

## 세프테졸 피발로일옥시메틸 에스텔의 합성 및 생물약제학적 연구

김가나 · 박용채 · 이진환<sup>†</sup>

조선대학교 약학대학

(1995년 9월 22일 접수)

### Synthesis and Biopharmaceutical Studies of Ceftezole Pivaloyloxymethyl ester, a Novel Prodrug of Ceftezole

Ga Na Kim, Yong Chai Park and Jin Hwan Lee

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

(Received September 22, 1995)

Ceftezole pivaloyloxymethyl ester(CFZ-PV) was synthesized to improve oral absorption and bioavailability of parent drug by esterification of ceftezole(CFZ) with chloromethyl pivalate. The successful synthesis of CFZ-PV was conformed by spectroscopic analysis. Partition coefficient studies showed that CFZ-PV is more lipophilic than CFZ. The pharmacokinetic characteristics of CFZ-PV and CFZ were compared following oral administrations of these compounds to rabbits. The amount of CFZ in plasma was determined with an 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 oral administration of CFZ-PV had microbiological activity. From above observations, it was noted that CFZ-PV is rapidly hydrolyzed to CFZ in the body. And the oral absorption of CFZ-PV was increased by yielding 2-fold bioavailability rather than CFZ. Therefore, CFZ-PV could be a novel prodrug of CFZ which can improve the oral bioavailability of CFZ.

**Keywords**—Ceftezole pivaloyloxymethyl ester, Ceftezole, Prodrug, Partition coefficients, Bioavailability, Pharmacokinetic parameter.

$\beta$ -락탐계 항생제인 세프테졸(이하 CFZ라 함)은 제 1세대 세팔로스포린계 항생제로 패혈증, 폐렴, 기관지염, 만성 호흡기 감염의 2차감염, 신우신염 및 방광염에 사용되고 있다. 그러나 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에 임상에서는 근육 및 정맥주사로만 투여되고 있다. 또한 대부분의 세팔로스포린계 항생제도 경구투여시 위장관에서 거의 흡수가 되지 않기 때문에<sup>1-6)</sup> 이들 약물에 분자 수식에 의한 transport moiety를 도입한 프로드럭으로 만들어 경구투여가 가능하게하고 또한 맛, 냄새, 용해도, 안정성 및 독성 등의 단점을 개선하고자 하는 연구가 많이 진행되고 있다.

$\beta$ -락탐계 항생제의 대표적인 프로드럭으로 암피실린을 대상으로 한 탈암피실린, 바캄피실린 및 피람피실린

등이 있다.<sup>7,8)</sup> 탈암피실린은 암피실린에 phthalidyl기를 결합시킨 것으로 경구투여시 암피실린에 비해 생체이용률이 2.5~3배 증가하였다고 보고되었으며,<sup>7,8)</sup> 바캄피실린은 ethoxycarbonylethyl기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라져 생체이용률이 암피실린에 비해 1.3~1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였음이 보고되었다.<sup>9)</sup> 또한 pivaloyloxymethyl기를 결합시킨 피람피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사 했을 때와 거의 동일하게 나타났음을 보고하였다.<sup>10-12)</sup> 이러한 현상은 일반적으로 암피실린이 phthalidyl, ethoxycarbonylethyl 및 pivaloyloxymethyl 에스텔화됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배됨으로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다.<sup>13-18)</sup> 그리고

<sup>†</sup>본 논문에 대한 문의는 이 저자에게로

piperacillin pivaloyloxymethyl 에스테르 경우도 압과 실린의 프로드럭들과 같은 결과가 보고되어 있다.<sup>19)</sup>

이와 같이 페니실린계 프로드럭에 대해서는 그 동안 많은 연구가 진행되어 왔으나,<sup>7-19)</sup> 아직도 세팔로스포린계의 프로드럭에 있어서는 성공한 예가 많지 않다.<sup>20-23)</sup> Binderup 등<sup>21)</sup>은 cephaloglycin의 C4-acetoxymethyl 및 pivaloyloxymethyl 에스테르를 합성하여 사람에게 경구투여했을 때 혈중농도가 cephaloglycin을 근육주사했을 때보다도 높게 나타났다고 보고하였고, Wright<sup>22)</sup> 및 Wheeler 등<sup>23)</sup>도 유사한 결과를 보고하였다. 국내에서도 Chough 등<sup>24)</sup>이 합성한 cephalixin phthalidyl 에스테르와 Kim 등<sup>25)</sup>이 합성한 cefoperazone phthalidyl 에스테르, 또한 Lee 등<sup>26)</sup>이 합성한 cefazolin phthalidyl 에스테르에 관한 보고에서 흡수가 향상되었다는 보고가 있고, Kang 등<sup>19)</sup>이 piperacillin, Choi 등<sup>27)</sup>이 cefoperazone 및 Ahnn 등<sup>28)</sup>이 세파졸린에 pivaloyloxy methyl기를 붙여 합성한 이들 에스테르 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 토끼에 경구투여한 경우 생체이용률이 향상되었음이 보고 되었다.

