokinetic characteristics of CFZ-PV 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 (prodrug) was not detected in plasma following oral administration of CFZ-PV, and although CFZ-PV had not microbiological activity *in vitro*, the plasma taken after CFZ-PV administration had microbiological activity. From above observations, it was noted that CFZ-PV is rapidly hydrolyzed to CFZ in the body. And it was found that the oral absorption of CFZ-PV was increased, yielding 2-fold higher bioavailability than CFZ. From the results of this experiment, it was concluded that CFZ-PV could be a novel prodrug of CFZ which can improve the oral bioavailability of CFZ.

**Keywords**—Cefazolin pivaloyloxymethyl ester, sodium cefazolin, prodrug, partition coefficients, bioavailability.

세파졸린(이하 CFZ으로 약함)은 제 1세대 세팔로스포린계 항생제<sup>1)</sup>로 그람 양성균과 그람 음성균인 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Proteus mirabilis* 감염증에 유효하게 사용되며,<sup>2-5)</sup> 경구투여 시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에 임상에서는 근육 및 정맥주사로만 투여되고 있다. 이 약물은 다른 세팔로스포린계 항생제에 비해 혈중농도가 장시간 유지되고,<sup>6,7)</sup> 단백결합이 75-80%로 높게 보고되어 있다.<sup>8,9)</sup> 또한 CFZ은 정상 신기능을 가진 환자에게 투여시 24시간 내에 투여량의 80-90%가

미변화체로 신장을 통해 배설되기 때문에 신장장애 환자에서는 신장의 기능(주로 creatinine clearance로 평가)에 따라 투여량을 조절하여야 한다고 보고되어 있다.<sup>10-14)</sup> 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 도입하고자 하는 prodrug의 연구가 많이 진행되고 있다.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

$\beta$ -락탐계 항생제의 대표적인 prodrug으로는 암피실린을 대상으로 한 탈암피실린, 바캄피실린 및 피밤피실린 등이 있다.<sup>15-20)</sup> 탈암피실린은 암피실린에 phthalidyl기를 결합시킨 것으로 경구 투여시 암피실린에 비해 생체이용율이 2.5-3배 증가하였다고 보고되었으며,<sup>15,20)</sup> 바캄피실린은 ethoxycarbonyl-ethyl기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라 생체이용율이 암피실린에 비해 1.3-1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였음이 보고되었다.<sup>19)</sup> 또한 pivaloyloxymethyl기를 결합시킨 피밤피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사했을 때와 거의 동일하게 나타났음을 보고하였다.<sup>16-18)</sup> 이러한 현상은 일반적으로 암피실린이 phthalidyl, ethoxycarbonyl-ethyl 및 pivaloyloxymethyl ester화됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 배워므로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되어 있다.<sup>22-27)</sup> 그리고 piperacillin pivaloyloxymethyl ester 경우도 암피실린의 prodrug들과 같은 결과가 보고되어 있다.<sup>21)</sup>

그러나 세팔로스포린계의 prodrug에 대해서는 그동안 많은 연구가 진행되어 왔으나,<sup>28-31)</sup> 아직도 페니실린계에 비해 성공한 예는 드물다. Binderup 등<sup>29)</sup>은 세팔로글리신의 C<sub>4</sub>-acetoxymethyl 및 pivaloyloxymethyl ester를 합성하여 사람에게 경구투여하였을 때 혈중농도가 세팔로글리신을 근육주사했을 때 보다도 더 높게 나타났다고 보고하였고, Wright<sup>30)</sup> 및 Wheeler 등<sup>31)</sup>도 유사한 결과를 보고하였다. 국내에서도 Chough 등<sup>32)</sup>이 cephalexin phthalidyl ester를 합성하여 혈중농도를 향상시켰고, 또한 Kim<sup>33)</sup> 등이 합성한 cefoperazone phthalidyl ester 및 Choi 등이 합성한 cefoperazone pivaloyloxymethyl ester<sup>34)</sup>에 관한 보고에서도 이들 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구 투여한 경우 생체이용율이 향상되었음이 나타나 있다.

이상의 보고된 연구결과들로부터 세팔로스포린계 약물의 경우도 prodrug화 함으로써 경구투여가 가능한 제제를 개발할 수 있을 것으로 사료된다. 따라서 저자 등도 본 연구에서 세팔로스포린계 항생제 중에서도 광범위하게 사용되고 있는 CFZ의 흡수성을 개선시킨 경구용 prodrug을 개발하고자 cefazolin pivaloyloxymethyl ester(이하 CFZ-PV로 약함)를 합성하였으며,<sup>34,35)</sup> 또한 이 prodrug에 대해 *in vi-*

*tro*에서의 유/수 분배 및 항균력실험과 가토를 대상으로 한 경구투여시의 약물속도론적 평가를 시도하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

시료 및 시약은 세파졸린나트륨(Sigma Co., Yu Han), chloromethyl pivalate, 요오드화나트륨, 아세톤, 클로로포름, *n*-옥탄올, 초산암모늄, 디메틸설폭시드 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 PMR(Varian FT-80A NMR Spectro.), IR(Perkin-Elmer model 783), UV/VIS spectrophotometer (Bauch & Lomb), HPLC(Waters model 510), microinfusion pump(Sage Co.)를 사용하였다.

