



Ein Lieferengpass und kein Mangel

In den Kliniken fehlt Remifentanyl, und in Sachsen lagern große Mengen

Von Ulrike Holzgrabe und Helmut Buschmann | **Nicht erst in den letzten Wochen wurde von Glaxo-Smith-Kline ein Lieferengpass von Remifentanyl an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet. Schon Mitte letzten Jahres gab es Mitteilungen über Engpässe bei gleich zwei Opioiden, Remifentanyl von GSK und Sufentanyl von Janssen-Cilag. Ohne nun alle Ereignisse im Detail aufzuzählen, soll aber festgestellt werden, dass sich die Situation im Januar aufgrund weiterer Engpässe verschlechterte und Ende April dann nur noch wenige Kliniken beliefert werden konnten.**

Remifentanyl ist ein hochpotentes Opioid mit hoher agonistischer Selektivität für den μ -Opiatrezeptor; seine Wirkung ist rund 200-mal stärker als die von Morphin. Remifentanyl hat einen sehr schnellen Wirkeintritt, wird aber auch sehr schnell im Serum durch unspezifische Organesterasen metabolisiert. Daher kann es sicher bei Patienten mit Leber-

schäden eingesetzt werden. Die Anwendung erfolgt meistens durch kontinuierliche intravenöse Infusion. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen gehören wie bei anderen Opioiden niedriger Blutdruck, langsamer Puls und Atemdepression [1]. Remifentanyl findet in der Hauptsache

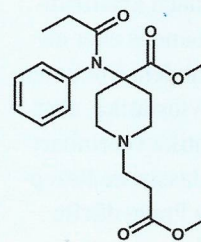


Abb. 1: **Remifentanyl** gehört wie Fentanyl, Sufentanyl, Carfentanyl und Alfentanyl strukturell zur Klasse der 4-Anilidopiperidine.

als Kurzzeitanästhetikum bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose Anwendung und gilt wegen der Kurzzeitwirkung als besonders gut steuerbares Narkosemittel. Deshalb wird es insbesondere für ambulante Operationen eingesetzt.

Nicht lieferbar trotz mehrerer Produktionsstätten

Es stellt sich die Frage, woran dieser erneut aufgetretene Engpass liegt. Im Gegensatz zum Piperacillin-Mangel, der erst kürzlich zu Problemen bei der Antibiotika-Versorgung führte, ist hier keine Produktionsstätte im fernen Osten explodiert. Ganz offensichtlich gibt es sogar mehrere Produktionsstätten weltweit. Den Pressemitteilungen zufolge lässt GSK, die trotz des Ablaufs der Basispatente nach wie vor 80% der Marktanteile hält, den Rohstoff Remifentanil in Italien produzieren. Es gibt weitere nicht benannte Produktionsstätten für den Wirkstoff in Osteuropa und Indien. Und außerdem gibt es einen Hersteller in Dresden, die Arevipharma, einen Lohnhersteller, der eine ganze Reihe von hochpotenten Opioiden als aktive pharmazeutische Wirkstoffe (APIs) synthetisiert. Da der Patentschutz bereits im Jahre 2011 ausgelaufen ist, gibt es mehrere Arzneimittelhersteller, die Remifentanil als Konzentrat/Lyophilisat zur Herstellung von Injektions- und Infusionslösungen produzieren. Dazu gehören neben dem Marktführer GSK auch TEVA, Fresenius Kabi, Hameln Pharma Plus und Braun Melsungen. Auch die Hexal AG zählte zu den Remifentanil-Herstellern; der Konzern hatte sich aber bereits 2015 entschlossen, Remifentanil nicht weiter zu vermarkten. Auch andere Hersteller wie Pfizer, Mylan, Hospira, Noridem, Orion und Biokanol sowie die auf Anästhetika spezialisierte Biotechfirma Paion hatten sich wegen der niedrigen Preise von dem Wirkstoff verabschiedet. Die noch verbleibenden Remifentanil-Hersteller neben GSK teilen sich aber lediglich einen Marktanteil von rund 20% im Vergleich zur Marktdominanz des Originalpräparates. Dennoch haben wir hier nicht die Situation, dass die ganze Produktion der Darreichungsform nur auf einer oder zwei Schultern ruht. Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, dass GSK den Vertrieb von seinem Produkt Ultiva® an die südafrikanische Firma Aspen verkauft hat. GSK bestätigt zwar den Verkauf, bestreitet aber jeglichen Zusammenhang mit dem Lieferengpass, da die Übertragung noch nicht stattgefunden haben soll.