이상의 보고된 연구 결과들로부터 세팔로스포린계 약물도 프로드럭화 함으로서 경구투여가 가능할 것으로 사료되어 세팔로스포린계 항생제인 경구용 프로드럭을 개발하고자 ceftazole pivaloyloxymethyl 에스테르(이하 CFZ-PV라 함)를 합성하여 TLC, IR 및 NMR-스펙트럼에 의해 확인한 후, 이 합성품에 대해 유/수 분배계수, 토끼의 간, 소장 추출물 및 혈액 중 효소에 의한 가수분해 실험, 항균력 실험 및 토끼를 사용하여 흡수와 배설에 대한 약물동태학적 파라메타를 구하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

시료 및 시약은 세프테졸(Sigma Co.), pivaloyloxymethylchloride(Aldrich Co.), 메탄올, 초산암모늄, 디메틸설폭시드(DMSO), 아세톤, n-옥탄올, 요오드화나트륨, 중조, 초산에칠, 클로로포름, 구연산 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 NMR(Bruker, 300MHz, NMR Spectrometer), IR(Perkin-Elmer Model 783), HPLC 시스템은 흡광검출기(Young-In, M720), solvent delivery module (Young-In, M910), computing integrator(Yung-In, D520B), 등속주입 펌프(Sage Co. M210), UV 흡광측정기

(Shimadzu, Model UV-240)를 사용하였다.

### CFZ-PV 합성

CFZ 4.62 g(0.01 M)을 아세톤 45 ml와 물 27 ml의 혼합용매에 용해시키고 chloromethylpivalate 1.5 g(0.01 M)을 가한 다음 촉매로 요오드화나트륨 0.5 g을 가하여 36°C에서 5시간 교반하면서 반응시킨 후 5% 중조용액을 가하면 결정이 석출된다. 이 반응액에 초산에칠을 가해 결정을 용해시키고 초산에칠층을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 이 잔류물을 소량의 아세톤에 용해시켜 n-헥산에 소량씩 분산시켜 생성되는 미세한 결정을 여과시켜 수득을 36%의 CFZ-PV를 얻었다.

### 물리 화학적 실험

**유/수 분배 실험**—유/수 분배 실험의 용매로서 pH 1.2 및 2.0 완충액은 0.2 M KCl용액에 0.2 M HCl용액으로 pH를 조절하였으며, pH 3.0, 4.0 및 5.6 완충액은 0.1 M 구연산용액과 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>용액으로 조제하여 실험 하루전 n-옥탄올을 섞은 후 방치하여 상호 포화될 수 있도록 하였다. 분배 실험으로는 우선 각 약물을 DMSO 2 ml에 녹인 후 미리 포화시킨 pH 완충액 48 ml를 가하고 충분히 교반하여 각 약물 농도가 1×10<sup>-3</sup> M이 되도록 하였다. 그리고 이것을 rotating cell에 가하고 여기에 포화시킨 n-옥탄올 50 ml를 기벽을 따라 가한 다음 이 rotating cell을 25°C와 36°C의 수욕 상에서 50 rpm으로 약 12시간 회전시킨 후, 각각 0.5 ml를 취하여 여기에 메탄올 2 ml를 가한 후 CFZ는 272 nm에서, 그리고 CFZ-PV는 267 nm에서 각각 UV-흡광도측정기로 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선에서 분배계수를 산출하였다.

**가수분해 실험**—하룻밤 절식시킨 토끼를 마취시킨 후 대퇴동맥에서 혈액을 채취하였으며, 간문맥을 따라 생리식염수를 관류시켜 혈액을 제거한 후 간을 절취하였고 또한 소장을 절취한 후 생리식염수로 세척하였다. 절취한 간과 소장 2.5 g에 1.15% KCl/0.01 M 인산 완충액(pH 7.6) 10 ml를 각각 넣어 빙냉하에서 호모게나이저를 이용하여 균질화 한 다음, 4°C에서 10, 000 g로 20분간 원심 분리하여 상정액을 얻었으며 혈액도 같은 조건으로 원심 분리하여 냉장 보관하였다. CFZ-PV 1.0 mg을 DMSO 0.5 ml에서 용해하고 위의 상정액 5 ml를 가한 후 37°C에서 incubation하였다. 간은 5, 10, 30 및 60분에서, 혈액 및 소장은 10, 30, 60, 120 및 180분에서 각각 0.5 ml의 검액을 취해 HPLC로 측정한 후, CFZ-PV의 잔존량을 백분율로

산출하였다.

