



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **252 125 A5**

4(51) A 61 K 31/495

A 61 K 9/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 61 K / 295 467 5

(22) 22.10.86

(44) 09.12.87

(31) P3537761.5

(32) 24.10.85

(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Lammens, Robert F., Dr.; Mahler, Hans F. Dr.; Serno, Peter, Dr., DE

(73) Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Infusionslösungen der 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Infusionslösungen der 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (= Ciprofloxacin) wie auch sonstige Darreichungsformen, die vor der Applikation in solche Infusionslösungen überführt werden. Verfahren zur Herstellung der Infusionslösungen sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Infusionslösungen, enthaltend 0,015 bis 0,5 Gew.-% 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (= Ciprofloxacin), **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine geeignete Menge des Wirkstoffs, gegebenenfalls in Form eines Salzes wie Alkali- oder Erdalkalisalzes oder Additionssalzes, eines Hydrates oder eines Hydrates des Salzes oder in Form von Mischungen dieser Salze bzw. Hydrate, mit der Menge einer physiologisch verträglichen Säure versetzt oder eines Gemisches mehrerer physiologisch verträglicher Säuren, die in bezug auf die eben zur Auflösung des Wirkstoffes bzw. seiner Salze oder Hydrate ausreichende Menge einen Ausscheidungen des Wirkstoffs verhindernden Überschuß darstellt, gegebenenfalls Formulierungshilfsmittel hinzufügt und mit Wasser oder einer üblichen Infusionsträgerlösung derart auffüllt, daß sich ein Konzentrationsbereich von 0,015 bis 0,5 g für den Wirkstoff einstellt, wobei beim Einsatz eines Alkali- oder Erdalkalisalzes des Wirkstoffs in den zur Auflösung erforderlichen Säuremengen zusätzlich noch die Mengen enthalten sind, die zur Neutralisation des Wirkstoffanions notwendig sind und beim Einsatz von Additionssalzen ein Teil der erforderlichen Säuremenge bereits im einzusetzenden Wirkstoffsalz enthalten ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man für den Fall der Verwendung des Wirkstoffs in Salzform eine Säure verwendet, deren Anion dem Anion des Wirkstoffsalzes bzw. des -salz-hydrates entspricht.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Wirkstoff gegebenenfalls in Wasser suspendiert, mit bis zu 5 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure versetzt und dann gegebenenfalls eine weitere physiologisch verträgliche Säure oder ein Gemisch solcher Säuren, insbesondere Salzsäure, hinzufügt mit der Maßgabe, daß die Gesamtmenge an Säure 5,0 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, nicht überschreitet, jedoch 0,9 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, übersteigt und anschließend gegebenenfalls weitere Formulierungshilfsmittel, insbesondere NaCl, das gegebenenfalls auch durch eine Neutralisationsreaktion im Formulierungsansatz entsteht, hinzufügt und mit Wasser zur Einstellung der gewünschten Wirkstoffkonzentration auffüllt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mit (physiologisch) verträglichen Puffersystemen den pH-Wert der Infusionslösungen auf 3,0 bis 5,2, insbesondere 3,6 bis 4,7, einstellt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Herstellung der Infusionslösungen durch Erwärmen erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung sowohl gebrauchsfertiger Infusionslösungen der 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (= Ciprofloxacin, im folgenden als Wirkstoff zu bezeichnen) wie auch sonstiger Darreichungsformen, die vor der Applikation in solche Infusionslösungen überführt werden, sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Lösungen milchsaurer Salze von Piperazinylchinolin- und Piperazinyl-azachinolin-carbonsäuren werden in der europäischen Patentanmeldung 84 110 474.8 beschrieben.

1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure und deren pharmazeutisch verwendbare Salze sind Gegenstand der europäischen Patentanmeldung 81 106 511.9.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuartiger Infusionslösungen, die gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam sind und zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers angewandt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von Infusionslösungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Infusionslösungen der 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (= Ciprofloxacin), die 0,015 bis 0,5 g des Wirkstoffs auf 100 ml wäßrige Lösung und eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung der Lösung ausreichende Menge einer physiologisch verträglichen Säure sowie gegebenenfalls übliche Formulierungshilfsmittel enthalten.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Infusionslösungen neben dem Wirkstoff, Wasser und weiteren üblichen Formulierungshilfsmitteln eine zur Lösung des Wirkstoffs und zur Stabilisierung der Lösung ausreichende Menge einer oder mehrerer Säure(n) aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure, Methansulfonsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Glutaminsäure, Glukonsäure, Glukuronsäure, Galakturonsäure, Ascorbinsäure, Phosphorsäure, Adipinsäure, Hydroxyessigsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Apfelsäure, L-Asparaginsäure und Milchsäure.

Milchsäure und Salzsäure bzw. Gemische von Milchsäure und Salzsäure sind besonders bevorzugt.

Weiterhin bevorzugt sind Infusionslösungen, die 0,015 bis 0,5 g des Wirkstoffs auf 100 ml wäßrige Lösung und je nach Wirkstoffkonzentration bis zu 5,0 Mol, insbesondere 0,9 bis 5,0 Mol und besonders bevorzugt 1,04 bis 2,20 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, einer oder mehrerer physiologisch verträglicher Säuren enthalten, wobei für den Fall der Anwesenheit mehrerer Säuren deren Gesamtgehalt die Menge von 5,0 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, nicht übersteigt.

