

Amoxycillin の経口投与時における吸収排泄および代謝について

村川武雄・横田好子・河野洋子・西田 実

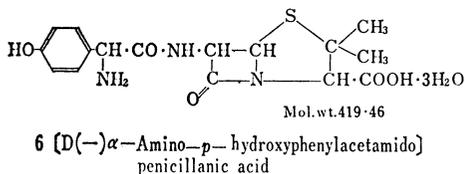
藤沢薬品工業株式会社中央研究所

五島瑛智子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

Amoxycillin(α -amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin) は Fig. 1 のような構造をもち、抗菌スペクトラムおよび抗菌活性の両面で Ampicillin ときわめて類似した性状をもっている^{1, 2)}。しかし経口投与で吸収性が良く、Ampicillin より約2倍高い血清中濃度が得られることが報告されている^{3, 4)}。われわれはこの抗生物質の吸収排泄および代謝にかんし検討を加え、既報の成績を確認するとともに、2, 3の知見を追加したのでこれについて報告する。

Fig. 1 Chemical structure of amoxycillin



実験材料および実験方法

(1) 使用抗生物質

Amoxycillin は Beecham 研究所から提供された Lot. 29 (830 mcg/mg), また対照として Ampicillin (Beecham 研究所, 840 mcg/mg) を使用した。また両抗生物質の Penicilloic acid は *Staphylococcus aureus* から抽出精製した β -lactamase を用いて調製した。

(2) 実験動物

つぎの4種のものを使用した。すべての動物は使用前日に絶食させた。

マウス: ICR 系, 23 \pm 1g, ♂

ラット: SD 系, 170~250g, ♂

ウサギ: 白色在来種, 1.7~2.8kg, ♂

イヌ: Beagle, 6.5~10kg, ♂

(3) 微生物学的定量法 (ディスク法)

Bacillus subtilis ATCC-6633 の孢子, 約10⁵/ml を接種した普通寒天培地をシャーレに10ml ずつ分注した。抗生物質の標準液または検液を抗生物質検定用ディ

スク (直径: 8mm) に浸し, 上記の寒天培地上にのせた。これを37°C, 20時間培養後, その阻止帯を測定した。

(4) Penicilloic acid の化学的定量法

尿中の Penicilloic acid はヨード滴定法によつた。すなわち尿2ml に0.2N-HCl 2ml を加え, さらに0.01N-I₂·KI 液10ml を加え, 15分後0.01N-Na₂S₂O₄ 液で滴定してヨード消費量を求めた。Control 尿についても同様の処理を行ない Blank 値とした。

(5) 実験動物における吸収排泄

(i) 血清中濃度: ラット (1群10匹) には100mg/kg, ウサギ (1群5羽) およびイヌ (1群5匹) には40mg/kg を経口投与し, 投与後0.5, 1, 2, 3および6時間目に採血して血清中濃度を測定した。なお対照として Ampicillin を同一条件で投与した。ウサギおよびイヌでは Amoxycillin と cross-over で比較した。

(ii) イヌ末梢リンパ液中濃度: J. R. SMITH らの方法に従がつてイヌの末梢リンパ液を採取した^{5, 6)}。すなわち, 後足の第1, 2趾間に4% Direct Sky Blue 液0.2ml を皮下投与してリンパ管を像影し, ポリエチレンチューブをつけた27Gの注射針をリンパ管にカニューレする。そして経時的にリンパ液を採取した。

(iii) ラット組織内分布: 20匹のラットに Amoxycillin または Ampicillin を投与後0.5, 1, 2, 3時間目に5匹ずつ出血致死させ, 肝, 腎, 肺, 心, 脾を摘出した。生食で洗浄後, 各臓器の2倍量の99%エタノールを加え, Waring Blender でホモジネートした。10,000G で遠心分離した上清液を試料として, 抗生物質濃度を求めた。

実験結果

1. 実験動物における吸収排泄

(1) 血清中濃度

ラットに Amoxycillin を100mg/kg 経口投与し, 血清中濃度を Ampicillin と比較すると Fig. 2 のとおりである。最高濃度は平均8.9 \pm 0.99mcg/ml (1時間値) で, Ampicillin の3.7 \pm 0.44mcg/ml (0.5~1時間)

Fig. 2 Mean concentrations of amoxycillin and ampicillin in serum of rats after oral administration

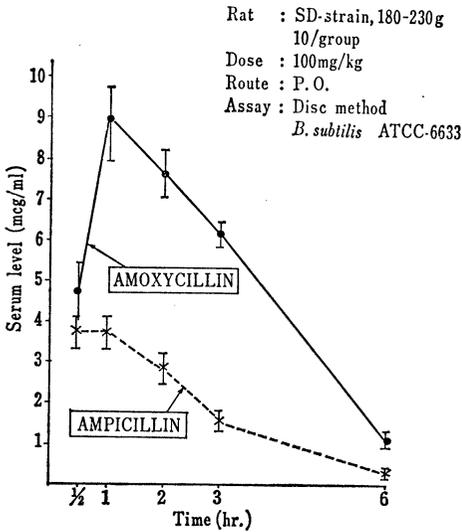
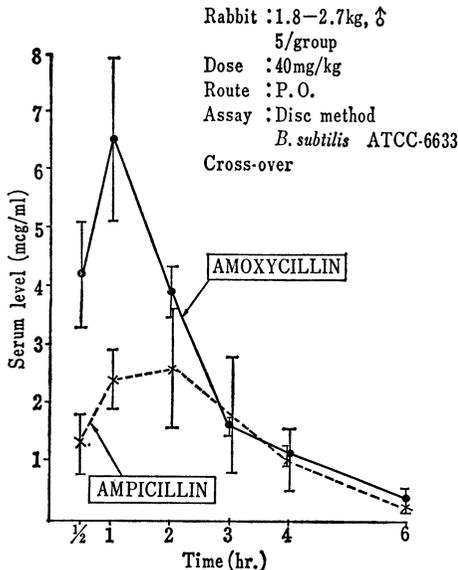


