



FAQ zu Rezepturen.

Hinweise zur Herstellung von häufig angefragten Rezepturen in der ADKA-Mailingliste.

Dr. Sebastian Herbig, UK Essen, Apotheke

sebastian.herbig@uk-essen.de

Agenda

- Alaun Blaseninstillation
- 5-Aminolevulinsäure zur oralen Gabe
- Ketamin Nasenspray (Nasenspray i. A.)
- Herstellung einer Natriumchlorid-Lösung 30% für Spülzwecke



Alaun Blaseninstillation

- Anwendungsgebiete
 - Bestrahlungszystitis
 - Blasentumoren oder blaseninfiltrierende Tumoren
 - Hämorrhagische Zystitis nach Hochdosischemotherapie
- Anwendung
 - « In 1%iger wässriger Lösung wird es zur Dauerspülung mittels 3-Wege-Katheter über 24 h (200 ml / h 3 – 12 l Gesamtvolumen) eingesetzt. » [1]



Alaun Blaseninstillation

- Wirkung
 - « ...adstringierende Wirkung mit einer Kapillarverssiegelung und Proteinausfällung im Urothel. »[2]



Alaun Blaseninstillation

- Herstellung (Vorschlag UK Essen)
 - Herstellung eines Konzentrates 300 ml, 11% Alaun ($\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \times 12 \text{ H}_2\text{O}$)
 - Alaun in *kaltem* Wasser lösen
 - Sterilisation durch Sterilfiltration in vorsterilisierte Glasflaschen.
Bei einer Hitzesterilisation der Lösung würde das Alaun ausfallen.
 - Vor der Anwendung werden 300 ml des Konzentrates zu einem Beutel mit 3000 ml 0,9%iger Kochsalzspüllösung gegeben.
 - Daraus ergibt sich eine Lösung von 33 g Alaun in 3300 ml Endvolumen.
 - Haltbarkeit des Konzentrates: 1 Woche.



Alaun Blaseninstillation (Isotonie)

- Betrachtungen zur Tonizität (Nach DAC Anlage B « Angaben zur Isotonisierung »)

$$\text{Isotonisierungsmittel} = \frac{0,52 - n * \Delta T_S}{\Delta T_I} [\%]$$

n : Gehalt des Wirkstoffes in %

ΔT_S : Gefrierpunktserniedrigung in K einer 1%igen Lösung des Wirkstoffes

ΔT_I : Gefrierpunktserniedrigung in K einer 1%igen Lösung des Isotonisierungsmittels



Alaun Blaseninstillation (Isotonie)

- Betrachtungen zur Tonizität (Nach DAC Anlage B « Angaben zur Isotonisierung »)

n : 1% Alaun (33 g in 3300 ml anwendungsfertiger Lösung)

ΔT_S : Gefrierpunktserniedrigung Alaun-Lsg. 1%: 0,08 K

ΔT_I : Gefrierpunktserniedrigung NaCl-Lsg. 1%: 0,58 K

Berechneter NaCl-Zusatz für eine isotone 1%ige Alaun-Lösung: 0,76%

Gehalt in der anwendungsfertigen Mischung: 27 g NaCl in 3300 ml = 0,82%

► ► leicht hypertone Lösung,
*ohne NaCl-Zusatz erhält man rechnerisch eine stark hypotone Lösung:
ca. 40 mOsmol / kg*



Alaun Blaseninstillation (Isohydrie)

- pH-Wert beträgt ca. 4,5 (Lit. [1])

Eine Neutralisation würde zur Ausfällung des Alaun führen.

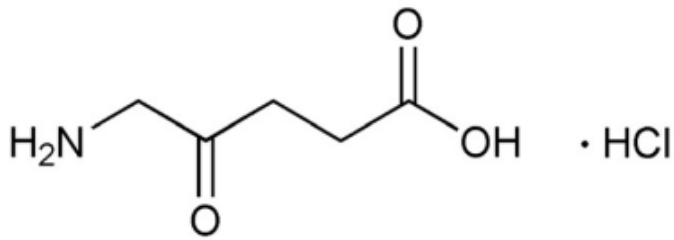
Literatur:

- [1] Wechsel H, Kollwitz A (1989) Die intravesikale Alauninstillation zur symptomatischen Therapie der Hämaturie. Urologe [B] 29:156-157
- [2] Sommerkamp H (1998) Hämorrhagische Zystitis nach Hochdosischemotherapie. Ein interdisziplinäres Problem. Urologe [A] 37:516-521



5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure



Gliolan®: 1,17 g 5-Amino-4-oxopentansäure (5-ALA), entsprechend 1,5 g 5-Amino-4-oxopentansäure-hydrochlorid (5-ALA HCl) pro Ampulle. [1]

Anwendungsgebiete: Gliolan® ist bei Erwachsenen zur Visualisierung von malignem Gewebe während der Operation eines malignen Glioms (WHO-Grad III und IV) angezeigt. [1]

Dosierung: 20 mg 5-ALA HCl pro kg Körpergewicht,
oral als Lösung in „Trinkwasser“ 30 mg / ml [1, 2]

5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

Wirkmechanismus:

Systemische Anwendung von 5-ALA führt zu zu einer Überlastung des zellulären Porphyrin Metabolismus. [1]

- ▶▶ Anhäufung von Protoporphyrin IX (PPIX) in verschiedenen Epithel- und Krebsgeweben. [1]
- ▶▶ Gewebe von malignen Gliomen (WHO-Grad III und IV) zeigte eine Synthese und Anhäufung von Porphyrinen als Reaktion auf die Gabe von 5-ALA. [1]
- ▶▶ Nach Stimulierung mit blauem Licht (400 – 410 nm) ergibt sich eine deutlich rote Fluoreszenz (~ 635 nm)[1]

Einnahme: 2 - 4 h vor der Anästhesie. [1, 2]

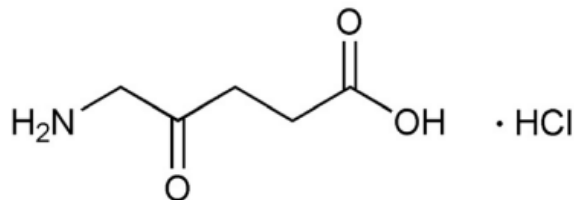
5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

- Herstellung als patientenindividuelle Rezeptur zur oralen Einnahme aus 5-Amino-4-oxopentansäurehydrochlorid Substanz. (Qualität: USP NF)
- Ebenfalls monographiert im DAC /NRF A - 090

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid

Acidi aminolevulinici hydrochloridum



$C_5H_{10}ClNO_3$ $M_r: 167,6$
 $C_5H_9NO_3; HCl$ $M_r: 131,1; 36,46$

5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

- Bei Rohstoffgroßhändlern in der USP NF Qualität verfügbar.
- Analytische Freigabe (Reinheit, Gehalt) des Rohstoffes nach USP NF. (abweichend vom DAC)
- Identitätsprüfungen nach DAC A,C (IR und Chlorid-Nachweis), USP fordert zusätzlich Identität B, HPLC Methode
- DAC führt als Identität B eine DC-Methode auf, die fakultativ durchgeführt werden muss, wenn kein IR zur Verfügung steht.



5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

- Anforderung einer patientenindividuellen Dosis mit Angabe des Patientennamen, Geburtsdatum und Angabe des Körpergewichtes.
- Das Pulver wird patientenindividuell in ein passendes Weithalsglas (Qualität: Braunglas Glasart 3) eingewogen.
- Etikett gibt Patientendaten, Dosis und Volumen für die Auflösung der Substanz zum Trinken an.
- Dokumentation auf einem « Abfüllprotokoll »
- Archivierung zusammen mit der patientenindiv. Anforderung



5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

- **Bsp.:** Patient 80 kg
- Einwaage: 1600 mg
- In 100 ml Weithalsglas, patientenindividuell etikettiert.
- Vor der Einnahme 53 ml Trinkwasser zugeben.
- 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid löst sich leicht zu einer klaren Lösung in kaltem Wasser.
- Weithalsglas schwenken bis sich eine klare Lösung gebildet hat.
- Lösung oral einnehmen.



5-Aminolevulinsäure

5-Amino-4-oxopentansäure

Haltbarkeit: Lt. Angaben der Rohstofflieferanten; bei 2 – 8°C lagern bis zu dem auf der Verkaufsverpackung offen deklarierten Verfalldatum.