### CFZ-PV의 합성

CFZ-PV의 합성은 세파졸린나트륨을 사용하여 실온 및 저온에서 합성하는 경우와 cefazolic acid로부터 합성하는 경우의 3가지 방법으로 시도하였다.

Cefazolin Sodium을 사용한 실온에서의 합성—CFZ 4.77g(0.01 M)을 아세톤 40 ml와 물 15 ml의 혼합용매에 용해시키고 chloromethyl pivalate 1.5g(0.01 M)을 가한다음 촉매로서 요오드화나트륨 0.5g을 가하여 실온에서 반응시켰다. 그리고 여기에 클로로포름 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 추출하여 미반응물을 제거한 후 클로로포름층을 감압증발시키고 그 잔류물에 소량의 아세톤에 용해시킨 다음 이것을 헥산에 소량씩 점적 교반하면서 결정을 석출시켜 CFZ-PV를 얻었다.

Cefazolin Sodium을 사용한 저온에서의 합성—앞의 방법과 거의 동일하나 반응을 10-15°C 저온에서 7시간 교반하면서 시킨점 및 마지막 잔류물을 아세톤에 녹인 다음 이것을 빙수 중에 소량씩 가하면서 미세한 결정(CFZ-PV)을 얻은 조작만 다르다.

Cefazolic Acid로부터의 합성—CFZ 4.77g(0.01 M)과 triethylamine 1.2g(0.012 M)을 dimethylformamide 20 ml와 acetone 40 ml에 녹여 1시간 동안 25°C에서 교반한 후 pivaloyloxymethyl chloride 1.8g(0.012 M)을 가하여 5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 여기에 클로로포름 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 추출하고 무수 황산나트륨으로 탈수시킨 다음 감압농축하고, 이를 빙수중에서 수회 재결정

하여 순수한 CFZ-PV를 합성하였다.

#### 유/수 분배실험

유/수 분배실험의 용매로는 pH 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 및 5.6 완충액과 *n*-옥탄올을 사용하였는데, 실험 하 루전 두 용매를 섞은 후 방치하여 상호 포화될 수 있도록 하였다. 분배실험으로는 우선 각 약물을 디 메칠설폭사이드 2 ml에 녹인 후 미리 포화시킨 pH 완충액 48 ml를 가하고 충분히 교반하여 각 약물농도가  $2 \times 10^{-4}$  M이 되도록 하였다. 그리고 이것을 rotating cell에 가하고 여기에 포화시킨 *n*-옥탄올 50 ml를 조심스럽게 기체를 따라 가한 후 이 rotating cell을 25°C 와 36°C 의 수용상에서 50 rpm으로 약 6 시간 회전시켜 계면이행이 평형에 도달했다고 판단 되었을 때, 유기용매층 0.2 ml를 취하고 여기에 메 탄올 2 ml를 가한 후 CFZ는 274 nm에서, 그리고 CFZ-PV는 267 nm에서 흡광도를 측정하여 분배계 수를 산출하였다. 이 때 pH 1.1, 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 구연산 용액과 0.2 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  용액으로 조제하였다.

#### 실험동물

일정한 조건 하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절 식시킨 후 체중당 4 ml의 우레탄(25% 용액)을 피 하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측뇨관에 폴리에틸렌관(22 gage) 을 삽입하여 혈액과 뇨를 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼의 수분량을 생리식염수로 infusion pump를 통해 보충해주었다.

#### CFZ-PV의 약물속도론적 평가

CFZ-PV의 약물속도론적 특성을 CFZ와 비교 평 가를 하기 위해 두 약제를 가토에 일회 경구투여한 경우와 CFZ만을 가토에 정맥투여한 경우의 약물속 도론적 실험을 행하였다. 경구투여시의 투여량은 두 약제 모두 가토 체중당 CFZ 150 mg에 해당하는 양을 주었으며, 이 때 이들 약제를 증류수에 잘 현탁 (3% 용액) 시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 그 리고 정맥투여는 CFZ만을 하였는데, 투여는 가토 체중당 CFZ 75 mg을 귀정맥으로 하였다.

혈액채취는 경구투여의 경우 약물 투여후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간에, 정맥투여인 경우는 약 물투여 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 12시간에

행하고, 3000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관 하였다. 그리고 뇨는 약물투여 후 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에 모아 요량을 측정한 후 그중 0.5 ml를 분 석때까지 혈청과 같이 냉동고에 보관하였다.

