

## BRL 28500 (Clavulanic Acid-Ticarcillin) の HPLC 分析ならびにヒトにおける薬物速度論的考察

中川 照眞・渋川 明正・土屋 陽子・田中 久

京都大学薬学部薬品分析学教室

萩 中 淳

武庫川女子大学薬学部薬品分析学1研究室

BRL 28500 投与後のヒト血中および尿中のクラブラン酸およびチカルシリンの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分離分析法を開発した。固定相は ODS, 移動相は tetrabutylammonium 塩を含むリン酸緩衝液—メタノールで, 検出はチカルシリンについては UV-230 nm, クラブラン酸については溶離液に NaOH 溶液を on-line で混合し, アルカリ分解後, 生成物を UV-270 nm で検出した。BRL 28500 (チカルシリン 3.0 g, クラブラン酸 0.2 g) を健康成人男子 5 人に, 1 時間点滴静注し, 時間計画に従って採血および採尿し, 上記 HPLC 法を用いて未変化のチカルシリンおよびクラブラン酸を定量した。得られた血中濃度—時間曲線および尿中排泄量—時間曲線をモーメント解析した結果, チカルシリンでは, AUC (曲線下面積)  $411 \pm 43$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}, \text{ml}^{-1}$ ), VSS (分布容量)  $9.4 \pm 1.6$  (L), MRT bolus (one-shot 静注に対応する平均体内滞留時間)  $1.27 \pm 0.11$  (h),  $\text{CL}_T$  (総クリアランス)  $7.37 \pm 0.79$  ( $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ ),  $\text{CL}_R$  (腎クリアランス)  $6.10 \pm 0.65$  ( $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$ ),  $A^\circ/D$  (尿中排泄率)  $83.0 \pm 3.37$  (%) であった。また, クラブラン酸については, AUC  $14.0 \pm 1.5$  (単位同上), VSS  $16.6 \pm 1.5$ , MRT bolus  $1.15 \pm 0.1$ ,  $\text{CL}_T$   $14.5 \pm 1.6$ ,  $\text{CL}_R$   $6.56 \pm 0.35$ ,  $A^\circ/D$   $45.8 \pm 5.0$  であった。これらの結果は, チカルシリンおよびクラブラン酸をそれぞれ単独投与した場合の結果とほぼ一致した。

クラブラン酸 (CVA) は広範な  $\beta$ -lactamase 阻害活性を有するので, チカルシリン (TIPC) 不活性化菌に対しても有効である。したがって, TIPC と CVA の配合により強力な相乗作用と同時に TIPC の抗菌スペクトルの拡大が期待される。

本研究では, まず高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いる血液および尿中の TIPC と CVA の分離分析法を開発し, 次にその方法を用いて, BRL 28500 投与後のヒト血液および尿中の両薬物量を測定し, その結果をモーメント解析することにより, 薬物速度論的考察を行った。

### I. 材料と方法

#### 1. 薬物および試薬

クラブラン酸, チカルシリンおよび BRL 28500 はビーチャム薬品株式会社から提供されたものを使用した。その他の試薬類は市販特級または一級品をそのまま用いた。HPLC の移動相溶媒として用いたメタノールおよび水は, ガラス製器具を用いて蒸留後,  $0.45 \mu\text{m}$  のマイクロフィルターを用いて濾過したものを使用した。

#### 2. 薬物投与と試料調整

22~45 歳の健康成人男子 5 人 (56~78 kg, 平均 60 kg)

に対し, 各 BRL 28500 3.2 g (TIPC 3.0 g + CVA 0.2 g) を, 生理食塩水 500 ml に溶解し前腕部に 1 時間点滴静注した。各被験者の肝および腎機能は正常で, 実験中他剤の投与は受けなかった。投与開始直前 ( $t=0$ ) および投与開始後 1/2, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に反対側前腕部より採血し, 直ちに血漿を分離し, 少量のドライアイスを加えて凍結し, 密栓保存した。また, 投与開始直前および投与開始後 1/2, 1.5, 3, 5, 7, 9 時間後に採尿し, 尿量を測定後,  $0.45 \mu\text{m}$  のマイクロフィルターで濾過し, 凍結保存した。これらの試料は 6 時間以内に分析に供した。

