



Peter Imming

Arzneibuch- analytik

Grundlagen für Studium und Praxis

2. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Peter Imming
Arzneibuchanalytik

Peter Imming

Arzneibuchanalytik

Grundlagen für Studium und Praxis

Peter Imming, Halle

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 141 Abbildungen, 15 Tabellen

Mit einem Geleitwort von
Susanne Keitel, Straßburg

WVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschrift des Autors

Prof. Dr. Peter Imming

Institut für Pharmazie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4
06120 Halle

Hinweise

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können der Autor und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2013

ISBN 978-3-8047-2787-8

© 2013 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen
Druck und Bindung: AZ, Berlin
Umschlagabbildung: shutterstock/Platslee
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Geleitwort

Dr. Susanne Keitel, Straßburg

Dieses Lehrbuch soll den Begriff „Arzneimittelqualität“ veranschaulichen, den Beitrag der wichtigsten Arzneibücher zur Arzneimittelqualität umreißen und die aktuellen Anforderungen der Arzneibücher vermitteln. Es ist mir daher ein besonderes Anliegen, mit diesem Geleitwort einige Anmerkungen zur Entstehung des Europäischen Arzneibuchs, seiner Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit in Europa sowie zu aktuellen Entwicklungen beizutragen.

Das Europäische Arzneibuch (*Pharmacopoeia Europaea*, Ph. Eur.) basiert auf der Konvention zur Erarbeitung eines Europäischen Arzneibuchs, einer Konvention des Europarates, die 1964 verabschiedet wurde – ein Jahr, nachdem die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft beschlossen hatte, den Arzneimittelmarkt in der Gemeinschaft zu harmonisieren. Der Einfluss der Ph. Eur. reicht heute weit über die Grenzen des europäischen Kontinents hinaus. Ihre Normen und Standards sind für die 37 Unterzeichner der Konvention – 36 Mitgliedsstaaten des Europarates und die Europäische Union – rechtlich verbindlich. Nicht zu vergessen sind darüber hinaus die derzeit 25 Beobachter aus allen Kontinenten (von Australien, Brasilien, China, Guinea, Israel, Kanada, Russland bis zu den USA sowie die Weltgesundheitsorganisation, WHO), die eng die wissenschaftlichen Diskussionen und Entwicklungen in Straßburg verfolgen. Mit der wachsenden Bedeutung des Europäischen Arzneibuchs und der Globalisierung hat sich auch die Europäische Direktion für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsvorsorge (EDQM), die das Sekretariat für die Europäische Arzneibuch-Kommission stellt, verändert und zusätzliche Verantwortlichkeiten übernommen, um wesentlich zur Sicherstellung der Arzneimittelqualität und zum Schutz der öffentlichen Gesundheit beizutragen.

Die Globalisierung hat auch den Arzneimittelbereich erfasst und die Bedeutung der Ph. Eur. weiter unterstrichen, da sie mit einem gestiegenen Bedarf an Standardisierung einhergeht. Um unabhängig vom Herstellungsort über Kontinente hinweg eine konsistente Produktqualität zu ermöglichen, sind gemeinsame und weltweit anwendbare Normen und Standards, Testmethoden, Prüfverfahren und auch eine harmonisierte Terminologie erforderlich. Für die Ph. Eur. bedeutet dies, dass bei der Entwicklung von Prüfverfahren alle verfügbaren Quellen der zu monographierenden Stoffe und entsprechende Syntheseverfahren berücksichtigt werden müssen. Auch der Kostendruck in den öffentlichen Gesundheitssystemen und der Trend zur generischen Substitution haben einen großen Einfluss auf die Arbeit der Ph. Eur. Der zunehmende Wettbewerb hat wiederum Konsequenzen für die Wirkstoffhersteller, die Synthesen ändern und modifizieren, um ggf. Patente zu umgehen oder eine kostengünstigere Herstellung zu ermöglichen. Ein im Hinblick auf die Arzneimittelqualität bedeutender Aspekt sind dabei potenzielle Auswirkungen auf das Verunreinigungsprofil einer Substanz – mit der entsprechenden Notwendigkeit, Arzneibuchmonographien ständig auf ihre Aktualität zu überprüfen und ggf. zu überarbeiten. Die Ph. Eur. muss daher schnell an Veränderungen im Markt angepasst werden, um bestmöglich die Qualität der täglich in der Arzneimittelherstellung eingesetzten Stoffe zu beschreiben. Dabei müssen die vorgeschriebenen Prüfverfahren auf modernen Technologien basieren, die weltweit zu vertretbaren Kosten verfügbar sind. Während also die Ph. Eur. verpflichtet ist, technologische Entwicklungen zu verfolgen und auf dem Stand von Wissenschaft und Technik zu bleiben, muss sie gleichzeitig Umsicht bei der Implementierung von Innovationen in ihren bindenden Standards walten lassen, um

sicher zu stellen, dass sie breit anwendbar sind und streng den Schutz der öffentlichen Gesundheit sicher stellen.

Um den nötigen Einfluss nehmen zu können – um effektiv zu sein –, muss die Ph. Eur. ihre weltweite Reputation pflegen. Sie muss offen für Diskussionen und Informationsaustausch mit interessierten Kreisen und Partnern weltweit sein. Die „Pharmacopoeial Discussion Group“ (PDG), eine informelle Initiative zur Harmonisierung von weltweiten Arzneibuchanforderungen wurde bereits 1990 parallel zur Etablierung der International Conference on Harmonization (ICH) von den drei Arzneibüchern der ICH Triade – Europa, Japan und USA – gegründet. Zwanzig Jahre später sind 28 der 35 Allgemeinen Kapitel und 41 von 61 Hilfsstoffen, die auf dem Arbeitsplan stehen, international harmonisiert. 18 allgemeine Kapitel sind im Kapitel 5.8 „Internationale Harmonisierung“ der Ph. Eur. publiziert und werden als austauschbar angesehen. Dennoch ist festzustellen, dass der Fortschritt in der Harmonisierung fern von den eigenen Erwartungen und denen der Anwender ist. Die PDG hat auf diese Situation reagiert, indem eine Reihe von Maßnahmen zur Verbesserung des Arbeitsablaufs und der Zusammenarbeit getroffen wurden.

