

H. Walz-  
Jung  
I. Krämer

Apotheke  
der  
Universitäts-  
medizin  
Mainz

Langenbeckstr.1  
55131 Mainz

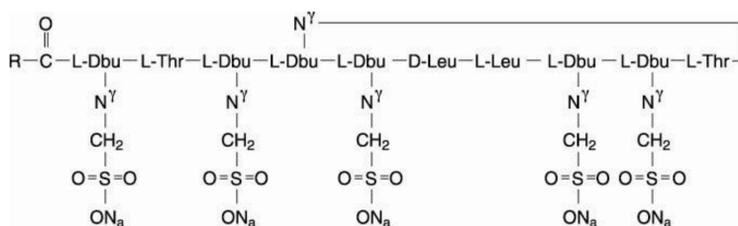
37.  
Wissen-  
schaftlicher  
ADKA-  
Kongress

Mainz  
2012

hannah.walz-  
jung@  
unimedizin-  
mainz.de

## Einleitung

Colistimethat (CMS) ist ein zyklisches Polypeptid-Antibiotikum, das von Patienten mit cystischer Fibrose (CF) feuchtinhaliert wird. In wässrigen Lösungen hydrolysiert CMS in Abhängigkeit von der Zeit, der Temperatur, der Art des Rekonstituens und der Konzentration zu bis 32 Abbauprodukten. Des Weiteren inhalieren CF Patienten hypertone (5,85%) NaCl-Lösung zur Sekretolyse. Da CF Patienten aus Zeitgründen dazu neigen ihre täglich notwendigen Inhalationslösungen zu mischen, war es das Ziel der Untersuchung festzustellen, ob CMS in hypertoner bzw. isotoner NaCl-Lösung unterschiedlich stabil ist.



**Abbildung 1:** Colistimethat bestehend aus Colistin A (Polymyxin E1, R= 5-methylheptyl) und Colistin B (Polymyxin E2, R= 5-methylhexyl). Dbu ist 2,4-diaminobutansäure.

