

Ampicillin과 Lysinomethylene Ampicillin의 血中濃度比較

金鍾甲 · 金榮一 · 金鳳姬

중앙대약대* · 유한양행** · 서울시보건연구소***

Comparison of the Blood Concentration of Ampicillin and Lysinomethylene Ampicillin in Man

Johng Kap Kim*, Young Il Kim**, and Bong Hee Kim***

(Received March 6, 1980)

In order to increase the solubility and antibacterial activity of ampicillin, the lysinomethylene ampicillin trihydrate was synthesized. The blood concentrations of ampicillin trihydrate and synthetic lysinomethylene ampicillin trihydrate were determined in 10 healthy male volunteers by using large plate method with *Sarcina lutea* ATCC 9341.

The mean blood concentration of synthetic lysinomethylene ampicillin trihydrate was higher ca. 1.3 times than that of ampicillin trihydrate in 10 test subjects after oral administration.

近年 전혀 새롭게 開發된 藥物의 數는 매우 적다. 이것은 그 開發에 따라 新化合物의 藥理作用, screening, 急性, 慢性毒性, 吸收, 代謝, 排泄, 催奇性, 繁殖試驗등 엄밀한 研究가 필요하고 이들 시험 모두를 만족시키는 신약이 적은 것이 큰 要因이며 이 경향은 앞으로도 계속될 것이라고 생각된다. 그러므로 既知化合物로 우수한 作用을 가지고 있으나 安定性이나 吸收性이 나쁘고, 副作用 기타 刺戟性이 있는 藥物에 대해서 pharmaceutical modification이 나 藥物의 化學構造 자체를 수식 개선하여 藥의 開發에 기여하고 있는 것이 많다¹⁻⁵⁾.

本 論文은 6-aminopenicillanic acid(6-APA)를 기본핵으로 하는 各種 半合成 penicilline系 抗生物質이 現在 抗生劑로써 醫藥品에 중요한 위치를 차지하고 있으나 여러가지 副作用⁶⁾ 및 그 長期使用에서 오는 耐性菌의 出現⁷⁾과 cross-reaction의 發生⁸⁾등 臨床的 응용에서 많

*College of Pharm., Chung-Ang Univ.

**Yuhan Co.

***Seoul Metro Govert. Insti. of Public Health.

은 문제점이 있어 내성균이 분비하는 penicillinase에 對하여 저항성이 있으며 安定性, 安全性이 좋고, 抗菌力이 강한 지속적인 새로운 유도체를 開發하기 위하여 ampicillin 3H₂O에서 lysinomethylene ampicillin 3H₂O를 合成하여 그 抗菌作用과 병용약물에 대한 영향등을 研究한 바 우수성이 인정되었다^{10, 11}.

著者は 그 血中濃度を ampicillin 3H₂O와 比較하고자 건강한 成人 男子 volunteer 10名을 대상으로 血中 ampicillin 농도를 측정하여 그 結果를 보고하는 바이다.

實 驗 方 法

지원자는 건강한 成人 男子로써 平均 年령 25.9才, 體重 63.2kg으로 Table I 과 같다.

Table I—Summary of Test Subjects

Subjects	Age(yr.)	Weight(kg)	Blood Types
KK	51	75	A
KM	27	66	O
JJ	23	75	B
KY	22	49	AB
KS	23	63	A
NS	27	64	O
YY	23	63	A
YK	21	58	B
PS	21	54	A
JH	21	65	AB

Culture medium—「抗生物質 약품기준(ampicillin 제제)에 의하여 pepton 10g, beef extract 5g, NaCl 2.5g, agar 15g을 증류수 1000ml에 잘 혼합 후 pH 5.7로 하여 250ml씩 나누어 121°C에서 20分間 멸균하여 사각평판(large plate)에 기포가 생기지 않게 잘 부어 배지가 굳은 후(약 1시간) 냉장고에 보관한다. 이 때 균주 suspension (*Sarcina Lutea* ATCC 9341, 삼성 Co.)을 250ml배지당 3.5ml씩 넣었다.