Ein Qualitätsproblem?

Immer wieder kommt die Bemerkung auf, dass der Lieferengpass auf die Nichtverfügbarkeit von geeigneter Qualität des hochpotenten Wirkstoffs zurückzuführen sei. Ist denn Remifentanil so schwierig herzustellen? Ein Blick in das Europäische Arzneibuch [2] zeigt, dass für Remifentanil die beachtliche Zahl von 14 Verunreinigungen dokumentiert ist, wobei für die einzelnen Verunreinigungen zum Teil hohe Grenzwerte von 0,5, 0,2 und 0,15 Prozent erlaubt sind (siehe Abb. 2), allerdings mit einem Grenzwert für alle →

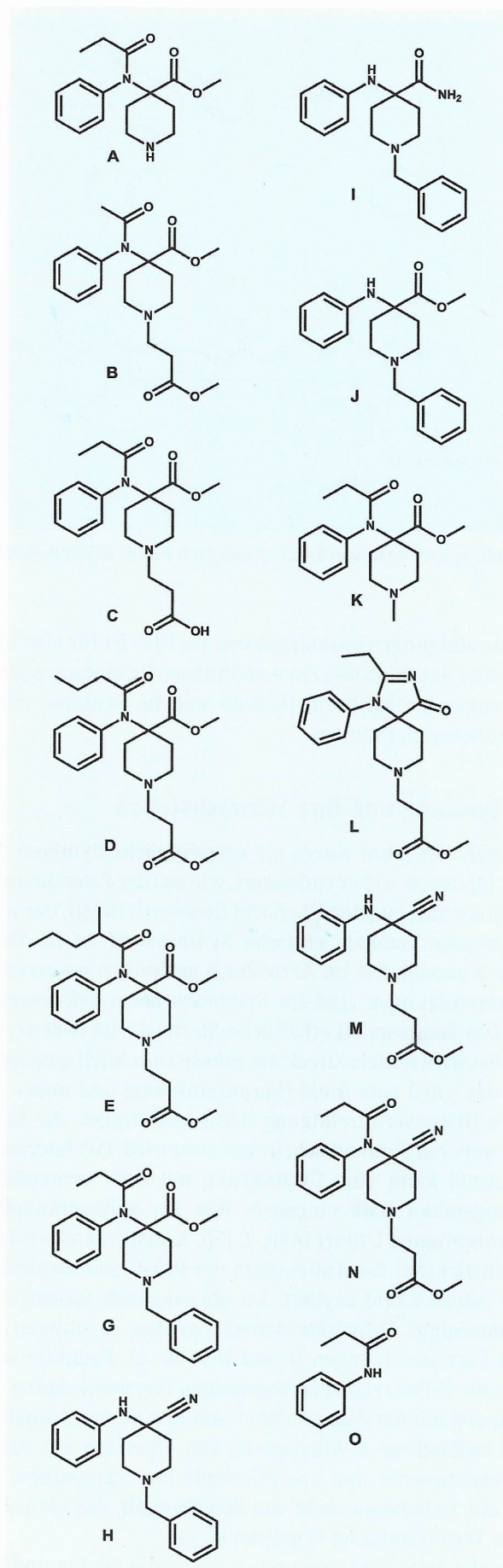


Abb. 2: Verunreinigungen von Remifentanil, die durch den Test auf verwandte Substanzen begrenzt werden können.

