

Maßgeschneiderte Medikamente aus der Krankenhausapotheke anhand eines Beispielpatienten

ausgewählte Folien ohne Patientenfolien

Dr. Ortraud Beringer, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Ulm
Sonja Stipanitz, Patientenbeauftragte, Bayerischer Apothekerverband e. V.
Dr. Ludwig Maier, Apotheke des Universitätsklinikums Ulm

Maßgeschneiderte Medikamente?

Pharmabranche:

- Pharma- und Biotechnologiebranche setzt große Hoffnungen auf die Personalisierte Medizin
- Gezielte Behandlung von Patienten nach vorheriger Erhebung deren genetischen Profils

Wir:

- Die richtige Menge eines richtigen Medikamentes an/in den richtigen Patienten bringen

Warum müssen wir uns darüber überhaupt Gedanken machen?

- Nicht von allen Arzneimitteln stehen industrielle Arzneimittel in kindgerechte Dosierungen oder geeigneten Darreichungsformen zur Verfügung - unsere Möglichkeiten z. B.
 - Kapseln
 - Lösungen
 - Suspensionen
 - Nasensprays
- Oder die Vorbereitung der Medikamente ist komplex
 - Sicherstellung des Produktschutzes durch fachgerechte aseptische Herstellung von applikationsfertigen Zubereitungen
 - Möglichkeit der Weiterverwendung von Restmengen

Alternative Applikationsmethoden - Nasensprays

Insulin Nasenspray

- Phelan McDermid, primär genetisch bedingte globale Entwicklungsstörung (2500 Betroffene weltweit)
- Midazolam, Ketamin Nasenspray
 - „Notfallmäßige Ruhigstellung“

Dosierungsgenauigkeit ist vom Volumen pro Sprühstoß abhängig
Aufsätze mit 0.1ml oder 0,15ml pro Sprühstoß

Beispiel Hyperoxalurie: Therapie der Hyperoxalurie

- Ziele:

Löslichkeit von Calciumoxalat zu verbessern:

Alkalisierung des Urins

Ggf Substitution von Magnesium

Vermeidung von oxalathaltigen Speisen z.B. Mandeln, Kakao

Trinkmenge hochhalten

Apotheke 1

Medikamente die zur **Alkalisierung** eingesetzt werden können:

Säuglinge/ Kleinkinder: **flüssige Medikamente/ Kapseln zum Öffnen**

Natriumbicarbonat (1molar)

Sholsche Lösung: Natriumcitrat/ Kaliumziträt

Apotheke 1

Natriumbicarbonat (1molar)

iv Lösung, Verdünnung mit Wasser 1:1 um
Schleimhautschäden zu vermeiden
nicht zusammen mit Milch geben (fällt aus)
Senkt Kaliumwert im Blut Kontrolle!

Shol'sche Lösung

- Citrat-Lösungen werden bei verschiedenen Indikationen eingesetzt, z. B. zur Alkalisierung des Urins, zur Acidose-Behandlung und zur präoperativen Aspirationsprophylaxe.
- Natriumcitrat-Lösungen haben etwa pH 8 und einen unangenehmen seifigen Geschmack. Durch Zusatz von Citronensäure wird der Geschmack angenehmer.
- Solche Natriumcitrat-Citronensäure-Lösungen sind auch unter der Bezeichnung „Shol“ bekannt und im DAC/NRF-Rezepturhinweis mit Zusammensetzungen genannt.
- Allgemeine Probleme sind u. a. der Geschmack, Wechselwirkungen mit Glas als Packmittel und die mikrobiologische Qualität.



