

Herausforderung Lieferengpässe

Eigenherstellung Metamizol-Injektionslösung

U. Wethmar¹, R. Trittler², H. Lück³, J. Schuldt¹, H. Hochbrügge¹

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, ² Universitätsklinikum Freiburg, ³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Einleitung und Hintergrund

Im Sommer 2023 bedrohte ein nicht absehbarer Lieferengpass an Novaminsulfon 2,5 g / 5 ml Injektionslösung die Patientenversorgung, während gleichzeitig der Wirkstoff uneingeschränkt lieferbar war. Für eine Eigenherstellung (EH) lagen nur wenige Informationen vor: Es gab einen Hinweis im EuAB-Kommentar, dass Metamizol-Natrium als pH-neutrale 50%ige Lösung bei 120°C unzersetzt autoklaviert werden kann.

Um die Versorgung sicher zu stellen, wurde neben dem Import des Arzneimittels auch die Eigenherstellung in der Apotheke geprüft.

Material und Methoden

Herstellung

Metamizol-Natrium-Monohydrat wurde in Wasser für Injektionszwecke zu einer 50 %igen Lösung (m/v) gelöst. Dabei entstehendes Formaldehyd bedurfte geeigneter Arbeitsschutzmaßnahmen. Die Abfüllung der annähernd pH-neutralen Lösung (pH 6,5 – 8) erfolgte ohne Schutzbegasung in 10 ml COC-Vials mit anschließender Autoklavierung bei 121°C für 20 Minuten. Die Lagerung erfolgte lichtgeschützt bei Raumtemperatur (Abb. 1).