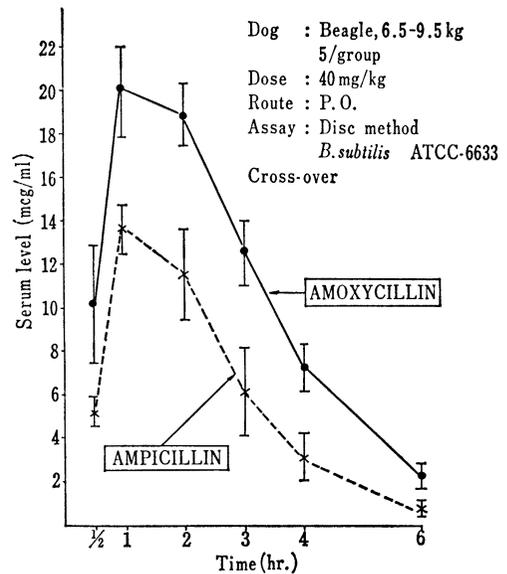
Fig. 3 Mean concentrations of amoxycillin and ampicillin in serum of rabbits after oral administration



と比較すると明らかに高値を示した。さらに投与後2時間以降の血清中濃度にも同様の傾向が認められた。

ウサギに 40 mg/kg を経口投与した結果は Fig. 3 のとおりである。Amoxycillin の最高濃度は平均 6.5 ± 1.4 mcg/ml (1時間) にたいし、Ampicillin では 2.6 ± 1.0 mcg/ml (2時間) であった。ウサギの場合、2時

Fig. 4 Mean concentrations of amoxycillin and ampicillin in serum of dogs after oral administration



間値まで両抗生物質の血清中濃度に差がみられたが、3時間以降では両者はほとんど変わらない値を示した。

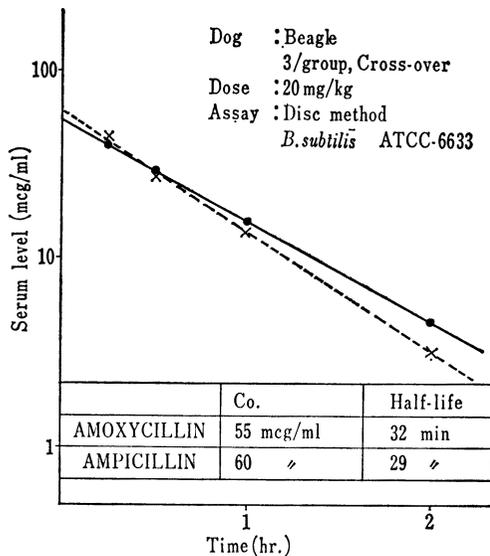
イヌに 40 mg/kg を経口投与した結果は Fig. 4 のとおりである。Amoxycillin の最高濃度は平均 19.8 ± 2.1 mcg/ml (1時間)、Ampicillin では平均 13.6 ± 1.0 mcg/ml (1時間) となつた。引続いて 2~6 時間にかけて、両者の血清中濃度間にかなりの差異が観察された。

以上 3 種の実験動物において、両抗生物質の血清中濃度の差は動物種により一定ではないが、いずれの動物を用いた場合も常に Amoxycillin は Ampicillin より高い血清中濃度が得られた。

(2) イヌに静注した時の血清中濃度および分布容量につき Amoxycillin が Ampicillin と比較して血清中濃度が高い理由として、Ampicillin との尿中回収率の差から経口吸収性が良いということがあげられるが、両抗生物質の生体内での分布容量に相違があるかどうかについて検討を加えた。

すなわちイヌ 3 匹に両薬剤を cross-over で静注し、常法どおり血清中濃度を測定し、その結果から分布容量を求めた。Fig. 5 から明らかとなっており、Co (投与直後の血清中濃度の推定値) および半減期を算定すると、両抗生物質間にはほとんど差はなかつた。この結果からも Amoxycillin の経口投与によつて得られる高い血清中濃度は、Ampicillin と比較して経口投与時の吸収効率

Fig. 5 Decline in serum concentrations of amoxycillin and ampicillin in dogs after intravenous administration