#### 3. HPLC 分析

チカルシリン: 血漿試料 0.5 ml (または尿試料 1.0 ml) に 0.5 ml (または 1 ml) のアセトニトリルを加えて 1 分間 vortex mixer で攪拌後, 3,600 r.p.m. で 7 分間遠心分離し, 上澄 10~80  $\mu\text{l}$  を正確に HPLC に注入した。HPLC 測定条件は, 固定相として Develosil ODS-10 (4.6 mm i.d.  $\times$  15 cm) を, 移動相として 0.1 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/0.1 \text{ M NaH}_2\text{PO}_4/\text{CH}_3\text{OH}$  の 3/3/4 (V/V) 混合液に, tetrabutylammonium hydrosulfate を 45 m  $\text{M} \cdot \text{L}^{-1}$  となるように溶解した溶液 (pH 3.5) を, 流量

1.5 ml·min<sup>-1</sup> で使用した。カラム温度は 40°C, 検出は UV-230 nm で行った。定量限界は, 0.6 µg·ml<sup>-1</sup> (血清), 回収率は 94% (血漿), 98% (尿) であった。

クラブラン酸: 血漿試料 0.2 ml をアミコン限外濾過膜 (YMT membrane) を用いて 1,500 g で 10 分間限外濾過し, 濾液 20~40 µl を正確に HPLC に注入した。HPLC 条件は, 固定相として Zorbax ODS-7 (4.6 mm i. d. ×15 cm) を移動相として 5 mM tetrabutylammonium bromide を含む 5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> と 5 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>OH の 2.7/1(V/V) 混合液を流量 0.8 ml·min<sup>-1</sup> で使用した。溶離液に T 字管を通して 1 N-NaOH を 0.2 ml·min<sup>-1</sup> で混合し, 0.5 mm i. d. ×1 m のテフロン管中でアルカリ分解を行い, 生成物を UV-270 nm で検出した。また, 尿試料では, その 1 ml に蒸留水を加えて 10 倍希釈し, ED-13 (Shodex) を用いて濾過後, 濾液 20~40 µl を HPLC に注入した。HPLC 条件は, 固定相として Develosil ODS-5(4.6 mm i. d. ×15 cm) を, 移動相として 5 mM tetrabutylammonium bromide を含む 1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> と 1 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>OH の 2.5/1(V/V) 混合液を, 流量 0.8 ml·min<sup>-1</sup> で使用した。検出は上記の血漿試料の場合と同様に, ポストカラムアルカリ分解法により 270 nm で行った。定量限界は 0.025 µg·ml<sup>-1</sup> (血漿), 回収率は 99% (血漿) であった。なお, 検量線用標準溶液は, 投与前の血漿または尿に, 既知量の TIPC または CVA を溶解することにより調整した。得られた絶対検量線はいずれも相関係数 0.99 以上の良好な直線性を示した。

## II. 成 績

### 1. TIPC および CVA の HPLC 分析

Fig. 1 に血漿および尿中の TIPC の分離を示した。また, Fig. 2 に血漿および尿中の CVA の分離のクロマトグラムを示した。いずれも, 常血漿および常尿の成分からの妨害を受けることなく良好に分離され, 6~8 分以内に溶出を完了した。本法による定量下限は, 血漿中の TIPC で, 0.6 µg/ml, CVA で 0.025 µg/ml であった。

### 2. BRL 28500 の薬物速度論

Table 1, 2 に BRL 28500 投与後の各被験者の TIPC の血漿濃度, 尿中累積排泄量をそれぞれ示した。TIPC の血漿中濃度は点滴静注中の 0.5 時間では 83.5~223 µg/ml とかなりのバラツキが見られたが, 点滴終了時には平均 219 µg/ml (200~240) と, 各例ともほぼ同等の濃度になった。7 時間後には平均 1.23 µg/ml (0.67~1.9) に低下した (Table 1)。また, 尿中には点滴終了後 8 時間までに平均 2480 mg (2360~2600) が排泄された (Table 2)。

Table 3, 4 に BRL 28500 投与後の各被験者の CVA

の血漿濃度, 尿中累積排泄量をそれぞれ示した。CVA の血漿中濃度は, 点滴静注中の 0.5 時間では 3.02~10.46 µg/ml と大きな個体差が認められたが, 点滴終了時には平均 8.46 µg/ml (7.59~9.1) と各被験者ともほぼ同等の濃度を示した。7 時間後には平均 0.06 µg/ml (0.04~0.08) に低下した (Table 3)。一方, 尿中には, 点滴終了後 8 時間以内に平均 91.3 mg (78~102) の CVA が未変化体として排泄された (Table 4)。

