

## 세프테졸 에톡시카보닐옥시에칠 에스텔의 합성 및 생물약제학적 연구

박용채 · 이진환\* · 박재영

조선대학교 약학대학

(1997년 3월 3일 접수)

### Synthesis and Biopharmaceutical Studies of Ceftezole Ethoxycarbonyloxyethyl Ester

Yong Chai Park, Jin Hwan Lee and Jae-Young Park

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

(Received March 3, 1997)

Ethoxycarbonyloxyethyl ester of ceftazidime (CFZ-ET) was synthesized as a prodrug by esterification of ceftazidime (CFZ) with ethoxycarbonyloxyethyl chloride and was confirmed by spectroscopic analyses. CFZ-ET was more lipophilic than CFZ as assessed by n-octanol and water partition coefficients at various pH. CFZ-ET itself did not show any microbiological activity in vitro, but showed substantial microbiological activity after oral administration of CFZ-ET, indicating that CFZ-ET is converted to microbiologically active metabolite, probably CFZ, in the body. When CFZ-ET was incubated in blood, liver and intestine homogenates of rabbits, liver homogenate showed the fastest conversion of CFZ-ET. CFZ-ET appears rapidly metabolized in the liver when given orally due to the hydrolysis of the ester to CFZ, the parent drug of CFZ-ET. In vivo metabolism of CFZ-ET to CFZ was confirmed in rabbit by HPLC analysis. CFZ-ET were higher than those in the serum samples taken after oral administration of equivalent amount of CFZ. Oral bioavailability of CFZ-ET was 1.5-fold higher than that of CFZ in rabbits because of enhanced lipophilicity and absorption. Based on these findings, CFZ-ET appears useful as a prodrug of CFZ to improve the oral bioavailability of CFZ.

**Keywords**—Ceftazidime ethoxycarbonyloxyethyl ester, Ceftazidime, Prodrug, Partition coefficient, Hydrolysis, Microbiological activity, Bioavailability.

세프테졸(이하 CFZ라 함)은 제 1세대 세팔로스포린계 항생제로 폐혈증, 폐렴, 기관지염, 만성 호흡기 감염의 2차 감염, 신우신염 및 방광염에 사용되고 있다. 그러나 경구투여시 위장관의 흡수율이 낮기 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 가능하게 하고 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 피밤피실린

등이 있다.<sup>7,8)</sup> 탈암피실린은 암피실린에 프탈리딜기를 결합시킨 것으로 경구투여시 암피실린에 비해 생체이용률이 2.5-3배 증가하였다고 보고되었으며<sup>7,8)</sup> 바캄피실린은 에톡시카보닐옥시에칠기를 결합시킨 것으로 위장관 흡수가 빨라져 생체이용률이 암피실린에 비해 1.3-1.4배 증가하였고, 항균력도 증가하였음이 보고되었다.<sup>9)</sup> 또한 피바로일옥시메틸기를 결합시킨 피밤피실린도 경구투여시 신속히 흡수되어 항균력이 암피실린을 근육주사 했을 때와 거의 동일하게 나타났음을 보고하였다.<sup>10-12)</sup> 이러한 현상은 일반적으로 암피실린이 프탈리딜, 에톡시카보닐옥시에칠 및 피바로일옥시메틸 에스텔화 됨으로서 지용성이 증대되고, 또한 세포막에 잘 분배됨으로 이들 화합물의 위장관 흡수가 증가되었기 때문으로 보고되고 있다.<sup>13-18)</sup> 그리고 피페리실린 피바로일옥시메틸 에스텔 경우도 암피실린의 프로드럭들과 같은 결과가 보고되어

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

있다.<sup>19)</sup> 이와 같이 페니실린계 프로드럭에 대해서는 그동안 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 세파로글리신의 C<sub>4</sub>이세톡시메틸 및 피바로일옥시메틸 에스테를 합성하여 사람에게 경구 투여했을 때 혈중농도가 세파로글리신을 근육 주사했을 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 세파렉신 프탈리딜기 에스테와 Kim 등<sup>25)</sup>이 합성한 세포페리존 프탈리딜 에스테, 또한 Lee 등<sup>26)</sup>이 합성한 세파졸린 프탈리딜기 에스테에 관한 보고에서 흡수가 향상되었다는 보고가 있고, Kang 등<sup>19)</sup>이 피페라실린, Choi 등<sup>27)</sup>이 세포페리존 및 Ahn 등<sup>28)</sup>이 세파졸린에 피바로일옥시메틸기를 붙여 합성한 이들 에스테 화합물의 지용성이 크게 증대되었고, 가토에 경구투여한 경우 생체이용률이 향상되었음이 보고되었다.

