

## 新規経口セファロsporin BMY-28100の Maus およびラットにおける体内動態 —吸収、分布、代謝および排泄—

平野 実・益吉眞次・近藤昇一郎  
朝井保美・外松幸三・沖 俊一  
ブリistol・マイヤーズ研究所株式会社  
東京研究所\*

BMY-28100の経口投与時の体内動態についてマウス、ラットを用いてcefaclor(CCL)のそれと比較検討した。

BMY-28100 50mg/kgを経口投与したマウスの最高血中濃度(C<sub>max</sub>)は、27 $\mu$ g/mlであり、CCLの28 $\mu$ g/mlと同等であった。しかしながら、BMY-28100の血中半減期(T<sub>1/2</sub>)、area under the curve(AUC)値は、それぞれ50分、34 $\mu$ g $\cdot$ h/mlであり、CCLより優れていた。

BMY-28100 50mg/kgを経口投与したラットの血清C<sub>max</sub>値は、投与1時間後に30 $\mu$ g/mlであり、T<sub>1/2</sub>は2時間でCCLの1.2時間より長くAUCもCCLの約3倍であった。

BMY-28100をラットに経口投与した時、各種臓器・組織に速やかに広く分布し、特に小腸、胃、腎臓および肝臓には、血清中よりも高い濃度が認められた。BMY-28100の各種臓器、組織内濃度は、CCLに比べ高く、組織移行性が良好であった。

BMY-28100 50mg/kgをマウス、ラットに経口投与した時の24時間までの尿中排泄率は、マウスで75%、ラットで62%でCCLの60%および43%より高く、ラットにおける胆汁排泄率も10%とCCLの3.8%より大きかった。両薬剤共に糞中には抗菌活性は認められず、BMY-28100またはCCL以外の活性代謝物は、尿中、胆汁中に検出されなかった。

人工胃液(pH 1.2)中では、BMY-28100、CCL共に比較的安定であったが、人工腸液(pH 6.8)中では4時間でCCLの抗菌活性は、44%に減少した。一方BMY-28100は68%の抗菌力が残存した。

BMY-28100のヒトおよび各種動物血清蛋白に対する結合率は、21~38%でCCLより高かった。

**Key words:** BMY-28100

BMY-28100は、ブリistol・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で1983年に合成されたセフェム核の3位にpropenyl基を有する非エステル型の経口用セファロsporinである<sup>1)</sup>(Fig. 1)。

本報では、BMY-28100のマウスおよびラットにおける体内動態、代謝、血清蛋白結合率、人工胃液および腸液中での安定性についてcefaclor(CCL)と比較検討した

成績を報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用薬剤

BMY-28100 Z異性体(945 $\mu$ g力価/mg: 93.1% Z異性体, 1.4% E異性体)〔以下、本論文中ではBMY-28100と略記する〕はブリistol・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で合成した。CCL(986 $\mu$ g力価/mg)は市販カプセル剤より抽出、精製し用いた。

#### 2. 使用菌株

検定菌として*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いた。

#### 3. 使用培地

市販のheart infusion agar(HIA, Difco), nutrient agar(NA, Difco), trypticase soy agar(TSA, BBL)を用いた。

#### 4. 実験動物

マウスはSIC: ICR雄4~6週齢(体重20~26g), ラット

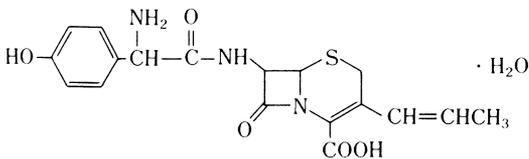


Fig. 1. Chemical structure of BMY-28100.

