

Mischung von Phenhydan® Infusionskonzentrat mit Phenhydan® Injektionslösung

Evaluierung der Haltbarkeit

Valia Humbert-Delaloye, Lausanne/Genf, Stefan Marty, Sion, Markoulina Berger-Gryllaki, Lausanne, und André Pannatier, Lausanne/Genf (Schweiz)

Auf dem schweizerischen und deutschen Markt sind jeweils zwei verschiedene intravenöse Lösungen von Phenhydan® (Wirkstoff: Phenytoin) verfügbar: Phenhydan® Injektionslösung (250 mg/5 ml), die nicht verdünnt werden darf, und Phenhydan® Infusionskonzentrat (750 mg/50 ml), das gepuffert ist und auf 500 ml verdünnt werden muss. Die zu verabreichende Dosis beträgt oft mehr als 750 mg, so dass das Pflegepersonal möglicherweise Infusionskonzentrat und Injektionslösung mischt, um eine Infusionslösung vorzubereiten. Ziel dieser Untersuchung war zu prüfen, ob die Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung stabil ist. Phenytoin-Konzentration, pH-Wert und Partikelgehalt wurden während 24 Stunden gemessen und die Messungen nach 2 und 7 Tagen wiederholt. Die Ergebnisse zeigten, dass die gemessenen Parameter während 24 Stunden bei Raumtemperatur stabil blieben. Die Untersuchung trug somit dazu bei, die Patientensicherheit bei der intravenösen Verabreichung von Phenytoin zu verbessern.

Schlüsselwörter: Phenytoin, Stabilität, Mischung, Infusionskonzentrat, Injektionslösung
Krankenhauspharmazie 2012;33:68-72.

Bei Status epilepticus wird häufig intravenöses Phenytoin als Ersttherapie eingesetzt, teils als Mono-, teils als Kombinationstherapie. Phenytoin ist in dieser Indikation gut untersucht [2, 11, 19]. Es hält den Wachzustand der Patienten aufrecht, so dass ihr Befinden täglich bewertet werden kann. In Krankenhäusern der französischen Schweiz wird für Patienten der Intensiv- und Notfallstationen folgendes Therapieschema empfohlen: Start mit einer Infusion von 15 bis 20 mg/kg Körpergewicht (KG) Phenytoin als Anfangsdosis, gefolgt von ein bis zwei Injektionen täglich als Erhaltungsdosis (250 mg) [18, 20].

Verschiedene Phenytoin-Präparate zur intravenösen Anwendung

In der Schweiz und in Deutschland gibt es vom gleichen Hersteller (Desitin Pharma GmbH, Schweiz, bzw. Desitin Arzneimittel GmbH, Deutschland) jeweils zwei Phenytoin-Präparate zur intravenösen Anwendung:

- Phenhydan® Injektionslösung 250 mg/5 ml (= 271,8 mg Phenytoin-Natrium/5 ml), die nicht verdünnt und nicht mit anderen Lösungen gemischt werden darf, weil dadurch Phenytoin auskristallisieren könnte. Diese Lösung ist für die direkte Injektion bestimmt.
- Phenhydan® Infusionskonzentrat 750 mg/50 ml (= 815,4 mg Phenytoin-Natrium/50 ml), das mit 0,9%iger Kochsalzlösung auf 500 ml verdünnt werden muss. Damit die durch Verdünnung gebildete Phenytoin-Base

nicht auskristallisiert, ist das Infusionskonzentrat mit Trometamol gepuffert (pH-Wert ca. 12). Das verdünnte Konzentrat wird zur Applikation der Anfangsdosis eingesetzt.

Bei der täglichen Arbeit auf den Intensiv- und Notfallstationen zeigte sich, dass häufig eine Phenytoin-Anfangsdosis von 750 mg bei Status epilepticus nicht ausreichend ist und damit eine einzelne Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat nicht genügt. Um eine Infusionslösung mit höherer Dosis herzustellen, verwendete das Pflegepersonal daher entweder einen Teil einer zweiten Ampulle des Infusionskonzentrates, was zu unnötigen Mehrkosten führte, oder es mischte Phenhydan® Injektionslösung bei und nahm dabei das Risiko eines eventuell auftretenden Niederschlags aus Phenytoin-Kristallen in Kauf. Trotz Information durch die Krankenhausapotheke waren sich nicht alle Pflegekräfte dieser Besonderheit bei der