Standard curve—ampicillin 3H₂O 표준용액 농도를 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 γ /ml(인산 염 완충액 pH 6.0)로 하여 준비한 사각평판배지에 모형판을 대고 2.8mm needle로 punching 한 다음 표준액을 microcapillary pipette를 사용하여 punching된 hall에 넘치지 않게 넣어 35°C incubator에서 overnight시킨 후 vernier caliper로 판독하여 표준곡선을 만들었다.

Assay—實驗 前日 夕食과 當日 朝食을 一定時間에 同一한 食사를 同量씩(soup)먹도록 하고, ampicillin 3H₂O 500mg을 2 capsule에 나누어 넣어 물 250ml와 함께 경구투여한 다음 1, 2, 4, 6시간마다 heparinized microhematocrit capillary tube로 채혈하여 2500 rpm에서 10分間 원심분리하여 4°C로 보관한 다음 미리 준비한 사각평판배지에 의하여 血中 ampicillin 量을 microbioassay하였다¹². 한편 지원자중 半은 ampicillin 3H₂O 500mg에 해당하는 lysinomethylene ampillin•3H₂O양인 630mg 을 같은 方法으로 투여후 血中 농도를 측정하였으며 cross-over method에 따라 격주로 측정하였다.

結果 및 考察

Ampicillin의 standard curve는 Fig. 1과 같다.

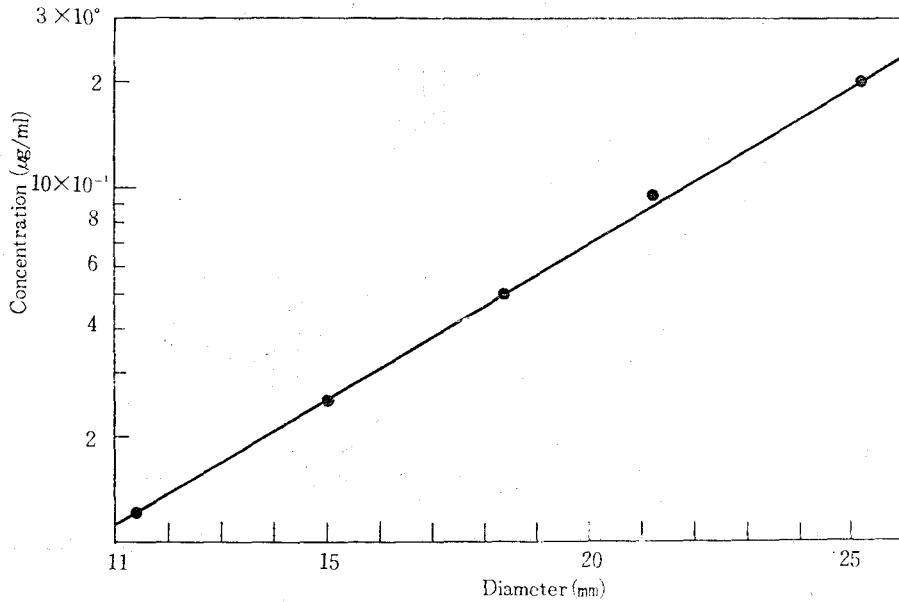


Figure 1—Standard curve for ampicillin

Table II—Area Under the Blood Concentration Curve(AUC⁰⁻⁶) after Oral Administration of Ampicillin and Lysinomethylene Ampicillin

Subject	Ampicillin	Lysinomethylene Ampicillin (mcg·hr·ml ⁻¹)
KK	42.6	60.6
KM	45.0	55.3
JJ	57.5	60.1
KY	34.5	51.6
KS	36.6	54.6
NS	40.0	45.8
YY	41.2	52.1
YK	36.6	50.5
PS	33.8	41.6
JH	45.2	77.3
Mean+S. D	41.3±6.64	55.0±9.27

Table II는 各 被檢者의 血中濃度曲線下面積(AUC⁰⁻⁶)을 表示한 것으로 被檢者 모두 ampicillin을 경구투여한 것보다 lysinomethylene ampicillin의 血中濃度曲線下面積이 컸으며, ampicillin과 lysinomethylene ampicillin의 平均 AUC⁰⁻⁶은 各各 41.3±6.64 mcg·ml⁻¹·hrs와 55.0±9.27 mcg·ml⁻¹·hrs로 lysinomethylene ampicillin의 吸收가 약 1.3배 높다.

