

경구용 Bacampicillin과 Ampicillin의 약력학적 비교

Pharmacokinetic Comparison of Oral Bacampicillin and Ampicillin

서울대학교 의과대학 약리학교실

임정규 · 박찬웅 · 신상구 · 김용식

서 론

Bacampicillin은 ampicillin의 반합성 에스테르로서 25°C에서 pKa가 6.8인 1-ethoxy-carbonyl-oxyethyl-6-D-(D- α -aminophenyl acetamido) penicillinate이다. (Fig. 1). Ampicillin의 카복실기에 에스테르화한 bacampicillin은 그 자체는 생물학적으로 항균작용을 지니지 못하고 있다. 이에 반해, 화학적으로는 ampicillin이 아미노산의 성질을 지니는 데 비해 bacampicillin은 약한 아민(weak amine)으로 산성하에서 훨씬 큰 용해도를 보이며 화학적으로 안정하고 pH 5이상에서도 ampicillin보다 용해도가 크다(Bodin et al., 1975), 더우기 카복실기의 에스테르화는 ampicillin에 비해 bacampicillin의 지방친화성을 현저히 증가시켰다. 따라서, 이러한 화학적 성상으로 bacampicillin은 상부 위장관 내에서 ampicillin에 비해 빠른 속도로 흡수 될 것으로 예견되었다.

1974년 Swahn에 의해 bacampicillin은 흡수과정중 상부 위장관계 점막층에서 신속히 가수분해되어 ampicillin과 acetaldehyde 및 CO₂로 대사됨이 알려져 ampicillin의 prodrug으로써의 사용이 시사되었다. 이후 bacampicillin은 상부 위장관내에서 신속히 높은 율로

흡수되며 투여한 bacampicillin이 완전히 ampicillin으로 대사되어 체순환에 도달함이 알려졌다. (Rozenzweig, et al., 1976; Bergan, 1978; Sjövall et al., 1978). 따라서 현재 bacampicillin은 경구용 ampicillin의 흡수촉진을 위한 prodrug으로 개발되어 사용되고 있다.

따라서 본 실험에서는 현재 우리나라에서 시판되고 있는 경구용 bacampicillin HCl 정제의 약력학적성상 및 생체 유용성(bioavailability)을 기존 경구용 ampicillin trihydrate 캡슐과 비교 검토코저 하였다.

실험 대상 및 방법

실험대상 : 8명의 건강한 성인 남성을 대상으로 하여 bacampicillin과 ampicillin의 약력학적 경정을 일주일 간격의 cross-over design으로 시행하였다. 피험자는 실험전 최소한 2주일 동안 항생물질을 투약받지 않은 자를 대상으로 하였다. 투약전에 모든 피험자는 뇨검사 및 간기능 검사를 시행하였으며 이들 검사소견은 정상이었다. Bacampicillin과 ampicillin의 투여는 각 약물의 상용 1회량으로 bacampicillin은 bacampicillin HCl 400mg 정제(ampicillin 278mg의 화학등가량)을 ampicillin은 ampicillin trihydrate 250mg캡슐(총투여량 : 500mg)을 투여하였다. 각 실험대상자는 투약전

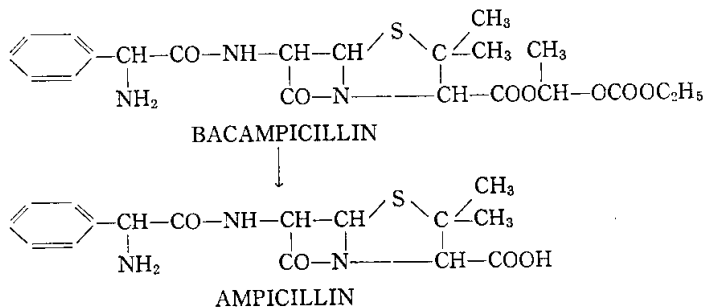


Fig. 1. Structure of bacampicillin and ampicillin

† 접수일자 : 1984. 3. 28.

8시간 전부터 투약후 최종 채혈시까지 공복상태로 하였고 약물 투여에 따른 채혈은 약물 복용 직전과 투약 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6시간에 무균조작으로 시행하였고, 채혈 즉시 혈청을 원심분리하여 혈청 ampicillin농도 측정시까지 냉동보관하였다.