Um auf dem Stand der Technik zu bleiben, muss ein Arzneibuch technologische Entwicklungen und Veränderungen in der medizinischen Praxis zeitnah verfolgen. So nimmt zum Beispiel der Anteil von biotechnisch hergestellten Wirkstoffen stetig zu. Um ihre Mission erfüllen zu können, muss die Ph. Eur. daher die entsprechenden Technologien in ihren Monographien und allgemeinen Texten berücksichtigen. Eine Maßnahme der Europäischen Arzneibuch-Kommission in diese Richtung ist die Einrichtung des „P4 Bio“-Verfahrens für die Erarbeitung von Monographien für biologische Stoffe, die noch unter Patentschutz stehen. Wie das entsprechende Verfahren für die Erarbeitung von chemisch-definierten patentgeschützten Stoffen, limitiert das „P4 Bio“-Verfahren die Teilnahme an der Erarbeitung entsprechender Monographien auf Behördenvertreter, um die von den Originalherstellern vorgelegten vertraulichen Informationen zu schützen. Selbstverständlich werden jedoch die Monographieentwürfe – wie alle anderen Textentwürfe – zur Kommentierung durch die Fachkreise (Behörden, Universität, Industrie, Verbraucher) publiziert, um sicher zu stellen, dass die resultierenden Spezifikationen und Prüfverfahren breit anwendbar sind. Die Anzahl sogenannter „ethnischer Arzneimittel“ in Europa hat sich ebenfalls erhöht. Die Ph. Eur. muss daher nicht nur Standards für die Qualität klassischer europäischer Homöopathika, sondern auch z. B. Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) erarbeiten. Auf diesem Gebiet ist die Zusammenarbeit mit internationalen Partnern von herausragender Bedeutung, um einerseits zu verhindern, dass das Rad neu erfunden wird, und gleichzeitig Zugang zu etablierter Expertise und Erfahrung zu haben.

Das Europäische Arzneibuch muss ebenfalls Entwicklungen in der pharmazeutischen Industrie verfolgen, z. B. den Paradigmenwechsel, der in den vergangenen Jahren Eingang in die ICH-Leitlinien zur pharmazeutischen Entwicklung, zum Qualitäts-Risiko-Management und zu Pharmazeutischen Qualitätssystemen gefunden hat. Während das Arzneibuch rechtlich verbindliche Normen und Standards definiert, die im Zweifelsfall als Referenz dienen, muss es genügend Flexibilität aufweisen, um Innovationen zu fördern, z. B. in der Entwicklung und Implementierung der Prozess-analytischen Techniken (PAT), häufig Bestandteil des sogenannten „Quality by Design“-Konzepts in der pharmazeutischen Entwicklung. Dabei ist es für das Arzneibuch wichtig, ein mehrgleisiges System zu etablieren, das gleichermaßen den unterschiedlichen Anforderungen und Bedürfnissen der global agierenden pharmazeutischen Industrie als auch kleiner und mittelstän-

discher Unternehmen gerecht wird, und dabei vor allem den Schutz des Patienten sicher stellt.

Einige der Maßnahmen, die die Europäische Arzneibuch-Kommission in diese Richtung bereits getroffen hat, sind die Möglichkeit, alternative Prüfverfahren oder parametrische Freigabe einzusetzen – bereits seit einigen Jahren in den „Allgemeinen Vorschriften“ des Arzneibuchs beschrieben – bzw. die Etablierung einer PAT-Arbeitsgruppe. Die alternative Monographie zur Bestimmung der Gehaltsgleichförmigkeit bei Prüfung einer großen Anzahl Proben, die bei Ersatz des konventionellen Tests auf Gehaltsgleichförmigkeit durch „Online“-Messungen spezifischer Prozessparameter zum Einsatz kommen kann, ist ein Beispiel für Initiativen dieser Art. Ein weiteres Arbeitsfeld dieser Arbeitsgruppe ist es zu prüfen, ob eine Überarbeitung allgemeiner Kapitel zu analytischen Techniken notwendig ist, mit dem Ziel die analytischen Techniken in Form von „In-line“-Messungen, an Stelle der konventionell eingesetzten „Bench-top“-Messungen zu ermöglichen.

Globalisierung und technologische Entwicklungen haben die Rolle des Europäischen Arzneibuchs in den vergangenen Jahren deutlich verändert und es mit einer Reihe von Herausforderungen konfrontiert, insbesondere im Bereich der Kontrolle von Verunreinigungen. Nicht zuletzt durch die Einbettung in das europäische regulatorische Netzwerk und die auch in der Arzneimittelgesetzgebung der Europäischen Union verankerte Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden ist das Europäische Arzneibuch gut darauf vorbereitet, weiterhin maßgeblich zum Schutz des Patienten beizutragen.

Vor diesem Hintergrund soll dieses Lehrbuch seinen Lesern das Verständnis für die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs vermitteln und seine Rolle im Gesamtrahmen des Qualitätsmanagements von Arzneimitteln darstellen.

Frau Dr. Susanne Keitel war nach 10 Jahren in der pharmazeutischen Industrie von 1997 bis 2007 in verschiedenen leitenden Funktionen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) tätig. Seit Oktober 2007 ist sie Direktorin des European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) des Europarates in Straßburg.

Vorwort

Das Arzneimittel im Zeitalter seiner technischen Reproduzierbarkeit

In meiner Lehrapotheke hatte ich zweimal Gelegenheit, ein traditionelles Arzneimittel in traditioneller Qualität, also Individualität, herzustellen. Es war Handarbeit. Stück für Stück rollte ich die Pillen – richtige Pillen aus Hefetrockenextrakt mit *Lycopodium* als Trennmittel –, erst mit dem dafür gedachten Roller und dann mit den bloßen Pharmazeutenfingern, in die traditionelle ziemlich runde Form. Die enthaltenen Wirkstoffe gehörten zur aussterbenden Kategorie „garantiert und breitflächig wirksam“: Belladonna-Extrakt, Strychninsulfat und andere Gegenteile von Placebos. Meine Lehrchefin schaute sicherheitshalber zu, als ich sie mit der Fingerbalkenwaage abmaß. Es war eine individuelle Rezeptur für eine robuste ältere Patientin.

Heute muss nicht unbedingt der Patient, aber das Herstellungsverfahren robust sein, und Hersteller von Arzneimitteln heißen im Englischen zwar immer noch „manufacturers“ (Handarbeiter), aber mit der bloßen Hand läuft nicht mehr viel. Auch Arzneimittel sind in die industrielle Revolution geraten. Es revolviert nicht mehr die Hand, Pille für Pille, sondern der Tabletten-Schnellläufer rotiert und wirft die Produkte zu Tausenden heraus. Und obwohl es so viele sind, ist eine wie die andere: gleich bleibende Qualität, uniformity of content etc. Austauschbar, gleichförmig, möglichst steril. Nicht mehr tradiert, sondern validiert und qualifiziert.

