

# Stabilität von Ampicillin und Sulbactam in Perfusor®Spritzen

Blassmann U <sup>[1]</sup>, Vetter-Kerkhoff C <sup>[1]</sup>, Röhr A <sup>[2]</sup>, Frey O <sup>[2]</sup>  
<sup>[1]</sup> Apotheke des Klinikums der Universität München <sup>[2]</sup> Apotheke der Kliniken Heidenheim

## Hintergrund

β-Lactam-Antibiotika wie Ampicillin sind zeitabhängig wirksam. Ziel einer effektiven Therapie ist daher möglichst über das gesamte Dosisintervall die Minimale Hemmkonzentration (MHK) der Keime deutlich zu überschreiten. Für Ampicillin werden bei intermittierender Gabe freie Serumspiegel für mindestens 40-50% besser 100% der Zeit über 4 mg/l, bei intermediär getesteten Keimen über 8 mg/l angestrebt. Bei kontinuierlicher Infusion sind Serumspiegel > 16 mg/l (mind. 4fach MHK sensible Keime) bzw. > 32 mg/l (mind. 4fach MHK intermediär getestete Keime) sicherzustellen. Bei schweren Infektionen mit weniger sensiblen Keimen kann eine Verlängerung der Infusionszeiten auf beispielsweise 2 – 4 h bis zur Dauerinfusion kann die Wirksamkeit verbessern. Aufgrund der Instabilität von rekonstituiertem Ampicillin ist bei Verlängerung der Infusionszeiten der Wirkstoffgehalt während der Applikation sicherzustellen. Die vorliegenden Stabilitätsdaten von Ampicillin und Sulbactam, insbesondere für höhere Konzentrationen in 50 ml Perfusor®Spritzen, sind dafür unzureichend.

## Methode

Jeweils zwei Konzentrationen Ampicillin-ratiopharm® und Unacid® (Ampicillin/Sulbactam) in Ampuwa® (Wasser für Injektionszwecke) wurden in 50ml Perfusor®Spritzen bei 23°C ohne Lichtschutz über 35 h gelagert. Für die klinische Anwendung relevante Konzentrationen von 20 mg/l und 40 mg/l Ampicillin Lösungen bzw. 40/20 mg/l und 20/10 mg/l Ampicillin/Sulbactam Lösungen wurden hergestellt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach 0, 1, 4, 8, 10, 12, 24 und 35 h mittels HPLC-UV. Zusätzlich wurden zu jedem Zeitpunkt pH-Wert und Osmolalität bestimmt sowie das Aussehen beurteilt. Konzentrationen über 90% wurden als stabil definiert.

## Ergebnisse

Aussehen und pH-Wert blieben über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert. Nach 4 h und 8 h waren in allen untersuchten Lösungen die Ampicillin-Konzentrationen über 90%, nach ca. 12 h wurde die Grenzkonzentration von 90% erreicht. Die Sulbactam-Konzentration blieb über den Untersuchungszeitraum unverändert. Die Osmolalität der Lösungen lag zwischen 104 mOsmol/kg (Ampicillin 20 mg/ml) und 347 mOsmol/kg (Ampicillin/Sulbactam 40/20 mg/ml).

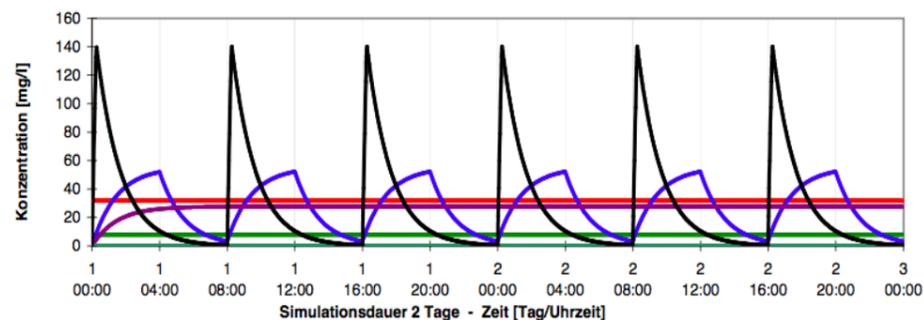


Abb.1: Pharkin® Simulation der Blutspiegelkurven

- 8 mg/l
- 32 mg/l
- Ampicillin 2g als Kurzinfusion alle 8 h
- Ampicillin 2 g als verlängerte Infusion (4 h) alle 8 h
- Ampicillin 0,25 g/h als Dauerinfusion

