

Cephalexin Prodrug 研究(I)

Cephalexin Phthalidyl Ester의 Prodrug으로서의 有用性

趙允成 · 秋淵盛 · 梁仲益*

서울대학교 藥學大學 · 東亞製藥株式會社*

Yun Sung Chough, Youn Sung Choo and Joong Ik Yang*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, and
Dong-A Pharmaceutical Company, Ltd*, Seoul 130, Korea

Studies on Cephalexin Prodrug(I). Availability of Cephalexin Phthalidyl Ester
as a Cephalexin Prodrug

Abstract—In order to increase the gastro-intestinal absorption of cephalexin, a new cephalexin phthalidyl ester was synthesized. Comparative studies of cephalexin and cephalexin phthalidyl ester in the gastro-intestinal absorption were conducted after oral administration in rabbits. The amounts of cephalexin in plasma were determined by a fluorometric method. Cephalexin phthalidyl ester could not be identified in plasma, but only cephalexin was found by TLC method. In comparison with cephalexin, cephalexin phthalidyl ester produced much higher plasma levels of cephalexin than did cephalexin itself after its oral administration in rabbits.

1974年 Shiobara 등에 의해 ampicillin의 phthalidyl ester는 ampicillin 自體보다 胃腸管에서의 吸收가 훨씬 좋으며 따라서 이 物質의 經口投與後 血中에서 보다 높은 ampicillin의 濃度를 나타낸다는 것이 보고되었다¹⁾.

이 實驗에서는 위의 사실을 cephalexin에 應用하여 cephalexin phthalidyl ester를 合成하고 이 物質의 經口投與時 胃腸管에서의 吸收를 cephalexin과 비교 관찰하였다.

實 驗 方 法

試料 및 器機—Cephalexin phthalidyl ester 合成時 使用한 cephalexin 및 頸口投與한 cephalexin은 東亞製藥에서 提供 받았으며 그外 모든 試藥은 1級 試藥을 使用하였다.

血漿內的 cephalexin의 確認 및 濃度 測定은 각각 지시약을 含有하지 않은 TLC-plastic sheets silica gel 60 (E. Merck 20×20cm, 0.2mm)와 Bairo-atomic Fluoricord를 使用하였으며 合成된 cephalexin phthalidyl ester의 構造는 Varian EM-360A NMR을 利用하여 確認하였다.

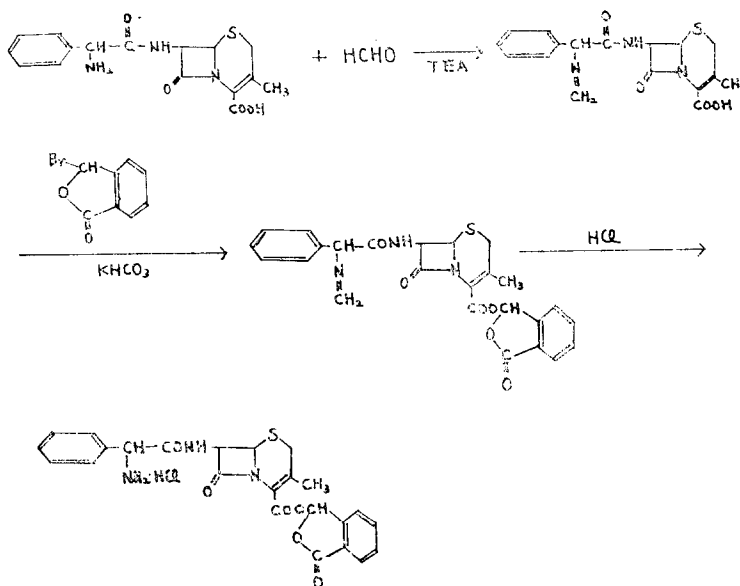
Cephalexin Phthalidyl Ester의 合成—Isaka의 方法²⁾을 수정하여 合成하였다. Cephalexin H₂O 8.8g을 DMF 30ml에 현탁시키고 35% formaldehyde 溶液 2.4ml 및 triethylamine 3.4ml

