

# Erarbeitung und Harmonisierung einer schweizerischen Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen



C. Portmann<sup>1</sup>, P. Vonbach<sup>2</sup>, U. Lösch<sup>1</sup>, C. R. Meier<sup>1</sup>, S. Deuster<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel <sup>2</sup>Spitalapotheke, Kinderspital Zürich

## Hintergrund und Zielsetzung

Für die Behandlung von Kindern fehlen oft Medikamente in der gewünschten Dosierung oder Arzneiform. Die Rezepturerstellung für Kinder ist deshalb noch weit verbreitet. Dabei gilt der Leitspruch „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ auch für die Entwicklung von pädiatrischen Magistralrezepturen.

Kinder durchleben altersabhängige Entwicklungsvorgänge, wodurch sich deutliche Unterschiede in der Pharmakokinetik von Arznei- und Hilfsstoffen ergeben können.

Diese Arbeit soll dazu beitragen, dass in Zukunft die Herstellung von Kinderarzneimitteln in Schweizer Apotheken nach einheitlichen standardisierten und geprüften Rezepturen erfolgen kann.

## Material und Methoden

Von neun Schweizer Spitalapotheken wurden die Rezepturen zu den „Top 30 pädiatrischen Wirkstoffen“ (Tab. 1) eingeholt gemäss der Liste, die von der GSASA AG Pädiatrie zusammen mit den Pädiatern der Schweizer Kinderspitäler (Typ A) erarbeitet worden ist. Kapsel-Zubereitungen wurden nicht betrachtet. Diese Rezepturen wurden nach einem auf der Basis der vorhandenen Literatur erarbeiteten Bewertungssystem beurteilt, welches die folgenden sechs Kriterien umfasste:

- verwendete Hilfsstoffe
- verwendete Darreichungsform
- Geschmacksmaskierung
- Wirkstoffquelle
- Stabilität und Haltbarkeit
- Übereinstimmung mit der pädiatrischen Zielpopulation

Basierend auf dieser Bewertung wurde entschieden, ob die Arzneiformulierung sich für die Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen eignet oder ob eine Optimierung der Rezeptur empfohlen wird. Für die Rezepturenentwicklung wurde der Bewertungsalgorithmus (Abb. 1) entwickelt.

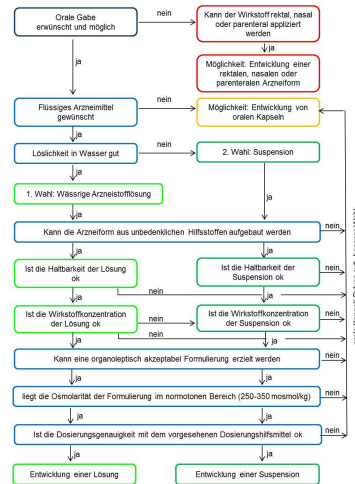


Abb. 1: Bewertungsalgorithmus

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
Codain (phosphat)	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
Dapsion	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
Etiopiril	1 mg/ml	Lösung oral	50 ml
Fluocemid	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
Magnesiumlucanot	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 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	15 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 Nuck)	20%	Ampullen	5 ml
Spiroindolacton	2.5 oder 10 mg/ml	Lösung oral oder Suspension oral	50 ml oder 100 ml
Ticlopidin	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

Tab. 1: Liste der „Top 30“ der pädiatrischen Wirkstoffe u. Rezepturen

## Resultate

Es wurden total 121 Rezepturen von 30 verschiedenen Wirkstoffen erfasst und bewertet. Tabelle 2 listet die Wirkstoffe mit den meisten Rezepturen auf und die Anzahl Spitalapotheken, die diese herstellen.

Wirkstoff	Anzahl Rezepturen	Anzahl herstellende Spitalapotheken
Morphin	13	8
Midazolam	10	7
Natriumbenzoat	7	4
Coffeincitrat	7	6
Codain	6	6
Omeprazol	6	5
Chloralhydrat	6	4
Natriumcitrat	5	5
Paracetamol	5	2
Captopril	4	4
Dexamethason	4	4
Glucose	4	4
Hydrochlorothiazid	4	4
Phenobarbital	4	4
Spiroindolacton	4	4
Summe	90 (74%)	-

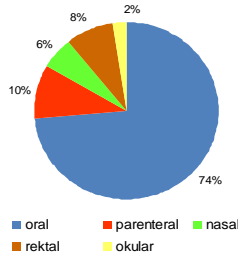


Abb. 2: Applikationsrouten

Die Magistralrezepturen von neun Arzneistoffen entsprachen den festgelegten Kriterien für ein optimales Kinderarzneimittel und können in die Sammlung aufgenommen werden:

