

DRUG DEVELOPMENT COMMUNICATIONS, 1(5), 401-409 (1974-1975)

VERFÜGBARKEIT VON AMPICILLIN-ANHYDRAT UND AMPICILLIN-  
TRIHYDRAT AUS ARZNEIZUBEREITUNGEN

K.H.Bauer\*, H.Förster, D.Hoff und H.Weuta,  
Abt.Pharmaz.Technologie und Ressort Medizin,  
Bayer AG, Leverkusen, Institut für medizinische  
Mikrobiologie, Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld

ABSTRACT

Urine-recovery experiments with human volunteers are reported. The absorption of ampicillin from its anhydrate after oral application of solid dosage-forms is not more complete than that from its ampicillin-trihydrate.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Harn-Recovery-Versuche an Probanden beschrieben, die ergeben, daß Ampicillin-Anhydrat aus festen Arzneizubereitungen nach oraler Applikation nicht vollständiger resorbiert wird als Ampicillin-Trihydrat.

---

\*) Dr.K.H.Bauer, Abt.Pharmaz.Technologie, Bayer AG,  
D-509 Leverkusen-Bayerwerk, Germany.

Einleitung

Aus der Literatur sind ziemlich widersprüchliche Aussagen über die Bioverfügbarkeiten von Ampicillin-Anhydrat und Ampicillin-Trihydrat bekannt.

Zunächst wurde berichtet, daß Ampicillin aus seinem Anhydrat besser resorbiert wird, da es in Wasser die günstigeren Löslichkeitseigenschaften besitzt<sup>(1,2)</sup>.

Dann erschienen einige Publikationen in denen behauptet wird, daß zwischen Ampicillin-Anhydrat und Ampicillin-Trihydrat keine relevanten Resorptionsunterschiede festzustellen sind<sup>(3)</sup>. Pharmazeutisch-technologische Einflüsse auf die Ampicillin-Resorption werden sogar für schwerwiegender gehalten als der Hydratationsgrad<sup>(4)</sup>.

Bevor wir mit eigenen Studien starteten, informierten wir uns über die Löslichkeitseigenschaften von Ampicillin-Anhydrat und Ampicillin-Trihydrat. In wässrigem Milieu ist Ampicillin-Anhydrat besser löslich als Ampicillin-Trihydrat und zwar bei tieferen Temperaturen beträchtlich besser als bei höheren. Bei Körpertemperatur, also unter in-vivo-Freisetzungsbdingungen, ist der Löslichkeitsunterschied verhältnismäßig gering. Die Löslichkeit beträgt beispielsweise bei 40°C für das Anhydrat 11,5 mg/ml und für das Trihydrat 10,0 mg/ml<sup>(2)</sup>.

In den meisten organischen Lösungsmitteln ist das Trihydrat im Gegensatz zum Anhydrat um ein Vielfaches besser löslich<sup>(5)</sup>. Da die Resorption und die Verteilung im Organismus aber nicht nur von der Löslichkeit in Wasser, sondern auch von der Lipoidlöslichkeit abhängt, dürften sich die erwähnten Unterschiede weitgehend aufheben.

Es erhebt sich die Frage, ob die verhältnismäßig minimalen Löslichkeitsunterschiede tatsächlich in der Lage sind die Resorption des Ampicillins zu beeinflussen?

Versuchsanordnung

Zur Beantwortung dieser Frage führten wir folgende Versuchsanordnung durch. Drei Versuchsformulierungen A, B und C von Tabletten mit 500 mg Ampicillin, von denen zwei das Antibiotikum als Anhydrat und eine als Trihydrat enthielten, sollten in einem randomisierten dreifachen Kreuzversuch an 12 gesunde Probanden verabreicht und die Harn-Recovery bestimmt werden.

	A	B	C
Ampicillin-Anhydrat	-	500	500
Ampicillin-Trihydrat	580	-	-
Hilfsstoffe	155	235	155
Bruttogewicht/Tablette	735 mg		655 mg

Die Tablettenformulierungen unterschieden sich nur in der quantitativen Hilfsstoffzusammensetzung, nicht jedoch in der qualitativen. Die Formulierung C enthielt qualitativ und quantitativ dieselben Hilfsstoffe wie die Formulierung A. Durch Wegfall des Hydratwassers ist das Tablettengewicht bei der Formulierung C um 80 mg niedriger.