Bevorzugt betrifft die Erfindung auch Infusionslösungen, die 0,015 bis 0,5 g des Wirkstoffs auf 100 ml wäßrige Lösung und bis zu 5,0 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure enthalten. Die Milchsäuremengen betragen dabei vorzugsweise 0,99 bis 1,50 Mol, insbesondere 1,04 bis 1,40 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure. Besonders vorteilhaft sind Infusionslösungen des Wirkstoffs, die 1,12 bis 1,24 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure enthalten.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen können auch so modifiziert werden, daß sie bis zu 0,5 g des Wirkstoffs auf 100 ml wäßrige Lösung und bis zu 1 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure sowie eine weitere physiologisch verträgliche Säure enthalten, mit der Maßgabe, daß die gesamte Säuremenge je nach Wirkstoffkonzentration mehr als 0,9 Mol beträgt, jedoch 5,0 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, nicht übersteigt.

Die per Mol Wirkstoff zur Auflösung minimal notwendige Menge Säure hängt von der Wirkstoffkonzentration und der (den) verwendete(n) Säure(n) ab und ist somit nicht konstant. Sie kann jedoch in den erfindungsgemäßen Grenzen durch einfache Versuche ermittelt werden. Weiterhin ist zu beachten, daß die Angaben in den Säuremengen sich nur auf die Mengen beziehen, die nach allgemein bekannten chemischen Grundregeln nicht durch Zugabe von Basen in das oder die entsprechende(n) Salz(e) umgesetzt werden. Eine Dissoziation der Säuren wurde bei den Mengenangaben außer Betracht gelassen, so daß sie sich auf die dissoziierte und undissoziierte Säuremenge beziehen.

Die in den Formulierungen eingesetzte Milchsäure hat einen Gehalt von weniger als 25 % (g/g), und zwar aus verfahrenstechnischen Gründen. Verwendung von konzentrierter Milchsäure – z. B. 90%ige (g/g) Ware – führt zu Schwierigkeiten, wenn nach Zugabe der Milchsäure der pH-Wert der erfindungsgemäßen Formulierungen eingestellt werden soll – z. B. mit Salzsäure oder Natronlauge – mit dem Ziel, daß der eingestellte pH-Wert im Laufe des restlichen Herstellverfahrens (wie z. B. eine Hitzebehandlung bei etwa 120°C während etwa 20 min) und/oder der Lagerung konstant bleibt oder sich nur noch unwesentlich verändert.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen können auch weitere Formulierungsmittel wie Verdickungsmittel, Resorptionsmittel, Lichtschutzmittel, Resorptionshemmer, Kristallisationsbeschleuniger, Resorptionsbeschleuniger, Kristallisationsverzögerer, Komplexmierungsmittel, Antioxidantia, Isotonisierungsmittel und/oder Euhydrierungsmittel enthalten.

Die Osmolalität der Infusionslösungen beträgt 0,20 bis 0,70 Osm/kg, bevorzugt 0,26 bis 0,39 Osm/kg und wird durch Isotonisierungsmittel wie NaCl, Sorbit, Mannit, Glukose, Saccharose, Xylit, Fruktose und Glycerin oder Gemische solcher Substanzen eingestellt. Gegebenenfalls können dazu auch Substanzen eingesetzt werden, die in gängigen, im Handel erhältlichen Infusionsträgerlösungen enthalten sind.

Zu den üblichen Infusionsträgerlösungen gehören Infusionslösungen mit Elektrolytzufuhr ohne Kohlehydrate wie Kochsalzlösung, Ringer-Lactat-Lösung und ähnliche und solche mit Kohlehydraten sowie Lösungen zur Zufuhr von Aminosäuren, jeweils mit und ohne Kohlehydratanteil. Beispiele für solche Infusionsträgerlösungen sind in Rote Liste 1985, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V., Editio Cantor, Aluendorf (Württ.) aufgeführt.

Bevorzugt sind Infusionslösungen die außer Wasser, Wirkstoff und sonstigen Formulierungshilfsmitteln eine derartige Menge Kochsalz oder anderer zur Isotonisierung übliche Hilfsstoffe enthalten, daß eine mit der Gewebeflüssigkeit des menschlichen oder tierischen Körpers isotone oder geringfügig hypo- oder hypertone Lösung vorliegt.

Die Infusionslösungen gemäß der Erfindung weisen einen pH-Wert von 3,0 bis 5,2 auf. pH-Werte von 3,6 bis 4,7 bzw. 3,9 bis 4,5 sind bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt sind pH-Werte im Bereich von 4,1 bis 4,3.

Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Infusionslösungen, die außer Wirkstoff, Wasser und sonstigen Formulierungshilfsmitteln je nach Wirkstoffmenge 0,99 bis 1,50 Mol, bevorzugt 1,04 bis 1,40 Mol Milchsäure und 0,0 bis 0,80 Mol Salzsäure (jeweils bezogen auf 1 Mol Wirkstoff) und bezogen auf 100 ml Lösung 0,6 bis 2,2 g NaCl, vorzugsweise 0,75 bis 1,20 g, insbesondere 0,85 bis 0,95 g NaCl, enthalten. Die so erhaltenen Lösungen besitzen je nach Kochsalzmenge und Wirkstoffkonzentration unterschiedliche Osmolalitäten. Die zu den oben aufgeführten Kochsalzmengen gehörenden Osmolalitäten betragen 0,2 bis 0,7, bzw. 0,26 bis 0,39 und 0,28 bis 0,32 Osm/kg Lösung. Entsprechende Werte können auch mit anderen Isotonisierungsmitteln oder Gemischen derselben wie oben angegeben eingestellt werden. Je nach Wirkstoff und Säurekonzentration sind geringe Abweichungen von diesen Osmolalitäten durchaus möglich.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen können in zur Infusion geeigneten Dosierungseinheiten mit entnehmbaren Inhalten von 40 bis 600 ml, vorzugsweise 50 bis 120 ml vorliegen.

