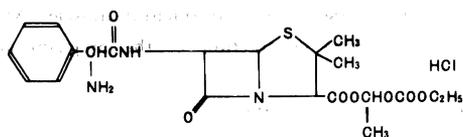


## Bacampicillin hydrochloride のラットにおける吸収・分布および排泄

田中悌二・榎垣一憲・野口晏弘  
台糖ファイザー株式会社薬理研究所

Bacampicillin hydrochloride (以下 BAPC と略す) は Ampicillin (以下 ABPC と略す) のエステル誘導体で、その化学構造はつぎに示したとおりである。

## Chemical structure of Bacampicillin hydrochloride



BAPC は経口投与後、消化管から吸収される間にすみやかに ABPC に加水分解され、血中濃度は等モルの ABPC を投与したときよりも著しく高いと報告されている<sup>1)</sup>。

今回、ラットに BAPC ならびに Amoxicillin (以下 AMPC と略す) を経口投与し、吸収、分布、排泄を比較したので、その成績を報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1. 使用動物

6週令の Sprague-Dawley 系雄ラットを1週間以上飼育した体重 220~280g のものを使用した。

妊娠動物としては妊娠20日目のラットを使用した。この場合8週令の Sprague-Dawley 系雌ラット、体重 191±2g を1週間飼育したのち、10週令の雄ラットと一夜同居させ膣垢に精子を認めた日を妊娠0日として算出した。

乳汁移行の実験には自然分娩後14日間仔を哺育したラット、体重 270~330g を使用した。

原則として薬剤投与前16~20時間絶食したが、給水は制限しなかった。

## 2. 使用薬剤および投与方法

BAPC は ABPC 力価として 663 $\mu$ g/mg のものを使用した。AMPC は市販のサワシリンカプセル (藤沢薬品) より抽出した 840 $\mu$ g (力価)/mg のものを用いた。いずれも水に溶解または懸濁し、20mg (力価)/ml の濃度とし、

ゾンデを用いて胃内に投与した。

## 3. 力価の測定法

生体試料の ABPC および AMPC の力価は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を試験菌とする薄層カップ法で測定した。検量線は 0.15M phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0) で作製したものを用いた。

血清および尿は PBS で適宜希釈して試料液とした。

臓器、組織、胎仔ならびに糞は PBS 3 容量を加えてホモゲナイズし、遠心分離後その上清を試料液とした。

本法の定量限界は ABPC では 0.05 $\mu$ g/ml、AMPC では 0.1 $\mu$ g/ml であった。

BAPC は生体内で ABPC になるので、BAPC を投与した動物の試料の力価はすべて ABPC として測定した。

## 4. けい光測定法

血清蛋白との結合率の測定には MIYAZAKI らのけい光測定法<sup>2)</sup> に準じて、BAPC および ABPC を日立分光けい光光度計 MPF-2A 型を用いて定量した。この場合励起波長 340nm、けい光波長 420nm を用いた。

## 5. 血中濃度

雄ラット36匹に BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与し、投与後7, 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 8, 24時間目に4匹ずつエーテル麻酔下、腹大動脈より全採血した。

別の雄ラット28匹に AMPC 100mg(力価)/kg を経口投与し、30分, 1, 2, 4, 6, 8, 24時間目に同様に4匹ずつ採血した。

血清を分離し、力価の測定を行った。

## 6. 臓器、組織内濃度

前項の BAPC および AMPC を経口投与したラットにつき、採血後、脳、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉 (腸腰筋)、脂肪組織 (腹腔内脂肪)、眼球、精巣、脊髄を摘出し、力価の測定を行った。

## 7. 炎症部位の分布

ROBERT らの方法<sup>3)</sup> に従い、雄ラット12匹の背部皮下に空気 10ml とテレピン油 1ml を注入した。5日目に BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与し、投与後30分, 2, 6時間目に4匹ずつ、5項記載の方法で採血した。前述の処置を行った炎症部位滲出液、肉芽囊および非炎症組

織として筋肉(腸腰筋)、胸部皮膚を摘出し、力価の測定を行った。

#### 8. 母体・胎仔への分布

妊娠20日目のラット28匹に BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与し、投与後30分、1、2、4、6、8、24時間目に母体4匹ずつ5項記載の方法で採血し、脳、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉(腸腰筋)、脂肪組織(腹腔内脂肪)、胎盤、子宮を摘出し力価の測定を行った。