Ergebnisse der Harn-Recovery-VersucheTabelle 1

FORMULIERUNG A					
Proband Nr.	Harn-Sammelperioden in Std., ausgeschiedener Wirkstoff in %				
	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	0 - 8
1	9,96	7,26	1,26	0,24	18,72
2	13,74	9,94	3,97	1,29	28,94
3	20,15	10,28	2,76	0,88	34,07
4	23,89	9,18	4,02	1,37	38,46
5	16,24	11,29	2,96	0,68	31,17
6	22,38	7,10	1,52	0,29	31,29
7	17,27	7,97	1,58	0,32	27,14
8	24,94	10,94	4,27	1,56	41,71
9	20,05	11,25	1,18	0,31	32,79
10	20,24	10,57	4,63	0,84	36,28
11	16,54	8,61	2,49	0,49	28,13
12	25,34	13,69	1,18	0,59	40,80
$\bar{x}$	19,23	9,84	2,65	0,74	32,46

Tabelle 2

FORMULIERUNG B					
Proband Nr.	Harn-Sammelperioden in Std., ausgeschiedener Wirkstoff in %				
	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	0 - 8
1	17,37	8,02	1,72	0,43	27,54
2	20,60	9,31	3,55	0,98	34,44
3	12,81	6,92	2,62	1,33	23,68
4	17,75	9,28	2,94	0,68	30,65
5	16,39	22,98	5,21	1,44	46,02
6	25,61	10,90	1,93	0,38	38,82
7	19,19	12,85	2,54	0,55	35,13
8	17,25	10,77	5,30	1,69	35,01
9	24,86	12,89	1,37	0,17	39,29
10	13,24	8,62	4,72	0,71	27,29
11	6,46	12,42	3,44	0,31	22,63
12	30,99	17,33	3,05	0,77	52,14
$\bar{x}$	18,54	11,86	3,20	0,79	34,39

Bei der Formulierung B wurde diese Differenz durch Aufstocken mit den Formulierungshilfsstoffen in den prozentualen Verhältnissen ausgeglichen. Die Formulierungen A und B besitzen also dasselbe Tablettengewicht und qualitativ dieselben Hilfsstoffe. Der Unterschied dieser beiden Formu-

Tabelle 3

FORMULIERUNG C						
Proband Nr.	Harn-Sammelperioden in Std., ausgeschiedener Wirkstoff in %					
	0 - 2	2 - 4	4 - 6	6 - 8	0 - 8	
1	17,79	6,07	1,41	0,25	25,52	
2	11,68	11,68	4,52	1,26	29,14	
3	14,61	5,86	3,51	1,67	25,65	
4	15,65	8,73	1,86	0,41	26,65	
5	9,06	13,35	5,86	2,06	30,33	
6	17,25	5,59	0,96	0,16	23,96	
7	16,42	11,33	2,52	0,42	30,69	
8	15,33	10,91	4,85	1,94	33,03	
9	26,74	3,35	0,86	0,23	31,18	
10	21,31	17,62	4,52	1,22	44,67	
11	15,46	11,51	2,56	0,59	30,12	
12	27,47	14,90	2,22	0,76	45,35	
$\bar{x}$	17,40	10,08	2,97	0,91	31,36	

lierungen liegt im höheren Hilfsstoffanteil bei der Formulierung B und daraus resultierend in einer stärkeren Verteilung bzw. Dispergierung des Wirkstoffes.

Die Wirkstoffe für alle drei Formulierungen - Ampicillin-Anhydrat und Ampicillin-Trihydrat - wurden in Form von Sieb-

fraktionen eingesetzt, deren Korngrößenspektren praktisch übereinstimmten. Die Tablettenkompression erfolgte auf instrumentierten Rundlaufpressen, die eine genaue Einstellung der gleichen Preßdrucke gestattete. Einflüsse auf die Wirkstoff-Freisetzung durch unterschiedliche Partikelgrößen oder unterschiedliche Preßdrucke sollten deshalb zu vernachlässigen sein.

