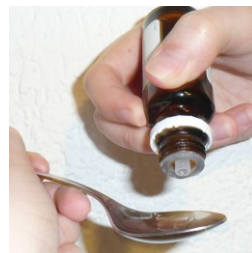




Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen



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

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Zusammenfassung	5
2 Einleitung	6
3 Theoretische Grundlagen	7
3.1 Alterseinstufungen	7
3.2 Pharmakokinetik von Kindern	7
3.2.1 Absorption	7
3.2.2 Distribution	9
3.2.3 Arzneistoffmetabolismus.....	9
3.2.4 Renale Elimination von Arzneistoffen.....	10
3.3 Vor- und Nachteile verschiedener Arzneiformen zur Behandlung von Kindern	10
3.3.1 Orale Darreichungsformen.....	10
3.3.2 Nasale Darreichungsformen	12
3.3.3 Rektale Darreichungsformen	13
3.3.4 Parenterale Darreichungsformen	13
3.3.5 Okulare Darreichungsformen	13
3.4 Entwicklung einer kindgerechten Arzneistoffzubereitung	14
3.4.1 Eigenschaften des Wirkstoffs.....	14
3.4.2 Hilfsstoffe in kindgerechten Formulierungen	15
3.4.3 Haltbarkeit und Gebrauchsstabilität	20
3.4.4 Wirkstoffkonzentration	21
3.4.5 Geschmacksmaskierung.....	21
3.4.6 Osmolarität	21
3.4.7 Dosierungshilfsmittel.....	22
3.4.8 Vorgehensweise bei der Entwicklung einer pädiatrischen Magistralrezeptur	23
4 „Liste der Top 30 Arzneistoffe“ für Kinder	26
5 Literaturverzeichnis	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ad	hinzugeben, bis auf ... auffüllen
AG	Arbeitsgruppe
FH	Formularium Helveticum
FI	Fructoseintoleranz
GI, GIT	Gastrointestinal, Gastrointestinaltrakt
GSASA	Gesellschaft Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker
HS	Hypersensitivität
MAD	Mucosal Atomization Device
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
q.s.	Quantum satis (ausreichende Menge)
SF	Sugar free
SGP	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie
ZNS	Zentralnervensystem

1 Zusammenfassung

Für die Behandlung von Kindern fehlen häufig Medikamente in der gewünschten Dosierung oder Arzneiform. Die Rezepturherstellung für Kinder ist deshalb noch heute weit verbreitet. Dabei trifft der Leitspruch „Kinder sind keine kleinen Erwachsene“ auch für die Entwicklung von pädiatrischen Magistralrezepturen zu. Kinder durchleben altersabhängige Entwicklungsvorgänge, wodurch sich beispielsweise deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Arznei- und Hilfsstoffen ergeben können.

In dieser Rezepturensammlung sollen die häufigst hergestellten pädiatrischen Rezepturen für Kinder erfasst werden.

Insgesamt wurden von neun Schweizer Spitalapotheken die entsprechenden Rezepturen eingeholt und nach einem Bewertungssystem beurteilt, welches sechs Kriterien umfasst. Basierend auf dieser Bewertung wurde entschieden, ob die Arzneiformulierung ein Kandidat für die Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen ist oder eine Optimierung der Rezeptur erfolgen muss.

Es wurden total 121 Rezepturen von 30 verschiedenen Wirkstoffen im Rahmen einer Masterarbeit erfasst und bewertet. Magistralrezepturen von neun Arzneistoffen entsprechen den festgelegten Kriterien eines Kinderarzneimittels und wurden daher in die Sammlung aufgenommen.

2 Einleitung

Von vielen in der Pädiatrie benötigten Wirkstoffen sind keine Fertigarzneimittel in der gewünschten Dosierung oder Arzneiform kommerziell erhältlich. Die Rezepturherstellung für Kinder hat deshalb noch heute einen hohen Stellenwert. Häufig werden Spitalapotheken mit der Herstellung eines kindgerechten Arzneimittels des benötigten Arzneistoffs beauftragt. Vielfach fehlt allerdings eine anerkannte Monographie, weshalb die Herstellung von Rezepturarzneimitteln für Kinder in Schweizer Spitätern meist nach einer eigenen entwickelten Magistralrezeptur erfolgt. Diese Masterarbeit soll dazu beitragen, dass in Zukunft die Herstellung von Kinderarzneimitteln in allen Schweizer Spitalapotheken nach einheitlichen standardisierten und geprüften Rezepturen erfolgen kann.

Ausgangslage dieser Rezepturensammlung ist eine Liste mit den 30 am meist verwendeten Arzneistoffen („Top 30 Arzneistoffe“) für die Herstellung von pädiatrischen Arzneiformulierungen, welche durch die Arbeitsgruppe (AG) Pädiatrie der Gesellschaft für Schweizerische Amts- und Spitalapotheker (GSASA) zusammengestellt und von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) validiert wurde. Neben den verwendeten Arzneistoffen enthält die Liste Angaben zu den herstellenden Spitalapotheken, zur galenischen Form, Wirkstoffkonzentration und Packungsgrösse [siehe Kapitel 4]. Die Darreichungsform Kapsel wurde durch die AG Pädiatrie bewusst ausgeklammert, da diese Arzneiform in der Regel keine galenischen Probleme bereitet.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Alterseinstufungen

Ein Kind durchlebt verschiedene Entwicklungsphasen. Jede dieser Phasen weist spezifische entwicklungsphysiologische Besonderheiten auf, welche bei der Entwicklung und Verabreichung von pädiatrischen Medikamenten berücksichtigt werden müssen [1]. Für die Klassifizierung und Beschreibung der verschiedenen Entwicklungsphasen werden üblicherweise Alterseinstufungen verwendet. Die Guidance for Industry E11 „Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population“ hat die folgende Einteilung gewählt, welche ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde [2].

Tabelle 1: Altersklassifikation nach der Leitlinie E11 [2]

Entwicklungsstadium	Alter
Frühgeborene	Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche
Neugeborene	0-27 Tage
Kleinkinder	1-23 Monate
Kinder	2-11 Jahre
Adoleszenten	12-18 Jahre

Für die Bewertung der Eignung von Arzneiformen ist es zudem sinnvoll die Altersgruppe „Kinder“ zu unterteilen. Zwischen dem zweiten und elften Lebensjahr gibt es deutliche Unterschiede in der Fähigkeit, bestimmte Arzneiformen einzunehmen. Aus diesem Grund wurde diese Alterskategorie in die Gruppen Vorschulkinder (zwei bis fünf Jahren) und Schulkinder (sechs bis elf Jahren) aufgeteilt [3].

3.2 Pharmakokinetik von Kindern

Im Vergleich zum Erwachsenen weisen Kinder altersabhängige Unterschiede in der Pharmakokinetik auf. Bei Adoleszenten dagegen ergeben sich kaum noch Abweichungen bezüglich der Anatomie und Physiologie vom Erwachsenen.

3.2.1 Absorption

Orale Absorption

Kinder erhalten häufig orale Arzneiformulierungen. Die Bioverfügbarkeit ist dabei vom pH-Wert des Magens, der bakteriellen Darmbesiedelung und auch von der Aktivität arzneistoffmetabolisierender Enzyme abhängig [1].

Säuglinge bis zu einem Jahr besitzen eine geringere Magensäureproduktion. Ihr Magen weist einen pH-Wert zwischen fünf und sieben auf [4]. Des Weiteren ist auch der Darm nur spärlich mit Bakterien besiedelt. Die Absorption von basischen nichtionisierten Medikamen-

ten wird aufgrund des erhöhten pH-Wertes begünstigt [1, 5]. Aus diesen Gründen ist die orale Resorption von Arzneistoffen bei Früh- und Neugeborenen unsicher.