#### 항균력시험

CFZ-PV의 항균력을 평가하기 위해 일본 항생물질 의약품기준에 준하여 disk 평판법에 따라 항균력실 험을 실시하였다. 균주로는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633를 이용하였으며, 완충액에 녹인 CFZ-PV 용액 및 CFZ-PV를 투여한 가토의 혈청을 CFZ의 표준 용액을 대조로 균발육저지원을 측정하여 상대적인 역가를 산출하였다.

#### 가토 혈청중 CFZ의 정량

가토 혈청 및 뇨중의 CFZ 농도는 Martin 등<sup>36)</sup>의 방법을 약간 수정한 HPLC 방법으로 정량하였다. 혈청의 경우는 1 ml 취한 후 메탄올 2 ml를 가하여 제단백하고, 3000 rpm에서 30분간 원심분리하여 상 등액을 얻은 후, 이것을 다시 0.5  $\mu\text{m}$  밀리포아 필터로 여과하여, 그 여액 25  $\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하였 다. 그리고 요 샘플의 경우는 0.5 ml 취하여 증류수 10 ml로 희석하고, 그중 다시 0.5 ml를 취하여 혈청 과 동일한 방법으로 처리한 후 10  $\mu\text{l}$ 를 HPLC에 주입하였다.

이때 HPLC system은 Waters Model 510을 사 용하였고, 분석조건으로 칼럼은  $\mu$ -Bondapak  $\text{C}_{18}$ 을, 이동상은 0.05 M 초산암모늄(pH 6.8) : 메탄올 혼합 액(75 : 25, v/v)을 사용하였으며, 유속은 1.2 ml/ min로, 그리고 검출은 파장 254 nm에서 하였다.

#### 약물속도론적 해석

가토에 CFZ 및 CFZ-PV를 각각 투여한 후 얻은 혈장중 CFZ 농도-시간곡선으로부터 1-콤포트먼트모 델에 의거한 여러 약물속도론적 파라메타를 분석하 였는데, 이때 분석은 personal computer(IBM-AT, 80286)를 이용한 MULTI program으로 하였으며, Simplex method로 fitting하여 AIC가 가장 낮을 때의 값을 출력하였다.

#### 통계처리

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

결 과

CFZ-PV의 합성

CFZ-PV의 합성은 3가지 방법으로 하였는데 이 때 세파졸린나트륨을 사용하여 실온 및 저온에서 합성한 경우의 수득율은 각각 36% 및 16%이었으며, ce-fazolic acid로부터 합성한 경우는 7%로 앞의 두

방법에 비해 낮았다.

반응조건으로 45°C 이상에서는 반응물이 분해됨을 볼 수 있었고, 저온에서보다는 고온에서 반응이 더 잘 일어났다. 또한 72시간까지 반응시켜 본 결과 반응시간이 길수록 CFZ-PV의 합성이 증가되었다. 그러나 높은 온도에서 오랜 시간 반응시키는 경우는 TLC상에서 반응물이 분해됨을 확인할 수 있었는데,

