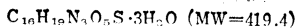
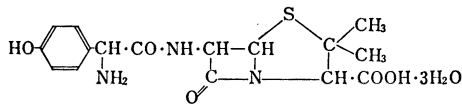


## Amoxycillin にかんする細菌学的検討および生体内動態について

佐藤 清・福井正憲・荒木義孝・高橋正博  
 田村繁昭・高平汎志  
 協和醸酵工業株式会社富士工場研究室

## 緒 言

Amoxycillin は英国 Beecham 社で開発された Ampicillin (ABPC) 類似の新合成ペニシリンであり、ABPC のベンゼン核の para 位に OH 基をもつ化学構造を有している。



本報では *in vitro* および *in vivo* における Amoxycillin の細菌学的な作用および生体内動態について ABPC と比較検討したので、その成績を報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1. 供試薬剤

Amoxycillin 原末 830 mcg (力価)/mg

ABPC 原末 891 mcg (力価)/mg

両薬剤とも使用に際しては、蒸留水に溶解して、または動物実験では必要に応じて 0.3% CMC に懸濁して用いた。

## 2. 抗菌スペクトル

当研究室保存の各種菌株32株に対する Amoxycillin の *in vitro* 抗菌力の測定は、日本化学療法学会感受性測定法に準じて実施した。すなわち、Tryptosoya broth (pH7.2) で overnight culture した菌液の 1/10 希釈液を接種菌液として用い、薬剤の 2 倍希釈 Heart infusion agar 系列に画線し、37°C 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC (mcg/ml) を求めた。なお、*Streptococcus*、*Diplococcus* については 10% ウサギ血液加 HI agar を用いた。

## 3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

Amoxycillin の抗菌力におよぼす pH、血清、接種菌量、培地種の影響を、*Staph. aureus* 209P および *E. coli* NIH JC-2 株を試験菌とし、HI agar を用いた寒天希釈法により 37°C 18~20 時間培養にて検討した。血清は calf serum を用い、培地種は、HI (Heart

infusion), BHI (Brain heart infusion), TB (Tryptosoya broth) および NB (Nutrient broth) それぞれに agar を 1.5% になるように加えた寒天培地を使用した。

## 4. 試験管内耐性獲得

試験菌として *Staph. aureus* 209P および *E. coli* NIH JC-2 を用い、BHI broth で 37°C 18 時間培養を 1 世代とする増量の継代法により耐性獲得状況をみた。

## 5. 殺菌作用

試験菌として *Staph. aureus* 209P および *E. coli* NIH JC-2 を用い、BHI broth に  $10^6$  cells/ml incubate し 30°C で振盪培養する。1 時間後薬剤を 1 MIC の濃度を中心に添加し、以後経時的に生菌数を寒天平板培養法により測定した。

## 6. 蛋白結合率

血清あるいは血清アルブミンとの結合率は寒天平板拡散法、平衡透析法、ゲル濾過法により測定した。

i) 寒天平板拡散法：血清あるいはアルブミン溶液に薬剤を 1000 mcg/ml になるように溶解し 37°C 120 min. incubate した。

ii) 平衡透析法：血清あるいはアルブミン溶液 5 ml を入れた visking tube をあらかじめ 1000 mcg/ml の薬剤溶液 25 ml を注入した vial ビンに入れ 24°C 24 時間外液を攪拌しながら放置した。

iii) ゲル濾過法：血清 1 ml と薬剤 1 ml (2000 mcg/ml) を混合し、37°C 120 min. incubate 後その反応液 2 ml を水膨潤させた Sephadex G-25 のカラム (2×32 cm) に添加し、水で溶出し分画した。

7.  $\beta$ -Lactamase に対する安定性

*Staph. aureus* (PC G 耐性, clinical isolate) および *E. coli* (multiple drug resistant) の菌体から、 $\beta$ -lactamase を抽出しこれに対する安定性をみた。 $\beta$ -Lactamase 粗酵素液は次の抽出操作で行なった。BHI broth で 37°C overnight culture した菌体を集菌し M/15 phosphate buffer (pH 7.2) で数回洗浄する。菌体は同一 buffer にて懸濁させ凍結融解、超音波処理 (28 KC, 3 min.) により菌体を破壊し遠心分離する。得

られた遠心上清を冷却下に硫酸塩析を行ない同一 buffer を用いて 1 夜透析した。 $\beta$ -lactamase に対する安定性は粗酵素希釈液に薬剤 10mcg/ml を混和し 37°C 30 min. incubate 後の残存力価を求めた。