\* 東京都目黒区下目黒2-9-3

はSprague-Dawley (SD)系雄4週齢(体重180~220g)と一部6週齢(290~320g, 日本クレア)を経口投与前、飲水は制限せず18時間絶食して実験に用いた。

#### 5. 薬剤の調製および投与方法

BMY-28100およびCCLは、投与直前に蒸留水に溶解(2 mg/ml; マウス, 5 mg/ml; ラット)し、それぞれ経口用ゾンデを用いて経口投与した。

#### 6. 検体の採取

##### (1) 血液

マウスは1群各5匹を用い、被験薬剤を経口投与後、経時的に眼窩静脈より20 $\mu$ l採血し、これをペーパーディスクにスポットして風乾後、bioassay用試料とした。ラットは1群各4匹を用い、被験薬剤を経口投与後、経時的にエーテル麻酔下で開腹し腹部大動脈より血液を採取し、ただちに脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、胃、小腸、筋肉および皮膚を摘出した。各臓器は、冷生理食塩水で洗浄後、臓器重量の3倍量の1/15Mリン酸緩衝液(PBS, pH 7.0)を加えてヒスコトロン<sup>®</sup>(日音医理科器械製作所)でホモジナイズし、その遠心分離上清を薬剤濃度の測定に用いた。ヘパリナイズしたガラス注射筒で採取した血液は37 $^{\circ}$ C 30分間インキュベートした後、冷却下遠心分離(3,000rpm, 10min)し血清を分離しbioassay用試料とした。

##### (2) 尿、糞

マウス(1群5匹)およびラット(1群4匹)は、それぞれ個別の代謝ケージに入れ、薬剤投与後0~2, 2~4, 4~6および6~24時間の尿、糞を採取した。糞は重量の3倍の1/15M PBS(pH 7.0)を加えて、ホモジナイズ後、3,000rpm 10分間遠心した。遠心上清をbioassay用試料とした。

##### (3) 胆汁

1群4匹のラットを用いペントバルビタール麻酔下で総胆管にポリエチレンチューブを挿入しBallman型ケージに固定した。覚醒後、被験薬剤を経口投与し、投与後0~2, 2~4, 4~6および6~24時間の胆汁を採取し、bioassay用試料とした。

#### 7. 尿および胆汁中抗菌活性代謝物の検索

BMY-28100またはCCLを経口投与して24時間に得られたラットの尿および胆汁を試料とし、薄層クロマトグラフィー(TLC)バイオオートグラフ法により抗菌活性代謝物の検索を行った。TLCはsilica gel 60 F254(Merck社プレコート板)、展開溶媒としてBMY-28100には、n-プロパノール・エタノール・水(3:2:2)をCCLにはCH<sub>3</sub>CN・H<sub>2</sub>O(4:1)を用いた。

#### 8. 人工胃液、腸液中での安定性

BMY-28100およびCCLを人工胃液(日局10, I液)ま

たは人工腸液(日局10, II液)に200 $\mu$ g/mlとなるように溶解し、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートして0.25, 0.5, 1, 2および4時間後に薬物濃度をbioassay法で測定し残存率を計算した。

#### 9. 蛋白結合率

健康男子並びにイヌ、ラット、マウスの血清に被験薬剤を最終濃度50 $\mu$ g/mlになるように溶解し、37 $^{\circ}$ C 1時間インキュベート後、amicon membrane cones CF50A (Amicon社)を用い、遠心限外濾過(1,000 $\times$ G, 30min)を行い濾液中の薬物濃度(a)を測定した。対照として1/15M PBS(pH 7.0)についても同様の操作を行い得られた濾液中の薬物濃度(b)をbioassay法により測定し、次式により蛋白結合率を算出した。

$$\text{蛋白結合率(\%)} = (1 - a/b) \times 100$$

#### 10. Bioassay法

BMY-28100は*B. subtilis* ATCC 6633, CCLは*M. luteus* ATCC 9341を検定菌として、ペーパーディスク法によって定量を行った(血清中濃度検出限界: BMY-28100 0.08 $\mu$ g/ml, CCL 0.16 $\mu$ g/ml)。