실험대상자의 평균 연령은 24.6±4.1세, 체중은 62.6±5.6kg이었고 신장은 170.5±3.96cm이었다.

혈중 Ampicillin 농도의 측정: 혈청내 ampicillin농도는 *Sarcina lutea*를 검정세균으로 하여 cylinder-plate method에 의해서 측정하였다(Arcangeli et al., 1977; Lim et al., 1977). 한 plate내에는 4개의 cylinder를 사용하여 각 cylinder에 1% phosphate buffer에 각기 다른 희석배수로 희석한 피험혈청과 표준 ampicillin의 첨가로 균주 성장의 억제정도를 측정하였고, 각 피험 혈청의 ampicillin의 농도는 5 plate를 시행하여 그 평균으로 산출하였다.

약력학적 분석: bacampicillin과 ampicillin 경구투여 후 경시적인 혈중농도에 따른 각 약물의 약력학적 분석 및 경수(pharmacokinetic parameter)의 산출은 1차 역학적 흡수(1st order absorption) 및 1차 역학적 배출(1st order elimination)에 입각한 one-compartmental open model을 적용하여 반복성 비선형곡선 적합 프로그램(iterative non-linear curve fitting program)(Hubin, 1978)으로 처리하였고, 이들 약물의 흡수과정에 있어서는 흡수전 지체시간(lag time, t_0)을 감안하였다.

약물의 경구투여 후 단지 혈중농도에 따른 약력학적

분석은 흡수 및 배출속도(K_a , K_e) 등의 속도경수 이외의 타 경수에 대해서는 정확한 값을 추정할 수 없기 때문에, bacampicillin의 생체이용도는 동일 피험자에서 bacampicillin과 ampicillin의 제거율(clearance)이 같다는 가정하에 이들 약물의 혈중농도-시간 곡선하의 면적($AUC, \int_0^{\infty} C_p dt$)을 산출하여 대조약물인 ampicillin에 대한 equimole의 상대적 생체이용율(relative bioavailability)로 구하였다. AUC의 산출은 최종 채혈 시간까지는 trapezoidal rule에 의해 계산하였고 이후는 최종 지수형 배설기의 배출속도로 추정 산출하였다.(Gibaldi and Perrier, 1981)

약력학의 경수는 정규분포를 하지 않아(Weber, 1972), ampicillin 과 bacampicillin의 약력학적 경수의 차는 Wilcoxon signed rank test로 검정하였다.

결 과

혈중 Ampicillin 농도: Bacampicillin HCl 400mg및 ampicillin trihydrate 500mg 투여후 시간 경과에 따른 평균 혈중농도의 변화는 Table 1에서와 같으며, 화학적 등가량이 작은 bacampicillin 상용량 투여시 ampicillin에 비해 최고혈중농도에 이르는 시간이 현저히 빠르며 또한 높은 최고 혈중농도를 보였다. 이러한 두 약물상용량 투여 후의 혈중 ampicillin 농도를 one-compartmental open model에 적용시켰을 때 최고 혈중농도에 도달시간은 bacampicillin은 0.69±0.18hr로 ampicillin의 1.82±0.36hr에 비해 현저히 빨랐으며, 이때의 최고

Table 1. Serum concentrations of Ampicillin after Ampicillin and Bacampicillin doses

Drug	Serum concn. ($\mu\text{g/ml}$) at hours after dose						
	0.5	1	1.5	2	3	4	6
Bacampicillin	3.67±0.87	3.72±0.77	2.91±0.50	1.63±0.32	1.06±0.20	0.46±0.11	0.15±0.03
Ampicillin	0.57±0.27	1.35±0.84	2.13±0.91	3.08±1.02	2.06±0.21	1.34±0.47	0.43±0.20

* Mean of 8 normal volunteers \pm standard deviation, Drug doses; bacampicillin hydrochloride 400 mg orally; ampicillin trihydrate 500 mg orally.