이상의 보고된 연구 결과들로부터 세팔로스포린계 항생제인 경구용 프로드럭을 개발하고자 세프테졸 에톡시카보닐옥시메틸 에스테(이하 CFZ-ET라 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 가토를 사용하여 흡수와 배설에 대한 약물동태학적 파라메타를 구하여 유의성있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 시료, 시약 및 기기

시료 및 시약은 세프테졸(Sigma Co.), 염화에톡시카보닐옥시메틸(Aldrich Co.), 메탄올, 초산암모늄, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤, n-옥탄올, 요오드화나트륨, 중조, 초산에칠, 클로로포름, 구연산 등은 시판 특급품을 사용하였으며, 기기는 NMR(Bruker, 300 MHz, 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-ET 합성

CFZ 4.62 g(0.01 M)을 DMSO 30 ml에 용해시키고 염화에톡시카보닐옥시메틸 1.53 ml(0.01 M)과 요오드

화나트륨 0.5 g을 가하여 50-55°C에서 5시간 교반하여 반응시킨 후 실온으로 냉각하고, 반응액을 빙수(700 ml)에 교반하면서 점적하여 결정을 석출시켰다. 이 생성된 결정을 여과하여 건조시킨 후, 이를 초산에칠 200 ml에 녹이고 이 용액을 5% 중조용액으로 3회, 물로 2회 세척하였다. 분취한 초산에칠층에 무수 황화나트륨을 소량 가하여 탈수시킨 후 여과하여 여액을 감압 농축하였다. 이때 생성된 물질을 소량의 아세톤에 용해시켜 헥산(700 ml)에 교반하면서 점적시켜 생성되는 미세한 결정을 여과하여 수득을 36%의 CFZ-ET를 얻었다.

### 물리 화학적 실험

**유/수 분배 실험**—유/수 분배 실험의 용매로서 pH 1.2 및 2.0 완충액은 0.2M KCl용액에 0.2 M HCl용액으로 pH를 조절하였으며, pH 3.0, 4.0 및 5.6 완충액은 0.1M 구연산용액과 0.2M 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  $1 \times 10^{-3}$  M이 되도록 하였다. 그리고 이것을 rotating cell(12×13 cm)에 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, CFZ-ET는 267 nm에서 각각 UV-흡광도측정기로 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선에서 분배계수를 산출하였다.

**가수분해 실험**—하룻밤 절식시킨 토끼를 마취시키고 대퇴동맥에서 혈액을 채취한 후, 간문맥을 따라 생리식염수를 관류시켜 혈액을 제거한 후 간을 절취하였고 또한 소장을 절취한 후 생리식염수로 세척하였다. 절취한 간과 소장 2.5g에 1.15% KCl/0.01 M 인산 완충액(pH 7.6) 10 ml를 각각 넣어 빙냉 하에서 homogenizer를 이용하여 균질화 한 다음, 4°C에서 10,000 g로 20분간 원심 분리하여 상정액을 얻었으며 혈액도 같은 조건으로 원심 분리하여 냉장 보관하였다. CFZ-ET 1.0 mg을 DMSO 0.5 ml에 용해하고 위의 상정액 5 ml를 가한 후 37°C에서 배양하였다. 간은 5, 10, 30, 60분에서, 혈액 및 소장은 10, 30, 60, 120, 180분에서 각각 0.2 ml의 검액을 취해 CFZ 농도를 HPLC로 측정 한 후, CFZ-ET 잔존백분율 = 100 - CFZ 가수분해율(%)로 산출하였다.

