



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

641 351

<p>⑰ Gesuchsnummer: 6803/79</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 23.07.1979</p> <p>㉓ Priorität(en): 25.07.1978 JP 53-90001</p> <p>㉔ Patent erteilt: 29.02.1984</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29.02.1984</p>	<p>⑦③ Inhaber: Toyama Chemical Co., Ltd., Shinjuku-ku/Tokyo 160 (JP)</p> <p>⑦② Erfinder: Hiroshi Kichijima, Toyama-shi (JP) Junko Kidani, Takaoka-shi (JP) Mariko Tanimoto, Kaminiikawa-gun/Toyama-ken (JP) Harumitsu Hiroshima, Oyabe-shi (JP) Isamu Saikawa, Toyama-shi (JP)</p> <p>⑦④ Vertreter: Ammann Patentanwälte AG Bern, Bern</p>
--	--

⑤④ **Rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel.**

⑤⑦ Es wird ein rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel geschaffen, welches 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl-carboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz enthält, sowie eine ölige Grundlage und ein nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel und/oder ein anionisches oberflächenaktives Mittel und/oder ein Gallensäuresalz. Dieses Mittel wird vom lebenden Körper ausgezeichnet resorbiert und führt während einer langen Zeitdauer zu einer hohen Konzentration des Wirkstoffs im Blut.

PATENTANSPRÜCHE

1. Rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder deren pharmazeutisch verträglichem Salz, einer öligen Grundlage, einem nichtionischen oberflächenaktiven Mittel und/oder einem anionischen oberflächenaktiven Mittel und/oder einem Gallensäuresalz.

2. Mittel nach Anspruch 1, bestehend im wesentlichen aus 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder dem pharmazeutisch akzeptablen Salz, einer Ölgrundlage und einem nichtionischen oberflächenaktiven Mittel.

3. Mittel nach Anspruch 1, bestehend im wesentlichen aus 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder deren pharmazeutisch akzeptablem Salz, einer öligen Grundlage und einem anionischen oberflächenaktiven Mittel.

4. Mittel nach Anspruch 1, bestehend im wesentlichen aus 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder deren pharmazeutisch akzeptablem Salz, einer öligen Grundlage und einem Gallensäuresalz.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die ölige Grundlage mindestens ein Vertreter aus der Gruppe Fette und Öle; hydrierte Fette und Öle; Mineralöle; höhere aliphatische Alkohole; höhere Fettsäureester; höhere Fettsäuren; Wachse; Triglyceride von natürlichen gesättigten Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen ist.

6. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die ölige Grundlage mindestens ein Pflanzenöl ist.

7. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die ölige Grundlage mindestens ein Vertreter aus der Gruppe Erdnussöl, Sesamöl, Soyabohnenöl, Maisöl, Rapssamenöl, Baumwollsaamenöl, Rizinusöl, Tubakiöl, Kokosnussöl, Olivenöl, Mohnsamenöl, Kakaobutter, Laurinbutter, Rindertalg, Squalen, Wollfett, Vaseline, Paraffin, Siliconöl, Isopropylmyristat, n-Butylmyristat, Isopropylolinol, Cetylricinolat, Stearylricinolat, Diäthylsebacat, Diisopropyladipat, Cetylalkohol, Stearylalkohol, gebleichtes Bienenwachs, Spermaceti, Japan-Wachs, Stearinsäure, Ölsäure oder Palmitinsäure ist oder ein Gemisch eines Triglycerids einer natürlichen höheren gesättigten Fettsäure mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, bei dem sämtliche Hydroxyl-Gruppen verestert sind, und eines Triglycerids einer natürlichen höhe-

ren gesättigten Fettsäure mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, bei dem ein Teil der Hydroxylgruppen verestert ist.

8. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die ölige Grundlage Erdnussöl, Maisöl, ein Triglycerid einer höheren Fettsäure oder Soyabohnenöl ist.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das nichtionische oberflächenaktive Mittel ein Polyoxyäthylen-höh.-Alkohol-Äther, ein Polyoxyäthylenalkyläther, ein Polyoxypropylen-polyoxyäthylenalkyläther oder ein Fettsäureester der Saccharose ist.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das nichtionische oberflächenaktive Mittel ein solches vom Polyäthylenglykol-Typ mit einem HLB-Wert von 10 bis 14 ist.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das anionische oberflächenaktive Mittel ein Alkylsulfat oder ein Dialkylsulfosuccinat ist.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Gallensäuresalz Natriumtauroglykolat, Natriumglykolat oder Natriumtaurocholat ist.

13. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der öligen Grundlage das 1- bis 20fache des Gewichts der

7-[D(-)- α -(4-Äthyl-1,2-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder deren Salz beträgt und dass die Gesamtmenge des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels, des anionischen oberflächenaktiven Mittels und des Gallensäuresalzes 1 bis
20 Gew.-%, bezogen auf die ölige Grundlage, beträgt.

14. Mittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der öligen Grundlage das 2- bis 18fache des Gewichts der

7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
oder deren Salz ist und dass die Gesamtmenge des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels, des anionischen oberflächenaktiven Mittels und des Gallensäuresalzes 5 bis 10
Gew.-%, bezogen auf die ölige Grundlage, beträgt.

15. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz der

7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
ein Alkalimetallsalz, ein Erdalkalimetallsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz einer organischen Base ist.

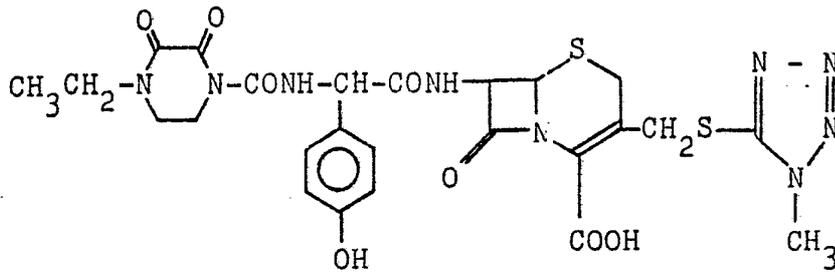
16. Mittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Salz der

7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Ammonium-, Procain-, Dibenzylamin-, N-Benzyl- β -phenäthyl-
amin-, 1-Ephenamin-, Arginin- oder Trishydroxymethyl-
amin-Salz ist.

Die Erfindung betrifft ein rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel mit einem Cephalosporin als Wirkstoff.

Der Ausdruck «Cephalosporin» bedeutet im folgenden 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-

65 p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-
zoly)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure
der nachstehenden Strukturformel oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben (GB-PS 1 508 071 und 1 517 098):



Die Verbindung der obigen Strukturformel wird im folgenden als Verbindung A bezeichnet. Die Verbindung A zeigt ein breites antibakterielles Spektrum gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien. Sie ist insbesondere wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus*-Arten, welche schwerwiegende Infektionserkrankungen hervorrufen. Ferner ist diese Verbindung A stabil gegenüber von Bakterien gebildeter β -Lactamase. Somit ist die Verbindung A ein äusserst brauchbares therapeutisches Mittel zur Behandlung von Infektionserkrankungen des Menschen.

Wenn man die Verbindung A in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes injiziert (durch intravenöse Injektion, durch intramuskuläre Injektion oder durch Tropfinfusion), so wird sie ausgezeichnet im lebenden Körper resorbiert. Solche Injektionen bereiten jedoch Schwierigkeiten, insbesondere wenn der Patient das Mittel zuhause anwenden will, und die erforderlichen Injektionen führen zu Schmerzen, welche insbesondere bei Kindern Furcht auslösen. Andererseits ist allgemein die orale Verabreichung oder die rektale Verabreichung (in Form von Suppositorien) vorteilhaft, da diese Verabreichungsart relativ einfach ist und keine Furcht hervorruft. Wenn man jedoch die Verbindung A oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben oral verabreicht, so wird sie nur in geringem Masse im lebenden Körper resorbiert, so dass man eine hohe Konzentration im Blut nicht erreichen kann. Ferner wurde festgestellt, dass man bei rektaler Verabreichung der Verbindung A oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes in Form einer Dispersion in einer öligen Grundlage oder in einer wasserlöslichen Grundlage gemäss herkömmlichen Methoden der Wirkstoff nur in geringem Masse im lebenden Körper resorbiert wird und keine Wirkungen zeigt.