#### 8. 実験的マウス感染症に対する治療効果

感染菌液の調製：各種病原性細菌の overnight culture を遠心集菌し、生食液による 10 倍希釈 ブイヨンに懸濁し、菌種ごとに適宜希釈し感染菌液とした。

感染菌量および感染経路：感染は、菌液のマウス腹腔内接種によつた。菌量 (cells/mouse) は次のとおりである。

*Staph. aureus* Smith  $2\sim 3\times 10^8$ , *Strept. pyogenes*  $2\sim 6\times 10^7$ , *Dipl. pneumoniae* III  $2\sim 4\times 10^8$ , *E. coli* GN 2411-5  $3\sim 5\times 10^6$ , *Kleb. pneumoniae* 8045  $2\sim 3\times 10^8$ , *Prot. mirabilis* 1287  $1\sim 2\times 10^8$ , *Prot. vulgaris* JJ  $2.7\times 10^8$ , *Pseud. aeruginosa*  $3.0\times 10^8$

使用マウス：dd 系マウス(♂),  $18\pm 1$ g の体重のものを用い、1 群は 10 匹使用した。

薬剤投与方法：Amoxycillin および ABPC ともに 0.3% CMC に懸濁し、感染菌の接種 2 時間後 1 回経口投与した。

治療効果の判定：感染後 7 日間マウスの生死を観察し、MILLER-TAINTE 法により ED<sub>50</sub> (mg/kg) を算出した。

#### 9. 血中および臓器内濃度

マウス (dd 系♂,  $25\pm 1$ g, 1 群 5 匹) およびラット (Wistar 系♂,  $170\sim 200$ g, 1 群 4 匹, 16~17 時間絶食) を用い、Amoxycillin および ABPC を 100 mg/kg 経口投与後、経時的に断頭採血、臓器摘出を行ない、血清、肝、腎、脾、および肺中の濃度を測定した。測定時間は 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 5 時間とし、その時間に採血した 1 群をプールし、遠心分離した血清を bioassay の被検物とした。臓器については同じく 1 群をプールし、5 倍量の M/15 phosphate buffer (pH 7.2) を加え、冷却下で homogenate し、その遠心上清を被検物とした。

#### 10. 尿中・胆汁中排泄

尿中排泄：絶食ラット (Wistar 系♂,  $200\pm 30$ g, 1 群 5 匹) に薬剤 100 mg/kg 経口投与し、0~6 時間、6~24 時間蓄尿した。それを M/15 phosphate buffer (pH 7.2) で適宜希釈し被検物とした。

胆汁中排泄：ラットをエーテル麻酔し胆管にビニールチューブを導入、固定したのち、薬剤 100 mg/kg 経口投与後の胆汁を採取した。

#### 11. 尿中の抗菌性物質の検索

Amoxycillin 経口投与の絶食ラット (Wistar 系♂,  $200\pm 30$ g, 1 群 5 匹) の尿に、99.5% エタノールを加え、遠心分離 (3,000 r. p. m. 10 min.) した上清を濃縮したのち TLC を行なつた。その bioautogram から尿中抗菌性物質の同定をした。TLC は、シリカゲルプレートを使用し、固定相を silicon oil, 移動相を M/7 Veronal buffer とする逆相法によつた。用いた試験菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 である。

#### 12. Bioassay

*B. subtilis* ATCC 6633 の spore を被検菌とした cup 法を用い、37°C, 18 時間培養後の阻止帯を測定した。

### 実験結果

#### 1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌 15 株、グラム陰性菌 17 株に対する Amoxycillin の抗菌力を ABPC と比較測定した結果を Table 1 に示した。

Amoxycillin は、PCase 産生能を有する *Staphylococcus*, 一部の *Klebsiella*, *Prot. vulgaris* および *Pseudomonas* を除くグラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲の抗菌力を示した。この成績は、ABPC と同様であり、抗菌スペクトラム、抗菌力ともにほとんど差異は認められない。

#### 2. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

Amoxycillin の抗菌力におよぼす諸因子の影響を Table 2 に示した。Amoxycillin は、酸性側で著しい抗菌力の増強を示したが、血清、接種菌量、培地種によつては特に影響は受けなかつた。この結果は、ABPC でも同様であり、両剤間に差異は認められなかつた。

