



Recueil de préparations magistrales pédiatriques



C. Portmann, P. Vonbach, U. Lösch, C. R. Meier, S. Deuster

Table des matières

Table des matières	3
Abréviations	4
1 Résumé	5
2 Introduction	6
3 Bases théoriques	7
3.1 Classement par groupes d'âge	7
3.2 La pharmacocinétique chez l'enfant.....	7
3.2.1 Absorption	7
3.2.2 Distribution	9
3.2.3 Métabolisme médicamenteux	9
3.2.4 3.2.4 Elimination rénale des médicaments.....	10
3.3 Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques en pédiatrie.....	10
3.3.1 Voie orale	10
3.3.2 Voie nasale.....	11
3.3.3 Voie rectale.....	12
3.3.4 Voie parentérale	13
3.3.5 Voie oculaire.....	13
3.4 Développement de médicaments adaptés à l'enfant.....	13
3.4.1 Propriétés du principe actif	14
3.4.2 Excipients utilisés dans les formulations pédiatriques.....	15
3.4.3 Durée de conservation et stabilité à l'utilisation.....	19
3.4.4 Concentration du principe actif	20
3.4.5 Masquage du goût.....	20
3.4.6 Osmolarité	21
3.4.7 Accessoires de dosage.....	21
3.4.8 Procédure de développement d'une préparation magistrale pédiatrique.....	22
4 „Le Top 30 des principes actifs“ à usage pédiatrique	25
5 Littérature	26

Abréviations

Abréviation	Signification
ad	Ajouter, jusqu'à atteindre ...
ECN	Entérocolite nécrosante
FH	Formularium Helveticum
GI, TGI	Gastro-intestinal, tractus gastro-intestinal
GSASA	Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
GT	Groupe de travail
HS	Hypersensibilité
IF	Intolérance au fructose
MAD	Mucosal Atomization Device
NRF	Neues Rezeptur-Formularium (Nouveau formulaire thérapeutique magistral)
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europea (Pharmacopée européenne)
q.s.	Quantum satis (quantité suffisante)
SF	Sugar free (sans sucre)
SNC	Système nerveux central
SSP	Société suisse de pédiatrie

1 Résumé

Les médicaments n'étant pas toujours disponibles dans le dosage ou la forme galénique souhaités, on continue encore aujourd'hui à fabriquer des préparations spéciales pour les enfants. La devise «les enfants ne sont pas des adultes en miniature» s'applique aussi au développement de préparations magistrales pédiatriques. Le fait que les enfants traversent des phases de développement liées à l'âge se traduit dans la pratique par des différences sensibles, notamment dans la pharmacocinétique des principes actifs et des excipients.

Ce recueil présente les préparations pédiatriques les plus couramment fabriquées pour les enfants.

Les auteurs de ce recueil ont soumis les formules des préparations pédiatriques de neuf pharmacies d'hôpitaux suisses à une évaluation selon six critères. Sur la base des résultats, ils ont ensuite décidé de retenir les formulations telles quelles pour ce recueil ou de les améliorer.

Au total, 121 formulations de 30 médicaments ont été saisies et évaluées dans le cadre d'un diplôme de maîtrise. Neuf préparations magistrales remplissaient les critères définis pour un médicament pédiatrique et ont donc été adoptées dans le recueil.

2 Introduction

On ne trouve pas dans le commerce les principes actifs nécessaires en pédiatrie sous forme de médicaments prêts à l'emploi dans la dose ou la forme galénique souhaitée. D'où l'importance encore aujourd'hui de la préparation magistrale de médicaments pour les enfants. Les pharmacies d'hôpitaux sont souvent appelées à fabriquer des médicaments adaptés à l'enfant à partir d'un principe actif donné. En l'absence de monographie reconnue, elles les fabriquent généralement selon leurs propres formules magistrales. Cette thèse de maîtrise entend aider les pharmacies d'hôpitaux suisses à appliquer des formules standardisées qui ont fait leurs preuves à la fabrication de médicaments pédiatriques.

Ce recueil est fondé sur la liste des 30 principes actifs qui entrent le plus souvent dans la composition des préparations pédiatriques («Le Top 30 des principes actifs»), qui a été établie par le groupe de travail (GT) Pédiatrie de la Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA) et validée par la Société suisse de pédiatrie (SSP). Cette liste mentionne le nom des pharmacies d'hôpitaux qui fabriquent ces préparations, leur forme galénique, leur concentration en principe actif ainsi que la taille de l'emballage (voir chapitre 4). Le GT Pédiatrie a volontairement ignoré les gélules, une forme galénique qui ne pose généralement pas de problème chez l'enfant.

3 Bases théoriques

3.1 Classement par groupes d'âge

L'enfant traverse plusieurs phases de développement, dont chacune présente des particularités physiologiques qui doivent être prises en compte lors de la mise au point et de l'administration de médicaments pédiatriques [1]. La description de ces différentes phases repose sur une classification par groupes d'âge. La Ligne directrice à l'intention de l'industrie E11 «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population» a établi la classification suivante, qui a été retenue pour cette thèse [2].

Tableau 1: Classification par groupes d'âge selon la ligne directrice E11 [2]

Stade de développement	Âge
Nouveau-nés prématurés	naissance avant la 37 ^e semaine de gestation
Nouveau-nés à terme	de 0 à 27 jours
Nourrissons et jeunes enfants	de 28 jours à 23 mois
Enfants	de 2 à 11 ans
Adolescents	de 12 à 18 ans

Le groupe d'âge «Enfants» a été subdivisé en enfants d'âge préscolaire (de 2 à 5 ans) et scolaire (de 6 à 11 ans) afin de tenir compte de la capacité des enfants d'absorber certaines formes de médicaments [3].

3.2 La pharmacocinétique chez l'enfant

Alors que l'enfant présente des paramètres pharmacocinétiques différents de l'adulte, les différences en matière d'anatomie et de physiologie entre les adolescents et les adultes sont minimales.

3.2.1 Absorption

Absorption orale

Les médicaments étant le plus souvent administrés aux enfants par voie orale, leur biodisponibilité dépend du pH de l'estomac, de la flore bactérienne intestinale mais aussi de l'activité d'enzymes qui métabolisent les médicaments [1].

Les nourrissons produisent une faible quantité d'acide gastrique jusqu'à l'âge d'un an, leur estomac a un pH entre 5 et 7 [4] et leur intestin est pauvre en bactéries. L'absorption de médicaments basiques non ionisés étant favorisée par un pH élevé [1, 5], on ignore quel est le taux de résorption orale des principes actifs chez les prématurés et les nouveau-nés.

L'irrégularité du temps de vidange gastrique et de la motilité intestinale chez les nourrissons âgés de six à huit mois a une influence sur la vitesse d'absorption mais pas sur la quantité de principe actif absorbée [5].

Il existe un autre processus d'absorption intestinale appelé persorption ou effet de Volkheimer-Herbst qui concerne l'absorption par le système circulatoire de substances sous une forme particulière à partir de l'intestin. Ce processus est lié à l'âge. Une étude réalisée en 1993 montre que les jeunes adultes ont un taux de persorption deux fois plus élevé que les personnes plus âgées [6]. Aucune étude n'a été menée à ce jour chez l'enfant mais tout laisse à penser qu'il a un taux de persorption élevé. L'endothélium de son intestin grêle présente des lacunes tandis que la part de tissu lymphatique dans son intestin est plus élevée que chez l'adulte. Cette spécificité physiologique est importante pour les enfants durant les premiers mois de la vie puisqu'ils sont immunisés par l'absorption d'immunoglobulines du lait maternel [6].