Es wurden daher erhebliche Anstrengungen unternommen, um ein rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel zu schaffen, welches zu einer ausgezeichneten Resorption des Wirkstoffs im lebenden Körper führt sowie zu einer hohen Konzentration des Wirkstoffs im Blut während einer langen Zeitdauer. Es wurde festgestellt, dass bei einer gleichförmigen Dispersion der Verbindung A oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben in einem Gemisch einer öligen Grundlage und eines nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittels und/oder eines anionischen oberflächenaktiven Mittels oder eines Gallensäuresalzes ein rektal verabreichbares Mittel erhalten wird, welches zu einer ausgezeichneten Resorption der Verbindung A im lebenden Körper und zu einer hohen Konzentration des Wirkstoffs im Blut führt.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel mit einem Cephalosporin als Wirkstoff zu schaffen.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, ein pharmazeutisches Mittel mit einem Cephalosporin als Wirkstoff zu schaffen, welches bei rektaler Verabreichung zu einer ausgezeichneten Resorption des Wirkstoffs im lebenden Körper und zu einer hohen Konzentration des Wirkstoffs während einer langen Zeitdauer führt.

Erfindungsgemäss wird ein rektal verabreichbares pharmazeutisches Mittel geschaffen, welches als Wirkstoff 15 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetatamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetra-20 zolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben enthält sowie eine ölige Grundlage und ein nichtionisches oberflä-25 chenaktives Mittel und/oder ein anionisches oberflächenaktives Mittel und/oder ein Gallensäuresalz.

Wenn ein pharmazeutisch verträgliches Salz der Verbindung A eingesetzt wird, so erzielt man eine besonders hohe Konzentration im Blut. Als pharmazeutisch verträgliches 25 Salz der Verbindung A kommen z. B. Salze mit Alkalimetallen in Frage, insbesondere Natrium-Salze und Kalium-Salze oder dgl., sowie Salze mit Erdalkalimetallen, z. B. Calcium-Salze, Magnesium-Salze oder dgl.; Ammonium-Salze; Salze mit organischen Basen, wie Procain, Dibenzylamin, N-Benzyl- β -phenäthylamin, 1-Ephenamin, Arginin, Trishydroxy-30 methylaminomethan und dergleichen.

Als nichtionische oberflächenaktive Mittel kann man z. B. Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther des Polyäthylenglykol-Typs verwenden (z. B. Emulgen 120, Emulgen 220, 35 Emulgen 408 und Emulgen 420, von Kao Sekken sowie Nikkol BC-15TX, Nikkol BC-20TX und Nikkol BO-20, von Nikko Chemicals); Polyoxyäthylenalkylaryläther (z. B. Emulgen 920, von Kao Sekken, und Nikkol NP-7,5, von Nikko Chemicals); Polyoxypropylenpolyoxy-40 äthylenalkyläther (z. B. Pluronic L62, von Asahi Denka); Zuckerester vom Fettsäureester-Typ (z. B. DK Ester F-140 von Dai-ichi Kogyo Seiyaku) und dergleichen. Im allgemeinen sind nicht-ionische oberflächenaktive Mittel des Polyäthylenglykol-Typs mit einem HLB-Wert von 10 bis 14 45 bevorzugt im Vergleich zu nicht-ionischen oberflächenaktiven Mitteln vom mehrwertigen Alkohol-Typ.

Als anionische oberflächenaktive Mittel kommen z. B. Alkylsulfate in Frage (insbesondere Emerl 10-Pulver von Kao Sekken); sowie Dialkylsulfosuccinate (z. B. Rapizol 50 B-90 von Nippon Oil + Fats Co., Ltd.) sowie Salze der Gallensäuren und von Konjugaten derselben, insbesondere von Glycosäuren und Taurosäuren, z. B. Natriumtauroglycolat, Natriumglycolat, Natriumtaurocholol und dergleichen.

Erfindungsgemäss können mindestens zwei verschiedene 55 der obengenannten oberflächenaktiven Mittel im Gemisch eingesetzt werden.