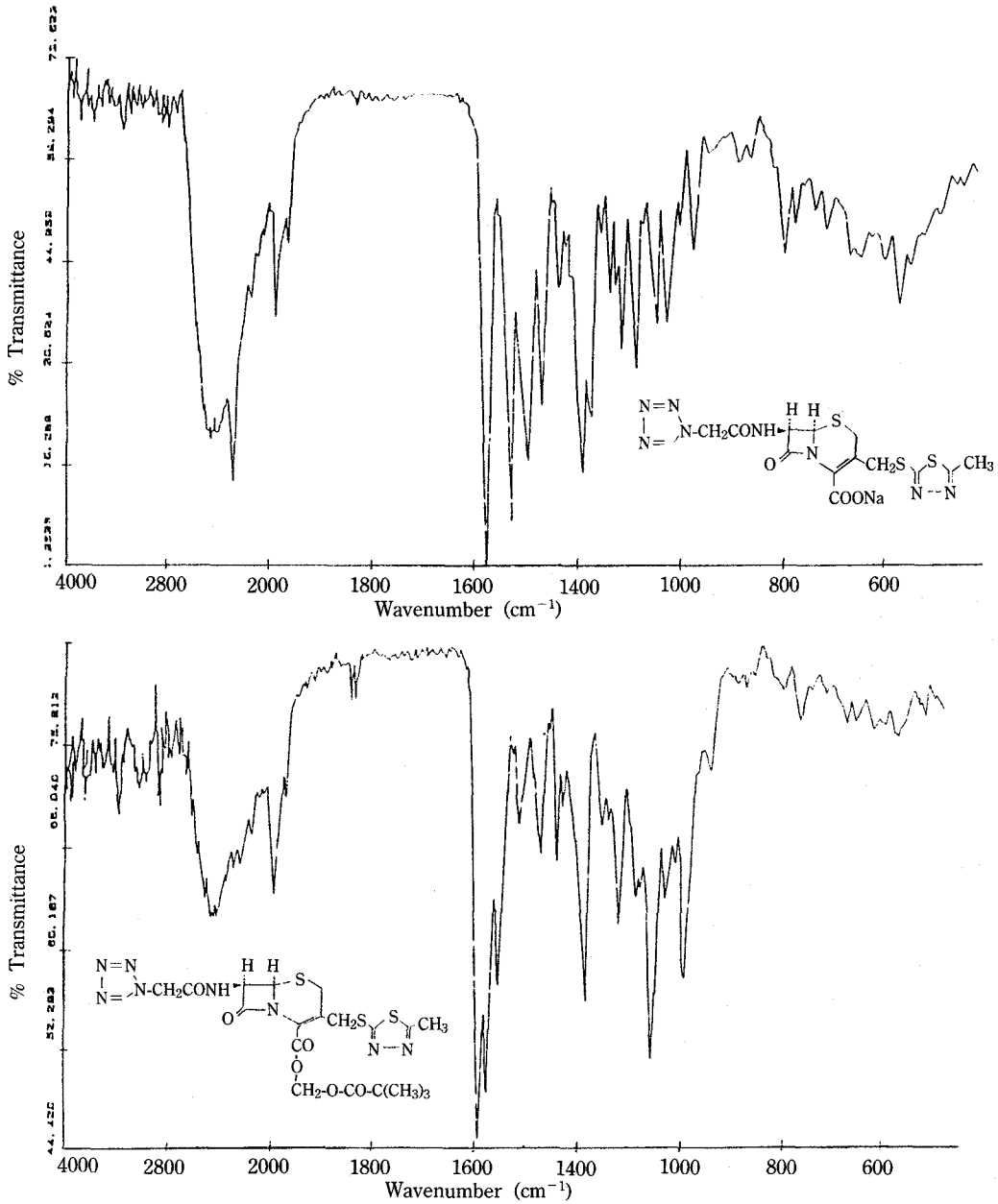


Figure 1—IR spectrum of sodium cefazolin and cefazolin pivaloyloxymethyl ester.

이는 β-락탐계에서 일반적으로 볼 수 있는 바와 같았다. 또한 cefazolic acid로부터 중간물질인 트리 에탄올아민염을 만들고 chloromethyl pivalate와 25 °C 에서 5시간 반응시킨 경우는 수득율이 낮게 나타났다. 이 경우는 반응조건을 개선하면 더 좋은 수득율을 기대할 수 있다고 생각되었다.

**CFZ-PV의 확인**

**이화학적 성질**— 합성된 CFZ-PV의 분자식은 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>, 분자량은 568.65, 융점은 93.6°C 로 확인 되었다.

**TLC 분석**— CFZ으로부터 CFZ-PV의 합성과정중 CFZ-PV 생성을 확인하기 위해 실리카겔 60F<sub>254</sub> 및 전개용매로 벤젠 : 테트라히드로푸란 : 메탄올 혼합액(60 : 6 : 40, v/v/v)을 사용한 TLC 분석을 행하였는데, 이때 CFZ의 R<sub>f</sub>는 0.19로, CFZ-PV의 R<sub>f</sub>는 0.81로 확인되어 CFZ-PV가 합성되었음을 알 수 있었다.

**IR 스펙트럼**— 합성된 물질의 IR 스펙트럼을 분석해 본 결과 CFZ의 고유 피크 이외에 t-butyl기에 의한 peak가 1460, 1420 및 1370 cm<sup>-1</sup>에, -CH<sub>3</sub>에 의한 peak가 2980-2880 cm<sup>-1</sup>에, 그리고 pivalate ester의 C=O에 의한 피크가 1780 및 1750-1740 cm<sup>-1</sup>에 나타난 것으로부터 CFZ-PV가 합성되었음을 확인할 수 있었다(Fig. 1).