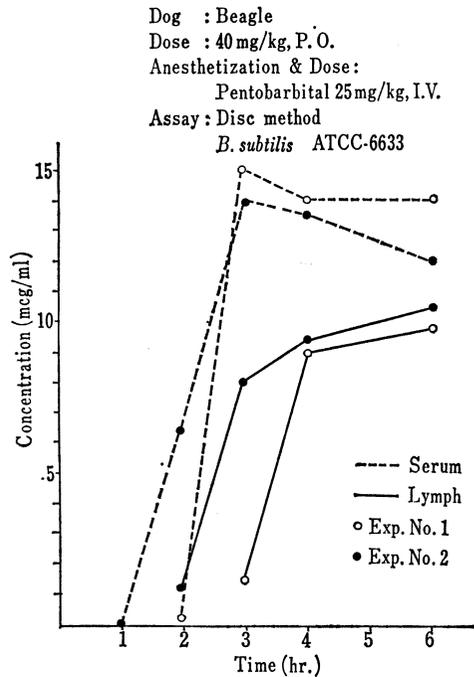


が良いためであるという推定を支持することになる。

(3) イヌ末梢リンパ液中濃度

メントバルビタールで麻酔したイヌに Amoxycillin を 40 mg/kg 経口投与し、血清と末梢リンパ液中濃度を比較した。結果は Fig. 6 のとおりである。麻酔動物を使用しているため血清中濃度は前述の非麻酔時のそれと異なる。例数は充分でないが Amoxycillin の投与後、リンパ液中濃度は血清中濃度よりも遅れて上昇し、投与後 4 時間以降ではほぼピークに達する。すなわち血清中濃度より約 1 時間遅れて最高値をとる。また血清中濃度の最高値が 14~15 mcg/ml にたいし、末梢リンパ液中濃

Fig. 6 Mean concentrations of amoxycillin in serum and peripheral lymph in dogs after oral administration

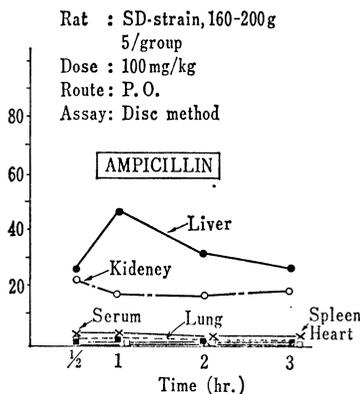
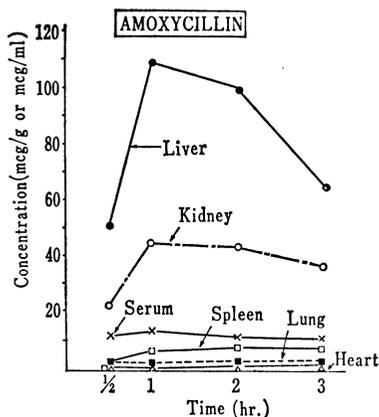


度の最高値は約 10 mcg/ml となった。

(4) 組織内分布

ラット 1 群 20 匹に Amoxycillin 100 mg/kg を経口投与し、実験の項に記載した方法に従がつて組織内濃度を測定した。結果は Fig. 7 のとおりである。なお Ampicillin について同様の実験を行ない両者を比較した。組織のうち肝、腎および脾では、血清中濃度と同様に Amo-

Fig. 7 Mean concentrations of amoxycillin and ampicillin in tissues after oral administration in rats



| Tissues | Drug | Time in hours | | | |
|---------|-------------|---------------|------|------|------|
| | | 1/2 | 1 | 2 | 3 |
| Serum | Amoxycillin | 10.9 | 12.9 | 10.7 | 9.5 |
| | Ampicillin | 3.6 | 3.9 | 3.2 | 2.5 |
| Liver | Amoxycillin | 51.0 | 108 | 99.0 | 64.5 |
| | Ampicillin | 27.0 | 48.0 | 33.0 | 27.0 |
| Kidney | Amoxycillin | 22.0 | 44.0 | 42.0 | 35.0 |
| | Ampicillin | 23.1 | 18.9 | 18.0 | 19.2 |
| Spleen | Amoxycillin | 1.2 | 6.0 | 6.9 | 6.2 |
| | Ampicillin | 0.3 | 0.6 | 0.5 | 0.2 |
| Lung | Amoxycillin | 1.4 | 2.0 | 2.6 | 2.4 |
| | Ampicillin | 1.1 | 1.3 | 1.1 | 0.3 |
| Heart | Amoxycillin | 0.5 | 0.9 | 0.8 | 0.9 |
| | Ampicillin | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.3 |

xyccillin は Ampicillin に比較してより高い濃度で分布する。すなわち Amoxycillin の投与後1~2時間で最高組織内濃度を示し、肝で99~108 mcg/g, 腎で42~44 mcg/gの値となつたが、Ampicillin ではその約1/2濃度であつた。しかし薬剤移行の低い組織、たとえば心では特に有意の差は認められなかつた。また両抗生物質とも肝および腎では血清中濃度よりもむしろ高い組織内濃度を示した。

(5) 尿中排泄

ラット1群8匹に Amoxycillin を100 mg/kg 経口投与すると、6時間までの尿中排泄率は48.1±4.2%, 24時間までの排泄率は57.9±3.1%となつた (Fig. 8)。また Ampicillin では6時間までで7.5±1.0%, 24時間で22.7±0.7%であつた。Amoxycillin は Ampicillin に比較して2倍以上の尿中排泄率を示した。また尿中濃度にも相当の差が認められた。

ウサギ1群5匹に40 mg/kg 経口投与した結果は、Fig. 9 のとおりである。すなわち24時間の尿中排泄率は Amoxycillin の場合、37.0±4.8%, Ampicillin では22.8±5.5%と有意の差が認められた。また図から明らかとなつて、投与後3時間までの尿中排泄率は Amoxycillin の29.7±5.6%にたいし、Ampicillin は16.6±4.6%と Amoxycillin のほうが高い排泄率を示した

Fig. 8 Concentrations and recovery rates of amoxycillin and ampicillin excreted in urine of rats after oral administration