Im Alter von sechs bis acht Monaten sind die Magenentleerungszeit und die Darmmotilität von Kindern unregelmässig [5]. Dies beeinflusst vor allem die Absorptionsgeschwindigkeit, allerdings nicht das Absorptionsausmass des Wirkstoffs.

Neben der gastrointestinalen Absorption gibt es einen weiteren intestinalen Aufnahmeprozess, welcher als Persorption oder Volkheimer-Herbst-Effekt bezeichnet wird. Unter Persorption versteht man die Aufnahme von Substanzen in partikulärer Form aus dem Darm in die systemische Zirkulation. Dieser Prozess ist altersabhängig. Eine Studie aus dem Jahr 1993 zeigte, dass bei jungen Erwachsenen die Persorptionsrate gegenüber älteren Personen doppelt so hoch ist [6]. Bei Kindern wurden bisher keine Studien zur Persorption durchgeführt, allerdings muss man mit hohen Persorptionsraten für Kinder rechnen. Das Endothel des Dünndarms ist bei Kindern lückenhaft und auch der Anteil an lymphatischem Gewebe im Darm ist im Vergleich zum Erwachsenen erhöht. Diese physiologische Besonderheit ist für Kinder in den ersten Lebensmonaten wichtig, da sie durch die Aufnahme von Immunglobulinen aus der Muttermilch den wertvollen Immunschutz erhalten [6].

Rektale Absorption

Der rektale Absorptionsmechanismus unterliegt keinem altersspezifischen Anpassungsvorgang [5]. Allerdings ist die rektale Bioverfügbarkeit vieler Arzneistoffe im Vergleich zur oralen häufig geringer. Zudem kann die rektale Absorption je nach Patient schwanken. Aus diesen Gründen ist die rektale Applikationsroute vieler Arzneimittel nicht empfehlenswert. Beispielsweise beträgt die rektale Bioverfügbarkeit von Paracetamol im Vergleich zur oralen Bioverfügbarkeit lediglich 68% [7].

Intramuskuläre Absorption

Die Intramuskuläre Absorption ist abhängig von der Muskeldurchblutung. Dabei gibt es Hinweise, dass die Muskeldurchblutung bei Frühgeborenen und auch bei kranken Kindern reduziert ist [8]. Es ist möglich, dass durch die Verzögerung der Absorption für bestimmte Medikamente nicht ausreichend hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden können. Allerdings weist der Skelettmuskel von Säuglingen eine höhere Kapillardichte auf. Deshalb kann die intramuskuläre Aufnahme von bestimmten Stoffen, wie zum Beispiel Amikacin, bei Neugeborenen effizienter sein als bei älteren Kindern [8].

Topische Absorption

Die Haut von Neugeborenen und Kleinkindern liegt stark hydratisiert vor. Die Hauptpermeationsbarriere, das Stratum corneum, ist bei Kindern unvollständig ausgebildet. Zudem besitzen Kinder im Verhältnis zu ihrem Gewicht eine grössere Körperoberfläche [5, 9]. Aus diesen

Gründen ist die Aufnahme von Stoffen über die Haut bei Kindern erhöht und es besteht schnell die Gefahr einer systemischen Vergiftung [5].

Nasale Absorption

Nasalia werden sowohl für die topische als auch für die systemische Anwendung eingesetzt. Die Bioverfügbarkeit für eine systemische Anwendung ist dank der stark durchbluteten Nasenschleimhaut möglich. Allerdings kann es bei einer topischen Anwendung aufgrund der gut durchbluteten Nasenschleimhaut zu systemischen Nebenwirkungen kommen [3, 4]. Des Weiteren können Wirk- und Hilfsstoffe die empfindliche Nasenschleimhaut reizen. Auch Schnupfen kann ein Problem darstellen, da dadurch die Absorption von topischen wie auch von systemisch eingesetzten Medikamenten vermindert sein kann [3].

3.2.2 Distribution

Die Körperzusammensetzung, die Plasmaproteinbindung und die aktiven Transportmechanismen unterliegen altersabhängigen Veränderungen [8].

Sowohl der Anteil an Gesamtkörperwasser als auch der Anteil an extrazellulärem Körperwasser sind bei Neugeborenen und bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten höher als beim Erwachsenen. Hydrophile Arzneistoffe besitzen dadurch ein grösseres Verteilungsvolumen. Aus diesem Grund kann die Plasmakonzentration von hydrophilen Arzneistoffen bei Neugeborenen und jüngeren Säuglingen erniedrigt sein [8].

Ausserdem ist der Körperfettanteil von älteren Säuglingen und Kleinkindern höher als bei Erwachsenen. Dadurch können sich lipophile Arzneistoffe in einem grösseren Volumen verteilen, wodurch die Plasmakonzentration sinkt [3, 8].

Auch die Plasmaproteinbindung spielt für die Verteilung bzw. für die Plasmakonzentration eines Arzneistoffs eine wichtige Rolle. Das Blut von Neugeborenen und jungen Säuglingen enthält einen niedrigeren Anteil an Plasmaproteinen, insbesondere von Albumin. Dies führt bei Arzneimitteln mit hohem Plasmaproteinbindungsanteil zu höheren freien Arzneistoffkonzentrationen im Blutplasma [8].

Bei Früh- und Neugeborenen ist die Funktion des P-Glycoproteins im Vergleich zum Erwachsenen reduziert. Dadurch können Arzneistoffe verstärkt aus dem Darm absorbiert werden bzw. die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Diese physiologische Unreife der Blut-Hirn-Schranke kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen und zu Nebenwirkungen im Zentralnervensystems (ZNS), wie zum Beispiel Neurotoxizität, führen [6].

3.2.3 Arzneistoffmetabolismus

Auch die Aktivität der Leberenzyme ist abhängig vom Entwicklungsstadium des Kindes. Dabei ist die Aktivität vieler Cytochrom P-450 Isoenzyme in den ersten beiden Lebensmonaten reduziert. Allerdings steigt die Aktivität der Cytochrom P-450 Isoenzyme mit zunehmendem

Alter an und kann bei Kindern über einem Jahr sogar höher sein als bei einem Erwachsenen [3, 8]. Die Aktivität der Alkoholdehydrogenase ist zum Zeitpunkt der Geburt noch deutlich reduziert und beträgt nur drei bis vier Prozent der Norm eines Erwachsenen [5, 10].

Auch typische enzymatische Konjugationsreaktionen wie die Glucuronidierung sind bei reifen Neugeborenen reduziert und fehlen bei Frühgeborenen praktisch vollständig. Die Aktivitäten anderer Konjugationsreaktionen wie beispielsweise die Sulfatkonjugation, sind allerdings bereits ab dem Zeitpunkt der Geburt mit derjenigen eines Erwachsenen vergleichbar [5].

3.2.4 Renale Elimination von Arzneistoffen

Die Nierenfunktion unterliegt ebenfalls altersabhängigen Entwicklungsvorgängen. Dabei ist die glomeruläre Filtration bei Frühgeborenen und Säuglingen noch unreif. Durch die reduzierte Nierenfunktion können Arzneistoffe, welche über die Nieren ausgeschieden werden, akkumulieren und sogar toxisch wirken [8]. Erst im Alter von sechs bis zwölf Monaten ist die glomeruläre Filtrationsrate, in Relation zur Körperoberfläche, mit derjenigen eines Erwachsenen vergleichbar [3].

3.3 Vor- und Nachteile verschiedener Arzneiformen zur Behandlung von Kindern

3.3.1 Orale Darreichungsformen

Für die Behandlung von Kindern steht eine grosse Anzahl verschiedener oraler Darreichungsformen zur Verfügung. Hierzu gehören unter anderem Lösungen, Suspensionen, Pulver, Granulate, Kapseln und Tabletten. Zu den in Schweizer Spitälern am häufigsten verwendeten oralen Arzneiformen bei Kindern gehören Kapseln, gefolgt von Suspensionen und Lösungen [11].