母体1匹ごとに任意に4匹の胎仔をとり、胎仔1匹当りの力価を測定した。

#### 9. 乳汁への分布

自然分娩したラット16匹をそのまま哺育させ、分娩13日目に1母体当り仔5匹を残し、その他は淘汰した。分娩14日目の母体に BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与した。投与後2、6、24、48時間目に母体4匹ずつと仔計20匹をエーテル麻酔し、仔については乳汁塊を含んだ胃を摘出し、胃を同腹仔5匹分合わせて1つの乳汁試料とし力価の測定を行った。また、同時に母体の血清についても力価を測定した。

#### 10. 尿・糞中排泄

雄ラット4匹に BAPC、別の雄ラット4匹に AMPC いずれも20mg(力価)/kg を経口投与し、個別にメタボリックケージに入れ、飼料、水を自由に与えて飼育した。尿は0~6、6~24、24~48時間、糞は0~24、24~48時間のものを集め力価の測定を行った。

#### 11. 胆汁中排泄

雄ラット8匹をエーテル麻酔し、総胆管にポリエチレンチューブ(Clay-Adams社、PE-10)を挿入した。手術終了30分後、4匹に BAPC、残り4匹に AMPC いずれも100mg(力価)/kg を経口投与し Bollman ケージに固定して水のみを与えた。投与後0~2、2~4、4~6、6~24時間の胆汁を集め力価の測定を行った。

#### 12. 蛋白結合率

ラット、イヌ、ヒトの血清10ml にエステラーゼ阻害剤、Di-isopropyl fluorophosphate (BDH Chemicals Ltd., Poole; England) 5滴を加えて攪拌したのち、BAPC 100 $\mu$ g(力価)を加えて再び攪拌した。その7ml をセントリフロー CF 50A (Amicon) に移し、1,000rpm で40分間遠心分離しそのろ液についてけい光強度を測定した。

BAPC を添加しないものについて同様に処理し、けい光測定の対照とした。

血清の代りに生理食塩液を用いて同様に操作し、蛋白結合のないときのけい光強度をもとめ、つぎの式により蛋白結合率を算出した。

$$\frac{(\text{生理食塩液ろ液のけい光強度}) - (\text{血清ろ液のけい光強度})}{(\text{生理食塩液ろ液のけい光強度})} \times 100$$

ABPC の蛋白結合率の測定については BAPC の場合と同様にして行ったが、この場合にはエステラーゼ阻害剤は添加しなかった。

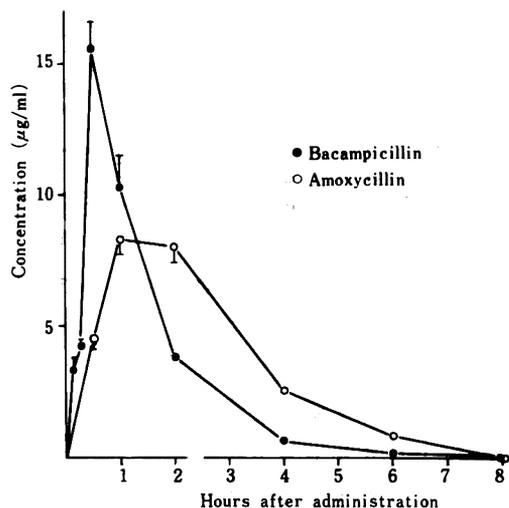
### 実験結果

#### 1. 血中濃度

ラットに BAPC または AMPC 100mg(力価)/kg を経口投与したときの血中濃度を Fig. 1 に示した。BAPC を投与したときの ABPC の血中濃度は経口投与後急速に上昇し、30分後には最高血中濃度(15.6 $\mu$ g/ml)に達した。以後の消失は比較的是やく、投与後8時間目には0.05 $\mu$ g/ml 以下となった。

AMPC の場合は最高血中濃度到達時間は投与後1時間と遅く、その濃度も8.30 $\mu$ g/ml と BAPC の場合のほぼ半分であった。以後の消失は BAPC の場合とほぼ同様にはやく、投与後8時間目では0.08 $\mu$ g/ml の濃度に低下した。