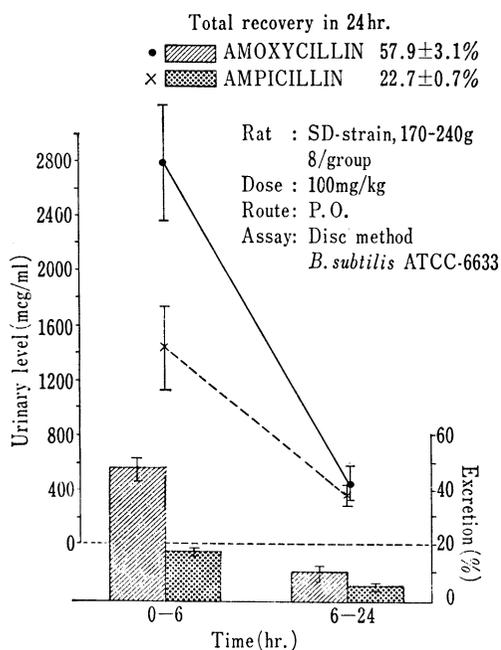


Fig. 9 Concentrations and recovery rates of amoxycillin and ampicillin excreted in urine of rabbits after oral administration

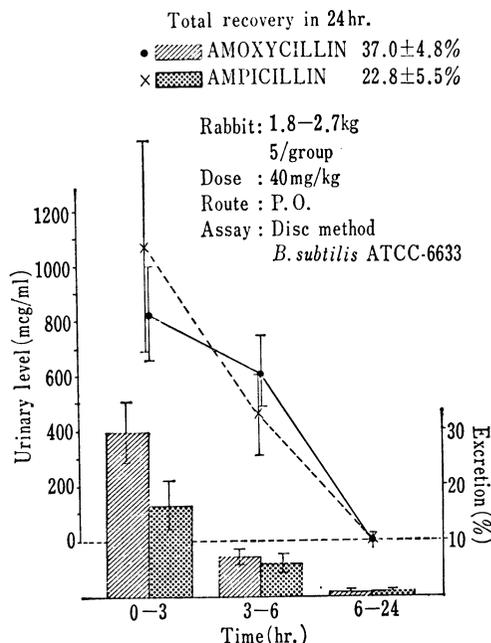
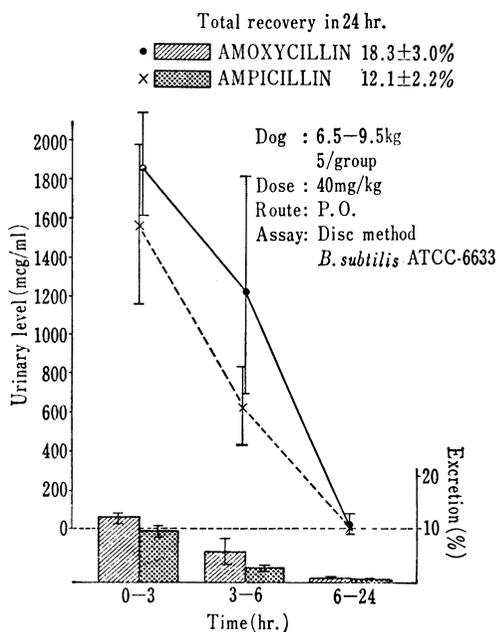


Fig. 10 Concentrations and recovery rates of amoxycillin and ampicillin excreted in urine of dogs after oral administration



が、尿量の影響でこの時間の尿中濃度は Ampicillin のほうがやや高かった。

イヌ1群5匹に Amoxycillin を 40 mg/kg 経口投与した場合の結果は、Fig. 10 のとおりである。すなわち24時間の尿中排泄率は 18.3±3.0% にたいし、Ampicillin では 12.1±2.2% と Amoxycillin 投与群のほうがやや高い排泄率を示した。また 0~3 および 3~6 時間の尿中濃度は表示のとおり、Amoxycillin は Ampicillin より高値を示した。

(6) 胆汁中排泄

Fig. 11 はラット各群10匹に Amoxycillin および Ampicillin を経口投与し、胆汁中排泄を比較した結果を示す。24時間までの胆汁中排泄率は Amoxycillin で 5.4±0.6%, Ampicillin では 10.7±1.6% となり、Amoxycillin は Ampicillin より胆汁中への排泄性は低いようである。

2. 健康志願者における吸収排泄

(1) 血清中濃度

空腹時に健康志願者5名に Amoxycillin と Ampicillin を 500 mg, cross-over して経口投与し、血清中濃度を測定した。結果は Fig. 12 のとおりである。最高血清中濃度は Amoxycillin で 6.9±1.8 mcg/ml (1時間値)、Ampicillin では 3.4±0.78 mcg/ml で、動物実験

Fig. 11 Concentrations and recovery rates of amoxycillin and ampicillin excreted in bile of rats after oral administration

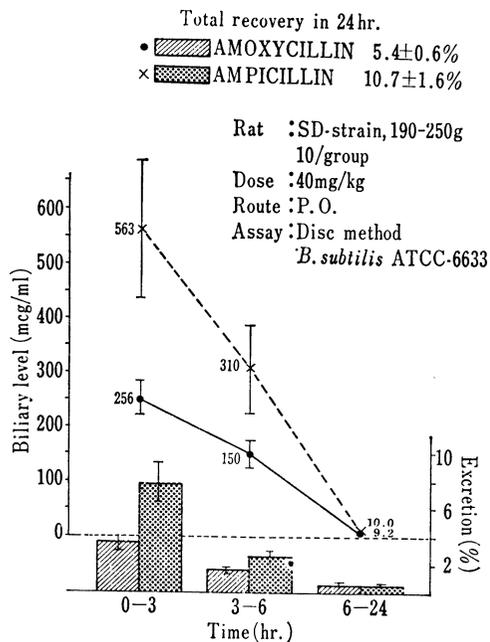


Fig. 12 Mean concentrations of amoxycillin and ampicillin in serum of 5 fasting subjects after oral administration

