



Ausschlusspatent

ISSN 0433-6461

(11)

0153 376

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

Int.Cl.³

3(51) C 07 D501/56

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 224 266
(31) 7934204

(22) 01.10.80
(32) 02.10.79

(44) 06.01.82
(33) GB

(71) GLAXO GROUP LIMITED;GB;
(72) BRODIE, ALASTAIR;WETHERILL, LEWIS;GB;
(73) GLAXO GROUP LIMITED;GB;
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24,

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-AMINOTHIAZOL-4-YL)-2-(2-CARBOXYPROP-2-OXYIMINO)-ACETAMIDO]-3-(1-PYRIDINIUMMETHYL)-CEPH-3-EM-4-CARBOXYLAT

(57)Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat mit ausgezeichneter

antibiotischer Aktivität, insbesondere gegenüber Organismen, welche normalerweise mit β -Lactam-Antibiotika schwer zu bekämpfen sind, für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Herstellung dieser Verbindung mit wohldefinierter kristalliner Struktur und guter Stabilität bei der Lagerung. Erfindungsgemäß wird (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in Form seines Pentahydrats mit kristalliner Struktur und guter Stabilität hergestellt. Es wird in der Weise verfahren, dass man den pH-Wert einer Lösung eines sauren oder eines basischen Salzes von (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in einem wässrigen Medium auf 2,7 bis 4,8 einstellt und dann das gewünschte Pentahydrat kristallisiert.

2 2 4 2 6 6 - 1 -

Berlin, den 10. 2. 81

C 07 C/224 266

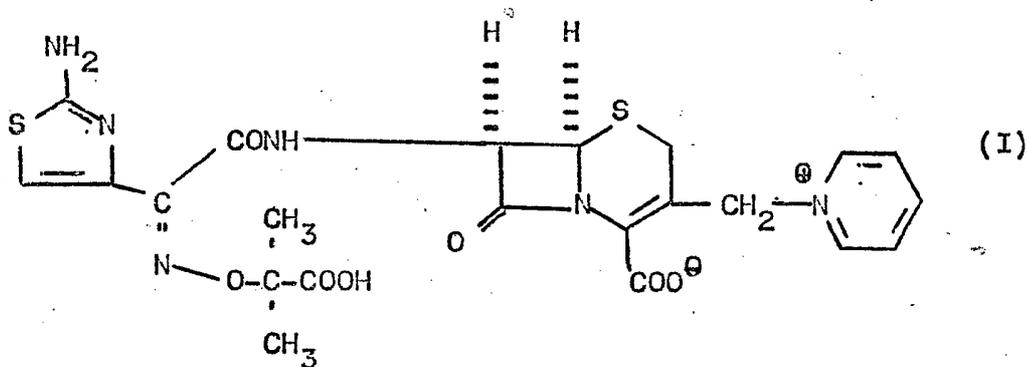
58 176 18

Verfahren zur Herstellung von (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Amino-
thiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido]-3-
(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Cephalosporinverbindungen.

Insbesondere betrifft die Erfindung Verbesserungen bei (6R,
7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxy-
imino)-acetamido]-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-
carboxylat der Formel (I)



Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen starke
antibiotische Eigenschaften auf. Sie werden als Arzneimittel
angewandt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Von der Verbindung der Formel (I), welche verschiedentlich
als Ceftazidim und GR 20263 bezeichnet wird, wurde gefunden,

10. 1. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 2 -

daß sie breitband-antibiotische Aktivität besitzt und insbesondere eine ungewöhnlich hohe Aktivität gegenüber Gram-negativen Organismen, einschließlich vieler β -Lactamase-produzierender Gram-negativer Stämme, wie dies in der GB-PS 2 025 398 beschrieben ist. Die Verbindung besitzt eine ausgezeichnete Aktivität gegen Organismen, welche normalerweise schwierig mit β -Lactam-Antibiotika zu bekämpfen sind, wie Indol-positive Proteus, Serratia, Providens und besonders Pseudomonas-Organismen, und ihre antibakteriellen Eigenschaften werden durch menschliches Serum nicht beeinträchtigt. Darüber hinaus ist die Wirkung von erhöhten Inokula gegen die Verbindung gering, und die Verbindung wird rasch bakterizid bei Konzentrationen nahe der minimalen Hemmkonzentration. Sie wird in den Körpern von kleinen Nagetieren gut verteilt und ergibt gute therapeutische Spiegel nach subkutaner Injektion. Experimentelle Infektionen bei Mäusen mit Gram-negativen Bakterien wurden unter Verwendung der Verbindung erfolgreich behandelt, und besonders wurde ein ausgezeichneter Schutz gegenüber Stämmen von Pseudomonas aeruginosa erzielt, ein Organismus, der normalerweise für die Behandlung mit Cephalosporinantibiotika nicht zugänglich ist. Dieser Schutz war vergleichbar mit der Behandlung mit einem Aminoglycosid wie Amikacin. Tests bezüglich der akuten Toxizität mit der Verbindung bei Mäusen ergaben LD_{50} -Werte über 6 g/kg. Es wurde keine Nephrotoxizität bei Ratten in Dosierungen von 2,0 g/kg beobachtet. Bei Untersuchungen an Freiwilligen zeigte die Verbindung gute pharmakokinetische Eigenschaften mit hohen und langanhaltenden Serumspiegeln nach der Injektion. Die lange Serumhalbwertszeit legt nahe, daß weniger häufige Dosierungen für weniger schwere Infektionen erforderlich sein können. Erste klinische Ergebnisse legen nahe, daß die Ver-

10. 1. 81

C 07 C/224 266

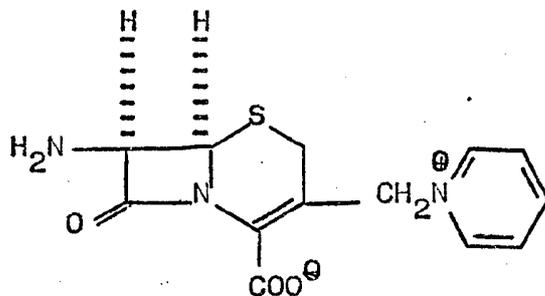
58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 3 -

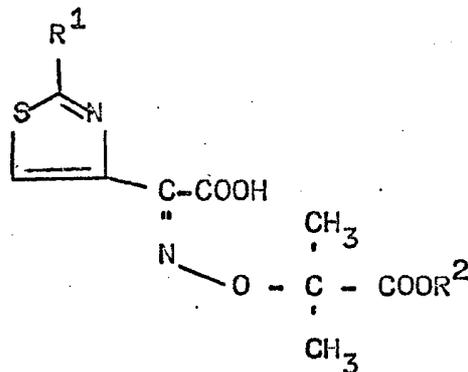
bindung in der Klinik die ausgezeichneten antibiotischen Eigenschaften, welche in-vitro und im Tierversuch gezeigt wurden, reproduziert.

