

Ketamin – vom Narkosemittel zum Antidepressivum

Jamila Afrah, Alexa Buchterkirche, Edda John, Lina Messerich, Antonia Miteva, Lisa Naundorf, Katharina Niermann, Janna Weweler, Lena Zhang

Ketamin Sublingualtablette – Eine Innovation?

Eine vielversprechende Möglichkeit zur Behandlung schwerer, therapieresistenter Depressionen ist das neu zugelassene Arzneimittel Spravato®, ein Esketaminhaltiges Nasenspray. Durch seine schnell einsetzende antidepressive Wirkung und dem Antagonismus an dem NMDA-Rezeptor unterscheidet sich es von anderen Antidepressiva.

Ziel des Projektes ist es zu prüfen, ob eine mukoadhäsive Sublingualtablette als Alternative zum Nasenspray in Frage kommt. Eine perorale Applikation des Esketamins ist nicht sinnvoll, da es einem ausgeprägten First-Pass Metabolismus unterliegt und zu unwirksamen Norketamin metabolisiert wird.

Nach der Entwicklung einer geeigneten Rezeptur für die Sublingualtabletten erfolgt deren Herstellung und Prüfung. Mithilfe eines Resorptionstests wird die Resorption von Ketamin durch eine imitierte Mundschleimhaut untersucht. Dies gibt Aufschluss über die Bioverfügbarkeit der mukoadhäsiven Sublingualtabletten und ob sich diese als Applikationsart eignen.

Material und Methodik

Tabelle 1: Finalisierte Rezeptur der Ketamin Sublingualtabletten

Phase	Funktion	Bestandteil	Menge pro Tablette [mg]
innere Phase	Wirkstoff	Ketamin	10
	Füllmittel	Lactose SpheroLac® 100	55
	Bindemittel	Mikrokristalline Cellulose Vivapur® 101	40
	Farbstoff	Lebensmittelfarbe rosa	Nach Bedarf
äußere Phase	Geschmack	Geschmackskorrigens	Nach Bedarf
	Fließregulierungsmittel	Aerosil®	1
	Schmier- und Trennmittel	Magnesiumstearat	1
	mukoadhäsiver Zusatz	Carbopol®	3

Der Gehalt der Sublingualtabletten wurde photometrisch bei 269 nm bestimmt.

Die in vitro Testung der Resorption von Ketamin durch eine imitierte Mundschleimhaut erfolgte über das Transwell® System. Dazu wurde eine Monolayer aus HT29MTX Zellen kultiviert. Diese sind Zellen des humanen Kolons und bilden Mucus aus. Zur Bewertung der Integrität der Zellkultur wurde der Transepithelial/Transendothelial Electrical Resistance (TEER) Test herangezogen.