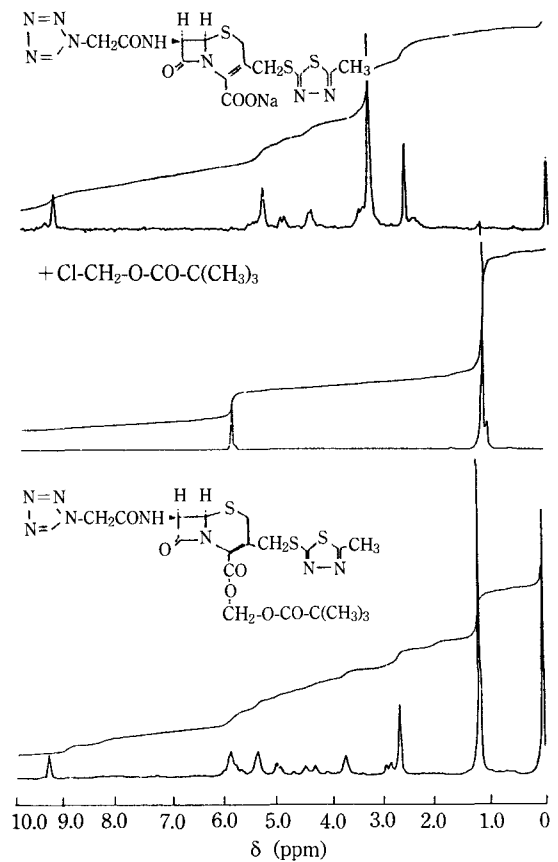
**PMR 스펙트럼**— CFZ의 PMR 스펙트럼에서는 8.94, 5.92, 5.08-4.97, 4.50-4.30, 2.75 및 1.23 ppm에서 특징적인 signal이 나타났으며, CFZ-PV의 경우는 pivaloyloxymethyl group의 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>에 의한 signal이 1.23 ppm에서, 또한 -CH<sub>3</sub>에 의한 signal이 5.92 ppm에서 나타났다(Fig. 2). 따라서 목적물질인 CFZ-PV가 순수하게 합성되었음을 확인할 수 있었다.

**혈청 및 요중 CFZ의 크로마토그램**

혈청 및 요중 CFZ농도를 HPLC로 분석한 결과 크로마토그램을 Fig. 3에 나타내었는데 내인성 물질에 의한 방해 피크없이 잘 분석됨을 알 수 있었다. 이때 혈청 및 요 시료중 CFZ의 유지시간이 각각 8.46 및 8.52분으로 나타났다.

**유/수 분배계수**

여러 pH의 완충액과 n-옥탄올을 이용하여 구한 분배계수 측정에서 CFZ-PV가 각 pH 완충액에서 CFZ보다 분배계수가 높게 나타났다(Fig. 4). CFZ는 pH 1.2에서 가장 많이 이행되었지만, pH가 증가할



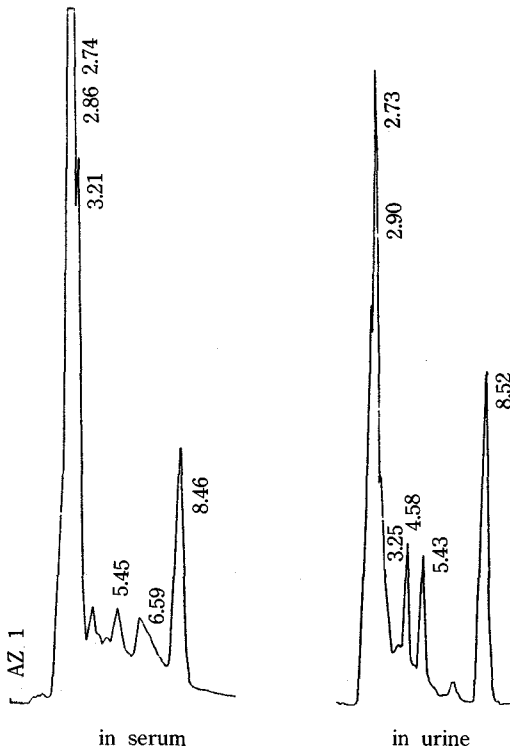
**Figure 2**—PMR spectrum of sodium cefazolin, pivaloyloxymethyl chloride and cefazolin pivaloyloxymethyl ester.

수록 감소되었다. 반면 CFZ-PV는 pH 3.0 및 4.0에서 가장 많이 이행함을 알 수 있었다.

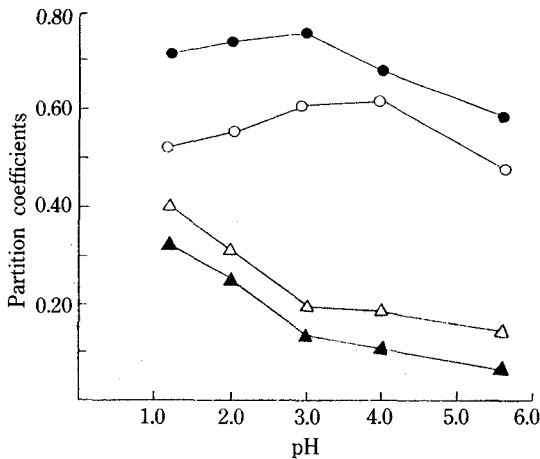
CFZ-PV의 분배계수가 25°C 및 36°C 에서 CFZ에 비해 2-9배 이상 높게 나타난 점으로 보아 CFZ-PV가 CFZ의 흡수성을 증가시킬 수 있는 prodrug으로 개발할 가치가 있다고 하겠다.

