

## Vorwort

---

In der pädiatrischen Pharmakotherapie werden aus Mangel an geeigneten Kinderarzneimitteln oft Medikamente im Rahmen eines sogenannten Off-Label-Use eingesetzt, also außerhalb der genehmigten Anwendung. Von diesem Off-Label-Use begrifflich abzugrenzen ist der Unlicensed-Use, unter dem man den Einzelimport von Arzneimitteln, die außerhalb Deutschlands zugelassen sind, versteht.

Ist kein geeignetes Fertigarzneimittel in kindgerechter Wirkstoffkonzentration oder Darreichungsform vorhanden, greifen viele Kinderärzte und Dermatologen zu Recht zur Rezeptur. Der große Vorteil der Eigenproduktion in der Apotheke ist die individuelle, maßgeschneiderte Therapie, außerdem bedarf ein Rezepturarzneimittel keiner Zulassung. Die Apotheke trägt bei der Herstellung von Arzneimitteln nicht nur auf galenischer Ebene eine hohe Verantwortung. Um den kleinen Menschen sicher mit selbst hergestellten Arzneimitteln aus der Apotheke versorgen zu können, bedarf es einer intensiven Überprüfung der ärztlichen Verordnung hinsichtlich Eignung der Arzneiform, der Hilfsstoffe sowie Dosierung der Wirkstoffe (Plausibilitätsprüfung).

Die sich anschließende Herstellung muss mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Gerade niedrig dosierte Arzneistoffe sind exakt abzuwiegen. Die vom NRF geforderte Einwaagegenauigkeit von 1 % (1.2.9.4. Notwendige prozentuale Genauigkeit) kann bei sehr kleinen Wirkstoffmengen nur unter Zuhilfenahme eines geeigneten Rezepturkonzentrats gewährleistet werden. Welches aber ist bei der verordneten Grundlage verwendbar? Ist für Rezepturen der freie Wirkstoff, das Salz, der Ester oder ein Hydrat einzusetzen oder bei Kapselrezepturen doch besser ein Fertigarzneimittel?

Hilfsstoffe müssen nicht nur kompatibel mit dem Arzneistoff sein, sondern auch vom jungen Organismus vertragen werden. Gerade bei Rezeptur-Dermatika ist die korrekte Grundlagenauswahl wichtig für den Therapieerfolg, denn diese entwickelt auf der Haut eine Eigenwirkung. Bei der Abgabe von Rezepturen ist rechtlich gesehen kein Beipackzettel gefordert; umso wichtiger ist dabei die ausführliche Beratung der Eltern der erkrankten Kinder. Es sollen Hinweise zur korrekten Applikation, Anwendungsdauer sowie Wirkung der Zubereitung und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen erklärt werden. All diese Aspekte sollen in den folgenden Kapiteln beleuchtet werden.

Für Karoline Bartetzko (†16.04.2014), mit der viele Ideen für dieses Buch während der gemeinsamen Fortbildungszeit entwickelt wurden.

Berlin, im Sommer 2016

Ingrid Ewering

## 11 Flüssige Peroralia

Flüssige Arzneiformen stellen die bevorzugte Arzneiform für Kinder dar. Vorteil ist natürlich die gute Schluckbarkeit und die unproblematische Möglichkeit der individuellen Anpassung der Dosierung. Nachteilig sind die begrenzte Haltbarkeit sowie der bittere Geschmack der meisten Arzneiformen. Zusätze wie Konservierungsstoffe, Süßungsmittel oder Geschmackskorrigentien wie beispielsweise künstliche Aromastoffe sind dann nötig, aber nicht immer unbedingt für Kinder geeignet. Um die erforderliche Dosierungsgenauigkeit zu gewährleisten, muss eine kindgerechte Applikationshilfe wie eine Kolbendosierpipette eingesetzt werden. Tropfmonturen mit einer Abweichung von bis zu 10 % wären dafür zu ungenau. Auch Dosierbecher oder -löffel sind ebenfalls nicht Mittel der Wahl.

### 11.1 Häufig verordnete Wirkstoffe für flüssige Rezepturen

---

Viele Wirkstoffe, die als Kapselrezepturen für Kinder mit Herz-Kreislaufproblemen verordnet werden, werden immer wieder zur Herstellung peroral applizierbarer Flüssigkeiten nachgefragt. Sei es, weil das Füllmittel vermieden werden soll oder weil das Kind die Einnahme von Pulvern schlichtweg nicht toleriert. Flüssige Rezepturen mit dem Arzneistoff Furosemid sind im NRF mit und ohne Konservierung monographiert. Hydrochlorothiazid ist dort ebenfalls als Saft zu finden. Der kristalline Wirkstoff liegt beim pH-Wert von 3 überwiegend suspendiert vor. Vergessen Sie nicht den Hinweis, dass die mit Tragant stabilisierte Zubereitung vor Gebrauch gut geschüttelt werden muss. Spironolacton und viele andere Wirkstoffe dagegen fehlen gänzlich, es kann wegen seiner schlechten Lösungseigenschaften nur als perorale Suspension hergestellt werden. Zwecks Dosierungsgenauigkeit muss dann ein korrektes Aufschütteln des Sedimentes gewährleistet sein. Dies gestaltet sich bei mikronisierter Ware schwierig. Ist kristalline erhältlich, könnte in Anlehnung an die HCT-Vorschrift NRF 26.4. oder mit Hilfe eines Suspendierhilfsstoffs die Herstellung erwogen werden.

Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol können nur als magensaftresistente Zubereitungen eingenommen werden. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um ein Prodrug, das sich erst im sauren Milieu der Belegzellen des Magens in die Wirkform umwandelt. Würde es als Suspension oder Flüssigkeit ohne Magensaftresistenz angeboten, so würde

□ **Tab. 11.1** Lösungsverhalten in Wasser von pädiatrisch eingesetzten Arzneistoffen

Lösungsverhalten	Antihypertonika	Sonstige
In Wasser löslich	Captopril, Furosemid, Losartan Kaliumsalz, Propranolol, Verapamil	Chloralhydrat, Coffeincitrat, Morphin, Phenylephedrin
In Wasser suspendierbar	Enalapril, Hydrochlorothiazid, Spironolacton	Azathioprin, Dexamethason, Indometacin, Midazolam

diese Umwandlung bereits verfrüht im Magensack erfolgen und der Arzneistoff wäre wirkungslos. Fagron bietet mit SyrSpend® SF Alka ein Fertigprodukt an, dessen Inhaltsstoffe die Umwandlung unterbinden. Das Magentherapeutikum Ranitidin als H<sub>2</sub>-Antagonist hemmt ebenfalls die Säureproduktion und stellt eine Alternative zu den Protonenpumpeninhibitoren dar. Angriffspunkt sind in diesem Fall die Histaminrezeptoren des Magens, die bei Anwesenheit von Ranitidin oder auch Cimetidin die Salzsäureausschüttung bremsen. Beide Arzneistoffe sind als Salz (Hydrochlorid) sehr gut wasserlöslich.

Bestimmte Antibiotika, Antiepiletika, Sedativa oder Rheumamittel, die es in kindgerechten Dosierungen oder Arzneiformen auf dem Fertigarzneimittelmarkt nicht gibt, werden ebenfalls verordnet. Auch für freiverkäufliche Zubereitungen, beispielsweise für die Behandlung einer Bronchitis, besteht Nachfrage. Dazu zählt beispielsweise der im NRF monographierte Thymiansirup.

## 11.2 Für Kinder geeignete Lösemittel

Auch für die kleinsten und empfindlichsten Kinder ist Wasser Mittel der Wahl. Bei Früh- und Neugeborenen muss es vor Verwendung 5 Minuten abgekocht sein, um die mikrobiell erforderliche Reinheit zu gewährleisten. Falls der Arzneistoff sich nicht löst, kann auch eine stabile Suspension abgegeben werden. Die erforderliche Stabilität ist allerdings nur durch aufwendige Untersuchungen nachzuweisen, die in der Apotheke selbstverständlich nicht immer durchgeführt werden können. Die Problematik der Redispersierung während der gesamten Laufzeit wurde dabei bereits angesprochen. Eventuell sind im Handel erwerbbar fertige Suspensionsmischungen wie SyrSpend® SF eine Alternative.

Viele Arzneistoffe lassen sich auch in Alkohol-Wasser-Mischungen in Lösung bringen. Bei der Kennzeichnung der Zubereitung muss dann bei Bedarf die Arzneimittel-Warnhinweisverordnung beachtet werden. Sehen Sie sich dazu den folgenden Kasten an.

### Alkoholwarnhinweise auf ethanolhaltigen Arzneimitteln nach § 2 und 3 AMWarnV

- Bei 0,05 bis 0,5 g Ethanol in der max. Einzelgabe nach Dosierungsanleitung für die Anwendung per os und bei mind. 0,05 g Ethanol in der max. Einzelgabe für Injektions- und Infusionslösungen, sowie für Mund- und Rachendesinfektionsmittel: „Enthält ... Vol.-% Alkohol.“
- Bei 0,5 bis 3,0 g Ethanol in der max. Einzelgabe nach Dosierungsanleitung für die Anwendung per os: „Warnhinweis: Dieses Arzneimittel enthält ... Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu ... g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko

besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.“

- Bei über 3,0g Ethanol in der max. Einzelgabe nach Dosierungsanleitung für die Anwendung per os: „Warnhinweis: Dieses Arzneimittel enthält ... Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu ... g Alkohol zugeführt. Vorsicht ist geboten. Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden. Im Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt werden.“

