



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Stabilität und Kompatibilität von Aztreonam in Peritonealdialyselösungen

verfasst von

Isabella Prager

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, im März 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Gottfried Reznicek

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Peritonealdialyse	1
1.2. Peritonitis	2
1.3. Aztreonam	3
1.4. Problemstellung	4
2. Material und Geräte	6
2.1. Reagentien	6
2.2. Geräteverzeichnis und Software	6
2.3. Material	7
2.4. Azactam	8
2.5. Peritonealdialyselösungen	8
2.5.1. Extraneal	9
2.5.2. Nutrineal	10
2.5.3. Physioneal 40 1,36 %	11
2.5.4. Physioneal 40 2,27 %	12
2.6. Durchführung der Versuchsreihe	13
2.7. Probenahme	15
2.8. Stabilität von Aztreonam in Dialyselösungen in Glasgefäßen	16
3. HPLC	17
3.1. Methodenentwicklung und Methodenoptimierung	18
3.2. Geräteparameter	21
3.3. Eichgerade	21
4. Ergebnisse	24
4.1. Stabilität von Aztreonam bei 6 °C	24
4.2. Stabilität von Aztreonam bei 25 °C	26
4.3. Stabilität von Aztreonam bei 37 °C	28

4.4. Stabilität von Aztreonam in Glasgefäßen	30
5. Diskussion	32
6. Literaturverzeichnis	36
7. Abbildungsverzeichnis	38
8. Tabellenverzeichnis	40
9. Abkürzungsverzeichnis	43
10. Anhang	44
11. Zusammenfassung.....	97
12. Abstract.....	98

1. Einleitung

1.1. Peritonealdialyse

Wenn bei Niereninsuffizienz die glomeruläre Filtrationsrate unter den Grenzwert von 15 mL/min fällt, muss die Nierenfunktion durch Dialyse ersetzt werden, um die Konzentration urämischer Giftstoffe unter der toxischen Grenze zu halten [2]. Zu urämischen Stoffen zählen vor allem Stickstoff, Kreatinin und Harnsäure, aber auch Arzneistoffe und Metabolite [12].

Grundsätzlich können sich Patienten zwischen Hämodialyse und Peritonealdialyse entscheiden.

Bei Ersterer wird das Blut extrakorpulär über ein Dialysegerät geleitet, das über eine synthetische semipermeable Membran die harnpflichtigen Substanzen durch Diffusion und Ultrafiltration aus dem Blut entfernt [2]. Um die urämischen Giftstoffe unter der Toxizitätsgrenze zu halten, ist eine fünfstündige Therapie im Spital zwei- bis dreimal wöchentlich notwendig.

Das Prinzip der Peritonealdialyse beruht auf der Verwendung einer körpereigenen Membran. Genutzt wird das Bauchfell, auch Peritoneum genannt, um den Körper von den harnpflichtigen Substanzen zu befreien beziehungsweise die Konzentration zu reduzieren [21].

Eine Dialyselösung, die hauptsächlich aus Wasser besteht, aber auch osmotisch aktive Substanzen enthält, wird über einen Katheter in die Bauchfellhöhle geleitet. Dort diffundieren die harnpflichtigen Substanzen per Osmose aus dem Blut über die Membran des Peritoneums in die Dialyselösung [2]. Nach einigen Stunden wird die gesättigte Dialyselösung wieder abgelassen und eine neue in den Bauchraum appliziert.

Die Poren der Peritonealmembran sind im Vergleich zur synthetischen Membran größer. Dadurch können Proteine die Membran passieren, was zu einem Eiweißverlust führt. Dafür können auch Giftstoffe mit einem

Molekulargewicht von 300 bis 2000 aus dem Blut entfernt werden, was bei der Hämodialyse nicht möglich ist [12].

Weitere Vorteile der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse sind die kontinuierlichere Entgiftung, die größere Unabhängigkeit vom Krankenhaus und die damit verbundene Selbstständigkeit, da die Peritonealdialyse zu Hause durchgeführt werden kann. Daher wird die Peritonealdialyse vor allem von jüngeren, eigenverantwortlichen Patienten gewählt [21].

Wichtig ist, dass der Wechsel der Dialyselösungen in möglichst steriler Umgebung stattfindet. Geschlossene Räume, Händedesinfektion und Mundschutz sind notwendig, um einer Infektion vorzubeugen. Dennoch oder aufgrund mangelnder Hygiene und Vorsicht kommt es immer wieder zu gefährlichen Infektionen. Die häufigste ist die Peritonitis.

1.2. Peritonitis [8]

Peritonitis ist eine Entzündung des Bauchfells. Sie kann durch gramnegative Bakterien, grampositive Bakterien oder Pilze verursacht werden. Oft führt eine schwere Peritonitis zu Therapieversagen, in 4 % der Fälle endet sie tödlich.

Patienten erkennen eine Peritonitis meist an einem trüben Dialysat und starken Abdominalschmerzen. Dann sollten sie möglichst rasch das Krankenhaus aufsuchen. Die Behandlung erfolgt zunächst mit Breitbandantibiotika, es wird aber gleichzeitig auch eine Bakterienkultur angelegt, um zu sehen, welche Erreger zu der Infektion geführt haben.

Zu 60 % sind grampositive Bakterien der Grund der Infektion und die Behandlung erfolgt meist mit Vancomycin oder Cephalosporinen.

Doch auch gramnegative Erreger sind keine Seltenheit. Meist werden Cephalosporine der dritten Generation oder Aminoglycoside eingesetzt. Ein weiterer Wirkstoff, der auch bei Infektionen, die durch gramnegative Erreger verursacht worden sind, eingesetzt werden kann, ist Aztreonam.

1.3. Aztreonam

Aztreonam ist ein Monobactam der Gruppe der Betalactamantibiotika. Es wirkt bakterizid durch Hemmung der Zellwandsynthese [5]. Das Wirkspektrum von Aztreonam umfasst lediglich gramnegative, aerobe Erreger, weshalb es bei vielen Peritonitis-Infektionen nicht eingesetzt werden kann. Mikroorganismen, gegen die Aztreonam eine sehr gute Wirksamkeit aufweist, sind viele Enterobakterien wie beispielsweise *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Proteus* spp. [1].

Aztreonam kann aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der großen therapeutischen Breite eine wertvolle Alternative zu herkömmlichen Antibiotika sein [1].

Das ist vor allem für Penicillin-Allergiker von großer Bedeutung, da Aztreonam nur selten zu Kreuzreaktionen führt. Immunogen wirkt bei diesem Monobactam die Seitenkette und nicht der Betalaktamring, wie das bei Penicillinen und Cephalosporinen der Fall ist [9].

In Abbildung 1 ist die Struktur des Aztreonam zu sehen.

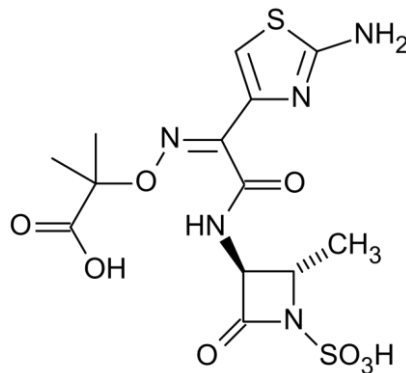


Abbildung 1: Struktur von Aztreonam [17]

Die Struktur-Wirkungsbeziehungen sind bei Aztreonam weitgehend geklärt. In Position 1 befindet sich eine Sulfonsäuregruppe, die die Betalactam-Carbonylgruppe aktiviert.

Die Wirkung gegen gramnegative, aerobe Mikroorganismen wird durch eine Aminothiazolyl-oxim-Gruppe in Position 3 gewährleistet.

Eine Methylgruppe in Position 4 schützt den Ring vor Hydrolyse durch Betalactamasen [9].

1.4. Problemstellung

Peritonitis ist eine häufige und gefährliche Komplikation der Peritonealdialyse. Zu ungefähr 20-25 % wird diese Entzündung des Bauchfells durch gramnegative Bakterien ausgelöst [4, 14]. Ein Antibiotikum zur Bekämpfung dieser Art von Mikroorganismen ist Aztreonam.

Das Betalactamantibiotikum wird in Aqua ad injectabilia gelöst und in eine Peritonealdialyselösung injiziert, die nach der Zubereitung sofort appliziert wird.

Im Regelfall erfolgt die Behandlung stationär, da die Studienlage über die Stabilität in den Peritonealdialyselösungen nicht ausreichend ist. Zu anderen Antibiotika existieren mittlerweile einige Studien, welche in einem in-depth review von Filip de Vin, Peter Rutherford und Dirk Faict zusammengefasst sind [15]. Über Aztreonam selbst ist noch keine geeignete Studie vorhanden.

Einzig die Stabilität in Injektionslösungen wurde in Kombination mit anderen Antibiotika gemessen. Bei der Kombination mit Vancomycin ist Aztreonam in 5%-iger Glucose-Lösung bei 23 °C über 14 Tage und in 0,9%-iger NaCl-Lösung über 31 Tage stabil [13]. Auch in Kombination mit Cefazolin und bei Studien über die Stabilität in Pumpenreservoirs kann Aztreonam mit einem geringen Abbau punkten [10, 16].

Ob die Stabilität allerdings in PD-Lösungen ausreichend ist und ob Aztreonam in den PVC-Beuteln, in denen die Lösungen verpackt sind, kompatibel ist, wurde bisher nicht untersucht.

Aufgrund der Compliance und auch aus Kostengründen wäre aber eine Behandlung, die zu Hause erfolgen kann, erstrebenswert.

Ziel dieser Arbeit war es daher, diese Lücke zu schließen. Es sollte ermittelt werden, ob man Patienten Aztreonam-enthaltende Peritonealdialyse-Beutel zur Eigenanwendung übergeben und die Antibiotikatherapie außerhalb des Krankenhauses durchführen kann.

Mithilfe von HPLC wurden Stabilität und Kompatibilität von Aztreonam in vier verschiedenen PD-Lösungen bestimmt. Die Versuchsreihe wurde durch Dreifachbestimmungen bei drei unterschiedlichen Lagerungstemperaturen durchgeführt.

Zusätzlich wurde die Stabilität außerhalb der Kunststoffbeutel in Glasgefäßen getestet, um auf eine eventuelle Adsorption von Aztreonam an das Beutelmateriale rückzuschließen zu können.

2. Material und Geräte

2.1. Reagentien

Tabelle 1: Verwendete Reagentien

Acetonitril	HiPerSolv CHROMANORM VWR Chemicals BDH Prolabo® Batch: 14J006983 CAS-Nummer [75-05-8]
Ameisensäure	ROTIPURAN® ≥98%, p.a., ACS Carl Roth GmbH + Co. KG Charge: 441178769 CAS-Nummer [64-18-6]
Methanol	HPLC Gradient Grade J.T. Baker Lot: 1405512006 CAS-Nummer [67-56-1]

2.2. Geräteverzeichnis und Software

Tabelle 2: Verwendete Geräte und Software

HPLC	Shimadzu LC-20
Kühlgerät	Liebherr KU1710 Type 100641
Wärme- und Trockenschrank	Heraeus instruments
HPLC-Software	LabSolutions Version 5.57 SP 1 Shimadzu
Tabellenkalkulation	Microsoft® Office Excel® 2010 Microsoft® Corporation

2.3. Material

Tabelle 3: Verwendetes Material

Aqua ad injectabilia	10 ml B.Braun Austria GmbH Ch.-B.: 14091012
Azactam	2 g Trockenstechampulle Bristol-Myers Squibb Ch.-B. 4E78188, verwendbar bis 03.2017 Ch.-B. 3M54948, verwendbar bis 12.2016
Extraneal 2000 ml	Baxter verwendbar bis 03/2016 14D09G37
Nutrineal PD4 2500 ml	Baxter verwendbar bis 06/2016 14G19G37
Physioneal 40 1,36 % 2000 ml	Baxter verwendbar bis 05/2016 Lot: 14F06G11
Physioneal 40 2,27 % 2000 ml	Baxter verwendbar bis 12/2015 Lot: 14A14G11
Physioneal 40 2,27 % 2500 ml	Baxter verwendbar bis 10/2015 Lot: 13K10G10
Nadeln	Fine-ject® Einmalkanülen Henke-Sass Wolf GmbH Lot: 14-11939
Spritzen	Einmalspritzen 2-teilig 10 ml B. Braun Austria GmbH Lot: 4E12048

2.4. Azactam

Der Wirkstoff von Azactam ist Aztreonam, dessen Wirkung ausführlich in Kapitel 1.3. behandelt wurde.

In den verwendeten Trockenstechampullen ist zusätzlich zu Aztreonam auch Arginin enthalten. Die Aminosäure hat keine Wirkungsbeteiligung, sondern ist aufgrund der Stabilitätsverbesserung beigemischt, wie unter anderem Huang, Kok und Fabre in ihrer Studie belegt haben [7].

In der Gebrauchsinformation von Azactam sind Informationen über die Stabilität enthalten.

Aztreonam-Infusionslösungen mit Ampicillin-Zusatz können in 0,9 % Natriumchlorid bei Raumtemperatur 24 Stunden, gekühlt 48 Stunden, aufbewahrt werden.

In 5 %-iger Glucoselösung ist die Stabilität geringer und die Haltbarkeit beträgt bei Raumtemperatur 2 Stunden und bei Kühlschranktemperatur 8 Stunden [22].

2.5. Peritonealdialyselösungen

In allen Peritonealdialyselösungen sind osmotisch aktive Substanzen enthalten. Ohne sie wäre eine Peritonealdialyse nicht möglich, da die Blutwäsche auf dem Prinzip der Osmose beruht.

In dieser Diplomarbeit wurde mit vier verschiedenen Peritonealdialyselösungen, die von der Firma Baxter zur Verfügung gestellt worden sind, gearbeitet. Sie repräsentieren zwar nur einen kleinen Anteil der am Markt erhältlichen Produkte, geben jedoch aufgrund von drei unterschiedlichen osmotisch aktiven Substanzen auch Stabilitätshinweise auf andere Produkte.

Um einen guten Überblick über die Peritonealdialyselösungen zu erlangen, sind die einzelnen Dialyselösungen in folgenden Unterkapiteln genauer beschrieben.

2.5.1. Extraneal



Abbildung 2: Extraneal

Die osmotisch aktive Substanz in Extraneal ist Icodextrin, ein Glucosepolymer auf Stärkebasis. Extraneal wird vor allem bei Patienten angewendet, bei denen ein Verlust der Ultrafiltration eingetreten ist. Die einmal tägliche Verwendung von Extraneal kann den Verbleib in der Peritonealdialyse verlängern [18].

Ein Verlust der Filtrationsleistung des Peritoneums tritt unter Verwendung von glucosehaltigen Lösungen auf. Nach momentanen Untersuchungsergebnissen liegt das nicht an der Glucose selbst, sondern an Glucoseabbauprodukten [6].

Die genaue Zusammensetzung von Extraneal ist in Tabelle 4 ersichtlich.

Zusammensetzung [18]

Tabelle 4: Zusammensetzung von Extraneal

Icodextrin	75 g/L
Natriumchlorid	5,4 g/L
Natrium-(S)-lactat	4,5 g/L
Calciumchlorid • 2 H ₂ O	0,257 g/L
Magnesiumchlorid • 6 H ₂ O	0,051 g/L

Sonstige Bestandteile der Peritonealdialyselösung sind Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung.

Die Osmolarität beträgt 284 mOsm/L und der pH-Wert in Extraneal liegt zwischen 5 und 6.

2.5.2. Nutrineal



Abbildung 3: Nutrineal

Nutrineal ist ebenfalls eine Peritonealdialyselösung ohne Glucose. Stattdessen werden Aminosäuren als osmotisch aktive Substanz eingesetzt. Zu dieser Dialyselösung wird vor allem bei Mangelernährung zurückgegriffen. Oft kommt es bei der Anwendung zu Übelkeit, Erbrechen und länger anhaltenden Essstörungen aufgrund von Appetitlosigkeit [19]. In Tabelle 5 ist die Zusammensetzung von Nutrineal ersichtlich.

Zusammensetzung [19]

Tabelle 5: Zusammensetzung von Nutrineal

Mischung der Aminosäuren:	
Alanin	951 mg/L
Arginin	1071 mg/L
Glycin	510 mg/L
Histidin	714 mg/L
Isoleucin	850 mg/L
Leucin	1020 mg/L
Lysinhydrochlorid	955 mg/L
Methionin	850 mg/L
Phenylalanin	570 mg/L
Prolin	595 mg/L
Serin	510 mg/L
Threonin	646 mg/L
Tryptophan	270 mg/L
Tyrosin	300 mg/L
Valin	1393 mg/L
Natriumchlorid	5380 mg/L
Calciumchlorid-Dihydrat	184 mg/L
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	51 mg/L
Natrium-(S)-Lactatlösung	4480 mg/L

Sonstige Bestandteile der Dialyselösung sind Wasser für Injektionszwecke und konzentrierte Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, der bei 6,6 liegt.

Nutrineal weist eine Osmolarität von 365 mOsmol/L auf.

2.5.3. Physioneal 40 1,36 %



Abbildung 4: Physioneal

Physioneal-Peritonealdialyselösungen enthalten Glucose und Puffer-substanzen. Diese ermöglichen einen neutralen pH-Wert, der Schmerzen, die durch Applikation saurer Dialyselösungen entstehen, verhindert.

Um die Bildung von Glucoseabbauprodukten bei der Hitzesterilisation zu reduzieren, werden Glucose und Puffersubstanzen in getrennten Kammern aufbewahrt (Doppelkammerbeutel). Dabei herrscht in der Glucosekammer (Kammer A) ein saurer pH-Wert von etwa 4,3.

Neuesten Studien zufolge ist allerdings auch dieser pH-Wert nicht optimal. Die Konzentration an Glucoseabbauprodukten ist in Physioneal in Vergleich zu anderen Dialyselösungen um ein vielfaches höher [6].

Wie bereits erwähnt, kann die hohe Konzentration an Glucoseabbauprodukten zu einem Verlust der Ultrafiltration führen. Kann das Peritoneum nicht mehr genügend Giftstoffe aus dem Blut entfernen, muss zur Hämodialyse gewechselt werden.

Die Zahl 40 der Produktbezeichnung steht für die Konzentration an Puffern. In Physioneal sind 15 mmol/L Lactat und 25 mmol/L Hydrogencarbonat enthalten. Erhältlich sind auch Physioneal-Lösungen mit geringerer Pufferkonzentration. 1,36 % bezieht sich auf die Glucosekonzentration.

Zusammensetzung der gemischten Lösung [20]

Tabelle 6: Zusammensetzung von Physioneal 40 1,36 %

Glucose Monohydrat	15,0 g/L
entspricht wasserfreier Glucose	13,6 g/L
Natriumchlorid	5,38 g/L
Calciumchlorid Dihydrat	0,184 g/L
Magnesiumchlorid Hexahydrat	0,051 g/L
Natriumhydrogencarbonat	2,10 g/L
Natrium-(S)-Lactatlösung	1,68 g/L

Sonstige Bestandteile von Physioneal-Lösungen sind Wasser für Injektionszwecke und Kohlendioxid, die Osmolarität beträgt 344 mOsmol/L.

2.5.4. Physioneal 40 2,27 %

Physioneal 40 2,27 % unterscheidet sich von Physioneal 40 1,36 % nur aufgrund der Glucosekonzentration. Eine höhere Konzentration an Glucose führt zu einem höheren osmotischen Gradienten und dadurch zu einem erhöhten Wasserentzug. Die Osmolarität in Physioneal 40 2,27 % beträgt 395 mOsmol/L.

Zusammensetzung der gemischten Lösung [20]

Tabelle 7: Zusammensetzung von Physioneal 40 2,27%

Glucose Monohydrat	25,0 g/L
entspricht wasserfreier Glucose	22,7 g/L
Natriumchlorid	5,38 g/L
Calciumchlorid Dihydrat	0,184 g/L
Magnesiumchlorid Hexahydrat	0,051 g/L
Natriumhydrogencarbonat	2,10 g/L
Natrium (S)-Lactatlösung	1,68 g/L

2.6. Durchführung der Versuchsreihe

Für die Testung der Stabilität von Aztreonam in Peritonealdialyselösungen wurde in jeden Infusionsbeutel 1 g des Antibiotikums über den Zugabestutzen appliziert. Dazu wurden 10 mL Aqua ad injectabilia mittels Spritze in eine 2 g Azactam Trockenstechampulle überführt. Nach gutem Schütteln und vollständiger Lösung wurde der gesamte Inhalt mit derselben Spritze aufgezogen und die Hälfte über den Zuspritzanschluss in einen Dialysebeutel appliziert. Dies wurde bei drei PD-Beuteln durchgeführt, die mit den Buchstaben A, B und C gekennzeichnet wurden. Jeder Dialysebeutel sollte somit 1000 mg Aztreonam enthalten.

Um aus der Konzentration an Aztreonam in den Beuteln die Gesamtmenge an Aztreonam berechnen zu können, wurde der Inhalt der Dialyselösungen ermittelt. Dabei wurden die in Tabelle 8 angeführten Werte erhalten. Auch die erwartete Konzentration der Dialyselösungen ist in Tabelle 8 ersichtlich.

Tabelle 8: Inhalt und erwartete Konzentration der Dialyselösungen

Dialyselösung	Inhalt in mL	c in g/100 mL
Extraneal 2000 mL	2144	0,04664
Nutrineal 2500 mL	2611	0,03830
Physioneal 40 1,36 % 2000 mL	Kammer A: 792	0,1263
	Gesamt: 2154	0,04643
Physioneal 40 2,27 % 2000 mL	Kammer A: 802	0,1247
Physioneal 40 2,27 % 2500 mL	Gesamt: 2608	0,03834

Zusätzlich wurde der Abbau von Aztreonam in destilliertem Wasser untersucht. Dabei wurde parallel zu jeder Versuchsreihe eine Lösung von Azactam in Wasser hergestellt, die in etwa der Aztreonam-Konzentration in den Peritonealdialyselösungen entsprach. Der erste Messwert (0 h-Wert) wurde 100 % gesetzt. Ausgehend von diesem Wert wurde der Abbau von Aztreonam in Wasser beobachtet.

