

Qualitätsgesicherte Eigenherstellungen in Zeiten von Lieferengpässen

Michael Ober

Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg

Zusammenfassung

Aufgrund zunehmender Lieferengpässe bei Fertigarzneimitteln, die durch die Corona-Pandemie weiter verstärkt wurden, nimmt die Bedeutung der Eigenherstellung in deutschen (Klinik-)Apotheken zu. Die Apotheken können dadurch Produktionsengpässe der Industrie zum Teil ausgleichen, die sich sonst negativ auf die Qualität der Patientenversorgung auswirken würden. Dabei müssen die Apotheken zahlreiche Faktoren beachten, um die Qualität der Produkte sicherzustellen.

Hintergrund

Der Umgang mit Lieferengpässen gehört in Offizin- und Krankenhausapotheken mittlerweile zum Alltag, da in den letzten Jahren die Zahl der betroffenen Präparate immer weiter angestiegen ist [1]. In der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg beläuft sich die Anzahl dieser Produkte auf ca. 200 Präparate pro Jahr. Die Ursachen dafür sind vielfältig und beinhalten Qualitätsprobleme bei den Herstellern, teilweise verbunden mit einer Konzentration auf wenige Herstellungsstätten und Produzenten, Probleme bei den vorgeschalteten Rohstoff- oder Packmittellieferanten oder auch mangelnde wirtschaftliche Rentabilität für die Unternehmen.

Stieg schon vor der Corona-Krise diese Zahl seit Jahren kontinuierlich an, wurde die Situation durch die Corona-Pandemie nochmals massiv verschärft, sodass lebenswichtige Arzneimittel plötzlich nicht mehr ausreichend zur Verfügung standen. Anfragen von Ärzten und Klinikleitungen an Apotheken, ob Herstellungen schnell und unbürokratisch dort übernommen werden könnten, nahmen dadurch nochmals zu. Es wurden Möglichkeiten für Ausnahmegenehmigungen durch das Bundesministerium für Gesundheit geschaffen, die früher kaum denkbar gewesen wären (z. B. Midazolam i. v., Händedesinfektionsmittel, etc.) und viele Krankenhäuser waren froh, dass ihre eigenen Apotheken diese Aufgaben übernehmen konnten [2]. Während vor einigen Jahren ein ehemaliger ADKA-Präsident erklärte, dass Klinikleitungen die Eigenherstellung oftmals nur noch als „nice-to-have“ ansehen würden und eine Auslagerung an externe Dienstleister immer wieder im Raum stand, wurde sie in Zeiten der

Pandemie zum „must-have“, um die Versorgung wichtiger Produkte sicherzustellen.

Es gilt jedoch, bei der praktischen Umsetzung zahlreiche qualitätssichernde Faktoren zu beachten, die für die Apotheken auch einen großen Aufwand bedeuten können. Diese sind insbesondere:

- die Suche und die Auswahl geeigneter Rohstoff- und Packmittellieferanten,
- die Qualität der Rohstoffe und der mitgelieferten Analysenzertifikate,
- die Analytik der Ausgangsstoffe in der Apotheke,
- die Entwicklung von Herstellvorschriften und das *Scale-up* auf Großansätze,
- die räumliche und apparative Ausstattung der Herstellbereiche,
- die Analytik der fertigen Produkte.

Rohstofflieferanten und Qualität der Ausgangsstoffe

Der Bezug der Ausgangsstoffe für Eigenherstellungen stellt die erste Herausforderung dar, da die meisten Lieferengpässe Arzneimittel mit Wirkstoffen betreffen, die keine gängigen Rezepturrohstoffe sind, sodass die apothekenüblichen Lieferanten wie z. B. Caelo, Fagron oder EuroOTC diese häufig nicht auf Lager haben. Entweder ist eine Sonderbestellung bei den gewohnten Lieferanten möglich, oder man muss auf andere, spezialisierte Rohstofflieferanten ausweichen, die beispielsweise auch die Industrie versorgen. Greift man aber auf einen neuen Lieferanten zurück, muss die Qualität dieses neuen Lieferanten sichergestellt sein, was durch ein persönliches



Audit erfolgen kann oder durch entsprechende Nachweise belegt werden muss (z. B. ISO-Zertifizierungen, erfolgreiche Inspektionen der europäischen oder amerikanischen Aufsichtsbehörden, etc.).