#### 3. 試験管内耐性獲得

Amoxycillin の試験管内耐性獲得の状況を、*Staph. aureus* 209 P では 25 世代、*E. coli* NIH JC-2 では 13 世代まで増量の継代法によつて ABPC と比較検討した。結果は Fig. 1, Fig. 2 に示したように、試験菌が *Staph.* の場合、両薬剤ともにほぼ同程度のゆるやかな段階的上昇がみられ 25 世代で Amoxycillin 16 倍、ABPC 8 倍の MIC 上昇を示した。*E. coli* の場合には、13 世代後に Amoxycillin は 8 倍、ABPC では 128 倍であり、Amoxycillin の耐性上昇は、ABPC に比し緩やかであつた。

#### 4. 殺菌作用

Amoxycillin および ABPC の *Staph. aureus* 209 P と *E. coli* NIH JC-2 の増殖に対する作用を Fig. 3, 4 に示した。*Staph. aureus* に対しては Amoxycillin はその MIC で bacteriostatic な作用を示し、4 MIC 以上では bactericidal な作用を示した。また *E. coli* では、Amoxycillin の MIC で著明な生菌数の

Table 1 Antibacterial spectrum MIC (mcg/ml)

Organism	Drug	Amoxycillin	ABPC
<i>Staph. aureus</i> 209P		0.1	0.1
" Smith		0.1	0.1
" ATCC 6538-P		0.05	0.05
" Terajima		0.4	0.2
" Newman		0.4	0.2
" NO-80 (PCG <sup>r</sup> )		100	100
" FS-77 (PCG <sup>r</sup> , Mac <sup>r</sup> , SM <sup>r</sup> , TC <sup>r</sup> )		>100	>100
<i>Staph. epidermidis</i>		0.2	0.2
<i>Str. pyogenes</i> S <sub>23</sub> *		0.01	0.01
" Cook*		0.02	0.02
<i>Str. faecalis</i> *		1.56	1.56
<i>D. pneumoniae</i> III*		0.05	0.05
<i>Sar. lutea</i> PCI-1001		<0.005	<0.005
<i>B. subtilis</i> PCI-219		0.78	0.4
<i>B. anthracis</i>		0.05	0.05
<i>E. coli</i> NIH JC-2		6.25	6.25
" NIH		1.56	1.56
" GN 2411-5		3.12	3.12
" K-12		6.25	3.12
" 1299		6.25	3.12
" 3100		6.25	6.25
<i>Sal. enteritidis</i>		1.56	1.56
<i>Sal. typhimurium</i>		1.56	1.56
<i>Sal. typhosa</i> ATCC 9992		1.56	1.56
<i>Shi. sonnei</i> ATCC 9290		6.25	6.25
<i>Shi. flexneri</i> 2 <sub>a</sub>		3.12	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 8045		0.78	0.78
" ATCC 10031		50	25
<i>Prot. vulgaris</i> ATCC 6897		50	50
<i>Prot. mirabilis</i> 1287		1.56	1.56
" F-9		3.12	3.12
<i>Ps. aeruginosa</i>		>100	>100

\* HI agar with 10% rabbit blood

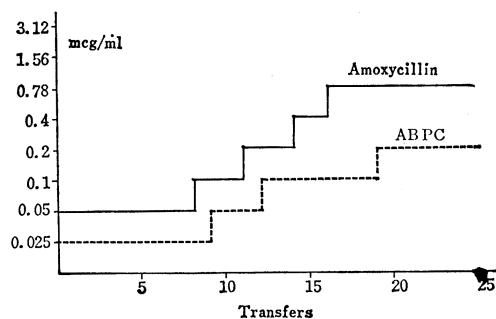
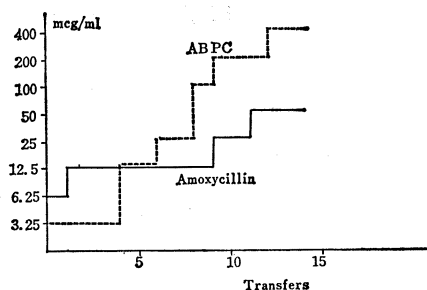
Fig. 1 Development of resistance *in vitro*  
(A) *Staph. aureus* 209PFig. 2 Development of resistance *in vitro*  
(B) *E. coli* NIH JC-2

Table 2 Influence of various factors on activity of amoxycillin and ABPC

MIC (mcg/ml)