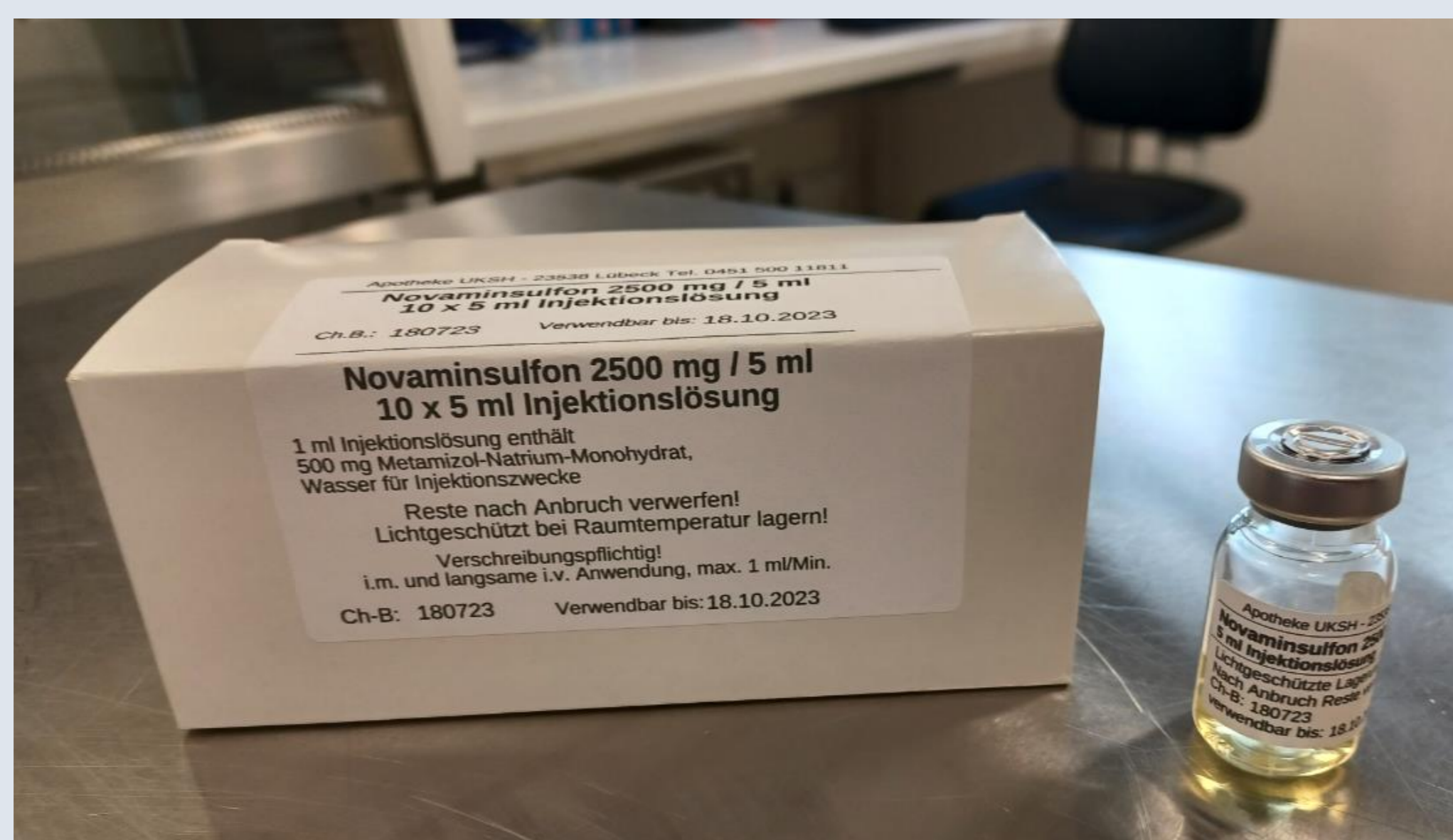


Abb. 1: Primär- und Sekundärverpackung Eigenherstellung Novaminsulfon

Analytik

Die Prüfung umfasste die pH-Prüfung und Gehaltsbestimmung per HPLC in Anlehnung an die Methode zur Reinheitsüberprüfung aus der Monographie Metamizol im Ph. Eur.. Die HPLC-Methode wurde in Anlehnung an die ICH Q2 Leitlinie validiert. Unter anderem wurde die Spezifität durch Abtrennung des Substanzpeaks von Abbauprodukten nach forciertem Abbau (NaOH, HCl, H₂O₂) gezeigt. Als Vergleichssubstanz wurde die zur Herstellung verwendete API-Substanz verwendet. Die Gehaltsbestimmungen wurden immer auf die Summe aus Metamizol und dem Hydrolyseprodukt (4-Methylaminophenazon, 4-MAA) bezogen. Die Prüfungen erfolgten zeitgleich mit einem jeweils verfügbaren Fertigarzneimittel (FAM).

Die Verdünnungsschritte wurden zur Rückdrängung der Hydrolyse mit Methanol durchgeführt.

Abbauprodukte der Validierungscharge wurden zusätzlich mittels LC-MS (4000 qTrap von AB Sciex) am UK Freiburg untersucht.