Flüssige Formulierungen - Lösungen und Suspensionen

Zu den wichtigsten Vorteilen von flüssigen Arzneiformen gehören die Möglichkeit der Dosisadaptation sowie die gute Schluckbarkeit [3, 6]. Flüssige Formulierungen werden deshalb besonders häufig bei Neugeborenen und Kleinkindern eingesetzt [6]. Da Frühgeborene, die vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen, häufig Mühe mit der Koordination von Saugen, Schlucken und Atmen haben, erfolgt die Ernährung und die Gabe von oralen Medikamenten durch eine Magensonde [12].

Häufig weisen die zu applizierenden Arzneistoffe einen bitteren Geschmack auf. Dieser sollte insbesondere bei oralen Liquida mit Hilfe geeigneter technologischer Massnahmen kaschiert werden [9].

Flüssige Formulierungen weisen im Allgemeinen eine schlechte mikrobielle Stabilität auf. Für die Erhöhung der mikrobiologischen Stabilität werden meist Konservierungsmittel eingesetzt.

Allerdings kann die Verwendung solcher Hilfsstoffe bei Kindern, vor allem für Früh- und Neugeborene, problematisch sein [siehe Kapitel 3.4.2.1].

Ein weiterer Nachteil ist, dass retardierte Arzneiformen als flüssige Arzneiformulierungen nicht möglich sind.

Lösungen

Lösungen besitzen einige Vorteile gegenüber Suspensionen. Sie enthalten im Gegensatz zu Suspensionen keine Partikel. Aus diesem Grund bereiten sie weder Schluckbeschwerden noch besteht die Gefahr einer Partikelaspiration [6]. Ausserdem ist eine gleichbleibende Arzneistoffkonzentration während der gesamten Verwendungsdauer gewährleistet.

Leider sind viele Arzneistoffe nicht oder nur schlecht wasserlöslich, so dass nur unter Verwendung von Lösungsvermittlern wie Propylenglykol oder Ethanol eine echte Lösung entwickelt werden kann. Der Einsatz dieser Stoffe ist für Kinder eher als problematisch anzusehen [siehe 3.4.2.2].

Suspensionen

Im Vergleich zu Lösungen, lassen sich mit Hilfe von Suspensionen meist höhere Wirkstoffkonzentrationen erzielen [3]. Für eine ausreichende Dosierungsgenauigkeit muss die Suspension vor dem Gebrauch ausreichend resuspendiert werden. Dadurch wird sichergestellt, dass der Patient mit der ausgewiesenen Wirkstoffkonzentration behandelt wird. Im Allgemeinen handelt es sich bei Suspensionen um Systeme, die oft Schwierigkeiten in der physikalischen Stabilität aufweisen.

Feste Formulierungen: monolithische Kapseln und „Kapselinhalt“ (abgetrenntes Pulver)

Feste Arzneiformen weisen eine hohe Lagerstabilität auf. Zudem besitzen sie eine hohe Dosiergenauigkeit. Die Herstellung von Kapseln ist zwar technologisch wenig problematisch, allerdings werden für die Behandlung von Kindern unterschiedlichen Alters, verschiedene Dosierungsstärken benötigt.

„Kapselinhalt“ (abgetrenntes Pulver)

Für die Behandlung von Neugeborenen und Kleinkindern wird der Kapselinhalt ausgeleert und mit Flüssigkeit oder Nahrung suspendiert. Hierzu wird die Kapsel direkt vor der Verabreichung geöffnet, der Inhalt entleert und anschliessend mit Muttermilch, Nahrung oder etwas Wasser suspendiert. Die Zubereitung, also das Öffnen und Entleeren sowie die anschliessende Suspendierung bereitet allerdings vor allem ungeübten Eltern Schwierigkeiten [13, 14].

Monolithische Kapseln

Die schlechte Schluckbarkeit ist das häufigste Problem der monolithischen Kapseln. Die Fähigkeit von Kindern, Tabletten oder Kapseln schlucken zu können, ist abhängig vom Ge-

sundheitszustand und vom Alter. Generell wird angenommen, dass Kinder ab sechs Jahren Tabletten und Kapseln schlucken können [3].

Im Gegensatz zu kleinen Kindern bevorzugen junge Erwachsene die Einnahme von (monolithischen) Kapseln. Sie sind praktisch in der Handhabung, angenehm in der Anwendung und lassen sich leichter in den Alltag integrieren.

3.3.2 Nasale Darreichungsformen

Es gibt Arzneimittel zur lokalen aber auch zur systemischen Anwendung in der Nase. Nasalia für den systemischen Einsatz sind für unkooperative Kinder gut geeignet und vor allem eine attraktive nicht-invasive Applikationsmöglichkeit. Zudem wird im Vergleich zur oralen Gabe ein schnellerer Wirkeintritt erzielt und die Kaschierung eines unangenehmen Arzneistoffgeschmacks entfällt [15].

Nasale Verabreichungen können aber auch zu unerwünschten systemischen und lokalen Effekten führen. Sie können unter anderem die Schleimhaut reizen oder auch lokale Schmerzen verursachen. Ausserdem ist es möglich, dass sie bei Schnupfen, wenn zu viel Nasensekret vorhanden ist, unwirksam sind [3].

Die Produktion nasaler Darreichungsformen erweist sich für eine Spitalapotheke allerdings meist aufwendig und ist dadurch teurer als die Herstellung oraler Arzneiformulierungen.

Nasentropfen

Nasentropfen sind zur Einträufelung in die Nasenhöhle bestimmt. Früher wurden als Dosierungshilfsmittel für Nasentropfen Glaspipetten verwendet. Aufgrund der ungenauen Dosierungsmöglichkeit sind sie allerdings nicht für hochpotente Wirkstoffe geeignet [3]. Mit Hilfe des patentierten Dosiertropfers Nasivin®, ein speziell für Säuglinge entwickeltes Dosiersystem, lassen sich Nasentropfen genau dosieren. Der Dosiertropfer wird vor der Nase ange-setzt und ein exakt abgemessener Tropfen Arzneistofflösung wird frei, der Tropfen „springt“ von dem Dosiersystem in die Nase („springende Tropfen“). Diese Arzneiform ist besonders gut für Neugeborene und Kleinkinder geeignet, da sie auch im Liegen behandelt werden können [15-17].

Nasenspray

Nasensprays werden mittels eines Sprühapparats in die Nasenhöhle appliziert und erlauben eine hohe Dosierungsgenauigkeit. Einige Sprühapparate können nur im Sitzen oder Stehen appliziert werden. Andere Applikationssysteme können auch lageunabhängig verabreicht werden [16, 17]. Positionsunabhängige nasale Applikationssystemen, wie beispielsweise das Mucosal Atomization Device (MAD) System, eignen sich ebenfalls für die Behandlung von Säuglingen und bewusstlosen Patienten. Durch die feine Drüse des Systems wird das Medikament vernebelt und kann sich so optimal auf der Schleimhaut verteilen und absorbiert werden [18].

3.3.3 Rektale Darreichungsformen

Rektalia können sowohl zur lokalen wie auch zur systemischen Verabreichung von Wirkstoffen verwendet werden. Der rektale Verabreichungsweg ist von Vorteil, wenn ein Patient zum Beispiel Schluckstörungen, Übelkeit und Erbrechen bzw. Magenprobleme hat [3]. Zudem ist wie bei der nasalen Verabreichung keine Geschmacksmaskierung erforderlich. Die rektale Absorption unterliegt keinem altersspezifischen Anpassungsvorgang, allerdings weisen einige Arzneistoffe bei rektaler Gabe eine langsamere Anflutung und eine verringerte Bioverfügbarkeit gegenüber der oralen Applikation auf. Dadurch kann ein reduzierter und verzögerter Wirkeintritt die Folge sein [17].