**항균력 실험**

CFZ-PV의 항균력을 평가하기 위해 일본 항생물질 의약품 기준에 준하여 disk 평판법에 따라 항균력 실험을 실시하였다. 균주는 *Bacillus subtilis* ATCC 6633을 이용하였다. 먼저 *in vitro*에 CFZ-PV의 항균력 측정을 위해 완충액에 녹여 항균력을 실험하였으며 *in vivo*에서 CFZ-PV의 항균력은 약물동태학 실험과 같은 방법으로 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4 및 8 시간에서 혈장을 채취하여 균발육저지원을 측정하여 항균력을 측정하였다.

**약물동태학 실험**

**실험 동물 및 처치**—일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후 체중당 4ml의 25% 우레탄 용액을 피하 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정하여 우측 대퇴동맥과 양측노관에 폴리에틸렌관을 삽입하여 혈액과 요를 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

**CFZ-PV의 약물동태학 평가**—CFZ-PV의 약물동태학적 특성을 CFZ와 비교 평가를 하기 위해 토끼에 경구투여하였다. 투여량은 토끼 체중당 CFZ는 150 mg/kg을 그리고 CFZ-PV는 173 mg/kg(CFZ로서 150 mg/kg)을 약 10 ml의 증류수에 잘 현탁시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 혈액 채취는 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 12시간째에 혈액을 채취하여 3000 rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈장을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다. 그리고 요는 약물투여 후 1, 2, 4, 8, 및 12시간에 요를 채취하여 혈장과 같이 냉동고에 보관하였다.

**토끼 혈장 및 요중 CFZ의 정량**—토끼 혈장 및 요중의 약물농도는 Martin 등<sup>29)</sup>의 방법을 약간 수정한 HPLC방법으로 정량하였다. 혈장의 경우는 1 ml 취한 후 6% TCA용액 2 ml를 가하여 냉장고에 넣어 30분 동안 방치하여 제단백하고, 3000 rpm에서 30분간 원심 분리하여 상정액을 얻은 후, 이것을 다시 0.45 μm 멤브레인필터로 여과하여, 그 여과액 20 μl를 HPLC에 주입하였다. 그리고 요 샘플의 경우는 0.5 ml를 취하여 증류수 10 ml로 희석하고, 그중 0.5 ml를 취하여 혈장과 동일한 방법으로 처리한 후 HPLC로 정량하였다. 이때 HPLC 조건은 다음과 같다. 컬럼은 μ-Bondapak C<sub>18</sub>을, 이동상은 0.03 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 4.8) : 메탄올 혼합액(85 : 15, v/v)을 사용하였으며, 유속은

1.0 ml/min으로 그리고 검출은 272 nm에서 하였다.

**약물동태학적 해석**—토끼에 CFZ 및 CFZ-PV를 각각 투여한 후 얻은 혈장농도-시간곡선으로부터 약물동태학적 파라미터를 구하였는데, 이때 분석은 MULTI program으로 하였으며 simplex method로 fitting하여 AIC가 가장 낮을 때의 값을 출력하였다. 두 약물간의 측정치에 대한 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 하였으며, p< 0.05인 경우를 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

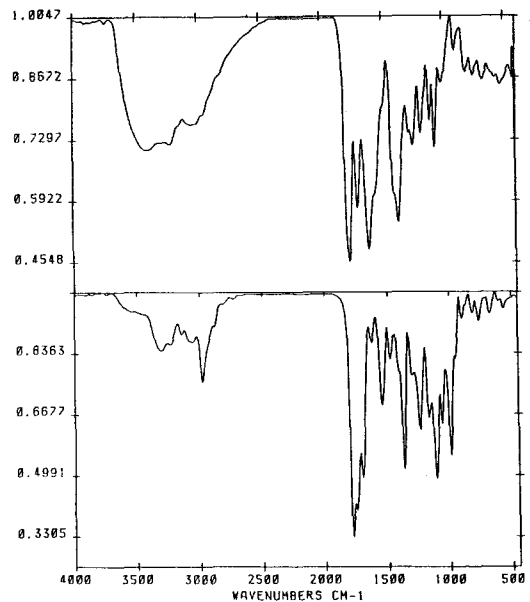
**결 과**

**CFZ-PV의 확인**

**TLC**—CFZ로부터 CFZ-PV의 합성 과정 중 CFZ-PV 생성을 확인하기 위해 Silica gel 60F<sub>254</sub> 및 전개용매로 벤젠:tetrahydrofuran:메탄올혼합용액(4:2:1, v/v/v)을 사용하여 TLC를 측정한 결과 CFZ의 R<sub>f</sub>는 0.33, 합성품의 R<sub>f</sub>는 0.82를 나타내었다.

