



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1598 79

Int.Cl.³

3(51) C 07 D 498/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) AP C 07 D/ 2310 570
31) 85789/1980(22) 23.06.81
(32) 23.06.80(44) 13.04.83
(33) JP

71) siehe (73)

72) EIZO, HIRAI; KAZUHIRO, SHIMA; JP;

73) SHIONOGI U. CO, LTD, OSAKA; JP;

74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN), 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GEGEN BLAUVERFAEBUNG UND CHEMISCHE ZERSETZUNG
STABILISIERTEN β -LACTAM-ANTIBIOTIKA

(57) Beschrieben ist ein Verfahren zur Herstellung von gegen Blaufärbung und chemische Zersetzung stabilisierten β -Lactam-Antibiotika. Das Antibiotikum ist ein Alkalimetallsalz einer 7 β -(α -Carboxy- α -arylacetamido)-7 α -methoxy-3-heterocyclo-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I, in der Ar eine p-Hydroxyarylgruppe, vorzugsweise eine p-Hydroxyphenylgruppe, die gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy, oder C₁₋₃-Alkyl substituiert ist, bedeutet. Het ist eine heterocyclische Gruppe, eine fünf- oder sechsgliedrige monocyclische Gruppe mit vorzugsweise 3 oder 4 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffheteroatomen, die gegebenenfalls durch einen C₁₋₅-Alkylrest substituiert ist. Als Stabilisator wird ein Zucker oder Zuckeralkohol verwendet. Vorzugsweise wird ein wässriges Gemisch von Antibiotikum und Stabilisator gefriergetrocknet. Formel I

231057 0 -1-

1

5

10

15

20 Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von gegen Blauverfärbung und
chemische Zersetzung stabilisierten β -Lactam-Antibiotika

25

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem
30 Gebiet der Stabilisierung von β -Lactam-Antibiotika gegen
Blaufärbung und chemische Zersetzung.

35

1 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

5

Ziel der Erfindung:

10 Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von gegen Blaufärbung und chemische Zersetzung stabilisierten β -Lactam-Antibiotika bereitzustellen.

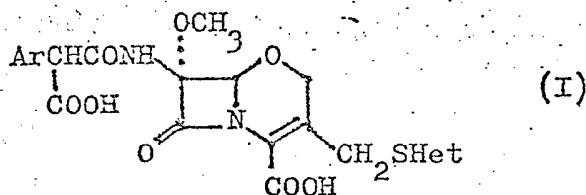
15 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Stabilisierung von β -Lactam-Antibiotika gegen Blaufärbung und chemische Zersetzung bereitstellen.

20

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von gegen Blaufärbung und chemische Zersetzung stabilisierten β -Lactam-Antibiotika, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Alkalimetallsalz einer 7 β -(α -Carboxy- α -arylacetamido)-7 α -methoxy-3-heterocyclo-
 25 thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I

30



35

231057 0

- 3 -

- 1 in der Art eine gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy,
C₁₋₃-Alkoxy oder C₁₋₃-Alkyl substituierte p-Hydroxyarylgrup-
pe und Het eine gegebenenfalls durch C₁₋₅-alkylsubstituier-
te heterocyclische Gruppe ist, mit einem Zucker oder Zucker-
5 alkohol als Stabilisator versetzt. Besonders bevorzugt ist,
ein wäßriges Gemisch des Antibiotikums und des Stabilisators
auf Temperaturen unter 0°C abzukühlen und zu gefrieren und
sodann das erhaltene Produkt gefrierzutrocknen.

10

15

20

25

30

35

1

5

Gefriergetrocknete Präparate, die ein Alkalimetallsalz eines
10 β -Lactam-Antibiotikums der angegebenen allgemeinen Formel I enthalten, verfärben sich bei 2monatiger Lagerung bei Raumtemperatur oder nach 2tägiger Lagerung bei 40°C tiefblau-violett. Diese Erscheinung erfordert zumindest die Gegenwart einer p-Hydroxyarylgruppe, einer Seitenkette
15 mit Carboxylgruppe, einer 7 α -Methoxygruppe sowie einer 3-Heterocyclo-thiomethylgruppe im Molekül des β -Lactam-Antibiotikums. Bisweilen nehmen die Präparate auch eine gelbliche Färbung an. Darüberhinaus sind auch andere Zersetzungsreaktionen zu beobachten, beispielsweise Abspaltung von
20 Kohlendioxid aus der seitenständigen Carboxylgruppe und abnehmende antibakterielle Aktivität. Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß diese Farberscheinungen und Abbaureaktionen durch bestimmte Zucker und Zuckeralkohole als Stabilisatoren unterdrückt werden können.