Suppositorien

Die Anwendung von Suppositorien ist vor allem bei Eltern von Neugeborenen und Kleinkindern beliebt, da die Verabreichung einfach erfolgt und die Kinder ihre Verabreichung nicht verweigern können [9]. Allerdings handelt es sich bei Suppositorien um fixe Einzeldosen, die nicht individuell dosiert werden können. Des Weiteren ist eine frühzeitige Ausstossung der rektalen Zubereitungen beim pädiatrischen Patienten möglich, was zu einer Unterdosierung führen kann [3].

Rektale Lösungen

Der Vorteil von rektalen Lösungen ist die Möglichkeit der individuellen Dosierung. Ausserdem können Wirkstoffe aus rektalen Lösungen meist schneller resorbiert werden, da sie im Gegensatz zu den Suppositorien bereits in gelöster Form vorliegen.

3.3.4 Parenterale Darreichungsformen

Injektionszubereitungen sind sterile Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen. Sie können durch verschiedene Injektionsmethoden verabreicht werden. Hierzu gehören unter anderem die intravenöse, die intraarterielle, die intramuskuläre, sowie die subkutane Applikation.

Injektionslösungen

Ein Vorteil der intravenösen Applikation ist die schnelle Arzneimittelwirkung. Zudem wird der First-Pass Effekt umgangen, wodurch eine vollständige Bioverfügbarkeit erreicht wird. Im Spital werden Früh- und Neugeborene häufig mit parenteralen Arzneimitteln behandelt, da die gastrointestinale Resorption aufgrund der physiologischen Unreife unsicher ist [6].

Eine parenterale Therapie ist allerdings eine invasive Applikationsform und kann als schmerzhaft oder unangenehm empfunden werden.

3.3.5 Okulare Darreichungsformen

Zu den Arzneiformen, die zur lokalen Anwendung am Auge bestimmt sind, gehören unter anderem Augentropfen, Augensalben und Augengele. Ophthalmika sind sterile Arzneizube-

reitungen, die den besonderen Anforderungen des empfindlichen Sinnesorgans entsprechen müssen.

Augentropfen

Die Arzneidosis ergibt sich durch das Volumen des verabreichten Tropfens. Bei lokalen Anwendungen ergeben sich deshalb kaum Dosierungsunterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern. Trotzdem muss bei der Anwendung besonders bei kleinen Kindern auf systemische Nebenwirkungen geachtet werden, denn Augentropfen können über den Tränenkanal in die Nase abfließen und absorbiert werden. Mehrmaliges Verabreichen von Tropfen kann somit bei Kindern eine Intoxikation mit dem okular applizierten Wirkstoff verursachen [15].

3.4 Entwicklung einer kindgerechten Arzneistoffzubereitung

Bei der Entwicklung einer kindgerechten Arzneistoffzubereitung müssen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden. Die wichtigsten werden in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

3.4.1 Eigenschaften des Wirkstoffs

Die physikalisch-chemischen und biopharmazeutischen Stoffeigenschaften beeinflussen die Wahl der Arzneiform und ihre Zusammensetzung. Ein Wirkstoff kann nur selten direkt angewendet werden. Für die Herstellung eines Arzneimittels in der gewünschten Arzneiform benötigt man deshalb fast immer passende Hilfsstoffe [31].

Als erster Entwicklungsschritt wird unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs eine geeignete Applikationsroute gewählt. Ist die Applikationsroute festgelegt, muss im Hinblick auf die spätere pädiatrische Zielpopulation auch eine geeignete Darreichungsform bestimmt werden. Anschliessend wird unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften eine Rezeptur erarbeitet. Für die Herstellung von flüssigen oralen Arzneiformulierungen spielen insbesondere die Löslichkeitseigenschaften der Wirkstoffe eine wichtige Rolle. Von Arzneistoffen mit schlechter Wasserlöslichkeit, bleibt meist nur die Möglichkeit der Entwicklung einer Suspension [19].

Die Arzneistoffe der Liste der „Top 30 Arzneistoffe“ für Kinder inklusive Chloralhydrat und Indometacin wurden bezüglich ihres Löslichkeitsverhaltens in Wasser in zwei Kategorien eingeteilt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Löslichkeitsverhalten in Wasser [20-22]

Löslichkeitsverhalten	Arzneistoffe
in Wasser gut lösliche Arzneistoffe	Captopril ²⁰ , Chloralhydrat ²⁰ , Codeinphosphat-Hemihydrat ²⁰ , Coffeincitrat ²⁰ , Furosemid (pH>8) ²⁰ , Glucose ²⁰ , Kaliumchlorid ²⁰ , Losartan Kaliumsalz ²⁰ , Magnesiumgluconat ²² , Morphin ²⁰ , Natriumbenzoat ²⁰ , Natriumcitrat ²⁰ , Phenylephrin ²⁰ , Propranolol ²⁰ , Saccharose ²⁰ , Verapamil ²⁰
in Wasser schlecht lösliche Arzneistoffe	Acetazolamid ²⁰ , Azathioprin ²⁰ , Dapson ²² , Dexamethason ²⁰ , Enalapril ²⁰ , Hydrochlorothiazid ²⁰ , Indometacin ²⁰ , Midazolam ²⁰ , Mycophenolat Mofetil ²⁰ , Omeprazol ²⁰ , Paracetamol ²⁰ , Phenobarbital ²⁰ , Tropicamid ²⁰ , Spironolacton ²⁰ , Tacrolimus ²² , Valganciclovir ²² , Voriconazol ²²

Neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs schränkt häufig auch die Verfügbarkeit eines Wirkstoffs die Wahl der Applikationsroute und die Darreichungsform ein. Einige Wirkstoffe sind patenrechtlich geschützt, so dass man bei der Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln auf das Originalpräparat zurückgreifen muss. Neben der Verfügbarkeit spielen auch Faktoren finanzieller Art eine wichtige Rolle. So kann der Einkauf des reinen Wirkstoffs erheblich teurer sein als das Fertigarzneimittel, wodurch eine Verwendung des Fertigarzneimittels erforderlich wird.

Von der Liste der AG Pädiatrie sind folgende Arzneistoffe nicht verfügbar bzw. sollten nicht für die Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln verwendet werden:

- Acetazolamid, Dapson, Mycophenolat Mofetil, Tacrolimus, Valganciclovir, Voriconazol [41]

Gründe hierfür sind neben dem bestehenden Patenschutz einiger Wirkstoffe (z.B. Valganciclovir, Voriconazol) auch die unzureichende Qualität zum Kauf angebotener Wirkstoffe wie beispielsweise von Acetazolamid und Tacrolimus¹.

Wenn immer möglich sollte allerdings auf den Einsatz von fertigen Arzneiformulierungen für die Herstellung des Formula-Arzneimittels verzichtet werden. Dies aus dem Grund da, die Hersteller des Fertigarzneimittels nicht auf eine kindgerechte Wahl der Hilfsstoffe achten. Dadurch können bei der Herstellung von pädiatrischen Zubereitungen ungewollt ungeeignete Hilfsstoffe in die Arzneistoffzubereitung gelangen.

3.4.2 Hilfsstoffe in kindgerechten Formulierungen

Für die Herstellung einer Arzneistoffformulierung benötigt es immer geeignete Hilfsstoffe. Viele der gebräuchlichen Hilfsstoffe sind allerdings für Kinder ungeeignet und können auch

¹ Viele Arzneistoffe werden in China oder Indien produziert (nicht GMP Konform, keine Arzneibuchqualität). Eine Spitalapotheke besitzt meist nur begrenzte Möglichkeiten zur Durchführung einer Vollanalytik. Aus diesem Grund muss ein Hersteller gewählt werden, welcher den Wirkstoff in Arzneibuchqualität anbietet.

lebensbedrohende Nebenwirkungen hervorrufen [9]. Deshalb ist bei der Entwicklung eines Kinderarzneimittels die Wahl der Hilfsstoffe äusserst wichtig. Zudem sollten alle Hilfsstoffe, die in Arzneistoffformulierungen für Kinder eingesetzt werden, bezüglich ihrer Eignung für Kinder einzeln beurteilt werden [6]. Für die Bewertung der Toxizität von Stoffen ist auch die aufgenommene Menge bezogen auf das Körpergewicht von Bedeutung. Beispielsweise beträgt der Anteil an Ethanol in Vitamin D3 Tropfpräparaten bis zu 68% (V/V). Allerdings werden einem Säugling zur Vorbeugung der Rachitis nur 4 Tropfen pro Tag verabreicht. Dies entspricht einer Tagesdosis von 46 mg Ethanol. Nach der Widmark-Formel (Verteilungsvolumen 0.85, 46 mg Ethanol) wird für einen Säugling mit 3 kg Körpergewicht eine Blutalkoholkonzentration von 0.018 Promille berechnet [23]. Aufgrund der geringen Tagesdosis ist somit kaum mit einer toxikologischen Wirkung zu rechnen.