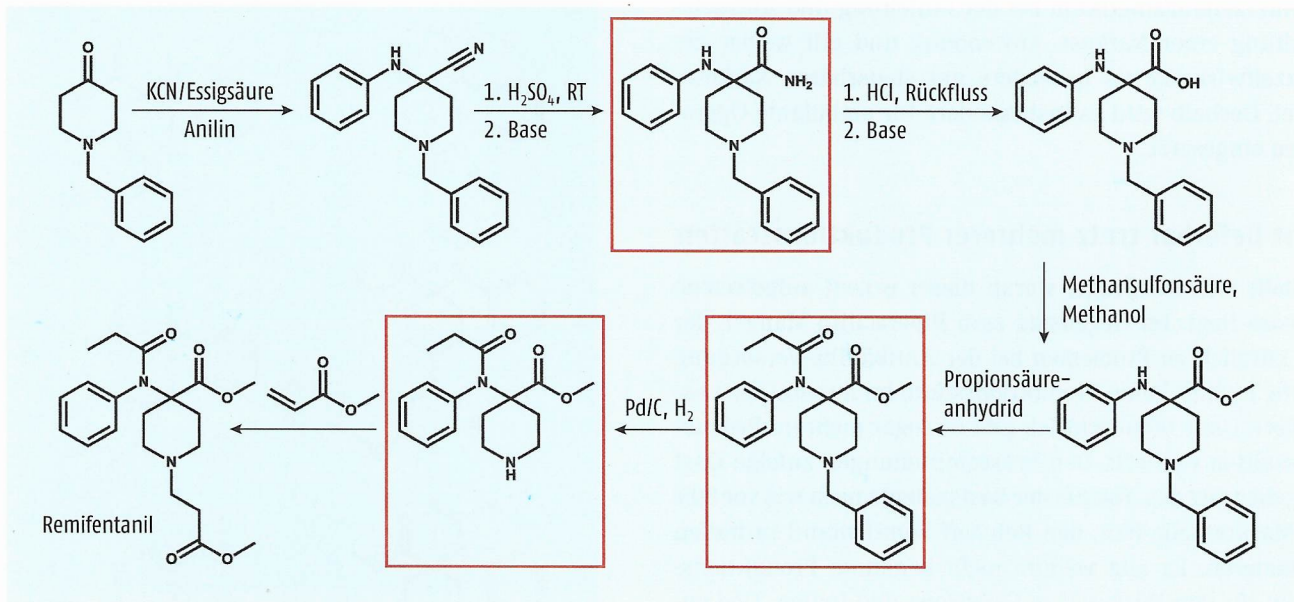


Abb. 3: **Synthese** von Remifentanyl nach Patent WO200140184A2 [7]

Verunreinigungen zusammen von 1%. Dies ist für eine synthetische Substanz und ein verhältnismäßig einfaches Molekül ungewöhnlich hoch. Deshalb soll die Synthese etwas näher betrachtet werden.

Die Synthese und ihre Schwachstellen

Im Laufe der Jahre wurde die ursprüngliche Synthese von 1991 [3] immer weiter verbessert, wie aus der Patentliteratur zu entnehmen ist (eine Übersicht findet sich in [4]). Der wohl am meisten genutzte einfache Syntheseweg ist in Abbildung 3 gezeigt. Die im Arzneibuch genannten potenziellen Verunreinigungen sind im Syntheschema gekennzeichnet. Das kommerziell erhältliche Startmaterial N-Benzylpiperidon wird mittels Streckersynthese zum Nitril umgesetzt und das Nitril zum Amid (Verunreinigung) und weiter zur Säure (Hauptverunreinigung 0,5%) hydrolysiert, die in einem weiteren Syntheseschritt verestert wird. Das intermediäre Amid kann eine Cyclisierung mit dem verwendeten Lösungsmittel DMF eingehen, was zur spiroverknüpften Verunreinigung L führt (Abb. 2, [5]). Anschließend wird der Anilinstickstoff der Aminosäure mit Propionsäureanhydrid oder -säurechlorid acyliert. Da offensichtlich falsche oder verunreinigte Anhydride benutzt werden, resultieren die zwei Verunreinigungen B und D (Abb. 2). Reduktiv wird dann die N-Benzylgruppe abgespalten (Verunreinigung mit 0,2%) und mit Acrylsäuremethylester Remifentanyl erhalten. Eine anfängliche N-Alkylierung von Piperidon mit Acrylsäuremethylester und anschließende Streckersynthese ergibt ein Zwischenprodukt von Remifentanyl, das als potenzielle Verunreinigung M gelistet ist [4].

Normalerweise sind Verunreinigungen die Edukte und Nebenprodukte des letzten, evtl. auch des vorletzten Syntheseschritts, da nach jedem Syntheseschritt eine Aufreinigung und Qualifizierung erfolgen, die durch strenge Prozesskon-

trollen überprüft und dokumentiert werden. Hier werden offensichtlich Zwischenprodukte schon von den ersten Synthesestufen mitgeschleppt, da anscheinend keine effiziente Abreicherung durch Reinigungsschritte erfolgt und falsche oder stark verunreinigte Acylierungsreagenzien eingesetzt werden. All dieses lässt auf eine nicht ganz einfache Reaktionsführung schließen.