25

In den β -Lactam-Antibiotika der allgemeinen Formel I bedeutet die Gruppe Ar eine gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy oder C₁₋₃-Alkyl substituierte p-Hydroxyarylgruppe. Bevorzugt ist die p-Hydroxyphenyl- und Halogen-
30 p-hydroxyphenylgruppe.

35

Die Gruppe Het ist eine gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte heterocyclische Gruppe. Vorzugsweise ist die Gruppe
Het eine gegebenenfalls durch einen C₁₋₅-Alkylrest substituierte 5- oder 6-gliedrige 3 oder 4 Stickstoff-, Schwefel-

- 1 oder Sauerstoffheteroatome enthaltende monocyclische Gruppe. Spezielle Beispiele für diese heterocyclischen Gruppen sind die Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Triazolyl- und Triazinyl-
gruppe, die gegebenenfalls durch einen Alkylrest, vorzugs-
5 weise einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituieren sind. Spezielle Beispiele für diese Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl- und Isobutylgruppe. Das Alkalimetallsalz des Antibiotikums kann das Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz sein. Es kommen sowohl die Monosalze als
10 auch die Disalze oder deren Gemische in Frage.

- Die als Stabilisatoren verwendbaren Zuckeralkohole enthalten gewöhnlich 4 bis 8 Kohlenstoffatome, insbesondere 6 Kohlenstoffatome im Molekül. Spezielle Beispiele sind Arabit,
15 Dambonit, Dulcit, Inositol, Mannit, Ononit, Pinit, Quercit, Sequoytol, Sorbit, Viburnit, Xylit und Cyclohexanpentole. Als Zucker kommen Monosaccharide oder Disaccharide in Frage. Spezielle Beispiele für diese Verbindungen sind Allose, Altrose, Arabinose, Fructose, Galactose, Glucose, Gulose,
20 Idose, Lactose, Lyxose, Maltose, Mannose, Ribose, Ribulose, sedoheptulose, Sorbose, Sucrose, Tagatose, Talose und Xylose. Von diesen ist Mannit besonders wirksam und aus pharmakologischen Gründen bevorzugt. Glucose ist ebenso wirksam wie Mannit, hat jedoch den Nachteil eines zu hohen
25 Nährwertes und der Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Deshalb ist Mannit gegenüber Glucose bevorzugt.

- Die β -Lactam-Antibiotika der allgemeinen Formel I und ihre Salze sind beispielsweise in den veröffentlichten japanischen Patentanmeldungen Nr. 133 997/1977, 84 987/1978,
30 19 990/1979 und 36 287/1979 beschrieben.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihrer Alkalimetallsalzform kristallisieren gewöhnlich nur schwierig und
35 wurden in gefriergetrockneter Form zur Lagerung und für klinische Zwecke verwendet. Nach einer Lagerung von einigen Wochen oder unter beschleunigten Bedingungen entwickelt

- 1 sich eine lange anhaltende dunkelblau-violette Farbe, manchmal begleitet von einer gelbstichig-grauen Farbe.

Ferner erfolgt Decarboxylierung der seitenständigen Carboxylgruppe und es wird das entsprechende decarboxylierte Produkt gefunden. Nach einer Lagerung innerhalb des vorstehend erwähnten Bereiches kann im Zersetzungsgemisch auch die entsprechende heterocyclische Thiolverbindung durch hochempfindliche Flüssigkeitschromatographie nachgewiesen werden.

