



Neues zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung am Auge

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

Dr. Sebastian Herbig, UK Essen, Apotheke

sebastian.herbig@uk-essen.de

Agenda

- Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen
- Mitomycin 0,02 und 0,04% Augentropfen
- Pholedrin 5% Augentropfen
- Riboflavin Augentropfen
- Serum Augentropfen, autologe
- Tacrolimus Augensalbe
- Voriconazol 1% Augentropfen



Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen

- Konzentration: Üblich 5 mg / ml (auch 2,5 mg / ml)
(Hohe Konzentrationen führen eher zu unerwünschten Wirkungen)
- Anwendungsgebiete (Angiogenese Hemmer, VEGF Antikörper)
 - Hornhaut besitzt das sog. "angiogene Prinzip" – verhindert die Einsprossung von Lymph- und Blutgefäßen in das lymph- und blutgefäßfreie Gewebe.
 - Entzündliche Prozesse getriggert z. B. durch chemische Verätzungen, Herpes-Infektionen oder auch operative Eingriffe führen zum Zusammenbruch des "angiogenen Prinzips"
 - Wirksamkeit (und Risiken) von Avastin® an der Hornhaut sind tierexperimentell untersucht.



Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen

- **Literatur:**
- **Übersichtsartikel:** Shi-tong H., Bi-shan T., Ou X., Yong-juan Y., Shi-you Z., Safety of anti-vascular endothelial growth factor administration in the ocular anterior segment in pterygium and neovascular glaucoma treatment, Systematic review and meta-analysis, *Medicine* (2018) 97:34.
- **Tierexperimentell:** Bock, F., Onderka J., Dietrich T., Bachmann B., Kruse F. E., Paschke M., Zahn G., Cursiefen C., Bevacizumab as a Potent Inhibitor of Inflammatory Corneal Angiogenesis and Lymphangiogenesis, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, June 2007, Vol. 48, No. 6, 2545-2552.
- **Pharmakokinetik:** Moisseiev E., Waisbourd M., Ben-Artzi E., Levinger E., Barak A., Daniels T., Csaky K., Loewenstein A., Barequet I.S., Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes, *Graefes Archive of Clinical and Experimental Ophthalmology* (2014) 252:331–337.



Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen

- Einsprossung von Lymph- und Blutgefäßen
 - Sekundärveränderungen (Lipid- / ödem. Flüssigkeits-einlagerungen, Blutungen)
 - Beeinträchtigung der Sehschärfe bis zur Erblindung
 - Risiko: Abstoßung von Hornhauttransplantaten
- Dosierungsschema
 - 1x bis 10 x täglich tropfen i. d. R. 5x täglich

Regenfuss, B., Bock, F., Bachmann, B., König, Y., Hos, D., Parthasarathy, A., Cursiefen, C., Topische antiangiogene Therapie an der Hornhaut, Sicherheit und Effektivität, Ophthalmologie 106 (2009) 399–406.



Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen

- Rezeptur

Avastin® 25 mg / ml mit NaCl 0,9%-Lösung auf die gewünschte Stärke (5 mg / ml oder 2,5 mg /ml) verdünnen, in Einmaldosenbehältnisse (PE) abfüllen.

Wenn eine Filtration erfolgen soll: PES-Filter verwenden (low protein binding) z. B.: Millex GP 0,22 µm



Bevacizumab (Avastin®) Augentropfen

- Stabilität

Für verdünnte Bevacizumab Zubereitungen
mit **2mg / ml** und **16 mg / ml**
bei **4 °C** und **25 °C**
für **90 d** nachgewiesen. In Polypropylen.

SFPO stability group. SFPO and ESOP recommendations for the practical stability of anticancer drugs. EJOP 2010;4(3):7—10.



Mitomycin Augentropfen

- Konzentration 0,02% und 0,04%
- Anwendungsgebiete
 - Tumore der Conjunctiva (z.B. Bindehautmelanom oder Platten-Epithel CA)
Thrumurthy V., Vinay S., Alok K. R., Srinivasan S. K., Rajani M., Nihar R. B., Supriyo G., Evaluation of the Stability of Extemporaneously Prepared Ophthalmic Formulation of Mitomycin C, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 21 (2005) 217-222.

