

Biyoyazartların Dosyası

Ampisilin

Sevda ŞENEL(*)
Murat ŞUMNU(*)
A. Atilla HINCAL(*)

GENEL BİLGİLER

İlk semi-sentetik penisilin türlerinden biri olan ampisilin yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (1). Formülasyonlarda ampisilin sodyum tuzu, trihidrat ve anhidr şekilleri kullanılmaktadır (2).

Fiziksel Özellikleri: Ampisilin anhidr [(6R) -6- (α -fenil-D-glisilamino) penisilanik asit] beyaz kristal, kokusuz ve tadı acı bir tozdur. 20°C de 170 kısım suda çözünür, etanol (% 95), kloroform, eter ve sabit yağlarda pratik olarak çözünmez. pH'nın çözünürlük üzerinde önemli etkisi vardır. Sudaki % 0.25 a/h çözeltisinin pH'sı 4.6 ve spesifik optik çevirmesi +280° ile +305° dir. Erime noktası 200°C'dir. Sudaki

asit disosiyasyon sabiteleri 25°C de pK_1 (COO⁻) 2.65 ve pK_2 (NH₃⁺) 7.24 tür (3).

Ampisilin sodyum tuzu da beyaz kristal tozdur. Higroskopiktir. 2 kısım suda, 50 kısım asetonda çözünür. Eter, sıvı parafin ve sabit yağlarda pratik olarak çözünmez. % 10 a/h çözeltisinin pH'sı 8-10 dur. 0.02 M potasyum hidrojen ftalat çözeltisi içindeki % 0.25 a/h ampisilin sodyum çözeltisinin spesifik optik çevirmesi +258° ile +187° dir. 205°C de bozunarak erir.

Ampisilin trihidrat beyaz kristal tozdur. 150 kısım suda çözünür. Etanol (% 96), kloroform, eter ve sabit yağlarda çözünmez. Spesifik optik çevirmesi ampisilin ile aynıdır.

(*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Hacettepe, ANKARA

Farmakolojik Özellikleri : Genelde penisilinler Gram (+) bakteriler üzerine daha etkindir. Gram (+) bakterilerin hücre duvarının sentezini inhibe ederler. Penisilin G ve benzer penisilinlere karşı E. coli'nin hassas olmaması, bu ilaçların bakterinin hassas bölgesine ulaşamamasındandır (4). Ampisilin ve diğer geniş spektrumlu analogların gram negatif bakterilere karşı daha etkin bakterisit etkisi ise bu ilaçların hücre duvarından penetre olma yeteneğine bağlıdır. Burada mekanizma, bakterinin hücre duvarını sentezleyen transpeptidaz enziminin asetilasyon yolu ile β -laktam halkası tarafından inaktivasyonu ya da inhibisyonudur (5). Gram (-) etki için penisilinlerde yan zincirin yeterli polariteye ya da hidrofilik özelliğe sahip olması gerekmektedir (6).

Penisilinlerde alerjen etkiyi elimine etmek için ürün safsızlıklardan kurtarılmış olmalıdır. Penisilin polimerleri ve dimerleri penisilin alerjisinde rol oynar (7). Ampisilin kronik bronşit, E. coli'ye bağlı idrar yolları enfeksiyonu, Shigella ve Salmonella enfeksiyonlarında, H. influenzae menenjitinde ve bu bakterinin bebek ve çocuklarda yaptığı otitis medianın tedavisinde kullanılır. Tifo tedavisinde kloramfenikolden sonra ikinci sıradaki ilaçtır. Penisilini inaktive eden β -laktamazlara karşı dayanıksız olması nedeniyle β -laktamaz oluşturan stafillokok, proteus, pseudomonas ve aerobakterlerin neden olduğu enfeksiyonlarda ya-

rarı kısıtlıdır.

Bölünen dozlarda günde 1-8 g ampisilin oral ve parenteral (i.v. ya da i.m.) yolla kullanılır.

Penisilinlerin diastereoizomerlerinin antibakteriyel aktivitesi farklıdır. Ampisilin D(-) epimeri, L-(+) epimerinden 2-6 kez daha aktiftir (6).