**IR-스펙트럼**—IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3302(-NH-), 3058(-N=N-), 2975(-C=N-), 1785(β-lactam CO), 1751, 16-stretching band가, 1785 cm<sup>-1</sup>에서 β-락탐의 carbonyl기가 그리고 1751, 1602 cm<sup>-1</sup>에서 각각 에스텔의 carbonyl기가 나타났다 (Fig 1).

**H<sup>1</sup>-NMR 스펙트럼**—H<sup>1</sup>-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.



**Figure 1**— IR spectra of ceftazidime(top) and ceftazidime pivaloyloxymethyl ester(bottom).

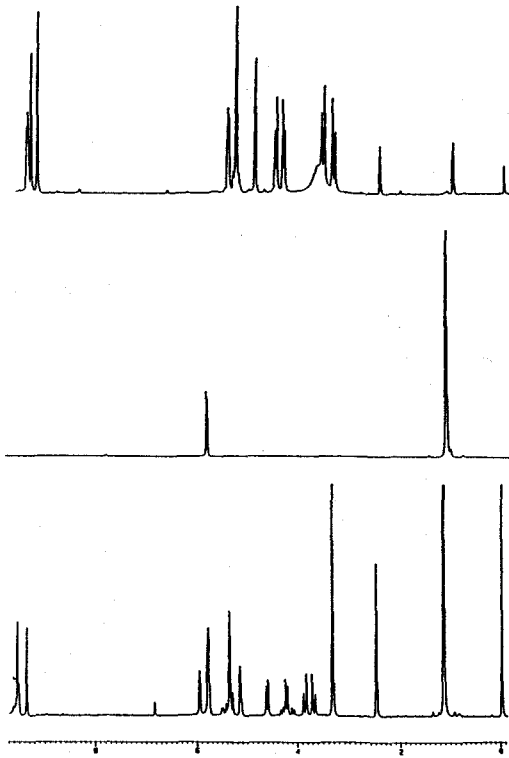


Figure 2—<sup>1</sup>H-NMR spectra of ceftazidime(top), pivaloyloxymethyl chloride(middle) and ceftazidime pivaloyloxymethyl ester(bottom).

15(9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.78(2H, dd, C<sub>2</sub>-H), 4.52(2H, d, -CH<sub>2</sub>S-), 5.16(1H, s, C<sub>6</sub>-H), 5.35(2H, s, =N-CH<sub>2</sub>-), 5.52(1H, s, C<sub>7</sub>-H), 5.80(2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 9.41(1H, s, -CONH-), 9.54(1H, s, thiazole-H), 9.62(1H, s, tetrazole-H).

Pivaloyloxymethyl 에스테일의 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>기와 -OCH<sub>2</sub>O-기의 proton이 1.15 ppm과 5.80 ppm에서 singlet로 각각 나타났으며, C3 위치의 -CH<sub>2</sub>S-기의 proton은 4.52 ppm에서 doublet로, C<sub>7</sub> 위치의 -CONH- bond는 9.41 ppm에서 singlet로 나타났다(Fig 2). 따라서 목적 물질인 CFZ-PV가 합성되었음을 확인할 수 있었다.

**물리 화학적 실험**

**유/수 분배계수**—여러 pH의 완충액과 n-옥탄올을 이용하여 구한 분배계수 측정에서 CFZ-PV가 각 pH 완충액에서 CFZ보다 분배계수가 높게 나타났다. CFZ는 pH 1.2~2.0범위에서 분배계수가 높았으며, CFZ-PV는 pH 4.0에서 분배계수가 가장 높았다. CFZ-PV의 분배계수가 25 및 36°C에서 CFZ에 비해 25~105배 이상 높게 나타나므로 CFZ-PV를 CFZ의

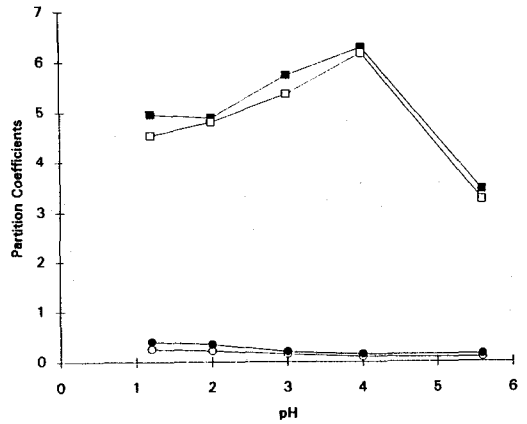


Figure 3—Partition coefficients of ceftazidime and ceftazidime pivaloyloxymethyl ester from each pH  
Key : -○-: 25°C CFZ, -■-: 25°C CFZ-PV, -●-: 36°C CFZ, -□-: 36°C CFZ-PV buffer solution to n-octanol at each temperature.