Dosierungsschema: 15d 0,04% Mitomycin AT; 15d Pause;
dann 15d 0,02% Mitomycin AT

- ...oder perioperativ z. B. bei Pterygium OP: Verhindert erneutes Einwachsen von Gewebe in die Cornea.
Maas, B., Krämer, I., Simon, K., Hoppe-Tichy, T., Mitomycin-C-Zubereitungen für die Anwendung am Auge, Krankenhauspharmazie 17 (1996) 396–397.

Mitomycin Augentropfen

- Stabilität Mitomycin Augentropfen
 - Stabilität ist pH-abhängig
 - pH-Optimum für Mitomycin C liegt bei pH 7 – 8
 - Stabilität von Augentropfen
 - Konzentration 0,015%, 0,03%, 0,06 %
 - Temperaturen : -70 °C, 4 °C und 25 °C
 - pH-Wert: pH 7 und pH 8

Stabilitätsoptimum bei 4 °C und pH zwischen 7 und 8, verdünntere Lösungen haben die Tendenz zu schnellerer Zersetzung. Stabilität bei Lagerung bis zu 23 Tage (90% Restgehalt)

Thrumurthy V., Vinay S., Alok K. R., Srinivasan S. K., Rajani M., Nihar R. B., Supriyo G., Evaluation of the Stability of Extemporaneously Prepared Ophthalmic Formulation of Mitomycin C, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics 21 (2005) 217-222.



Mitomycin Augentropfen

- Harnstoffproblematik (NRF)
 - Eine Mitomycin medac Amp. 2 mg enthält 30 mg Harnstoff
 - Das Rekonstituieren der Ampulle mit 2 ml Aqua p. l. ergibt eine isotone Lösung
 - In 10 ml Mitomycin 0,02% AT befinden sich 3 mg / ml Harnstoff
 - In 10 ml Mitomycin 0,04% AT befinden sich 6 mg / ml Harnstoff
 - Harnstoffkonzentration in der Tränenflüssigkeit 0,6 mg / ml (NRF).

DAC / NRF-Rezepturhinweis "Mitomycin" Lesedatum 05.12.2018

Mitomycin Augentropfen

- Rezeptur / Herstellung, gelöst in NaCl 0,9%-Lösung
0,02 %

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Menge
Mitomycin medac 2mg	2 mg
NaCl 0,9%	2,0 ml
Phosphatpuffer EuAB pH 7,4, NaCl-haltig	ad 10,0 ml
	ca. 10 ml

pH-Wert: 7,29*

Osmolalität: 326 mOsmol / kg*

0,04%

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Menge
Mitomycin medac 2mg	4 mg
NaCl 0,9%	2,0 ml
Phosphatpuffer EuAB pH 7,4, NaCl-haltig	ad 10,0 ml
	ca. 10 ml

pH-Wert: 7,29*

Osmolalität: 366 mOsmol / kg*

*Eigene Messungen

Mitomycin Augentropfen

- Rezeptur / Herstellung, gelöst in Aqua p. i.
0,02 %

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Menge
Mitomycin medac 2mg	2 mg
Aqua p. i.	2,0 ml
Phosphatpuffer EuAB pH 7,4, NaCl-haltig	ad 10,0 ml
	ca. 10 ml

pH-Wert: 7,30*

Osmolalität: 268 mOsmol / kg*

0,04%

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Menge
Mitomycin medac 2mg	4 mg
Aqua p. i.	2,0 ml
Phosphatpuffer EuAB pH 7,4, NaCl-haltig	ad 10,0 ml
	ca. 10 ml

pH-Wert: 7,19*

Osmolalität: 310 mOsmol / kg*

Haltbarkeit: 5 d bei 2-8 °C

*Eigene Messungen



Universitätsklinikum Essen

Mitomycin Augentropfen

- **Zusammensetzung Puffer**
Phosphatpuffer EuAB pH 7,4, NaCl-haltig

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Menge
Natriumchlorid EuAB	8,00g
Dinatriumhydrogenphosphat x 12 H ₂ O EuAB	2,38 g
Kalimdihydrogenphosphat EuAB	0,19 g
Salzsäure / Natronlauge zu pH-Einstellung	ad pH 7,3 – 7,5
Aqua p. i.	ad 1000,0 g

Osmolalität: ca. 0,273 Osmol / Kg

Pholedrin Augentropfen

■ Indikation

Diagnostik des Horner-Syndroms.

