



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Stabilität von Linezolid in Peritonealdialyselösungen“

verfasst von / submitted by

Elena Rainer-Harbach

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2016 / Vienna, 2016

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

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

Danksagung

Als Erstes möchte ich meinen Eltern für deren Beistand in allen Lebenslagen danken, ohne den mein Studium in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Ein riesengroßes Dankeschön geht an Emanuele für seine Unterstützung immer und überall. Marian und Kitty danke ich für den IT- und L^AT_EX-Support, der mir nicht nur die Erstellung der Tabellen sehr erleichtert hat. Ich bin Christina und Claudia sehr dankbar für viel Spaß und viel gegenseitige Hilfestellung während des gesamten Studiums sowie meinen anderen lieben Freunden, die mich immer sehr unterstützen.

Herzlichen Dank an Gottfried Reznicek für die sehr freundliche und hilfreiche Betreuung. Ich möchte aber auch allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe und des Departments für Pharmakognosie danken, die mich unterstützt haben. Vor allem sind hier Tina Sykora, Tenzi Beres und Judith Filipp zu nennen. Weiters bedanke ich mich bei der Leiterin des Departments für Pharmakognosie für den zur Verfügung gestellten Diplomarbeitsplatz.

Danke auch an Wolfgang Pöpl und Manuel Kussmann für die Hilfe bei der Organisation sowie an das Allgemeine Krankenhaus der Stadt Wien und das Universitätsklinikum St. Pölten für das benötigte Material.

Kurzfassung

Die Peritonealdialyse, kurz PD, ist eine Form der Dialyse, bei der eine Peritonealdialyselösung in periodischen Abständen in die Bauchhöhle ein- und nach einer Verweildauer von einigen Stunden wieder aus ihr ausgeleitet wird. Wasser und die zu entgiftenden Stoffe wandern aus dem Blut in den Kapillaren des Bauchfells in die Dialyselösung und werden mit dieser aus dem Körper entfernt. Ein Nachteil der Peritonealdialyse ist das Risiko für das Auftreten von Bauchfellentzündungen, sogenannten Peritonitiden. Diese werden idealerweise mit intraperitoneal applizierten Antibiotika therapiert. Dazu wird das entsprechende Antibiotikum der PD-Lösung zugesetzt und kann so direkt am Entzündungsort wirken. Wünschenswerterweise werden mehrere PD-Beutel für einen Patienten mit dem Antibiotikum versetzt und ihm mit nach Hause gegeben. Dieser verabreicht sie sich dann eigenständig.

Für diese Art der Anwendung muss die Kompatibilität des verwendeten Antibiotikums mit und seine Stabilität in der jeweiligen Dialyselösung getestet werden. Für Linezolid, ein gegen gram-positive Erreger wirksames Reserveantibiotikum, gibt es solche Untersuchungen bisher nur für eine Peritonealdialyselösung, nämlich *Dianeal*. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Stabilität von Linezolid in vier anderen PD-Lösungen, nämlich *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %*, zu untersuchen. Diese Lösungen wurden repräsentativ ausgewählt, um das Spektrum der in Österreich zugelassenen Peritonealdialyselösungen abzudecken.

Dazu wurde Linezolid in Form der *Zyvoxid*-Infusionslösung direkt in die PD-Beutel zugespritzt. Diese wurden bei 6 °C beziehungsweise 25 °C über einen Zeitraum von zwei Wochen gelagert. Diese Temperaturen sollten die Lagerung im Kühlschrank beziehungsweise bei Raumtemperatur nachbilden. Weiters wurden Beutel bei 37 °C gelagert, um die Erwärmung der PD-Lösung auf Körpertemperatur vor Applikation sowie das Verweilen in der Bauchhöhle zu imitieren.

Zur Analyse wurden zwei Methoden ausgewählt, nämlich zum einen die Quantifizierung des Linezolid-Gehaltes mittels HPLC, zum anderen die Bestimmung der antibiotischen Aktivität mittels Hemmhoftests auf *Bacillus subtilis*-Nähragarplatten. Die Hemmhoftests stellen eine ergänzende Analyse zur viel genaueren Technik der HPLC dar und erlauben einen Überblick über die tatsächliche antibiotische Aktivität der Proben.

Sowohl die HPLC-Analytik als auch die Hemmhoftestung ergaben, dass Linezolid in *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* unter den gewählten Bedingungen stabil ist. Es zeigte sich bei keiner Analyse eine nennenswerte Abnahme der Linezolid-Konzentration. Zusammenfassend ist Linezolid also in den vier vorliegenden PD-Lösungen bei 6 °C und 25 °C

über einen Zeitraum von zwei Wochen und bei 37 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden stabil. Es konnten daher keine Stabilitätsprobleme festgestellt werden, die gegen einen intraperitonealen Einsatz von Linezolid sprechen würden.

Abstract

Peritoneal dialysis, abbreviated as PD, is one way to perform dialysis. Peritoneal dialysis solutions are introduced into the abdominal cavity periodically and are drained after remaining there for a few hours. Water and toxins move from the blood inside the capillaries of the peritoneum into the peritoneal dialysis solution and are extracted from the body in this way. One disadvantage of using peritoneal dialysis is the risk of developing an inflammation of the peritoneum, called peritonitis. A peritonitis is cured ideally by intraperitoneal application of antibiotics. For this method the chosen antibiotic is put into the dialysis solution and can therefore be effective directly at the area of the inflammation. Preferably multiple PD bags are prepared for one patient by injecting the antibiotic, so that the patient can take them home to perform the therapy independently.

To be able to use this kind of application, it is necessary to test the compatibility of the chosen antibiotic with dialysis solutions, as well as the stability of the antibiotic in those dialysis solutions. Up to now there is only one paper on the stability of linezolid, an antibiotic that is used as an antibiotic of last resort against gram-positive bacteria. That paper analysed linezolid in one peritoneal dialysis solution called *Dianeal*. Therefore it was the aim of this work to test the stability of linezolid in four different PD solutions, namely *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* and *Physioneal 2,27 %*. These solutions were chosen representatively to picture the spectrum of peritoneal dialysis solutions used in Austria.

Linezolid was injected directly into the PD bags. These bags were stored at 6 °C and 25 °C respectively for two weeks. This was done to depict the storage in the fridge and at room temperature respectively. Furthermore bags were stored at 37 °C to imitate the warming of the PD solution prior to application, as well as the dwell of the solution in the abdominal cavity.

Two methods were chosen to analyse the samples. On the one hand, a quantification of the linezolid-content was conducted via HPLC. On the other hand, the antibiotic activity was tested via agar diffusion tests on *Bacillus subtilis* agar plates. The agar diffusion tests complement the far more precise HPLC analyses and enable an overview of the actual antibiotic activity of the samples.

The HPLC analyses as well as the agar diffusion tests showed that linezolid is stable in *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1*, 36 % und *Physioneal 2*, 27 % under the given conditions. None of the conducted analyses showed a significant decline in the concentration of linezolid. In conclusion, it has been shown that linezolid is stable in the four chosen peritoneal dialysis solutions at 6 °C and 25 °C over a period of two weeks and at 37 °C over a period of 24 hours. No stability problems were detected that would prevent the intraperitoneal use of linezolid.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Peritonealdialyse	1
1.1.1	Peritonealdialyselösungen	2
1.1.2	Praktische Durchführung der Peritonealdialyse	4
1.1.3	Vor- und Nachteile der Peritonealdialyse	6
1.1.4	Häufigkeit der Peritonealdialyse	6
1.2	Peritonitis	7
1.2.1	Häufigkeit von Peritonitiden im Rahmen einer Peritonealdialyse	7
1.2.2	Erreger von Peritonitiden im Rahmen einer Peritonealdialyse	8
1.2.3	Therapie von Peritonitiden	8
1.3	Linezolid	9
1.4	Problemstellung	10
2	Material und Methoden	13
2.1	Material	13
2.1.1	Ausgewählte Peritonealdialyselösungen	13
2.1.2	Zyvoxid 2 mg/ml-Infusionslösung	20
2.1.3	<i>Bacillus subtilis</i> -Platten	20
2.2	Methoden	21
2.2.1	Durchführung	21
2.2.2	HPLC	24
2.2.3	Hemmhoftest	30
3	Ergebnisse	33
3.1	Leerwertanalysen	33
3.1.1	Linezolid in Wasser	33
3.1.2	Wasser in Peritonealdialyselösung	37
3.2	Probenanalysen	38
3.2.1	Extraneal	38

3.2.2	Nutrineal	42
3.2.3	Physioneal 1,36 %	46
3.2.4	Physioneal 2,27 %	50
3.2.5	Zusammenfassung	54
4	Diskussion	55
A	Verwendete Materialien	59
A.1	Verwendete Geräte	59
A.2	Verwendete Materialien	60
A.3	Verwendete Reagenzien	61
A.4	Verwendete Software	61
A.5	Verwendete Substanzen	62
B	Wichtige Parameter	63
B.1	Berechnete Startkonzentrationen	63
B.1.1	Probenanalysen	63
B.1.2	Leerwertanalysen	65
B.2	„Quality Control“ Hemmhoftest	66
C	Detaillierte Ergebnisse	69
C.1	Leerwerte Linezolid in Wasser	71
C.1.1	Leerwert bei Extraneal 6 °C	71
C.1.2	Leerwert bei Extraneal 25 °C	73
C.1.3	Leerwert bei Extraneal 37 °C	75
C.1.4	Leerwert bei Nutrineal 6 °C	77
C.1.5	Leerwert bei Nutrineal 25 °C	79
C.1.6	Leerwert bei Nutrineal 37 °C	81
C.1.7	Leerwert bei Physioneal 1,36 % 6 °C	83
C.1.8	Leerwert bei Physioneal 1,36 % 25 °C	85
C.1.9	Leerwert bei Physioneal 1,36 % 37 °C	87
C.1.10	Leerwert bei Physioneal 2,27 % 6 °C	89
C.1.11	Leerwert bei Physioneal 2,27 % 25 °C	91
C.1.12	Leerwert bei Physioneal 2,27 % 37 °C	93
C.2	Probenanalysen	95
C.2.1	Extraneal 6 °C – HPLC	95
C.2.2	Extraneal 6 °C – Hemmhoftest	97
C.2.3	Extraneal 25 °C – HPLC	99
C.2.4	Extraneal 25 °C – Hemmhoftest	101
C.2.5	Extraneal 37 °C – HPLC	103
C.2.6	Extraneal 37 °C – Hemmhoftest	105

C.2.7	Nutrineal 6 °C – HPLC	107
C.2.8	Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest	109
C.2.9	Nutrineal 25 °C – HPLC	111
C.2.10	Nutrineal 25 °C – Hemmhoftest	113
C.2.11	Nutrineal 37 °C – HPLC	115
C.2.12	Nutrineal 37 °C – Hemmhoftest	117
C.2.13	Physioneal 1,36 % 6 °C – HPLC	119
C.2.14	Physioneal 1,36 % 6 °C – Hemmhoftest	121
C.2.15	Physioneal 1,36 % 25 °C – HPLC	123
C.2.16	Physioneal 1,36 % 25 °C – Hemmhoftest	125
C.2.17	Physioneal 1,36 % 37 °C – HPLC	127
C.2.18	Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhoftest	129
C.2.19	Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC	131
C.2.20	Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhoftest	133
C.2.21	Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC	135
C.2.22	Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest	137
C.2.23	Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC	139
C.2.24	Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhoftest	141
Abkürzungsverzeichnis		143
Abbildungsverzeichnis		145
Tabellenverzeichnis		147
Literatur		151

KAPITEL 1

Einleitung

1.1 Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse, kurz PD, ist eine Form der Dialyse und fungiert als Alternative zur Hämodialyse. Die Entgiftung erfolgt hierbei mit Hilfe von Peritonealdialyselösungen, die in periodischen Abständen in die Bauchhöhle ein- und wieder ausgeleitet werden [31].

Zur Durchführung der Peritonealdialyse muss dauerhaft ein Katheter in die Bauchdecke implantiert werden, der in die Bauchhöhle führt. Die Bauchhöhle wird vom Bauchfell, dem Peritoneum umgeben. Dieses ist von einem Netz aus Kapillaren durchzogen und daher sehr gut durchblutet. Durch den Katheter werden PD-Lösungen in die Bauchhöhle geleitet. Diese Lösungen besitzen meist eine hohe Osmolarität und bewirken den Transport von Wasser und gelösten Stoffen aus dem Blut in den Kapillaren des Peritoneums in die Dialyselösung. Nach einer Verweildauer von meist einigen Stunden, wird die Lösung mitsamt der entgifteten Stoffe aus der Bauchhöhle abgeleitet [31]. Abbildung 1.1 zeigt eine schematische Darstellung.

Dieser Transport aus dem Blut in die PD-Lösung basiert auf mehreren Prinzipien. Zum einen ist die Konzentration der harnpflichtigen Substanzen in der frischen Dialyselösung geringer als im Blut, weshalb diese durch Diffusion in die Bauchhöhle wandern. Gleichzeitig können in der PD-Lösung gelöste Stoffe, wie beispielsweise Glucose, ins Blut diffundieren und so vom Körper aufgenommen werden. Zum anderen bauen Peritonealdialyselösungen durch ihre Zusammensetzung einen osmotischen oder kolloidosmotischen Druck auf, wodurch es zum Einstrom von Wasser aus dem Blut kommt. Dabei werden zu einem geringen Teil gelöste Stoffe mit dem Wasser mitgerissen und so entgiftet [31].

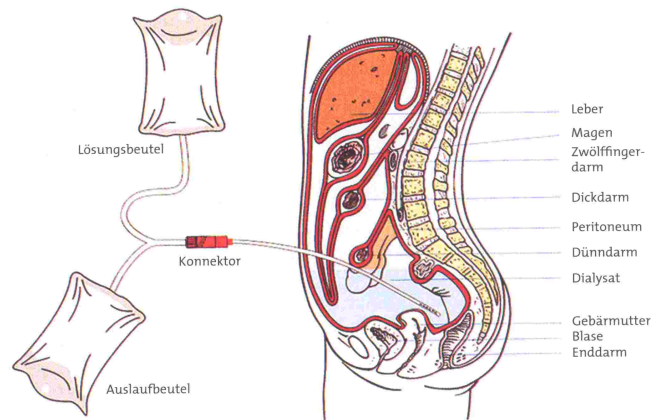


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung der Peritonealdialyse [31]

1.1.1 Peritonealdialyselösungen

Peritonealdialyselösungen sind sterile und pyrogenfreie wässrige Lösungen. Sie enthalten osmotisch wirksame Substanzen sowie Elektrolyte und Puffersubstanzen. Als osmotisches Agens werden Glucose, Aminosäuren und Glucosepolymere verwendet. Diese werden nachfolgend näher beschrieben. Der Zusatz von Elektrolyten, wie Natrium und Calcium, ist insofern wichtig, als diese Stoffe dialysabel sind, dem Blut aber nur eingeschränkt mittels Dialyse entzogen werden sollen. Wegen des Risikos einer Hyperkaliämie wird kein Kalium zugesetzt. Puffersubstanzen, wie Lactat und Bicarbonat, dienen dazu, den Lösungen einen möglichst physiologischen pH-Wert zu verleihen sowie um einer metabolischen Azidose der Patienten entgegen zu wirken, die bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz häufig auftritt. Alle Peritonealdialyselösungen werden in klaren Plastikbeuteln mit Füllvolumina von 250 ml bis 5 l abgegeben [31]. Eine genauere Beschreibung der Zusammensetzung ausgewählter Lösungen findet sich in Kapitel 2.1.1.

Peritonealdialyselösungen mit Glucose

Glucose-haltige PD-Lösungen sind in drei verschiedenen Konzentrationen erhältlich, nämlich 1,36 %, 2,27 % und 3,86 %. Durch die verschiedenen Glucose-Konzentrationen lässt sich die Filtrationsleistung nach Bedarf anpassen. In der Bauchhöhle lässt sich so ein osmotischer Druck von 360–510 mosmol/l einstellen, während dieser im Blut in den Kapillaren des Bauchfells nur 280–290 mosmol/l beträgt. Dadurch kommt es zu einem Einstrom von Wasser in die Bauchhöhle. Diese Ultrafiltration ist direkt nach Instillation frischer Lösung am größten. Durch Diffusion von Glucose aus

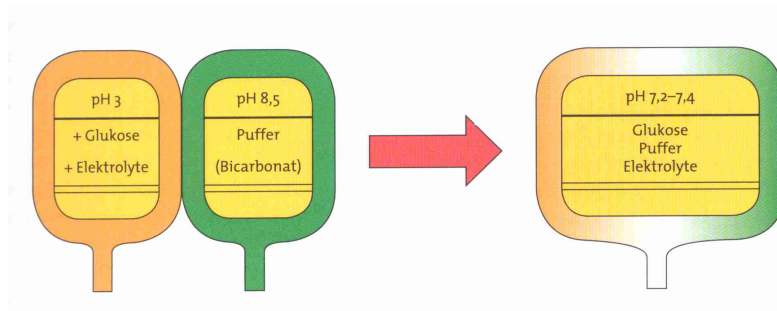


Abbildung 1.2: Prinzip der Zweikammerbeutelssysteme [31]

der Bauchhöhle ins Blut nimmt der osmotische Gradient und damit auch die Ultrafiltration mit der Zeit ab. Dieser Übertritt von Glucose ins Blut führt zu einer erhöhten Glucoseaufnahme und kann in der Folge den Metabolismus beeinflussen sowie Gewichtszunahme und die Ausbildung einer Hyperinsulinämie fördern [31].

Ein weiteres Problem der Glucose-haltigen Dialyselösungen sind sogenannte Glucoseabbauprodukte, auch GDPs für den englischen Ausdruck *glucose degradation product*. GDPs entstehen bei der Hitzesterilisation von Glucose-haltigen Lösungen. Ihre Bildung ist bei höheren pH-Werten besonders ausgeprägt. Glucoseabbauprodukte fördern die Glykosylierung von Proteinen und begünstigen damit unerwünschte Veränderungen des Bauchfells. Diese Veränderungen können dazu führen, dass eine Peritonealdialyse mit der Zeit nicht mehr möglich ist. Um die Bildung solcher GDPs zu hemmen, wiesen PD-Lösungen herkömmlicherweise einen pH-Wert von 5,5 auf. Dieser entspricht nicht den physiologischen Bedingungen in der Bauchhöhle, was zu Schmerzen und Schädigung des Peritoneums führen kann. Daher wurden sogenannte Zweikammerbeutelssysteme entwickelt. Eine der beiden Kammern enthält Glucose in einer Lösung mit einem pH-Wert von 3, wodurch bei der Hitzesterilisation weniger GDPs gebildet werden. Die zweite Kammer enthält eine gepufferte Lösung. Vor Gebrauch werden die beiden Kammern vereinigt und so auf einen pH-Wert von etwa 7,4 gebracht, was den physiologischen Bedingungen in der Bauchhöhle entspricht. Wegen dieser Vorteile werden Zweikammerbeutelssysteme immer häufiger genutzt [31]. In Abbildung 1.2 ist das Prinzip dieser Art von Beutel dargestellt.

Peritonealdialyselösungen mit Glucosepolymeren

Eine Alternative zu Glucose-haltigen PD-Lösungen sind Lösungen mit Polymeren aus Glucosemolekülen. Sie bauen einen kolloidosmotischen Druck in der Bauchhöhle auf. Man spricht von kolloidosmotischem Druck, wenn der

osmotische Druck durch Makromoleküle, wie Proteine oder eben Polymere, verursacht wird. Mit Stand 06.09.2015 ist in Österreich nur eine Peritonealdialyselösung, die ein Glucosepolymer enthält, zugelassen [29]. Das darin verwendete Polymer ist Icodextrin. Der Vorteil dieser Lösungen ist, dass die Makromoleküle auf Grund ihrer Größe kaum ins Blut diffundieren können. Daher bleibt der kolloidosmotische Druck weitgehend stabil und eine Ultrafiltration kann über einen längeren Zeitraum, nämlich bis zu 12 Stunden, aufrecht erhalten werden. Sie sind daher besonders für Patienten geeignet, bei denen Glucose-haltige Lösungen zu einer Verringerung der Ultrafiltration geführt haben [7]. Ein weiterer Vorteil ist die fehlende Glucosebelastung der Patienten. Ein Nachteil der zugelassenen Lösung ist der niedrige pH-Wert von 5,8 [31].

Die Berichte, dass Icodextrin-haltige PD-Lösungen zu einer Zunahme an Peritonitiden führen, konnten nicht bestätigt werden. Studien, die Icodextrin- und Glucose-haltige Lösungen verglichen, stellten keinen Unterschied im Peritonitis-Risiko fest [20].

Peritonealdialyselösungen mit Aminosäuren

Die dritte Gruppe von Peritonealdialyselösungen sind Lösungen mit Aminosäuren als osmotischem Agens. Die zugesetzten Aminosäuren gleichen den Proteinverlust, den Peritonealdialyse-Patienten erleiden, aus und wirken so einer Proteinmangelernährung entgegen. Hierfür ist ein Beutel einer Aminosäure-haltigen Lösung pro Tag ausreichend. Diese PD-Lösungen haben einen fast neutralen pH-Wert von 6,8 und sind Glucose-frei. Sie haben daher nicht die mit Glucose verbundenen Nachteile [31].

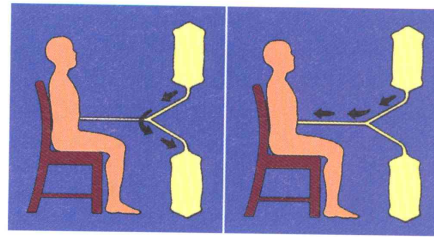
1.1.2 Praktische Durchführung der Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyselösung wird vor Applikation auf Körpertemperatur gebracht, um Schmerzen durch den Einlauf einer zu kalten Lösung vorzubeugen. Nach der Erwärmung wird ein Peritonealdialysebeutel an den in der Bauchdecke befindlichen Katheter angeschlossen. Es wird in der Regel ein Y-förmiges Schlauchsystem verwendet. Es besteht aus dem Dialysatbeutel und einem Leerbeutel, die miteinander und mit dem Katheter Y-förmig verbunden sind. Diese Anschlussart ist in Abbildung 1.3 zu sehen.

Zuerst wird das noch in der Bauchhöhle befindliche Dialysat abgelassen, danach das Schlauchsystem mit etwas frischer Dialyselösung gespült und zum Schluss die frische Dialyselösung in die Bauchhöhle eingeleitet. Diese Lösung verweilt für einige Stunden in der Bauchhöhle, bevor sie wieder ausgetauscht wird [31; 13].



(a) Anschluss eines Beutels *Physio-renal*, die grüne Kappe verschließt die Katheteranschlussstelle



(b) Schematische Darstellung [31]; die linke Abbildung zeigt den Spülschritt, die rechte Abbildung das Einleiten der PD-Lösung in die Bauchhöhle

Abbildung 1.3: Y-förmiger Anschluss eines PD-Beutels

Es gibt zwei verschiedene Durchführungsarten der Peritonealdialyse, auf die hier kurz eingegangen werden soll.

Kontinuierliche Ambulante Peritonealdialyse

Bei der Kontinuierlichen Ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) führt der Patient die Dialysat-Wechsel manuell durch, wobei diese 4-5 Mal am Tag erfolgen. Es werden jeweils 1,5–2,5 l PD-Lösung eingeleitet, die untertags vier bis sechs Stunden und in der Nacht acht bis neun Stunden im Bauchraum verweilen [13].

Automatische Peritonealdialyse

Bei der Automatischen Peritonealdialyse (APD) wird der Dialysat-Wechsel von einem Gerät, Cycler genannt, durchgeführt. So kann die Dialyse erfolgen, während der Patient schläft. Es gibt mehrere Formen der APD, wobei die häufigste die Kontinuierliche Zyklische Peritonealdialyse (CCPD) ist. Hierbei werden während der Nacht insgesamt etwa zehn bis fünfzehn Liter Dialyselösung in die Bauchhöhle ein- und wieder ausgeleitet. Dabei erfolgen die Wechsel in kürzeren Intervallen als bei der CAPD. Untertags verbleiben etwa zwei Liter PD-Lösung in der Bauchhöhle, es sind keine Wechsel nötig. Dies hat für den Patienten natürlich große Vorteile hinsichtlich Lebensqualität und Flexibilität im Alltag. Diese Art der Peritonealdialyse ist aber nicht für alle Patienten geeignet [31].

1.1.3 Vor- und Nachteile der Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Hämodialyse. Zum einen ist die PD ein Heimdialyseverfahren. Der Patient kann die Dialyse eigenständig zu Hause durchführen, was zu einer höheren Flexibilität im Tagesablauf und zu einer höheren Lebensqualität führt [31]. Diese können noch weiter gesteigert werden, wenn eine Automatische Peritonealdialyse während der Nacht möglich ist. Es wird vermutet, dass durch die Anwendung der Peritonealdialyse die Restnierenfunktion über einen längeren Zeitraum erhalten werden kann [31; 26; 1]. Da bei der Peritonealdialyse laufend Dialyselösung im Bauchraum verbleibt, kommt es im Gegensatz zur Hämodialyse zu einer kontinuierlichen Entgiftung [31]. Die Peritonealdialyse ist billiger als die Hämodialyse [1; 15; 26]. Vor allem in Ländern mit weniger ausgebautem Gesundheitssystem ist es günstig, dass weniger medizinisches Personal benötigt wird und dass Patienten aus entlegeneren Regionen seltener ins Krankenhaus müssen [15]. Auf Grund dieser Vorteile wird die PD immer häufiger als Methode erster Wahl bei Beginn einer Dialyse empfohlen [31].

Die Peritonealdialyse ist aber nicht für alle Patienten geeignet. So ist ihr Einsatz bei intraabdominellen Verwachsungen, Hernien oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen kontraindiziert [31]. Für manche Patienten ist es außerdem unangenehm, dass ihr Zuhause zu einer medizinisch geprägten Umgebung wird und viel Lagerplatz für die notwendigen Utensilien benötigt wird [1]. Der größte Nachteil ist aber zweifelsfrei das Risiko für Entzündungen der Katheter-Austrittsstelle und des Peritoneums durch den dauerhaft implantierten Katheter, siehe dazu auch Abschnitt 1.2. Ein weiterer Nachteil ist, dass es bei häufigem Auftreten von Peritonitiden und durch den Einsatz hochkonzentrierter Glucoselösungen zur Schädigung des Peritoneums und damit zur Abnahme der Ultrafiltration kommen kann. Dies kann bis zum Therapieversagen und zum notwendigen Umstieg auf die Hämodialyse führen [31].

1.1.4 Häufigkeit der Peritonealdialyse

Eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigt, dass damals weltweit rund 196000 Personen mit Peritonealdialyse behandelt wurden. Dies entsprach etwa 11 % der weltweit dialysepflichtigen Personen. Es ist anzumerken, dass der Anteil an PD-Patienten sehr stark je nach Land variierte. So gab es Länder, in denen Peritonealdialyse überhaupt nicht angewandt wurde, während Hong Kong mit 79,4 % den weltweit höchsten Anteil an PD-Patienten aufwies. In Österreich nutzten im Jahr 2008 8,8 % der dialysepflichtigen Patienten die PD. Jain et al. zeigten, dass der Anteil an PD-Patienten zwischen 1997

und 2008 je nach Land abnahm oder stagnierte [15]. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Vermutet wird, dass in der Ausbildung von Nephrologen zu wenig Fokus auf die Peritonealdialyse gelegt wird sowie die Risiken der PD übertrieben und die Risiken der Hämodialyse untertrieben dargestellt werden [15; 4]. Es wäre anzustreben, dass jeder Patient, der für beide Dialysearten geeignet ist, vor Beginn der Dialysekarriere die Art der Dialyse selbst wählen kann [31].

1.2 Peritonitis

Eine Peritonitis, also eine Entzündung des Bauchfells, gehört, wie schon erwähnt, zu den schwerwiegendsten Risiken bei der Durchführung der Peritonealdialyse. Meist wird sie durch Bakterien oder Pilze verursacht, die vor allem durch Handhabungsfehler oder entlang des Katheters in die Bauchhöhle gelangen. Symptome einer Peritonitis sind Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe sowie ein milchiges Dialysat, in dem sich in der Regel durch Anlegen einer Zellkultur Erreger nachweisen lassen [31].

Peritonitiden gehören zu den häufigsten Ursachen dafür, dass eine Peritonealdialyse beendet werden und ein Umstieg auf Hämodialyse erfolgen muss. Vor allem wiederholtes Auftreten von Peritonitiden kann zu Veränderungen des Bauchfells und damit zu dessen Untauglichkeit für die PD führen, wie schon in Abschnitt 1.1.3 erwähnt wurde [20].

Eine Peritonitis kann lebensbedrohlich werden. Die Todesraten bewegen sich in Bereichen von 2,6 % in Schottland [2], 2,8 % in Australien [12] und 3,5 % im gesamten Vereinigten Königreich [5]. Einzelne Dialysezentren, beispielsweise aus China, melden aber auch Todesraten von 5,13–7,59 % [3; 34].

1.2.1 Häufigkeit von Peritonitiden im Rahmen einer Peritonealdialyse

Die Internationale Gesellschaft für Peritonealdialyse ISPD empfiehlt, dass die Peritonitisrate eines PD-Zentrums kleiner sein soll, als ein Auftreten pro 18 Patientenmonaten¹ [20]. Es zeigt sich, dass Peritonitisraten zwischen Ländern, aber auch zwischen verschiedenen Zentren innerhalb eines Landes, stark variieren können. Sehr hohe Peritonitisraten verzeichneten in den Jahren 2000 bis 2007 Schottland mit einer Episode alle 19,9 Monate [2] und

¹Die Peritonitisraten berechnen sich wie folgt: Die Gesamtanzahl an Monaten, die alle Patienten eines Zentrums oder Landes mit Peritonealdialyse verbringen, durch die Gesamtanzahl an Peritonitis-Episoden [2].

das gesamte Vereinigte Königreich mit ähnlichen Raten [5]. Sehr positiv sind hier Österreich mit einer Rate von einer Episode alle 51 Monate im Jahr 2006 [18] und China mit einer Episode alle 55,5 Monate in den Jahren 2002 bis 2007 [35] hervorzuheben.

1.2.2 Erreger von Peritonitiden im Rahmen einer Peritonealdialyse

Genauso wie die Häufigkeit von Peritonitiden, variieren auch die auslösenden Erreger je nach Dialysezentrum und Land. Die meisten Peritonitiden werden durch gram-positive Erreger verursacht. In Österreich waren im Jahr 2006 80,78 % der kultivierbaren² Peritonitis-auslösenden Erreger gram-positive Bakterien, 7,71 % gram-negative Bakterien und 1,96 % Pilze [18]. Verschiedene Zentren in Asien gaben im Laufe der letzten zehn Jahre 58,2–71,5 % der Erreger als gram-positiv an [3; 17; 34; 25; 36].

1.2.3 Therapie von Peritonitiden

Die ISPD empfiehlt, eine Antibiotika-Therapie bei Peritonitis so früh wie möglich, also auch vor Kenntnis des auslösenden Erregers, zu beginnen. Die Antibiotika sollten initial gegen gram-positive und gram-negative Bakterien wirken. Das jeweilige Zentrum soll die Therapie entsprechend der dort häufig auftretenden Erreger und deren Resistenzen wählen. Hierfür kommen im gram-positiven Bereich ein Cephalosporin der ersten Generation oder in seltenen Fällen Vancomycin in Frage, im gram-negativen Bereich ein Cephalosporin der dritten Generation oder ein Aminoglykosid. Sobald Kulturergebnisse vorhanden sind, sollte auf ein passendes Antibiotikum je nach Erreger und dessen Sensitivität umgestellt werden. Wenn unter antibiotischer Therapie innerhalb von fünf Tagen keine Besserung eintritt, empfiehlt die ISPD den Katheter zu entfernen und auf Hämodialyse umzusteigen [20].

Generell ist eine intraperitoneale Antibiotika-Gabe einer intravenösen vorzuziehen. Damit lassen sich höhere lokale Spiegel am Bauchfell erzielen. Außerdem kann die Therapie vom Patienten selbsttätig zu Hause durchgeführt werden [20]. Zu diesem Zweck werden die Antibiotika im Krankenhaus

²Bei rund 20 % [31] der Peritonitiden lassen sich aus dem Dialysat keine Erreger kultivieren – man spricht von kulturnegativen Peritonitiden. Gründe hierfür können beispielsweise technische Probleme bei der Kultivierung oder eine vorhergehende Antibiotika-Exposition des Patienten sein [12]. Alle hier angegebenen Prozentsätze geben den Anteil einer Erregergruppe an allen *kultivierbaren* Erregern an und nicht an der Gesamtzahl der registrierten Peritonitiden.

der Peritonealdialyselösung hinzugefügt und die Beutel dann dem Patienten für die Therapie mit nach Hause gegeben.

Die Gabe von Linezolid, dessen Stabilität in dieser Arbeit untersucht werden soll, empfiehlt die ISPD in ihren Richtlinien bei Infektionen mit Vancomycin-resistenten Entero- oder Staphylokokken [20]. Dies ist insofern von Bedeutung, als Resistenzen gegen die Standardtherapeutika zunehmen. Studien zeigen, dass um die 30 % der in Dialysaten von Peritonitis-Patienten gefundenen Staphylokokken Methicillin-resistent sind [27; 23]. In manchen Zentren werden sogar rund 60 % [34] oder 80 % [3] der Keime als gegen Penicilline und Cephalosporine resistent gemeldet [3; 34]. Auch gegen Vancomycin resistente Keime werden gefunden. Prasad et al. sprechen von rund 15 % Vancomycin-resistenten Enterokokken [27], Kim et al. von 7,7 % [17].

1.3 Linezolid

Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone. Es ist ausschließlich gegen gram-positive Erreger wirksam und wirkt bakterizid gegen Streptokokken und bakteriostatisch gegen Staphylo- und Enterokokken [16]. Linezolid ist auch gegen Methicillin-resistente Staphylokokken und Vancomycin-resistente Enterokokken wirksam und daher ein wichtiges Reserveantibiotikum [16; 33]. Linezolid bindet an die Ribosomen und inhibiert die Initiationsphase der Proteinsynthese, indem es die Bildung des

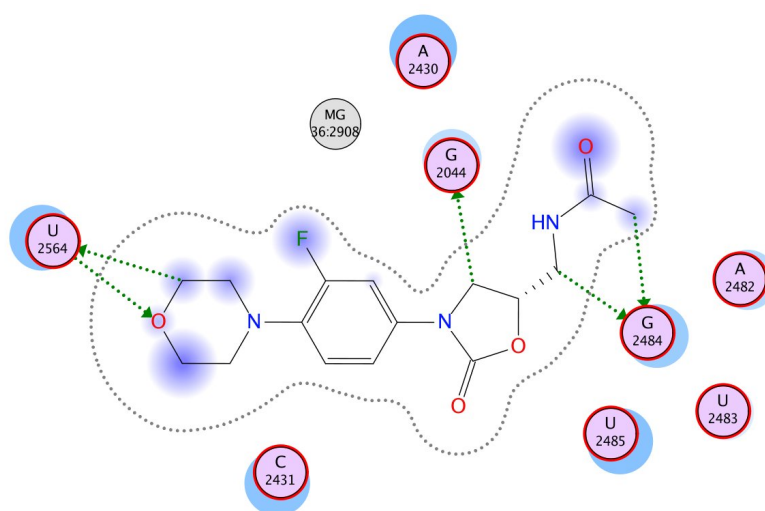


Abbildung 1.4: Linezolid in der Bindungstasche am Ribosom, modelliert in MOE nach Daten aus der PDB (PDB-ID: 3DLL)

Komplexes aus tRNA, mRNA und Ribosom verhindert [33]. Linezolid in der Bindungstasche am Ribosom ist in Abbildung 1.4 zu sehen. Es kann sowohl oral als auch intravenös appliziert werden [16].

Nebenwirkungen können Störungen des Gastrointestinaltraktes, Blutbildveränderungen wie Anämie oder Leukopenie, und Candidiasis sein. Auch Kopfschmerzen, Fieber, Hypertonie und Pruritus können häufig auftreten [11]. Linezolid ist ein reversibler, nicht-selektiver MAO-Hemmer und darf daher nicht mit anderen Arzneistoffen kombiniert werden, die ebenfalls in den Katecholamin- oder Serotoninhaushalt eingreifen [16].

1.4 Problemstellung

Wie bereits in 1.1.3 erwähnt, wird die Anwendung der Peritonealdialyse als Nierenersatz-Therapie erster Wahl forciert. Dabei besteht ein erhöhtes Risiko eine Peritonitis zu bekommen. Eine solche wird vorzugsweise mit intraperitonealer Applikation von Antibiotika behandelt. Dazu muss vor erstmaliger Zugabe eines Antibiotikums in die PD-Lösung geklärt werden, ob das entsprechende Antibiotikum mit der PD-Lösung kompatibel und in der PD-Lösung für einen längeren Zeitraum stabil ist. Dies wird auch in den Fachinformationen von Peritonealdialyselösungen gefordert [7; 9; 10]. Zur Stabilität von Linezolid in Peritonealdialyselösungen gibt es mit Stand von März 2015 nur eine Studie, nämlich von Manley et al. [21]. Diese wurde mit der Dialyselösung *Dianeal* durchgeführt, einer Glucose-haltigen Lösung im Einkammerbeutelsystem, die aus den in Kapitel 1.1.1 beschriebenen Gründen heutzutage kaum noch eingesetzt wird.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Stabilität von Linezolid in vier verschiedenen Peritonealdialyselösungen zu untersuchen, die das Spektrum der in Österreich zugelassenen und üblicherweise verwendeten PD-Lösungen abdecken. Dazu wurde das Antibiotikum den entsprechenden Lösungen zugesetzt und die Konzentration in bestimmten Intervallen über einen bestimmten Zeitraum bei definierten Lagerbedingungen gemessen. Die Messung erfolgte mittels HPLC. Gleichzeitig wurde die antibiotische Wirkung mittels Hemmhoftest auf mit *Bacillus subtilis* beimpften Nähragarplatten überprüft. Als Lagertemperaturen wurden 6 °C und 25 °C gewählt, um die Stabilität von Linezolid während der Lagerung der PD-Lösungen im Kühlschrank und bei Raumtemperatur zu bestimmen. Hier wurden die Messungen über einen Zeitraum von zwei Wochen durchgeführt. Außerdem wurde die Stabilität von Linezolid bei 37 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden bestimmt. Dies ist notwendig, da die Dialyselösungen vor Applikation auf Körpertemperatur gebracht werden und dann für rund 6 bis 8 Stunden in der Bauchhöhle

verweilen.

Durch die Auswahl der Probenbedingungen sollte die tatsächliche Handhabung der mit Antibiotika versetzten PD-Lösungen nachgestellt und so überprüft werden, ob die intraperitoneale Applikation von Linezolid möglich ist. Die verwendeten Materialien und die angewendeten Methoden werden im folgenden Kapitel genauer erläutert.

Material und Methoden

2.1 Material

In diesem Kapitel soll genauer auf die verwendeten Materialien eingegangen werden. Eine vollständige Auflistung aller verwendeten Materialien, Substanzen und Gerätschaften inklusive Chargen- und Seriennummern findet sich in Anhang A.