In der GB-PS 2 025 398 sind auch Solvate und nichttoxische Salze, z. B. Basensalze und Säureadditionssalze, der oben erwähnten Cephalosporinverbindung beschrieben.

In der GB-PS 2 025 398 ist u. a. ein Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten Cephalosporinverbindung (I) sowie von deren Solvaten und nichttoxischen Salzen beschrieben, welche die Acylierung einer Verbindung der Formel



Vorzugsweise als Bishydrochloridsäureadditionssalz mit einer Säure der Formel



10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 4 -

(worin R¹ eine Aminogruppe oder geschützte Aminogruppe darstellt und R² eine Carboxyl-blockierende Gruppe bedeutet) oder mit einem entsprechenden acylierenden Mittel; woraufhin die folgenden Reaktionen durchgeführt werden können:

- i) Entfernung irgendwelcher Amino-schützender Gruppen und der Carboxyl-blockierenden Gruppe R² und gewünschtenfalls
- ii) Umwandlung einer Carboxylgruppe in ein nichttoxisches Salz.

Die gewünschte Verbindung der obigen Formel (I) der GB-PS 2 025 398 wurde als ein amorpher Feststoff erhalten, und ihre Stabilität war nicht besonders befriedigend, besonders bei erhöhten Temperaturen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, mit dem (6R,7R)-7- \int (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido- \int -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in kristalliner Form sowie mit hoher Reinheit und Stabilität hergestellt werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Reaktionsbedingungen aufzufinden, unter denen (6R,7R)-7- \int (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido- \int -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat als kristallines Produkt hoher Reinheit und großer Stabilität anfällt.

Es wurde nun gefunden, daß (6R,7R)-7- \int (Z)-2-(2-Aminothia-

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 5 -

zol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat (I) in Form eines kristallinen Hydrats vorteilhaft hergestellt und isoliert werden kann, das auf Grund der Analyse ein Pentahydrat ist, welches einen Aspekt der Erfindung bildet.

Das neue Hydrat der Cephalosporinverbindung (I) ist von besserer Qualität hinsichtlich seiner Kristallinität und Stabilität, außerdem ist es von größerer Reinheit. Es wurde insbesondere gefunden, daß das neue Hydrat eine wohldefinierte kristalline Struktur hat, und es wurde weiterhin gefunden, daß es bedeutend stabiler ist, selbst bei der Lagerung bei einer Temperatur von 50 °C während einer längeren Zeitdauer. Die Eigenschaften machen das Hydrat wertvoll bei der pharmazeutischen Verwendung.

Es wurde gefunden, daß das neue kristalline Hydrat zweckmäßig hergestellt werden kann aus einer Lösung eines Salzes der obigen Cephalosporinverbindung. So wird gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von (6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat geschaffen, das darin besteht, den pH-Wert einer Lösung eines Säure- oder Basensalzes von (6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in einem wäßrigen Medium auf 2,7 bis 4,8 zweckmäßig 3,0 bis 4,0, vorzugsweise 3,3 bis 4, beispielsweise etwa 3,7, einzustellen und das gewünschte Pentahydrat zu kristallisieren. Es wurde beispielsweise gefunden, daß das gewünschte kristalline Hydrat aus einer wäßrigen Lösung eines

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 6 -

Säureadditionssalzes bei Zugabe einer organischen oder anorganischen Base bei einem pH in den obigen Bereichen, vorzugsweise 3,0 bis 4,0, ausgefällt werden kann.

Basen, welche bei der Fällung verwendet werden können, umfassen beispielsweise anorganische Basen, wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate oder -bicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat und Natriumhydroxid. Ein Ausgangs-Säureadditionssalz kann gebildet werden mit einer organischen oder anorganischen Säure. Beispiele für organische Säuren, welche verwendet werden können, umfassen Carbon- und Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Toluol-p-sulfonsäure oder Methansulfonsäure. Beispiele für anorganische Säuren, welche verwendet werden können, umfassen Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure. Ein besonders geeignetes Säureadditionssalz ist das Bishydrochlorid der Verbindung (I), welches in sehr reiner Form erhalten werden kann.

Alternativ kann das neue Pentahydrat durch Zugabe einer Säure zu einer Lösung eines Basensalzes der Verbindung (I) in einem wäßrigen Medium bei einem pH in den oben erwähnten Bereichen, vorzugsweise 3,5 bis 4,2, hergestellt werden. Säuren, welche für diesen Zweck verwendet werden können, umfassen organische und anorganische Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure. Die Ausgangsbasensalze umfassen beispielsweise Alkalimetallsalze, z. B. ein Kalziumsalz; Aminosäuresalze, z. B. Lysin- und Argininsalze; und organische Basensalze, z. B. Ammonium-, Triäthylamin-, Procain-, Phenäthylbenzylamin-, Dibenzyl-

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 7 -

äthylendiamin-, Äthanolamin-, Diäthanolamin- und N-Methylglucosaminsalze.

Das wäßrige Medium kann ein Wasser-mischbares organisches Lösungsmittel enthalten, z. B. in einer Menge bis zu 60 Vol.-%. Beispiele für organische Lösungsmittel umfassen Alkohole, wie Äthanol oder Isopropanol; Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diäthyläther; Ester, wie N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; und Nitrile, wie Acetonitril.

Die Ausfällung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 50 °C, z. B. 15 bis 40 °C, zweckmäßig bei etwa 24 °C, gefolgt, wenn erforderlich von einem Kühlungsschritt auf eine Temperatur in dem Bereich von 0 bis 10 °C, um die Kristallausbeute zu steigern, bewirkt.

