

## Aminobenzyl-penicillin と Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin

## の協力作用に関する研究 III

## 動物感染治療効果および吸収排泄について

峯 靖 弘・西 田 実

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

五 島 瑳 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 43 年 9 月 2 日受付)

前報でわれわれは、Aminobenzyl-penicillin(AB-PC)と Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin(MCI-PC)が試験管内抗菌作用で相乗効果をもち、また Penicillin 耐性の病原細菌による AB-PC の分解が MCI-PC の共存によつて、或る程度阻止されることを報告した<sup>1,2)</sup>。

本報では既報の試験管内における効果が動物実験でどのように反映されるか、また動物に同時投与した両 Penicillin の吸収排泄の傾向を検討したので、これについて報告する。

## 実 験 方 法

## (1) 使用菌株

マウス感染実験には患者分離 *Staph. aureus* T-5(東邦大学, 中検分離株) および *E. coli* K-11(京都市立病院分離株) を用いた。

## (2) 使用薬剤

AB-PC は市販 Penbritin-Beecham, MCI-PC は市販 Orbenin-Beecham を用いた。実験に際して両者を重量比で 1:1 および 2:1 となるよう混合して使用した。

## (3) マウス感染治療実験

実験には ICR 系マウス(♂, 22~25 g)を使用した。

*Staph. aureus* T-5 の感染実験では 10<sup>7</sup>/マウスの割合に菌を静脈内に接種し、治療は感染1時間および4時間の2回に分け、合計して表示量となるよう薬剤を皮下投与した。10日間の観察後、マウスの死亡数から CD<sub>50</sub> を求めた。

*E. coli* K-11 による感染実験では、上記のマウスに 10<sup>9</sup> の菌を腹腔内に接種した。接種後1時間および4時間目に薬剤を皮下投与した。

## (4) 血清中濃度および尿中排泄

健康なウサギ(♂, 2.0~3.0 kg)の1群5匹に AB-PC と MCI-PC の混合物(重銀比で両者を 2:1 または 1:1)を総量 20 mg/kg, 1回筋注した。すなわち 2:1 では AB-PC 13.3 mg/kg, MCI-PC は 6.7 mg/kg とする。1:1 の場合は両者とも 10 mg/kg とする。一定

間隔で採血、採尿をおこない、血清および尿中濃度を測定した。

## (5) 胆汁中排泄

ウィスター系ラット(200~250 g, ♂)1群5匹をエーテル麻酔し、ビニールチューブを導入した胆管から胆汁を採集した。AB-PC および MCI-PC の混合物を前記の割合で総量 20 mg/kg となるよう筋注した。また対照として AB-PC(13.3 mg/kg および 10 mg/kg), MCI-PC(10 mg/kg および 6.7 mg/kg) をそれぞれ単独筋注し、胆汁中の抗菌活性を血清と同様の方法で測定した。

## (6) AB-PC と MCI-PC の分離定量

両者の分離定量法については次報で詳報する。AB-PC の定量には MCI-PC に感受性をもたない *E. coli* NIHJ を、MCI-PC の定量には AB-PC に感受性をもたない *Staph. aureus* No. 20 を検定菌として用いた。検定は普通カンテン培地を用いるディスク法に従った。

## (7) 薄層クロマトグラフィーおよびカンテンゲル電気泳動による分離

シリカゲル薄層クロマトグラフィーの展開溶媒として、*n*-ブタノール:酢酸:水(4:1:2)またはプロパノール:メタノール(3:7)を使用した。AB-PC および MCI-PC を総量 20 mg/kg, 重量比で 2:1 および 1:1 の割合にウサギに筋注し、投与3時間までに得られた尿を試料とした。

またカンテンゲル電気泳動は東洋科学 AE-2 型の泳動装置を使用し、450 V(約 90 mA/13 cm) の条件で約 80 分泳動処理した。この場合、抗菌活性の検出のためカンテン層に肉エキス(0.3%), ペプトン(0.5%)を加え、*B. subtilis* ATCC-6633 を 10<sup>8</sup>/ml の割合に接種した。泳動処理後 37°C, 20 時間放置し、菌の増殖阻止円から両者の分離をおこなった。