Absorption rectale

Le mécanisme d'absorption rectale n'est pas soumis à un processus d'adaptation spécifique à l'âge [5]. Un grand nombre de principes actifs ont toutefois une biodisponibilité rectale plus faible que par la voie orale. L'absorption rectale varie d'un patient à l'autre, on déconseille dès lors l'administration de nombreux médicaments par la voie rectale. Exemple: la biodisponibilité rectale du paracétamol n'est que de 68% par rapport à sa biodisponibilité orale [7].

Absorption intramusculaire

L'absorption intramusculaire est déterminée par l'irrigation sanguine du muscle concerné. Les prématurés et les enfants malades semblent avoir une irrigation sanguine musculaire réduite [8]. Des concentrations plasmatiques insuffisantes pourraient être dues au retard de l'absorption de certains médicaments. En revanche, les muscles squelettiques des nourrissons ont une densité capillaire plus élevée si bien que l'absorption intramusculaire de certaines substances, comme l'amikacine, est plus efficace chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé [8].

Absorption topique

La peau du nouveau-né et du jeune enfant contient une forte proportion d'eau. La barrière cutanée, la couche cornée, n'est pas complètement formée chez l'enfant. Et comme leur rapport poids/surface corporelle est disproportionné [5, 9], l'absorption cutanée est plus importante chez l'enfant, avec le risque d'intoxication systémique qui en découle [5].

Absorption nasale

On utilise la voie nasale pour administrer aussi bien des médicaments topiques que systémiques. La biodisponibilité pour une utilisation systémique est possible grâce à la muqueuse nasale qui est abondamment irriguée. Mais en raison de cette forte irrigation sanguine,

l'utilisation par la voie nasale peut également entraîner des effets secondaires systémiques [3, 4]. Du fait de sa fragilité, la muqueuse nasale risque également d'être irritée par les principes actifs et les excipients. Enfin, les rhumes peuvent poser problème en diminuant l'absorption des médicaments administrés localement mais à destination systémique [3].

3.2.2 Distribution

La composition du corps, la liaison aux protéines et les mécanismes de transport actifs se modifient avec l'âge [8].

Au cours des premiers mois de la vie, le nouveau-né et le nourrisson ont une quantité d'eau globale mais aussi extracellulaire plus élevée que l'adulte, d'où le volume de distribution des principes actifs hydrophiles plus élevé. Cela explique aussi la concentration plasmatique plus faible de ces substances chez le nouveau-né et le jeune nourrisson [8].

La proportion plus forte de graisse corporelle des nourrissons plus âgés et des jeunes enfants par rapport aux adultes favorise la distribution des principes actifs lipophiles et diminue leur concentration plasmatique [3, 8].

La liaison aux protéines joue également un rôle important dans la distribution ou la concentration plasmatique d'un principe actif. Le sang des nouveau-nés et des jeunes nourrissons contient une proportion plus faible de protéines plasmatiques, en particulier d'albumine. Cela se traduit pour les médicaments avec une part élevée de liaisons aux protéines plasmatiques par des concentrations accrues de principe actif libre dans le plasma [8].

Chez le prématuré et le nouveau-né, la fonction de la glycoprotéine-P est réduite par rapport à l'adulte, ce qui permet aux principes actifs d'être absorbés dans l'intestin en plus grande quantité ou de franchir la barrière hémato-encéphalique. Cette immaturité physiologique de la barrière hémato-encéphalique peut se traduire par de plus fortes concentrations plasmatiques et par des effets indésirables sur le système nerveux central (SNC), comme une neurotoxicité [6].

3.2.3 Métabolisme médicamenteux

L'activité des enzymes hépatiques est elle aussi liée au stade de développement de l'enfant. Ainsi, l'activité de nombreuses isoenzymes du cytochrome P-450 est faible durant les premiers mois de la vie. Elle augmente ensuite avec l'âge et peut même être plus élevée que chez l'adulte chez l'enfant de plus d'un an [3, 8]. L'activité des alcool-déshydrogénases est insignifiante à la naissance et ne représente que 3 à 4% de celle de l'adulte [5, 10].

Les réactions de conjugaison enzymatiques types, comme la glucuronidation, sont également limitées chez les nouveau-nés à terme et quasiment absentes chez les prématurés. Alors qu'à la naissance, les activités d'autres réactions de conjugaison, comme la sulfatation, sont comparables à celles d'un adulte [5].

3.2.4 3.2.4 Elimination rénale des médicaments

Le développement de la fonction rénale est lui aussi lié à l'âge. La filtration glomérulaire est immature chez le nouveau-né et le nourrisson. Une fonction rénale diminuée peut provoquer une accumulation de principes actifs excrétés par le rein, voire un effet toxique [8]. Ce n'est que vers six à douze mois que le taux de filtration glomérulaire rapporté à la surface corporelle devient comparable à celui de l'adulte [3].

3.3 Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques en pédiatrie

3.3.1 Voie orale

On dispose pour traiter les enfants d'un vaste choix de médicaments administrés par voie orale, comme des solutions, suspensions, poudres, granulats, gélules ou comprimés. Les gélules sont la présentation orale la plus couramment utilisée chez l'enfant dans les hôpitaux suisses, suivies par les suspensions et les solutions [11].

Formules liquides – solutions et suspensions

Les principaux avantages des médicaments liquides sont la possibilité d'adapter la dose et la facilité de déglutition [3, 6]. C'est pourquoi on utilise le plus souvent ces formulations liquides chez le nouveau-né et le jeune enfant [6]. Aux prématurés nés avant la 32^e semaine de grossesse, qui ont des difficultés à téter, à avaler et à respirer, on administre la nourriture et les médicaments oraux par sonde gastrique [12].

Les médicaments ont souvent un goût amer, que l'on tente de masquer pour les liquides administrés par voie orale par des techniques appropriées [9].

Des agents conservateurs sont utilisés pour remédier à la mauvaise stabilité microbienne des médicaments liquides. Le recours à de tels excipients peut toutefois être problématique chez l'enfant, en particulier chez les prématurés et les nouveau-nés [voir 3.4.2.1 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**].

Un autre inconvénient de ces formes galéniques est l'impossibilité de fabriquer des formules retard.

Solutions

Les solutions présentent divers avantages par rapport aux suspensions. Ne contenant pas de particules, elles n'entraînent pas de difficultés de déglutition ni de risques d'aspiration [6]. De plus, une concentration du principe actif égale est garantie pendant la durée totale d'utilisation.

Malheureusement, beaucoup de principes actifs sont peu ou pas solubles dans l'eau si bien qu'une vraie solution ne peut être développée qu'avec l'ajout d'agents de dissolution, comme

le propylèneglycol ou l'éthanol, ce qui pose problème chez l'enfant [voir 3.4.2.2 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**].

Suspensions

Les suspensions permettent d'atteindre de plus fortes concentrations de principe actif que les solutions [3]. Afin d'assurer une précision suffisante du dosage, il faut agiter les suspensions avant usage pour que le patient reçoive bien la concentration de principe actif indiquée. Les suspensions ont souvent comme point faible leur instabilité physique.

Formules solides: gélules monolithiques et «contenu de gélules» (poudre divisée)

Les formes galéniques solides ont une forte stabilité de conservation. Elles se caractérisent en outre par la haute précision du dosage. Bien que la fabrication de gélules ne pose pas de problèmes techniques, des dosages différents sont nécessaires pour traiter les enfants d'âge différent.