Fig. 1 HPLC separation of TIPC in (a) human plasma and (b) human urine following intravenous infusion of BRL 28500

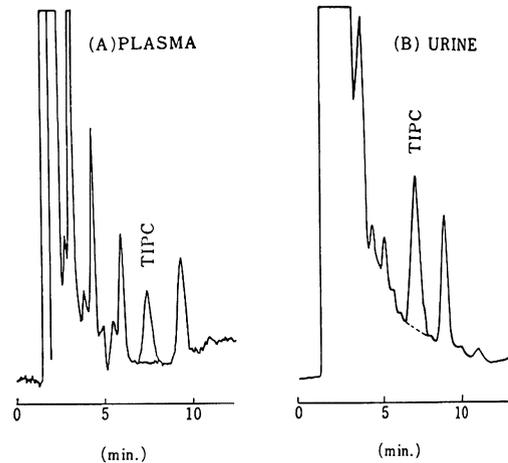


Fig. 2 HPLC separation of CVA in (a) human plasma and (b) human urine following intravenous infusion of BRL 28500

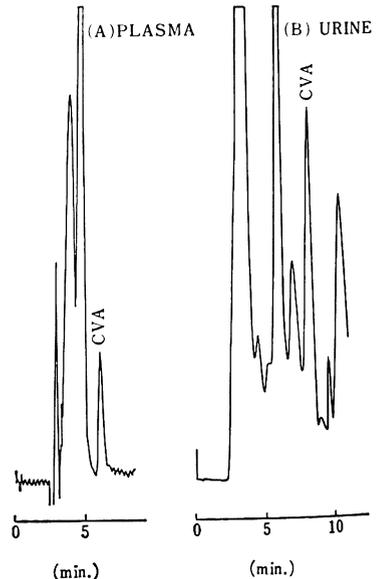


Table 1 Plasma concentration of TIPC ( $\mu\text{g/ml}$ ) following intravenous infusion of BRL28500 3.2g (TIPC 3g and CVA 0.2g)

Time of sampling (h)	Subject				
	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.
During infusion					
0.5	85.3	87.5	220	223	168
Postinfusion					
0	225	222 (0.17h)	210	200	240
0.5	142	137	138 (0.38h)	142	149
1	111	87.7	93.2	99.3	98.4
3	21.5	19.0	25.9	20.2	21.0
5	6.33	4.05	6.35	5.35	6.10
7	1.32	1.03	1.90	0.676	1.23

Table 2 Urinary excretion of TIPC (mg) following intravenous infusion of BRL28500 3.2g (TIPC 3g and CVA 0.2g)

Time of sampling (h)	Subject				
	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.
During infusion					
0.5	251	224	384	382	357
Postinfusion					
0.5	1160	1080 (0.67h)	1070	1320	1270
2	2010 (2.25h)	2150 (2.25h)	1840	2060	2140
4	2300	2450	2210	2400	2490
6	2360	2530	2330	2480	2570
8	2380	2560	2360	2500	2600

Table 3 Plasma concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of CVA following intravenous infusion of BRL28500 3.2g (TIPC 3g and CVA 0.2g)

Time of sampling (h)	Subject				
	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.
During infusion					
0.5	3.02	3.34	10.46	9.89	6.04
Postinfusion					
0	9.1	8.87 (0.17h)	8.15	7.59	8.89
0.5	3.88	5.56	4.63 (0.38h)	4.11	4.70
1	2.63	3.38	2.52	2.69	2.94
3	0.32	0.32	0.86	0.72	0.67
5	0.10	0.14	0.22	0.24	0.27
7	—	0.04	0.06	0.07	0.08

Table 4 Urinary excretion of CVA(mg) following intravenous infusion of BRL28500 3.2g (TIPC 3g and CVA 0.2g)

Time of sampling (h)	Subject				
	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.
During infusion 0.5	10.6	8.44	39.3	38.5	19.0
Postinfusion 0.5	50.7	51.7 (0.67h)	66.6	77.4	61.3
2	71.8 (2.25h)	75.2 (2.25h)	86.2	94.8	84.8
4	76.4	81.5	94.6	100	92.0
6	77.5	83.2	96.9	102	94.5
8	78.1	83.9	97.7	102	94.7

Table 5 *In vivo* characteristics of TIPC following intravenous infusion of BRL 28500 (TIPC 3.0g, CVA 0.2g)