2.1.1 Ausgewählte Peritonealdialyselösungen

Es wurden vier Peritonealdialyselösungen ausgewählt. Diese sollten das Spektrum der in Österreich zugelassenen und verwendeten Peritonealdialyselösungen abdecken. In Österreich sind mit Stand von 06.09.2015 vier Arten von PD-Lösungen zugelassen: Glucose-haltige Lösungen mit Einzelkammerbeutelssystem, Glucose-haltige Lösungen mit Doppelkammerbeutelssystem, Icodextrin-haltige Lösungen und Aminosäure-haltige Lösungen [29]. Ein Vertreter der Glucose-haltigen Lösungen im Einzelkammerbeutel, nämlich *Dianeal*, wurde schon von Manley et al. untersucht [21]. Von den Glucose-haltigen Lösungen im Doppelkammerbeutel wurde *Physioneal* in zwei unterschiedlichen Glucosekonzentrationen ausgewählt. Von den Icodextrin-beziehungsweise Aminosäure-haltigen Lösungen ist in Österreich jeweils nur eine zugelassen, nämlich *Extraneal* beziehungsweise *Nutrineal* [29].

Extraneal

Extraneal ist die einzige Icodextrin-haltige Lösung, die in Österreich zugelassen ist [29]. Dieses Glucosepolymer auf Stärkebasis liegt in einer Konzen-

tration von 7,5 % vor [7]. Die genaue Zusammensetzung ist Tabelle 2.1 zu entnehmen.

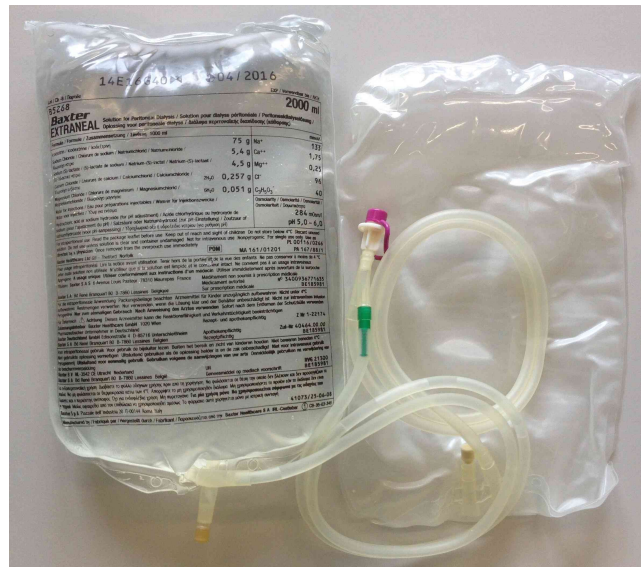
Tabelle 2.1: Inhaltsstoffe von *Extraneal* [7]

Icodextrin	75 g/l
Natriumchlorid	5,4 g/l
Natrium-(S)-Lactat	4,5 g/l
Calciumchlorid	0,257 g/l
Magnesiumchlorid	0,051 g/l
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Natriumhydroxid oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung	
Theoretische Osmolarität	284 mosmol/l
pH-Wert	5 bis 6

Icodextrin-haltige Lösungen werden dann angewendet, wenn es bei Patienten zu einem Nachlassen der Ultrafiltration durch die Anwendung von Glucose-haltigen Lösungen gekommen ist. Es ist maximal ein Beutel *Extraneal* pro Tag anzuwenden und zwar für die Applikation mit der längsten Verweildauer im Bauchraum¹. Die Menge des gebildeten Filtrats ist vergleichbar mit der Anwendung einer 3,86 %igen Glucose-haltigen Lösung. Dadurch, dass Icodextrin im Gegensatz zu Glucose kaum über das Bauchfell resorbiert wird, bleibt die Icodextrin-Konzentration in der Bauchhöhle über einen längeren Zeitraum konstant. Dadurch kann die Ultrafiltration über einen Zeitraum von bis zu zwölf Stunden aufrecht erhalten werden. Außerdem kommt es zu einer geringeren Kohlenhydrat-Belastung des Patienten. Die Glucose- und Insulinspiegel werden nicht beeinflusst. Damit kommt es zu weniger metabolischen Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder Hyperinsulinismus [7].

Nebenwirkungen sind vor allem durch die aus der Dialyse resultierende Entwässerung bedingt. Es kann beispielsweise zu Dehydratation, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen oder Herz-Kreislauf-Störungen kommen. Ebenfalls wurden Störungen des Gastrointestinaltraktes, wie Erbrechen oder Obstipation, beschrieben. Außerdem kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Ausschlag, Juckreiz oder in sehr seltenen Fällen toxischer epidermaler

¹Bei der APD ist die längste Verweildauer untertags. Die PD-Lösung wird in der Nacht in relativ kurzen Abständen ausgetauscht, während sie untertags ohne Tausch im Bauchraum verweilt. Bei der CAPD tauscht der Patient die Dialyselösung untertags mehrmals, aber nicht während der Nacht. Daher wird bei der CAPD *Extraneal* in der Regel während der Nacht eingesetzt.

Abbildung 2.1: PD-Beutel *Extraneal*

Nekrolyse, kommen [7]. Auch Schmerzen beim Einlauf durch den relativ geringen pH-Wert der Lösung sind möglich [31].

Für die Analyse wurden *Extraneal*-Beutel mit einem Volumen von 2000 ml verwendet. Ein solcher Beutel ist in Abbildung 2.1 zu sehen.

Nutrineal

Nutrineal ist die einzige Aminosäure-haltige PD-Lösung, die in Österreich zugelassen ist [29]. In der Lösung sind 1,1 % Aminosäuren enthalten [8]. Die genaue Zusammensetzung zeigt Tabelle 2.2.

Tabelle 2.2: Inhaltsstoffe von *Nutrineal* [8]; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

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:	
Wasser für Injektionszwecke	
Konzentrierte Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung	
Theoretische Osmolarität	365 mosmol/l
pH-Wert	6,6

Aminosäure-haltige Lösungen sind vor allem für mangelernährte PD-Patienten indiziert [8]. Ein Proteinmangel kann bei Peritonealdialyse auftreten, da ein PD-Patient täglich 5–15 g Proteine und 2–4 g Aminosäuren in das Dialysat verliert [31]. Eine einmalige Anwendung eines Aminosäure-haltigen Beutels pro Tag ist in der Regel ausreichend, maximal zwei Beutel täglich dürfen angewendet werden. Bei einer Verweildauer von vier bis sechs Stunden in der Bauchhöhle können 70–80 % der Aminosäuren resorbiert werden [8].

Ein Teil dieser Aminosäuren wird zu stickstoffhaltigen Abbauprodukten metabolisiert, dies führt zu erhöhten Harnstoffspiegeln im Blut. Ist die Dialyse ungenügend, können diese zusätzlichen Abbauprodukte eine Urämie auslösen. Abgesehen davon kommt es häufig zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Azidose oder Dyspnoe [8].

Zur Analyse wurde *Nutrineal* in Beuteln mit einem Volumen von 2500 ml herangezogen. Ein solcher Beutel ist in Abbildung 2.2 zu sehen.

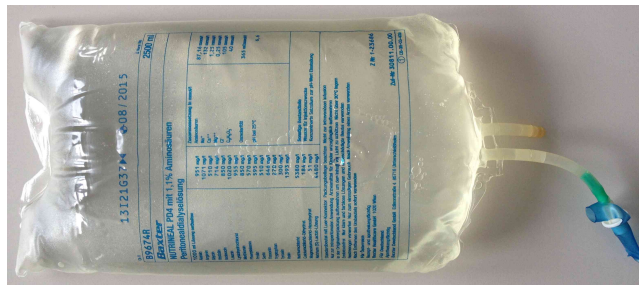


Abbildung 2.2: PD-Beutel *Nutrineal*

Physioneal 40 1,36 %

Physioneal 40 in einer Konzentration von 1,36 % wurde repräsentativ für alle zugelassenen Doppelkammerbeutel-PD-Lösungen mit dieser Glucose-Konzentration gewählt. Die beiden Kammern sind durch einen Dorn verbunden, der direkt vor der Anwendung gebrochen wird. Damit werden die Lösungen aus den beiden Kammern vereinigt und gemischt. Die Mischung ergibt die gebrauchsfertige Lösung. Die Vorteile der Glucose-haltigen Lösungen mit Zweikammerbeutelsystem gegenüber denen mit Einkammerbeutelsystem wurde schon in Kapitel 1.1.1 dargelegt. Die Zusammensetzung dieser Lösung ist den Tabellen 2.3 und 2.4 zu entnehmen.

Tabelle 2.3: Inhaltsstoffe von *Physioneal 1,36 %* vor dem Mischen [9]

Kleine Kammer A	
Glucose-Monohydrat	41,25 g/l
<i>entspricht wasserfreier Glucose</i>	<i>37,5 g/l</i>
Calciumchlorid-Dihydrat	0,507 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,140 g/l
Große Kammer B	
Natriumchlorid	8,43 g/l
Natriumhydrogencarbonat	3,29 g/l
Natrium-(S)-Lactatlösung	2,36 g/l
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Kohlendioxid zur pH-Wert-Einstellung	

Tabelle 2.4: Inhaltsstoffe von *Physioneal 1,36 %* nach dem Mischen [9]

Glucose-Monohydrat	15,0 g/l
<i>entspricht wasserfreier Glucose</i>	<i>13,6 g/l</i>
Calciumchlorid-Dihydrat	0,184 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,051 g/l
Natriumchlorid	5,38 g/l
Natriumhydrogencarbonat	2,1 g/l
Natrium-(S)-Lactatlösung	1,68 g/l
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Kohlendioxid zur pH-Wert-Einstellung	
Osmolarität	344 mosmol/l
pH-Wert	7,4

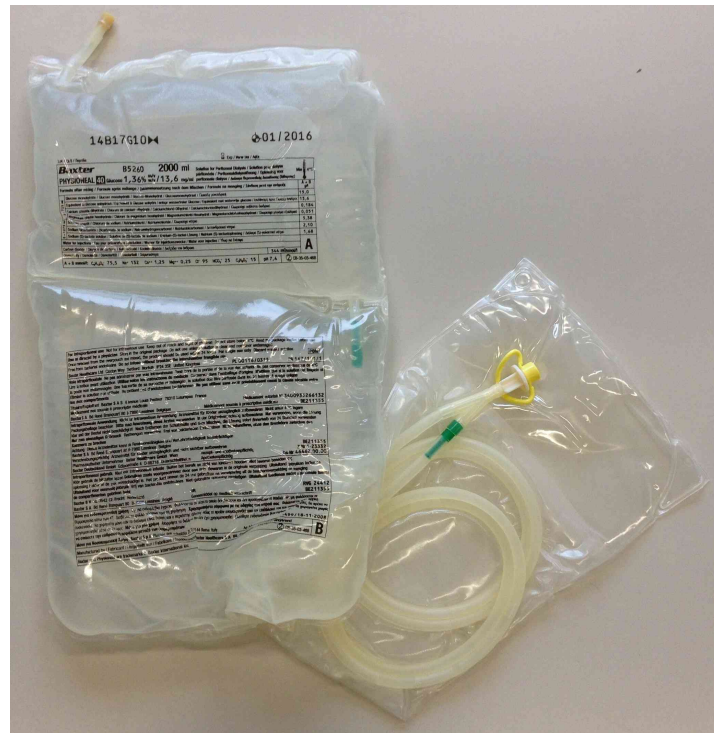


Abbildung 2.3: PD-Beutel *Physioneal 40 1,36 %*

1000 ml der gebrauchsfertigen Lösung bestehen aus 362,5 ml der Lösung aus Kammer A und 637,5 ml der Lösung aus Kammer B. Die Zahl 40 im Namen gibt die Pufferkonzentration an. Die Summe der Mengen der beiden Puffersubstanzen Lactat und Hydrogencarbonat in mmol/l ergibt 40 [9]. *Physioneal* ist auch mit einer Pufferkonzentration von 35 mmol/l erhältlich [29].

Die niedrigste erhältliche Glucose-Konzentration in PD-Lösungen beträgt 1,36 %. Bei Anwendung von Lösungen dieser Konzentration wird daher auch am wenigsten Ultrafiltrat gebildet. Es sollte immer eine Lösung mit möglichst geringer Osmolarität gewählt werden, um das Risiko einer Dehydratation zu senken [9].

Mögliche Nebenwirkungen sind eine Alkalose durch erhöhte Hydrogencarbonat-Spiegel im Serum, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention, Hypertonie und Ödeme [9].

Für die Untersuchungen wurden Beutel mit einem Volumen von insgesamt 2000 ml herangezogen. Ein solcher Beutel ist in Abbildung 2.3 zu sehen.

Physioneal 40 2,27 %

Physioneal 2,27 % hat gleiche Zusammensetzung und Eigenschaften wie *Physioneal 1,36 %*, enthält aber Glucose in einer höheren Konzentration. Damit lässt sich eine höhere Ultrafiltration erzielen [10]. Die genaue Zusammensetzung dieser Lösung ist in den Tabellen 2.5 und 2.6 angeführt.

Tabelle 2.5: Inhaltsstoffe von *Physioneal 2,27 %* vor dem Mischen [10]

Kleine Kammer A	
Glucose-Monohydrat	68,85 g/l
<i>entspricht wasserfreier Glucose</i>	<i>62,6 g/l</i>
Calciumchlorid-Dihydrat	0,507 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,140 g/l
Große Kammer B	
Natriumchlorid	8,43 g/l
Natriumhydrogencarbonat	3,29 g/l
Natrium-(S)-Lactatlösung	2,36 g/l
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Kohlendioxid zur pH-Wert-Einstellung	

Tabelle 2.6: Inhaltsstoffe von *Physioneal 2,27 %* nach dem Mischen [10]

Glucose-Monohydrat	25,0 g/l
<i>entspricht wasserfreier Glucose</i>	<i>22,7 g/l</i>
Calciumchlorid-Dihydrat	0,184 g/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	0,051 g/l
Natriumchlorid	5,38 g/l
Natriumhydrogencarbonat	2,1 g/l
Natrium-(S)-Lactatlösung	1,68 g/l
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Kohlendioxid zur pH-Wert-Einstellung	
Osmolarität	395 mosmol/l
pH-Wert	7,4

Die Handhabung der Dialyselösung sowie die möglichen unerwünschten Wirkungen entsprechen denen von *Physioneal 1,36 %*. Es wurden ebenfalls Beutel mit 2000 ml Volumen verwendet.

2.1.2 Zyvoxid 2 mg/ml-Infusionslösung



Abbildung 2.4: *Zyvoxid*-Infusionsbeutel

Für die Stabilitätsuntersuchungen wurde Linezolid in Form der 2 mg/ml-Infusionslösung mit dem Produktnamen *Zyvoxid* eingesetzt. Diese Lösung ist in Beuteln zu 300 ml erhältlich, wie in Abbildung 2.4 zu sehen. Die vollständige Auflistung der Inhaltsstoffe findet sich in Tabelle 2.7. Eine kurze Einleitung zum Wirkstoff Linezolid ist im Kapitel 1.3 zu finden.

Tabelle 2.7: Inhaltsstoffe von *Zyvoxid* [11]

Linezolid	2 mg/ml
Sonstige Bestandteile:	
Wasser für Injektionszwecke	
Glucosemonohydrat	
Natriumcitrat	
Zitronensäure, wasserfrei	
Salzsäure	
Natriumhydroxid	

In der Regel wird eine Therapie mit *Zyvoxid* über einen Zeitraum von 10 bis 14 Tagen empfohlen, die Therapie kann für maximal 28 Tage erfolgen. Linezolid ist lichtempfindlich und sollte daher bis zur Anwendung in der Überverpackung belassen werden [11].

2.1.3 *Bacillus subtilis*-Platten

Wie schon erwähnt, wurde die antibiotische Aktivität der Proben durch Auftragen auf und Bebrüten von *Bacillus subtilis*-Platten untersucht. Diese mit

Bakterien beimpften Nähragarplatten wurden von der Klinischen Abteilung für Klinische Mikrobiologie des Allgemeinen Krankenhaus Wien hergestellt.

Nach Angabe des AKH Wien werden 39 g der *ThermoScientific Columbia Blood Agar Base CM0331* mit destilliertem Wasser auf 1 l aufgefüllt und gemischt. Die Zusammensetzung der Columbia Blood Agar Base CM0331 findet sich in Tabelle 2.8. Nach Mischung wird der pH-Wert gemessen und die Mischung für 15 Minuten bei 121 °C autoklaviert. Danach wird im Wasserbad auf 47 °C abgekühlt. Daraufhin wird eine 2 ml-Ampulle der *Merck B. subtilis-Sporen-Suspension DSM 618* zugefügt. 2 ml entsprechen etwa $2 \cdot 10^7$ Keimen. Es wird gut gemischt und die Platten unter UV-Lichtausschluss gegossen. Der pH-Wert beträgt $7,3 \pm 0,2$. Die Platten sind gekühlt für 3 Wochen haltbar.

Tabelle 2.8: Inhaltsstoffe der *ThermoScientific Columbia Blood Agar Base CM0331* [32]

Pepton-Mischung „Special Peptone“ LP0072	23,0 g/l
Stärke	1,0 g/l
Natriumchlorid	5,0 g/l
Agar	10,0 g/l

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung

Zur praktischen Durchführung der Analyse wurde die *Zyvoxid*-Infusionslösung zu den Peritonealdialyselösungen in die Beutel zugespritzt und diese wurden dann bei verschiedenen Temperaturen gelagert. 6 °C und 25 °C entsprechen den Lagerbedingungen im Kühlschrank beziehungsweise bei Raumtemperatur. 37 °C wurden gewählt, da die PD-Lösungen vor Gebrauch auf Körpertemperatur gebracht werden und daraufhin für einige Stunden in der Bauchhöhle verweilen. Es wurden in bestimmten Zeitabständen Proben genommen und diese mittels HPLC und Hemmhoftests auf *B. subtilis*-Platten analysiert. Die Tabelle 2.9 zeigt die genauen Zeitpunkte der Probennahmen für die jeweilige Temperatur.

Die Lagerung bei 6 °C erfolgte in einem Kühlgerät, die bei 25 °C in einem Trockenschrank. Für die Lagerung bei 37 °C wurden die Beutel auf *Baxter Bag Warmer* Wärmeplatten auf 37 °C gebracht und danach im Trockenschrank gelagert. Dies simuliert die praktische Anwendung, bei der der Patient die Lösung auf den Wärmeplatten erwärmt und danach

Tabelle 2.9: Zeitpunkte der Probennahmen

Lagertemperatur	Zeitpunkte der Probennahme (Zeitraum nach der Linezolid-Zugabe)
6 °C	0 h, 24 h, 48 h, 72 h, 168 h, 336 h
25 °C	0 h, 6 h, 24 h, 48 h, 72 h, 168 h, 336 h
37 °C	0 h, 2 h, 4 h, 12 h, 24 h

in die Bauchhöhle infundiert. Die Lagertemperaturen wurden jeweils mit Thermometern überwacht. Linezolid ist lichtempfindlich und sollte bis zur Anwendung vor Licht geschützt werden [11]. Die Lagerung der mit *Zyvoxid* versetzten PD-Lösungen im Kühlgerät beziehungsweise in den Trockenschränken erfolgte unter Lichtausschluss. Beim Erwärmen auf 37 °C mittels der Wärmeplatten waren die Beutel nicht vor Licht geschützt. Diese Vorgangsweise wurde gewählt, da es für den Patienten praktikabler ist, den Beutel beim Aufwärmen nicht extra vor Licht schützen zu müssen. Bei der weiteren Lagerung bei 37 °C im Trockenschrank war Lichtschutz wieder gegeben. Bei der Probennahme selbst wurden die Lösungen nicht vor Licht geschützt.

Um eine Kontamination der Lösungen und eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das Einbringen von Bakterien in die Lösungen zu vermeiden, wurde versucht, eine möglichst keimarme Probennahme zu gewährleisten. Dazu wurden bei der Proben-Vorbereitung die Zuspritzanschlüsse der PD-Lösungen mit 70 %-igem Ethanol desinfiziert und mit sterilen *Mini Spike*-Anschlüssen versehen. Ein solcher Spike ist in Abbildung 2.5 zu sehen. Sowohl die Zugabe des *Zyvoxid*, als auch sämtliche Probennahmen erfolgten über Spikes. Es wurden ausschließlich sterile Spritzen verwendet.

Die *Zyvoxid*-Infusionslösung wurde mit sterilen 50 ml-Spritzen aus den Infusionsbeuteln entnommen und in die PD-Beutel zugespritzt. Es wurde immer der ganze Inhalt des Infusionsbeutels überführt. Dabei wurde die genaue Menge an zugegebener Lösung notiert.

Die Analyse wurde als Dreifachbestimmung durchgeführt, das heißt, es gab bei jeder Probenreihe die Beutel A, B und C. Vor der Probennahme zu den entsprechenden Zeitpunkten wurden die Beutel gut durchgeschwenkt. Zum Spülen des Spikes wurden zwei Mal 20 ml mit einer sterilen Spritze entnommen. Daraufhin wurde die eigentliche Probe aus jedem Beutel mit einer sterilen 10 ml-Spritze entnommen und ein Teil davon in ein HPLC-Vial überführt. Die Spritze wurde daraufhin mit einem sterilen Kunststoffstopfen verschlossen und so zum Laminar Air Flow für die Durchführung des Hemmhoftests transportiert. Die jeweils aus den Beuteln entnommene Menge an Flüssigkeit wurde ebenfalls notiert.



Abbildung 2.5: Spike zur Probennahme

Bei den Zweikammerbeuteln, also *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %*, wurde bei 6 °C und 25 °C das *Zyvoxid* in die kleinere Kammer zugespritzt, wie es die Fachinformation fordert. Der Brechdorn wurde nicht gebrochen, da die Lösung nach dem Brechen des Dorns innerhalb von 24 Stunden verwendet werden muss [9; 10]. Daher wird auch in der Praxis das Antibiotikum nur der oberen Kammer zugegeben und der Brechdorn erst direkt vor der Applikation durchbrochen. Bei der Bestimmung bei 37 °C wurde das *Zyvoxid* ebenfalls in die obere Kammer gespritzt, allerdings der Dorn direkt gebrochen und die beiden Kammern vermischt, da hier die Probennahme nur über einen Zeitraum von 24 Stunden durchgeführt wurde. Auch in der Praxis wird der Dorn von den Patienten durchbrochen, die PD-Lösung erwärmt und daraufhin direkt appliziert.

Nach der letzten Probennahme wurde das im Beutel verbliebene Flüssigkeitsvolumen bestimmt. Aus dem verbliebenen Volumen, dem während der Probennahme entnommenen Volumen und der zu Beginn zugegebenen Menge an Linezolid wurde eine Anfangskonzentration berechnet, auf welche die mit der HPLC bestimmten Linezolid-Konzentrationen bezogen werden konnten. Genauer zu den berechneten Startkonzentrationen findet sich in Anhang B.1.

Neben dieser eigentlichen Analyse wurden parallel zu jeder Probenreihe zwei Leerwerte bestimmt, die gleich wie die eigentliche Probe behandelt wurden. Erstens wurde *Zyvoxid* in Wasser analysiert, um zu beobachten, ob es unter den vorliegenden Bedingungen zu einer Abnahme der Linezolid-Konzentration in Wasser kommt. Dadurch kann bestimmt werden, ob eine etwaige Abnahme der Linezolid-Konzentration tatsächlich durch Interaktion mit der PD-Lösung bedingt ist. Der zweite Leerwert war Wasser in der

jeweiligen PD-Lösung. Damit wurde bestimmt, ob Inhaltstoffe oder mögliche Abbauprodukte der Peritonealdialyselösung die Quantifizierung von Linezolid mittels HPLC beeinflussen. Dies ist der Fall, wenn Substanzen bei der HPLC-Analyse nicht von Linezolid getrennt werden.

Die Bestimmung der Leerwerte wurde in Erlenmeyerkolben durchgeführt. Dazu wurde die Konzentration der Leerwerte an die Konzentration der eigentlichen Probe angepasst. Bei allen Probenreihen von *Extraneal* und *Nutrineal* sowie bei *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 37 °C wurden 30 ml *Zyvoxid* mit einer Vollpipette in einen 250 ml-Messkolben pipettiert und mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Dies ergibt eine Linezolid-Konzentration von 0,24 mg/ml, was ungefähr der Konzentration von etwa 0,26 mg/ml der eigentlichen Probe entspricht². Für den Leerwert aus Wasser in PD-Lösung wurde ebenfalls 30 ml Wasser mit der entsprechenden PD-Lösung auf 250 ml im Messkolben aufgefüllt. Bei den Probenreihen von *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei jeweils 6 °C und 25 °C wird das *Zyvoxid* nur in die kleinere Kammer gespritzt, daher ist hier die Linezolid-Konzentration höher. Deshalb wurde für die Leerwerte dieser Probenreihen 70 ml *Zyvoxid* mit destilliertem Wasser auf 250 ml aufgefüllt, was eine Konzentration von 0,56 mg/ml ergibt.

Die Leerwerte wurden nur mittels HPLC analysiert und nicht mittels *Bacillus subtilis*-Platten. Jeweils rund 1 ml der entnommenen Proben wurde für etwaige weitere Untersuchungen bei –80 °C eingefroren.

Im Folgenden sollen die beiden verwendeten Analysemethoden genauer beschrieben werden.

2.2.2 HPLC

Allgemeines über die HPLC

Die Hochleistungsflüssigchromatographie, kurz HPLC von der englischen Bezeichnung *High Performance Liquid Chromatography*, ist eine weit verbreitete Analysemethode. Die HPLC ist aus mehreren Gründen beliebt. Sie ist ein leistungsfähiges, sehr flexibles System. Durch Veränderung der Parameter lassen sich für zahlreiche Anwendungsfälle passende Trennsys-

²Bei allen Probenreihen außer *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei jeweils 6 °C und 25 °C wurden rund 300 ml der *Zyvoxid*-Infusionslösung, also rund 600 mg Linezolid, zu rund 2000–2500 ml PD-Lösung gegeben. Daraus ergibt sich die ungefähre Linezolid-Konzentration von $600 \text{ mg} / (2000 \text{ ml} + 300 \text{ ml}) = 0,26 \text{ mg/ml}$. Das Volumen der kleinen *Physioneal*-Kammer beträgt rund 725 ml. Daher liegt die Linezolid-Konzentration bei den Probennahmen von *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 6 °C und 25 °C bei $600 \text{ mg} / (725 \text{ ml} + 300 \text{ ml}) = 0,585 \text{ mg/ml}$.

teme entwickeln. Auch der hohe Automatisierungsgrad und die mögliche Kopplung mit zahlreichen Detektorsystemen sind von Vorteil [28].

Die HPLC dient der Trennung von Stoffgemischen und der qualitativen und quantitativen Analyse der Bestandteile. Sie ist eine Weiterentwicklung der Säulenchromatographie. Bei dieser wird eine Säule mit stationärer Phase, zum Beispiel Kieselgel, gefüllt. Auf diese wird das zu trennende Gemisch aufgebracht und mit einem Elutionsmittel, der sogenannten mobilen Phase, durch die Säule gespült. Die treibende Kraft für den Flüssigkeitsstrom ist die Schwerkraft. Die Trennung des Stoffgemisches erfolgt durch Interaktion seiner Bestandteile mit stationärer und mobiler Phase. Daraus ergeben sich unterschiedliche Retentionszeiten der einzelnen Substanzen in der Säule. Bei der HPLC hingegen wird die Trennsäule mit stationärer Phase kleinerer und gleichmäßiger geformter Partikel gefüllt. Dadurch steht eine deutlich größere Oberfläche für Interaktionen zur Verfügung. Dies führt zu einer besseren Trennleistung. Die geringere Partikelgröße hat aber auch eine dichtere Packung zur Folge. Daher muss das Elutionsmittel mit Druck durch die Säule gepresst werden, um eine ausreichende Fließgeschwindigkeit zu erreichen. Bei der HPLC wird mit Drücken von etwa 40–400 bar gearbeitet. Die höhere Effizienz der HPLC gegenüber der konventionellen Säulenchromatographie begründet auch den Namen Hochleistungsflüssigchromatographie [28].

Eine HPLC-Anlage besteht aus einem oder mehreren Behältern für die Fließmittel, einem Pumpsystem, einem Probeneinlasssystem, der Säule in einem thermostatisierten Säulenofen und einem oder mehreren Detektoren [28]. Eine schematische Darstellung einer HPLC-Anlage ist in Abbildung 2.6 zu sehen.

In der Regel werden als Elutionsmittel Lösungsmittelgemische verwendet. Man unterscheidet zwischen der isokratischen Elution und der Gradientenelution. Bei der isokratischen Elution wird ein Lösungsmittelgemisch konstanter Konzentration verwendet. Bei der Gradientenelution wird das Mischungsverhältnis der einzelnen Lösungsmittel während der Analyse geändert. Eine Gradientenelution wird verwendet, wenn mit einer isokratischen Elution keine ausreichende Trennung in einer akzeptablen Zeit erreicht werden kann. Das Elutionsmittel wird mittels Pumpen am Probeneinlasssystem vorbei in die Säule gepumpt. Dazu werden in der Regel Kolbenpumpen verwendet, die einen möglichst konstanten Elutionsmittelfluss erzeugen sollen, da Pulsationen im Fließmittelstrom zu Signalschwankungen führen können [28].

Als Probeneinlasssystem dient entweder ein Autosampler zur automatischen Probeneinspritzung oder ein Einlassventil zur manuellen Einspritzung. Die Probe wird durch das Fließmittel durch die Säule gespült. Die Säule wird je nach dem gewünschten Trennprinzip ausgewählt. Verwendet wird die Normalphasenchromatographie oder wesentlich häufiger die Umkehr-

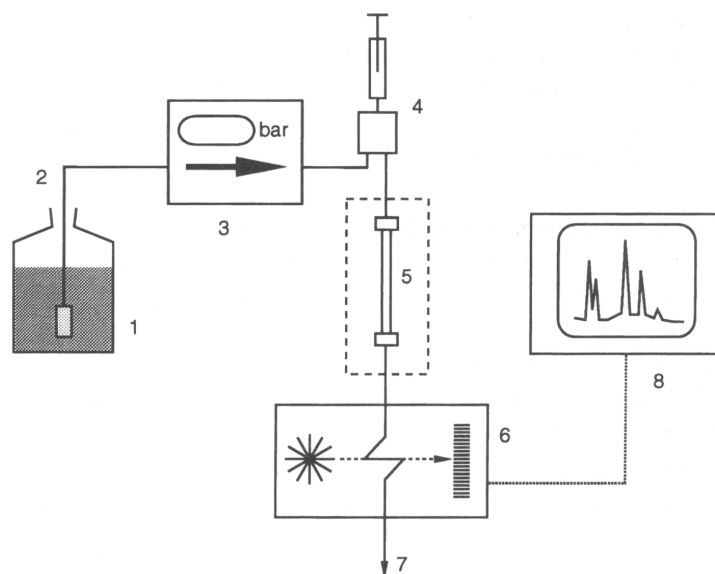


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung einer HPLC-Anlage, **1:** Lösungsmittelbehälter, **2:** Zuleitung, **3:** Pumpensystem, **4:** Probeneinlass, **5:** Säule im Säulenofen, **6:** Detektor, **7:** Abfall, **8:** PC zur Datenerfassung; modifiziert nach [22]

phasenchromatographie, auch RP-Chromatographie vom englischen Begriff *reversed phase*. Bei ersterer werden polare Substanzen wie Kieselgel als stationäre Phase verwendet. Bei der RP-Chromatographie hingegen ist die stationäre Phase apolar. Hierfür können die Silanolgruppen des Kieselgels alkyliert werden. So werden an diese beispielsweise Octadecylgruppen, also Ketten aus 18 Kohlenstoffen, angehängt. Daraus resultieren die häufig verwendeten RP-C18-Säulen. Bei der Normalphasenchromatographie und der Umkehrphasenchromatographie findet die Trennung von Substanzgemischen durch unterschiedlich starke Adsorption der Substanzen an die stationäre Phase und damit eine unterschiedlich rasche Elution durch die mobile Phase statt. Auf anderen Trennprinzipien beruhen beispielsweise die Ionenaustauschchromatographie oder die Größenausschlusschromatographie [28].

Vor die eigentliche Trennsäule ist meist noch eine Vorsäule geschaltet. Diese schützt die teurere Trennsäule vor Verunreinigungen und erhöht so deren Lebensdauer [22]. Meist wird die Säule in einem Säulenofen thermostatisiert, da die Temperatur einen Einfluss auf die Viskosität des Fließmittels und damit auf die Retentionszeit hat [28].

Die Detektion der Substanzen erfolgt in einem oder mehreren Detekto-

ren. Es wird die Intensität des Detektorsignals der einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von der Zeit registriert und so ein Chromatogramm erstellt. Häufig eingesetzt werden UV-VIS-Detektoren, die die Absorption von sichtbarem oder UV-Licht durch das Eluat messen. Eine Weiterentwicklung dieser Detektoren sind Dioden-Array-Detektoren. Diese können die Absorption der Substanz bei mehreren Wellenlängen gleichzeitig messen. Dadurch kann zu jedem Peak im Chromatogramm ein vollständiges UV-VIS-Spektrum dargestellt werden. Dieses kann Hinweise auf die Identität und Reinheit des entsprechenden Peaks geben. Andere Detektoren sind beispielsweise Fluoreszenzdetektoren, Brechungsindexdetektoren oder ein an die HPLC gekoppeltes Massenspektrometer [28].

Möchte man Substanzen quantifizieren, braucht es einen internen oder externen Standard. Beim externen Standard wird eine Lösung der Substanz, die man in seiner Probe quantifizieren will, in bekannter Konzentration unter den gleichen Bedingungen wie bei der Probenanalyse eingespritzt. Daraus ergibt sich die Relation zwischen der Konzentration der Substanz und der Fläche unter der Kurve des entsprechenden Peaks im Chromatogramm. Diese Fläche unter der Kurve, auch AUC von *Area under the curve*, ist ein Maß für die vorhandene Menge der detektierten Substanz. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung eines internen Standards. Hierbei wird die AUC der zu quantifizierenden Substanz mit der AUC einer anderen Substanz verglichen. Dazu wird der interne Standard zur Probe zugegeben und mitsamt der Probe eingespritzt. Dies hat den Vorteil, dass Einflüsse bei der Probenvorbereitung und bei der Injektion in die HPLC auch den Standard betreffen und somit die Quantifizierung nicht beeinflussen. Nachteil des internen Standards ist, dass eine Substanz gefunden werden muss, die der zu Quantifizierenden ähnlich sein soll, aber nicht die gleiche Retentionszeit haben darf. Dieses Problem liegt bei der Verwendung eines externen Standards nicht vor. Allerdings können Schwankungen in der Analyse der Probenlösung zu einer Beeinflussung der Quantifizierung führen, da der externe Standard unabhängig von der Probe vermessen wird [22].

HPLC-Analyse im Rahmen dieser Arbeit

Die Quantifizierung mittels HPLC eignet sich gut für den vorliegenden Anwendungsfall, da sie eine schnelle, einfache, präzise und reproduzierbare Bestimmung der Konzentration ermöglicht.

Zur Quantifizierung von Linezolid mittels HPLC mussten als erste Schritte eine geeignete Methode entwickelt und daraufhin eine Eichgerade erstellt werden. Als stationäre Phase war eine RP-C18-Säule, als mobile Phase eine Mischung aus destilliertem Wasser mit 0,1 % Ameisensäure (Fließmittel A)



Abbildung 2.7: Ausschnitt aus dem UV-Spektrum von Linezolid

und Acetonitril mit 0,1 % Ameisensäure (Fließmittel B) vorgegeben. Die Detektion erfolgte mittels eines Dioden-Array-Detektors bei 254 nm. Das Absorptionsmaximum von Linezolid liegt bei 252 nm. Das UV-Spektrum von Linezolid ist in Abbildung 2.7 zu sehen.

Zur Entwicklung einer Methode wurde vorhandene Literatur mittels *Sci-Finder* durchsucht. Es fanden sich drei Studien, die isokratisch mit rund 20 % Acetonitril und 80 % Wasser arbeiteten [30; 19; 6]. Eine Studie verwendete Wasser/Acetonitril im Verhältnis 50:50. Hier kam Linezolid aber bei einer sehr kurzen Retentionszeit von 2,8 min [24]. Es wurde daher eine isokratische Fließmittelzusammensetzung von 20 % des Fließmittel B ausprobiert. Dieser Ansatz lieferte zufriedenstellende Ergebnisse. Der Linezolid-Peak kam unter Verwendung dieser Methode bei rund 4,2 Minuten. Das Chromatogramm ist in Abbildung 2.8 zu sehen. Die erreichten 4,2 Minuten entsprechen der ungefähr erwünschten Retentionszeit. Ein früherer Peak ist ungünstig, da dabei die Trennleistung zu gering ist. Eine längere Retentionszeit ist ebenfalls von Nachteil, da es zu unnötigen Zeit- und Lösungsmittelverlusten kommt.

Die isokratische Elution ist gegenüber der Gradientenelution zeitsparender und daher von Vorteil. Bei der Gradientenelution verändert sich durch die Änderung in der Fließmittelzusammensetzung auch der Druck. Daher muss zum Ende jedes Laufes abgewartet werden, bis sich die Anfangs-Fließmittelzusammensetzung und der Anfangs-Druck wieder eingestellt haben, bevor ein neuer Lauf begonnen werden kann. Bei isokratischer Betriebsweise ist dies nicht nötig, was Zeit und Fließmittel spart. Bei der Gradientenelution wird die Konzentration des Fließmittels B kontinuierlich erhöht. Mögliche Verunreinigungen auf der Säule werden durch die hohe B-Konzentration am Ende jedes Laufes entfernt. Daher ist ein möglicher

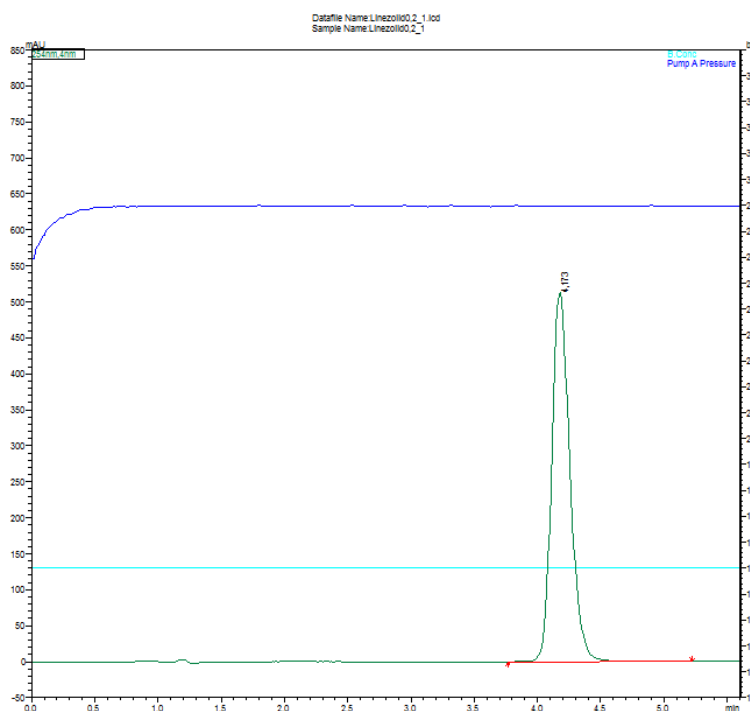


Abbildung 2.8: Chromatogramm von reinem Linezolid: *dunkelblau*: Druckkurve, *türkis*: Konzentration von Fließmittel B, *grün*: Chromatogramm

Tabelle 2.10: Parameter der HPLC-Methode ohne Spülschritt

Time	Module	Command	Value
0,01	Pumps	Solvent B Conc.	20
5,50	Pumps	Solvent B Conc.	20
5,60	Controller	Stop	

Nachteil der isokratischen Elution, dass dieser Spülschritt fehlt. Dies ist bei Reinsubstanzen allerdings von geringerer Bedeutung. Nichtsdestotrotz wurde geprüft, ob das Fehlen des Spülschrittes einen Einfluss auf die Retentionszeit oder die AUC hat. Dafür wurde die gleiche Probe 20 Mal ohne Spülschritt und 20 Mal mit Spülschritt eingespritzt. Es zeigte sich kein Unterschied. Zur Sicherheit wurde aber in weiterer Folge bei jeder Probenanalyse alle zehn Läufe ein Lauf mit Spülschritt eingebaut, um etwaige Verunreinigungen in der Säule zu entfernen. Den Tabellen 2.10, 2.11 und 2.12 sind die genauen Parameter der Methoden zu entnehmen.