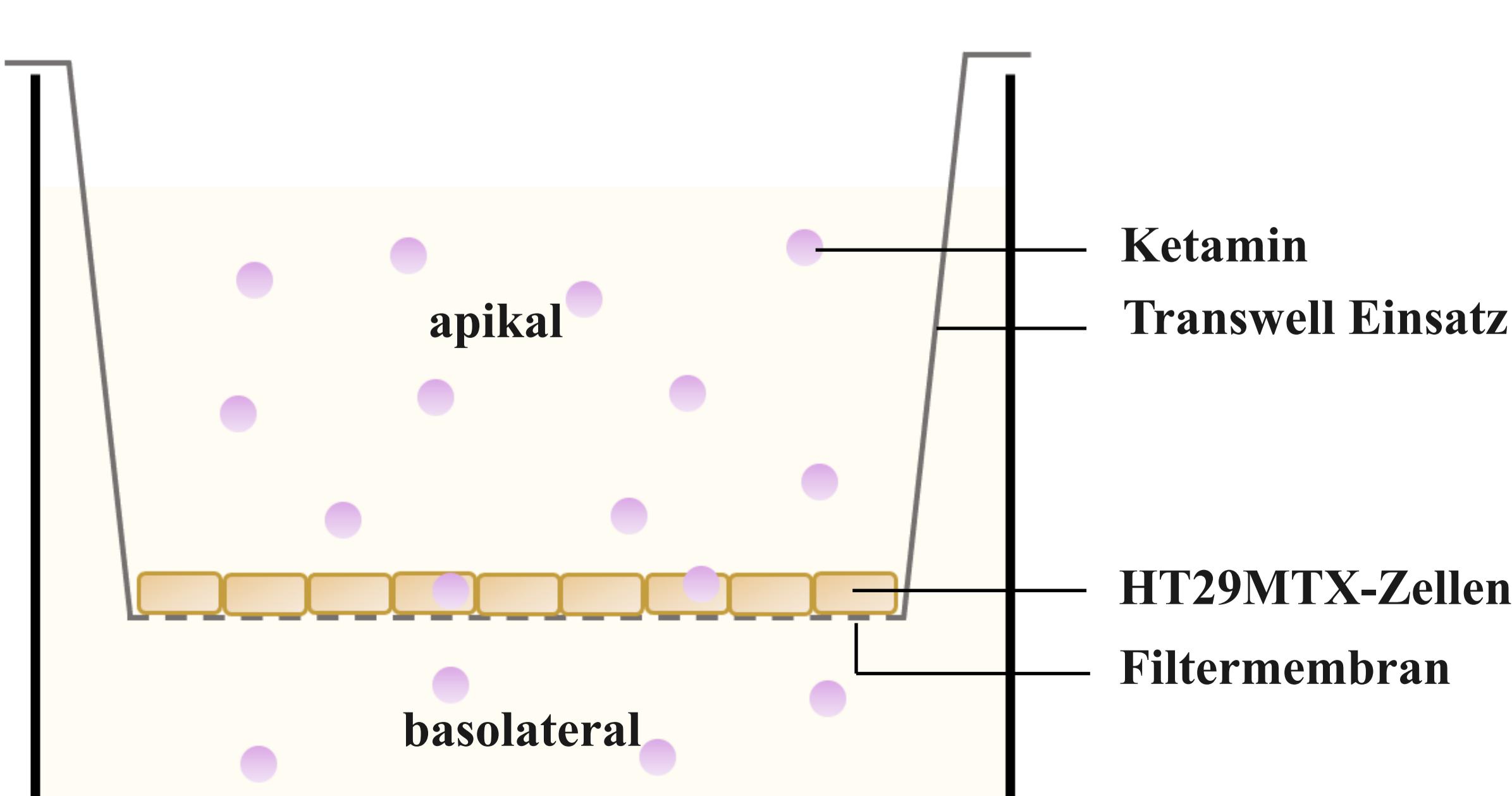