Außerdem wurde reine Dialyselösung untersucht, um eine eventuelle Veränderung der Dialyselösung selbst bei der jeweiligen Lagerungstemperatur zu beobachten.

Die Stabilitätsuntersuchung wurde bei drei verschiedenen Lagerungstemperaturen (6 °C, 25 °C, 37 °C) durchgeführt. Die Probennahmen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten.

6 °C: direkt nach Azactam-Zugabe, 24 h, 48 h, 72 h, 168 h, 336 h

25 °C: direkt nach Azactam-Zugabe, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 168 h, 336 h

37 °C: direkt nach Azactam-Zugabe, 1 h, 2 h, 4 h, 12 h, 24 h

Diese Temperaturen wurden gewählt, um die Stabilität bei Lagerung im Kühlschrank (6 °C), bei Raumtemperatur (25 °C) und bei Körpertemperatur (37 °C) zu untersuchen.

Der Beobachtungszeitraum betrug bei Raum- und Kühlschrankverhältnissen zwei Wochen, da eine etwaige Antibiotika-Behandlung mit Aztreonam diese Zeitspanne nicht übersteigen würde.

Die Stabilitätstestung bei 37 °C wurde maximal 24 h durchgeführt, da Peritonealdialyselösungen vor der Applikation auf Körpertemperatur erwärmt werden, um den Patienten Schmerzen, die durch eine kühlere Dialyselösung entstehen, zu ersparen [18]. Bei einer speziellen Form der Peritonealdialyse, der automatischen Peritonealdialyse, werden die Lösungen bereits abends auf die Wärmeplatte gelegt und erst morgens appliziert. Diese Dialyselösung verweilt tagsüber im Körper, bis sie abends abgelassen wird, wodurch eine Zeitspanne von 24 Stunden entsteht.

Anzumerken ist jedoch, dass die Beobachtung im Dialysebeutel nicht den Bedingungen im Körper entspricht, da hier noch andere Faktoren Einfluss auf die Stabilität von Aztreonam haben können.

Wie bereits in Kapitel 2.5.3. erwähnt, werden Physioneal-Peritonealdialyselösungen in Doppelkammerbeutel verpackt, um die saure Glucosekammer (Kammer A) von der Kammer mit Puffersubstanzen (Kammer B) zu trennen.

Vor der Applikation wird ein Dorn, der die beiden Kammern miteinander verbindet, gebrochen. Ab diesem Zeitpunkt muss die Lösung innerhalb von 24 Stunden appliziert werden.

Aufgrund des Beobachtungszeitraums von 14 Tagen wurde die Stabilität von Aztreonam bei 6 °C und 25 °C ausschließlich in Kammer A untersucht.

Da bei 37 °C die Stabilitätstestung nur maximal 24 Stunden andauerte, wurde nach Zugabe des Antibiotikums der Dorn gebrochen und die beiden Kammern vereinigt.

2.7. Probenahme

Um eine homogene Verteilung von Aztreonam in der Peritonealdialyselösung zu gewährleisten, wurde der Beutel vor jeder Probenahme mehrmals geschwenkt und der Zuspritzanschluß gespült. Danach wurde der Zuspritzanschluss von außen desinfiziert, um einer Kontamination der Dialyselösung vorzubeugen.

Aus jedem Beutel wurden zwei Proben mit einer 10 mL Spritze entnommen und ein Teil des Inhalts jeweils in ein 1 mL Vial überführt, das in den Autosampler gestellt wurde.

Die Probennahmen von den Aztreonam in Wasser – Lösungen erfolgten durch Schwenken des Erlenmeyer-Kolbens und anschließender Entnahme mittels Pasteur-Pipette.

Aus Beutel C wurde bei jeder Probenahme zusätzlich 1 mL entnommen und bei -80 °C für spätere Untersuchungen tiefgefroren.

2.8. Stabilität von Aztreonam in Dialyselösungen in Glasgefäßen

Peritonealdialyselösungen werden in PVC-Beuteln verpackt. Ob diese Materialien Einfluss auf den Gehalt von Aztreonam haben, wurde anhand der Stabilität von Aztreonam in den Dialyselösungen in Erlenmeyer-Kolben getestet.

Ist die Stabilität in den Glasgefäßen größer als in den Dialysebeuteln, könnte das Packmaterial beispielsweise durch Adsorption den Gehalt von Aztreonam beeinflussen.

Jede Dialyselösung sollte etwa die gleiche Aztreonam-Konzentration wie in den Dialysebeuteln erreichen. Dazu wurde in einen Erlenmeyerkolben Dialyselösung überführt, die mit einer entsprechenden Menge gelöstem Azactam versetzt wurde. Pro Dialyselösung wurden drei Glasgefäße vorbereitet. Anschließend wurden die Kolben nach Probenahme bei 25 °C gelagert.

Die Probenahme erfolgte aus jedem Glasgefäß doppelt durch Entnahme mittels Pasteur-Pipette.

Da bei dieser Stabilitätsuntersuchung lediglich der Abbau von Aztreonam in den Dialyselösungen beobachtet werden sollte, wurde wie auch bei der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser der 0-h-Wert 100 % gesetzt.

3. HPLC [3, 11]

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ist eine der am meisten verwendeten Trennmethode in der quantitativen Analyse.

Das Prinzip besteht in den Wechselwirkungen zwischen einer stationären und einer mobilen Phase, die zur Trennung der Substanzen führen.

Die mobile Phase wird auch als Elutionsmittel bezeichnet. Dieses wird mit Hilfe von Hochdruckpumpen durch eine stationäre Phase, die sich in einer Trennsäule befindet, geleitet. Oft verwendete Materialien sind modifiziertes Kieselgel und Al_2O_3 . Die Porosität dieser Substanzen ermöglicht eine bessere Trenneffizienz.

Auch die Partikelgröße der stationären Phase ist von großer Bedeutung. Je kleiner sie ist, desto besser können Substanzen getrennt werden. Gleichzeitig wird aber auch der Druck, der zur Säulenpassage notwendig ist, größer. Er wird auch durch die Viskosität des Elutionsmittels und der Länge der Säule beeinflusst. Prinzipiell sind Drücke bis zu 1000 bar möglich.

Die Elution der Substanzen hängt auch von der Elutionskraft des Lösungsmittels ab. Je höher sie ist, desto schneller passieren Substanzen die Säule. Dadurch kann man die Elutionszeit durch Veränderung der mobilen Phasen steuern.

In dieser Versuchsreihe wurde mit Umkehrphasen-Chromatographie gearbeitet. Dabei ist die stationäre Phase durch Alkylierung des Kieselgels apolar. Die mobile Phase ist hingegen polar.

Detektiert werden die Eluate nach dem Verlassen der Säule. Am häufigsten werden UV-Detektoren eingesetzt. Aber es werden auch andere Detektoren angewandt, wie etwa Fluoreszenzdetektoren, Brechungsindexdetektoren und Massenselektive Detektoren.

Im Verlauf dieser Arbeit wurden 0,1 % Ameisensäures Wasser (Lösungsmittel A) und 0,1 % Ameisensäures Acetonitril (Lösungsmittel B) als Elutionsmittel eingesetzt. Die verwendete Säule ist in Kapitel 3.2. näher beschrieben. Detektiert wurde mit einem UV-Detektor.

3.1. Methodenentwicklung und Methodenoptimierung

Ziel einer optimalen Methode ist es, in möglichst kurzer Zeit gut aufgetrennte Substanzpeaks zu erhalten. Dies hat vor allem zwei Vorteile. Einerseits wird durch eine kurze Laufzeit Lösungsmittel gespart und andererseits können die Substanzen schneller vermessen werden.

Für die in dieser Diplomarbeit verwendete Methode wurde eine Analysezeit von 15 Minuten angestrebt. Dabei sollte der Aztreonam-Peak bei ungefähr fünf Minuten liegen.

Zu Beginn sollte die Acetonitril-Konzentration etwa 7 Minuten mit einem 2%-igen Gradienten gesteigert werden, um anschließend noch zirka 3 Minuten mit einer 95%-igen Acetonitril-Konzentration die Säule waschen zu können. Anschließend sollte 4 Minuten eine Äquilibration mit der Startkonzentration erfolgen.

In einem Vorversuch wurde eine Methode entwickelt, bei der innerhalb von 30 Minuten die Acetonitrilkonzentration von 1 auf 95 Prozent gesteigert wurde, um zu sehen, bei etwa welcher Acetonitrilkonzentration der Aztreonam-Peak zu erwarten ist.

Die eingespritzte Aztreonam-Lösung ergab eine Retentionszeit von 8,4 Minuten, die einer Acetonitrilkonzentration von 26,5 % entsprach. Das dazugehörige Chromatogramm ist in Abbildung 5 zu sehen.

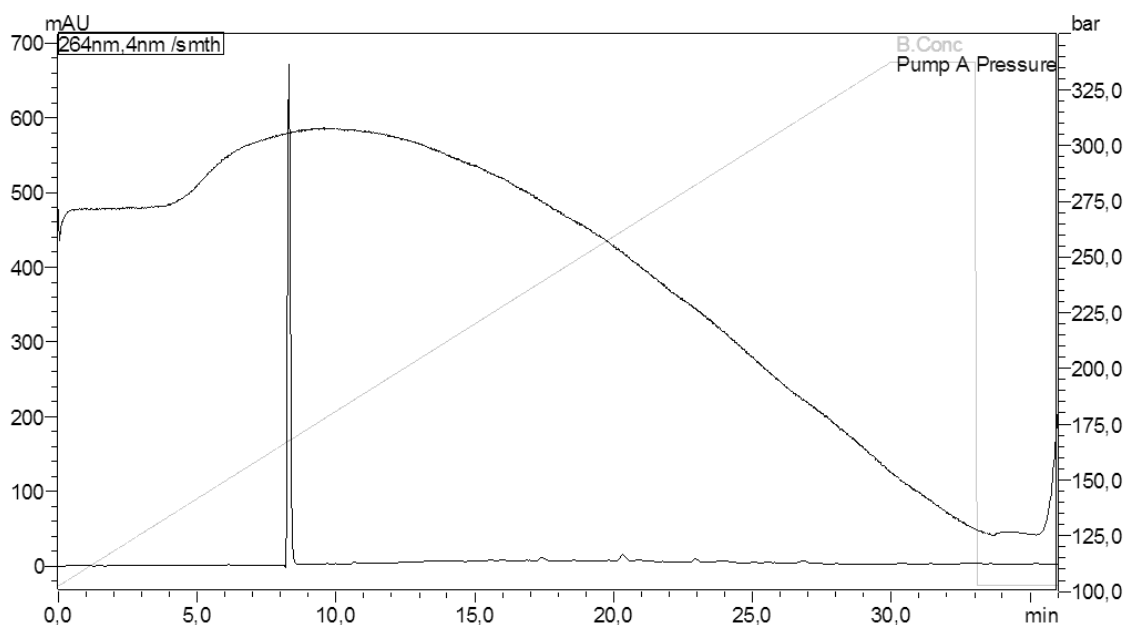


Abbildung 5: HPLC-Chromatogramm von Aztreonam (Vorversuch)

Der DAD-Detektor zeigte im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 264 nm, wie in Abbildung 6 ersichtlich ist. Daher wurden alle Chromatogramme bei dieser Wellenlänge ausgewertet, um möglichst hohe Empfindlichkeit zu erreichen.

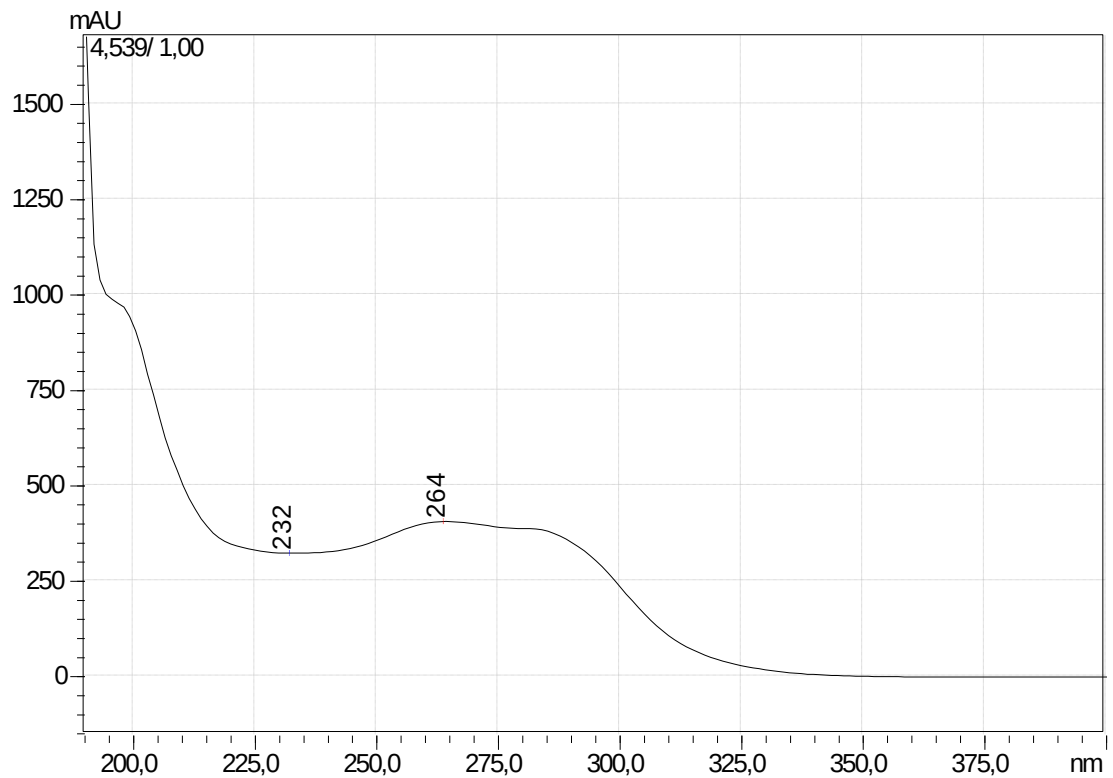


Abbildung 6: UV-Spektrum von Aztreonam

Zur Optimierung der HPLC-Methode wurde als Startkonzentration 17% Acetonitril gewählt, die in 7,5 Minuten auf 32% gesteigert wurde.

Da Aztreonam jedoch schon bei etwa 2 Minuten eluiert wurde, wurden Start- und Endkonzentration stetig nach unten korrigiert. Nach mehreren Optimierungsversuchen wurde der in Tabelle 9 beschriebene Gradient entwickelt.

Tabelle 9: optimaler Lösungsmittelgradient

Time	% LM B
0.01	09
7.50	24
7.60	95
10.00	95
10.10	09
14.30	09
14.31	Stop

Alle übrigen HPLC-Parameter sind in Kapitel 3.2. angeführt.

Das sich daraus ergebende Chromatogramm ist in Abbildung 7 abgebildet.

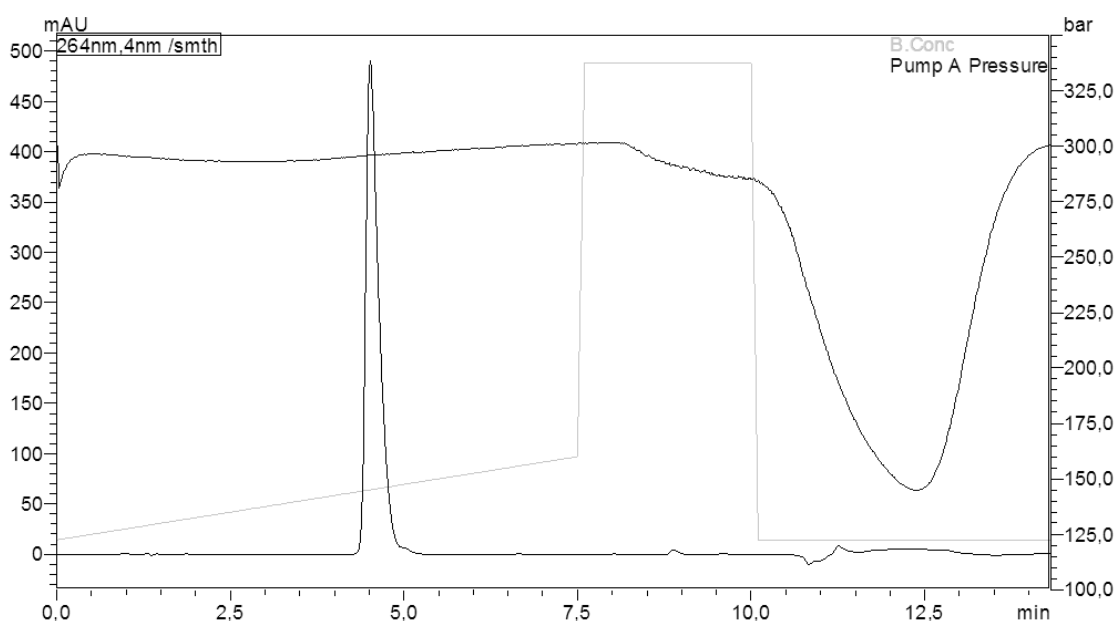


Abbildung 7: Optimierte HPLC-Analyse von Aztreonam, detektiert bei 264 nm

3.2. Geräteparameter

Gerät: HPLC Shimadzu LC-20, bestehend aus Degasser DGU 20 A₅, System Controller CBM-20A, low pressure gradient pump LC-20AD, AutoSampler SIL-20AC HT, Säulenofen CTO-20AC und Photodiode array Detektor SPD-M20A.

Software: Shimadzu LabSolution, Version 5.57 SP1

Mobile Phase

LM A: Ameisensaures Wasser (0,1 %)

LM B: Ameisensaures Acetonitril (0,1 %)

LC Programm: Linearer Gradient

Stationäre Phase: Thermo Acclaim 120, C18, 3 µm, 120 Å, 2,1 x 150 mm.
(Ser. No. 002697, Lot No. 018-01-139)

Vorsäule: Thermo Acclaim 120, C18, 5 µm, Guard Cartridges, 2 x 10 mm.

Ofentemperatur: 25 °C

Detektion: UV 264 nm

Fluss: 0,5000 mL/min

Injektionsvolumen: 5 µL

Laufzeit: 14,30 Minuten (inklusive Spülen und Equilibrieren)

Quantifizierung: externer Standard (Aztreonam)

3.3. Eichgerade

Die Quantifizierung erfolgte mittels externem Standard Aztreonam. Um aus den mit HPLC erhaltenen Peakflächen auf eine Konzentration rückschließen zu können, wurde eine Eichgerade erstellt.

Es wurde eine Stammlösung (SL) erstellt, die eine Konzentration von 0,1704 g/100 mL aufwies. Diese wurde als Ausgangslösung für das in Tabelle 10 angeführte Pipettierschema verwendet.

Tabelle 10: Pipettierschema zur Einstellung der Eichgerade

	Menge an SL in μL	Menge an H_2O in μL	c in g/100 mL
1	875	125	0,1496
2	585	415	0,1000
3	470	530	0,08034
4	350	650	0,05983
5	290	710	0,04957
6	235	765	0,04007
7	145	855	0,02479
8	60	940	0,01026
9	30	970	0,005128

Die jeweiligen Mengen an Stammlösung und Wasser wurden mittels Eppendorf-Pipette in Vials überführt, jede Lösung fünf Mal vermessen und daraus der Mittelwert berechnet. Das Resultat ist in Tabelle 11 zu sehen.

Tabelle 11: Erhaltene Werte zur Erstellung einer Eichgerade

	c in g/100 mL	MW der PA
1	0,149570	26835213
2	0,100000	17863093
3	0,080342	14373868
4	0,059829	10617525
5	0,049573	8783725
6	0,040065	7095053
7	0,024786	4380886
8	0,010256	1826022
9	0,005128	930071

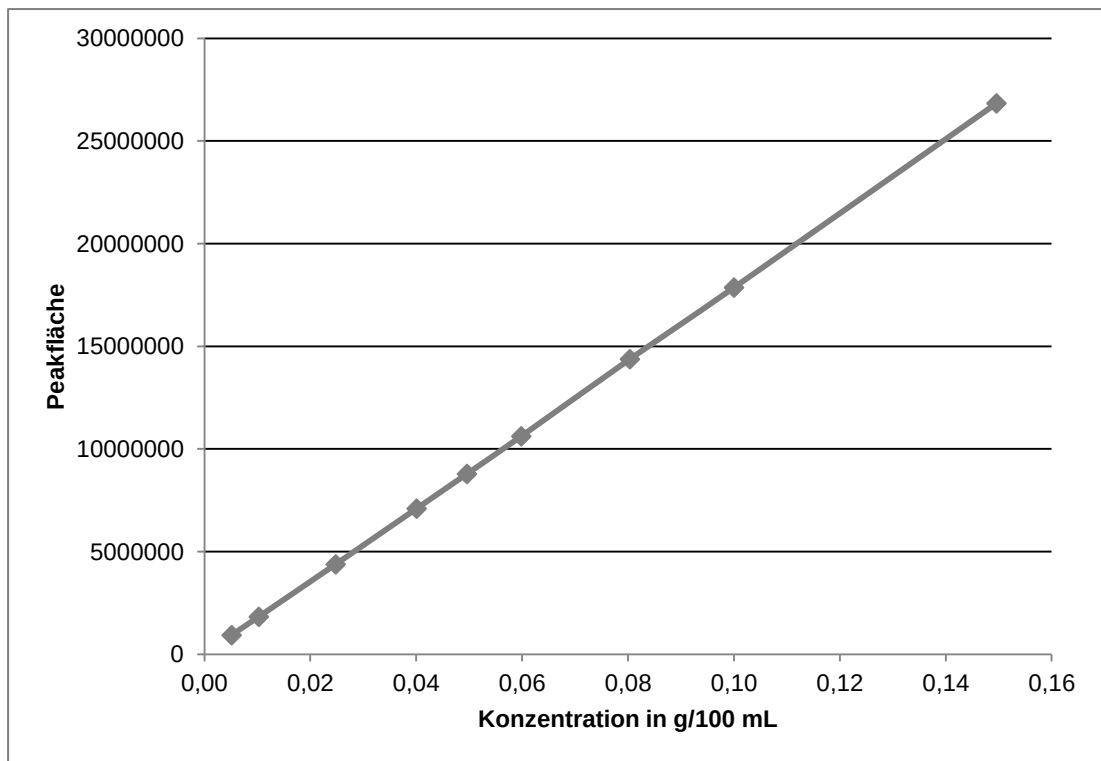


Abbildung 8: Eichgerade für Aztreonam

Trägt man nun diese Werte in ein Diagramm ein, wobei die x-Achse die Konzentration und die y-Achse die Peakfläche darstellt, erhält man die in Abbildung 8 gezeigte Gerade.