- Spezifische Form einer Nervenschädigung, die durch den Ausfall des Sympathikuskopfteils bzw. Halsympathikus, eines Teils des vegetativen Nervensystems, verursacht wird.
- Dreiteiliger Symptomkomplex
 - Anisokorie (Miosis), Ptosis, Endophthalmus
- ätiologische Zuordnung zu zentralen, prä- sowie postganglionären Läsionen notwendig.



Horner-Syndrom links im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms.*

*Literatur: Sawires M, Berek K, Horner-Syndrom: Neuroanatomie pathophysiologische Grundlagen und diagnostische Verfahren, Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 13 (2012) 126-133.

Pholedrin Augentropfen

■ Indikation

Diagnostik des Horner-Syndroms.

- Lokalisation kann erfolgen durch
 - Anhaltspunkte aus der Anamnese oder Begleitsymptome
 - bildgebende Untersuchungen
 - "Schweißtest" z. B.: "Jod-Stärke Reaktion nach Minor"
Nachweis der Schweißsekretionsstörung erleichtert die genaue Einordnung in zentrale, prä- oder postganglionäre Schädigung.*
 - pharmakologische Verfahren



Horner-Syndrom links im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms.*

*Literatur: Sawires M, Berek K, Horner-Syndrom: Neuroanatomie pathophysiologische Grundlagen und diagnostische Verfahren, Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 13 (2012) 126-133.

