

# Qualitätsanforderungen an pflanzliche Arzneimittel – adäquat oder überzogen?

Reinhard Länger  
Abt. Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika  
BASG / AGES Medizinmarktaufsicht  
Traisengasse 5  
1200 Wien

# Disclaimer



- The views I present do not necessarily represent the views of the BASG / AGES in Austria nor of the (committees of the) European Medicines Agency.

R. Länger

# „Rohbau“ für Qualitätsstandards steht!

- Standards im Europäischen Arzneibuch
- Seit 2006 durch HMPC neue, speziell auf pflanzliche Arzneimittel ausgerichtete Guidelines
- Inzwischen auch deutliche Verbesserung der Kommunikation zwischen HMPC und EDQM
- Zeit, den aktuellen Stand zu überdenken und gegebenenfalls nachzujustieren



# Qualitätsanforderungen an pflanzliche Arzneimittel – Anregungen zum Nachdenken

Reinhard Länger  
Abt. Pflanzliche Arzneimittel und Homöopathika  
BASG / AGES Medizinmarktaufsicht  
Traisengasse 5  
1200 Wien

April 2011



- Sorgen um pflanzliche Heilmittel
- Vorwürfe gegen EU und Behörden
  - Beinahe alle Bedenken entbehren jeder Grundlage
  - Aber:
    - „Teures Zulassungsverfahren“
      - o „Biobauer muss Kräutertee als Arzneimittel zulassen“
      - o „Exzessive Kosten“
      - o „Hohe Qualitätsstandards (GMP)“

- „Die Kosten für Registrierungs- und Zulassungsverfahren:  
Die meisten klein- und mittelständischen Hersteller für Naturheilmittel und Nahrungsergänzungen vertreiben eine Vielzahl von Produkten mit eher kleiner Gewinnspanne, ....
- Das bedeutet, die hohen Kosten für Registrierungs- und Zulassungskosten belasten diese klein- und mittelständischen Unternehmen völlig unverhältnismäßig. Viele dieser Unternehmen werden sich diese Zulassungskosten kaum oder gar nicht leisten können, sie werden vom Markt verschwinden.“

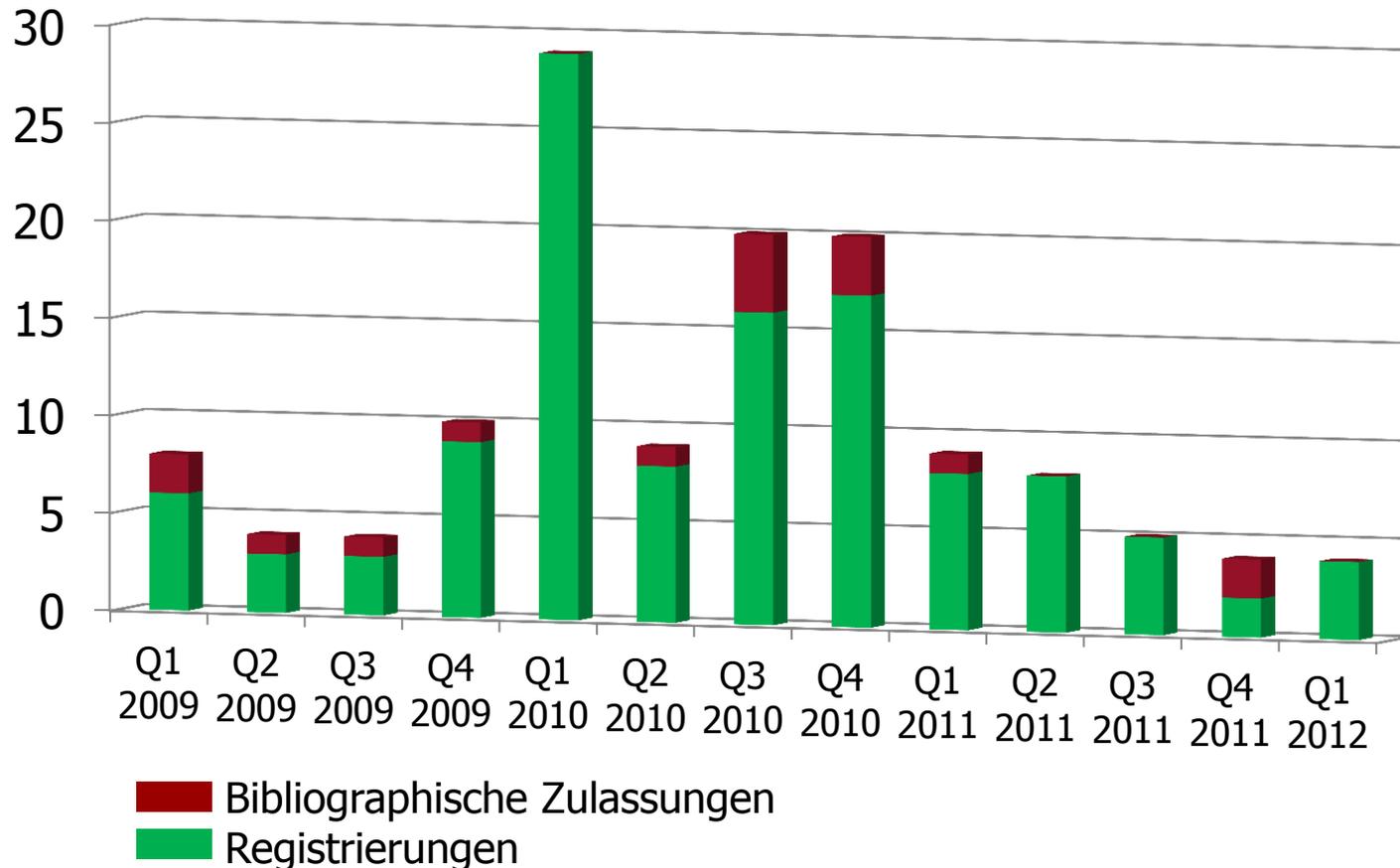
**Körnchen Wahrheit?**

Quelle: Internet

- Deutlicher Rückgang der Zahl der zugelassenen pflanzlichen Arzneimittel
  - Ende der Übergangsfrist April 2011:
    - Für etwa 670 pflanzliche Arzneimittel wurde kein fristgerechter Antrag auf Registrierung als THMP gestellt
    - Erlöschen der Zulassung
    - Rückgemeldeter Hauptgrund:
      - Zu hohe Kosten für Update des Modul 3
  - Verpflichtendes Renewal nach §20 AMG bis Ende Juni 2012:
    - Laufend Zurückziehungen von Zulassungen
    - Weiterer deutlicher Rückgang zu erwarten
    - Rückgemeldeter Hauptgrund:
      - Zu hohe Kosten für Update des Modul 3

- Für welche pflanzlichen Arzneimittel werden keine Anträge gestellt?
  - Zum Großteil in Praxis bewährt
  - Meist relativ niedriger Verkaufspreis
  - Kein erkennbares Qualitätsrisiko
  - Keine Rückmeldungen über Qualitätsdefekte
  - Keine Risiken aus PSURs abzuleiten
  - ..