### 항균력 실험

CFZ-ET의 항균력을 평가하기 위하여 균주는 시료

에 감수성이 큰 것으로 알려진 그람 양성세균인 *Bacillus subtilis* ATCC 6633을 한국과학기술원 부설 유전자 은행에서 분양받아 사용하였다. 시험균주의 균배양 및 검정 plate용으로 영양 한천배지(Nutrient agar-peptone 5g, beef extract 3g, distilled water 1 L)를 사용하였다. *Bacillus subtilis*를 영양 한천배지에 접종 도말한 후에 paper disk(8mm 직경, Toyo Co.)에 시료 40  $\mu$ l씩을 적셔 올려 놓고, 37 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C에서 24시간 배양한 후 균발육억제환의 크기를 측정하였다. 시료는 먼저 *in vitro*에서 CFZ-ET의 항균력을 측정하기 위하여, CFZ-ET 1.0 mg을 DMSO 0.5 ml에 용해하고 CFZ-ET가 50 mcg/ml가 되도록 생리식염액을 가하여 항균력실험을 하였으며, *in vivo*에서 CFZ-ET의 항균력은 약물동태학 실험과 같이 CFZ-ET를 가토에 경구투여 후 0.5, 1, 2, 4 및 8 시간에서 혈장을 채취하여 위에서 설명한 한국 항생물질의약품 기준에 준하여 disk평판법에 따라 항균력 실험을 실시하였다.

#### 약물동태학 실험

**실험 동물 및 처치**—일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 토끼를 물은 자유로이 공급하면서 24 시간 절식시킨 후 체중당 4 ml의 25% 우레탄 용액을 피하 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정하여 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관 (22gauge)을 삽입하여 혈액을 채취하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통해 보충해 주었다.

**약물투여 및 혈액채취**—CFZ-ET의 약물동태학적 특성을 CFZ와 비교 평가를 하기 위해 토끼에 경구 투여하였다. 투여량은 토끼 체중당 CFZ는 150 mg/kg을 그리고 CFZ-ET는 182 mg/kg(CFZ 150 mg/kg 해당하는 량)을 약 10 ml의 증류수에 잘 현탁시킨 후 카테터를 통해 주입하였다. 혈액 채취는 경구투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 및 12시간에서 1 ml의 혈액을 채취한 후 12,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 혈청을 분리한 후 HPLC로 분석할 때까지 냉동고에 보관하였다.

**혈청, 간 및 소장 추출액 중 CFZ의 정량**—혈청, 간 및 소장 추출액 중 CFZ 농도는 Martin 등<sup>20)</sup>의 방법을 약간 수정한 HPLC방법으로 정량하였다. 혈청, 간 및 소장 추출액을 각각 0.2 ml 취한 후 6% trichloroacetic acid용액 0.2 ml를 가하여 제단백하고, 12,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상정액을 얻은 후, 이것을 다시 0.45  $\mu$ m 멤브레인필터로 여과하여, 그 여과액 25  $\mu$ l를 HPLC에 주입하였다. HPLC 컬럼은  $\mu$ -Bon-

dapak C<sub>18</sub>(4.6 mm $\times$ 25 cm, 5  $\mu$ m particle size)를, 이동상은 0.03 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH 4.8):메탄올 혼합액(85:15, v/v)을 사용하였으며, 유속은 1.2 ml/min으로 그리고 검출은 272 nm에서 하였다. CFZ-ET가 CFZ의 분석을 저해하는지를 확인하였다.

**약물동태학적 분석**—CFZ 및 CFZ-ET를 각각 투여한 후 얻은 혈청농도-시간곡선으로부터 1-컴파트먼트 모델에 적용하여 약물동태학적 파라메타를 구하였다. 이때 분석은 MULTI program을 이용하여, 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.

## 결과 및 고찰

### CFZ-ET의 합성 확인

**TLC**—CFZ로부터 CFZ-ET의 합성 과정 중 반응물을 모세관을 사용하여 Silicagel 60F254에 spot한 후, 벤젠:테트리하이드로퓨란:메타놀 혼합용매(4:2:1, v/v/v)로 전개하여 자외선등을 조사하여 확인한 결과, 합성품의 Rf값은 0.56이었다.

**IR-Spectrum**—IR-spectrum의 3302 cm<sup>-1</sup>에서 -NH-stretching band가, 1774 cm<sup>-1</sup>에서 -락탐의 카보닐기가 그리고 1697, 1602 cm<sup>-1</sup>에서 각각 에스텔의 카보닐기가 나타났다(Figure 1).

**H<sup>1</sup>-NMR Spectrum**—에톡시카보닐옥시에칠 에스텔의 -OCHCH<sub>3</sub>의 CH<sub>3</sub>기와 -OCH-기의 proton이 1.51 ppm과 6.80 ppm에서 각각 나타났으며, -CH<sub>2</sub>S-의 proton은 4.52와 4.65 ppm에서, tetrazole-H와 -CONH의 proton은 9.52-9.55 ppm에서 나타났다(Figure 2). 따라서 목적 물질인 CFZ-ET가 합성되었음을 확인할 수 있었다.