Nachdem die Methode entwickelt war, wurde eine Eichgerade für die Quantifizierung erstellt, da diese mittels externem Standard erfolgte. Dazu

Tabelle 2.11: Parameter der HPLC-Methode mit Spülschritt

Time	Module	Command	Value
0,01	Pumps	Solvent B Conc.	20
5,50	Pumps	Solvent B Conc.	20
5,60	Pumps	Solvent B Conc.	95
10,00	Pumps	Solvent B Conc.	95
10,10	Pumps	Solvent B Conc.	20
15,00	Pumps	Solvent B Conc.	20
15,10	Controller	Stop	

Tabelle 2.12: Allgemeine Parameter beider verwendeter HPLC-Methoden

Fluss	0,5 ml/min
Säulenofen-Temperatur	25 °C
Autosampler-Temperatur	10 °C
Injektionsvolumen	5 µl

wurde Linezolid als Reinsubstanz eingewogen und damit eine Verdünnungsreihe erstellt. Es wurden fünf verschiedene Konzentrationen von 0,05 mg/ml bis 1 mg/ml jeweils fünf Mal eingespritzt. Dadurch konnte die Relation zwischen Linezolid-Konzentration und Area under the Curve hergestellt werden. Die Berechnung erfolgte mittels LabSolutions. Daraus ergab sich die Formel $c[\text{mg/ml}] = 0,0000000333943 * AUC - 0,00495586$. Das Bestimmtheitsmaß R^2 betrug 0,999815.

Bei der Probenanalyse wurden alle Proben zwei Mal in die HPLC eingespritzt. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die HPLC selbst auszuschließen, wurde in regelmäßigen Abständen eine Linezolid-Lösung bekannter Konzentration als „Quality Control“-Sample eingespritzt und die Wiederfindung kontrolliert.

2.2.3 Hemmhoftest

Allgemeines zum Hemmhoftest

Der Hemmhoftest, auch Plättchentest oder Agardiffusionstest, dient zur Bestimmung der antibiotischen Aktivität einer Probe, zum anderen kann damit die Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber antibiotisch wirksamen Substanzen getestet werden. Dazu werden auf eine mit Bakterien beimpfte Nähragarplatte ein oder mehrere Filterplättchen gelegt, die mit einem Antibiotikum getränkt sind. Das Antibiotikum diffundiert daraufhin in den Agar, wo es das Bakterienwachstum hemmt. Um das Plättchen ent-

steht ein Konzentrationsgefälle. Nahe am Filterplättchen herrschen hohe Konzentrationen des Antibiotikums, mit zunehmender Entfernung sinkt die Konzentration. Unterschreitet die Konzentration des Antibiotikums die minimale Hemmkonzentration, wird das Bakterienwachstum nicht mehr ausreichend gehemmt und es kommt bei der Inkubation der Platten zur Ausbildung von Kolonien. Es zeigt sich also nach Inkubation der Agarplatten, dass der Bakterienrasen von kreisförmigen Hemmhöfen, also Zonen ohne Bakterienwachstum, unterbrochen wird [14]. Da der Hemmhofdurchmesser als Maß für die antibiotische Wirkstärke einer Probe dient, wurde im Rahmen dieser Arbeit der Hemmhof als ergänzende Analyse zur Konzentrationsbestimmung mittels HPLC herangezogen.

Hemmhoftests im Rahmen dieser Arbeit

Die *Bacillus subtilis*-Platten wurden bei ca 6 °C im Kühlschrank gelagert. Eine Stunde bevor die Probe aufgetragen werden sollte, wurden sie aus dem Kühlschrank genommen und für die restliche Zeit bei Raumtemperatur gelagert. Das Auftragen der Probe erfolgte im Laminar Air Flow. Auf jede Bakterienplatte wurden zwei Filterplättchen gesetzt. Pro Platte wurde auf je ein Filterplättchen 5 µl der Probe aus Beutel A und 5 µl der Probe aus Beutel B mit einer Kolbenhubpipette aufgetragen. Pro Probennahme wurden zwei *Bacillus subtilis*-Platten verwendet, es wurde also eine Doppelbestimmung durchgeführt. Nach dem Auftragen wurden die Platten für 24 Stunden bei 37 °C inkubiert und danach der Hemmhofdurchmesser abgemessen. Eine solche inkubierte Platte ist in Abbildung 2.9 zu sehen.

Um eine Beeinflussung des Ergebnisses durch die Dialyselösungen selbst auszuschließen, wurden zu Beginn alle vier PD-Lösungen auf die Platten pipettiert und diese daraufhin inkubiert. Nach 24 Stunden zeigte sich bei keiner der Platten ein Hemmhof, es kann also mit dieser Methode die ausschließliche antibiotische Wirkung des in der Probe vorhandenen Linezolid gezeigt werden.

Da im Rahmen dieser Arbeit *Bacillus subtilis*-Platten aus mehreren Herstellungschargen verwendet wurden, wurde auf jeweils eine Platte jeder Charge eine Linezolid-Lösung bekannter Konzentration, „Quality Control“ genannt, aufgetragen und der Hemmhofdurchmesser bestimmt. Der Hemmhofdurchmesser dieser „Quality Control“ der ersten verwendeten Platten-Charge wurde als Referenzdurchmesser gewählt. Alle „Quality Control“-Hemmhofdurchmesser wurden auf diesen Referenzdurchmesser bezogen und damit für jede Charge ein Korrekturfaktor berechnet. Alle Hemmhofdurchmesser, die auf Platten einer Charge bestimmt wurden, wurden mit dem jeweiligen Korrekturfaktor multipliziert. Dadurch wurde eine bessere

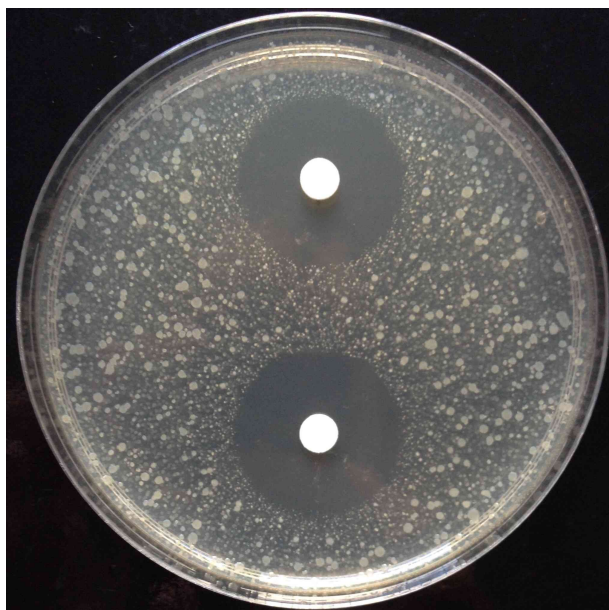


Abbildung 2.9: Inkubierte *B. subtilis*-Platte der Probennahme *Extraneal* bei 25 °C und 0 h, oben ist die Probe aus Beutel A zu sehen, unten die aus Beutel B

Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet, da die verschiedenen Chargen sehr unterschiedliche Ergebnisse lieferten. Bei den letzten beiden verwendeten Chargen wurde nicht nur ein „Quality Control“-Durchmesser bestimmt, sondern mehrere QC-Durchmesser an verschiedenen Tagen. Dies wurde deshalb gemacht, da die letzten beiden Chargen über den gesamten Haltbarkeitszeitraum von drei Wochen verwendet wurden und während dieser Zeit eine Zunahme der Hemmhofdurchmesser zu sehen war. Die ersten drei verwendeten Chargen wurden jeweils nur über einen kürzeren Zeitraum eingesetzt. Während dieser Zeit blieben die Hemmhofdurchmesser in etwa konstant. Wurden mehrere QC-Durchmesser pro Charge bestimmt, wurden die Hemmhofdurchmesser der Proben mit dem jeweils zuletzt bestimmten Korrekturfaktor multipliziert. Genauere Informationen zur Berechnung und eine Auflistung der Korrekturfaktoren finden sich in Anhang B.2.

Aus logistischen Gründen konnten nicht zu allen Probennahmezeitpunkten Hemmhofdurchmesser bestimmt werden. Die Analyse mittels HPLC fand jedenfalls bei allen Probennahmen statt.

KAPITEL 3

Ergebnisse

Das folgende Kapitel soll einen Überblick über die erhaltenen Ergebnisse liefern. Detaillierte Tabellen und Graphen sowie eine kurze Erläuterung zu Tabellen und Graphen finden sich in Anhang C.

3.1 Leerwertanalysen

3.1.1 Linezolid in Wasser

Linezolid in Wasser bei 6 °C

Bei den durchgeführten Analysen von *Zyvoxid* in Wasser bei Lagerung bei 6 °C konnte über den Messungszeitraum keine Abnahme der Linezolid-Konzentration beobachtet werden. Dies ist Abbildung 3.1 und Tabelle 3.1 zu entnehmen.

Tabelle 3.1: Überblick über Linezolid in Wasser bei 6 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe (100 % $\hat{=}$ 0,24 mg/ml bei *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1*, 36 % 37 °C sowie *Physioneal 2*, 27 % 37 °C bzw. 100 % $\hat{=}$ 0,56 mg/ml bei *Physioneal 1*, 36 % 6 °C und 25 °C sowie *Physioneal 2*, 27 % 6 °C und 25 °C); die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
Parallelbestimmung zu Extraneal 6 °C	
0	103,05
336	103,01

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
Parallelbestimmung zu Nutrineal 6 °C	
0	103,11
336	103,59
Parallelbestimmung zu Physioneal 1,36 % 6 °C	
0	102,95
336	103,28
Parallelbestimmung zu Physioneal 2,27 % 6 °C	
0	103,80
336	103,96

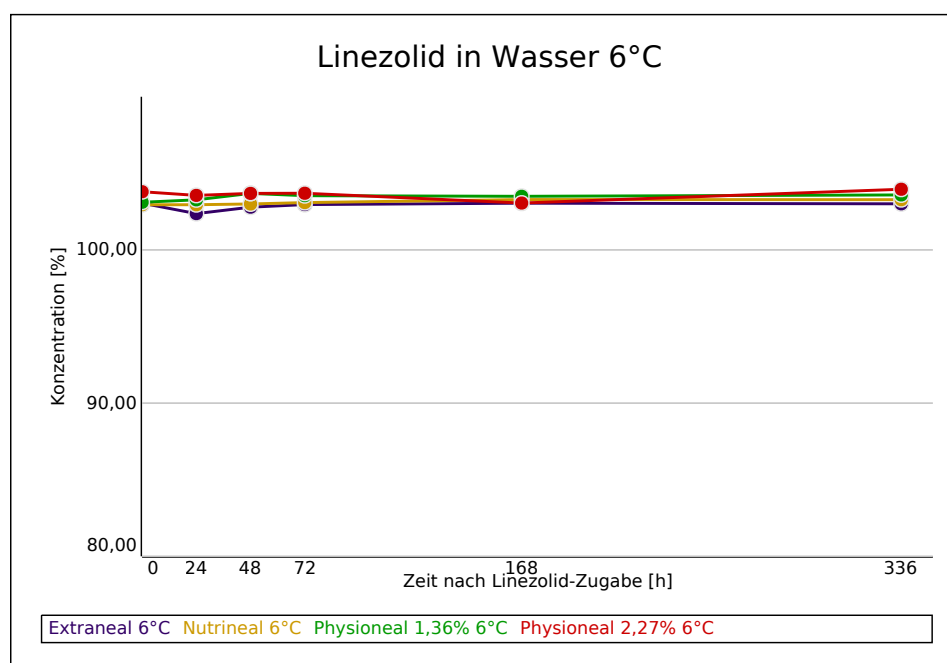


Abbildung 3.1: Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei den Parallelbestimmungen zu *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 6 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Linezolid in Wasser bei 25 °C

Bei den Bestimmungen von Linezolid in Wasser parallel zu *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 25 °C konnte über den Messzeitraum keine Abnahme der Linezolid-Konzentration beobachtet werden. Dies ist Abbildung 3.2 und Tabelle 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 3.2: Überblick über Linezolid in Wasser bei 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe (100 % $\hat{=}$ 0,24 mg/ml bei *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* 37 °C sowie *Physioneal 2,27 %* 37 °C bzw. 100 % $\hat{=}$ 0,56 mg/ml bei *Physioneal 1,36 %* 6 °C und 25 °C sowie *Physioneal 2,27 %* 6 °C und 25 °C)

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
Parallelbestimmung zu Extraneal 25 °C	
0	102,59
336	103,10
Parallelbestimmung zu Nutrineal 25 °C	
0	103,06
336	103,62
Parallelbestimmung zu Physioneal 1,36 % 25 °C	
0	103,20
336	103,78
Parallelbestimmung zu Physioneal 2,27 % 25 °C	
0	103,26
336	103,59

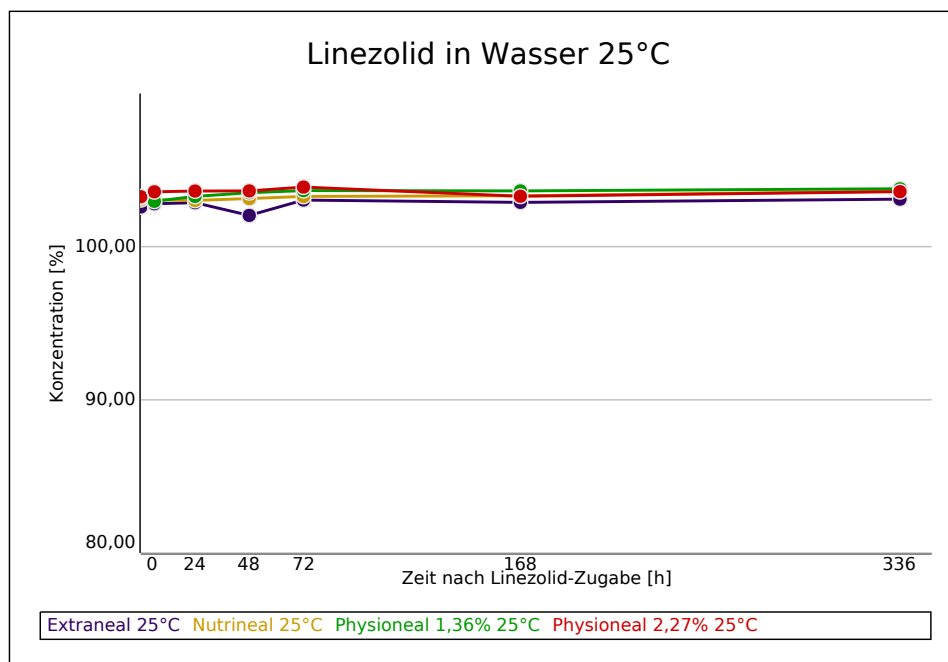


Abbildung 3.2: Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei den Parallelbestimmungen zu *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Linezolid in Wasser bei 37 °C

Es konnte bei den durchgeführten Analysen keine Abnahme der Linezolid-Konzentration bei Lagerung von *Zyvoxid* in Wasser bei 37 °C festgestellt werden, wie in Abbildung 3.3 und Tabelle 3.3 zu sehen ist.

Tabelle 3.3: Überblick über Linezolid in Wasser bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe (100 % $\hat{=}$ 0,24 mg/ml bei *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* 37 °C sowie *Physioneal 2,27 %* 37 °C bzw. 100 % $\hat{=}$ 0,56 mg/ml bei *Physioneal 1,36 %* 6 °C und 25 °C sowie *Physioneal 2,27 %* 6 °C und 25 °C); die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
Parallelbestimmung zu Extraneal 37 °C	
0	104,43
336	103,27
Parallelbestimmung zu Nutrineal 37 °C	
0	103,26
336	103,81
Parallelbestimmung zu Physioneal 1,36 % 37 °C	
0	103,39
336	103,68
Parallelbestimmung zu Physioneal 2,27 % 37 °C	
0	103,48
336	103,60

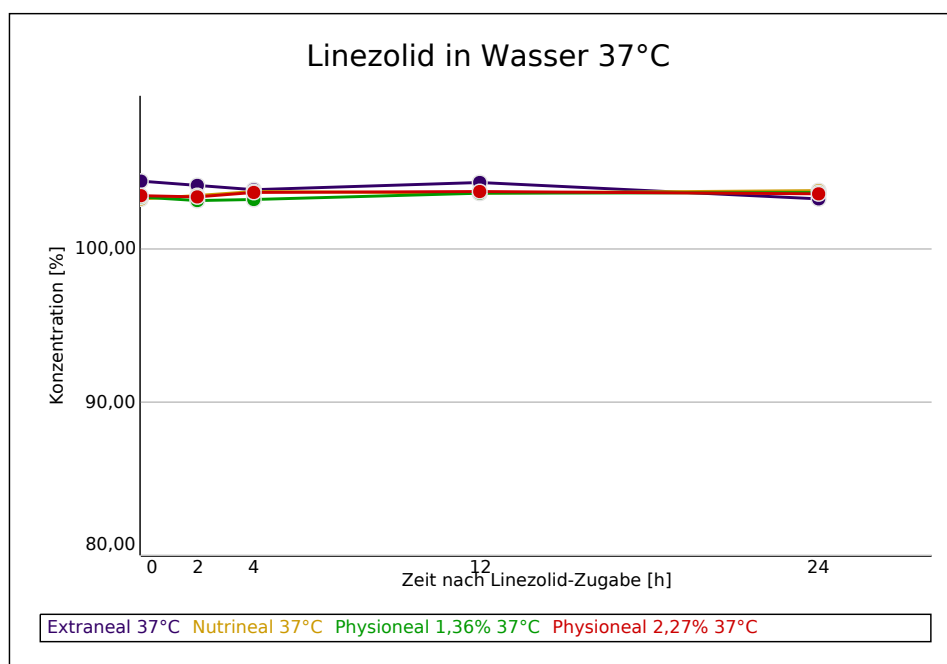


Abbildung 3.3: Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei den Parallelbestimmungen zu *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Es zeigte sich also, dass Linezolid bei Verdünnung der *Zyvoxid*-Infusionslösung mit Wasser bei 6 °C und 25 °C bzw. 37 °C über einen Zeitraum von 2 Wochen bzw. 24 Stunden stabil ist. Eine etwaige Abnahme der Linezolid-Konzentration bei Zugabe zu Peritonealdialyselösungen wäre also ausschließlich auf eine Interaktion zwischen Antibiotikum und Dialyselösung zurückzuführen.

3.1.2 Wasser in Peritonealdialyselösung

Bei den HPLC-Analysen der Leerwerte von Wasser in Peritonealdialyselösungen konnten während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine Peaks gefunden werden, welche die Quantifizierung von Linezolid beeinflussen hätten können. Es haben also weder die Inhaltsstoffe der Dialyselösungen noch etwaige Abbauprodukte die Quantifizierung beeinflusst.

3.2 Probenanalysen

3.2.1 Extraneal

HPLC

Die HPLC-Analyse zeigte, dass es bei Zugabe von Linezolid zu *Extraneal* bei Lagerung bei 6 °C und 25 °C über einen Zeitraum von zwei Wochen zu keiner Abnahme der Konzentration kommt. Bei Lagerung bei einer Temperatur von 37 °C kam es im Verlauf von 24 Stunden zu einer geringfügigen Abnahme der Linezolid-Konzentration. Dies ist in Tabelle 3.4 sowie in den Abbildungen 3.4 und 3.5 zu sehen.

Tabelle 3.4: Überblick über Linezolid in *Extraneal* bei HPLC-Analyse: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
6 °C	
0	102,20
336	101,69
25 °C	
0	102,22
336	103,05
37 °C	
0	104,57
24	103,19

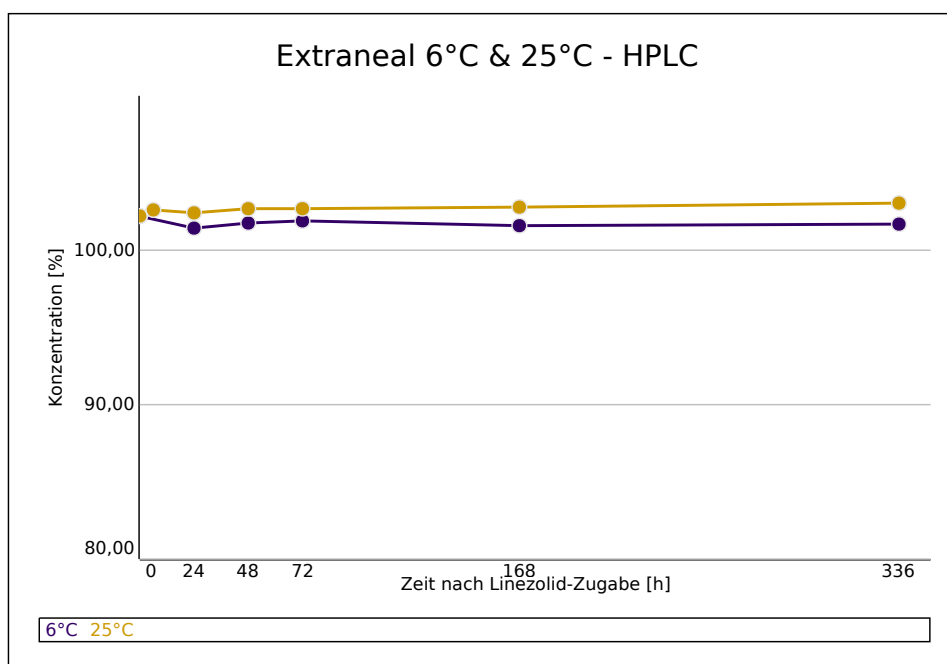


Abbildung 3.4: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Extraneal* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

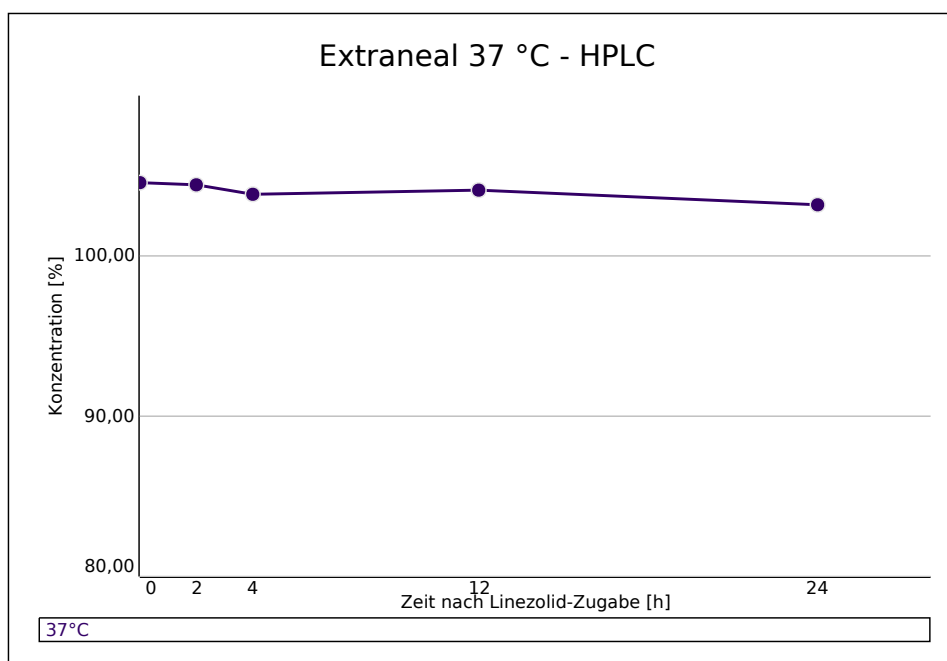


Abbildung 3.5: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Extraneal* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Hemmhoftest

Auch im Hemmhoftest zeigte sich eine im Allgemeinen stabile antibiotische Aktivität. Bei der Lagerung bei 6 °C zeigte sich ein bis zwei Wochen nach Beginn der Probennahme eine leichte Abnahme. Es ist aber anzumerken, dass es bei der Bestimmung der Hemmhofdurchmesser generell zu Schwankungen kam. So stiegen die Durchmesser der Probenreihe bei 6 °C von der ersten Messung zur Messung nach 72 h um fast 0,2 cm an und sanken dann wieder ab. Die Durchmesser der letzten Messung waren um 0,1–0,2 cm kleiner als die der ersten Messung. Dies dürfte also im Bereich der Schwankungsbreite dieser Methode liegen. Ein Überblick über die Hemmhofdurchmesser ist der Tabelle 3.5 sowie den Abbildungen 3.6 und 3.7 zu entnehmen.

Tabelle 3.5: Überblick über Linezolid in *Extraneal* bei Hemmhoftestung: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Durchmesser [cm]
6 °C	
0	2,71
336	2,55
25 °C	
0	2,69
336	2,79
37 °C	
0	2,60
24	2,66

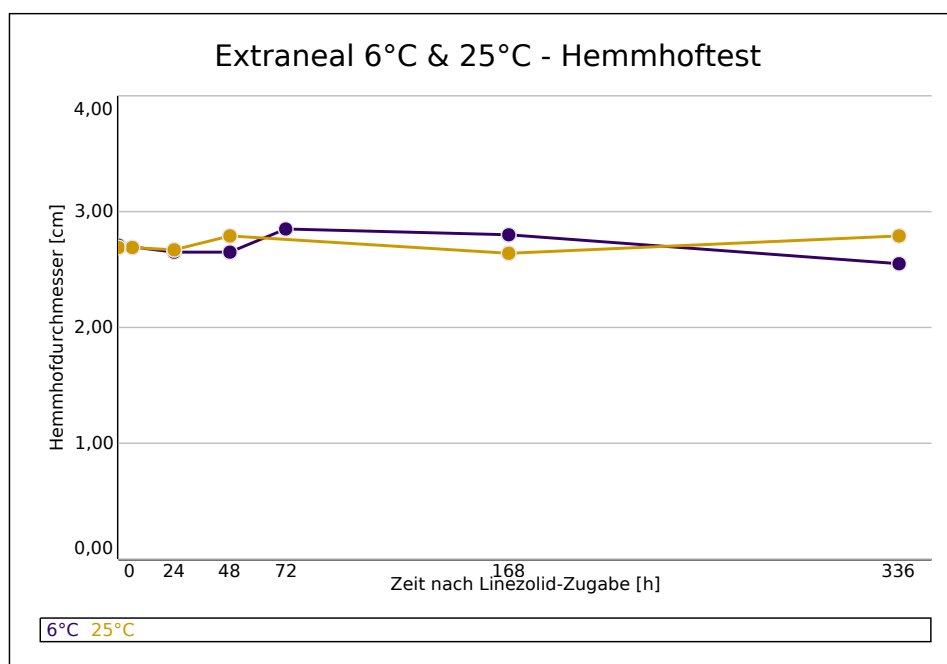


Abbildung 3.6: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Extraneal* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

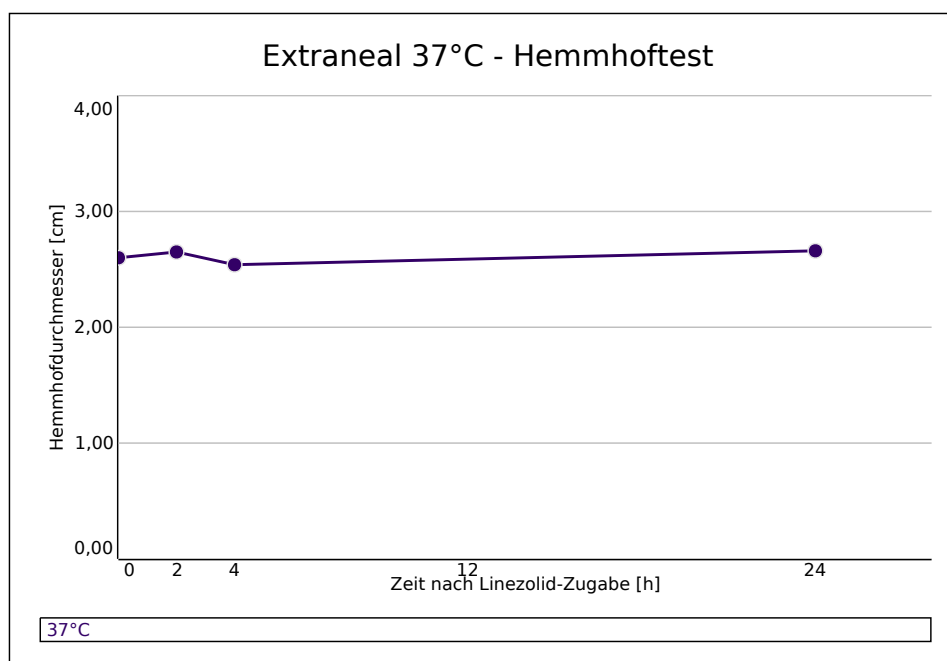


Abbildung 3.7: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Extraneal* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

Die Analysen ergaben also sowohl mittels HPLC als auch mittels Hemmhoftest, dass Linezolid bei Zugabe zu *Extraneal* damit kompatibel ist und über einen Zeitraum von zwei Wochen bei 6 °C und 25 °C beziehungsweise 24 Stunden bei 37 °C stabil ist.

3.2.2 Nutrineal

HPLC

Bei der Bestimmung der Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Nutrineal* zeigte sich, dass die Konzentration bei Lagerung bei allen drei untersuchten Temperaturen über die Messzeiträume stabil bleibt. Es kam zu keiner Abnahme der Konzentration. Dies wird auch in Tabelle 3.6 und in den Abbildungen 3.8 und 3.9 deutlich.

Tabelle 3.6: Überblick über Linezolid in *Nutrineal* bei HPLC-Analyse: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
6 °C	
0	102,39
336	102,08
25 °C	
0	102,58
336	102,95
37 °C	
0	102,45
24	102,53

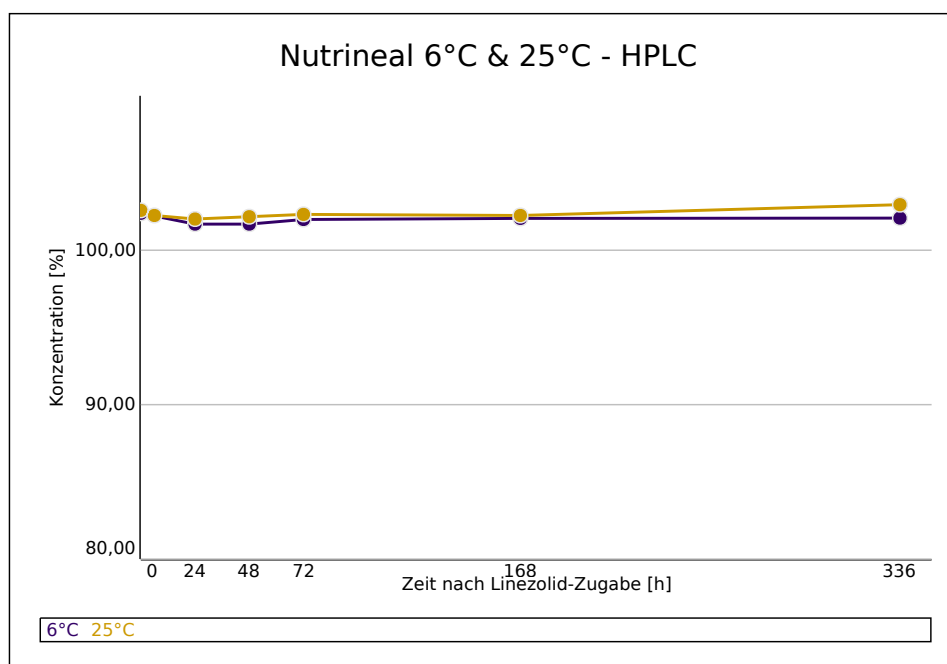


Abbildung 3.8: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Nutrinal* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

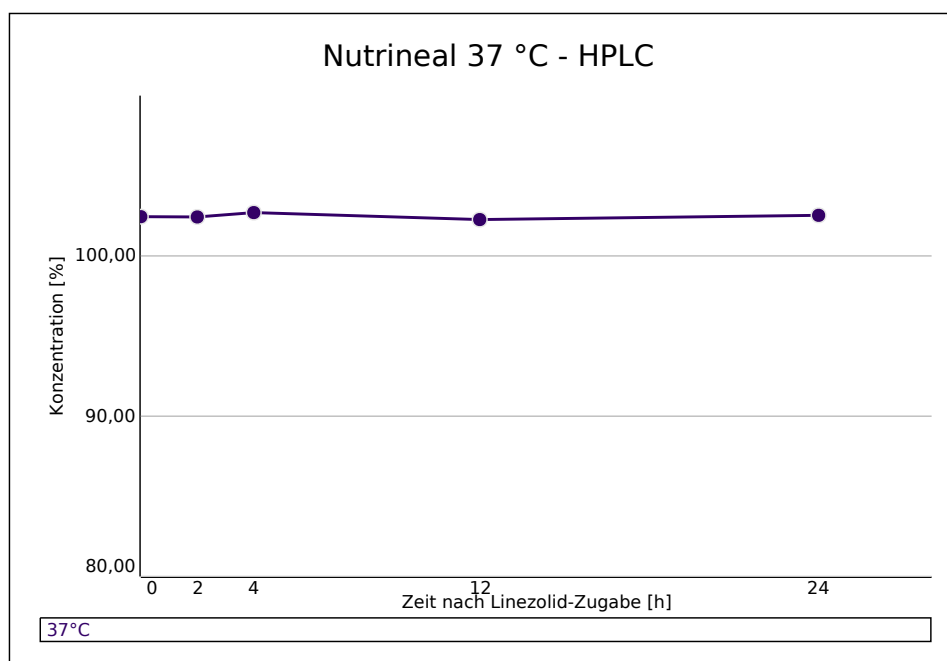


Abbildung 3.9: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Nutrinal* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Hemmhof-test

Das Bild, dass die HPLC-Analyse ergab, zeigte sich auch bei der Hemmhof-testung. Die Durchmesser der Hemmhöfe blieben bei allen Bestimmungen gleich groß, wie der Tabelle 3.7 und den Abbildungen 3.10 und 3.11 zu entnehmen ist. Es zeigte sich also keine Veränderung der antibiotischen Aktivität der Proben.

Tabelle 3.7: Überblick über Linezolid in *Nutrineal* bei Hemmhof-testung: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Durchmesser [cm]
6 °C	
0	2,52
336	2,54
25 °C	
0	2,56
336	2,54
37 °C	
0	2,49
24	2,53

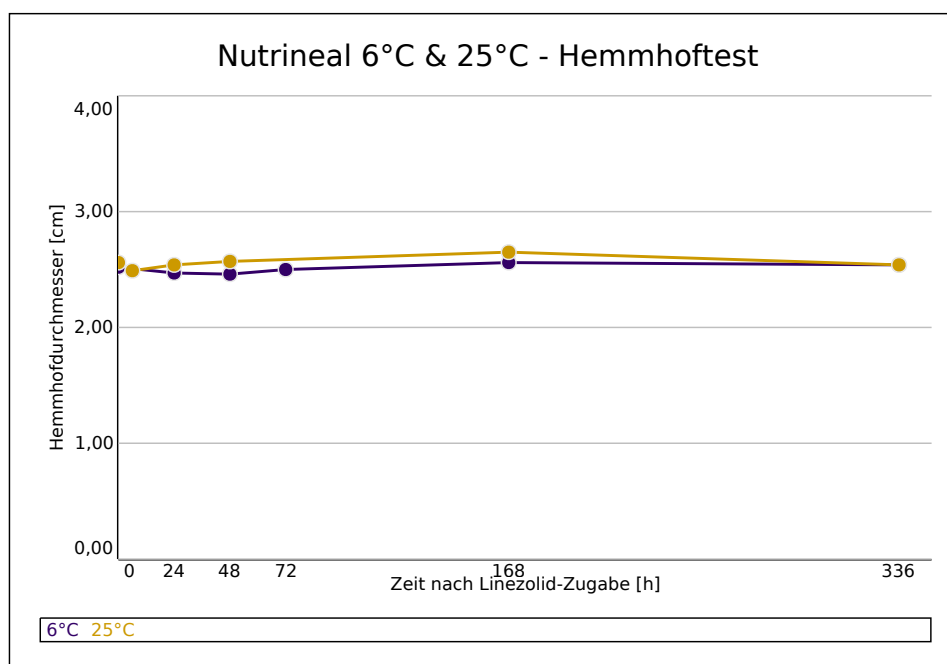


Abbildung 3.10: Hemmhofdurchmesser von Linezolid in *Nutrineal* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

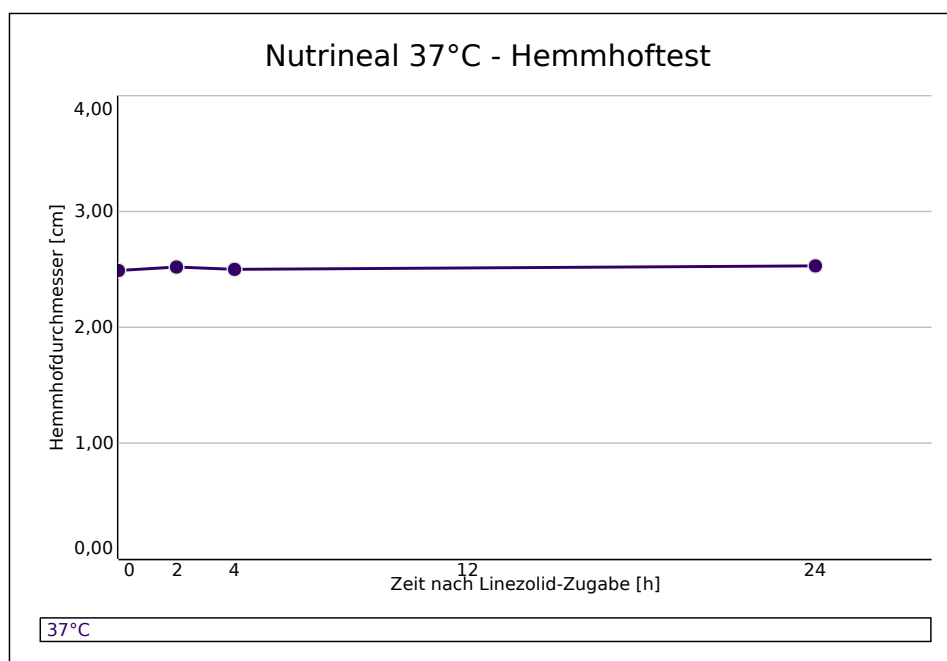


Abbildung 3.11: Hemmhofdurchmesser von Linezolid in *Nutrineal* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

Linezolid in *Nutrineal* ist bei 6 °C, 25 °C und 37 °C über die gewählten Messzeiträume stabil. Dies ließ sich sowohl durch die HPLC-Analyse als auch durch die Hemmhoftests zeigen.

3.2.3 Physioneal 1,36 %

HPLC

Die HPLC-Analyse von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* ergab, dass die Linezolid-Konzentration über den Zeitraum von zwei Wochen bei 6 °C und 25 °C und über 24 Stunden bei 37 °C stabil ist, da es zu keinen Veränderungen in den gemessenen Konzentrationen kam. Dies wird in Tabelle 3.8 und in den Abbildungen 3.12 und 3.13 deutlich.