Factor	Strain	<i>Staph. aureus</i> 209P		<i>E. coli</i> NIH JC-2	
	Drug	Amoxycillin	ABPC	Amoxycillin	ABPC
pH	9	0.2	0.1	12.5	12.5
	8	0.1	0.1	12.5	12.5
	7	0.1	0.1	6.25	6.25
	6	0.1	0.05	3.12	3.12
	5	0.01	0.01	0.78	3.12
Calf serum (%)	0	0.1	0.05	6.25	6.25
	5	0.1	0.05	6.25	6.25
	10	0.1	0.05	6.25	6.25
	25	0.2	0.1	6.25	6.25
	50	0.2	0.2	6.25	6.25
Inoculum size* (cell/ml)	10 <sup>9</sup>	0.2	0.1	6.25	6.25
	10 <sup>8</sup>	0.1	0.1	6.25	6.25
	10 <sup>7</sup>	0.05	0.05	6.25	6.25
	10 <sup>6</sup>	0.05	0.02	6.25	6.25
	10 <sup>5</sup>	0.01	0.01	6.25	6.25
Medium	HI	0.1	0.1	6.25	6.25
	BHI	0.1	0.05	6.25	6.25
	TB	0.05	0.05	6.25	6.25
	NB	0.1	0.05	3.12	3.12

HI agar

\* *Staph. aureus* 209P :  $7.5 \times 10^8$ *E. coli* NIH JC-2 :  $1.1 \times 10^9$ 

Table 3 Protein binding of amoxycillin

Proteins	Methods	Diffusion method	Equilibrium D.	Gel filt.
Human serum (50%)		25.0%	16.6%	22.4%
Calf serum (50%)		19.0%	10.0%	
Human serum albumin (3%)		19.0%	19.0%	
Bovine serum albumin (1.5%)			19.0%	

減少がみられ、bactericidalな作用が認められた。しかし MIC では、1度減少した生菌数が、8時間以降増加してくるのが観察され、この再増殖菌の感受性が原株よりやや低下していたことから、この現象は耐性獲得によるものと推察されるが、その他に薬剤の培地中での安定性にも1因があると考えられる。

ABPCの両試験に対する作用も、ほぼ同じ傾向を示し、両薬剤間に大差は認められなかった。

#### 5. 蛋白結合率

Amoxycillinの蛋白結合率はTable 3に示した。

Diffusion method (寒天平板拡散法) では平衡透析法およびゲル濾過法に比し、human serum で25%、calf serum で19%とやや高い値がえられたが、いずれの方法にしても Amoxycillin の蛋白結合率は16~25%の範囲内にあると考えられる。

#### 6. $\beta$ -Lactamase に対する安定性

Fig. 5に示したように、*Staph. aureus*, *E. coli* 両菌株から抽出した  $\beta$ -lactamase により Amoxycillin および ABPC はほぼ同程度に不活化された。

#### 7. 実験的マウス感染症に対する治療効果

Fig. 3 Bactericidal effect of amoxycillin and ABPC against *Staph. aureus* 209 P

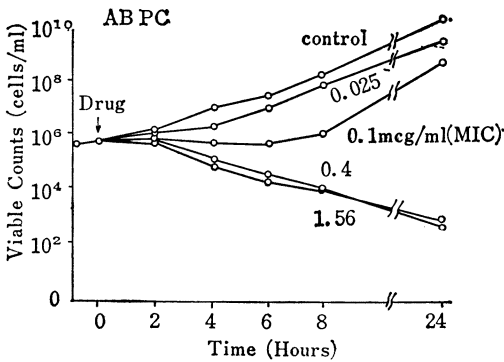
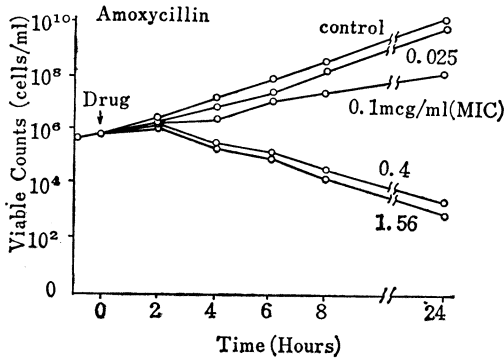