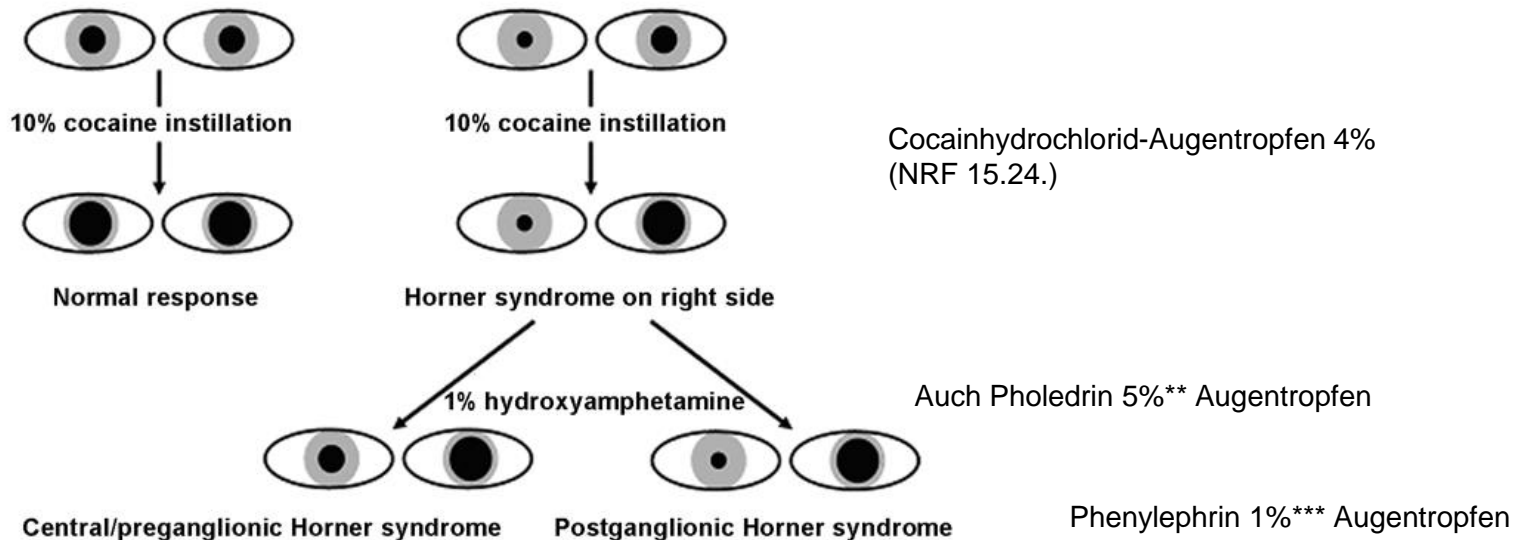
Pholedrin Augentropfen

■ Indikation

- Lokalisation durch pharmakologische Verfahren*



Horner-Syndrom links im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms.*



*Literatur: Lee J. H., Lee H. K., Lee D. H., Choi C. G., Kim S. J., Suh D. C. Neuroimaging Strategies for Three Types of Horner Syndrome with Emphasis on Anatomic Location, American Journal of Roentgenology 188 (2007) W74-W81.

** Wilhelm H, Schäffer E, Pholedrin zur Lokalisation des Horner-Syndroms, Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, 1994;204,169-175.

***Danesh-Meyer HV, Savino P, Sergott R, The correlation of phenylephrine 1% with hydroxyamphetamine 1% in Horner's syndrome, British Journal of Ophthalmology 2004 - bjo.bmj.com

Pholedrin Augentropfen

■ Problem

- Fertigarzneimittel mit Pholedrin (ehem. Ankerpharm, Rudolstadt)
- oder Hydroxyamphetamin (ehem. Paredrine®) sind nicht mehr verfügbar.
- Pharm. Rohstoff (API) Pholedrin oder Hydroxyamphetamin sind nicht verfügbar.

Da eine Diagnostik des Horner-Syndroms auch ohne Pholedrin / Hydroxyamphetamin möglich ist,

sollte auf die Herstellung der Augentropfen verzichtet werden bzw. alternative Wirkstoffe angeboten werden.



Horner-Syndrom links im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms.*

Pholedrin Augentropfen



Horner-Syndrom links im Rahmen eines Wallenberg-Syndroms.*

- Leitlinie der BVA und DOG:
Prof. H. Wilhelm (Tübingen) "Empfehlungen zur Untersuchung und zum diagnostischen Vorgehen bei Pupillenstörungen".
 - Empfehlung der Diagnostik der Pupillenreaktion durch Lichteinfall und Anamnese.
 - Anschließend Iopidine® AT zur Diagnostik des H.-Syndroms (betroffenes Auge weitet sich mehr als das gesunde Auge.)
 - KI: Kinder < 1a hier Cocain AT 2,5 – 5% (s.a. NRF 15.24)
 - Weitere Diagnostik durch Bildgebung der Sympathikusbahn (gezielt oder ungezielt (Anamnese!))
ggf. Kernspintomographie betroffener Areale.

Riboflavin (Vit. B₂) Augentropfen

- Konzentration: Üblich 0,1%, 0,2%
- Anwendungsgebiete (Photosensibilisator)
 - Keratokonus (Hornhautdystrophie mit kegelförmiger Verformung der Hornhaut)
 - Behandlung des Keratokonus durch Bestrahlung mit UVA-Licht nach Abrasio in Anwesenheit von Riboflavin am Bestrahlungsort.
 - Die Hornhaut stabilisiert sich unter Vernetzung katalysiert durch UVA-Licht.
 - Riboflavin wirkt einerseits als Katalysator der Vernetzung und andererseits als gewebsschützender Faktor durch Absorption der UVA-Strahlung.



Riboflavin (Vit. B₂) Augentropfen

■ Herstellung

- Riboflavin Augentropfen wurden / werden (?) in den UK Dresden, UK Mainz und UK Münster hergestellt.
- Inhaltsstoffe sind Riboflavinphosphat-Natrium, Methylhydroxypropylcellulose (MHPC), Natriumchlorid (zur Isotonisierung) und Wasser.
- Sind im Endbehältnis sterilisierbar.
Gärtner P., Stier A.-K., Bunk E., Christgen A., Knoth H., Herstellung und Analytik von Riboflavin-Augentropfen als Photosensibilisator bei der Therapie des Keratokonus, Poster XXXIII. Wissenschaftlicher Kongress der ADKA e.V. Lübeck 2008.
- Durch MHPC-Zusatz kaum sterilfiltrierbar (0,2 µm).
Nur Partikelfiltration möglich (5 µm Filter)



Riboflavin (Vit. B₂) Augentropfen

■ Problematik

- Riboflavin Augentropfen wurden in KH-Apotheken zur Anwendung im Rahmen von « Studien » hergestellt (DD und MZ).