Nach der Fällung kann das Pentahydratprodukt durch Filtrieren gewonnen und in üblicher Weise gewaschen und getrocknet werden. Beispielsweise kann das Hydrat zweckmäßig durch Lufttrocknung, sorgfältiges Trocknen unter vermindertem Druck oder vorzugsweise in einer sterilen inerten Gasatmosphäre, wie sterilem Stickstoff, getrocknet werden.

Die Salze zur Verwendung bei der Herstellung des neuen Pentahydrats gemäß der Erfindung können nach einem Verfahren hergestellt werden, daß in der oben erwähnten GB-PS 2 025 398 beschrieben ist, d. h. nach einem Verfahren entsprechend der oben erwähnten Methode. Das Hydrochlorid kann in Form eines hochstabilen kristallinen Bishydrochloridprodukts hergestellt werden durch Kristallisation aus einem Medium,

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 8 -

das Aceton und Ameisensäure umfaßt, z. B. unter den unten in Herstellung 1 beschriebenen Bedingungen.

Das neue kristalline Pentahydrat gemäß der Erfindung wurde der Untersuchung bezüglich Röntgenstrahlenpulverbeugung unterworfen. Das Produkt des folgenden Beispiels 2 wurde verwendet, um eine Debye-Scherrer-Pulverbeugungsphotographie durch Aussetzen während 12 Stunden einer $\text{CoK}\alpha$ -Bestrahlung und eine zweite Photographie durch Aussetzen während 3 Stunden einer $\text{CuK}\alpha$ -Bestrahlung zu erhalten. Es wurden die Linienintensitäten verglichen gegen eine Reihe von Standards und ergaben die relativen Intensitäten, welche in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind:

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

224266

- 9 -

Tabelle

'd' Wert	Intensität ⁺	'd' Wert	Intensität ⁺
0 (A)		0 (A)	
15,9	m	3,24	2vw
9,9	s	3,18	w
8,7	s	3,13	w
7,9	tr	3,01	m
6,7	md	2,87	m
6,3	w	2,77	m
5,95	m	2,72	w
5,74	w	2,69	wd
5,42	w	2,52	m
5,18	m	2,43	w
4,71	m	2,33	w
4,50	m	2,29	vw
4,37	tr	2,26	vw
4,15	tr	2,23	vw
4,10	s	2,19	w
4,01	m	2,13	vw
3,93	w	2,07	w
3,86	s	2,03	w
3,68	s	1,97	vw
3,41	w	1,94	vw
3,33	2vw		
3,29	2vw		

⁺ s = stark, m = mittel, w = schwach, v = sehr,
vw = sehr sehr, d = diffus, tr = Spur

10. 2. 81
C 07 C/224 266
58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 10 -

Das neue erfindungsgemäße Pentahydrat wurde auch durch sein Infrarotspektrum charakterisiert. Das Infrarotspektrum des Produkts des folgenden Beispiels 2 in Nujol wurde erhalten und ist in der Figur der beigefügten Zeichnung dargestellt.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Herstellung des erfindungsgemäßen Pentahydrats. Die Herstellungen 1 und 2 erläutern die Herstellung der Säureadditionssalz-Ausgangsmaterialien zur Herstellung des Pentahydrats. In den Herstellungen und Beispielen sind alle Temperaturen in °C angegeben und TFA bedeutet Trifluoressigsäure. Die Wassergehalte wurden nach der Karl-Fischer-Methode bestimmt.

Die protonmagnetischen Resonanzspektren (P.M.R) wurden bei 100 MHz bestimmt. Die Integrale sind in Übereinstimmung mit den Zuordnungen, die Kupplungskonstanten J sind in Hz, die Zeichen wurden nicht bestimmt: s = Singulett, t = Triplett, d = Dublett, dd = Doppel-Dublett, m = Multiplett und ABq = AB-Quartett. Amberlite L. A. 2 ist ein schwach basisches hochmolekulares sekundäres Amin, welches von Röhm und Haas, Philadelphia, USA verkauft wird. Hyflo Super-Cel ist eine Diatomeensiliciumdioxid-Filterhilfe, verkauft von Johns-Manville, USA.

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 1 1 -

Herstellung 1

(6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxylimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-bis-hydrochlorid

84 ml Ameisensäure wurden unter Rühren zu 41,8 g (6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Triethylaminothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxycarbonyl-prop-2-oxylimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-N,N-dimethylformamidsolvat gegeben, wobei Wasserkühlung zur Aufrechterhaltung der Temperatur unter 28 °C angewandt wurde. Die entstandene Lösung wurde auf 20 °C gekühlt, und 17,0 ml konzentrierte Salzsäure wurden unter Rühren 5 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde während 3 Stunden bei Raumtemperatur gehalten und dann zur Entfernung von Triphenylmethanol filtriert. Das Filtrat wurde zu 800 ml gerührtem Aceton gegeben. Das Triphenylmethanol wurde mit 3 x 7 ml Ameisensäure gewaschen, und die vereinigten Waschflüssigkeiten wurden dann zu der Filtrat-Aceton-Mischung gegeben. Die entstandene Suspension wurde während 1,25 Stunden gerührt und dann filtriert. Der kristalline Feststoff wurde mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet und ergab 20,2 g Titelverbindung. Chlor gefunden: 11,0 %; berechnet für $C_{22}H_{24}N_6O_7S_2Cl_2$: 11,5 %; λ_{max} (pH 6 Phosphatpuffer) 257 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 347), λ_{inf} bei 240 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 310) und 290 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 150).

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18.

2 2 4 2 6 6 - 12 -

Herstellung 2

(6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-hydrosulfat

a) 150 ml Ameisensäure (98 bis 100 %) wurden zu 80 g (6R, 7R)-7- β -(Z)-2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-2-(2-t-butoxy-carbonylprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-N,N-dimethyl-formamidsolvat gegeben, und die Mischung wurde bis zur Klärung gerührt und auf 15 °C gekühlt. 12,6 ml Wasser und 12,6 ml konzentrierte Schwefelsäure wurden zu der Lösung zugegeben, und die Temperatur stieg auf 25 °C an, und das Rühren bei dieser Temperatur wurde während 5 Stunden fortgesetzt.