Die verfügbaren Liefermengen stellen eine weitere Hürde dar. Während gängige Rezeptursubstanzen in Grammengen über den Großhandel zu beziehen sind, liegen die Abnahmemengen bei Sonderbestellungen im Kilogrammereich. Diese Mengen müssen verarbeitet werden können und stellen außerdem häufig eine enorme finanzielle Vorleistung dar.

Darüber hinaus muss allen Rohstoffen – auch solchen, die aus China, Indien oder anderen Ländern für die Apotheke importiert werden – ein Analysenzertifikat des Herstellers beiliegen, um zu belegen, dass die Qualität mit den aktuellen Vorgaben der Arzneibücher (Ph. Eur., USP etc.) übereinstimmt. Der Hersteller von Wirkstoffen muss darüber hinaus ein GMP-Zertifikat besitzen. Ohne ein valides Analysenzertifikat muss neben der Identitätsprüfung die komplette Arzneibuchanalyse in der Apotheke durchgeführt werden, was aufgrund der Komplexität normalerweise nicht möglich ist oder teuer an ein externes Labor vergeben werden müsste.

Analog gilt dies auch für Lieferanten von Packmitteln – auch hier muss die Qualität der gelieferten Materialien und die Eignung des Lieferanten belegt werden können.

Analytik

Der Analytik fällt eine Schlüsselrolle in der Apotheke zu. Neben der Durchführung von Identitätsprüfungen und der Kontrolle des Analysenzertifikats als Eingangskontrolle

für Rohstoffe stellt sie auch die Basis für die Kontrolle und Freigabe der fertigen Produkte dar. Darüber hinaus stehen während der Entwicklung von neuen Rezepturen, insbesondere in Krankenhausapotheken, die Herstellung und die Analytik stets in engem Austausch miteinander. So werden erste Probechargen analytisch begleitet, das *Scale-up* auf größere Ansätze engmaschig kontrolliert und In-Prozess-Kontrollen an kritischen Stellen des Herstellverfahrens gemeinsam definiert und durchgeführt.

Neben dem personellen Aufwand spielt hier auch die technische Ausstattung eine maßgebliche Rolle. IR-Geräte, Osmometer, pH-Meter, Dichte-Messgeräte sowie im

Idealfall HPLC-Anlagen und Partikelmessgeräte müssen vorhanden und qualifiziert sein. All das stellt eine enorme finanzielle Herausforderung für die Apotheken dar und ist häufig nur von großen Krankenhausapotheken zu gewährleisten. Da die Bedeutung von Eigenherstellungen in Krankenhausapotheken in den letzten Jahren immer stärker abgenommen hat, ist leider auch die Ausstattung der analytischen Labore zurückgegangen, sodass viele Krankenhausapotheken einen Teil der Prüfungen nicht mehr selbst durchführen können.



Abb. 1 © Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

Mikrobiologische Kontrollen

Zusätzlich zu den chemisch-analytischen Verfahren muss v. a. bei sterilen Produkten die mikrobiologische Qualität sichergestellt sein. Neben In-Prozess-Kontrollen, bei denen z. B. über einen *Bubblepoint*-Test die Integrität von Filtern bestätigt werden kann, müssen Proben an spezialisierte Labore geschickt werden, die die Produkte auf Sterilität und Endotoxinfreiheit hin überprüfen (Ph. Eur. 2.6.1 Prüfung auf Sterilität). Bei neuen Produkten müssen diese Prüfungen zuvor produktspezifisch umfangreich validiert werden.

Räumliche und apparative Ausstattung der Herstellbereiche

Eine Grundvoraussetzung für die schnelle Herstellung von Produkten im Falle von Lieferengpässen ist das Vorhandensein einer entsprechenden räumlichen und apparativen Ausstattung der Apotheke. Während für eine unsterile Kapselherstellung diese Anforderung noch von allen Apotheken erfüllt werden, steigen diese rapide an, wenn es um sterile oder aseptische Herstellungen geht. Entsprechende Reinräume und Schleusen müssen vorhanden sein, kontinuierlich überwacht und in festgelegten Intervallen requalifiziert werden. Gleiches gilt für Werkbänke, Autoklaven und Spülmaschinen für Injektionsflaschen, die ebenfalls vorhanden und qualifiziert sein müssen.