10 Ohne Zusatz eines Stabilisators fällt die antibakterielle Aktivität der gefriergetrockneten Präparate stark ab. Diese Verschlechterungen werden jedoch gemäß der Erfindung durch den Zusatz der genannten Zucker oder Zuckeralkohole verhindert oder auf ein Mindestmaß beschränkt. Der Stabilisator

15 ist besonders wirkungsvoll, wenn er in innigem Kontakt mit dem β -Lactam-Antibiotikum steht. Eine nur begrenzte Stabilisierung ist zu beobachten, wenn man das gepulverte Alkalimetallsalz des β -Lactam-Antibiotikums mit dem gepulvertem Stabilisator mechanisch vermischt. Vorzugsweise wird daher

20 das Präparat so hergestellt, daß man ein wäßriges Gemisch bzw. eine wäßrige Lösung des Antibiotikums und des Stabilisators herstellt, sodann dieses Gemisch bis zum Gefrierpunkt abkühlt und danach in an sich bekannter Weise gefriertrocknet.

25

Die Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Stabilisatoren zur Unterdrückung der Verfärbung und der Decarboxylierung einer Phenylmalonyl-Seitenkette in Penicillinen oder Cephalosporinen oder die Unterdrückung der Abspaltung der

30 heterocyclischen Thiolgruppe aus der 3-Stellung des Cephalosporins oder von 1-Dethia-1-oxa-3-cephem-Verbindungen ist neu.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird das gefriergetrocknete

35 Präparat gewöhnlich durch Gefriertrocknen in einem Etagentrockner, durch Sprühgefriertrocknung oder Gefriertrocknung

- 1 in kleinen Gefäßen oder Ampullen durchgeführt. Zu diesem Zweck wird das wäßrige Gemisch auf Temperaturen unterhalb 0°C, z.B. auf -5 bis -80°C abgekühlt und gefroren. Danach wird das gefrorene Material im Hochvakuum gefriergetrocknet.
- 5 Auf diese Weise wird das im wäßrigen Gemisch bzw. der Lösung enthaltene Wasser entfernt. Die Sublimationswärme kann durch geringe äußere Wärmezufuhr kompensiert werden.

Eine signifikante Unterdrückung der Verfärbung läßt sich beobachten, wenn mindestens 0,05 Gewichtsteile des Stabilisators pro Gewichtsteil des Antibiotikums verwendet werden. Zur Unterdrückung der chemischen Zersetzung werden 0,1 bis 1 Gewichtsteil des Stabilisators mit 1 Gewichtsteil des Antibiotikums vermischt.

- 15 Überschüssige Mengen von mehr als 1 Gewichtsteil des Stabilisators sind ebenfalls zur Unterdrückung der Verfärbung geeignet, sie beeinträchtigen jedoch die chemische Stabilität des Antibiotikums, d.h. die Zersetzung des Antibiotikums wird gefördert. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß die Wirkung des Stabilisators auf die Verfärbung offensichtlich verschieden ist von der Wirkung der chemischen Stabilisierung. Gute Ergebnisse werden also erhalten, wenn der Stabilisator in einer Menge von 0,1 bis 1 Gewichtsteil pro Gewichtsteil Antibiotikum eingesetzt wird.
- 20
- 25

Die erfindungsgemäßen Präparate eignen sich beispielsweise zur intravenösen Gabe oder Tropfinfusion, da sie in Wasser leicht löslich sind und sich gut sterilisieren lassen. Die Präparate können auch lange Zeit gelagert werden. Vorzugsweise werden die Präparate in dicht verschlossenen Behältern kühl, z.B. unterhalb etwa 10°C und unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Licht und vorzugsweise unter einem Schutzgas, wie Argon, Stickstoff oder Kohlendioxid, gelagert.

1 Das unter sterilen Bedingungen hergestellte Präparat der Er-
findung kann in einer Injektionsflüssigkeit, wie destillier-
tem Wasser, oder physiologischer Kochsalzlösung, die gege-
benenfalls noch weitere Zusätze, beispielsweise ein Analge-
5 tikum, enthält, gelöst werden. Die Lösungen können intrave-
nös oder intramuskulär zur Bekämpfung bakterieller Infek-
tionen gegeben werden.

10 Aus Figur I geht die hervorragende Stabilität des nachste-
hend gemäß Beispiel 1 hergestellten Präparats hervor. Mannit
wird als Stabilisator verwendet. Das Antibiotikum der allge-
meinen Formel I liegt als Dinatriumsalz vor. Ar bedeutet in
diesem Fall eine p-Hydroxyphenylgruppe und Het eine 1-Methyl-
15 5-tetrazölylgruppe. Auf der Ordinate ist der Gehalt an
Antibiotikumsalz in Prozent des Anfangswertes angegeben.
Selbst nach 2-jähriger Lagerung bei 25°C ist die MHK gegen-
über Escherichia coli 7437 ungefähr gleich.