Table 2. Pharmacokinetic characteristics of oral Ampicillin and Bacampicillin doses

Drug	$K_a(\text{h}^{-1})$	$K_e(\text{h}^{-1})$	$t_{1/2\beta}(\text{h}^{-1})$	$t_0(\text{h})$	$t_{\text{max}}(\text{h})$	AUC
Bacampicillin	5.15±2.39	0.70±0.13	1.02±0.07	0.24±0.15	0.69±0.18	9.29±1.13
Ampicillin	0.86±0.34	0.66±0.10	1.08±0.17	0.47±0.17	1.82±0.36	9.29±1.98

* Dosages; bacampicillin hydrochloride 400 mg orally; ampicillin trihydrate 500 mg orally, Mean \pm standard deviation. Symbols; K_a , absorption rate constant; K_e , elimination rate constant; $t_{1/2\beta}$, serum half-life; t_0 , apparent lag-time before absorption; t_{max} ; time to peak serum concn.; AUC, area under the serum level-time curve,

혈중 ampicillin 농도는 bacampicillin 투여시 $4.16 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ 로 ampicillin 투여시 $2.90 \pm 1.02 \mu\text{g/ml}$ 보다 현저히 높은 농도로 추정되었다. (Table 2 참조)

흡수 및 배출속도 : Bacampicillin 및 ampicillin 투여 후 혈청 ampicillin 농도의 경시적 변화치를 약물 흡수전 장내 지체시간(t_0)을 감안한 비선형 곡선에 적합시(non-linear curve fitting), 이를 감안치 않는 경우에 비해 추정 혈중농도와 측정치 간의 편차가 현저히 감소하였다. Ampicillin 경구 투여시 흡수전 지체시간은 평균 $0.47 \pm 0.17 \text{ hr}$ 로 $0.24 \pm 0.15 \text{ hr}$ 의 bacampicillin에 비해 긴 지체시간을 보였으며 ($p < 0.05$), 흡수속도(K_a)는 bacampicillin 투여시 ampicillin에 비해 약 6배의 큰 값을 보인($p < 0.005$) 반면 배출속도(K_e) 및 혈중 반감기($t_{1/2\beta}$)는 차이를 보이지 않았다. (Table 2 참조)

생체유효성 : 경구용 bacampicillin의 생체유효성은 Dost Theorem (Dost, 1968)을 적용하여 대조약물인 ampicillin trihydrate에 대한 상대적 유효율을 AUC의 산출로 검정한 바, ampicillin trihydrate 500mg 투여시의 평균 AUC는 $9.29 \pm 1.98 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 이었으며 bacampicillin HCl 400mg 투여시의 평균 AUC는 $9.29 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 로, bacampicillin HCl의 ampicillin trihydrate에 대한 상대적 생체유효율은 equimole 기준으로 1.66 ± 0.54 이었다.

고 찰

Bacampicillin은 흡수과정중 또는 흡수직후 ampicillin으로 완전히 가수분해되는 prodrug으로 투여후 bacampicillin의 형태로는 체순환제내에 존재하지 않는다 (Bodin et al., 1975), 따라서 bacampicillin의 약력학적 평가나 생체유효성의 검토는 그 가수분해 산물인 ampicillin의 혈중농도에 의해 평가될 수 밖에 없다.

본 실험의 bacampicillin 및 ampicillin 투여 후 경시적인 혈중 농도를 위장관내에서 흡수전 지체시간이 존재한다는 가정하에 one-compartmental open model에 적용시킬시 측정치와 추정 혈중농도의 편차는 현저히 감소하였다. 이는 bacampicillin보다 ampicillin 투여시 현저하여 ampicillin 투여후 위장관 내에서 흡수개시전 명백한 지체시간이 존재함을 시사하며, Cadorniga (1982)의 ampicillin은 $0.15 \sim 0.8 \text{ hr}$, bacampicillin은 $0 \sim 0.25 \text{ hr}$ 의 흡수전 지체시간을 보인다는 결과와 부합하였다. 흡수속도는 두 실험약물에서 Rozenzweig 등 (1976)과 Bergan (1978) 등의 결과에 비해 현저히 큰 것

으로 나타났으나, 이는 이들의 약력학적 분석 model이 흡수전 지체시간을 감안치 않은 차이에 따른 결과이며, bacampicillin의 투여시 ampicillin에 비해 약 6배의 빠른 흡수속도를 나타내었다. 이러한 bacampicillin과 ampicillin의 위장관 흡수의 차이는 화학적 성상으로 미루어 볼 때 ampicillin이 bacampicillin에 비해 상부위장관내 pH조건에서 낮은 용해도와 지방친화도에 의한 결과로 사료된다.

