

## Midazolam-Nasenspray 25 mg/ml

Kinder mit bekannter Epilepsieerkrankung benötigen für den Fall eines Status epilepticus ein sofort verfügbares und auch für einen Laien leicht anwendbares Notfallpräparat. Neben dem Einsatz von Diazepam zur rektalen Anwendung setzt sich als Notfallpräparat immer mehr auch Midazolam intranasal durch. Üblich sind Dosierungen von 0,2 mg/kg Körpergewicht [1]. Optimalerweise sollte also ein Dosierspray zur Verfügung stehen, das eine ausreichend hohe Konzentration Midazolam und eine lange Haltbarkeit aufweist. Im Kantonsspital Graubünden wird Midazolam-Nasenspray 2,5 % 5 ml eingesetzt.

Midazolam-Lösungen in Fertigarzneimitteln haben maximal eine Konzentration von 5 mg/ml. Für die Herstellung einer höher dosierten Lösung muss somit auf den Rohstoff Midazolamhydrochlorid zurückgegriffen werden.

Problematisch bei der Herstellung einer Midazolam-Lösung ist die stark pH-abhängige Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs Midazolamhydrochlorid. Der Wirkstoff löst sich in hohen Konzentrationen bei einem pH-Wert < 3,3 nur sehr langsam. Bei der Herstellung ist zu beachten, dass sich nach Ansäuern der Midazolam-Suspension ein Teil des Midazolamhydrochlorids löst, dadurch jedoch der pH-Wert wieder leicht steigt. Es

muss so lange angesäuert werden, bis der Wirkstoff vollständig gelöst vorliegt und sich der pH-Wert in einem Bereich um 3,3 über mindestens eine Minute stabil hält (Tab. 1).

Nasensprays müssen – sofern sie nicht als Einzeldosen vorliegen – konserviert sein [2]. Für Nasalia wird hierfür häufig Benzalkoniumchlorid in Kombination mit Natriumedetat verwendet. Benzalkoniumchlorid wird in letzter Zeit zwar kritisch bewertet, da es nachweislich bei längerfristigem Gebrauch das Flimmerepithel schädigt [3]. Das ist jedoch in diesem Fall unproblematisch, da Midazolam-Nasenspray nicht dauerhaft, sondern einmalig im Akutfall eingesetzt wird. Zwischen einem pH-Wert von



Liebe Kollegen,  
Herausgeber und Redaktion  
möchten Sie hiermit nochmals ausdrücklich ermutigen, zahlreich Beiträge für die neue Rubrik „Aktuelles aus der Rezeptur“ zur Veröffentlichung einzureichen.

Ansprechpartner für Fragen zu den Inhalten für diese Rubrik sind die Redaktion der Krankenhauspharmazie (E-Mail: kph@deutscher-apotheker-verlag.de) sowie Dr. Dirk Keiner, Suhl (E-Mail: dirk.keiner@zs.srh.de).

Der Text sollte maximal einen Umfang von 4 000 Zeichen haben. Senden Sie Ihren Beitrag – gerne auch mit Abbildung und/oder Tabelle – gemäß den Autorenhinweisen (www.krankenhauspharmazie.de/KPH.HTM) an die Redaktion.

**Wir hoffen auf Ihre Unterstützung, denn diese Rubrik „lebt“ von Ihrer Mitarbeit!**

4 und 8 besitzt Benzalkoniumchlorid seine höchste antimikrobielle Potenz; diese wird durch den Zusatz von Natriumedetat und steigendem pH-Wert erhöht [4, 5]. Somit liegt die beschriebene Zubereitung mit einem resultierenden pH-Wert von etwa 3,3 etwas außerhalb des Wirkoptimums des Konservierungsmittels.

Als weiterer Hilfsstoff wird Natriumchlorid zur Isotonisierung zugegeben. Konfektioniert wird die fertige Midazolam-Lösung in Allround-Flakons mit zugehörigem Zerstäuberaufsatz der Firma Anwander & Cie AG. Ein Hub dieses Zerstäuberaufsatzes hat ein definiertes Volumen von 0,1 ml Lösung. Eigene Versuche bestätigten die Angabe mit einer Standardabweichung von 1,1%. Somit kann mit einem Hub des Midazolam-Nasensprays 2,5 mg Midazolam appliziert werden.

Zum Schutz vor äußeren Verunreinigungen wird jedes Spray zusätzlich einzeln in Polypropylenfolie eingeschweißt.