### 물리화학적 실험

**유/수 분배 실험**—여러 pH의 완충액과 n-옥타놀을 이용하여 구한 분배계수 측정에서 CFZ-ET가 각 pH 완충액에서 CFZ보다 분배계수가 높게 나타났다. CFZ는 pH 1.2-2.0 범위에서 분배계수가 높았으며, CFZ-ET는 pH 4.0에서 분배계수가 가장 높았다. CFZ-ET의 분배계수가 25 및 36 $^{\circ}$ C에서 CFZ에 비해 7-28 배 이상 높게 나타나므로 CFZ-ET를 CFZ의 흡수성을 증가시킨 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다(Table I).

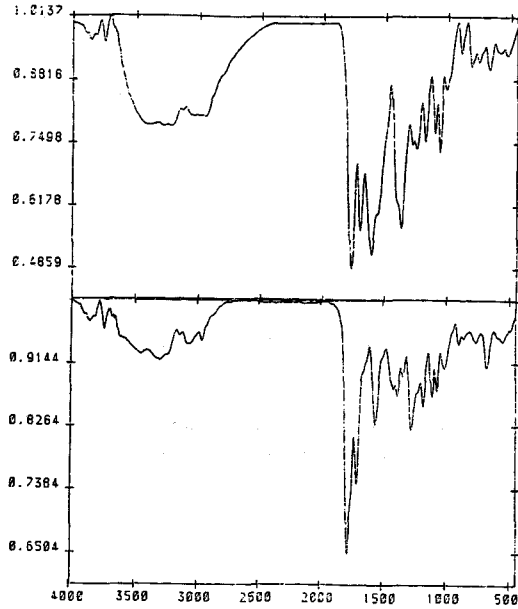


Figure 1 — IR spectra of ceftazidime (top) and ceftazidime ethoxycarbonyloxyethyl ester (bottom).

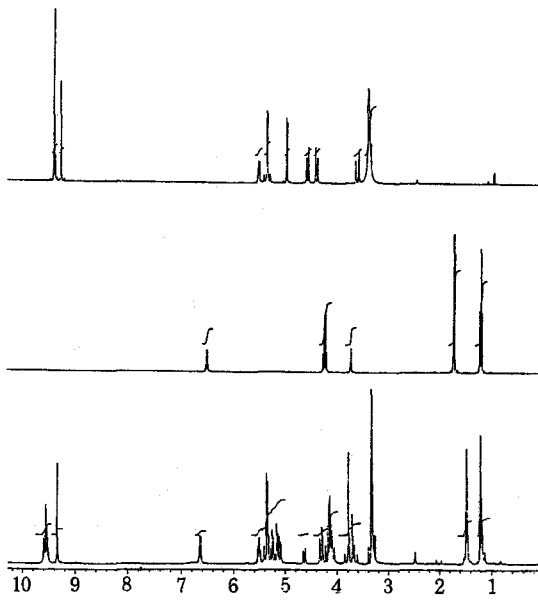


Figure 2 — <sup>1</sup>H-NMR spectra of ceftazidime (top), ethoxycarbonyloxyethyl chloride (middle) and ceftazidime ethoxycarbonyloxyethyl ester (bottom).

가수분해—간 추출물에서 5분에서 CFZ-ET의 잔존량이 56.2%로 43.8% 가수분해되었으며, 10분에서 65.5%, 30분에서 86.2%, 60 분에서 98.0% 가수분해되었다. 혈액과 소장에서는 각각 1시간에서 39.9, 20.8%, 2시간에서 64.6, 23.8%, 3시간에서 75.5, 31.5% 가수분

Table I — Partition Coefficients of Ceftazidime and Ceftazidime Ethoxycarbonyloxyethyl Ester in pH Buffer Solution and *n*-octanol at 25°C and 36°C

Sample	T(°C)	pH				
		1.2	2.0	3.0	4.0	5.6
CFZ	25°C	0.194	0.188	0.105	0.059	0.050
		±0.028	±0.034	±0.022	±0.019	±0.010
	36°C	0.192	0.199	0.084	0.060	0.055
		±0.034	±0.045	±0.019	±0.024	±0.018
CFZ-ET	25°C	1.299	1.582	1.728	1.841	1.402
		±0.035	±0.022	±0.042	±0.034	±0.019
	36°C	1.497	1.613	1.827	1.827	1.489
		±0.029	±0.035	±0.037	±0.034	±0.021

Mean±S.E. (n=5), Equilibrium time was 12 hr.

