

# Europese farmacopee: Kwaliteitsstandaarden voor geneesmiddelen

## Inleiding

Het woord farmacopee is afkomstig van het Griekse woord *φαρμακοποιία*. Het woord betekent letterlijk 'geneesmiddelen maken', en het verwijst naar een soort boek dat recepten voor diverse geneesmiddelen bevat. Dergelijke boeken worden al sinds de oudheid gebruikt.

In het verleden was het doel van farmacopees ervoor te zorgen dat geneesmiddelen van goede kwaliteit waren. De boeken bevatten afzonderlijke formules voor geneesmiddelen, zoals:

- De samenstelling van het geneesmiddel – wat het bevatte
- De bereidingsmethode – hoe het geneesmiddel gemaakt werd
- De prijs van het geneesmiddel (in veel gevallen)

## Farmacopees vandaag

Het belangrijkste doel van farmacopees is ook nu nog: ervoor zorgen dat geneesmiddelen van goede kwaliteit zijn. Geneesmiddelen worden nu niet meer in apotheken gemaakt, en bijna alle geneesmiddelen in ontwikkelde landen worden industrieel geproduceerd. De recepten van geneesmiddelen staan dan ook niet meer in farmacopees. In plaats daarvan zijn de essentiële elementen van een hedendaagse farmacopee zoals de Europese Farmacopee (EP) de volgende:

- Kwaliteitsstandaarden voor werkzame stoffen
- Algemene standaarden voor toedieningsvormen
- Algemene standaarden voor bereiding van geneesmiddelen

- Monografieën over eindproducten (slechts enkele)
- Standaardterminologie

# Geschiedenis van de Europese Farmacopee

Vroeger maakten en onderhielden alle landen in Europa hun eigen nationale farmacopees. Na de Tweede Wereldoorlog tekende zich echter een nieuwe trend van geïnternationaliseerde farmacopees af. Groepen landen begonnen samen te werken om hun eigen nationale farmacopees te vervangen door gemeenschappelijke – zoals de Europese Farmacopee. Andere regio's hebben ook nog steeds hun eigen farmacopees (bijvoorbeeld de United States Pharmacopoeia, USP).

Sinds 1952 publiceert de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de International Pharmacopoeia. Eerst omvatte deze alle geneesmiddelen die wereldwijd verkrijgbaar en in de handel waren. Nu richt de International Pharmacopoeia zich op:

- De WHO-lijst van essentiële geneesmiddelen
- Prioritaire geneesmiddelen van groot belang voor de volksgezondheid

## Inhoud van de Europese Farmacopee

De Europese Farmacopee (EP) bevat een reeks algemene monografieën voor de bereiding van geneesmiddelen, algemene methoden voor het analyseren van stoffen en geneesmiddelen, en enkele algemene vereisten voor toedieningsvormen (tabletten, capsules, injecties enz.). De analysemethoden kunnen ook door de farmaceutische industrie worden gebruikt voor stoffen en geneesmiddelen die niet staan beschreven in de farmacopee.

Het grootste deel van de EP bestaat uit kwaliteitsstandaarden, die staan vermeld in zowel de monografieën als de hoofdstukken met algemene methoden. Kwaliteitsstandaarden bevatten

analytische methoden om de stof te identificeren en de kwaliteit en kwantitatieve sterkte ervan te evalueren. Misschien wel de belangrijkste component van een kwaliteitsstandaard van een werkzame stof is het deel over onzuiverheden.

Werkzame stoffen van geneesmiddelen zijn farmacologisch actief dankzij de structuur van de chemische molecule. Geen enkele stof kan 100% puur zijn, en onzuiverheden kunnen veroorzaakt worden door:

- De bereidingsmethode – hoe een stof wordt geproduceerd of gesynthetiseerd
- Degradatie van de werkzame stof – met andere woorden of deze afbreekt

Dergelijke onzuiverheden kunnen een chemische structuur hebben die min of meer vergelijkbaar is met de werkzame stof zelf. Ze kunnen ook farmacologisch actief zijn – hetzij op dezelfde manier als de werkzame stof hetzij op een andere manier. Onzuiverheden kunnen een ongewenst effect hebben; ze kunnen bijvoorbeeld giftig zijn.

Sommige onzuiverheden waren al aanwezig toen de oorspronkelijke producent de stof testte op werkzaamheid en veiligheid. Dit betekent dat ze misschien samen met de werkzame stof deel uitmaakten van de klinische en toxicologische onderzoeken. Daarom is hun aanwezigheid op dat niveau aanvaardbaar. De monografie vermeldt precies alle onzuiverheden die kunnen worden gedetecteerd met de methode en geeft aan wat de aanvaardbare concentratie voor elke onzuiverheid is.

Als de synthesemethode verandert, of als een ander bedrijf dezelfde stof produceert nadat het octrooi is verlopen, kunnen er problemen ontstaan. Het is belangrijk om na te gaan wat de gevolgen van deze veranderingen zouden kunnen zijn voor de kwaliteit van het bereide product. Vooral de volgende vragen

moeten worden bestudeerd:

- Kunnen er nieuwe onzuiverheden optreden?
- Zo ja, kunnen ze gevonden worden met de methoden in de monografie?
- Wat zou een aanvaardbare concentratie zijn?

Het bedrijf dat de stof produceert moet misschien documentatie voor de geschiktheid van de EP-monografie indienen bij de toezichthoudende instanties wanneer een handelsvergunning wordt aangevraagd voor een nieuw geneesmiddel of wanneer een bestaand geneesmiddel met die stof wordt gewijzigd.

## **De rol van het Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg**

The Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg (EDQM) en de Europese Farmacopee Commissie zijn organen van de Raad van Europa. De Europese Farmacopee (EP) heeft een wettelijke status in de EU en wordt in de EU-richtlijnen erkend als het orgaan dat de officiële kwaliteitsstandaarden van de EU vaststelt. Het EDQM herbergt de Europese Farmacopee Commissie. De Commissie is verantwoordelijk voor het werk aan de monografieën en algemene hoofdstukken in de farmacopee. Het praktische werk wordt uitgevoerd door een aantal deskundigengroepen.

Het EDQM heeft een concept genaamd Certificate of Suitability (CEP) in het leven geroepen. De fabrikant van een werkzame stof kan zo'n certificaat aanvragen bij het EDQM. De aanvraag moet een volledige beschrijving bevatten van de chemische synthese van de stof, en ook alle mogelijke en daadwerkelijke onzuiverheden moeten er in worden opgenomen. Als de fabrikant kan aantonen dat de kwaliteit van de stof wordt gereguleerd

door de EP-monografie, geeft het EDQM een CEP af.

Het CEP wordt opgenomen in het dossier voor de aanvraag van de handelsvergunning. De toezichthoudende instanties accepteren het CEP als voldoende documentatie van het feit dat de EP-monografie volledig geschikt is om de kwaliteit van de werkzame stof te reguleren.

Het EDQM speelt ook een rol in de analytische controle van geneesmiddelen op de Europese markt. Het EDQM coördineert in Straatsburg een netwerk van officiële geneeskundige controlelaboratoria (OMCL). De OMCL zijn belast met het verrichten van analytische controles van geneesmiddelen in hun markten.

A2-5.17-v1.1