Die Standardabweichungen bei den jeweils 5 Analysen pro Konzentration sind so klein, dass sie in der Grafik nicht sichtbar sind.

Mithilfe von Microsoft Excel wurde folgende Geradengleichung berechnet, die in der gesamten Diplomarbeit zur Berechnung der Konzentration angewandt wurde.

$$y = 179.438.335x - 57959$$

Die Bestimmtheitsmaß beträgt 0,99996.

4. Ergebnisse

4.1. Stabilität von Aztreonam bei 6 °C

Bei Lagerung im Kühlschrank wurden die in Tabelle 12 angeführten Werte erhalten. Jeder Wert entspricht dem Mittelwert aus den ermittelten Gehalten der 3 Dialysebeutel, die jeweils doppelt bestimmt wurden. Der Mittelwert ergibt sich somit aus 6 Bestimmungen.

Zu jeder Dialyselösung wurde auch die Stabilität von Aztreonam in Wasser mitbestimmt. Die in Tabelle 13 angeführten Werte entsprechen dem Mittelwert dieser vier Bestimmungen, bei denen ebenfalls jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt wurde.

Die einzelnen Messergebnisse sind im Anhang in den Tabellen 16 - 24 angeführt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 6 °C

4.1.1.1 Aztreonam in Wasser (0 h - Wert $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	100,00	99,47	99,64	99,87	100,07	99,71

4.1.1.2 Aztreonam in Extraneal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	99,12	99,17	99,78	98,49	99,08	98,46

4.1.1.3 Aztreonam in Nutrineal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	95,75	95,26	94,99	94,35	94,06	92,68

4.1.1.4 Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	97,99	97,08	97,44	97,70	97,55	96,76

4.1.1.5 Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	95,60	95,11	94,95	94,81	94,74	94,36

Um die Werte übersichtlicher darzustellen, wurden sie in einem Diagramm dargestellt, das in Abbildung 9 zu sehen ist.

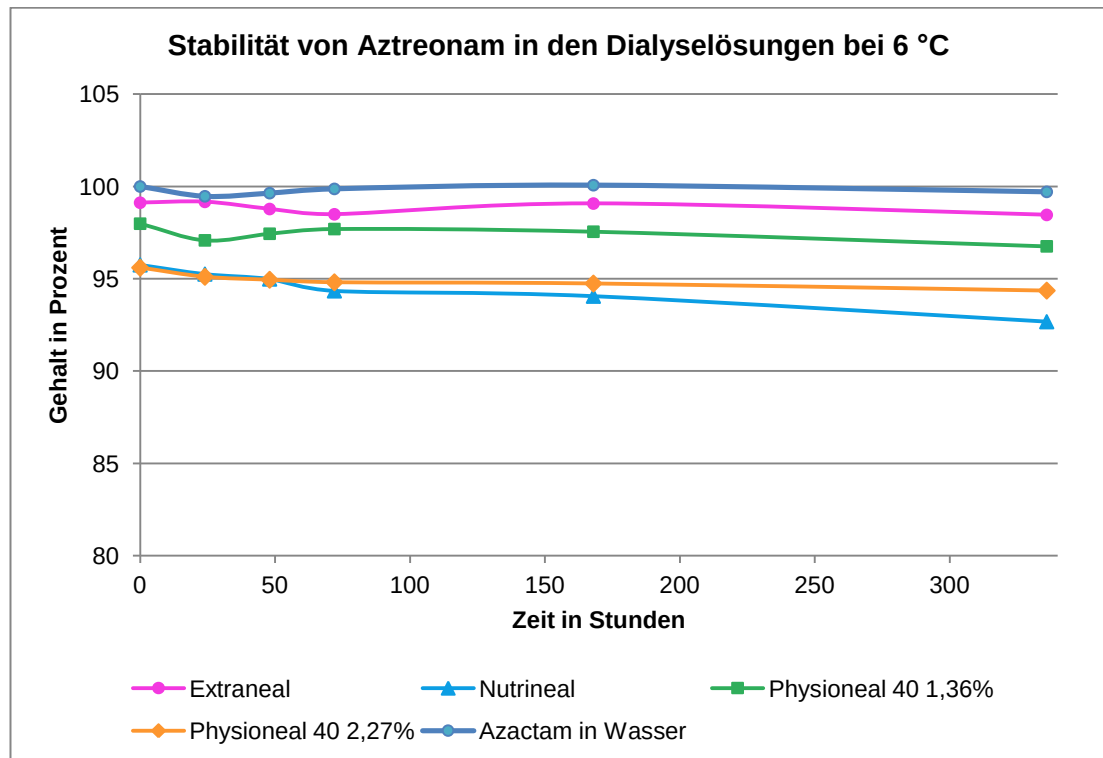


Abbildung 9: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 6 °C

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Aztreonam bei Kühlschranktemperatur sowohl in Wasser als auch in den untersuchten Dialyselösungen in 14 Tagen große Stabilität aufweist.

4.2. Stabilität von Aztreonam bei 25 °C

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte der Ergebnisse der Lagerung von Aztreonam bei Raumtemperatur zu sehen. Auch hier befinden sich die einzelnen Messergebnisse im Anhang in den Tabellen 25 - 33.

Tabelle 13: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 25 °C

4.2.1.1 Aztreonam in Wasser (0 h - Wert $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	6	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	100,00	99,65	99,55	99,32	99,00	98,09	96,93

4.2.1.2 Aztreonam in Extraneal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	6	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	96,26	96,06	95,64	95,59	95,25	94,19	93,17

4.2.1.3 Aztreonam in Nutrineal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	6	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	96,29	95,96	95,75	94,81	93,76	91,26	87,09

4.2.1.4 Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	6	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	95,18	94,51	93,93	93,40	92,84	90,48	86,83

4.2.1.5 Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	6	24	48	72	168	336
MW des Gehalts in %	94,84	94,03	93,60	92,86	92,08	89,46	85,39

Um alle Ergebnisse auf einem Blick vergleichen zu können, wurde ein Diagramm erstellt, das in Abbildung 10 angeführt ist.

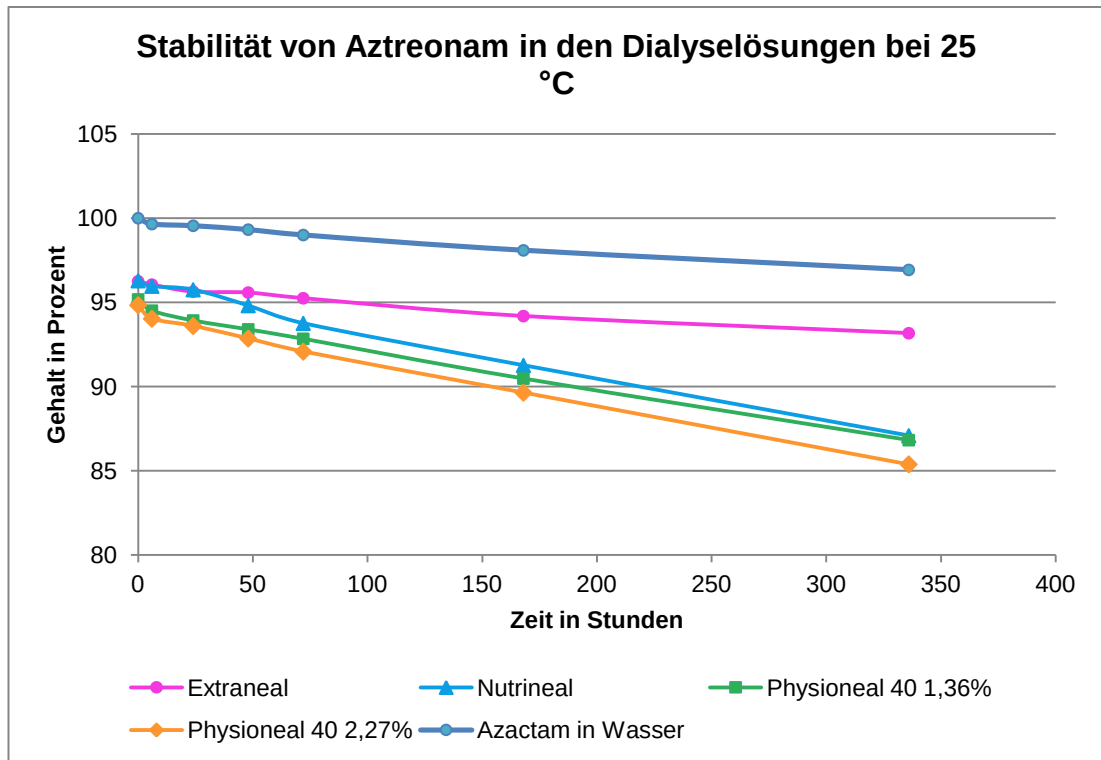


Abbildung 10: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 25 °C

Betrachtet man die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung bei 25 °C genauer, ist festzustellen, dass die Stabilität von Aztreonam in Extraneal in etwa der von dem Antibiotikum in Wasser entspricht (3 %).

In den restlichen Peritonealdialyselösungen ist der Abbau von Aztreonam wesentlich größer und beträgt ungefähr 9 %.

4.3. Stabilität von Aztreonam bei 37 °C

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 37 °C zu sehen. Aufgrund einer hohen Standardabweichung wurden 2- und 4-h-Werte von Physioneal 40 vernachlässigt.

Alle Ergebnisse sind im Anhang in Tabellen 34 - 42 angeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 37 °C

4.3.1.1 Aztreonam in Wasser (0 h - Wert $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	1	2	4	12	24
MW des Gehalts in %	100,00	99,68	99,45	99,40	99,31	99,81

4.3.1.2 Aztreonam in Extraneal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	1	2	4	12	24
MW des Gehalts in %	97,37	97,16	96,96	96,94	96,54	96,24

4.3.1.3 Aztreonam in Nutrineal (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	1	2	4	12	24
MW des Gehalts in %	99,47	96,87	96,22	95,99	95,39	94,69

4.3.1.4 Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	1	-	-	12	24
MW des Gehalts in %	97,76	95,39	-	-	89,53	81,20

4.3.1.5 Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % (1000 mg/Beutel $\pm$ 100 %)

Probenahme nach x h	0	1	-	-	12	24
MW des Gehalts in %	96,36	92,49	-	-	83,44	74,18

In einem Diagramm dargestellt, erhält man in Abbildung 11 abgebildete Stabilitätskurven.

Festzustellen ist, dass Aztreonam in Wasser, Extraneal und Nutrineal sehr stabil ist und nicht abgebaut wird.

In Physioneal 40 ist der Abbau mit 16,56 % (1,36 % Glucose) beziehungsweise 22,18 % (2,27% Glucose) wesentlich größer.

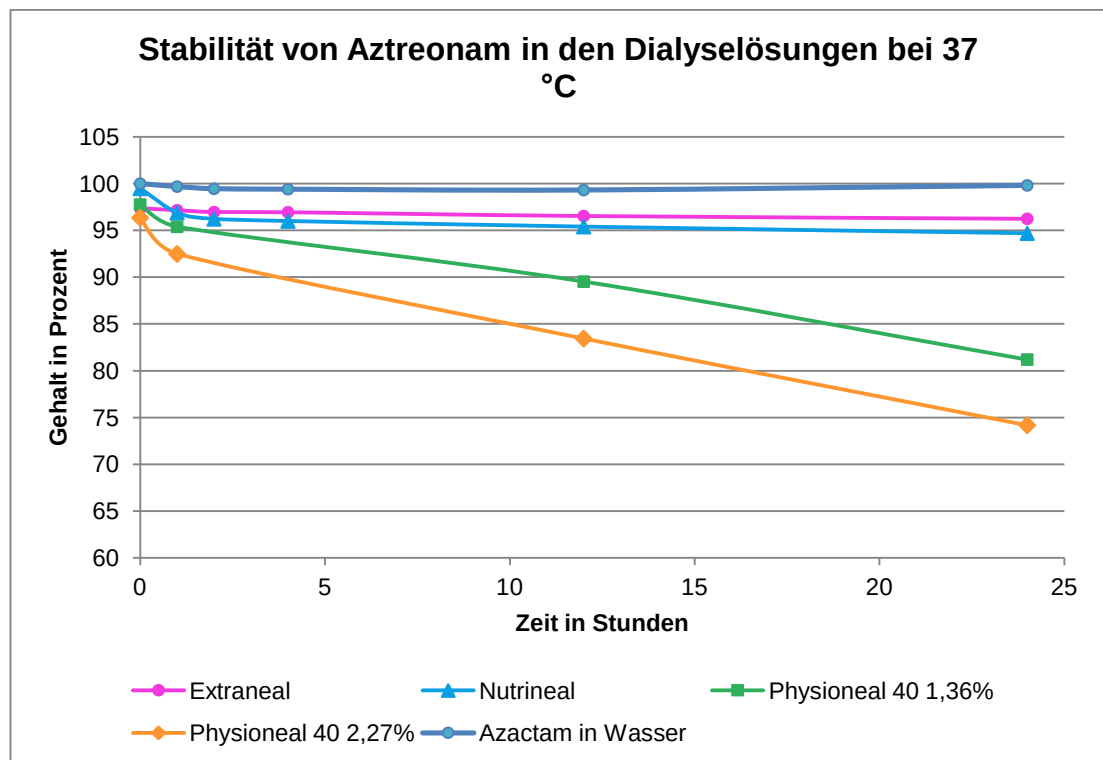


Abbildung 11: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 37 °C

4.4. Stabilität von Aztreonam in Glasgefäßen

Um eine mögliche Beeinflussung der Aztreonam-Konzentration durch die PVC-Beutel zu sehen, wurden entsprechende Lösungen von Aztreonam in den untersuchten Dialyselösungen in Glasgefäßen hergestellt.

Die Mittelwerte der Dreifachbestimmungen sind in Tabelle 15 angeführt, das dazugehörige Diagramm in Abbildung 12.

Bei dieser Versuchsreihe wurde der Abbau von Aztreonam beobachtet. Daher wurde der 0 h - Wert 100 % gesetzt.

Tabelle 15: Mittelwerte der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in den Dialyselösungen in Glasgefäßen bei 25 °C

Dialyselösung	PN nach x h	Gehalt in %
Extraneal	0	100,00
	168	99,11
Nutrineal	0	100,00
	168	95,77
Physioneal 40 1,36 %	0	100,00
	168	96,72
Physioneal 40 2,27%	0	100,00
	168	95,37

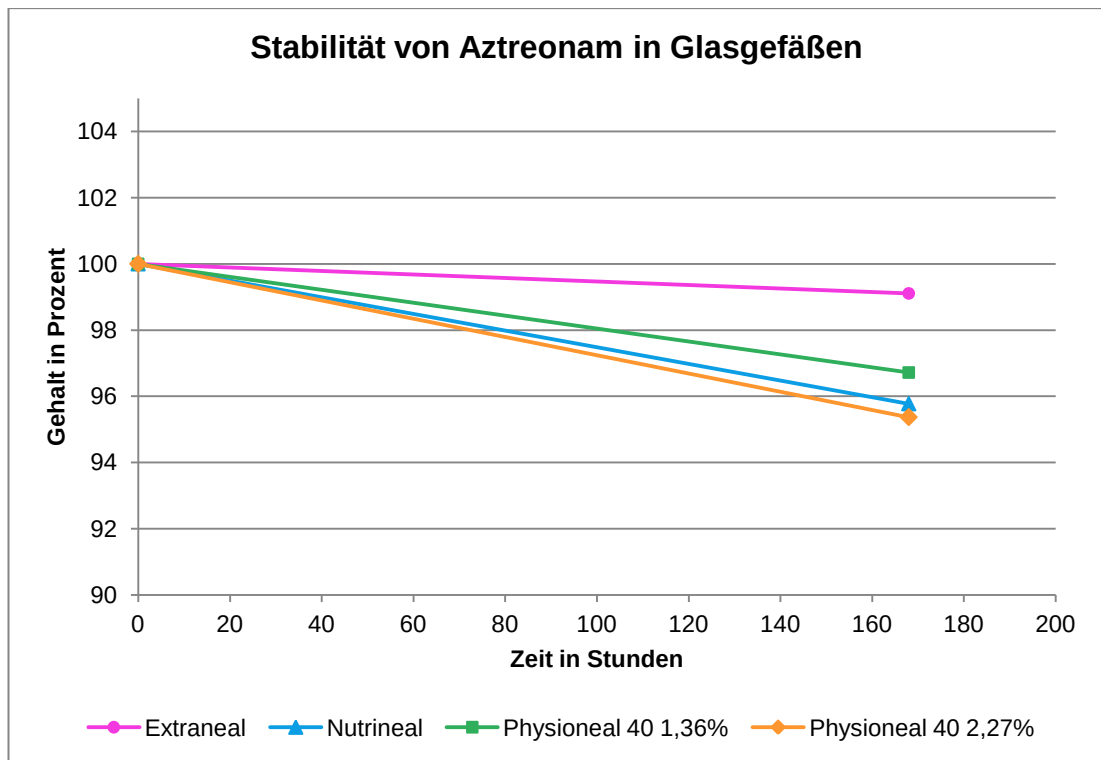


Abbildung 12: Stabilität von Aztreonam in Glasgefäßen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Abnahme der Aztreonamkonzentration in den Glasgefäßen in etwa der Abnahme in den PVC-Beuteln entspricht.

5. Diskussion

Aufgrund einiger Studien und Vortests lag bereits vor der Stabilitätstestung in den Dialysebeuteln die Vermutung nahe, dass der Abbau von Aztreonam nicht stark ausgeprägt sein wird.

Das hat sich auch bei der Lagerung bei 6 °C bestätigt. Bei keiner Dialyselösung hat sich Aztreonam in 14 Tagen signifikant abgebaut. Einzig bei Nutrineal wurde eine geringe Abnahme (etwa 3 %) beobachtet.

Lagert man mit Azactam beimpfte Dialyselösungen bei Raumtemperatur (25 °C), ist ein größerer Abbau zu erkennen. In Wasser beträgt der Abbau in 14 Tagen etwa 3 %, dies wurde auch in Extraneal beobachtet.

In Nutrineal und den beiden Physioneal 40 - Lösungen ist er mit über 9 % und einem Gesamtverlust von fast 13 % wesentlich größer und wäre auch bezüglich der Wirksamkeit von Aztreonam bedenklich.

Des Weiteren kann man hier den Einfluss von Glucose beobachten. Wie in Kapitel 2.3.4. angeführt, unterscheiden sich Physioneal 40 1,36 % und Physioneal 40 2,27 % nur aufgrund des Glucosegehalts. Bei Lagerung bei 25 °C konnte gezeigt werden, dass sich die Dialyselösung mit der höheren Glucosekonzentration geringfügig stärker abbaut.

Stärker ausgeprägt sind sowohl der Abbau als auch der Unterschied der Physioneal-Dialyselösungen bei 37 °C. Während der Abbau bei Extraneal und Nutrineal (pH ~ 6) 1 % beträgt, sind bei Physioneal 40 1,36 % und 2,27 % (pH = 7,4) 16 beziehungsweise 22 % zu beobachten. Eine mögliche Erklärung könnte die größere Stabilität von Aztreonam in sauren Lösungen sein.

Nach jeder Probenahme wurden alle Vials bis zur Vermessung in den Autosampler bei 10 °C gestellt. Da bei 37 °C anfangs stündlich Proben gezogen wurden, betrug die Wartezeit im Autosampler einige Stunden. Bei Extraneal und Nutrineal sind dadurch in den Ergebnissen keine Beeinflussungen zu sehen. Die Physioneal-Proben wurden im Autosampler offensichtlich stark beeinflusst, sodass schließlich aufgrund der hohen Standardabweichung die 2- und 4 h -Werte nicht berücksichtigt worden sind.

In den Abbildungen 13 und 14 sind der Abbau von Physioneal 40 1,36 % und Physioneal 40 2,27 % zu sehen.