Die Suspension wurde filtriert und der feste Stoff mit 46 ml Ameisensäure (98 bis 100 %) in mehreren Portionen gewaschen. Das vereinigte Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden mit 200 ml Isopropanol verdünnt, und die entstandene Lösung wurde über 20 Minuten in 1400 ml gerührtes Isopropanol getropft. 400 ml Isopropyläther wurden zu der Suspension gegeben, und das Rühren wurde weitere 10 Minuten fortgesetzt, bevor der feste Stoff abfiltriert wurde. Das Bett wurde mit 3 x 200 ml Isopropanol gewaschen und während 16 Stunden im Vakuum bei 40 °C getrocknet und ergab 51,02 g der Titelverbindung als cremefarbenen festen Stoff. H₂O (nach Karl Fischer) 4,2 %; Schwefel 15,2 %; C₂₂H₂₂N₆O₇S₂O · H₂SO₄ · 2 H₂O erfordert H₂O 5,3 %; S 14,13 %.

b) Das Produkt von Stufe a) wurde in 10 ml Methanol unter schwachem Rühren erwärmt. Nachdem die Suspension während

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 13 -

2 Stunden bei Raumtemperatur und dann 30 Minuten bei 0 °C gehalten wurde, wurde der feste Stoff durch Filtrieren gesammelt, mit kaltem Methanol gewaschen und bei 40 °C während 3 Stunden im Vakuum getrocknet und ergab 0,9 g der kristallinen Titelverbindung. Gefunden: C 38,53; H 3,70; N 12,36; S 14,1; H₂O 4,5; C₂₂H₂₂N₆O₇S₂ · H₂SO₄ · 2 H₂O, ber.: C 38,8; H 4,15; N 12,34; S 14,13; H₂O 5,3. λ max^{1%} (pH 6,0 Phosphatpuffer) 257 nm (E_{1cm}^{1%} 325), 241 nm (E_{1cm}^{1%} 292), 289 nm (E_{1cm}^{1%} 144). $\tilde{\nu}$ (TFA) 0,90 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7 Hz, 1H) und 1,80 (t, J=7 Hz, 2H), (Pyridyl H), 1,40 (d, J = 8 Hz, 1H, NHCO), 2,60 (s, 1H; Thiazolyl H), 3,72 und 4,50 (ABq, J=14 Hz, 2H; -CH₂N<), 3,84 (m, 1H; 7-H), 4,54 (d, J = 5 Hz, 1 H; 6-H), 6,06 und 6,54 (ABq, J = 18 Hz, 2H; 2-H), 8,20 (s, 6H; C(CH₃)₂).

Alle folgenden Beispiel erläutern die Herstellung von
(6R,7R)-7- λ -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxy-imino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat

Beispiel 1

2,56 g des Bishydrochlorids, hergestellt wie in Herstellung 1, gelöst in 8 ml destilliertem Wasser, wurden 2 bis 3 Minuten bis zur Klärung gerührt, wonach 1,0 ml 98%ige Ameisensäure zugesetzt wurde. Diese Mischung wurde mit einem flüssigen Anionenaustauschharz "Amberlit" L.A.2, (4 ml) in 8 ml Diisopropyläther gerührt, absetzen gelassen und abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit 2 x 5 ml Diisopropyläther extrahiert, und die Harzschicht wurde mit 5 ml destilliertem Wasser rückgewaschen, das einerseits mit den zwei Diisopropylätherextrakten extrahiert wurde. Die vereinigten wäßrigen Schichten (pH etwa 2,4), welche das Formiatsalz

10. 2. 81
C 07 C/224 266
58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 14 -

enthielten, wurden während der Zugabe von 8 bis 10 Tropfen Ammoniaklösung auf pH 3,7 gerührt, und die klare Lösung wurde bei Umgebungstemperatur während 1 Stunde und dann bei 0 °C über Nacht langsam kristallisieren gelassen.

Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 2 x 6 ml stark gekühltem destilliertem Wasser gewaschen und mit 2 x 10 ml Aceton gewaschen und bei Umgebungstemperatur in einem Luftofen während 2 Stunden getrocknet und ergab 2,0 g eines kristallinen festen Stoffes, λ_{\max} (pH 6 Puffer) 257 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 348); $\tilde{\nu}$ (D_2O +TFA) 0,98, 1,36 und 1,84 (Pyridinium-Protonen), 2,80 (-Thiazol), 4,05 (C_7 -H), 4,15 und 4,58 ($-CH_2-$), 4,64 (C_6 -H), 6,21 und 6,67 (C_2 -H) und 8,40 ($-(CH_3)_2$); ν_{\max} (Nujol) 1760 (β -Lactam), 1710 (CO_2H); 1645 und 1538 (CONH) und 1620 cm^{-1} (CO_2^-); Wasser (Karl Fischer) 13,6 %; Rest-Chlor 0,1 %; $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5 H_2O$ ber. Wasser 14,1 %.

Beispiel 2

2,0 g des Bishydrochlorids, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in 12 ml destilliertem Wasser gelöst und während der Zugabe von Ammoniaklösung auf pH 3,5 gerührt. Die klare Lösung wurde bei Umgebungstemperatur während 0,5 Stunden kristallisieren gelassen; der pH-Wert wurde mit Ammoniaklösung auf 3,8 eingestellt, und die Suspension wurde dann während 1 Stunde bei 0 °C gehalten.

Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 10 ml stark gekühltem Wasser und mit Aceton gewaschen und

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 15 -

bei Umgebungstemperatur im Vakuum während 3 Stunden getrocknet und ergab 1,54 g eines kristallinen festen Stoffes; λ_{\max} (pH 6 Puffer) 257 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 356); ζ (D_2O + TFA), ähnelt dem obigen Beispiel 1; ν_{\max} (Nujol) vgl. Figur; Wasser (Karl-Fischer-Methode) 13,8 %; Rest-Chlor $< 0,1$ %; gef. C 41,5 %; H 4,73; N 13,17 %, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5 H_2O$ ber. C 41,5; H 5,05; N 13,2; H_2O 14,1 %. Von dem Produkt wurde eine Debye-Scherrer-Röntgenstrahlenpulverbeugungsphotographie erhalten; die Ergebnisse sind oben wiedergegeben.