Qualität ist ein Begriff, um den es in diesem Lehrbuch zentral geht. Gemeint ist die gesetzlich und fertigungstechnisch erwünschte und mögliche Beschaffenheit des Arzneimittels, das sozusagen vom Ding für einen zum Ding für sich mutiert wurde, seit man es in Massen herstellen kann und will. Wie bei allen Neuerungen der industriellen Revolution hat das Vor- und Nachteile. Um Walter Benjamin zu zitieren, dessen Essay die Überschrift dieses Vorwortes inspiriert hat: „*Die Quantität ist in Qualität umgeschlagen: Die sehr viel größeren Massen der Anteilnehmenden haben eine veränderte Art des Anteils hervorgebracht.*“ (Benjamin W. Das Kunstwerk im Zeitalter seiner technischen Reproduzierbarkeit. Zweite Fassung, Kap. XV, 1936) Ins Pharmazeutische übertragen: Massenproduktion nimmt der einzelnen Pille die Individualität und Handwärme, macht das Arzneimittel aber in viel besserer Qualität einer viel größeren Zahl von Menschen zugänglich.

Wie diese Qualität definiert, gesichert und analysiert wird, darum geht es in diesem für Pharmazeuten, speziell Pharmaziestudierende des Hauptstudiums, konzipierten Büchlein, das aus meinen in Marburg, Münster, Yanji und Halle gehaltenen Vorlesungen hervorgegangen ist. Ich danke Herrn Dr. Klaus Brauer für den Anstoß, dieses Lehrbuch zu verfassen, und dem Verlag, besonders Herrn Dr. Eberhard Scholz und Herrn Dr. Rainer Mohr, dass manche Individualität der Formulierung akzeptiert wurde, die ich meinte, wegen der Lesbarkeit einarbeiten zu müssen und wegen der Individualität, einem wichtigen, gefährdeten Qualitätsmerkmal besonders im akademischen Massenbetrieb. Fachsprache in Lehrbuch und Originalpublikation ist immer so gleich ... und so (spr)öde ... wie eine massengefertigte Tablette, nicht flexibel wie eine handgearbeitete Pille. Noch ein Hinweis zu den Übungsaufgaben: Ihre Bearbeitung setzt in einigen Fällen Kenntnisse der organischen Chemie oder instrumentellen Analytik voraus, die in früheren Pharmazie-Semestern erworben werden.

Ich habe dieses Buch auch in der ganz egoistischen Hoffnung verfasst, in der ich die entsprechenden Lehrveranstaltungen abgehalten habe: Dass ich mich auf die Pharmaziestudierenden, die es lesen, verlassen kann, wenn Sie vielleicht einmal in Apotheke, Kran-

kenhausapotheke oder Industrie für die Qualität der Medikamente verantwortlich sein werden, die ich vielleicht einmal nehmen muss. Danke.

Ich danke außerdem den folgenden Kolleginnen und Kollegen für die Durchsicht einzelner Kapitel und die wertvollen Hinweise, die sie mir daraufhin gegeben haben: Dr. Yvonne v. Scholz, Schwarz Pharma AG, Monheim, Dr. Peter v. Hagel, Temmler Pharma GmbH, Marburg, Dr. Christian Sinning, B. Braun Melsungen AG, Prof. Dr. Wolfgang Sippl, Halle, Dr. Christiane Oehler, Berlin, Prof. Dr. Wibke Diederich, Marburg, Dr. Tanja Hirz, ehemals Marburg, Dr. Tobias Rogosch, Marburg, Apothekerin Cornelia Imming, Halle, Dr. Rainer Imming, Landesamt für Verbraucherschutz, Halle, weiterhin Anja Graf und Matthias Zentgraf, beide damals stud. pharm. in Marburg, für Rohfassungen mehrerer Kapitel, Apotheker Martin Nimczick, damals stud. pharm. in Halle, für viele Hinweise auf Korrekturen an der 1. Auflage. Nicht zuletzt danke ich Herrn Markus Riehl, damals stud. pharm. in Halle, für die Erstellung von Kapitel 5 im Rahmen eines Praktikums bei der Bayer Bitterfeld GmbH. Herrn Dr. Jörg Petersohn, Sachkundige Person, Leiter der Qualitätskontrolle und Betriebsleiter Qualitätssicherung der Bayer Bitterfeld GmbH, danke ich, dass dieses Kapitel freigegeben und von ihm und seinem QK-Team bearbeitet wurde.

Halle (Saale), im Frühjahr 2013

Peter Imming

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	V
Vorwort	IX
Abkürzungsverzeichnis	XVII
1 Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln	1
1.1 Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen	2
1.1.1 Qualität	2
1.1.2 Arzneimittelgesetz (AMG).....	2
1.1.3 Arzneimittel	4
1.1.4 Keine Arzneimittel	5
1.1.5 Arzneistoffe	7
1.1.6 Qualitätssicherung.....	7
1.1.7 Sachkundige Person.....	8
1.1.8 Qualitätskontrolle	8
1.1.9 Arzneibuch	8
1.1.10 PIC, MRA, FDA und European Drug Master Files.....	9
1.1.11 Common Technical Document (CTD)	10
1.2 EU-GMP-Leitfaden	11
1.3 International Conference on Harmonisation (ICH)	13
1.4 Qualitätskontrollschritte bei der industriellen Herstellung eines Arzneimittels	16
1.5 Übungsaufgaben	18
2 Europäisches Arzneibuch	19
2.1 Was ist ein Arzneibuch?	19
2.2 Warum ein Arzneibuch?	20
2.3 Der Weg zum DAB	21
2.4 Vom DAB zur Ph. Eur.	22
2.5 Warum überhaupt ein europäisches Arzneibuch?	23
2.6 European Directorate for the Quality of Medicines	24
2.7 Das Arzneibuch im Kontext der rechtlichen Grundlagen des Umgangs mit Arzneimitteln	26
2.8 Wie entsteht das Europäische Arzneibuch?	27
2.9 Aufbau des Europäischen Arzneibuchs	29
2.9.1 Allgemeiner Teil	30
2.9.2 Monographiegruppen.....	32

2.9.3	Monographien	33
2.9.4	Sachregister.....	35
2.10	Prüfung auf Identität	36
2.10.1	Allgemeines	36
2.10.2	Dünnschichtchromatographie.....	37
2.10.3	UV/Vis-Spektroskopie.....	38
2.10.4	Infrarot-Spektroskopie	38
2.10.5	Nahes-Infrarot-Spektroskopie	39
2.11	Prüfung auf Reinheit.....	40
2.11.1	Allgemeines	40
2.11.2	Allgemeine Prüfungen.....	42
2.11.3	Wareneingangskontrolle in der pharmazeutischen Industrie	47
2.12	Gehaltsbestimmungsmethoden.....	48
2.13	Zeitschriften zur Ph. Eur.....	48
2.14	Wissenschaftlicher Kommentar zum Arzneibuch	49
2.15	Übungsaufgaben	50
3	United States Pharmacopeia	52
3.1	Geschichte	52
3.2	Rechtliche Bedeutung.....	53
3.3	Aufbau der USP	53
3.4	Aufbau der Monographien.....	54
3.5	Inhaltliche Unterschiede zur Ph. Eur.....	55
3.6	Allgemeiner Teil	56
3.7	Internationale Harmonisierung	57
3.8	Pharmacopoeial Forum.....	58
3.9	Supplements	58
4	Andere Arzneibücher	59
4.1	Deutsches Arzneibuch	59
4.2	Deutscher Arzneimittel-Codex.....	60
4.2.1	Geschichtliches	60
4.2.2	Der DAC heute und das Neue Rezept-Formularium ⁴⁷	60
4.3	Britisches Arzneibuch	61
4.4	Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia	62
4.5	Japanisches Arzneibuch	62
4.6	Internationale Pharmakopöe und die WHO Selection of Essential Drugs	62
4.7	Homöopathisches Arzneibuch	65