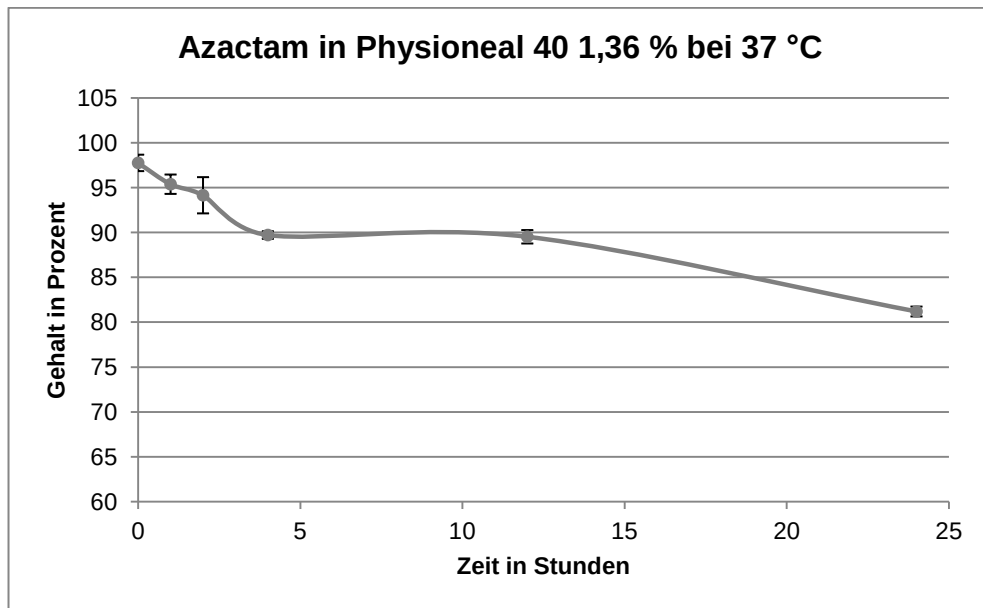


Abbildung 13: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % unter Berücksichtigung aller Werte

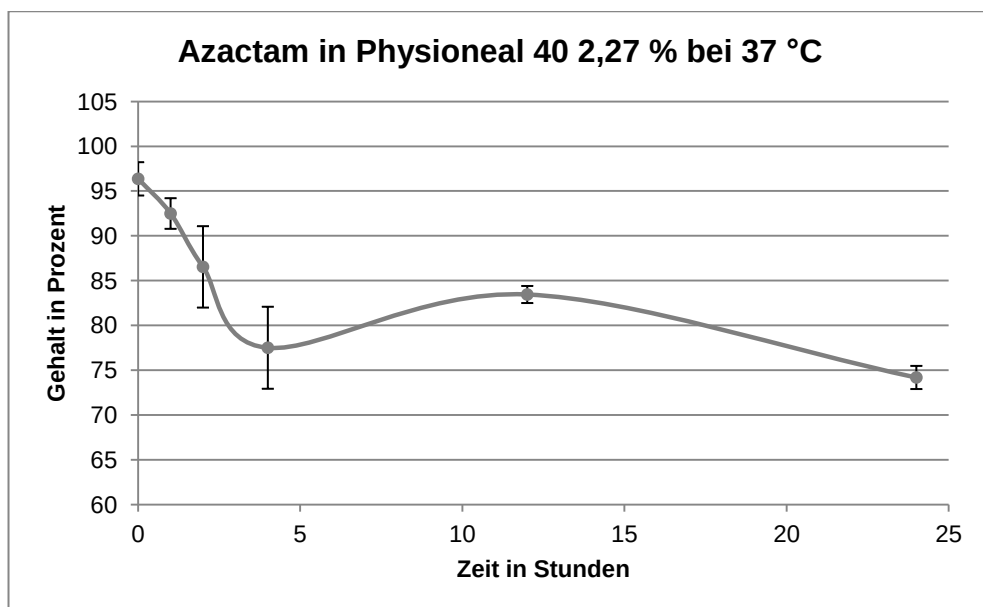


Abbildung 14: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % unter Berücksichtigung aller Werte

Um zu verifizieren, dass diese Schwankungen durch die Instabilität im Autosampler erzeugt werden, wurden die tiefgefrorenen Proben aus Beutel C der 1-, 2-, und 4-h-Werte von Physioneal 40 1,36 % und Physioneal 40 2,27 % aufgetaut und sofort vermessen. Erstellt man nun ein Diagramm von Beutel C, ist ein annähernd linearer Abbau zu beobachten, wie auch in Abbildung 15 und 16 ersichtlich ist.

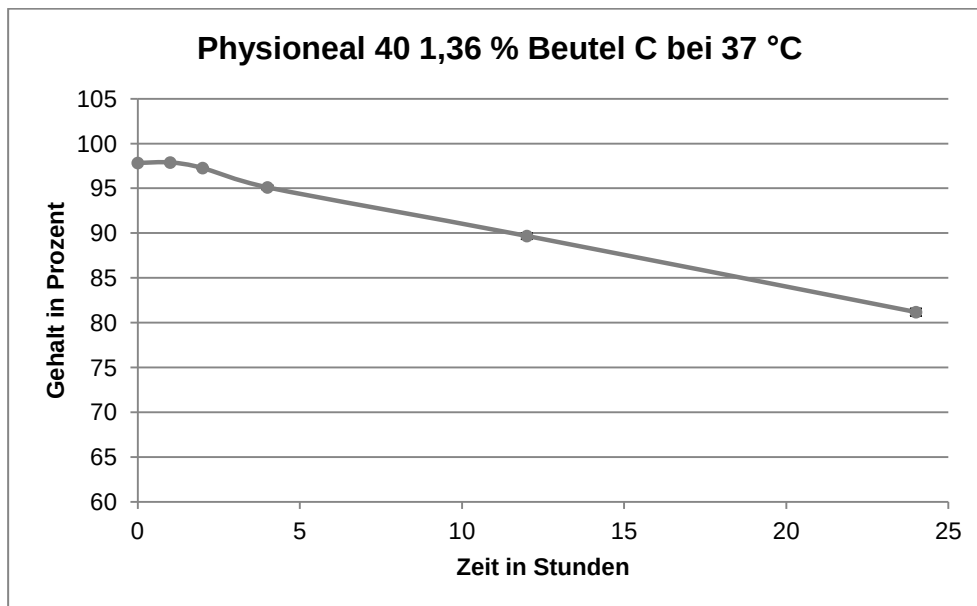


Abbildung 15: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % aus den Ergebnissen von Beutel C, deren Probelösung bis zur Vermessung tiefgefroren worden sind

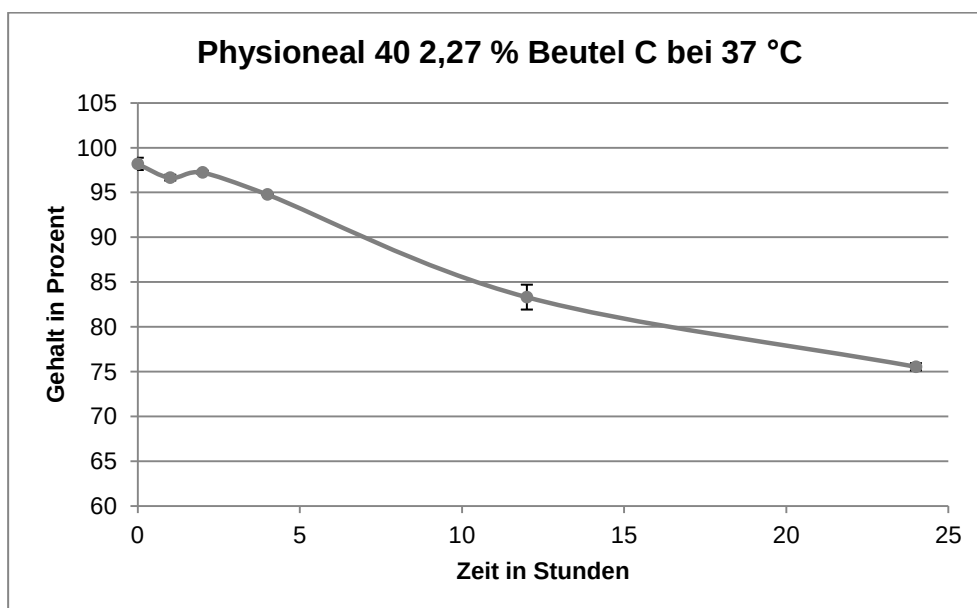


Abbildung 16: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % aus den Ergebnissen von Beutel C, deren Probelösung bis zur Vermessung tiefgefroren worden sind

Betrachtet man die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Peritonealdialyselösungen außerhalb der Beutel in Glasgefäßen, kann man erkennen, dass nach einer Woche in Glasgefäßen kein signifikanter Unterschied zu den Dialysebeuteln zu beobachten war. Daher wurde die Versuchsreihe beendet. Aufgrund der Ergebnisse kann angenommen werden, dass das Packmaterial keinen Einfluss auf den Abbau nimmt.

Zusammenfassend gesagt ist die Stabilität bei 6 °C unbedenklich. Bei 25 °C ist bei Nutrineal und Physioneal 40 jedoch ein Abbau von 9 % zu sehen. Allerdings muss noch in weiteren Arbeiten überprüft werden, ob auch die minimalen Hemmkonzentrationen größer werden, was bedeuten würde, dass die biologische Aktivität abnimmt.

Es bleibt anzumerken, dass Aztreonam nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der Peritonitis eingesetzt werden kann.

Außerdem sollte man die Verwendung von Physioneal-Dialyselösungen aufgrund neuester Studien, wonach die Glucoseabbauprodukte in Physioneal-Dialyselösungen zu Therapieversagen führen können, kritisch beurteilen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Ackermann G. (2009), Antibiotika und Antimykotika, 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 74
- [2] Arastéh K., Baenkler H.-W. (2009), Duale Reihe Innere Medizin, 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, S. 984-996
- [3] Dominik A., Steinhilber D. (2002), Instrumentelle Analytik, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S. 169-176
- [4] Fuiano G., Sepe V., Viscione M., Nani E., Conte G. (1989) Effectiveness of Single Daily Intraperitoneal Administration of Aztreonam and Cefuroxime in the Treatment of Peritonitis in Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), Peritoneal Dialysis International 9: 273-275
- [5] Heizmann W. R., Spencker F. B. (2004), Antiinfektiöse Chemotherapie, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, S. 266
- [6] Himmele R., Jensen L., Fenn D, Ho Ch-H., Sawin D.-A., Diaz-Buxo J.A. (2012) A new neutral-pH low-GDP Peritoneal dialysis fluid, Peritoneal Dialysis International 32: 444-452
- [7] Huang X., Kok W.T., Fabre H. (1991) Determination of aztreonam by liquid chromatography with UV and amperometric detection, Journal of Liquid Chromatography 14 (14): 2721-2733
- [8] Kam-Tao Li P., Szeto C.-C., Piraino B, Bernardini J. et al (2010) Pertioneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update, Peritoneal Dialysis International 30 (4): 393-423
- [9] Orlicek S. L. (1999) Aztreonam, Seminars in Pediatric Diseases 10: 45-50
- [10] Riley C. M., James M. J. (1986), Stability of intravenous admixtures containing aztreonam and cefazolin, American Journal of Health-System Pharmacy 43 (4): 925-927
- [11] Rücker G., Neugebauer M., Willems G. (2013), Instrumentelle pharmazeutische Analytik, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 472-484

- [12] Scheler F., Rumpf K. W. (1978), Dialysetherapie, in Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.), Innere Medizin in Praxis und Klinik, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 110-111
- [13] Trissel L. A., Xu Q. A., Martinez J. F. (1995), Compatibility and stability of aztreonam and vancomycin hydrochloride, American Journal of Health-System Pharmacy 52 (22): 2560-2564
- [14] Vas S. I. (1983), Microbiologic aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis, Kidney International 23: 83-92
- [15] de Vin F., Rutherford P., Faict D. (2009) Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients: A review of compatibility and guidance for clinical use, Peritoneal Dialysis International 29: 5-15
- [16] Vinks A. A. T. M. M., Touw D. J., Van Rossen R. C. J. M., Heijerman H. G. M., Bakker W. (1996), Stability of aztreonam in a portable pump reservoir used for home intravenous antibiotic treatment, Pharmacy World & Science 18 (2): 74-77
- [17] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aztreonam_structure.svg, abgerufen am 09.02.2015
- [18] http://www.baxter.at/downloads/aerzte_und_patienten/gebrauchsinformationen/extraneal.pdf, abgerufen am 04.02.2015
- [19] http://www.baxter.at/downloads/aerzte_und_patienten/gebrauchsinformationen/nutrineal_pvc.pdf, abgerufen am 04.02.2015
- [20] http://www.baxter.at/downloads/aerzte_und_patienten/gebrauchsinformationen/physioneal40_pvc.pdf, abgerufen am 04.02.2015
- [21] http://www.baxter.at/patienten_angehoerige/therapiegebiete/dialyse/peritonealdialyse.html, abgerufen am 04.02.2015
- [22] [http://www.b-ms.at/produkte/Documents/Regulatory%20\(GIs\)/927216_F_GI_14-11-25_Azactam2g.pdf](http://www.b-ms.at/produkte/Documents/Regulatory%20(GIs)/927216_F_GI_14-11-25_Azactam2g.pdf), abgerufen am 10.02.2015

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Aztreonam	3
Abbildung 2: Extraneal.....	9
Abbildung 3: Nutrineal	10
Abbildung 4: Physioneal	11
Abbildung 5: HPLC-Chromatogramm von Aztreonam (Vorversuch).....	18
Abbildung 6: UV-Spektrum von Aztreonam	19
Abbildung 7: Optimierte HPLC-Analyse von Aztreonam, detektiert bei 264 nm	20
Abbildung 8: Eichgerade für Aztreonam	23
Abbildung 9: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 6 °C	25
Abbildung 10: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 25 °C	27
Abbildung 11: Grafik zu den Ergebnissen der Stabilitätstestung bei 37 °C	29
Abbildung 12: Stabilität von Aztreonam in Glasgefäßen.....	31
Abbildung 13: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % unter Berücksichtigung aller Werte.....	33
Abbildung 14: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % unter Berücksichtigung aller Werte.....	33
Abbildung 15: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % aus den Ergebnissen von Beutel C, deren Probelösung bis zur Vermessung tiefgefroren worden sind.....	34
Abbildung 16: Stabilität von Aztreonam in Physioneal 40 2.27 % aus den Ergebnissen von Beutel C, deren Probelösung bis zur Vermessung tiefgefroren worden sind.....	34
Abbildung 17: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.	46
Abbildung 18: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C	47
Abbildung 19: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 6 °C	50
Abbildung 20: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 6 °C	53

Abbildung 21: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 6 °C	56
Abbildung 22: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 6 °C	59
Abbildung 23: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.	64
Abbildung 24: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C	65
Abbildung 25: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 25 °C.....	68
Abbildung 26: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 25 °C	71
Abbildung 27: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 25 °C	74
Abbildung 28: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 25 °C	77
Abbildung 29: Stabilität von Azactam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.	80
Abbildung 30: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C	81
Abbildung 31: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 37 °C.....	84
Abbildung 32: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 37 °C	87
Abbildung 33: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 37 °C	90

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Reagentien.....	6
Tabelle 2: Verwendete Geräte und Software	6
Tabelle 3: Verwendetes Material	7
Tabelle 4: Zusammensetzung von Extraneal.....	9
Tabelle 5: Zusammensetzung von Nutrineal.....	10
Tabelle 6: Zusammensetzung von Physioneal 40 1,36 %	12
Tabelle 7: Zusammensetzung von Physioneal 40 2,27%	12
Tabelle 8: Inhalt und erwartete Konzentration der Dialyselösungen	13
Tabelle 9: optimaler Lösungsmittelgradient	20
Tabelle 10: Pipettierschema zur Einstellung der Eichgerade.....	22
Tabelle 11: Erhaltene Werte zur Erstellung einer Eichgerade	22
Tabelle 12: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 6 °C	24
Tabelle 13: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 25 °C	26
Tabelle 14: Ergebnisse der Stabilitätstestung bei 37 °C	28
Tabelle 15: Mittelwerte der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in den Dialyselösungen in Glasgefäßen bei 25 °C ..	30
Tabelle 16: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.	44
Tabelle 17: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.	45
Tabelle 18: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36%.....	45
Tabelle 19: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27%.....	46
Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 6 °C.....	47
Tabelle 21: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 6 °C.....	48
Tabelle 22: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 6 °C	51

Tabelle 23: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 6 °C	54
Tabelle 24: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 6 °C	57
Tabelle 25: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.....	60
Tabelle 26: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.	61
Tabelle 27: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %.	62
Tabelle 28: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %.	63
Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 25 °C ...	65
Tabelle 30: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extranel bei 25 °C	66
Tabelle 31: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 25 °C	69
Tabelle 32: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Azactam in Physioneal 40 1,36 % bei 25 °C.....	72
Tabelle 33: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 25 °C.....	75
Tabelle 34: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.....	78
Tabelle 35: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.	79
Tabelle 36: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %.	79
Tabelle 37: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %.	80
Tabelle 38: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 37 °C ...	81
Tabelle 39: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extranel bei 37 °C	82

Tabelle 40: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 37 °C	85
Tabelle 41: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 37 °C	88
Tabelle 42: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 37 °C	91
Tabelle 43: Messwerte der aufgetauten Proben von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 %	94
Tabelle 44: Messwerte der aufgetauten Proben von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 %	94
Tabelle 45: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Dialyselösungen in Glasgefäßen	95

9. Abkürzungsverzeichnis

c	Konzentration
DAD	Diodenarray-Detektor
EG	Eichgerade
g	Gramm
GDP	Glucoseabbauprodukt
h	Stunden
H ₂ O	Wasser
HPLC	High Performance Liquid Chromatography Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
L	Liter
mAU	milli absorbance units
mbar	Millibar
mg	Milligramm
min	Minuten
mL	Milliliter
mOsm	Milliosmol
MW	Molekulargewicht
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
PA	Peakfläche
PD	Peritonealdialyse
PN	Probenahme
PVC	Polyvinylchlorid
RSD	relative Standardabweichung
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
SL	Stammlösung
UV	Ultraviolett
λ	Wellenlänge
μ L	Mikroliter

10. Anhang

Aztreonam in Wasser bei 6 °C

Parallelbestimmung mit Extraneal

Tabelle 16: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in%
0	a	7584361		
	b	7600406	7592384	100,00
24	a	7603560		
	b	7618948	7611254	100,25
48	a	7613056		
	b	7539795	7576426	99,79
72	a	7595584		
	b	7588993	7592289	100,00
168	a	7614977		
	b	7626111	7620544	100,37
336	a	7579045		
	b	7593192	7586119	99,92

Parallelbestimmung mit Nutrineal

Tabelle 17: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	6122370		
	b	6125978	6124174	100,00
24	a	5997953		
	b	6101386	6049670	98,78
48	a	6098722		
	b	6098733	6098728	99,58
72	a	6085622		
	b	6106479	6096051	99,54
168	a	6126827		
	b	6134047	6130437	100,10
336	a	6094671		
	b	6099827	6097249	99,56

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %

Tabelle 18: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36%.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	21612576		
	b	21598116	21605346	100,00
24	a	21438086		
	b	21426018	21432052	99,20
48	a	21517986		
	b	21502061	21510024	99,56
72	a	21625201		
	b	21630066	21627634	100,10
168	a	21661442		
	b	21595510	21628476	99,82
336	a	21495709		
	b	21479006	21487358	99,17

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %

Tabelle 19: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27%.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	20784692		
	b	20780145	20782419	100,00
24	a	20717869		
	b	20700685	20709277	99,65
48	a	20689266		
	b	20727779	20708523	99,64
72	a	20740672		
	b	20763685	20752179	99,85
168	a	20781753		
	b	20770264	20776009	99,97
336	a	20815109		
	b	20825829	20820469	100,18

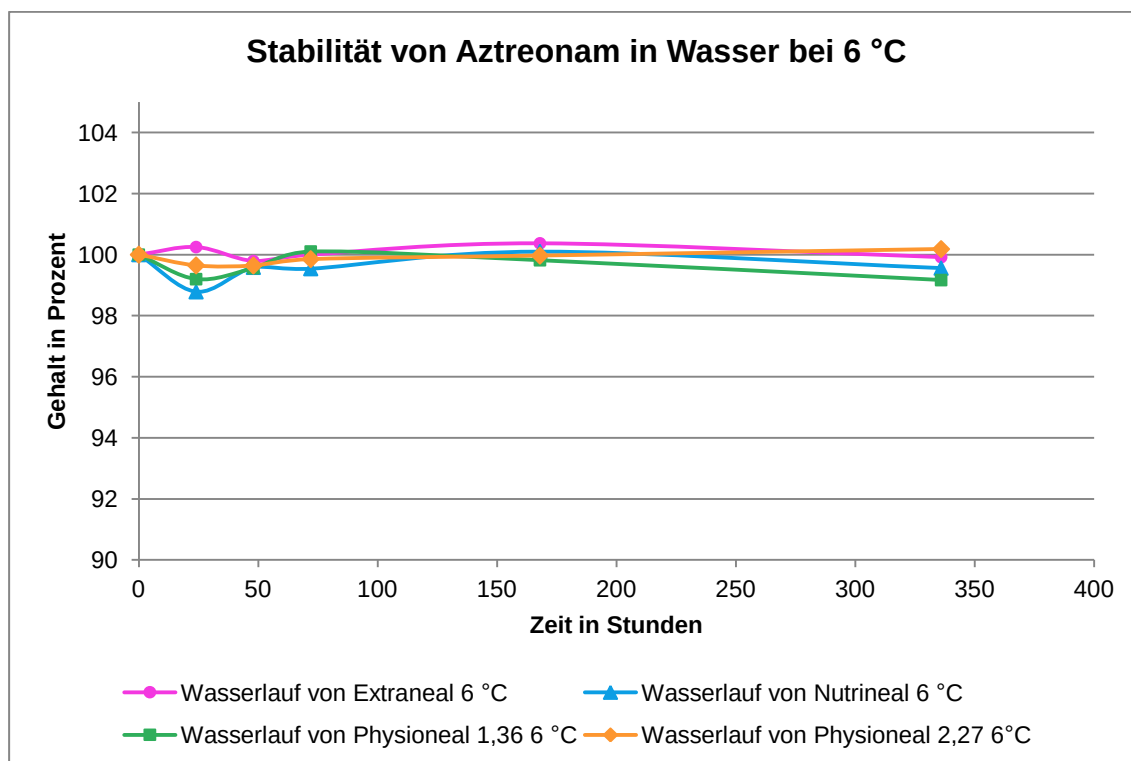


Abbildung 17: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.