Die Gesamtmenge des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels, des anionischen oberflächenaktiven Mittels und des Gallensäuresalzes beträgt gemäss vorliegender Erfindung 60 vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der öligen Grundlage. Eine Menge von 5 bis 10 Gew.-% ist besonders bevorzugt.

Als ölige Grundlage für das erfindungsgemässe Mittel kommen z. B. Grundlagen für rektal verabreichbare Mittel 65 in Frage, welche an sich keine pharmazeutische Aktivität entfalten und üblicherweise zur Herstellung von Salben, Suppositorien oder dgl. verwendet werden. Es eignen sich insbesondere Fette und Öle sowie Erdnussöl, Sesamöl, Soya-

bohnenöl, Rizinusöl, Maisöl, Rapssamenöl, Baumwoll-samenöl, Tubakiöl, Kokosnussöl, Olivenöl, Mohnsamenöl, Kakaobutter, Laurinbutter, Rindertalg, Squalen, Wollfett oder dgl., sowie Fette und Öle, welche durch chemische Um-
 5 setzung, z. B. durch Hydrierung oder dgl., modifiziert wur-
 den; Mineralöle, wie Vaseline, Paraffin, Silikonöl und dgl.;
 sowie höhere Fettsäureester, wie Isopropylmyristat, n-Butyl-
 myristat, Isopropylolinolat, Cetylricinolat, Stearylricinolat,
 Diäthylsebacat, Diisopropyladipat, und dgl.; höhere ali-
 10 phatische Alkohole, wie Cetylalkohol, Stearylalkohol und
 dgl.; Wachse, wie gebleichtes Bienenwachs, Spermaceti, Ja-
 pan-Wachs und dgl.; höhere Fettsäuren, wie Stearinsäure,
 Ölsäure, Palmitinsäure und dgl.; Gemische von Trigly-
 ceriden von natürlich auftretenden gesättigten Fettsäuren
 mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, wobei die Gesamtmenge
 der Hydroxylgruppen verestert ist, und von Triglyceriden
 dieser Fettsäuren, wobei ein Teil der Hydroxylgruppen ver-
 15 estert ist. Pflanzenöle sind besonders bevorzugt.

Diese Ölgrundlagen können jeweils alleine oder zu zwei-
 20 oder mehreren gemischt eingesetzt werden. Die Menge
 der Ölgrundlage beträgt vorzugsweise das 1- bis 20fache des
 Gewichts der Verbindung A oder des pharmazeutisch akzep-
 tablen Salzes derselben und insbesondere das 2- bis 18fache.

Bei der Herstellung des erfindungsgemässen Mittels wen-
 25 den das nichtionische oberflächenaktive Mittel und/oder das
 Gallensäuresalz zunächst in der öligen Grundlage disper-
 giert, und die erforderliche Menge der Verbindung A oder
 des pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben wird zu
 der erhaltenen Dispersion gegeben und ebenfalls gleichfö-
 30 rmig dispergiert. Die Reihenfolge der Zugabe der Grundlage,
 der oberflächenaktiven Mittel und des Cephalosporins ist je-
 doch nicht auf diesen Fall beschränkt. Die Teilchengrösse
 der Verbindung A und des pharmazeutisch verträglichen
 Salzes derselben beträgt vorzugsweise 100 μ oder weniger.

Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung
 aus dem so erhaltenen Mittel formt man die üblichen Anal-
 35 Suppositorien oder man stellt Suspensionen oder Salben her,
 in denen das oberflächenaktive Mittel und das Cephalo-
 sporin in der öligen Grundlage dispergiert sind. Diese Su-
 sensionen oder Salben können in einer weichen Kapsel ein-
 geschlossen werden. Alternativ kann man die Dispersion
 oder die Salbe auch in eine Tube füllen zum Zwecke der Ein-
 40 füllung des Mittels bei Gebrauch. Zu diesen Zubereitungen
 kann man Antioxidantien geben, z. B. Tocopherol, BH A,
 NDGA und dgl.; Synergisten, wie Phosphorsäure, Zitronen-
 säure, Ascorbinsäure, Malonsäure; antiseptische Mittel; Ein-
 schliessungsmittel; übliche Trägerstoffe oder dergleichen.