Fig. 4 Bactericidal effect of amoxycillin and ABPC against *E. coli* NIH JC-2

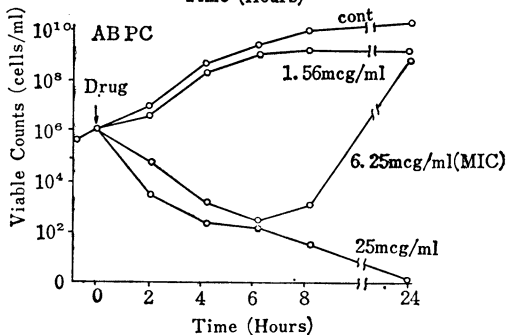
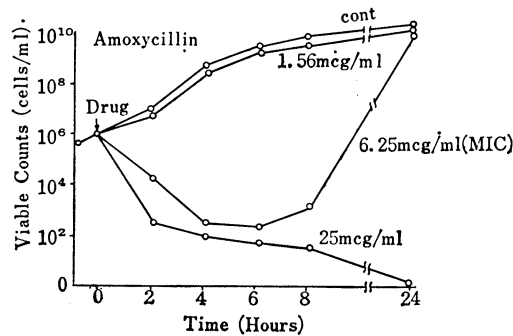


Fig. 5-1 Stability to  $\beta$ -lactamase of *Staph. aureus* (clinical isolate)

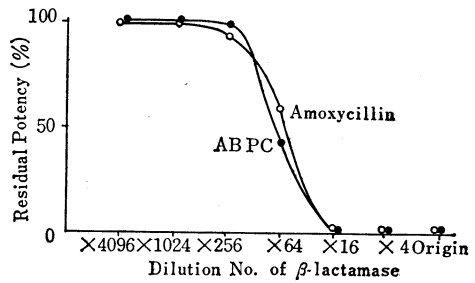
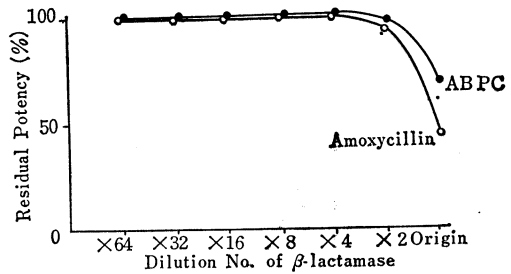


Fig. 5-2 Stability to  $\beta$ -lactamase of *E. coli* R<sub>s</sub>



Amoxycillin の各種病原微生物による実験的マウス感染症に対する治療効果を ABPC と比較した結果を Table 4 に示した。Gram 陽性菌の感染症の場合、Amoxycillin の ED<sub>50</sub> は、*Staph. aureus* Smith 0.26 mg/kg, *Strept. pyogenes* S<sub>23</sub> 0.39 mg/kg, *Dipl. pneumoniae* III 1.07 mg/kg であったのに対し、ABPC の ED<sub>50</sub> はそれぞれ 0.45 mg/kg, 0.86 mg/kg, 6.8 mg/kg であり、Amoxycillin は ABPC に比し 2~6 倍すぐれた治療効果を示した。Gram 陰性菌の感染症についても Amoxycillin の ED<sub>50</sub> は、*E. coli* GN 2411-5 9.8 mg/kg, *Kleb. pneumoniae* 8045 7.4 mg/kg, *Prot. mirabilis* 1287 48.6 mg/kg であったのに対し、ABPC の ED<sub>50</sub> はそれぞれ 20.4 mg/kg, 25.3 mg/kg, 96.4 mg/kg であり、グラム陽性菌の場合と同様、Amoxycillin の治療効果は、ABPC の 2~3 倍であった。いつぼう、*in vitro* で抗菌力を示さない *Prot. vulgaris* JJ, *Ps. aeruginosa* の感染症では、両剤とも治療効果は認められなかった。

以上のとおり、Amoxycillin は *in vitro* で感受性を示す微生物に対しては、Gram 陽性菌、陰性菌に広く有効で、その治療効果は、ABPC の約 2~3 倍であった。

8. 血中・臓器内濃度

マウス、ラットに 100 mg/kg 経口投与した時の血中・臓器内濃度の成績を、Fig. 6, 7 に示した。マウスの場

Table 4 Therapeutic effect of amoxycillin and ABPC against bacterial infections in mice