Mittelwerte der Aztreonam in Wasser - Ergebnisse

Tabelle 20: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 6 °C

MW	100,00	99,47	99,64	99,87	100,07	99,71
SD	0,0000	0,6280	0,1034	0,2446	0,2344	0,4411

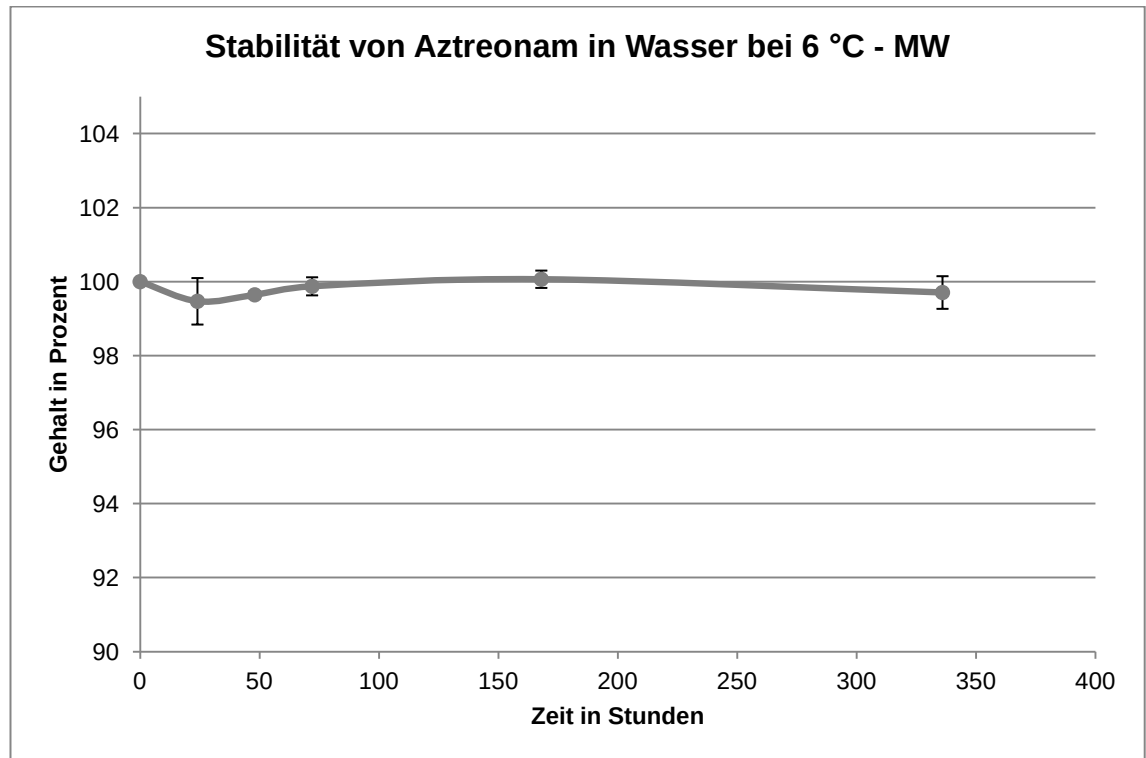


Abbildung 18: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 6 °C

Aztreonam in Extraneal bei 6 °C

Tabelle 21: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 6 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	8208624	0,04607	987,72	1,23		
		b	8192125	0,04598	985,75	1,42		
	B	a	8372962	0,04699				
		b	8105197	0,04549	975,37	2,46		
	C	a	8308374	0,04663	999,64	0,04		
		b	8374989	0,04700	1007,6	-0,76		
							991,22	1,2689
24	A	a	8206574	0,04606	987,48	1,25		
		b	8210753	0,04608	987,98	1,20		
	B	a	8157561	0,04578	981,62	1,84		
		b	8380521	0,04703				
	C	a	8327522	0,04673	1001,9	-0,19		
		b	8306089	0,04661	999,37	0,06		
							991,68	0,8685
48	A	a	8206545	0,04606	987,48	1,25		
		b	8203253	0,04604	987,08	1,29		
	B	a	8107222	0,04550	975,61	2,44		
		b	8148689	0,04574	980,56	1,94		
	C	a	8295158	0,04655	998,06	0,19		
		b	8295158	0,04655	998,06	0,19		
							987,81	0,9193

72	A	a	8192606	0,04598	985,81	1,42		
		b	8178142	0,04590	984,08	1,59		
	B	a	8056878	0,04522	969,59	3,04		
		b	8092011	0,04542	973,79	2,62		
	C	a	8299968	0,04658	998,64	0,14		
		b	8292241	0,04654	997,71	0,23		
							984,94	1,2117
168	A	a	8253433	0,04632	993,08	0,69		
		b	8252488	0,04631	992,97	0,70		
	B	a	8111327	0,04553	976,10	2,39		
		b	8103450	0,04548	975,16	2,48		
	C	a	8348650	0,04685	1004,45	-0,45		
		b	8335013	0,04677	1002,83	-0,28		
							990,76	1,2781
336	A	a	8202014	0,04603	986,93	1,31		
		b	8190317	0,04597	985,54	1,45		
	B	a	8052074	0,04520	969,02	3,10		
		b	8062576	0,04526	970,27	2,97		
	C	a	8294846	0,04655	998,03	0,20		
		b	8293746	0,04654	997,89	0,21		
							984,61	1,2938

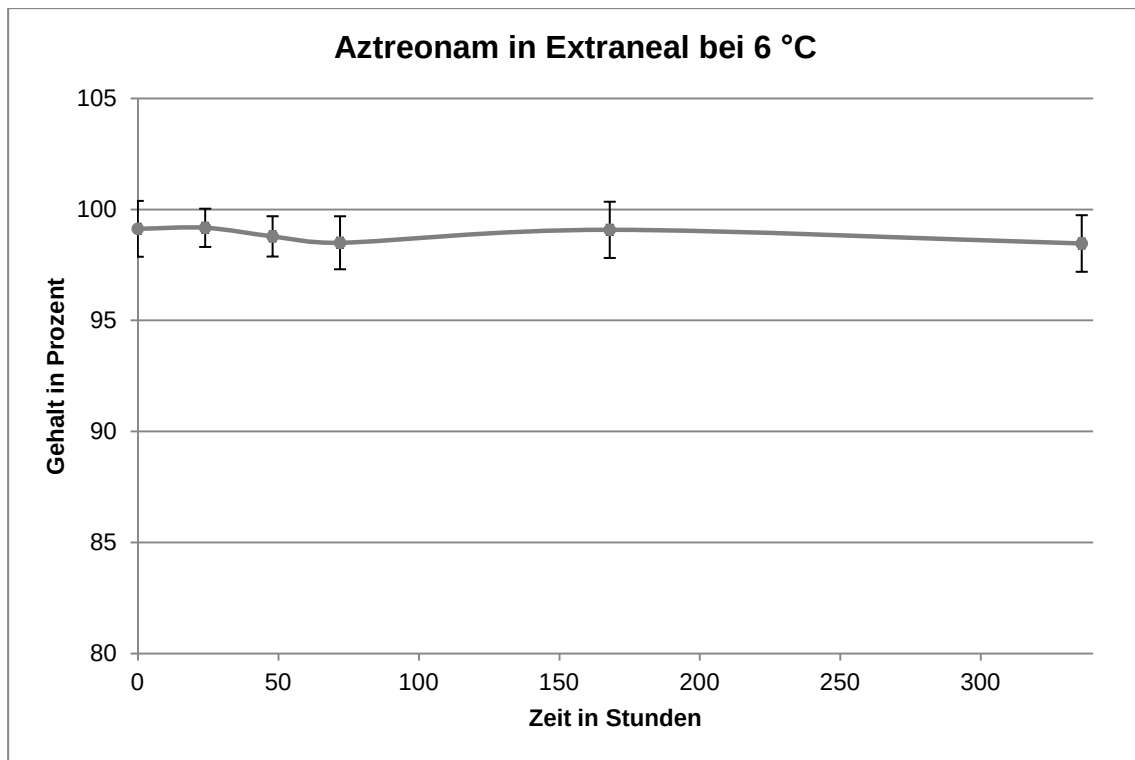


Abbildung 19: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 6 °C

Aztreonam in Nutrineal bei 6 °C

Tabelle 22: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 6 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	6423152	0,0361	943,06	5,69		
		b	6822651					
	B	a	6418533	0,0361	942,39	5,76		
		b	6402677	0,0360	940,08	5,99		
	C	a	6692470	0,0376	982,25	1,77		
		b	6676101	0,0375	979,87	2,01		
							957,53	2,2478
24	A	a	6424672	0,0361	943,29	5,67		
		b	6388387	0,0359	938,01	6,20		
	B	a	6416759	0,0361	942,13	5,79		
		b	6392679	0,0359	938,63	6,14		
	C	a	6659126	0,0374	977,40	2,26		
		b	6648587	0,0374	975,87	2,41		
							952,55	1,9701
48	A	a	6398195	0,0360	939,43	6,06		
		b	6690245					
	B	a	6360679	0,0358	933,97	6,60		
		b	6344036	0,0357	931,55	6,84		
	C	a	6625689	0,0372	972,53	2,75		
		b	6621746	0,0372	971,96	2,80		
							949,89	2,1696

72	A	a	6330182	0,0356	929,54	7,05		
		b	6350986	0,0357	932,56	6,74		
	B	a	6321388	0,0356	928,26	7,17		
		b	6316542	0,0355	927,55	7,24		
	C	a	6617160	0,0372	971,29	2,87		
		b	6618678	0,0372	971,51	2,85		
							943,45	2,3021
168	A	a	6325158	0,0356	928,80	7,12		
		b	6331438	0,0356	929,72	7,03		
	B	a	6299931	0,0354	925,13	7,49		
		b	6302733	0,0354	925,54	7,45		
	C	a	6591753	0,0371	967,60	3,24		
		b	6585533	0,0370	966,69	3,33		
							940,58	2,1960
336	A	a	6231028	0,0350	915,11	8,49		
		b	6248455	0,0351	917,64	8,24		
	B	a	6211536	0,0349	912,27	8,77		
		b	6193229	0,0348	909,61	9,04		
	C	a	6493858	0,0365	953,35	4,66		
		b	6488991	0,0365	952,64	4,74		
							926,77	2,2114

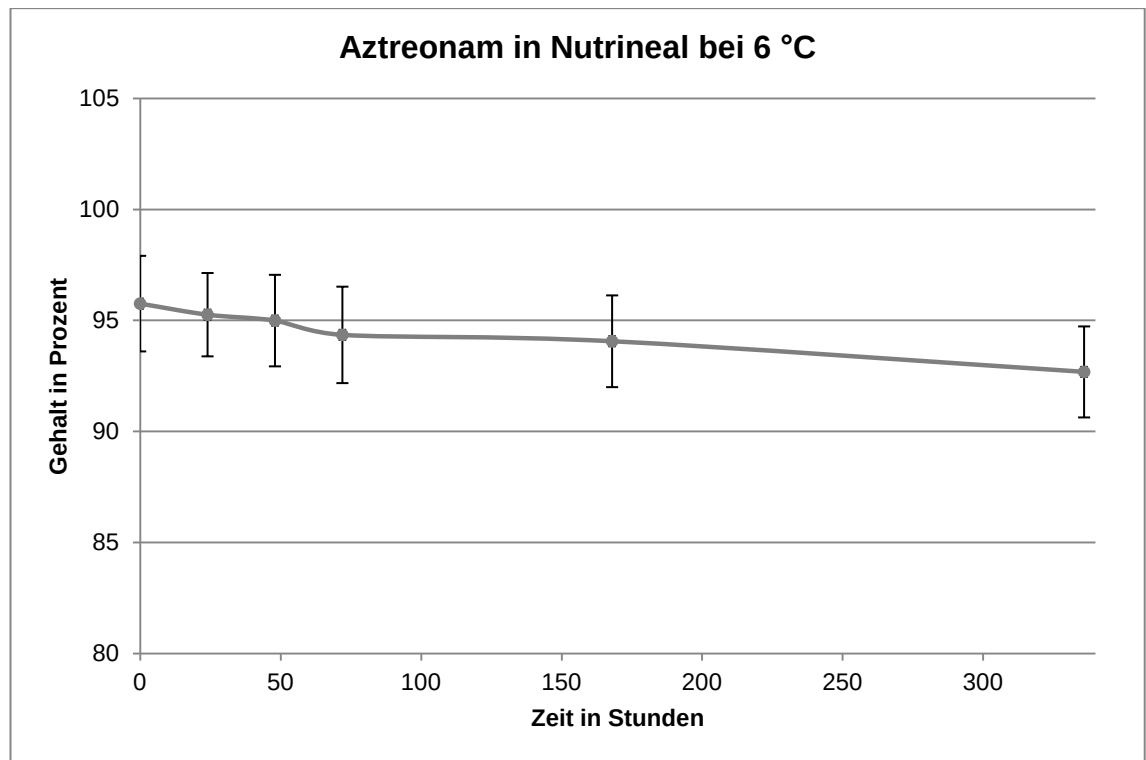


Abbildung 20: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 6 °C

Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 6 °C

Tabelle 23: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 6 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	22658662	0,1277				
		b	22222761	0,1253	992,12	0,79		
	B	a	21881381	0,1233	976,76	2,32		
		b	21852990	0,1232	975,48	2,45		
	C	a	21907635	0,1235	977,94	2,21		
		b	21887390	0,1234	977,03	2,30		
							979,9	0,7046
24	A	a	21918887	0,1235	978,45	2,16		
		b	21883021	0,1233	976,83	2,32		
	B	a	21658951	0,1221	966,76	3,32		
		b	21651302	0,122	966,41	3,36		
	C	a	21679633	0,1222	967,69	3,23		
		b	21704951	0,1223	968,83	3,12		
							970,83	0,5530
48	A	a	22006856	0,1240	982,40	1,76		
		b	21971073	0,1238	980,79	1,92		
	B	a	21666884	0,1221	967,11	3,29		
		b	21725671	0,1224	969,76	3,02		
	C	a	21824056	0,1230	974,18	2,58		
		b	21780858	0,1228	972,24	2,78		
							974,41	0,6232

72	A	a	22072212	0,1244	985,34	1,47		
		b	22147700	0,1248	988,74	1,13		
	B	a	21745621	0,1226	970,65	2,93		
		b	21743959	0,1225	970,58	2,94		
	C	a	21779375	0,1227	972,17	2,78		
		b	21827730	0,1230	974,35	2,57		
							976,97	0,8179
168	A	a	22017530	0,1241	982,88	1,71		
		b	22057507	0,1243	984,68	1,53		
	B	a	21721421	0,1224	969,57	3,04		
		b	21724096	0,1224	969,69	3,03		
	C	a	21792943	0,1228	972,78	2,72		
		b	21809069	0,1229	973,51	2,65		
							975,52	0,6788
336	A	a	21821462	0,1230	974,07	2,59		
		b	21802279	0,1229	973,20	2,68		
	B	a	21570006	0,1216	962,75	3,72		
		b	21677106	0,1222	967,57	3,24		
	C	a	21600823	0,1217	964,14	3,59		
		b	21601133	0,1217	964,15	3,58		
							967,65	0,5073

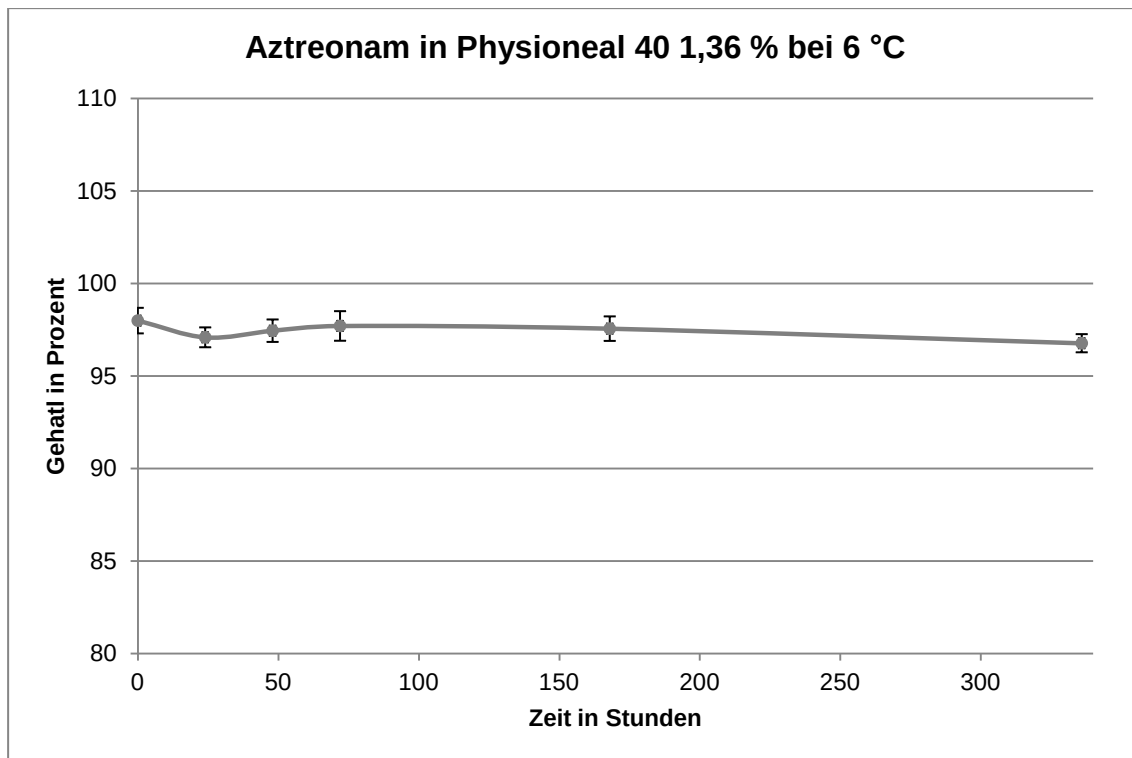


Abbildung 21: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 6 °C

Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 6 °C

Tabelle 24: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 6 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	21040275	0,1176	942,99	5,70		
		b	21045739	0,1176	943,23	5,68		
	B	a	21297694	0,1190	954,49	4,55		
		b	21264727	0,1188	953,02	4,70		
	C	a	21730722	0,1214	973,85	2,62		
		b	21613748	0,1208	968,62	3,14		
							956,03	1,3405
24	A	a	20953362	0,1171	939,10	6,09		
		b	20992647	0,1173	940,86	5,91		
	B	a	21169419	0,1183	948,76	5,12		
		b	21172796	0,1183	948,91	5,11		
	C	a	21557847	0,1205	966,12	3,39		
		b	21483693	0,1201	962,80	3,72		
							951,09	1,1724
48	A	a	20909104	0,1168	937,12	6,29		
		b	20926334	0,1169	937,89	6,21		
	B	a	21150032	0,1182	947,89	5,21		
		b	21119808	0,1180	946,54	5,35		
	C	a	21517158	0,1202	964,30	3,57		
		b	21492061	0,1201	963,18	3,68		
							949,49	1,2510

72	A	a	20867866	0,1166	935,28	6,47		
		b	20846202	0,1165	934,31	6,57		
	B	a	21107001	0,1180	945,97	5,40		
		b	21129174	0,1181	946,96	5,30		
	C	a	21475210	0,1200	962,43	3,76		
		b	21505350	0,1202	963,77	3,62		
							948,12	1,3434
168	A	a	20873953	0,1167	935,55	6,44		
		b	20909167	0,1168	937,13	6,29		
	B	a	21066571	0,1177	944,16	5,58		
		b	21043278	0,1176	943,12	5,69		
	C	a	21476900	0,1200	962,50	3,75		
		b	21470836	0,1200	962,23	3,78		
							947,45	1,2689
336	A	a	20782265	0,1161	931,45	6,85		
		b	20813066	0,1163	932,83	6,72		
	B	a	20977838	0,1172	940,20	5,98		
		b	20969500	0,1172	939,82	6,02		
	C	a	21380990	0,1195	958,21	4,18		
		b	21403144	0,1196	959,20	4,08		
							943,62	1,2948

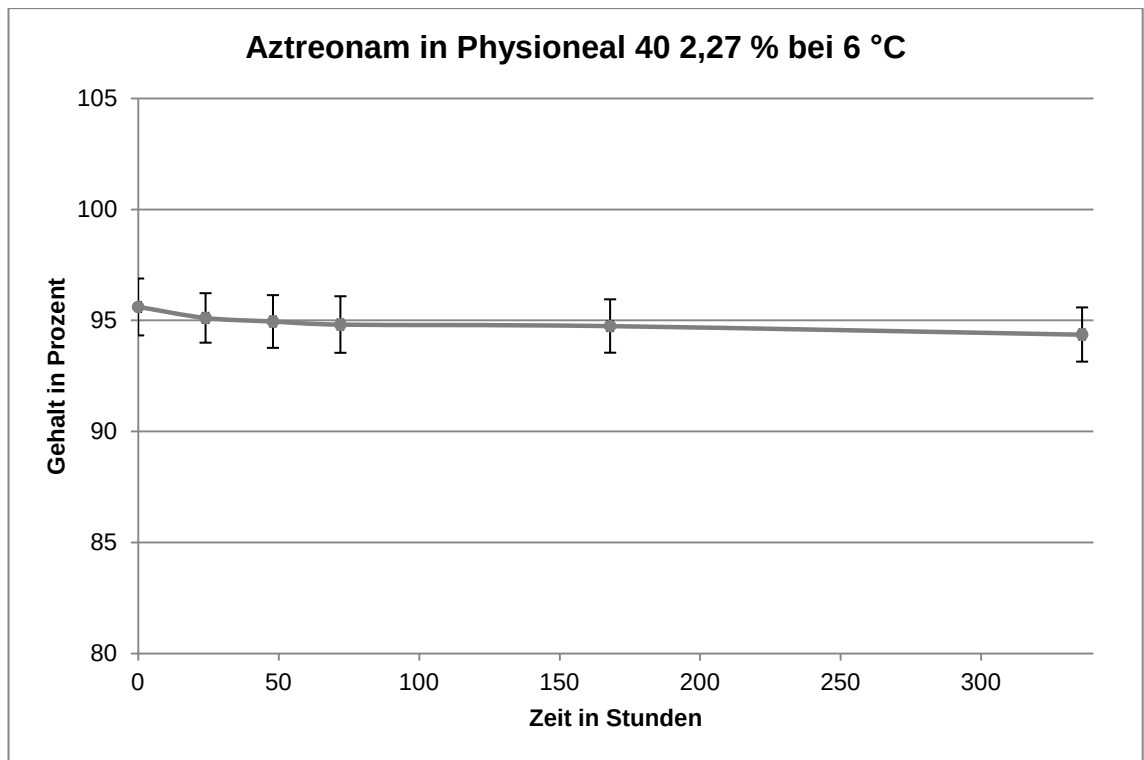


Abbildung 22: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 6 °C

Aztreonam in Wasser bei 25 °C

Parallelbestimmung mit Extraneal

Tabelle 25: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	7668222		
	b	7678362	7673292	100,00
6	a	7650250		
	b	7663665	7656958	99,79
24	a	7628069		
	b	7636599	7632334	99,47
48	a	7624681		
	b	7639532	7632107	99,46
72	a	7620449		
	b	7609725	7615087	99,24
168	a	7539675		
	b	7511551	7525613	98,08
336	a	7450904		
	b	7450031	7450468	97,10