Die effektive Verabreichungsmenge des erfindungsge-
 45 mässen Mittels hängt ab von der Verbindung A oder vom
 pharmazeutisch verträglichen Salz derselben. Die Menge der
 Verbindung kann so gewählt werden, dass diese in der
 0,2fachen bis 3fachen Menge der effektiven Verabreichungs-
 menge im Falle einer Injektion vorliegt.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen
 näher erläutert.

Anwendungsbeispiel

Eine Dispersion der Verbindung A oder des Natriumsal-
 zes derselben in einem Gemisch einer öligen Grundlage und
 5 verschiedener oberflächenaktiver Stoffe und/oder Gallen-
 säuresalze; Dispersion des Natriumsalzes der Verbindung A
 in einer physiologischen Salzlösung als Injektionsflüssigkeit
 (Vergleich); Dispersion des Natriumsalzes der Verbindung A
 in Wasser (Vergleich); Dispersion des Natriumsalzes der
 10 Verbindung A in einer öligen Grundlage (Erdnussöl)(Ver-
 gleich); Dispersion des Natriumsalzes der Verbindung A in
 einer wasserlöslichen Grundlage (Propylenglykol)(Ver-
 gleich).

Diese Mittel werden rektal, oral oder durch Injektion
 verabreicht, und die Änderungen der Konzentration im Blut
 15 nach der Injektion werden ermittelt und verglichen.

Die Mittel werden folgendermassen verabreicht:
 Im Falle der rektalen Verabreichung wird das Mittel durch
 den Anus in das Rektum von männlichen Wistar-Ratten
 (Gewicht: etwa 350 g) eingeführt, welche während 15 Stun-
 20 den keine Nahrung erhielten. Hierzu wird entweder ein klei-
 nes Injektionsgerät verwendet oder das Mittel wird in Form
 eines Witepsol-Suppositoriums eingeführt. Letzteres wird er-
 halten durch Giessen der Probe in eine Suppositorien-Form
 und nachfolgendes Erstarren. Nach der Verabreichung wird
 25 der Anus mit chirurgischem Nahtmaterial Nr. 4 bis 6 zuge-
 näht.

Im Falle der oralen Verabreichung wird das jeweilige
 Mittel den Ratten mittels einer Sonde für Ratten verab-
 reicht.

Die Messung der Konzentration im Blut wird folgender-
 30 massen durchgeführt: In bestimmten Zeitintervallen wird
 eine Operation am Hals der Ratte durchgeführt und eine
 kleine Menge Blut wird aus der Jugular-Vene entnommen
 und die Konzentration der Verbindung in der Blutprobe
 35 wird quantitativ nach einem herkömmlichen Bioassay-Ver-
 fahren bestimmt. Als Prüfbakterium verwendet man *Bacillus*
subtilis ATCC 6633. Das Kulturmedium wird bereitet, in-
 dem man Wasser zu einem Gemisch von 5 g Pepton, 3 g
 Fleischextrakt und 15 g Agar gibt, und zwar in einer solchen
 40 Menge, dass das Gesamtvolumen 1 l beträgt. Der pH wird
 auf 6,2 eingestellt. Das Volumen der Keimschicht beträgt
 8 ml.

Zur Messung von Konzentrationen bis hinab zu 2 μ g/ml
 oder darunter verwendet man als Prüfbakterium *Micrococ-
 45 cus luteus* ATCC 9341. Das Kulturmedium wird bereitet
 durch Zusatz von Wasser zu einem Gemisch von 10 g Pep-
 ton, 1,5 g Natriumchlorid, 5 g Fleischextrakt und 15 g Agar,
 und zwar in einer solchen Menge, dass das Gesamtvolumen
 1 l beträgt. Der pH wird auf 6,5 eingestellt. Das Volumen
 50 der Keimschicht beträgt 8 ml.

Das Serum wird von der Blutprobe durch Zentrifugieren
 bei 3000 Umdrehungen/min abgetrennt und bei 37°C wäh-
 55 rend 16 bis 20 Stunden nach der Papierscheibenmethode kul-
 tiviert. Dann werden die Ergebnisse geprüft. Eine 1%ige
 Phosphatpufferlösung (pH 6,0) wird als Lösung für die Eich-
 kurve verwendet. Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 1
 zusammengestellt.