All data of CFZ-ET were significantly different from the CFZ (p<0.01)

해되어 혈액 및 장관의 효소에 의해서도 일부 분해됨을 알 수 있었다. 시간의 경과에 따라 가수분해되고 남은 CFZ-ET의 잔존량을 로그값을 취해 시간에 따라 plot 해 본 결과, 가수분해과정은 겉보기 1차 분해과정에 따랐으며 그 분해속도상수는 간 추출물에서는 0.0587 min<sup>-1</sup>(반감기=11.8 min)로 가장 빨랐으며, 혈액 및 장관 내에서 각각 0.00768(반감기=90.2 min), 0.00158 min<sup>-1</sup>(반감기=438 min)이었다. 간에서의 가수분해속도가 혈액 및 소장 에 비해 각각 7.6, 37.2 배나 빠름을 알 수 있었다. 이상에서 CFZ-ET는 생체 내에서 쉽게 가수분해하며 특히 간에서 가장 빠름을 알 수 있었다 (Figure 3).

CFZ-ET의 항균력

CFZ-ET 항균력을 *in vitro*에서 *Bacillus subtilis* ATCC 6633균주를 이용하여 발육저지원 면적으로 측

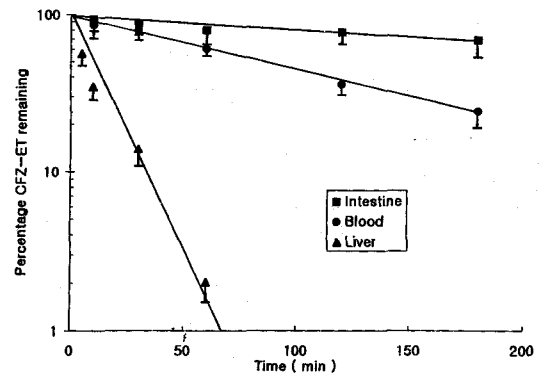
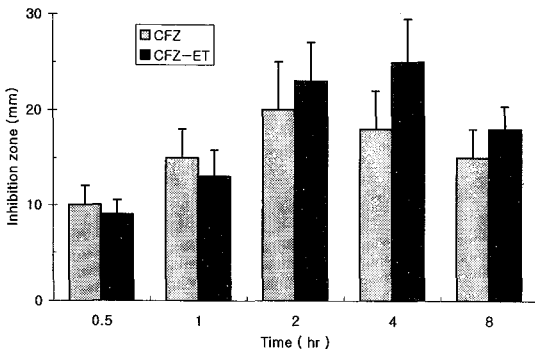


Figure 3 — Apparent first-order degradation of ceftazidime ethoxycarbonyloxyethyl ester in blood, liver, blood and intestine homogenates of the rabbits. Mean±S.D (n=5).

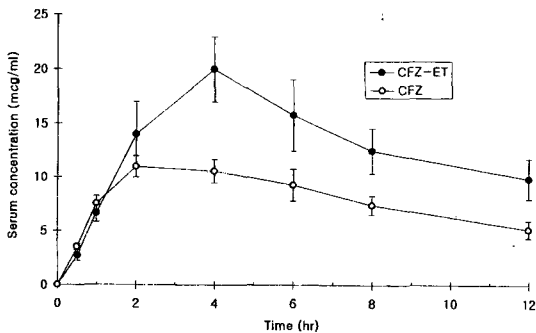
정한 결과, 프로드럭자체는 항균력이 없었으나, CFZ-ET를 투여한 토끼의 혈청은 항균력을 나타내었다 (Figure 4). 이로서 투여된 CFZ-ET가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고, 이것이 항균력을 나타냄을 알 수 있었다.

**약물동태학 분석**

토끼 체중당 CFZ 150 mg/kg에 해당하는 CFZ 및 CFZ-ET를 경구투여 한 후 혈청농도-시간곡선을 Fig-



**Figure 4** — Antibiotic activity shown as inhibition zone diameter in plasma samples as a function of time after oral administration of ceftazolidime (150 mg/kg) and ceftazolidime ethoxycarbonyloxyethyl ester (150 mg/kg as ceftazolidime) in rabbits. Mean±S.D (n=5).