Organisms	No. of expt.	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		MIC (mcg/ml)	
		Amoxycillin	ABPC	Amoxycillin	ABPC
<i>Staph. aureus</i> Smith	3	0.26	0.45	0.1	0.1
<i>Str. pyogenes</i> S 23	3	0.39	0.86	0.01	0.01
<i>D. pneumoniae</i> III	3	1.07	6.8	0.05	0.05
<i>E. coli</i> GN 2411-5	4	9.8	20.4	3.12	3.12
<i>K. pneumoniae</i> 8045	3	7.4	25.3	0.78	0.78
<i>Prot. mirabilis</i> 1287	2	48.6	96.4	1.56	1.56
<i>Prot. vulgaris</i> JJ	1	>550	>550	>100	>100
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	>1100	>1100	>100	>100

Fig. 6 Tissues and serum levels after oral administration (100 mg/kg) of amoxycillin and ABPC in mice (dd strain ♂)

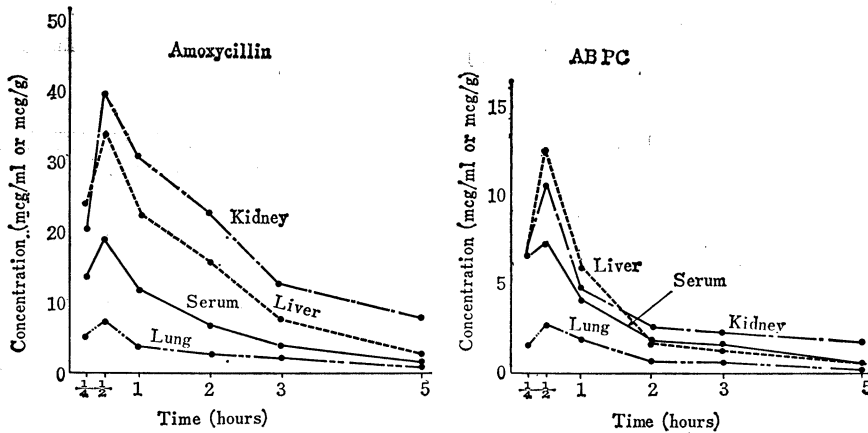
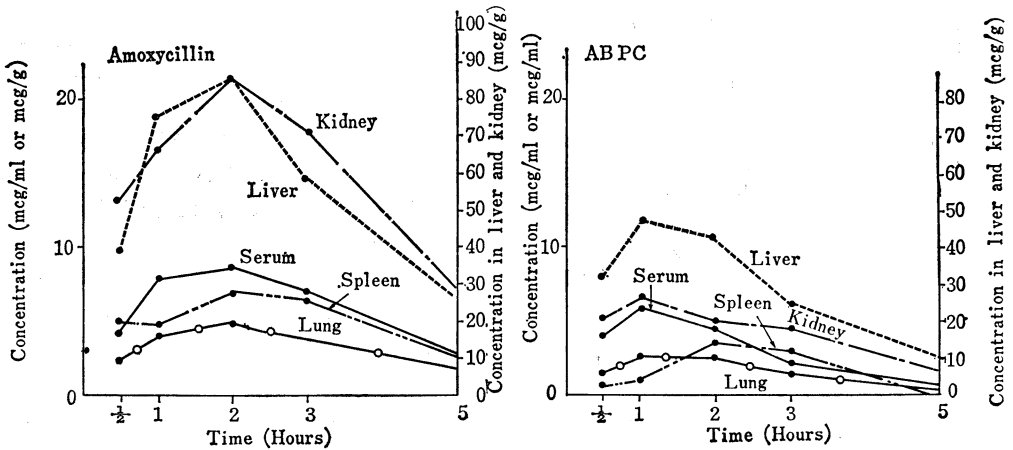


Fig. 7 Tissues and serum levels after oral administration (100 mg/kg) of amoxycillin and ABPC in rats (Wistar strain ♂)



合, Amoxycillin, ABPC とともに投与後すみやかに吸収され, 血中, 臓器内濃度は30分でピーク値に達し以後経時的に低下している。ピーク値で比較すると, 血清, 腎, 肝, 肺いずれにおいても, Amoxycillin の濃度は, ABPC のその2~4倍であり, かつ持続的傾向がみられた。臓器別では, 腎, 肝で血清を上まわる移行性が認められた。ラットの場合には, ピーク値は投与後1~2時間後にみられ, マウスの場合と同様, Amoxycillin の血中, 臓器内濃度は, ABPC より上廻っていた。

9. 尿・胆汁中排泄

1) 尿中排泄 ラットに 100 mg/kg 経口投与時の尿中排泄の成績を Fig. 8 に示した。24時間後までの尿中排泄率は, Amoxycillin で30%, ABPC で8.7%と, Amoxycillin が3倍程度高率であった。両薬剤とも尿中排泄は, 投与後6時間以内に全排泄量の80~90%に達し, 排泄速度は比較的はやいものと考えられる。