## 実 験 結 果

## (1) マウス感染治療効果

a) *Staph. aureus* T-5 感染実験

表 1 *Staph. aureus* T-5 によるマウスの実験感染症にたいする AB-PC と MCI-PC の併用効果

AB-PC : MCI-PC (1 : 1)				AB-PC : MCI-PC (2 : 1)			
薬 剤	投 与 量 mg/kg	死亡マウス/ 使用マウス	CD <sub>50</sub> (mg/kg)	薬 剤	投 与 量 mg/kg	死亡マウス/ 使用マウス	CD <sub>50</sub> (mg/kg)
AB-PC	600	7/7	>600	AB-PC	600	4/7	>600
	300	7/7			300	7/7	
	150	7/7			150	7/7	
	75	7/7			75	7/7	
MCI-PC	600	3/7	469	MCI-PC	600	1/7	350
	300	6/7			300	4/7	
	150	6/7			100	7/7	
	75	7/7			50	7/7	
AB-PC + MCI-PC	600	3/7	424	AB-PC + MCI-PC	600	1/7	347
	300	5/7			300	4/7	
	150	6/7			100	6/7	
	75	7/7			50	7/7	

*Staph. aureus* T-5 : MIC AB-PC 50 mcg/ml, MCI-PC 0.5 mcg/ml

接 種 量 :  $1 \times 10^7$ /マウス静注      マウス : ICR, ♂, 22~25 g

薬剤投与 : 感染 1, 4 時間後に皮下注      観 察 : 感染後 10 日間

表 2 *E. coli* K-11 によるマウスの実験感染症にたいする AB-PC と MCI-PC の併用効果

AB-PC : MCI-PC (1 : 1)				AB-PC : MCI-PC (2 : 1)			
薬 剤	投 与 量 mg/kg	死亡マウス/ 使用マウス	CD <sub>50</sub> (mg/kg)	薬 剤	投 与 量 mg/kg	死亡マウス/ 使用マウス	CD <sub>50</sub> (mg/kg)
AB-PC	1,740	1/7	1,358	AB-PC	1,740	4/7	>1,740
	870	7/7			870	6/7	
MCI-PC	1,740	7/7	>1,740	MCI-PC	1,740	7/7	>870
AB-PC + MCI-PC	1,740	1/7	507	AB-PC + MCI-PC	1,740	0/7	330
	870	1/7			870	0/7	
	435	3/7			435	1/7	
	218	7/7			218	6/7	
	109	7/7			109	6/7	
	55	7/7		55	6/7		

*E. coli* K-11 . : MIC AB-PC 400 mcg/ml, MCI-PC >400 mcg/ml

接 種 量 :  $1 \times 10^8$ /マウス腹腔内      マウス : ICR, ♂, 22~24 g

薬剤投与 : 感染 1, 4 時間後に皮下注      観 察 : 感染後 10 日間

AB-PC および MCI-PC 単独治療群と両者の 2 : 1 および 1 : 1 併用投与群を比較した。なおこの実験に用いた *Staph. aureus* T-5 は AB-PC に 50 mcg/ml, MCI-PC に 0.5 mcg/ml を示す。

表 1 に示すように, AB-PC 単独治療群では, 2 回の分割皮下注で CD<sub>50</sub> 値は 600 mg/kg 以上で, この範囲では有効性が認められなかつた。いつぼう MCI-PC の単独投与群では 350 mg/kg の CD<sub>50</sub> 値が得られた。これに対し AB-PC と MCI-PC(2 : 1)の併用群では MCI-PC 単独投与群とはほぼ同程度の治療成績 (CD<sub>50</sub> : 347 mg/

kg) となつた。ただこの場合, AB-PC の MIC は 50 mcg/ml と単独では抗菌作用が弱い。2 : 1 の併用実験では AB-PC が投与量の 2/3 を占めているが, 治療効果は抗菌作用の比較的強い MCI-PC の単独投与と同程度であつた。

つぎに AB-PC と MCI-PC の混合比を 1 : 1 とした場合, AB-PC 単独では CD<sub>50</sub> が 600 mg/kg 以上と有効ではない。MCI-PC の単独投与では 469 mg/kg の CD<sub>50</sub> が得られた。これに対し併用群では 424 mg/kg と 2 : 1 と同様, MCI-PC の単独投与と同程度の治療効果