Fig. 1 Serum concentrations in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride or Amoxycillin at a dose of 100mg activity/kg



#### 2. 臓器・組織内濃度

ラットに BAPC または AMPC 100mg(力価)/kg を経口投与したときの各種臓器、組織内濃度をそれぞれ Table 1 および 2 に示した。BAPC を経口投与した場合すべての臓器、組織にすみやかに分布し、最高濃度は投与後30分に認められ、その濃度は AMPC 投与の場合に

比べ高かった。肺臓の分布は比較的持続的で、24時間目にも0.18 $\mu$ g/mlの濃度が認められた。しかし、脳、脊髄では2時間目に、眼球、精巣では4時間目に、心臓、肝臓では6時間目に定量限界以下となった。

AMPCを経口投与した場合、脳、脊髄への分布は認められなかったが、その他の臓器、組織では投与後1～2時間目に最高濃度に達しBAPC投与の場合に比べ遅

Table 1 Tissue concentration of Ampicillin in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride at a dose of 100mg activity/kg

Tissue	Time after administration								
	7	15	30min.	1	2	4	6	8	24hrs.
Brain	0.05 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.03	0.62 $\pm$ 0.40	0.14 $\pm$ 0.13	*	0.14 $\pm$ 0.08	*	*	*
Heart	1.12 $\pm$ 0.26	1.21 $\pm$ 0.07	3.00 $\pm$ 0.20	1.48 $\pm$ 0.10	0.70 $\pm$ 0.27	0.40 $\pm$ 0.09	0.24 $\pm$ 0.03	0.66 $\pm$ 0.38	0.18 $\pm$ 0.01
Lung	1.36 $\pm$ 0.46	2.10 $\pm$ 1.06	2.19 $\pm$ 0.34	1.06 $\pm$ 0.15	0.75 $\pm$ 0.32	0.65 $\pm$ 0.11	*	*	*
Liver	9.42 $\pm$ 2.38	12.34 $\pm$ 1.30	24.09 $\pm$ 6.57	6.55 $\pm$ 0.85	1.87 $\pm$ 0.34	0.09 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.07	*
Kidney	3.14 $\pm$ 0.66	6.23 $\pm$ 0.71	12.98 $\pm$ 3.00	3.83 $\pm$ 2.08	0.28 $\pm$ 0.05	1.02 $\pm$ 0.34	0.07 $\pm$ 0.06	0.08 $\pm$ 0.07	*
Spleen	0.64 $\pm$ 0.32	0.97 $\pm$ 0.28	2.18 $\pm$ 0.40	1.15 $\pm$ 0.32	1.17 $\pm$ 0.36	0.10 $\pm$ 0.09	0.17 $\pm$ 0.06	0.32 $\pm$ 0.08	*
Muscle	0.42 $\pm$ 0.13	0.66 $\pm$ 0.22	3.60 $\pm$ 2.26	1.43 $\pm$ 0.31	0.72 $\pm$ 1.28	0.20 $\pm$ 0.20	*	*	*
Fat	0.63 $\pm$ 0.21	1.18 $\pm$ 0.47	6.55 $\pm$ 4.61	3.98 $\pm$ 2.26	0.36 $\pm$ 0.02	*	*	*	*
Eye	1.18 $\pm$ 0.56	2.00 $\pm$ 0.29	4.59 $\pm$ 1.37	4.05 $\pm$ 2.86	3.32 $\pm$ 3.03	*	*	*	*
Testis	0.07 $\pm$ 0.04	0.19 $\pm$ 0.04	1.43 $\pm$ 0.51	0.49 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.03	*	0.11 $\pm$ 0.11	*	*
Spinal cord	3.68 $\pm$ 2.36	0.63 $\pm$ 0.37	3.89 $\pm$ 1.35	0.48 $\pm$ 0.48	*	0.64 $\pm$ 0.08	0.18 $\pm$ 0.06	*	*
Serum	3.34 $\pm$ 0.52	4.24 $\pm$ 0.24	15.60 $\pm$ 0.99	10.30 $\pm$ 1.23	3.78 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.08	0.18 $\pm$ 0.06	*	*
Mean $\pm$ S.E. (n=4)									
									*