Jedoch gehören auch nach üblichen Techniken hergestellte Lyophilisate, die durch Auflösen in dazu geeigneten Lösungsmitteln – wie z. B. gängige Infusionsträgerlösungen – in die erfindungsgemäßen Infusionslösungen überführt werden, zum Gegenstand der Erfindung. Solche Lyophilisate können erhalten werden durch Gefriertrocknung verschiedenster Ausgangslösungen, wie z. B. die erfindungsgemäßen Infusionslösungen. Ebenfalls können wesentlich stärker verdünnte Lösungen wie auch wesentlich konzentriertere Lösungen als die erfindungsgemäßen Infusionslösungen gefriergetrocknet werden.

Die Lyophilisate können sowohl durch eine Gefriertrocknung in dem Endbehälter wie z. B. in einer Flasche oder Ampulle aus Glas oder Kunststoff als auch durch eine Bulkgefrier-trocknung, verbunden mit einer zu einem späteren Zeitpunkt stattfindenden Abfüllung des Lyophilisats in ein dazu geeignetes Behältnis, hergestellt werden.

Das Auflösen des Lyophilisats vor der Applikation kann sowohl durch Zugabe einer dazu geeigneten Lösung in das das Lyophilisat enthaltende Behältnis geschehen, wie auch durch Zugabe des Lyophilisats zu einer geeigneten Lösung, oder durch eine Kombination solcher Vorgehensweisen.

Die Zusammensetzung der Lyophilisate kann ebenfalls sehr verschieden sein, je nach Zusammensetzung der Lösung, die zum Auflösen benutzt wird.

Sie kann variieren von reinem Wirkstoff bis zu einem Lyophilisat, das bis auf Wasser sämtliche zu applizierende Bestandteile enthält.

Kombinationen von Lyophilisaten mit wirkstoffhaltigen Lösungen, die vor der Applikation in die erfindungsgemäßen Infusionslösungen überführt werden, sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Außerdem gehören Konzentrate und Suspensionen, die vor der Applikation in die erfindungsgemäßen Lösungen überführt werden, zur Erfindung.

Dabei können diese Konzentrate und Suspensionen verschiedene Zusammensetzungen haben. Eine Möglichkeit wäre die, die nur noch die Zugabe von Wasser zur Verdünnung bzw. Auflösung erfordert, um die erfindungsgemäßen Infusionslösungen herzustellen.

Sämtliche Kombinationen von Konzentraten und/oder Suspensionen und zur Verdünnung bzw. Auflösung erforderlichen Lösungen, die zu den erfindungsgemäßen Lösungen führen, sind Gegenstand dieser Erfindung.

Auch sonstige Darreichungsformen oder Kombinationen von Darreichungsformen, die letztendlich zu den erfindungsgemäßen Infusionslösungen führen – und dies unabhängig von der Vorgehensweise – sind Gegenstand dieser Erfindung.

Die Behältnisse, in die Lyophilisate, Konzentrate und sonstige Darreichungsformen wie z. B. Suspensionen abgefüllt werden, können sowohl aus Glas wie auch aus Kunststoff bestehen. Dabei können die Behältermaterialien Substanzen enthalten, die dem Inhalt einen besonderen Schutz verleihen, wie z. B. einen Lichtschutz oder einen Sauerstoffschutz.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Infusionslösungen, enthaltend 0,015 bis 0,5 Gew.-% 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-chinolin-3-carbonsäure (= Ciprofloxacin). Dieses Verfahren besteht darin, daß man eine geeignete Menge des Wirkstoffs, gegebenenfalls in Form eines Salzes wie Alkali- oder Erdalkalisalz oder Additionssalz, eines Hydrates oder eines Hydrates des Salzes oder in Form von Mischungen dieser Salze bzw. Hydrate, mit der Menge einer physiologisch verträglichen Säure versetzt oder eines Gemisches mehrerer physiologisch verträglicher Säuren, die in bezug auf die eben zur Auflösung des Wirkstoffs bzw. seiner Salze oder Hydrate ausreichende Menge einen Ausscheidungen des Wirkstoffs verhindernden Überschuß darstellt, gegebenenfalls Formulierungshilfsmittel hinzufügt und mit Wasser oder einer üblichen Infusionsträgerlösung derart ausfüllt, daß sich ein Konzentrationsbereich von 0,015 bis 0,5 g für den Wirkstoff einstellt. Dabei ist zu bedenken, daß beim Einsetzen der Alkali- oder Erdalkalisalze des Wirkstoffes in den oben erwähnten zur Auflösung erforderlichen Säuremengen die Menge enthalten ist, die zur Neutralisation des Wirkstoffanions notwendig ist und daß bei dem Einsatz von Additionssalzen ein Teil der erforderlichen Säuremengen bereits im einzusetzenden Wirkstoffsalz enthalten ist. Bei der Herstellung ist weiterhin zu beachten, daß die Lösung den bereits aufgeführten Eigenschaften hinsichtlich pH, Säuremengen und Osmolalitäten entspricht.

Für den Fall der Verwendung des Wirkstoffs in Salzform kann zweckmäßig eine Säure eingesetzt werden, deren Anion dem Anion des Wirkstoffsalzes bzw. des -salz-hydrates entspricht.

Gegebenenfalls suspendiert man den Wirkstoff in Wasser, versetzt mit bis zu 5 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, Milchsäure und fügt dann gegebenenfalls eine weitere physiologisch verträgliche oder ein Gemisch solcher Säuren, insbesondere Salzsäure, hinzu, mit der Maßgabe, daß die Gesamtmenge an Säure 5,0 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, nicht überschreitet, jedoch 0,9 Mol, bezogen auf 1 Mol Wirkstoff, übersteigt und gibt anschließend gegebenenfalls weitere Formulierungshilfsmittel, insbesondere NaCl, das gegebenenfalls auch durch eine Neutralisationsreaktion im Formulierungsansatz entsteht, hinzu und füllt mit Wasser auf zur Einstellung der gewünschten Wirkstoffkonzentration.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Infusionslösungen läßt sich mit (physiologisch) verträglichen Säuren und/oder Basen auf die obengenannten Werte, d. h. 3,0 bis 5,2, insbesondere 3,6 bis 4,7 einstellen.