Beispiel 3

2,0 des Bishydrochlorids, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in 6 ml destilliertem Wasser gelöst und unter langsamer Zugabe von 2nNatriumhydroxidlösung auf pH 3,8 gerührt. Wenn die Kristallisation gut fortgeschritten ist, wird der pH-Wert, der auf 4,5 angestiegen war, mit einigen Tropfen 2nSalzsäure wieder auf 3,8 gebracht. Die Suspension wurde in Eis gekühlt, und die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 10 ml Eiswasser und mit Aceton gewaschen und bei Raumtemperatur in einem Luftofen während 2 Stunden getrocknet und ergab 1,56 g Ausbeute eines kristallinen Feststoffes; λ_{\max} (pH 6 Puffer) 257 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 354); ζ (D_2O + TFA) ähnelt obigem Beispiel 1; Wasser (Karl Fischer) 14,4 %; Rest-Chlor $< 0,1$ %.

Beispiel 4

4,0 g des Bishydrochlorids, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in 14 ml destilliertem Wasser gelöst und während der Zugabe von 13 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 16 -

lösung auf pH 3,8 gerührt. Das Produkt kristallisierte schnell, und die Suspension wurde in Eis gekühlt. Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 20 ml eiskaltem Wasser und mit Aceton gewaschen und bei Raumtemperatur in einem Luftofen während 2 Stunden getrocknet und ergab 3,1 g kristallinen festen Stoff; λ_{\max} (pH 6 Puffer) 257 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 353), 241 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 322), 290 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 157). Wasser (Karl Fischer) 13,9 %. ν_{\max} (Nujol) ähnelt dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 5

10 g Hydrosulfat, hergestellt wie in Herstellung 2a, wurden in 20 ml Wasser gelöst und unter Rühren auf 15 °C gekühlt. Ammoniaklösung (spezifisches Gewicht 0,88) wurde zu der gerührten Lösung gegeben, wobei der pH-Wert auf 3,75 eingestellt wurde und die Temperatur auf 25 °C anstieg. Keime der Titelverbindung wurden zugegeben, und die Mischung wurde während 16 Stunden bei etwa 0 °C gekühlt. Die Suspension wurde wieder auf pH 3,75 mit etwas mehr Ammoniaklösung eingestellt und dann filtriert. Das Bett wurde mit 2 x 15 ml kaltem Wasser und 50 ml Aceton gewaschen. Das Produkt wurde während 6 Stunden bei Umgebungstemperatur in einem Luftofen getrocknet und ergab 3,8 g des Titelpentahydrats. Wasser 14,2 %. ν_{\max} ähnelt dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 6

9,4 g des kristallinen Hydrosulfats, hergestellt wie in Herstellung 2b, wurden in 19 ml Wasser unter Zugabe einiger Tropfen Ammoniaklösung (spezifisches Gewicht 0,88) gelöst.

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

224266 - 17 -

Die gerührte Lösung wurde auf 15 °C gekühlt, und weitere Ammoniaklösung wurde unter Rühren zugesetzt bis zu einem pH von 3,75 bei 25 °C. Keime der Titelverbindung wurden zugegeben, und die Mischung wurde während 16 Stunden bei 0 °C gekühlt. Die Suspension wurde mit einigen Tropfen 2nSchwefelsäure wieder auf pH 3,75 eingestellt und dann filtriert. Das Bett wurde mit 2 x 15 ml eiskaltem Wasser und 50 ml Aceton gewaschen. Das Produkt wurde während 6 Stunden bei Umgebungstemperatur in einem Luftofen getrocknet und ergab 5,6 g des Titelpentahydrats. Wasser 14,0 %. ζ gleich demjenigen von Beispiel 1.

Beispiel 7

10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in 40 ml destilliertem Wasser gelöst und während der Zugabe von 20 ml 2nNaOH auf pH 6 eingestellt. Die Lösung des so erhaltenen Natriumsalzes wurde während 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gehalten und dann durch Filtrieren geklärt. Das Filtrat wurde gerührt, während 7 ml 2n HCl bis auf pH 3,8 zugesetzt wurden. Die Suspension wurde während 2 Stunden gekühlt und der Niederschlag durch Filtrieren gesammelt, mit 50 ml eiskaltem Wasser und mit 50 ml Aceton gewaschen und bei Raumtemperatur in einem Luftofen während 2 Stunden getrocknet und ergab 8,01 der kristallinen Titelverbindung. ζ (D₂O/TFA) ähnlich obigem Beispiel 1; Wasser 14,1 %.

Beispiel 8

20 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in 50 ml destilliertem Wasser gelöst und während der

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58.176 18

224266 - 18 -

Zugabe von etwa 40 ml 2n NaOH auf pH 6 gerührt, und es ergab sich eine Lösung des Natriumsalzes. 20 mg Natriumdithionit wurden zugesetzt, und die Lösung wurde auf 20 °C gekühlt. Zu der gerührten Lösung wurde 5n H₂SO₄ bis auf pH 3,8 zugesetzt. Die Suspension wurde bei Umgebungstemperatur während 1 1/2 Stunden gealtert, auf 10 °C gekühlt und die Titelverbindung durch Filtrieren gesammelt, mit 60 ml eiskaltem Wasser und 60 ml Aceton gewaschen und bei Raumtemperatur in einem Luftofen getrocknet und ergab 16,6 g kristalline Titelverbindung; τ (TFA) ähnlich obigem Beispiel 1; Wasser 14,2 %.