Ampisilin diğer antibiyotiklerle sinerjik reaksiyon verir (8,9). Antibiyotik kombinasyonunun aktivitesini artırmak için ortamın pH'sı en uygun değere ayarlanmalıdır. Ampisilin, E. coli ve Strep. faecalis'e karşı pH 5.5'ta, pH 8'den daha etkilidir. Buradan, ampisilin iyonize, iyonize olmamış ya da zwitteriyon şekillerinin farklı antibakteriyel etki gösterdiği anlaşılmaktadır. pH'nın değiştirilmesiyle bakteri hücresindeki hassas reseptörün yükü ve bunun sonucu antibakteriyel maddeye karşı bakterinin afinitesi değişir. Klasik monobazik penisilinlerin aksine ampisilin amfoterik bir bileşiktir ve alifatik amino asit gibi davranır.

Miktar Tayini Yöntemleri: Ampisilin kantitatif analizinde genelde mikrobiyolojik agar jel ve türbidimetri yöntemleri tercih edilir (10-12).

Penisilinlerin kantitatif tayininde spektrofotometrik yöntemler de kullanılmaktadır (13,14).

Ampisilin 366 ve 406 nm'lerde polarimetrik tayini yapılabilmektedir. Bu yöntemin sodyum

ampisilinin injeksiyonlarında rutin sodyum analizi için uygun olduğu bildirilmiştir (15).

Fluorometrik ve mikrobiyolojik metodları birleştirerek ampisilinin serum ve idrarda hem kendisinin hem de parçalanma ürünlerinin ölçümü mümkündür (16).

HPLC ile de kantitatif tayini yapılmaktadır (17).

Stabilitesi: Ampisilin çözeltilerinde stabilite sorunu olan bir bileşiktir (18-26). Hidroliz ürünü β -laktam halkasının açılması sonucu oluşan ve biyolojik olarak inaktif olan penisilok asittir. Ampisilinin parçalanması pseudo birinci derece kinetiğine uymaktadır (18). En az parçalanma izoelektrik noktası olan pH 4.85 de görülmüştür. Ampisilinin bazik ortamda inaktivasyonu asit pH'lara oranla 1400 kez daha hızlıdır. Ampisilinin yan zincir amino grubu parçalanma hızında önemli bir rol oynar. Parçalanma mekanizması üzerinde ise bir etkisi yoktur (18, 19).

Dondurulmuş durumda dahi ampisilin sodyum ancak 2 gün dayanıklı kalabilmektedir (22).

Ampisilinin sulu çözeltilerde parçalanmasını alkoller, aminler, aldehytler ve karbohidratlar hızlandırır (21, 24, 26).

Penisilinlerin nötral ve alkali çözeltilerde sakaroz ve dekstroz gibi karbohidratlarla reaksiyonu stabilite ve penisilin allerjisi bakımından önemlidir (21,24).

BIYOYARARLANIM

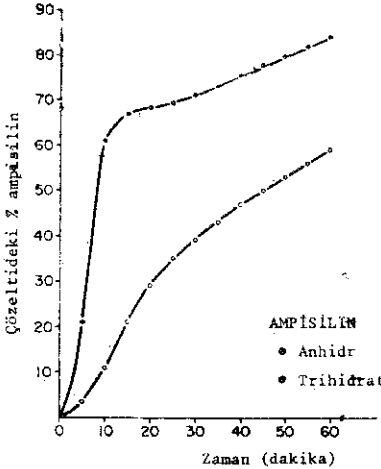
Ampisilinin biyoyararlanımında barsakta bulunan penisilinaz ya da β -laktamaz enzimleri tarafından β -laktam halkasının açılması sonucu inaktivasyonu önemlidir. Ampisilin safrada ve çok az miktarda da barsağın orta ve aşağı kısmında dokunulmadan kalır. Feçeste ise hiç yoktur (6). Absorbılanan ilacın % 90'ı idrarla atıldığından idrarda toplanan total ilaç miktarı ampisilin absorpsiyonu hakkında doğrudan bilgi vermektedir. Ampisilinin biyoyararlanım çalışmalarında idrarda toplanan total miktar ile zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan arasında iyi bir uyum olduğu görülmüştür (27).