\* : Not detected

かった。肺臓における消失はBAPC投与の場合よりはやく、その他の臓器ではほぼBAPCと等しく、眼球、精巣、脂肪では6時間目に、その他の臓器、組織でも8時間目には定量限界以下となった。

### 3. 炎症部位への分布

背部皮下に実験的に炎症を起こしたラットにBAPC 100mg(力価)/kgを経口投与し、炎症部位への分布を調べた成績をTable 3に示した。肉芽腫および炎症滲出液中濃度は皮膚、筋肉の濃度より高く、投与後6時間目では血中濃度より高かった。

### 4. 母体・胎仔への分布

妊娠20日目のラットにBAPC 100mg(力価)/kgを経口投与し、胎仔および母体の各種臓器、組織内濃度を測定し、その成績をTable 4に示した。子宮、胎盤に分布を認めたが、胎仔内濃度は極めて低く、定量限界近辺の濃度であり、投与後4時間では定量限界以下となった。

母体の臓器、組織内濃度は雄ラットの成績とほぼ等しかったが、全般に消失がやや遅かった。

### 5. 乳汁への分布

自然分娩後14日目のラットにBAPC 100mg(力価)/kgを経口投与し、乳汁試料ならびに母体の血中濃度を測定した成績をTable 5に示した。

乳汁試料にはABPCの分布を認め、その濃度は投与後6時間目では母体の血中濃度に近似し、24時間目では母体の血中濃度のほぼ50%であった。48時間目では母体血中に分布を認めず、乳汁試料でも2例に分布を認めなかったが、ほかの2例に0.07、0.13 $\mu$ g/gを認めたにすぎなかった。

### 6. 尿・糞中排泄

ラットにBAPCまたはAMPC 20mg(力価)/kgを経口投与したときの尿、糞中排泄をTable 6に示した。投与後48時間に排泄された尿中排泄率はBAPCでは投与力価の約30%、AMPCでは約23%であり、その大部分はいずれの場合にも投与後6時間以内に回収された。

糞中排泄率はBAPC、AMPCいずれの場合にも投与力価の0.1%以下であった。

### 7. 胆汁中排泄

ラットにBAPCまたはAMPC 100mg(力価)/kgを経口投与したときの胆汁中排泄をTable 7に示した。投与後0～2、2～4時間の排泄濃度および排泄率はAMPC投与の場合に比べBAPC投与の方が高かった。24時間以内の総排泄率はBAPC、AMPCいずれの場合も投与力価の10%であった。

### 8. 蛋白結合率

*In vitro* でラット、イヌ、ヒトの血清に添加したBA

Table 2 Tissue concentration of Amoxycillin in rats after oral administration of Amoxycillin at a dose of 100mg activity/kg

( $\mu\text{g/g}$  or ml)

Tissue	Time after administration (hrs.)						
	0.5	1	2	4	6	8	24
Brain	*	*	*	*	*	*	*
Heart	0.64 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.12	1.61 $\pm$ 0.24	0.21 $\pm$ 0.11	0.28 $\pm$ 0.17	*	*
Lung	0.52 $\pm$ 0.02	0.75 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.04	0.47 $\pm$ 0.00	0.45 $\pm$ 0.04	0.31 $\pm$ 0.09	*
Liver	4.70 $\pm$ 1.77	15.70 $\pm$ 1.98	4.85 $\pm$ 0.59	2.70 $\pm$ 0.48	1.42 $\pm$ 0.29	*	*
Kidney	1.32 $\pm$ 0.07	1.34 $\pm$ 0.16	1.94 $\pm$ 0.29	0.49 $\pm$ 0.03	0.45 $\pm$ 0.09	*	*
Spleen	0.43 $\pm$ 0.14	1.30 $\pm$ 0.39	2.18 $\pm$ 0.39	0.41 $\pm$ 0.12	0.94 $\pm$ 0.30	*	*
Muscle	0.34 $\pm$ 0.10	0.88 $\pm$ 0.12	1.04 $\pm$ 0.15	0.26 $\pm$ 0.08	0.15 $\pm$ 0.13	*	*
Fat	0.59 $\pm$ 0.05	1.08 $\pm$ 0.11	1.28 $\pm$ 0.13	0.66 $\pm$ 0.50	*	*	*
Eye	*	*	0.75 $\pm$ 0.38	0.29 $\pm$ 0.25	*	*	*
Testis	*	0.33 $\pm$ 0.11	0.13 $\pm$ 0.07	0.16 $\pm$ 0.14	*	*	*
Spinal cord	*	*	*	*	*	*	*
Serum	4.51 $\pm$ 0.39	8.30 $\pm$ 0.63	8.00 $\pm$ 0.62	2.58 $\pm$ 0.08	0.83 $\pm$ 0.14	0.08 $\pm$ 0.07	*