«Contenu de gélules» (poudre divisée)

Pour le traitement des nouveau-nés et des jeunes enfants, on prélève le contenu des gélules que l'on dissout dans du liquide ou dans la nourriture. La gélule est ouverte avant d'être administrée, vidée de son contenu qui est mélangé au lait maternel, aux aliments ou à de l'eau. La préparation, à savoir l'ouverture et le vidage de la gélule ainsi que la formation d'une suspension, est souvent délicate pour les parents non expérimentés [13, 14].

Gélules monolithiques

Le problème le plus fréquent avec les gélules monolithiques est la difficulté de déglutition. La faculté de déglutir des comprimés et des gélules varie en fonction de l'état de santé et de l'âge de l'enfant. On estime que les enfants sont capables de prendre des comprimés et gélules à partir de six ans [3].

Contrairement aux jeunes enfants, les jeunes adultes préfèrent prendre des gélules monolithiques, qui sont plus pratiques et faciles à prendre dans la vie courante.

3.3.2 Voie nasale

Certains médicaments sont administrés par le nez, que ce soit pour un traitement local ou systémique. Les préparations systémiques administrées par la voie nasale sont idéales pour les enfants peu coopératifs et surtout pour une administration non-invasive. De plus, elles agissent plus rapidement que par voie orale et on n'a pas besoin d'en masquer le mauvais goût [15].

Mais les médicaments administrés par le nez provoquent aussi des effets secondaires tant systémiques que locaux. Ils peuvent, entre autres, irriter la muqueuse ou provoquer des douleurs locales. En cas de rhume, leur efficacité est diminuée par l'abondance de sécrétions nasales [3].

La production de formes galéniques nasales peut toutefois se révéler extrêmement dispendieuse pour une pharmacie d'hôpital et revenir plus cher que les formules orales.

Gouttes nasales

Les gouttes nasales sont instillées dans les narines. Autrefois, on utilisait une pipette en verre pour doser les gouttes nasales. Ce type d'accessoire n'est toutefois pas approprié pour les principes actifs aux effets puissants en raison de l'imprécision avec laquelle le médicament est dosé [3]. Cet inconvénient disparaît avec le flacon doseur breveté de Nasivin® spécialement développé pour les nourrissons. Le diffuseur de gouttes prédosées est positionné devant le nez de l'enfant, on appuie pour libérer très précisément une goutte de la solution médicamenteuse, la goutte «sautant» dans le nez du bébé sans que celui-ci entre en contact direct avec le flacon. Cette forme galénique est particulièrement indiquée pour les nouveau-nés et les petits enfants puisqu'on peut également administrer le médicament chez un enfant couché [15-17].

Spray nasal

Les sprays nasaux qui sont administrés dans les narines à l'aide d'un vaporisateur permettent un dosage très précis. Certains vaporisateurs s'utilisent uniquement en position assise ou debout, d'autres peuvent être utilisés dans n'importe quelle position [16, 17]. Les systèmes d'application nasale utilisables dans toutes les positions, comme le Mucosal Atomization Device (MAD), sont indiqués pour traiter aussi bien les nourrissons que les patients inconscients. Grâce à la finesse de la buse, le médicament est nébulisé dans la narine ce qui assure une distribution régulière sur la muqueuse nasale et une absorption optimale du principe actif [18].

3.3.3 Voie rectale

La voie rectale peut être utilisée pour administrer des principes actifs locaux ou systémiques. Cette forme galénique est particulièrement indiquée chez les patients souffrant de troubles de la déglutition, de nausées et de vomissements ou de troubles gastriques [3]. De plus, comme dans la voie nasale, on n'a pas besoin de masquer le goût du médicament. Si l'absorption rectale ne nécessite aucune adaptation spécifique à l'âge, certains principes actifs administrés par voie rectale se propagent plus lentement et ont une biodisponibilité plus faible que lors d'une administration orale. Avec le risque de produire un effet réduit ou retardé [17].

Suppositoires

Les parents de nouveau-nés et de jeunes enfants apprécient tout particulièrement les suppositoires qui sont faciles à administrer, même sans le consentement de l'enfant [9]. Ils ont pour inconvénients d'être proposés en doses fixes qui ne peuvent pas être adaptées indivi-

duellement et le risque d'expulsion prématurée chez le jeune enfant, ce qui entraîne un sous-dosage [3].

Solutions rectales

L'avantage des solutions rectales est qu'on peut les doser individuellement. Contrairement aux suppositoires, les principes actifs sont résorbés plus rapidement puisqu'ils se présentent déjà sous forme dissoute.

3.3.4 Voie parentérale

Les préparations injectables sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles qui sont administrées par différentes méthodes d'injections, comme la voie intraveineuse, intra-artérielle, intramusculaire ou sous-cutanée.

Solutions injectables

L'un des avantages de l'administration intraveineuse d'un médicament est sa rapidité d'action. Elle permet en outre d'éviter l'effet de premier passage et donc d'atteindre une biodisponibilité totale. A l'hôpital, on traite souvent les prématurés et les nouveau-nés par des médicaments parentéraux faute de connaître leur capacité de résorption gastro-intestinale du fait de leur immaturité physiologique [6].

Un traitement parentéral est cependant toujours invasif et peut être vécu comme douloureux ou désagréable par l'enfant.

3.3.5 Voie oculaire

Les collyres, les pommades et les gels ophtalmiques sont des formes galéniques destinées à être instillées dans l'œil. Les médicaments ophtalmiques sont des préparations stériles qui doivent remplir les exigences spécifiques à l'organe hautement sensible de la vision.

Collyres

La dose du médicament étant déterminée par le volume de la goutte instillée dans l'œil, il n'y a pas de différence de dosage entre les adultes et les enfants. Chez le jeune enfant, il faut toutefois tenir compte des effets indésirables systémiques possibles si le collyre s'écoule par le canal lacrymal dans le nez et y est absorbé. Une administration répétée de collyre peut donc se traduire chez l'enfant par une intoxication par le principe actif instillé dans l'œil [15].

3.4 Développement de médicaments adaptés à l'enfant

Divers aspects doivent être pris en compte lors du développement d'un médicament destiné aux enfants. Les aspects les plus importants sont décrits dans les chapitres suivants.

3.4.1 Propriétés du principe actif

Les propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques du principe actif influent sur le choix de la forme galénique et de la composition du médicament. Il est rare qu'un principe actif soit utilisé seul. On a presque toujours besoin d'un excipient approprié pour fabriquer un médicament dans la forme galénique souhaitée [31].

La première étape du développement consiste à choisir la voie d'administration en fonction de la biodisponibilité du principe actif. Une fois celle-ci déterminée, il faut choisir la forme d'administration en pensant à la population-cible pédiatrique concernée. Enfin, on met au point une formule en prenant en considération les propriétés physico-chimiques du principe actif. Pour la fabrication de médicaments oraux liquides, la solubilité du principe actif joue un rôle-clé. La suspension est généralement la seule alternative pour les principes actifs peu solubles [19].

Les substances du «Top 30 des principes actifs» à usage pédiatrique, y compris le l'hydrate de chloral et l'indométacine, ont été subdivisées en deux catégories en fonction de leur solubilité dans l'eau (voir tableau 2).