Ampisilinin oral verildikten sonra elde edilen plazma konsantrasyon düzeyleri gastrointestinal absorpsiyondaki intrinsik değişiklikler nedeniyle kişiden kişiye büyük farklılıklar göstermektedir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşmaktadır. 500 mg oral dozla elde edilen tepe konsantrasyonu 2-6 μ g/ml arasındadır. Dozun iki katına çıkarılmasıyla konsantrasyon da 2 katına çıkarılabilir. 500 mg dozda sodyum tuzu şeklinde intramüsküler verilen ampisilin plazma tepe konsantrasyonuna 1 saatte ulaşmaktadır ve 7-14 μ g/ml civarındadır. Midenin aç ya da tok olması da absorpsiyonu etkiler. Genelde yiyecek mevcudiyeti penisilin absorpsiyon hızını ve miktarını geciktirir (28). Bu nedenle

dozlar yemeklerden 30-60 dakika önce veya sonra alınmalıdır.

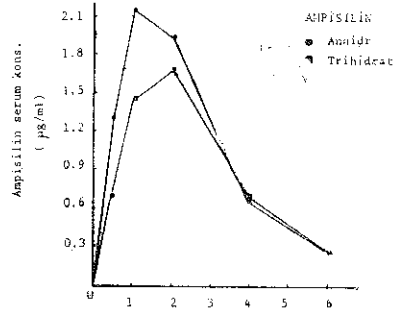
Ampisilin plasentadan total do- laşıma geçer ve amniyotik sıvıda kalır. Anne sütüne de geçmektedir. Ampisilin renel klirensi kısmen glomerüler filtrasyonla kısmen de tübüler sekresyonla olur.

Poole ve arkadaşları (29), am- pisinilin farmasötik formülasyonla- rından in vitro ve in vivo yararlanı- mını üzerine anhidr ve trihidrat şekillerinin arasındaki çözünürlük farkının etkisini incelemiş ve çö- zünme hızı ile biyolojik yararlanım arasında bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Süspansiyon ve kap- sül şeklinde verilen ampisilin anhidr şeklinin kan konsantrasyonu, hem insanlarda hem de köpek- lerde trihidrat şekline göre daha yüksek ve çözünme de daha hızlı bulunmuştur. Bunun nedeni ampi- silinin anhidr şeklinin çözünürlüğü-



Şekil 1. Ampisilin ticari kapsül formülasyonlarından 37°C de distile sudaki çözünme hızı (29)

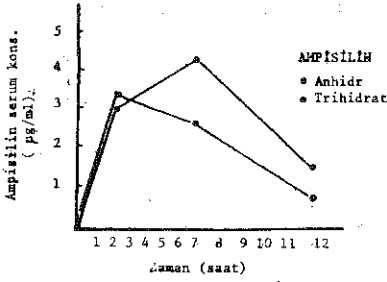
nün trihidrat şeklinden fazla olma- sına dayandırılmıştır (Şekil 1,2).



Şekil 2. 250 mg dozda oral verilen ampisilin süspansiyonlarının erişkinlerde ortalama serum konsantrasyonları (29)

Macleod ve arkadaşları (30) ise Kanada piyasasında mevcut 3 de- ğişik ampisilin trihidrat kapsülü- nün relatif biyoyararlanımını ince- lemş ve ampisilin serum konsan- trasyonu - zaman eğrisi altında ka- lan alan ile çözünme hızı arasında direkt bir ilişki olmadığını bildiri- mişlerdir.