Valia Humbert-Delaloye^{1,2}, Zentralapotheke, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne, Schweiz, E-Mail: Valia.Humbert-Delaloye@chuv.ch; Stefan Marty³, Markoulina Berger-Gryllaki¹, André Pannatier^{1,2}

¹ Pharmacie Centrale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Schweiz

² Ecole de Pharmacie, Université de Genève, Université de Lausanne, Genève, Schweiz

³ Apotheke, Zentralinstitut der Walliser Spitäler (ZIWS), Sion, Schweiz

Mischung der beiden Produkte bewusst. Phenhydan® Injektionslösung kann, wenn mit einer Trägerlösung gemischt, rasch auskristallisieren. In der Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz® und in der deutschen Fachinformation weist der Hersteller daher ausdrücklich darauf hin, dass die Injektionslösung nicht verdünnt werden darf.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Mischung aus einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung stabil ist und die Pufferkapazität des Infusionskonzentrats genügt, um eine kritische Änderung des pH-Werts und damit ein Auskristallisieren von Phenytoin-Base zu verhindern. Weiterhin sollte in der Untersuchung bestätigt werden, dass für den Patienten durch Kristallformation kein erhöhtes Thromboserisiko besteht [12]. Zusätzlich sollte eine neue Verdünnungsmethode für Phenytoin erarbeitet werden. Die Untersuchung wurde in 0,9%iger NaCl-Lösung sowie in 5%iger Glucoselösung durchgeführt (die Verdünnung mit Glucoselösung wird vom Hersteller allerdings nicht erwähnt).

Material und Methoden

Die Tests wurden in 500 ml Kochsalzlösung 0,9% Ecoflac® (B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 395183) oder in 500 ml Glucose 5% Ecoflac® (B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 395168) mit folgender Vorbereitung durchgeführt:

- Entnahme von 50 ml Lösung aus dem Infusionsbeutel (NaCl 0,9% oder Glucose 5%) mit einer 50-ml-Spritze (Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer TL99N).
- Hinzufügen einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat (750 mg/50 ml, Chargennummer: 013782, exp. 04.2011) in jeden Beutel mit einer 50-ml-Spritze (Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer TL99N).
- Hinzufügen von drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (3-mal 250 mg/5 ml, Chargennummer: 006670, exp. 06.2012) in jeden Beutel mit einer 20-ml-Spritze

(Omnifix® Luer lock, B. Braun, Schweiz, Artikel-Nummer 4617207). Die Endkonzentration von Phenytoin betrug 2,9 mg/ml (1500 mg in 515 ml).

- Messung des pH-Werts nach jedem Schritt und in der Endmischung zum Zeitpunkt 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen.
- HPLC-Messung der Phenytoin-Konzentration in jeder Mischung nach 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen.
- Kontrolle des Auftretens eines möglichen Niederschlags mit einem Partikelzählssystem nach 0, 1, 2, 4, 6, 24 Stunden, 2 und 7 Tagen. Der Durchschnitt von vier Partikelmessungen mit je 5 ml Probe wurde als Resultat eingesetzt.

Die Beutel wurden bei Raumtemperatur ohne Lichtschutz aufbewahrt.

Die apparativen und chromatographischen Bedingungen waren wie folgt:

- pH-Messgerät: Metrohm 713 pH Meter® mit einer kombinierten Metrosensor-Glaselektrode Unitrode mit Pt 1000 von Metrohm.
- Partikelzählssystem: HIAC/Royco Model-9703® (Liquid Particle Counting System).
- HPLC-System:
 - Waters 2695 Alliance® Separations Module und Waters 2996 Photodiode Array Detektor (220 nm)
 - Aufzeichnung und Auswertung der Chromatogramme mit Empower® Software (Waters Corp., Milford, MA, USA)
 - Vorsäule: Symmetry® C18 Guard Column, 5 µm, 3,9 x 20 mm (Artikelnummer WAT054225), in einem Universal Sentry® Guard Column Holder (Artikelnummer WAT046910) mit einem column joining tube (Artikelnummer WAT084080)
 - Trennsäule: Chromolith Performance RP-8e, 2 µm, 100 x 4,6 mm (Artikelnummer 1.51468), von Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
 - Mobile Phase: Wasser : Methanol (45 : 55 V/V), 0,8 ml/min, bei Raumtemperatur

Die Retentionszeit von Phenytoin betrug ungefähr 3,5 Minuten, die Analyse dauerte 5 Minuten [4].