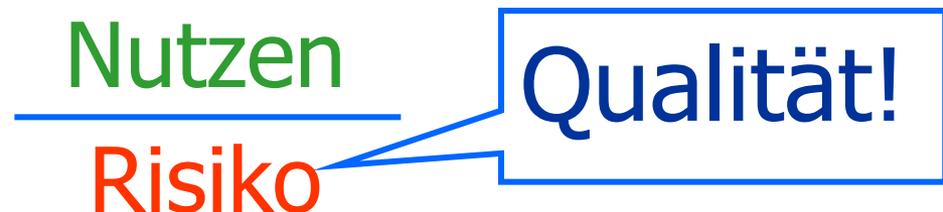
- Entwicklung der Zahl der Neuanträge



## Primum nil nocere!

Optimales Verhältnis von  $\frac{\text{Nutzen}}{\text{Risiko}}$

Bei vielen (traditionellen) pflanzlichen Zubereitungen:



# Hohe Qualität? Ja, unbedingt!



- Mindestmaß an Qualität ist erforderlich
  - Qualität von (pflanzlichen) Arzneimitteln soll Risiken für den Patienten minimieren
  - Ausmaß der Anforderungen an die Qualität muss den Risiken angemessen sein
  - Aus rein regulatorischer Sicht
    - Maximum an Qualität = Minimum an Risiko
  - Aus umfassender Perspektive („öffentliche Gesundheit“)
    - Maximaler Anspruch an Qualität = teuer
    - Balance zwischen notwendigem Aufwand (und dafür notwendigen Aufwendungen) zur Qualitätssicherung und dem Anspruch auf möglichst hohe Sicherheit für die Bevölkerung

# Hohe Qualität? Ja, unbedingt!



- Missverhältnis Aufwand / erreichbare Sicherheit:
  - Aufwand zu klein:
    - Risiko für Ausbleiben der Wirksamkeit
      - Well-established use: ja
      - Traditional use: ?? Plausibilität ??
    - Risiko für vermehrt auftretende unerwünschte Wirkungen
      - Basierend auf der langen Erfahrung mit diesen Wirkstoffen: kaum zu erwarten
  - Aufwand zu groß:
    - Risiko, dass Aufwand sich finanziell nicht lohnt
      - Arzneimittel teuer: Patient kauft im Internet
      - Arzneimittelzulassungen /-registrierungen werden zurückgezogen, keine neuen Anträge gestellt: Patient und Hersteller weichen in den ± unkontrollierten Bereich der Nahrungsergänzungsmittel aus

# Risikobasierte Denkansätze zu den Themen:

- Assay von analytischen Markern
- Stabilitätsuntersuchungen
- Kombinationsarzneimittel
- Wahl der analytischen Methoden
- Vergleichbarkeit von Extrakten
- Prüfungen auf Verunreinigungen
- Deklaration der Wirkstoffe



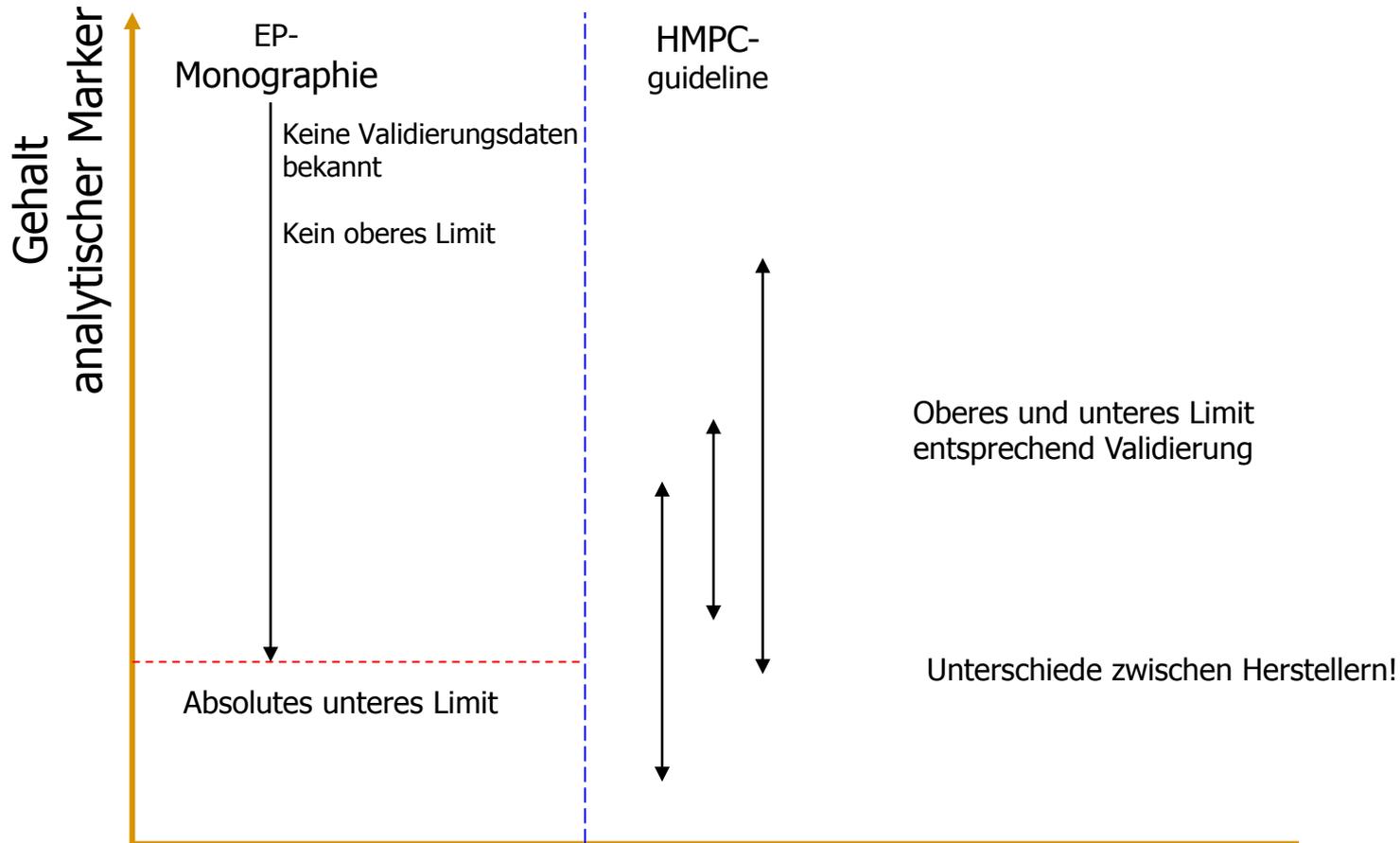
- „Keine Arzneibuchmonographie ohne Assay“
  - Gründe für die Wahl eines analytischen Markers
    - Ziel: Mindestgehalt garantiert akzeptable Qualität, definierter Gehalt schließt Verfälschungen aus
    - Begründung Pharm. Eur.: u.a. Verfügbarkeit von Referenzsubstanzen, Preis von Referenzsubstanzen, geeignete analytische Methode
    - Dossier, bes. wenn keine Pharm. Eur. Monographie: Stabilität, Selektivität, Eignung für Kombination
    - ??? (Assays für alle homöopathischen Urtinkturen?)
  - Wertbestimmung statt analytischem Marker: Konsequenz für Dossier?
    - Verpflichtung für Antragsteller, Assay auszuarbeiten?

- Ist Gehalt an analytischem Marker immer qualitätsrelevant?
  - Ätherisches Öl: wohl eher ja
    - ?? *Melissae folium*: früher war ätherisches Öl qualitätsrelevant, jetzt ersetzt durch Rosmarinsäure
  - Ubiquitäre Substanzen?
    - *Equiseti herba*: min. 0.3% Flavonoide?
    - Restliche 99.7%
  - Spezifische Substanzen?
    - *Astragali mongholicus radix*: mind. 0.040% Astragalosid IV
    - Wichtig für Identitätsprüfung und Reinheitsprüfung!
    - Restliche 99.96% irrelevant für Qualität?