를 加한다. 이것을 10°C 以下에서 2時間 동안 교반시킨 後 3-bromophthalide 5.4g과 KHCO_3 2.5g을 加하여 5°C 以下에서 攪拌하고 30분 後 反應液을 여과한 다음 물로 洗滌한다. 여기서 얻어진 結晶을 아세톤 30ml 및 H_2O 10ml에 溶解시키고 진한 염산으로 pH를 1로 調節하여 30분 동안 攪拌시킨다. 이것을 다시 30°C 以下에서 減壓 濃縮시킨 後 H_2O 100ml를 加하여 溶解시키고 ethylacetate 50ml와 30ml로 10°C 以下에서 두 차례 洗滌하다. 無色の 水층을 NaCl로 飽和시키고 CH_2Cl_2 100ml 및 50ml로 2回 抽出하여 합치고 CH_2Cl_2 층을 飽和 NaCl液으로 洗母한 다음 Na_2SO_4 로 乾燥시킨다. CH_2Cl_2 층을 30°C 以下에서 減壓 濃縮시킨 後 hexane 200ml에 떨어뜨려 結晶을 析出시킨다. (收得率 30%), mp: 175~180°C (분해) NMR data (CD_3)₂SO 使用), $\delta=9.74$ (1H. d. CONH); $\delta=7.93$ (4H. m. phthalide aromatics); $\delta=7.70$ (1H. S. -CO-OCH-); $\delta=7.52$ (5H. m. aromatic); $\delta=5.64$ (1H. m. H-H); $\delta=5.22$ (1H. S. α -proton); $\delta=5.05$ (1H. d. 6-H); $\delta=3.55$ (2H. S. -NH₂); $\delta=2.15$ (3H. S. 3-CH₃).

實驗 動物 및 藥物의 投與—同一 條件에서 飼育된 2.0~3.0kg의 토끼 (New-Zealand white) 를 24時間 絶食시킨 後 蒸溜水에 녹인 cephalixin 및 cephalixin phthalidyl ester를 각각 40mg/kg의 用量으로 經口投與 하였다.

血漿內 Cephalixin의 定量—Barbhaiya 및 Turner의 方法³⁾에 따라 實施하였다.

Thin-layer Chromatography—Cephalixin 및 cephalixin phthalidyl ester를 각각 메탄올+1방울의 염산, 메탄올에 녹인 것과 cephalixin 및 cephalixin phthalidyl ester를 토끼에 經口投與한 後 얻어진 血漿에 10% TCA를 1:1의 比率로 넣고 3000 r. p. m.에서 15分間 遠心分離시켜 얻어진 上等液을 각각 TLC sheet에 spotting하여 크로로포름—에탄올 (9:1)의 溶媒에서 展開시



Scheme I—Synthetic process of cephalixin phthalidyl ester.

킨 後 I₂로 飽和된 petri dish 속에 넣어 나타나는 spot를 比較觀察하였다.

結果 및 考察

Cephalexin Phthalidyl Ester의 合成—Isaka 등의 ampicillin phthalidyl ester 合成 反應을 응용한 cephalexin phthalidyl ester의 製造過程은 Scheme I 과 같다.

이 反應過程에서 amino기의 保護에는 benzaldehyde 대신에 formaldehyde를 使用하여 滿足한 結果를 얻을 수 있었으며 hydroxylamine法⁴⁾으로 定量하여 92.4%의 含量을 나타내었다. 또한 合成한 cephalexin phthalidyl ester와 cephalexin은 實驗項의 TLC 條件에서 각각 0.8 및 0.05의 Rf值를 나타내었다.