Mean  $\pm$  S.E. (n=4) \* : Not detected

Table 3 Concentration in inflammatory tissue of rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride at a dose of 100mg activity/kg

( $\mu\text{g/g}$  or ml)

Tissue or fluid	Time after administration (hrs.)		
	0.5	2	6
Inflammatory tissue	2.51 $\pm$ 0.11	2.16 $\pm$ 0.24	0.52 $\pm$ 0.26
Exudate	3.64 $\pm$ 0.82	4.13 $\pm$ 0.36	1.00 $\pm$ 0.12
Muscle	1.17 $\pm$ 0.07	0.60 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.03
Skin	2.50 $\pm$ 0.06	1.20 $\pm$ 0.13	0.35 $\pm$ 0.06
Serum	12.85 $\pm$ 0.76	6.13 $\pm$ 0.46	0.20 $\pm$ 0.05

Mean  $\pm$  S.E. (n=4)

PC の蛋白結合率はそれぞれ45, 59, 21%であり, ABPC ではそれぞれ22, 31, 4%であった。

### 考 察

BAPC は経口投与後すみやかに消化管より吸収されるが, この吸収過程においてエステラーゼによりほぼ完全に加水分解され ABPC になる<sup>1)</sup>。BAPC を投与した場合の最高血中濃度の到達は ABPC に比べ著しくはやく, その濃度も高く, また等モルの ABPC を経口投与した場合の bioavailability に比べ 3.7 倍であるといわれている<sup>1)</sup>。

Table 4 Tissue concentration of Ampicillin in pregnant rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride at a dose of 100mg activity/kg

( $\mu\text{g/g}$  or ml)

Tissue	Time after administration (hrs.)						
	0.5	1	2	4	6	8	24
Brain	0.26 $\pm$ 0.10	0.24 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.11	0.03 $\pm$ 0.03	*	*	0.05 $\pm$ 0.03
Heart	2.45 $\pm$ 0.52	2.27 $\pm$ 0.21	0.97 $\pm$ 0.14	1.07 $\pm$ 0.22	0.12 $\pm$ 0.07	0.06 $\pm$ 0.06	*
Lung	1.21 $\pm$ 0.45	2.40 $\pm$ 0.90	1.28 $\pm$ 0.21	0.96 $\pm$ 0.28	0.35 $\pm$ 0.08	0.29 $\pm$ 0.10	0.19 $\pm$ 0.01
Liver	6.27 $\pm$ 2.72	4.77 $\pm$ 1.31	4.01 $\pm$ 0.84	1.09 $\pm$ 0.27	0.74 $\pm$ 0.38	0.14 $\pm$ 0.12	*
Kidney	0.82 $\pm$ 0.29	0.71 $\pm$ 0.34	0.57 $\pm$ 0.16	0.20 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.02
Spleen	2.78 $\pm$ 0.82	1.88 $\pm$ 0.47	2.47 $\pm$ 0.77	0.68 $\pm$ 0.25	0.09 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.12	0.10 $\pm$ 0.10
Muscle	0.63 $\pm$ 0.17	0.67 $\pm$ 0.09	0.56 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.03	*
Fat	0.40 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.11	0.51 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.02	*
Fetus	0.01 $\pm$ 0.00	*	0.01 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.01	*	*	*
Placenta	0.91 $\pm$ 0.16	0.71 $\pm$ 0.04	0.50 $\pm$ 0.05	0.46 $\pm$ 0.11	*	0.05 $\pm$ 0.03	*
Uterus	1.61 $\pm$ 0.57	0.90 $\pm$ 0.06	1.04 $\pm$ 0.21	0.58 $\pm$ 0.12	0.10 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.06	*
Serum	10.60 $\pm$ 1.16	8.43 $\pm$ 0.37	6.38 $\pm$ 0.27	1.45 $\pm$ 0.23	0.95 $\pm$ 0.42	0.41 $\pm$ 0.24	0.10 $\pm$ 0.05

Mean  $\pm$  S.E. (n=4) \* : Not detected.