Tabelle 3.8: Überblick über Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei HPLC-Analyse: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
6 °C	
0	101,61
336	102,04
25 °C	
0	101,84
336	102,70
37 °C	
0	101,51
24	102,54

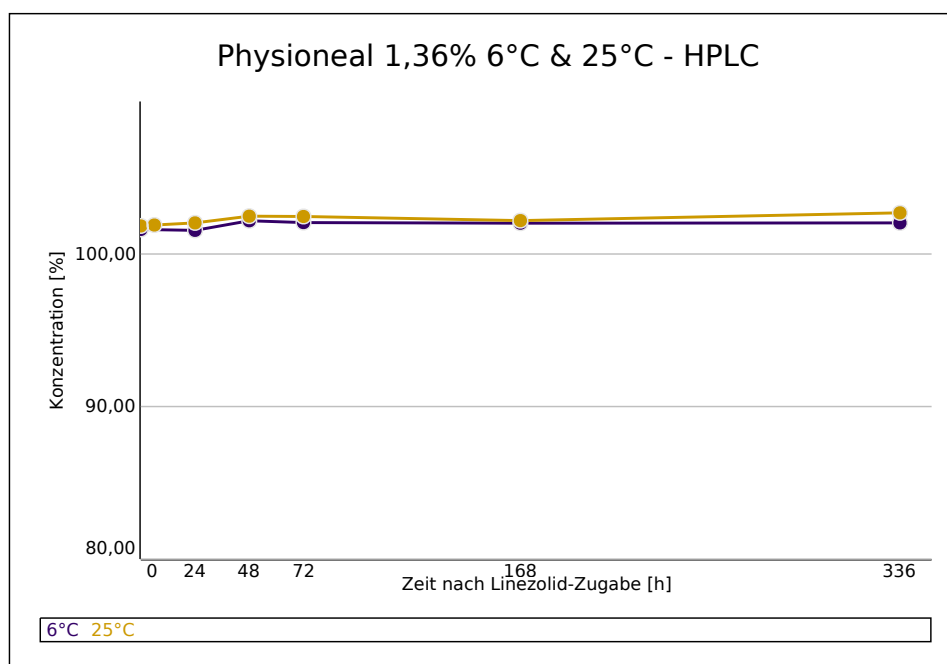


Abbildung 3.12: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei 6°C und 25°C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

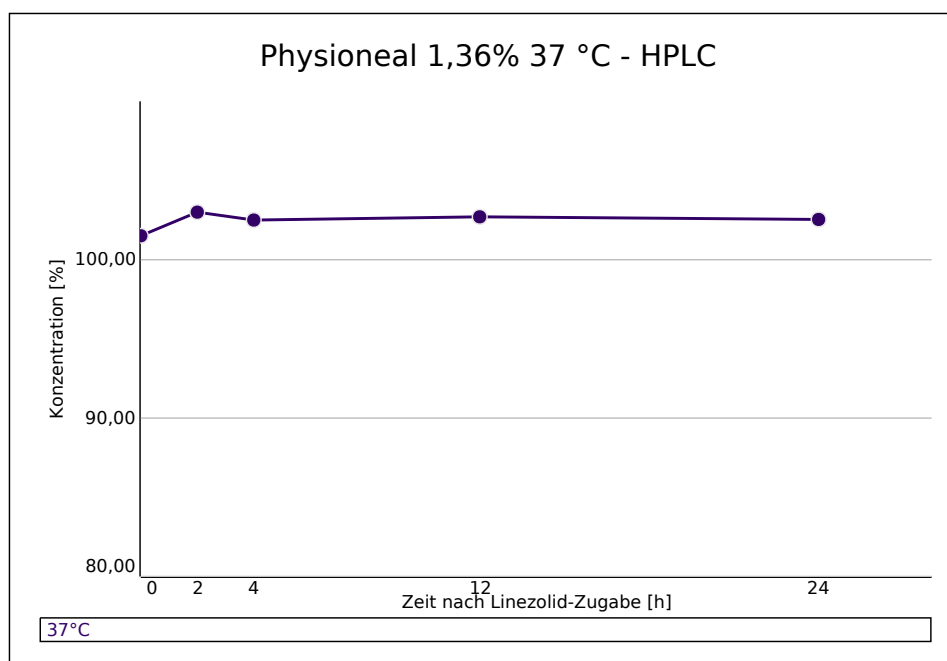


Abbildung 3.13: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei 37°C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Hemmhoftest

Bei den Hemmhoftests von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* zeigte sich bei 6 °C und 25 °C eine leichte Abnahme der Hemmhofdurchmesser im Zeitraum von 0–24 h nach Beginn der Probenreihen. Danach blieben die Durchmesser konstant. Die Abnahme bewegt sich in einem Bereich von etwa 0,2 cm, entspricht also in etwa der Abnahme bei *Extraneal* bei 6 °C. Bei Lagerung der Beutel bei 37 °C zeigte sich über den Zeitraum von 24 Stunden keine Abnahme der Hemmhofdurchmesser. Dies ist auch Tabelle 3.9 sowie den Abbildungen 3.14 und 3.15 zu entnehmen. Wie in Anhang C.2 erwähnt, wurde bei der Bestimmung von *Physioneal 1,36 %* bei 6 °C nach 336 h der Hemmhoftest auf Grund ungewöhnlich niedriger Werte wiederholt. In der hier abgebildeten Tabelle und Abbildung sind die Werte der Wiederholung dargestellt.

Tabelle 3.9: Überblick über Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei Hemmhoftestung: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe; Es ist zu beachten, dass Linezolid bei 6 °C und 25 °C in einer höheren Konzentration vorliegt, als bei 37 °C, daher sind bei diesen Probenreihen die Hemmhofdurchmesser größer.

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Durchmesser [cm]
6 °C	
0	3,39
336	3,03
25 °C	
0	3,37
336	3,14
37 °C	
0	2,59
24	2,71

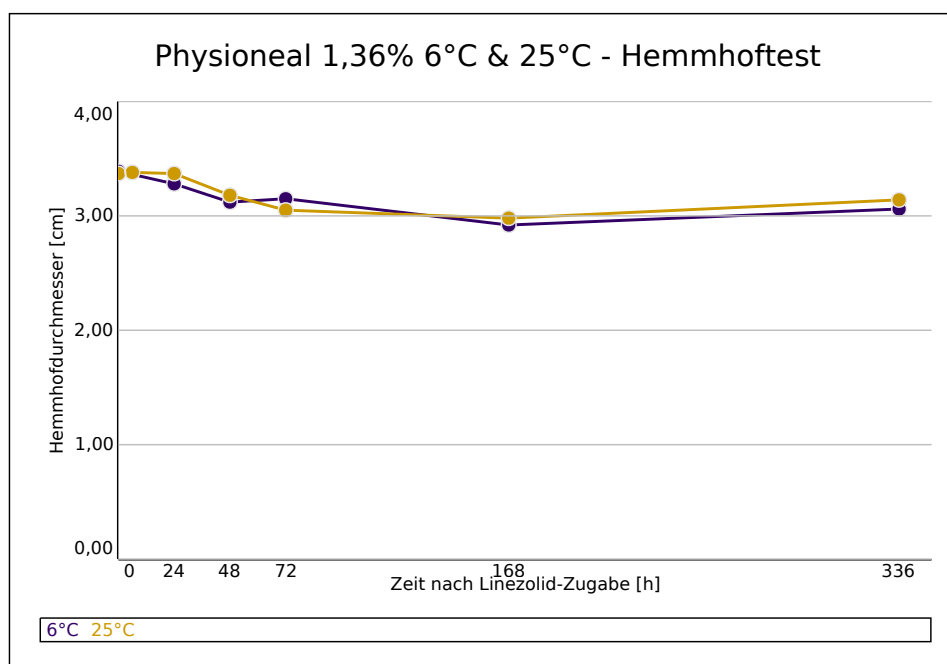


Abbildung 3.14: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

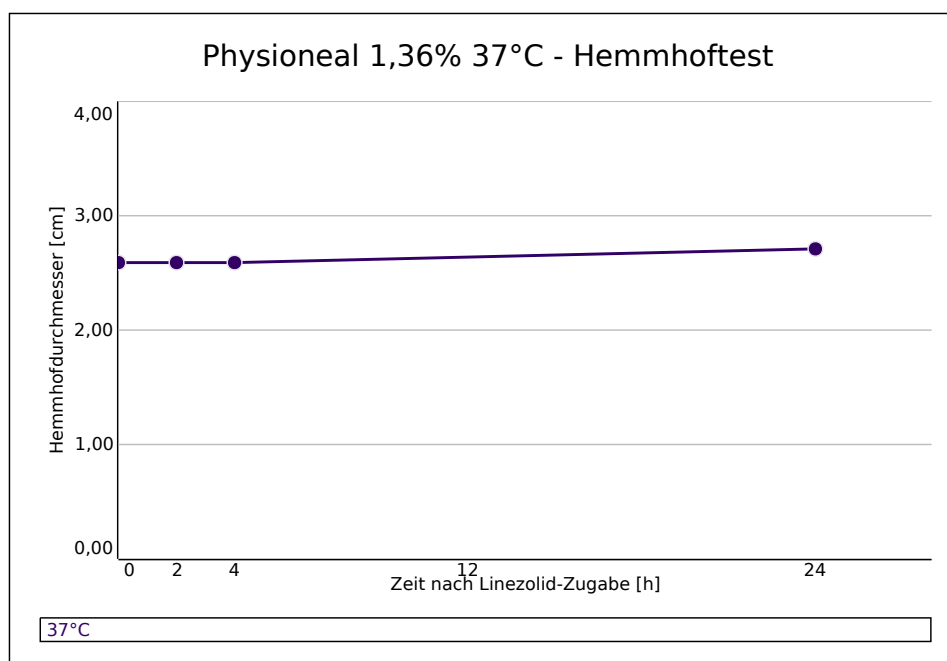


Abbildung 3.15: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Physioneal 1,36 %* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

Die leichte Abnahme der Hemmhofdurchmesser zu Beginn der Probenreihen von 6 °C und 25 °C lässt sich durch die HPLC-Analyse nicht bestätigen. Diese zeigt konstante Linezolid-Konzentrationen bei allen drei Lagertemperaturen.

3.2.4 Physioneal 2,27 %

HPLC

Auch bei der Analyse von Linezolid in *Physioneal 2,27 %* mittels HPLC zeigte sich, dass Linezolid bei allen gewählten Messbedingungen mit *Physioneal 2,27 %* kompatibel und darin stabil ist, siehe dazu auch Tabelle 3.10 und Abbildung 3.16 sowie Abbildung 3.17.

Tabelle 3.10: Überblick über Linezolid in *Physioneal 2,27 %* bei HPLC-Analyse: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Konzentrationen [%]
6 °C	
0	103,32
336	102,84
25 °C	
0	102,56
336	103,11
37 °C	
0	103,07
24	103,02

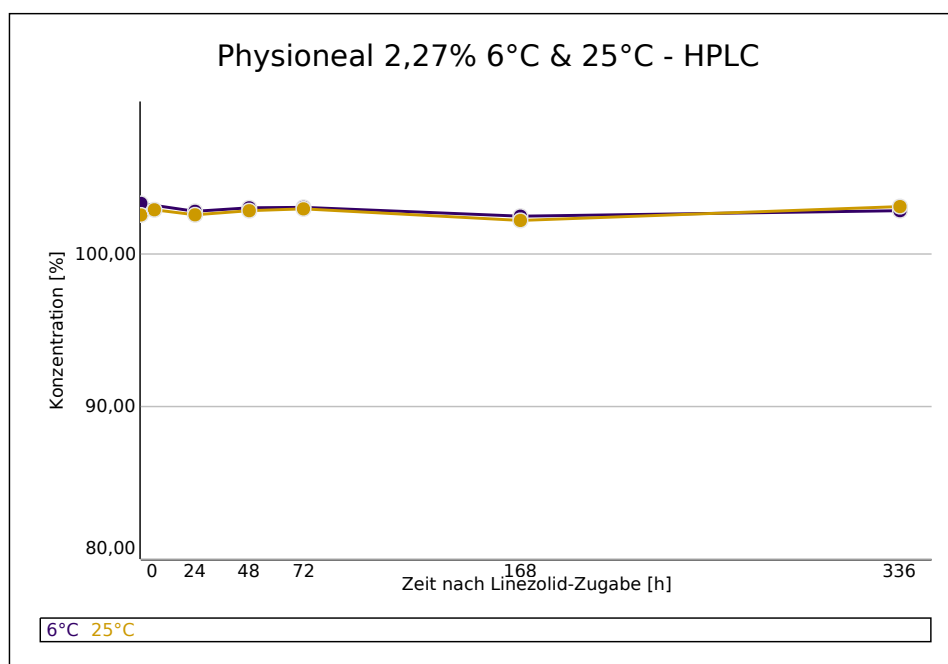


Abbildung 3.16: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Physioneal 2,27%* bei 6°C und 25°C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

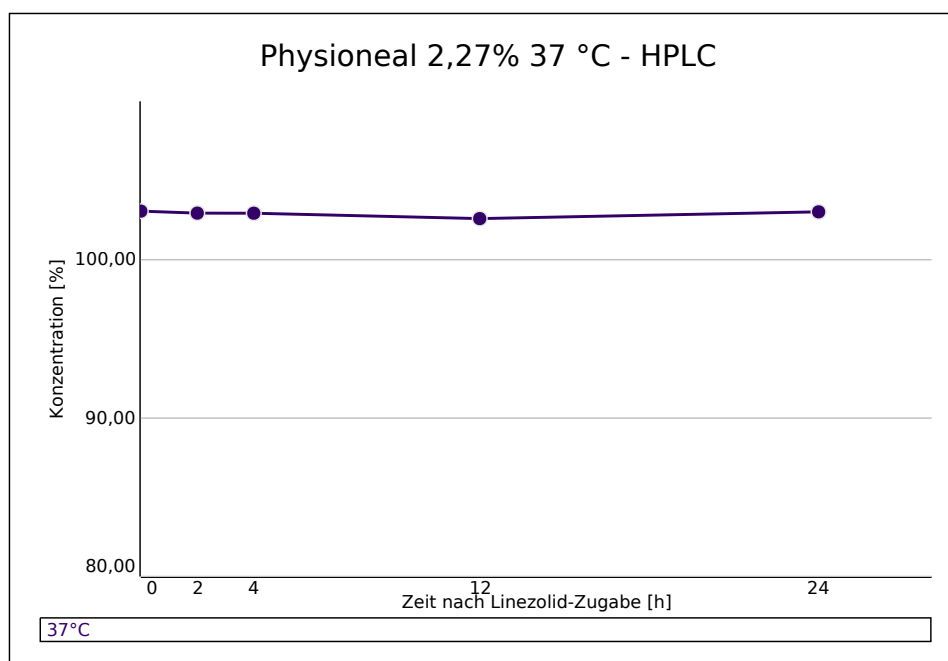


Abbildung 3.17: Konzentrationsverläufe von Linezolid in *Physioneal 2,27%* bei 37°C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der bestimmten Konzentrationen in % pro Zeitpunkt

Hemmhoftest

Die Ergebnisse der HPLC-Analyse ließen sich auch in den Hemmhoftests bestätigen. Auch hier blieben die Hemmhofdurchmesser bei allen Probenreihen konstant und zeigen daher eine stabile antibiotische Aktivität an, was in Tabelle 3.11 und in den Abbildungen 3.18 und 3.19 deutlich wird. Wie bei den detaillierten Ergebnissen in Anhang C.2 ersichtlich, zeigte sich bei der Testung bei 6 °C bei Messung nach 24 Stunden bei Beutel A ein viel zu niedriger Wert von 2,45 cm. Dieser Wert war offensichtlich ein Ausreißer, da sich alle darauffolgenden Werte wieder im Bereich von 3 cm bewegten. Daher wurden die Durchmesser von Beutel A bei der Probennahme nach 24 Stunden nicht für die Berechnung des Mittelwerts für den Übersichts-Graphen in diesem Kapitel herangezogen.

Tabelle 3.11: Überblick über Linezolid in *Physioneal 2,27 %* bei Hemmhoftestung: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm des ersten und letzten Messzeitpunktes jeder Probenreihe; Es ist zu beachten, dass Linezolid bei 6 °C und 25 °C in einer höheren Konzentration vorliegt, als bei 37 °C, daher sind bei diesen Probenreihen die Hemmhofdurchmesser größer.

Zeitpunkt [h]	Mittelwert der Durchmesser [cm]
6 °C	
0	3,05
336	3,09
25 °C	
0	3,06
336	3,09
37 °C	
0	2,76
24	2,73

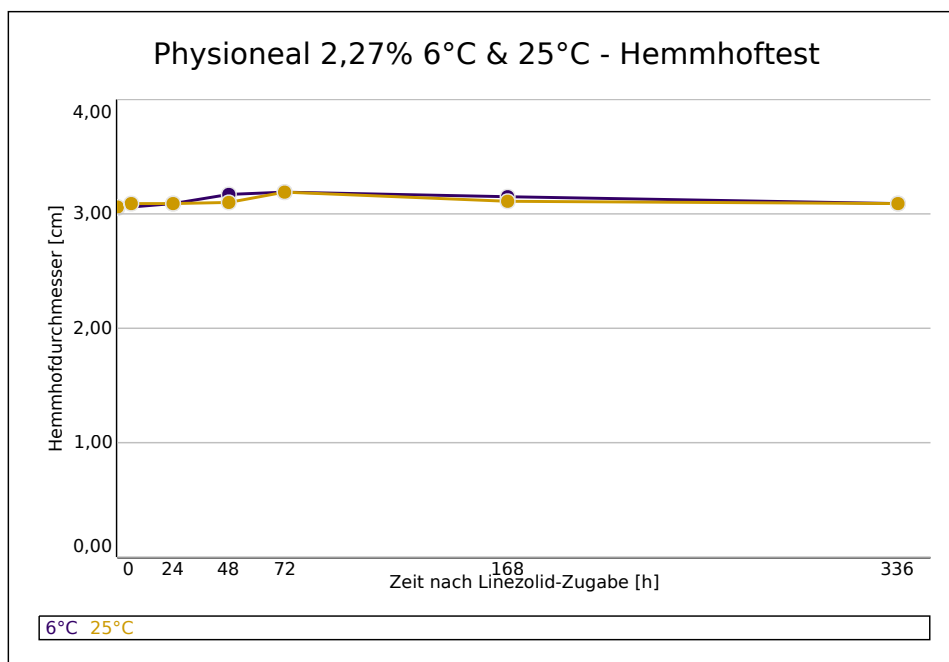


Abbildung 3.18: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Physioneal 2,27%* bei 6 °C und 25 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

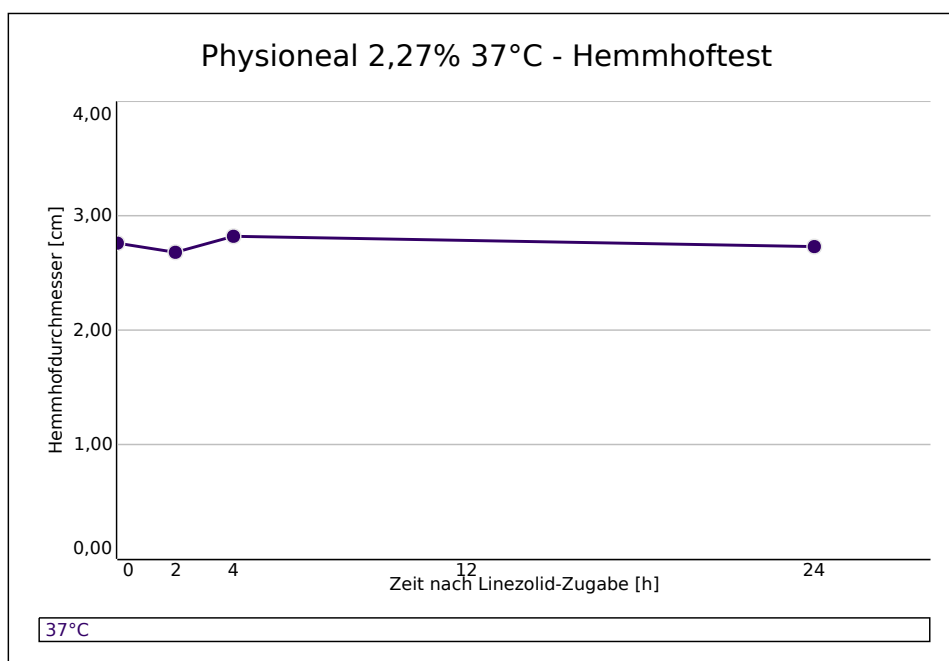


Abbildung 3.19: Hemmhoftdurchmesser von Linezolid in *Physioneal 2,27%* bei 37 °C: dargestellt wird jeweils der Mittelwert der Durchmesser von Beutel A und B in cm jedes Zeitpunktes

Linezolid ist also bei Zugabe zu *Physioneal 2,27 %* und Lagerung bei 6 °C und 25 °C beziehungsweise 37 °C und Lagerung über zwei Wochen beziehungsweise 24 Stunden stabil, was sich durch HPLC-Analyse und Hemmhoftests zeigen ließ.

3.2.5 Zusammenfassung

Alle durchgeführten Messungen mittels HPLC sowie mittels Kultur von *B. subtilis*-Platten kamen zu dem Ergebnis, dass Linezolid mit *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* kompatibel ist und bei Mischung von *Zyvoxid* mit den untersuchten Peritonealdialyselösungen bei 6 °C und 25 °C über einen Zeitraum von 2 Wochen und bei 37 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden stabil ist.

KAPITEL 4

Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, ob die Zugabe von Linezolid zu den Peritonealdialyselösungen *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* möglich ist. Dies wäre die Voraussetzung für den intraperitonealen Einsatz von Linezolid bei Peritonitiden, die durch die Anwendung der Peritonealdialyse ausgelöst wurden. Der intraperitoneale Einsatz von Antibiotika wird von der ISPD favorisiert [20], gleichzeitig fordern aber die Fachinformationen für die PD-Lösungen, dass die Verträglichkeit von Arzneimitteln mit den Lösungen vor dem Zusetzen geprüft werden muss [7; 9; 10]. Im Folgenden werden die verwendeten Methoden und die erhaltenen Ergebnisse diskutiert.

Diskussion der Methoden

Als Methoden wurden die Konzentrationsbestimmung mittels HPLC und die Messung der antibiotischen Aktivität mittels Hemmhoftests gewählt. Hierbei ist die HPLC-Analytik zweifelsfrei die präzisere Analysemethode. Die Ergebnisse der Hemmhoftests zeigten deutliche Schwankungen. Es gab große Unterschiede zwischen den verwendeten Chargen. Dies wurde durch den Einsatz von Referenzlösungen und durch Normierung der Durchmesser ausgeglichen. Aber auch innerhalb der Chargen gab es Schwankungen, abhängig vor allem vom Alter der Charge, aber möglicherweise auch von äußeren Einflüssen oder von Unterschieden in der Zusammensetzung der Platten einer Charge. Diese Schwankungen könnten nach Meinung der Autorin ausgeglichen werden, wenn auf jede Platte auf ein Filterplättchen eine definierte Menge einer Referenzlösung und auf ein zweites Filterplättchen die Probenlösung aufgetragen werden würde. So würden allfällige Einflüsse auf eine

Platte auch die Referenz betreffen und der ermittelte Proben-Durchmesser könnte mit Hilfe eines Referenz-Durchmessers derselben Platte normiert werden.

Unabhängig von den genannten Schwankungen zeigte sich, dass die Hemmhoftests eher einen groben Überblick über die antibiotische Aktivität der Probe liefern. Die Untersuchungen machten ersichtlich, dass unter den vorliegenden Bedingungen kein linearer Zusammenhang zwischen Linezolid-Konzentration und Hemmhoftdurchmesser bestand. Bei den Bestimmungen in *Extraneal* liegt Linezolid in einer Konzentration von etwa 0,27 mg/ml vor, bei den Bestimmungen in *Physioneal* bei 6 °C und 25 °C in einer Konzentration von etwa 0,58 mg/ml. Die Konzentration ist in *Physioneal* also mehr als doppelt so hoch, der Hemmhoftdurchmesser steigt aber nur von etwa 2,7 cm bei *Extraneal* auf etwa 3,2 cm bei *Physioneal*. Die Problematik zeigt sich auch beim Vergleich von *Extraneal* mit *Nutrineal*. Die Hemmhoftdurchmesser der Bestimmungen in *Nutrineal* sind mit etwa 2,5 cm nur rund 0,2 cm kleiner als die in *Extraneal*. Hier kam es bei einzelnen Bestimmungen sogar dazu, dass Werte in beiden Lösungen gleich groß waren. Durch das größere Volumen der *Nutrineal*-Beutel beträgt die Konzentration von Linezolid in *Nutrineal* aber mit 0,22 mg/ml nur rund 80 % von jener in *Extraneal*. Insgesamt zeigte sich aber ein Trend, dass die Durchmesser bei den *Extraneal*-Proben im Allgemeinen auf einem höheren Niveau waren, als die bei den *Nutrineal*-Proben.

Die Konzentrationsbestimmung mittels HPLC ist daher ohne Zweifel genauer und stabiler als die Kultur von *Bacillus subtilis*-Platten. Die Hemmhoftestung stellt eine ergänzende Analyse dar, die eine Abschätzung der antibiotischen Aktivität erlaubt.

Diskussion der Ergebnisse

Neben den eigentlichen Proben wurden auch Leerwerte von Linezolid in Wasser mittels HPLC untersucht. Dies diente der Identifikation der Ursachen für eine allenfalls auftretende Konzentrationsabnahme von Linezolid in den Peritonealdialyselösungen. Es wurde jedoch bei keiner der Parallelbestimmungen eine Abnahme der Linezolid-Konzentration festgestellt. Dies war zu erwarten, da Linezolid in Form der *Zyvoxid*-Infusionlösung vorlag und daher die Infusionslösung für die Herstellung der Leerwerte nur mit Wasser verdünnt wurde. Diese Ergebnisse ließen den Schluss zu, dass eine allfällige Abnahme der Linezolid-Konzentration bei den Probenanalysen auf eine Interaktion mit den Peritonealdialyselösungen zurückzuführen wäre. Aber auch eine solche Abnahme war bei den Proben nicht zu erkennen.

Mit diesen Untersuchungen konnte also gezeigt werden, dass Linezolid mit allen vier untersuchten Dialyselösungen kompatibel ist. Die Lagerung der mit Linezolid versetzten Lösungen ist bei 6 °C und 25 °C über einen Zeitraum von zwei Wochen möglich. Die Linezolid-Konzentrationen haben sich in keiner der PD-Lösungen über diese Zeitspanne verändert. Es hat also keine negativen Auswirkungen auf die antibiotische Aktivität, wenn die PD-Beutel im Vorhinein im Krankenhaus mit *Zyvoxid* versetzt werden und dann den Patienten für eine selbstständige Therapie mit nach Hause gegeben werden. Die Analyseergebnisse zeigen auch, dass eine Erwärmung des *Zyvoxid*-PD-Lösungs-Gemisches auf Körpertemperatur vor Applikation zu keiner Verringerung der Linezolid-Konzentration führt. Linezolid ist in den untersuchten PD-Lösungen bei 37 °C über einen Zeitraum von 24 Stunden jedenfalls stabil.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Studie von Manley et al., in welcher die Stabilität von Linezolid in der Peritonealdialyselösung *Dianeal* nachgewiesen wurde [21].

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich also feststellen, dass keine Probleme mit der Stabilität von Linezolid in den Peritonealdialyselösungen *Extraneal*, *Nutrineal*, *Physioneal 1,36 %* und *Physioneal 2,27 %* festgestellt werden konnten, die einem intraperitonealen Einsatz von Linezolid entgegenstehen würden.

Verwendete Materialien

A.1 Verwendete Geräte

Tabelle A.1: Verwendete Geräte; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

HPLC	Shimadzu LC-20
	DGU-20A5 Degasser – Ser.-Nr.: L20304301798SL
	LC-20AD Low Pressure Gradient Pump – Ser.-Nr.: L20104370147USH
	SIL-20ACHT Autosampler – Ser.-Nr.: L20354574001US
	CTO-20AC Column Oven – Ser.-Nr.: L20214370057USG
	SPD-M20A Diode Array Detector – Ser.-Nr.: L20154370049USG
	CBM-20A Controller – Ser.-Nr.: L20234370136USH
Stationäre Phase	ThermoScientific Acclaim Polar Advantage II C18 3 μm 120 Å 2,1 $\times$ 150 mm Ch.-Nr.: 012-05-051 Ser.-Nr.: 001346
Vorsäule	ThermoScientific Guard Catridge Acclaim 120 C18 5 μm 120 Å 2 $\times$ 10 mm Ch.-Nr.: 082013
Trocken-schrank	Heraeus Instruments Typ UT 6060 Fabrik-Nr.: 94104509 Fabrik-Nr.: 94104507

Kühlgerät	Liebherr Kühlgerät KU 1710 Type 100641 13.117.197.6
Heizplatten	Baxter BagWarmer Art.-Nr.: RIC8344, Ser.-Nr.: 51945 Art.-Nr.: RIC8344, Ser.-Nr.: 31554 Art.-Nr.: 50000107, Ser.-Nr.: 5616
Inkubator	Heraeus Typ B6030 Fabrik-Nr.: 91101408
Laminar Flow	Ehret Aura V130 Geräte-Nr.: 1803
Kolben- hubpipette	Eppendorf Research 0,5–10 µl Ser.-Nr.: 4954987

A.2 Verwendete Materialien

Tabelle A.2: Verwendete Materialien

10 ml Spritzen	Braun Injekt 10 ml PZN: 02057926 Ch.-Nr.: 15B02C8, MHD:02/2020 Ch.-Nr.: 4E12048, MHD:05/2019
20 ml Spritzen	Braun Injekt 20 ml PZN: 2057932 Ch.-Nr.: 4I15048, MHD:09/2019
50 ml Spritzen	Henke Sass Wolf SoftJect 50 ml Ch.-Nr.: 2015B06, MHD:01/2020
Spikes	Braun Mini-Spike PZN: 07423488 Ch.-Nr.: 15A21A8131, MHD:01/2020
<i>Bacillus subtilis</i> - Platten	Klinische Abteilung für Klinische Mikrobiologie, AKH Wien Herst.: 09.04.2015, MHD: 30.04.2015 Herst.: 22.04.2015, MHD: 13.05.2015 Herst.: 06.05.2015, MHD: 27.05.2015 Herst.: 27.05.2015, MHD: 17.06.2015 Herst.: 15.06.2015, MHD: 06.07.2015

A.3 Verwendete Reagenzien

Tabelle A.3: Verwendete Reagenzien

Ameisensäure	Roth Rothipuran $\geq$ 98 % Ch.-Nr.: 441178769 Art. Nr.: 4724.1
Acetonitril	HiPerSolv Chromanorm VWR Chemicals BDH Prolabo Ch.-Nr.: 14J006983 Ch.-Nr.: 14D001940, MHD: 04/2017
Methanol	J. T. Baker HPLC Gradient Grade Ch.-Nr.: 1301712005 Ch.-Nr.: 1405512006, MHD: 03/2016
2-Propanol	AnalaR Normapur VWR Chemicals BDH Prolabo Ch.-Nr.: 11I130514, MHD: 09/2016 Ch.-Nr.: 13J220505, MHD: 10/2018 Ch.-Nr.: 14H250509, MHD: 08/2019

A.4 Verwendete Software

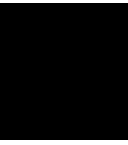
Tabelle A.4: Verwendete Software

LabSolutions	Shimadzu Corporation Version 5.57 SP1, © 2008-2013
--------------	---

A.5 Verwendete Substanzen

Tabelle A.5: Verwendete Substanzen

Linezolid	Sigma-Aldrich $\geq 98\%$ Ch.-Nr.: 015M4715V CAS-Nr.: 165800-03-3
Zyvoxid	Pfizer 2 mg/ml-Infusionslösung Ch.-Nr.: 14I08U15, MHD: 09/2017
Extraneal	Baxter 2000 ml Ch.-Nr.: 14D09G37, MHD: 03/2016 Ch.-Nr.: 14H31G37, MHD: 07/2016 Ch.-Nr.: 14E16G40, MHD: 04/2016
Nutrineal PD4 mit 1,1 % Aminosäuren	Baxter 2500 ml Ch.-Nr.: 14G19G37, MHD: 06/2016 Ch.-Nr.: 13I21G37, MHD: 08/2015
Physioneal 40 Glucose 1,36 % m/v	Baxter 2000 ml Ch.-Nr.: 14F06G11, MHD: 05/2016 Ch.-Nr.: 14D29G11, MHD: 03/2016 Ch.-Nr.: 14B17G10, MHD: 01/2016
Physioneal 40 Glucose 2,27 % m/v	Baxter 2000 ml Ch.-Nr.: 14A14G11, MHD: 12/2015



Wichtige Parameter

B.1 Berechnete Startkonzentrationen

B.1.1 Probenanalysen

Die Startkonzentration von Linezolid in einer PD-Lösung berechnet sich aus der zugegebenen Menge an Linezolid und dem vor der ersten Probennahme im Beutel enthaltenen Volumen.

Zur Bestimmung der zugegebenen Menge an Linezolid wurde bei der Zugabe des *Zyvoxid* das Volumen notiert. *Zyvoxid* liegt als 2 mg/ml-Infusionslösung vor, daher ist das zugegebene Volumen in *ml* mit 2 zu multiplizieren, um zur zugegebene Menge an Linezolid in *mg* zu kommen.

Um das ursprüngliche Volumen im Beutel nach *Zyvoxid*-Zugabe, aber vor der ersten Probennahme zu bestimmen, wurde bei jeder Probennahme das entnommene Volumen notiert. Außerdem wurde nach Beendigung der Probenreihe, also nach zwei Wochen beziehungsweise 24 Stunden, das verbleibende Volumen bestimmt. Das ursprünglich enthaltene Volumen ergibt sich daher aus der Addition dieser beiden Werte. Bei Physioneal bei 6 °C und 25 °C wurde nur das Volumen der kleinen Kammer bestimmt, da hier das *Zyvoxid* nur dieser Kammer zugespritzt und die Proben nur aus dieser Kammer entnommen wurden.

Zur Berechnung der Startkonzentration in *mg/ml* wurde die zugegebene Menge an Linezolid durch das Ursprungsvolumen im Beutel dividiert. Eine Auflistung dieser Konzentrationen findet sich in Tabelle B.1.

Tabelle B.1: Berechnete Startkonzentrationen von Linezolid in den untersuchten PD-Beuteln; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Beutel	zugegebene Menge <i>Zyvoxid</i> [ml]	ursprüngl. Volumen von PD-Lsg.+ <i>Zyvoxid</i> [ml]	Konzentration [mg/ml]
Extraneal 6 °C			
A	317	2385	0,26583
B	314	2370	0,26498
C	315	2395	0,26305
Extraneal 25 °C			
A	319	2395	0,26639
B	314	2365	0,26554
C	319	2405	0,26528
Extraneal 37 °C			
A	318	2460	0,25854
B	317	2455	0,25825
C	319	2450	0,26041
Nutrineal 6 °C			
A	315	2920	0,21575
B	318	2925	0,21744
C	316	2915	0,21681
Nutrineal 25 °C			
A	317	2920	0,21712
B	319	2915	0,21887
C	321	2910	0,22062
Nutrineal 37 °C			
A	319	2915	0,21887
B	321	2915	0,22024
C	316	2910	0,21718
Physioneal 1,36 % 6 °C			
A	317	1105	0,57376
B	318	1105	0,57557
C	322	1100	0,58545
Physioneal 1,36 % 25 °C			
A	317	1095	0,57900
B	319	1105	0,57738
C	317	1100	0,57636

Beutel	zugegebene Menge <i>Zyvoxid</i> [ml]	ursprüngl. Volumen von PD-Lsg.+ <i>Zyvoxid</i> [ml]	Konzentration [mg/ml]
Physioneal 1,36 % 37 °C			
A	313	2465	0,25396
B	315	2460	0,25610
C	314	2475	0,25374
Physioneal 2,27 % 6 °C			
A	316	1105	0,57195
B	319	1105	0,57738
C	319	1110	0,57477
Physioneal 2,27 % 25 °C			
A	315	1096	0,57482
B	317	1100	0,57636
C	319	1100	0,58000
Physioneal 2,27 % 37 °C			
A	316	2470	0,25587
B	316	2470	0,25587
C	316	2490	0,25382

B.1.2 Leerwertanalysen

Die Leerwert-Proben wurden mit Vollpipette und Messkolben hergestellt. Es wurde dabei versucht, die Linezolid-Konzentration an jene in den entsprechenden parallel analysierten Proben anzunähern. Die Konzentrationen sind Tabelle B.2 zu entnehmen.

Tabelle B.2: Linezolid-Konzentrationen der Leerwerte

Menge <i>Zyvoxid</i> [ml]	Gesamtmenge [ml]	Konzentration [mg/ml]
Extraneal 6 °C, 25 °C und 37 °C		
30	250	0,24
Nutrineal 6 °C, 25 °C und 37 °C		
30	250	0,24
Physioneal 1,36 % und 2,27 % 6 °C und 25 °C		
70	250	0,56
Physioneal 1,36 % und 2,27 % 37 °C		
30	250	0,24

B.2 „Quality Control“ Hemmhoftest

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, wurden auf eine oder mehrere Platten jeder Charge zwei Filterplatten aufgebracht und auf jede Filterplatte 5 µl von mit Wasser auf 0,3 mg/ml verdünntem *Zyvoxid* aufpipettiert. Diese Lösung bekannter Konzentration wird in der Folge „Quality Control“, QC, genannt.

Von den beiden erhaltenen Durchmessern einer Platte wurde der Mittelwert gebildet. Jener der Platte der ersten verwendeten Charge wurde als Referenzdurchmesser gewählt. Auf diesen Durchmesser wurden alle weiteren erhaltenen „Quality Control“-Durchmesser bezogen und so ein Korrekturfaktor ermittelt. Mit diesem Korrekturfaktor wurden alle Probendurchmesser der jeweiligen Charge multipliziert. Wurden mehrere Korrekturfaktoren pro Charge bestimmt, wurde der jeweils letzte herangezogen. So sollte der Einfluss der Chargenqualität auf das Ergebnis ausgeglichen werden. Die Berechnung des Korrekturfaktors erfolgte nach der folgenden Formel.

$$KF_x = DM_1 / DM_x$$

KF_x ... Korrekturfaktor der Charge x

DM_1 ... Mittelwert der beiden QC-Durchmesser der ersten
verwendeten Charge

DM_x ... Mittelwert der beiden QC-Durchmesser der Charge x

Daraus ergibt sich, dass der Korrekturfaktor der ersten Charge gleich eins ist.