Tab. 1. pH-Werte der Anfangsprodukte (Phenhydan® Infusions- und Injektionslösung, 0,9%ige NaCl-Lösung, 5%ige Glucoselösung) und der Mischungen zum Zeitpunkt T_0

	pH-Wert		
	Unverdünnt	In NaCl 0,9 %	In Glucose 5 %
Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat	12,47		
Ampulle Phenhydan® Injektionslösung	11,10		
Infusionslösungen ohne Phenytoinzusatz (500 ml)		6,25	4,21
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat		11,43	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + eine Ampulle Injektionslösung		11,46	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + zwei Ampullen Injektionslösung		11,44	10,56
Nach Hinzufügen einer Ampulle Infusionskonzentrat + drei Ampullen Injektionslösung		11,44	10,53

Probenvorbereitung

Um die Proben vorzubereiten, wurden 0,5 ml von jeder Lösung entnommen und ad 20,0 ml mit TRIS-Puffer (2,5 g Trometamol [Hänseler AG, Schweiz, Artikel-Nummer 06-8380-0] ad 500,0 ml Wasser, pH = 10,36) verdünnt. Die Proben wurden filtriert (Acrodisc® PALL LC 13 mm syringe filter mit 0,45 µm PVDF-membrane) und je 30 µl ins HPLC-System eingespritzt.

Validierung

Gemäß USP 33-NF28 [21] gehört das zu untersuchende Produkt zu Kategorie I (Analytical procedures for quantitation of major components of bulk drug substances or active ingredients [including preservatives] in finished pharmaceutical products). Demnach mussten für die Validierung die Parameter Richtigkeit, Präzision, Spezifität und Linearität geprüft werden.

Mit dem genannten analytischen Verfahren konnte Phenytoin hinreichend von anderen Stoffen (Hilfsstoffe von Phenhydan® Infusionskonzentrat oder Phenytoin-Abbauprodukte) abgetrennt werden.

Für die Validierung wurden Standards mit aktivem Wirkstoff (STD) und Standards mit Phenhydan® Infusionskonzentrat (RDF; reconstituted dosage formulation) vorbereitet. Für den STD wurden 15,0 mg Phenytoin-Natrium (Hänseler AG, Schweiz, Artikel-Nummer 06-7198-0) in TRIS-Puffer aufgelöst und ad 100,0 ml ergänzt (150 µg/ml).

Als RDF wurde 1,0 ml Phenhydan® Infusionskonzentrat ad 100,0 ml 0,9%ige NaCl-Lösung verdünnt (150 µg/ml). Beide Standards wurden dreimal vorbereitet. Mit jedem der sechs Standards (drei STD, drei RDF) wurden fünf Lösungen mit fünf verschiedenen Konzentrationen hergestellt: 24, 30, 60, 75 und 90 µg/ml. Für die Messung wurden 30 µl von jedem Standard in das HPLC-System injiziert. Die Validierung wurde dreimal an drei verschiedenen Tagen wiederholt. Die Daten wurden mit ENova® Software (V3.0, ©Arlenda 2001–2009) statistisch ausgewertet. Das beste Modell war eine quadratische Regression, mit einer Dosierung zwischen 24 und 90 µg/ml. Ein r²-Wert von 0,9995 bestätigte die Linearität des analytischen Verfahrens.

Ergebnisse

Die gemessenen pH-Werte der verschiedenen Lösungen vor und während der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung sind in Tabelle 1 dargestellt. **Abbildung 1** stellt den zeitlichen pH-Verlauf einer Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung dar. Die Resultate der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit einer oder zwei Ampulle(n) Phenhydan® Injektionslösung waren identisch und werden hier in **Abbildung 1** nicht dargestellt.

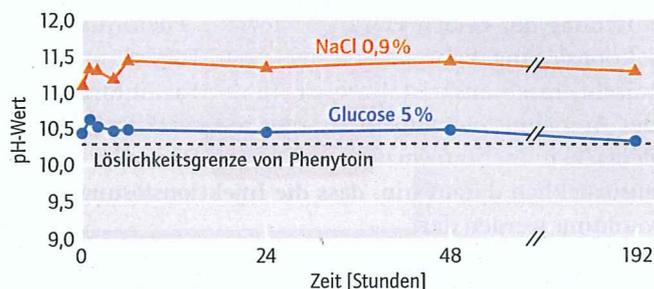


Abb. 1. Zeitabhängiger pH-Wert der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung. Die gestrichelte Linie stellt die Löslichkeitsgrenze des Phenytoins dar (pK_s + 2 Einheiten).