Zur Beschleunigung des Herstellverfahrens, insbesondere des Auflösens von festen Komponenten können die Lösungen oder nur ein Teil davon geringfügig erwärmt werden, vorzugsweise auf Temperaturen zwischen 20°C und 80°C.

Besonders wirtschaftlich konnten die erfindungsgemäßen Lösungen hergestellt werden über konzentrierte Lösungen. Dazu wurde die für einen Ansatz erforderliche Menge an Wirkstoff mit der für den kompletten Ansatz erforderlichen Hauptmenge an Säure (z. B. > 95 %, bezogen auf Molbasis) in ein wenig Wasser – gegebenenfalls unter Erwärmen – gelöst. Dieses Konzentrat wurde dann anschließend verdünnt. Nach Verdünnung wurden die eventuellen sonstigen Hilfsstoffe – wie z. B. Kochsalz zur Isotonisierung – zugegeben, und ebenso die gegebenenfalls noch fehlenden Säuremengen.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen finden Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Keime, insbesondere gegen Enterobacteriaceen; vor allem auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z. B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung in der Medizin.

Die erfindungsgemäßen Infusionslösungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Infusionslösungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z. B. Staphylokokken (*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*) und Streptokokken (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); gram-negative Kokken (*Neisseria gonorrhoeae*) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z. B. *Escherichia coli*, *Hämophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. divinis*), *Salmonella* und *Shigella*; ferner Klebsiellen (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), Enterobacter (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, sowie die Gattung *Acinetobacter*. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z. B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) sowie Mykobakterien, z. B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie zum Beispiel Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen, Bronchitis (akut, chronisch), septische Infektionen, Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuse Panbronchiolitis, pulmonäres Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabszesse, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinale Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystische Fibrose, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, Osteomyelitis, septische Arthritis, Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, intraabdominale Abszesse, Pankreatitis, Sinusitis, Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis und Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis, Genital-Infektionen, Pelveoperitonitis und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt: Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Angalaktiae-Syndrom, Mastitis; Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasma, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervogel und andere): Mycoplasma, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie zum Beispiel Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiele

Das in den nachstehenden Beispielen ausgeführte Molverhältnis – abgekürzt mit R – bezieht sich immer auf die in dem betroffenen Beispiel erstgenannte Substanz.

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R	
1	Ciprofloxacin	90 mg	272	1,00	
	Milchsäure 20% (g/g)	144,3 mg	320	1,18	
	Salzsäure	1,5 mg	48	0,15	
	Kochsalz	5,4 g	–	–	
	Wasser	ad 600,0 ml	–	–	
		pH: etwa 4,3 Osm: etwa 0,29 Osm/kg			
2	Ciprofloxacin	150 mg	453	1,00	
	Milchsäure 10% (g/g)	558 mg	658	1,37	
	Salzsäure	7,8 mg	214	0,47	
	Glukose	30,0 g	–	–	
	Wasser	ad 600,0 ml	–	–	
		pH: etwa 3,7 Osm: etwa 0,29 Osm/kg			
3	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00	
	Milchsäure 25% (g/g)	629 mg	1 745	5,78	
	2 m NaOH-Lösung	0,177 ml	354	1,17	
	Fruktose	20,0 g	–	–	
	Wasser	ad 400,0 ml	–	–	
		pH: 3,6 a 3,7 Osm: 0,29 Osm/kg			
4	Ciprofloxacin	75 mg	226	1,00	
	1 m Salzsäure	0,203 ml	203	0,90	
	Kochsalz	4,5 g	–	–	
	Wasser	ad 500 ml	–	–	
		pH: 5,2 Osm: 0,29 Osm/kg			

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R	
5	Ciprofloxacinlaktat	254 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)	
	Milchsäure 5% (g/g)	400 mg	222		
	Salzsäure	10,4 mg	285		1,00
	Kochsalz	1,8 g			0,47
	Glukose	10,0 g			
	Wasser	ad 400 ml			
	pH: 3,7				
	Osm: 0,29 Osm/kg				
6	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	254 mg	604	1,00	
	Milchsäure 2% (g/g)	2 740 mg	609	1,008	
	Kochsalz	3,6 g	-	-	
	Wasser	ad 400 ml	-	-	
		pH: 5,2			
	Osm: 0,29 Osm/kg				
7	Ciprofloxacinacetat	118 mg	302	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Essigsäure)	
	Essigsäure	3,6 mg	60		0,20
	Milchsäure 10% (g/g)	272 mg	302		1,00
	Sorbit	10,0 g	-		-
	Wasser	ad 200,0 ml			
		pH: 4,7			
	Osm: 0,30 Osm/kg				
8	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00	
	Propionsäure	54 mg	724	1,20	
	Milchsäure 20% g/g	136 mg	604	1,00	
	Glukose	20,0 g			
	Wasser	ad 400,0 ml			
	pH: 4,7				
	Osm: 0,3 Osm/kg				
9	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	345 mg	755	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)	
	Milchsäure 20% (g/g)	1 822 mg	4 045		5,36
	0,2 m NaOH	5,25 ml	1 050		1,39
	Sorbit	5,0 g	-		-
	Wasser	ad 250,0 ml	-		-
		pH: 3,6			
	Osm: 0,30 Osm/kg				
10	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00	
	Milchsäure 1% (g/g)	7 440 mg	826	1,37	
	1 N Salzsäure	0,285 ml	285	0,47	
	Mannit	6,2 g	-	-	
	Wasser	ad 200 ml			
		pH: 3,7			
	Osm: 0,37 Osm/kg				
11	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00	
	Milchsäure 0,5% (g/g)	27 182 mg	1 509	1,00	
	Kochsalz	4,5 g	-	-	
	Wasser	ad 500 ml	-	-	
		3pH: 5,1			
	Osm: 0,29 Osm/kg				
12	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00	
	Milchsäure 5% (g/g)	2 718 mg	1 509	1,00	
	Glycerin	13,0 g	-	-	
	1 m Salzsäure	1,885 ml	1 885	1,25	
	Wasser	ad 500 ml			
		pH: 3,0			
	Osm: 0,29 Osm/kg				