Universitätsklinikum Ulm – Apotheke

F-HG-018

Rezepturprotokoll			Datum:		
Produkt: Name, Darreichungsform, Menge pro abgeteilte Einheit	Shohl'sche Lösung		Empfänger:		
			Ansatzmenge:	500 ml	
Ausgangsstoffe:					
Bezeichnung:	Ch.B.:	Verfall	Soll-Einwaage pro Stück	Soll-Einwaage pro Ansatzmenge	Ist-Einwaage siehe Wägeprotokoll
Natriumcitrat dihydrat			50,00 g		
Citronensäure, wasserfrei			30,73 g		
Saccharin-Natrium			2,30 g		
Ger. Wasser			ad 500,0 ml		
Herstellungsvorschrift:					
• Die Feststoffe werden nacheinander in einen 500 ml Messkolben eingewogen. • Mit Ger. Wasser wird anschließend auf 500 ml ergänzt • Der Messkolben wird verschlossen und bis zur vollständigen Lösung der Feststoffe geschüttelt • Die Lösung wird durch einen Faltenfilter direkt in eine 500 ml Flasche filtriert					
Verpackung:	500 ml Veralfflasche mit rotem Verschluss und Dichtring (Fa. Zscheile&Klinger Art.-Nr.: 33050, 39002, 39010)				
Etikettierung:	PC-Etikett (I: Allg\RezepturGalenik\Etiketten\Produkte\Shohlische Lösung)				
Haltbarkeit:	Herstellungstag + 7 Tage:				
Die Herstellung erfolgte gemäß den Protokolleintragen, vor Abfüllung wurde das Produkt organoleptisch (Aussehen, Konsistenz, Beschaffenheit,...) geprüft:			Unterschrift des Herstellers:		
Prüfung und Freigabe: nach AA-HG-028-Ablauf Rezepturherstellung in der Abt. Galenik			Unterschrift des verantwortlichen		

Shol'sche Lösung

- Lösungen zur Alkalisierung des Urins, zur Vermeidung von Calciumoxalat-Ablagerungen bei Hyperoxalurie sowie zur Azidosebehandlung und Kaliumsubstitution

- Mikrobiologische Stabilität

Da unkonservierte Citrat-Lösungen mikrobiell sehr anfällig sind (13), müssen sie entweder konserviert (vgl. NRF 19.9.),

erst bei Bedarf aus einem Pulver und einem wässrigen Medium hergestellt (vgl. NRF 19.8.) oder

in Einzeldosen abgepackt sterilisiert werden.

- Sterilisation in Einzeldosisbehältnissen
Citrat-Lösungen greifen beim Autoklavieren Glas an. Bei Verwendung von Glasflaschen ist deshalb mit einem gewissen Aluminiumgehalt zu rechnen, zudem sind in der Praxis Ausfällungen aufgrund der Glaskorrosion beobachtet worden. Zur Sterilisation geeignete Flaschen sind allerdings fast nur mit Bördelverschluss erhältlich.

Apotheke 1

Shol'sche Lösung: Natriumcitrat/ Kaliumziträt

Problem Haltbarkeit

Lagerung im Kühlschrank Kristalle fallen aus
verfälschen Konzentration

Lagerung bei Raumtemperatur Schimmelbildung

Apotheke 2

Konsequenzen für die Medikation bei Laktoseunverträglichkeit:

keine oralen Medikamente, die Fructose oder Lactose erhalten

Genaues HINSEHEN ob als Begleitstoff Lactose enthalten ist

- Rohstoffapplikation in Kapseln

Suspensionen

Enalapril-Suspension	1 mg/ml	60 Tage bei 4°C
Lisinopril-Suspension	1 mg/ml	3 Monate bei 4°C
Clonidin-Lösung	0,005 mg/ml	mind. 6 Wochen bei 4°C
Metoprolol-Lösung	5 mg/ml	4 Wochen bei 4°C
Sildenafil-Suspension	2,5 mg/ml	3 Monate bei 4°C od. RT
Spironolacton-Susp.	5 mg/ml	60 Tage bei 4°C od. RT
Immunsuppressiva, Virustatika und Tumortheraeutika		
Tacrolimus-Suspension	1 mg/ml	4 Monate bei RT
Valaciclovir-Suspension	50 mg/ml	3 Wochen bei 4°C
Valganciclovir-Susp.	90 mg/ml	4 Wochen bei 4°C
Azathioprin-Suspension	50 mg/ml	mind. 60 Tage bei RT
6-Mercaptopurin-Susp.	50 mg/ml	mind. 11 Wochen bei 4°C
Arsentrioxid-Lösung	1 mg/ml	3 Monate bei RT