- Minimalgehalt in Pharm. Eur. Monographien zu Extrakten
  - Übliche Interpretation: Garantie für die korrekte Herstellung des Extrakts
  - Aber: Pharm. Eur. Monographien gelten für das Extrakt, wie es im Fertigprodukt verarbeitet wird = mit evtl. technologischen Hilfsstoffen
    - Flüssigextrakte: Ethanol / Wasser
    - Trockenextrakte: Maltodextrin, Siliziumdioxid, ....
  - Minimalwert in Pharm. Eur. Monographie ~ Minimalwert der Proben, die im Rahmen der Erstellung der Pharm. Eur. Monographie untersucht wurden
    - Mengen an technologischen Hilfsstoffen nicht bekannt, können sehr hoch gewesen sein
    - Minimalwert eines analytischen Markers nur sehr eingeschränkt als Qualitätsparameter brauchbar

- Austausch analytischer Marker
  - Möglich, solange Gleichwertigkeit mit Pharm. Eur. gewährleistet
  - Immer Doppelbestimmung notwendig?
  - Q&A des HMPC erlauben Austausch, wenn z.B. Marker in der Zubereitung nicht stabil ist
  - Welchen Wert hat dann der analytische Marker außer um die Menge an Wirkstoff im Fertigprodukt nachzuweisen?
- Spezifikation Assay:
  - Pharm. Eur. Monographie: Minimalwert
  - Wenn keine Pharm. Eur. Monographie publiziert
    - Bereich, der dem linearen Bereich der validierten analytischen Methode entspricht

# Spezifikation: Assay



- Welches Risiko besteht, wenn kein analytischer Marker quantitativ bestimmt wird?
  - Wirkstoff (Arzneidroge, Extrakt):
    - Wenn Weg vom Feld bis ins Extrakt lückenlos dokumentiert: sehr gering!
    - Je weniger über Ausgangsmaterial bekannt: eher höheres Risiko
  - Fertigprodukt:
    - Gemäß HMPC Guideline zu Kombinationsarzneimitteln kann ein validierter Herstellungsprozess unter Umständen aufwändige Analytik im Fertigprodukt ersetzen
    - Möglichkeit auch für Arzneimittel mit nur einem Wirkstoff?
      - Bsp.: Tinktur, die nur abgefüllt wird; Mischen mit Hilfsstoffen als einziger Herstellungsschritt

# 1. Denkanstoß

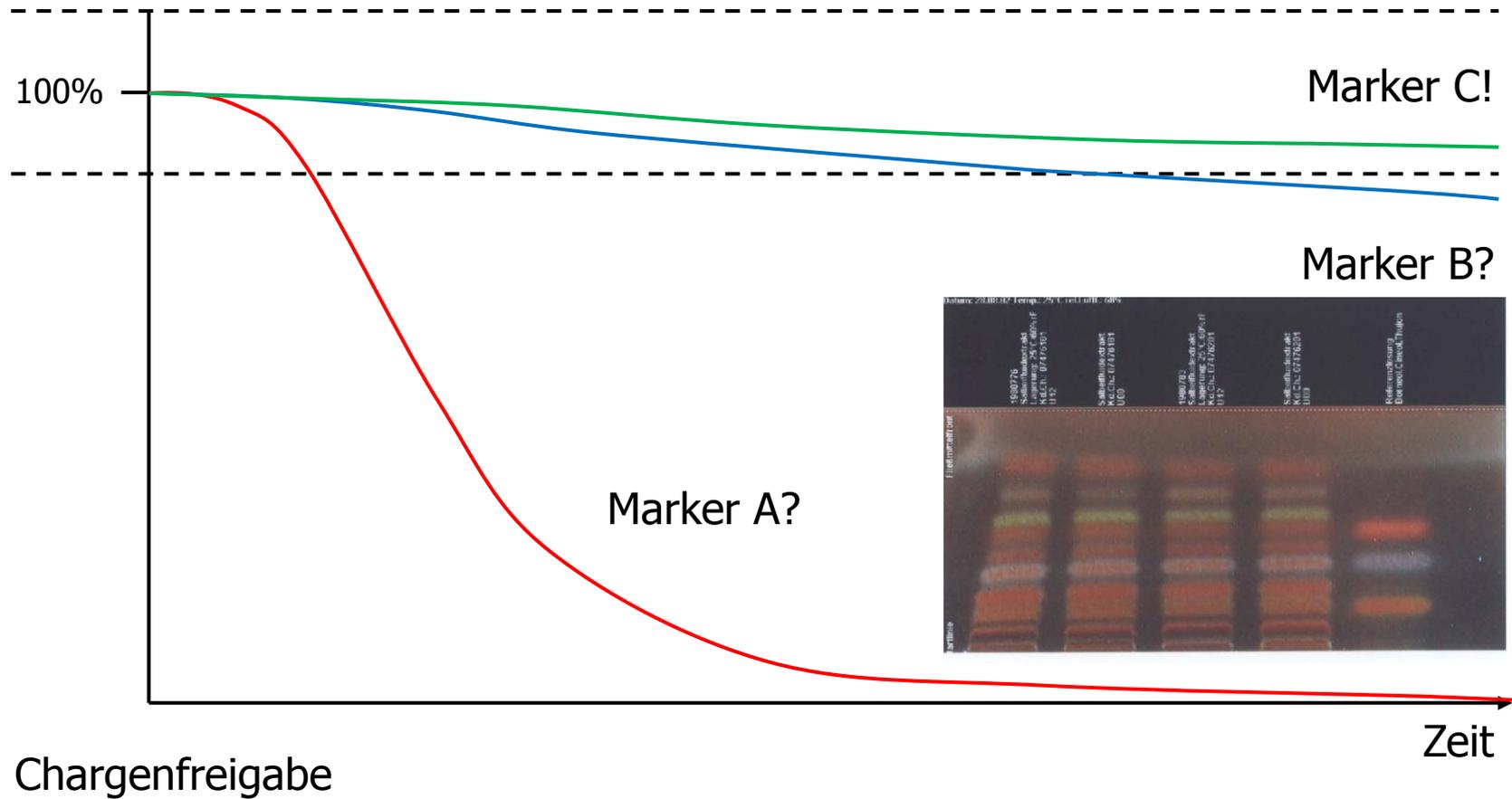
- Der Begriff ‚analytischer Marker‘ sollte nicht mit ‚therapeutischer Qualität‘ verwechselt werden
- Analytische Marker sind  $\pm$  nur notwendig, um die Menge an Wirkstoff im Fertigprodukt festzustellen
  - Ersatz durch Validierungsmaßnahmen im Herstellungsprozess?
- Ersatz des Assays durch Vergleich mit Standardextrakt, -arzneidroge?
  - Herbal reference standard auch für Arzneidrogen?
- Akzeptanz von Alternativen zum Assay nicht zwangsläufig mit höherem Risiko verbunden

Stabilität



- Wert des analytischen Markers?
  - **(17) Question (Q&A Quality, HMPC)**
    - o 'How to proceed, if an analytical marker is stable in the herbal substance (Pharmacopoeia monograph) and in solid dosage forms, but unstable in some liquid dosage forms (e.g. acteoside as analytical marker of ribwort plantain)?'
  - **Answer**
    - o The Pharmacopoeial marker for the herbal substance could be replaced by a marker appropriate for the dosage form chosen.

# Stabilitätsuntersuchungen



- Wert des analytischen Markers für die Stabilität?
  - Austausch erlaubt
  - Suche, bis stabiler Marker gefunden
- Extrakt = Wirkstoff
  - Fingerprints in verschiedenen chromatographischen Systemen wesentlich aussagekräftiger
  - Problem: Bewertung von Stabilitätsstudien primär über tolerierbare messbare Abweichung ( $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ) von einem Startwert
  - Vergleich von Fingerprints: wie kann Abweichung quantifiziert werden?