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
13	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	Milchsäure 0,1% (g/g)	32,2 g	357	1,19
	Salzsäure	1,6 mg	45	0,15
	Glukose	4,48 g	-	-
	Wasser	ad 100 ml		
	pH:	4,2		
	Osm:	0,26 Osm/kg		
14	Ciprofloxacin	50 mg	151	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	160 mg	178	1,18
	Kochsalz	625 mg		
	Wasser	ad 50 ml		
		pH:	4,4	
	Osm:	0,40 Osm/kg		
15	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	276 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	1 m Salzsäure	0,151 ml	151	0,25
	Fruktose	17,2 g	-	-
	Wasser	ad 200,0 ml		
		pH:	4,2	
	Osm:	0,50 Osm/kg		
16	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00
	Milchsäure 2% (g/g)	6 727 mg	1 494	0,99
	Sorbit	25,0 g		
	Wasser	ad 500 ml		
		pH:	5,0	
	Osm:	0,29 Osm/kg		
17	Ciprofloxacinlaktat	127 mg	302	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Maleinsäure	42 mg	364	1,20
	Mannit	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
		pH:	3,1	
	Osm:	0,30 Osm/kg		
18	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	297 mg	659	1,09
	Glutarsäure	40 mg	302	0,50
	Fruktose	10,0 g		
	Wasser	ad 200 ml		
	pH:	4,3		
	Osm:	0,30 Osm/kg		
19	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	566 mg	628	1,04
	Kochsalz	0,9 g	-	-
	Wasser	ad 100,0 ml		
		pH:	4,9	
	Osm:	0,29 Osm/kg		
20	Ciprofloxacin	400 mg	1 207	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	745 mg	1 654	1,37
	Salzsäure	20,8 mg	570	0,47
	Kochsalz	1 800 mg		
	Wasser	ad 200 ml		
	pH:	3,7		
	Osm:	0,29 Osm/kg		

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
21	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	509 mg	1 207	1,00
	Milchsäure 5% (g/g)	2 568 mg	1 425	1,18
	Salzsäure	6,6 mg	180	0,15
	Glukose	5,0 g	—	—
	Wasser	ad 200 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
22	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	254 mg	604	1,00
	Milchsäure 25% (g/g)	257 mg	713	1,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Sorbit	5,0 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
23	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	322 mg	715	1,18
	1 m Salzsäure	0,090 ml	90	0,15
	Kochsalz	0,9 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
24	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	Milchsäure 0,4% (g/g)	7 407 mg	329	1,09
	1 m Salzsäure	3,42 ml	3 420	11,32
	2 m Natronlauge	1,71 ml	3 420	11,32
	Kochsalz	0,25 g	—	—
	Wasser	ad 50,0 ml	—	—
	pH: 4,7 Osm: Osm/kg			
25	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	642 mg	713	1,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Kochsalz	0,855 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,29 Osm/kg		
26	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	254 mg	604	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	322 mg	715	1,18
	0,1 m Salzsäure	0,90 ml	90	—
	Kochsalz	0,945 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,32 Osm/kg		
27	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	276 mg	604	1,00 (darin enthalten aquimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 0,5% (g/g)	2 000 mg	111	0,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Xylit	4,2 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
28	Ciprofloxacinlaktat	254 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 20% (g/g)	50 mg	111	0,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Fruktose	6,0 g	—	—
	Wasser	ad 100,0 ml	—	—
		pH: 4,2 Osm: 0,37 Osm/kg		

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
29	Ciprofloxacin HCl · H ₂ O	232 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Salzsäure)
	Milchsäure 5% (g/g)	1 288 mg	715	1,18
	2 m Natronlauge	0,257 ml	514	0,85
	Kochsalz	0,870 g		
	Wasser	ad 100 ml pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
30	Ciprofloxacin Na (Natriumsalz von Ciprofloxacin)	213 mg	604	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	744 mg	826	1,37
	Salzsäure	32,4 mg	888	1,47
	Glukose	4,8 g		
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 3,7 Osm: 0,30 Osm/kg		
31	Calciumsalz von Ciprofloxacin	212 mg	604	1,00
	Milchsäure 2% (g/g)	3 220 mg	715	1,18
	Salzsäure	25,3 mg	693	1,15
	Glycerin	2,6 g	-	-
	Wasser	ad 500,0 ml pH: 4,3 Osm: 0,30 Osm/kg		
32	Kaliumsalz von Ciprofloxacin	233 mg	604	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	277 mg	615	1,018
	0,1 m Salzsäure	8,86 ml	886	1,47
	Glukose	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 4,6 Osm: 0,30 Osm/kg		
33	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	276 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 10% (g/g)	2 915 mg	3 236	5,36
	0,1 m Natronlauge	8,40 ml	840	1,39
	Glukose	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 3,6 Osm: 0,3 Osm/kg		
34	Ciprofloxacin HCl (Hydrochlorid von Ciprofloxacin)	222 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Salzsäure)
	Milchsäure 0,1% (g/g)	55,4 g	615	1,018
	2 m Natronlauge	0,302 ml	604	1,00
	Salzsäure	10,4 mg	284	0,47
	Kochsalz	0,90 g	-	-
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 4,6 Osm: 0,30 Osm/kg		
35	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Weinsäure	91 mg	604	1,00
	Xylit	4,2 g		
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 3,6 Osm: 0,30 Osm/kg		