	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.	Mean	S.D.
T <sub>0</sub> (h)	1.00	0.75	0.67	0.97	1.00		
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	414	350	392	440	459	411	43
MRT <sub>inf</sub> (h)	1.85	1.70	1.68	1.59	1.72		
VRT (h <sup>2</sup> )	1.76	1.55	2.15	1.49	1.74	1.74	0.23
MRT <sub>bolus</sub> (h)	1.35	1.32	1.34	1.10	1.22	1.27	0.11
V <sub>ss</sub> (L)	9.78	11.3	10.3	7.50	7.97	9.37	1.60
CL <sub>T</sub> (L/h)	7.25	8.57	7.65	6.82	6.54	7.37	0.79
A <sup>∞</sup> (mg)	2390	2570	2380	2510	2600	2,490	101
CL <sub>R</sub> (L/h)	5.65	7.36	6.06	5.65	5.73	6.09	0.65

Table 6 *In vivo* characteristics of CVA following intravenous infusion of BRL 28500 (TIPC 3.0g, CVA 0.2g)

	A.K.	Y.Y.	T.N.	H.M.	A.S.	Mean	S.D.
T <sub>0</sub> (h)	1.00	0.75	0.67	0.97	1.00		
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	11.9	12.9	13.7	15.8	15.6	14.0	1.5
MRT <sub>inf</sub> (h)	1.51	1.54	1.57	1.59	1.75		
VRT (h <sup>2</sup> )	1.05	1.26	2.19	2.10	2.26	1.77	0.51
MRT <sub>bolus</sub> (h)	1.01	1.16	1.24	1.11	1.25	1.15	0.09
V <sub>ss</sub> (L)	17.0	18.0	18.1	14.1	16.0	16.6	1.5
CL <sub>T</sub> (L/h)	16.8	15.5	14.6	12.7	12.8	14.5	1.6
A <sup>∞</sup> (mg)	78.3	84.1	98.1	103	94.8	91.6	10.1
CL <sub>R</sub> (L/h)	6.58	6.52	7.16	6.49	6.52	6.56	0.35

これらのデータから得られた薬物速度論的パラメーターを Table 5, 6 に示した。Table 5, 6 で、T は点滴時間、AUC は血漿中薬物濃度-時間曲線の曲線下面積、MRT inf は点滴静注時の薬物の平均滞留時間、VRT は滞留時間の分散、MRT bolus は点滴静注時の中間時点 (T/2) で薬物を one-shot 静注したと考えた時の滞留時間 (MRT inf-T/2)、Vss は steady-state での分布容量 (投与量 (D)×MRT/AUC)、CL<sub>T</sub> は総クリアランス (D/AUC)、CL<sub>R</sub> は腎クリアランス (A°/AUC)、A° は無限時間における尿中総排泄量である。TIPC の AUC は平均 411 μg·h/ml で、MRT bolus は 1.27 時間であった。ただし、5名の被験者の中で T にバラツキがあったので、MRT inf でなく MRT bolus を用いて平均滞留時間を評価した。また、投与量 (TIPC 3g) の 80% 以上が尿中に排泄された (Table 5)。一方、同時に投与された CVA については、AUC は 14.0 ± 1.5 μg·h/ml、MRT bolus は 1.15 時間であった。また、尿中総排泄量は、投与量 (CVA 200 mg) の 50% 以下であった (Table 6)。

### III. 考 察

#### 1. モーメント解析

薬物速度論におけるデータ解析法として、コンパートメントモデルを用いる方法やモーメント解析法が用いられる。前者は、実測された血中濃度時間曲線や尿中排泄量時間曲線を、適当なモデルに当てはめて、最小二乗法によりモデルに含まれるパラメーターの最適値を求める方法であるから、得られる情報はモデルに依存する。一方、モーメント解析法は、上記の曲線を統計分布曲線として取扱い、その統計積率 (モーメント) から、直接数値計算により薬物速度論的情報を得る方法であり、モデルに依存しない。モーメント解析法では、血中濃度時間曲線 (C<sub>p</sub>) に対して、