Beispiel 9

Eine Lösung von 10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, in 20 ml eiskaltem destilliertem Wasser wurde durch Zugabe von etwa 24 ml 2n KOH auf pH 6 gebracht. Die Lösung des so erhaltenen Kaliumsalzes wurde durch Filtrieren mit 1 g "Hyflo-Super-Cel" mit einer 10-ml-Wasserwäsche geklärt, das Filtrat wurde durch Zugabe von etwa 8 ml 2n H₂SO₄ auf pH 3,5 angesäuert und mit 0,05 g der Titelverbindung angeimpft. Das Kristallisieren wurde während 1 Stunde ohne Rühren bewirkt; der pH-Wert wurde dann wieder auf 3,5 eingestellt und die Suspension auf 5 °C gekühlt. Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 40 ml eiskaltem Wasser und dann 40 ml Aceton gewaschen und in einem Luftofen bei der Umgebungstemperatur getrocknet und ergab 7,84 g; H₂O 14,2 %, τ (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 19 -

Beispiel 10

Eine Lösung von 10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurde in 20 ml eiskaltem destilliertem Wasser durch Zugabe von etwa 24 ml 2n Ammoniumhydroxidlösung auf pH 7,2 gebracht. Die Lösung des Ammoniumsalzes wurde geklärt und das Filtrat mit 2n Schwefelsäure wie in dem obigen Beispiel 9 behandelt und ergab 5,93 g der Titelverbindung; H₂O 14,2 %; ζ (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 11

Eine Lösung von 10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurde in 40 ml eiskaltem Wasser durch tropfenweise Zugabe von 6,55 ml Triäthylamin auf pH 6,5 gebracht. Die Lösung des so erhaltenen Triäthylaminsalzes wurde wie in Beispiel 9 oben geklärt, und das Filtrat wurde durch Zugabe von etwa 8 ml 2n Salzsäure auf pH 3,5 angesäuert und das Produkt wie oben isoliert und ergab 7,13 g Titelverbindung; H₂O 14,1 %; $\tilde{\zeta}$ (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 12

Eine Lösung von 10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, in 20 ml eiskaltem Wasser wurde durch tropfenweise Zugabe von etwa 24 ml 2n NaOH auf pH 6 gebracht. Die Lösung des so erhaltenen Natriumsalzes wurde durch Filtrieren mit 1 g "Hyflo-Super-Cel" und Waschen mit 10 ml Wasser geklärt. Die Lösung wurde auf -2 °C gekühlt und durch Zugabe von etwa 8 ml 2n H₂SO₄ auf pH 3,5 angesäuert und mit der Titelverbindung angeimpft. Die Lösung wurde während

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 20 -

3 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 40 ml eiskaltem Wasser und dann 40 ml Aceton gewaschen und in einem Luftofen bei Umgebungstemperatur getrocknet und ergab 7,84 g; H₂O 14,2 %, \mathcal{T} (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 13

Eine Lösung von 10 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, in 20 ml destilliertem Wasser wurde durch Zugabe von etwa 24 ml 2n NaOH auf pH 6 gebracht. Die Lösung des so erhaltenen Natriumsalzes wurde durch Filtrieren mit 1 g "Hyflo-Super-Cel" und Waschen mit 10 ml Wasser geklärt. Die Lösung wurde auf 39 °C erwärmt und mit etwa 8 ml 2n Schwefelsäure auf pH 3,5 angesäuert und mit 50 mg der Titelverbindung angeimpft. Die Kristallisation wurde bei 40 °C bewirkt; das Rühren wurde während 1 Stunde fortgesetzt und der pH-Wert wieder auf 3,5 eingestellt. Die Suspension wurde filtriert und der Rückstand mit 40 ml eiskaltem Wasser und mit 40 ml Aceton gewaschen und in einem Luftofen bei Umgebungstemperatur getrocknet und ergab 2,11 g Titelverbindung; H₂O 14,1 % ; \mathcal{T} (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 14

Nach 1 Stunde bei 40 °C wurde die wie in Beispiel 13 erhaltene Suspension während 1 Stunde auf 25 °C abkühlen gelassen und dann während 1 Stunde auf 5 °C gekühlt. Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, mit 40 ml eiskaltem Wasser und dann 40 ml Aceton gewaschen und in einem Luftofen bei Umgebungstemperatur getrocknet und ergab

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18.

224266 - 21 -

6,9 g; H₂O 14,3 %, \mathcal{T} (TFA) ähnelt dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 15

Eine Lösung von 2,0 kg Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurde in 5 l frisch destilliertem Wasser gelöst und mit etwa 4,8 l 2n Natriumhydroxidlösung auf pH 6 basisch gemacht, wobei die Lösung bei 14 bis 15 °C gehalten wird. Die so erhaltene Lösung des Natriumsalzes wurde durch Durchleiten durch ein Membranfilter (0,22 μ m Porengröße) und anschließendes Waschen mit 0,5 l frisch destilliertem Wasser sterilisiert. Die folgenden Arbeitsgänge wurden aseptisch vorgenommen. Die filtrierte Lösung wurde mit etwa 1,2 l 2n Salzsäure auf pH 3,75 eingestellt, dann mit 20 mg steriler Titelverbindung bei 14 bis 15 °C angeimpft und dann gerührt, bis die Kristallisation stattfand. Die Mischung wurde auf etwa 5 °C gekühlt und über Nacht bei dieser Temperatur ohne Rühren gehalten; der pH-Wert wurde, falls notwendig, auf 3,75 eingestellt. Die Titelverbindung wurde durch Filtrieren gesammelt, wobei ein faserfreies Nylonsieb verwendet wurde, und mit etwa 5,5 l eiskaltem Wasser für Injektionen und etwa 5,5 l sterilem Aceton gewaschen. Das Produkt wurde in einem Strom von sterilem filtriertem Stickstoff getrocknet, bis der Acetongehalt weniger als 0,2 % war, und ergab 1,48 kg sterile Titelverbindung; H₂O 14,55 %; \mathcal{T} (TFA) ähnlich dem obigen Beispiel 1.

Beispiel 16

5 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in Mischungen von destilliertem Wasser und Aceton (20 ml

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

224266 - 22 -

insgesamt), welche wechselnde Anteile von Aceton von 5 bis 60 % der Mischung enthielten, gelöst, und die Lösung wurde auf 15 °C gekühlt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 2n Natriumhydroxidlösung auf 3,5 eingestellt, und die Mischung wurde sofort mit 0,015 g authentischer Titelverbindung angeimpft. Die Mischung wurde jetzt bei 21 bis 23 °C während 90 Minuten ohne Rühren gehalten und dann auf 12 °C unter Rühren gekühlt und der pH-Wert wieder auf 3,5 eingestellt. Nachdem während einer weiteren Stunde bei 5 °C gehalten wurde, wurde das feste Produkt durch Filtrieren isoliert und mit 25 ml Wasser bei 5 °C und schließlich mit 25 ml Aceton gewaschen. Durch Trocknen bis zur Gewichtskonstanz in einem Luftofen bei Umgebungstemperatur erhielt man die Titelverbindung.