BMY-28100の定量には、HIA上で37 $^{\circ}$ C 1週間培養した*B. subtilis* ATCC 6633の胞子を滅菌蒸留水に懸濁し、分光光度計を用いて波長510nmの透過率36%に菌液を調製した。1.3%クエン酸ソーダを添加したNA 200mlにこの菌液を1%接種し大型平板(25 $\times$ 35cm)に分注、固化させたのち試料ディスクをのせ37 $^{\circ}$ Cで18~20時間培養した。

一方CCLの定量には、トリプトソイ寒天平板培養した*M. luteus* ATCC 9341の1白金耳をトリプトソイブイオンに接種し、37 $^{\circ}$ Cで一晩培養後、同培地で希釈し分光光度計を用いて波長510nmの透過率40%に菌液を調製した。この菌液を0.2%接種したトリプトソイ寒天200mlを大型平板(25 $\times$ 35cm)に分注、固定させたのち試料ディスクをのせ37 $^{\circ}$ Cで18~20時間培養した。

血清試料の測定においてはコントロール血清を、その他の臓器試料の測定には1/15M PBS(pH 7.0)を用いて標準曲線を作成した。また、試料の希釈も同じくコントロール血清または1/15M PBS(pH 7.0)を用いた。

## II. 実験成績

### 1. マウス血中濃度

BMY-28100またはCCL 50mg/kgをマウスに経口投与した時の血中濃度をTable 1に示した。BMY-28100のC<sub>max</sub>は投与1時間後に27 $\mu$ g/mlに達し、CCLの投与30分後のC<sub>max</sub> 28 $\mu$ g/mlと同等であった。一方、BMY-28100のT<sub>1/2</sub>, AUC値は、それぞれ50分, 34 $\mu$ g $\cdot$ h/mlであり、CCL 36分, 22 $\mu$ g $\cdot$ h/mlより優れていた。

## 2. ラット血清および臓器内濃度

BMY-28100またはCCL 50mg/kgをラットに経口投与した時の血清および臓器内濃度をTable 2およびFig. 2に示した。BMY-28100の最高血清中濃度は、投与1時間後に30 $\mu$ g/mlに達し、CCLより3倍高く、 $T_{1/2}$ も2時間とCCLよりも長かった。従って、BMY-28100は、CCLより3倍以上大きなAUC値を示した。

BMY-28100の臓器内濃度は、全ての臓器においてCCLより高く、小腸>胃>腎臓>肝臓>脾臓>皮膚>肺>心臓>筋肉の順に高い濃度を示した。一方、脳への移行はBMY-28100およびCCL共に認められなかった。

## 3. マウス尿中回収率

マウスにBMY-28100またはCCLを経口投与し、24時間後の尿中回収率をTable 3に示した。BMY-28100の尿

中回収率は75%でCCL 60%より若干高かった。

## 4. 尿中、糞中および胆汁中排泄

ラットにBMY-28100またはCCL 50mg/kgを経口投与した時の尿、糞中への排泄率をTable 4に示した。BMY-28100の尿中排泄率は、62%とCCLの43%に比べ高かった。一方、糞中には共に抗菌活性は検出されなかった。また、胆汁排泄率をTable 5に示した。BMY-28100の胆汁排泄率は10%でありCCLの値の2倍以上であった。

## 5. 尿中および胆汁中抗菌活性代謝物の検索

BMY-28100またはCCLを経口投与されたラットの尿および胆汁中の抗菌活性代謝物をTLC-バイオオートグラフ法により検索した。ラットの尿中および胆汁中には、BMY-28100またはCCL以外の抗菌活性代謝物に由来す

Table 1. Pharmacokinetic parameters of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to mice (n=10)

Compound	Cmax ( $\mu$ g/ml)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu$ g·h/ml)
BMY-28100	27	0.83	34
Cefaclor	28	0.60	22

Blood collection (time after drug administration): 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5 and 3 h