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
36	Ciprofloxacinglukonat	159 mg	302	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Glukonsäure)
	Glukonsäure	12 mg	62	0,20
	Milchsäure 5% (g/g)	544 mg	302	1,00
	Glycerin	1,3 g	-	-
	Wasser	ad 50,0 ml pH: 4,0 Osm: 0,30 Osm/kg		
37	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00
	Galacturonsäure	351 mg	1 811	1,20
	Sorbit	25,0 g		
	Wasser	ad 250,0 ml		
		pH: 4,6 Osm: 0,3 Osm/kg		
38	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	127 mg	302	1,00
	Ascorbinsäure	41 mg	366	1,21
	Glukose	2,5 g		
	Wasser	ad 50 ml		
		pH: 4,5 Osm: 0,30 Osm/kg		
39	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Adipinsäure	106 mg	724	1,20
	Milchsäure 20% (g/g)	272 mg		
	Fruktose	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml pH: 4,1 Osm: 0,30 Osm/kg		
40	Ciprofloxacinlaktat	509 mg	1 207	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Hydroxyessigsäure	110 mg	1 448	1,20
	Kochsalz	1,8 g		
	Wasser	ad 200 ml		
		pH: 4,0 Osm: 0,30 Osm/kg		
41	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Apfelsäure	81 mg	604	1,00
	Glukose	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
		pH: 4,2 Osm: 0,30 Osm/kg		
42	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	L. asparaginsäure	48 mg	361	1,20
	Fruktose	2,5 g		
	Wasser	ad 50,0 ml		
		pH: 4,5 Osm: 0,30 Osm/kg		
43	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	204 mg	453	1,50
	0,1 m Salzsäure	2,11 ml	211	0,70
	Sorbit	2,5 g		
	Wasser	ad 50,0 ml pH: 3,3 Osm: 0,30 Osm/kg		
44	Ciprofloxacin · 5 H ₂ O	318 mg	754	1,00
	Milchsäure 25% (g/g)	1 572 mg	4 363	5,78
	0,2 m NatronlaugeLösung	4,40 ml	880	1,17
	Mannit	5,0 g		
	Wasser	ad 50,0 ml pH: 3,6 Osm: 0,35 Osm/kg		

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R	
45	Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00	
	Milchsäure 15% (g/g)	496 mg	826	1,37	
	0,2 m Salzsäure	1,42 ml	284	0,47	
	Glukose	5,00 g	-	-	
	Wasser	ad 40,0 ml			
	pH:	3,7			
	Osm:	0,33 Osm/kg			
46	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	3 858 mg	7 544	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)	
	Kochsalz	4,5 g	-	-	
	1 m Salzsäure	0,754 ml	754	0,10	
	Wasser	ad 500 ml			
		pH:	4,7		
	Osm:	0,30 Osm/kg			
47	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00	
	Milchsäure 1%	14 814 mg	1 645	1,09	
	Kochsalz	0,45 g			
	Wasser	ad 100,0 ml			
		pH:	4,7		
	Osm:	0,31 Osm/kg			
48	Ciprofloxacin HCl · H ₂ O	244 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Salzsäure)	
	Fruktose	2,0 g			
	Wasser	ad 40,0 ml			
		pH:	4,0		
		Osm:	0,30 Osm/kg		
49	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	359 mg	754	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)	
	Milchsäure 20% (g/g)	2,6 mg	69	0,09	
	Bernsteinsäure	45 mg	381	0,51	
	Sorbit	2,5 g			
	Wasser	ad 50,0 ml			
		pH:	4,2		
		Osm:	0,32 Osm/kg		
50	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00	
	Milchsäure 10% (g/g)	1 481 mg	1 644	1,09	
	Zitronensäure	159 mg	757	0,50	
	Glukose	5,0 g			
	Wasser	ad 100,0 ml			
		pH:	3,8		
	Osm:	0,33 Osm/kg			
51	Ciprofloxacinlaktat	127 mg	302	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)	
	Ciprofloxacinfumarat	68 mg	151	0,50 (darin enthaltene äquimolare Menge Fumarsäure)	
	Ciprofloxacin	50 mg	151	0,50	
	Milchsäure 20%	160 mg	356	1,18	
	Fruktose	2,0 mg			
	Wasser	ad 40,0 ml			
		pH:	3,9		
		Osm:	0,32 Osm/kg		