Wenn man dem obigen Verfahren folgte, wurde die Titelverbindung aus dem Bishydrochlorid durch Kristallisation aus Wasser, das enthielt: Äthanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther und Äthylacetat, erhalten.

Beispiel 17

Proben von 5 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in jeweils 20 ml destilliertem Wasser gelöst und die entstandenen Lösungen unter raschem Rühren auf 15 °C gekühlt. Die pH-Werte der Lösungen wurden durch tropfenweise Zugabe von 2n Natriumhydroxid eingestellt. Nach dem Animpfen mit 0,015 g einer authentischen Probe der Titelverbindung wurden die Mischungen während 90 Minuten bei Umgebungstemperatur, und zwar ohne Rühren, gehalten. Sie wurden dann unter Rühren auf 5 °C gekühlt und die pH-Werte wieder eingestellt,

10. 2. 81
C 07 C/224 266
58 176 18

224266 - 23 -

bevor während einer weiteren Stunde bei 5 °C ohne Rühren gehalten wurde.

Die Titelverbindung, welche durch Absaugen isoliert wurde, wurde in jedem Falle mit 25 ml destilliertem Wasser bei 5 °C und dann mit 25 ml Aceton gewaschen, bevor bis zur Gewichtskonstanz in einem Luftofen bei Umgebungstemperatur getrocknet wurde.

In der folgenden Tabelle sind die Ausbeuten an Titelverbindung wiedergegeben, welche bei den verschiedenen pH-Werten erhalten wurde, sowie die Wassergehalte. Die PMR-Spektren glichen denjenigen von Beispiel 1.

Tabelle

pH	Ausbeute (m/m %)	Wassergehalt in %
2,7	13,2	14,15
2,9	65,8	13,95
3,2	81,6	13,95
3,6	80	14,05
3,8	77,8	14,1
4,1	57,6	14,2
4,35	15,8	14,2

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 . - 2 4 -

Beispiel 18

Proben von 5 g Bishydrochlorid, hergestellt wie in Herstellung 1, wurden in jeweils 10 ml destilliertem Wasser gelöst und die entstandenen Lösungen unter raschem Rühren auf 7 °C abgekühlt. Nach dem Einstellen auf pH 6 durch tropfenweise Zugabe von 2n Natriumhydroxid wurden die entstandenen Lösungen des Natriumsalzes ohne Rühren während 10 Minuten gehalten. Sie wurden dann auf vorbestimmte pH-Werte durch tropfenweise Zugabe von 2n Schwefelsäure angesäuert und sofort mit 0,015 g authentischer Titelverbindung angeimpft. Nach Stehenlassen der Lösung bei Raumtemperatur während 40 Minuten ohne Rühren wurden die Mischungen unter Rühren auf 5 °C gekühlt und die pH-Werte wieder eingestellt, bevor während weiterer 2 Stunden bei 5 °C ohne Rühren gehalten wurde. Die Titelverbindung, welche durch Absaugen isoliert wurde, wurde in jedem Falle mit 25 ml destilliertem Wasser von 5 °C und dann mit 25 ml Aceton gewaschen, bevor bis zur Gewichtskonstanz in einem Luftofen über Nacht bei Umgebungstemperatur getrocknet wurde.

In der folgenden Tabelle sind die Ausbeuten der Titelverbindung, welche bei den verschiedenen pH-Werten erhalten wurden, zusammen mit den Wassergehalten wiedergegeben. Die PMR-Spektren ähnelten denjenigen von Beispiel 1.

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 . - 25 -

Tabelle

pH	Ausbeute (m/m %)	Wassergehalt %
3,2	18,8	13,6
3,4	52,8	13,65
3,8	82,8	13,35
4,2	72,0	13,95
4,7	21,0	13,7
4,8	8,8	13,85

Pharmazeutische Formulierungen

Das erfindungsgemäße kristalline Pentahydrat zeigt die antibiotischen Eigenschaften der oben erwähnten Verbindung (I) und kann zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, welche durch pathogene Bakterien in Menschen und Tieren verursacht werden, wie Infektionen des Respirationstrakts oder Urinärtrakts, verwendet werden.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche das neue Pentahydrat enthalten, angepaßt zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin. Derartige Zusammensetzungen können in üblicher Weise mit Hilfe irgendwelcher notwendiger pharmazeutischer Träger oder Exzipienten dargeboten werden. Die antibiotische Pentahydratverbindung gemäß der Erfindung kann für die Injektion formuliert werden und kann in Einheitsdosisform in Ampullen oder in Multidosisform in Behältern, falls notwendig, mit einem zugesetzten Schutzmittel oder Konservie-

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 . - 26 -

rungsmittel, dargeboten werden.

Die Zusammensetzungen können auch solche Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern umfassen und können Formulierungsmittel wie Suspensier-, Stabilisier- und/oder Dispergiermittel enthalten. Wünschenswerterweise kann der aktive Bestandteil in Pulverform zur Zubereitung mit einem geeigneten Träger, z. B. sterilem pyrogenfreien Wasser, vor der Verwendung vorliegen. Vorzugsweise können solche Pulverformulierungen eine geeignete nichttoxische Base enthalten, um die Wasserlöslichkeit des aktiven Bestandteils zu verbessern und/oder sicherzustellen, daß wenn das Pulver mit Wasser zubereitet wird, der pH-Wert der entstandenen wäßrigen Formulierung physiologisch annehmbar ist. Alternativ kann die Base in dem Wasser, womit das Pulver zubereitet wird, vorhanden sein. Die Base kann beispielsweise eine anorganische Base sein, wie Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Trinatriumorthophosphat oder Natriumsulfit, oder eine organische Base, wie Lysin, Lysinacetat, Tromethamin, Arginin oder Natriumglycinat.

Die antibiotische Verbindung kann auch als Suppositorien formuliert sein, z. B. enthaltend übliche Suppositorienbasen wie Kakaobutter und andere Glyzeride.