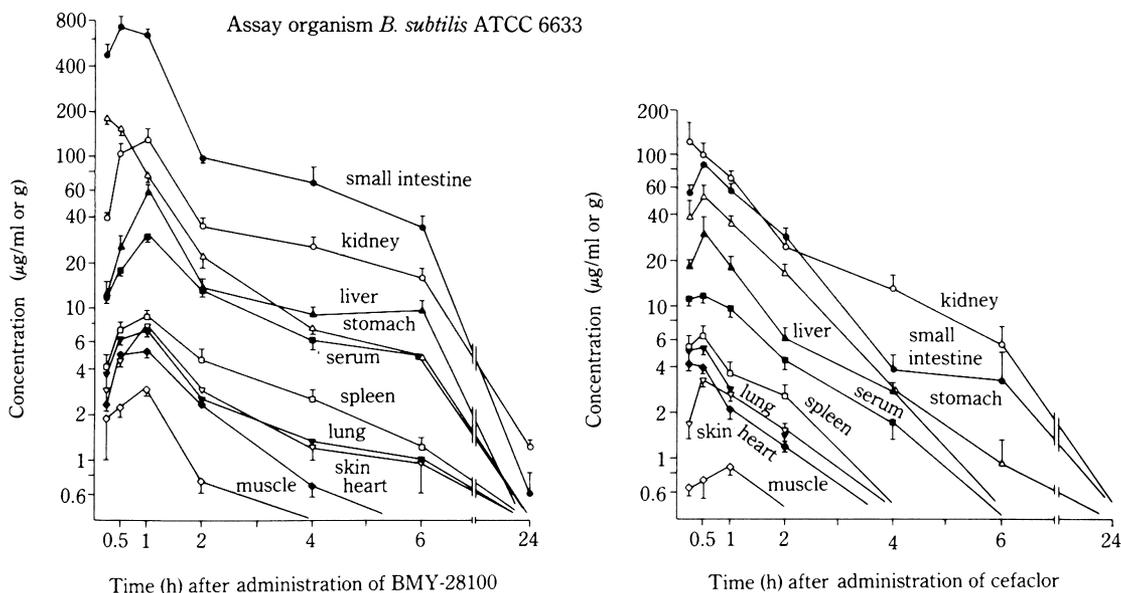


Fig. 2. Serum and tissue concentrations of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to rats (n=4).

Table 2. Serum and tissue concentrations of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to rats (n=4)