**Figure 5** — Serum concentration (mcg/ml) of ceftazolidime after oral administration of ceftazolidime (150 mg/kg) and ceftazolidime ethoxycarbonyloxyethyl ester (150 mg/kg as ceftazolidime). Mean±S.D (n=5).

ure 5에 나타내었다. 이들로부터 구한 약물동태학적 파라메타는 Table II에 나타내었다. CFZ 및 CFZ-ET를 경구투여시 최고혈청농도(Cmax), 최고혈청농도 도달시간 (Tmax) 및 혈청농도곡선하면적(AUC)은 각각 10.9±1.04 및 20.5±4.25 µg/ml(p<0.05), 3.97±0.38 및 5.66±0.72 hr, 그리고 188±12.3 및 287±42.5 hr µg/ml로 나타났다. 흡수속도정수(Ka)와 소실속도 정수(Ke)는 0.518±0.069, 0.237±0.042 hr<sup>-1</sup> 및 0.0974±0.0101, 0.127±0.0345 hr이었다. CFZ의 AUC를 100으로 했을 때의 CFZ-ET의 상대적 생체이용률이 153±24.8%로 증가되었다.

**고 찰**

CFZ-ET의 경우 유/수 분배 실험에서 CFZ에 비해 지용성이 증가했음을 알 수 있었는데, 이것은 에톡시 카보닐옥시에틸기에 의한 것으로<sup>9)</sup> CFZ-ET의 흡수를 증가시켜 CFZ투여시 보다 혈청 CFZ농도를 증가시켰다. 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-ET에 대한 생체내로 흡수된 후의 가수분해에 대해 알아보고자 하였다. CFZ-ET 투여시 HPLC로 분석한 결과 혈청에서 CFZ-ET를 검출할 수 없었는데 이는 CFZ-ET가 위장관 및 간을 통과하면서 비특이성 에스테라제에 의해 parent drug인 CFZ로 가수분해됨을 나타내 주는 것으로 사료되었다.<sup>30,31)</sup> 또한 항균력 실험에서도 CFZ-ET는 *in vitro*상에서 항균력을 나타내지 않은 반면, 이를 경구 투여한 혈청에서는 항균력을 나타내었는데, 이 결과도 CFZ-ET가 체내에서 가수분해되어 CFZ를 유리하고 이것이 항균력을 나타내고 있음을 보여준다. 약물동태학적 거동은 약물의 물리 화학

**Table II** — Pharmacokinetic Parameters of Ceftazolidime and Ceftazolidime Ethoxycarbonyloxyethyl Ester

Sample	Pharmacokinetic parameters					
	Cmax (mcg/ml)	Tmax (hr)	AUC (hr mcg/ml)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	F (%)
CFZ	10.9±1.04	3.97±0.38	188±12.3	0.518±0.069	0.0974±0.0101	100
CFZ-ET	20.5±4.25**	5.66±0.72**	287±42.5**	0.237±0.042**	0.127 ±0.0345	153±24.8

Mean±S.E. (n=5), Significantly different from the CFZ (\*\*p<0.01)

F: Relative bioavailability to oral CFZ

적 성질 및 투여방법이 약물의 혈중농도 이행에 영향을 미치게 되며, 생체이용율을 약물평가의 지표로 한다. 한편 경구투여한 CFZ-ET의 생체이용률이 CFZ에 비하여 1.5배 증가하였다. 이상의 결과들을 볼 때 CFZ-ET는 CFZ에 비해 지용성이 증가되어 흡수가 촉진되고<sup>14,19)</sup>, 따라서 생체이용률이 증가하였기 때문에, 이 CFZ-ET를 CFZ의 경구투여가 가능한 프로드럭으로 개발할 가능성이 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

경구투여가 가능한 세프트졸 (CFZ)의 프로드럭을 개발할 목적으로 세프트졸 에톡시카보닐옥시에칠에스텔 (CFZ-ET)를 합성하여 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 세프트졸과 염화에톡시카보닐옥시에칠을 50-55°C에서 반응시켜 세프트졸 에톡시카보닐옥시에칠에스텔의 백색 분말을 얻어 TLC, IR, NMR을 분석하여 합성되었음을 확인하였다.