Alessia Kirchhoff, Marianne Fehr-Bigger, Dr. Radmila Moudry, Dr. Susanne Guyer, Kantonsspital Graubünden, Institut für Spitalpharmazie, Loëstrasse 170, CH-7000 Chur (Schweiz)  
E-Mail: alessia.kirchhoff@ksgr.ch

Tab. 1. Rezeptur, Herstellungsvorschrift und Haltbarkeit von Midazolam-Nasenspray 25 mg/ml

Ausgangsstoffe	Menge
Midazolamhydrochlorid	1,4 g (entspricht 1,25 g Midazolam)
Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%	0,01 g
Natriumedetat	0,05 g
Natriumchlorid	0,43 g
1N HCl	q. s.
Aqua purificata	ad 50 ml
Herstellungsvorschrift: Benzalkoniumchlorid-Lösung, Natriumedetat und Natriumchlorid werden in einem Teil Wasser gelöst. Dazu wird Midazolamhydrochlorid gegeben. Die entstandene Suspension wird unter Rühren und Kontrolle des pH-Werts solange mit 1N HCl angesäuert, bis eine klare Lösung vorliegt und der pH-Wert während mindestens 1 min stabil bei etwa 3,3 ist. Auf 50 ml mit gereinigtem Wasser auffüllen und gut mischen. Jeweils 5 ml in Primärpackmittel abfüllen, etikettieren und Nasenspray-Flaschen einzeln in PP-Folie einschweißen.	
Primärpackmittel: Allround-Flakon Braunglas 10 ml; Allround-Nasenspray-Zerstäuberpumpe, weiß, mit Schutzkappe für Allround-Flakon 10 ml, Hubvolumen 0,10 ml	
Fachinformation: im Intranet hinterlegt	
Laufzeit: 18 Monate; die Aufbrauchsfrist nach Anbruch beträgt 6 Monate	
Lagerung: < 25 °C (RT)	

PP: Polypropylen; RT: Raumtemperatur

Der Gehalt wird mittels HPLC-Analytik bestimmt. Dazu werden 333 µl Midazolam-Lösung ad 100,0 ml mit Aqua purificata verdünnt und gegen eine Kalibriergerade von Verdünnungen der im Handel erhältlichen Dormicum Injektionslösung verglichen. Die Detektion erfolgt mittels UV-Detektor bei 220 nm und einer Retentionszeit von 5,1 Minuten (Säule: LiChrospher 60, RP-select B [5 µm], Elutionsmittel: Methanol-Trifluoressigsäure 1:1, Fließgeschwindigkeit: 1,0 ml/min, Druck: ca. 102 bar) [6]. Nach 18 Monaten liegt der Midazolam-Gehalt bei 92,2% des

Ausgangswertes. Somit kann Midazolam-Nasenspray 2,5% mit einer Laufzeit von 18 Monaten in Verkehr gebracht werden. Die Aufbrauchfrist nach Anbruch ist jedoch auf 6 Monate zu beschränken.

Das Nasenspray fällt in der Konzentration von 25 mg/ml unter das Betäubungsmittelgesetz (BtMG). Es ist daher auch an eine entsprechende Lagerung zu denken.

#### Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München: Urban und Fischer, 2001.
2. Ph. Eur. 6.0. Monographie Zubereitungen zur nasalen Anwendung.
3. Bekanntmachung des BfArM zu Benzalkoniumchlorid in Nasalia vom 1.5.2004: [http://www.bfarm.de/cfn\\_012/nn\\_1160684/Shared-Docs/Publicationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/benzalkoniumchlorid.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/benzalkoniumchlorid.pdf](http://www.bfarm.de/cfn_012/nn_1160684/Shared-Docs/Publicationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/benzalkoniumchlorid.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/benzalkoniumchlorid.pdf) (Zugriff am 26.04.2010)
4. Rezepturhinweis Benzalkoniumchlorid zur Konservierung, Stand 13. Juni 2009 ([http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/PDF/1-Benzalkoniumchlorid\\_Konservierung.pdf](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/PDF/1-Benzalkoniumchlorid_Konservierung.pdf) [Zugriff am 25.05.2010])
5. Edetathaltige Benzalkoniumchlorid-Lösung 0,1%. Neues Rezepturformularium, 2009, Rezepturhinweise.
6. Adaptiert nach S. Böttcher und T. Hoppe-Tichy. Krankenhauspharmazie 2000;21: 618–21.

## BÜCHERFORUM

### Arzneimittelinformation und -beratung

Arzneistoffporträts mit Bewertungen für Ärzte und Apotheker. Von Hermann P.T. Ammon, Ernst Mutschler und Hasso Scholz (Hrsg.). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2009. 5. Aktualisierungslieferung. 658 Seiten. Loseblattwerk, Ringordner. 79,- Euro.