- Welches Risiko besteht, wenn analytischer Marker aus Stabilitätsgründen ausgetauscht werden darf?
  - Extrakt in Gesamtheit nicht stabil
  - Augenmerk auf stabile Anteile im Fingerprint und Assay
  - Ist dadurch die Plausibilität der Wirksamkeit eingeschränkt?
  - Ist dadurch das Risiko unerwünschter Wirkungen erhöht?
  - Da dieses Vorgehen explizit erlaubt ist, dürften die damit verbundenen Risiken gering sein

## 2. Denkanstoß



- Veränderungen während der Laufzeit können ein Risiko bergen
- Der Gehalt eines rein analytischen Markers während der Laufzeit ist aber nur ein Hinweis auf die Haltbarkeit
- Da ein möglichst stabiler analytische Marker gewählt werden darf, ist dessen Gehaltsbestimmung nur bedingt als Maß für die Haltbarkeit geeignet
- Fingerprint aussagekräftiger
- Problem: Quantifizierung von qualitativen Abweichungen, um den Guidelines Rechnung zu tragen

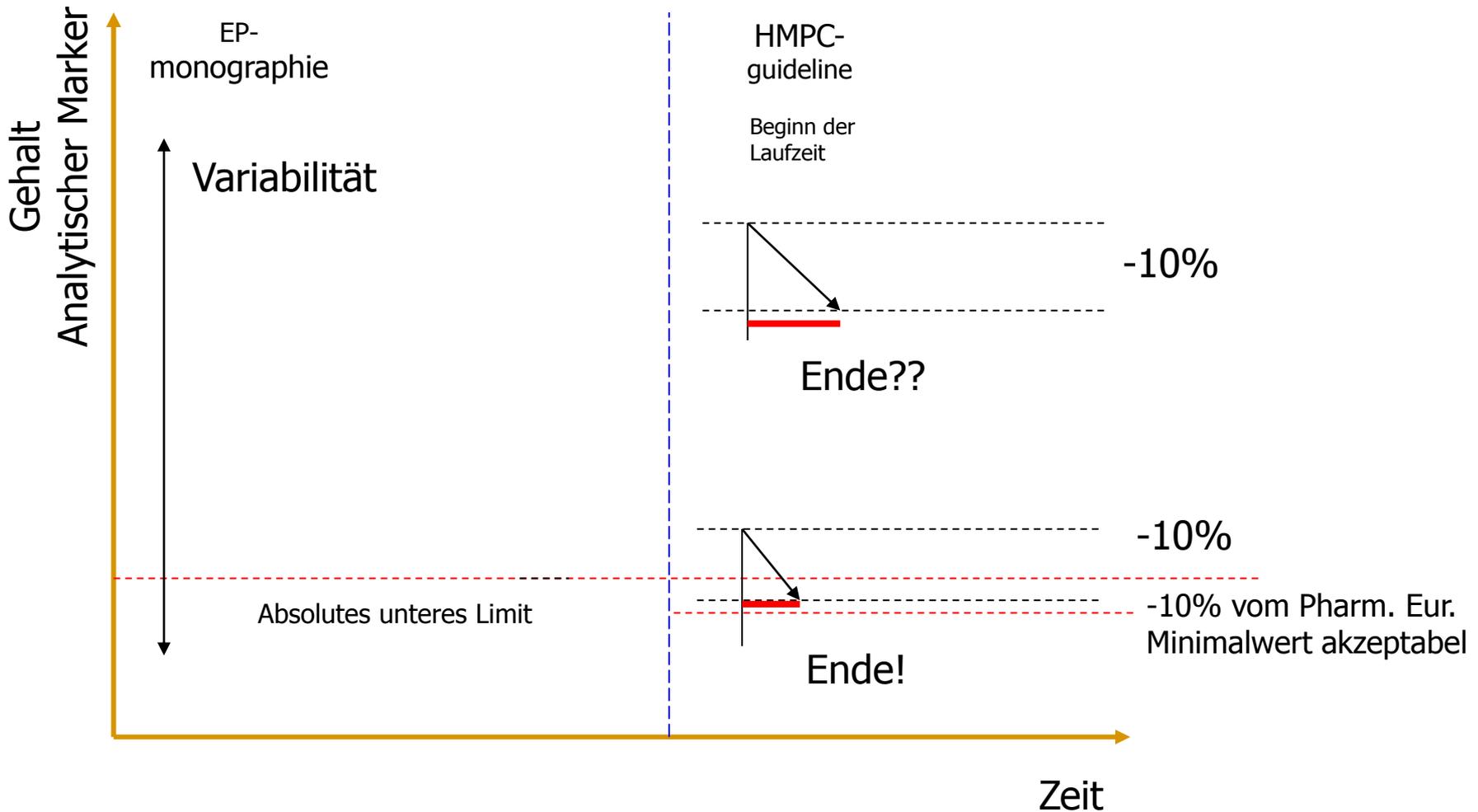
## - (19) Question (Q&A Quality, HMPC)

- o 'Can, in the case of herbal medicinal products such as herbal teas or products containing herbal preparations as powders, where constituents with known therapeutic activity are unknown, the minimum content of an analytical marker given in the Ph. Eur. monograph for the herbal substance, be accepted as stability criterion at the end of shelf-life for the finished product?'

## - Answer

- o No, because the end of shelf-life specification is linked to the initial value.
- o However, in exceptional cases (e.g. herbal teas or powders with essential oil), where the decrease in essential oil content of 20% or more is known, it can be accepted as long as the determined value at the end of shelf-life is in line with the Ph. Eur. monograph. The content for the batch release should be calculated on the basis of the stability data and should be higher than the minimum content in the Ph. Eur. monograph.

# Stabilität Arzneitee



- Wie kann Laufzeit bis zum Limit nach Pharm. Eur. verlängert werden?
  - Aus Haltbarkeitsuntersuchungen bekannt, dass analytischer Marker im vorgesehenen Zeitraum um bestimmten Prozentgehalt abnimmt.
  - Daher entsprechend höheres unteres Limit für die Freigabespezifikation
  - Garantie, dass nach Ende der Laufzeit der Gehalt des analytischen Markers noch über dem Minimalwert der Pharm. Eur. Monographie liegt