が得られた。

以上の結果から明らかなとおり、AB-PC に耐性の *Staph. aureus* T-5 によるマウスの感染に対し、AB-PC と MCI-PC の併用によつて治療効果の増強が認められた。

#### b) *E. coli* K-11 感染実験

*Staph. aureus* の場合と同様の目的の検討をおこない表 2 の結果を得た。患者分離 *E. coli* K-11 は AB-PC に 400 mcg/ml, MCI-PC に >400 mcg/ml の MIC を示す高度耐性株である。薬剤の 2 回分割投与では、AB-PC 単独時  $CD_{50}$  が 1,740 mg/kg 以上と有効ではない。また MCI-PC の単独投与時は 870 mg/kg 以上と有効性が認められない。これに対し AB-PC と MCI-PC の 2:1 併用投与では  $CD_{50}$  が 330 mg/kg と比較的著明な治療効果の増強が認められた。また AB-PC と MCI-PC の併用比を 1:1 とした実験では、対照とした AB-PC 単独投与時の  $CD_{50}$  は 1,358 mg/kg, MCI-PC 単独で 1,740 mg/kg 以上に対して、併用では 507 mg/kg と治療効果の増強が認められた。

この実験で *E. coli* K-11 のように単独では両 Penicillin に全く感受性をもない耐性菌による感染に対し、両者の併用で或る程度の効果を示したことは興味のある事実と考えられる。この成績から、先の報告にみられるような両 Penicillin の相乗効果は、単に試験管内においてのみ認められるものではなく、生体因子の抑制をうけることなく、感染治療効果の増強という型で表現された。

#### (2) ウサギ筋注時の血清中濃度および尿、胆汁中排泄

動物感染治療実験で両 Penicillin が相乗効果を示したが、このような効果の前提条件として両 Penicillin が生体内で有効濃度以上に、一定時間維持されることが必要である。

そこで AB-PC と MCI-PC の同時投与後の生体内推移をウサギを用いて検討した。ウサギに AB-PC および MCI-PC の 2:1 および 1:1 の混合物を 20 mg/kg, 1 回筋注し、血清および尿中の抗菌活性を分離定量した。また胆汁中排泄はラットに AB-PC と MCI-PC を同様に筋注して胆汁中の活性物質を測定した。

##### 1) 血清中濃度

図 1 に示したとおり、両 Penicillin の 2:1 (AB-PC: 13.3 mg/kg, MCI-PC: 6.7 mg/kg) の筋注で AB-PC は投与後 30 分で最高値 (平均 15.5 mcg/ml) に達し、その後急速に減少し約 3 時間後には血清中に検出されない。MCI-PC は投与 30 分で最高値 (7.7 mcg/ml) で約 2 時間後にはこの定量法では検出されない。両者の最高

血中濃度の比は MCI-PC の 1 に対して、AB-PC は約 2 の比率であつた。

つぎに両者を 1:1, 総量 20 mg/kg 筋注時の血清中濃度を測定した。AB-PC 濃度は投与後 30 分で最高値 (平均 14.2 mcg/ml) に達し、3 時間後には消失した。また MCI-PC 濃度も投与 30 分で最高値 (平均 12.3 mcg/ml) となり、2 時間後には血清中に活性は認められなかつた (図 2)。

##### 2) 尿中排泄

表 3 には AB-PC と MCI-PC を 2:1 の割合で総量 20 mg/kg 筋注した際の尿中排泄傾向を示した。24 時間までの平均総排泄率は AB-PC で 77.22%, MCI-PC では 72.01% となり、個々のウサギにおける AB-PC と MCI-PC の総排泄量は投与量に对照して、AB-PC 2 に対して MCI-PC はほぼ 1 の比率になる。また両 Penicillin とも投与後 3 時間までに大部分が排泄される傾向にあるが、各採尿時点における回収率も 24 時間総排泄率の場合と同様ほぼ 2:1 の関係を保っている。

表 4 は両 Penicillin を総量 20 mg/kg, 1:1 に投与した場合の尿中排泄を示した。24 時間の平均総排泄率は AB-PC で 88.44%, MCI-PC では 68.72% となつた。