3.4.2.1 *Konservierungsmittel*

Flüssige orale Arzneiformen sind anfällig für mikrobielle Kontamination und enthalten deshalb in der Regel ein Konservierungsmittel. Dabei sind die meisten Konservierungsstoffe aufgrund ihres allergenisierenden Potenzials für Kinder ungeeignet. Auch die häufig und aufgrund ihres breiten Wirkspektrums gerne verwendeten Parabene sind Allergene. Da in den ersten Lebensmonaten eine Immunisierung gegen Fremdkörper stattfindet, ist mit einer höheren Sensibilisierungsgefahr zu rechnen. Aus diesem Grund sollte der Einsatz von allergenen Stoffen insbesondere bei Säuglingen vermieden werden. Auch für die Herstellung von Arzneimitteln für ältere Kinder sollte auf Konservierungsmittel mit allergenem Potenzial verzichtet werden, da sie unter anderem anaphylaktische Reaktionen oder Asthmaanfälle provozieren können [4, 6, 9]. Weitere Konservierungsmittel mit allergenem Potenzial sind Benzoesäure bzw. Natriumbenzoat [6], Natriummetabisulfit [4, 24], Thiomersal [25] und Benzalkoniumchlorid [4, 24].

Sorbinsäure bzw. Kaliumsorbat weisen eine schwächere Sensibilisierungspotenz auf und sollten deshalb bevorzugt für die Herstellung von pädiatrischen Arzneimitteln verwendet werden [19].

Weitaus gefährlicher ist die Verwendung des Konservierungsmittels Benzylalkohol, welches bei Kindern sogar zum Tod führen kann. Benzylalkohol wird durch die Alkoholdehydrogenase zunächst zu Benzaldehyd und anschliessend durch die Aldehyddehydrogenase zu Benzoesäure metabolisiert. Sowohl die Aktivität der Alkohol- wie auch der Aldehyddehydrogenase ist bei Säuglingen im Vergleich zum Erwachsenen reduziert. Zuletzt erfolgt die Konjugation von Benzoesäure mit Glycin zur Hippursäure. Diese Konjugation ist bei Kindern unter sechs Monaten noch unvollständig. Ein weiteres Problem ist die Permeationsfähigkeit von Benzylalkohol und seinen Abbauprodukten durch die Blut-Hirn-Schranke, wodurch sich auch die starke Neurotoxizität erklären lässt. 1981 wurden erstmals die Symptome einer Benzylal-

koholvergiftung beschrieben. Die Intoxikation wird als „Gaspig Syndrom“ bezeichnet. Hierbei kommt es zu Atemnot, Vasodilatation, Hypotension, Krampfanfällen und Lethargie [4, 6, 24, 26].

3.4.2.2 Lösungsvermittler

Lösungsvermittler bzw. Cosolventien sind Substanzen, welche die Löslichkeit anderer Stoffe verbessern können.

Propylenglykol ist ein häufig verwendetes Cosolvens und für Erwachsene unproblematisch. Für Kinder unter vier Jahren ist die potenzielle Toxizität allerdings hoch. Es wirkt neurotoxisch und schleimhautreizend. Da die Aktivität der Alkohol- und Aldehyddehydrogenase, wie bereits beschrieben, in den ersten Lebenswochen noch unvollständig ist, kann es zur Akkumulation von Propylenglykol im Körper kommen. Zudem ist in den ersten Lebensmonaten die Blut-Hirn-Schranke noch unreif und durchlässiger für solche Stoffe. Hohe Plasmakonzentrationen können zu Krampfanfällen, Herzarrhythmien, Leberschäden und auch zum Tod führen [6, 9, 24, 26].

Auch Ethanol wird häufig für die Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen eingesetzt. Der Einsatz für pädiatrische Formulierungen wird unter Experten kontrovers diskutiert. Bei Früh- und Neugeborenen ist der Alkoholabbau verlangsamt, da die Aktivität der Alkohol- und Aldehyddehydrogenase reduziert ist. Zudem können sie aufgrund der unreifen Blut-Hirn-Schranke empfindlicher auf Ethanol reagieren [6, 26, 44]. Bei Klein- und Vorschulkindern dagegen ist der Alkoholabbau sogar erhöht. Es sind keine akuten Intoxikationen mit ethanolhaltigen Kinderarzneimitteln in der Literatur beschrieben worden [6]. Allerdings sind Langzeitfolgen bei Kindern, welche eine Dauertherapie mit ethanolhaltigen Arzneimitteln erhalten, nie untersucht worden.

Die Verwendung von polyoxyethylierten Rizinusölen ist ebenfalls nicht unproblematisch. Es gibt Hinweise, dass sie anaphylaktische Reaktionen auslösen können. Des Weiteren handelt es sich um grenzflächenaktive Hilfsstoffe, welche Wechselwirkungen mit anderen verabreichten Medikamenten verursachen und die metabolisierenden Enzyme beeinflussen können [6].

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Hilfsstoffe wie Polysorbate das P-Glycoprotein hemmen können. Bei Früh- und Neugeborenen ist die Funktion des P-Glycoproteins weniger ausgebildet als beim Erwachsenen. Deshalb ist möglich, dass durch die Verwendung von Polysorbaten in Kinderarzneimitteln die Bioverfügbarkeit der Arzneistoffe steigt und dadurch ein höherer Anteil die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Bei oraler Anwendung sind allerdings keine Toxizitätsvorfälle bekannt [6, 19, 44]

3.4.2.3 Süßungsmittel

Süßungsmittel können den sauren oder bitteren Geschmack eines Wirkstoffs kaschieren und sind deshalb für die Herstellung von flüssigen oralen Arzneimitteln wichtig.

Saccharose ist für Diabetiker und Patienten mit Fructoseintoleranz nicht geeignet. Auch Glucose benötigt für die Verstoffwechslung Insulin und sollte deshalb ebenfalls wie Saccharose bei Patienten mit Diabetes vermieden werden. Zudem sollte man beide Süßungsmittel in pädiatrischen Formulierungen, welche für eine Langzeittherapie vorgesehen sind, vermeiden, da sie zur Reduktion des Zahnschmelzes beitragen und Karies fördern [6, 19].

Häufig werden auch Zuckeraustauschstoffe verwendet, da sie eine geringere Kariogenität aufweisen und ihre Metabolisierung weniger Insulin benötigt. Hauptvertreter ist Sorbitol, welches zu Fructose verstoffwechselt wird. Fructose wirkt hygroskopisch und kann eine osmotische Diarrhöe verursachen. Betroffen sind vor allem Kinder unter zwei Jahren, da ihr Darm ein geringeres Flüssigkeitsvolumen aufweist. Dadurch ist der osmotische Effekt verstärkt [3, 4, 19].

Saccharin-Natrium und Natriumcyclamat gehören zu den synthetischen Süßstoffen. Sie sind nicht kariogen und auch für Diabetiker geeignet. Allerdings stehen beide im Verdacht, Karzinome zu fördern, was aber in keiner klinischen Studie bewiesen wurde [6, 19, 24].