Parallelbestimmung mit Nutrineal

Tabelle 26: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	6920447		
	b	6917193	6918820	100,00
6	a	6894944		
	b	6880405	6887675	99,57
24	a	6908118		
	b	6889180	6898649	99,73
48	a	6849907		
	b	6870674	6860291	99,18
72	a	6848735		
	b	6849336	6849036	99,01
168	a	6812642		
	b	6826577	6819610	98,59
336	a	6737834		
	b	6752411	6745123	97,51

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %

Tabelle 27: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	21395078		
	b	21410907	21402993	100,00
6	a	21351240		
	b	21321140	21336190	99,69
24	a	21277802		
	b	21290999	21284401	99,45
48	a	21263113		
	b	21332986	21298050	99,51
72	a	21166468		
	b	21169312	21167890	98,90
168	a	20918854		
	b	20848261	20883558	97,57
336	a	20696891		
	b	20669465	20683178	96,64

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %

Tabelle 28: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	21211694		
	b	21196068	21203881	100,00
6	a	21134616		
	b	21077290	21105953	99,54
24	a	21095127		
	b	21126202	21110665	99,56
48	a	21003244		
	b	21029639	21016442	99,12
72	a	20949406		
	b	20956511	20956511	98,83
168	a	20793110		
	b	20819911	20806511	98,13
336	a	20459598		
	b	20453874	20456736	96,48

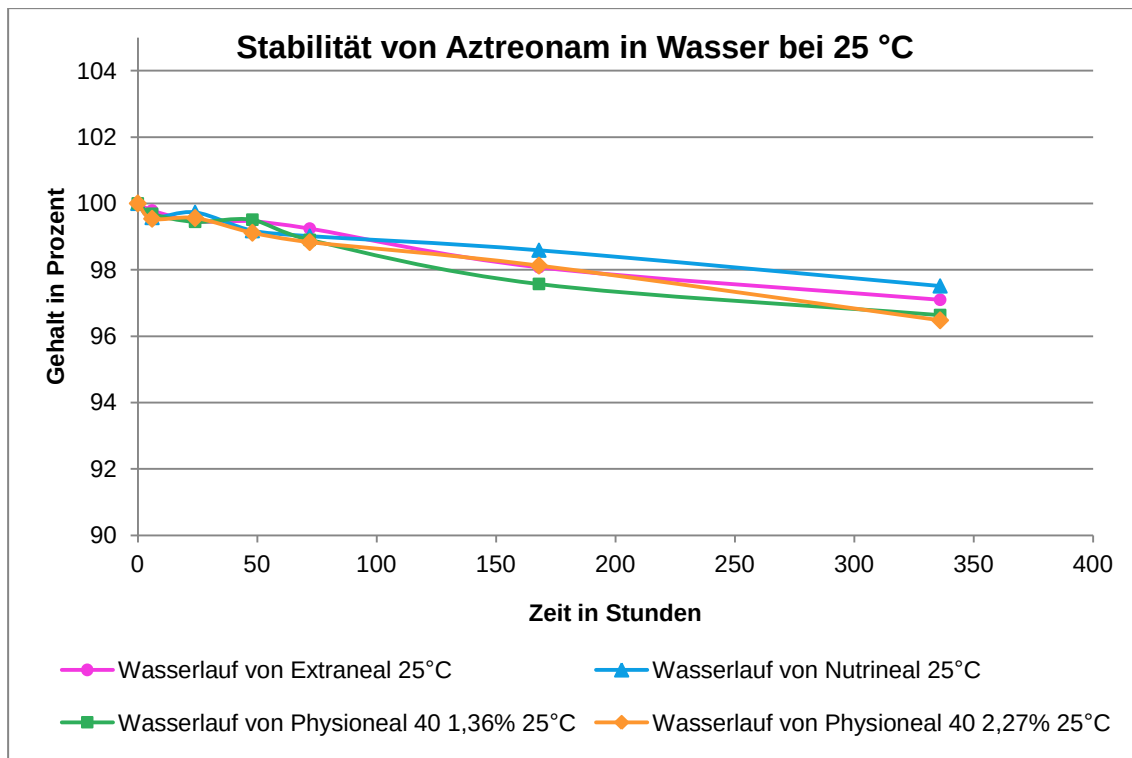


Abbildung 23: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.

Mittelwerte der Aztreonam in Wasser-Ergebnisse

Tabelle 29: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 25 °C

MW	100,00	99,65	99,55	99,32	99,00	98,09	96,93
SD	0,0000	0,1134	0,1305	0,1987	0,1788	0,4155	0,4685

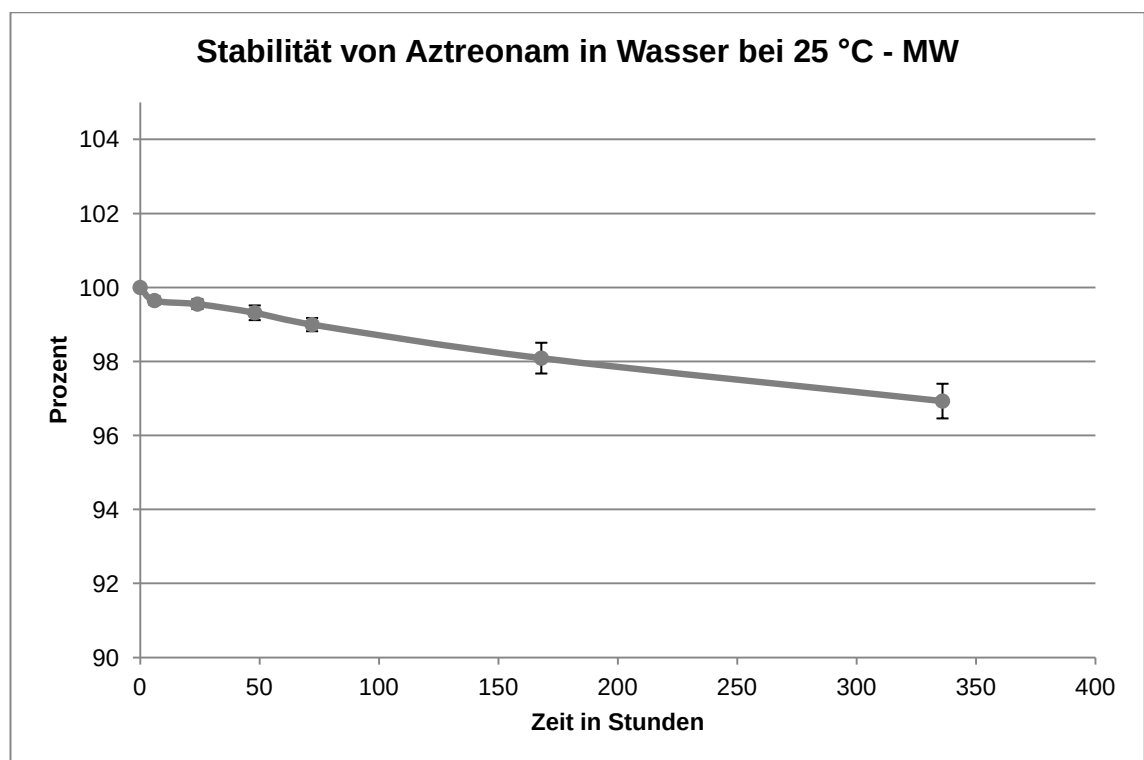


Abbildung 24: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 25 °C

Aztreonam in Extraneal bei 25 °C

Tabelle 30: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 25 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	7797604	0,04378	938,61	6,14		
		b	7790071	0,04374	937,71	6,23		
	B	a	7899777	0,04435	950,82	4,92		
		b	7915525	0,04444	952,70	4,73		
	C	a	8297826	0,04657	998,38	0,16		
		b	8287086	0,04651	997,10	0,29		
							962,56	2,9022
6	A	a	7781655	0,04369	936,71	6,33		
		b	7780474	0,04368	936,57	6,34		
	B	a	7873680	0,04420	947,70	5,23		
		b	7877126	0,04422	948,12	5,19		
	C	a	8298362	0,04657	998,45	0,16		
		b	8276156	0,04645	995,79	0,42		
							960,56	2,9962
24	A	a	7745943	0,04349	932,44	6,76		
		b	7729395	0,04340	930,46	6,95		
	B	a	7851009	0,04408	944,99	5,50		
		b	7852703	0,04409	945,20	5,48		
	C	a	8257575	0,04634	993,57	0,64		
		b	8242155	0,04626	991,73	0,83		
							956,40	3,0059

48	A	a	7734595	0,04343	931,09	6,89		
		b	7712069	0,04330	928,39	7,16		
	B	a	7845551	0,04405	944,34	5,57		
		b	7847585	0,04406	944,59	5,54		
	C	a	8276153	0,04645	995,79	0,42		
		b	8235235	0,04622	990,90	0,91		
							955,85	3,1213
72	A	a	7731645	0,04341	930,73	6,93		
		b	7715609	0,04332	928,82	7,12		
	B	a	7821088	0,04391	941,42	5,86		
		b	7784436	0,04371	937,04	6,30		
	C	a	8199832	0,04602	986,67	1,33		
		b	8230064	0,04619	990,29	0,97		
							952,49	2,9666
168	A	a	7613065	0,04275	916,56	8,34		
		b	7644480	0,04293	920,32	7,97		
	B	a	7729309	0,04340	930,45	6,95		
		b	7708770	0,04328	928,00	7,20		
	C	a	8132955	0,04565	978,68	2,13		
		b	8122316	0,04559	977,41	2,26		
							941,90	3,0201
336	A	a	7514537	0,04220	904,79	9,52		
		b	7537843	0,04233	907,58	9,24		
	B	a	7643499	0,04292	920,20	7,98		
		b	7641592	0,04291	919,97	8,00		
	C	a	8045550	0,04516	968,24	3,18		
		b	8055986	0,04522	969,49	3,05		
							931,71	3,1616

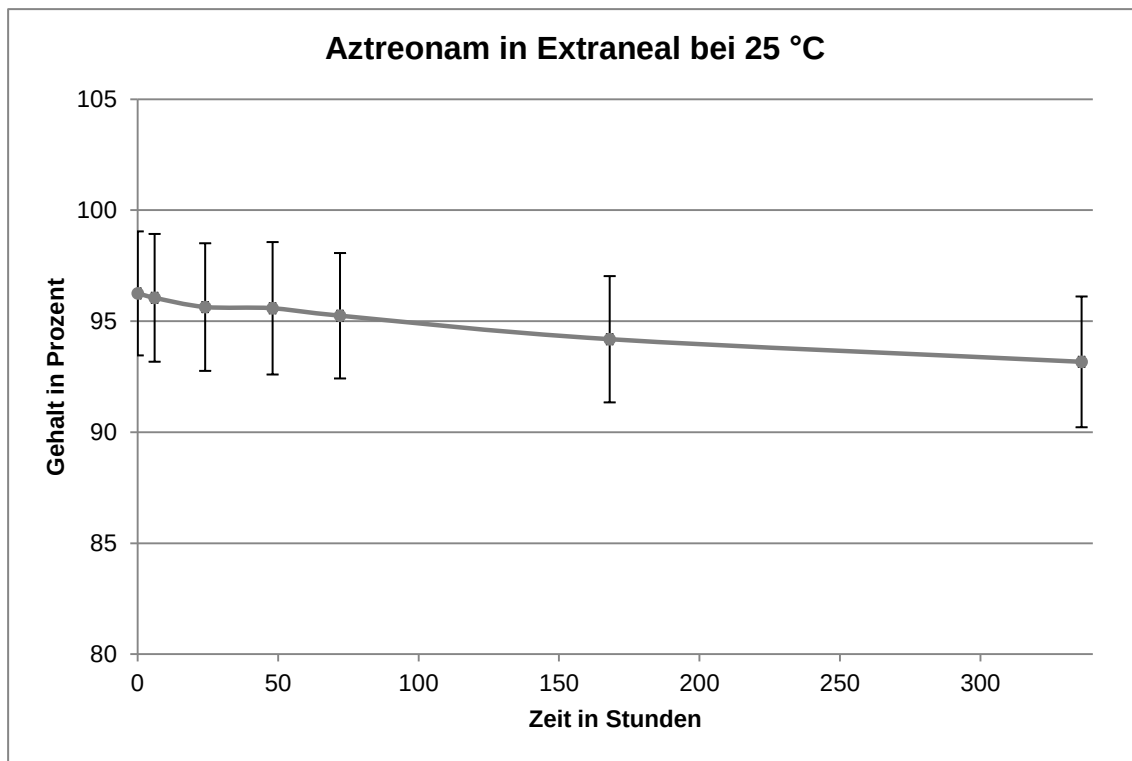


Abbildung 25: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 25 °C

Aztreonam in Nutrineal bei 25 °C

Tabelle 31: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 25 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	6576947	0,0370	965,44	3,46		
		b	6575147	0,0370	965,18	3,48		
	B	a	6458946	0,0363	948,27	5,17		
		b	6447765	0,0363	946,65	5,34		
	C	a	6651805	0,0374	976,34	2,37		
		b	6644407	0,0374	975,26	2,47		
							962,86	1,3325
6	A	a	6532828	0,0367	959,02	4,10		
		b	6560537	0,0369	963,05	3,69		
	B	a	6432575	0,0362	944,44	5,56		
		b	6419503	0,0361	942,53	5,75		
	C	a	6628613	0,0373	972,96	2,70		
		b	6647040	0,0374	975,64	2,44		
							959,61	1,4510
24	A	a	6544074	0,0368	960,66	3,93		
		b	6563473	0,0369	963,48	3,65		
	B	a	6399521	0,0360	939,63	6,04		
		b	6403417	0,0360	940,19	5,98		
	C	a	6601662	0,0371	969,04	3,10		
		b	6622466	0,0372	972,07	2,79		
							957,51	1,4844

48	A	a	6461237	0,0363	948,61	5,14		
		b	6556957	0,0369	962,53	3,75		
	B	a	6327458	0,0356	929,14	7,09		
		b	6315604	0,0355	927,41	7,26		
	C	a	6546744	0,0368	961,05	3,90		
		b	6537551	0,0368	959,71	4,03		
							948,08	1,6997
72	A	a	6402734	0,0360	940,09	5,99		
		b	6405339	0,0360	940,47	5,95		
	B	a	6268039	0,0353	920,49	7,95		
		b	6258404	0,0352	919,09	8,09		
	C	a	6490834	0,0365	952,91	4,71		
		b	6486961	0,0365	952,35	4,77		
							937,57	1,5832
168	A	a	6238284	0,0351	916,16	8,38		
		b	6228153	0,0350	914,69	8,53		
	B	a	6101394	0,0343	896,25	10,38		
		b	6099035	0,0343	895,90	10,41		
	C	a	6305021	0,0355	925,87	7,41		
		b	6310974	0,0355	926,74	7,33		
							912,60	1,5021
336	A	a	5947841	0,0335	873,90	12,61		
		b	5936108	0,0334	872,19	12,78		
	B	a	5835108	0,0328	857,50	14,25		
		b	5817942	0,0327	855,00	14,50		
	C	a	6007308	0,0338	882,55	11,74		
		b	6017746	0,0339	884,07	11,59		
							870,87	1,4087

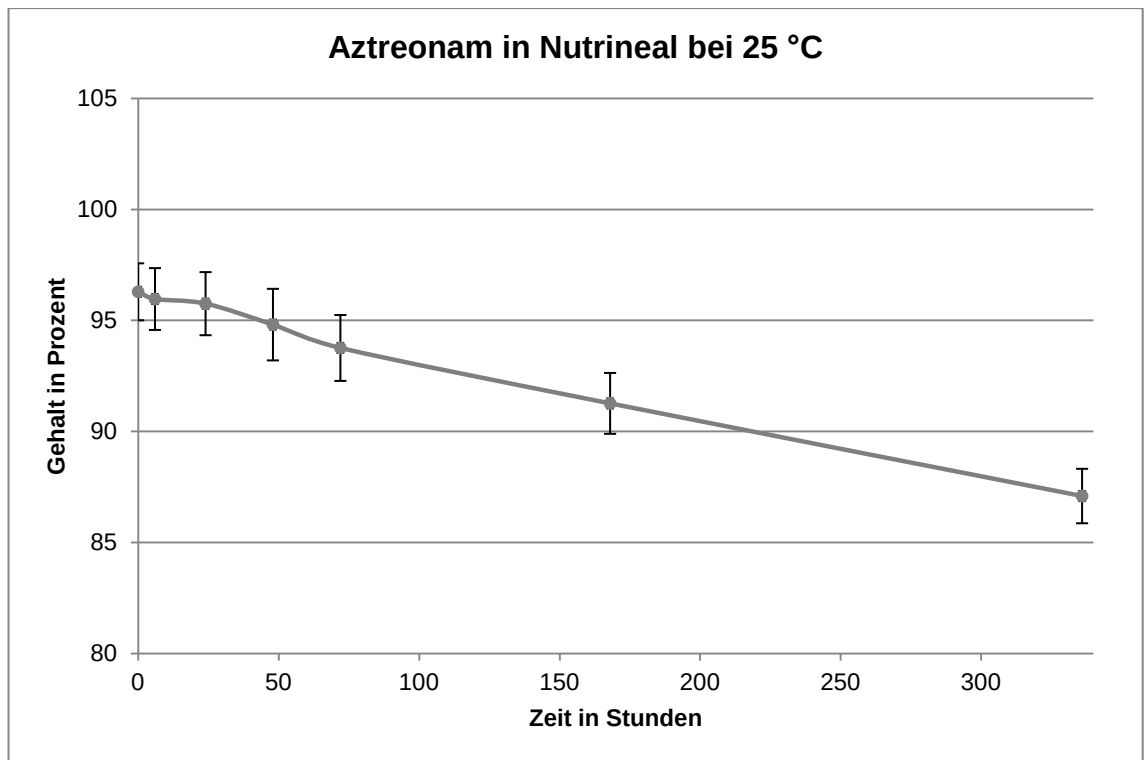


Abbildung 26: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 25 °C

Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 25 °C

Tabelle 32: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Azactam in Physioneal 40 1,36 % bei 25 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	21313725	0,1191	943,30	5,67		
		b	21420317	0,1197	948,00	5,20		
	B	a	21186197	0,1184	937,67	6,23		
		b	21189178	0,1184	937,80	6,22		
	C	a	21906003	0,1224	969,44	3,06		
		b	22018088	0,1230	974,39	2,56		
							951,77	1,6966
6	A	a	21127666	0,1181	935,09	6,49		
		b	21211761	0,1185	938,80	6,12		
	B	a	21064703	0,1177	932,31	6,77		
		b	21077260	0,1178	932,86	6,71		
	C	a	21808146	0,1219	965,12	3,49		
		b	21837291	0,1220	966,41	3,36		
							945,10	1,7115
24	A	a	21009735	0,1174	929,88	7,01		
		b	21206897	0,1185	938,58	6,14		
	B	a	20948775	0,1171	927,19	7,28		
		b	20900005	0,1168	925,04	7,50		
	C	a	21633274	0,1209	957,40	4,26		
		b	21637112	0,1209	957,57	4,24		
							939,28	1,5797

48	A	a	20909988	0,1169	925,48	7,45		
		b	20950184	0,1171	927,25	7,27		
	B	a	20852208	0,1165	922,93	7,71		
		b	20792857	0,1162	920,31	7,97		
	C	a	21555286	0,1204	953,96	4,60		
		b	21555134	0,1204	953,95	4,60		
							933,98	1,6757
72	A	a	20759416	0,1160	918,83	8,12		
		b	20815962	0,1163	921,33	7,87		
	B	a	20697889	0,1157	916,12	8,39		
		b	20689376	0,1156	915,74	8,43		
	C	a	21440785	0,1198	948,91	5,11		
		b	21455871	0,1199	949,57	5,04		
							928,42	1,7511
168	A	a	20254970	0,1132	896,57	10,34		
		b	20240277	0,1131	895,92	10,41		
	B	a	20152853	0,1126	892,06	10,79		
		b	20212121	0,1130	894,68	10,53		
	C	a	20846816	0,1165	922,69	7,73		
		b	20941486	0,1170	926,87	7,31		
							904,80	1,7254
336	A	a	19105069	0,1068	845,81	15,42		
		b	19301518	0,1079	854,48	14,55		
	B	a	19466179	0,1088	861,75	13,82		
		b	19466949	0,1088	861,79	13,82		
	C	a	20201209	0,1129	894,19	10,58		
		b	20140247	0,1126	891,50	10,85		
							868,25	2,2981