##### 3) 胆汁中排泄

表 5 および表 6 はラットに AB-PC と MCI-PC を筋注した際の胆汁中排泄率を示した。

まづ表 5 の AB-PC と MCI-PC を 2:1 の割合で総量 20 mg/kg を AB-PC と MCI-PC の 2:1 の割合に投与した結果では、24 時間総排泄率は AB-PC で 22.24%, MCI-PC で 21.30% と両者とも同程度の胆汁中排泄率を示した。これをそれぞれ単独投与した結果と比較すると、AB-PC の 18.90% に対して MCI-PC の 19.12% と同時投与時と大差のない結果が得られた。また排泄量の最も多い投与後 2 時間までの胆汁中における両者の濃度を比較すると、併用時において AB-PC は 300 mcg/ml に対し MCI-PC は 167 mcg/ml とほぼ 2:1 の関係が得られた。

表 6 の両 Penicillin を総量 20 mg/kg, 1:1 の割合で投与した場合でも、24 時間総排泄率は AB-PC 21.15% に対し、MCI-PC は 18.47% となつた。これらの排泄率も、両者をそれぞれ単独投与した結果と大差はなかつた。

以上の各測定成績から AB-PC と MCI-PC の同時投与によつて、両 Penicillin は相互に特別の影響を与ることなく吸収排泄されると考えられる。

(3) 薄層クロマトグラフィーおよびカンテンゲル電気泳動によるウサギ尿中の AB-PC および MCI-PC の

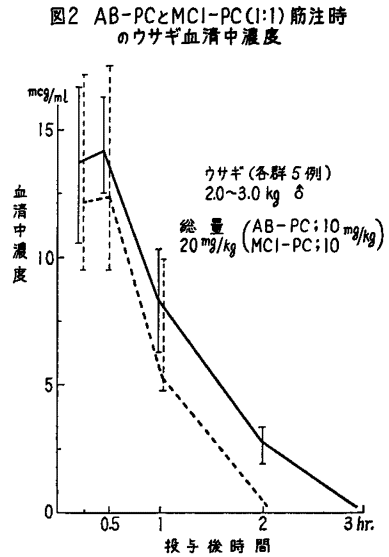
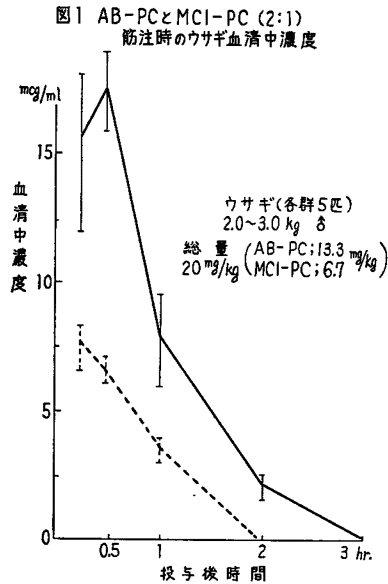


表 3 AB-PC と MCI-PC(2:1) 筋注時のウサギ尿中排泄  
総量 20 mg/kg 1 回投与 (AB-PC 13.3 mg/kg, MCI-PC 6.7 mg/kg)

測定法：ディスク法

ウサギ	測定物質	0~3 h		3~5 h		5~7 h		7~24 h		総排泄	
		mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mg	%
No. 1 2.6 kg	AB-PC	1,070	29.43	63	0.60	15	0.07	—	—	30.01	86.8
	MCI-PC	530	14.58	20	0.19	9	0.04	—	—	14.81	85.0
No. 2 2.2 kg	AB-PC	2,050	20.09	200	0.72	9	0.04	—	—	20.85	71.3
	MCI-PC	960	9.41	54	0.19	—	—	—	—	9.61	65.2
No. 3 2.3 kg	AB-PC	1,550	15.97	250	4.55	252	2.12	—	—	22.63	74.0
	MCI-PC	507	8.01	499	2.54	50	0.11	—	—	10.65	69.1
No. 4 2.0 kg	AB-PC	2,570	18.80	130	3.77	53	0.33	—	—	22.90	86.1
	MCI-PC	480	9.36	220	1.87	44	0.26	—	—	11.49	85.7
No. 5 2.4 kg	AB-PC	3,720	19.34	206	1.98	69	0.35	—	—	21.67	67.9
	MCI-PC	430	8.04	24	0.76	21	0.05	—	—	8.85	55.0