Durch Zusatz von Lösungsvermittlern, sogenannten Solubilisatoren kann die Löslichkeit oder die Mischbarkeit lipophiler Stoffe in Wasser oder Alkohol-Wasser-Gemischen erhöht werden. Dazu sind allerdings meistens große Mengen an grenzflächenaktiven Stoffen notwendig. Die Fertigarzneimittelindustrie prüft lange und intensiv auf Verträglichkeit und Sinnhaftigkeit. Dies kann die Apotheke nicht leisten. Propylenglycol beispielsweise ist nicht nur ein Lösungsmittel, es gewährleistet zusätzlich die mikrobielle Qualität und der süßliche Geschmack erhöht die Akzeptanz der Rezeptur. Der Einsatz dieses „galenischen Allrounders“ ist für Kinderarzneimittel allerdings sehr kritisch zu hinterfragen und sollte peroral erst ab dem 4ten Lebensjahr erfolgen (►Kap. 3.1).

### 11.2.1 Arzneimittel-Warnhinweisverordnung und alternative Lösungsmittel

**Ethanol** ist ein durch traditionelle Anwendung bewährter Hilfsstoff in der Arzneimittelproduktion. Eltern missbilligen aber häufig die Anwendung, da Alkohol als leberschädigend gilt und außerdem im Gehirn anflutet. Dies ist natürlich sachlich völlig korrekt, wird aber in seiner Problematik in der Regel überbewertet und Diskussionen darüber werden kontrovers geführt.

Befürworter geben an, dass nach Gabe kleiner Arzneimittelmengen der Promillegehalt bis 0,2 sehr gering ist und echte Vergiftungsfälle bisher nicht aufgetreten sind. Gegner argumentieren, dass sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die abbauenden Enzyme bei Kindern noch nicht voll funktionsfähig sind. Kinder reagieren deshalb selbst auf kleine Mengen empfindlicher als Erwachsene. Die Diskussion soll an dieser Stelle nicht geführt werden. Stattdessen sollen Anregungen dazu dienen, die Beratung sinnvoll zu gestalten. Alle Mütter und Väter, die ihrem Kind Apfelsaft zu trinken geben, verabreichen dadurch ebenfalls kleine Mengen an Ethanol. Da die Blut-Hirn-Schranke erst nach 4 bis 6 Monaten ausgereift ist (►Kap. 1), sollte der Säugling deshalb vorher ausschließlich gestillt werden und nur bei Bedarf zusätzlich mikrobiell einwandfreies Wasser oder Tee bekommen. Kapselrezepturen und die entsprechende Applikation mittels Oralspritze sind für diese Altersgruppe evtl. vorteilhafter.

---

### Beispiel

Thymiansirup (NRF 4.13.) enthält durch den eingesetzten Thymianfluidextrakt Ethanol. Die stark zuckerhaltige, perorale Lösung dient der Behandlung von Bronchitiden und Katarrhen der oberen Atemwege – auch bei Kindern. Laut Arzneimittelwarnhinweis-Verordnung muss auf dem Etikett folgendes notiert sein: „Enthält 4,8 Vol.-% Alkohol“. Einzunehmen sind 1- bis 3-mal täglich 10 ml. Pro Einnahme nimmt der Patient 0,48 ml Ethanol auf. Dies entspricht etwa der Menge von 350 mg Ethanol pro Einzeldosis, also 2 Gläsern Apfelsaft. Denn mit 200 ml Apfelsaft werden ungefähr 180 mg Ethanol verabreicht. Wer seinen Kindern dies erlaubt, kann auch den pflanzlichen Hustensirup verabreichen.

---

Polihexanid-Mundwasser (NRF 7.12.) dient der Desinfektion der Mundhöhle und sollte Kleinkindern nicht verabreicht werden. Die AMWarnV gilt auch für ethanolhaltige Mundwässer! Es ist zwar auszuspucken, trotzdem muss folgender **Warnhinweis** schriftlich auf das Primärpackmittel aufgebracht werden:

„Dieses Arzneimittel enthält 12,7 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 1,0g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.“

Hier ist die sachliche Beratung in der Apotheke gefragt. Unnötige Ängste sollen durch die Deklarationspflicht nicht aufgebaut werden. Da bei Rezepturen der Beipackzettel fehlt, nimmt die Beratung durch das pharmazeutische Personal einen großen Stellenwert ein.

Viele Arzneimittelproduzenten wählen das süßlich schmeckende **Propylenglycol** als Alternative zu Ethanol und schreiben werbetechnisch geschickt „Ohne Alkohol“ auf die Verpackung. Professor Breitkreuz von der Universität Düsseldorf listete 2004 den Propylenglycol-Gehalt von handelsüblichen Paracetamol-Säften auf. Die Säfte enthielten zwischen 330 mg/ml und 600 mg/ml Propylenglycol. Mucosolvan® Kindersaft enthielt lediglich 30 mg/ml. Die letale Dosis bei Ratten beträgt für Ethanol etwas mehr als 7 g pro kg Körpergewicht, für Propylenglycol dagegen nur ungefähr 2 g pro kg Körpergewicht. Die Toxizität für Propylenglycol bei Kindern wird deshalb höher bewertet als die von Ethanol. Kinder unter 4 Jahren sollten deshalb kein Propylenglycol peroral einnehmen; bis zum Alter von 9 Jahren nur bedingt in nicht zu hoher Konzentration. Grund für die höhere Toxizität ist die noch unausgereifte Enzymsausstattung. Gerade bei den hohen Konzentrationen, die zum Teil notwendig sind um den Wirkstoff in Lösung zu bringen, kumuliert Propylenglycol. Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen oder Leberschäden sowie der Tod durch Lactacidose („Blutübersäuerung“) können mögliche Folgen sein.