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
52	Ciprofloxacin	250 mg	754	1,00
	L-Glutaminsäure	111 mg	754	1,00
	Mannit	3,5 g		
	Wasser	ad 50,0 ml		
		pH: 4,6 Osm: 0,42 Osm/kg		
53	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00
	1 m Salzsäure	1,51 ml	1 510	1,00
	Glukose	12,5 g		
	Wasser	ad 250 ml		
		pH: 4,0 Osm: 0,32 Osm/kg		
54	Ciprofloxacin	500 mg	1 509	1,00
	Milchsäure 25 %	641 mg	1 780	1,18
	Kochsalz	0,9 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
		pH: 4,5 Osm: 0,30 Osm/kg		
55	Lösung A			
	Ciprofloxacinlaktat	127 mg	302	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 20 % (g/g)	25 mg	56	0,19
	Salzsäure	1,6 mg	45	0,15
	Kochsalz	0,9 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Lösung B			
	Kochsalz	2,25 g		
	Wasser	ad 250 ml		
		Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
56	Lösung A			
	Lösung A von Beispiel 55			
	Lösung B			
	Kochsalz	4,95 g		
	Wasser	ad 550 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
57	Lösung A			
	Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	Milchsäure 6 % (g/g)	537 mg	358	1,19
	0,1 m Salzsäure	0,45 ml	45	0,15
	Kochsalz	0,45 g		
	Wasser	ad 50,0 ml		
	Lösung B			
	Glukose	12,5 g		
	Wasser	ad 250 ml		
		Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
58	Lösung A			
	Ciprofloxacin	100 g	302	1,00
	Milchsäure 2 % (g/g)	1 610 mg	358	1,19
	Salzsäure	1,6 mg	45	
	Glukose	2,5 g		
	Wasser	ad 50 ml		
	Lösung B			
	Kochsalz	900 mg		
	Wasser	ad 100 ml		
		Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
59	Lösung A			
	Kaliumsalz von Ciprofloxacin	223 mg	604	1,00
	Milchsäure 20 % (g/g)	277 mg	615	1,018
	0,1 m Salzsäure	8,86 ml	886	1,47
	Glukose	5,0 g		
Wasser	ad 100,0 ml			

Beispiel Nr.	Formulierung		Mikromol	R
	Lösung B Ringer Laktat-Lösung	500 ml	(z. B. Ringer Laktat DAB 7 Braun Melsungen Rote Liste 1985 Nr. 51013)	
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
60	Lösung A Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	276 mg	604	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 0,1% (g/g)	10,0 g	111	0,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Xylit	4,2 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Lösung B Fructose	10,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
61	Lösung A Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	644 mg	715	1,18
	0,1 m Salzsäure	0,90 ml	90	0,15
	Kochsalz	0,9 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Lösung B Xylit	12,5 g		
	Wasser	ad 250 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
62	Lösung A Ciprofloxacin	200 mg	604	1,00
	Milchsäure 1,5% (g/g)	4 960 mg	826	1,37
	0,1 m Salzsäure	2,84 ml	284	0,47
	Glukose	5,00 g		
	Wasser	ad 40,0 ml		
	Lösung B Glukose	5,0 g		
	Wasser	ad 100 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
63	Lösung A Ciprofloxacin	50 mg	151	1,00
	Milchsäure 20% (g/g)	393 mg	872	5,77
	0,2 m Natronlauge	0,89 ml	178	1,18
	Wasser	ad 5,0 ml		
	Lösung B Sorbit	2,5 g		
	Wasser	ad 50,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
64	Lösung A Lösung von Beispiel 63			
	Lösung B Glukose	5,0 g		
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			
65	Lösung A Ciprofloxacin	100 mg	302	1,00
	Milchsäure 10% (g/g)	372 mg	413	1,37
	Salzsäure	5,2 mg	142	0,47
	Wasser	ad 10,0 ml		
	Lösung B Kochsalz	0,45 g		
	Wasser	ad 50,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B			

Beispiel Nr.	Formulierung	Mikromol	R
66	Lösung A Lösung A aus Beispiel 65 Lösung B Fruktose 5,0 g Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
67	Lösung A Lösung A aus Beispiel 65 Lösung B Ringer Laktat-Lösung: 250 ml (z. B. Ringer Laktat DAB7 Hersteller Fa. Braun Melsungen Rote Liste 1985 Nr. 51013) Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
68	Lösung A Lösung A aus Beispiel 65 Lösung B Mannit 25,0 g Wasser ad 500,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
69	Lösung A Ciprofloxacinlaktat 254 mg Milchsäure 5% (g/g) 1 188 mg 1 m Salzsäurelösung 0,120 ml Wasser ad 20,0 ml Lösung B Fruktose 10,0 g Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B	604 659 120	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure) 1,09 1,40
70	Lösung A Lösung A aus Beispiel 69 Lösung B Kochsalz 2,25 g Wasser ad 250,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
71	Lösung A Lösung A aus Beispiel 69 Lösung B Ringer Laktat-Lösung: 500 ml (z. B. Ringer Laktat DAB7 der Fa. Braun Melsungen/ Rote Liste 1985 Nr. 51013)		
72	Lösung A Ciprofloxacin 250 mg Milchsäure 20% (g/g) 465 mg 0,1 m Salzsäurelösung 1,63 ml Kochsalz 173 mg Wasser ad 25 ml Lösung B Glukose 5,0 g Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B	754 1 032 163	1,00 1,37 0,22
73	Lösung A Lösung A aus Beispiel 72 Lösung B Kochsalz 2,25 g Wasser ad 250 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		

Beispiel Nr.	Formulierung	Mikromol	R
74	Lösung A		
	Ciprofloxacinlaktat · 2 H ₂ O	276 mg	604
			1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure 10% (g/g)	20 mg	22
	0,1 m Salzsäurelösung	2,00 ml	200
	Wasser	ad 4,0 ml	
75	Lösung B		
	Mannit	5,0 g	
	Wasser	ad 100,0 ml	
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
76	Lösung A		
	Lösung A aus Beispiel 74		
	Lösung B		
	Glukose	25,0 g	
77	Wasser	ad 250,0 ml	
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
	Lösung A		
Lösung A aus Beispiel 74			
Lösung B			
Kochsalz	4,5 g		
Wasser	ad 500,0 ml		
78	Lösung A		
	Ciprofloxacin	100 mg	302
	Milchsäure 20% (g/g)	168 mg	373
	Wasser	ad 1,00 ml	
	Lösung B		
	Kochsalz	0,45 g	
Wasser	ad 50,0 ml		
79	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
	Lösung A		
	Ciprofloxacin	200 mg	604
Milchsäure 25% (g/g)	257 mg	715	
Wasser	ad 1,00 ml		
80	Lösung B		
	Kochsalz	0,9 g	
	Wasser	ad 100,0 ml	
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
81	Lösung A		
	Ciprofloxacin	175 mg	528
	Milchsäure 20% (g/g)	300 mg	667
	Wasser	ad 0,5 ml	
	Lösung B		
	Glukose	2,5 g	
Wasser	ad 50,0 ml		
82	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
	Lösung A		
	Ciprofloxacin	200 mg	04
	Milchsäure 20% (g/g)	322 mg	15
	Salzsäure	3,3 mg	90
	Kochsalz	0,9 g	
Wasser	ad 100,0 ml		