Organ or fluid	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or g)							
	15 min.	30 min.	1 h	2 h	4 h	6 h	24 h	
BMY-28100	serum	12.5 $\pm$ 1.5	17.9 $\pm$ 0.8	30.3 $\pm$ 1.6	13.1 $\pm$ 1.0	6.2 $\pm$ 0.9	4.9 $\pm$ 0.7	0.34 $\pm$ 0.08
	kidney	38.4 $\pm$ 4.8	106 $\pm$ 18	129 $\pm$ 22	34.5 $\pm$ 4.2	25.2 $\pm$ 3.5	15.7 $\pm$ 2.0	1.2 $\pm$ 0.06
	liver	12.1 $\pm$ 2.4	25.0 $\pm$ 4.8	59.6 $\pm$ 3.4	13.8 $\pm$ 1.7	8.9 $\pm$ 1.4	9.5 $\pm$ 1.5	<0.3
	spleen	4.0 $\pm$ 1.0	7.3 $\pm$ 0.8	8.9 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.1	2.5 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	<0.3
	lung	3.6 $\pm$ 0.6	6.4 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.4	2.5 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.08	1.0 $\pm$ 0.4	<0.3
	heart	2.3 $\pm$ 0.3	5.0 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.2	2.4 $\pm$ 0.08	0.68 $\pm$ 0.1	<0.3	<0.3
	muscle	1.8 $\pm$ 0.8	2.2 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.04	0.77 $\pm$ 0.07	<0.3	<0.3	<0.3
	skin	2.8 $\pm$ 0.4	4.6 $\pm$ 0.3	7.7 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.2	0.97 $\pm$ 0.06	<0.3
	brain	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3
	stomach	174 $\pm$ 9.8	147 $\pm$ 9.8	73.5 $\pm$ 8.8	21.0 $\pm$ 2.3	6.6 $\pm$ 1.9	4.7 $\pm$ 1.3	<0.3
	small intestine	472 $\pm$ 130	729 $\pm$ 92	629 $\pm$ 38	99.0 $\pm$ 4.1	65.0 $\pm$ 21.3	33.3 $\pm$ 6.0	0.59 $\pm$ 0.21
	Cefaclor	serum	10.9 $\pm$ 1.1	11.5 $\pm$ 0.90	9.6 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 0.40	1.7 $\pm$ 0.41	0.43 $\pm$ 0.06
kidney		56.1 $\pm$ 5.5	97.9 $\pm$ 20.6	69.2 $\pm$ 7.0	23.9 $\pm$ 2.0	12.7 $\pm$ 3.3	5.4 $\pm$ 2.1	<0.4
liver		18.4 $\pm$ 1.2	29.8 $\pm$ 8.6	18.4 $\pm$ 3.1	6.0 $\pm$ 1.2	2.7 $\pm$ 0.33	<0.4	<0.4
spleen		5.4 $\pm$ 1.0	6.4 $\pm$ 0.73	3.6 $\pm$ 0.63	2.6 $\pm$ 0.42	<0.4	<0.4	<0.4
lung		5.5 $\pm$ 0.90	5.4 $\pm$ 0.55	2.9 $\pm$ 0.12	1.4 $\pm$ 0.06	<0.4	<0.4	<0.4
heart		4.4 $\pm$ 0.73	4.0 $\pm$ 0.36	2.1 $\pm$ 0.36	1.2 $\pm$ 0.03	<0.4	<0.4	<0.4
muscle		0.62 $\pm$ 0.07	0.71 $\pm$ 0.16	0.86 $\pm$ 0.08	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
skin		1.6 $\pm$ 0.25	3.2 $\pm$ 0.70	2.5 $\pm$ 0.13	1.5 $\pm$ 0.03	<0.4	<0.4	<0.4
brain		<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
stomach		39.9 $\pm$ 13.8	53.9 $\pm$ 8.5	35.5 $\pm$ 4.1	16.6 $\pm$ 2.0	2.7 $\pm$ 0.81	0.92 $\pm$ 0.42	<0.4
small intestine		121 $\pm$ 44.5	95.5 $\pm$ 1.5	58.0 $\pm$ 9.6	27.6 $\pm$ 4.1	3.8 $\pm$ 0.87	3.2 $\pm$ 1.8	<0.4

The data represent the mean  $\pm$  SE of four animals

る生育阻止帯は検出されなかった(Fig. 3)。

#### 6. 人工胃液, 腸液中での安定性

BMY-28100またはCCLの人工胃液(pH 1.2)および人工腸液(pH 6.8)中での安定性をFig. 4に示した。BMY-28100およびCCL共に胃液中では安定であるが腸液中では, 4時間後にBMY-28100は約30%, CCLは約55%の力価減少が認められた。

#### 7. 蛋白結合率

BMY-28100およびCCLのヒト並びに各種実験動物の血清蛋白に対する結合率をTable 6に示した。BMY-28100の蛋白結合率は, 21~38%であり, CCLに

比べ全ての血清に対して高かった。

### Ⅲ. 考 察

BMY-28100の*in vitro*, *in vivo*における抗菌力は, CCLに比べグラム陽性菌に対して優れ, グラム陰性菌に対しては, 同程度と報告されており<sup>2-4)</sup>, ヒトでの経口投与後の体内動態が良好であることが報告されている<sup>5)</sup>。

今回, われわれは, マウス, ラットにおけるBMY-28100の体内動態をCCLのそれと比較検討した。

BMY-28100 50mg/kgをマウス, ラットに経口投与した時の血中および血清中濃度は, 1時間後に最高に達し, その値( $C_{max}$ )は, マウスにおいて27 $\mu$ g/ml, ラットにお

