

# Europäisches Arzneibuch: Qualitätsstandards für Arzneimittel

## Einleitung

Arzneibücher werden auch Pharmakopoe genannt, nach dem griechischen Wort *φαρμακοποιία*. Das bedeutet wörtlich „Arzneien zubereiten“ und bezieht sich auf Bücher mit Rezepten für verschiedene Arzneimittel. Solche Bücher werden bereits seit der Antike verwendet.

Zweck der Arzneibücher war es, Arzneimittel von guter Qualität fertigen zu können. Sie enthielten Zubereitungsvorschriften für einzelne Arzneimittel, einschließlich

- der Zusammensetzung, also der Einzelbestandteile des Arzneimittels
- den Zubereitungsweg bzw. die Herstellungsmethode
- in vielen Fällen den Preis des Arzneimittels

## Arzneibücher heute

Auch heute ist der Hauptzweck eines Arzneibuchs noch derselbe: die hohe Qualität von Arzneimitteln zu gewährleisten. Die Wirkstoffe von Arzneimitteln werden heute nicht mehr in Apotheken gefertigt. Fast alle Arzneimittel in den entwickelten Ländern werden industriell hergestellt. Deshalb stehen die Rezepte für Arzneimittel auch nicht mehr in Arzneibüchern. Stattdessen enthält ein modernes Arzneibuch, beispielsweise das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.), das Folgende:

- Qualitätsstandards für Wirkstoffe

- Allgemeine Standards für Darreichungsformen
- Allgemeine Standards für die Herstellung von Arzneimitteln
- Monographien über Endprodukte (nur wenige)
- Definitionen von Fachbegriffen

## **Geschichte des Europäischen Arzneibuchs**

Früher pflegte jedes Land in Europa sein eigenes nationales Arzneibuch. Nach dem Ende des II. Weltkrieges kam der Trend zu internationalen Arzneibüchern auf. Einzelne Länder begannen zusammenzuarbeiten und ersetzten ihre nationalen Arzneibücher nach und nach durch gemeinsame – wie das Europäische Arzneibuch. In anderen Regionen gibt es zusätzlich noch separate Arzneibücher (wie zum Beispiel das United States Pharmacopoeia, USP).

Seit 1952 gibt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das International Pharmacopoeia heraus. Zunächst enthielt dieses alle Arzneimittel, die weltweit käuflich verfügbar waren. Inzwischen konzentriert sich das International Pharmacopoeia auf Folgendes:

- Die WHO-Liste der unentbehrlichen Arzneimittel
- Vorrangige Arzneimittel, die für die öffentliche Gesundheit von entscheidender Bedeutung sind

## **Inhalt des Europäischen Arzneibuchs**

Das Europäische Arzneibuch enthält eine Reihe von allgemeinen Monographien für die Herstellung von Arzneimitteln, allgemeine Analysemethoden für Substanzen und Arzneimittel sowie einige generelle Anforderungen an die Darreichungsformen (Tabletten, Kapseln, Injektionen usw.). Die Analysemethoden können von der pharmazeutischen Industrie auch für Substanzen und Arzneimittel eingesetzt werden, die nicht im Arzneibuch

beschrieben sind.

Der Großteil des Ph. Eur. besteht aus Qualitätsstandards, die sowohl in den Monographien als auch in den Abschnitten zu den allgemeinen Methoden vorkommen. Darin sind Analysemethoden beschrieben, mit denen die Substanz bestimmt und ihre Qualität und Wirkstoffmenge (Stärke) beurteilt werden kann. Der vielleicht wichtigste Teil eines Qualitätsstandards für einen Wirkstoff ist der Abschnitt über Verunreinigungen.

Die pharmakologische Wirksamkeit eines arzneilichen Wirkstoffs beruht auf der Struktur seines chemischen Moleküls. Kein Stoff ist zu 100 % rein. Quellen von Verunreinigungen sind:

- Der Produktionsprozess, also die Methode der Herstellung oder Synthese der Substanz
- Der Abbau (Zersetzung, Zerfall) des Wirkstoffs

Solche Verunreinigungen können eine ganz ähnliche chemische Struktur haben wie der Wirkstoff selbst. Sie können selbst arzneilich wirksam sein – entweder ähnlich wie der Wirkstoff oder in eine ganz andere Richtung. Zu den unerwünschten Wirkungen von Verunreinigungen gehört auch, dass sie toxisch (giftig) sein können.

Manche Verunreinigungen sind schon bekannt, wenn der Hersteller sein Produkt auf Wirksamkeit und Sicherheit testet. Das heißt, sie sind genauso wie der eigentliche Wirkstoff Teil der klinischen und toxikologischen Studien. Ihr Vorhandensein in einer bestimmten Konzentration gilt also als akzeptabel. In der Monographie ist genau aufgeführt, welche Verunreinigungen mit welcher Methode bestimmbar sind und welche Konzentrationen noch akzeptabel sind.

Wenn die Herstellungsmethode geändert wird oder ein anderes Unternehmen nach dem Erlöschen des Patents dieselbe Substanz herstellt, können neue Probleme auftreten. Es muss also ermittelt werden, welche Auswirkungen diese Änderungen auf die Qualität des Endprodukts haben. Folgende Fragen sind dabei zu

stellen:

- Könnten neue Verunreinigungen auftreten?
- Wenn ja, können diese mit den Methoden der Monographie aufgespürt werden?
- Welche Konzentration wäre noch akzeptabel?

Der Hersteller des Wirkstoffs muss dann möglicherweise den Nachweis erbringen, dass die entsprechende Monographie im Ph. Eur. zutrifft, wenn er die Zulassung eines neuen Arzneimittels beantragt oder ein vorhandenes Arzneimittel ändern möchte, das den Wirkstoff enthält.

## **Die Rolle der Europäischen Direktion für Arzneimittelqualität und Gesundheitsfürsorge**

Die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität und Gesundheitsfürsorge (EDQM) und die Europäische Arzneibuchkommission sind Gremien des Europarats. Das Europäische Arzneibuch hat in der EU Gesetzeskraft und wird in den EU-Richtlinien als Festlegung der offiziellen Qualitätsstandards der EU anerkannt. Die Europäische Arzneibuchkommission arbeitet unter dem Dach der EDQM. Sie ist verantwortlich für die Arbeit an Monographien und allgemeinen Kapiteln für das Arzneibuch. Die praktische Arbeit wird von mehreren Sachverständigengruppen geleistet.

Die EDQM hat ein Konzept namens Eignungszertifikat (CEP) erarbeitet. Hersteller von Wirkstoffen können bei der EDQM ein solches Zertifikat beantragen. Im Antrag muss die chemische Synthese der Substanz umfassend beschrieben und müssen mögliche und tatsächliche Verunreinigungen genannt werden. Wenn der Hersteller belegen kann, dass die Qualität der Substanz von der Monographie des Ph. Eur. abgedeckt wird, erteilt die EDQM das CEP.

Das CEP ist Bestandteil des Antrages auf Marktzulassung. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das CEP als ausreichenden Beleg dafür, dass die Qualität des Wirkstoffs vollständig mit der Monographie des Ph. Eur. kontrolliert werden kann.

Die EDQM arbeitet auch an der analytischen Kontrolle von Arzneimitteln auf dem europäischen Markt. Das Gremium koordiniert von Straßburg aus ein Netzwerk von Amtlichen Arzneimittelkontrolllaboratorien (OMCL). Die OMCL sind für die analytische Kontrolle von Arzneimitteln in ihren Märkten zuständig.

A2-5.17-v1.1