5	Der analytische Lebensweg eines Arzneistoffes	66
5.1	Phase I: Die Analytik beim Wirkstoffproduzenten/Audits.....	66
5.2	Phase II: Die Einsatzstoffprüfung.....	67
5.3	Phase III: In-Prozess-Kontrolle	68
5.4	Phase IV: Die Arzneimittelprüfung.....	69
5.5	Phase V: Stabilitätstests	70
5.6	Rückstellmuster	72
6	Moderne pharmazeutische Analytik und analytische Validierungsparameter	73
6.1	Qualitätskontrolle in einem typischen Unternehmen	73
6.2	Typische Analysenverfahren	73
6.2.1	Wie man eine typische HPLC-Methode entwickelt	74
6.3	Analytische Validierungsparameter	78
6.3.1	Validierung und Verifizierung	78
6.3.2	Richtigkeit (accuracy).....	79
6.3.3	Präzision (precision)	80
6.3.4	Robustheit (robustness).....	81
6.3.5	Linearität (linearity).....	82
6.3.6	Bereich (range).....	82
6.3.7	Nachweisgrenze (limit of detection, LOD)	82
6.3.8	Bestimmungsgrenze (limit of quantitation, LOQ)	82
6.3.9	Spezifität (specificity).....	83
6.3.10	Sensitivität (sensitivity)	83
6.3.11	Out of specification (OOS; außerhalb der Spezifikation).....	83
6.3.12	Welche Validierungsparameter für welchen Test?	84
7	Identitäts- und Gruppenreaktionen des Europäischen Arzneibuchs	85
7.1	Farbstoffe	86
7.1.1	Polymethinfarbstoffe.....	86
7.1.2	Triphenylmethanfarbstoffe.....	86
7.2	Identifizierung von Halogeniden.....	88
7.2.1	Bromid	88
7.2.2	Chlorid.....	89
7.3	Aufschlussmethoden	89
7.4	Nachweis primärer aromatischer Amine	90
7.5	Quantitative Bestimmung von primären aromatischen Aminen	92
7.6	Nachweis saurer („aktiver“) Methylengruppen.....	94

7.7	Zwicker-Reaktion, Identifizierung von Barbituraten	97
7.8	Nachweis von Carbonsäure-Derivaten als Hydroxamsäuren	98
7.9	Nachweis aliphatischer Hydroxycarbonsäuren	99
7.9.1	Milchsäure, Lactate	99
7.9.2	Citronensäure, Citrate	100
7.9.3	Weinsäure, Tartrate	102
7.10	Nachweis von Xanthinen	102
7.11	Grenzprüfungen	104
7.11.1	Allgemeines	104
7.11.2	Methanol	105
7.11.3	Formaldehyd	106
7.11.4	Schwermetalle	109
7.11.5	Arsen	110
7.12	Übungsaufgaben	113
8	Gehaltsbestimmungsmethoden im Arzneibuch	123
8.1	Häufigkeit der Methoden	123
8.2	Anwendbarkeit und Gehaltsgrenzen der Methoden	123
8.3	Genauigkeit beim Abwiegen und Abmessen	126
8.4	Übungsaufgaben	128
9	Acidimetrie und Alkalimetrie im Arzneibuch	138
9.1	Einstellung und Titrationsgrenzen	138
9.2	Titration schwacher Säuren	139
9.2.1	Carbonsäuren	139
9.2.2	NH- und CH-acide Verbindungen	139
9.3	Argentoacidimetrische Titration schwacher XH-Säuren	140
9.4	Ammoniumsalze	141
9.5	Titration schwacher Basen	142
9.6	Titration sehr schwacher Basen	143
9.7	Titrationen in anderen Lösungsmitteln als Wasser	143
9.7.1	Allgemeines	143
9.7.2	Titration sehr schwacher Basen	144
9.7.3	Titration sehr schwacher Säuren	147
9.8	Übungsaufgaben	148
10	Redox titrationen im Arzneibuch	151
10.1	Redoxchemie – Grundlagen qualitativ	151
10.2	Redoxchemie – Grundlagen quantitativ	152

10.3	Elektrochemische Verfahren im Europäischen Arzneibuch	154
10.3.1	Übersicht.....	154
10.3.2	Potenziometrie.....	154
10.3.3	Amperometrie.....	154
10.3.4	Coulometrie.....	155
10.3.5	Polarographie (Verfahren der Voltammetrie).....	155
10.3.6	Voltammetrie.....	155
10.4	Titrationverlauf und Endpunktermittlung	155
10.5	Übungsaufgaben	157
11	Fette, Öle, Wachse und Untersuchungsmethoden	159
11.1	Fette und Öle	159
11.2	Fettsäuren	161
11.2.1	Gesättigte Fettsäuren.....	161
11.2.2	Einfach ungesättigte Fettsäuren.....	162
11.2.3	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren.....	162
11.2.4	Ungeradzahlige und verzweigt-kettige Fettsäuren.....	163
11.3	Analytik von Fetten und Ölen	163
11.3.1	Fettkennzahlen.....	163
11.3.2	Weitere Fettuntersuchungsmethoden des Arzneibuchs.....	168
11.4	Fette und Öle des Europäischen Arzneibuchs	168
11.5	Wachse	168
11.6	Übungsaufgaben	169
12	Ausgewählte Monographien des Europäischen Arzneibuchs	173
12.1	Arzneistoff: Benzylpenicillin-Kalium	173
12.1.1	Definition.....	173
12.1.2	Glück und Verstand.....	173
12.1.3	Ein ganz normaler Arzneistoff – wie lässt die Ph. Eur. prüfen?.....	175
12.1.4	Penicillin V und G.....	178
12.2	Diagnostikum: [^{99m}Tc] Technetium-Medronat-Injektionslösung	178
12.2.1	Definition.....	178
12.2.2	Technetium-Verbindungen im Arzneibuch?.....	178
12.2.3	Wie stellt man Tc-Radiodiagnostika her?.....	180
12.2.4	Wie analysiert man ein Radiodiagnostikum?.....	182
12.3	Impfstoff: Tetanus-Adsorbat-Impfstoff	183
12.3.1	Definition.....	183
12.3.2	Das stärkste Gift der Welt.....	183
12.3.3	Aufbau einer Impfstoff-Monographie.....	183
12.3.4	Staatliche Chargenprüfung bei Impfstoffen und Sera.....	186