Außerdem hat man bei ethanolhaltigen Zubereitungen mehr Erfahrungswerte durch die jahrzehntelange Anwendung. Machen Sie dies den verunsicherten Eltern freundlich klar.

---

### 11.3 Geschmackskorrektur

Leider kann eine bittere Medizin nicht mit Hilfe einer Oralpipette unter Umgehung der Geschmackszone appliziert werden, denn diese befindet sich direkt am Zungengrund hinten im Rachen. Jede peroral verabreichte Nahrung oder Medizin muss also diesen

Bereich passieren. Anatomisch gesehen hat uns die Natur gut gerüstet, um uns vor giftigen, bitteren Pflanzen und Nahrungsbestandteilen zu schützen. Bedenken Sie, dass stark wirksame Arzneistoffe wie Herzglykoside und Opioide von Pflanzen gebildet werden! Falls der Säugling oder auch ältere Kinder selbst kleinste Mengen an bitteren Stoffen verweigert, kann in enger Zusammenarbeit mit dem Arzt über die Verwendung von Aromen, Süßstoffen oder andere Geschmackskorrigentien nachgedacht werden. Dies ist jedenfalls besser, als das Arzneimittel in die Muttermilch oder Nahrung zu geben. Es gab schon Fälle, da verweigerte das Kind anschließend das Essen!

Zum Überdecken des bitteren Geschmacks werden **Süßungsmittel und Aromen** eingesetzt. Als Süßungsmittel kommen dabei Saccharose (Haushaltszucker), Glucose (Traubenzucker), Milchzucker (Lactose-Monohydrat) und Mannitol vor. Wichtige Eigenschaften der aufgeführten Substanzen sind im Kapitel über Kapselrezepturen (►Kap. 10.2) bereits beschrieben worden. Künstliche Süßstoffe mit sehr hoher Süßungskraft wie Natriumcyclamat oder Saccharin-Natrium (zuckerfreie Thymian Mixtur NRF 4.4.) sind laut Bundesinstitut für Risikobewertung gesundheitlich unbedenklich. Voraussetzung dafür ist aber, dass die tägliche Zufuhr unterhalb des sogenannten ADI Wertes liegt. ADI steht für „Acceptable daily Intake“ und bedeutet, dass bei peroraler Verabreichung pro Tag in den angegebenen Mengen mit hoher Wahrscheinlichkeit kein gesundheitliches Risiko zu befürchten ist. Fragen Sie deshalb nach den familiären Süßungsgewohnheiten.

Die häufig genannte Kanzerogenität dieser Süßstoffe konnte wissenschaftlich nicht ausreichend belegt werden. Trotzdem sollte bei Kindern, die auch noch erkrankt sind, auf langbewährte natürlich vorkommende Zucker zurückgegriffen werden. Zum Abrunden des Geschmacks wird teilweise auch noch Kochsalz zugesetzt.

Ebenfalls zum Einsatz kommen **Zuckeraustauschstoffe** wie die beiden festen Zuckeralkohole Mannitol oder Sorbitol. Beide sind auch bekannt als Lebensmittelzusatzstoffe E 421 und E 420. Für die Arzneimittelherstellung müssen diese Ausgangsstoffe den Anforderungen der geltenden Arzneibücher oder anderen Monographien entsprechen. Die Süßkraft ist im Vergleich zu Saccharose etwa halb so groß. Als Nebenwirkungen, hervorgerufen durch ihren osmotischen Effekt, können allerdings Blähungen und Durchfälle entstehen. Sind diese stark ausgeprägt muss das Medikament abgesetzt werden. Leidet das Kind an Diabetes, ist zudem der Blutzucker engmaschig zu kontrollieren. Bei Sorbitol muss die Angabe der Broteinheit (BE) pro Einnahme erfolgen, da der Blutzuckeranstieg nach Verzehr stärker ansteigt. 12 g Sorbitol entsprechen dabei 1 BE.