Stabilität – nicht das Problem

Um aus dem hergestellten Wirkstoff (in der regulatorischen Nomenklatur auch Drug Substance genannt) die finale Darreichungsform (das sogenannte Drug Product) herzustellen, wird Remifentanyl schlussendlich aus einer wässrigen Lösung mit Natriumchlorid und Salzsäure lyophilisiert, um als lagerstabiles Pulver im Gebrauchsfall schnell rekonstituiert werden zu können [6]. Damit liegt Remifentanyl in der finalen Darreichungsform als Hydrochloridsalz vor. Übrigens wird die Stabilität des Lyophilisats mit 2 Jahren ohne spezielle Einschränkung der Lagerbedingungen in der Fachinformation angegeben, so dass Stabilitätsprobleme der Darreichungsform für den vermeintlichen Lieferengpass ebenfalls nicht verantwortlich gemacht werden können.

Wirkstoff für mehrere Tausend Dosen auf Lager

Nun wird in der Presse immer wieder von einem Produktionsengpass berichtet (den GSK bestreitet). Interessant ist die Tatsache, dass auf Nachfrage Arevipharma berichtet, dass sie den Wirkstoff in ausreichender Menge auf Lager haben, überraschenderweise aber keine verstärkte Nachfrage zu verzeichnen war. Bedenkt man, dass die für die Anästhesie notwendige Dosis nur 1, 2 oder 5 mg beträgt und dass Remifentanyl zumeist in Ambulanzen für kurze Narkosen gebraucht wird, dann sollte Arevipharma mit den eingela-

geren Mengen einen Vorrat des Wirkstoffs ausreichend für mehrere Tausend Dosen bereitstellen können.

Welches Spiel wird gespielt?

Fast man all diese Fakten zusammen, so ist weder aus der relativ simplen Synthese noch aus der Stabilität [6] ein Grund für den Lieferengpass abzuleiten. Im Gegenteil, es gibt eine Menge Remifentanyl auf dem Markt, die aber nicht nachgefragt wird. Welches Spiel wird also hier gespielt? Wird hier künstlich eine Verknappung vorgegaukelt, um den Preis von Ultiva® in Deutschland hoch zu halten oder andere profitablere Märkte zu bedienen? Aber warum nutzt man dann als Hersteller der Darreichungsform die Vorräte der Wirksubstanz bei Arevipharma nicht, um den Umsatz konstant zu halten oder gar noch zu steigern, da solche Engpässe immer wieder zu einer erhöhten Vorratshaltung führen?

Alternativen sind vorhanden

Zum Schluss sei noch angemerkt, dass es vielleicht – wenn überhaupt – einen Lieferengpass gibt, aber keinen Versorgungsengpass, denn man kann das sehr häufig bei ambulanten Operationen eingesetzte Remifentanyl, das in der Nar-kose gut extrem gut steuerbar ist, gegen andere Fentanylde-riivate austauschen. Mit diesen ist die Anästhesie zwar nicht so komfortabel, aber eine Operation muss wegen Remifen-tanil-Mangels nicht unbedingt verschoben werden. |

Literatur

- [1] Mutschler E et al. Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- [2] Europäisches Arzneibuch, Monographie 07/2017:2644, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Strasbourg, 2013
- [3] Feldman PL, James MK, Brackeen MF, et al. J. Med. Chem. 34(1991)2202-08
- [4] Mathia F, Marchalin S, Vegh D, et al. Acta Chim. Slov. 5(2012)145-152.
- [5] Walz AJ, Hsu F-L, Tetrahedron Lett. 55(2014)501-2
- [6] Galante LJ, Heiman SA, Igo DH et al. WO/2000/051603
- [7] Jacob M, Killigore K, WO200140184A2

Autoren

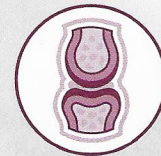
Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe hat Chemie und Pharmazie studiert und ist seit 1999 Lehrstuhlinhaberin für Pharmazeuti-sche und Medizinische Chemie in Würz-burg.



Dr. Helmut Buschmann hat in Aachen Chemie studiert. Nach Stationen bei Grünenthal und Esteve ist er Leiter der Chemie und Pharmazeutischen Ent-wicklung bei AiCuris in Wuppertal und Mitinhaber der Research, Development & Consultancy GmbH in Wien.



autor@deutsche-apotheker-zeitung.de



Bewegung aktiv erleben

Die ernährungsmedizinische
Arthrosetherapie mit syner-
gistischen Knorpelbestandteilen
und gelenkaktiven Mikronähr-
stoffen

orthomol arthroplus



Orthomol arthroplus® ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät).
Orthomol arthroplus® zur diätetischen Behandlung von arthrotischen Gelenkveränderungen. www.orthomol.de