« Die ideale Riboflavin-Augentropfen-Komposition:

(...) Die Viskosität sollte dabei weder zu gering sein, da ein Aufriss des Riboflavin-Filmes zu einem Austrocknen der Kornea und zu deren Verdünnung führt.

Sie sollte auch nicht zu hoch sein, denn ein dicker präkornealer Riboflavin-Film führt zu Absorption der UVA-Strahlung vor deren Auftreffen auf die Hornhaut und somit zu einer Verminderung der Effektivität der Therapie. (...) »

Vetter, J. M., Tubiz-Grozdanic, Faust M., Lorenz K., Gericke A., Stoffelns B. M., Entwicklung der Hornhautdicke während der UV-Vernetzungstherapie unter Anwendung verschiedener Kompositionen von Riboflavin Augentropfen Klinisches Monatsblatt für Augenheilkunde 2011;228: 509-514



Riboflavin (Vit. B₂) Augentropfen

- Problematik
 - Als Verdickungsmittel wird in der Regel Methylhydroxypropylcellulose eingesetzt.
 - Eigenschaften lt. EU AB: Viskosität 75 – 140% des deklarierten Wertes
 - Viskosität schwankt. Abhängig von der Qualität der aktuell verwendeten MHPC-Charge.



Riboflavin (Vit. B₂) Augentropfen

- Problematik
 - Caelo z.B. Hypromellose Methocel[®] E4M , nominale Viskosität 4000 mPa s (Spez. 3000 – 5600 mPa s)
 - Kommerzielle Produkte von den Bestrahlungsgeräteherstellern z.B.
 - Fa. Geuder, Herstellung ophthalmo-chirurgischer Instrumente und Gerätesysteme, Heidelberg: Mediocross[®]- oder Vibex[®]-Produkte.
 - Fa. Peschke Medizintechnik: PharmaRibo[®] Produkte.

Die Produkte sind sehr teuer!



Autologe Serum Augentropfen

- Anwendung

Sicca-Syndrom (chronisch trockenes Auge)

- In extremen Fällen eintretende Epitheldefekte, mit kaum erträglichen Schmerzen hohes Risiko für chronische Ulcerationen der Hornhaut, Hornhaut-Narben und damit eine dauerhafte Sehschärfe-Reduktion des betroffenen Auges.
- Die Wirkung beruht auf dem epitheliotrophen Effekt verschiedener Substanzen im Serum z. B. epithelial growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), Fibronektin, Vitamin A u. a.

In Zellkulturexperimenten unterstützt das Serum die Proliferation, Migration und den intrazellulären Stoffwechsel humaner Hornhautepithelzellen besser als konservierte oder unkonservierte Fertigarzneimittel.

Geerling G., and Hartwig D., Autologe Serum-Augentropfen zur Therapie der Augenoberfläche. Eine Übersicht zur Wirksamkeit und Empfehlungen zur Anwendung. *Ophthalmologie* 2002; 99: 949-959.

- Eigenserum fördert zudem auch die Differenzierung von Hornhaut- und Bindehautepithelzellen.

Liu L., Hartwig D. et al., An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 706-714.



Autologe Serum Augentropfen

■ §13 AMG "Herstellungserlaubnis"

(...)

(2) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht

1. der Inhaber einer Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs, oder für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht,
2. der Träger eines Krankenhauses, soweit er nach dem Gesetz über das Apothekenwesen Arzneimittel abgeben darf, oder für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht,

(...)

(2a) Die Ausnahmen nach Absatz 2 gelten nicht für die Herstellung von Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Sera, Impfstoffen, Allergenen, Testsera, Testantigenen, Arzneimitteln für neuartige Therapien, xenogenen und radioaktiven Arzneimitteln.