Table 3. Urinary excretion of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to mice (n=5)

Compound	Urinary excretion (%)				
	0~2 h	2~4	4~6	6~24	total
BMY-28100	33	18	1.1	23	75
Cefaclor	43	7.1	3.0	7.0	60

Table 4. Urinary and fecal excretion of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to normal rats (n=4)

Time (h)	Excretion (% of dose)			
	BMY-28100		cefaclor	
	urine	feces	urine	feces
0~2	15.4 $\pm$ 5.0	ND*	15.6 $\pm$ 8.3	ND
2~4	19.5 $\pm$ 6.6	ND	23.6 $\pm$ 7.9	ND
4~6	24.0 $\pm$ 5.8	ND	3.5 $\pm$ 1.6	ND
6~24	2.9 $\pm$ 0.5	ND	0.31 $\pm$ 0.05	ND
Total	61.8 $\pm$ 4.6		43.0 $\pm$ 2.9	

\* Not detected

Data represent the mean  $\pm$  SE of four animals

Table 5. Biliary excretion of BMY-28100 and cefaclor after oral administration of 50 mg/kg to bile-duct cannulated rats (n=4)

Time (h)	Biliary excretion (% of dose)	
	BMY-28100	cefaclor
0~2	3.0 $\pm$ 1.7	1.1 $\pm$ 0.83
2~4	3.1 $\pm$ 1.2	0.74 $\pm$ 0.41
4~6	1.7 $\pm$ 0.4	0.85 $\pm$ 0.55
6~24	2.3 $\pm$ 0.8	1.1 $\pm$ 0.62
Total	10.1 $\pm$ 3.0	3.8 $\pm$ 0.40

Data represent the mean  $\pm$  SE of four animals

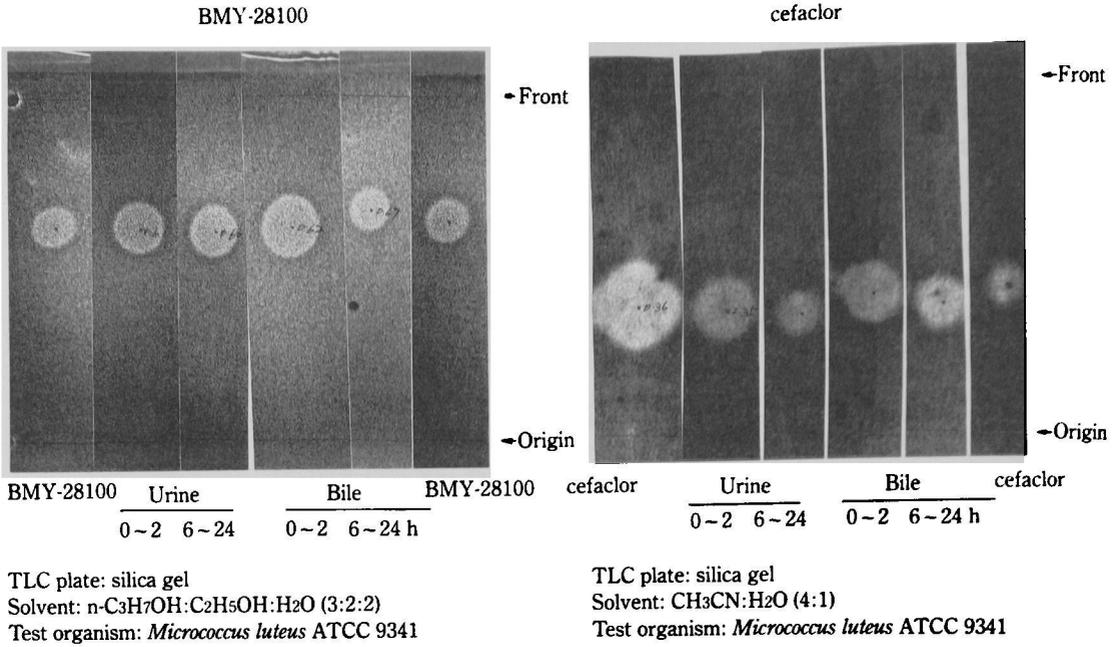


Fig. 3. Bioautograms of urine and bile after oral administration of BMY-28100 and cefaclor to rats.