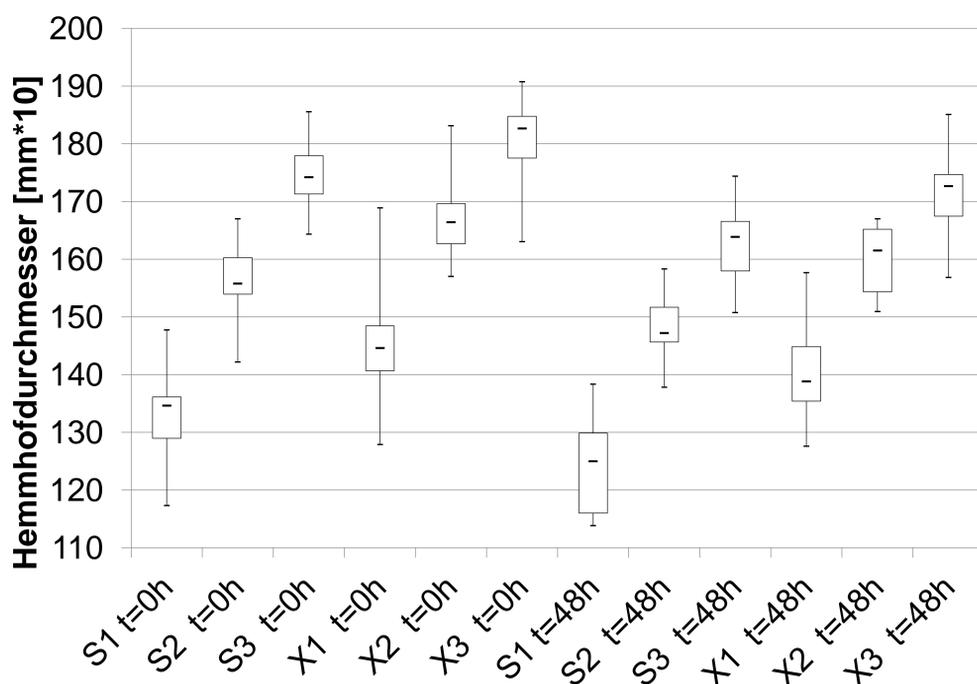
## Material und Methoden

Die antibiotische Aktivität von CMS wurde mittels mikrobiologischer Wertbestimmung von Antibiotika nach Ph.Eu.7.0,2.7.2 mit dem Referenzstamm E. coli ATC 10536 direkt nach Rekonstitution und nach Lagerung über 48 h bei 2-8 °C bestimmt. Es wurde die Agardiffusionsmethode mit Mueller-Hinton Agarplatten durchgeführt, auf denen 36 BD sensi discs nach dem lateinischen Quadrat (Ph.Eur.7.0, 3.2.2.3) angeordnet waren. Die Inkubationszeit betrug 20 ± 4 h bei 35 °C ± 2 °C. Die Wachstumshemmung wurde gemessen als Hemmhofdurchmesser [mm\*10]. Die antimikrobielle Wirkung von CMS-Testlösungen in 5,85% NaCl-Lösung wurde mit der von CMS-Standardlösungen in 0,9% NaCl-Lösung verglichen (Konzentrationen 10.000, 30.000, 60.000 I.E./ml) und mittels Boxplots dargestellt. Der Bereich zwischen Minimum und Maximum des Standards wurde als 100% Bereich definiert.

Zur Bestimmung der physikalischen Stabilität wurden Messungen des pH-Wertes, der Osmolalität und visuelle Prüfungen durchgeführt.

## Ergebnisse

Direkt nach Herstellung lagen die Aktivitätsmittelwerte der Testlösungen über denen der Standardlösungen, aber noch im 100% Bereich. Über 48 h Lagerung nahm der Hemmhofdurchmesser beim Standard um 6,4%, in hypertoner NaCl um 4,3% ab. Gleichzeitig stiegen Osmolalität und pH an, was ein Hinweis auf Hydrolyse ist. CMS wird u.a. zu Colistin hydrolysiert, das antimikrobiell wirksamer, bei pH Werten > 7 aber weiter zu inaktiven Produkten abgebaut wird. Eine Wirkungsabnahme nach 48 h ist damit erklärbar.



**Abbildung 2:** Vergleich der Wachstumshemmung von CMS in 0,9% NaCl (S1=10.000, S2=30.000, S3=60.000 I.E./ml) versus CMS Testlösung in 5,85% NaCl (X1=10.000, X2=30.000, X3=60.000 I.E./ml) direkt nach Herstellung und nach 48 h.

		Colistin CF gelöst in 0.9% NaCl Lösung	Colistin CF gelöst in 5.85% NaCl Lösung
PH Wert ± rel. SD [%]	t=0 h	7.04 ± 0.40	6.91 ± 0.58
	t=48 h	7.45 ± 0.28	7.17 ± 0.26
Osmolalität [mosmol/kg] ± rel. SD [%]	t=0 h	354 ± 0.86	1975 ± 0.48
	t=48 h	363 ± 0.31	1996 ± 0.53

**Abbildung 3:** CMS in 0,9% NaCl im Vergleich zu CMS Testlösung in 5,85% NaCl direkt nach Herstellung und nach 48 h.

## Diskussion und Schlussfolgerung

Die antibiotische Aktivität von CMS gelöst in hypertoner 5,85% und isotoner NaCl-Lösung ist direkt nach Rekonstitution und nach 48 h Lagerung vergleichbar. Entsprechend den Untersuchungsergebnissen ist die physikalisch-chemische Kompatibilität gegeben und eine simultane Inhalation des Antibiotikums und des Sekretolytikums kann erfolgen. Generell wird die Inhalation unmittelbar nach der Zubereitung empfohlen.

## Literatur

(1) Wallace et al. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. Antimicrob. Agents Chemother., 2008; 52:3047-3051