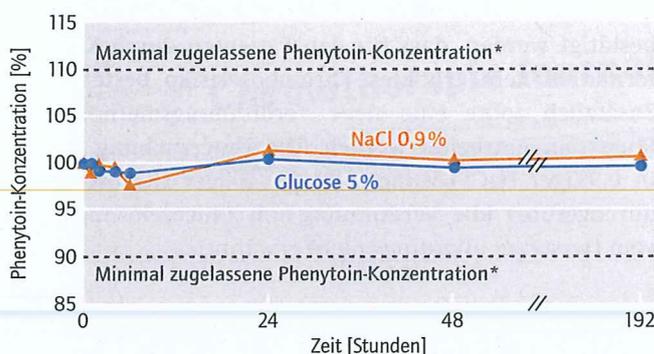


Abb. 2. Zeitabhängige Phenytoin-Konzentration [%] der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung. Die gestrichelten Linien stellen die nach der Schweizerischen Pharmakopöe maximal und minimal zugelassene Phenytoin-Konzentration dar.

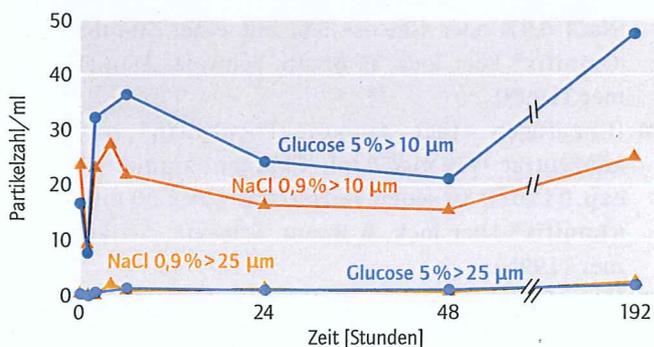


Abb. 3. Zeitabhängige Partikelzahl [Partikelzahl/ml] der Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung in 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung

Die gemessenen Phenytoin-Konzentrationen der Mischungen einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung werden in **Abbildung 2** gezeigt. Die T₀-Werte wurden als 100% angenommen. Gemäß den Vorschriften der Schweizerischen Pharmakopöe [16] wird ein Grenzwert von ± 10% zugelassen.

Die gemessenen Partikel in den Mischungen einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung werden in **Abbildung 3** dargestellt. Die Zahl der großen Partikel (> 25 µm) blieb über



Abb. 4. Nach Lagerung von einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung im Glucose-5 %-Beutel über einen Monat bei Raumtemperatur sind große weiße Kristalle entstanden.

die Dauer von sieben Tage gering; die Zahl der kleineren Partikel ($> 10 \mu\text{m}$) stieg nach 48 Stunden, insbesondere in 5%iger Glucoselösung. Weder Niederschlag noch Kristalle waren mit dem Auge sichtbar, auch nicht auf schwarzem Hintergrund. Dies galt für Filter und Beutel über eine Zeit von sieben Tagen. Nach Abschluss der Studie wurden die Beutel während mehrerer Wochen bei Raumtemperatur gelagert. Im Glucose-5 %-Beutel waren nach einem Monat große weiße Kristalle sichtbar (Abb. 4) und der gemessene pH-Wert lag bei 9,5. Im NaCl-0,9 %-Beutel wurden keine Veränderungen festgestellt.

Diskussion und Fazit

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der pH-Wert einer Mischung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit bis zu drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung während mindestens 24 Stunden stabil ist, unabhängig von der Trägerlösung (NaCl 0,9% oder Glucose 5%). Der Phenytoin-Gehalt betrug mindestens 97,6% der Anfangsdosis, die Partikelzahl änderte sich nicht, Kristalle oder Niederschlag waren nicht sichtbar.

Physikalisch-chemisches Verhalten von Phenytoin in Lösung

Phenytoin ist eine schwache Säure mit einem pK_s -Wert von 8,3 [8]. In einer Lösung mit einem pH-Wert größer als 10,3 ($\text{pK}_s + 2$ Einheiten) liegt Phenytoin als Natriumsalz vor. Während Phenytoin in Wasser fast unlöslich ist (ungefähr $20 \mu\text{g/ml}$), ist das Natriumsalz bedeutend löslicher ($16,7 \text{ mg/ml}$) [1, 5]. Somit kann Phenytoin in säurehaltigen oder neutralen Medien auskristallisieren; in der Praxis könnte eine Auskristallisierung zu Gefäßwandschäden, Thromben und Mikroembolien führen. Hingegen ist Phenytoin als Phenytoin-Natrium im alkalischen Milieu löslich [13].