Tableau 2: Hydrosolubilité des principes actifs [20-22]

Solubilité	Solubilité
Principes actifs très solubles dans l'eau	Captopril ²⁰ , hydrate de chloral ²⁰ , codéine phosphate hémihydrate ²⁰ , citrate de caféine ²⁰ , furosémide (pH>8) ²⁰ , glucose ²⁰ chlorure de potassium ²⁰ , losartan potassique ²⁰ , gluconate de magnésium ²² , morphine ²⁰ , benzoate de sodium ²⁰ , citrate de sodium ²⁰ , phényléphrine ²⁰ , propranolol ²⁰ , saccharose ²⁰ , vérapamil ²⁰
Principes actifs peu solubles dans l'eau	Acétazolamide ²⁰ , azathioprine ²⁰ , dapsone ²⁰ , dexaméthasone ²⁰ , énalapril ²⁰ , hydrochlorothiazide ²⁰ , indométacine ²⁰ , midazolam ²⁰ , mycophénolate mofétil ²⁰ , oméprazole ²⁰ , paracétamol ²⁰ , phénobarbital ²⁰ , tropicamide ²⁰ , spironolactone ²⁰ , tacrolimus ²² , valganciclovir ²² , voriconazol ²²

En plus des propriétés physico-chimiques du principe actif, la biodisponibilité conditionne souvent le choix de la voie d'administration et de la forme galénique. Certains principes actifs sont protégés par un brevet si bien qu'il faut avoir recours à la préparation originale pour fabriquer une préparation magistrale. Des facteurs financiers entrent également en ligne de compte. Ainsi, on aura recours au médicament prêt à l'emploi si le principe actif pur coûte plus cher.

Les principes actifs suivants de la liste du GT Pédiatrie ne sont pas disponibles ou ne doivent pas être utilisés pour la fabrication de préparations magistrales:

- acétazolamide, dapsone, mycophénolate mofétil, tacrolimus, valganciclovir, voriconazol [41].

Certains d'entre eux sont protégés par un brevet (p.ex. le valganciclovir, le voriconazol) ou la qualité des principes actifs proposés, comme l'acétazolamide et le tacrolimus, n'est pas satisfaisante¹.

Les fabricants de médicaments prêts à l'emploi n'utilisent pas forcément des principes actifs adaptés aux enfants. On renoncera donc, dans la mesure du possible, à utiliser ces produits pour fabriquer des préparations magistrales, des principes actifs inadaptés risquant d'entrer par inadvertance dans la composition des préparations pédiatriques lors de leur fabrication.

3.4.2 Excipients utilisés dans les formulations pédiatriques

Des excipients appropriés sont nécessaires pour fabriquer un médicament. Beaucoup de principes actifs couramment utilisés ne conviennent cependant pas aux enfants et peuvent provoquer des effets indésirables qui mettent leur vie en danger [9]. D'où l'importance du choix du principe actif pour le développement d'un médicament pédiatrique. Il faut impérativement vérifier l'adéquation aux enfants de tous les principes actifs utilisés dans les préparations pédiatriques [6]. La toxicité est évaluée en fonction de la quantité administrée par rapport au poids corporel. Ainsi, la part d'éthanol dans les préparations de vitamine D3 sous forme de gouttes peut aller jusqu'à 68% (VD). Sachant que l'on administre quatre gouttes par jour à un nourrisson pour prévenir le rachitisme, cela représente une dose journalière de 46 mg d'éthanol. Selon la formule de Widmark (volume de distribution 0,85, 46 mg d'éthanol), on évalue à 0,018 g pour mille le taux d'alcool dans le sang d'un nourrisson pesant 3 kg [23]. Soit une dose journalière infime, qui écarte tout danger toxicologique.

3.4.2.1 Agents conservateurs

Des agents conservateurs sont ajoutés aux médicaments liquides administrés par voie orale qui risquent d'être contaminés par des microbes. La plupart de ces substances ne sont pas adaptées aux enfants en raison de leur fort potentiel allergisant. Les parabènes souvent utilisés pour leur large spectre d'action sont eux aussi allergéniques. Etant donné l'immunisation des premiers mois de la vie contre les corps étrangers, il faut s'attendre à un risque élevé de sensibilisation. Les substances allergisantes doivent dès lors être évitées, en particulier chez le nourrisson. Dans la fabrication de médicaments destinés à des enfants plus âgés, on évitera également les conservateurs à potentiel allergisant qui peuvent provoquer des réactions anaphylactiques ou des crises d'asthme [4, 6, 9]. D'autres agents de ce type sont l'acide benzoïque ou le benzoate de sodium [6], le métabisulfite de sodium [4, 24], le thiomersal [25] et le chlorure de benzalkonium [4, 24].

¹ Un grand nombre de principes actifs sont produits en Chine ou en Inde (non conformes aux GMP, pas dans la qualité définie dans les recueils de médicaments). Une pharmacie d'hôpital n'étant généralement pas équipée pour réaliser une analyse complète, il faut donc choisir un fabricant qui propose un principe actif dans la qualité requise.

L'acide sorbique ou le sorbate de potassium, dont le potentiel de sensibilisation est moindre, sera donc préféré pour la fabrication de médicaments pédiatriques [19].

Quant à l'alcool de benzyle, c'est un conservateur beaucoup plus dangereux, qui peut même être mortel chez l'enfant. L'alcool benzylique est transformé par l'alcool-déshydrogénase en benzaldéhyde puis par l'aldéhyde-déshydrogénase en acide benzoïque. Or chez le nourrisson, l'activité de l'alcool-déshydrogénase et de l'aldéhyde-déshydrogénase est plus faible que chez l'adulte. Enfin, l'acide benzoïque conjugué à la glycine donne de l'acide hippurique. Cette conjugaison est incomplète chez l'enfant de moins de six mois. Un autre problème est la capacité de l'alcool benzylique et de ses sous-produits à franchir la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique sa forte neurotoxicité. Les symptômes d'une intoxication par l'alcool benzylique ont été décrits pour la première fois en 1981. Cette intoxication appelée «gasping syndrom» se traduit par une détresse respiratoire, une vasodilatation, une hypotension, des convulsions et une léthargie [4, 6, 24, 26].

3.4.2.2 *Agents de dissolution*

Un agent de dissolution ou co-solvant est une substance qui permet d'améliorer la solubilité d'autres substances.

Le propylène glycol est un co-solvant fréquemment utilisé. Inoffensif pour les adultes, il peut se révéler toxique chez l'enfant de moins de quatre ans, produire des effets neurotoxiques et irriter les muqueuses. Etant donné l'activité incomplète de l'alcool- et de l'aldéhyde-déshydrogénase durant les premières semaines de la vie, il peut y avoir accumulation de propylène glycol dans l'organisme. A cet âge, la barrière hémato-encéphalique est encore immature et plus perméable à de telles substances. A forte concentration, elles peuvent provoquer des convulsions, une arythmie cardiaque, des dommages hépatiques, voire la mort [6, 9, 24, 26].

L'éthanol est une autre substance fréquemment utilisée pour améliorer la solubilité des principes actifs. Son utilisation dans les formulations pédiatriques est très controversée parmi les experts. Chez le prématuré et le nouveau-né, la dégradation de l'alcool est ralentie du fait de l'activité réduite de l'alcool- et de l'aldéhyde-déshydrogénase. Ils peuvent également être hypersensibles à l'éthanol en raison de la barrière hémato-encéphalique encore immature [6, 26, 44]. Chez le petit enfant et l'enfant d'âge préscolaire, la dégradation de l'alcool est plus rapide. Aucun cas d'intoxication aiguë n'a été rapporté dans la littérature médicale avec des médicaments pédiatriques contenant de l'éthanol [6]. Aucune étude n'a toutefois été réalisée sur les effets d'un traitement de longue durée par des médicaments contenant de l'éthanol chez l'enfant.