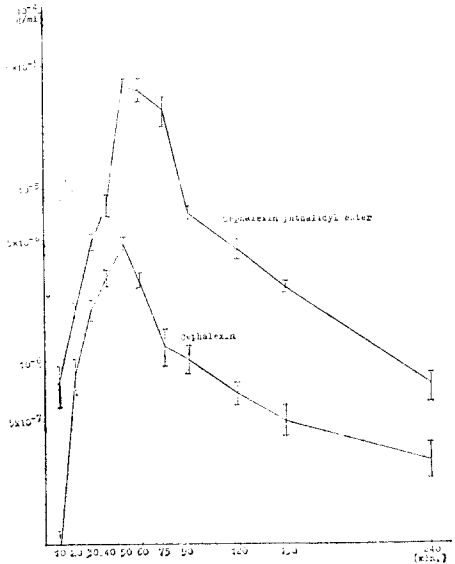


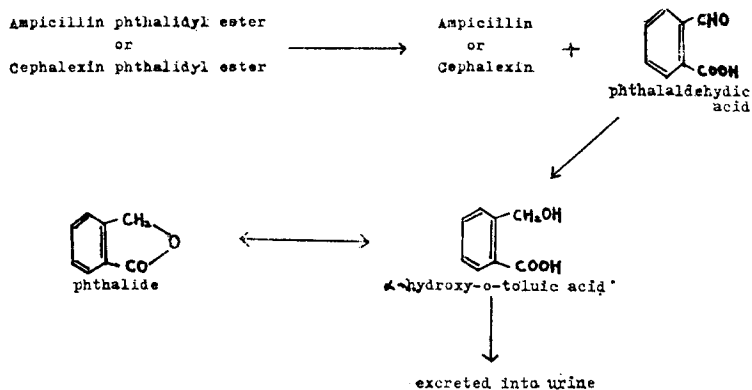
Fig. 1—Semilogarithmic plot of plasma concentrations of cephalexin vs. time obtained after single oral dose (40mg/kg) of cephalexin and cephalexin phthalidyl ester.

經口投與時 Cephalexin 및 Cephalexin Phthalidyl Ester의 胃腸管 吸收—Cephalexin 및 Cephalexin phthalidyl ester 40 mg/kg을 각각 토끼에다 經口投與 했을때 血漿에서 얻어진 cephalexin의 最高 血中濃度는 cephalexin phthalidyl ester의 경우 cephalexin에 비해 약 2.5배 정도 높게 나타났다 (Fig. 1).

Cephalexin phthalidyl ester를 토끼에 經口投與하여 30分 後 採血하고 TLC에 依하여 確認한 結果 血漿中에 cephalexin phthalidyl ester는 確認되지 않았으며 단지 cephalexin만 確認되었다. 이는 Y. Shiobara등이 ampicillin phthalidyl ester에서 確認했던 것과 같이, 吸收된 후 non-specific esterase에 의하여 分解되어 cephalexin을 遊離하는 것으로 推定되며 加水分解되어 生成된 phthalidyl 部分도 ampicillin phthalidyl ester에서의 境遇처럼 代謝되리라 推定된다 (Scheme II).

結 論

Cephalexin phthalidyl ester는 cephalexin에 비하여 상당한 程度의 吸收 增大를 나타내며 吸收된 다음 加水分解되어 cephalexin으로 存在한다. 이와같은 事實로 미루어 cephalexin phthalidyl ester는 cephalexin의 prodrug으로서 有用성이 있다고 思料된다.



Scheme II - Metabolic pathway of cephalexin phthalidyl ester.

文 獻

1. Y. Shiobara, A. Tachibana, H. Sasaki, T. Watanabe and T. Sado, *J. Antibiot.*, **27**, 665(1974).
2. I. Isaka, *Japan Kokai* 49-30388(1974).
3. R.H. Barbhaiya and P. Tuner, *Br. J. Clin. Pharm.*, **4**, 427(1977).
4. Committee of Revision, U.S.P. XX-N.F. XV, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, Md., 1980, p.1283.