平均総排泄率：AB-PC 77.22%，MCI-PC 72.01%

#### 分離

ウサギに AB-PC および MCI-PC の 1:1 混合物を総量 20 mg/kg 筋注し、3 時間までに排泄された尿中の両 Penicillin を分離確認した。

写真 1 に明らかなとおり、AB-PC の標準品(A)はこの展開条件で Rf 0.48 附近の主要スポットと、0.33 附近に存在する不純物の微量スポットが認められる。また MCI-PC(M) は 0.75 附近に Rf を示す単一スポットが認められる。これに対し両 Penicillin を同時に投与した尿 (S) から AB-PC および MCI-PC に対応するスポットが検出された。

また実験法の項に記載した方法で同じ尿試料を電気泳動処理をし、Bioautography で活性物質を検出すると、写真 2 のとおり、原点よりやや陰極方向に移動する AB-PC と、陽極方向に移動する MCI-PC が分離確認された。

#### 考 察

Methicillin および Cloxacillin などの PC-ase inhibitor と AB-PC との相乗効果を *in vivo* において証明しようとする試みは、最近 J. A. BACH<sup>9)</sup> によって検討されている。彼等は *Shigella flexneri* CDC 6533 によるマウスの実験感染において、大量の Dicloxacillin

表 4 AB-PC と MCI-PC(1:1) 筋注時のウサギ尿中排泄  
総量 20 mg/kg 1 回投与 (AB-PC 10 mg/kg, MCI-PC 10 mg/kg)

測定法: ディスク法

ウサギ	測定物質	0~3h		3~5h		5~7h		7~24h		総排泄	
		mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mg	%
No. 6 2.5 kg	AB-PC	1,900	18.05	460	2.35	95	1.28	—	—	21.68	86.7
	MCI-PC	1,485	14.11	183	0.18	60	0.06	—	—	14.35	57.4
No. 7 2.6 kg	AB-PC	—	—	2,600	20.8	181	0.72	—	—	21.52	82.8
	MCI-PC	—	—	2,215	17.7	10	0.04	—	—	17.76	68.3
No. 8 2.6 kg	AB-PC	2,860	20.02	490	3.43	71	1.03	—	—	24.48	94.2
	MCI-PC	2,275	18.66	335	2.91	35	0.51	—	—	22.08	84.9
No. 9 3.0 kg	AB-PC	3,300	23.10	400	2.84	207	2.28	—	—	28.22	94.1
	MCI-PC	3,410	23.87	182	1.29	82	0.90	—	—	26.06	86.9
No. 10 2.7 kg	AB-PC	2,900	20.30	500	1.30	106	0.82	10	0.38	22.80	84.4
	MCI-PC	1,380	11.73	160	0.39	26	0.20	3	0.11	12.44	46.1

平均総排泄率: AB-PC 88.44%, MCI-PC 68.72%

表 5 AB-PC と MCI-PC(2:1) 筋注時のラット胆汁中排泄  
Wistar 系ラット ♂, 200~250 g, 1 群 5 匹  
総量 20 mg/kg 1 回投与 (AB-PC : 13.3 mg/kg, MCI-PC : mg/kg)

ディスク法

投与薬剤	測定物質	経時	0~2h	2~4h	4~8h	8~24h	総排泄 %
AB-PC + MCI-PC (2:1) 20 mg/kg	AB-PC	mcg/ml	300 ±18.4	109 ±13.2	21.6 ±5.3	—	22.24 ±1.71
		%	16.19 ±1.16	4.76 ±0.64	1.03 ±0.28	—	
	MCI-PC	mcg/ml	167 ±11.3	35.8 ±4.5	2.0>	—	21.30 ±1.47
		%	17.93 ±0.99	3.08 ±0.35	—	—	
AB-PC 13.3 mg/kg	AB-PC	mcg/ml	297 ±64.4	69.6 ±28.0	15.4 ±6.2	—	18.90 ±4.90
		%	15.94 ±3.68	2.22 ±0.96	0.74 ±0.29	—	
MCI-PC 6.7 mg/kg	MCI-PC	mcg/ml	191 ±37.4	24.5 ±8.2	2.0>	—	19.12 ±2.66
		%	17.14 ±3.32	1.78 ±0.65	—	—	