L. Maier, Apotheke des Universitätsklinikums Ulm

- Unser Patient hat eine ausgeprägte Intoleranz gegen Laktose und Geschmackskorrigenzen
- Daher Herstellung von Kapseln
 - Aus Tabletten oder dem reinen Wirkstoff

Suspensionen

- Einige empfohlene Arzneimitteltherapien können bei pädiatrischen Patienten nicht optimal umgesetzt werden, da keine kindgerechten Darreichungsformen im Handel sind
- Daher empfiehlt sich oft die Herstellung von oralen Lösungen oder Suspensionen
- Flexible Dosierungen, einfache Herstellung
- Grundsubstanzen für die Suspensionsherstellung stehen zur Verfügung

Tab. 2: Zusammensetzung der Trägermedien Ora-Sweet, Ora-Plus und Ora-Blend* (Fa. Fagron); pH = 4,2

Trägermedium	Zusammensetzung
Ora-Sweet	Gereinigtes Wasser, Sucrose, Glycerol, Sorbitol, Geschmackskorrigenzien, Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Kaliumsorbat, Methylparaben
Ora-Plus	Gereinigtes Wasser, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Xanthangummi, Carrageenan, Calciumsulfat, Natriumphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Citronensäure, Dimeticon, Kaliumsorbat, Methylparaben
Ora-Sweet SF	Gereinigtes Wasser, Glycerol, Sorbitol, Saccharin-Natrium, Xanthangummi, Geschmackskorrigenzien, Citronensäure, Natriumcitrat, Methylparaben, Propylparaben, Kaliumsorbat
Ora-Blend SF	Gereinigtes Wasser, Sorbitol, Glycerol, Geschmackskorrigenzien, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Xanthangummi, Carrageenan, Calciumsulfat, Natriumphosphat, Saccharin-Natrium, Natriumdihydrogenphosphat, Natriumcitrat, Citronensäure, Dimeticon, Methylparaben, Propylparaben, Kaliumsorbat

Apotheke 3

Konsequenzen für die Medikation bei Sondenapplikation:

Flüssige Medikamente

Lila Spritzen für orale Applikation

Medikamente müssen durch die PEG bzw. PEJ Löcher gehen

Bypass saurer Magen pH

Keine Retardierung mehr möglich

Medikamente ohne Laktose (Milchzucker)

In Tabletten wird häufig Laktose als Füllstoff verwendet. Milchzucker wird auch bei einer Vielzahl von Tabletten als Füllstoff verwendet. Die Hersteller geben diese Füllstoffe unter "weitere Bestandteile" an, ohne jedoch immer Aussagen über Mengen zu machen.

1780mg 67% Füllstoff

L. Maier, Apotheke des Universitätsklinikums Ulm

230mg 82% Füllstoff

Kapseln

Calcium 600mg Verla

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), **Povidon** (K 25), mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Stearinsäure (Ph. Eur.), Hypromellose, dünnflüssiges Paraffin, Titandioxid.

Calcium Verla® 600 mg enthält kein Gluten und keine Lactose.



Pantozol Hexal

Tablettenkern

Calciumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose, Natriumcarbonat, hochdisperses Siliciumdioxid

Überzug

Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Macrogol 400, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Polysorbat 80, Ponceau-4R-Aluminiumsalz (E 124), Chinolingelb-Aluminiumsalz (E 104), Natriumdodecylsulfat, Titandioxid (E 171), Triethylcitrat

Magensaftresistent überzogen!!

Laktoseintoleranz

Lasix long 30 mg Retardkapseln

Sucrose, Maisstärke, Povidon K 25, Talkum, Schellack, Stearinsäure, Algeldrat, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Indigocarmin (E 132), Gelatine.

Lasix 40 mg Tabletten

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.). Hinweis für Diabetiker: 1 Tablette enthält weniger als 0,01 BE Kohlenhydrate.

Ramipril-ratiopharm 2,5 mg Tabletten®

Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 155 mg Lactose-Monohydrat.