- **Literatur:**
 - [1] Fachinformation Gliolan®
 - [2] DAC/NRF 2019/1, A-090
 - [3] USP NF, August 1 2016 Monograph: Aminolevulinic Acid Hydrochloride

Ketamin Nasenspray

- **Zubereitungen zur nasalen Anwendung EuAB**

- **Dosier-Nasensprays**

müssen folgender Prüfung entsprechen (EuAB):

Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (incl.
Gehaltsbestimmung)

oder

Gleichförmigkeit der Masse

(Masse der abgegebenen Sprühstöße wird ermittelt)

Die Zubereitung entspricht der Prüfung, wenn höchstens 2 von 10 Einzelwerten um mehr als 25 Prozent vom Mittelwert abweichen und kein Einzelwert um mehr als 35 Prozent vom Mittelwert abweicht.



Ketamin Nasenspray

- **Zubereitungen zur nasalen Anwendung EuAB**
 - **NRF:** « Bei Dosier-Nasensprays, bei denen eine bestimmte Dosis mittels Zerstäuberpumpe in einem oder mehreren Hülen appliziert werden soll, ist die Überprüfung der Masse Zubereitung pro Hub sinnvoll. Das Vorgehen kann sich an die Ph.-Eur.-Prüfung für Dosier-Nasensprays anlehnen.“
(angepasst für die Apothekenrezeptur)

Ketamin Nasenspray

- **Sprühaufsätze**

sind mit nominellen Sprühvolumina von 50 µl, 140 µl und 150 µl erhältlich (s. NRF Bezugsquellennachweis)



Ketamin Nasenspray

- Zubereitungen zur nasalen Anwendung EuAB
 - **NRF** Bsp. «Neostigminbromid-Dosiernasenspray 5 mg NRF 22.6.“ 1 Hub: 5 mg / 140 µl
Test: Auswiegen von 2 Hub (Soll 280 µg) soll zwischen 250 und 310 µg liegen (280 µg +- 10,7%)



Ketamin Nasenspray

- **Zubereitungen zur nasalen Anwendung EuAB**

- Das Volumen der abgegebenen Sprühstöße aus kommerziell erhältlichen Sprühaufsätzen schwankt von Charge zu Charge erheblich.

Problematisch bei der Defekturherstellung:

Bei Chargenwechsel ist eine erneute Prüfung auf Gleichförmigkeit durchzuführen.

Mittelwert der abgegebenen Dosen ist zu ermitteln um die abgegebene Dosis pro Sprühstoß korrekt zu deklarieren.



Ketamin Nasenspray

- **Zubereitungen zur nasalen Anwendung EuAB**

- **Konservierung** (Empfehlung NRF)

mit Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Stammlösung 0,1 %
(pH 4,6 oder pH 5,5; Vorschrift S.18.)

Parabene haben eine sehr schlechte Wasserlöslichkeit in der wirksamen Konzentration und neigen besonders bei Kühlagerung zum Ausfallen. Ausfällungen werden oft nicht erkannt, da die Zubereitungen i.d.R. in Braunglas verpackt sind.



Ketamin Nasenspray

- Rezepturvorschlag NRF-Rezepturenfinder

REZEPTURENFINDER

Ketamin-Nasenspray 25 mg/ml

Nasenspray, Lösung

Zusammensetzung:

Ketaminhydrochlorid	2,875 g
Natriumchlorid ⓘ	0,275 g
Konserviertes Wasser DAC (Vorschrift S.6.) ⓘ zu	100,0 g

Quelle: DAC/NRF-Sammlung

Klassifizierung: 🟡 Siehe Kommentar

Ketamin Nasenspray

- Rezepturvorschlag NRF-Rezepturenfinder

Kommentar:

Eine Rezepturvorschrift als Monopräparat zur Analgesie ist mit der Ketamin-Konzentration 25 mg/ml im Ausland veröffentlicht. Es geht nicht sicher hervor, ob Ketaminhydrochlorid-Rezeptursubstanz oder -Injektionslösung verarbeitet wird.

Die Lösung soll bakterienfrei filtriert werden.