2. pH 1.2-5.6의 완충액 및 n-옥타놀을 이용한 유/수 분배 실험으로 CFZ-ET가 CFZ에 비해 지용성이 증가하였음을 알 수 있었다.

3. 생체내에서 CFZ-ET의 가수분해과정은 겉보기 1차 분해과정에 따랐으며 그 분해속도상수는 간 추출물에서는  $0.0587 \text{ min}^{-1}$  (반감기=11.8 min)로 가장 빨랐으며, 혈액 및 장관 내에서 각각  $0.00768$  (반감기=90.2 min),  $0.00158 \text{ min}^{-1}$  (반감기=438 min)이었다.

4. 항균력실험으로 CFZ-ET가 *in vitro*에서는 항균력을 나타내지 않는 반면 경구투여 후 얻은 혈청에서는 항균력을 나타내는 것으로 보아, CFZ-ET는 생체내에서 parent drug인 CFZ로 가수분해된 후 항균력을 나타내는 CFZ의 프로드럭임을 알 수 있었다.

5. 토끼 경구투여 실험에서 CFZ에 비해 CFZ-ET의 최고혈중농도는  $10.9 \pm 1.04$ 에서  $20.5 \pm 4.25 \mu\text{g/ml}$ 로 높아졌고, 최고혈중농도 도달시간은  $3.97 \pm 0.38$ 과  $5.66 \pm 0.72$ 시간을 나타냈다. 혈청농도곡선하면적은  $188 \pm 12.3$ 에서  $287 \pm 42.5 \text{ hr } \mu\text{g/ml}$ 으로 유의성있게 ( $p < 0.01$ ) 증가하여 상대적 생체이용률이  $153 \pm 24.8\%$  증가하였다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1995년도 조선대학교 학술연구비의 지원

을 받아 연구되었으며 이에 감사를 드립니다.

## 문 헌

- 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**, 448-454 (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**, 1899-1909 (1975).
- 6) J.M. Brogard, F. Comete and M. Pinget, Pharmacokinetics of cephalosporin antibiotics, *Antibiot. Chemother.*, **25**, 123-131 (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**, 670-681 (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**, 1385-1392 (1976).
- 9) M. Rozencweigh, M. Staquet and J. Klastersky, Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**, 592-602 (1975).
- 10) W.E. Daehne, E. Frederiksen, F. Gundersen, H.J. Morch and W.O. Godtfredson, Acyloxymethyl esters of ampicillin, *J. Med. Chem.*, **13**, 607-616 (1970).
- 11) G.N. Jansen and T.J. Russell, Some novel penicillin derivatives, *J. Chem. Soc.*, **21**, 132-148 (1965).
- 12) J.C.K. Loo, E. Foltz, H. Wallick and K.C. Kwan, Pharmacokinetics of pivapicillin and ampicillin in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 35-48 (1974).
- 13) A.A. Alhaider, C.D. Selassie, S.O. Chua and E.J. Lien, Measurements of isoniazation 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**, 67-79 (1975).
- 15) C. Hansch and J.N. Clayton, Lipophilic character and biological activity of drugs, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1-11 (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**, 244-252 (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**, 1701-1710 (1987).
  - 19) S.A. Kang, Studies on oral absorption of piperacillin pivaloyloxymethyl ester, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 49-58 (1988).
  - 20) I. Saikawa, S. Takano, K. Momono, I. Takakura and C. Yoshida, Studies on  $\beta$ -lactam antibiotics for medicinal purpose, *Yakugaku Zasshi*, **99**, 929-938 (1979).
  - 21) E. Binderup, W.O. Godtfredsen and K. Roholt, Orally active cephalosporin esters, *J. Antibiotics*, **24**, 767-777 (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**, 1155-1164 (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-(-)mandel-amino]-3-[(1-ethyl-1H-tetrazo-5-yl)thio-methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, *J. Med. Chem.*, **22**, 657-665 (1979).
  - 24) Y.S. Chough, Y.S. Choo and J.I. Yang, Availability of cephalexin phthalidyl ester as a cephalexin prodrug, *Yakhak Hoeji*, **24**, 11-20 (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**, 183-192 (1987).
  - 26) J.H. Lee, G.N. Kim, Synthesis and biopharmaceutical studies of cefazolin phthalidyl ester prodrug, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 61-72 (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**, 197-207 (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. Chromatol.*, **402**, 376-387 (1987).
  - 30) 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).
  - 31) 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).