### 3. Denkanstoß

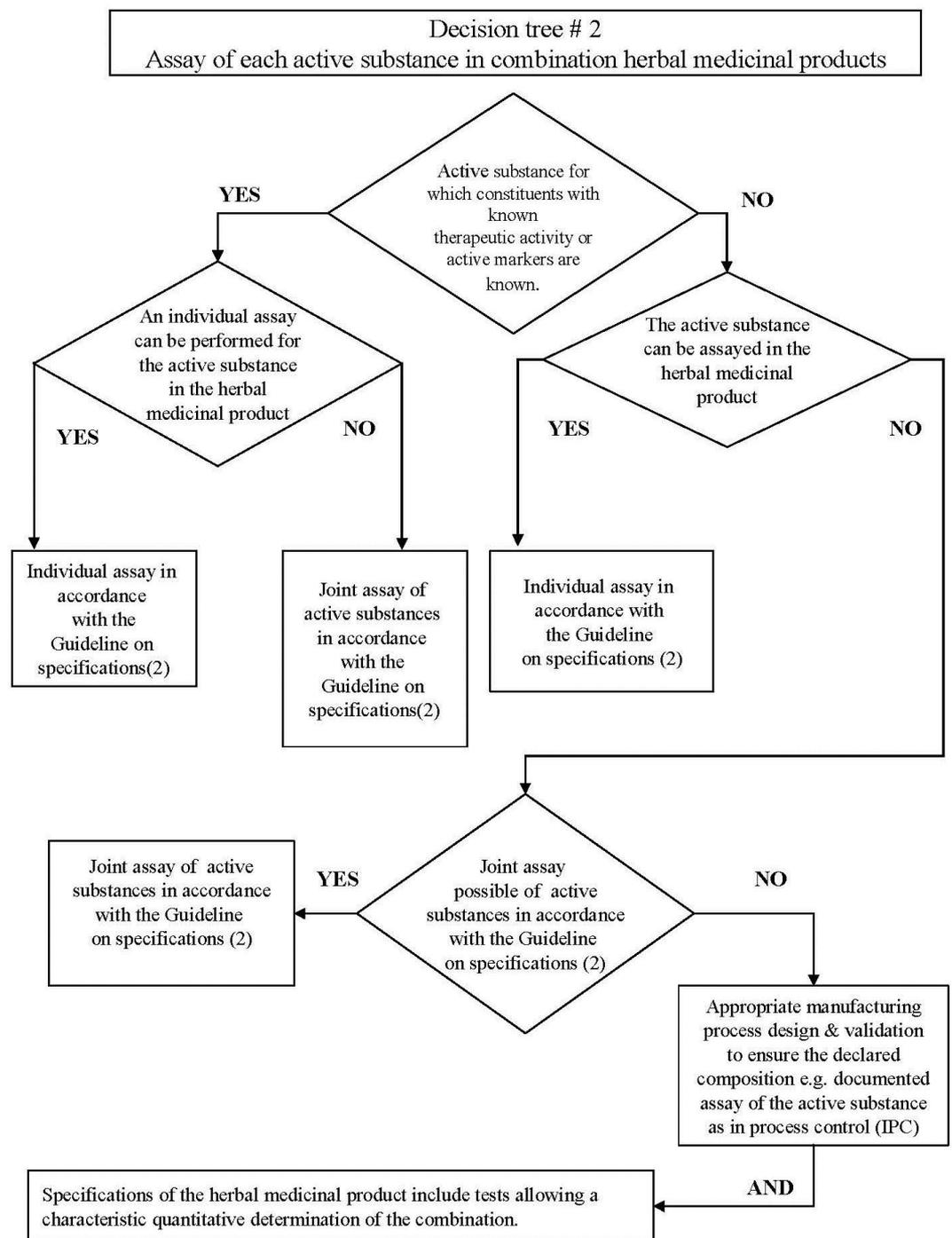
- Solange Wirkstoff den Kriterien einer Arzneibuchmonographie entspricht, ist dessen Qualität ausreichend
- Kein erhöhtes Risiko, wenn Gehalt an analytischen Markern um mehr als 10% (20%) während der Laufzeit abnimmt, aber immer noch alle Kriterien der Arzneibuchmonographie erfüllt werden
- Ausnahme der Antwort in Q&A 19 sollte Regelfall sein



# Kombinationsarzneimittel

- Guideline on the quality of combination herbal medicinal products
  - Where the herbal substance/preparation cannot be identified/assayed in the herbal medicinal product, appropriate justification and documentation that **all analytical methods usually applied** for identification/assay, e.g. the methods described in the Ph. Eur. General Chapter 2 “Methods of analysis”, **have been investigated** should be provided.
  - ??
  - Viele flüssige pflanzliche Arzneimittel werden lediglich durch Mischen der Wirk- und Hilfsstoffe hergestellt!

# Kombinations- arzneimittel



## 4. Denkanstoß



- Nachweis, dass ‚alle üblicherweise verwendeten Analysenmethoden‘ für die Prüfung auf Identität und den Assay versucht wurden, senkt nicht unbedingt das Risiko von Qualitätsmängeln im Fertigprodukt
- Stärkere Bewertung der Qualität des Herstellungsprozesses nicht als letzter Ausweg, sondern frühzeitig in Überlegungen eines Gesamtkonzepts zur Qualität einbeziehen

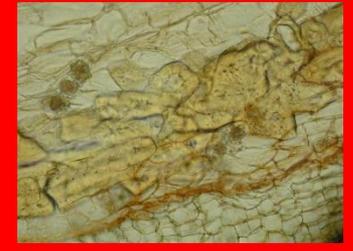
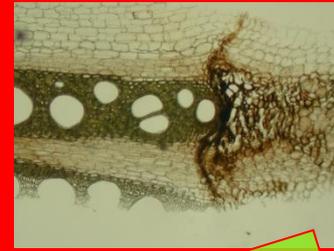
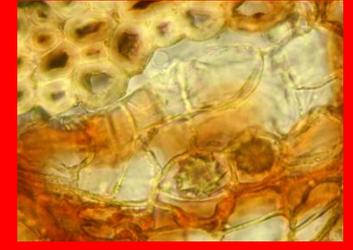
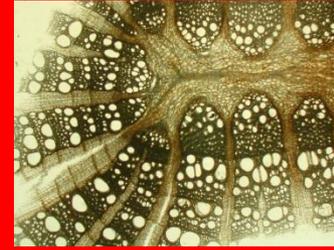
# Wahl der Analysenmethode?



Aristolochia  
manshuriensis



Aristolochia  
fangchi



Akebia  
trifoliata

Einzelkristalle  
in Fasern

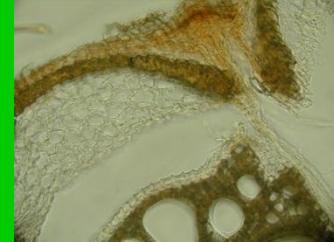
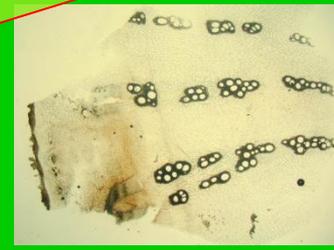
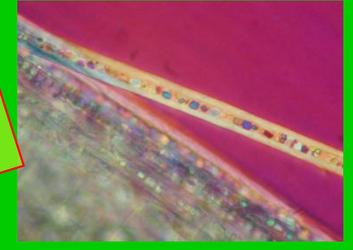
Stephania  
tetrandra