Bebeklerde yapılan bir çalış- mada (31), büyüklerde olduğu gibi ampisilin anhidr şeklinin trihid- rat şeklinden daha iyi biyoyararla- nıma sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 3). Biyoyararlanımda gözle- nen bu farklılığın ampisilin hid- ratasyon durumundan ziyade for- mülasyon faktörlerine bağlı olma- sı muhtemeldir. Ancak 17 ampisilin preparatı üzerinde yapılan bir bi- yoyararlanım çalışmasında (32), in- celenen preparatlar arasında ista- tistiksel olarak önemli bir fark bu- lunamamıştır. Preparatlardan sa- dece bir tanesi anhidr ampisilin



Şekil 3. 10 mg/kg dozda oral verilen ampisilin bebeklerde ortalama serum konsantrasyonları (31)

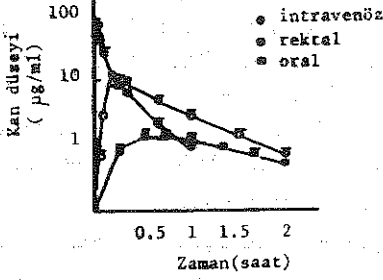
olup diğerleri ise ampisilin trihidratıdır.

Türkiye piyasasında mevcut 3 ampisilin preparatı üzerinde yapılan bir çalışmada (33), anhidrat ampisilin içeren kapsülden, trihidrat şeklini içeren diğer 2 kapsüle göre daha fazla absorpsiyon olduğu gözlenmiştir. Plazma ilaç düzeyleri yine anhidrat ampisilin lehine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşıldığı 2. saatte anhidrat ampisilin içeren preparattan elde edilen kan konsantrasyonu 3.17 µg/ml, trihidrat ampisilin içinse 2.84 ve 2.57 µg/ml bulunmuştur. Araştırmacılar ampisilin biyoyararlanımında biyolojik faktörlerin formülasyon faktörlerine kıyasla daha önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Ampisilin suda nispeten çözünmeyen şekli olan trihidrat şeklinin uzatılmış etkili intramüsküler ilaç şekli araştırılmıştır (34).

Intramüsküler 500 mg dozda verilen ampisilin sodyumun ortalama serum konsantrasyonunu 1 saat sonra 6.79 µg/ml bulunmuştur. 250, 500 ve 1000 mg dozlarda intramüsküler verilen ampisilin trihidrat için serum konsantrasyonları ise sırasıyla 1.84, 2.75 ve 4.84 µg/ml bulunmuştur. Ampisilin trihidratın absorpsiyonu eliminasyonundan yavaş olmaktadır.

Ampisilin düşük oral biyoyararlanımından dolayı intramüsküler ya da intravenöz verilme yolu tercih edilmektedir. Son senelerde intramüsküler enjeksiyon bölgesinde görülen yan etkilerin rektal yolla verildiğinde önlenmiş olduğu görülmüş ve özellikle pediatri çevresinde bu verilme yolu çok kullanılmaya başlamıştır. Ancak rektal yolla verilen ampisilin tek başına rektum ve ince barsaktan çok az absorblanır. Absorpsiyonu artırıcı maddelerin kullanılmasıyla zayıf absorblanan ilaçların rektal absorpsiyonu artırılmıştır. Yapılan çalışmada kollagen peptidin N-açil türevlerinin sodyum ampisilin rektal absorpsiyonu üzerinde artırıcı etkisi tavşanlarda ve farelerde incelenmiştir. Tavşanlarda aynı dozda (15 mg/kg) oral, intravenöz ve rektal verilme sonrası zamanın fonksiyonu olarak ampisilin kan konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Rektal yolla daha yüksek serum ampisilin konsantrasyonları elde edilmiştir (Şekil 4). Ampisilin kandan eliminasyonu rektal ve oral verildiğinde intravenöz yola göre daha düşük bulunmuştur (35).



Şekil 4. Tavşanlarda rektal, intravenöz ve oral verilen ampisilin kan seviyelerinin karşılaştırılması (Doz: 15 mg/kg sodyum ampisilin) (35)

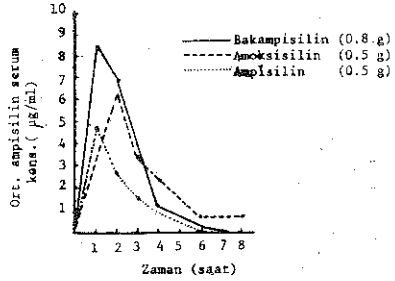
Ampisilin oral absorpsiyonu tam olmamasına karşın ampisilin ön ilacı olan pivampisilin, bakampisilin ve talampisilin absorpsiyonlarının ise hemen hemen tam olduğu bildirilmiştir (36). Ampisilin esterleri olan bu bileşikler barsaktan absorblandıktan hemen sonra ampisiline hidroliz olmakta ve böylece ampisiline eş antibakteriyel etki göstermektedir.