Auch **süße Flüssigkeiten** wie die beiden Alkohole Glycerol oder Propylenglycol werden zur Geschmackverbesserung verwendet. Bezüglich der Qualität gilt der gleiche Anspruch wie bei den Zuckeralkoholen. Glycerol ist als Lebensmittelzusatzstoff E 422 zugelassen. Der natürlich vorkommende Stoff gilt bei Einnahme als unbedenklich und eine tägliche Zufuhrmenge (ADI) ist nicht festgelegt. Für die Fertigarzneimittelindustrie gilt allerdings, dass bei Einnahme von 10 g Glycerol folgender Text deklariert werden muss: „Enthält Glycerol und kann Kopfschmerzen, Magenverstimmungen und Durchfall auslösen“.

Propylenglycol ist synthetischer Natur und als E 1520 in Lebensmittel als Trägerstoff für Aromen weit verbreitet. Der ADI-Wert wird mit 25 mg/kg Körpergewicht festgelegt. Kinder unter 4 Jahren dürfen den Stoff nicht einnehmen (►Kap. 3.1). Propylenglycol ist osmotisch aktiv und führt zu Diarrhö. Das gleiche gilt auch für Sorbitol und Mannitol.

Die **Aromen** wie Sternanisöl oder Bitterfenchelöl sind im Ph. Eur. monographiert und damit für die Arzneimittelherstellung mit pharmazeutischer Qualität erhältlich. Bei der

Eingangsprüfung wird nach DAC-Alternativverfahren vorgegangen. Andere Zusätze, wie Bananenaroma, Kirsch- oder Himbeersirup, verbessern ebenfalls den Geschmack. Sie müssen hinsichtlich ihrer Qualität der Europäischen Aromenverordnung für Lebensmittel entsprechen. Sie dürfen nach den „verfügbaren wissenschaftlichen Daten keine Gefahr für die Gesundheit der Verbraucher darstellen“. Sie müssen bewertet und in die Gemeinschaftsliste der zugelassenen Aromen aufgenommen sein. Eine Nachfrage beim Hersteller, ob ihre Produkte auch für zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden, gewährleistet eine größere Sicherheit. Das BfArM gibt der Zubereitung nur eine Zulassungsnummer, wenn Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit des Fertigarzneimittels gewährleistet ist. Dies gilt dann auch für enthaltene Stabilisatoren, Aromazusätze und Arzneifarbstoffe. Auf letzteres sollte bei pädiatrischen Rezepturen gänzlich verzichtet werden, bei Stabilisatoren ist je nach Einzelfall der Einsatz zu beurteilen.

Bei Verwendung von Halbfertigwaren wie **Ora-Produkte®** muss die Zusammensetzung dieser Markenware genau angesehen werden. Die Trägerstoffe des Süßungsmittels Ora Sweet® sind mit Parabenestern und Aromastoffen (Sorbitol, Saccharin-Natrium, Citrus-Beeren-Geschmack) versetzt, die gerade für Säuglinge und Kleinkinder problematisch sind. Das Suspendierhilfsmittel enthält mikrokristalline Cellulose, die von Schleimhäuten der Allergikern wie Astbestfäden aufgenommen werden und noch nach Jahren ernsthafte Probleme bereiten können. Ora Blend® als 1:1 Mischung aus Ora Plus® und Ora Sweet® sind für kleine Kinder eher ungeeignete Vielstoffgemische.

Aktuell neu auf dem Markt ist ein thixotroper Suspendierhilfsstoff auf Basis vorverkleisterter Stärke. Beim Schütteln wird es fließfähig und in Ruhe bildet sich ein Gelgerüst auf, sodass der suspendiert vorliegende Arzneistoff keinen Bodensatz bildet. **SyrSpend®** gibt es als aromafreie, gebrauchsfertige Flüssigkeit oder mit Kirschgeschmack. Beide sind mit Benzoesäure konserviert und weisen einen pH-Wert von 4,2 auf. Für Kinder unter 2 Jahren ist aufgrund des unausgereiften Stoffwechsels sowohl Benzylalkohol als auch Benzoesäure in Peroralia eigentlich kontraindiziert. Alternativ kann das aroma- sowie konservierungsmittelfreie, neutrale Pulver eingesetzt werden. Eine Rezepturvorschrift mit gemörserter Omeprazol-Pellets unter Verwendung von SyrSpend® SF Alka Pulver ist von der Firma Fagron veröffentlicht. Es ist zur peroralen Anwendung geeignet, da der pH-Wert auf > 7 gepuffert ist.

**Viskose Grundlösung (NRF S.20.)** wird als einfache und kostengünstigere Alternative für pädiatrische Suspensionen zur peroralen Anwendung genannt. Die Zubereitung ist aufgrund des sehr hohen Saccharose- sowie Glycerolgehalts osmotisch aktiv. Es erzeugt weiche Stuhlgänge bis hin zu Durchfall.

Geeignet dagegen könnte das mit den allergenen PHB-Estern konservierte Mucilago Hydroxyethylcellulose AB-DDR sein:

Hydroxyethylcellulose 8,0 g  
 Propylhydroxybenzoat 0,03 g  
 Methylhydroxybenzoat 0,07 g  
 Wasser zu 100,0 g

Einen idealen Grundstoff für pädiatrische Peroralia gibt es nicht. Die Auswahl eines geeigneten Suspendierhilfsstoffs kann nur in ganz enger Zusammenarbeit mit dem Verordner erfolgen.