Tabelle 1
(Menge der Verbindung A oder des Natriumsalzes derselben: 100 mg/kg)

Verabreichungs- verfahren	Zusammensetzung				Konzentration im Blut (mcg/ml)					
	Verbindung A oder Natriumsalz derselb. und Grundlage	Oberflächenaktives Mittel oder Gallensäure Typ	Menge %		15 min	30 min	60 min	120 min	240 min	
Ver- gleich	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	5%	–	–	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
		Wasser	95%							
	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	5%	–	–	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
		Erdnussöl	95%							
	rektal	Verbindung A	5%	–	–	0,8	0,3	0,2	<0,1	<0,1
		Erdnussöl	95%							
Erfin- dung	oral	Verbindung A	5%	–	–	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
		Wasser	95%							
	oral	Natriumsald der Verbindung A	5%	–	–	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
		Wasser	95%							
	rektal	Verbindung A	5%	Nikkol						
		Erdnussöl	90%	BC-20 TX	5	31,0	39,0	8,7	1,7	0,5
	rektal	Verbindung A	10%	Emulgen	5	8,4	8,3	5,3	2,2	0,7
		Maisöl	85%	408						
	rektal	Verbindung A	10%	Nikkol	10	20,0	30,0	20,0	7,2	1,7
		Witepsol H-15	80%	BC-20 TX						
	rektal	Verbindung A	20%	Emulgen	10	18,0	30,0	33,0	14,0	6,4
		Witepsol H-15	70%	408						
	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	5%	Emerl 10	5	10,5	2,6	1,2	0,2	<0,1
		Erdnussöl	90%	Pulver						
	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	5%	Nikkol	5	36,0	32,0	10,0	1,5	0,3
		Erdnussöl	90%	BC-20 TX						
	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	10%	Emulgen	10	11,5	12,8	7,2	1,6	0,3
		Maisöl	80%	408						
	rektal	Natriumsalz der Verbindung A	10%	Nikkol	10	13,0	16,7	15,4	8,0	3,4
		Soyabohnenöl	80%	NP 7.5						
rektal	Natriumsalz der Verbindung A	20%	Emulgen	10	21,5	27,0	12,2	1,2	<0,1	
	Erdnussöl	70%	408							
rektal	Natriumsalz der Verbindung A	10%	DK Ester	10	12,4	8,3	2,3	0,9	0,4	
	Myglykol 812	80%	F-140							
rektal	Natriumsalz der Verbindung A	20%	Emulgen	10	18,0	30,0	33,0	14,0	6,4	
	Witepsol H-15	70%	408							
rektal	Natriumsalz der Verbindung A	5%	Natrium- tauro- cholat	5	12,0	6,4	1,5	0,3	<0,1	
	Erdnussöl	90%								
rektal	Argininsalz der Verbindung A	5%	Nikkol	5	6,4	3,3	0,7	<0,1	<0,1	
	Erdnussöl	90%	BC-20 TX							
rektal	Argininsalz der Verbindung A	10%	Pluronic	10	5,3	4,6	1,9	0,7	0,3	
	Soyabohnenöl	80%	L-62							

Man erkennt aus Tabelle 1, dass bei rektaler Verabreichung des erfindungsgemässen Mittels eine wesentlich höhere Kon-

zentration im Blut erzielt wird als bei oraler oder rektaler Verabreichung der Vergleichsproben.

Herstellungsbeispiel 1

In 85 g Maisöl werden 5 g des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels Polyoxyäthylenoleylalkoholäther (Emulgen 408) dispergiert, und danach werden 10 g 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure zu der Dispersion gegeben, worauf das erhaltene Gemisch zur gleichförmigen Dispersion gerührt wird. Weiche Gelatinekapseln werden mit der erhaltenen Dispersion gefüllt, und zwar in einer Menge von 1,25 g pro Kapsel. Man erhält ein Suppositorium in Form einer weichen Kapsel.