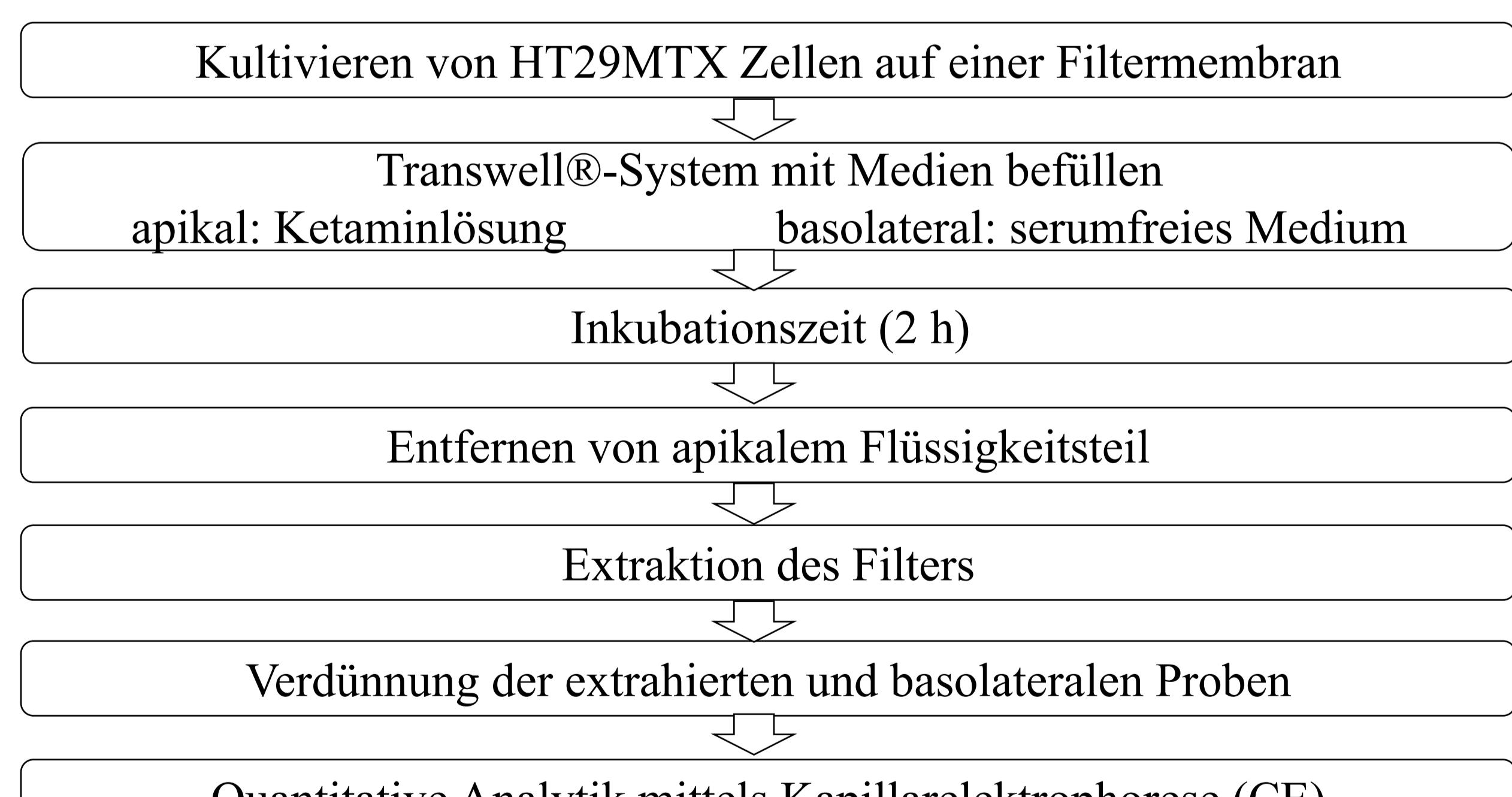