L'utilisation d'huiles de ricin polyoxyéthylé, suspectées de provoquer des réactions anaphylactiques, n'est pas non plus dépourvue de risque. Il s'agit en outre d'excipients tensioactifs

susceptibles de produire des réactions croisées avec d'autres médicaments et d'agir sur les enzymes métabolisantes [6].

Des études *in vitro* ont montré que les excipients tels que les polysorbates pouvaient inhiber la P-glycoprotéine. Chez le prématuré et le nouveau-né, la fonction de la P-glycoprotéine est moins développée que chez l'adulte. L'utilisation dans des médicaments pédiatriques de polysorbates risque dès lors d'augmenter la biodisponibilité des principes actifs et donc la quantité qui franchit la barrière hémato-encéphalique. En revanche, aucune toxicité n'a été rapportée lors d'une utilisation par voie orale [6, 19, 44].

3.4.2.3 *Edulcorants*

Les édulcorants, qui permettent de masquer le goût acide ou amer d'un principe actif, sont très importants pour la fabrication de médicaments liquides oraux.

Le saccharose ne convient pas aux patients diabétiques ou intolérants au fructose. Le glucose ayant également besoin d'insuline pour se métaboliser est déconseillé chez les diabétiques. Ces deux édulcorants sont à éviter dans les formulations pédiatriques pour un traitement de longue durée car ils attaquent l'émail des dents et provoquent des caries [6, 19].

On utilise souvent aussi des substituts du sucre peu cariogènes et moins dépendants de l'insuline pour leur métabolisation. Le principal représentant de cette classe est le sorbitol qui est transformé en fructose. Le fructose, qui a une action hygroscopique, peut provoquer une diarrhée osmotique. Les enfants de moins de deux ans sont les plus vulnérables en raison du faible volume liquide de leur intestin, ce qui renforce l'effet osmotique [3, 4, 19].

La saccharine de sodium et le cyclamate de sodium sont des édulcorants de synthèse non cariogènes qui conviennent aux diabétiques. Ils sont suspectés de favoriser les carcinomes, ce qui n'a toutefois pas encore été prouvé dans des études cliniques [6, 19, 24].

L'aspartame est une source de phénylalanine qui ne convient pas aux enfants souffrant de phénylcétonurie, une maladie métabolique rare [3, 6, 24]. Mis à part cette réserve, l'aspartame est utilisé sans problème dans la fabrication des médicaments pédiatriques.

3.4.2.4 *Arômes et huiles essentielles pour le masquage du goût*

On dispose pour la fabrication de préparations magistrales d'un vaste choix d'arômes et d'huiles essentielles, qui doivent être utilisés avec discernement en raison de leur potentiel allergénique.

L'huile de menthe poivrée sert souvent à masquer le mauvais goût des médicaments. En plus de son effet allergénique, elle peut déclencher chez le nourrisson et le petit enfant un laryngospasme, également appelé réflexe de Kratschmer-Holmgren. Les substances fortement irritantes comme le menthol peuvent provoquer, par un réflexe olfactif-trijumeau, un

arrêt respiratoire suivi d'un arrêt cardiaque [42, 43]. L'huile de menthe poivrée ou menthol ne doit donc pas être administrée aux nourrissons. Le goût de la menthe poivrée étant trop prononcé pour les enfants, on évitera les formulations aromatisées à la menthe poivrée tout comme les médicaments au goût amer pour les préparations pédiatriques [3].

3.4.2.5 Excipients pour la fabrication de médicaments solides

Le dioxyde de titane, le dioxyde de silice et la cellulose microcristalline sont absorbés de l'intestin par persorption. L'analyse du rapport bénéfice-risque est rendue difficile par le faible nombre d'études menées à ce jour sur l'action à long terme de substances absorbées par persorption [6].

La povidone, un agent liant, est utilisée dans la fabrication de comprimés et de granulés. De petites quantités sont absorbées par l'intestin en dépit de son poids moléculaire très élevé (environ 20 000 daltons). Des études ont montré que la povidone se déposait dans le foie et dans les ovaires, sans que la preuve de sa dangerosité ait été faite [6]. Le Tableau 3 présente une sélection de principes actifs à risque pour l'enfant ainsi que pour d'autres catégories spéciales de patients.

Tableau 3: Sélection de principes actifs à risque pour l'enfant
HS=hypersensibilité, IF=intolérance au fructose, GI=gastro-intestinal

Principe actif	Voie d'administration	Convenance pour l'enfant	Toxicité potentielle
Agents conservateurs			
Chlorure de benzalkonium	orale, nasale, oculaire [4]	ne convient pas aux patients présentant une HS [4]	bronchoconstriction [4, 24]
Acide benzoïque (benzoate)	orale, topique [25]	ne convient pas aux prématurés et aux nouveau-nés [4]	allergène de contact, néphrotoxique, risque évent. d'hyperactivité [6]
Alcool benzylique	orale, parentérale [4]	contre-indiqué chez le prématuré, le nouveau-né et le petit enfant [4]	entre autres allergène de contact, neurotoxique, acidose métabolique [4, 24]
Parabènes	orale, parentérale, oculaire, topique [4]	ne conviennent pas au prématuré, au nouveau-né ou au petit enfant [4] (il existe de meilleures alternatives!)	allergies, dermatite de contact [4]
Sulfites/ Bisulfites	orale, parentérale [4]	ne conviennent aux patients présentant une HS. Déconseillés pour les enfants [4]	crises d'asthme, troubles GI [4, 24]
Agents solvants et dissolvants			
Ethanol	orale, parentérale [4]	ne convient pas aux enfants de moins de 6 mois [4, 19]	neurotoxique [4, 10]

Principe actif	Voie d'administration	Convenance pour l'enfant	Toxicité potentielle
Huile de ricin polyoxyéthyl-ique	topique, orale, [25, 27]	ne convient pas aux enfants de moins de 6 mois [4]	réactions anaphylactiques [4, 28]
Polyéthylène glycol	orale, parentérale [4]	ne convient pas aux enfants de moins de 6 mois [4]	acidose métabolique [4]
Polysorbate 20 et 80	parentérale [4]	ne convient pas aux enfants de moins de 6 mois [4]	insuffisance hépatique et rénale [4, 29]
Propylène glycol	orale, parentérale [4]	ne convient pas aux enfants de moins de 4 ans [9]	neurotoxique, irritant pour les muqueuses, hyperosmolarité [4, 19]
Edulcorants			
Aspartame	orale [4]	ne convient pas aux patients souffrant de phénylcétonurie [19, 24]	accumulation de phénylalanine → inhibe le développement du cerveau [30]
Fructose	orale [4]	ne convient pas aux patients souffrant d'une IF [4, 19]	cariogène [6]
Glucose	orale [4]	ne convient pas aux diabétiques [19]	cariogène, hyperglycémie [19]
Saccharine de sodium	orale [4]	convient sous réserve à tous les groupes d'âge	évent. Cancérigène [19, 24]
Saccharose	orale, parentérale [4]	ne convient pas aux diabétiques et aux patients souffrant d'une IF [4, 19]	cariogène, hyperglycémie [19]
Sorbitol	orale [4]	ne convient pas aux patients souffrant d'une IF [4, 19], convient sous réserve aux prématurés et aux nouveau-nés [3]	diarrhée osmotique [3]
Colorants			
Colorants azo-lés	orale [4]	ne convient pas aux patients présentant une HS [4]	urticaire, bronchoconstriction, angio-œdème [4]

3.4.3 Durée de conservation et stabilité à l'utilisation

Un autre critère important en plus du choix judicieux d'un excipient est sa stabilité chimique, physique et microbiologique. Dans les préparations magistrales et officinales, le délai de conservation et la stabilité à l'utilisation sont des critères importants car ils garantissent que le patient sera traité par une concentration de principe actif établie et que le produit ne contient pas de sous-produits toxiques. Pour obtenir une stabilité satisfaisante, le principe actif doit être compatible avec les excipients et le conditionnement primaire [31]. Les médica-

ments solides ont en général une meilleure stabilité de stockage que les médicaments liquides ou semi-solides.