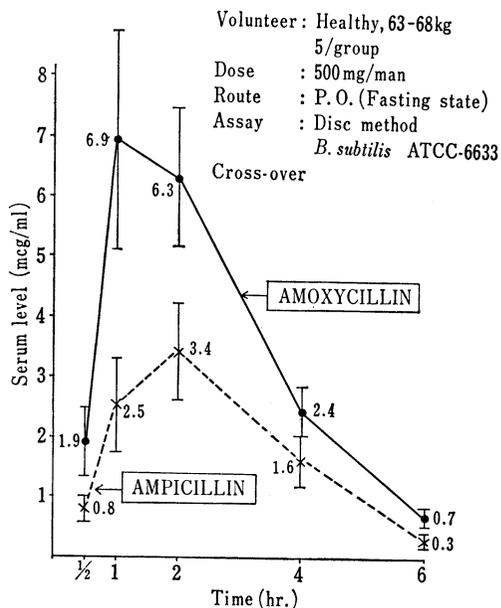
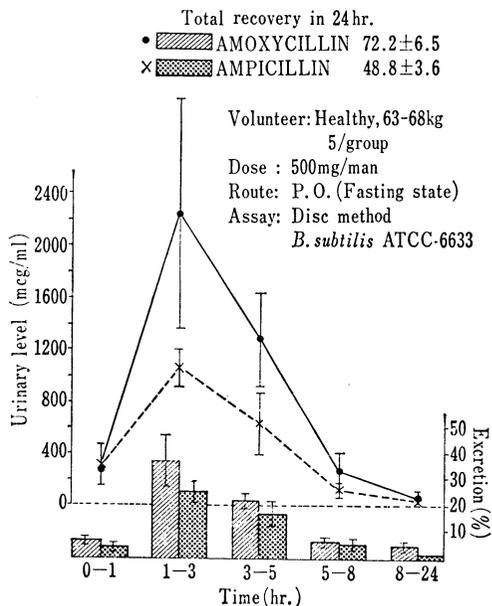


Fig. 13 Concentrations and recovery rates of amoxycillin and ampicillin excreted in urine of 5 fasting subjects after oral administration



の結果と同様 Ampicillin と比較して Amoxycillin は約 2 倍の最高血清中濃度を与えた。また投与 6 時間までの各測定時点でも両血清中濃度に差が認められた。

(2) 尿中排泄

500 mg 経口投与時の尿中排泄を血清中濃度の測定と併行して検討した。結果は Fig. 13 のとおりである。Amoxycillin の 24 時間排泄率は $72.2 \pm 6.5\%$ 、Ampicillin では $48.8 \pm 3.6\%$ と明らかに吸収性の差が認められた。また経時的に尿中濃度を平均値でみると、投与後 1

時間までは両濃度に差はないが、それ以降の時間帯ではいずれも Amoxycillin のほうが 2 倍以上高濃度であった。また Amoxycillin 投与後 5~8 時間目の尿中濃度は平均 257 ± 120 mcg/ml で、この時間帯でも Amoxycillin 感受性菌に充分殺菌的に作用し得る濃度で尿中に排泄される。

3. 代謝

(1) 健康志願者に経口投与した時の Penicilloic acid (代謝産物) の尿中排泄

Fig. 14 Urinary recovery of amoxycillin, ampicillin and the corresponding penicilloic acids in 5 fasting subjects after oral administration

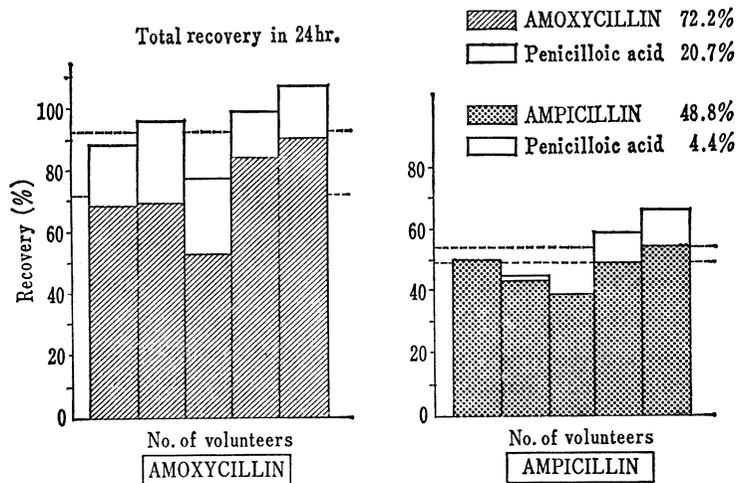
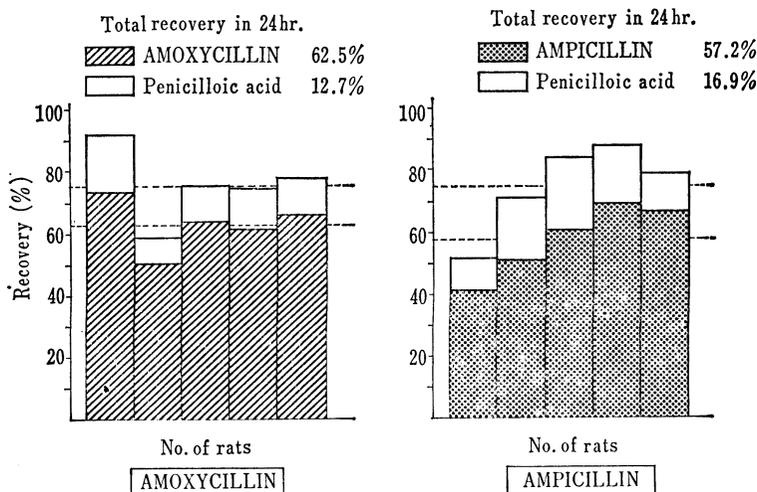