**CFZ-PV의 항균력**

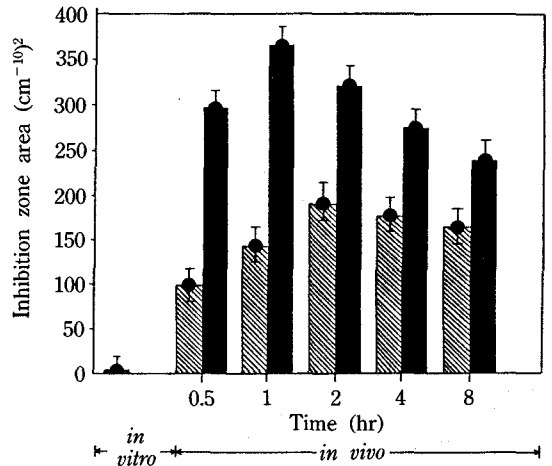
CFZ의 prodrug으로 개발한 CFZ-PV의 항균력을 *in vitro*에서 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 균주를 이용하여 발육저지원의 면적으로 측정된 결과, prodrug 자체는 항균력이 없었으나, CFZ-PV를 투여한 가토의 혈청은 항균력을 나타내었다(Fig. 5). 이로써 투여된 CFZ-PV가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고, 이것이 항균력을 나타냄을 알 수 있었다. 또한 HPLC로 측정된 혈청의 CFZ 농도와 혈청의 항균력과 상관성이 있었다.



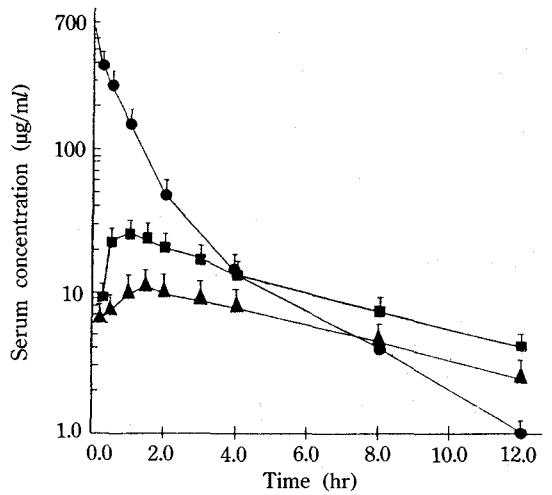
**Figure 3**—Chromatograms of sodium cefazolin in serum and urine. Retention time for sodium cefazolin: 8.46 and 8.52 min.



**Figure 4**—Partition coefficients of sodium cefazolin and cefazolin pivaloyloxymethyl ester from each pH buffer solution to *n*-octanol at each temperature.  
Key: ●, 25°C CFZ-PV; ▲, 25°C CFZ; ○, 36°C CFZ-PV; △, 36°C CFZ



**Figure 5**—Microbacterial activity of cefazolin sodium and cefazolin pivaloyloxymethyl ester in plasma after oral administration comparing with *in vitro*.  
Key: ▨, CFZ (150 mg/kg oral); ■, CFZ-PV (150 mg/kg as CFZ oral)



**Figure 6**—Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of sodium cefazolin after oral administration (150 mg/kg as cefazolin-Na) of sodium cefazolin and cefazolin pivaloyloxymethyl ester and after iv administration (75 mg/kg) of sodium cefazolin in rabbits.  
Key: ▲, CFZ (150 mg/kg oral); ■, CFZ-PV (150 mg/kg as CFZ oral); ●, CFZ (75 mg/kg as iv)  
Mean values  $\pm$  S.E. ( $n=5$ )

**CFZ-PV의 약물속도론적 분석**

약물속도론적 파라메타-가토에 체중당 CFZ 150 mg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여한 경우