In Deutschland wird Konserviertes Wasser DAC nicht zu Konservierung von Nasalia empfohlen. die Konservierung wird mit Edetathaltiger Benzalkoniumchlorid-Lösung (NRF S.18.) vorgenommen.

Quelle: DAC/NRF

Stand: 07/2016

Letzte Änderung: 15.07.2016, 10:02

Alle Angaben wurden sorgfältig zusammengetragen. Dennoch ist der Benutzer aufgefordert, in eigener Verantwortung festzustellen, ob die gegebenen Informationen therapeutisch sinnvoll und für den Patienten geeignet sind.



Ketamin Nasenspray

- Applikator Spravato®
 - **Indikation:** bei therapieresistenter Major Depression in der mittelgradigen bis schweren depressiven Episode.
 - **Inhalt:** 28 mg *Esketamin* (32,29 mg *Esketamin x HCl*) verteilt auf zwei Sprühstöße (je 14 mg) pro Applikator
 - Ampelsystem auf dem Applikator und geringe Wirkstoffmenge pro Applikator beugt Fehldosierungen vor.



Ketamin Nasenspray

- Applikator Spravato®
 - 100 µl pro Sprühstoss je einmal in das linke und rechte Nasenloch im Abstand von 5 Minuten.
- ▶ ▶ gleichmäßige Resorption des Wirkstoffs:
(intraindividuelle Variabilität beträgt nur ca. 15 % für Cmax und 10 % für AUC)
- ▶ ▶ Bei Applikation größerer Volumina intranasal:
Verschluckter Anteil vergrößert sich:
Blutspiegel fallen niedriger aus
(aufgrund schlechter oraler Verfügbarkeit ~18 %).



Ketamin Nasenspray

- **Applikator Spravato®**
 - „Der SPRAVATO®-Applikator erreicht eine Gleichförmigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge in einem Ausmaß, das die Arzneibuch-Anforderungen deutlich übertrifft.“
(Firmenmitteilung Janssen-Cilag GmbH
28. Okt. 2021)



Ketamin Nasenspray

- **FAZIT**

Aufgrund der Verfügbarkeit eines klinisch geprüften, zugelassenen Arzneimittels, welches objektiv deutliche Qualitätsvorteile bietet, sollte auf die Eigenherstellung eines Ketamin- / Esketamin-haltigen Nasensprays verzichtet werden.



Herstellung einer 30%igen Kochsalzlösung zu Spülzwecken (m/m) oder (m/V).

- **Konzentrationsangaben** für Salzlösungen in der Medizin sind immer in % (m/V) gemeint!
- **Beispiele**
 - NaCl 0,9%; 0,9 g NaCl in 100 ml Lösung
 - Glucose 5%; 5,0 g Glucose (5,5 g Glucose Monohydrat) in 100 ml Lösung
 - Aminosäuren 10 %; 10 g AS in 100 ml Lösung
 - ▶▶ immer (m/V)



Herstellung einer 30%igen Kochsalzlösung zu Spülzwecken (m/m) oder (m/V).

- Konzentration einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung:
35,9 g / 100 ml Wasser (25 °C)
 - Bei Herstellung % (m/m) wie in der Rezeptur halbfester und fester Darreichungsformen üblich, entsteht eine übersättigte Lösung:
30 g NaCl + 70 ml H₂O ≈ 43% (m/V)
- ► NaCl wird sich in der gewählten Wassermenge nicht lösen.



Herstellung einer 30%igen Kochsalzlösung (m/V) zu Spülzwecken.

- In einen Meßkolben die gewünschte Menge Natriumchlorid einwiegen (Pulvertrichter).
- Wasser über den Trichter zusetzen und Salz möglichst lösen ohne bis zur Eichmarke aufzufüllen.
- Wenn eine klare Lösung vorliegt mit Wasser bis zur Eichmarke auffüllen.
- Sterilfiltration in eine steriles Primärpackmittel zur Anwendung für die Spülung an offenen Wunden.
- Für weitere Herstellungen kann die Dichte bestimmt werden.
Wenn die Dichte der gewünschten Lösung bekannt ist, können Salz und Wasser eingewogen werden.



FAQ zu Rezepturen.



Dr. Sebastian Herbig,
UK Essen, Apotheke
sebastian.herbig@uk-essen.de