Prismatische  
Kristalle

Clematis  
armandii

Kristalle  
fehlen

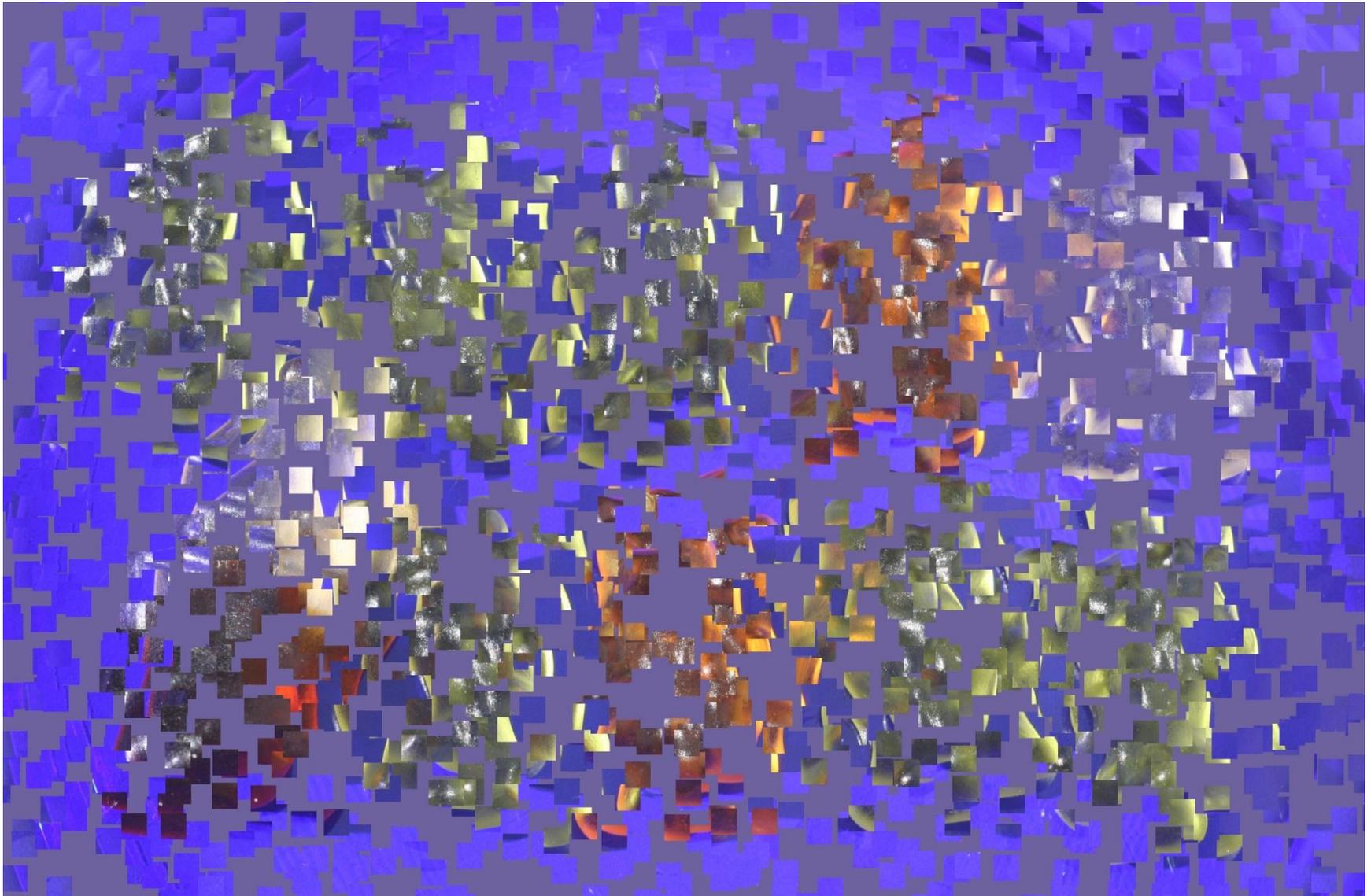
**Nachweisgrenze:  
0.3% Verfälschung im Pulver  
(entspr.  $7 \times 10^{-10}M$  Aristolochiasäure)**



Analysen zum richtigen Zeitpunkt!



Analysen zum richtigen Zeitpunkt!



## 5. Denkanstoß



- Quantitative Bestimmungen müssen nicht zwangsläufig die Methode der Wahl sein
- Auch z.B. mikroskopische Untersuchungen können Qualitätsrisiken signifikant senken
  - Pulverisieren wie in Pharm. Eur. vorgesehen vor der mikroskopischen Analyse = Zerstörung essentieller Merkmale
- Wahl der Methode dem analytischen Ziel angemessen!

# Vergleichbarkeit von Extrakten



# Vergleichbarkeit von Extrakten



- Batch-zu-Batch Konsistenz
  - Ziel: alle Chargen sind identisch
- Bezugnahme auf Extrakte anderer Hersteller
  - Well-established use:
    - Gleichwertigkeit der Wirksamkeit
  - Traditional use:
    - Beleg, dass ‚entsprechendes‘ Produkt seit mindestens 30 Jahren in medizinischer Verwendung ist

# Woher kommt Variabilität?



- Ausgangsmaterial
  - Variabilität innerhalb einer Pflanzenart
  - Mehrere Arten einer Gattung als Stammpflanze zugelassen
  - Einfluss von klimatischen Bedingungen
  - Arzneibuch engt Variabilität kaum ein
    - Definition Stammpflanze, Pflanzenteil, evtl. Erntezeitpunkt (TCM), Mindestgehalt (analytischer Marker, ätherisches Öl)
- Extraktionsvorgang
  - Apparative Ausstattung
  - Art des Extraktionsverfahrens
  - Zerkleinerungsgrad des Materials
  - Temperatur
  - .....

- **Wie viel Variabilität ist tolerabel?**
  - Spezifikation von ‚anderen Extrakten‘
    - Allgemeine physikalische Parameter
    - Identität: meist chromatographischer Fingerprint
    - Assay analytischer Marker
      - Range, der den kompletten validierten Bereich der analytischen Methode umfasst
      - Ausnahme: Extrakte mit Monographie in Pharm. Eur. Minimalgehalt
  - Unter Umständen große Variabilität zwischen Extrakten, trotzdem Konformität mit Spezifikation
    - Beispiel Quantifiziertes Johanniskrautextrakt
      - Spezifikation Hyperforin:  $\leq 6.0\%$
      - Chargenanalysen: 1.8%, 2.75%, 1.8%, 3.8%
      - Trotzdem Konformität mit Spezifikation
      - Wirkungsgleichheit?

## 6. Denkanstoß



- Auch wenn alle Vorgaben von Pharm. Eur. eingehalten werden,
- auch wenn alle Guidelines des HMPC eingehalten werden,
- auch wenn alle zusätzlichen Faktoren (Extraktionswasser, Geräte, Abläufe) in engen Grenzen konstant gehalten werden,
- ist mit einer nicht zu vermeidenden Variabilität zwischen verschiedenen Batches desselben Herstellers zu rechnen
  - Berücksichtigung bei Bezugnahme auf ein Referenzprodukt für Traditionsbeleg oder Bibliographische Zulassung

- „Derselbe Wirkstoff“

- Veränderte Qualitätskriterien in Arzneibüchern

- Vor 30 Jahren kaum Forderungen nach einem Mindestgehalt eines analytischen Markers
    - Änderungen der Minimalanforderungen
      - Z.B. *Melissae folium*: ätherisches Öl → Rosmarinsäure (photometrisch) → Rosmarinsäure (HPLC)
    - Änderungen der Definitionen
      - *Urticae herba* → *Urticae folium*, *Thymi folium* → *Thymi herba*
      - AT: früher *Crataegi folium*, später *Crataegi folium cum flore*
      - AT: früher Terpentinöl von *Pinus nigra*, heute *P. pinaster*
      - Zusätzliche Stammpflanzen: *Crataegi folium cum flore*, *Thymi herba*
      - Teilung von Monographien: Anisöl
    - Unklare Deklarationen:
      - Minzöl - Pfefferminzöl

- **Praktische Umsetzung**

- Chemische Zusammensetzung von pflanzlichen Zubereitungen vor 30 Jahren aus heutiger Sicht weitgehend unbekannt
- Konkrete Angaben zu den Extraktionsmitteln fehlen meist
- Kein authentisches Referenzprodukt vorhanden
  - Vergleich des chromatographischen Profils nicht möglich
- HMPC Monographien
  - Basieren auf den tatsächlich verwendeten Zubereitungen
  - Keine Ausweitung von DEV, Stärke des Auszugsmittels etc. im Rahmen der Erstellung der Monographien
  - Kann vom Antragsteller im Rahmen eines Verfahrens auf nationaler Ebene geschehen
  - Welche Unterlagen notwendig?