12.4	Hilfsstoffe	187
12.5	Wasser als Hilfsstoff	187
12.5.1	Gereinigtes Wasser (Aqua purificata)	187
12.5.2	Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia).....	189
12.5.3	Hochgereinigtes Wasser (Aqua valde purificata).....	190
12.5.4	Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen.....	190
12.5.5	[¹⁵ O]Wasser–Injektionslösung.....	190
12.5.6	Die Wässer der USP.....	191
12.6	Übungsaufgaben	191
Anhang		194
Anhang A: Englisch–Deutsches Verzeichnis von Begriffen mit Relevanz für das Qualitätsmanagement		194
Anhang B: Deutsch–Englisches Verzeichnis von Begriffen mit Relevanz für das Qualitätsmanagement		201
Anhang C: Lösungshinweise zu den Übungsaufgaben		208
Fußnoten und Quellen		230
Sachregister		235
Der Autor.....		243

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptions-Spektroskopie
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ADH	Alkoholdehydrogenase
AES	Atomemissionspektrometrie
AFM	Atomic Force Microscopy
ALD	Adrenoleukodystrophie
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
APA	American Pharmaceutical Association
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ApoBO	Apothekenbetriebsordnung
A_r	Relative Atommasse
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
BAN	British Approved Name
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI	Bundesgesetzblatt
BP	British Pharmacopoeia (das Britische Arzneibuch)
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
BRS	Biological Reference Substance (Biologische Referenzsubstanz)
CAS	Chemical Abstracts Service
CE	Capillary Electrophoresis
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (früher: Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP)
CRS	Chemical Reference Substance (Chemische Referenzsubstanz)
DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
DRF	Deutsche Rezeptformeln
DTA	Differential Thermal Analysis
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (1995–2004: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)
EU	Europäische Union
EZ	Esterzahl
Fa.	Firma
FDA	Food and Drug Administration
FOSHU	Foods for Specified Health Use
GC	Gaschromatographie
GMP	Good Manufacturing Practices
GPHF	German Pharma Health Fund e. V.
HAB	Homöopathisches Arzneibuch
HL	Herstellungsleiter

HPLC	High Pressure (Performance) Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
INN	International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)
IPK/IPC	In-Prozess-Kontrolle/In-Process-Control
IR	Infrarot
ISO	International Organisation for Standardization
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IZ	Iodzahl
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives of the Food Agriculture Organisation and the World Health Organization
JP	The Japanese Pharmacopoeia
KBE	Koloniebildende Einheiten
KL	Kontrollleiter
LC	Flüssigchromatographie
LFGB	Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch
LM	Lösungsmittel
LOD	Limit of Detection (Nachweisgrenze)
LOQ	Limit of Quantitation (Bestimmungsgrenze)
MPG	Medizinproduktegesetz
M_r	Relative Molekülmasse
MRA	Mutual Recognition Agreement
MS	Massenspektroskopie
NCE	New Chemical Entity
NF	National Formulary (USA)
NIR	Nahes Infrarot
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (kernmagnetische Resonanzspektroskopie)
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
OHZ	Hydroxylzahl
OMCL	Official Medicines Control Laboratories
OOS	Out of Specification
p. a.	pro analysi
PDA	Photo Diode Array (-Detektor)
PDG	Pharmacopoeial Discussion Group
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PF	Pharmacopoeial Forum (USA)
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea)
PhI	Pharmacopoea Internationalis (WHO)
PIC	Pharmazeutische Inspektions-Convention
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
POZ	Peroxidzahl
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake
QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QK	Qualitätskontrolle
QM	Qualitätsmanagement
QMS	Qualitätsmanagementsystem

QP	Qualified Person
QS	Qualitätssicherung
Rf-Wert	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RS	Reference Standard (Referenzsubstanz)
SEAr	Elektrophile Substitution am Aromaten
SEM	Scanning Electron Microscopy
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SOP	Standard Operating Procedure
SR	Standard-Rezepturen
SZ	Säurezahl
TLC	Thin Layer Chromatography (Dünnschicht-Chromatographie)
TOC	Total Organic Carbon
UV/Vis	Ultraviolet/Visible
USAN	United States Adopted Name
USP	United States Pharmacopeia
USPC	United States Pharmacopeial Convention
UVA	Unverseifbare Anteile
VZ	Verseifungszahl
WHO	World Health Organization

1 Qualitätskontrolle und –sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln

Qualifizierte Validierungen erfordern dokumentierte Zertifizierungen! – Oder erfordern zertifizierte Qualifizierungen debile Demontierungen? – Oder doch anders ...? Arzneibücher sind für die Sicherstellung der Qualität von Arzneimitteln wichtig. Deshalb ist ihnen ein großer Teil dieses Lehrbuchs gewidmet. Aber pharmazeutische Analytik fängt anderswo an.

Juristisch beginnt sie beim Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland bzw. der europäischen Richtlinie 2001/83/EG (quasi das Arzneimittelgesetz der Europäischen Union). Darin finden sich Begriffsbestimmungen, von denen die wichtigsten in diesem Kapitel erläutert werden. Darin findet sich auch die Beschreibung der fachlichen und formalen Struktur, die eine pharmazeutische Qualitätssicherung und –kontrolle haben muss.

Pharmazeutische Analytik fängt **praktisch** bei Personen, Gebäuden, Geräten und Prozessen an, die qualifiziert und/oder validiert sein müssen. Pharmazeutische Analytik ist überwiegend instrumentelle Analytik. Um sie betreiben zu dürfen und zu können, müssen zunächst die Analysengeräte in einem geplanten Prozess eingekauft und qualifiziert sowie später regelmäßig requalifiziert werden. Angeschlossene Steuersoftware muss validiert werden. Arzneibuchmethoden müssen verifiziert, firmeninterne Methoden validiert werden. Formblätter oder Labor-Information- und Management-Systeme müssen etabliert werden, um Herstellungs- und analytische Prozesse steuern, dokumentieren und nachvollziehen zu können. Technische Mitarbeiter müssen auf die Prüfverfahren trainiert werden. Erst danach kann man analysieren gehen. Arzneimittel-Analytik ist also ein fachlich anspruchsvoller Prozess. Er wird von hohem Dokumentationsaufwand begleitet und erfordert das Arbeiten nach festen Regeln.

Fangen wir also am Anfang an. Das ist nicht das oder ein Arzneibuch, sondern der rechtliche Rahmen und die notwendigen Fachbegriffe.