Messpunkt [h]	Unacid® 3g/50 ml		Ampicillin-ratiopharm® 2 g/50 ml		Unacid® 1,5 g/50 ml		Ampicillin-ratiopharm® 1 g/50 ml
	Ampicillin [%]	Sulbactam [%]	Ampicillin [%]	Ampicillin [%]	Sulbactam [%]	Ampicillin [%]	
0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
1	98,0%	99,3%	102,3%	99,9%	100,1%	95,1%	
4	98,0%	101,0%	97,2%	96,6%	98,0%	93,7%	
8	92,2%	98,2%	94,9%	94,3%	98,3%	92,4%	
10	90,4%	92,6%	94,9%	92,7%	96,7%	91,1%	
12	90,9%	93,1%	95,5%	93,3%	100,2%	91,8%	
24	81,9%	100,6%	94,0%	88,6%	101,1%	89,1%	
35	81,7%	106,0%	83,6%	86,2%	103,1%	81,4%	

Tab.1: Konzentrationsmessung

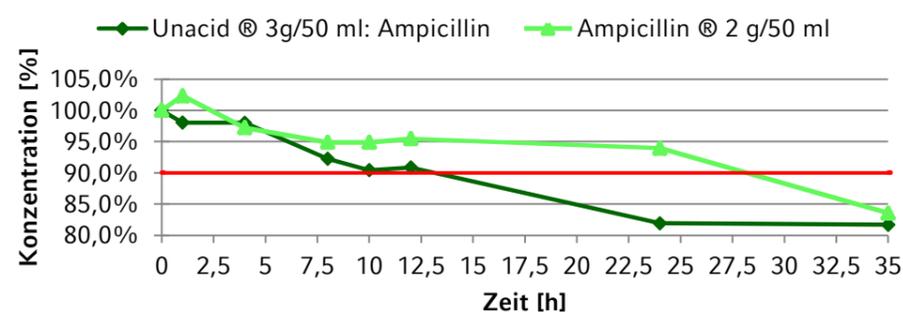


Abb.2: Ampicillin 40 mg/ml

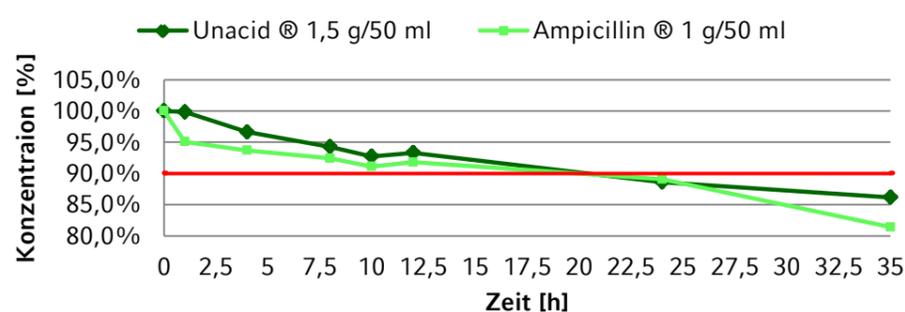


Abb.3: Ampicillin 20 mg/ml

## Schlussfolgerung

Für die in der klinischen Praxis üblichen Perfusoren Ampicillin-ratiopharm® 2g/50 ml und Unacid® 3g/50 ml ist die Stabilität für eine Applikationsdauer bis zu 12h gewährleistet. Unter Berücksichtigung der Arzneimitteltherapiesicherheit ist es wünschenswert nur eine Wirkstärke auf Station zu verwenden. 40 mg/ml Ampicillin stellt für eine Tagesdosis von 6 – 15 g Ampicillin bei Nierengesunden unter der Verwendung von 50 ml Perfusor®Spritzen eine sinnvolle Konzentration dar. Die Lösung in Wasser für Injektionszwecke ermöglicht eine für die periphere Gabe geeignete Osmolalität. Bei kontinuierlicher Infusion über 24 h und reduzierter Tagesdosis wegen eingeschränkter Nierenfunktion unter 4g/24h Ampicillin bzw. 6g/24h Ampicillin/Sulbactam müssen die Perfusor®Spritzen nach spätestens 12 h gewechselt und Reste verworfen werden.