Tabelle B.3: „Quality Control“ Hemmhofstest

Charge	Messung	Durchmesser [cm]	KF	betroffene Probennahmen
09.04.2015- 30.04.2015	1	2,70	1	Extraneal 6 °C 0–168 h
	2	2,75		Extraneal 25 °C 0–72 h
	Mittelwert	2,725		
22.04.2015- 13.05.2015	1	2,65	1,0093	Extraneal 6 °C 336 h
	2	2,75		Extraneal 25 °C 168–336 h
	Mittelwert	2,70		Nutrinal 6 °C 0–168 h
06.05.2015- 27.05.2015	1	2,50	1,0792	Nutrinal 6 °C 336 h
	2	2,55		Nutrinal 25 °C 0–168 h
	Mittelwert	2,525		Physional 1,36 % 6 °C 0–24 h
27.05.2015- 17.06.2015	1	2,20	1,2386	Physional 1,36 % 25 °C 0–24 h
	2	2,20		Physional 1,36 % 6 °C 48–72 h
	Mittelwert	2,20		Physional 1,36 % 25 °C 48–72 h
27.05.2015- 17.06.2015	1	2,45	1,1122	Nutrinal 25 °C 336 h
	2	2,45		Physional 1,36 % 6 °C 168–336 h
	Mittelwert	2,45		Physional 1,36 % 25 °C 168–336 h
15.06.2015- 06.07.2015	1	2,75	1,0093	Physional 2,27 % 6 °C 0–72 h
	2	2,65		Physional 2,27 % 25 °C 0–72 h
	Mittelwert	2,70		Nutrinal 37 °C 0–24 h
15.06.2015- 06.07.2015	1	3,00	0,9160	Physional 2,27 % 6 °C 168 h
	2	2,95		Physional 2,27 % 25 °C 168 h
	Mittelwert	2,975		Physional 2,27 % 25 °C 168 h
15.06.2015- 06.07.2015	1	3,30	0,8385	Physional 2,27 % 6 °C 336 h
	2	3,20		Physional 2,27 % 25 °C 336 h
	Mittelwert	3,25		Physional 1,36 % 37 °C 0–24 h
15.06.2015- 06.07.2015	1	3,30	0,8385	Physional 2,27 % 37 °C 0–24 h
	2	3,20		Extraneal 37 °C 0–24 h
	Mittelwert	3,25		Physional 1,36 % 6 °C 336 h WH



Detaillierte Ergebnisse

In diesem Anhang sind alle erhaltenen Ergebnisse in Form von Tabellen und Graphen zu finden. Es folgt eine kurze Erläuterung der Tabellen und Graphen.

Tabellen zur HPLC-Analyse

- der Zeitpunkt gibt die Dauer in Stunden nach Linezolid-Zugabe an
- die Konzentration in *mg/ml* wurde aus der AUC mittels der Eichgeraden berechnet
- die Konzentration in % wurde aus der Konzentration in *mg/ml* und der errechneten Startkonzentration c_S folgendermaßen berechnet:
$$c[\%] = c[\text{mg/ml}] * 100 / c_S$$

Eine Auflistung aller Startkonzentrationen findet sich in Tabelle B.1.

Tabellen zum Hemmhoftest

- der Zeitpunkt gibt die Dauer in Stunden nach Linezolid-Zugabe an
- der gemessene Durchmesser ist der direkt auf den B. subtilis-Platten mit einem Lineal bestimmte Durchmesser des Hemmhofes
- der berechnete Durchmesser wurde aus dem gemessenen Durchmesser und dem Korrekturfaktor durch Multiplikation der beiden Werte ermittelt
Eine Auflistung der Korrekturfaktoren findet sich in Kapitel B.2.

In den Graphen für die HPLC-Analyse sind die Mittelwerte der Konzentrationen in % von allen Messungen eines Zeitpunktes aufgetragen. In den Graphen für die Hemmhoftests werden die gemessenen Durchmesser für jeden Beutel getrennt dargestellt. Für jeden Beutel wird pro Zeitpunkt der Mittelwert der beiden Durchmesser aufgetragen. In Kapitel 3 wurden die Ergebnis-Graphen der Hemmhofdurchmesser zur Verbesserung der Übersichtlichkeit vereinfacht. Es wurde pro Probenzeitpunkt der Mittelwert aus allen vier bestimmten Durchmessern gebildet und in den Graphen eingetragen.

C.1 Leerwerte Linezolid in Wasser

C.1.1 Leerwert bei Extraneal 6 °C

Tabelle C.1: Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 6 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7534848	0,2467	102,78
		2	7566504	0,2477	103,22
	B	1	7546036	0,2470	102,93
		2	7565301	0,2477	103,20
	C	1	7565041	0,2477	103,20
		2	7547921	0,2471	102,96
	Mittelwert				103,05
	Standardabweichung				0,1838
	RSD [%]				0,1784
24	A	1	7496364	0,2454	102,24
		2	7508383	0,2458	102,41
	B	1	7515174	0,2460	102,50
		2	7492566	0,2453	102,19
	C	1	7511072	0,2459	102,45
		2	7510823	0,2459	102,44
	Mittelwert				102,37
	Standardabweichung				0,1263
	RSD [%]				0,1233
48	A	1	7557779	0,2474	103,10
		2	7547917	0,2471	102,96
	B	1	7522404	0,2462	102,60
		2	7522400	0,2462	102,60
	C	1	7546350	0,2470	102,94
		2	7518217	0,2461	102,55
	Mittelwert				102,79
	Standardabweichung				0,2336
	RSD [%]				0,2273
72	A	1	7561246	0,2475	103,14
		2	7555809	0,2474	103,07
	B	1	7530132	0,2465	102,71
		2	7534797	0,2467	102,78
	C	1	7551534	0,2472	103,01
		2	7556147	0,2474	103,07
	Mittelwert				102,96
	Standardabweichung				0,1769
	RSD [%]				0,1718

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
168	A	1	7570845	0,2479	103,28
		2	7560881	0,2475	103,14
	B	1	7543131	0,2469	102,89
		2	7546049	0,2470	102,93
	C	1	7540366	0,2468	102,85
		2	7565930	0,2477	103,21
	Mittelwert				103,05
	Standardabweichung				0,1802
	RSD [%]				0,1749
336	A	1	7568132	0,2478	103,24
		2	7551005	0,2472	103,00
	B	1	7536997	0,2467	102,81
		2	7550127	0,2472	102,99
	C	1	7550732	0,2472	103,00
		2	7553716	0,2473	103,04
	Mittelwert				103,01
	Standardabweichung				0,1383
	RSD [%]				0,1343

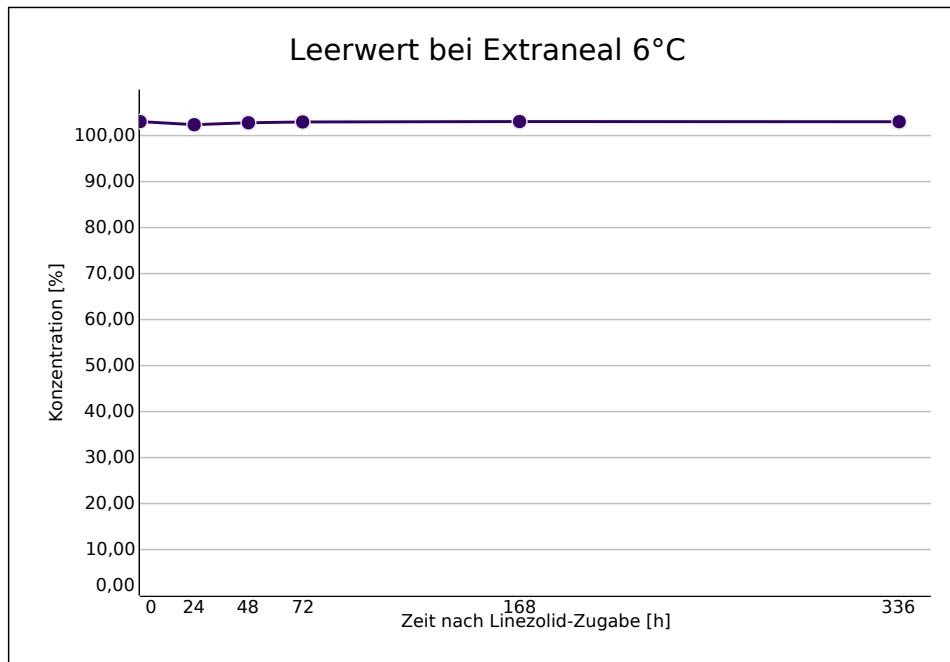


Abbildung C.1: Graph Leerwert bei Extraneal 6 °C

C.1.2 Leerwert bei Extraneal 25 °C

Tabelle C.2: Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 25 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7506339	0,2457	102,38
		2	7505424	0,2457	102,37
	B	1	7515355	0,2460	102,51
		2	7541772	0,2469	102,87
	C	1	7523910	0,2463	102,62
		2	7535523	0,2467	102,79
	Mittelwert				102,59
	Standardabweichung				0,2100
	RSD [%]				0,2047
6	A	1	7537483	0,2468	102,81
		2	7522741	0,2463	102,61
	B	1	7536580	0,2467	102,80
		2	7531313	0,2465	102,73
	C	1	7537185	0,2467	102,81
		2	7552404	0,2473	103,02
	Mittelwert				102,80
	Standardabweichung				0,1349
	RSD [%]				0,1313
24	A	1	7523475	0,2463	102,62
		2	7558768	0,2475	103,11
	B	1	7554326	0,2473	103,05
		2	7521257	0,2462	102,59
	C	1	7556420	0,2474	103,08
		2	7533125	0,2466	102,75
	Mittelwert				102,87
	Standardabweichung				0,2402
	RSD [%]				0,2335
48	A	1	7515610	0,2460	102,51
		2	6963570	0,2276	94,83
	B	1	7574320	0,2480	103,33
		2	7622178	0,2496	103,99
	C	1	7593827	0,2486	103,60
		2	7622470	0,2496	104,00
	Mittelwert				102,04
	Standardabweichung				3,5763
	RSD [%]				3,5048
72	A	1	7538057	0,2468	102,82
		2	7544494	0,2470	102,91

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7564776	0,2477	103,19
		2	7564089	0,2476	103,18
	C	1	7559480	0,2475	103,12
		2	7553522	0,2473	103,04
	Mittelwert				103,04
	Standardabweichung				0,1515
	RSD [%]				0,1470
168	A	1	7524744	0,2463	102,64
		2	7560401	0,2475	103,13
	B	1	7530862	0,2465	102,72
		2	7541915	0,2469	102,88
	C	1	7558084	0,2474	103,10
		2	7541955	0,2469	102,88
	Mittelwert				102,89
	Standardabweichung				0,1981
	RSD [%]				0,1925
336	A	1	7550444	0,2472	102,99
		2	7554179	0,2473	103,05
	B	1	7583966	0,2483	103,46
		2	7562620	0,2476	103,16
	C	1	7547935	0,2471	102,96
		2	7551238	0,2472	103,01
	Mittelwert				103,10
	Standardabweichung				0,1881
	RSD [%]				0,1824

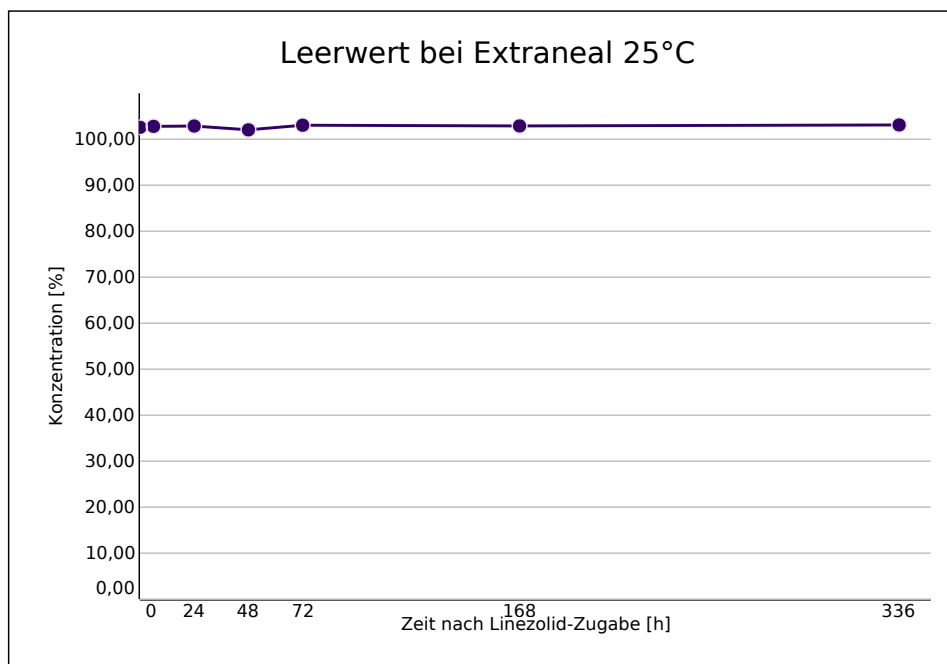


Abbildung C.2: Graph Leerwert bei Extraneal 25 °C

C.1.3 Leerwert bei Extraneal 37 °C

Tabelle C.3: Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 37 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7650870	0,2505	104,39
		2	7664115	0,2510	104,58
	B	1	7640192	0,2502	104,24
		2	7657268	0,2508	104,48
	C	1	7654931	0,2507	104,45
		2	7655212	0,2507	104,45
	Mittelwert				104,43
	Standardabweichung				0,1105
	RSD [%]				0,1058
2	A	1	7632031	0,2499	104,13
		2	7643534	0,2503	104,29
	B	1	7630807	0,2499	104,11
		2	7632166	0,2499	104,13
	C	1	7622412	0,2496	104,00
		2	7640012	0,2502	104,24
	Mittelwert				104,15
	Standardabweichung				0,1036
	RSD [%]				0,0995
4	A	1	7619905	0,2495	103,96
		2	7623662	0,2496	104,01
	B	1	7612665	0,2493	103,86
		2	7613508	0,2493	103,87
	C	1	7609304	0,2492	103,81
		2	7603318	0,2490	103,73
	Mittelwert				103,87
	Standardabweichung				0,1015
	RSD [%]				0,0977
12	A	1	7679344	0,2515	104,79
		2	7665913	0,2510	104,60
	B	1	7637511	0,2501	104,21
		2	7631665	0,2499	104,12
	C	1	7637580	0,2501	104,21
		2	7629992	0,2498	104,10
	Mittelwert				104,34
	Standardabweichung				0,2856
	RSD [%]				0,2738
24	A	1	7581648	0,2482	103,43
		2	7582310	0,2483	103,44

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7583153	0,2483	103,45
		2	7559998	0,2475	103,13
	C	1	7554460	0,2473	103,05
		2	7560273	0,2475	103,13
	Mittelwert				103,27
	Standardabweichung				0,1862
	RSD [%]				0,1803

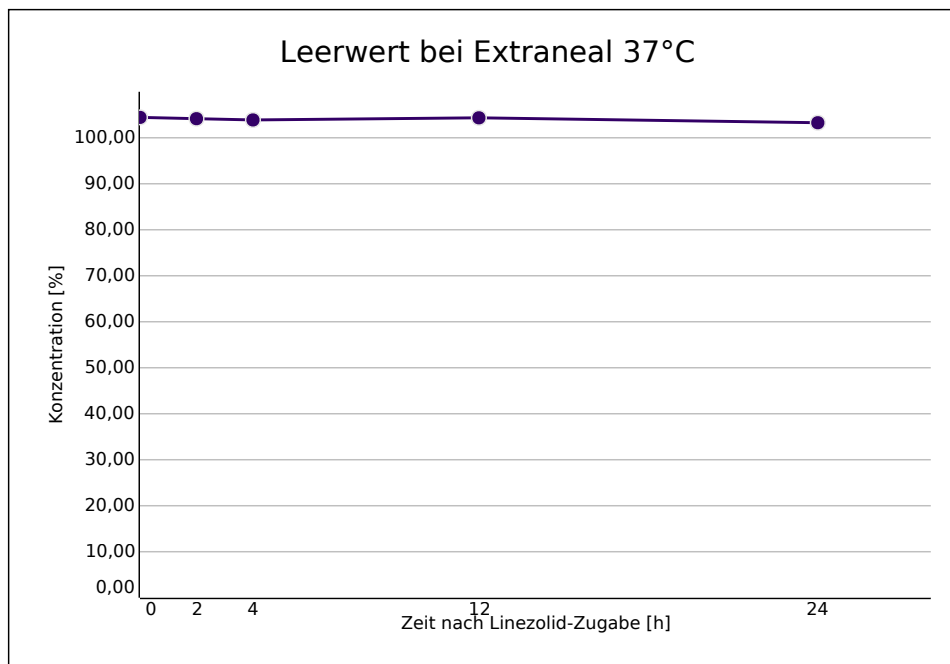


Abbildung C.3: Graph Leerwert bei Extraneal 37 °C

C.1.4 Leerwert bei Nutrineal 6 °C

Tabelle C.4: Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 6 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7529024	0,2465	102,70
		2	7543070	0,2469	102,89
	B	1	7565145	0,2477	103,20
		2	7541762	0,2469	102,87
	C	1	7536114	0,2467	102,79
		2	7567605	0,2478	103,23
	Mittelwert				102,95
	Standardabweichung				0,2190
	RSD [%]				0,2127
24	A	1	7540263	0,2468	102,85
		2	7553376	0,2473	103,03
	B	1	7525419	0,2464	102,65
		2	7571422	0,2479	103,29
	C	1	7556373	0,2474	103,08
		2	7538711	0,2468	102,83
	Mittelwert				102,95
	Standardabweichung				0,2246
	RSD [%]				0,2181
48	A	1	7562258	0,2476	103,16
		2	7536915	0,2467	102,81
	B	1	7534060	0,2466	102,77
		2	7567382	0,2478	103,23
	C	1	7536580	0,2467	102,80
		2	7568267	0,2478	103,24
	Mittelwert				103,00
	Standardabweichung				0,2317
	RSD [%]				0,2250
72	A	1	7557667	0,2474	103,09
		2	7536652	0,2467	102,80
	B	1	7566563	0,2477	103,22
		2	7579275	0,2481	103,40
	C	1	7541517	0,2469	102,87
		2	7561495	0,2476	103,15
	Mittelwert				103,09
	Standardabweichung				0,2210
	RSD [%]				0,2144
168	A	1	7542466	0,2469	102,88
		2	7571256	0,2479	103,28

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7574138	0,2480	103,32
		2	7571748	0,2479	103,29
	C	1	7593044	0,2486	103,59
		2	7579490	0,2482	103,40
	Mittelwert				103,29
	Standardabweichung				0,2309
	RSD [%]				0,2235
336	A	1	7558781	0,2475	103,11
		2	7554812	0,2473	103,05
	B	1	7564648	0,2477	103,19
		2	7591737	0,2486	103,57
	C	1	7575416	0,2480	103,34
		2	7580402	0,2482	103,41
	Mittelwert				103,28
	Standardabweichung				0,1958
	RSD [%]				0,1895

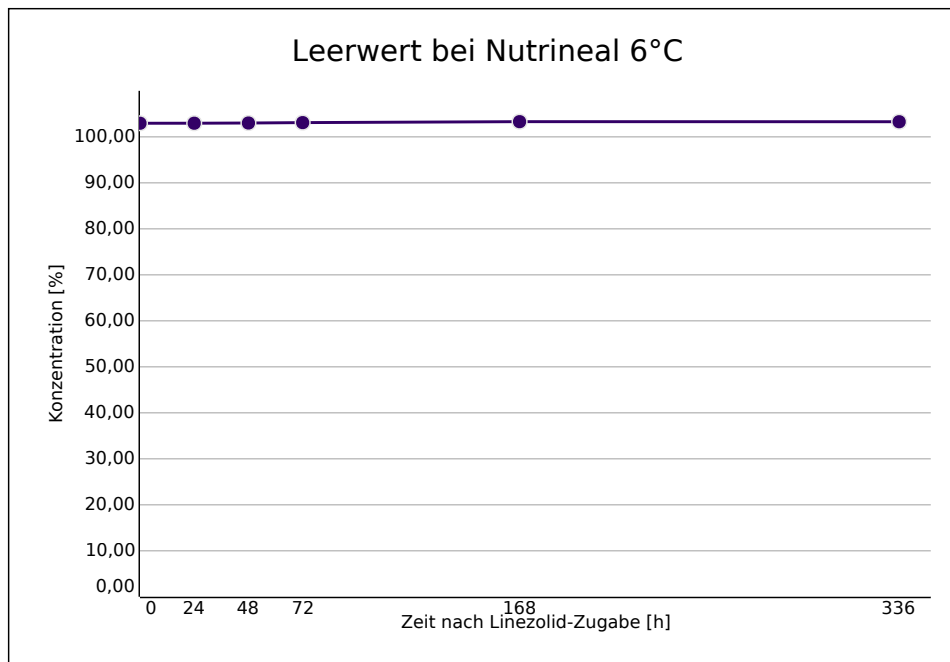


Abbildung C.4: Graph Leerwert bei Nutrineal 6 °C

C.1.5 Leerwert bei Nutrineal 25 °C

Tabelle C.5: Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 25 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7570210	0,2478	103,27
		2	7567812	0,2478	103,24
	B	1	7543532	0,2470	102,90
		2	7542959	0,2469	102,89
	C	1	7538847	0,2468	102,83
		2	7569512	0,2478	103,26
	Mittelwert				103,06
	Standardabweichung				0,2103
	RSD [%]				0,2040
6	A	1	7562717	0,2476	103,16
		2	7558516	0,2475	103,11
	B	1	7553853	0,2473	103,04
		2	7543043	0,2469	102,89
	C	1	7557475	0,2474	103,09
		2	7560720	0,2475	103,14
	Mittelwert				103,07
	Standardabweichung				0,0981
	RSD [%]				0,0951
24	A	1	7559230	0,2475	103,12
		2	7564428	0,2477	103,19
	B	1	7557873	0,2474	103,10
		2	7547445	0,2471	102,95
	C	1	7539993	0,2468	102,85
		2	7544339	0,2470	102,91
	Mittelwert				103,02
	Standardabweichung				0,1341
	RSD [%]				0,1302
48	A	1	7554769	0,2473	103,05
		2	7568667	0,2478	103,25
	B	1	7559432	0,2475	103,12
		2	7573223	0,2479	103,31
	C	1	7549943	0,2472	102,99
		2	7560890	0,2475	103,14
	Mittelwert				103,14
	Standardabweichung				0,1200
	RSD [%]				0,1163
72	A	1	7578636	0,2481	103,39
		2	7578251	0,2481	103,38

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7567170	0,2477	103,23
		2	7572259	0,2479	103,30
	C	1	7563315	0,2476	103,17
		2	7564996	0,2477	103,20
	Mittelwert				103,28
	Standardabweichung				0,0927
	RSD [%]				0,0898
168	A	1	7576573	0,2481	103,36
		2	7578597	0,2481	103,39
	B	1	7574999	0,2480	103,34
		2	7579993	0,2482	103,41
	C	1	7562498	0,2476	103,16
		2	7571996	0,2479	103,29
	Mittelwert				103,32
	Standardabweichung				0,0882
	RSD [%]				0,0854
336	A	1	7578642	0,2481	103,39
		2	7583949	0,2483	103,46
	B	1	7597184	0,2487	103,64
		2	7618491	0,2495	103,94
	C	1	7608722	0,2491	103,81
		2	7584602	0,2483	103,47
	Mittelwert				103,62
	Standardabweichung				0,2193
	RSD [%]				0,2117

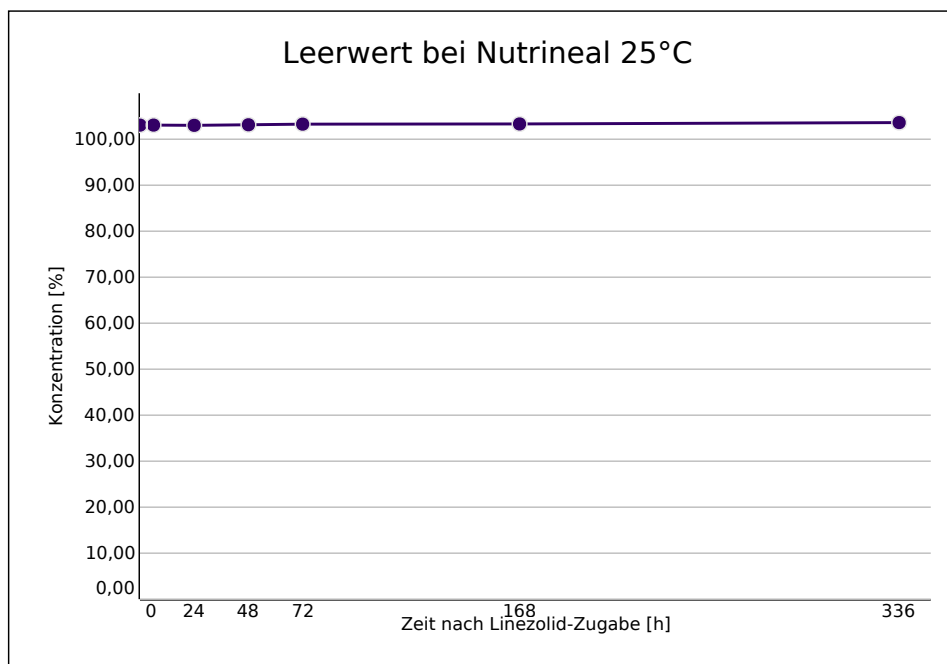


Abbildung C.5: Graph Leerwert bei Nutrineal 25 °C

C.1.6 Leerwert bei Nutrineal 37 °C

Tabelle C.6: Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 37 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7565960	0,2477	103,21
		2	7572758	0,2479	103,30
	B	1	7585605	0,2484	103,48
		2	7570161	0,2478	103,27
	C	1	7566532	0,2477	103,22
		2	7555349	0,2473	103,06
	Mittelwert				103,26
	Standardabweichung				0,1380
	RSD [%]				0,1337
2	A	1	7575778	0,2480	103,35
		2	7601366	0,2489	103,70
	B	1	7568249	0,2478	103,24
		2	7595110	0,2487	103,62
	C	1	7584357	0,2483	103,47
		2	7592749	0,2486	103,58
	Mittelwert				103,49
	Standardabweichung				0,1745
	RSD [%]				0,1686
4	A	1	7616494	0,2494	103,91
		2	7629319	0,2498	104,09
	B	1	7601912	0,2489	103,71
		2	7592017	0,2486	103,57
	C	1	7581908	0,2482	103,43
		2	7609049	0,2491	103,81
	Mittelwert				103,75
	Standardabweichung				0,2370
	RSD [%]				0,2285
12	A	1	7613282	0,2493	103,87
		2	7607909	0,2491	103,79
	B	1	7613567	0,2493	103,87
		2	7594230	0,2486	103,60
	C	1	7579726	0,2482	103,40
		2	7577427	0,2481	103,37
	Mittelwert				103,65
	Standardabweichung				0,2282
	RSD [%]				0,2202
24	A	1	7616719	0,2494	103,92
		2	7621725	0,2496	103,99

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7620110	0,2495	103,96
		2	7616636	0,2494	103,92
	C	1	7588886	0,2485	103,53
		2	7588582	0,2485	103,52
	Mittelwert				103,81
	Standardabweichung				0,2177
	RSD [%]				0,2098

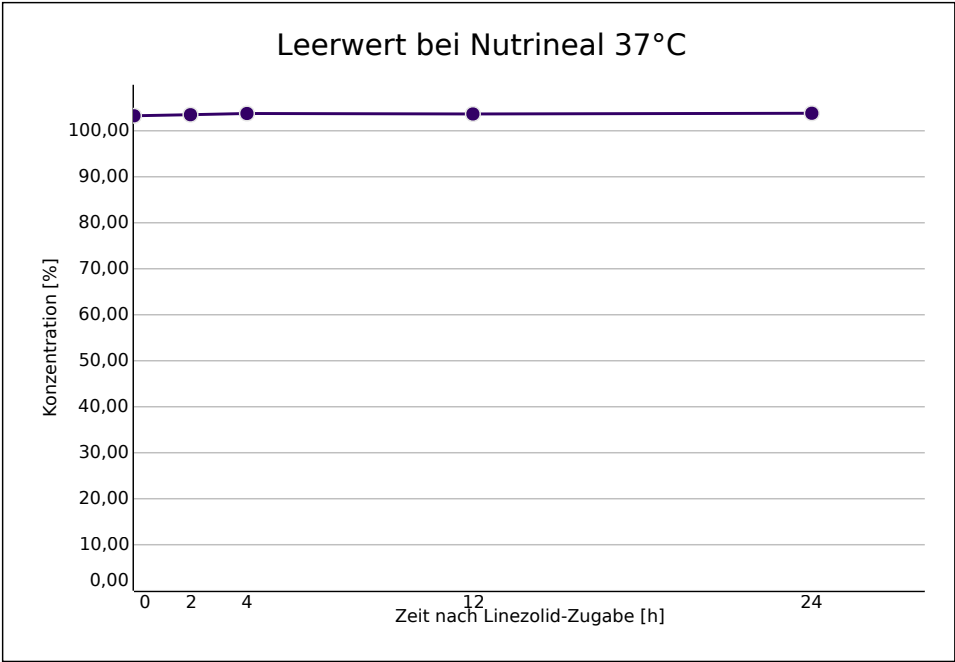


Abbildung C.6: Graph Leerwert bei Nutrineal 37 °C

C.1.7 Leerwert bei Physioneal 1,36 % 6 °C

Tabelle C.7: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 6 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17443569	0,5776	103,14
		2	17450500	0,5778	103,18
	B	1	17410644	0,5765	102,94
		2	17423293	0,5769	103,01
	C	1	17455210	0,5779	103,21
		2	17453192	0,5779	103,19
	Mittelwert				103,11
	Standardabweichung				0,1089
	RSD [%]				0,1056
24	A	1	17449347	0,5778	103,17
		2	17439188	0,5774	103,11
	B	1	17453341	0,5779	103,19
		2	17479007	0,5787	103,35
	C	1	17473812	0,5786	103,32
		2	17497863	0,5794	103,46
	Mittelwert				103,27
	Standardabweichung				0,1306
	RSD [%]				0,1265
48	A	1	17514454	0,5799	103,56
		2	17538698	0,5807	103,70
	B	1	17567805	0,5817	103,88
		2	17501371	0,5795	103,48
	C	1	17543207	0,5809	103,73
		2	17553527	0,5812	103,79
	Mittelwert				103,69
	Standardabweichung				0,1470
	RSD [%]				0,1418
72	A	1	17523886	0,5802	103,61
		2	17497943	0,5794	103,46
	B	1	17509102	0,5797	103,53
		2	17478749	0,5787	103,35
	C	1	17549616	0,5811	103,77
		2	17505460	0,5796	103,50
	Mittelwert				103,54
	Standardabweichung				0,1437
	RSD [%]				0,1388
168	A	1	17508752	0,5797	103,52
		2	17546145	0,5810	103,75

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17470472	0,5785	103,30
		2	17547931	0,5810	103,76
	C	1	17458053	0,5780	103,22
		2	17492206	0,5792	103,43
	Mittelwert				103,50
	Standardabweichung				0,2248
	RSD [%]				0,2172
336	A	1	17470544	0,5785	103,30
		2	17516670	0,5800	103,57
	B	1	17515593	0,5800	103,57
		2	17547125	0,5810	103,75
	C	1	17536211	0,5807	103,69
		2	17528533	0,5804	103,64
	Mittelwert				103,59
	Standardabweichung				0,1587
	RSD [%]				0,1532

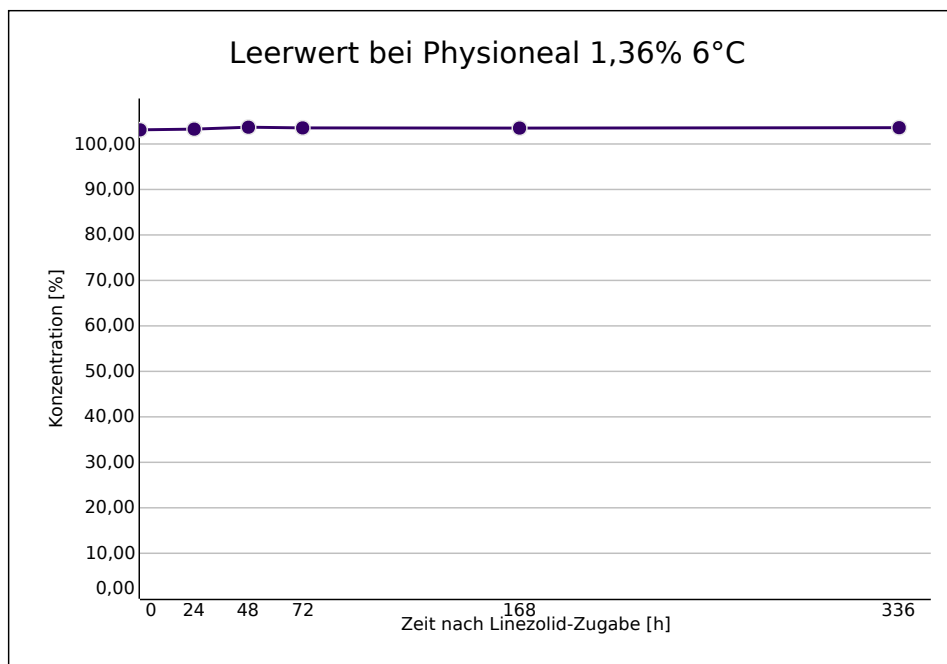


Abbildung C.7: Graph Leerwert bei Physioneal 1,36 % 6 °C

C.1.8 Leerwert bei Physioneal 1,36 % 25 °C

Tabelle C.8: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 25 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17424160	0,5769	103,02
		2	17472770	0,5785	103,31
	B	1	17450877	0,5778	103,18
		2	17445474	0,5776	103,15
	C	1	17459132	0,5781	103,23
		2	17470037	0,5784	103,29
	Mittelwert				103,20
	Standardabweichung				0,1070
	RSD [%]				0,1036
6	A	1	17418512	0,5767	102,99
		2	17431157	0,5771	103,06
	B	1	17395505	0,5760	102,85
		2	17412454	0,5765	102,95
	C	1	17426838	0,5770	103,04
		2	17400658	0,5761	102,88
	Mittelwert				102,96
	Standardabweichung				0,0844
	RSD [%]				0,0820
24	A	1	17487740	0,5790	103,40
		2	17506951	0,5797	103,51
	B	1	17479749	0,5788	103,35
		2	17433290	0,5772	103,07
	C	1	17472849	0,5785	103,31
		2	17429981	0,5771	103,05
	Mittelwert				103,28
	Standardabweichung				0,1832
	RSD [%]				0,1773
48	A	1	17488092	0,5790	103,40
		2	17507358	0,5797	103,52
	B	1	17485939	0,5790	103,39
		2	17520006	0,5801	103,59
	C	1	17504780	0,5796	103,50
		2	17539250	0,5808	103,71
	Mittelwert				103,52
	Standardabweichung				0,1197
	RSD [%]				0,1156
72	A	1	17555544	0,5813	103,80
		2	17572135	0,5819	103,90

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17467443	0,5784	103,28
		2	17534897	0,5806	103,68
	C	1	17521727	0,5802	103,60
		2	17537684	0,5807	103,70
	Mittelwert				103,66
	Standardabweichung				0,2146
	RSD [%]				0,2071
168	A	1	17480919	0,5788	103,36
		2	17520700	0,5801	103,60
	B	1	17516690	0,5800	103,57
		2	17525592	0,5803	103,62
	C	1	17553280	0,5812	103,79
		2	17570043	0,5818	103,89
	Mittelwert				103,64
	Standardabweichung				0,1850
	RSD [%]				0,1785
336	A	1	17515658	0,5800	103,57
		2	17560858	0,5815	103,84
	B	1	17526423	0,5803	103,63
		2	17583721	0,5822	103,97
	C	1	17572780	0,5819	103,91
		2	17552910	0,5812	103,79
	Mittelwert				103,78
	Standardabweichung				0,1576
	RSD [%]				0,1519

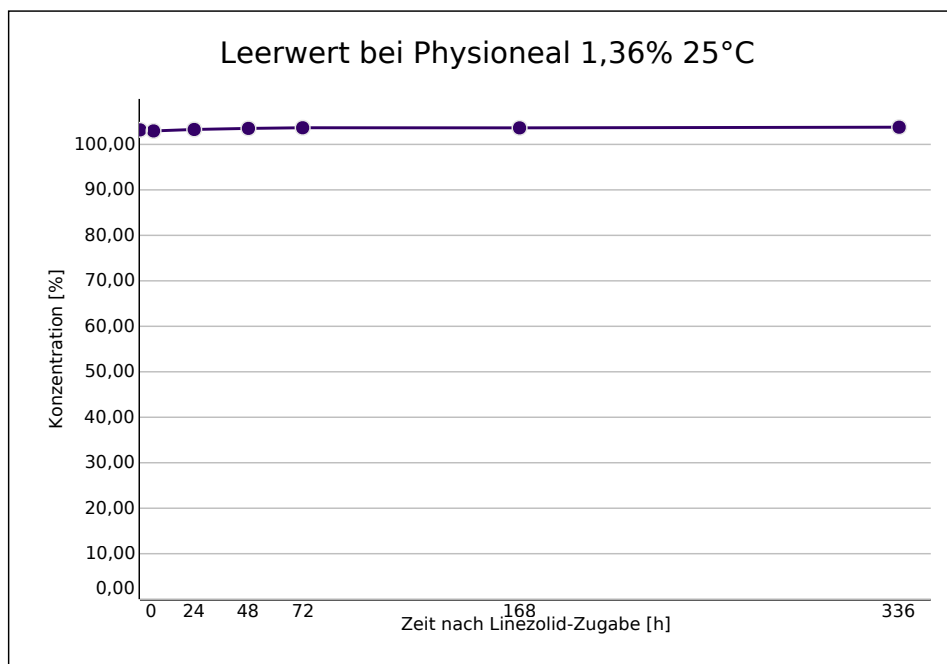


Abbildung C.8: Graph Leerwert bei Physioneal 1,36 % 25 °C

C.1.9 Leerwert bei Physioneal 1,36 % 37 °C

Tabelle C.9: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 37 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7591512	0,2486	103,57
		2	7592497	0,2486	103,58
	B	1	7577450	0,2481	103,37
		2	7588212	0,2484	103,52
	C	1	7560545	0,2475	103,13
		2	7564587	0,2477	103,19
	Mittelwert				103,39
	Standardabweichung				0,1942
	RSD [%]				0,1878
2	A	1	7545863	0,2470	102,93
		2	7552566	0,2473	103,02
	B	1	7569957	0,2478	103,27
		2	7567150	0,2477	103,23
	C	1	7571156	0,2479	103,28
		2	7568332	0,2478	103,24
	Mittelwert				103,16
	Standardabweichung				0,1475
	RSD [%]				0,1430
4	A	1	7578385	0,2481	103,38
		2	7554148	0,2473	103,05
	B	1	7562158	0,2476	103,16
		2	7571569	0,2479	103,29
	C	1	7563339	0,2476	103,17
		2	7575377	0,2480	103,34
	Mittelwert				103,23
	Standardabweichung				0,1277
	RSD [%]				0,1237
12	A	1	7585218	0,2483	103,48
		2	7578323	0,2481	103,38
	B	1	7590019	0,2485	103,54
		2	7605092	0,2490	103,75
	C	1	7611330	0,2492	103,84
		2	7609480	0,2492	103,82
	Mittelwert				103,64
	Standardabweichung				0,1930
	RSD [%]				0,1862
24	A	1	7613348	0,2493	103,87
		2	7628938	0,2498	104,09

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7589491	0,2485	103,54
		2	7599951	0,2488	103,68
	C	1	7585089	0,2483	103,48
		2	7582529	0,2483	103,44
	Mittelwert				103,68
	Standardabweichung				0,2530
	RSD [%]				0,2440