Satz 1 findet keine Anwendung auf die in Absatz 2 Nummer 1 oder Nummer 2 genannten Einrichtungen, soweit es sich um

1. das patientenindividuelle Umfüllen in unveränderter Form, das Abpacken oder Kennzeichnen von im Geltungsbereich dieses Gesetzes zugelassenen Sera nicht menschlichen oder tierischen Ursprungs oder
2. die Rekonstitution oder das Umfüllen, das Abpacken oder Kennzeichnen von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht, oder
3. die Herstellung von Testallergenen handelt. (...)



Autologe Serum Augentropfen

- Serum Augentropfen sind eindeutig "Blutprodukt"
- Herstellung in zwei Schritten:
 - Gewinnung des autologen Serum
 - Verdünnung und Abfüllung des Serum in das Primärpackmittel zur Applikation.
- Sachkenntnis nach §15 AMG kann z.B. ein Transfusionsmediziner (Blutbank) erfüllen.
- Herstellungserlaubnis für Serum AT ist in manchen Unikliniken vorhanden (z.B. UK Gießen).
- DRK Blutspendedienst besitzt ebenfalls eine Herstellungserlaubnis. (DRK-Blutspendezentren in Chemnitz, Frankfurt/Main und Hagen)

Deitenbeck R., Sievert U., Halfwassen C., Autologe Serumaugentropfen. Eine ungewöhnliche Form der Hämotherapie, hämotherapie 25 (2015) 22-26.

Tacrolimus Augensalbe

- **Indikationen:** GvHD, Atopische Keratokonjunktivitis (AOD), vernale Keratokonjunktivitis (AOD), Keratokonjunktivitis sicca u.a.
- Bei Anfrage nach Tacrolimus Augensalbe Indikation abklären:
 - Zur Behandlung der Augenlider bei atopischem Ekzem kann auch Protopic® 0,03% angewendet werden.

Lit.: Rikers S M, Holland G N, Drayton G E, Michel F K, Torres M F, Takahashi S, Topical Tacrolimus Treatment of Atopic Eyelid Disease, American Journal of Ophthalmology March 2003, 135 (3), 297-302.

Tacrolimus Augensalbe

- Bei Anfrage nach Tacrolimus Augensalbe Indikation abklären:
 - Zur Behandlung der Keratokonjunktivitis sicca:
Ikervis® (Ciclosporin AT 0,1%)

Zulassungstext: "Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen mit trockenen Augen, bei denen trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist."

Kann "off-label" auch bei GvHD eingesetzt werden.



Tacrolimus Augensalbe

- Bei Anfrage nach Tacrolimus Augensalbe Indikation abklären:
- Anwendung bei allergischer (atopischer) Konjunktivitis (vernale Keratokonjunktivitis).
- Präparat: Talyms[®] ophthalmic suspension 0,1%
Senju Pharmaceuticals, Japan (evtl. importierbar?)



Tacrolimus Augensalbe

- **Anwendung** bei atopischer / vernaler Keratokonjunktivitis , Steroid sparendes oder ersetzendes Präparat:

Barot R K, Shitole S C, Bhagat N, Patil D, Sawant P, Patil K, Therapeutic effect of 0,1% Tacrolimus eye ointment in allergic ocular diseases, Journal of Clinical and Diagnostic Research,2016;Vol-10(6),NC05-NC09.



Tacrolimus Augensalbe

- Für die Indikation atopische (allergische) Konjunktivitis:
- Herstellung von Tacrolimus Augentropfen
 - Als ölige Augentropfen aus Tacrolimus Substanz 0,06% in "Ricinusöl oder Olivenöl" (Substanz evtl. nicht verfügbar) International Journal of Pharmaceutical Compounding Vol. 221 No.4 July; August 2017
 - Als wässrige Augentropfen aus FAM (Prograf® IFK) 3 ml Tacrolimus 5 mg / ml + 47 ml Liquifilm Ezquer-Garin C, Ferriols-Lisart R, Alós-Alminana M, American Journal of Health-System Pharmacists, 74 (13), 1003-1006