$$AUC = \int_0^{\infty} C_p dt, \quad MRT = \int_0^{\infty} t C_p dt / AUC$$

が定義される。ただし、AUC は曲線下面積、MRT は平均体内滞留時間である。これらの量を用いて、

$$MRT \text{ bolus} = MRT \text{ inf} - T/2$$

ただし、MRT bolus は one-shot 静注時の平均体内滞留時間、MRT inf は T 時間点滴静注時の平均体内滞留時間

$$V_{ss} = D \cdot MRT \text{ bolus} / AUC$$

ただし、Vss は steady-state での分布容量、D は投与量

$$CL_T = D / AUC, \quad CL_R = A^\circ / AUC$$

ただし、CL<sub>T</sub> は総クリアランス、CL<sub>R</sub> は腎クリアランス、A° は尿中総排泄量

$$A^\circ / D = CL_R / CL_T$$

ただし、A°/D は尿中排泄率

などの量が算出される。詳細は既報の方法を参照されたい<sup>1-3)</sup>。

#### 2. TIPC および CVA の HPLC 分析

TIPC は、分子内に 2 個のカルボン酸を持っているので、カチオン性のイオン対試薬である tetrabutylammonium 塩を用いて、移動相の pH をリン酸緩衝液で弱酸性 (pH 3.5) にすることにより常血漿および常尿成分より良好に分離され、シャープなピークとして観測された。一方、CVA の投与量は、TIPC の 1/15 であり、CVA 自身 HPLC 検出に適した UV 吸収をもたないので、前報で報告した CVA の定量法<sup>4)</sup> (尿中の CVA の定量下限、5 μg/ml) では、血漿中の CVA の定量は行なえなかった。CVA のアルカリ分解について検討したところ、メタノールを含む溶媒中で、吸収極大を 270 nm にもつ物質を生成することが分かった。そこで、この反応をポストカラム反応として用いる CVA の高感度 HPLC 分析法を開発した。詳しくは、前報を参照されたい<sup>5)</sup>。

#### 3. BRL 28500 の薬物速度論

CVA と同時投与した TIPC の薬物速度論的パラメーター (CL<sub>T</sub>, MRT bolus, Vss, CL<sub>R</sub>) を、TIPC を単独投与した場合の文献値<sup>8-11)</sup>と比較したところ、危険率 5% で有意の差は認められなかった。また、TIPC と同時投与した場合の CVA の上記のパラメーターを同様に CVA 単独投与の場合の文献値<sup>12)</sup>と比較したところ、ほぼ一致した値を示した。これらのことから、TIPC と CVA の同時投与に起因する薬物速度論的相互作用は認められないと結論できた。

TIPC と CVA の平均血漿濃度の比は、点滴終了時 (投与開始 1 時間後) で、TIPC 219 μg/ml、CVA 8.52 μg/ml で 25.7 : 1、6 時間後で、TIPC 5.64 μg/ml、CVA 0.19 μg/ml で 29.7 : 1 といずれも投与時の比率 15 : 1 (TIPC : CVA) より大きかった。TIPC および CVA の MRT bolus は、1.27 および 1.15 時間 (one compartment open model を仮定すると、半減期は、TIPC で 53 分、CVA で 48 分) とほぼ同等の値を示した。これらの結果から TIPC と CVA の血中濃度の推移は、ほぼ相似的であると結論された。一方、BENNETT<sup>13)</sup>は、TIPC (3g) および CVA (200 mg) を静脈内投与した場合の半減期は、TIPC で、66 分、CVA で、91 分であり、また、CVA では、個体間のばらつきがみられたと報告している。しかしながら、我々の方法による CVA の定量値は、再現もよく、また個体間のばらつきも少ないことから、TIPC と CVA の血中濃度の推移は相似的であり、配合剤としての臨床効果が十分期待され

るものと思われる。

TIPC の平均尿中総排泄は、投与量の 83.0% であり、CVA のそれは、45.8% であり、BENNET ら<sup>13)</sup>の値とほぼ一致した。CVA の尿中回収率は、TIPC のその約 1/2 であることから、CVA は尿排泄以外の消失(代謝および他経路からの排泄)が著しいものと思われる。