Dünflüssige Zubereitungen sind für sehr kleine Patienten schlecht schluckbar. Als Verdickungsmittel geeignet gelten das Polysaccharid Xanthan Gummi, das nicht resor-

bierbare Carrageen sowie der als untoxisch eingestufte Gelbildner Carboxymethylcellulose-Natrium (Carmellose Natrium 400). Wegen des anionischen Charakters des Gelbildners ist eine Reaktion mit kationischen Arzneistoffen zu erwarten. Doch bei der standardisierten Rezeptur Viskose Morphinhydrochlorid-Lösung (NRF 2.4.) zur Behandlung sehr starker Schmerzen findet die erwartete Wechselwirkung nicht statt. Es zeigt sich wieder, dass reine theoretische Aussagen durch praktische Untersuchungen nicht immer bestätigt werden.

Besitzt das Kind eine Magensonde (PEG), ist die Zubereitung leicht herstellbar. Jeglicher Zusatz von Verdickungsmitteln, Süßungs- sowie Geschmacksstoffen fällt weg.

#### 11.4 Konservierung

---

Lösungsmittel wie Ethanol oder Propylenglycol wirken selbst antimikrobiell und übernehmen gleichzeitig anteilig oder sogar komplett die Aufgabe der Konservierung. Ist der Ethanol- oder Propylenglycol-Gehalt  $\geq 20\%$ , müssen keine weiteren Konservierungsmittel zugesetzt werden.

Extreme Zurückhaltung gilt dagegen für Benzylalkohol, Benzoesäure und dessen Salz Natriumbenzoat. Beide Hilfsstoffe besitzen schon in normalen Mengen eine hohe Toxizität für Kinder, da im kindlichen Organismus ein Abbau zu giftigen Aldehyden stattfindet. Todesfälle sind in der Literatur beschrieben worden.

Galenisch betrachtet sind PHB-Ester Mittel der Wahl, können allerdings eine sogenannte Para-Allergie auslösen. Der Begriff leitet sich von ihrer chemischen Struktur ab. Die funktionellen Gruppen der Ester stehen sich am Benzolring gegenüber, also in para-Stellung. Werfen Sie einen Blick auf die Zutatenliste der Lebensmittel: PHB-Ester sind bei Lebensmitteln weit verbreitet. Die Allergiegefahr nimmt mit der Kontakthäufigkeit zu, da kranke Personen jedoch empfindlicher sind sollte das saure Konservierungsmittel Sorbinsäure vorgezogen werden. Im Fall des Diuretikums Furosemid sprechen allerdings galenische Aspekte dagegen. Der Arzneistoff kann nur mit PHB-Estern kombiniert werden, da er als Base mit Sorbinsäure eine klassische Säure-Base-Reaktion eingeht. Im NRF ist dazu eine standardisierte Vorschrift zu finden; diese ist allerdings erst für ältere Kinder geeignet. Für Säuglinge und Kleinkinder steht eine Furosemid-Lösung ohne Konservierung zur Verfügung – die entsprechenden Einzeldosen müssen dann tiefgefroren werden.

Ausführlichere Informationen sowie eine Tabelle zu den rezeptierbaren pH-Werten der in der Rezeptur üblichen Konservierungsmittel sowie Anwendungen finden Sie in ►Kap. 4.4 Hygiene und Konservierung.

#### 11.5 Standardisierte Rezepturen oder Rahmenrezepturen

---

Nachfolgend werden die im NRF veröffentlichten flüssigen Peroralia mit Indikationen sowie einige Rahmenrezepturen mit häufig nachgefragten Wirkstoffen vorgestellt.