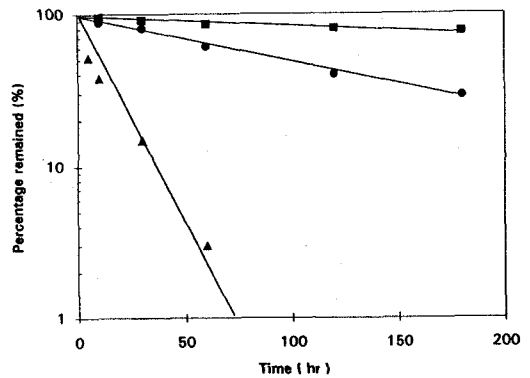
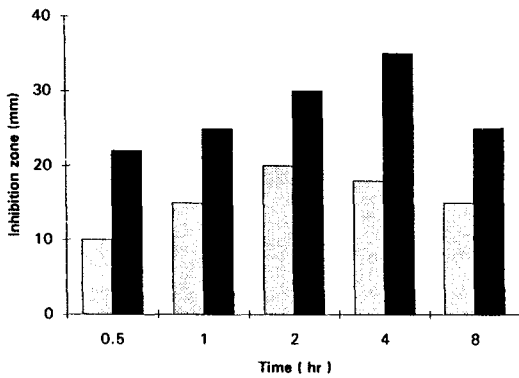


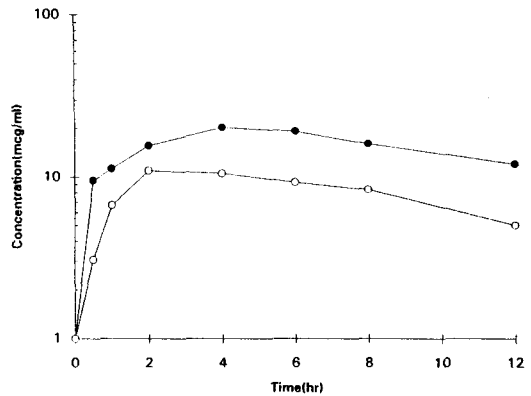
Figure 4—Percentage remained of ceftazidime pivaloyloxymethyl ester in rabbit's liver, blood and intestine homogenates. Mean±S.D (n=5).

흡수성을 증가시킨 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다(Fig 3).

**가수분해**—추출물에서 5분 후 CFZ-PV의 잔존량이 54.2%로 45.8% 가수분해되었으며, 10분에서 63.8%, 30분에서 85.8%, 60분에서 98.0% 이상이 가수분해되었다. 혈액과 소장에서는 각각 1시간에서 37.6, 15.8%, 2시간에서 60.8, 18.8%, 3시간에서 71.8, 24.6% 가수분해되어 혈액 및 장관의 효소에 의해서도 일부 분해됨을 알 수 있었다(Fig 4). 시간의 경과에 따라 가수분해되고 남은 CFZ-PV의 잔존량을 측정하여 이를 로그값을 취해 시간에 따라 plot해 본 결과 1차 속도식을 나타냈다. 가수분해 속도상수는 간에서 0.0589 min<sup>-1</sup>, 혈액과 소장에서는 각각 0.00696, 0.00125 min<sup>-1</sup>으로서 간에서의 가수



**Figure 5**—Comparison of inhibition zone diameter of the plasma taken after oral administration of ceftazidime(150 mg/kg oral) and ceftazidime pivaloyloxymethyl ester(150 mg/kg as ceftazidime oral) in rabbits. Mean±S.D (n=5).  
Key : □: CFZ, ■: CFZ-PV



**Figure 6**—Serum concentration(mcg/ml) of ceftazidime after oral administration of ceftazidime(150 mg/kg) and ceftazidime pivaloyloxymethyl ester(150 mg/kg as ceftazidime). Mean±S.D (n=5).  
Key : -○-: CFZ, -●-: CFZ-PV

분해속도가 혈액 및 소장에 비해 각각 8.5, 47.1배나 빠름을 알 수 있었다. 이상에서 CFZ-PV는 생체 내에서 쉽게 가수분해하며 특히 간에서 가장 빠름을 알 수 있었다.

**CFZ-PV의 항균력**—CFZ-PV 항균력을 *in vitro*에서 *Bacillus subtilis* ATCC 6633균주를 이용하여 발육 저지된 면적으로 측정된 결과, 프로드럭 자체는 항균력이 없었으나, CFZ-PV를 투여한 토끼의 혈장은 항균력을 나타내었다(Fig 5). 이로서 투여된 CFZ-PV가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고 이것이 항균력을 나타냄을 알 수 있었다.