#### 文 献

- 1) YAMAOKA, K.; T. NAKAGAWA & T. UNO: Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 6: 547~558, 1978
- 2) YAMAOKA, K.; T. NAKAGAWA & T. UNO: Moment analysis for disposition kinetics of several cephalosporin antibiotics in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 35: 19~22, 1983
- 3) CHEN, K. K. H. & M. GIBALDI: Estimation of statistical moments and steady-state volume of distribution for a drug given by intravenous infusion. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 10: 551~558, 1982
- 4) HAGINAKA, J.; T. NAKAGAWA, Y. NISHINO & T. UNO: High performance liquid chromatographic determination of clavulanic acid in human urine. *J. Antibiot.* 34: 1189~1194, 1981
- 5) HAGINAKA, T.; H. YASUDA, T. UNO & T. NAKAGAWA: Alkaline degradation of clavulanic acid and high performance liquid chromatographic determination by post-column alkaline degradation. *Chem. Pharm. Bull.* 31: 4436~4447, 1983
- 6) GOUYETTE, A.; M. D. KITZIS, J. GUIBERT & J. F. ACAR: Pharmacokinetics and bioavailability of intramuscular preparations of ticarcil-

lin. *J. Antimicrob. Chemother.* 10: 419~425, 1982

- 7) FINDLAY, C. D.; R. WISE, J. E. ALLCOCK & S. R. DURHAM: The tissue penetration, as measured by a blister technique, and pharmacokinetics of cefsulodin compared with carbenicillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 7: 637~642, 1981
- 8) 上田 泰: Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的研究のまとめ。 *Chemotherapy* 25: 2389~2403 1977
- 9) LIBKE, B. D.; J. T. CLARKE, E. D. RALPH, R. P. LUTHY & W. M. KIRBY: Ticarcillin vs carbenicillin: Clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 441~446, 1975
- 10) MEYERS, B. R.; S. R. HIRSCHMAN, L. STROUGO & E. SRULEVITICH: Comparative study of piperacillin, ticarcillin and carbenicillin pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 608~611, 1980
- 11) NEU, H. C.; G. J. GARVEY: Comparative *in vivo* activity and clinical pharmacology of ticarcillin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 457~462, 1975
- 12) DAVIS, B. E.; P. E. COATES, J. G. N. CLARKE, A. R. THAWLEY & J. A. SUATON: Bioavailability and pharmacokinetics of clavulanic acid in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23: 70~73, 1985
- 13) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 831~834, 1983

## HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC ASSAY AND PHARMACOKINETIC INVESTIGATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN MAN

TERUMICHI NAKAGAWA, AKIMASA SHIBUKAWA, YOKO TSUCHIYA and HISASHI TANAKA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

JUN HAGINAKA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University

High-performance liquid chromatographic (HPLC) methods have been developed for the determination of clavulanic acid and ticarcillin in human plasma and urine. Clavulanic acid was separated from the ordinary components of plasma and urine on a  $C_{18}$  column using an effluent containing methanol as an organic modifier. The effluent was subjected to postcolumn alkaline degradation in 0.5 M sodium hydroxide solution and the degradation product(s) were detected at 270 nm. Ticarcillin was separated from the ordinary components of plasma and urine on a  $C_{18}$  column using tetrabutylammonium salt-methanol (pH 3.5) as an effluent, monitoring at 230 nm. The limits of accurate determination were 0.025  $\mu\text{g/ml}$  for clavulanic acid and 0.6  $\mu\text{g/ml}$  for ticarcillin.

The plasma and urinary levels of clavulanic acid and ticarcillin, after intravenous infusion of BRL 28500 (ticarcillin, 3 g; clavulanic acid, 200 mg) at a constant rate for 1 h, were determined by the above HPLC method. Analysis revealed that for ticarcillin, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) was  $411 \pm 43$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ); the steady-state volume of distribution ( $V_{ss}$ ),  $9.4 \pm 1.6$  (L); mean residence time after bolus injection ( $\text{MRT}_{\text{bolus}}$ ),  $1.27 \pm 0.79$  ( $\text{h}^{-1}$ ); the total body clearance ( $\text{CL}_T$ ),  $7.37 \pm 0.79$  (L/h); the renal clearance ( $\text{CL}_R$ ),  $6.10 \pm 0.65$  (L/h); % of dose excreted in urine ( $A^\infty/D$ ),  $83.0 \pm 3.37$  (%), and that for clavulanic acid, AUC,  $14.0 \pm 1.5$ ;  $V_{ss}$ ,  $16.6 \pm 1.5$ ;  $\text{MRT}_{\text{bolus}}$ ,  $1.15 \pm 0.1$ ;  $\text{CL}_T$ ,  $14.5 \pm 1.6$ ;  $\text{CL}_R$ ,  $6.56 \pm 0.35$ ;  $A^\infty/D$ ,  $45.8 \pm 5.0$  (%). The results showed that the coadministration of clavulanic acid with ticarcillin as BRL 28500 had no mutual influence on the pharmacokinetic properties in man.