Fig. 15 Urinary recovery of amoxycillin, ampicillin and the corresponding penicilloic acids in rats after intramuscular administration



前述のとおり、Amoxycillin は Ampicillin に比較して経口吸収性が良いことが確認された。とくにヒトに 500 mg を経口投与すると、Amoxycillin が未変化のまま 24 時間の尿中から平均 72.2%、Ampicillin では平均 48.8% が回収される。このような活性型の排泄とは別に、 β -lactam 環の開裂した Penicilloic acid への代謝が考えられるので、その排泄率を同時に検討した。500 mg の Amoxycillin の投与で平均 20.7% の Penicilloic acid が排泄され、上記の Amoxycillin と合算すると、total penicillin として投与量の 92.9% が 24 時間尿から回収された (Fig. 14)。これにたいし Ampicillin では平均 4.4% の Penicilloic acid が 24 時間尿中に認められた。なお total penicillin としての回収率は 53.2% となった。

(2) Amoxycillin, Ampicillin およびそれらの penicilloic acid のラットにおける吸収排泄

上記のとおり、ヒトに Amoxycillin を経口投与すると、未変化の Amoxycillin と Penicilloic acid がともに Ampicillin の投与時と比較して高率に排泄された。この結果は吸収された Amoxycillin の絶対量が Ampicillin より多いため、相対的に Penicilloic acid の排泄量が多くなるのか、それとも Amoxycillin は Ampicillin より生体内で Penicilloic acid への代謝をうけ易いのかという疑問が生ずる。これらの点を次のとおり検討した。

(i) 筋注時の挙動

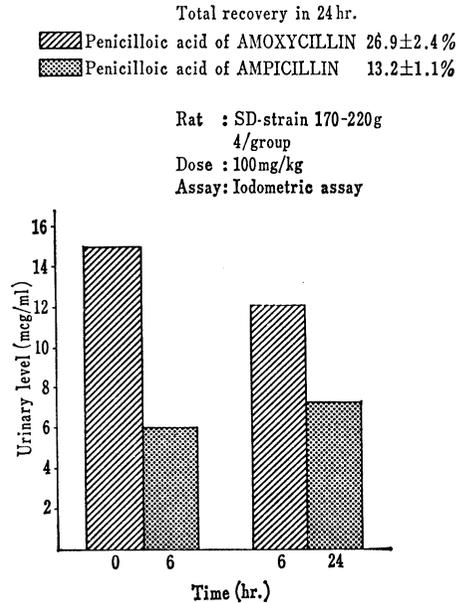
まず SD 系ラット 1 群 5 匹に Amoxycillin および Ampicillin を筋注し、両活性物質および対応する Penicilloic acid の 24 時間尿への排泄性を検討した (Fig. 15)。Amoxycillin の投与では本体が 62.5%、その Penicilloic acid で 13.2% が回収された。また、Ampicillin では 57.2% の本体と、その Penicilloic acid 型の 17.3% が回収された。すなわちラットに Amoxycillin および Ampicillin を非経口的に投与しても、両抗生物質自体およびその代謝産物、Penicilloic acid 体の尿中回収率には大差なかつた。すなわち生体内で両抗生物質は同じ比率で Penicilloic acid に代謝されると考えられる。従がつて経口的に多く吸収された Amoxycillin から、結果的に多くの Penicilloic acid が生成されたと推定される。

(ii) 両抗生物質の Penicilloic acid の経口投与における挙動

つぎに両抗生物質の Penicilloic acid をそれぞれラットに経口投与した際の尿中排泄率を比較した (Fig. 16)。100 mg/kg の投与で、24 時間尿における回収率は、Ampicillin-Penicilloic acid の場合、平均 13.2% であ

るが、Amoxycillin の Penicilloic acid では 26.9% となった。すなわち両抗生物質の β -lactam 環を開裂した Penicilloic acid 型の経口投与でも、吸収性に約 2 倍の差が認められた。

Fig. 16 Urinary recovery after oral administration of penicilloic acid of amoxycillin and ampicillin in rats