**약물동태학 분석**

**약물동태학적 파라메타**—토끼 체중당 CFZ 150 mg/kg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여 한 후 혈장농도-시간곡선을 Fig 6에 나타내었다. 이들로부터 구한 약물동태학적 파라메타는 Table I에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여시 최고혈장농도(Cmax),

최고혈장농도 도달시간(Tmax) 및 혈장농도곡선하면적(AUC)은 각각 10.8±1.94, 19.1±2.08 mcg/ml(p<0.05) 및 2.72±0.38, 3.79±0.48 hr, 그리고 188±12.3, 491±38.2 hr mcg/ml로 나타났다. 흡수속도정수(Ka)와 소실속도정수(Kel)는 0.594±0.0692, 0.826±0.0981hr<sup>-1</sup> 및 0.00921±0.00101, 0.00423±0.00821hr<sup>-1</sup>이었다. CFZ의 AUC를 100으로 했을 때의 CFZ-PV의 상대적 생체이용률이 261±30.8%로 증가되었다.

**요중배설**—토끼에 CFZ 및 CFZ-PV를 경구투여한 후 12시간까지의 누적 요중배설량은 Fig 7에 나타내었다. 12시간까지의 총배설량은 CFZ 및 CFZ-PV투여군에서 각각 18.22±4.58 및 39.21±5.78 mg이었으며 투여량의 6.07% 및 13.07%가 각각 요중으로 회수되었다.

**고 찰**

세팔로스포린의 프로드럭은 Chauvette 등<sup>30)</sup>이 세팔

**Table I**—Pharmacokinetic Parameters of Ceftazidime and Ceftazidime Pivaloyloxymethyl Ester.

Sample	Parameters					
	Cmax (mcg/ml)	Tmax (hr)	AUC (hr · mcg/ml)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Fr (%)
CFZ	10.8±1.94	2.72±0.38	188±12.3	0.594±0.0692	0.00921±0.00101	100
CFZ-PV	19.1±2.08*	3.79±0.48	491±38.2**	0.826±0.0981	0.00423±0.00821*	261±30.8**

Mean±S.E.(n=5)

Significantly different from the CFZ (\*P<0.05 \*\* P<0.02)

Fr : Relative bioavailability to oral CFZ

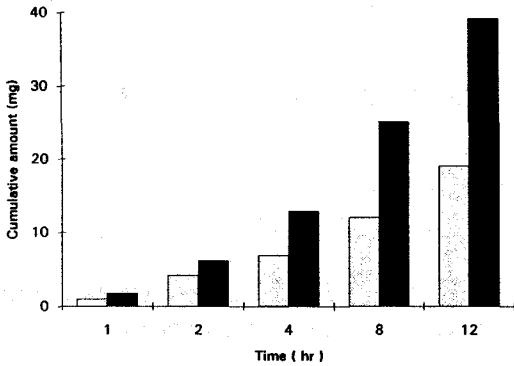


Figure 7—Cumulative amount of urinary excretion (mg) of ceftezole after oral administration of ceftezole (150 mg/kg) and ceftezole pivaloyloxymethyl ester (150 mg/kg as ceftezole). Mean  $\pm$  S.D. (n=5).

Key : □: CFZ, ■: CFZ-PV

로틴의 C<sub>4</sub>-carboxyl기에 경구적으로 효과있는 유도체를 만들거나 amidation과 에스테르화 하였으며, Binderup 등<sup>21)</sup>은 세팔로글리신의 pivaloyloxymethyl 에스테르를 생쥐에 경구투여 했을 때 프로드럭들이 parent drug보다 신속히 흡수되어 세팔로글리신보다 C<sub>max</sub>가 3~6배 증가되었음을 보고하였고, Wheeler 등<sup>23)</sup>은 세팔렉신에 acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl과 phthalidyl 에스테르들을 합성하여 흰쥐에 경구투여하였을 때, 위 장관에서 약물이 흡수되는 정도가 parent drug보다 3~4배가 되고, 혈중농도도 프로드럭이 상승된 수치를 나타냈는데 그 중 pivaloyl oxymethyl 에스테르의 프로드럭이 가장 높은 혈중농도를 나타냈다고 보고하였다. 이러한 현상은 일반적으로 parent drug이 phthalidyl 및 pivaloyloxymethyl 에스테르화됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배됨으로 이들 화합물의 위 장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다<sup>13-19)</sup>.