## 7. Denkanstoß

- Idee der traditionell pflanzlichen Arzneimittel nur zu verwirklichen, wenn Anspruch auf pharmazeutische Ähnlichkeit zu einem ‚entsprechenden‘ Produkt auf sinnvolles Maß reduziert wird.
- Risiko bei
  - Abweichungen des Extraktionsmittels (Methanol statt Ethanol, andere Stärke des gleichen Extraktionsmittels)?
  - Änderung der Darreichungsform (flüssig → fest)?
  - Kein erkennbares Risiko einer reduzierten Plausibilität  
Wirksamkeit
  - Erhöhtes Risiko von unerwünschten Wirkungen?

# Vergleichbarkeit von Extrakten

## Well-established use



- Vergleichbarkeit Bezugspräparat – neues Arzneimittel
  - Sehr hoher Grad an Ähnlichkeit gefordert, damit Bezug auf klinische Daten gerechtfertigt ist
  - Anderes Extrakt
    - Identisches Auszugsmittel, identes DEV
    - Vergleich chromatographisches Profil
      - Aussagekraft?
      - Tolerierbare Batch-to-Batch-Variabilität des Bezugspräparates
      - Assay analytischer Marker?
      - Bezugspräparat kann auch anderen Marker gewählt haben, als in Pharm. Eur. definiert

# Well-established use



- Vergleichbarkeit Bezugspräparat – neues Arzneimittel
  - Ätherisches Öl
    - Z.B. Menthae piperitae aetheroleum
      - Spezifikation Pham. Eur.
        - » Menthol 30.0-55.0%
        - » Menthon 14.0-32.0%
        - » Cineol 3.5-14.0%
        - » .....
      - Große Variabilität tolerierbar
      - Trotzdem Gleichwertigkeit der Wirksamkeit?

# Well-established use



- Vergleichbarkeit Bezugspräparat – neues Arzneimittel
  - Arzneidroge
    - Z.B. Plantaginis ovatae semen
      - Spezifikation Pham. Eur.
        - » Quellungszahl mind. 9
      - Literatur:
        - » Gute Ware Quellungszahl 14-19
      - Trotzdem Gleichwertigkeit der Wirksamkeit?

- Beispiele aus AT
- Baldrianextrakt wässrig/alkoholisch:
  - Analytischer Marker: Sesquiterpensäuren (ber. als Valerensäure)
  - Pharm. Eur.: Minimal 0.25%
  - Extrakthersteller A:
    - 70-90% natives Extrakt, 10-30% Hilfsstoffe
    - 0.26-0.50% Sesquiterpensäuren (bezogen auf Extraktzubereitung)
    - 0.39-0.62% Sesquiterpensäuren (bezogen auf natives Extrakt)
  - Extrakthersteller B:
    - 75% natives Extrakt, 25% Hilfsstoffe
    - 0.19-0.27% Sesquiterpensäuren (bezogen auf Extraktzubereitung)
    - 0.25-0.36% Sesquiterpensäuren (bezogen auf natives Extrakt)

- Vitex agnus castus (bibliographische Zulassungen AT)
  - Ausgangsmaterial: Casticin  $\geq 0.08\%$
  - Keine Extraktmonographie, daher Range entsprechend Methodenvalidierung
  - Präparat A:
    - Casticingehalt Extrakt: Chargenanalysen 0.033%, 0.024%
  - Präparat B
    - Casticingehalt Extrakt: Chargenanalysen 0.3%, 0.3%, 0.5%
  - Beide Präparate  $\pm$  gleiches DEV, identes Extraktionsmittel
  - Beide Extrakte entsprechen formal HMPC Monographie

- Cimicifuga (bibliographische Zulassungen AT)
  - Pharm. Eur. Monographie Arzneidroge:
    - Marker Triterpenglykoside, Minimum 1%
  - Präparat A
    - Analytischer Marker X: Chargenanalysen 0.127%, 0.104%, 0.064%, 0.06%, 0.08%, 0.05%
  - Präparate B, C
    - Analytischer Marker Y: Chargenanalysen 0.103%, 0.187%, 0.131%, 0.064%, 0.12%, 0.11%
  - Alle Präparate  $\pm$  gleiches DEV,  $\pm$  gleiches Extraktionsmittel
  - Analytischer Marker nicht publiziert, kein Vergleich möglich
  - Alle Präparate entsprechen HMPC Monographie WEU

## 8. Denkanstoß

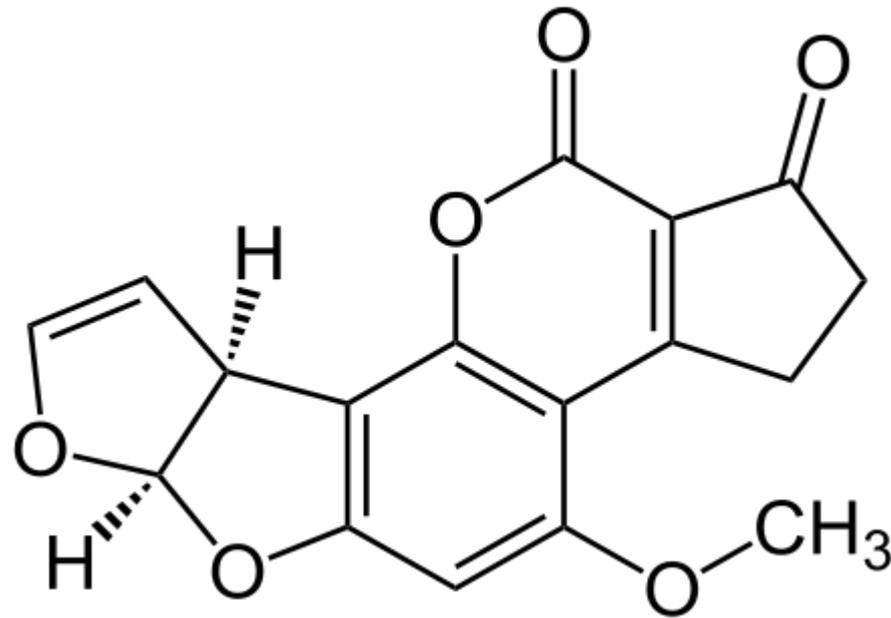


- HMPC Monographie zu WEU vorhanden
  - Im Rahmen der Monographieerstellung erfolgt keine Bewertung der Spezifikation der Extrakte
  - WEU für neues Arzneimittel muss akzeptabel sein, wenn formale Deklaration des Extrakts mit den Angaben in der Monographie übereinstimmt
  - Tatsächlich vorhandene Variabilität zwischen Produkten nicht näher bewertet (?)

## 8. Denkanstoß



- Keine HMPC Monographie,
- ODER
- Abweichendes Extrakt zu HMPC Monographie
  - Realität zeigt deutliche Unterschiede zwischen formal gleichen Extrakten
  - Da bei Erstellung von Monographien keine Bewertung der Qualität der Extrakte vorgenommen wird, müsste WEU akzeptabel sein, wenn formale Deklaration des Extrakts mit den Angaben des Bezugsproduktes übereinstimmt
  - Vergleichende Untersuchungen können nur Momentaufnahme, aber nie Garantie für vollkommene Übereinstimmung zwischen Extrakten



Aflatoxin B<sub>1</sub>

- Routinemäßige Prüfung auf Aflatoxine?
  - Lebensmittel: Dir. 1881/2006
    - Erdnüsse, Schalenfrüchte, Trockenfrüchte, Getreide, Rohmilch, Säuglingsnahrung
  - Gewürze:
    - Prüfung nur von *Capsicum* spp., *Piper* spp., *Myristica fragrans*, *Zingiber officinale*, *Curcuma longa*
    - Grenzwerte:
      - Aflatoxin B<sub>1</sub>: 5.0 µg/kg
      - Summe aus B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> und G<sub>2</sub>: 10.0 µg/kg
  - Arzneimittel:
    - Grenzwerte:
      - **Alle Arzneidroge**n: Aflatoxin B<sub>1</sub>: 2.0 µg/kg
      - Behörde kann verlangen: Summe aus B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> und G<sub>2</sub>: 4.0 µg/kg