Durchführung der Harn-Recovery-Versuche

Die Einnahme der zu testenden Formulierungen des Antibiotikums durch die Probanden erfolgte nach vorheriger Entleerung der Harnblase nüchtern mit einem Schluck Wasser. Die Harnsammlung erfolgt in 2-stündigen Harnsammelperioden über 8 Stunden vollständig. Das Harnvolumen wird für jede Sammelperiode bestimmt und gleichzeitig der pH-Wert festgehalten.

Wegen der intraindividuellen Schwankungen und um die Auswirkungen äußerer Einflüsse möglichst niedrig zu halten, wurden die Untersuchungen der einzelnen Formulierungen randomisiert als Überkreuzungsversuch geprüft.

Die Randomisierung erfolgte so, daß an jedem Versuchstag sämtliche Testzubereitungen im Versuch sind und daß jede Versuchsperson am Ende des Versuches jede Zubereitung einmal erhalten hat.

Die Ampicillin-Konzentrationen im Harn wurden mikrobiologisch, d.h. als antibakterielle Aktivität bestimmt.

Über die methodischen Einzelheiten dieser Aktivitätsbestimmung wird separat berichtet<sup>(6)</sup>.

### Ampicillin-Pharmakokinetik

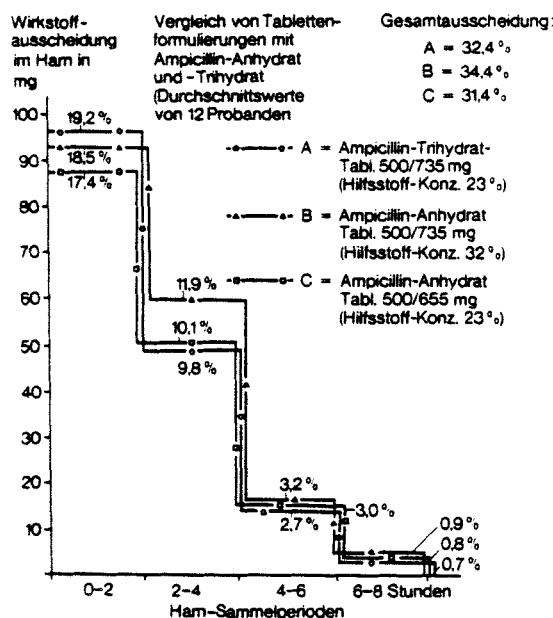


Abb. 1

Graphische Gegenüberstellung der Mittelwerte der Harn-Recovery-Ergebnisse aus den vorstehend beschriebenen Versuchen mit den Formulierungen A, B und C.

### Diskussion der Ergebnisse

Die Gegenüberstellung der Mittelwerte der Gesamtausscheidungen innerhalb von 8 Stunden und der Ausscheidungen während der 2-stündigen Sammelperioden zeigt keine dramatischen Unterschiede (Abb. 1). Dies legt den Schluß nahe, daß aus gleichwertigen Zubereitungen das Ampicillin nach oraler Applikation aus seinem Anhydrat nicht vollständiger resorbiert wird als aus seinem Trihydrat.

Der Vergleich der ermittelten Ergebnisse der Formulierungen B und C, die beide das Anhydrat enthalten, lassen eine Ausscheidungsdifferenz von rund 10% erkennen. Dieser für die beschriebene Versuchsanordnung maximale Unterschied scheint einen Trend zugunsten der Formulierung mit dem besser verteilten bzw. weniger stark konzentrierten Antibiotikum anzudeuten. Sollte sich dieser Trend bestätigen, dann spielen bei Ampicillin-Zubereitungen galenische Einflüsse eine größere Rolle als der Hydratationszustand.

Literatur

- 1) J.W.Poole, G.Owen, J.Silverio, J.N.Freyhof and S.B.Rosenman  
*Current Therapeutic Research* 10, 292 (1968)
- 2) J.W.Poole and Ch.K.Bahal  
*J.Pharm.Sci.* 57, 1945 (1968)
- 3) K.U.Gast und H.Weuta  
*Therapiewoche* 23, 4312 (1973)
- 4) S.A.Hill, H.Seager and C.B.Taskis  
*J.Pharm.Pharmacol.* 24 (Suppl.), 152 P (1972)
- 5) J.R.Mash and P.J.Weiss  
*J.Ass.Offic.Anal.Chemists (USA)* 50, 457-72 (1967)
- 6) D.Förster, in Arbeit