대부분의 약물은 소화관내로 약물이 흡수되기 위해서는 먼저 소화관내에서 용해되어야 하며, 용해된 약물이 흡수부위의 pH에서 비해리형(분자형)으로 존재하는 비율이 클수록 흡수되기 쉽다. 흡수부위에서 비해리형으로 존재하는 비율은 그 흡수부위의 pH와 pKa로 결정된다. 또한 pKa(해리상수)가 같은 정도의 약물의 경우에는 약물간의 흡수율의 차이는 용해된 약물의 지용성에 크게 의존하고 지용성이 큰 약물일수록 흡수되기 쉽다. 이 지용성의 지표로 유수분배계수가 이용되고 있다. CFZ-PV의 경우 유/수 분배 실험에서 CFZ에 비해 지용성이 증가했음을 알 수 있었는데, 이

것은 pivaloyloxymethyl기에 의한 것으로<sup>19,27,28)</sup> CFZ-PV의 흡수를 증가시켜 CFZ투여시 보다 혈장 CFZ농도를 2배 정도 증가시켰다. 이와 같은 결과는 Choi 등<sup>27)</sup>이 보고한 cefoperazone pivaloyloxymethyl 에스테르와 Ahnn 등<sup>19)</sup>이 보고한 cefazolin pivaloyloxymethyl 에스테르들의 연구 결과와 잘 일치하는데, 이들 두 프로드럭들도 경구투여할 경우 이들의 parent drug보다 흡수가 증대되었음이 보고되었다.

경구적으로 투여된 약물은 장관벽을 통해 혈액으로 흡수되어 혈중에 존재하는 비특이성 에스테라제를 포함한 많은 효소에 의해 대사를 받게 되며, 간은 약물 대사효소가 존재하므로 많은 종류의 약물분자를 신속히 대사시킬 수 있는 약물대사의 중요부위이기 때문에 간초회통과로 인해 대사를 받게 된다.

따라서 CFZ-PV에 대한 생체내로 흡수된 후의 가수분해에 대해 알아보고자 하였다. CFZ-PV 투여시 HPLC로 분석한 결과 혈장에서 CFZ-PV를 검출할 수 없었는데 이는 CFZ-PV가 위 장관 및 간을 통과하면서 비특이성 에스테라제에 의해 parent drug인 CFZ로 가수분해됨을 나타내 주는 것으로 사료되었다.<sup>31,32)</sup> 또한 항균력 실험에서도 CFZ-PV는 *in vitro*상에서 항균력을 나타내지 않은 반면, 이를 경구 투여한 혈장에서는 항균력을 나타내었는데, 이 결과도 CFZ-PV가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고 이것이 항균력을 나타내고 있음을 보여준다.

약물동태는 생체 내에 투여된 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설 등 생체 내에서 약물의 양적, 질적인 변위, 변환의 속도과정을 알아보기 위한 것으로, 약물의 물리화학적 성질 및 투여방법이 약물의 혈중농도 이행에 영향을 미치게 되며, 생체이용률을 약물평가의 지표로 한다. 따라서 CFZ 및 CFZ-PV 투여하여 평균 혈중농도와 약물동태학 파라메타를 얻어 서로 비교 검토하여 CFZ-PV의 생체이용률이 2.6배 증가하였다.

이상의 결과들을 볼 때 CFZ-PV는 CFZ에 비해 지용성이 증가되어 흡수가 촉진되고,<sup>14-19)</sup> 따라서 생체이용률이 증가하였기 때문에, 이 CFZ-PV를 CFZ의 경구투여가 가능한 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

경구투여가 가능한 CFZ의 프로드럭을 개발할 목적으로 CFZ-PV를 합성하여 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을

한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. CFZ와 chloromethyl pivalate를 36°C에서 반응시켜 CFZ-PV의 백색 분말을 얻어 TLC, IR, NMR 분석하여 합성되었음을 확인하였다.
2. pH 1.2~5.6의 완충액 및 n-octanol을 이용한 유/수 분배 실험으로 CFZ-PV가 CFZ에 비해 지용성이 증가하였음을 알 수 있었다.
3. 생체내에서 CFZ-PV의 가수분해상수는 간 추출물에서는 0.0589min<sup>-1</sup>로 가장 빨랐으며, 혈액 및 장관 내에서 각각 0.00696, 0.00125 min<sup>-1</sup>이었다.
4. 항균력실험으로 CFZ-PV가 *in vitro*에서는 항균력을 나타내지 않는 반면 경구투여 후 얻은 혈장에서는 항균력을 나타내는 것으로 보아, CFZ-PV는 생체 내에서 parent drug인 CFZ로 가수분해된 후 항균력을 나타내는 CFZ의 프로드럭임을 알 수 있었다.
5. 경구투여 실험에서 CFZ에 비해 CFZ-PV의 최고혈중농도는 10.8±1.94에서 19.1±2.08 mcg/ml로 높아졌고, 최고혈중농도 도달시간은 2.72±0.38과 3.79±0.48시간을 나타냈다. 혈장농도곡선하면적은 188±12.3에서 491±38.2 hr·mcg/ml로 유의성있게(p<0.02) 증가하여 상대적 생체이용률이 261±30.8% 증가하였다.
6. 이상의 결과들을 볼 때 CFZ-PV는 지용성이 증가되어 흡수가 촉진되어 생체이용률이 증가하였기 때문에 경구투여가 가능한 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

이 논문은 1994년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사를 드립니다.