Ayrıca siklasilin, episilin ve amoksisilin gibi ampisilin analoglarının da oral absorpsiyonunun ampisiline göre daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Ön ilaç ve analogların ampisiline göre üstünlükleri üzerinde in vitro ve in vivo karşılaştırmalı çalışmalar sürmektedir (37-40). Bu maddelerin antibakteriyel aktivitelerinin benzer olmasına karşın farmakokinetikleri farklı bulunmuştur.

Ampisilin oral ön ilacı olan bakampisilin HCl, ampisiline oranla daha hızlı ve daha fazla absorblanmaktadır. Ancak acı tadından dolayı basit bir çözelti halinde formüle edilememektedir. İnce etil selüloz polimer filmi ile kaplı bakampisilin HCl partiküllerinin sulu süspansiyonlarında, sulu fazın pH'sının ayarlanmasıyla bakampisilin salıverilmesi engellenmekte ve acı tadı maskelenmektedir (37).

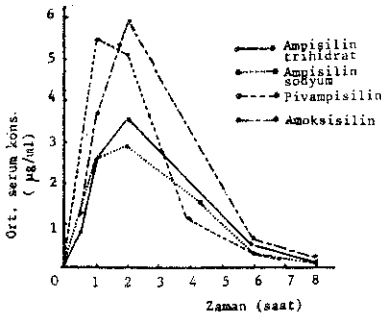
Yapılan başka bir çalışmada amoksisilin, ampisilin ve bakampisilin oral dozlarından sonra plazma ve peritoneal sıvıdaki konsantrasyonları tayin edilmiştir (Şekil 5). Plazma-zaman eğrisi altında kalan alan bakampisilin ve amoksisilin için yakını, ampisilininki ise önemli ölçüde düşük bulunmuştur (38). Bakampisilin'in relatif biyoyararlanımı, ampisilin'in 1.59 katı



Şekil 5. Oral olarak ekimolar dozlarda verilen ampisilin ile amoksisilin (ampisilin analogu) ve bakampisilin (ampisilin ön ilacı) serum konsantrasyonlarının karşılaştırılması (38)

kadar bulunmuştur. Oral verilen amoksisilin ve ampisilin serumdaki ortalama pik konsantrasyonları karşılaştırılmıştır ve amoksisilin için 7.6 µg/ml ampisilin için de 3.3 µg/ml bulunmuştur. İdrarla atılan miktar ise ampisilin için % 34 iken, amoksisilin için % 60 bulunmuştur (39).

Başka bir çalışmada ampisilin trihidrat, ampisilin sodyum, pivampisilin ve amoksisilin eşit dozlarda oral verildikten sonra serum düzeyleri, serum konsantrasyonu eğrisi altında kalan alanlar ve idrarla atılan miktarlar karşılaştırılmış amoksisilin için elde edilen değerler diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 6). Pivampisiline ait değerler de ampisilin trihidrata göre önemli olarak yüksek bulunmuştur. Ampisilin sodyum ile



Şekil 6. 500 mg dozda oral verilen ampisilin sodyum, pivampisilin (ampisilin ön ilacı) ve amoksisilin'in ortalama serum konsantrasyonları (40)

ampisilin trihidrat arasında ise istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır (40). Eşit dozlarda verilen amoksisilin ve ampisilin sonucu elde edilen serum konsantrasyonları 2:1 oranında bulunmuş ve amoksisilin idrar konsantrasyonu daha yüksek çıkmıştır. Pivampisilin absorpsiyonunun amoksisilin ile ampisilin arasında olduğu bildirilmiştir.