20 Aus Figur II geht die chemische Stabilisierung des gemäß
Beispiel 1 hergestellten Präparats hervor. Als Stabilisator
wird Mannit verwendet. Auf der Ordinate ist der Gehalt an
Decarboxylierungsprodukt in Prozent in Abhängigkeit von der
Lagerzeit bei 25°C aufgetragen. Mannit ist ein ausgezeichne-
25 ter Stabilisator auch gegen Decarboxylierung.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Sämtliche Abkürzungen
haben übliche Bedeutung. Der Prozentgehalt einer Verbindung
wird durch hochempfindliche Flüssigkeitschromatographie be-
stimmt und mit dem entsprechenden Anfangswert verglichen.

30 Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

Eine Lösung von 1,084 g des β -Lactam-Antibiotikums der all-
gemeinen Formel I, in der Ar die p-Hydroxyphenylgruppe und
Het die 1-Methyl-5-tetrazölylgruppe bedeutet, in Form des
35 Dinatriumsalzes und 0,16 g Mannit in 3 ml destilliertem
pyrogenfreiem Wasser wird in einem Gefäß bei -35°C gefroren.

- 1 Sodann wird unter Hochvakuum das Wasser sublimiert. Es hinterbleibt ein stabiles, gefriergetrocknetes Präparat.

Bei vierwöchiger Lagerung bei 50°C zeigt eine Kontrollprobe ohne Mannit eine tiefgrau-violette oder gelbstichige Farbe, während das stabilisierte Produkt nicht gefärbt ist.

- 5 Nach 6monatiger Lagerung bei 45°C liegen im nicht-stabilisierten Präparat 84,5 % des Antibiotikums, im stabilisierten Präparat 92,6 % des Antibiotikums vor. Die Decarboxylierung ist also auf die Hälfte vermindert. Nach diesem Zeitraum ist bei dem stabilisierten Präparat eine langsamere Zersetzung zu beobachten.

Beispiel 2

- 15 Beispiel 1 wird mit 0,16 g Xylit bzw. 0,16 g Glucose wiederholt. Es kann eine ähnliche Unterdrückung der Verfärbung, der Decarboxylierung bzw. Zersetzung beobachtet werden.

Beispiel 3

- 20 Beispiel 1 wird mit 0,5 g Inosit bzw. 0,5 g Fructose wiederholt. Es kann eine ähnliche Unterdrückung der Verfärbung, der Decarboxylierung bzw. Zersetzung beobachtet werden.

Beispiel 4

- 25 Eine Lösung von 1,08 g des β -Lactam-Antibiotikums der allgemeinen Formel I, in der Ar eine p-Hydroxyphenylgruppe und Het eine 1,3,4-Thiadiazol-2-yl-Gruppe bedeutet, in der Dinatriumsalzform und 0,16 g Sorbit in 3 ml destilliertem und pyrogenfreiem Wasser wird in einem Gefäß bis zum Gefrieren abgekühlt. Danach wird das Wasser unter Hochvakuum sublimiert. es hinterbleibt ein stabiles gefriergetrocknetes Präparat.

- 35 Nach 4wöchiger Lagerung bei 50°C hat ein Vergleichspräparat ohne Sorbit eine tiefgrau-violette und gelbstichige Farbe entwickelt, während das erfindungsgemäß stabilisierte Präparat praktisch nicht verfärbt ist. Der Gehalt an Decarboxy-

- 1 lierungsprodukt fällt stark ab. Nach 6monatiger Lagerung bei
Raumtemperatur beträgt der Gehalt an Antibiotikum 90 % gegen-
über 84,5 % beim Vergleichspräparat ohne Stabilisator.
Bei weiterer Lagerung zeigt das erfindungsgemäß stabilisier-
5 te Präparat nur eine sehr geringe weitere Zersetzung.

B e i s p i e l 5

- Beispiel 4 wird mit 0,2 g Fructose, 0,5 g Xylit bzw. 0,15 g
Mannit anstelle von Sorbit wiederholt, Es erfolgt eine ähn-
10 liche Unterdrückung der Verfärbung, Decarboxylierung bzw.
Zersetzung.