2) 胆汁中排泄 ラットに 100 mg/kg 経口投与時の胆汁中排泄は, Fig. 9 に示したとおり, Amoxycillin では投与後24時間までの排泄率が約6%と, 同時に行なつた ABPC の約10%に比べ, やや胆汁中排泄率は低い傾向にあつた。排泄量のピーク値は, 両薬剤とも投与後3~6時間画分でえられた。

10. ラット尿中抗菌性物質の検索

上述したラット尿中排泄の実験でえられた Amoxycillin 投与後のラット尿について, 逆相クロマトグラフィーの bioautogram により尿中抗菌性物質の同定を試みた。Fig. 10 に示されるように, Amoxycillin 投与後0~6時間, 6~24時間後の尿中抗菌性物質はいずれも未変化体の Amoxycillin であると確認された。

Fig. 8 Urinary excretion of amoxycillin and ABPC after oral administration (100 mg/kg) in rats

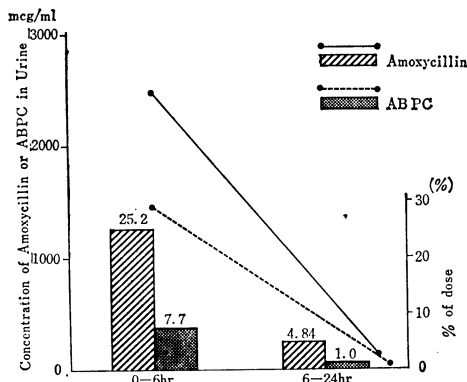


Fig. 9 Biliary excretion of amoxycillin and ABPC after oral administration (100 mg/kg) in rats

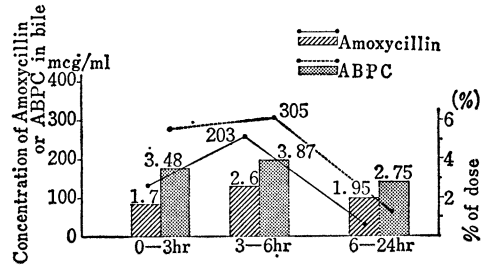
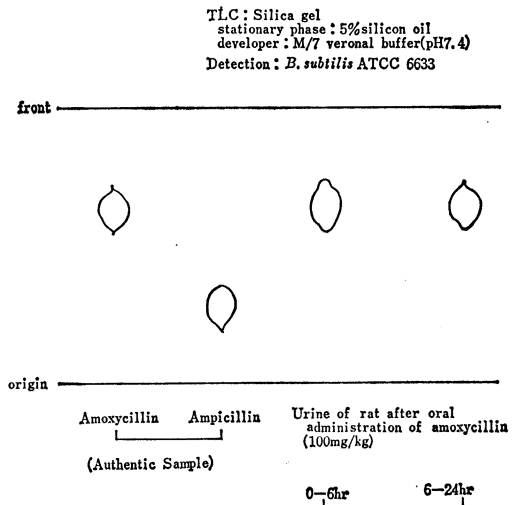


Fig. 10 Detection of amoxycillin in rat urine



総括および考察

Amoxycillin は英国 Beecham 社で合成された ABPC 類似の新合成ペニシリンである。本物質について細菌学的諸性状, 生体内動態の面から ABPC と比較しながら検討を加えた。

Amoxycillin は, Gram 陽性菌および陰性菌に広範囲に抗菌力を示した。その中である種の *Staph. aureus* や一部の Gram 陰性菌の *Prot. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* に対しては無効であつた。このことは菌体から抽出された  $\beta$ -Lactamase の粗標品に対する安定性の実験から, 本剤が当酵素によって不活化を受けることがその要因と考えられる。抗菌力におよぼす諸因子の中では pH の影響が著しく, 酸性側で抗菌力の増強があつた。血清の影響は50%添加でも著しい変動はみられず, 本剤の蛋白結合率は16~25%と低い値であり, 血清蛋白には安定であつた。試験管内耐性獲得は, *E. coli* では本剤は ABPC よりやや緩慢な傾向にあつたが, *Staph. aureus* では