**Table I**—Pharmacokinetic Parameters of Sodium Cefazolin and Cefazolin Pivaloyloxymethyl Ester

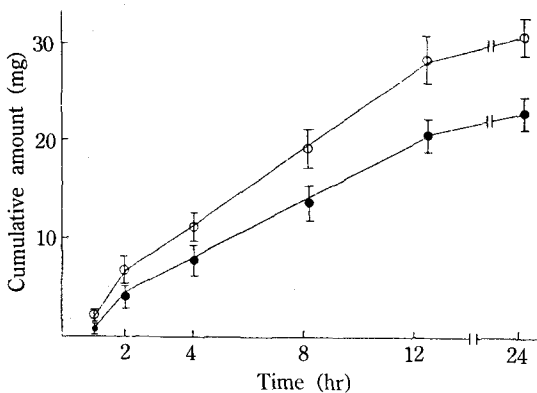
Sample	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ (hr)	AUC ( $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$ )	$K_a$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{el}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (hr)	$F_r$ (%)	F (%)
CFZ (oral)	10.9 $\pm 2.44$	1.37 $\pm 0.25$	90.1 $\pm 9.92$	2.14 $\pm 0.33$	0.137 $\pm 0.024$	5.07 $\pm 0.52$	100	8.27 $\pm 0.62$
CFZ-PV (oral)	20.8 $\pm 2.21^*$	1.21 $\pm 0.22$	191 $\pm 12.4^*$	2.37 $\pm 0.21$	0.162 $\pm 0.043$	4.26 $\pm 0.32$	212 $\pm 12.8^*$	17.5 $\pm 0.11$
CFZ (iv)	—	—	545 $\pm 62.1$	—	0.323 $\pm 0.043$	2.14 $\pm 0.38$	—	100

Mean values  $\pm$  S.E. (n=5)

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

$F_r$ ; Relative bioavailability to CFZ [ $(\text{AUC}_{\text{CFZ-PV}}/\text{AUC}_{\text{CFZ}}) \times 100$ ]

F; Absolute bioavailability to iv [ $(\text{Dose}_{\text{iv}}/\text{Dose}_{\text{oral}}) \times (\text{AUC}_{\text{oral}}/\text{AUC}_{\text{iv}}) \times 100$ ]



**Figure 7**—Cumulative amount of urinary excretion (mg) of sodium cefazolin after oral administration (150 mg/kg as sodium cefazolin) of sodium cefazolin and cefazolin pivaloyloxymethyl ester and after iv administration (75 mg/kg) of sodium cefazolin.

Key: ●, CFZ (150 mg/kg oral); ○, CFZ-PV (150 mg/kg as CFZ oral)

Mean values  $\pm$  S.E. (n=5)

및 체중당 75 mg의 CFZ를 정맥주사한 경우의 혈청 CFZ 농도-시간 곡선을 Fig. 6에 나타내었다. 이들로부터 구한 약물속도론적 파라메타는 Table I에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여시 CFZ의 최고혈청농도( $C_{max}$ ), 최고혈청농도에 도달시간( $T_{max}$ ) 및 혈청농도곡선하 면적(AUC)는 각각  $10.9 \pm 2.44$  및  $20.8 \pm 2.21 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ ),  $1.37 \pm 0.25$  및  $1.21 \pm 0.22$  hr, 그리고  $90.1 \pm 9.92$  및  $191 \pm 12.4 \text{ hr}\cdot\mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.05$ )로 나타났다. 즉 CFZ-PV투여군이 CFZ 투여군에 비해  $C_{max}$  및 AUC가 유의성있게 증가하였음을

알 수 있었다. 그러나 두 제제 간의 흡수속도정수( $K_a$ ) 및 소실속도정수( $K_{el}$ )는 별다른 차이가 없었다. 그리고 CFZ를 정맥투여한 결과를 참조로 구한 CFZ 및 CFZ-PV의 절대적 생체이용율이 각각 8.27 및 17.5%로 CFZ-PV 투여 경우가 약 2배 정도 높았다. 또한 CFZ-PV 투여시 혈중에서 CFZ-PV를 검출할 수 없었다.

요중배설—가토에 CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여한 경우 24시간 까지의 누적 요중배설 CFZ는 Fig. 7에 나타내었는데, 24시간까지의 총배설량은 CFZ 및 CFZ-PV 투여군에서 각각  $23.91 \pm 3.24$  및  $34.4 \pm 4.29$  mg으로 각 약물 투여량의 8% 및 15%가 되었다. 그리고 CFZ-PV 투여군의 요중에서 CFZ-PV가 검출되지 않았다. CFZ를 정맥투여한 경우는 투여량의 75.5% 정도가 24시간내 미변화체가 요중으로 배설되었다.

## 고 찰

CFZ-PV의 경우 유/수 분배실험에서 CFZ에 비해 지용성이 증가하였음을 알 수 있었는데, 이것은 pivaloyloxymethyl기에 의한 것으로<sup>34-45)</sup> CFZ의 흡수를 증가시켜 CFZ 투여시보다 혈청 CFZ 농도를 2배 정도 향상시켰다. 이와 같은 결과는 Tsuji 등<sup>27)</sup>이 보고한 ampicillin pivaloyloxymethyl ester와 Kim 등<sup>37)</sup>이 보고한 piperacillin pivaloyloxymethyl ester 등의 연구 결과와 잘 일치하는데, 이들 두 prodrug도 경구투여할 경우 이들의 parent drug보다 흡수가

증대되었음이 보고되었다.