- **Mikrobiologische Qualität**
  - Üblicherweise verlangt:
    - Testung von
      - Ausgangsmaterial nach 5.1.8 A
      - Extrakt, Fertigprodukt nach 5.1.8 B
  - Probleme manchmal beim Ausgangsmaterial
    - Z.B. stark behaarte Arzneidrogen
  - Pharm. Eur:
    - Vorbehandlung von Arzneidrogen
    - Routinemäßig notwendig?
    - Aber: höhere Grenzwerte akzeptabel, wenn Risikobewertung durchgeführt wird

# Mikrobiologische Qualität

Pharm. Eur.: Pflanzliche Arzneimittel zum Einnehmen



## A: Ausgangsmaterial, Aufgüsse

TAMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^7$ KBE · g <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 50 000 000 KBE · g <sup>-1</sup>
TYMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^5$ KBE · g <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 500 000 KBE · g <sup>-1</sup>
<i>Escherichiacoli</i> (2.6.31)	Akzeptanzkriterium: $10^3$ KBE · g <sup>-1</sup>
Salmonellen (2.6.31)	Abwesenheit (25 g)

## B: Extrakte, Fertigprodukte

TAMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^4$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 50 000 KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
TYMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^2$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 500 KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
Gallensalze tolerierende, gramnegative Bakterien (2.6.31)	Akzeptanzkriterium: $10^2$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
<i>Escherichia coli</i> (2.6.31)	Abwesenheit (1 g oder 1 ml)
Salmonellen (2.6.31)	Abwesenheit (25 g oder 25 ml)

## C: Kaltauszüge, Extrakte wenn Nachweis erbracht, dass niedrigere Limits nicht erreichbar

TAMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^5$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 500 000 KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
TYMC (2.6.12)	Akzeptanzkriterium: $10^4$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup> Maximale annehmbare Anzahl: 50 000 KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
Gallensalze tolerierende, gramnegative Bakterien (2.6.31)	Akzeptanzkriterium: $10^4$ KBE · g <sup>-1</sup> oder KBE · ml <sup>-1</sup>
<i>Escherichiacoli</i> (2.6.31)	Abwesenheit (1 g oder 1 ml)
Salmonellen (2.6.31)	Abwesenheit (25 g oder 25 ml)

- Richt- und Warnwerte Kräuter und Gewürze

	Richtwert (KbE/g)	Warnwert (KbE/g)
E. coli	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$
Schimmelpilze	$1 \times 10^5$	---
Präsumtive Bac. cereus	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$
Sporen sulfitreduz. Clostridien	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$
Salmonella	---	nn in 25 g

Richtwert = üblicherweise zu erwartender Wert

Warnwert: soll nicht überschritten werden

Arzneidrogen: E. coli  $1 \times 10^3$  nur, wenn heißes Wasser zugesetzt wird.  
Sonst Abwesenheit von E. coli

- Mischsalate

	Richtwert (KbE/g)	Warnwert (KbE/g)
Aerobe mesophile Kolonien	$5 \times 10^7$	---
E. coli	$1 \times 10^2$	$1 \times 10^3$
Hefen	$1 \times 10^5$	---
Schimmelpilze	$1 \times 10^3$	$1 \times 10^4$
Salmonella	---	nn in 25 g
Listeria	---	$1 \times 10^2$

## 9. Denkanstoß

- Verunreinigungen wie Schwermetalle, Pestizide, Aflatoxine und die mikrobielle Belastung stellen erheblichen Risikofaktoren dar
- Skip-Testing basierend auf Erfahrungswerten üblicherweise akzeptabel
- Bessere Dokumentation der Kulturbedingungen und deren Akzeptanz im Zulassungsverfahren könnte Kosten beim Nachweis von Schwermetallen und Pestiziden reduzieren

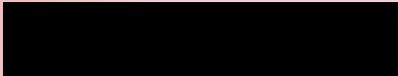
## 9. Denkanstoß

- Risiko des Vorkommens von Aflatoxinen ist mit bestimmten Faktoren verknüpft
  - Guidance-Dokument, für welche Arzneidrogen Prüfung notwendig ist und für welche das Risiko basierend auf der langen Erfahrung minimal ist?
  - Vorläufig: Akzeptanz von produktspezifischen Risikobewertungen durch den Antragsteller
- Risikobasierte Re-Evaluierung der Akzeptanzkriterien für die mikrobiologische Qualität

# Deklaration der Wirkstoffe?

Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel



 **Bekömmliche**  
 Kräutertee-Spezialität aus biologischer  
 Landwirtschaft für die Frau in der Stillzeit.  
 Mit Gynäkologen entwickelt.

HMPC-Monographie,  
 Stillzeit

Fenchel  
 Melisse  
 Brennnessel  
 Lemongras  
 Anis  
 Lavendel  
 Kümmel

~~Fenchel~~  
~~Melisse~~  
~~Brennnessel~~  
~~Lemongras~~  
~~Anis~~  
~~Lavendel~~  
~~Kümmel~~

Optimierte  Wirkung  
 → durch angereicherten  Extrakt  
 (120 mg pro Kapsel)  
 → durch hohen Gehalt an hochwirksamer  
  
 → innerhalb von zwei Stunden nach der ersten  
 Einnahme  
 → hält über einen Zeitraum von mehreren Stunden an

**Verträglichkeit**  
 → praktisch frei von  gut verträglich  
 → auch für Teenager in der Pubertät (ab 12 Jahre)

# Deklaration der Wirkstoffe?



- Wünsche von Arzneimittelherstellern:
  - ... in Arzneibuchqualität
  - ... aus biologischem Anbau
  - ... standardisiertes Herstellungsverfahren
  - ... hohe Qualitätsstandards
  - ... laktosefrei
- Diese Wünsche können entsprechend der aktuellen Guidelines nicht berücksichtigt werden

# 10. Denkanstoß



- Deklaration der pflanzlichen Wirkstoffe entsprechend der aktuellen Vorgaben birgt das Risiko, dass Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel mit gleichen ‚Wirkstoffen‘ vom Konsumenten als höherwertig angesehen werden
- Tue Gutes und sprich darüber!
- Pflanzliche Arzneimittel, die mit  $\pm$  identen Lebensmitteln im Wettbewerb stehen, sollen die Möglichkeit haben, den hohen Qualitätsstandard zu kommunizieren

# Zusammenfassung



- Pharm. Eur. Monographien und Guidelines des HMPC zur Qualität pflanzlicher Arzneimittel sind Versuche, die Komplexität pflanzlicher Wirkstoffe (in Zahlen) zu fassen
- ‚Qualität‘ soll überwiegend mit ‚Quantität‘ belegt werden
- Zahlenwerte in Analyseergebnissen sind leichter zu handhaben, Bedeutung für die Qualitätssicherung ist nicht immer gegeben

# Zusammenfassung



- Versuch, an später Stelle (= im Fertigprodukt, in die TCM Arzneidroge in Europa) Qualität hineinzuprüfen. Mehr Bedeutung für den Weg vom Feld bis in die Verpackung
- Gerade traditionell pflanzliche Arzneimittel konkurrieren immer mehr mit inhaltlich sehr ähnlichen Nahrungsergänzungsmitteln und Medizinprodukten
- Wenn die Vielfalt der pflanzlichen Arzneimittel bestehen bleiben soll, sollten rasch die aktuellen Standards zur Qualitätsdokumentation kritisch überdacht und die weiterhin notwendigen Standards gerechtfertigt werden