われわれはラットに BAPC を経口投与し、その血中濃度を AMPC 投与の場合と比較した。その結果、BAPC 投与のときの最高血中濃度到達時間は AMPC 投与の場合より著しくはやく、その濃度もほぼ 2 倍高かった。川村ら<sup>4)</sup>、BROGDEN<sup>5)</sup> は AMPC の血中濃度が ABPC 投与の場合に比べ最高血中濃度が 2 倍も高いと報告しているが、BAPC 投与後の血中濃度はこの AMPC よりさらに高く、BAPC の有効性に関連し、注目すべき成績と考える。

Table 5 Mammary excretion of Ampicillin in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride at a dose of 100mg activity/kg

	Time after administration (hrs.)			
	2	6	24	48
	( $\mu\text{g/g}$ or ml)			
Milk	0.36 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.00	0.05 $\pm$ 0.00
Serum	4.52 $\pm$ 1.04	0.21 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.00	*
Mean $\pm$ S.E. (n=4)	* : Not detected.			

Table 6 Excretion of biological activity in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride and Amoxycillin at a dose of 20mg activity/kg

		Hours after administration						Total %
		0-6		6-24		24-48		
		$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
Urine	BAPC	206.0 $\pm$ 43.0	29.3 $\pm$ 2.1	7.1 $\pm$ 1.5	0.9 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	30.2 $\pm$ 2.2
	AMPC	191.0 $\pm$ 22.7	21.1 $\pm$ 3.8	15.9 $\pm$ 8.1	2.1 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.0	23.2 $\pm$ 3.2
Feces	BAPC		0.03 $\pm$ 0.00				*	0.03 $\pm$ 0.00
	AMPC		0.02 $\pm$ 0.00				*	0.02 $\pm$ 0.00
Mean $\pm$ S.E. (n=4)		* : Not detected						

Table 7 Biliary excretion of biological activity in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride or Amoxycillin at a dose of 100mg activity/kg

Antibiotic	Hours after administration								Total %
	0-2		2-4		4-6		6-24		
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
BAPC	539 $\pm$ 101	4.4 $\pm$ 0.8	488 $\pm$ 121	3.1 $\pm$ 0.9	363 $\pm$ 141	1.5 $\pm$ 0.5	39 $\pm$ 9	1.4 $\pm$ 0.4	10.4 $\pm$ 1.5
AMPC	262 $\pm$ 73	2.0 $\pm$ 0.5	444 $\pm$ 12	3.0 $\pm$ 0.0	464 $\pm$ 68	2.9 $\pm$ 0.6	55 $\pm$ 2	2.2 $\pm$ 0.2	10.1 $\pm$ 0.4
Mean $\pm$ S.E. (n=4)									

BAPC を経口投与したときの各種臓器内分布は AMPC の場合に比べ比較的高い濃度であり、その分布も著しくはよかった。BAPC では脳、脊髄にも分布を認めしたが、AMPC ではこれらの神経系に分布を認めなかった。AUVERGNAT<sup>6)</sup> はイヌに AMPC を静脈内投与すると脳、脊髄に分布することを報告しているので、AMPC の経口投与で神経系に分布を認めなかったのは、その最高血中濃度が BAPC の場合に比べ低かったことが大きな原因と考える。また、BAPC を投与したとき特に注目されたのは肺臓における濃度が AMPC の場合より高く、かつ 24 時間後にも検出され長時間分布が認められたことである。炎症組織ならびにその滲出液中濃度が非炎症組織より高く、投与 6 時間後では血中濃度より高く分布したのは薬効上興味がある。

妊娠ラットに BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与した場合、胎盤に若干の分布を認めたが、胎仔にはほとんど

検出されず、胎盤関門によって通過性が阻止されることが示唆された。他方ラットに 100mg(力価)/kg を経口投与し、乳汁への分布を調べた結果、最高 0.36 $\mu\text{g/ml}$  の濃度を認めその半減期は 21 時間であった。

