

Cornelia Bruns
Zentralapotheke im Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
Gesundheit Nord gGmbH Bremen

GESUNDHEIT NORD
Klinikum Bremen-Mitte

PROPRANOLOL LÖSUNG VERSUS PROPRANOLOL GEL

SYMPOSION
DES AUSSCHUSSES FÜR
HERSTELLUNG UND ANALYTIK DER ADKA
ULM
31.01. – 01.02.2013

VON MENSCH ZU MENSCH

Der Hintergrund

Lokaltherapie mit Propranolol-Gel als
Ergänzung zum bisherigen Behandlungskonzept
bei Hämangiomen: Heilbronner Erfahrungen

Gefährliche Empirie

Warum unkontrollierte Experimente mit nicht-zugelassenen
Arzneimitteln riskant und nicht zu empfehlen sind

Ein kritischer Kommentar zu dem Artikel von M. Schneider et al. zur topischen Propranololtherapie
von Säuglingshämangiomen im Kinder- und Jugendarzt vom Juni 2012

Quelle: Kinder- und Jugendarzt 40 Jhg.

VON MENSCH ZU MENSCH

Der Hintergrund

AWMF – Leitlinie

Propranolol oral initial 0.5 mg/kg auf eine Zieldosis von 2 mg/kg KG
täglich, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen.

Juni 2008 Bericht über den überraschend wirkungsvollen Einsatz von
Propranolol, eines nicht-selektiven Betablockers bei 11 Säuglingen mit
rasch wachsenden, inoperablen Hämangiomen mit drohender
Obstruktion (Léauté-Labrèze et al. 2008).

2009 Detaillierte Folgepublikation über prospektiv erhobene Daten bei
diesen und 21 weiteren Kindern berichtet (Sans et al. 2009).

2011 Berichte über eine Größenreduktion um 32-64% bei 19 periokulären
Hämangiomen (Missoi et al. 2011), eine Abblassung und Größen-
reduktion bei 37 von 39 Hämangiomen an Kopf und Hals (Fuchsmann
et al. 2011) und die beschleunigte Abheilung von ulzerierten
Hämangiomen (Naouri et al. 2010; Kim et al., 2011)

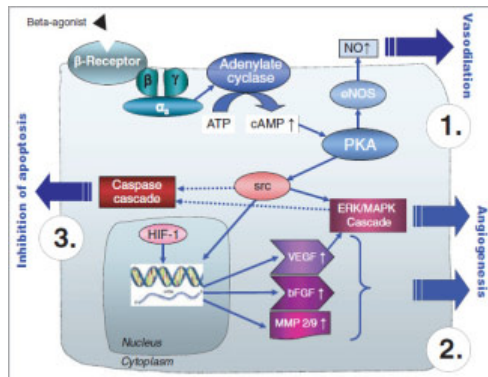
2012 Ergebnisse einer ersten großen, multizentrischen, randomisierten
und kontrollierten Studie werden erst im Jahr 2012 vorliegen.

VON MENSCH ZU MENSCH

- Wirkungsmechanismus
- Auswahl
- Herstellung
- Qualitätskontrolle
- Biopharmazie
- Rechtliche Aspekte
- Rezepturdatenbank

VON MENSCH ZU MENSCH

Wirkungsmechanismus



Auswahl FAM

PROPRANOLOL TABLETTEN VERSCHIEDENER HERSTELLER

Weitere Bestandteile:

z.B. Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Povidon K 30, hochdisperses Siliciumdioxid

SYPROL™ PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE ORAL SOLUTION

• Weitere Bestandteile:

Citric acid monohydrate, methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate, propylene glycol, liquid maltitol, orange/tangerine flavour (including ethanol) butylhydroxyanisol, purified water.

• Zulassung für Kinder (Children):

Arrhythmias, Phaeochromocytoma, Thyrotoxicosis
Migraine, Fallot's tetralogy

Auswahl peroraler Rezepturen

PROPRANOLOL KAPSELN

- Weitere Bestandteile
Mannit-Aerosil, Lactose

PROPRANOLOLHYDROCHLORID LÖSUNG 2 MG / M

(REZEPTUR BREMEN)

- Weitere Bestandteile
Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke

PROPRANOLOL SIRUP 1 MG / ML ODER 5 MG / ML

(REZEPTUR Z.B. CHILDREN'S HOSPITAL OF EASTERN ONTARIO)

- Weitere Bestandteile
Citronensäure-Monohydrat, (Parabene), Sirup (oder Glycerin)

PROPRANOLOLHYDROCHLORID LÖSUNG 5 MG / ML NRF 11.142

Auswahl topischer Rezepturen

PROPRANOLOL GEL 1 %

(REZEPTUR HEILBRONN)

- Weitere Bestandteile
Parabene, Natriumhyaluronat, gereinigtes Wasser

PROPRANOLOL OINTMENT 1 %

(Z.B. REZEPTUR KUNZI-RAPP ULM)

- Weitere Bestandteile
entsprechend der Hydrophilen Salbe:
Emulgierender Cetystearylalkohol, Paraffin dickflüssig,
Vaseline weiß

Eingangskontrolle Rohstoffe

Zur Herstellung von Arzneimitteln dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qualität festgestellt ist.

Werden Ausgangsstoffe bezogen, deren Qualität durch ein Prüfzertifikat nach § 6 Abs. 3 nachgewiesen ist, ist in der Apotheke mindestens die Identität festzustellen.

Das Prüfzertifikat soll auch Auskunft über die GMP konforme Herstellung des Ausgangsstoffs geben, soweit es sich um einen Wirkstoff handelt.