(3) その他の代謝産物、Transformation product の生成

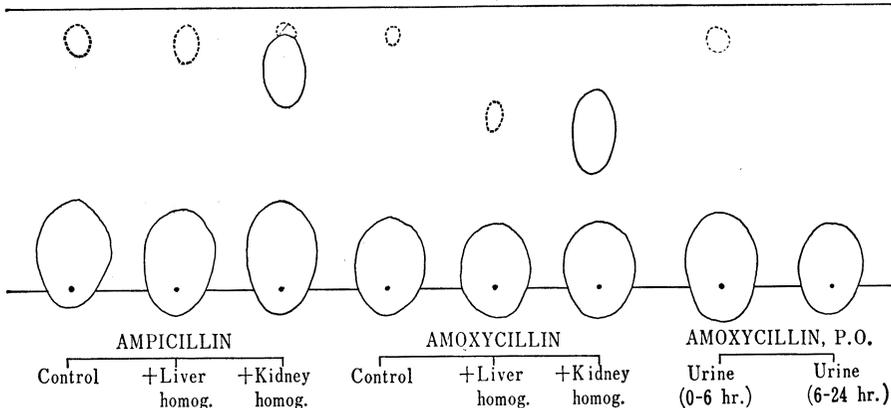
既報のとおり、Ampicillin の Amino 基は、生体内に微量に存在する aldehyde 類と反応して Transformation product を生成することを報告した^{7), 8)}。Amoxycillin も Ampicillin と同様に α -Amino 基をもつので同様の Transformation product の生成が予想されるのでこの点について検討を加えた。

Fig. 17 に示す実験条件で、Amoxycillin をラット肝および腎 Homogenates と incubate した。図に明らかとおり、Amoxycillin 500 mcg/ml 液と腎 Homogenate との incubation で、既報の Transformation product と思われる活性スポットが認められた。ただ Ampicillin のそれとは Rf 値が異なる。肝 Homogenate では痕跡の生成物が認められたにすぎない。また Amoxycillin を 100 mg/kg 経口投与し、尿中に上記の Transformation product が生成されるかどうかを検討した。図のとおり、この条件では腎 Homogenate との反応で認められた生成物は検出されなかつた。

Fig. 17 Transformation product from amoxycillin and ampicillin in rats tissue homogenates and urine

TLC : Chromagram Sheet (Eastman) No. 6061 Silica gel
Solvent: Ethyl acetate Acetic acid · Water (8 : 1 : 1)
Organism: *B. subtilis* ATCC-6633

30% Liver or Kidney Homogenate
Ampicillin or Amoxycillin (500mcg/ml) 1 ml
Urine: Amoxycillin, 100mg/kg, P. O. (SD-Rat)

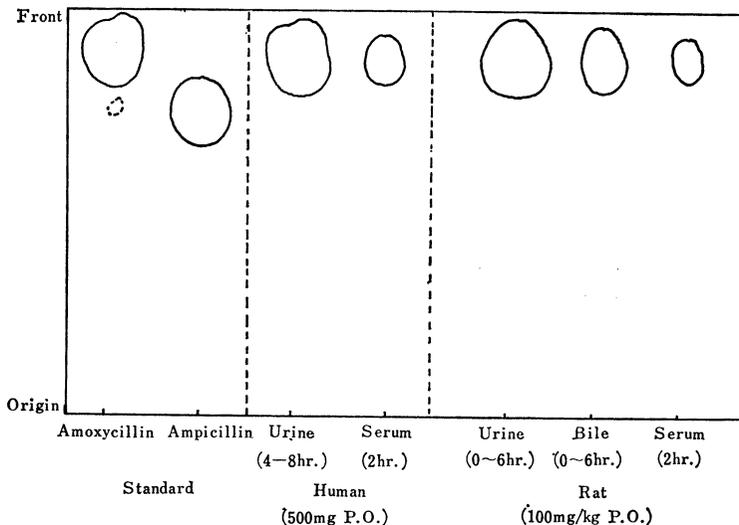


なお Amoxycillin を経口投与した際のその他の代謝活性物質を、各種の TLC 条件で検索した。Fig. 18は、ヒトに500 mg, ラットに100 mg/kg 投与後、採取した尿, 胆汁および血清を逆相クロマト法で展開した時の

Bioautogram である。この成績から明らかとなり、authentic sample の示す Rf とまったく同一の位置以外に活性 Spot は認められなかつた。他の展開条件でも同様の結果を得た。

Fig. 18 Bioautograms of serum urine and bile samples of rats and human after oral administration

- Solvent : $\frac{1}{8}$ M phosphate buffer (PH7.0)
- Thin layer : Eastman chromagram sheet No 6061 (Pre-treated with 0.5% silicon-ether solution)
- Organism : *B. subtilis* ATCC 6633



考 察

Amoxycillin は Ampicillin とほとんど同等の抗菌活性をもち、その抗菌スペクトラムも極めて類似しているという事実は ROLINSON ら²⁾、および NEU らの報告によつて明らかにされている¹⁾。さらに ROLINSON らは各種実験動物（マウス、ラット、イヌおよびサルなど）に Amoxycillin を経口投与し、いずれの動物においても Amoxycillin は Ampicillin の投与時よりも高い血清中濃度を与えることを認め^{3, 4)}、この特長はマウスの感染防御効果にも反映する事実を報告している。またヒトに経口投与した際の吸収排泄の結果も動物実験の場合と同様、この抗生物質の良好な吸収性を確認している。

われわれも本報に記載した実験を通じて、既報のような Amoxycillin の経口吸収性についての特性を再確認することができた。ただこのような現象の原因として、生体内における両抗生物質の分布容量に差があるのか、または経口吸収の絶対量に差があるのかという問題が明確に示されていなかった。この点についてわれわれの検討成績、すなわち 1) 経口投与時では、血清中濃度は Ampicillin より高く、それに対応して尿中排泄、組織内分布も高い。2) 筋肉内投与では、血清中濃度、尿中排泄も大差を認めない。3) イヌにおける静注時の分布容量、血清中からの消失速度は両薬剤間に大差はなかつた。などから Ampicillin より消化管からの吸収が実質的に良いことを実証した。換言すると、Amoxycillin の経口投与による availability は Ampicillin よりも大きいと考えられる。