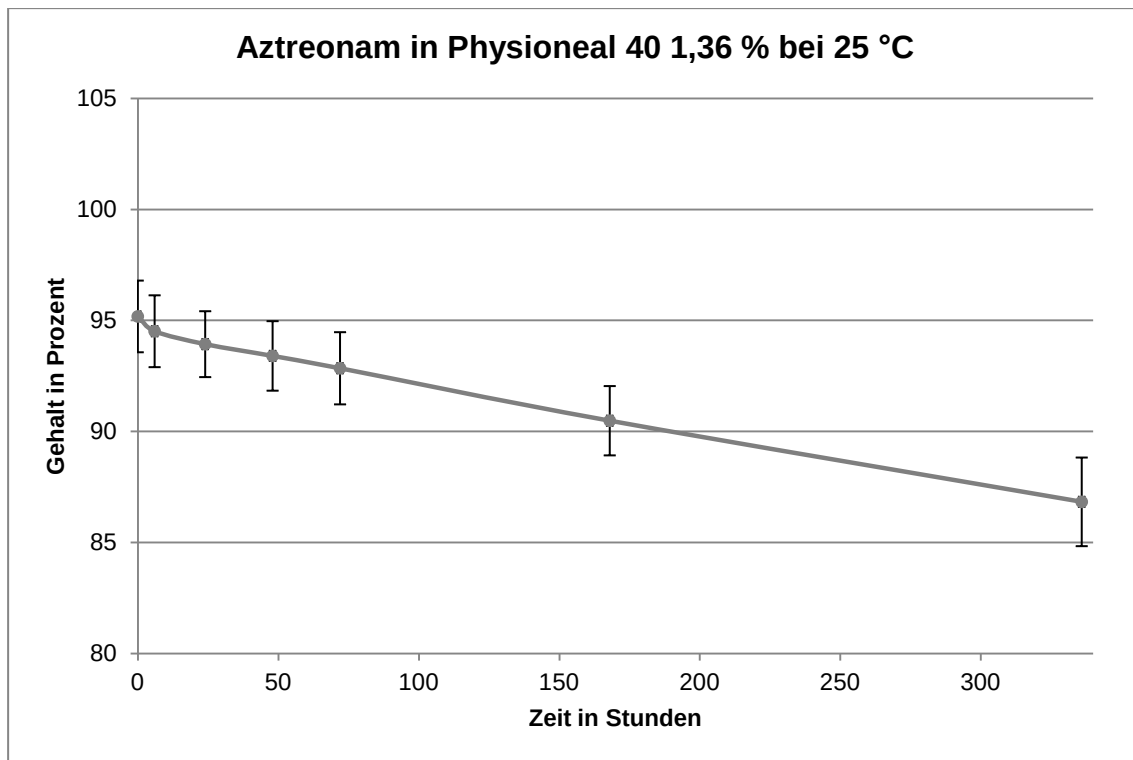


Abbildung 27: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 25 °C

Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 25 °C

Tabelle 33: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 25 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW/ Gehalt in mg/ Beutel	RSD
0	A	a	21443132	0,1198	960,99	3,90		
		b	21513564	0,1202	964,14	3,59		
	B	a	20676762	0,1156	926,74	7,33		
		b	20662577	0,1155	926,10	7,39		
	C	a	21367189	0,1194	957,60	4,24		
		b	21303080	0,1190	954,73	4,53		
							948,38	1,8246
6	A	a	21279811	0,1189	953,69	4,63		
		b	21295423	0,1190	954,39	4,56		
	B	a	20488886	0,1145	918,34	8,17		
		b	20463953	0,1144	917,23	8,28		
	C	a	21181970	0,1184	949,32	5,07		
		b	21169983	0,1183	948,78	5,12		
							940,29	1,8699
24	A	a	21225158	0,1186	951,25	4,88		
		b	21186050	0,1184	949,50	5,05		
	B	a	20380060	0,1139	913,48	8,65		
		b	20402573	0,1140	914,48	8,55		
	C	a	21028751	0,1175	942,47	5,75		
		b	21081399	0,1178	944,82	5,52		
							936,00	1,8534

48	A	a	21050634	0,1176	943,45	5,66		
		b	21043525	0,1176	943,13	5,69		
	B	a	20232189	0,1131	906,87	9,31		
		b	20213298	0,1130	906,02	9,40		
	C	a	20881890	0,1167	935,91	6,41		
		b	20882528	0,1167	935,94	6,41		
							928,55	1,8782
72	A	a	20869324	0,1166	935,35	6,47		
		b	20836960	0,1164	933,90	6,61		
	B	a	20015764	0,1119	897,20	10,28		
		b	20041686	0,1120	898,35	10,16		
	C	a	20757127	0,1160	930,33	6,97		
		b	20740625	0,1159	929,59	7,04		
							920,79	1,9502
168	A	a	20244904	0,1131	907,44	9,26		
		b	20287540	0,1134	909,34	9,07		
	B	a	19560286	0,1093	876,84	12,32		
		b	19555533	0,1093	876,63	12,34		
	C	a	20168720	0,1127	904,03	9,60		
		b	20174302	0,1128	904,28	9,57		
							896,43	1,7162
336	A	a	19239980	0,1075	862,52	13,75		
		b	19278803	0,1078	864,26	13,57		
	B	a	18591446	0,1039	833,54	16,65		
		b	18616658	0,1041	834,66	16,53		
	C	a	19280487	0,1078	864,33	13,57		
		b	19271253	0,1077	863,92	13,61		
							853,87	1,7958

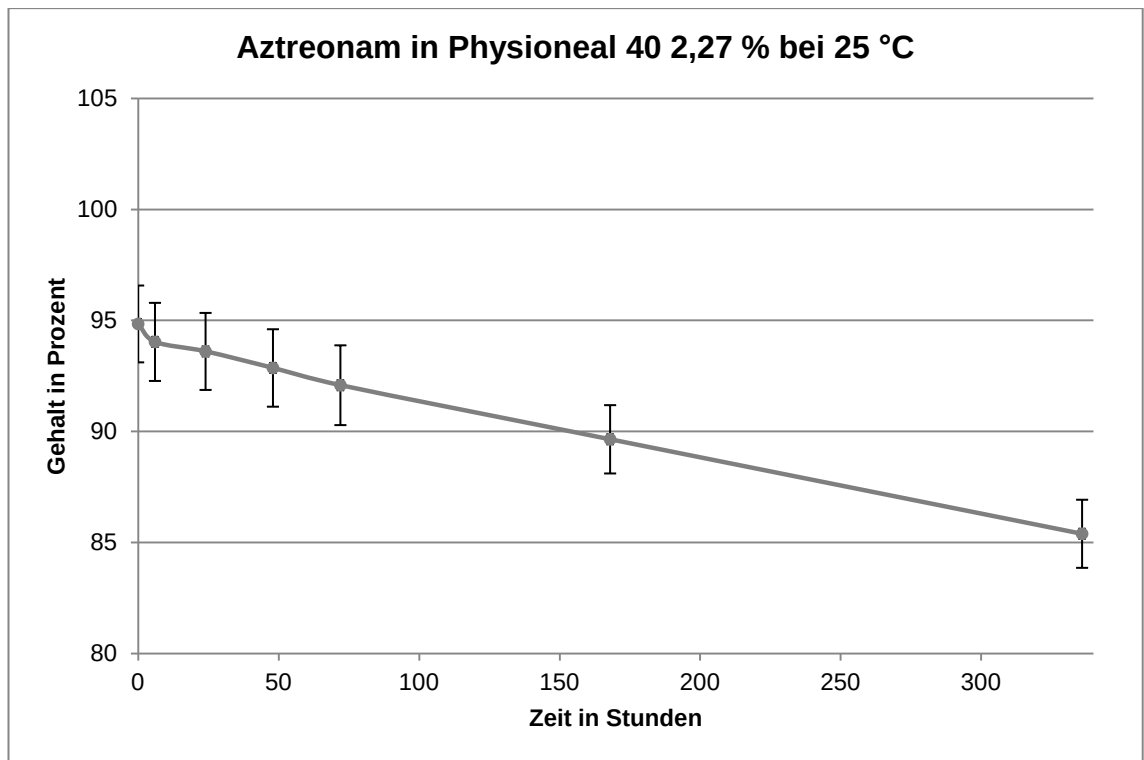


Abbildung 28: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 25 °C

Aztreonam in Wasser bei 37 °C

Parallelbestimmung mit Extraneal

Tabelle 34: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Extraneal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	8248625		
	b	8258574	8253600	100,00
1	a	8207669		
	b	8203200	8205435	99,42
2	a	8200285		
	b	8200557	8200421	99,36
4	a	8209558		
	b	8195509	8202534	99,38
12	a	8216348		
	b	8189773	8203061	99,39
24	a	8152582		
	b	8125500	8139041	98,61

Parallelbestimmung mit Nutrineal

Tabelle 35: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Nutrineal.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	6342114		
	b	6326217	6334166	100,00
1	a	6328085		
	b	6317866	6322976	99,82
2	a	6310628		
	b	6285287	6297958	99,43
4	a	6284566		
	b	6289881	6287224	99,26
12	a	6282154		
	b	6288331	6285243	99,23
24	a	6256617		
	b	6259089	6257853	98,80

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %

Tabelle 36: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 1,36 %.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	7859269		
	b	7875451	7867360	100,00
1	a	7837237		
	b	7861929	7849583	99,77
2	a	7808511		
	b	7809881	7809196	99,26
4	a	7826341		
	b	7837465	7831903	99,55
12	a	7789478		
	b	7789761	7789620	99,01
24	a	7784735		
	b	7792541	7788638	99,00

Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %

Tabelle 37: Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmung mit Physioneal 40 2,27 %.

PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
0	a	6563341		
	b	6553725	6558533	100,00
1	a	6535291		
	b	6553748	6544520	99,79
2	a	6530366		
	b	6530637	6530502	99,57
4	a	6527459		
	b	6531684	6529572	99,56
12	a	6512462		
	b	6512855	6512659	99,30
24	a	6496661		
	b	6492351	6494506	99,02

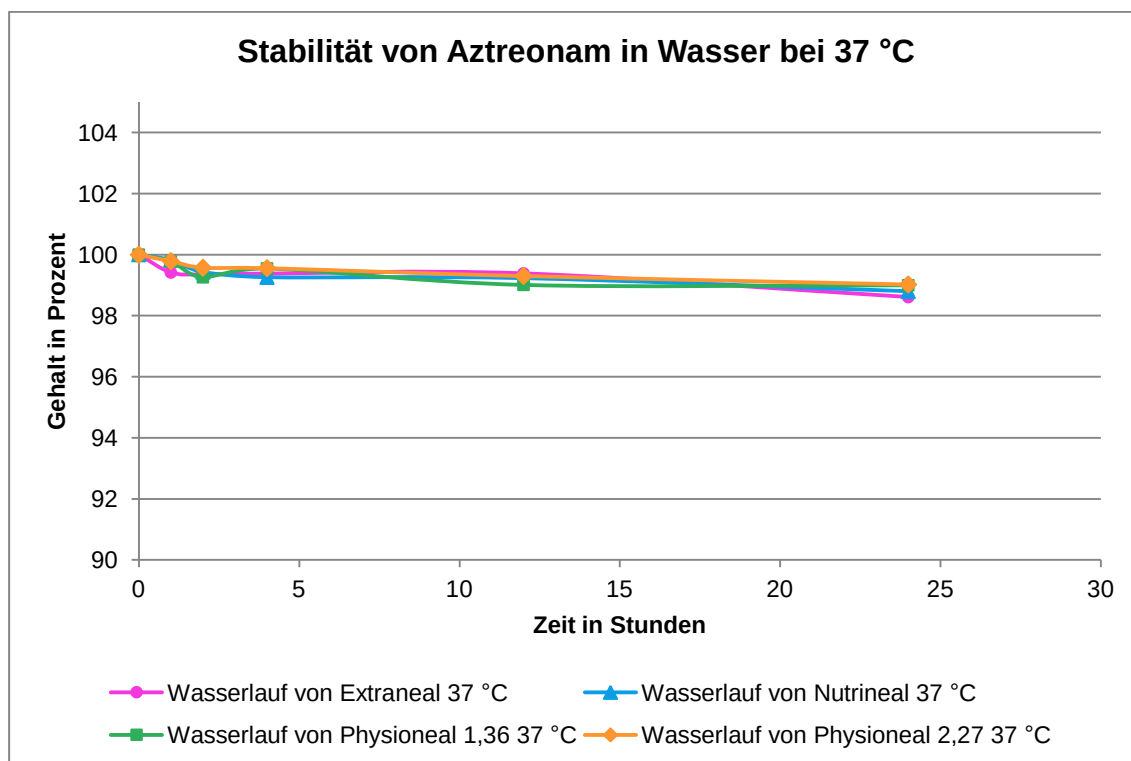


Abbildung 29: Stabilität von Azactam in Wasser bei 37 °C. Ergebnisse der Parallelbestimmungen zu den Dialyselösungen.

Mittelwerte der Aztreonam in Wasser - Ergebnisse

Tabelle 38: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Wasser bei 37 °C

MW	100,00	99,68	99,45	99,40	99,31	98,81
SD	0,0000	0,2250	0,1104	0,1506	0,0801	0,2063

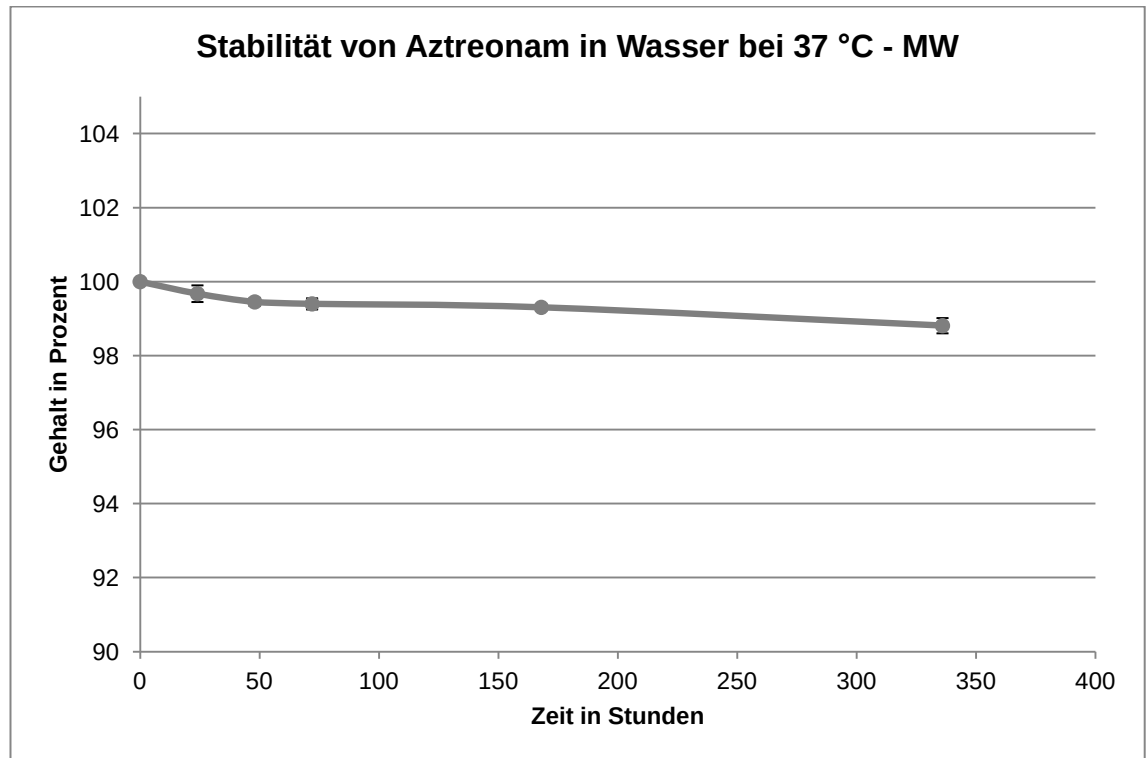


Abbildung 30: Mittelwerte der Stabilität von Aztreonam in Wasser bei 37 °C

Aztreonam in Extraneal bei 37 °C

Tabelle 39: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 37 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	7941554	0,04458	955,81	4,42		
		b	7947146	0,04461	956,48	4,35		
	B	a	8114670	0,04555	976,50	2,35		
		b	8104276	0,04549	975,26	2,47		
	C	a	8226758	0,04617	989,89	1,01		
		b	8210817	0,04608	987,99	1,20		
							973,65	1,5184
1	A	a	7995773	0,04488	962,29	3,77		
		b	7933370	0,04454	954,84	4,52		
	B	a	8105871	0,04550	975,45	2,46		
		b	8097087	0,04545	974,40	2,56		
	C	a	8150274	0,04574	980,75	1,92		
		b	8157245	0,04578	981,59	1,84		
							971,55	1,1026
2	A	a	7920652	0,04446	953,32	4,67		
		b	7913963	0,04443	952,52	4,75		
	B	a	8093229	0,04543	973,94	2,61		
		b	8099261	0,04546	974,66	2,53		
	C	a	8166771	0,04584	982,72	1,73		
		b	8147969	0,04573	980,48	1,95		
							969,60	1,3775

4	A	a	7905509	0,04438	951,51	4,85		
		b	7914545	0,04443	952,59	4,74		
	B	a	8117348	0,04556	976,82	2,32		
		b	8098284	0,04545	974,54	2,55		
	C	a	8123187	0,04559	977,52	2,25		
		b	8172223	0,04587	983,37	1,66		
							969,39	1,4185
12	A	a	7871179	0,04419	947,40	5,26		
		b	7889174	0,04429	949,55	5,04		
	B	a	8090166	0,04541	973,57	2,64		
		b	8051300	0,04519	968,93	3,11		
	C	a	8080514	0,04536	972,42	2,76		
		b	8148061	0,04573	980,49	1,95		
							965,39	1,4134
24	A	a	7881735	0,04425	948,67	5,13		
		b	7847882	0,04406	944,62	5,54		
	B	a	8033914	0,04510	966,85	3,32		
		b	8038589	0,04512	967,41	3,26		
	C	a	8094734	0,04543	974,12	2,59		
		b	8083102	0,04537	972,73	2,73		
							962,40	1,3090

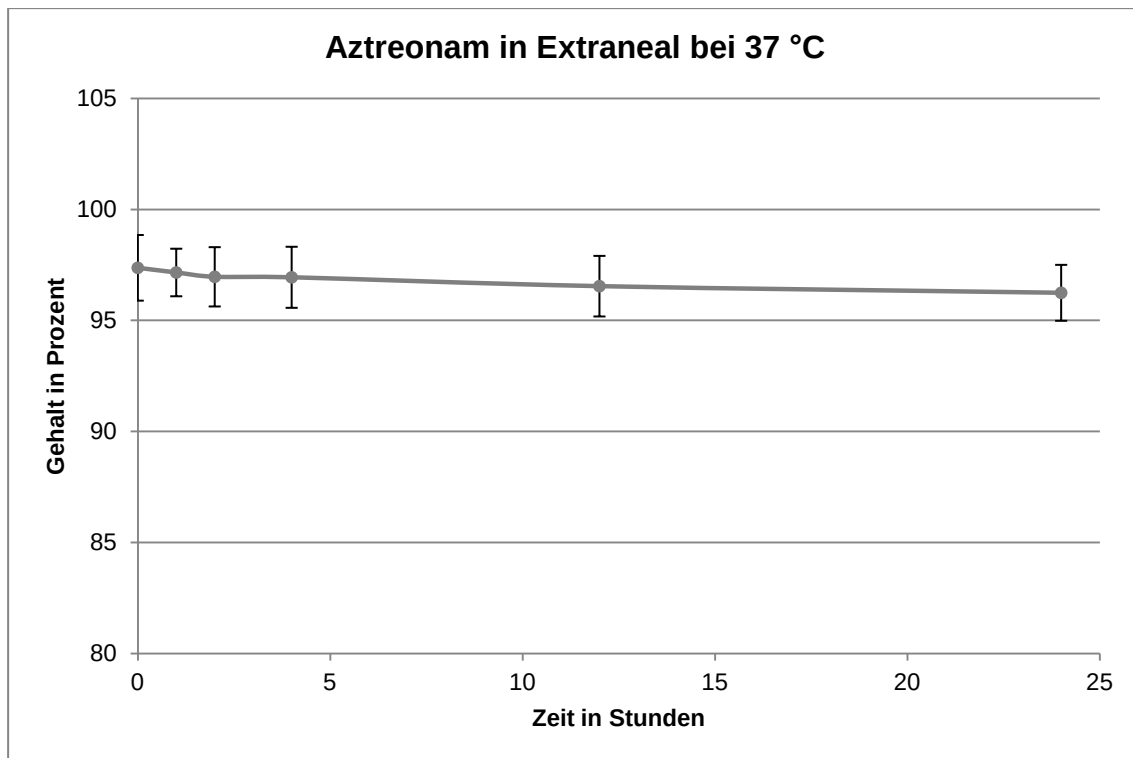


Abbildung 31: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Extraneal bei 37 °C

Aztreonam in Nutrineal bei 37 °C

Tabelle 40: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 37 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/ Beutel	RSD
0	A	a	6667721	0,0375	978,65	2,13		
		b	6805658	0,0383	998,72	0,13		
	B	a	7744641	0,0435				
		b	7131273	0,0401	1046,10	-4,61		
	C	a	6680765	0,0376	980,55	1,95		
		b	6606274	0,0371	969,71	3,03		
							994,75	3,0742
1	A	a	6532766	0,0367	959,01	4,10		
		b	6637697	0,0373	974,28	2,57		
	B	a	6591800	0,0371	967,60	3,24		
		b	6581506	0,0370	966,11	3,39		
	C	a	6675724	0,0375	979,82	2,02		
		b	6577986	0,0370	965,59	3,44		
							968,74	0,7531
2	A	a	6486726	0,0365	952,31	4,77		
		b	6507108	0,0366	955,28	4,47		
	B	a	6591961	0,0371	967,63	3,24		
		b	6602107	0,0371	969,10	3,09		
	C	a	6572578	0,0370	964,81	3,52		
		b	6566968	0,0369	963,99	3,60		
							962,19	0,7090