Aspartam ist eine Phenylalaninquelle und deshalb nicht für Kinder mit der seltenen Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie geeignet [3, 6, 24]. Bis auf diese Einschränkung eignet sich Aspartam für die Herstellung von pädiatrischen Arzneistoffformulierungen.

3.4.2.4 Aromen und ätherische Öle zur Geschmacksmaskierung

Für die Herstellung steht eine Vielzahl von Aromen und ätherischen Ölen zur Verfügung. Sie sind potenzielle Allergene, und sollten aus diesem Grund zurückhaltend eingesetzt werden.

Pfefferminzöl wird für die Kaschierung eines unangenehmen Arzneistoffgeschmacks häufig eingesetzt. Neben der möglichen allergenen Wirkung kann es bei Säuglingen und Kleinkindern einen Glottiskrampf auslösen, welcher auch als Kratschmer(-Holmgren)-Reflex bezeichnet wird. Durch die Nasenschleimhaut können stark reizende Stoffe wie Menthol über den Trigeminus ein reflektorischer Atemstillstand mit Herzstillstand auslösen [42, 43]. Pfefferminzöl bzw. Menthol darf aus diesem Grund Säuglingen nicht verabreicht werden. Ausserdem wird der Geschmackseindruck von Pfefferminz von Kindern als scharf beschrieben. Deshalb können Arzneistoffformulierungen mit Pfefferminzgeschmack ähnlich wie bitter schmeckende Arzneimittel von Kindern abgelehnt werden [3].

3.4.2.5 Hilfsstoffe zur Herstellung fester Arzneimittel

Titandioxid, Siliciumdioxid und mikrokristalline Zellulose, können durch Persorption aus dem Darm aufgenommen werden. Über die Langzeitwirkung von Substanzen, die durch Persorp-

tion aufgenommen wurden, gibt es wenige Untersuchungen wodurch sich die Nutzen-Risiko-Analyse als schwierig erweist [6].

Povidon ist ein Bindemittel und wird für die Herstellung von Tabletten oder Granulaten eingesetzt. Trotz der grossen Molmasse von meist über 20 000 Dalton werden kleine Mengen durch den Darm resorbiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich Povidon in der Leber und in den Eierstöcken ablagern kann. Auch für Povidon ist das Gefahrenpotenzial nicht eindeutig geklärt [6]. Tabelle 3 enthält eine Auswahl an kritischen Hilfsstoffen für Kinder und andere spezielle Patientenpopulationen.

Tabelle 3: Auswahl an kritischen Hilfsstoffen für Kinder
HS: Hypersensitivität; FI: Fructoseintoleranz; GI= gastrointestinal

Hilfsstoffe	Applikationsart	Eignung für Kinder	Potenzielle Toxizität
Konservierungsmittel			
Benzalkoniumchlorid	oral, nasal, okular [4]	ungeeignet für HS-Patienten [4]	Bronchokonstriktion [4, 24]
Benzoessäure (Benzoate)	oral, topisch [25]	ungeeignet für Früh- und Neugeborene [4]	Kontaktallergen, nephrotoxisch, evtl. Risikofaktor für Hyperaktivität [6]
Benzylalkohol	oral, parenteral [4]	kontraindiziert für Früh-, Neugeborene und Kleinkinder [4]	u.a. Kontaktallergen, neurotoxisch, metabolische Azidose [4, 24]
Parabene	oral, parenteral, okular, topisch [4]	ungeeignet für Früh-, Neugeborene und Kleinkinder [4] (bessere Alternativen möglich!)	Allergien, Kontaktdermatitis [4]
Sulfite/ Bisulfite	oral, parenteral [4]	ungeeignet für HS-Patienten; für Kinder nicht empfehlenswert [4]	Asthmaanfälle, GI Beschwerden [4, 24]
Lösungsmittel und Lösungsvermittler			
Ethanol	oral, parenteral [4]	ungeeignet für Kinder jünger 6 Monate [4, 19]	neurotoxisch [4, 10]
Polyoxyethylierte Rizinusöle	topisch, oral, [25, 27]	ungeeignet für HS-Patienten [4]	anaphylaktische Reaktionen [4, 28]
Polyethylenglykol	oral, parenteral [4]	nicht geeignet für Kinder jünger als 6 Monate [4]	metabolische Azidose [4]
Polysorbat 20 und 80	parenteral [4]	nicht geeignet für Kinder jünger als 6 Monate [4]	Leber- und Nierenversagen [4, 29]
Propylenglykol	oral, parenteral [4]	nicht geeignet für Kinder unter 4 Jahren [9]	neurotoxisch, schleimhautreizend, Hyperosmolarität [4, 19]

Hilfsstoffe	Applikationsart	Eignung für Kinder	Potenzielle Toxizität
Süssungsmittel			
Aspartam	oral [4]	ungeeignet für Patienten mit Phenylketonurie [19, 24]	Akkumulation von Phenylalanin → beeinträchtigt die Entwicklung des Gehirns [30]
Fructose	oral [4]	ungeeignet für Patienten mit FI [4, 19]	kariogen [6]
Glucose	oral [4]	ungeeignet für Diabetiker [19]	kariogen, Hyperglykämie [19]
Saccharin-Natrium	oral [4]	bedingt geeignet für alle Altersstufen	evtl. kanzerogene Wirkung [19, 24]
Saccharose	oral, parenteral [4]	ungeeignet für Diabetiker und Patienten mit FI [4, 19]	kariogen, Hyperglykämie [19]
Sorbitol	oral [4]	ungeeignet für Patienten mit FI [4, 19], bedingt geeignet für Früh- und Neugeborene [3]	osmotische Diarrhoe [3]
Farbstoffe			
Azofarbstoffe	oral [4]	ungeeignet für HS-Patienten [4]	Urtikaria, Bronchokonstriktion, Angioödem [4]

3.4.3 Haltbarkeit und Gebrauchsstabilität

Neben der richtigen Wahl der Hilfsstoffe ist die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität äusserst wichtig. Für Rezeptur- und Defekturarzneimittel spielen geeignete Haltbarkeitsfristen und eine akzeptable Gebrauchsstabilität eine wichtige Rolle, denn sie stellen sicher, dass der Patient mit der ausgewiesenen Wirkstoffkonzentration therapiert wird und das Produkt keine toxischen Abbauprodukte enthält. Für eine gute Stabilität muss der Wirkstoff mit den verwendeten Hilfsstoffen und der Primärverpackung kompatibel sein [31]. Feste Arzneiformen weisen im Gegensatz zu den flüssigen und halbfesten Arzneiformen im Allgemeinen die höchste Lagerstabilität auf.

Die Haltbarkeitsfrist ist der Zeitraum, in welchem die Qualität eines Arzneimittels unter den vom Hersteller angegebenen Lagerbedingungen gewährleistet ist [32].

Die meisten Spitalapotheken und öffentlichen Apotheken beziehen sich bezüglich der Haltbarkeitsfristen auf Stabilitätsprüfungen publizierter Untersuchungen, in welchen dieselbe oder eine ähnliche Formulierung auf ihre Stabilität getestet wurde. In einigen Fällen werden auch interne Stabilitätsprüfungen durchgeführt, um die Haltbarkeit eines Formularzneimittels zu überprüfen.

Neben der Haltbarkeitsfrist muss auch die Stabilität unter realistischen Gebrauchsbedingungen, die sogenannte „in use stability“, ausreichend hoch sein. Hierunter versteht man den Zeitraum, während dessen ein Arzneimittel in einem Mehrfachdosenbehältnis nach dem Öffnen ohne Qualitätsverlust verwendet werden kann [33].