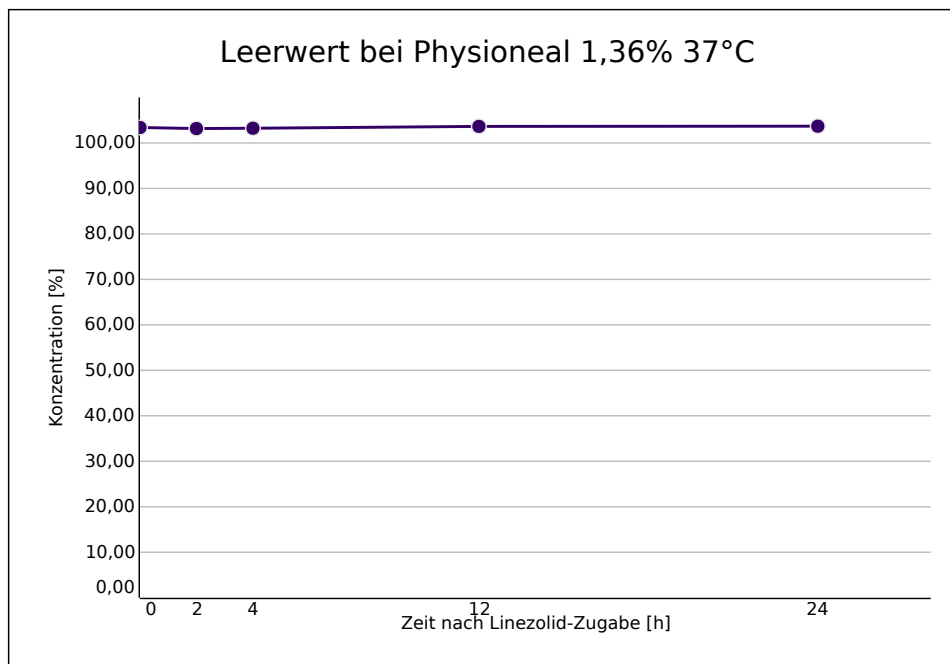


Abbildung C.9: Graph Leerwert bei Physioneal 1,36 % 37 °C

C.1.10 Leerwert bei Physioneal 2,27 % 6 °C

Tabelle C.10: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 6 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17533965	0,5806	103,67
		2	17583254	0,5822	103,97
	B	1	17608499	0,5831	104,12
		2	17551428	0,5812	103,78
	C	1	17545533	0,5810	103,74
		2	17504013	0,5796	103,50
	Mittelwert				103,80
	Standardabweichung				0,2200
	RSD [%]				0,2119
24	A	1	17496017	0,5793	103,45
		2	17549644	0,5811	103,77
	B	1	17487810	0,5790	103,40
		2	17520331	0,5801	103,59
	C	1	17529713	0,5804	103,65
		2	17503430	0,5796	103,49
	Mittelwert				103,56
	Standardabweichung				0,1380
	RSD [%]				0,1332
48	A	1	17493776	0,5792	103,44
		2	17539616	0,5808	103,71
	B	1	17558519	0,5814	103,82
		2	17555453	0,5813	103,80
	C	1	17567091	0,5817	103,87
		2	17504010	0,5796	103,50
	Mittelwert				103,69
	Standardabweichung				0,1823
	RSD [%]				0,1758
72	A	1	17527765	0,5804	103,64
		2	17518186	0,5801	103,58
	B	1	17533002	0,5805	103,67
		2	17557245	0,5814	103,81
	C	1	17565019	0,5816	103,86
		2	17530782	0,5805	103,66
	Mittelwert				103,70
	Standardabweichung				0,1091
	RSD [%]				0,1052
168	A	1	17409366	0,5764	102,93
		2	17396153	0,5760	102,85

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17450817	0,5778	103,18
		2	17484580	0,5789	103,38
	C	1	17434161	0,5772	103,08
		2	17406836	0,5763	102,92
	Mittelwert				103,06
	Standardabweichung				0,1984
	RSD [%]				0,1926
336	A	1	17562516	0,5815	103,85
		2	17577620	0,5820	103,94
	B	1	17582496	0,5822	103,96
		2	17596213	0,5827	104,05
	C	1	17591078	0,5825	104,02
		2	17577194	0,5820	103,93
	Mittelwert				103,96
	Standardabweichung				0,0707
	RSD [%]				0,0680

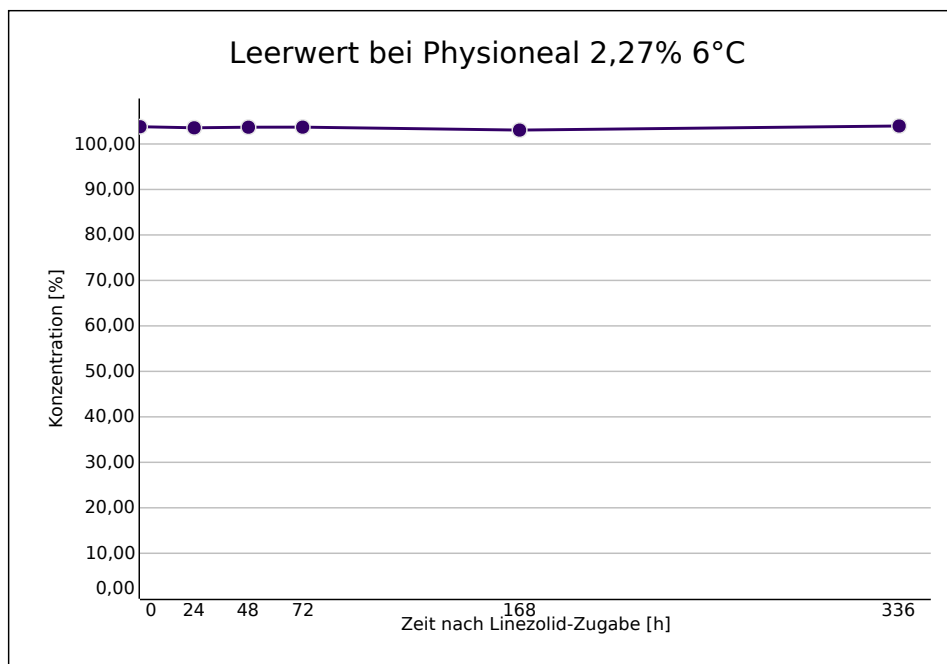


Abbildung C.10: Graph Leerwert bei Physioneal 2,27 % 6 °C

C.1.11 Leerwert bei Physioneal 2,27 % 25 °C

Tabelle C.11: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 25 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17461422	0,5782	103,24
		2	17484039	0,5789	103,38
	B	1	17458190	0,5780	103,22
		2	17448260	0,5777	103,16
	C	1	17431790	0,5772	103,07
		2	17498896	0,5794	103,47
	Mittelwert				103,26
	Standardabweichung				0,1447
	RSD [%]				0,1402
6	A	1	17529829	0,5804	103,65
		2	17524029	0,5802	103,62
	B	1	17487037	0,5790	103,39
		2	17566346	0,5817	103,87
	C	1	17526079	0,5803	103,63
		2	17472452	0,5785	103,31
	Mittelwert				103,58
	Standardabweichung				0,1998
	RSD [%]				0,1929
24	A	1	17527217	0,5804	103,63
		2	17510423	0,5798	103,53
	B	1	17499754	0,5794	103,47
		2	17561727	0,5815	103,84
	C	1	17555481	0,5813	103,80
		2	17505989	0,5796	103,51
	Mittelwert				103,63
	Standardabweichung				0,1572
	RSD [%]				0,1517
48	A	1	17506964	0,5797	103,51
		2	17549330	0,5811	103,77
	B	1	17507642	0,5797	103,52
		2	17526330	0,5803	103,63
	C	1	17538792	0,5807	103,70
		2	17543547	0,5809	103,73
	Mittelwert				103,64
	Standardabweichung				0,1090
	RSD [%]				0,1051
72	A	1	17554122	0,5813	103,79
		2	17562820	0,5815	103,85

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17570882	0,5818	103,89
		2	17575894	0,5820	103,92
	C	1	17577422	0,5820	103,93
		2	17576729	0,5820	103,93
	Mittelwert				103,89
	Standardabweichung				0,0559
	RSD [%]				0,0538
168	A	1	17471721	0,5785	103,30
		2	17446039	0,5776	103,15
	B	1	17442918	0,5775	103,13
		2	17463719	0,5782	103,26
	C	1	17500087	0,5794	103,47
		2	17494417	0,5793	103,44
	Mittelwert				103,29
	Standardabweichung				0,1424
	RSD [%]				0,1379
336	A	1	17544788	0,5809	103,74
		2	17523162	0,5802	103,61
	B	1	17542314	0,5809	103,72
		2	17500710	0,5795	103,48
	C	1	17517247	0,5800	103,58
		2	17490322	0,5791	103,41
	Mittelwert				103,59
	Standardabweichung				0,1302
	RSD [%]				0,1257

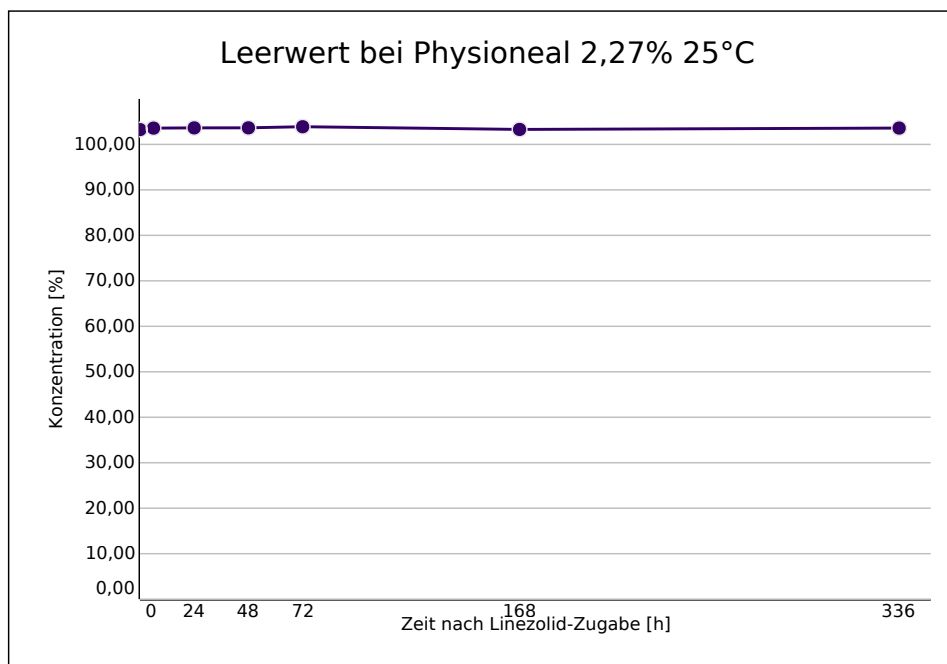


Abbildung C.11: Graph Leerwert bei Physioneal 2,27 % 25 °C

C.1.12 Leerwert bei Physioneal 2,27 % 37 °C

Tabelle C.12: Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 37 °C; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7555154	0,2473	103,06
		2	7580044	0,2482	103,41
	B	1	7571615	0,2479	103,29
		2	7599024	0,2488	103,67
	C	1	7610348	0,2492	103,83
		2	7596474	0,2487	103,63
	Mittelwert				103,48
	Standardabweichung				0,2827
	RSD [%]				0,2732
2	A	1	7566669	0,2477	103,22
		2	7577034	0,2481	103,36
	B	1	7594029	0,2486	103,60
		2	7600023	0,2488	103,68
	C	1	7568525	0,2478	103,25
		2	7572962	0,2479	103,31
	Mittelwert				103,40
	Standardabweichung				0,1933
	RSD [%]				0,1870
4	A	1	7597636	0,2488	103,65
		2	7610740	0,2492	103,83
	B	1	7596311	0,2487	103,63
		2	7605607	0,2490	103,76
	C	1	7596157	0,2487	103,63
		2	7596085	0,2487	103,63
	Mittelwert				103,69
	Standardabweichung				0,0869
	RSD [%]				0,0838
12	A	1	7596889	0,2487	103,64
		2	7611421	0,2492	103,84
	B	1	7597360	0,2488	103,65
		2	7610836	0,2492	103,83
	C	1	7601261	0,2489	103,70
		2	7609438	0,2492	103,81
	Mittelwert				103,75
	Standardabweichung				0,0947
	RSD [%]				0,0913
24	A	1	7604266	0,2490	103,74
		2	7593065	0,2486	103,59

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7595354	0,2487	103,62
		2	7606165	0,2490	103,77
	C	1	7577478	0,2481	103,37
		2	7586490	0,2484	103,50
	Mittelwert				103,60
	Standardabweichung				0,1505
	RSD [%]				0,1453

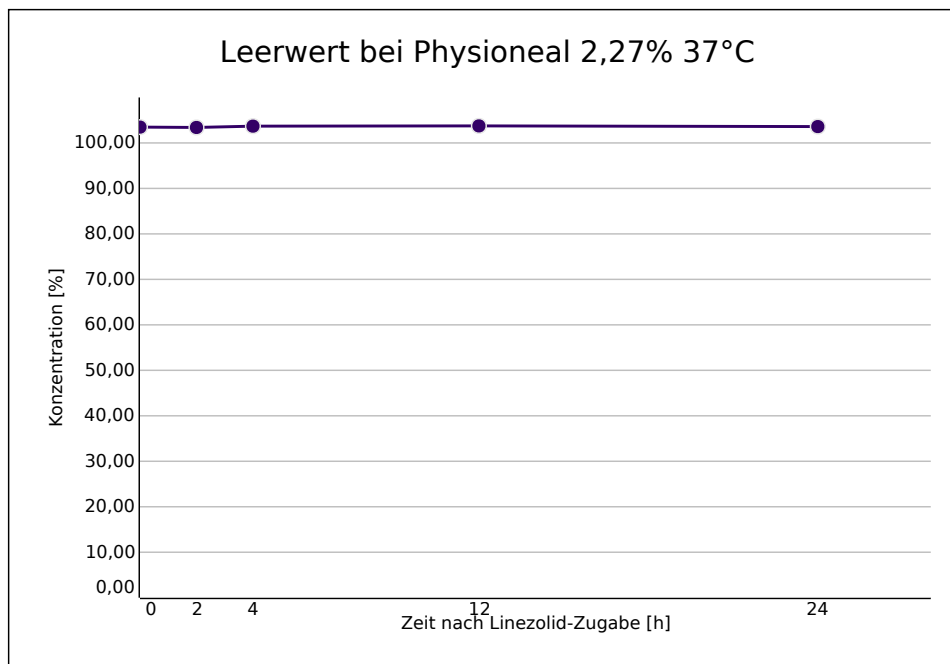


Abbildung C.12: Graph Leerwert bei Physioneal 2,27 % 37 °C

C.2 Probenanalysen

C.2.1 Extraneal 6 °C – HPLC

Tabelle C.13: Ergebnisse Extraneal 6 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	8281598	0,2716	102,17
		2	8299540	0,2722	102,40
	B	1	8240188	0,2702	101,98
		2	8240666	0,2702	101,98
	C	1	8213114	0,2693	102,38
		2	8207566	0,2691	102,31
	Mittelwert				102,20
	Standardabweichung				0,1905
	RSD [%]				0,1864
24	A	1	8227502	0,2698	101,49
		2	8211181	0,2693	101,29
	B	1	8177461	0,2681	101,19
		2	8185400	0,2684	101,29
	C	1	8145139	0,2670	101,52
		2	8166565	0,2678	101,79
	Mittelwert				101,43
	Standardabweichung				0,2200
	RSD [%]				0,2169
48	A	1	8250156	0,2706	101,78
		2	8256996	0,2708	101,86
	B	1	8206480	0,2691	101,55
		2	8204513	0,2690	101,53
	C	1	8162764	0,2676	101,74
		2	8190209	0,2686	102,09
	Mittelwert				101,76
	Standardabweichung				0,2086
	RSD [%]				0,2050
72	A	1	8261391	0,2709	101,92
		2	8263565	0,2710	101,94
	B	1	8241340	0,2703	101,99
		2	8210287	0,2692	101,60
	C	1	8174503	0,2680	101,89
		2	8186050	0,2684	102,04
	Mittelwert				101,90
	Standardabweichung				0,1547
	RSD [%]				0,1518

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
168	A	1	8219130	0,2695	101,39
		2	8229827	0,2699	101,52
	B	1	8208082	0,2691	101,57
		2	8197107	0,2688	101,43
	C	1	8159844	0,2675	101,71
		2	8177563	0,2681	101,93
	Mittelwert				101,59
	Standardabweichung				0,1999
	RSD [%]				0,1968
336	A	1	8243978	0,2703	101,70
		2	8233101	0,2700	101,56
	B	1	8206586	0,2691	101,55
		2	8206373	0,2691	101,55
	C	1	8167960	0,2678	101,81
		2	8179918	0,2682	101,96
	Mittelwert				101,69
	Standardabweichung				0,1682
	RSD [%]				0,1654

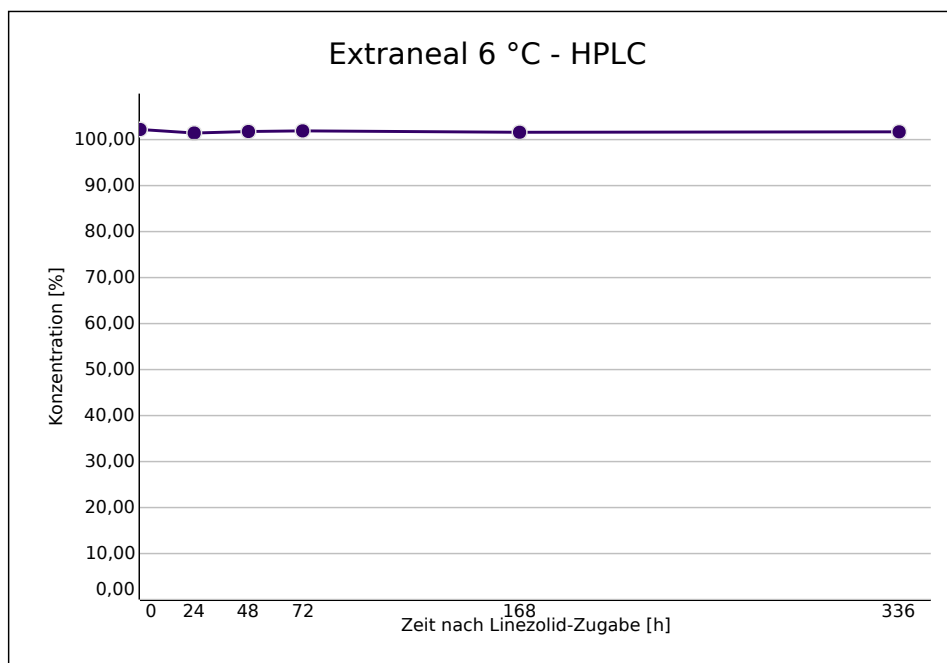


Abbildung C.13: Graph Extraneal 6 °C – HPLC

C.2.2 Extraneal 6 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.14: Ergebnisse Extraneal 6 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,65	2,65
		2	2,70	2,70
		Mittelwert		2,68
	B	1	2,75	2,75
		2	2,70	2,70
		Mittelwert		2,73
24	A	1	2,60	2,60
		2	2,60	2,60
		Mittelwert		2,60
	B	1	2,70	2,70
		2	2,70	2,70
		Mittelwert		2,70
48	A	1	2,65	2,65
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,65
	B	1	2,65	2,65
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,65
72	A	1	2,90	2,90
		2	2,70	2,70
		Mittelwert		2,80
	B	1	2,90	2,90
		2	2,90	2,90
		Mittelwert		2,90
168	A	1	2,95	2,95
		2	2,75	2,75
		Mittelwert		2,85
	B	1	2,85	2,85
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,75
336	A	1	2,60	2,62
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,57
	B	1	2,50	2,52
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,52

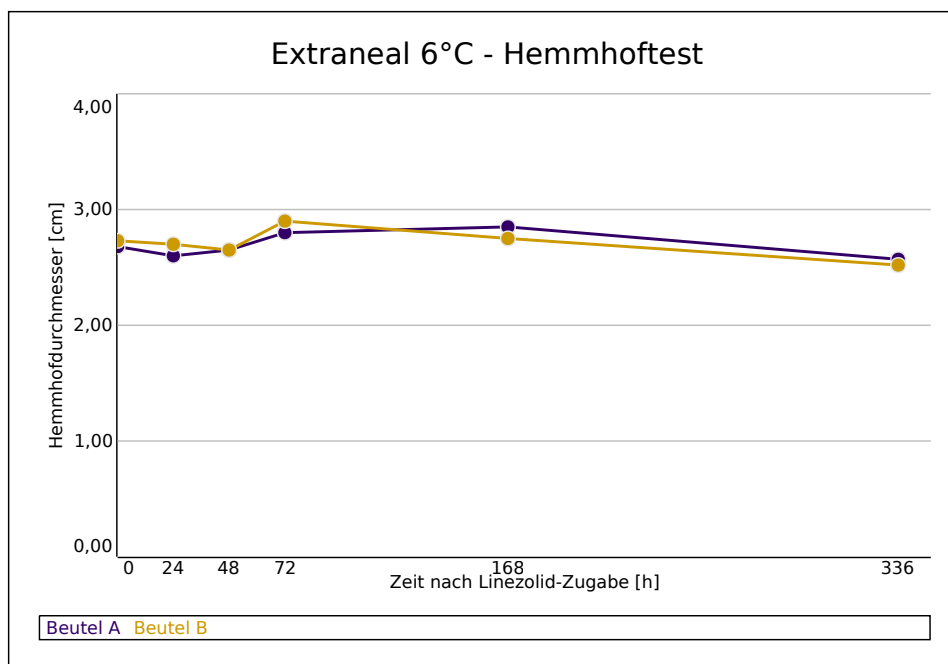


Abbildung C.14: Graph Extraneal 6 °C – Hemmhoftest

C.2.3 Extraneal 25 °C – HPLC

Tabelle C.15: Ergebnisse Extraneal 25 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	8281062	0,2716	101,95
		2	8284069	0,2717	101,99
	B	1	8306025	0,2724	102,59
		2	8305124	0,2724	102,58
	C	1	8250431	0,2706	101,99
		2	8268310	0,2712	102,22
	Mittelwert				102,22
	Standardabweichung				0,2984
	RSD [%]				0,2919
6	A	1	8299483	0,2722	102,18
		2	8296711	0,2721	102,15
	B	1	8336133	0,2734	102,97
		2	8326517	0,2731	102,85
	C	1	8297717	0,2721	102,59
		2	8325367	0,2731	102,93
	Mittelwert				102,61
	Standardabweichung				0,3716
	RSD [%]				0,3621
24	A	1	8283767	0,2717	101,98
		2	8287305	0,2718	102,03
	B	1	8331503	0,2733	102,91
		2	8323467	0,2730	102,81
	C	1	8280097	0,2716	102,36
		2	8287058	0,2718	102,45
	Mittelwert				102,42
	Standardabweichung				0,3848
	RSD [%]				0,3757
48	A	1	8283605	0,2717	101,98
		2	8275963	0,2714	101,89
	B	1	8367528	0,2745	103,36
		2	8361920	0,2743	103,29
	C	1	8303114	0,2723	102,65
		2	8326194	0,2731	102,94
	Mittelwert				102,69
	Standardabweichung				0,6374
	RSD [%]				0,6208
72	A	1	8327414	0,2731	102,53
		2	8312602	0,2726	102,35

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	8367960	0,2745	103,37
		2	8339032	0,2735	103,01
	C	1	8282006	0,2716	102,39
		2	8288942	0,2718	102,48
	Mittelwert				102,69
	Standardabweichung				0,4102
	RSD [%]				0,3995
168	A	1	8301104	0,2723	102,20
		2	8299939	0,2722	102,19
	B	1	8373932	0,2747	103,44
		2	8381145	0,2749	103,53
	C	1	8311431	0,2726	102,76
		2	8299697	0,2722	102,61
	Mittelwert				102,79
	Standardabweichung				0,5877
	RSD [%]				0,5717
336	A	1	8320594	0,2729	102,45
		2	8306646	0,2724	102,27
	B	1	8420565	0,2762	104,03
		2	8352615	0,2740	103,18
	C	1	8340152	0,2736	103,12
		2	8350237	0,2739	103,25
	Mittelwert				103,05
	Standardabweichung				0,6316
	RSD [%]				0,6129

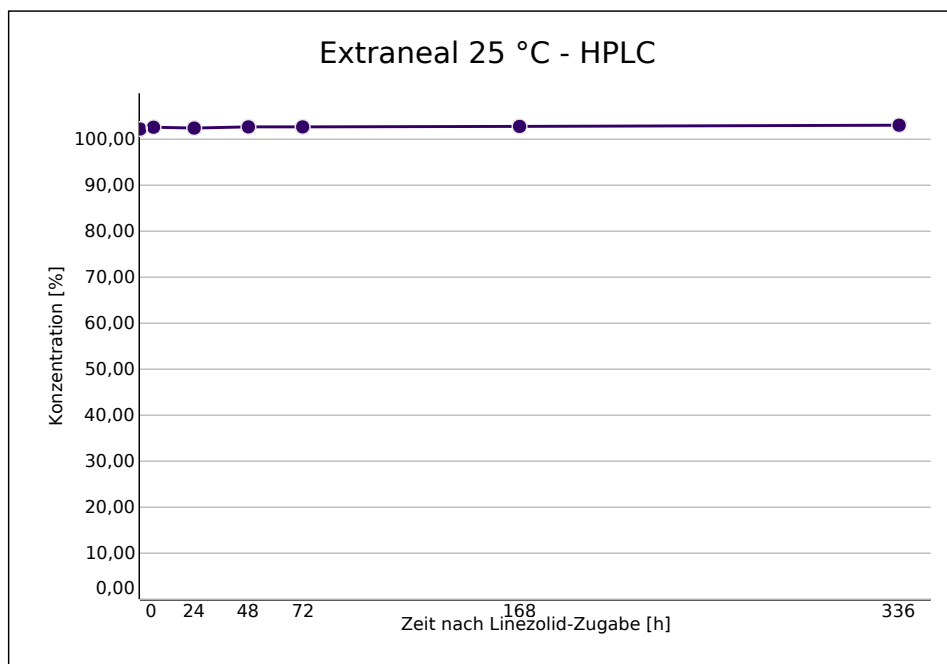


Abbildung C.15: Graph Extraneal 25 °C – HPLC

C.2.4 Extraneal 25 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.16: Ergebnisse Extraneal 25 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,65	2,65
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,65
	B	1	2,70	2,70
		2	2,75	2,75
		Mittelwert		2,73
6	A	1	2,65	2,65
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,65
	B	1	2,70	2,70
		2	2,75	2,75
		Mittelwert		2,73
24	A	1	2,60	2,60
		2	2,65	2,65
		Mittelwert		2,63
	B	1	2,70	2,70
		2	2,70	2,70
		Mittelwert		2,70
48	A	1	2,80	2,80
		2	2,75	2,75
		Mittelwert		2,78
	B	1	2,80	2,80
		2	2,80	2,80
		Mittelwert		2,80
168	A	1	2,60	2,62
		2	2,55	2,57
		Mittelwert		2,60
	B	1	2,70	2,73
		2	2,60	2,62
		Mittelwert		2,68
336	A	1	2,60	2,62
		2	2,75	2,78
		Mittelwert		2,70
	B	1	2,80	2,83
		2	2,90	2,93
		Mittelwert		2,88

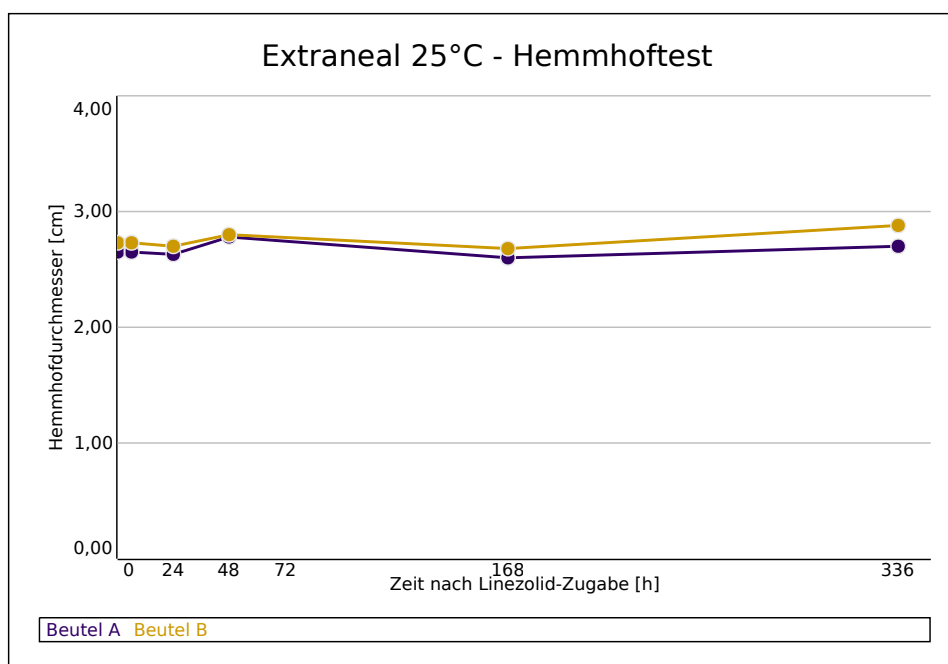


Abbildung C.16: Graph Extraneal 25 °C – Hemmhoftest

C.2.5 Extraneal 37 °C – HPLC

Tabelle C.17: Ergebnisse Extraneal 37 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	8240257	0,2702	104,52
		2	8235056	0,2700	104,45
	B	1	8253791	0,2707	104,81
		2	8275895	0,2714	105,10
	C	1	8285305	0,2717	104,35
		2	8274332	0,2714	104,20
	Mittelwert				104,57
	Standardabweichung				0,3273
	RSD [%]				0,3130
2	A	1	8262531	0,2710	104,81
		2	8221118	0,2696	104,27
	B	1	8242426	0,2703	104,66
		2	8249523	0,2705	104,76
	C	1	8263712	0,2710	104,07
		2	8261968	0,2709	104,05
	Mittelwert				104,44
	Standardabweichung				0,3479
	RSD [%]				0,3331
4	A	1	8186972	0,2684	103,83
		2	8184679	0,2684	103,80
	B	1	8206552	0,2691	104,20
		2	8215764	0,2694	104,32
	C	1	8225068	0,2697	103,57
		2	8207053	0,2691	103,34
	Mittelwert				103,84
	Standardabweichung				0,3687
	RSD [%]				0,3551
12	A	1	8219336	0,2695	104,25
		2	8212561	0,2693	104,16
	B	1	8244575	0,2704	104,69
		2	8201135	0,2689	104,13
	C	1	8251572	0,2706	103,91
		2	8217581	0,2695	103,48
	Mittelwert				104,10
	Standardabweichung				0,3999
	RSD [%]				0,3841
24	A	1	8139730	0,2669	103,22
		2	8140242	0,2669	103,23

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	8174201	0,2680	103,78
		2	8155534	0,2674	103,54
	C	1	8152688	0,2673	102,64
		2	8158846	0,2675	102,72
	Mittelwert				103,19
	Standardabweichung				0,4448
	RSD [%]				0,4311

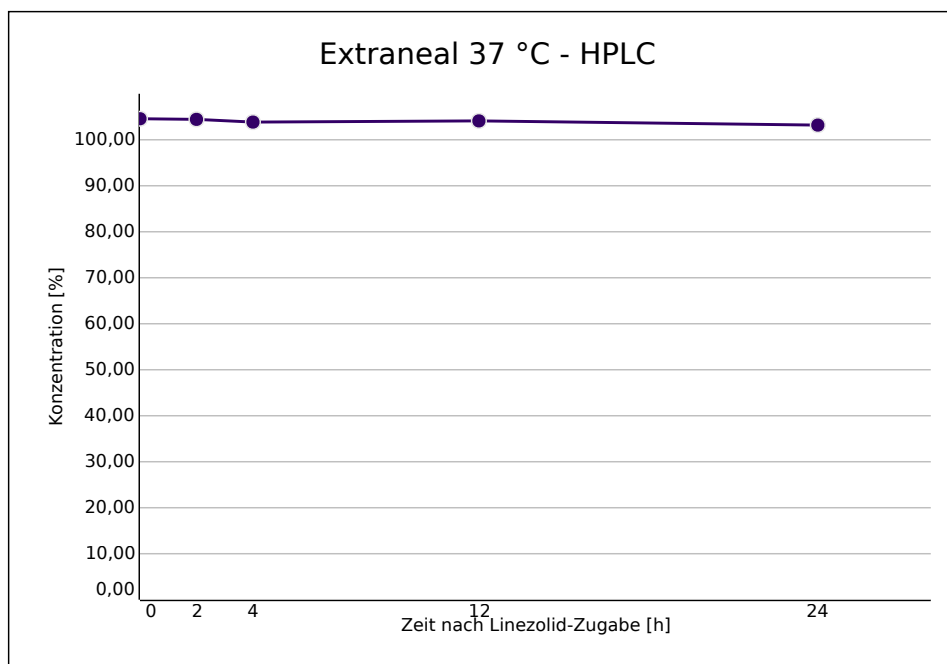


Abbildung C.17: Graph Extraneal 37 °C – HPLC

C.2.6 Extraneal 37 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.18: Ergebnisse Extraneal 37 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	3,20	2,68
		2	3,15	2,64
		Mittelwert		2,66
	B	1	3,05	2,56
		2	3,00	2,52
		Mittelwert		2,54
2	A	1	3,20	2,68
		2	3,15	2,64
		Mittelwert		2,66
	B	1	3,10	2,60
		2	3,20	2,68
		Mittelwert		2,64
4	A	1	3,25	2,73
		2	2,90	2,43
		Mittelwert		2,58
	B	1	2,95	2,47
		2	3,00	2,52
		Mittelwert		2,50
24	A	1	3,25	2,73
		2	3,15	2,64
		Mittelwert		2,69
	B	1	3,10	2,60
		2	3,15	2,64
		Mittelwert		2,62

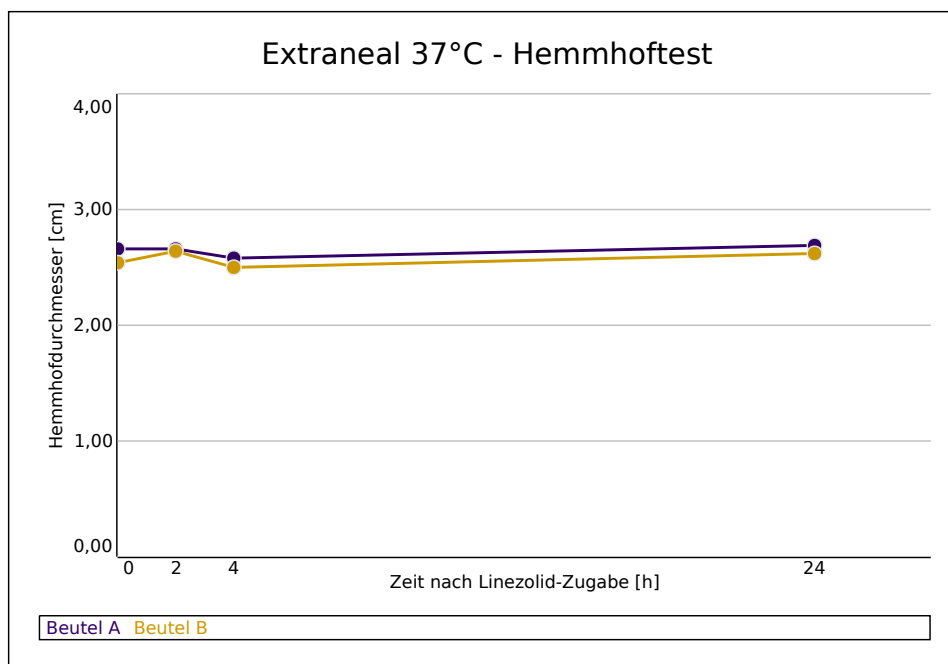


Abbildung C.18: Graph Extraneal 37°C – Hemmhoftest

C.2.7 Nutrineal 6 °C – HPLC

Tabelle C.19: Ergebnisse Nutrineal 6 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	6746293	0,2203	102,12
		2	6783642	0,2216	102,70
	B	1	6793678	0,2219	102,06
		2	6782293	0,2215	101,88
	C	1	6812018	0,2225	102,64
		2	6830295	0,2231	102,92
	Mittelwert				102,39
	Standardabweichung				0,4185
	RSD [%]				0,4087
24	A	1	6723649	0,2196	101,77
		2	6718676	0,2194	101,70
	B	1	6752149	0,2205	101,42
		2	6776926	0,2214	101,80
	C	1	6747584	0,2204	101,64
		2	6757494	0,2207	101,80
	Mittelwert				101,69
	Standardabweichung				0,1453
	RSD [%]				0,1429
48	A	1	6735053	0,2200	101,95
		2	6718317	0,2194	101,69
	B	1	6752584	0,2205	101,43
		2	6740566	0,2201	101,24
	C	1	6752486	0,2205	101,72
		2	6779784	0,2215	102,14
	Mittelwert				101,69
	Standardabweichung				0,3289
	RSD [%]				0,3235
72	A	1	6750515	0,2205	102,19
		2	6762089	0,2209	102,37
	B	1	6774009	0,2213	101,76
		2	6758014	0,2207	101,51
	C	1	6769291	0,2211	101,98
		2	6778092	0,2214	102,11
	Mittelwert				101,99
	Standardabweichung				0,3110
	RSD [%]				0,3049
168	A	1	6749647	0,2204	102,18
		2	6752969	0,2206	102,23

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	6791435	0,2218	102,02
		2	6772796	0,2212	101,74
	C	1	6767458	0,2210	101,95
		2	6785953	0,2217	102,24
	Mittelwert				102,06
	Standardabweichung				0,1948
	RSD [%]				0,1908
336	A	1	6757101	0,2207	102,29
		2	6747118	0,2204	102,14
	B	1	6775448	0,2213	101,78
		2	6771381	0,2212	101,72
	C	1	6766264	0,2210	101,93
		2	6809624	0,2224	102,60
	Mittelwert				102,08
	Standardabweichung				0,3359
	RSD [%]				0,3291

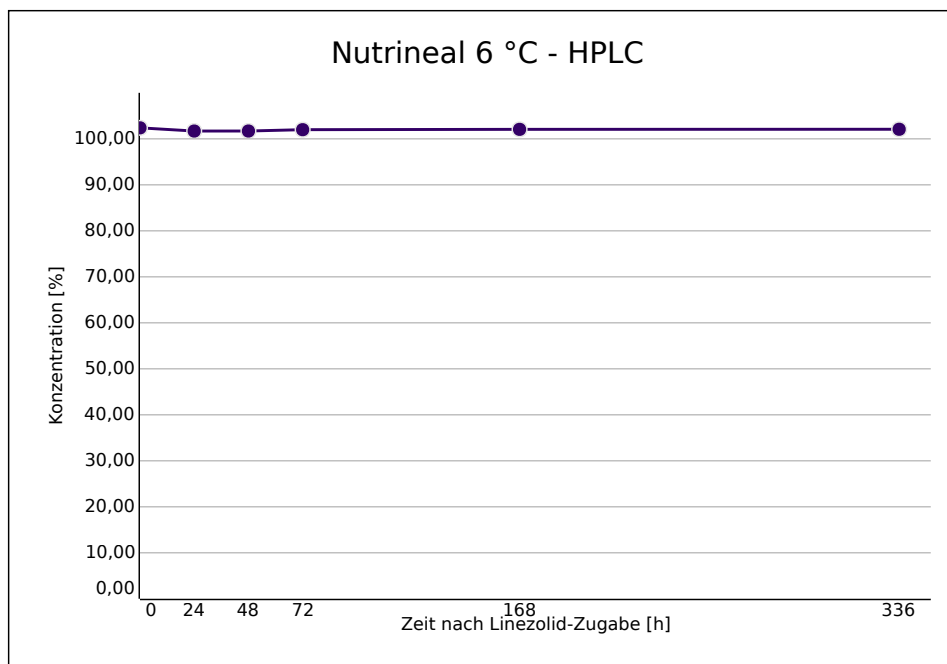


Abbildung C.19: Graph Nutrineal 6 °C – HPLC

C.2.8 Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.20: Ergebnisse Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,50	2,52
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,52
	B	1	2,50	2,52
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,52
24	A	1	2,40	2,42
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,47
	B	1	2,40	2,42
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,47
48	A	1	2,50	2,52
		2	2,40	2,42
		Mittelwert		2,47
	B	1	2,45	2,47
		2	2,40	2,42
		Mittelwert		2,45
72	A	1	2,40	2,42
		2	2,55	2,57
		Mittelwert		2,50
	B	1	2,55	2,57
		2	2,40	2,42
		Mittelwert		2,50
168	A	1	2,55	2,57
		2	2,55	2,57
		Mittelwert		2,57
	B	1	2,50	2,52
		2	2,55	2,57
		Mittelwert		2,55
336	A	1	2,40	2,59
		2	2,40	2,59
		Mittelwert		2,59
	B	1	2,30	2,48
		2	2,30	2,48
		Mittelwert		2,48