を AB-PC と同時に、感染直後および 4 時間後の 2 回に投与し、感染 2 日後におけるマウスの生存数から両 Penicillin が相乗効果をもつと述べている。

また C. H. O'CALLAGHAM ら<sup>9)</sup> は Cephaloridine を不活性化する *Proteus morgani* NCTC 235 を用いるマウスの実験感染で、 $\beta$ -lactamase に耐性の或る cephalosporin 誘導体を、感染後 30 分から 32 時間にわたり、

5 回併用すると両者の相乗効果が認められると報告している。

これらの報告における感染治療条件は通常のマウスの感染治療効果の判定法として、必ずしも妥当な方法とは考えられない。われわれは AB-PC と MCI-PC の相乗効果を感じ 1 時間および 4 時間の 2 回投与で、感染 10 日後の生存マウス数より確認することができた。またこ

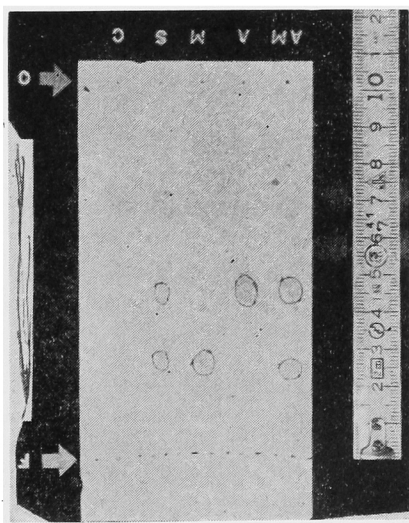
表 6 AB-PC と MCI-PC(1:1) 筋注時のラット胆汁中排泄  
Wistar 系 ラット 8, 200~250 g, 1 群 5 匹  
総量 20 mg/kg 1 回投与 (AB-PC+MCI-PC 各 10 mg/kg)

測定法: ディスク法

投与薬剤	測定物質	経時	0~2 h	2~4 h	4~8 h	8~24 h	総排泄 %
AB-PC + MCI-PC (1:1) 各 10 mg/kg	AB-PC	mcg/ml	214 ±19.2	85.9 ±23.4	23.7 ±12.8	—	21.15 ±1.78
		%	15.22 ±1.70	4.42 ±0.87	1.56 ±0.73	—	
	MCI-PC	mcg/ml	226 ±37.5	46.9 ±16.1	2.0>	—	18.47 ±2.30
		%	15.63 ±1.46	2.41 ±0.65	—	—	
AB-PC 10 mg/kg	AB-PC	mcg/ml	216 ±18.3	55.2 ±8.3	12.2 ±1.76	—	19.23 ±1.07
		%	15.33 ±0.92	2.95 ±0.51	0.95 ±0.10	—	
MCI-PC 10 mg/kg	MCI-PC	mcg/ml	290 ±55.6	58 ±24.6	2.0> —	—	19.75 ±5.86
		%	17.02 ±4.91	2.44 ±1.01	—	—	

図 3 AB-PC と MCI-PC 筋注時のウサギ尿の薄層  
クロマトグラフィー

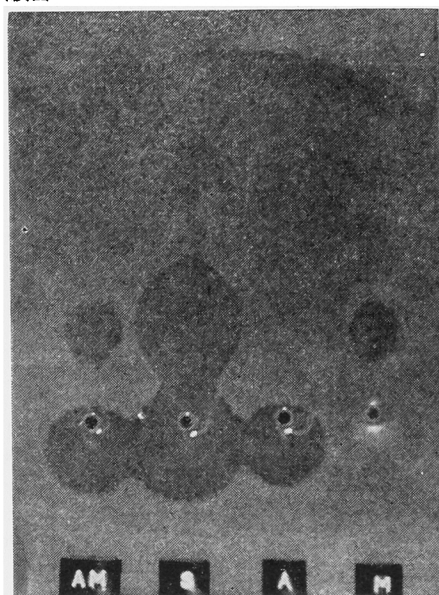
AB-PC+MCI-PC (1:1) 1 回筋注後 3 時間尿  
展開溶媒: n-ブタノール: 酢酸: 水 = 4:1:2  
検出: ヨード蒸気