### 문헌

- 1) H.C. Neu, Clinical uses of cephalosporins, *Lancet*, **2**, 252-259 (1982).
- 2) P. Garzone, J. Lyon and V.L. Yu, Third generation and investigational cephalosporins, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **2**, 448-458 (1983).
- 3) G.E. Schumacher, Pharmacokinetic and microbiologic evaluation of dosage regimens for newer cephalosporins and penicillin, *Clin. Pharm.*, **2**, 448-459 (1983).
- 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 p. 227-239 (1982).
- 5) C.H. Nightingale, D.S. Greene and R. Quintiliani, Pharmacokinetics and clinical uses of cephalosporin antibiotics, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1899-1906 (1975).
- 6) J.M. Brogard, F. Comete and M. Pinget, Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics, *Antibiot. Chemother.*, **25**, 123-133 (1978).
- 7) J.P. Cayton, M. Cole, S.W. Elson and H. Ferres, BRL.8988 (Talampicillin), well absorbed oral form of ampicillin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **5**, 670-679 (1974).
- 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.*, **19**, 1385-1394 (1976).
- 9) M. Rozenzweig, M. Staquet and J. Klastersky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 592-608 (1975).
- 10) W.E. Daehne, E. Frederiksen, F. Gundersen, H.J. Morch and W.O. Godtfredson, Acyl-oxy-methyl esters of ampicillin, *J. Med. Chem.*, **13**, 607-617 (1970).
- 11) G.N. Jansen and T.J. Russell, Some novel penicillin derivatives, *J. Chem. Soc.*, **21**, 132-145 (1965).
- 12) J.C.K. Loo, E. Foltz, H. Wallick and K.C. Kwan, Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 35-44 (1974).
- 13) 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**, 89-98 (1982).
- 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.*, **195**, 67-76 (1975).
- 15) C. Hansch and J.N. Clayton, Lipophilic character and biological activity of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1-12 (1973).
- 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.*, **189**, 244-255 (1974).

- 17) A. Tsuji, E. Miyamoto, T. Terasaki and T. Yamana, Carbenicillin prodrugs, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 4-16 (1982).
- 18) A. Tsuji, E. Miyamoto, I. Kagami, H. Sakaguchi and T. Yamana, G.I. absorption of  $\beta$ -lactam antibiotics : Kinetic assessment of competing absorption and degradation in G.I. tract, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1701-1709 (1987).
- 19) S.A. Kang, Studies on oral absorption of piperacillin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 49-55 (1988).
- 20) I. Saikawa, S. Takano, K. Momono, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on  $\beta$ -lactam antibiotics for medicinal purpose, *Yakugaku Zasshi*, **99**, 929-939 (1979).
- 21) E. Binderup, W.O. Godtfredsen and K. Roholt, Orally active cephalolycin esters, *J. Antibiotics*, **24**, 767-778 (1971).
- 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*, **32**, 1155-1162 (1979).
- 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-(-)mandelamino]-3-[(1-ethyl-1H-tetrazo-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, *J. Med. Chem.*, **22**, 657-668 (1979).
- 24) 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).
- 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.*, **17**, 183-195 (1987).
- 26) J.H. Lee, G.N. Kim, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin phthalidyl ester prodrug, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 61-69 (1993).
- 27) Y.W. Choi, G.B. Park, S.H. Choi and J.K. Kim, Oral absorption of cefoperazone pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 197-209 (1988).
- 28) 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.*, **22**, 39-48 (1992).
- 29) 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. Chromato.*, **402**, 376-385 (1987).
- 30) R.R. Chauvette and E.H. Flynn, Chemistry of cephalosporin antibiotics V. Amides and esters of cephalothin, *J. Med. Chem.*, **9**, 741-758 (1966).
- 31) Y. Shiobara, A. Tachibana, H. Watanabe and T. Sado, Phthalidyl D- $\alpha$ -aminobenzyl penicillinate hydrochloride, A new orally ampicillin ester, *J. Antibiotics*, **27**, 665-674 (1974).
- 32) A. Tachibana, M. Komiya, C. Shiobara, K. Yano and H. Maeno, Absorption, distribution, metabolism and excretion of talampicillin hydrochloride, *J. Infectious Dis.*, **49**, 709-718 (1975).