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Transwell® System

Ergebnisse

Sublingualtabletten

Tabelle 2: photometrisch ermittelte Gehalte von zwei Ketamin-Tabletten inklusive Mittelwert

Tablette	Gehalt
1	10,10 mg
2	9,74 mg
Mittelwert	9,92 mg

Photometrisch konnte in den Ketamin Sublingualtabletten ein durchschnittlicher Gehalt von 9,92 mg ermittelt werden, was einem Prozentsatz von 99,2% entspricht.

Transwell® System

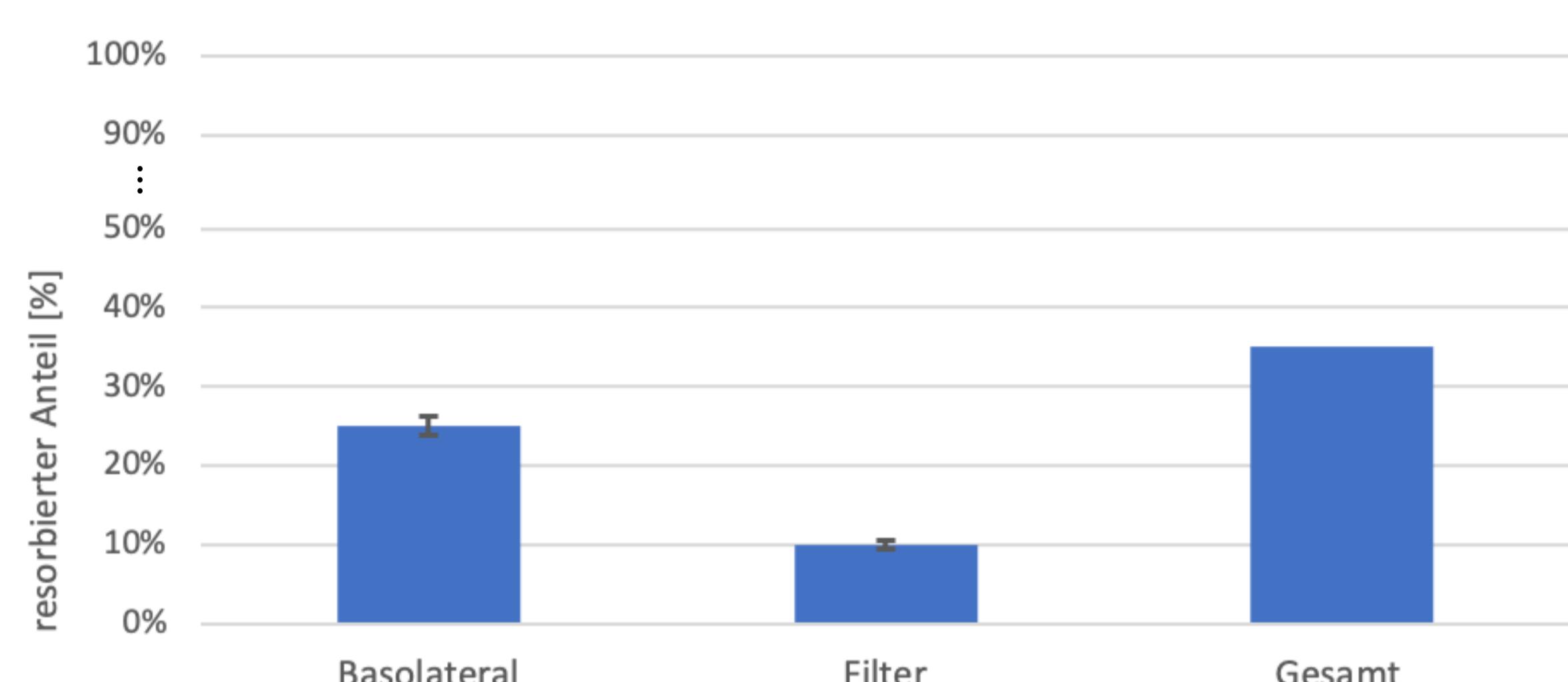


Abbildung 2: Mittelwerte des errechneten resorbierten Ketaminanteils der basolateralen Proben und der Filterproben des Transwell® Systems und der Gesamtanteil beider, inklusive Standardabweichung.

Nach Inkubation einer Ketaminlösung bekannter Konzentration in dem Transwell® System konnte ein resorbierter Anteil von 25% Ketamin auf der basolateralen Seite ermittelt werden. Im Filter verblieben 10%. Da davon ausgegangen werden kann, dass der Ketaminanteil in den Filterproben ebenfalls resorbiert wird, ergeben sich daraus addiert 35% des apikal verabreichten Ketamins.

Diskussion

Die Entwicklung einer Rezeptur für Ketamin Sublingualtabletten ist gelungen. Der durchschnittlich ermittelte Gehalt der hergestellten Tabletten liegt mit 9,92 mg bei 99,2%. Nach dem Ph.Eur. ist die Prüfung des Gleichförmigkeit des Gehaltes erfüllt, wenn jeder Einzelgehalt zwischen 85% und 115% des Durchschnittsgehalts liegt. Die hergestellten Tabletten entsprechen diesen Anforderungen.

Mittels des Transwell® Systems konnte gezeigt werden, dass eine Resorption über die Mundschleimhaut möglich ist. Somit kann die sublinguale Anwendung als eine Alternative zu einer nasalen Applikation erfolgen. Der ermittelte resorbierter Anteil fällt mit durchschnittlich 35% geringer aus als nasal, welcher laut Literatur bei 45% liegt.¹ Zusätzlich ist das angewandte Modell nicht an die physiologischen Gegebenheiten in der Mundhöhle angepasst. Es berücksichtigt nicht die reale Applikationszeit, Bewegungen im Mund sowie gelegentliches Herunterschlucken, wodurch Schwankungen in der Resorption verursacht werden können. Auf diesen Grundlagen ist das Ziel für weitere Untersuchungen ein Modell zu entwickeln, welches diese Faktoren beachtet.

Referenzen

¹ Peltoniemi, M.A., Hagelberg, N.M., Olkkola, K.T., et al., Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clinical Pharmacokinetics 55, 1059-1077 (2016)

Danksagung

Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihr großes Engagement sowie ihre tatkräftige Unterstützung bei dem gesamten Phar^{MS}chool-Koordinatorenteam, dem Arbeitskreis von Prof. Düfer, sowie unserem Mentor Prof. Dr. Hempel.