1.1 Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen

1.1.1 Qualität

Für „Qualität“ gibt es verschiedene offizielle Definitionen, die als augenfälligste Gemeinsamkeit eine Häufung von Substantiven aufweisen:

- *„Qualität ist die Beschaffenheit einer Einheit bezüglich ihrer Eignung, die Qualitätsanforderung zu erfüllen“* (DIN 55350),
- *„Qualität ist die Gesamtheit von Eigenschaften und Merkmalen eines Produktes oder einer Tätigkeit, die sich auf deren Eignung zur Erfüllung gegebener Erfordernisse beziehen“* (Deutsche Gesellschaft für Qualität 1979),
- *„Qualität ist die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird“* (Arzneimittelgesetz § 4).

Für Pharmazeuten ist natürlich die zitierte Qualitätsdefinition aus dem Arzneimittelgesetz (AMG) maßgeblich.

Inhaltlich ist diesen Definitionen gemeinsam, dass sie ein Modell oder eine Vorgabe verlangen, anhand derer Qualität konkret definiert ist und somit prüfbar wird: Hat das Produkt/Arzneimittel die Qualität, die in seinen Spezifikationen beschrieben ist? Qualität ist daher ohne vorher festgelegte Spezifikationen, ohne ein validiertes Herstellungsverfahren und ohne eine qualifizierte Herstellungsanlage nicht zu produzieren. Auch eine Arzneimittelkontrolle ist ohne in einer Spezifikation verbindlich festgelegte Qualitätsparameter und Analysenverfahren nicht durchführbar.

1.1.2 Arzneimittelgesetz (AMG)

Das Arzneimittelgesetz¹ hat seine Wurzeln in der modernen industriellen Produktion von Arzneimitteln mit gestiegenen Möglichkeiten und Anforderungen hinsichtlich einer zunächst national einheitlichen Qualität. Es wurde am 24. August 1976 im BGBl I S. 2445, 2448 unter dem Namen „Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts“ verkündet und ist seitdem fast jährlich geändert worden. Die Novellierungen betreffen häufig juristische Feinheiten. Im europäischen Rahmen ist das AMG die deutsche Umsetzung der EU-Direktive 2001/83/EG „Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel“.

Die Überschriften der Abschnitte (Kapitel) des AMG sind im Folgenden aufgeführt. Sie spiegeln alle für Arzneimittel wichtigen Aspekte wider.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)

Erster Abschnitt:	Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen
Zweiter Abschnitt:	Anforderungen an die Arzneimittel
Dritter Abschnitt:	Herstellung von Arzneimitteln
Vierter Abschnitt:	Zulassung der Arzneimittel
Fünfter Abschnitt:	Registrierung von Arzneimitteln
Sechster Abschnitt:	Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung
Siebter Abschnitt:	Abgabe von Arzneimitteln
Achter Abschnitt:	Sicherung und Kontrolle der Qualität
Neunter Abschnitt:	Sondervorschriften für Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden
Zehnter Abschnitt:	Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken
Elfter Abschnitt:	Überwachung
Zwölfter Abschnitt:	Sondervorschriften für Bundeswehr, Bundespolizei, Bereitschaftspolizei, Zivilschutz
Dreizehnter Abschnitt:	Einfuhr und Ausfuhr
Vierzehnter Abschnitt:	Informationsbeauftragter, Pharmaberater
Fünfzehnter Abschnitt:	Bestimmung der zuständigen Bundesoberbehörden und sonstige Bestimmungen
Sechzehnter Abschnitt:	Haftung für Arzneimittelschäden
Siebzehnter Abschnitt:	Straf- und Bußgeldvorschriften
Achtzehnter Abschnitt:	Überleitungs- und Übergangsvorschriften

Der erste Abschnitt des AMG enthält – wie bei Gesetzen üblich und nötig – Begriffsbestimmungen wie die genannte für Qualität. Ganz am Anfang wird der Zweck des Gesetzes bestimmt:

§ 1 „... im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel ... zu sorgen.“

Hier sind drei Basisanforderungen für Arzneimittel genannt, auf die wir immer wieder stoßen werden:

1. Qualität (quality) – die zugehörige AMG-Definition wurde schon zitiert,
2. Wirksamkeit (efficacy),
3. Unbedenklichkeit (safety).

Der Bereich Qualität ist in diesem Buch thematisiert. Im Pharmaziestudium kommt er im Grunde in allen Lehrveranstaltungen vor, die sich mit der stofflichen Zusammensetzung, analytischen Charakterisierung und der Herstellung von Arzneistoffen und Arzneimitteln beschäftigen, sowie in den entsprechenden chemischen, physikalischen und biologischen Grundlagenfächern. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit werden u. a. im Rahmen der medizinischen Chemie, Biopharmazie, Pharmakologie, Toxikologie und klinischen Pharmazie in verschiedener Weise behandelt.

■ **MERKE** Der Zweck des AMG ist, für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen.

1.1.3 Arzneimittel

Was ist ein Arzneimittel?

AMG § 2 (1) schreibt: „Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.“

Dieser Absatz des Paragraphen 2 beinhaltet die Begriffsbestimmung eines **Präsentationsarzneimittels** (Arzneimittel nach Bezeichnung). Der folgende zweite Absatz definiert **Funktionsarzneimittel**; diese Definition ist durch das Wörtchen „gelten“ charakterisiert:

„Als Arzneimittel gelten 1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden, 1a. tierärztliche Instrumente, ... 2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1a zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 bezeichneten Zwecken in den tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ... 3. Verbandstoffe und chirurgische Nahtmaterialien, soweit sie zur Anwendung am oder im tierischen Körper bestimmt ... sind, 4. Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im tierischen Körper angewendet zu werden, die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des tierischen Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern bei Tieren zu dienen.“

Durch diese ausführlichen Definitionen sollen lückenlos alle Mittel vom Arzneimittelrecht erfasst werden, für die eine arzneiliche Wirkung beansprucht wird.

Anhand eines kleinen Beispiels soll die Begriffsbestimmung nach AMG § 2,1 (Präsentationsarzneimittel) illustriert werden:

Praxisbeispiel: Ist Kamillentee ein Arzneimittel oder ein Lebensmittel?

Es mag Zeitgenossen geben, die ihn weder für das eine noch das andere halten, weil er ihrer Meinung nach weder wirkt noch schmeckt. Ersteres ist jedoch falsch und Letzteres eben Geschmackssache. Laut AMG ist für die Einordnung als Arzneimittel entscheidend, was der Hersteller für sein Produkt beansprucht. Wenn er auf der Packung einen heilenden Effekt beansprucht, dann ist es ein Arzneimittel und muss als solches zugelassen werden. Das ist mühevoll und kostenintensiv, da Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachgewiesen sein müssen. Aus diesem Grund bemühen sich manche Hersteller um Formulierungen, die einerseits dem Verbraucher suggerieren sollen, etwas für seine Gesundheit zu tun, wenn er diesen Stoff oder Tee zu sich nimmt, andererseits zu schwammig sind, eine Zulassung zu erfordern. Ein Beispiel für eine solche Formulierung auf der Packung eines Supermarkt-Tees sei zitiert: „Mit der besonderen Wirkung der Kamille.“

Im AMG ist „Arzneimittel“ nicht dasselbe wie „Fertigarzneimittel“. Letztere sind wie folgt definiert: „Arzneimittel, die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden ...“ AMG § 4 (1).