両剤間で差はなかつた。また本剤の作用は、ABPCと同じく殺菌的作用であることが、*Staph. aureus*, *E. coli*の増殖曲線から確認された。

以上のとおり、*in vitro*の性質では、本剤とABPC間に著しい差は認められなかつたが、*in vivo*での効果、すなわち実験的マウス感染症の治療効果では、両剤のMICが同じであるにもかかわらず、*Staph. aureus* Smith, *Strept. pyogenes* S23, *E. coli* GN 2411-5, *Kleb. pneumoniae* 8045, *Prot. mirabilis*の腹腔内感染に対する経口投与時においては本剤はABPCの2～3倍の効果を示し、*Dipl. pneumoniae* IIIの場合には約6倍の効果を示した。またマウス、ラットを用いた吸収・排泄の実験では、両剤の同量経口投与により、血中濃度、臓器内濃度、尿中排泄いずれも本剤はABPCより有意に高い成績を示し、本剤の経口吸収の良好なことが示された。このことは、Amoxycillinが薬動力学的な面で改良されたことを示しており、先の感染治療効果にすぐれた成績を示すのも、この生体内動態の特性に基因するものと推察される。

尿中の抗菌性物質は、bioautogramから未変化体のAmoxycillinと確認され、本剤は経口投与後生体に吸収され、ほとんどは代謝を受けることなく排泄されると考えられる。

#### 文 献

1. SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 411～415, 1971
2. ACRED, P.; P. A. HUNTER, L. MIZEN & G. N. ROLINSON:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 416～422, 1971
3. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: *In vitro* antimicrobial activity of 6 [D (-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 407～410, 1971
4. NEU, H. C. & E. B. WINSHELL: Pharmacological studies of 6 [D (-)  $\alpha$ -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 423～426, 1971
5. CROYDON, E. A. P. & R. SUTHERLAND:  $\alpha$ -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1970: 427～430, 1971
6. 中沢昭三, 和島 剛, 井沢武年, 津田三和, 原 良子: 合成ペニシリン Sulfobenzylpenicillin に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 19: 867～874, 1971
7. BODEY, G. P. & J. NANCE: Amoxicillin: *In vitro* and pharmacological studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*—1971: 358～362, 1972
8. GORDON, R. C.; C. REGAMEY & W. M. M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxycillin and ampicillin administered orally. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 504～507, 1972



MICROBIOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC STUDIES  
ON A NEW SYNTHETIC PENICILLIN, AMOXYCILLIN

KIYOSHI SATO, MASANORI FUKUI, YOSHITAKA ARAKI,  
MASAHIRO TAKAHASHI, SHIGEAKI TAMURA and HIROSHI TAKAHIRA  
Fuji Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

Amoxycillin is a new synthetic penicillin derivative developed by Beecham Group Ltd. (England). Presented in this paper are the results of our study in which amoxycillin was compared with aminobenzyl penicillin (ABPC) as to *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity and pharmacokinetics.

1. Amoxycillin was found broadly effective against Gram-positive and -negative bacteria, but was ineffective against  $\beta$ -lactamase producing strain of *Staph. aureus*, strain of *Prot. vulgaris* and strain of *Ps. aeruginosa*. The antibacterial spectrum of amoxycillin was the same as that of ABPC.
2. As for the effect of various factors on the antimicrobial activity, it was remarkable that the activity of amoxycillin tended to increase with increasing acidity of the medium. The activity of the compound was not significantly influenced by the presence of serum, size of inocula or kinds of medium.
3. Repeated subculture of *Staph. aureus* and *E. coli* in BHI broth containing increasing levels of amoxycillin resulted in a stepwise development of resistance which was relatively slow for both strains.
4. The activity of amoxycillin proved bactericidal in the growth of *Staph. aureus* and *E. coli*.
5. Amoxycillin-serum binding rate was 16 to 25% when determined by the methods of diffusion, equilibrium dialysis and gel filtration.
6. As was the case with ABPC, amoxycillin was found unstable to  $\beta$ -lactamase produced by *Staph. aureus* and *E. coli*.
7. In the studies with mice experimentally infected with *Staph. aureus*, *Str. pyogenes*, *D. pneumoniae*, *E. coli*, *Prot. mirabilis* and *K. pneumoniae*, amoxycillin was more active than ABPC by oral administration.
8. After oral administration, amoxycillin produced markedly high drug concentrations in the blood and tissues of mice and rats than did ABPC.
9. Amoxycillin was excreted into urine at higher concentrations and into bile at lower concentrations than ABPC.
10. From the result of bioautogram, an antimicrobial compound in urine was identified as unchanged amoxycillin.