3.4.4 Wirkstoffkonzentration

Die Wahl der Wirkstoffkonzentration ist für den Behandlungserfolg ebenfalls wichtig. Die Wirkstoffkonzentration einer Arzneistofflösung sollte so gewählt werden, dass das Dosierungsvolumen für die Behandlung von verschiedenen Altersgruppen geeignet und eine Dosisadaptation möglich ist. Es sollte darauf geachtet werden, dass das Volumen einer Einzeldosis von oralen Arzneistofflösungen für Kinder unter fünf Jahren kleiner fünf Milliliter und für Kinder über fünf Jahren kleiner 10 Milliliter ist. Je besser die Formulierung schmeckt, desto höhere Volumen werden von den kleinen Patienten akzeptiert [3].

3.4.5 Geschmacksmaskierung

Eine Studie in Dänemark konnte aufzeigen, dass die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch bei Kindern auf den unangenehmen Geschmack des Arzneimittels und Schwierigkeiten beim Schlucken fester Arzneiformen zurückzuführen sind [34]. Diese Studie unterstreicht die Wichtigkeit der Geschmacksmaskierung für die Compliance und den Therapieerfolg eines Kinderarzneimittels. Die extreme Abneigung von bitteren oder salzigen Geschmackseindrücken durch Neugeborene und Kleinkinder ist ein angeborener Schutzreflex, der im Laufe des Lebens immer weiter verloren geht [6].

Neben den oben genannten technologischen Massnahmen gibt es auch praktische Möglichkeiten, den unangenehmen Geschmackseindruck zu verbessern. Beispielsweise dürfen einige Arzneistofflösungen kurz vor der Einnahme mit einem Getränk (Sirup, Fruchtsaft) gemischt werden. Je nach benötigter Menge und je nach Alter des kleinen Patienten ist diese Art der Maskierung geeignet. Für Kleinkinder empfiehlt sich diese Methode vermutlich weniger, da immer sichergestellt werden muss, dass die gesamte Menge des Getränks innerhalb kurzer Zeit getrunken wird [17].

3.4.6 Osmolarität

Die Osmolarität einer Arzneistoffformulierung spielt besonders bei der Behandlung von Früh- und Neugeborenen eine wichtige Rolle. In der Literatur wird beschrieben, dass hyperosmolare orale Liquida eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) verursachen können. Aus diesem Grund sollte bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine NEC die Osmolarität von oral verabreichten Liquida möglichst im normotonen Bereich (250 bis 350 mosmol/kg) liegen. [6, 35, 36]

3.4.7 Dosierungshilfsmittel

Dosierungshilfsmittel von pädiatrischen Arzneimitteln sollten eine genaue Dosierung sowie eine einfache und kontrollierte Verabreichung erlauben [3]. Sie werden vor allem für flüssige orale Arzneimittel benötigt. Es gibt verschiedene Arten von Dosierungshilfsmitteln; zu den gebräuchlichsten gehören der Dosierbecher, der Dosierlöffel, die Dosierspritze und der Tropfer.

Haushaltslöffel

Dosierungshilfsmittel wie Ess- und Teelöffel werden heute kaum noch verwendet, da das Volumina von der Ausformung des Löffels abhängt und dadurch die Dosis stark variieren kann [3, 9].

Tropfer

Tropfflaschen werden häufig für Arzneistofflösungen eingesetzt, von welchen man nur geringe Volumen benötigt. Die Dosiergenauigkeit hängt von mehreren Faktoren ab. Hierbei ist sowohl der Winkel, in dem die Tropfflasche gehalten wird, wie auch die Viskosität und Dichte der Formulierung von entscheidender Bedeutung. Da die Dosierung mittels Tropfer häufig falsch erfolgt, sollte wenn möglich eine andere Dosierungshilfe gewählt werden [3].

Dosierlöffel und -becher

Dosierlöffel und -becher sind für die Arzneimittelgabe bei Kleinkindern und Kindern praktisch, da die flüssigen Arzneimittel leicht ohne zu verschütten eingenommen werden können [3]. Die Dosiergenauigkeit der beiden Dosierungshilfsmittel hängt von den physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeit ab. Hierzu zählen vor allem die Viskosität und die Oberflächenspannung. Vielfach weisen die Arzneiformulierungen eine hohe Oberflächenspannung auf. Deswegen und der geringen Benetzbarkeit von Dosierlöffel und -becher kann es leicht zu Dosierungsungenauigkeiten kommen, da diese Eigenschaften dazu führen können, dass die Volumenskalierung noch gesehen wird, selbst wenn bereits das korrekte Volumen erreicht wurde. Durch das Auffüllen bis zum Verschwinden der Volumenskalierung kann eine Überdosierung von bis zu 150% verursacht werden [15, 37]. Deshalb sind diese Dosierungshilfsmittel nicht für die Verabreichung von Medikamenten mit enger therapeutischer Breite geeignet [3.]

Orale Dosierspritzen

Orale Dosierspritzen sind besonders gut geeignet für die Dosierung von Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite [3]. Der Grund hierfür ist, dass das Verhältnis aus Oberfläche zu Volumen bei Dosierspritzen geringer ist, als bei Dosierlöffeln und -bechern. Dadurch ist die Dosierungsgenauigkeit von oralen Dosierspritzen höher [15]. Wenn immer möglich sollte deshalb die Dosierspritze als Dosierungshilfe für flüssige orale Arzneimittel gewählt werden.

3.4.8 Vorgehensweise bei der Entwicklung einer pädiatrischen Magistralrezeptur

In der nachfolgenden Abbildung 1 wurde ein mögliches Vorgehen für die Entwicklung einer pädiatrischen Rezeptur erstellt. Dabei wurde versucht, alle wichtigen Punkte abzudecken, welche für das Entwickeln einer Rezeptur für Kinder in einer Spitalapotheke oder öffentlichen Apotheke wichtig sind. Als Basis für die Entwicklung diente das Schema „Allgemeine Entwicklungsstrategie für kindgerechte Arzneizubereitungen zur peroralen Anwendung“ von Breitkreutz [6] sowie das Schema „Vorgehensweise beim Entwicklungsprozess einer Arzneistoffzubereitung“ der Spital-Pharmazie Basel.

Zentraler Punkt des Entwicklungsschemas sind die oralen Applikationen, wobei die Entwicklung einer wässrigen Arzneistofflösung immer die erste Wahl darstellt. Bei den rektalen, nasalen und parenteralen Applikationsrouten wird deutlich, dass sie einen geringeren Stellenwert besitzen. Eine Entwicklung erfolgt unter der Voraussetzung, dass eine orale Gabe nicht möglich oder eine andere Applikationsroute ausdrücklich erwünscht ist.