- ➔ EIGENSCHAFTEN
- ➔ IDENTITÄT
- ➔ REINHEIT
- ➔ GEHALT

VON MENSCH ZU MENSCH

Herstellung Lösung

PROPRANOLOLHYDROCHLORID LÖSUNG 2 MG / ML

- Zusammensetzung
Propranololhydrochlorid
Citronensäure
Wasser für Injektionszwecke
- Filtration
Celluloseacetat 5 µm
- Packmittel
Injektionsflaschen Klasse I, braun, Chlorbutylstopfen, Snap-Off
- Keimreduzierung
Sterilisation 121° C, 1 bar Überdruck, 15 (17) Minuten

VON MENSCH ZU MENSCH

Herstellung Gel

PROPRANOLOL GEL 1 %

- Zusammensetzung
Propranololhydrochlorid
Methyl-4-hydroxybenzoat
Propyl-4-hydroxybenzoat
Gereinigtes Wasser / Wasser für Injektionszwecke
Natriumhyaluronat
- Packmittel
Aluminiumtube mit Innenschutzlackierung
Kruke aus PP

VON MENSCH ZU MENSCH

Qualitätskontrolle Lösung

STATUS DEFECTUR

EIGENSCHAFTEN	Klare, farblose Lösung.
pH – WERT	2,5 - 3,5
OSMOLARITÄT	20 mosm / l
IDENTITÄT	Chlorid : Als Silberchlorid Ph.Eur. Propranolol: Mittels UV-Spektrum
GEHALT	UV / VIS - Spektrometrie Wellenlänge: 288 nm Vergleichslösung Salzsäure 0,1 N
VERWENDBARKEITSFRIST	12 Monate im unversehrten Behältnis bei RT
AUFBRAUCHFRIST	7 Tage bei Lagerung im Kühlschrank.
MIKROBIOLOGISCHE QUALITÄT VON NICHT STERILEN PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN NACH Ph.EUR.	5.1.4

VON MENSCH ZU MENSCH

Qualitätskontrolle Gel

STATUS REZEPTUR	
EIGENSCHAFTEN	Klares, hochvisköses Gel
IPK PH – WERT	CA. 7
IPK AUSSEHEN	Klares bis opakes Gel ohne Feststoffe
IDENTITÄT	Nicht erforderlich
GEHALT	Nicht erforderlich
VERWENDBARKEITSFRIST	2 Monate im unversehrten Behältnis bei 2-8°C
AUFBRAUCHFRIST	Siehe Verwendbarkeitsfrist
MIKROBIOLOGISCHE QUALITÄT VON NICHT STERILEN PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN NACH PH.EUR. 5.1.4	
PRÜFUNG AUF AUSREICHENDE KONSERVIERUNG NACH PH.EUR. 5.1.3	

VON MENSCH ZU MENSCH

Biopharmazeutische Aspekte

PERORALE FESTE ARZNEIFORMEN NACH BCS / ORALE LÖSUNGEN

- Guideline on the Investigation of Bioequivalence
- Abschätzung mittels BCS Klassifizierung mittels Einteilung nach Ergebnissen der Löslichkeit und Permeabilität in die jeweiligen Klassen von 1 bis 4
- Informationen u.a. über die Absorption nach oraler Applikation
- Permeabilität (Human) = Hoch
- Löslichkeit = Hoch
- Klasse I nach BCS Modell

VON MENSCH ZU MENSCH

Biopharmazeutische Aspekte

TOPISCHE ARZNEIFORMEN

- Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents .
- Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie „Anders als zum Beispiel bei peroral zu verabreichenden Arzneimitteln müssen wirkstoffidentische Topika immer über einen individuellen klinischen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis charakterisiert werden“.

VON MENSCH ZU MENSCH

Rechtliche Aspekte

§ 13 AMG

Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht (.....)

2. der Träger eines Krankenhauses, soweit er nach dem Gesetz über das Apothekenwesen Arzneimittel abgeben darf, oder für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht,(....)

§ 21 AMG

Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die 1. zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher (...) in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke (...) im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebserlaubnis bestimmt sind,

VON MENSCH ZU MENSCH

Rechtliche Aspekte

Monographieentwurf des Europäischen Arzneibuchs
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS



VON MENSCH ZU MENSCH

Rezepturdatenbank

- ➔ Aufnahme
- ➔ Bewertung
- ➔ Validierung
- ➔ Hinweise



VON MENSCH ZU MENSCH

Diskussion

- Bewertung von peroralen Arzneiformen
- Bewertung von topischen Arzneiformen
- Enge Zusammenarbeit mit den Klinikern
- Informationsfluss
- Rolle der Rohstofflieferanten



VON MENSCH ZU MENSCH

Fazit

ENTWICKLUNG UND HERSTELLUNG VON ARZNEIZUBEREITUNGEN
IN (KRANKENHAUS)APOTHEKEN

- sind essentiell für die Patientenversorgung
- umfassen neben der eigentlichen Herstellung und Prüfung die klinische und pharmazeutische Risikobewertung
- basieren auf einer adaequaten Versorgungskette von Rohstoffen
- dürfen nicht den Eindruck kommerzieller Vermarktung erwecken

Nachtrag: Zum 01.06.2013 wird der Vertrieb der Propranolol Gel 1% Rezepturgrundlage aus patentrechtlichen Gründen eingestellt
Mitteilung der Firma Infectopharm vom 04.02.2013



VON MENSCH ZU MENSCH