Physikalisch-chemisches Verhalten von Phenhydan® Injektionslösung und Phenhydan® Infusionskonzentrat

Die Phenhydan® Injektionslösung hat einen pH-Wert von 11,10. Sie enthält keinen Puffer. Verdünnt mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung betrug der pH-

Wert 9,50 bis 9,75. In diesem Milieu ist sowohl Phenytoin-Natrium als auch Phenytoin-Base vorhanden. Phenytoin-Base kristallisiert in Form von kleinen weißen Nadeln sehr schnell aus.

Das Phenhydan® Infusionskonzentrat hingegen ist mit Trometamol gepuffert und hat einen pH-Wert von 12,47. Nach Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder 5%iger Glucoselösung lag der pH-Wert bei 11,5 bzw. 10,5. Beim Zuspritzen von einer bis drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung änderte sich der pH-Wert der Lösung kaum. Phenytoin bleibt als Phenytoin-Natrium in Lösung. In den Untersuchungen war der pH-Wert der Lösungen jeweils während mindestens 24 Stunden größer als 10,3; somit war die Wahrscheinlichkeit des Auskristallisierens gering. Gemäß der gemessenen Phenytoin-Konzentration blieb die Substanz sowohl in 0,9%iger NaCl-Lösung als auch in 5%iger Glucoselösung gelöst. Somit ist die puffernde Wirkung von Trometamol ausreichend, um den pH-Wert zu stabilisieren, auch nachdem drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung hinzugefügt worden sind. Der Puffereffekt hält länger als sieben Tage an. Mit 0,9%iger NaCl-Lösung blieb die Lösung auch nach mehreren Monaten noch klar. In der Glucose-5 %-Lösung wurde nach einigen Wochen ein kristalliner Niederschlag festgestellt. Über Wochen betrachtet ist Phenytoin somit in einer Glucose-5 %-Lösung (pH-Wert $\approx 4,2$) weniger stabil als in einer NaCl-0,9 %-Lösung (pH-Wert $\approx 6,3$). In der Praxis wird eine Infusion von Phenhydan® über 1 bis 4 Stunden verabreicht und aus mikrobiologischen Gründen darf die vorbereitete Lösung nur 24 Stunden aufbewahrt werden.

Verdünnungsmethode

Die in dieser Arbeit beschriebene Herstellungsmethode der Phenhydan® Infusionslösung kann in der Praxis als sicher angesehen werden. Bei den Versuchen wurde zuerst das Konzentrat und dann die Injektionslösung der Trägerlösung NaCl 0,9% bzw. Glucose 5% beigemischt. Die umgekehrte Reihenfolge ist aufgrund von Versuchen der Autoren auch möglich. Das Ko-Lösungsmittel Glycofurol im Phenhydan® Infusionskonzentrat senkt die Dielektrizitätskonstante von Wasser und führt zu einer besseren Löslichkeit des Arzneistoffs. Um die Dielektrizitätskonstante zu senken, muss die Endkonzentration des Ko-Lösungsmittels mindestens 10% betragen. Ist diese geringer, hat Glycofurol keinen Einfluss auf die Löslichkeit von Phenytoin und kann als Wasseräquivalent betrachtet werden [9]. Der genaue Gehalt von Glycofurol in Phenhydan® Infusionskonzentrat ist nicht bekannt, beträgt aber maximal 50% (V/V), das heißt 25 ml in 50 ml Phenhydan-Konzentrat [3, 6, 14, 15, 17]. Wird das Konzentrat mit 500 ml verdünnt, sinkt die Konzentration unter 10%. Daher ist nicht die Dielektrizitätskonstante von Wasser, sondern der pH-Wert das Hauptkriterium für die Löslichkeit von Phenyto-

in. Die Stabilität ist in 0,9%iger NaCl-Lösung besser als in 5%iger Glucoselösung [7, 10].

Die physikalisch-chemischen Parameter der Endlösung einer Ampulle Phenhydan® Infusionskonzentrat mit drei Ampullen Phenhydan® Injektionslösung (pH-Wert, Stabilität, Partikelfreiheit) lassen auf eine problemlose Anwendung bei Patienten schließen.

Diese Information sollte auch an das Pflegepersonal, insbesondere auf Intensiv- und Notfallstationen, weitergegeben werden, um so die Patientensicherheit bei der intravenösen Verabreichung von Phenytoin zu verbessern.