Für die Medikation der Augen oder Ohren können die Präparate als individuelle Kapseln in flüssiger oder halbflüssiger Form oder als Tropfen formuliert sein.

Die Zusammensetzungen für die Veterinärmedizin können auch beispielsweise als intramammale Präparate entweder in lang-

10. 2. 81

C.07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 27 -

wirkenden oder schnell freisetzenden Basisstoffen vorliegen.

Die Zusammensetzungen können von 0,1 % aufwärts z. B. von 0,1 bis 99 % an aktivem Material in Abhängigkeit von der Methode der Verabreichung enthalten. Wenn die Zusammensetzungen Dosiseinheiten umfassen, wird jede Einheit vorzugsweise 50 bis 1500 mg des aktiven Bestandteils enthalten. Die Dosierung, wie sie für einen Erwachsenen in der Humanmedizin verwendet wird, wird vorzugsweise von 500 bis 6000 mg/Tag betragen in Abhängigkeit von dem Verabreichungsweg und der Häufigkeit der Verabreichung. Beispielsweise sollen bei einem Erwachsenen in der Humanmedizin 1000 bis 3000 mg pro Tag intravenös oder intramuskulär verabreicht normalerweise ausreichen. Bei der Behandlung von Pseudomonasinfektionen können höhere Tagesdosen erforderlich sein.

Die erfindungsgemäße antibiotische Verbindung kann in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln wie Antibiotika, beispielsweise Penicillinen oder anderen Cephalosporinen verabreicht werden.

Die folgenden Formulierungen erläutern die pharmazeutischen Zusammensetzungen:

Formulierung A, zur Injektion

Formulierung pro Fläschchen

(6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat

582 mg

wasserfreies Natriumcarbonat

58 mg

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 28 -

Methode

Das Cephalosporinhydrat wird mit dem Natriumcarbonat vermischt und in Glasfläschchen gefüllt. Der Oberteil des Fläschchens wurde mit Stickstoff ausgespült und ein Kombinationsverschluß durch Bördeln aufgebracht. Das Produkt wurde zur Verabreichung durch Zugabe von 2 ml Wasser für Injektionen gelöst.

Formulierung B, Injektionszwillingspackung

a) Steriles (6R,7R)-7- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat wird aseptisch in Glasfläschchen unter einem Schutzmantel von sterilem Stickstoff gefüllt, derart, daß jedes Fläschchen eine Menge äquivalent 500 mg wasserfreiem Cephalosporin enthält. Die Fläschchen werden unter Verwendung von Gummischeiben oder -stopfen verschlossen, welche durch Aluminiumverschlüsse in Position gehalten werden, so daß ein Gasaustausch oder ein Eindringen von Mikroorganismen vermieden wird.

b) Es wird eine 3,84%ige Gew.-/Vol.-Lösung von Natriumbicarbonat hergestellt, durch Filtrieren geklärt, und 2,15 ml werden in saubere Ampullen gefüllt. Kohlendioxid wird in den Inhalt jeder Ampulle während 1 Minute vor dem Verschließen geleitet. Die Ampullen werden durch Behandlung im Autoklaven sterilisiert und dann auf Klarheit geprüft.

c) Das Cephalosporinantibiotikum wird kurz vor der Verabreichung durch Auflösen in 2,0 ml der Natriumbicarbonatlö-

10. 2. 81
C 07 C/224 266
58 176 18

224266 - 29 -

sung zubereitet.

Formulierung C, für Injektion

Formel pro Fläschchen

(6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido- β -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat 582 mg
L-Arginin 167 mg

Methode

Das Cephalosporin wird mit dem L-Arginin gemischt und in Glasfläschchen gefüllt. Der obere Raum des Fläschchens wird mit Stickstoff gespült und ein Kombinationsverschluß durch Bördeln aufgebracht. Das Produkt wird zur Verabreichung durch Zugabe von 1,5 ml Wasser für Injektionen gelöst.

Formulierung D, zur Injektion

Formel für Fläschchen

(6R,7R)-7- β -(Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxymino)-acetamido- β -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat 582 mg
L-Arginin 167 mg
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat 15 mg

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 30 -

Methode

Das sterile L-Arginin und das sterile Natriumhydrogenphosphat werden unter aseptischen Bedingungen vermischt. Die entstandene Pulvermischung wird aseptisch mit dem sterilen Cephalosporin vermischt. Es wird aseptisch in Glasfläschchen unter einem Mantel von sterilem Stickstoff eingefüllt. Die Fläschchen werden unter Verwendung von Gummischeiben oder -stopfen verschlossen, welche durch Aluminiumverschlüsse in Position gehalten werden, so daß ein Gasaustausch oder Eindringen von Mikroorganismen verhindert wird. Das Produkt wird durch Auflösen in Wasser für Injektionen oder einem anderen geeigneten sterilen Träger kurz vor der Verabreichung zubereitet.

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

2 2 4 2 6 6 - 31 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido \square -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat \square -penta-hydrat, gekennzeichnet dadurch, daß man den pH-Wert einer Lösung eines sauren oder eines basischen Salzes von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido \square -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat in einem wäßrigen Medium auf 2,7 bis 4,8 einstellt und dann das gewünschte Pentahydrat kristallisiert.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein saures Salz von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido \square -3-(1-pyridinium-methyl)-ceph-3-em-4-carboxylat verwendet wird und der pH-Wert auf 3,0 bis 4,0 eingestellt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein basisches Salz von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acetamido \square -3-(1-pyri-diniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat verwendet wird und der pH-Wert auf 3,5 bis 4,2 eingestellt wird.
4. Verfahren zur Herstellung von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)-acet-amido \square -3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-em-4-carboxylat-pentahydrat, ^{nach Punkt 1} gekennzeichnet dadurch, daß der pH-Wert einer Lösung eines sauren oder basischen Salzes von (6R,7R)-7- \square (Z)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-

10. 2. 81

C 07 C/224 266

58 176 18

224266. - 32 -

2-oxyimino)-acetamido-7-3-(1-pyridiniummethyl)-ceph-3-
em-4-carboxylat in einem wäßrigen Medium auf 3,3 bis
4,0 eingestellt wird und dann das gewünschte Pentahydrat
kristallisiert wird.

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

1/1