□ Tab. 11.2 Standardisierte flüssige Peroralia des NRF

NRF-Nr.	Bezeichnung und Indikation	Hilfsstoffe und Herstellungsmethode	Packmittel und Anwendung bei Kindern
26.1.	Furosemid-Lösung 2 mg/ml oder 10 mg/ml, bei Ödemen, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Vergiftungen Der Wirkstoff ist lichtempfindlich!	Saccharin-Natrium als Süßungsmittel, mit PHB-Estern (konserviertes Wasser S.6.) Trometamol erhöht die Wasserlöslichkeit von Furosemid, sodass die Herstellung bei Raumtemperatur erfolgen kann.	Braunglasflasche mit Kolbenpipette und Steckensatz, Lagerung bei Raumtemperatur, 1 ml enthält 2 mg oder 10 mg Furosemid
26.2.	Furosemid-Lösung 2 mg/ml oder 10 mg/ml, ohne Konservierung	s. o., Austausch des konservierten Wassers durch Wasser für Injektionszwecke	1 ml Einmalspritze mit Verschlusskonus, Sterilfiltration, tiefgekühlt aufbewahren, am Anwendungstag auftauen, Reste innerhalb von 24 h verwerfen
26.4.	Hydrochlorothiazid-Saft 2 mg/ml, bei arterieller Hypertonie, Ödemen, chronischer Herzinsuffizienz	Suspension mit Tragtant/Saccharose/Natriumchlorid Schleim HCT wird sorgfältig mit etwas Schleim angerieben, Keimzahl des Naturstoffes Tragtant kontrollieren, konserviert mit 0,14 % Kaliumsorbat	Braunglasflasche mit Kolbenpipette und Steckensatz, „vor Gebrauch schütteln“, 1–3 mg HCT pro kg Körpergewicht alle 12 Stunden verabreichen, Flasche sorgfältig verschließen, da diese sonst verklebt
2.4.	Viskose Morphin HCl-Lösung 2 mg/ml oder 20 mg/ml, mit Karamellgeschmack, starkes Analgetikum	Contramarm® Flüssigaroma in Glycerol 85 % gelöst (1 %ig), Saccharin-Natrium, Natriummedetat, Carmellose-Natrium 400 als Gelbildner, der aufgestreut wird, konserviert mit 0,14 % Kaliumsorbat, Protonengeber ist Salzsäure Der antionische Gelbildner Carboxymethylcellulose-Natrium ist mit dem kationischen Wirkstoff kompatibel! Es findet keine Salzbildung statt und die Lösung bleibt klar.	Braunglasflasche mit Steckensatz und Kolbenpipette kin- dersicherer Verschluss Einzeldosen nach Alter und Gewicht des Kindes sind im Kommentar angegeben.

□ **Tab. 11.2** Standardisierte flüssige Peroralia des NRF (Fortsetzung)

NRF-Nr.	Bezeichnung und Indikation	Hilfsstoffe und Herstellungsmethode	Packmittel und Anwendung bei Kindern
29.3.	Morphin-HCl-Lösung 0,05 % (m/V), zur Behandlung des neonatalen Opioid-Entzugssyndroms	Wässrige Lösung mit Citronensäure auf pH ca. 3 eingestellt	Braunglasflasche mit Steckensatz und Kolbenpipette; Kindersicherer Verschluss Alle 4 Stunden wird eine individuell festgelegte Menge appliziert. Bei Erreichen annähernder Symptomfreiheit wird die Dosis täglich schrittweise um 10 % reduziert.
3.1.	Coffeincitrat-Lösung 20 mg/ml, zur Behandlung von kindlichen Apnoe-Anfällen bei Neugeborenen	Wässrige Lösung konserviert mit Kaliumsorbat, pH-Wert ca. 4,5, mit Natriumhydrogencarbonat ist der pH-Wert höher eingestellt, damit die oxidationsempfindliche Sorbinsäure stabil bleibt	Braunglasflasche mit Steckensatz und Kolbenpipette Trotz bitterem Geschmack ohne Geschmackskorrigens, da die Dosierung mit unter 5 ml so gering ist, dass es sich eigentlich um Tropfen handelt.
4.13.	Thymian Sirup, bei Katarrhen der oberen Luftwege	Thymianfluidextrakt, Sternanisöl, Bitterfenchelöl, Saccharose, gereinigtes Wasser, bei Bedarf kann auf die Geschmacksverbesserer Bitterfenchelöl sowie Sternanis verzichtet werden (Allergie), keine zusätzliche Konservierung notwendig	1- bis 3-mal tägl. 10 ml einnehmen, enthält 4,8 Vol.-% Alkohol, Diabetiker: 10 ml Sirup enthalten 7,1 g Kohlenhydrate (= 0,6 BE) Die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr wird nicht empfohlen.
4.4.	Zuckerfreie Thymian-Mixtur, bei Katarrhen der oberen Luftwege	Thymianfluidextrakt, Sternanisöl, Bitterfenchelöl, Saccharin-Natrium, gereinigtes Wasser Bei Bedarf kann auf die Geschmacksverbesserer Bitterfenchelöl sowie Sternanis verzichtet werden (Allergie). Keine zusätzliche Konservierung notwendig.	1- bis 3-mal tägl. 10 ml einnehmen, enthält 4,8 Vol.-% Alkohol Die Anwendung bei Kindern unter 1 Jahr wird nicht empfohlen.
6.6.	Metoclopramid-Lösung 1 mg/ml	MCP Hydrochlorid ist als Monohydrat vorgeschrieben, Saccharin-Natrium, Methyl-4-hydroxybenzoat-Konzentrat 15 % (m/V), gereinigtes Wasser, 0,1-0,15 mg/kg Körpergewicht, Anwendungsdauer auf 5 Tage begrenzen, ausschließliche Volumendosierung; nicht nach Tropfenzahl!	Braunglasflasche mit Kolbenpipette und Verschluss mit Steckensatz; für Kinder ab 1 Jahr zur Prävention von verzögerter Übelkeit unter Chemotherapie sowie bei Erbrechen nach Operationen als Zweitlinienoption einsetzbar