Herstellungsbeispiel 2

Auf einem Wasserbad werden bei 38 bis 45 °C 80 g eines Triglycerids einer höheren Fettsäure [Witepsol H-15 (Dynamit)] geschmolzen, worauf darin 10 g eines nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittels, nämlich von Polyoxyäthylenoleylalkoholäther (Nikkol BC-20TX) aufgelöst werden. Danach werden

10 g 7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carbonsäure zu der Lösung gegeben. Das gebildete Gemisch wird unter Bildung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. Diese wird sodann auf eine Temperatur in der Nähe des Gefrierpunktes abgekühlt und danach in eine Form für rektale Suppositorien gegossen. Man erhält ein festes Suppositorium.

Herstellungsbeispiel 3

80 g Soyabohnenöl werden mit 10 g des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels Polyoxyäthylenonphenyläther (Nikkol NP 7,5) unter Dispersion versetzt, und danach werden

10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-Äthyl-1,2-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

zu der erhaltenen Dispersion gegeben. Das erhaltene Gemisch wird sodann unter Bildung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. In der gleichen Weise wie bei Herstellungsbeispielen 1 werden weiche kapselförmige Suppositorien hergestellt.

Herstellungsbeispiel 4

80 g Maisöl werden mit 10 g des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels Emulgen 408 versetzt, und danach gibt man

10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

zu dem erhaltenen Gemisch gegeben, worauf die Mischung zur Herbeiführung einer gleichförmigen Dispersion gerührt wird. In gleicher Weise wie bei Herstellungsbeispiel 1 wird sodann ein Suppositorium in Form einer weichen Kapsel hergestellt.

Herstellungsbeispiel 5

Zu 80 g Maisöl gibt man 10 g eines nichtionischen oberflächenaktiven Mittels (Emulgen 408) und sodann 10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarb-

oxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat. Das erhaltene Gemisch wird unter Bildung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. Die Dispersion wird in ein Suppositorium-Rohr gegeben.

Herstellungsbeispiel 6

Zu 90 g Erdnussöl gibt man 5 g des anionischen oberflächenaktiven Mittels Natriumlaurylsulfat (Emerl-10-Pulver) und sodann

10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat,

15 worauf das erhaltene Gemisch unter Bildung einer gleichförmigen Dispersion gerührt wird. Diese wird in ein Suppositorium-Rohr gefüllt.

Herstellungsbeispiel 7

20 Auf einem Wasserbad von 38 bis 45 °C werden 70 g des Triglycerids einer höheren gesättigten Fettsäure (Witepsol H-15) geschmolzen, worauf 10 g des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels Polyoxyäthylenoleylalkoholäther (Emulgen 408) darin aufgelöst werden. Zu der erhaltenen

25 Lösung gibt man

20 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

30 und das gebildete Gemisch wird zur Herbeiführung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. In gleicher Weise wie bei Herstellungsbeispiel 2 wird ein festes Suppositorium hergestellt.

Herstellungsbeispiel 8

35 In 80 g Erdnussöl werden 8 g Polyoxyäthylenoleylalkoholäther (Emulgen 408) und 2 g Natriumtaurocholat dispergiert, worauf

10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

40 hinzugegeben werden. Das erhaltene Gemisch wird zur Herbeiführung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. Mit dieser Dispersion wird ein Suppositorium-Rohr gefüllt.

Herstellungsbeispiel 9

Auf einem Wasserbad von 38 bis 45 °C werden 80 g eines Triglycerids einer höheren gesättigten Fettsäure (Witepsol H-15) geschmolzen, und darin werden sodann 7 g des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels Polyoxyäthylenoleylalkoholäther (Nikkol BC-20TX) aufgelöst sowie 3 g Natriumlaurylsulfat (Emerl 10-Pulver).

Zu der erhaltenen Lösung gibt man

55 10 g Natrium-7-[D(-)- α -(4-äthyl-2,3-dioxo-1-piperazinylcarboxamido)-p-hydroxyphenylacetamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazolyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylat

und das erhaltene Gemisch wird zur Herbeiführung einer gleichförmigen Dispersion gerührt. In gleicher Weise wie bei Herstellungsbeispiel 2 wird ein festes Suppositorium hergestellt.