

## Transmucosale nasale Applikation von Esketamin

Die nasale Applikation von oral schlecht bioverfügbaren Arzneistoffen stellt eine gute Alternative zur parenteralen Verabreichung (intravenös, intramuskulär) dar. Die Verabreichung ist einfach und allgemein akzeptiert und die gut durchblutete Nasenschleimhaut ermöglicht eine schnelle Absorption von lipophilen Arzneistoffen. Für Ketamin sind einige Berichte über pharmakokinetische Untersuchungen publiziert, welche eine moderate nasale Bioverfügbarkeit von maximal 50% belegen. Da in der Notfall- und Schmerzmedizin ein Bedarf an Ketamin-Nasensprays besteht, nicht aber durch ein auf dem Markt erhältliches Produkt gedeckt werden kann, wurden in der Spital-Pharmazie des Universitätsspitals Basel mucoadhäsive Esketamin-Nasensprays entwickelt, welche die geringe Volumenkapazität und die mucociliäre Clearance der Nase berücksichtigen. Die Nasensprays sollten in der Nase gut verträglich sein eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit von Esketamin erzielen.

Die geeignetste nasale Formulierung wurde in einer prospektiven, doppel-blinden klinischen Studie mit triple-dummy Design gegen intramuskuläre und intravenöse Applikation an acht gesunden Probanden untersucht. Erfasst wurden Pharmakokinetik, Pharmakodynamik (etablierter Schmerztest mit intrakutanen elektrischen Impulsen), Verträglichkeit und Nebenwirkungen. Psychische Effekte wurden mit validierten psychometrischen Fragebögen erfasst. Die Studie wurde initiiert von der Spital-Pharmazie (Sponsor) und interdisziplinär mit den Abteilungen Pharmakologie und Toxikologie (Studienarzt), Anästhesie (Durchführung des Schmerztests), und der Rechtsmedizin (Blutporbenanalytik) durchgeführt.

Die entwickelte Esketamin Nasenspray-Formulierung war nasal insgesamt gut verträglich und erreichte eine Bioverfügbarkeit von 71.4%.

Die Zeit bis zum Erreichen klinisch effektiver Blutspiegel war vergleichbar für intramuskuläre und nasale Applikation. Die Schmerzreduktion über die erste Stunde war für alle drei Applikationsarten nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0.30$ ). Typische Ketamin-Nebenwirkungen wie Nystagmus, Übelkeit, und Vigilanzreduktion wurden in gleichem Ausmass für intramuskuläre und nasale Applikation beobachtet. Dissoziative Nebenwirkungen konnten mit den psychometrischen Fragebögen erfasst werden.

Die entwickelten Nasensprays sind eine einfach anwendbare, nadelfreie Applikationsform für Esketamin. Diese können als alternative Applikationsform in Notfallsituationen bei Patienten mit akutem Schmerz eingesetzt werden. Die Prämedikation von Kindern und chronische Schmerzzustände sind weitere Anwendungsbereiche, in welchen die nasale Applikation Vorteile bieten kann.

Eine Komedikation mit Midazolam zur Milderung der psychischen Nebenwirkungen ist empfehlenswert. Ein chronischer Gebrauch ist sorgfältig auf die nasale Verträglichkeit und psychische Langzeiteffekte zu untersuchen.

### Konklusion:

In der Spital-Pharmazie Basel wurden innovative Esketamin-Nasensprays gemäss den klinischen Bedürfnissen entwickelt. Die Sprays wurden in einer klinischen Studie charakterisiert. Somit können zusätzlich umfassende Daten über die Pharmakokinetik, analgetische Effekte und Nebenwirkungen zur Verfügung gestellt werden.