Ramipril-ratiopharm 5 mg Tabletten®

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 94 mg Lactose-Monohydrat.

Apotheke 4

Pilzmedikation

? Wie geben?

Intravenös – sichere Applikation – aber ? Wie lange stationär?

Welches Medikament ermöglicht die beste Therapie und ist renal gut verträglich – wird aber renal auch eliminiert?

Nebenwirkungen ? – insbesondere bei lang anhaltender Therapie

? Spiegelbestimmung möglich?

Amphotericin B / Ambisome

Apotheke 5

MUCOR Therapie:

Amphotericin B

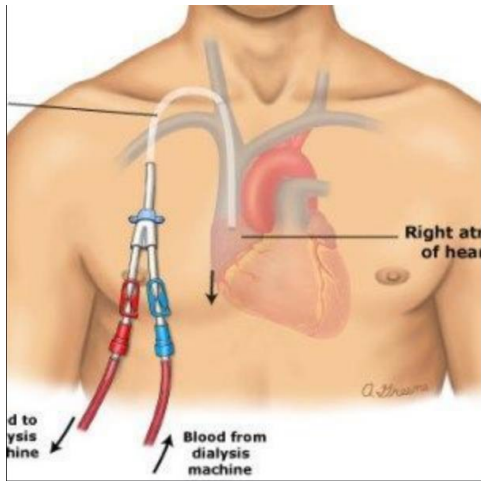
Amphotericin B ist in **Wasser unlöslich** und bildet mit Natriumdesoxycholat eine kolloidale Lösung. **Die Plasma-Eiweißbindung beträgt ca. 90 %.**

Amphotericin B wird über die Nieren sehr langsam ausgeschieden, davon **2 – 5 % einer verabreichten Dosis in biologisch aktiver Form**, und ist kaum dialysierbar.

Ambisome

Auf Grund der Liposomengröße wird davon ausgegangen, dass es bei AmBisome **nicht zur glomerulären Filtration kommt**, und es wird auch nicht renal ausgeschieden, so dass eine Wechselwirkung von Amphotericin B mit den Zellen der distalen Tubuli vermieden und das Risiko einer Nephrotoxizität – wie bei konventionellen Amphotericin-B-Darreichungsformen beobachtet – verringert wird.

Apotheke 7



? Therapeutische Spiegel unter Dialyse!

Bereitstellung von Vfend = Vorikonazol

Parenterale Ernährung und applikationsfertige Medikamente



Herstellung von sterilen Medikamenten

- Zufuhr von patientenadaptierten Nährlösungen
- Spezielle Elektrolytlösungen
- Applikationsfertige Medikamente, teuer, aufwendig herzustellen
- Reines Umpacken von Medikamenten (Medikament nur in Fertigspritze verfügbar – Luer Lock)

Tacrolimus

Prograf 0,5 mg Hartkapseln Jede Kapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 62,85 mg Lactose-Monohydrat. Jede Kapsel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Die Drucktinte, die zur Markierung der Kapsel eingesetzt wird, enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen (0,48 % der Gesamtzusammensetzung der Drucktinte).

Resorptionsverbesserung??:

Propylenglykol, bei Kindern unter 4 Jahren nicht anwenden, laxierende Eigenschaften, mögliche Kumulation durch fehlende Aktivität der Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen

Liste der sonstigen Bestandteile Prograf 0,5 mg Hartkapseln Kapselinhalt:

Hypromellose Croscarmellose-Natrium Lactose-Monohydrat Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Kapselhülle: Titandioxid (E 171) Eisen(III)-oxid (E 172) Gelatine Drucktinte der Kapselhülle: Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Hypromellose, Simeticon, Eisen(III)oxid (E 172).

Tacrolimus

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält:

- 5 mg Tacrolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- 200 mg Macrogolglycerolricinoleat 60 (Ph.Eur.) und 638 mg Ethanol 96 % (V/V).

ZSE Patienten

- Können nur im TEAM behandelt werden
- Eine Apotheke zur Unterstützung ist unbedingt erforderlich!



ulm university universität
uulm

U UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
ulm

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**