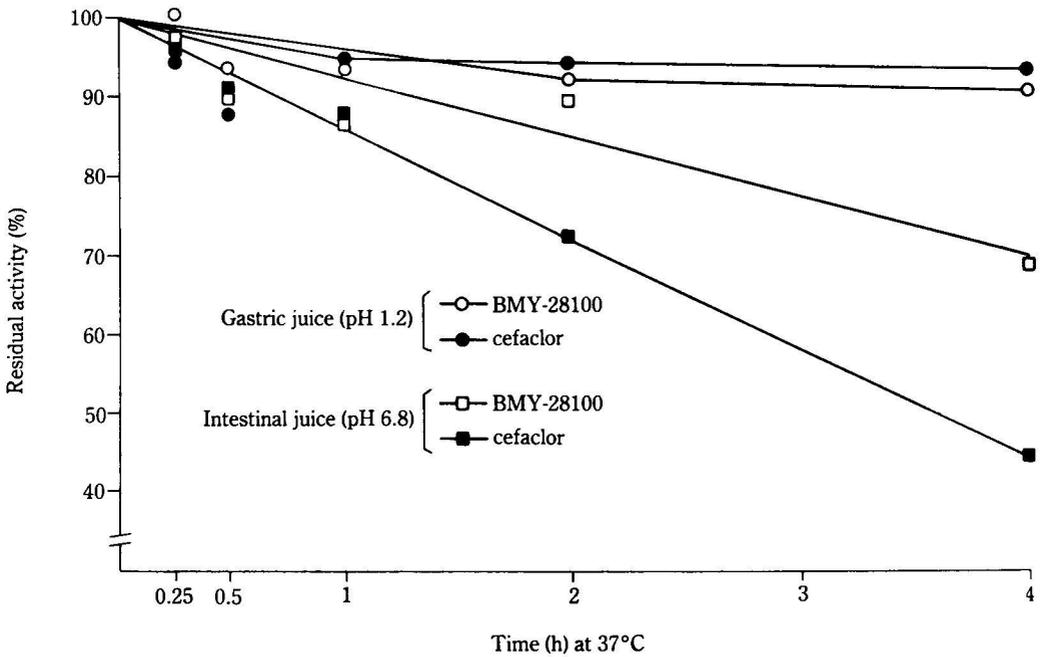


Fig. 4. Stability of BMY-28100 and cefaclor in synthetic gastric and intestinal juices (200 µg/ml).

Table 6. Protein binding of BMY-28100 and cefaclor with various sera

Serum	Binding (%)	
	BMY-28100	cefaclor
Human	34	28
Dog	33	7.3
Rat	38	31
Mouse	21	18

Incubation : 37°C, 1 h, 50 µg/ml  
Ultrafiltration method

いて30 µg/mlで, CCL投与群のラット(11.5 µg/ml)より高値であり, BMY-28100の血中半減期もCCLより両動物において長かった。その為, BMY-28100のAUCが, マウスでは1.5倍, ラットでは, 3倍以上大きかった。BMY-28100の優れた薬物動態は, 吸収性の良さばかりでなく, CCLに比べて消化器内や血清中<sup>2)</sup>でより安定であることが関与しているものと考えられる。各臓器内濃度は, 血清中濃度の推移に伴って変化し小腸>胃>腎臓>肝臓>脾臓>皮膚>肺>心臓>筋肉の順に高い濃度を示した。BMY-28100の組織内濃度は全ての臓器においてCCLより高く, 血清中濃度をよく反映していた。