Bacampicillin과 ampicillin 경구투여시 약력학적 경수중 배출속도 및 혈중 반감기는 bacampicillin이 완전히 ampicillin으로 대사되어 혈중에 흡수된 후 체내 분포 및 배출된다는 점으로 실험기간 중 대실험자의 ampicillin에 대한 약력학적 조건이 변하지 않는 한 동일할 것으로 생각되며 본 실험 결과 두 약물간에는 차이가 없었고 이들 경수는 타 보고들(Bergan, 1978; Sjövall et al., 1978, Craig 1983)과 유사한 결과를 보였다.

약물의 최고혈중농도 도달시간은 흡수 및 배설속도에 좌우되며, 최고혈중농도는 이들 경수와 투여량, 체내분포 용적 및 생체유효율에 의해 좌우된다. Bacampicillin 및 ampicillin 상용량 투여후 최고 혈중농도 도달시간은 각각 $0.5 \sim 1 \text{ hr}$, $1.5 \sim 2 \text{ hr}$ 로 보고되고 있다. 또한 최고 혈중농도는 보고에 따라서 ampicillin의 경우 $2 \mu\text{g/ml}$ 내지 $4 \mu\text{g/ml}$ 까지 큰 차이를 보이고 있으며, bacampicillin은 equimole 투여시 ampicillin의 2-3배의 혈중농도를 보이고 있다(Eickhoff et al., 1965; Rozenzweig et al., 1976; Bergan, 1978, Craig, 1983). 이러한 보고자들에 따른 차이는 이들 투여약물이 화학적으로 동일 등가량을 지녔다 할지라도 제조원에 따른 제조형태나 제제화 방법이 달라 약력학적인 차이, 특히 생체유효성의 차이(Juskso and Lewis, 1973; Ehrnebo et al., 1979)에 의한 결과로 사료된다. 본 실험의 ampicillin 및 bacampicillin 투여후 최고혈중농도 및 최고혈중농도 도달시간은 상기 보고들과 유사한 결과를 보였고, bacampicillin의 ampicillin에 대한 상대적 생체유효율은 평균 66%의 증가를 보여 ampicillin에 비해 총 체내 흡수율이 현저히 증가하였다.

이상의 실험결과로 ampicillin의 에스테르형인 bacampicillin은 기존 ampicillin에 비해 흡수전 지체시간의 감소, 흡수속도의 증가 및 생체유효성의 증가가 현저해진 prodrug으로 신속한 항균효과가 기대되는 조건에서 경구용 ampicillin의 투여보다 훨씬 효과적이며, 비경구적인 근육주사형태의 ampicillin 사용법의 대체로도 사용가능한 것으로 시사된다.

결 론

Ampicillin의 thiazolidine carboxyl기의 에스테르화로 수용성 및 지방친화성이 현저히 증가된 ampicillin의 produng인 bacampicillin을 기준 ampicillin제제와 약력학적으로 비교 검토한 결과는 다음과 같다.

1. Bacampicillin은 ampicillin에 비해 현저히 짧은 흡수전 지체시간을 보였으며, 흡수속도가 평균 약 6배 정도 컸다.

2. Bacampicillin과 ampicillin의 체내 배출 속도 및 혈중반감기는 차이를 보이지 않았다.

3. Bacampicillin의 ampicillin에 대한 상대적 생체이용성은 평균 1.66이었다.

이상의 약력학적 차이로 경구 bacampicillin은 ampicillin에 비해 효과적인 항균농도에 훨씬 신속히 도달될 수 있었으며 동물 용량 투여시 더 높은 혈중농도에 이를 수 있는 효율적인 prodrug으로 사료된다.