B e i s p i e l 6

- Eine Lösung von 1,09 g eines β -Lactam-Antibiotikums der all-
gemeinen Formel I, in der Ar eine p-Hydroxyphenylgruppe
15 und Het eine 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-Gruppe bedeutet,
in Form des Dinatriumsalzes und 0,16 g Glucose in 4 ml
destilliertem und pyrogenfreiem Wasser wird in einem Gefäß
bis zum Gefrieren abgekühlt. Danach wird das Wasser im
20 Hochvakuum sublimiert. Es hinterbleibt ein stabiles gefrier-
getrocknetes Präparat.

- Nach 4wöchiger Lagerung bei 50°C hat sich ein Vergleichsprä-
parat ohne Glucose tiefgrau-violett verfärbt, während das
25 stabilisierte Produkt unverfärbt ist. Im stabilisierten Pro-
dukt ist der Gehalt an Decarboxylierungsprodukt signifikant
verringert. Nach 6monatiger Lagerung ist die Stabilität des
Antibiotikums noch ausgezeichnet. Auch danach wird keine
weitere Zersetzung beobachtet.

B e i s p i e l 7

- Beispiel 6 wird mit 0,3 g Fructose, 0,3 g Mannit bzw. 0,1 g
Mannose anstelle von 0,16 g Glucose wiederholt. Es ist eine
ähnliche Unterdrückung der Verfärbung, Decarboxylierung bzw.
35 Zersetzung zu beobachten.

1 B e i s p i e l 8

Eine Lösung von 100 g des Antibiotikums der allgemeinen Formel I, in der Ar eine 4-Hydroxy-2-fluorphenylgruppe und Het eine 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-Gruppe bedeutet, in Form des Dinatriumsalzes und 30 g Sorbit in 250 ml destil-

5 liertem und pyrogenfreiem Wasser wird in einem Tablett bis zum Gefrieren abgekühlt und sodann unter Hochvakuum gefriergetrocknet. Das Produkt zeigt die gleiche Stabilität hinsichtlich Verfärbung, Decarboxylierung und Zersetzung

10 wie das Produkt von Beispiel 4.

Das Produkt wird in ein 300 ml fassendes Gefäß abgefüllt, mit trockenem Argon gefüllt, dicht verschlossen und 2 Jahre bei 0°C unter Lichtausschluß stengelassen. Während dieses

15 Zeitraumes zeigt sich nur eine sehr geringe Verschlechterung. Das erhaltene Produkt kann in Wasser für Injektionszwecke wieder aufgelöst für klinische Zwecke oder zur Herstellung gefriergetrockneter Ampullenpräparate verwendet werden.

20

B e i s p i e l 9

Beispiel 8 wird mit 15 g Glucose bzw. 25 g Mannit wiederholt. Es wird eine ähnliche Unterdrückung der Verfärbung, Decarboxylierung bzw. Zersetzung beobachtet.

25

B e i s p i e l 10

In ähnlicher Weise wie in den vorhergehenden Beispielen wird ein stabiles gefriergetrocknetes Präparat des Antibiotikums der allgemeinen Formel I in Form des Dinatriumsalzes (latamoxef) mit Arabinose, Dulcitol, Fructose, Glucose,

30 Inositol, Maltose, Mannitol, Mannose, Sorbit, Sorbose, Xylitol bzw. Xylose als Stabilisator hergestellt. Es wird auch nach 5monatiger Lagerung bei 40°C eine gute Unterdrückung der Verfärbung beobachtet. Besonders gute Ergebnisse werden mit

35 Arabinose, Fructose, Mannitol, Sorbit, Sorbose, Xylitol und Xylose als Stabilisator erhalten. Maltose zeigte eine schwä-

1 chere Unterdrückung der Verfärbung. Aus der
Tabelle I sind die verwendeten Zucker und
zusammengestellt, welche das Antibiotikum gegen
Abbau und Verfärbung schützen.