On entend par durée de conservation la période de temps durant laquelle la qualité d'un médicament est garantie dans les conditions de stockage indiquées par le fabricant [32].

La plupart des pharmacies d'hôpitaux et des pharmacies publiques se reposent pour la durée de validité des médicaments sur les résultats des tests de stabilité effectués sur des formules identiques ou similaires. Dans certains cas, des tests de stabilité internes sont également réalisés pour vérifier la durabilité d'un médicament magistral ou officinal.

Il faut non seulement que la durée de validité d'une préparation soit suffisamment longue mais aussi que sa stabilité soit garantie dans des conditions d'utilisation réalistes dites «in use stability». On entend par là la période de temps durant laquelle un médicament peut être utilisé après l'ouverture d'un conditionnement multidose sans perte de qualité [33].

3.4.4 Concentration du principe actif

Le choix de la concentration du principe actif est déterminant pour le succès du traitement. La concentration d'une solution médicamenteuse doit être fixée de façon à ce que le dosage convienne au traitement de différents groupes d'âge et permette une adaptation de la dose. Il convient de noter que le volume d'une dose unique de solution médicamenteuse orale est de moins de cinq millilitres pour les enfants de moins de cinq ans et de moins de 10 millilitres pour les enfants de plus de cinq ans. Les jeunes patients accepteront plus facilement de prendre des quantités importantes d'un médicament s'il a bon goût [3].

3.4.5 Masquage du goût

D'après une étude danoise, les raisons le plus souvent invoquées pour arrêter un traitement chez l'enfant sont le mauvais goût du médicament et la difficulté à avaler les médicaments solides [34]. Cette étude rappelle l'importance du masquage du goût pour la compliance et le succès thérapeutique d'un médicament pédiatrique. Le rejet des saveurs amères ou salées par les nouveau-nés et les jeunes enfants est un réflexe de protection qui disparaît avec le temps [6].

En plus des procédés techniques susmentionnés, le goût désagréable d'un médicament peut être amélioré par des astuces pratiques. Par exemple, en mélangeant certains médicaments à une boisson (sirop, jus de fruits) juste avant de les administrer. Cette méthode de masquage dépend de la quantité de médicament nécessaire et de l'âge de l'enfant. Elle convient moins bien aux jeunes enfants, qui doivent boire la totalité de la boisson dans un laps de temps relativement court [17].

3.4.6 Osmolarité

L'osmolarité d'un médicament joue surtout un rôle dans le traitement des prématurés et des nouveau-nés. La littérature médicale rapporte un risque d'entérocolite nécrosante (NEC) avec les liquides hyperosmolaires oraux. On administrera donc oralement aux enfants présentant un risque élevé de NEC des liquides dont l'osmolarité est située dans une fourchette normale (de 250 à 350 mosmol/kg) [6, 35, 36].

3.4.7 Accessoires de dosage

Les accessoires de dosage pour les médicaments pédiatriques doivent permettre un dosage précis ainsi qu'une administration facile et contrôlable [3]. Ils sont particulièrement utiles pour les médicaments liquides administrés oralement. On trouve différents accessoires de dosage sur le marché, les plus courants sont les gobelets doseurs, les cuillères doseuses, les seringues doseuses et les compte-gouttes.

Cuillères traditionnelles

On n'utilise pratiquement plus de nos jours les cuillères à soupe ou à café traditionnelles comme accessoires de dosage en raison de la forte variation de doses due à la variété de forme et de volume de ces ustensiles domestiques [3, 9].

Compte-gouttes

On utilise fréquemment les flacons compte-gouttes pour des solutions médicamenteuses administrées en faibles quantités. Plusieurs facteurs déterminent la précision du dosage: l'angle dans lequel on tient le flacon ainsi que la viscosité et la densité de la formule sont déterminants. Etant donné les fréquentes erreurs de dosage avec un compte-gouttes, il vaut mieux avoir recours à un autre accessoire de dosage [3].

Gobelets doseurs et cuillères doseuses

Ces ustensiles sont très pratiques pour administrer des médicaments aux jeunes enfants et aux enfants plus âgés, puisqu'ils permettent de prendre des médicaments liquides sans les renverser [3]. La précision du dosage dépend dans ce cas des propriétés physiques du liquide administré (comme sa viscosité et sa tension superficielle). Etant donné la tension superficielle généralement élevée des formulations médicamenteuses et la faible mouillabilité de ces récipients, les erreurs de dosage sont fréquentes du fait que l'échelle volumétrique reste visible même quand le volume correct a été atteint. Si on les remplit jusqu'à ce que les gradations volumétriques disparaissent, il y a un risque de surdosage pouvant aller jusqu'à 150% [15, 37]. Ces accessoires de dosage ne sont donc pas adaptés à l'administration de médicaments avec un index thérapeutique étroit [3].

Seringues doseuses orales

Les seringues doseuses orales sont mieux adaptées au dosage de médicaments à index thérapeutique étroit [3] car elles ont un rapport plus faible entre surface et volume que les cuillères et gobelets doseurs, ce qui donne une plus grande précision de dosage [15]. Dans la mesure du possible, on devrait utiliser des seringues doseuses pour tous les médicaments oraux liquides.

3.4.8 Procédure de développement d'une préparation magistrale pédiatrique

La figure 1 présente une procédure possible pour développer un médicament pédiatrique. On a essayé de couvrir tous les points importants qui doivent être pris en compte pour mettre au point une formule destinée aux enfants dans une pharmacie d'hôpital ou en officine. Cette figure repose sur le schéma «Allgemeine Entwicklungsstrategie für kindgerechte Arzneizubereitungen zur peroralen Anwendung» de Breitzkreutz [6] ainsi que sur le schéma «Vorgehensweise beim Entwicklungsprozess einer Arzneistoffzubereitung» de la pharmacie de l'Hôpital universitaire de Bâle.

Le schéma se concentre sur les applications orales puisque le développement d'une solution aqueuse est toujours le premier choix en pédiatrie. Les voies d'administration rectale, nasale et parentérale occupent une place subsidiaire. Le développement de ces formes galéniques signifie généralement que l'administration par voie orale est impossible ou qu'une autre voie d'administration est expressément souhaitée.