- Captopril 1 mg/ml orale Lösung
- Chloralhydrat 50 mg/ml bzw. 100 mg/ml rektale Lösung
- Coffeincitrat 10 mg/ml bzw. 20 mg/ml Ampullen 5 ml
- Glucose orale Lösung 30 %
- Indometacin 1 mg/ml Fertigspritzen 1 ml
- Midazolam nasale Lösung 5 mg/ml
- Natriumbenzoat 30 mg/ml bzw. 100 mg/ml Infusionskonzentrat
- Natriumcitrat 0.3 M orale Lösung
- Paracetamol 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg Suppositorien

Abb. 3 zeigt am Beispiel der Coffeincitrat Lösung die Darstellung in der Rezepturensammlung.

Von 15 weiteren Wirkstoffen (gemäss Tab. 1) wurden Optimierungsvorschläge für Rezepturen ausgearbeitet. Diese optimierten Formulierungen müssen nun in Stabilitätstests weiter untersucht werden.

**Coffeincitrat 10, 20 mg/ml Arzneistofflösung Ampullen 5 ml**  
**Citrate de caféine 10/20 mg/ml solution orale, ampoules 5 ml**  
**Applikation: parenteral und oral**  
**Application: parentéral et orale**

Indikation: Atemstimulanz bei Frühgeborenen Apnoen  
 Indication: Stimulant respiratoire central, apnée du prématuré

Rezeptur/Préparation (100 ml)	Menge/quantité
I Coffeinum Ph.Eur.	0.5
II Acidum citricum monohydratum Ph.Eur.	0.5
III Aqua ad iniectionem	ad 100 ml

**Herstellung**

I Einwaage von I und II  
 II I und II in einem Messzylinder geben  
 III Lösen in III und mit restlichem III ergänzen  
 IV Röhren  
 V Kontrollieren, ob alle Feststoffe vollständig gelöst sind

**Abfüllung und Sterilisation**

I Filtration (Porengrösse 1.2 µm)  
 II Abfüllung in 5 ml Ampullen und verschliessen  
 III Autoklavieren: 20 min, 121.1°C

**Haltbarkeitsdaten**

Haltbarkeit: 3 Jahre  
 Aufbrauchfrist, orale Applikation: 10 Tage im Kühlschrank  
 Parenteral Applikation: Entfällt, Einzeldosis  
 Lagerbedingung: Raumtemperatur, lichtgeschützt

**Hinweise**

Parenterale und orale Applikation  
 Empfehlung, orale Dosierung: Dosiserspritze

**Fabrication**

I Peser les matières I et II  
 II Introduire I, II dans un ballon jaugé  
 III Dissoudre dans III, compléter avec le reste de III  
 IV Mélanger  
 V Vérifier que toutes les matières solides sont complètement dissoutes

**Sterilisation et remplissage**

I Filtration (taille de pores 1,2 µm)  
 II Remplir dans ampoules de 5 ml puis les sceller  
 III Autoclaver: 20 min, 121.1°C

**Données de stabilité**

Validité: 3 ans  
 Une fois ouvert, application orale: 10 jours ou frigo  
 Application parentérale, dose unique  
 Conditions de stockage: température ambiante, à l'abri de la lumière

**Renseignements**

Utilisation par injections et orale  
 Suggestion, application orale: seringue

Literatur/ Bibliographie  
 \*Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Magistralrezeptur Coffeincitrat 10 mg/ml, interne Stabilitätsprüfung

Abb. 3: Beispiel aus der Rezepturensammlung

## Diskussion

- Um das Problem der ungeeigneten Hilfsstoffe zu lösen, sind verschiedene Optionen möglich. Insbesondere die Verwendung von Konservierungsmitteln kann durch geeignete Verfahren minimiert werden. Eine Möglichkeit ist die aseptische Herstellung von Arzneimitteln als Unit-Dose-Formulierung oder das Autoklavieren im Endbehältnis.
- Für die Compliance und den Therapieerfolg bei Kindern sind positive organoleptische Eigenschaften der Arzneizubereitung äusserst wichtig. Deshalb wird, wenn es die Eigenschaften der Arzneistofflösung erlauben, eine Geschmacksverbesserung mit unbedenklichen Hilfsstoffen empfohlen.
- Durch die Standardisierung von pädiatrischen Rezepturen soll es den Apotheken erleichtert werden, die Herstellung von Kinderarzneimitteln auf der Basis von dokumentierten und validierten Vorschriften durchzuführen.

Korrespondenzadresse:  
 Dr. Stefanie Deuster  
 Universitätsspital Basel, Spital-Pharmazie  
 Spitalstrasse 26  
 CH-4031 Basel  
 sdeuster@uhbs.ch