Fertigarzneimittel mit Lieferengpass/-ausfall	Ersetzende Eigenherstellung
Midazolam i. v.	Midazolam-Lösung 2 mg/mL i. v. 50 mL
Cotrimoxazol-Tabletten 960 mg	Kapselherstellung 480 mg aus Reinsubstanz
Cabergolin-Tbl. 0,5 mg	Kapselherstellung aus 2-mg-Fertigarzneimittel (Tabletten)
Nimodipin-Tbl. 30 mg	Herstellung einer oralen Lösung aus Reinsubstanz
Eremfat-Sirup 20 mg/mL	Herstellung einer oralen Suspension aus Fertigarzneimittel (Tabletten) nach NRF-Empfehlung
Chloralhydrat-Rektiolen 600 mg/3 mL	mittlerweile NRF-Rezeptur 17.5
Yal-Klysmen	Herstellung großvolumiger Klysmalösung auf Basis von Glycerol 85 %

Tab. 1 Beispielhafte Produkte, die von Lieferengpässen und -ausfällen zeitweise oder dauerhaft betroffen waren und durch Eigenherstellungen ersetzt werden konnten.

Damit Apotheken Arzneimittel herstellen können, die von Lieferengpässen betroffen sind, ist es daher enorm wichtig, dass diese Infrastruktur aufrechterhalten und regelmäßig genutzt wird, so dass sie im Falle eines Engpasses ohne zeitliche Verzögerung zur Verfügung steht und das *Know-how* zu deren Nutzung vorhanden ist.

Beispielhafte Entwicklung von Produkten in Krankenhausapotheken

Die Herstellung von Arzneimittel aufgrund von Lieferengpässen der entsprechenden Fertigpräparate suggeriert, dass man diese lediglich nachbauen muss und somit der Aufwand der Entwicklung überschaubar wäre. Doch auch wenn es ein Fertigarzneimittel gibt, ist meist nur der Wirkstoffgehalt bekannt, die exakte quantitative Zusammensetzung der Hilfsstoffe und das genaue Herstellverfahren bleiben jedoch ein Geheimnis des industriellen Herstellers.

Die Entwicklung von alternativen Rezepturen kann daher sehr aufwendig sein, v. a. wenn es sich beispielsweise um parenterale Arzneiformen handelt, deren Vorgaben bzgl. pH-Wert, Osmolarität, Stabilität und Sterilität sehr genau definiert sind. Eine Analytik des Fertigarzneimittels kann hier erste Hinweise geben, wie die spätere Rezeptur aussehen könnte.

Auf der anderen Seite gibt es auch Rezepturen, die mit geringerem Aufwand umgesetzt werden können (z. B. Kapseln, Dermatika etc.).

Beispielhaft soll hier der Weg vom Lieferengpass zur ersetzenden Eigenherstellung anhand von Cotrimoxazol-Kapseln und Midazolam-i.v.-Lösung in einer Krankenhausapotheke aufgezeigt werden.

Cotrimoxazol

2019/2020 sorgte ein umfangreicher Lieferengpass bei Cotrimoxazol-Tabletten (Fixkombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim im Verhältnis 5:1) zu großen Problemen im stationären und ambulanten Bereich. Während bei einigen Indikationen auf andere Wirkstoffe umgestellt werden konnte, war dieser Wirkstoff insbesondere bei hämatologischen Patienten zur Prophylaxe und Therapie von *Pneumocystis*-Pneumonien unverzichtbar [3]. Die gängigen Fertigarzneimittel enthalten 480 mg oder 960 mg der Wirkstoffkombination. Da es keine Möglichkeit zur Herstellung von Tabletten gab, wurde eine Kapselherstellung angestrebt. Durch die Limitierung der Wirkstoffmenge bei Kapseln aufgrund der Kapselgröße konnten nur Produkte mit 480 mg Cotrimoxazol in Kapseln der Größe „00“ hergestellt werden.

Ablauf der Produktentwicklung: Im Februar 2020 erfolgte die Bestellung von 5 kg Sulfamethoxazol und 3 kg Trimethoprim (Mindestbestellmenge) bei einem spezialisierten, deutschen Rohstofflieferanten, der auch industrielle Hersteller beliefert. Die Lieferung der Ware aus China erfolgte Ende April 2020 mit einem entsprechenden Analysenzertifikat, so dass die Übereinstimmung des Analysenzertifikats mit den Arzneibuchvorgaben und die Identität des Wirkstoffs über die Eingangsanalytik bestätigt werden konnte.