つぎにヒトに両抗生物質を投与した場合、尿中には活性物質だけでなく、その主要 metabolite である Penicilloic acid も Amoxycillin 投与時に多く回収されることが認められた。これは Amoxycillin のほうが β -lactam 環の開裂が容易であるためではなく、生体にとりこまれた Amoxycillin の絶対量が多いためであることは、筋注時の比較成績からも明らかである。

また Amoxycillin 本体だけでなく、Amoxycillin の代謝産物、Penicilloic acid は Ampicillin のそれよりも経口吸収の良いことが認められた。このことは、少なくとも両 Penicillin の 6 位構造の相違、すなわち hydroxyl 基の存在が Ampicillin 近縁化合物一般の経口吸収を高める、すなわち消化管からの透過性の上昇に関与していると考えられる。

要 約

各種動物および健康志願者に Amoxycillin を経口投与し、その血清中濃度を Ampicillin と比較すると、いずれの場合も Amoxycillin の投与によつて約 2 倍程度高い血清中濃度が得られた。また Amoxycillin の経口

投与で、尿中回収率も全般に Ampicillin の場合より高率であること、および組織内濃度も血清中濃度に対応して高値をとることなどの成績から、Amoxycillin の経口投与による availability が Ampicillin の場合よりも大きいと考えられる。さらにこの事実は、両薬剤を非経口的に投与しても尿中排泄率が変わらないこと、および静注時の分布容量などの検討成績によつても確認された。

両抗生物質の経口投与後、その主要な代謝産物、Penicilloic acid 体の排泄を健康志願者について比較したが、Amoxycillin の経口投与によつて、Ampicillin の場合よりも大きな排泄率を示した。これについては動物を用いる実験を通じ、Amoxycillin が生体内で Ampicillin よりも Penicilloic acid への代謝をうけ易いのではなく、Amoxycillin の経口吸収の絶対量が Ampicillin より多いので、それに対応して Penicilloic acid が生成されたものと判断している。

つぎに Ampicillin について、すでに報告した Transformation product が、Amoxycillin と腎 Homogenate との incubation によつても生成されることを認めた。

稿を終るに当たり、この研究に御援助をいただいた当中央研究所、中野所長および熊田副所長に感謝します。

文 献

- 1) HAROLD C. NEU & ELAINE B. WINSHEL-L.: *In vitro* antimicrobial activity of 6[D(-) α -amino-*p*-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid, a new semisynthetic penicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 407~410
- 2) SUTHERLAND, R. & G. N. ROLINSON: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 411~415
- 3) ACRED, P.; PAMELA A. HUNTER, LINDA MIZEN & G. N. ROLINSON.: α -Amino-*p*-hydroxybenzyl penicillin (BRL 2333), a new broad-spectrum semisynthetic penicillin: *In vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 416~422
- 4) CROYDON E. A. P. & R. SUTHERLAND: α -Amino-*p*-hydroxybenzylpenicillin (BRL 2333), a new semisynthetic penicillin: Absorption and excretion in man. 1970: 427~430
- 5) SMITH, J. R.; E. F. DUNTON, J. M. PROTAS, T. G. BLOCKER, Jr., R. N. COOLEY & S. R. LEWIS: Canulation of the lymphatics of the

- lower extremity. Surg. Forum 9: 811~814, 1959
- 6) ACRED, P.; D. M. BROWN, B. F. CLARK & LINDA MIZEN: The distribution of antibacterial agents between plasma and lymph in the dog. Br. J. Pharm. 39: 439~446, 1970
- 7) NISHIDA, MINORU; T. MURAKAWA, Y. MINE, S. FUKADA, Y. KONO & Y. SUEDA: Studies on the formation and activity of the transformation product of ampicillin. J. Antibiotics 24 (9): 641~646, 1971
- 8) MURAKAWA, TAKEO; Y. KONO & MINORU NISHIDA: Studies on the formation and activity of the transformation product of ampicillin. II. J. Antibiotics 25 (7): 421~426, 1972

AMOXYCILLIN, ITS ABSORPTION, EXCRETION, AND METABOLISM AFTER ORAL ADMINISTRATION

TAKEO MURAKAWA, YOSHIKO YOKOTA, YOKO KONO and MINORU NISHIDA

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

SACHIKO GOTO and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Comparative studies in man and animals proved that the serum levels of orally given amoxycillin are about twice as high as those of ampicillin. The physiological availability of amoxycillin was also shown to excel that of ampicillin by its greater urinary recovery and higher tissue levels. It was experimentally proved that the higher serum and tissue levels of amoxycillin are by no means due to the delayed urinary excretion or to the decreased distribution volume but to the increase in the net absorption from the gastrointestinal tract.

Urinary excretion of penicilloic acid, a metabolite, was studied in healthy volunteers who were given these antibiotics orally. The amount of urinary penicilloic acid derived from amoxycillin was shown to be larger than that from ampicillin. This finding was justifiably confirmed by animal experiments, in which, this greater urinary excretion was evidently shown to be caused by the profuse absorption, and not by the unstableness in the living system.

The biotransformation product, reported in one of our previous papers, was shown to form also by incubation of amoxycillin with rat kidney homogenate.