1.1.4 Keine Arzneimittel

- **MERKE** Das AMG bildet die gesetzliche Grundlage für Arzneimittel, jedoch **nicht** für folgende Gegenstände, die im AMG ausdrücklich genannt werden:
 - Lebensmittel (auch nicht Nahrungsergänzungsmittel),
 - kosmetische Mittel,
 - Tabakerzeugnisse,
 - Stoffe zur Körperpflege von Tieren,
 - Biozid-Produkte,
 - Futtermittel,
 - Medizinprodukte,
 - Organe im Sinne des Transplantationsgesetzes.

Lebensmittel und Kosmetika werden gesetzlich durch das Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) vom 22.08.2011 (BGBl. I S. 1770) geregelt.

Nahrungsergänzungsmittel^{2,3} (food supplements) sind Lebensmittel, zählen somit nicht zu den Arzneimitteln und gehören daher nicht zu dem vom AMG regulierten Bereich. Auf europäischer Ebene sind sie definiert durch eine Richtlinie zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Im Sinne dieser Richtlinie bezeichnet der Ausdruck Nahrungsergänzungsmittel „*Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die normale Ernährung zu ergänzen und die aus Einfach- oder Mehrfachkonzentraten von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung bestehen und in dosierter Form in den Verkehr gebracht werden*“. Diese Richtlinie ist durch die Nahrungsergänzungsmittelverordnung vom 24. Mai 2004 (BGBl. I S. 1011) in deutsches Recht umgesetzt worden.⁴

- **MERKE** Nahrungsergänzungsmittel zählen zu den Lebensmitteln. Sie sind dazu bestimmt, die normale Ernährung zu ergänzen und bestehen aus Einfach- oder Mehrfachkonzentraten von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung. Sie werden in dosierter Form in den Verkehr gebracht.

Daneben gibt es noch **bilanzierte Diäten**, die zu Lebensmitteln zählen und in der „Verordnung über diätetische Lebensmittel“ wie folgt definiert werden: „*Diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten) [sind] Erzeugnisse, die auf besondere Weise verarbeitet oder formuliert und für die diätetische Behandlung von Patienten bestimmt sind. Sie dienen der ausschließlichen oder teilweisen Ernährung von Patienten mit eingeschränkter, behinderter oder gestörter Fähigkeit zur Aufnahme, Verdauung, Resorption, Verstoffwechslung oder Ausscheidung gewöhnlicher Lebensmittel oder bestimmter darin enthaltener Nährstoffe oder ihrer Metaboliten oder der Ernährung von Patienten mit einem sonstigen medizinisch bedingten Nährstoffbedarf...*“

Der Begriff „**functional food**“ wird von Herstellern sehr vielfältig verwendet; rechtsverbindliche Definitionen existieren weder in Europa noch in den USA. Lediglich Japan, das Ursprungsland dieser speziellen Lebensmittelkategorie, hat seit 1991 eine gesetzliche Grundlage für Lebensmittel zum spezifischen gesundheitlichen Gebrauch (foods for specified health use; FOSHU). In Japan unterliegen solche Produkte einem staatlichen

Zulassungsverfahren; gesundheitsbezogene Aussagen für FOSHU-Produkte müssen durch wissenschaftliche Studien nachgewiesen sein. Ein funktionelles Lebensmittel kann ein natürliches Produkt sein oder ein Lebensmittel, dem Komponenten hinzugefügt oder entzogen wurden. Es soll die Gesundheit und das Wohlbefinden verbessern und/oder ein Krankheitsrisiko verringern. Eine international akzeptierte Kurzdefinition funktioneller Lebensmittel sagt, dass diesen Lebensmitteln ein physiologischer oder gesundheitlicher Zusatznutzen zukommt, der über die Effekte der klassischen Nährstoffe in solchen Produkten hinausgeht. Als Nährstoffe sind Kohlenhydrate, Proteine und Fette sowie die essenziellen Nährstoffe (Vitamine, Spurenelemente, bestimmte Fettsäuren) anzusehen. Für den Zusatznutzen können zum Beispiel gesundheitsfördernde Mikroorganismen oder Substanzen wie Antioxidanzien verantwortlich sein. Funktionelle Lebensmittel sind keine Pillen, Kapseln oder Pulver, sondern Teil eines normalen Mahlzeitenmusters. Die funktionellen Lebensmittel sollen als Teil einer abwechslungsreichen Ernährung regelmäßig in üblichen Portionen verzehrt werden und auf diese Weise ihre hoffentlich positiven Wirkungen entfalten. Ein wesentliches Problem ist dabei die notwendige Dosis und die erforderliche Zeitdauer des Verzehrs, bei denen Effekte nachzuweisen sind. Die funktionelle Eigenschaft ist dann erwiesen, wenn sich ein physiologischer oder biochemischer Messwert (Biomarker) im positiven Sinne verändert, wenn also zum Beispiel eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Bluts oder eine Erhöhung der antioxidativen Kapazität nachzuweisen ist. Korrelationen zwischen solchen funktionellen Biomarkern und Gesundheit, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden sind immer nur sehr schwierig und unter großem Aufwand in kontrollierten Studien wahrscheinlich zu machen.

■ **MERKE** Funktionelle Lebensmittel sind Lebensmittel, denen ein physiologischer oder gesundheitlicher Zusatznutzen zukommt. Dieser Nutzen geht über die Effekte der klassischen Nährstoffe in solchen Produkten hinaus.

Nahrungsergänzungsmittel und functional food bilden einen international wachsenden Markt, der durch die Wellness-Welle getragen wird. Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) führt Nahrungsergänzungsmittel nicht, im Gegensatz zur United States Pharmacopeia (USP), die ihnen ein eigenes Kapitel widmet und eine Reihe von Stoffen aus diesem Bereich beschreibt. Nahrungsergänzungsmittel und functional food sind juristisch Lebensmittel; ein Problem entsteht, wenn versucht wird, Arzneimittel als Nahrungsergänzungsmittel in Verkehr zu bringen.