Die erste Test-Charge mit 100 Kapseln zeigte, dass bei der Kapselgröße „00“ kein Füllstoff zugesetzt und ausschließlich Wirkstoff eingefüllt werden musste. Gleichzeitig war die Fließfähigkeit der Wirkstoffe ohne Füllstoffzugabe sehr schlecht, sodass zur Verbesserung dieser Eigenschaft der Pulvermischung 0,5 % Aerosil zugesetzt wurden. Außerdem wurden 50 mg rotes Eisenoxid als optischer Indikator für die Homogenität der Pulvermischung hinzugefügt.

Die Risikobewertung der Defekturen nach dem allgemeinen Punktesystem ergab ein niedriges Risiko, wodurch als benötigte analytischen Kontrollen zur Freigabe

die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen in Anlehnung an Ph. Eur. 2.9.40 gewählt werden konnte. Nach der Analyse der ersten Probe-Charge wurde aufgrund von Herstellverlusten ein Wirkstoffaufschlag von 2 % definiert. Beim *Scale-up* auf ein 300er-Kapselbrett zeigte sich allerdings, dass bei einem größeren Ansatz nun doch ein Zusatz von Füllstoff notwendig wurde, sodass die abschließende Rezeptur neben dem Wirkstoff 10 g Füllstoff (Mannitol/Aerosil – NRF-Stammzubereitung S.38), 0,8 g Aerosil (ca. 0,5 %) und 150 mg rotes Eisenoxid enthielt. Der Wirkstoffaufschlag wurde auch bei größeren Ansätzen

bei 2 % belassen. Der Ablauf der Herstellungsschritte wurde nochmals optimiert, so dass eine homogenere Verteilung des Aerosils in der Pulvermischung sichergestellt wurde und die Herstellung dann mit diesen Parametern in die Routineproduktion übergehen konnte.

Midazolam i. v. (aus Midazolamhydrochlorid)

Die steigende Zahl an beatmeten Covid-19-Patienten auf den Intensivstationen führte 2020 zu einer deutlich gestiegenen Nachfrage an Midazolam i. v., die durch die Industrie nicht mehr gedeckt werden konnte. In Zusammenarbeit zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit und der ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.) wurden daher 12 Krankenhausapotheken verteilt in ganz Deutschland benannt, die die Herstellung von Midazolam-i. v.-Lösung

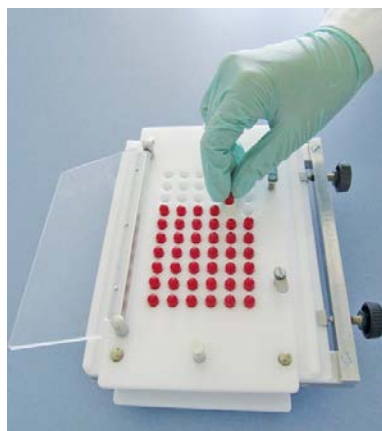


Abb. 2 © Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker

gewährleisten konnten [4]. Bei diesen 12 Krankenhausapotheken sollten dann alle weiteren deutschen Apotheken Midazolam-i. v.-Lösung beziehen können, um ihren eigenen Bedarf zu decken. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich hierbei um einen BtM-pflichtigen Rohstoff handelte, stellte dies eine nie dagewesene Ausnahme dar. Das BMG kaufte hierfür den Rohstoff Midazolam-Base ein und stellte ihn den Krankenhausapotheken zur Verfügung. Eine standardisierte Herstellvorschrift für die Herstellung aus Midazolam-Base war bereits vorhanden [5].

Darüber hinaus war es weiteren Krankenhausapotheken noch möglich, Midazolamhydrochlorid zu beziehen und ihre eigenen Kliniken mit einer Eigenherstellung zu versorgen. Auch in der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg wurde eine Midazolam-2-mg/mL-i. v.-Lösung aus Midazolamhydrochlorid entwickelt und hergestellt.

Ablauf der Produktentwicklung und Produktion: 1 kg Midazolamhydrochlorid wurde bestellt und über einen bekannten deutschen Rohstofflieferanten mit entsprechendem Analysenzertifikat geliefert, sodass die Übereinstimmung des Analysenzertifikats mit den Arzneibuchvorgaben und die Identität des Wirkstoffs über die Eingangsanalytik bestätigt werden konnte. Ebenso erfolgte die Bestellung und Lieferung geeigneter Packmittel über einen deutschen Packmittellieferanten (Injektionsflaschen aus COC, glasklar).