5

10

15

20

25

30

35

231057 0

- 13 -

1

Tabelle I

	Ver- such	Stabilisator, 15 Gew.-%	Lagerung	Antibio- tikum, %	Decarboxylie- rungsprodukt, %	Farbunter- drückung
5	1	Dulcit	Anfang Ende	100,00 88,41	0,75 4,46	++
	2	Inosit	Anfang Ende	100,00 91,34	0,83 4,31	++
	3	Mannit	Anfang Ende	100,00 89,62	0,73 3,82	+++
10	4	Sorbit	Anfang Ende	100,00 89,42	0,80 3,59	+++
	5	Xylit	Anfang Ende	100,00 88,86	0,52 3,76	+++
	6	Arabinose	Anfang Ende	100,00 90,59	0,62 2,98	+++
15	7	Fructose	Anfang Ende	100,00 91,94	0,52 3,40	+++
	8	Glucose	Anfang Ende	100,00 92,81	0,63 3,67	++
	9	Maltose	Anfang Ende	100,00 89,94	1,02 4,83	+
20	10	Mannose	Anfang Ende	100,00 92,40	0,66 3,44	++
	11	Sorbose	Anfang Ende	100,00 91,83	0,58 3,35	+++
	12	Xylose	Anfang Ende	100,00 90,98	0,94 3,17	+++
25	13	Kontrolle	Anfang Ende	100,00 87,12	1,21 5,69	-

Anm.: 1. Gehalt an Antibiotikum und Decarboxylierungsprodukt wurden durch hochempfindliche Flüssigkeitschromatographie bestimmt.

2. In der Spalte Farbunterdrückung bedeuten: +++ sehr gut

++ gut

+ mäßig

- schlecht

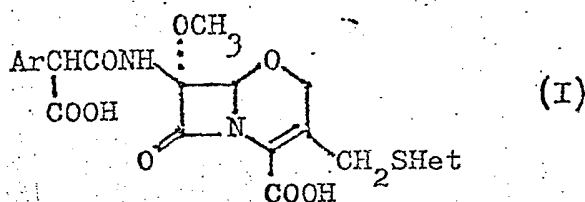
35

1

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von gegen Blaufärbung und chemische Zersetzung stabilisierten β -Lactam-Antibiotika, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Alkalimetallsalz einer 7 β -(α -Carboxy- α -arylacetamido)-7 α -methoxy-3-heterocyclothiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cephem-4-carbonsäure der allgemeinen Formel I

10



15

- in der Ar eine gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy oder C₁₋₃-Alkyl substituierte p-Hydroxyarylgruppe und Het eine gegebenenfalls durch C₁₋₅-Alkyl substituierte heterocyclische Gruppe ist, als β -Lactam-Antibiotikum mit einem Zucker oder Zuckeralkohol als Stabilisator versetzt.

20

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein wäßriges Gemisch bzw. eine Lösung des Antibiotikums und des Stabilisators auf Temperaturen unter 0°C abkühlt und gefriert und sodann gefriertrocknet.

25

30

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

35

Fig. I

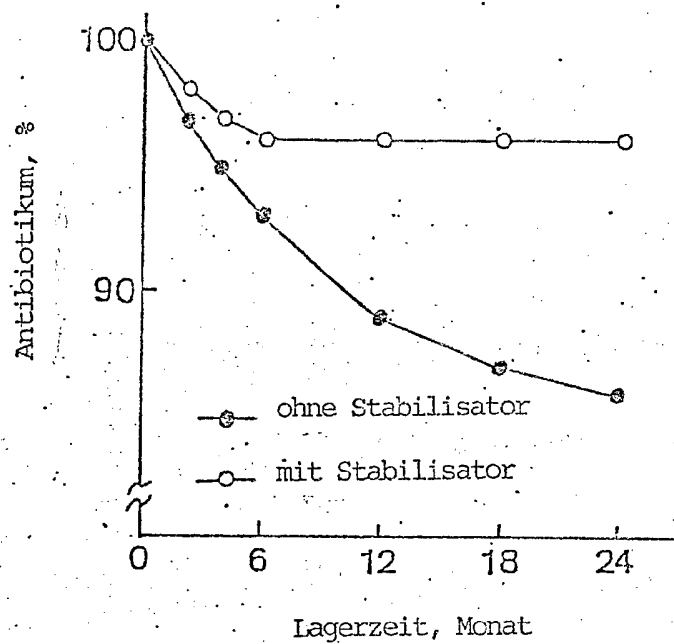


Fig. II