BMY-28100およびCCL共に尿中に主に排泄されるが, 排泄率は, BMY-28100の方がCCLより明らかに高かった。一方, 胆汁中にはBMY-28100は10%, CCLは3.8%排泄された。糞中には両薬剤共に抗菌活性が認められないことから, 腸内細菌の産生するβ-lactamaseにより分解されるものと考えられ, 腸内細菌叢に影響が少ないものと推測される。BMY-28100はCCLより人工腸液中で安定であり, また血清蛋白結合率も高いことが, その体内動態の良さに関与していると思われる。

#### 謝 辞

本稿を終えるに当り本研究に協力をいただきました山中美由紀, 太田暁美, 藤村裕子, 森 美恵子, 梁田優子の諸氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) NAITO T, HOSHI H, ABURAKI S, ABE Y, OKUMURA J, TOMATSU K, KAWAGUCHI H : Synthesis and structure-activity relationships of a new oral cephalosporin, BMY-28100 and related compounds. *J. Antibiotics* 40 : 991~1005, 1987
- 2) TOMATSU K, ANDO S, MASUYOSHI S, KONDO S, HIRANO M, MIYAKI T, KAWAGUCHI H . *In vitro* and *in vivo* evaluations of BMY-28100, a new oral cephalosporin. *J. Antibiotics* 40 : 1175~1183, 1987
- 3) LEITNER F, PURSIANO T A, BUCK R E, TSAI Y H, CHISHOLM D R, MISIEK M, DESIDERIO J V, KESSLER R E : BMY-28100, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 238~243, 1987
- 4) CHIN N X, NEU H C : Comparative antibacterial activity of new oral cephalosporin, BMY-28100. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 : 480~483, 1987
- 5) BARBHAIIYA R H, SHUKLA U A, PITTMAN K A . A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of BMY-28100, a new oral cephalosporin, and cefaclor. The 27th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemother. Oct. 1987, New York

## ABSORPTION, DISTRIBUTION, METABOLISM AND EXCRETION OF BMY-28100 IN MICE AND RATS

MINORU HIRANO, SHINJI MASUYOSHI, SHOICHIRO KONDO, YASUMI ASAI, KOZO TOMATSU and TOSHIKAZU OKI

Tokyo Research Center, Bristol-Myers Research Institute, Ltd.,

2-9-3 Shimomeguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

We studied the pharmacokinetics of BMY-28100 after an oral administration of 50mg/kg and compared them with those after the same dose of cefaclor in mice and rats, with the following results.

1. The serum level of BMY-28100 in mice and rats reached a peak (27 and 30 $\mu$ g/ml, respectively) 1h after oral administration of 50mg/kg and declined with a half-life of 1-2h, which was significantly longer than that of cefaclor. The area under the curve (AUC) value of BMY-28100 was about 3 times greater than that of cefaclor in rats.

2. After oral administration of BMY-28100 to rats, the drug was rapidly distributed in various tissues. The concentration of BMY-28100 in the small intestine, stomach, kidneys and liver was higher than in serum. The tissue levels declined in parallel with the serum level and were higher than those of cefaclor in all the tissues examined except for the brain, in which no antibacterial activity was obtained for either cephalosporin.

3. The urinary excretion rate of orally administered BMY-28100 within 24h was 75% in mice and 62% in rats, higher than those of cefaclor (60% and 43%). BMY-28100 also showed higher biliary excretion (10%) than cefaclor (3.8%) in rats. On the other hand, no antibacterial activity was observed in the feces of rats given BMY-28100 and cefaclor. Nor was any microbiologically active metabolite other than the intact compound detected in the urine and bile of rats.

4. BMY-28100 and cefaclor were stable in synthetic gastric juice (pH1.2), whereas the degradation rate of BMY-28100 (32%) was slower than that of cefaclor (56%) in synthetic intestinal juice (pH6.8) for 4h.

5. The protein binding rates of BMY-28100 were higher than those of cefaclor in various sera.