Fig. 2는 平均血中濃度曲線을 나타낸 것이다.

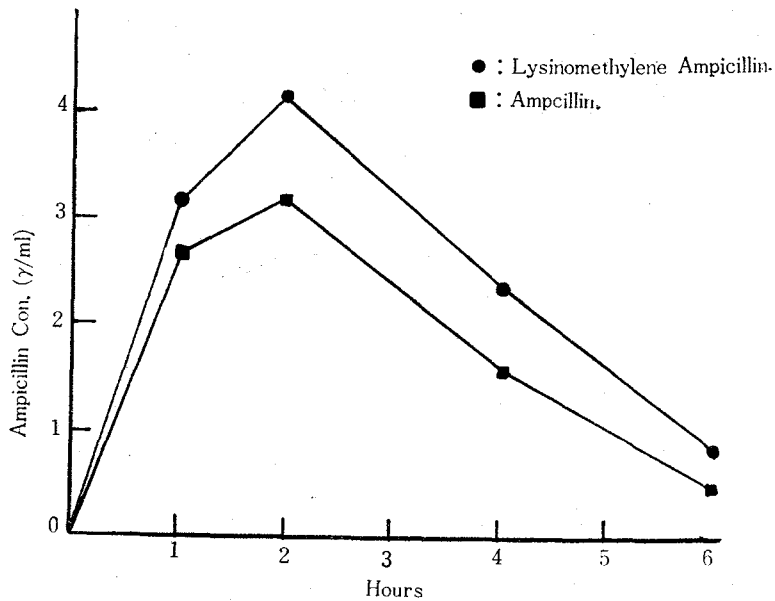


Figure 2—Mean blood concentration of ampicillin in 10 subjects after oral administration.

結 論

건강한 成人男子 volunteer 10名을 대상으로 ampicillin·3H₂O와 lysinomethylene ampicillin·3H₂O 일정량을 일정條件에서 일정량의 물과 함께 cross-over method에 따라 격주로 경구투여시킨 후 일정시간마다 채혈하여 그 血中 ampicillin濃度를 *Sarcina Lutea* ATCC9341의 test micro-organism을 使用하여 large plate法에 의해 microbioassay한 結果 ampicillin·3H₂O 보다 lysinomethylene ampicillin·3H₂O의 平均血中濃度曲線下面積(AUC)^{0-6h}이 약 1.3倍 넓었다.

文 獻

1. J.V. Swintosky et. al., *J. Pharm. Sci.*, **55**, 992 (1966)
2. H. Nomura, K. Sugimoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1039 (1966)
3. H. Nomura, M. Kuwayama, T. Ishiguro, T. Ishiguro, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 341 (1971)
4. M.A. Schwartz, W.A. Hayton, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 906 (1972)
5. V. Stella, T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 962 (1973)
6. L. Meyer and A. Herxheimer, "Side effects of drugs," vol.7, 335 (1972)
7. E.J. Kuchinska and G.N. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 727 (1972)
8. M. Hatana and T. Ishimaru, *J. Med. chem.*, **16** 978 (1973)
9. J.P. Hou and J.W. Poole, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 503 (1971)
10. 金鍾甲, 李淑卿, *藥學會誌* **21**, 211 (1977)
11. 金承業, 金榮一, 金鍾甲, *藥劑學會誌* **8**, 1 (1978)
12. Bennett, et al., *Appl Microbial* **14**, 170 (1966)