Sowohl eine kompetente Informationsweitergabe und Arzneimittelberatung für Ärzte und Patienten als auch eine engagierte pharmazeutische Betreuung stellen wichtige Säulen pharmazeutischer Tätigkeiten dar. Gerade heutzutage – im Zeitalter von Versandhandel und Internet – sollte der Apotheker seinen besonderen Schwerpunkt darauf setzen. Vor diesem Hintergrund ist es erfreulich, dass sich die Herausgeber Ammon, Mutschler und Scholz die Mühe gemacht haben, das Buch „Arzneimittelinformation und -beratung“ in inhaltlich überarbeiteter Form und neuem Layout auf den Markt zu bringen. Die im März 2009 erschienene Aktualisierungslieferung „Arzneimittelinformation und -beratung“ stellt eine Sammlung von Arzneistoffmonographien dar, in der praxisrelevante Informationen übersichtlich, neutral und objektiv aufbereitet sind. Das aktuelle Werk geht auf die bereits 1988 begonnene Tradition der Deutschen Apotheker Zeitung zurück, häufig eingesetzte Arzneistoffe in der Rubrik „Information und Beratung“ steckbriefartig zu charakterisieren. Für die Neuauflage wurden die bereits existierenden Monographien inhaltlich

aktualisiert, neue Arzneistoffe sind monographisch aufgearbeitet und in das Werk übernommen. Die einzelnen Arzneistoffmonographien gliedern sich unter anderem in die Abschnitte Anwendungsgebiet, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Darreichungsform/Anwendung, Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft/Stillzeit, Überdosierung/Anwendungsfehler und Aufbewahrung/Haltbarkeit.

Im Kapitel Handelspräparate werden neben dem Originalpräparat – falls im Handel befindlich – beispielhaft drei bis fünf Generika beziehungsweise Kombinationspräparate genannt. Pharmakokinetische Daten, gebräuchliche Therapieregime und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erscheinen übersichtlich in tabellarischer Form. Den wichtigsten Abgabehinweisen ist ein eigener Abschnitt in den einzelnen Monographien gewidmet.

Die am Schluss jeder Monographie stehende zusammenfassende Bewertung stellt eine weitere Neuerung dar, die den aktuellen Stellenwert des jeweiligen Wirkstoffs in der Therapie beschreibt. Die Arzneistoffmonographie endet mit der Auflistung der verwendeten Literaturquellen. Die aufgeführten Informationen wurden hauptsächlich gängigen pharmakotherapeutischen Standardwerken (z. B. Martindale), bekannten Faktendatenbanken (z. B. Micromedex, Drugdex) und den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel entnommen. Die Neuauflage ist eine Loseblattsammlung mit der Option für Fortsetzungs-

und Ergänzungslieferungen.

Aktuell sind 112 Arzneistoffmonographien enthalten, die von 22 Mitarbeitern aus unterschiedlichen pharmazeutischen Tätigkeitsbereichen sehr intensiv und detailliert bearbeitet wurden. Dabei handelt es sich meist um verschreibungspflichtige Arzneistoffe, so dass das Werk eine wertvolle Ergänzung zum bereits 2006 erschienenen Titel „Selbstmedikation – Arzneimittelinformation und Beratung in der Apotheke“ von Harald Hamacher und Martin Wahl (Hrsg.), Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2006, darstellt. Schwerpunktartig richtet sich das Buch an Pharmazeuten, aber auch an Ärzte, die sich in kurzer Zeit objektiv und umfassend über einen Wirkstoff informieren wollen, um kompetent im persönlichen Patientengespräch zu beraten. Die Auswahl der bisher aufgenommenen Arzneistoffe reicht von sehr gängigen Arzneistoffen wie Clonidin oder Fluvastatin bis zu selten benötigten „Exoten“ wie Alglucosidase alfa, Alitretinoin oder Enoximon. Wünschenswert für die Zukunft wäre eine mehr an die tägliche Praxis orientierte Auswahl der neu aufgenommenen Arzneistoffmonographien. Das Werk stellt in seiner Gesamtheit eine nützliche Bereicherung – speziell auch für berufliche Neulinge und Wiedereinsteiger – für die tägliche Arbeit dar: rasch, objektiv und übersichtlich erhält man die wichtigsten Informationen zu einem Wirkstoff.

Dr. Carolin Schuhmacher,  
Villingen-Schwenningen