—ABSTRACT—

Pharmacokinetic Comparison of Oral Bacampicillin and Ampicillin

Jung-Kyoo Lim, Chan-Woong Park, Sang-Goo Shin and Yong-Sik Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

Bacampicillin is a oral prodrug which is rapidly converted to ampicillin during absorption from the gastrointestinal tract. It is much more lipophilic than ampicillin by the substitution at the ampicillin thiazolidine carboxy group. Bacampicillin orally was compared pharmacokinetically with oral ampicillin. Single usual oral doses of bacampicillin HCl(400mg) and ampicillin trihydrate (500mg) were given to 8 healthy subjects on a cross-over randomized basis. Data were interpreted in terms of a single compartmental open model.

After administration of bacampicillin, much higher and sharper peaks (4.16 ± 0.52 ug/ml) was achieved in serum, compared with ampicillin (2.90 ± 1.02 ug/ml). Peak levels were observed at 0.69 ± 0.18 hr with bacampicillin and at 1.82 ± 0.36 hr with ampic-

illin. As to differences in pharmacokinetic nature between the two drugs, the main ones were the lag-time before absorption, absorption rate and bioavailability. The apparent lag-time before absorption was longer for oral ampicillin (0.47 ± 0.17 hr) than for bacampicillin (0.24 ± 0.15 hr). Intestinal absorption of bacampicillin was found to be faster (about 6 times in rate) and more complete than that of ampicillin, yielding an increase in bioavailability 66% on an equimolar basis as measured by the area under the serum levels of curves.

REFERENCES

- Arcangeli, P., Bartolozzi, G., Costantini, A., Gasparri, F., Lamanna, A. and Perti, P.: *Multidisciplinary clinical pharmacokinetic evaluation of bacampicillin. Current Chemother.*, 1; 1054-1056, 1977.
- Bergan, T.: *Pharmacokinetic comparison of oral bacampicillin and parenteral ampicillin. Antimicrob. Agent Chemother.*, 13; 971-974, 1978.
- Bodin, N.O., Ekström, B. and Forsgren, U.: *Bacampicillin; a new orally well absorbed derivative of ampicillin. Antimicrob. Agent Chemother.*, 8; 518-525, 1975
- Cardoniga, R.: *Intestinal absorption of aminopenicillins. International Symposium on Prodrug Chemotherapy, Madrid. pp 6, 1982.*
- Craig, W.A.: *Pharmacokinetics of bacampicillin tablets in adults. Bulletin of New York Acad. Med.*, 39; 457-467, 1983
- Dost, F.H.: *Grundlagen der Pharmakokinetik. 2nd ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1968.*
- Ehrnebo, M.; Nilsson, S.O., and Boreus, L.O.: *Pharmacokinetics of ampicillin and its prodrugs, bacampicillin and pivampicillin, in man. J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, 7; 429-451, 1979.
- Eickhoff, T.C., Kislak, J.W. and Finland, M.: *Sodium ampicillin absorption and excretion of intramuscular and intravenous doses in normal young man. Am. J. Med. Sci.*, 249; 163-171, 1965.
- Gibaldi, M. and Perrier D.: *Pharmacokinetics. 2nd ed. Marcell Dekker Inc. 1981.*
- Hubin, W.N.: *Basic programming for scientists and*

- engineers. Prentice-Hall Inc. 1978.
- Jusko, W.J. and Lewis, F.P.: *Comparison of ampicillin and hetacillin pharmacokinetics in man. J. Pharm. Sci.*, 62: 69-76, 1973.
- Lim, J.K., Chung, M.H., Shin, S.G. and Cha, I.J.: *Bioavailability of oxytetracycline and erythromycin stearate. Korean J. Pharmacol.*, 13: 1-6, 1977.
- Rozenzweig, M., Staquet, M. and Klustersk, J.: *Antibacterial activity and pharmacokinetic of bacampicillin and ampicillin. Clin. Pharmacol. Ther.*, 19: 592-597, 1976.
- Sjövall, J., Magni, L. and Bergan, T.: *Pharmacokinetics of bacampicillin compared with those of ampicillin, pivampicillin and amoxicillin. Antimicrob. Agent Chemother.*, 13: 90-96, 1978
- Swahn, A.: *Ph.D thesis. Karolinka Institute, Stockholm, Sweden, 1974*(Cited from Bodin et al. 1975)
- Weber, E.: *Grundriss der biologischen Statistik, GustavFischer Verlag, Stuttgart, 1972.* (Cited from Bergan, T., 1978.)