Während für die Herstellung aus Midazolam-Base eine Vorschrift existiert, musste diese für die Herstellung aus Midazolamhydrochlorid selbst entwickelt werden, sodass zunächst eine Analyse des Fertigarzneimittels Midazolam Hameln® 2 mg/mL erfolgte, bei der die Dichte, der pH-Wert und die Osmolarität bestimmt wurden. Darüber hinaus erfolgte ein zusätzlicher Kontakt mit dem industriellen Hersteller, um offene Fragen abzuklären (z. B. Autoklavierbarkeit).

Die Risikobewertung der Defekturen nach dem allgemeinen Punktesystem wies auf eine Herstellung mit hohem Risiko hin, so dass eine qualitative und quantitative analytische Kontrolle zur Freigabe benötigt wurde. Es erfolgte daher zunächst die Validierung einer photometrischen Gehaltsprüfung und die Herstellung einer ersten Probe-Charge, bei der mithilfe der Analytik der pH-Wert eingestellt wurde (im weiteren Verlauf wurde eine genaue Menge Salzsäurelösung für die Herstellung festgelegt, so dass die Einstellung des pH-Wertes während der Herstellung entfallen konnte).

Die Analytik der Probe-Charge erzielte die gewünschten Ergebnisse (Gehalt, pH-Wert, Osmolarität, etc.), sodass im nächsten Schritt ein Validierungsplan für die Sterilitätsprüfung von Midazolam-2-mg/mL-i. v.-Lösung nach Ph. Eur. 2.6.1 durch das Hygieneinstitut des Universitätsklinikums erstellt und durch den Chefapotheker freigegeben wurde. Nach der erfolgreichen Validierung der Prüfung auf Sterilität und dem Erstellen

eines Validierungsberichts, wurde ein *Scale-up* auf eine größere Ansatzmenge vorgenommen und Midazolam 2 mg/mL i. v. in die Routineproduktion der Klinikapotheke aufgenommen.

Fazit

Ausweitende Lieferengpässe verbunden mit der Coronapandemie fordern immer wieder neue Lösungsansätze in Apotheken. Da die hauseigene Herstellung von Arzneimitteln in vielen Kliniken vor einigen Jahren noch ein Auslaufmodell war, weil diese finanziell nicht mit den Produkten der Industrie konkurrieren konnte, wurden in vielen Krankenhausapotheken die technischen Voraussetzungen heruntergefahren und das *Know-how* auf diesen Gebieten weniger. Aktuell erlebt die Herstellung in Krankenhausapotheken eine Art Renaissance. Statt mit der Industrie zu konkurrieren, werden hier jene Produkte produziert, die sich für die Industrie nicht lohnen oder aufgrund diverser Gründe gerade nicht verfügbar sind. Die Rückkehr zu den Wurzeln der Pharmazie ist somit auch eine große Chance für die Zukunft der Apotheken.

Zitierte Literatur

- [1] Green K, Hoppe-Tichy T, Bernard R: Versorgungengpässe mit Arzneimitteln in deutschen Krankenhäusern. Gesundheits- und Sozialpolitik 72 (2018), 48-51.
- [2] SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung vom 20. April 2020 (BAnz AT 21.04.2020 V1), die zuletzt durch Artikel 3c Absatz 1 des Gesetzes vom 28. Mai 2021 (BGBl. I S. 1174) geändert worden ist; https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/A/SARS-CoV-2-AMVersorgVO_Bgbl.PDF, abgerufen am 16.08.2021.
- [3] Kalbitz S, Wendt R, Lübbert C: Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP): Prophylaxe in Zeiten der Arzneimittelverknappung. Dtsch Arztebl 117 (2020), 20-24.
- [4] Müller C: BMG KOOPERIERT MIT KRANKENHAUSAPOTHEKERN – ADKA sorgt für ausreichend Midazolam während Coronapandemie; DAZ.online; 07.07.2020, <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/07/07/adka-sorgt-fuer-ausreichend-midazolam-waehrend-corona-pandemie>.
- [5] ADKA: Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken (2005) 1. Auflage inkl. 6 Akt.lfg., Deutscher Apotheker Verlag (2005).

Der Autor:



Dr. Michael Ober (geb. 1980); Studium der Pharmazie an der Universität Heidelberg; seit 2006 Apotheker in der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg; 2009 Promotion im Bereich Klinische Pharmazie am Universitätsklinikum Heidelberg; 2011 Fachapotheker für Klinische Pharmazie; seit 2015 Mitglied des ADKA-Ausschusses „Herstellung und Analytik“.

Anschrift:

Dr. Michael Ober
Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 670
69120 Heidelberg
michael.ober@med.uni-heidelberg.de