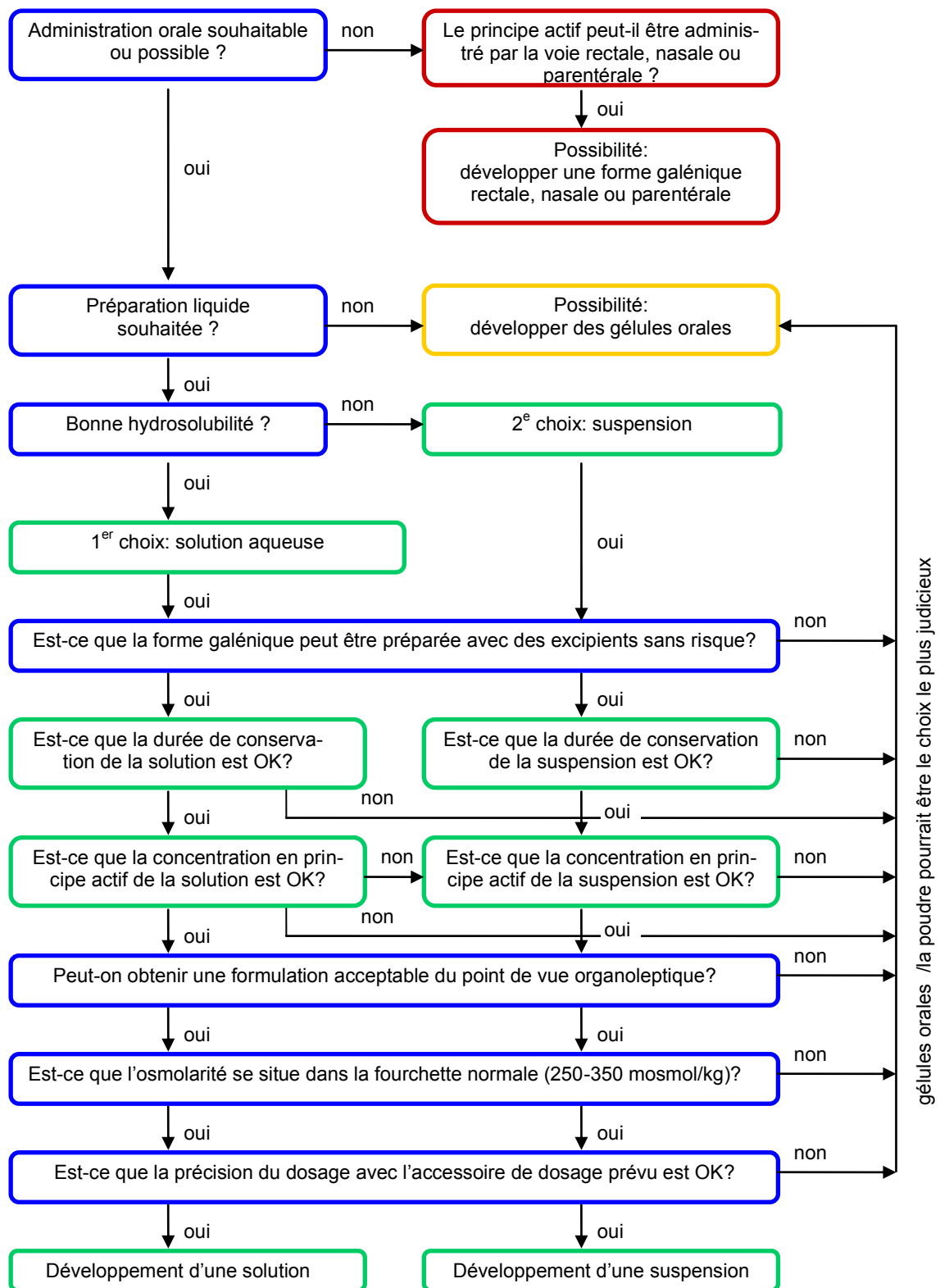


Figure 1: Exemple de procédure de développement d'une préparation pédiatrique

3.4.8.1 *Procédure utilisée dans la pratique*

Le développement d'un médicament pédiatrique selon le schéma ci-dessus est un processus long et dispendieux. Le quotidien d'un pharmacien hospitalier ne lui permet plus de consacrer autant de temps à développer un médicament. La plupart du temps, un médecin a besoin aussi rapidement que possible du principe actif souhaité, dans la forme thérapeutique appropriée pour traiter un enfant. Dans ce cas, le pharmacien hospitalier vérifie s'il n'existe pas des préparations magistrales standard du médicament souhaité. Il peut consulter pour ce faire des ouvrages (Formulaires) standardisés comme le «Neue Rezeptur-Formularium (NRF)» (Nouveau formulaire thérapeutique magistral) ou le «Formularium Helveticum (FH)».

Etant donné le temps pris pour développer des suspensions, on préfère recourir à des agents de suspension disponibles dans le commerce. Les plus courants sont l'association d'Ora-Sweet® ou d'Ora-Sweet SF® (sans sucre) avec Ora-Plus® des laboratoires Paddock. Pour un grand nombre de principes actifs, le fabricant de ces produits vendus dans le commerce fournit les formules accompagnées de données sur la stabilité et la durée de validité. Cela permet d'économiser un temps précieux, ce qui explique aussi l'utilisation largement répandue des agents de suspension dans la fabrication de préparations pédiatriques. Un inconvénient majeur de l'utilisation de produits prêts à l'emploi est que le pharmacien n'a aucun moyen d'influencer le choix des excipients. Pouvant contenir, par exemple, du méthylparabène pour assurer la stabilité microbienne, ces produits ne doivent pas être utilisés en néonatalogie et chez le jeune enfant [38-40]. Enfin, l'osmolarité d'Ora-Sweet® (3240 mosmol/kg) et d'Ora-Sweet SF® (2150 mosmol/kg), qui dépasse largement la fourchette normale et augmente ainsi le risque d'entéocolite nécrosante (NEC) [voir 3.4.6], rend également leur utilisation problématique en néonatalogie [39, 40].

4 „Le Top 30 des principes actifs“ à usage pédiatrique

Principe actif	Dosage	Forme galénique	Taille de l'emballage
Acetazolamide	5 mg/ml	Suspension orale	60 ml
Azathioprine	25 mg/ml	Suspension orale	100 ml
Captopril	1 mg/ml	Solution orale	60 ml / 100 ml
Codéine ou Phosphate de codéine	2.5 mg/ml bis 30 mg/ml	Solution orale	10 ml bis 200 ml
Citrate de caféine	10 mg/ml	Amp. et solution orale	5 ml bzw. 50 ml
Dapsone	5 mg/ml	Suspension orale	200 ml
Dexaméthasone	0.2 mg/ml bis 2 mg/ml	Solution orale ou Suspension orale	30 ml bis 100 ml
Enalapril	1 mg/ml	Solution orale	50 ml
Furosémide	4 mg/ml oder 10 mg/ml	Solution orale	50 ml
Glucose	300 mg/ml	Solution orale	30 ml / 200 ml
Hydrochlorothiazide	5 mg/ml	Solution orale ou Suspension orale	50 ml bis 100 ml
Chlorure de potassium	7.50%	Solution orale	250 ml
Losartan	2.5 mg/ml	Suspension orale	200 ml
Gluconate de magnésium	0.25 mmol/ml	Solution orale	100 ml
Midazolam	2 mg/ml	Solution orale/gouttes	10 ml bis 100 ml
Midazolam	5 mg/ml bis 20 mg/ml	Solution nasale ou Spray nasale	1 ml bis 10 ml
Morphine HCl	1 mg/ml bis 10 mg/ml	Solution orale	10 ml bis 200 ml
Mycophénolate de mofétilum	200 mg/ml	Suspension orale	50 ml
Benzoate de sodium	30 mg/ml oder 225 mg/mL	Sol. perf.	500 ml oder 20 ml
Citrate de sodium	0.3 mol	Solution orale	30 ml
Oméprazole	2 mg/ml	Solution orale ou Suspension orale	50 ml
Paracétamol	10 / 15 / 20 / 30 mg	Suppositoires	10 Supp
Phénobarbital	4 mg/ml oder 10 mg/ml	Solution orale ou Suspension orale	15 ml oder 50 ml
Phényléphrine/Tropicamide	2.5% / 0.5%	Collyre	2 ml oder 10 ml
Propranolol	2 mg/ml	Solution orale	50 ml
Saccharose (pour tétine)	20%	Ampoules	5 ml
Spironolactone	2 mg/ml, 5 mg/ml oder 10 mg/ml	Solution orale ou Suspension orale	50 ml oder 100 ml
Tacrolimus	0.5 mg/ml	Suspension orale	100 ml / 60 ml
Valganciclovir	20-100mg/ml	Suspension orale	100 ml
Vérapamil	2 mg/ml	Solution orale	100 ml
Voriconazole	40 mg/ml	Solution orale	14 ml