그리고 CFZ-PV 투여시 HPLC로 분석한 결과 혈청에서 CFZ-PV를 검출할 수 없었는데 이는 CFZ-PV가 위장관 및 간을 통과하면서 non-specific esterase에 의해 parent drug인 CFZ로 가수분해됨을 나타내 주는 것으로 사료되었다.<sup>38,39)</sup> 또한 항균력 실험에서도 CFZ-PV는 *in vitro*상에서 항균력을 나타내지 않았는 반면, 이를 경구투여한 혈청에서는 항균력을 나타내었는데, 이 결과도 CFZ-PV가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고 이것이 항균력을 나타내고 있음을 보여준다.

이상의 결과들을 볼 때 CFZ-PV는 CFZ에 비해 지용성이 증가되어 흡수가 촉진되고,<sup>22-27)</sup> 따라서 생체이용율이 증가하였기 때문에, 이 CFZ-PV를 CFZ의 경구투여가 가능한 prodrug으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

경구투여가 가능한 세파졸린(CFZ)의 prodrug을 개발할 목적으로 세파졸린피발로일옥시메칠에스텔(CFZ-PV)을 합성하여 *in vitro* 및 *in vivo* 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 세파졸린나트륨과 chloromethyl pivalate를 실온 혹은 저온에서 반응시켜 용점 93.6°C, 분자식 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>인 CFZ-PV의 백색 분말을 얻었다.

2. pH 1.2-5.6의 완충액 및 *n*-옥탄올을 이용한 유/수 분배실험으로 CFZ-PV가 CFZ에 비해 지용성이 증가하였다.

3. 항균력실험으로 CFZ-PV가 *in vitro*에서는 항균력을 나타내지 않는 반면 경구투여 후 얻은 혈청에서는 항균력을 나타내는 것으로부터, CFZ-PV는 생체내에서 parent drug인 CFZ로 가수분해된 후 항균력을 나타내는 CFZ의 prodrug임을 알 수 있었다.

4. CFZ-PV의 경구투여시 생체이용율은 CFZ 투여에 비해 2.12배 증가하였다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1990학년도 조선대학교 학술연구비에 의해 연구되었으며 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) M. Nishida, T. Matsubara, T. Murakawa, Y. Mine, Y. Yokota 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 cefzolin 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.*, **17**, 507 (1983).
- 5) G.E. Schumacher, Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporin 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, C. Boon and B. Lamy, Pharmacologic study of cefazolin in volunteers, *J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 83 (1973).
- 8) M.N. Dudley and C.H. Nightingale, Effects of protein binding on the pharmacology of cephalosporin, Philadelphia, Francis Clarke Wood Institute for the history of Medicine, 1982, p.227-239.
- 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. Quintilizni and C.H. Nightingale, Cefazolin, *Ann. Intern. Med.*, **89**, 650 (1978).
- 12) J.M. Brogard, F. Comte 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. Ferres, 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. Mørch 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**, 2132 (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. Klustersky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 592 (1975).
  - 20) J.P. Clayton, M. Cole, S.W. Elson, H. Ferres, J.C. Hanson and R. Sutherland, Preparation, hydrolysis and oral absorption of lactonyl esters of penicillins, *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 esters 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, GI absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics: Kinetic assessment of competing absorption and degradation in GI tract, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1701 (1978).
  - 28) I. Saikawa, S. Takano, K. Momono, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on  $\beta$ -lactam antibiotics for medicinal purpose VIII, *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. Line, J.A. 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 (1979).
  - 31) W.J. Wheeler, D.A. Preston, W.E. Wright, G.W. Huffman and D.P. Howard, P., Orally active esters of cephalosporin antibiotics. III. 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) 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 (1987).
  - 34) Y.W. Choi, G.B. Park, S.H. Choi and J.K. Kim, Oral Absorption of cefoperazone pivaloyloxy-

- methyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 197 (1988).
- 35) W. Curran and A.A. Ross, A new potent cephalosporin derivative, *J. Antibiotics*, **36**, 179 (1983).
- 36) 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. Chromatogr.*, **402**, 376 (1987).
- 37) J.K. Kim, G.B. Park, S.H. Choi and Y.W. Choi, Studies on synthesis, hydrolysis and oral absorption of piperacillin phthalidyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 139 (1988).
- 38) Y. Shiobara, A. Tachibana, H. Sasaki, T. Watanabe and T. Sado, Phthalidyl D- $\alpha$ -aminobenzyl penicillinate hydrochloride, A new orally ampicillin ester, *J. Antibiotics*, **27**, 665 (1974).
- 39) A. Tachibana, M. Komiya, C. Shimizu, Y. Shiobara, K. Yano and H. Maeno, Absorption, distribution, metabolism and excretion of talampicillin hydrochloride, *J. Infect. Dis.*, **49**, 709 (1975).