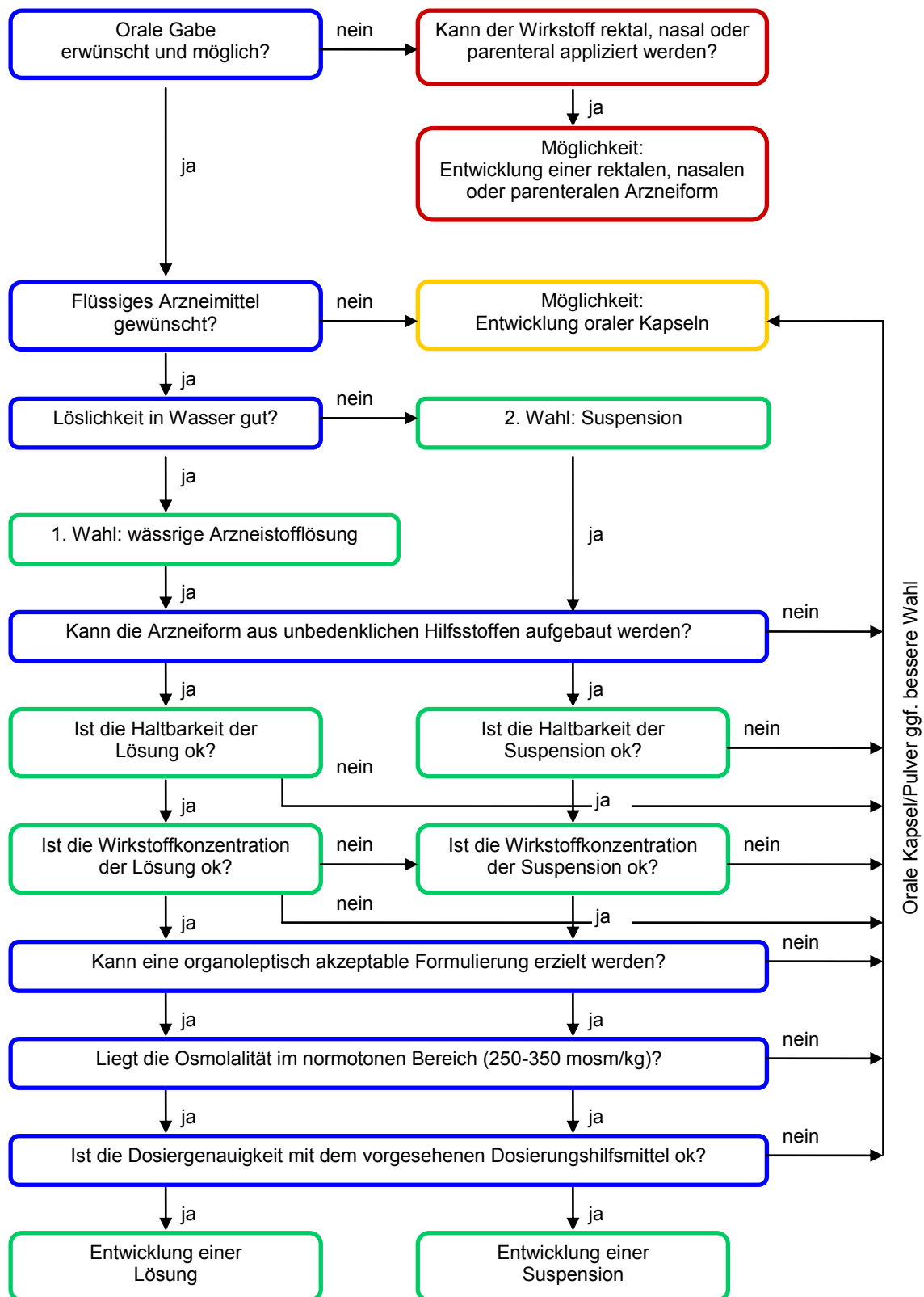


Abbildung 1: Mögliches Vorgehen bei der Entwicklung einer pädiatrischen Rezeptur

3.4.8.1 *Vorgehensweise in der Praxis*

Die Entwicklung eines Kinderarzneimittels nach dem obigen Schema ist, ein zeitaufwendiger Prozess. Der Alltag eines Spitalpharmazeuten erlaubt eine solche zeitintensive Entwicklungsarbeit nicht immer. Häufig benötigt ein Arzt für die Behandlung eines Kindes schnellstmöglich den gewünschten Wirkstoff in einer geeigneten Darreichungsform. In solchen Situationen prüft der Spitalapotheker, ob bereits standardisierte Magistralrezepturen zum gewünschten Rezepturarzneimittel existieren. Hierfür dienen Standardwerke wie beispielsweise das „Neue Rezeptur-Formularium (NRF)“ oder das „Formularium Helveticum (FH)“.

Da besonders die Entwicklung von Suspensionen aufwendig sind wird gerne auf kommerziell erhältliche Suspensionsvehikel zurückgegriffen. Ein häufig verwendetes Suspensionsmedium ist beispielsweise die Kombination Ora-Sweet® oder Ora-Sweet SF® (sugar free) mit Ora-Plus® von der Firma Paddock Laboratories, Inc.. Die Hersteller von diesen kommerziell erhältlichen Produkten, geben sogar für eine Vielzahl von Wirkstoffen Rezepturen mit Stabilitäts- bzw. Haltbarkeitsdaten an. Dadurch lässt sich zeitintensive Entwicklungsarbeit einsparen, weshalb solche fertigen Suspensionsvehikel in der Rezepturfertigung weit verbreitet sind. Ein wichtiger Nachteil ist, dass der Apotheker durch die Verwendung fertiger Suspensionsmedien keinen Einfluss auf die Hilfsstoffwahl nehmen kann. Die oben genannten Produkte enthalten beispielsweise für die Sicherstellung der mikrobiellen Stabilität Methylparaben und sind deshalb für Anwendungen in der Neonatologie und bei Kleinkindern nicht geeignet [38-40]. Des Weiteren ist auch die Osmolarität von Ora-Sweet® (3240 mosmol/kg) und Ora-Sweet SF® (2150 mosmol/kg) für Anwendung in der Neonatologie kritisch zu bewerten [39, 40], denn sie liegt weit ausserhalb des normotonen Bereichs und stellt somit ein erhöhtes Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC) dar [vgl. 3.4.6].

4 „Liste der Top 30 Arzneistoffe“ für Kinder

Wirkstoff	Stärke	Arzneiform	Packungsgrösse
Acetazolamid	5 mg/ml	Suspension oral	60 ml
Azathioprin	25 mg/ml	Suspension oral	100 ml
Captopril	1 mg/ml	Lösung oral	60 ml / 100 ml
Codein bzw. Codeinphosphat	2.5 mg/ml bis 30 mg/ml	Lösung oral	10 ml bis 200 ml
Coffeincitrat	10 mg/ml	Amp bzw. orale Lösung	5 ml bzw. 50 ml
Dapson	5 mg/ml	Suspension oral	200 ml
Dexamethason	0.2 mg/ml bis 2 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	30 ml bis 100 ml
Enalapril	1 mg/ml	Lösung oral	50 ml
Furosemid	4 mg/ml oder 10 mg/ml	Lösung oral	50 ml
Glucose	300 mg/ml	Lösung oral	30 ml / 200 ml
Hydrochlorothiazid	5 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	50 ml bis 100 ml
Kaliumchlorid	7.50%	Lösung oral	250 ml
Losartan	2.5 mg/ml	Suspension oral	200 ml
Magnesiumgluconat	0.25 mmol/ml	Lösung oral	100 ml
Midazolam	2 mg/ml	Lösung oral / Tropfen	10 ml bis 100 ml
Midazolam	5 mg/ml bis 20 mg/ml	Nasenspray oder Nasentropfen	1 ml bis 10 ml
Morphin HCl	1 mg/ml bis 10 mg/ml	Lösung oral	10 ml bis 200 ml
Mycophenolat mofetil	200 mg/ml	Suspension oral	50 ml
Natriumbenzoat	30 mg/ml oder 225 mg/mL	Inf Lsg	500 ml oder 20 ml
Natriumcitrat	0.3 mol	Lösung oral	30 ml
Omeprazol	2 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	50 ml
Paracetamol	10 / 15 / 20 / 30 mg	Suppositorien	10 Supp
Phenobarbital	4 mg/ml oder 10 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	15 ml oder 50 ml
Phenylephrin-Tropicamid	2.5% / 0.5%	Augentropfen	2 ml oder 10 ml
Propranolol	2 mg/ml	Lösung oral	50 ml
Saccharose (für Nucki)	20%	Ampullen	5 ml
Spirolacton	2 mg/ml, 5 mg/ml oder 10 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	50 ml oder 100 ml
Tacrolimus	0.5 mg/ml	Suspension oral	100 ml / 60 ml
Valganciclovir	20-100mg/ml	Suspension	100ml
Verapamil	2 mg/ml	Lösung oral	100 ml
Voriconazol	40 mg/ml	Lösung oral	14 ml

**Abbildung A- 1: Kopie Liste der Top 30 Arzneistoffe für Kinder
(Dokument zur Verfügung gestellt von der AG Pädiatrie)**

5 Literaturverzeichnis

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.