## 11.6 Geeignete Dosierhilfsmittel, Abgabe und Beratung

Flüssigkeiten sollten immer mit einer Kolbendosierpipette „über Kopf“ entnommen werden. Die Dosiergenauigkeit ist viel größer als bei Tropfmonturen. Das aufwendige Umrechnen des Volumens in Tropfenanzahl und die praktische Bestimmung mit dem Normaltropenzähler entfällt. Die Dosierhilfe ist gleichzeitig Applikationshilfe. Im Vergleich zu Messlöffeln oder -bechern kann zudem nichts verschüttet werden. So ist eine saubere, elegante und exakte Einnahme selbst bei unwilligen Kindern möglich. Eltern berichteten, dass sie den Antibiotikaft, der alle 8 Stunden zu applizieren war, im Schlaf gegeben haben. Dazu wird die Oralspritze sanft zwischen die Lippen geschoben, sobald die süße Flüssigkeit den Mund benetzt greift der Saugreflex des Babys.

Vergessen Sie bei lichtempfindlichen Arzneistoffen nicht den Hinweis, die Flasche nach Gebrauch sofort wieder zu verschließen. Dies gilt nicht nur bei flüchtigen Stoffen. Kühlschrankschlagerung („2 bis 8 °C“) kann gerade bei hoch konzentrierten Lösungen Bestandteile zum Auskristallisieren bringen. Wenn nicht anderes vorgeschrieben ist, gilt die Lagerung bei Raumtemperatur (je nach Stoff bei 15 bis 25 °C oder bei 15 bis 30 °C). Es ist empfehlenswert solche Hinweise zur Lagerung auf dem Etikett anzubringen. Bei Kinderarzneimitteln empfiehlt sich weiterhin die Angabe „Vor Kindern sicher aufbewahren“ sowie im Zweifel einen kindersicheren Verschluss (►Kap. 10.3).

Bei der Abgabe sind also viele Informationen weiterzugeben. Dazu gehört auch die Abfrage nach einem Diabetes oder anderen Erkrankungen, die eine Kontraindikation oder besondere Vorsicht bei der Anwendung erfordern. Entsprechende Hinweise sind im Kommentar zu den standardisierten Rezepturen zu finden. Bei freien Rezepturen ist im Zweifel beim Arzt nachzufragen, ohne dadurch dessen Therapiehoheit in Frage stellen zu wollen.

### Das Wichtigste in Kürze

- Je nach Lösungseigenschaft des Wirkstoffs kann eine perorale Flüssigkeit als Lösung oder Suspension abgegeben werden. Gelöste Wirkstoffe sind instabil und können mit vielen anderen Rezepturbestandteilen in Wechselwirkung treten. Suspensionen sind chemisch stabiler. Der Bodensatz muss aufschüttelbar sein oder es wird ein Verdickungsmittel eingesetzt, dass die Sedimentation verhindert. Ideal ist thixotropes Verhalten: In Ruhe verfestigt sich das System und die Schwerkraft lässt den Arzneistoff nicht zu Boden sinken. Wird vor der Applikation geschüttelt, entsteht eine dünnflüssige und mit Hilfe einer Kolbendosierpipette exakt applizierbare Suspension.
- Problematisch ist der bittere Geschmack der Peroralia. Dieser kann mit Zuckern, Zuckeraustauschstoffen, Süßungsmitteln oder Aromen, natürlichen mit Analysenzertifikat (Sternanisöl, Bittermandelöl) oder künstlichen (Himbeere, Banane oder Kirsche), überdeckt werden. In der Apotheke ist zu prüfen, ob letzte für die Arzneimittelherstellung geeignet sind und ob die Kinder es vertragen. Im Zweifel muss darauf verzichtet werden.
- Ganz problematisch sind die Konservierungsmittel: Ethanol, ein altbewährter Hilfsstoff in der Arzneimittelproduktion, wird von vielen Eltern abgelehnt. Bei manchen Rezepturen greift die Arzneimittel-Warnhinweis-Verordnung und führt zu einer weiteren Verunsicherung. Die Alternativen wie Propylenglycol eignen sich erst bei Kindern

ab 4 Jahren. Benzylalkohol sowie Benzoesäure einschließlich des Salzes sind erst bei Kindern ab 2 Jahren erlaubt. Wenn nötig, muss mit Parabenen konserviert werden. Diese sind jedoch hochallergen. Ansonsten ist wie beim Furosemid eine konservierungsmittelfreie Lösung herzustellen, die eingefroren zu lagern ist. Der Tagesbedarf hält bei Raumtemperatur 24 Stunden.

- Peroralia sollten nach Möglichkeit mit einer Kolbendosierpipette „über Kopf“ entnommen werden. Dies ist nicht nur hygienisch einwandfrei, sondern ermöglicht auch teilweise die Applikation bei unwilligen oder sogar schlafenden Kindern.