Stability of a mixture of Phenhydan® concentrate for infusion with Phenhydan® solution for injection

Two different intravenous solutions of Phenhydan® (phenytoin) are available on the Swiss and German market: a Phenhydan® solution for injection (250 mg/5 ml) which must not be diluted and a Phenhydan® concentrate for infusion (750 mg/50 ml) which is buffered and has to be diluted to 500 ml. The prescribed dose is often larger than 750 mg and nurses sometimes mix the solution for injection with the concentrate for infusion in order to prepare an infusion solution. Objective of this analytical investigation was to test if the mixture of one ampoule of concentrate for infusion and up to three ampoules of solution for injection in 500 ml normal saline or dextrose 5% is stable. Concentration of phenytoin, pH and particle content were measured during 24 hours and these measures were repeated after 2 and 7 days. The results showed that the measured parameters stayed unchanged during 24 hours at room temperature. Thus, the analytical examination improved patient safety regarding intravenous application of phenytoin.

Key words: phenytoin, stability, mixing, concentrate for infusion, solution for injection

Literatur

1. Alvarez-Núñez FA, Yalkowsky SH. Buffer capacity and precipitation control of pH solubilized phenytoin formulations. *Int J Pharm* 1999;185:45–9.
2. Anderson J, Moor CC. Anti-epileptic drugs: a guide for the non-neurologist. *Clin Med* 2010;10:54–8.
3. Ansel J. Solvents and solubilisers in injections. *Pharm Ind* 1965;27:781–7.
4. Barillaro V, Pescarmona PP, Van Speybroeck M, Do Thi T, et al. High-throughput study of phenytoin solid dispersions: formulation using an automated solvent casting method, dissolution testing and scalin-up. *J Comb Chem* 2008;10:637–43.
5. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, et al. *The Merck Index*. 12th edition. Rahway, New Jersey: Merck & Co. Inc., 1996.
6. Bury RW, Breen KJ, Desmond PV, Raymond K, et al. Disposition of intravenous glycofurol: effect of hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:82–4.
7. Carmichael RR, Mahoney CD, Jeffrey LP. Solubility and stability of phenytoin sodium when mixed with intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:95–8.
8. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (editors). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 3rd edition. London: Pharmaceutical Press, 2003.
9. Newton DW, Kluza RB. Prediction of phenytoin solubility in intravenous admixtures: physicochemical theory. *Am J Hosp Pharm* 1980;37:1647–51.
10. Pfeifle CE, Adler DS, Gannaway WL. Phenytoin sodium solubility in three intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:358–62.
11. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: Art. No. CD003723. DOI: 10.1002/14651858.CD003723.pub2.
12. Puntis JW, Wilkins KM, Ball PA, Rushton DI, et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child* 1992;67:1475–7.
13. Schwartz PA, Rhodes CT, Cooper JW. Solubility and ionization characteristics of phenytoin. *J Pharm Sci* 1977;66:994–7.
14. Spiegel AJ, Noseworthy MM. Use of non-aqueous solvents in parenteral products. *J Pharm Sci* 1963;52:917–27.
15. Spiegelberg H, Schlapfer R, Zbinden G, Studer A. Ein neues injizierbares Lösungsmittel. *Arzneimittelforschung* 1956;6:75–7.
16. Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut. *Schweizerische Pharmakopöe*. Ph.Helv.10. Bern: BBL; 2006. Kapitel 17.1 Allgemeine Bestimmungen, p. 113.
17. Taubøll E, Lindström S, Klem W, Gjerstad L. A new injectable carbamazepine solution: anti-epileptic effects and pharmaceutical properties. *Epilepsy Res* 1990;7:59–64.
18. Totapally BR, Lee H, Naqvi S, Meyer K, et al. Status epilepticus in pediatric practice. *Int Pediatr* 2007;22:154–63.
19. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;339:792–8.
20. Trinkla E. Notfälle im Bereich der Epilepsien. *Was tun und was lassen?* *Nervenheilkunde* 2007;11:981–92.
21. United States Pharmacopeial Convention. *The United States pharmacopeia. The national formulary. USP 34th, NF 29th ed. Vol. 1*. Rockville (MD): The Convention, 2011: Validation of Compendial Procedures <1225>, 778–82.

37. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. und Mitgliederversammlung

10. bis 13. Mai 2012 in Mainz

Informationen unter <http://www.adka.de>