Amoksisilin, talampisilin, bakampisilin ve pivampisilin absorpsiyonunun daha iyi olması nedeniyle ampisiline göre daha az aralıklarla verilebilmektedir. Bu bileşiklerin daha iyi absorblanması nedeniyle ishal gibi yan etkileri ampisiline oranla daha azdır. Bakampisilin, talampisilin ve pivampisilin için barsakta absorblanmadan kalan madde bakteriyolojik olarak inaktif olduğundan barsak florası bozulmaz.

Oral absorpsiyonunun diğer ön ilaçlara ve analoglara göre daha düşük olması ve yan etkilerinin fazla olmasına karşın ampisilin en çok kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir (41).

Ampisilin tabletlerde ishal görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle oral tedavi için diğer ön ilaç ve analoglarının kullanılması, ampisilin ise parenteral yolla kullanılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Doyle, F.P., Nayler, J.H.C., Smith, H., Stove, E.R., Some novel acid-stable penicillins, *Nature*, 191, 1091-1092, 1961.
2. Austin, K.W.B., Marshall, A.C., Smith, H., Crystalline modifications of ampicillin, *Nature*, 208, 999-1000, 1965.
3. Hou, J.P., Poole, J.W., The amino acid nature of ampicillin and related drugs, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1510-1515, 1969.
4. Tipper, D.J., Ströminger, J.L., Mechanism of action of penicillins: A proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine, *Proc. N.A.S.*, 54, 1133-1140, 1965.
5. Izaki, K., Matsushashi, M., Ströminger, J.L., Glycopeptide transpeptidase and D-alanine carboxypeptidase: Penicillin - sensitive enzymatic reactions, *Proc. N.A.S.*, 55, 656-663, 1966.
6. Hou, J.D., Poole, J.W., β -Lactam antibiotics: Their physicochemical properties and biological activities in relation to structure, *J. Pharm. Sci.*, 60, 503-532, 1971.
7. De Weck, A.L., Schneider, C.H., Gutershan, J., The role of penicilloylated protein impurities, penicillin polymers and dimers in penicillin allergy *Int. Arch. Allergy*, 33, 535-567, 1968.
8. Sutherland, R., Batchelar, F.R., Synergistic activity of penicillins against penicillinase producing gram-negative bacilli, *Nature*, 201, 868-869, 1964.
9. Sabath, L.D., et al., Synergistic combinations of penicillins in the treatment of bacteriuria, *The New England Journal of Medicine*, 277, 232-238, 1967.
10. Jalling, B., et al., Evaluation of a micromethod for determination of antibiotic concentrations in plasma, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 150-157, 1972.
11. Bennet, J.V., et al., Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, *Applied Microbiology*, 14, 170-177, 1966.
12. Arret, B., Johnson, D.P., Kirshbaum, A., Outline of details for microbiological assays of antibiotics: Second revision, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1689-1964, 1971.
13. Bundgaard, H., Ilver, K., A new spectrophotometric method for the determination of penicillins, *J. Pharm. Pharmacol.*, 24, 790-794, 1972.
14. Buur, A., Bundgaard, H., A specific spectrophotometric assay for ampicillins and other amino penicillins based on zinc ion-catalysed reactions with amino alcohols, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed*, 11 (3), 91-99, 1983, CA 100: 26057 g 1984.
15. Bakalav, V., Koleva, M., Polarimetric determination of so-