BAPC および AMPC について尿、糞、胆汁中排泄率を調べた結果、BAPC 投与後 6 時間までの尿中排泄率および投与後 4 時間までの胆汁中排泄率は AMPC の場合より高く、BAPC の有効性に関連し注目に値する。また、投与後 48 時間までの尿中回収率は BAPC の方が高かった。これは BAPC が AMPC に比べ、吸収性が勝れているか、または生体内で不活化されにくいことを示唆している。

## 結 論

ラットに BAPC を経口投与したときの吸収、分布、排泄を AMPC と比較検討した。

1. BAPC を投与したときの最高血中濃度到達時間は AMPC の場合よりはやく、その濃度もほぼ2倍高かった。いずれの場合も投与後8時間目で定量限界近辺の濃度であった。

2. BAPC を投与した場合脳、脊髄を含めすべての臓器、組織に分布し、その濃度は AMPC 投与の場合に比べ高かった。殊に、肺臓には投与後24時間まで分布が認められた。

3. BAPC を投与した場合、炎症組織およびその滲出液に皮膚、筋肉より高い濃度の分布が認められた。

4. 妊娠ラットに BAPC 100mg(力価)/kg を経口投与しても胎仔への分布は極めて低く、投与後4時間以降では全く検出されなかった。

5. BAPC を投与した場合、尿中に投与力価の約30%が回収され、その大部分は投与後6時間以内の回収であった。AMPC の回収は BAPC の場合より少なく23%であった。投与後6時間の尿中力価は BAPC を投与した方が高かった。糞中にはいずれの薬物を投与した場合も投与力価の0.1%以下の回収であった。

6. BAPC を投与した場合の胆汁中排泄率は AMPC 投与の場合と等しく、投与力価の10%であった。投与後4時間以内の胆汁中力価は BAPC を投与した方が高かった。

(本研究は吉富製薬、台糖ファイザー両社共同企画に基づいて実施されたものである。)

## 文 献

- 1) BODIN, N.O.; B.EKSTRÖM, U.FORSGREN, L.P.JALAR, L.MAGNI, C.H.RAMSAY & B.SJÖBERG: Bacampicillin, a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 518~525, 1975
- 2) MIYAZAKI, K.; O.OGINO, M.NAKANO & T.ARITA: Fluorometric determination of ampicillin and aminobenzyl penicilloic acid in presence of pivampicillin in body fluids. *Chem. Pharm. Bull.* 23: 178~183, 1975
- 3) ROBERT, A. & J.E.NEZAMIS: The granulomapouch as a routine assay for antiphlogistic compounds. *Acta Endocrinol.* 25: 105~112, 1957
- 4) 川村武雄, 横田好子, 河野洋, 西田実, 五島瑳智子, 桑原章吾: Amoxycillin の経口投与時における吸収、排泄および代謝について。 *Chemotherapy* 21: 1399~1408, 1973
- 5) BROGDEN, R.N.; T.M.SPEIGHT & G.S.AVERY: Amoxycillin: a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 9: 88~140, 1975
- 6) AUVERGNAT, J.C.: A comparative experimental study of the circulation of amoxycillin and penicillin G in the cerebro-spinal fluid of dogs as a function of the type of intravenous administration. *J.Int. Med. Res.* 2: 189~196, 1974

## ABSORPTION, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF BACAMPICILLIN HYDROCHLORIDE IN RATS

TEIJI TANAKA, KAZUNORI ENOGAKI and YASUHIRO NOGUCHI

Nagoya Pharmacology Laboratory, Pfizer Taito Co., Ltd.

Pharmacokinetics of bacampicillin hydrochloride, an ester derivative of ampicillin, was investigated in rats. Orally administered bacampicillin hydrochloride was well absorbed as ampicillin, hydrolyzed active form in the body, giving more rapid and twice higher peak blood level than amoxycillin in rats.

The two drugs gave the almost comparable tissue concentrations after oral administration at equimolar dose. However, antibiotic was detected in the central nervous system after administration of bacampicillin hydrochloride, but not in the case of amoxycillin. Detectable antibiotic activity in the lung was maintained for more prolonged period with bacampicillin hydrochloride as compared with amoxycillin.

Activity in the urine was also higher during first 6 hours after oral administration of bacampicillin hydrochloride to rats than after amoxycillin. The same phenomenon was observed in the biliary excretion of the first 4 hours after administration.