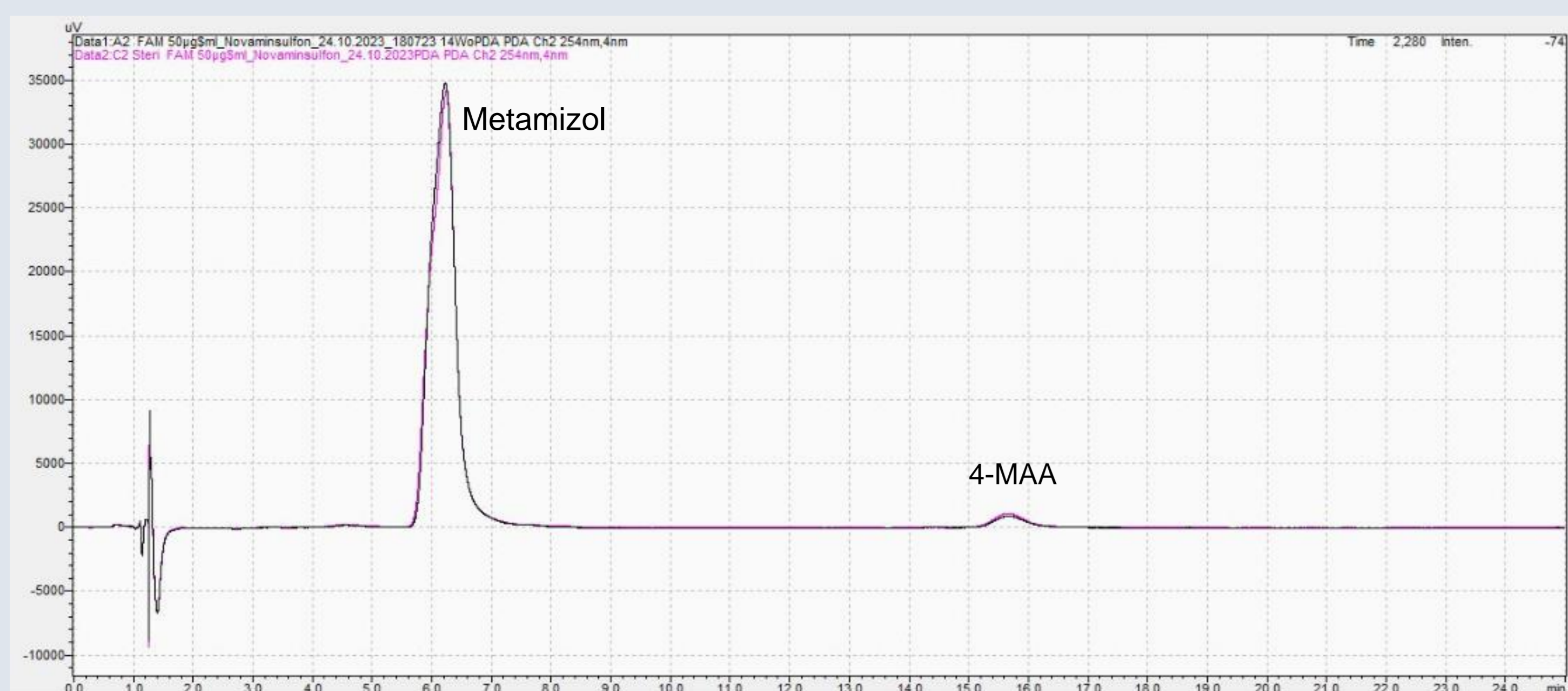


Abb. 2: HPLC-Vergleich **Eigenherstellung** (Testzeitpunkt 14 Wochen) mit **FAM Metamizol Kalceks** (CH.B. 69210823), UV-VIS 254 nm

Ergebnisse

Geprüfte Qualitätsparameter der Eigenherstellung

Prüfung auf Sterilität Ph.Eur. 11 (2.6.1)	OK
Prüfung auf Endotoxine Ph.Eur. 11 (2.6.14)	OK (Grenzwert < 1 EU/ml)
Nicht sichtbare Partikel Ph.Eur. 11 (2.9.19)	OK
Reinheit LC-MS	Keine zusätzlichen Signale im Vergleich zum FAM
Reinheit HPLC-UV (Abb. 2)	Keine zusätzlichen Signale im Vergleich zum FAM

Testzeitpunkte	2 Wochen	7 Wochen	14 Wochen
Sichtprüfung	Leicht gelbliche Lösung, geringfügig dunkler als FAM		
pH Wert	6,3 FAM (Winthrop): 6,3	6,2 FAM (Kalceks): 6,8	6,1 FAM (Kalceks): 6,8
Gehalt Metamizol HPLC	96,9% +/- 1,43 (n = 3, MW +/- RSD) FAM (Winthrop): 97,2%	100,6 % +/- 2,19 (n = 3 MW +/- RSD) FAM (Kalceks): 98,7%	97% +/- 1,39 (n = 3, MW +/- RSD) FAM (Kalceks): 96,5%
%-Gehalt 4-MAA HPLC	3,4	2,8	3,6

Der Anteil an Hydrolyseprodukt entsprach sowohl in der EH als auch im FAM den im Kommentar des Ph. Eur. beschriebenen Anteil von bis zu 4%. Eine Gelbfärbung führt gemäß Kommentar Ph. Eur. nicht zur Verminderung der Wirksamkeit. Aufgrund unserer Ergebnisse konnten wir für die von uns untersuchte Eigenherstellung von einer Stabilität von mindestens 3 Monaten ausgehen.

Zusammenfassung und Diskussion

Der Lieferengpass konnte erfolgreich mit der Eigenherstellung überbrückt werden. Dabei bedeutet die Herstellung nicht-monographierter Zubereitungen einen erhöhten Aufwand bei der Ausarbeitung der Prüf- und Herstellmethoden. Gleichzeitig ist der Nutzen einer Eigenherstellung schwer abschätzbar, da das Ausmaß eines Lieferengpasses zu Beginn häufig nicht absehbar ist.

In diesem Zusammenhang kann es sinnvoll sein, Kooperationsmöglichkeiten mit anderen Apotheken bei der Entwicklung von Prüf- und Herstellmethoden zu prüfen.