AM: AB-PC+MCI-PC 10 mcg/ml, A: AB-PC 10 mcg/ml, M: MCI-PC 10 mcg/ml, S: 筋注後 3 時間尿, C: 対照尿, O: origin, F: front

図 4 AB-PC と MCI-PC 筋注時のウサギ尿の寒天  
電気泳動 Bioautography

AB-PC+MCI-PC(1:1) 1 回筋注 3 時間尿  
試験菌: *B. subtilis* ATCC-6633



AM: AB-PC+MCI-PC 40 mcg/ml, S: 3 時間尿 ×5, A: AB-PC 20 mcg/ml, M: MCI-PC 20 mcg/ml

の条件において、AB-PC と MCI-PC の投与比が 2:1 または 1:1 の、いずれにおいても同様の効果が観察された。ただ両 Penicillin の感染治療における相乗効果が、生体内で増殖する菌の PC-ase に MCI-PC が Inhibitor として作用することに原因すると考えるならば MCI-PC の投与量のより詳しい検討は興味のある問題である。

#### 要 約

AB-PC および MCI-PC に高度耐性の *E. coli* K-11 によるマウスの感染実験で、AB-PC または MCI-PC の単独皮下投与では有効性が認められないが、AB-PC と MCI-PC の 2:1 および 1:1 の投与により治療効果の増強が証明された。また AB-PC に高度耐性で、MCI-PC に感受性をもつ *Staph. aureus* T-5 でも同様の傾向が認められた。

両 Penicillin を総量 20 mg/kg ウサギに筋注したときの血清中濃度および尿中排泄、ラットにおける胆汁排泄の結果などから両者は生体内で相互に影響をうけることなく吸収排泄されることがわかった。

また AB-PC と MCI-PC を同時投与したウサギ尿の薄層クロマトグラフィーおよび電気泳動の結果から、尿中の抗菌活性物質は AB-PC および MCI-PC 自身であ

ることを確認した。

稿を終るにあたり、御鞭撻をいただいた小原前所長、中野現所長および熊田部長に感謝します。また実験に協力された深田志計実君に感謝します。

#### 文 献

- 1) 峯 靖弘, 西田 実, 五島 瑳智子: Aminobenzyl-penicillin と Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin の協力作用に関する研究, I. 試験管内抗菌作用. *Chemotherapy* 17: 974~978, 1969
- 2) 峯 靖弘, 西田 実, 五島 瑳智子: Aminobenzyl-penicillin と Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin の協力作用に関する研究, II. 病原細菌による Aminobenzyl-penicillin の分解に対する Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin の阻止作用について. *Chemotherapy* 17: 979~985, 1969
- 3) J. A. BACH, N. BUONO, D. CHISHOLM, K. E. PRICE, T. A. PURSIANO & A. GOUREVITCH: *In vitro* and *in vivo* synergism of mixtures of penicillins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966, 328~336
- 4) C. H. O'CALLAGHAN, P. W. MUGGLETON, S. M. KIRBY & D. M. RYAN: Inhibition of  $\beta$ -lactamase decomposition of cephaloridine and cephalothin by other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966, 337~343

## STUDIES ON THE SYNERGISTIC ACTION OF AMINOBENZYL-PENICILLIN AND METHYLCHLOROPHENYLISOXAZOLYL-PENICILLIN. III

*In vivo* synergism, absorption and excretion

YASUHIRO MINE and MINORU NISHIDA

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka

SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine, Tokyo

The enhanced therapeutic activity *in vivo* was provided in combination (2:1 of 1:1) of AB-PC with MCI-PC for treatment of experimental infection of mice, when challenged with a clinically isolated strain of *E. coli* which was resistant to AB-PC and MCI-PC.

In the treatment of mice infected with *Staph. aureus* T-5 which was highly resistant to AB-PC but sensitive to MCI-PC, the similar tendency was also obtained in this combination.

When AB-PC and MCI-PC were administered intramuscularly to animals, blood, urinary and biliary levels of both penicillins were not influenced by their combination ratio. Furthermore, both penicillins were detected in the urine from rabbit, administered AB-PC and MCI-PC, by thin layer chromatography and agar-gel electrophoresis.