Voriconazol Augentropfen

- Anwendung bei Pilz-Keratitis
- Konzentration 1% (auch 2%)
"Zumindest bei intakter Hornhaut scheint Konzentrationserhöhung über 10 mg/mL in Augentropfen keine höheren Wirkstoffspiegel im Auge hervorzurufen." (DAC/NRF Rezepturhinweis "Voriconazol")
Al-Badriyeh, D., Neoh, C. F., Stewart, K., Kong, D. C. M., Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis, Clin. (2010) 391–405
- Herstellung aus Fertigarzneimittel "Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung"
- 1 Amp. Trockensubstanz entspricht 200 mg
- Lt. FI in 19 ml Aqua oder NaCl –Lösung 0,9% rekonstituieren. Ergibt ein (entnehmbares) Volumen von 20 ml

Voriconazol Augentropfen

- Ursprüngliche Herstellung aus Vfend® Trockensubstanz
- Osmolarität von ca. 530 mOsmol zugunsten der optimalen Wirksamkeit wurde akzeptiert.
- Generika sind inzwischen verfügbar.
- Problem bei anderer Verdünnung oder auch Entnahme von Teilmengen. (Nach Zugabe von 19 ml Rekonstituens sind 20 ml 1%ige Lösung entnehmbar!) (s.a. DAC/NRF Rezepturhinweis "Voriconazol")



Voriconazol Augentropfen Übersicht Generika

(Firmenangaben)

Firma	Cyclodextrin	Hilfsstoff	pH-Einstellung	pH-Wert	Osmolarität [1%] in Aqua
Accord	HPBCD	Lactose-Monohydrat	-	-	
amneal	HPBCD	NaCl	-		
Beta	HPBCD	Lactose-Monohydrat	-	-	
Hexal	SBECD-Na	-	-	-	500 - 550 mOsmol/kg
Mylan	HPBCD	Lactose-Monohydrat	-	-	
Vfend Pfizer	SBECD-Na	(217,6 mg Na)	-	-	ca. 530 mOsmol / kg*
Puren	HPBCD	NaCl	Salzsäure	-	
Ratiopharm	HPBCD	-	Salzsäure 0,4%	5,92* (bei 20,8°C)	118 mOsmol/kg*
Rotexmedica	HPBCD	-	-	6,3	ca. 170 mOsmol/kg
Stada	HPBCD	Lactose-Monohydrat	-	4,0 – 6,5	317 mOsmol/kg
Zentiva	HPBCD	-	Salzsäure (88,74mg Na)	5,94	ca. 490 mOsmol/kg

HPBCD- Hydroxypropylbetadex

SBECD- Hexakis-und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz

*eigene Messungen



Voriconazol Augentropfen 1% Rezeptur

Ausgangsstoffe Bezeichnung	Kontrollnummer	Menge
Voriconazol Durchst.-fl. 200 mg ratiopharm		200 mg
NaCl-Lsg. 0,9%		10 ml
Aqua ad. inj.		9 ml
Summe:		20 ml

Herstellungs- anweisung

200 mg Voriconazol Trockensubstanz **ratiopharm** mit 10 ml NaCl-Lsg. 0,9% versetzen (10 ml Spritze). 9 ml Aqua ad inj zugeben (20 ml Spritze) und Substanz lösen. Voriconazol - Lösung in die 20 ml Spritze aufziehen und über Minisart[®]-Filter zu ca. 2,5 ml in 10 ml Augentropfenflaschen portionieren.

Haltbarkeit:

8 d kühl (mikrobiologisch UK Essen intern / DAC-NRF-Empfehlung)

> 30 d physikalisch chemisch f. 1% und 2%ige Lsg.

(s. Datenbank "Stabilis")

Danksagung

Mein Dank gilt

Frau Verena Hund, Tübingen

für fruchtbare Diskussionen und großzügige Unterstützung bei Literaturrecherchen zur Vorbereitung dieses Vortrages.

Dr. Sebastian Herbig, UK Essen, Apotheke

sebastian.herbig@uk-essen.de