Beispiel Nr.	Formulierung	Mikromol	R
	Lösung B Lösung zur Zufuhr von Aminosäuren: 500 ml (z. B. Aminoplasma LS-5 elektrolytfrei der Fa. Braun Melsungen Rote Liste 1985 Nr. 51238) Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B		
82	Lösung A Ciprofloxacin 100 mg Milchsäure 2% (g/g) 1481 mg Phosphorsäure 16 mg Wasser ad 10,0 ml pH: 3,8 Lösung B Kochsalz 3,6 g Wasser ad 400 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B	302 329 165	1,00 1,09 0,50
83	Lösung A Ciprofloxacinlaktat 254 mg Milchsäure 0,5% (g/g) 979 mg Methansulfonsäure 116 mg 0,2 m Natronlauge 2,4 ml Wasser ad 20,0 ml pH: 3,8 Lösung B Glukose 20,0 g Wasser ad 400,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Mischen von Lösung A und B	604 54 1 208 480	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure) 0,09 2,00 0,79
84	Lyophilisat Ciprofloxacin 100 mg Lösung Milchsäure 10% (g/g) 322 mg Salzsäure 1,6 mg Kochsalz 900 mg Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	302 358 45	1,00 1,18 0,15
85	Lyophilisat Ciprofloxacinlaktat 63,6 mg Lösung Milchsäure 0,005% (g/g) 10,87 g Kochsalz 225 mg Wasser ad 25 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	151 6	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure) 1,04
86	Lyophilisat Ciprofloxacinlaktat 127 mg Milchsäure 1,1 mg Mannit 5,0 g Lösung Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	302 12	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure) 0,04
87	Lyophilisat Ciprofloxacin 100 mg Lösung Milchsäure 20% (g/g) 186 mg 0,1 m Salzsäurelösung 0,42 ml Glukose 25,0 g Wasser ad 500,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	302 413 142	1,00 1,37 0,47

Beispiel Nr.	Formulierung	Mikromol	R	
88	Lyophilisat			
	Ciprofloxacinlaktat	63,6 mg	151	
				1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Lösung			
	Milchsäure 0,2% (g/g)	32,5 g	721	4,77
	Mannit	16,7 g	-	-
	0,2 m Natronlauge	0,89 ml	178	
	Wasser ad 333 ml			
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
89	Lyophilisat			
	Ciprofloxacin	200 mg	604	
	Kochsalz	900 mg		1,00
	Lösung			
	Milchsäure 2% (g/g)	3,220 g	715	0,18
	Salzsäure	3,3 mg	90	0,15
	Wasser	ad 100,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
90	Lyophilisat			
	Ciprofloxacinlaktat	222 mg	604	
				1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Glukose	12,5 g		
	Lösung			
	Milchsäure 20% (g/g)	100 mg	222	0,37
	Salzsäure	10,4 mg	284	0,47
Wasser	ad 250 ml			
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
91	Lyophilisat			
	Ciprofloxacinlaktat	222 mg	604	
				1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Lösung			
	Kochsalz	1,80 g	-	-
Wasser	ad 200 ml	-	-	
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
92	Lyophilisat			
	Ciprofloxacinlaktat	222 mg	604	
				1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure	10 mg	111	0,18
	Mannit	5,0 g		
	Lösung			
Wasser	100,0 ml			
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
93	Lyophilisat			
	Lyophilisat aus Beispiel 92			
	Lösung			
	Wasser	200,0 ml		
	Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung			
94	Lyophilisat			
	Ciprofloxacinlaktat	636 mg	1 510	
				1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure)
	Milchsäure	32 mg	355	1,24
	Lösung			
	Ringer Laktat-Lösung:	100 ml		(z. B. Ringer Laktat DAB 7 der Fa. Braun Melsungen Rote Liste 1985 Nr. 51013)
		Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung		

Beispiel Nr.	Formulierung	Mikromol	R
95	Lyophilisat Lyophilisat aus Beispiel 94 Lösung Kochsalz 0,9 g Wasser ad 100,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung		
96	Lyophilisat Lyophilisat aus Beispiel 94 Lösung Glukose 12,5 g Wasser ad 250,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung		
97	Lyophilisat Lyophilisat aus Beispiel 94 Lösung Lösung zur Zufuhr von Aminosäuren: 500 ml (z. B. Aminoplasmal LS-5 elektrolytfrei der Fa. Braun Melsungen Rote Liste 1985 Nr. 51238) Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung		
98	Lyophilisat Ciprofloxacin 100 mg Lösung Äpfelsäure 41 mg Sorbit 2,5 g Wasser ad 50,0 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	302 306	1,00 1,01
99	Lyophilisat Ciprofloxacinlaktat 127 mg Lösung Milchsäure 20% (g/g) 12 mg Propionsäure 45 mg Kochsalz 4,5 g Wasser ad 500 ml Gebrauchsfertige Lösung herstellen durch Auflösen des Lyophilisats in der Lösung	302 27 608	1,00 (darin enthalten equimolare Menge Milchsäure) 1,09 2,01