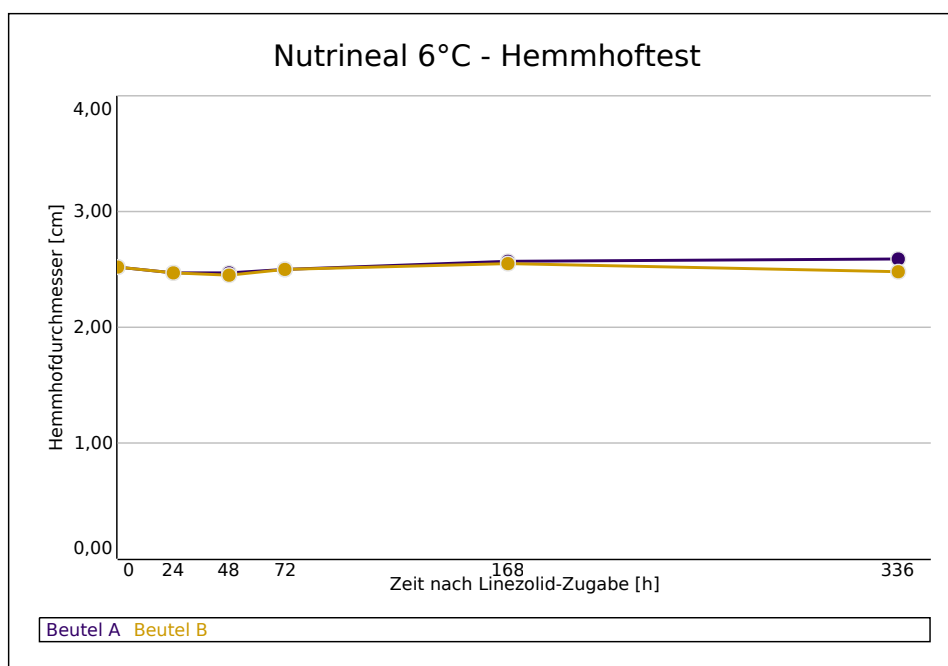


Abbildung C.20: Graph Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest

C.2.9 Nutrineal 25 °C – HPLC

Tabelle C.21: Ergebnisse Nutrineal 25 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	6797687	0,2220	102,27
		2	6799547	0,2221	102,30
	B	1	6928688	0,2264	103,45
		2	6923172	0,2262	103,37
	C	1	6887296	0,2250	102,00
		2	6892554	0,2252	102,08
	Mittelwert				102,58
	Standardabweichung				0,6529
	RSD [%]				0,6365
6	A	1	6772375	0,2212	101,88
		2	6815949	0,2227	102,55
	B	1	6891082	0,2252	102,88
		2	6865974	0,2243	102,49
	C	1	6880106	0,2248	101,89
		2	6875031	0,2246	101,82
	Mittelwert				102,25
	Standardabweichung				0,4455
	RSD [%]				0,4357
24	A	1	6776218	0,2213	101,94
		2	6790552	0,2218	102,16
	B	1	6861212	0,2242	102,42
		2	6882795	0,2249	102,75
	C	1	6846201	0,2237	101,38
		2	6851424	0,2238	101,46
	Mittelwert				102,02
	Standardabweichung				0,5369
	RSD [%]				0,5262
48	A	1	6816533	0,2227	102,56
		2	6780318	0,2215	102,00
	B	1	6875326	0,2246	102,64
		2	6863077	0,2242	102,45
	C	1	6862440	0,2242	101,63
		2	6869552	0,2244	101,74
	Mittelwert				102,17
	Standardabweichung				0,4380
	RSD [%]				0,4287
72	A	1	6785182	0,2216	102,08
		2	6787989	0,2217	102,12

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	6894119	0,2253	102,92
		2	6901812	0,2255	103,04
	C	1	6882849	0,2249	101,94
		2	6874551	0,2246	101,81
	Mittelwert				102,32
	Standardabweichung				0,5270
	RSD [%]				0,5151
168	A	1	6787611	0,2217	102,11
		2	6797845	0,2221	102,27
	B	1	6875236	0,2246	102,64
		2	6874102	0,2246	102,62
	C	1	6884238	0,2249	101,96
		2	6881529	0,2248	101,92
	Mittelwert				102,25
	Standardabweichung				0,3161
	RSD [%]				0,3091
336	A	1	6817269	0,2227	102,57
		2	6836205	0,2233	102,86
	B	1	6931630	0,2265	103,50
		2	6940761	0,2268	103,64
	C	1	6939167	0,2268	102,79
		2	6910403	0,2258	102,35
	Mittelwert				102,95
	Standardabweichung				0,5100
	RSD [%]				0,4953

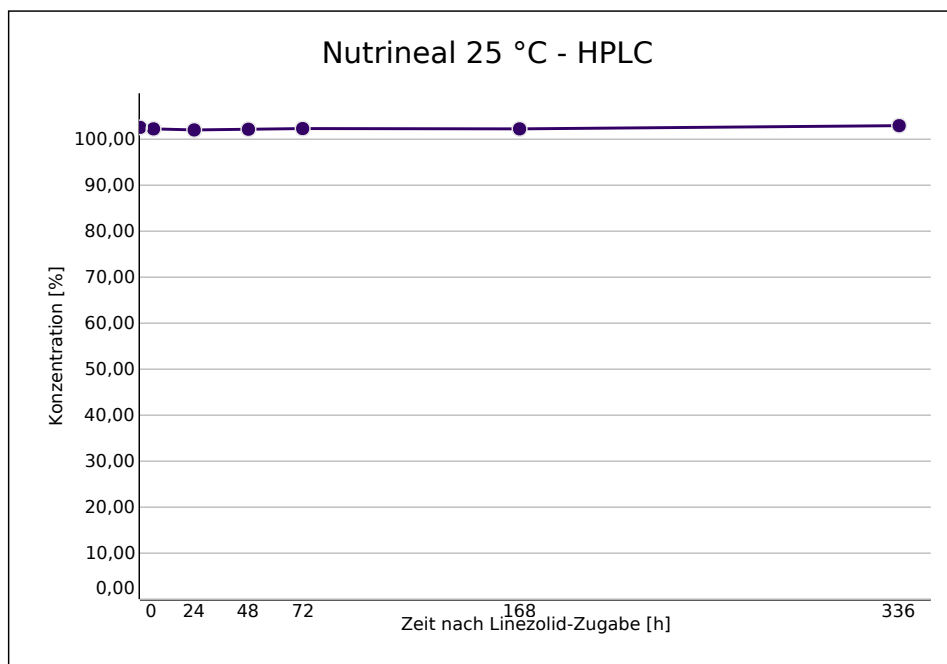


Abbildung C.21: Graph Nutrineal 25 °C – HPLC

C.2.10 Nutrineal 25 °C – Hemmhofstest

Tabelle C.22: Ergebnisse Nutrineal 25 °C – Hemmhofstest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,30	2,48
		2	2,30	2,48
		Mittelwert		2,48
	B	1	2,45	2,64
		2	2,45	2,64
		Mittelwert		2,64
6	A	1	2,25	2,43
		2	2,35	2,54
		Mittelwert		2,49
	B	1	2,30	2,48
		2	2,30	2,48
		Mittelwert		2,48
24	A	1	2,30	2,48
		2	2,35	2,54
		Mittelwert		2,51
	B	1	2,35	2,54
		2	2,40	2,59
		Mittelwert		2,57
48	A	1	2,30	2,48
		2	2,30	2,48
		Mittelwert		2,48
	B	1	2,40	2,59
		2	2,50	2,70
		Mittelwert		2,65
168	A	1	2,50	2,70
		2	2,40	2,59
		Mittelwert		2,65
	B	1	2,50	2,70
		2	2,40	2,59
		Mittelwert		2,65
336	A	1	2,30	2,56
		2	2,35	2,61
		Mittelwert		2,59
	B	1	2,25	2,50
		2	2,20	2,45
		Mittelwert		2,48

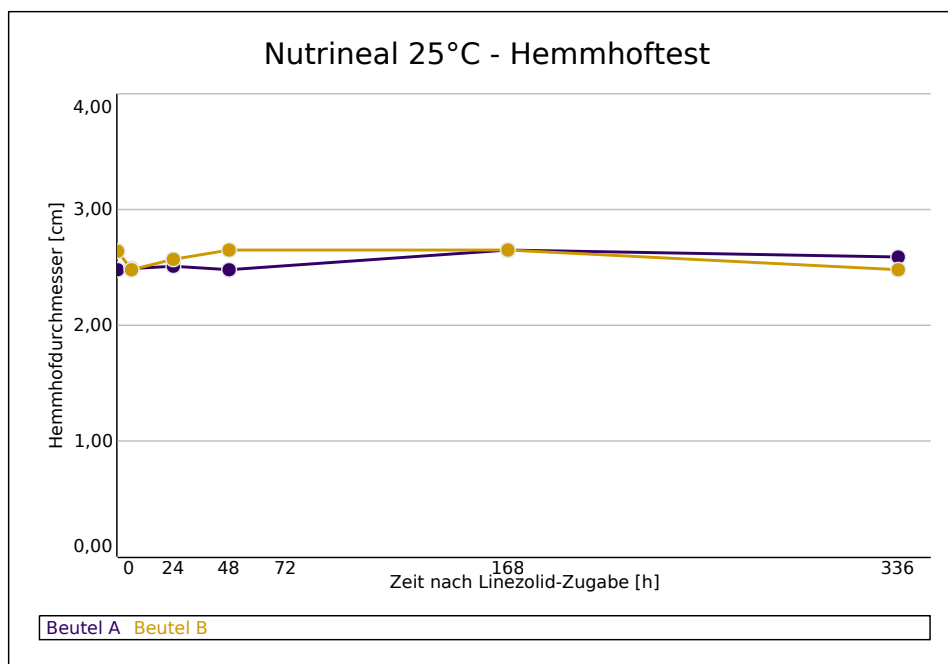


Abbildung C.22: Graph Nutrineal 25 °C – Hemmhoftest

C.2.11 Nutrineal 37 °C – HPLC

Tabelle C.23: Ergebnisse Nutrineal 37 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	6844809	0,2236	102,17
		2	6856699	0,2240	102,35
	B	1	6886141	0,2250	102,16
		2	6888885	0,2251	102,20
	C	1	6842144	0,2235	102,93
		2	6838856	0,2234	102,87
	Mittelwert				102,45
	Standardabweichung				0,3569
	RSD [%]				0,3483
2	A	1	6844753	0,2236	102,17
		2	6839030	0,2234	102,08
	B	1	6873828	0,2246	101,98
		2	6890012	0,2251	102,22
	C	1	6834773	0,2233	102,81
		2	6867793	0,2244	103,32
	Mittelwert				102,43
	Standardabweichung				0,5245
	RSD [%]				0,5120
4	A	1	6861711	0,2242	102,43
		2	6874526	0,2246	102,62
	B	1	6892591	0,2252	102,26
		2	6899983	0,2255	102,37
	C	1	6859357	0,2241	103,19
		2	6869293	0,2244	103,34
	Mittelwert				102,70
	Standardabweichung				0,4545
	RSD [%]				0,4426
12	A	1	6849351	0,2238	102,24
		2	6839615	0,2234	102,09
	B	1	6872453	0,2245	101,95
		2	6876716	0,2247	102,02
	C	1	6821037	0,2228	102,60
		2	6827458	0,2230	102,70
	Mittelwert				102,27
	Standardabweichung				0,3126
	RSD [%]				0,3056
24	A	1	6877246	0,2247	102,67
		2	6855414	0,2240	102,33

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	6885962	0,2250	102,16
		2	6883486	0,2249	102,12
	C	1	6845550	0,2236	102,98
		2	6842844	0,2236	102,94
	Mittelwert				102,53
	Standardabweichung				0,3811
	RSD [%]				0,3717

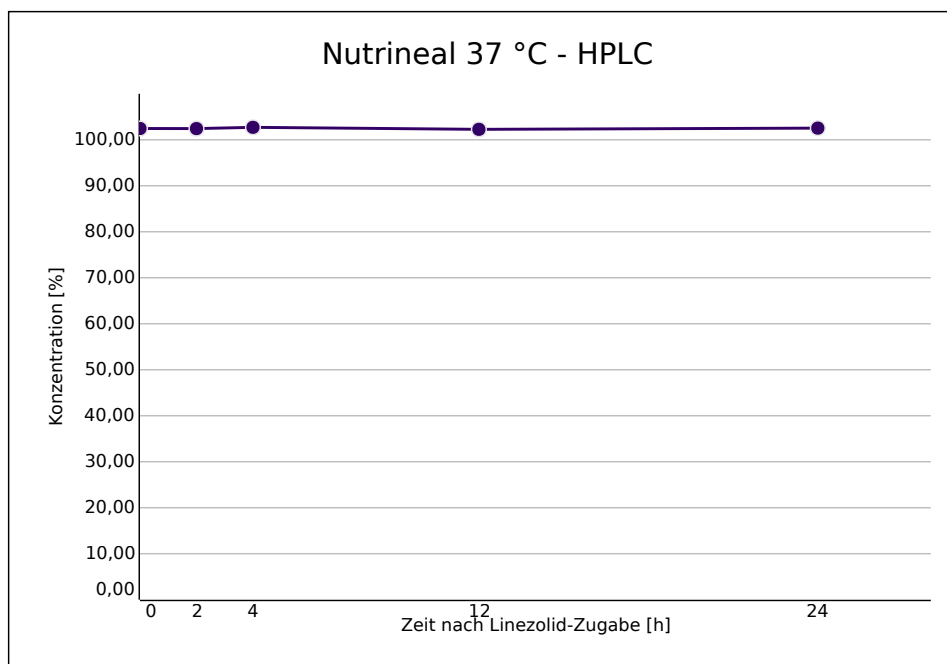


Abbildung C.23: Graph Nutrineal 37 °C – HPLC

C.2.12 Nutrineal 37 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.24: Ergebnisse Nutrineal 37 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,45	2,47
		2	2,45	2,47
		Mittelwert		2,47
	B	1	2,45	2,47
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,50
2	A	1	2,50	2,52
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,52
	B	1	2,55	2,57
		2	2,45	2,47
		Mittelwert		2,52
4	A	1	2,50	2,52
		2	2,45	2,47
		Mittelwert		2,50
	B	1	2,50	2,52
		2	2,45	2,47
		Mittelwert		2,50
24	A	1	2,55	2,57
		2	2,50	2,52
		Mittelwert		2,55
	B	1	2,50	2,52
		2	2,45	2,47
		Mittelwert		2,50

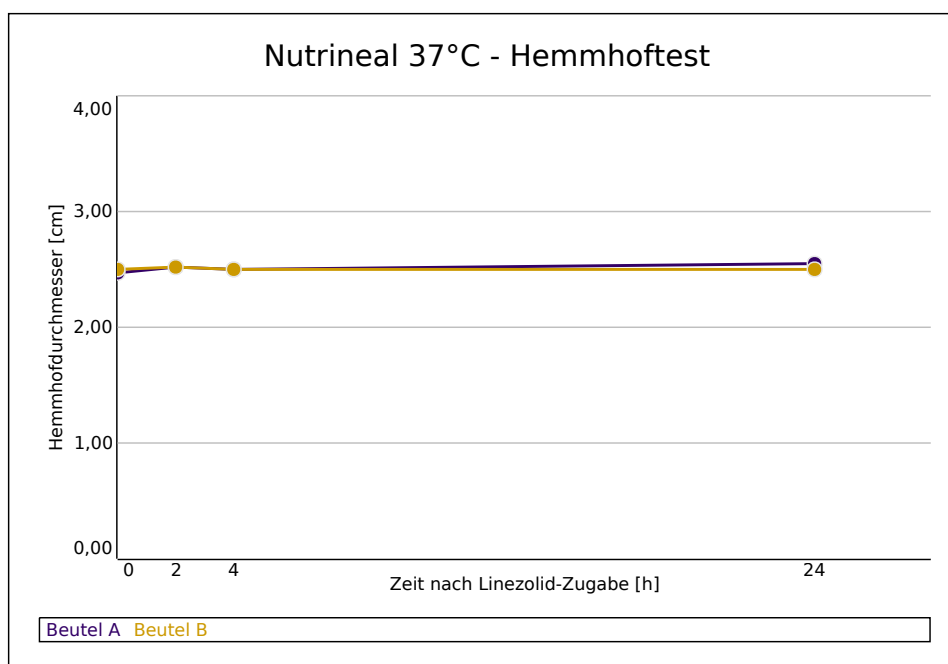


Abbildung C.24: Graph Nutrinal 37 °C – Hemmhoftest

C.2.13 Physioneal 1,36 % 6 °C – HPLC

Tabelle C.25: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 6 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17758976	0,5881	102,50
		2	17742072	0,5875	102,40
	B	1	17728518	0,5871	102,00
		2	17723607	0,5869	101,97
	C	1	17742482	0,5875	100,36
		2	17751536	0,5878	100,41
	Mittelwert				101,61
	Standardabweichung				0,9701
	RSD [%]				0,9547
24	A	1	17722808	0,5869	102,29
		2	17719313	0,5868	102,27
	B	1	17747760	0,5877	102,11
		2	17720330	0,5868	101,95
	C	1	17722552	0,5869	100,24
		2	17759745	0,5881	100,46
	Mittelwert				101,55
	Standardabweichung				0,9421
	RSD [%]				0,9277
48	A	1	17799003	0,5894	102,73
		2	17831280	0,5905	102,92
	B	1	17838039	0,5907	102,63
		2	17852720	0,5912	102,72
	C	1	17855246	0,5913	101,00
		2	17871469	0,5918	101,09
	Mittelwert				102,18
	Standardabweichung				0,8854
	RSD [%]				0,8665
72	A	1	17801682	0,5895	102,75
		2	17853487	0,5912	103,05
	B	1	17797326	0,5894	102,40
		2	17841965	0,5909	102,66
	C	1	17793563	0,5892	100,65
		2	17827673	0,5904	100,84
	Mittelwert				102,06
	Standardabweichung				1,0384
	RSD [%]				1,0174
168	A	1	17839543	0,5908	102,97
		2	17773122	0,5886	102,58

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17770952	0,5885	102,25
		2	17767949	0,5884	102,23
	C	1	17857023	0,5914	101,01
		2	17866464	0,5917	101,06
	Mittelwert				102,02
	Standardabweichung				0,8045
	RSD [%]				0,7886
336	A	1	17759757	0,5881	102,50
		2	17818029	0,5901	102,84
	B	1	17763407	0,5882	102,20
		2	17798460	0,5894	102,40
	C	1	17849494	0,5911	100,97
		2	17909315	0,5931	101,31
	Mittelwert				102,04
	Standardabweichung				0,7349
	RSD [%]				0,7202

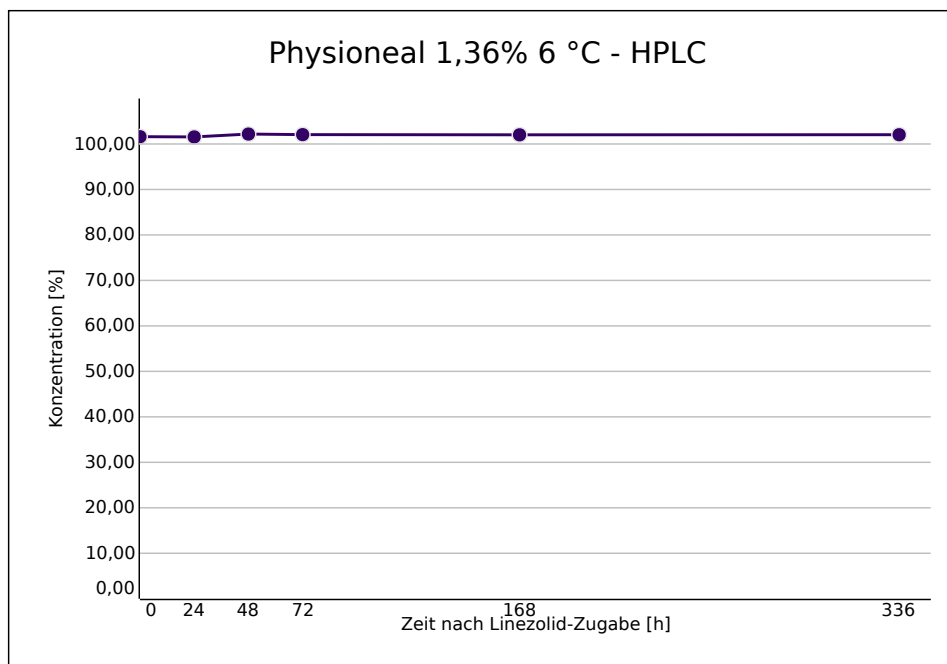


Abbildung C.25: Graph Physioneal 1,36 % 6 °C – HPLC

C.2.14 Physioneal 1,36 % 6 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.26: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 6 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	3,10	3,35
		2	3,10	3,35
		Mittelwert		3,35
	B	1	3,20	3,45
		2	3,15	3,40
		Mittelwert		3,43
24	A	1	3,00	3,24
		2	3,00	3,24
		Mittelwert		3,24
	B	1	3,10	3,35
		2	3,05	3,29
		Mittelwert		3,32
48	A	1	2,50	3,10
		2	2,50	3,10
		Mittelwert		3,10
	B	1	2,50	3,10
		2	2,55	3,16
		Mittelwert		3,13
72	A	1	2,50	3,10
		2	2,55	3,16
		Mittelwert		3,13
	B	1	2,50	3,10
		2	2,60	3,22
		Mittelwert		3,16
168	A	1	2,65	2,95
		2	2,60	2,89
		Mittelwert		2,92
	B	1	2,55	2,84
		2	2,70	3,00
		Mittelwert		2,92
336	A	1	3,55	2,98
		2	3,85	3,23
		Mittelwert		3,11
	B	1	3,75	3,14
		2	3,40	2,85
		Mittelwert		3,00

Die in Tabelle C.26 und im Graph C.26 abgebildeten Werte der Messung nach 336 h sind Ergebnis einer Wiederholung des Hemmhoftests. Da die ursprünglich erhaltenen Hemmhofdurchmesser ungewöhnlich niedrig waren, wurde die eingefrorene Probe wieder aufgetaut und nochmals ein Hemmhoftest durchgeführt. Die Probe wurde außerdem nochmals mittels HPLC vermessen, um eine Beeinflussung der Linezolid-Konzentration durch

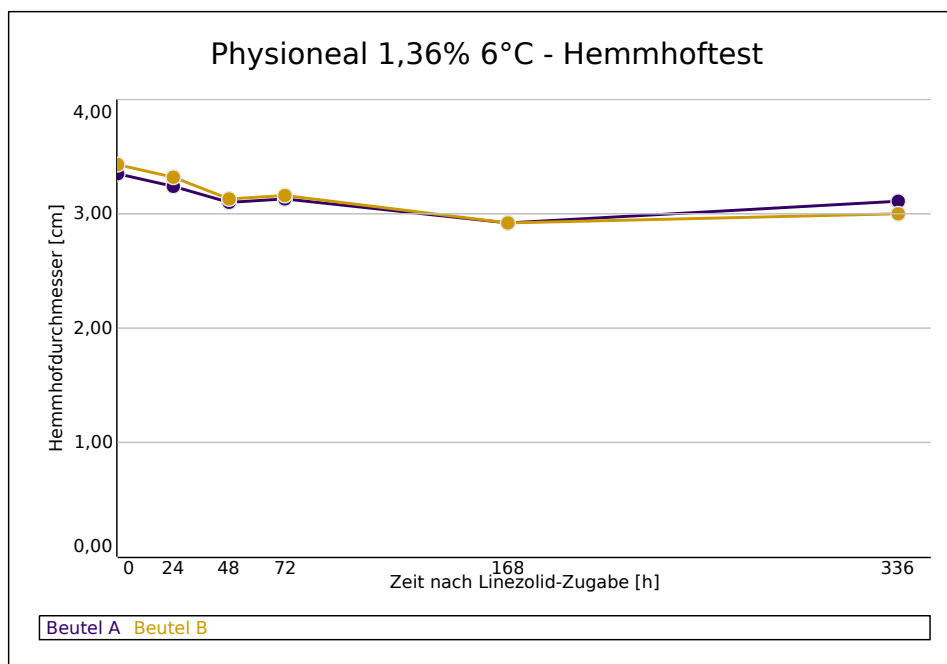


Abbildung C.26: Graph Physioneal 1,36 % 6 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.27: Ursprünglich erhaltene Hemmhofdurchmesser der Probennahme *Physioneal 1,36 % 6 °C* nach 336 h

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
336	A	1	2,15	2,39
		2	2,30	2,56
		Mittelwert		2,48
	B	1	2,40	2,67
		2	2,55	2,84
		Mittelwert		2,76

das Einfrieren auszuschließen. Die HPLC bestätigte, dass die Konzentration gleich groß war wie vor dem Einfrieren. Die ursprünglich erhaltenen Hemmhofdurchmesser sind Tabelle C.27 zu entnehmen, sie dürften Ausreißer sein.

C.2.15 Physioneal 1,36 % 25 °C – HPLC

Tabelle C.28: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 25 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17734078	0,5873	101,43
		2	17737053	0,5874	101,44
	B	1	17737744	0,5874	101,73
		2	17762638	0,5882	101,88
	C	1	17795740	0,5893	102,25
		2	17805281	0,5896	102,30
	Mittelwert				101,84
	Standardabweichung				0,3802
	RSD [%]				0,3733
6	A	1	17747886	0,5877	101,51
		2	17777573	0,5887	101,68
	B	1	17769921	0,5885	101,92
		2	17793998	0,5893	102,06
	C	1	17764942	0,5883	102,07
		2	17784890	0,5890	102,19
	Mittelwert				101,90
	Standardabweichung				0,2609
	RSD [%]				0,2560
24	A	1	17772725	0,5886	101,65
		2	17799317	0,5894	101,80
	B	1	17800046	0,5895	102,09
		2	17818340	0,5901	102,20
	C	1	17805553	0,5896	102,31
		2	17789219	0,5891	102,21
	Mittelwert				102,04
	Standardabweichung				0,2593
	RSD [%]				0,2541
48	A	1	17897091	0,5927	102,37
		2	17918231	0,5934	102,49
	B	1	17838756	0,5908	102,32
		2	17860692	0,5915	102,44
	C	1	17853171	0,5912	102,58
		2	17866763	0,5917	102,66
	Mittelwert				102,48
	Standardabweichung				0,1292
	RSD [%]				0,1261
72	A	1	17822982	0,5902	101,94
		2	17879876	0,5921	102,27

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17915349	0,5933	102,76
		2	17875278	0,5920	102,53
	C	1	17852759	0,5912	102,58
		2	17868505	0,5918	102,67
	Mittelwert				102,46
	Standardabweichung				0,3035
	RSD [%]				0,2963
168	A	1	17797262	0,5894	101,79
		2	17829470	0,5904	101,98
	B	1	17818739	0,5901	102,20
		2	17884341	0,5923	102,58
	C	1	17813503	0,5899	102,35
		2	17790440	0,5891	102,22
	Mittelwert				102,19
	Standardabweichung				0,2771
	RSD [%]				0,2711
336	A	1	17934292	0,5939	102,58
		2	17900763	0,5928	102,39
	B	1	17920384	0,5935	102,79
		2	17942882	0,5942	102,92
	C	1	17859496	0,5914	102,62
		2	17904108	0,5929	102,88
	Mittelwert				102,70
	Standardabweichung				0,2024
	RSD [%]				0,1971

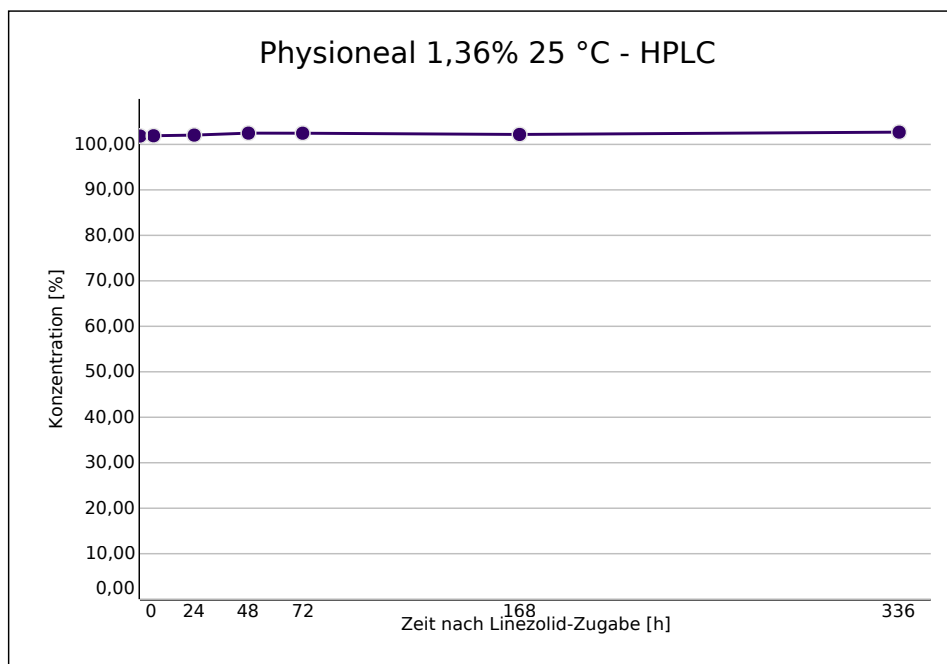


Abbildung C.27: Graph Physioneal 1,36 % 25 °C – HPLC

C.2.16 Physioneal 1,36 % 25 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.29: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 25 °C – Hemmhoftest; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	3,15	3,40
		2	3,10	3,35
		Mittelwert		3,38
	B	1	3,10	3,35
		2	3,10	3,35
		Mittelwert		3,35
6	A	1	3,10	3,35
		2	3,15	3,40
		Mittelwert		3,38
	B	1	3,10	3,35
		2	3,15	3,40
		Mittelwert		3,38
24	A	1	3,15	3,40
		2	3,10	3,35
		Mittelwert		3,38
	B	1	3,10	3,35
		2	3,10	3,35
		Mittelwert		3,35
48	A	1	2,55	3,16
		2	2,60	3,22
		Mittelwert		3,19
	B	1	2,55	3,16
		2	2,55	3,16
		Mittelwert		3,16
72	A	1	2,45	3,03
		2	2,45	3,03
		Mittelwert		3,03
	B	1	2,50	3,10
		2	2,45	3,03
		Mittelwert		3,07
168	A	1	2,60	2,89
		2	2,65	2,95
		Mittelwert		2,92
	B	1	2,70	3,00
		2	2,75	3,06
		Mittelwert		3,03
336	A	1	2,85	3,17
		2	2,80	3,11

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
			Mittelwert	3,14
	B	1	2,85	3,17
		2	2,80	3,11
			Mittelwert	3,14

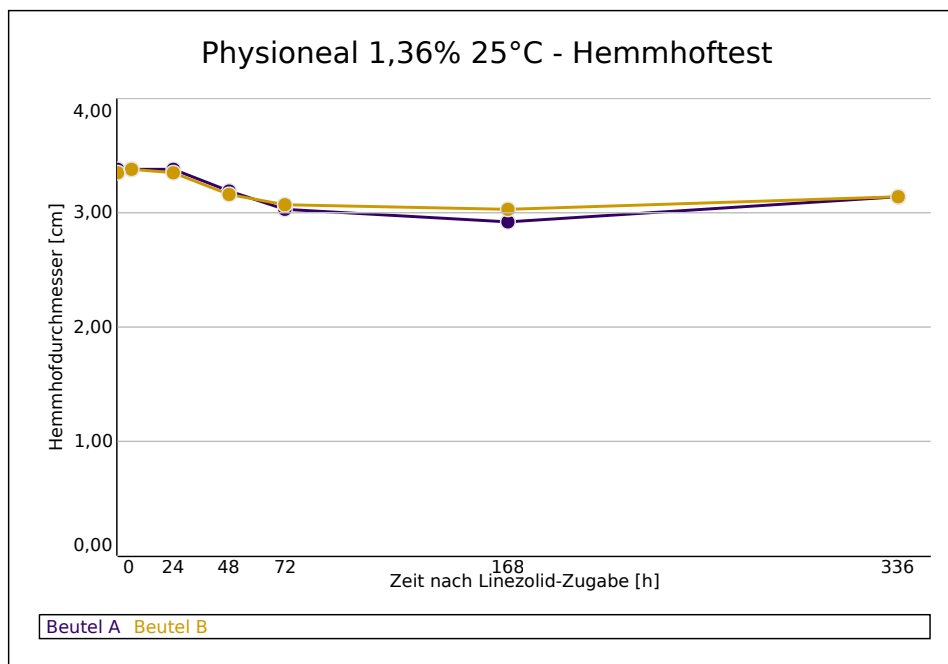


Abbildung C.28: Graph Physioneal 1,36 % 25 °C – Hemmhoftest

C.2.17 Physioneal 1,36 % 37 °C – HPLC

Tabelle C.30: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 37 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	7918822	0,2595	102,18
		2	7913490	0,2593	102,11
	B	1	7834035	0,2567	100,22
		2	7818932	0,2562	100,02
	C	1	7907557	0,2591	102,12
		2	7931410	0,2599	102,43
	Mittelwert				101,51
	Standardabweichung				1,0869
	RSD [%]				1,0707
2	A	1	7968439	0,2611	102,83
		2	7961168	0,2609	102,73
	B	1	8027377	0,2631	102,74
		2	8029847	0,2632	102,77
	C	1	8023459	0,2630	103,64
		2	7997087	0,2621	103,30
	Mittelwert				103,00
	Standardabweichung				0,3798
	RSD [%]				0,3687
4	A	1	7947649	0,2605	102,56
		2	7949232	0,2605	102,58
	B	1	7983293	0,2616	102,16
		2	7997805	0,2621	102,35
	C	1	7948501	0,2605	102,66
		2	7953087	0,2606	102,72
	Mittelwert				102,50
	Standardabweichung				0,2073
	RSD [%]				0,2022
12	A	1	7971388	0,2612	102,87
		2	7975904	0,2614	102,93
	B	1	8007016	0,2624	102,47
		2	8016043	0,2627	102,59
	C	1	7961951	0,2609	102,83
		2	7940598	0,2602	102,55
	Mittelwert				102,71
	Standardabweichung				0,1911
	RSD [%]				0,1861
24	A	1	7949915	0,2605	102,59
		2	7968792	0,2612	102,83

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	7972136	0,2613	102,02
		2	7992306	0,2619	102,28
	C	1	7943777	0,2603	102,59
		2	7970002	0,2612	102,94
	Mittelwert				102,54
	Standardabweichung				0,3434
	RSD [%]				0,3349

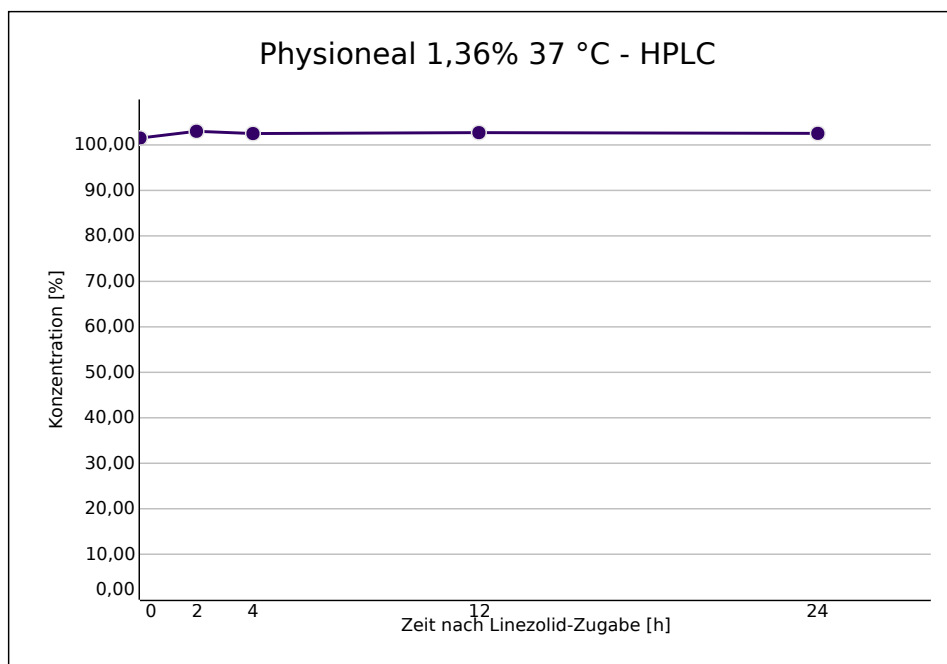


Abbildung C.29: Graph Physioneal 1,36 % 37 °C – HPLC

C.2.18 Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.31: Ergebnisse Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,90	2,66
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,66
	B	1	2,60	2,38
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,52
2	A	1	2,90	2,66
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,66
	B	1	2,70	2,47
		2	2,80	2,56
		Mittelwert		2,52
4	A	1	2,80	2,56
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,61
	B	1	2,80	2,56
		2	2,80	2,56
		Mittelwert		2,56
24	A	1	3,05	2,79
		2	2,85	2,61
		Mittelwert		2,70
	B	1	3,00	2,75
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,71

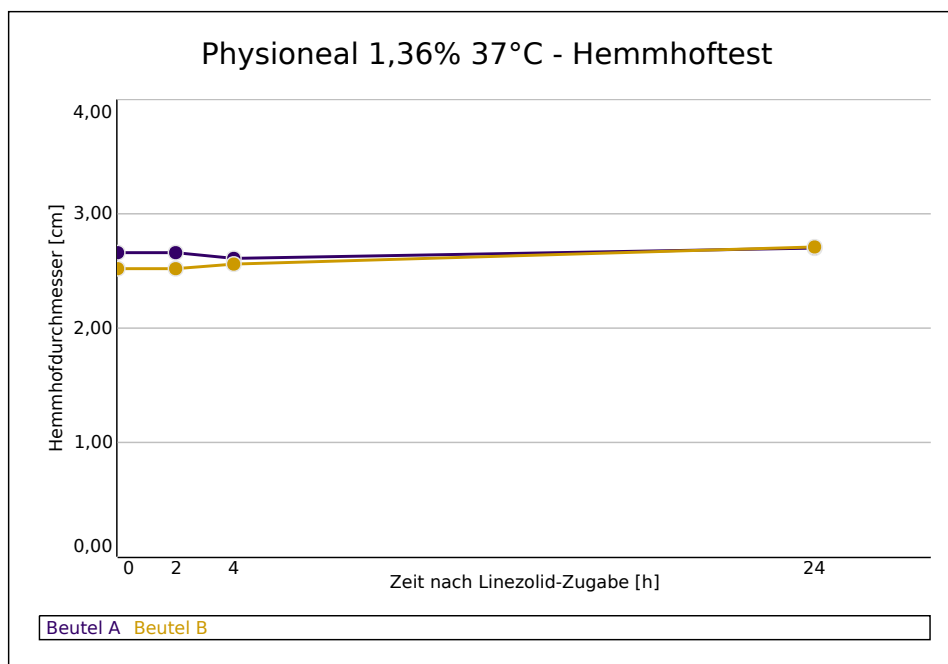


Abbildung C.30: Graph Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhofttest

C.2.19 Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC

Tabelle C.32: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17829925	0,5905	103,24
		2	17923727	0,5936	103,78
	B	1	17939458	0,5941	102,90
		2	18024685	0,5970	103,39
	C	1	17917935	0,5934	103,24
		2	17940397	0,5942	103,37
	Mittelwert				103,32
	Standardabweichung				0,2877
	RSD [%]				0,2784
24	A	1	17708329	0,5864	102,53
		2	17668695	0,5851	102,30
	B	1	17959798	0,5948	103,02
		2	17959060	0,5948	103,01
	C	1	17836627	0,5907	102,77
		2	17911985	0,5932	103,21
	Mittelwert				102,80
	Standardabweichung				0,3426
	RSD [%]				0,3332
48	A	1	17771822	0,5885	102,90
		2	17707229	0,5864	102,52
	B	1	17954514	0,5946	102,99
		2	17972307	0,5952	103,09
	C	1	17952305	0,5945	103,44
		2	17918336	0,5934	103,24
	Mittelwert				103,03
	Standardabweichung				0,3148
	RSD [%]				0,3055
72	A	1	17717083	0,5867	102,58
		2	17717498	0,5867	102,58
	B	1	18004611	0,5963	103,28
		2	17982201	0,5955	103,15
	C	1	17933711	0,5939	103,33
		2	17950317	0,5945	103,43
	Mittelwert				103,06
	Standardabweichung				0,3810
	RSD [%]				0,3697
168	A	1	17663527	0,5849	102,27
		2	17681711	0,5855	102,37

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17888703	0,5924	102,61
		2	17874496	0,5920	102,52
	C	1	17780318	0,5888	102,44
		2	17821114	0,5902	102,68
	Mittelwert				102,48
	Standardabweichung				0,1524
	RSD [%]				0,1487
336	A	1	17738412	0,5874	102,70
		2	17713996	0,5866	102,56
	B	1	17928959	0,5938	102,84
		2	17937601	0,5941	102,89
	C	1	17872878	0,5919	102,98
		2	17889023	0,5924	103,07
	Mittelwert				102,84
	Standardabweichung				0,1858
	RSD [%]				0,1806

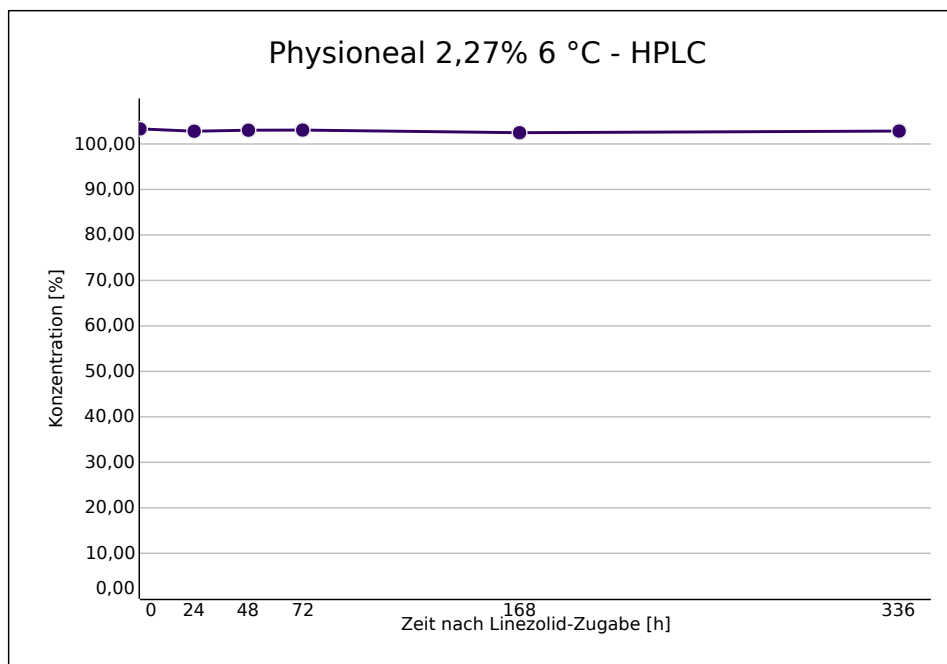


Abbildung C.31: Graph Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC

C.2.20 Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.33: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,75	3,06
		2	2,70	3,00
		Mittelwert		3,03
	B	1	2,75	3,06
		2	2,75	3,06
		Mittelwert		3,06
24	A	1	2,10	2,34
		2	2,30	2,56
		Mittelwert		2,45
	B	1	2,75	3,06
		2	2,80	3,11
		Mittelwert		3,09
48	A	1	2,85	3,17
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,17
	B	1	2,85	3,17
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,17
72	A	1	2,85	3,17
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,17
	B	1	2,90	3,23
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,20
168	A	1	3,05	3,08
		2	3,15	3,18
		Mittelwert		3,13
	B	1	3,15	3,18
		2	3,10	3,13
		Mittelwert		3,16
336	A	1	3,20	2,93
		2	3,40	3,11
		Mittelwert		3,02
	B	1	3,50	3,21
		2	3,40	3,11
		Mittelwert		3,16

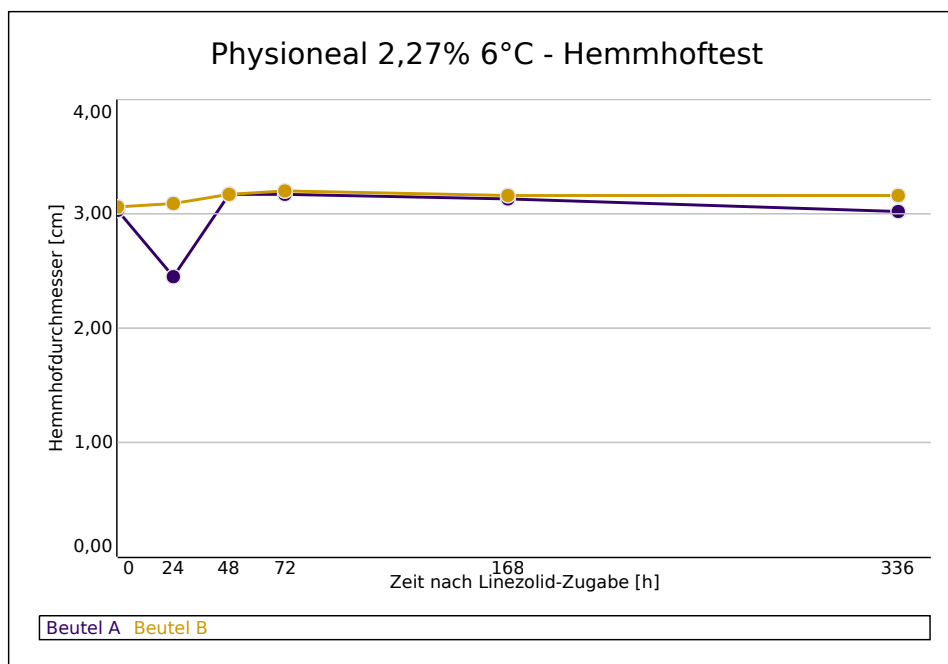


Abbildung C.32: Graph Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhofttest

C.2.21 Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC

Tabelle C.34: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	17886746	0,5924	103,05
		2	17873092	0,5919	102,97
	B	1	17716640	0,5867	101,79
		2	17769464	0,5884	102,10
	C	1	17981246	0,5955	102,68
		2	18000127	0,5961	102,78
	Mittelwert				102,56
	Standardabweichung				0,5063
	RSD [%]				0,4936
6	A	1	17906175	0,5930	103,16
		2	17885051	0,5923	103,04
	B	1	17880199	0,5921	102,74
		2	17847029	0,5910	102,55
	C	1	18001528	0,5962	102,79
		2	18053910	0,5979	103,09
	Mittelwert				102,90
	Standardabweichung				0,2410
	RSD [%]				0,2342
24	A	1	17857075	0,5914	102,88
		2	17840925	0,5908	102,79
	B	1	17737919	0,5874	101,91
		2	17804932	0,5896	102,30
	C	1	17972493	0,5952	102,62
		2	18019187	0,5968	102,89
	Mittelwert				102,57
	Standardabweichung				0,3878
	RSD [%]				0,3781
48	A	1	17869250	0,5918	102,95
		2	17913040	0,5932	103,20
	B	1	17851818	0,5912	102,57
		2	17812844	0,5899	102,35
	C	1	18005524	0,5963	102,81
		2	18061513	0,5982	103,14
	Mittelwert				102,84
	Standardabweichung				0,3307
	RSD [%]				0,3216
72	A	1	17880445	0,5921	103,01
		2	17903694	0,5929	103,15

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	17860273	0,5915	102,62
		2	17867020	0,5917	102,66
	C	1	18021124	0,5968	102,90
		2	18111087	0,5999	103,42
	Mittelwert				102,96
	Standardabweichung				0,3030
	RSD [%]				0,2942
168	A	1	17789215	0,5891	102,48
		2	17777022	0,5887	102,41
	B	1	17697359	0,5860	101,68
		2	17739016	0,5874	101,92
	C	1	17920460	0,5935	102,33
		2	17934519	0,5940	102,41
	Mittelwert				102,20
	Standardabweichung				0,3271
	RSD [%]				0,3200
336	A	1	17939442	0,5941	103,36
		2	17954723	0,5946	103,45
	B	1	17850690	0,5912	102,57
		2	17895665	0,5927	102,83
	C	1	18072234	0,5986	103,20
		2	18082370	0,5989	103,26
	Mittelwert				103,11
	Standardabweichung				0,3401
	RSD [%]				0,3299

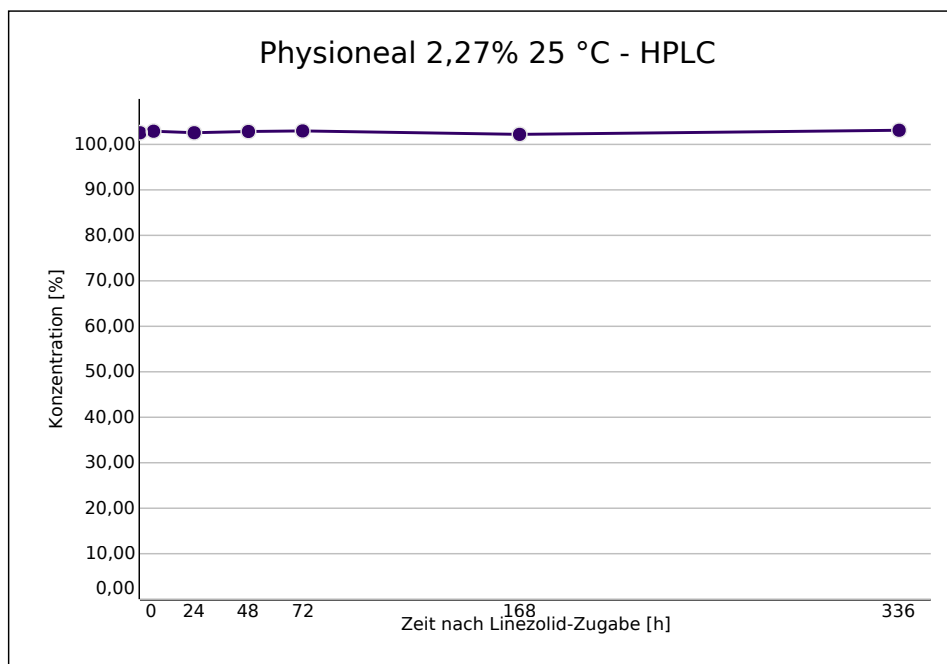


Abbildung C.33: Graph Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC

C.2.22 Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.35: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	2,80	3,11
		2	2,70	3,00
		Mittelwert		3,06
	B	1	2,70	3,00
		2	2,80	3,11
		Mittelwert		3,06
6	A	1	2,80	3,11
		2	2,75	3,06
		Mittelwert		3,09
	B	1	2,80	3,11
		2	2,75	3,06
		Mittelwert		3,09
24	A	1	2,80	3,11
		2	2,80	3,11
		Mittelwert		3,11
	B	1	2,75	3,06
		2	2,75	3,06
		Mittelwert		3,06
48	A	1	2,70	3,00
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,09
	B	1	2,80	3,11
		2	2,80	3,11
		Mittelwert		3,11
72	A	1	2,85	3,17
		2	2,85	3,17
		Mittelwert		3,17
	B	1	2,85	3,17
		2	2,90	3,23
		Mittelwert		3,20
168	A	1	3,05	3,08
		2	3,10	3,13
		Mittelwert		3,11
	B	1	3,10	3,13
		2	3,05	3,08
		Mittelwert		3,11
336	A	1	3,30	3,02
		2	3,30	3,02

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
			Mittelwert	3,02
	B	1	3,50	3,21
		2	3,40	3,11
			Mittelwert	3,16

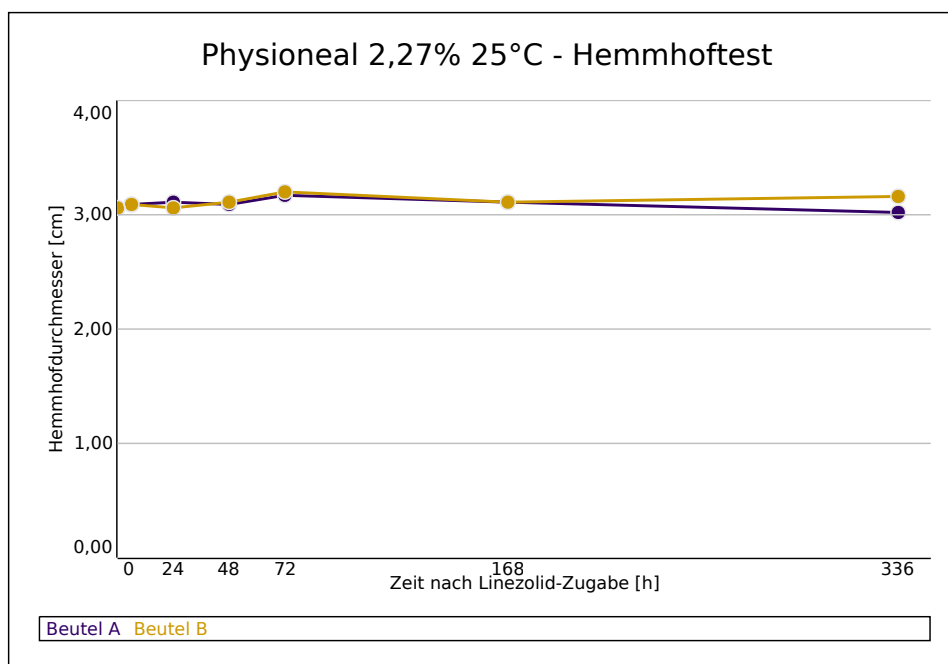


Abbildung C.34: Graph Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest

C.2.23 Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC

Tabelle C.36: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC; die Tabelle wird auf der Folgeseite fortgesetzt

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
0	A	1	8039120	0,2635	102,98
		2	8053408	0,2640	103,17
	B	1	8028160	0,2631	102,84
		2	8025754	0,2631	102,81
	C	1	7993281	0,2620	103,21
		2	8006478	0,2624	103,39
	Mittelwert				103,07
	Standardabweichung				0,2272
	RSD [%]				0,2205
2	A	1	7995978	0,2621	102,42
		2	8011528	0,2626	102,62
	B	1	8022531	0,2630	102,77
		2	8019378	0,2628	102,73
	C	1	8023419	0,2630	103,61
		2	8014583	0,2627	103,49
	Mittelwert				102,94
	Standardabweichung				0,4896
	RSD [%]				0,4756
4	A	1	7989216	0,2618	102,33
		2	8001460	0,2622	102,49
	B	1	8021015	0,2629	102,75
		2	8035510	0,2634	102,94
	C	1	8016929	0,2628	103,52
		2	8020845	0,2629	103,58
	Mittelwert				102,93
	Standardabweichung				0,5197
	RSD [%]				0,5049
12	A	1	7985610	0,2617	102,29
		2	7995231	0,2620	102,41
	B	1	8010867	0,2626	102,62
		2	8000034	0,2622	102,47
	C	1	7972200	0,2613	102,94
		2	7965556	0,2610	102,85
	Mittelwert				102,59
	Standardabweichung				0,2547
	RSD [%]				0,2483
24	A	1	8019745	0,2629	102,73
		2	8016674	0,2628	102,69

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	Area	Konzentration [mg/ml]	Konzentration [%]
	B	1	8035946	0,2634	102,94
		2	8045201	0,2637	103,06
	C	1	7996258	0,2621	103,25
		2	8011814	0,2626	103,46
	Mittelwert				103,02
	Standardabweichung				0,2979
	RSD [%]				0,2892

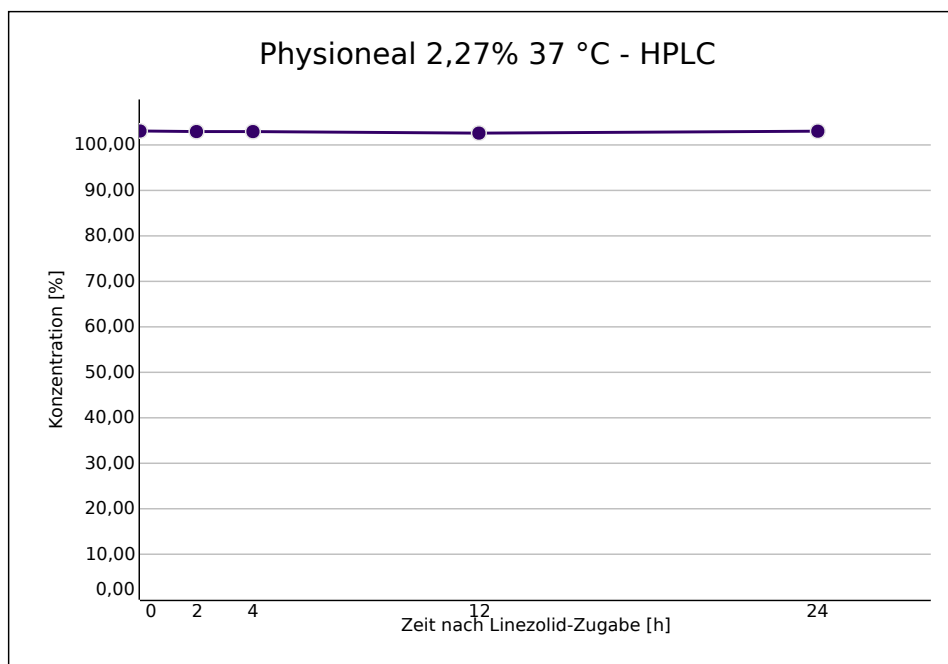


Abbildung C.35: Graph Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC

C.2.24 Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhoftest

Tabelle C.37: Ergebnisse Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhoftest

Zeitpunkt [h]	Beutel	Messung	gemessener Durchmesser [cm]	berechneter Durchmesser [cm]
0	A	1	3,00	2,75
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,71
	B	1	3,10	2,84
		2	3,00	2,75
		Mittelwert		2,80
2	A	1	2,90	2,66
		2	2,80	2,56
		Mittelwert		2,61
	B	1	2,90	2,66
		2	3,10	2,84
		Mittelwert		2,75
4	A	1	3,10	2,84
		2	2,95	2,70
		Mittelwert		2,77
	B	1	3,05	2,79
		2	3,20	2,93
		Mittelwert		2,86
24	A	1	2,95	2,70
		2	3,00	2,75
		Mittelwert		2,73
	B	1	3,05	2,79
		2	2,90	2,66
		Mittelwert		2,73

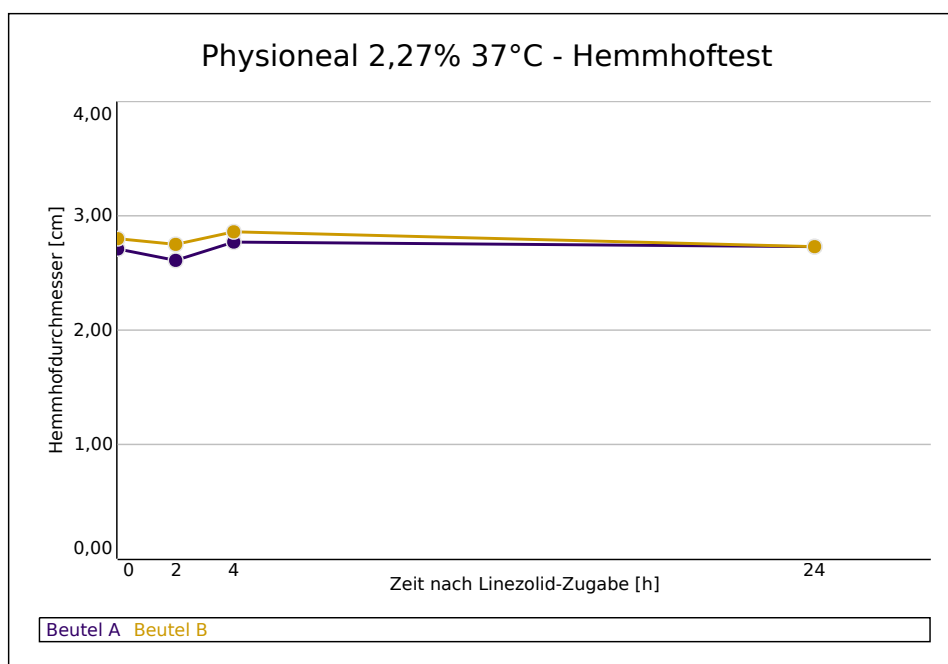


Abbildung C.36: Graph Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhofttest

Abkürzungsverzeichnis

APD: Automatische Peritonealdialyse
Art.-Nr.: Artikelnummer
AUC: *Area under the Curve*, Fläche unter der Kurve
B. subtilis: *Bacillus subtilis*
c: Konzentration
CAPD: *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*,
Kontinuierliche Ambulante Peritonealdialyse
CAS: Chemical Abstracts Service
CCPD: *Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis*,
Kontinuierliche Zyklische Peritonealdialyse
Ch.-Nr.: Chargennummer
Conc.: *Concentration*, Konzentration
Durchm.: Durchmesser
GDP: *Glucose Degradation Product*, Glucoseabbauprodukt
Herst.: Herstellungsdatum
HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*,
Hochleistungsflüssigchromatographie
ISPD: *International Society for Peritoneal Dialysis*,
Internationale Gesellschaft für Peritonealdialyse
KF: Korrekturfaktor
MAO: Monoaminoxidase
MOE: *Molecular Operating Environment*
MHD: Mindesthaltbarkeitsdatum
PD: Peritonealdialyse
PDB: *Protein Data Bank*
PDB-ID: *PDB Identification Code*, Identifikationsnummer für die PDB
PZN: Pharmazentralnummer
QC: Quality Control
RP: *Reversed Phase*, Umkehrphase
Ser.-Nr.: Seriennummer
WH: Wiederholung

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung der Peritonealdialyse	2
1.2	Prinzip der Zweikammerbeutelssysteme	3
1.3	Y-förmiger Anschluss eines PD-Beutels	5
1.4	Linezolid in der Bindungstasche am Ribosom	9
2.1	PD-Beutel <i>Extraneal</i>	15
2.2	PD-Beutel <i>Nutrineal</i>	16
2.3	PD-Beutel <i>Physioneal 40 1,36 %</i>	18
2.4	<i>Zyvoxid</i> -Infusionsbeutel	20
2.5	Spike zur Probennahme	23
2.6	Schematische Darstellung einer HPLC-Anlage	26
2.7	Ausschnitt aus dem UV-Spektrum von Linezolid	28
2.8	Chromatogramm von reinem Linezolid	29
2.9	Inkubierte <i>B. subtilis</i> -Platte	32
3.1	Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei 6 °C	34
3.2	Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei 25 °C	35
3.3	Konzentrationsverläufe von Linezolid in Wasser bei 37 °C	37
3.4	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Extraneal</i> bei 6 °C und 25 °C	39
3.5	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Extraneal</i> bei 37 °C . .	39
3.6	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Extraneal</i> bei 6 °C und 25 °C	41
3.7	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Extraneal</i> bei 37 °C . . .	41
3.8	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei 6 °C und 25 °C	43
3.9	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei 37 °C . .	43
3.10	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei 6 °C und 25 °C	45
3.11	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei 37 °C . . .	45
3.12	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei 6 °C und 25 °C	47

3.13	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei 37 °C	47
3.14	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei 6 °C und 25 °C	49
3.15	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei 37 °C	49
3.16	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei 6 °C und 25 °C	51
3.17	Konzentrationsverläufe von Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei 37 °C	51
3.18	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei 6 °C und 25 °C	53
3.19	Hemmhofdurchmesser von Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei 37 °C	53
C.1	Graph Leerwert bei Extraneal 6 °C	72
C.2	Graph Leerwert bei Extraneal 25 °C	74
C.3	Graph Leerwert bei Extraneal 37 °C	76
C.4	Graph Leerwert bei Nutrineal 6 °C	78
C.5	Graph Leerwert bei Nutrineal 25 °C	80
C.6	Graph Leerwert bei Nutrineal 37 °C	82
C.7	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 1,36 %</i> 6 °C	84
C.8	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 1,36 %</i> 25 °C	86
C.9	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 1,36 %</i> 37 °C	88
C.10	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 2,27 %</i> 6 °C	90
C.11	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 2,27 %</i> 25 °C	92
C.12	Graph Leerwert bei <i>Physioneal 2,27 %</i> 37 °C	94
C.13	Graph Extraneal 6 °C – HPLC	96
C.14	Graph Extraneal 6 °C – Hemmhoftest	98
C.15	Graph Extraneal 25 °C – HPLC	100
C.16	Graph Extraneal 25 °C – Hemmhoftest	102
C.17	Graph Extraneal 37 °C – HPLC	104
C.18	Graph Extraneal 37 °C – Hemmhoftest	106
C.19	Graph Nutrineal 6 °C – HPLC	108
C.20	Graph Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest	110
C.21	Graph Nutrineal 25 °C – HPLC	112
C.22	Graph Nutrineal 25 °C – Hemmhoftest	114
C.23	Graph Nutrineal 37 °C – HPLC	116
C.24	Graph Nutrineal 37 °C – Hemmhoftest	118
C.25	Graph <i>Physioneal 1,36 %</i> 6 °C – HPLC	120
C.26	Graph <i>Physioneal 1,36 %</i> 6 °C – Hemmhoftest	122
C.27	Graph <i>Physioneal 1,36 %</i> 25 °C – HPLC	124
C.28	Graph <i>Physioneal 1,36 %</i> 25 °C – Hemmhoftest	126
C.29	Graph <i>Physioneal 1,36 %</i> 37 °C – HPLC	128

C.30 Graph Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhoftest	130
C.31 Graph Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC	132
C.32 Graph Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhoftest	134
C.33 Graph Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC	136
C.34 Graph Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest	138
C.35 Graph Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC	140
C.36 Graph Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhoftest	142

Tabellenverzeichnis

2.1 Inhaltsstoffe von <i>Extraneal</i>	14
2.2 Inhaltsstoffe von <i>Nutrineal</i>	15
2.3 Inhaltsstoffe von <i>Physioneal 1,36 %</i> vor dem Mischen	17
2.4 Inhaltsstoffe von <i>Physioneal 1,36 %</i> nach dem Mischen	17
2.5 Inhaltsstoffe von <i>Physioneal 2,27 %</i> vor dem Mischen	19
2.6 Inhaltsstoffe von <i>Physioneal 2,27 %</i> nach dem Mischen	19
2.7 Inhaltsstoffe von <i>Zyvoxid</i>	20
2.8 Inhaltsstoffe der <i>ThermoScientific Columbia Blood Agar Base</i> <i>CM0331</i>	21
2.9 Zeitpunkte der Probennahmen	22
2.10 Parameter der HPLC-Methode ohne Spülschritt	29
2.11 Parameter der HPLC-Methode mit Spülschritt	30
2.12 Allgemeine Parameter beider verwendeter HPLC-Methoden	30
3.1 Überblick über Linezolid in Wasser bei 6 °C	33
3.2 Überblick über Linezolid in Wasser bei 25 °C	35
3.3 Überblick über Linezolid in Wasser bei 37 °C	36
3.4 Überblick über Linezolid in <i>Extraneal</i> bei HPLC-Analyse	38
3.5 Überblick über Linezolid in <i>Extraneal</i> bei Hemmhoftestung	40
3.6 Überblick über Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei HPLC-Analyse	42
3.7 Überblick über Linezolid in <i>Nutrineal</i> bei Hemmhoftestung	44
3.8 Überblick über Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei HPLC-Analyse	46
3.9 Überblick über Linezolid in <i>Physioneal 1,36 %</i> bei Hemmhoftestung	48
3.10 Überblick über Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei HPLC-Analyse	50
3.11 Überblick über Linezolid in <i>Physioneal 2,27 %</i> bei Hemmhoftestung	52
A.1 Verwendete Geräte	59

A.2	Verwendete Materialien	60
A.3	Verwendete Reagenzien	61
A.4	Verwendete Software	61
A.5	Verwendete Substanzen	62
B.1	Berechnete Startkonzentrationen von Linezolid in den untersuchten PD-Beuteln	64
B.2	Linezolid-Konzentrationen der Leerwerte	65
B.3	„Quality Control“ Hemmhoftest	67
C.1	Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 6 °C	71
C.2	Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 25 °C	73
C.3	Ergebnisse Leerwert bei Extraneal 37 °C	75
C.4	Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 6 °C	77
C.5	Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 25 °C	79
C.6	Ergebnisse Leerwert bei Nutrineal 37 °C	81
C.7	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 6 °C	83
C.8	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 25 °C	85
C.9	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 1,36 % 37 °C	87
C.10	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 6 °C	89
C.11	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 25 °C	91
C.12	Ergebnisse Leerwert bei Physioneal 2,27 % 37 °C	93
C.13	Ergebnisse Extraneal 6 °C – HPLC	95
C.14	Ergebnisse Extraneal 6 °C – Hemmhoftest	97
C.15	Ergebnisse Extraneal 25 °C – HPLC	99
C.16	Ergebnisse Extraneal 25 °C – Hemmhoftest	101
C.17	Ergebnisse Extraneal 37 °C – HPLC	103
C.18	Ergebnisse Extraneal 37 °C – Hemmhoftest	105
C.19	Ergebnisse Nutrineal 6 °C – HPLC	107
C.20	Ergebnisse Nutrineal 6 °C – Hemmhoftest	109
C.21	Ergebnisse Nutrineal 25 °C – HPLC	111
C.22	Ergebnisse Nutrineal 25 °C – Hemmhoftest	113
C.23	Ergebnisse Nutrineal 37 °C – HPLC	115
C.24	Ergebnisse Nutrineal 37 °C – Hemmhoftest	117
C.25	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 6 °C – HPLC	119
C.26	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 6 °C – Hemmhoftest	121
C.27	Ursprünglich erhaltene Hemmhoftdurchmesser der Probennahme <i>Physioneal 1,36 % 6 °C nach 336 h</i>	122
C.28	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 25 °C – HPLC	123
C.29	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 25 °C – Hemmhoftest	125
C.30	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 37 °C – HPLC	127
C.31	Ergebnisse Physioneal 1,36 % 37 °C – Hemmhoftest	129
C.32	Ergebnisse Physioneal 2,27 % 6 °C – HPLC	131

C.33 Ergebnisse Physioneal 2,27 % 6 °C – Hemmhoftest	133
C.34 Ergebnisse Physioneal 2,27 % 25 °C – HPLC	135
C.35 Ergebnisse Physioneal 2,27 % 25 °C – Hemmhoftest	137
C.36 Ergebnisse Physioneal 2,27 % 37 °C – HPLC	139
C.37 Ergebnisse Physioneal 2,27 % 37 °C – Hemmhoftest	141

Literatur

- [1] Jessica Baillie und Annette Lankshear. „Patient and family perspectives on peritoneal dialysis at home: findings from an ethnographic study“. In: *J. Clin. Nurs.* 24.1-2 (2015), S. 222–234.
- [2] Michaela C. Brown et al. „Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis Rates and Outcomes in a National Cohort Are Not Improving in the Post-Millennium (2000 – 2007)“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 31.6 (2011), S. 639–650.
- [3] Lingxiong Chai et al. „Analysis of infecting pathogens and their resistance in peritoneal dialysis related peritonitis in a medical center“. In: *Linchuang Neike Zazhi* 29.10 (2012), S. 696–698.
- [4] Jennifer Cross und Andrew Davenport. „Changing the paradigm from contraction of peritoneal dialysis programs to increasing prevalent peritoneal dialysis numbers“. In: *Adv. Peritoneal Dial.* 29 (2013), S. 50–54.
- [5] Andrew Davenport. „Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: The London, UK, peritonitis audit 2002–2003“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 29.3 (2009), S. 297–302.
- [6] Haiyan Dong et al. „HPLC determination and clinical application of linezolid concentration in human serum“. In: *Yaowu Fenxi Zazhi* 30 (2 2010), S. 199–203.
- [7] *Fachinformation Extraneal Peritonealdialyselösung*. Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien. Juni 2012.
- [8] *Fachinformation Nutrineal PD4 mit 1,1% Aminosäuren, Peritonealdialyselösung*. Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien. Apr. 2012.
- [9] *Fachinformation Physioneal 40 Glucose 1,36% m/v / 13,6 mg/ml - Peritonealdialyselösung*. Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien. Juni 2013.

-
- [10] *Fachinformation Physioneal 40 Glucose 2,27% m/v / 22,7 mg/ml - Peritonealdialyselösung*. Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien. Juni 2013.
 - [11] *Fachinformation Zyvoxid 2 mg/ml-Infusionslösung*. Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. Sep. 2014.
 - [12] Joanna R. Ghali et al. „Microbiology and Outcomes of Peritonitis in Australian Peritoneal Dialysis Patients“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 31.6 (2011), S. 651–662.
 - [13] Bernd Grabensee. *Checkliste Nephrologie*. Checklisten der aktuellen Medizin. Georg Thieme Verlag KG, 2002. Kap. 25. ISBN: 978-3-131-06332-8.
 - [14] Herbert Hof und Rüdiger Dörries. *Medizinische Mikrobiologie*. Duale Reihe. Georg Thieme Verlag KG, 2014. ISBN: 978-3-13-125315-6.
 - [15] Arsh K. Jain et al. „Global trends in rates of peritoneal dialysis“. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 23.3 (2012), S. 533–544.
 - [16] Thomas Karow und Ruth Lang-Roth. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2014.
 - [17] Dong K. Kim et al. „Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center’s experience over one decade“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 24.5 (2004), S. 424–432.
 - [18] Gertrude Kopriva-Altfahrt et al. „Exit-site care in Austrian peritoneal dialysis centers - a nationwide survey“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 29.3 (2009), S. 330–339.
 - [19] Jinshen Li und Hongwen Wu. „HPLC determination of linezolid plasma concentration“. In: *Zhongguo Xiandai Yingyong Yaoxue* 27 (4 2010), S. 353–355.
 - [20] Philip K. Li et al. „Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 30.4 (2010), S. 393–423.
 - [21] Harold J. Manley et al. „Linezolid stability in peritoneal dialysis solutions“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 22.3 (2002), S. 419–422.
 - [22] Veronika R. Meyer. *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004. ISBN: 3-527-30726-5.
 - [23] Sharon J. Nessim et al. „Impact of age on peritonitis risk in peritoneal dialysis patients: an era effect“. In: *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4.1 (2009), S. 135–141.

- [24] Ravisankar Panchumarthu und Anusha R. Kancherla. „A simple development and validated reverse phase-HPLC method for the determination of linezolid in bulk and pharmaceutical dosage forms“. In: *Am. J. Pharm. Health Res.* 2 (9 2014), S. 23–36.
- [25] Weisheng Peng et al. „Pathogenic bacteria and drug resistance in peritoneal dialysis related peritonitis.“ In: *Zhongnan Daxue Xuebao, Yixueban* 37.12 (2012), S. 1205–1209.
- [26] Kalman Polner. „The past and present of peritoneal dialysis“. In: *Orv. Hetil.* 149.1 (2008), S. 5–11.
- [27] Kashi N. Prasad et al. „Microbiology and Outcomes of Peritonitis in Northern India“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 34.2 (2014), S. 188–194.
- [28] Gerhard Rücker, Michael Neugebauer und Günter G. Willems. *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2013. ISBN: 978-3-8047-3092-2.
- [29] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. *Arzneispezialitätenregister*. Suche nach ATC-Code B05 - Blutersatzmittel und Perfusionslösungen. URL: <https://aspregister.basg.gv.at> (besucht am 06.09.2015).
- [30] Stefanie Swoboda et al. „A simple isocratic HPLC assay to determine linezolid concentrations in different biomatrices for in vivo and in vitro studies“. In: *Clin. Chem. Lab. Med.* 45 (8 2007), S. 1019–1022.
- [31] Christa Tast und Thomas Mettang. *Peritonealdialyse Klinischer Leitfaden für Pflegekräfte*. Verlag Hans Huber, 2013. ISBN: 978-3-456-85335-2.
- [32] ThermoScientific. *Dehydrated Culture Media - Colombia Blood Agar Base*. URL: http://www.oxoid.com/uk/blue/prod_detail/prod_detail.asp?pr=CM0331&org=153&c=uk&lang=en (besucht am 13.09.2015).
- [33] Sotirios Tsiodras et al. „Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus.“ In: *Lancet* 358.9277 (2001), S. 207–208.
- [34] Jingjing Wu et al. „Pathogens causing peritoneal dialysis-related peritonitis and their drug resistance.“ In: *Zhonghua Yiyuanganranxue Zazhi* 21.16 (2011), S. 3521–3523.
- [35] Rong Xu et al. „Experiences with Assisted Peritoneal Dialysis in China“. In: *Peritoneal Dial. Int.* 32.1 (2012), S. 94–101.
- [36] Zhoubing Zhan et al. „Analysis of microbial spectrum and antibiotic resistance in patients of peritoneal dialysis related peritonitis.“ In: *Zhonghua Shenjangbing Zazhi* 30.3 (2014), S. 195–200.

Elena Rainer-Harbach

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum 25. Oktober 1992
Geburtsort Wien
Geschlecht Weiblich
Staatsbürger-
schaft Österreich

Studium und Ausbildung

2010-2016 **Studium der Pharmazie**, *Universität Wien*.
2002-2010 **Allgemeinbildende Höhere Schule**, *Billrothgymnasium*, Billrothstraße 26-30,
1190 Wien.

Berufliche Erfahrung

WS 2015/16 **Tutorin**, *Praktikum Identitäts- und Reinheitsprüfung biogener Arzneimittel bzw.*
SS 2015 *Drogenanalyse*, Department für Pharmakognosie, Universität Wien.
September 2015 **Praktikantin**, *Anstaltsapotheke des Donauspital*, Wien.
WS 2013/14 **Tutorin**, *Praktikum für Allgemeine Mikrobiologie und Hygiene*, Department für
Pharmakognosie, Universität Wien.
August 2012 **Ferialpraktikantin**, *Malchus-Apotheke*, Spittal an der Drau.
August 2011