4	A	a	6494365	0,0365	953,43	4,66		
		b	6514562	0,0366	956,36	4,36		
	B	a	6525228	0,0367	957,92	4,21		
		b	6552651	0,0368	961,91	3,81		
	C	a	6553826	0,0368	962,08	3,79		
		b	6593024	0,0371	967,78	3,22		
							959,91	0,5296
12	A	a	6433585	0,0362	944,58	5,54		
		b	6446083	0,0362	946,40	5,36		
	B	a	6508681	0,0366	955,51	4,45		
		b	6545403	0,0368	960,85	3,91		
	C	a	6530939	0,0367	958,75	4,13		
		b	6521840	0,0367	957,42	4,26		
							953,92	0,7109
24	A	a	6402609	0,0360	940,07	5,99		
		b	6406793	0,0360	940,68	5,93		
	B	a	6471492	0,0364	950,10	4,99		
		b	6459077	0,0363	948,29	5,17		
	C	a	6489124	0,0365	952,66	4,73		
		b	6466709	0,0364	949,40	5,06		
							946,87	0,5525

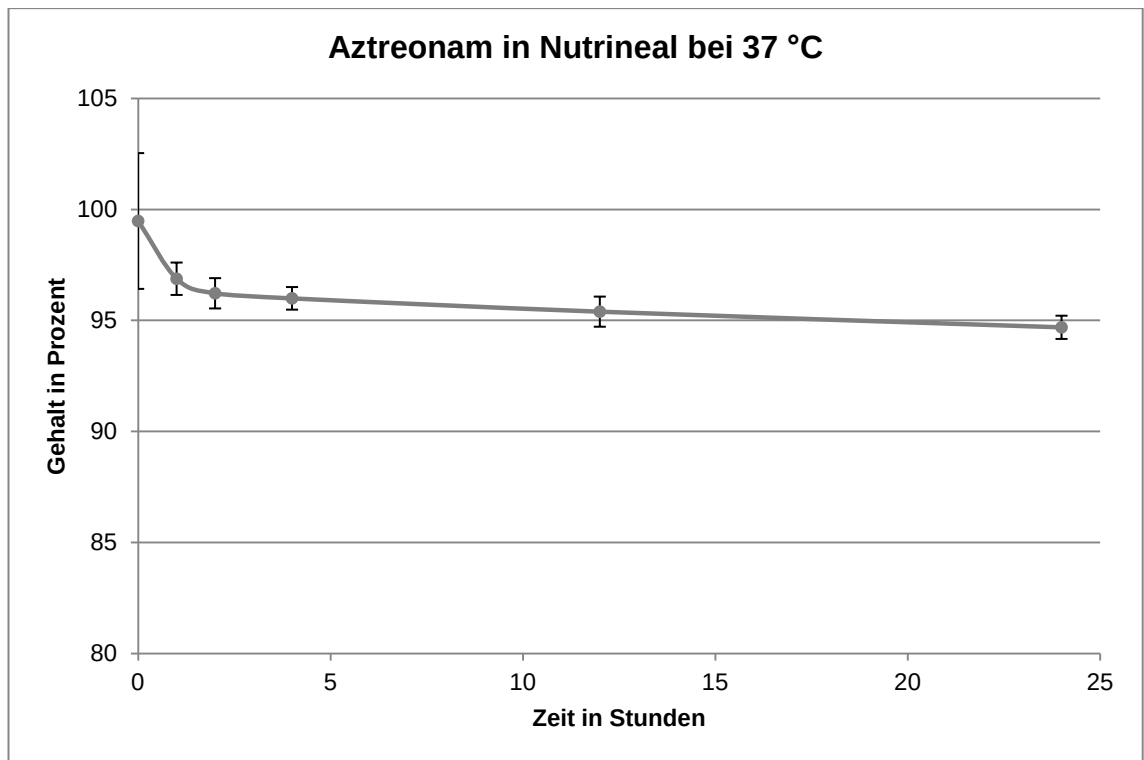


Abbildung 32: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Nutrineal bei 37 °C

Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 37 °C

Tabelle 41: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 37 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	7982206	0,04481	967,39	3,26		
		b	7977422	0,04478	966,82	3,32		
	B	a	8156551	0,04578	988,37	1,16		
		b	8142015	0,04570	986,62	1,34		
	C	a	8074551	0,04532	978,50	2,15		
		b	8071442	0,04530	978,13	2,19		
							977,64	0,9363
1	A	a	7869445	0,04418	953,82	4,62		
		b	7742553	0,04347	938,56	6,14		
	B	a	8019755	0,04502	971,91	2,81		
		b	7882265	0,04425	955,37	4,46		
	C	a	7873204	0,04420	954,28	4,57		
		b	7832355	0,04397	949,36	5,06		
							953,88	1,1317
2	A	a	7568891	0,04250	917,66	8,23		
		b	7774412	0,04365	942,39	5,76		
	B	a	7938003	0,04456	962,07	3,79		
		b	7945929	0,04461	963,03	3,70		
	C	a	7570931	0,04252	917,91	8,21		
		b	7807157	0,04383	946,33	5,37		
							941,56	2,1430

4	A	a	7425900	0,04171	900,46	9,95		
		b	7155607	0,04020	867,94	13,21		
	B	a	7412333	0,04163	898,82	10,12		
		b	7190210	0,04039	872,10	12,79		
	C	a	6974781	0,03919	846,18	15,38		
		b	7359376	0,04134	892,45	10,75		
							879,66	2,4271
12	A	a	7304668	0,04103	885,87	11,41		
		b	7317871	0,04111	887,46	11,25		
	B	a	7422668	0,04169	900,07	9,99		
		b	7462709	0,04191	904,89	9,51		
	C	a	7375547	0,04143	894,40	10,56		
		b	7414556	0,04164	899,09	10,09		
							895,30	0,8362
24	A	a	6674173	0,03752	810,01	19,00		
		b	6623505	0,03724	803,91	19,61		
	B	a	6751116	0,03795	819,27	18,07		
		b	6718510	0,03776	815,34	18,47		
	C	a	6664536	0,03746	808,85	19,12		
		b	6712855	0,03773	814,66	18,53		
							812,01	0,6754

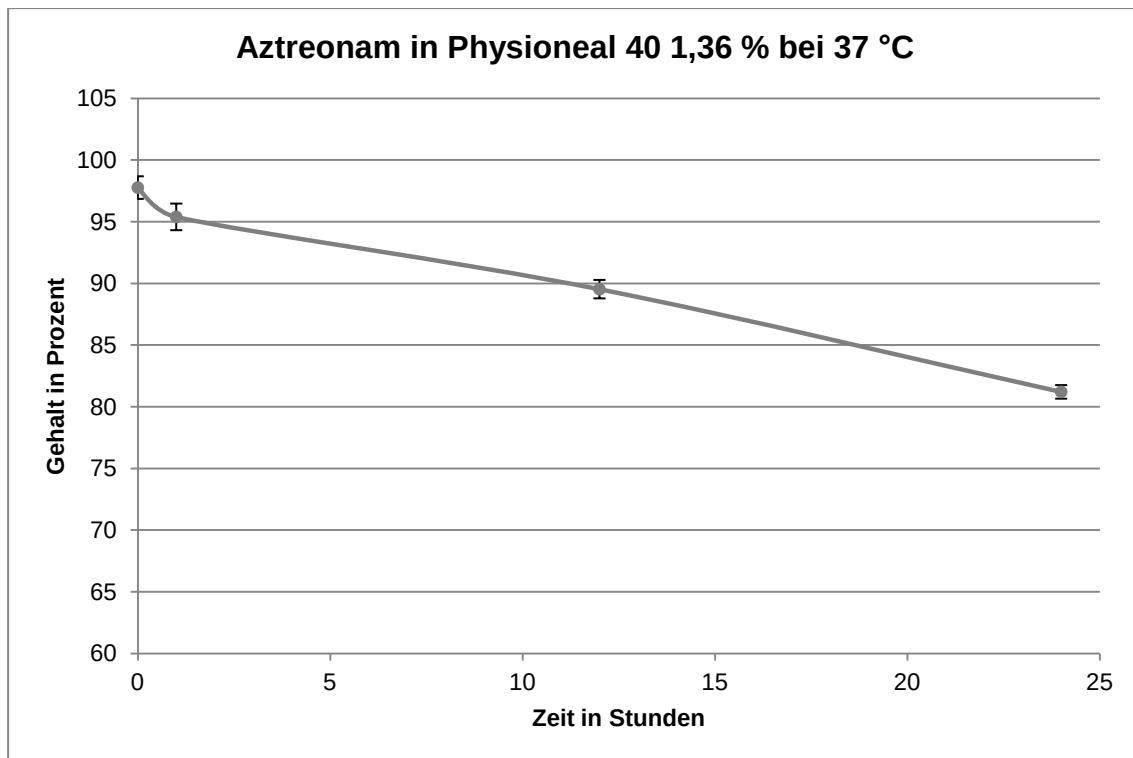


Abbildung 33: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 % bei 37 °C

Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 37 °C

Tabelle 42: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 37 °C

PN x Std nach AB- Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/ Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
0	A	a	6422415	0,03611	941,87	5,81		
		b	6415494	0,03608	940,87	5,91		
	B	a	6606315	0,03714	968,60	3,14		
		b	6592357	0,03706	966,57	3,34		
	C	a	6730449	0,03783	986,64	1,34		
		b	6663716	0,03746	976,94	2,31		
							963,58	1,9314
1	A	a	6201105	0,03488	909,71	9,03		
		b	6218490	0,03498	912,23	8,78		
	B	a	6357679	0,03575	932,46	6,75		
		b	6263935	0,03523	918,84	8,12		
	C	a	6607097	0,03714	968,72	3,13		
		b	6575856	0,03697	964,17	3,58		
							934,36	2,7954
2	A	a	5625438	0,03167	826,04	17,40		
		b	5125597	0,02889	753,39	24,66		
	B	a	5695021	0,03206	836,15	16,38		
		b	5944262	0,03345	872,38	12,76		
	C	a	5909408	0,03326	867,31	13,27		
		b	6317227	0,03553	926,58	7,34		
							846,98	6,8255

4	A	a	4912803	0,02770	722,46	27,75		
		b	4251242	0,02401	626,31	37,37		
	B	a	5418590	0,03052	795,97	20,40		
		b	4701897	0,02653	691,81	30,82		
	C	a	5133381	0,02893	754,52	24,55		
		b	5491008	0,03092	806,50	19,35		
							732,93	9,2581
12	A	a	5634182	0,03172	827,31	17,27		
		b	5635630	0,03173	827,52	17,25		
	B	a	5759248	0,03242	845,49	15,45		
		b	5723560	0,03222	840,30	15,97		
	C	a	5605893	0,03156	823,20	17,68		
		b	5741125	0,03232	842,85	15,71		
							834,44	1,1398
24	A	a	4975335	0,02805	731,55	26,84		
		b	4921117	0,02775	723,67	27,63		
	B	a	5073111	0,02860	745,76	25,42		
		b	5029169	0,02835	739,38	26,06		
	C	a	5118902	0,02885	752,42	24,76		
		b	5157877	0,02907	758,08	24,19		
							741,81	1,7401

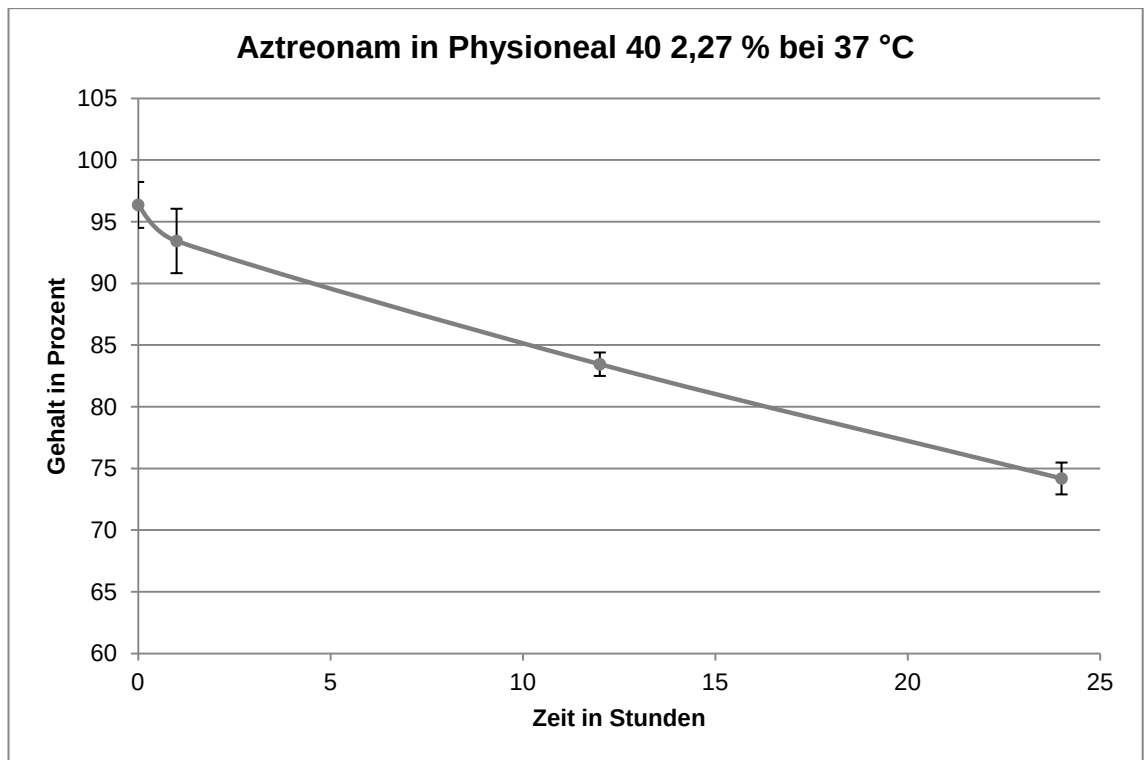


Abbildung 29: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 % bei 37 °C

Messwerte der aufgetauten Proben der 1-, 2- und 4-h -Werte von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 %

Tabelle 43: Messwerte der aufgetauten Proben von Aztreonam in Physioneal 40 1,36 %

PN x Std nach AB-Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
1	C	a	8072259	0,04531	978,23	2,18		
		b	8082177	0,04536	979,42	2,06		
							978,82	0,0862
2	C	a	8023088	0,04504	972,31	2,77		
		b	8028546	0,04507	972,97	2,70		
							972,64	0,0477
4	C	a	7833147	0,04398	949,46	5,05		
		b	7859336	0,04412	952,61	4,74		
							951,03	0,2343

Messwerte der aufgetauten Proben der 1-, 2- und 4-h -Werte von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 %

Tabelle 44: Messwerte der aufgetauten Proben von Aztreonam in Physioneal 40 2,27 %

PN x Std nach AB-Zugabe	Beutel	Probe	PA	c laut EG	Gehalt in mg/Beutel	Verlust in %	MW Gehalt in mg/Beutel	RSD
1	C	a	6607097	0,03714	968,72	3,13		
		b	6575856	0,03697	964,17	3,58		
							966,45	0,3322
2	C	a	6622641	0,03723	970,97	2,90		
		b	6640934	0,03733	973,63	2,64		
							972,30	0,1934
4	C	a	6462527	0,03634	947,70	5,23		
		b	6462485	0,03634	947,70	5,23		
							947,70	0,0005

Stabilität von Aztreonam in Dialyselösungen in Glasgefäßen

Tabelle 45: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung von Aztreonam in Dialyselösungen in Glasgefäßen

Dialyselösung	Gefäß	PN nach x h		PA	MW aus a+b	Gehalt in %
Extraneal	1	0	a			
			b	8366865	8366865	100,00
		168	a	8322403		
			b	8349335	8335869	99,63
	2	0	a	7974491		
			b	7949526	7962009	100,00
		168	a			
			b	7848019	7848019	98,57
	3	0	a	8057846		
			b	8068431	8063139	100,00
		168	a	7999872		
			b	7984587	7992230	99,12
Nutrineal	1	0	a	6532609		
			b	6540828	6536719	100,00
		168	a	6257799		
			b	6268584	6263192	95,82
	2	0	a	6145351		
			b	6143728	6144540	100,00
		168	a	5877264		
			b	5876551	5876908	95,64
	3	0	a	6631700		
			b	6639411	6635556	100,00
		168	a	6352814		
			b	6369237	6361026	95,86

Physioneal 40 1,36 %	1	0	a	21561757		
			b	21555964	21558861	100,00
		168	a	20829859		
			b	20816463	20823161	96,59
	2	0	a	21696382		
			b	21815519	21755951	100,00
		168	a	21079085		
			b	21066544	21072815	96,86
	3	0	a	21220367		
			b	21186117	21203242	100,00
		168	a	20486448		
			b	20521875	20504162	96,70
Physioneal 40 2,27 %	1	0	a	21657496		
			b	21665035	21661266	100,00
		168	a	20700672		
			b	20716737	20708705	95,60
	2	0	a	21405636		
			b	21316598	21361117	100,00
		168	a	20332765		
			b	20291445	20312105	95,09
	3	0	a	21226588		
			b	21199255	21212922	100,00
		168	a	20253368		
			b	20227953	20240661	95,42

11. Zusammenfassung

Für manche Peritonealdialyse-Patienten werden Antibiotika in die Peritonealdialyselösungen gemischt, um Peritonitis zu behandeln.

Ziel dieser Arbeit war es, zu beurteilen, ob das Antibiotikum Aztreonam in Peritonealdialyselösungen stabil und kompatibel ist, oder ein Abbau beobachtet werden kann.

Dazu wurde der Gehalt von Aztreonam in vier verschiedenen Peritonealdialyselösungen bei drei Lagerungstemperaturen mit Hilfe von HPLC bestimmt. Bei 6 °C und 25 °C erfolgte über zwei Wochen hinweg die Gehaltsbestimmung von Aztreonam in drei Beuteln pro Dialyselösung zu festgelegten Zeitpunkten durch Doppelbestimmung. Bei 37 °C betrug der Beobachtungszeitraum 24 Stunden. Parallel dazu wurde zu jeder Versuchsreihe die Stabilität von Aztreonam in Wasser gemessen.

Es konnte gezeigt werden, dass Aztreonam bei 6 °C in allen getesteten Dialyselösungen keinen signifikanten Abbau aufweist. Daher ist es durchaus vorstellbar, Patienten Aztreonam-enthaltende Dialyselösungen nach Hause mitzugeben, vorausgesetzt, sie werden im Kühlschrank aufbewahrt.

Bei 25 °C war der Abbau von Aztreonam in Nutrineal und den beiden Physioneal-Dialyselösungen wesentlich größer (9 %). Daher ist eine Lagerung von Aztreonam-beimpften Peritonealdialyselösungen bei 25 °C über 14 Tage nicht empfehlenswert.

Werden die mit Aztreonam gemischten Peritonealdialyselösungen bei 37 °C gelagert, ist Aztreonam in Extraneal und Nutrineal über 24 Stunden stabil, in Physioneal 40 - Dialyselösungen ist der Abbau mit etwa 20 % stark ausgeprägt.

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die PVC-Beutel, in denen alle Dialyselösungen verpackt sind, keinen Einfluss auf den Abbau von Aztreonam haben.

12. Abstract

For some patients undergoing peritoneal dialysis treatment antibiotics are mixed in the peritoneal dialysis solutions to treat peritonitis.

The aim of this study was to evaluate if the antibiotic aztreonam is stable and effective in the peritoneal dialysis solutions, or if degradation is observed.

For this purpose, the content of aztreonam was determined by HPLC in four different peritoneal dialysis solutions at three storage temperatures.

At 6 °C and 25 °C the content was measured for two weeks in three bags per dialysis solution at specified time points by duplicate.

At 37 °C, the observation period was 24 hours. Additionally the stability of aztreonam in water and was measured at each test series.

It was shown that aztreonam has no significant degradation at 6 °C in all tested dialysis solutions. Therefore, it is conceivable to hand patients dialysis solutions containing aztreonam for home treatment, if they are kept in the refrigerator.

At 25 °C degradation of aztreonam in Nutrineal and Physioneal 40 was much higher (9 %). That's why it is not advisable to store aztreonam-inoculated peritoneal dialysis solutions at 25 °C for two weeks.

If peritoneal dialysis solutions mixed with aztreonam are stored at 37 °C, the stability of the antibiotic in Extraneal and Nutrineal is high over 24 hours. But there is a huge degradation of aztreonam of approximately 20 % in Physioneal 40 dialysis solutions.

Furthermore it was discovered, that the PVC bag, in which all dialysis solutions are packaged, has no influence on the content of aztreonam.

Curriculum vitae

Name	Isabella Prager
Geburtsdatum und -ort	20. August 1991, Wien
Staatsangehörigkeit	Österreich
Eltern	Franz Prager Waltraud Prager

Ausbildung

1997 - 2001	Volksschule Asperner Heldenplatz
2001 - 2009	AHS Heustadelgasse
Juni 2009	Matura mit ausgezeichnetem Erfolg
Oktober 2009	Beginn des Studiums der Pharmazie
Oktober 2014 - Jänner 2015	Praktische Arbeit der Diplomarbeit am Department für Pharmakognosie der Universität Wien

Praktika

Juli 2011	Apotheke zum Löwen von Aspern
August 2013	Anstaltsapotheke Donauespital