Medizinprodukte werden in einem eigenen Gesetz, dem Medizinproduktegesetz (MPG)⁵, juristisch bestimmt. Das Gesetz ist in neun Abschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt widmet sich wie im AMG dem Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen:

MPG § 1 schreibt: „Zweck dieses Gesetzes ist es, den Verkehr mit Medizinprodukten zu regeln und dadurch für die Sicherheit, Eignung und Leistung der Medizinprodukte sowie die Gesundheit und den erforderlichen Schutz der Patienten, Anwender und Dritter zu sorgen.“

Einfacher gesagt sind Arzneimittel *Stoffe* und Medizinprodukte *Gerätschaften*, jeweils zur Heilung, Linderung und Erkennung von Krankheiten. Arzneimittel wirken auf chemischem, Medizinprodukte auf physikalischem Wege. Natürlich gibt es Übergänge, wo die Abgrenzung eher willkürlich ist. Da es viel einfacher ist, ein Medizinprodukt zu registrieren als ein Arzneimittel zuzulassen, wird die Übergangszone zwischen beiden von

manchen Herstellern gezielt genutzt. Beispielsweise sind mit Antiinfektivum imprägnierte Wundversorgungsmaterialien als Medizinprodukte in den Verkehr gebracht worden, obwohl ihr Effekt vor allem auf dem enthaltenen Arzneistoff beruhen dürfte.

■ **MERKE** Medizinprodukte sind Gerätschaften, die zur Heilung, Linderung und Erkennung von Krankheiten dienen.

Die Produktpalette der Medizinprodukte ist insgesamt sehr heterogen. Verbandmittel, OP-Materialien, Implantate, Herzschrittmacher, Hörgeräte, Brillen, Rollstühle, Dentalprodukte, Diagnostikgeräte und vieles andere mehr gehören dazu.

Medizinprodukte heißen im Englischen „medical devices“. Sie dürfen in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie ein CE-Kennzeichen erhalten, also ein Konformitätsbewertungsverfahren bestanden haben.

„Medicinal products“ sind im englischen pharmazeutischen Sprachgebrauch Arzneimittel und bedürfen einer Zulassung durch eine staatliche Behörde, in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), in Europa die European Medicines Agency (EMA), in den USA die Food and Drug Administration (FDA), in Japan das Ministry of Health, Labor and Welfare (www.mhlw.go.jp).

1.1.5 Arzneistoffe

Das Arzneimittel (drug) ist das anwendungsfertige Produkt. Es enthält einen oder mehrere Arzneistoffe (Synonyme: Wirkstoffe, drug substances, active pharmaceutical ingredients = APIs) und die Hilfsstoffe (excipients, ancillary substances). Das AMG enthält auch eine Definition des Begriffes Wirkstoff: AMG § 4 (19) *„Wirkstoffe sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden [der folgende Zusatz ist besonders wegen biologisch hergestellter Arzneimittel eingefügt worden:] oder bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelherstellung zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden.“*

1.1.6 Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung (QS; quality assurance, QA), von manchen mit Qualitätsmanagement^{6,7} (QM) gleichgesetzt, hat die Herstellung von Arzneimitteln gleich bleibender, definierter Qualität zum Ziel. Sie stützt sich auf nationale Gesetze, internationale Normen und Regelwerke und betriebsinterne Detailvorschriften. Letztere werden als „SOPs“ bezeichnet. Die Abkürzung steht für „Standard Operating Procedure“, zu Deutsch Standardvorgehensweise, und zwar schriftlich. Es gibt sie in jeder Industriebranche. Sie sollen sichern, dass Prozessabläufe immer gleich sind und dokumentiert werden. Im Rahmen der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln werden sie für jeden betrieblichen Ablauf erstellt, beginnend mit der SOP zur Erstellung von SOPs über SOPs für Maschinen und (Analysen-)Geräte bis hin zu SOPs für einzelne Herstellungs- und Prüfungsschritte oder auch im Vorfeld SOPs für die Durchführung von klinischen Studien. SOPs prägen den Arbeitsalltag in Pharmaunternehmen.

■ **MERKE** Zur Qualitätssicherung werden betriebsinterne Detailvorschriften (Standing Operating Procedure, SOP) erstellt. Sie sollen sicherstellen, dass Prozessabläufe immer gleich sind und dokumentiert werden.

In Deutschland legt das AMG in seinem Achten Abschnitt, „Sicherung und Kontrolle der Qualität“, dafür die Grundlage. Er besteht aus drei Paragraphen mit folgenden Titeln: § 54 Betriebsverordnungen; § 55 Arzneibuch; § 55 a Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren.

Qualitätssicherung ist auch ein wichtiges Thema in der Apothekenbetriebsordnung, der Betriebsverordnung für pharmazeutische Großhändler und der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV). Diese drei Betriebsverordnungen wurden aufgrund AMG § 54 „Betriebsverordnungen“ erlassen und regeln den gesamten Weg eines Arzneimittels von der Herstellung bis zum Patienten.

1.1.7 Sachkundige Person

Zur Herstellung von Arzneimitteln bedarf es einer Erlaubnis seitens der zuständigen Behörde (AMG § 13). Die Erlaubnis darf nur versagt werden, wenn nicht mindestens eine Person mit Sachkenntnis („Sachkundige Person“ nach AMG § 14; engl. „qualified person“) vorhanden ist. Die sachkundige Person ist dafür verantwortlich, dass jede Charge des Arzneimittels entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt und geprüft wurde. Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis wird erbracht durch die Approbation als Apotheker oder eine nach abgeschlossenem Hochschulstudium der Pharmazie, Chemie, Biologie, Human- oder Veterinärmedizin abgelegte Prüfung sowie eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln (AMG § 15).

1.1.8 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle (QK; quality control, QC) beruht auf Vorschriften, Normen und Regelwerken für die Analytik. Der Verantwortliche in der Industrie für diesen Bereich ist die Leitung der Qualitätskontrolle. Die Aufgaben der Leitung der Qualitätskontrolle sind insbesondere in den §§ 12 und 14 der AMWHV in Verbindung mit Abschnitt 2.6 des EG-GMP-Leitfadens festgelegt. Zu den Regelwerken der Qualitätskontrolle zählen in erster Linie regionale Gesetze (AMG in Deutschland, CFR Title 21 in den USA) und regionale Arzneibücher (Ph. Eur. für Europa, USP/NF für USA usw.). Die sachgerechte Arbeit in QK-Laboren fußt auf qualifizierten Analysengeräten, validierten Analyseverfahren, geschultem Personal, qualifizierten Referenzsubstanzen, eindeutigen schriftlichen Arbeitsanweisungen und nachvollziehbarer Dokumentation der Labortätigkeiten. Die Organisation eines QK-Labors muss wirtschaftlich darstellbar sein und dabei eine verlässliche Datenbasis zur Verfügung zu stellen, die für die Chargenfreigabe herangezogen werden kann.

1.1.9 Arzneibuch

AMG § 55 definiert das Arzneibuch wie folgt: (1) „Das *Arzneibuch* ist eine vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bekanntge-