Figure 1: Le Top 30 des principes actifs à usage pédiatrique (aimablement mis à disposition par le GT Pédiatrie)

5 Littérature

1. Speer CP, Gahr M.: Pädiatrie., 3. vollständig neu bearbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2009: 439-440,1130-1138.
2. International Conference on Harmonisation (ICH) (2000): Guidance for Industry E11: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006): Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population. EMEA. London.
4. Breitzkreutz J, Boos J: Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2007, 4(1):37-45.
5. Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis., 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007: 242, 795,1793-1797.
6. Breitzkreutz J: Kindgerechte Arzneizubereitungen zur peroralen Anwendung. Habilitationsschrift. Münster: Westfälischen Wilhelms-Universität; 2004.
7. Fachinformation Panadol® Junior. Arzneimittelkompendium der Schweiz®, www.kompendium.ch; Stand 17.Mai.2011
8. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE: Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003, 349(12):1157-1167.
9. Breitzkreutz J, Kleinebudde P, Boos J: Kindgerechte Arzneiformen: Arzneimitteltherapie für alle. *Pharmazeutische Zeitung online*. Online Artikel vom 12.08.2002; Stand 17.5.2011.
10. Rietbrock N, Staib AH, Loew D et al.: *Klinische Pharmakologie: Arzneitherapie.*, 4. Auflage. Darmstadt: Steinkopff-Verlag; 2001: 100.
11. Gasser B: Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie. Masterarbeit. Universität Basel; 2008.
12. Schewior-Popp S, Fischer R: *Examen Pflege. Schriftliche Prüfung Tag 1*, 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007: 99.
13. Lein A: Nachschlagen lohnt sich. *Pharmazeutischen Zeitung online*. Artikel von 2009, Stand 17.5.2011.
14. Bruns C: Rezeptur- und Defekturzneimittel. Therapieoptionen für pädiatrische Patienten. *Pharm Unserer Zeit* 2009, 38(1):38-42.
15. Breitzkreutz J: Arzneiformen für Kinder. Nach der EU-Reform. *Pharm Unserer Zeit* 2009, 38(1):30-37.
16. Schäfer C: Arzneimittelanwendung bei und mit Kindern. Nein, meine Tropfen nehm' ich nicht! *Pharmazie in unserer Zeit*; 2009, Volume 38(1):74-82.
17. Wagner R, Frey OR: Arzneimittelanwendung bei Kindern und Jugendlichen. *Therapeutische Umschau* 2006, Band 63(6):411-418.
18. Herstellerinformation: MAD®. Mucosal Atomization Device; (Wolf Tory Medical, Inc.). (Stand 17.5.2011).
19. Barnscheid L: Kindgerechte Arzneizubereitungen mit diuretischen Wirkstoffen. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2007.
20. Europäische Arzneibuch-Kommission (Hrsg.): *Europäische Pharmakopöe* 6. (Ph. Eur. 6); 2008.
21. von Bruchhausen F, Ebel S, Frahm AW, Hackenthal E: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: Folgeband 5: Stoffe L-Z*, 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1999: 64.
22. O'Neil MJ, Smith A, Heckelmann P: Merck&Co., Inc. (Hrsg.): *The Merck Index. A Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 14. Auflage. Whitehouse Station, New Jersey: Elvisier; 2006: 769, 1550,1703,1728,

23. Franz E: Vitamine D im Säuglingsalter- alkoholische oder ölige Tropfen., Pharmajournal 2007(n°12):5-7.
24. American Academy of Pediatrics."Inactive" ingredients in pharmaceutical products. Committee on Drugs., Pediatrics 1985, 76(4):635-643.
25. Wade A, Weller PJ: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2. Auflage. Washington (D.C.): American Pharmaceutical Association; London: The Pharmaceutical Press; 1994.
26. Nahata MC: Safety of "inert" additives or excipients in paediatric medicines. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009, 94(6):F392-393.
27. BASF (The chemical Company); ChemTrade GmbH Pharma Ingredients & Services Lieferprogramm 2011. 2001.
28. Dye D, Watkins J: Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL., Br Med J 1980, 280(6228):1353.
29. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA: Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? Gut 1993, 34(4):565-566.
30. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM: Lehninger Biochemie., 3.Auflage. Berlin: Springer-Verlag; 2005: 699.
31. Ortwein I.: Das Arzneimittel: Der Pharmazeutische Betrieb., Aulendorf: Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften; 2001: 39-41.
32. Schwendinger J, Schaaf D, Marschall-Kunz B, Walz-Schreiber B (eds.): Haltbarkeits- und Herstellungsdaten deutscher Arzneimittel., 15. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 1995: XV-XVI (APV-Richtlinie)
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2001): Note for Guidance on In-use stability testing of human medicinal products., London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001: 1
34. Steffensen GK, Pachai A, Pedersen SE: Peroral drug administration to children--are there any problems?, Ugeskr Laeger 1998: (nur Abstract engl.), 160(15).
35. Mihatsch WA, Franz AR, Pohlandt F: Frühzeitige enterale Ernährung bei sehr kleinen Frühgeborenen ist nicht mit nekrotisierender Enterokolitis assoziiert. In: Monatsschrift Kinderheilkunde. vol. 50: Springer Medizin Verlag; 2002:724-733.
36. Ernst JA, Williams JM, Glick MR, Lemons JA: Osmolality of substances used in the intensive care nursery., Pediatrics 1983, 72(3):347-352.
37. Griessmann K, Breitzkreutz J, Schoettler P, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M: Amoxicillin-trockensäfte- Dosierungsgenauigkeit und sichere Handhabung., In: Monatsschrift Kinderheilkunde. vol. 153; 2005: 735-740.
38. Produktinformation: Ora-Plus; Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc; 1992.
39. Produktinformation: Ora-Sweet. Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc; 2004.
40. Produktinformation: Ora-Sweet SF. Minneapolis, MN: Paddock Laboratories, Inc; 2004.
41. Liste: Cyntos Rezeptursubstanzen; Aufstellung erhältlicher Rezeptursubstanzen mit Angabe zur Qualität (Ph.Eur.,DAC, Intern)
42. Roche Lexikon Medizin-Online; Suchbegriff: Kratschmer(-Holmgren)-Reflex. <http://www.tk.de/rochelexikon/>. Stand 11.Mai.2011.
43. Kraft K: Stellenwert pflanzlicher Antitussiva und Expektorantien-Symptomatische Phytotherapie bei Husten, Pharmazie in unserer Zeit, 2008, 37(6):482.
44. Fabiano, V., C. Mameli, et al. (2011). "Paediatric pharmacology: Remember the excipients." Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society 63(5): 362-365.