- me penicillin antibiotics, *Farmatsiya*, 33 (4), 7-13, 1983, CA 100: 109188 b, 1984.
16. Jusko, W.J., Fluorometric analysis of ampicillin in biological fluids, *J. Pharm. Sci.*, 60, 728-732, 1971.
 17. Athanikar, N.K., et al., HPLC methods for antibiotics admixed with i.v. infusates, *J. Parenter. Sci. Technol.*, 37 (4), 125-128, 1983, CA 100: 9143 a, 1984.
 18. Hou, J.P., Poole J.W., Kinetics and mechanism of degradation of ampicillin in solution, *J. Pharm. Sci.*, 58, 447-455, 1969.
 19. Stjernström, G., et al., Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids VI. Factors affecting the stability of ampicillin, *Acta Pharm. Suec.*, 15, 33-50, 1978.
 20. Gallelli, J.F., Stability studies of drugs used in intravenous solutions, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 24, 425-433, 1967.
 21. Simberkoff, M.S., et al., Inactivation of penicillins by carbohydrate solutions at alkaline pH, *The New England Journal of Medicine.*, 283, 116-119, 1970.
 22. Savello, D.R., Shangraw, R.F., Stability of sodium ampicillin solutions in the frozen and liquid states, *Amer. J. Hosp. Pharm.* 28, 754-759, 1971.
 23. Bergwitz - Larsen, C.A., Pilbrant, A.G., The stability of ampicillin in aqueous suspension, *Acta Pharm. Suec.*, 10, 317-322, 1973.
 24. Bundgaard, H., Larsen, C., Kinetics and mechanism of the sucrose accelerated degradation of penicillins in aqueous solutions, *Int. J. Pharm.*, 1, 95-104, 1978.
 25. Tomlinson, E., Notari, R.E., Byron, P.R., Simultaneous partitioning and hydrolysis kinetics of amoxicillin and ampicillin, *J. Pharm. Sci.*, 69, 655-658, 1980.
 26. Fujiwara, H., Kawashima, S., Ohhashi, H., Stabilization of ampicillin analogs in aqueous solution 1. Assay of ampicillin in solutions containing benzaldehyde by iodine colorimetry and the effect of benzaldehyde on the stability of ampicillin, *Chem. Pharm. Bull.*, 30 (4), 1430-1436, 1982.
 27. Jusko, W.J., Lewis, G.P., Comparison of ampicillin and heta-cillin pharmacokinetics in man, *J. Pharm. Sci.*, 62, 69-76, 1973.
 28. Martindale «The Extra Pharmacopoeia» 28. baskı, The Pharmaceutical Press, Londra, 1982.
 29. Poole, J.W., et al., Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin, *Current Therapeutic Research*, 10, 292-303, 1968.

30. MacLeod, C., et al., Comparative bioavailability of three brands of ampicillin, **C.M.A. Journal**, 107, 203-209, 1972.
31. Silverio, J., Poole, J.W., Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration, **Pediatrics**, 51, 578-580, 1973.
32. Whyatt, P.L., et al., Bioavailability of 17 ampicillin products, **J. Pharm. Sci.**, 65, 652-655, 1976.
33. Uma, S., Ayanoğlu, G., Tuncer, M., Türkiyede sentez edilen ampicillin hazırlanan bazı müstahzarların biyoyararlanım yönünden incelenmesi, **FABAD, Far. Bil. Der.**, 7, 136-145, 1982.
34. Doluisio, J.T., La Piana, J.C., Dittert, L.W., Pharmacokinetic of ampicillin trihydrate, sodium ampicillin and sodium dicloxacillin following intramuscular injection, **J. Pharm. Sci.**, 60, 715-719, 1971.
35. Yato, N. et al., Enhanced rectal absorption of sodium ampicillin by N-acyl derivatives of collagen peptide in rabbits and rats, **J. Pharm. Sci.**, 74, 1058-1061, 1985.
36. Dyas, A., Wise, R., Ampicillin and alternatives, **Brit. Med. J.** 286, 583-584, 1983.
37. Sjøvall, J. et al., Correlation between the bioavailability of microencapsulated bacampicillin hydrochloride in suspension and in vitro microcapsule dissolution, **J. Pharm. Sci.**, 73, 141-145, 1984.
38. Onsrud, M., et al., Antibiotic levels in plasma and peritoneal fluid after amoxicillin, ampicillin and bacampicillin treatment for pelvic inflammatory disease, **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 61, 247-251, 1982.
39. Kirby, W.M.M., Gordon, R.C., Regamey, C., The pharmacology of orally administered amoxicillin and ampicillin, **J. Infect. Dis.**, 129, Suppl. S154-S155, 1974.
40. Lode, H., et al., Comparative clinical pharmacology of three ampicillins and amoxicillin administered orally, **J. Infect. Dis.** 129, Supp S156-S168, 1974.
41. Moss, F., et al., Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital, **The Lancet**, 349-352, 1981.