



Imming · Wischke · Scharnhop · Kaale

Arzneibuch- analytik

Grundlagen für Studium und Praxis

3. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Imming, Wischke, Scharnhop, Kaale

Arzneibuch- analytik

Grundlagen für Studium und Praxis

Peter Imming, Halle
Christian Wischke, Halle
Helge Scharnhop, Braunschweig
Eliangiringa Kaale, Dar es Salaam

3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 140 Abbildungen und 24 Tabellen

Mit einem Geleitwort von Petra Dörr, EDQM Straßburg,
und einem Bonuskapitel zu Pharmakopöen und
Qualitätskontrolle in Afrika

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Peter Imming

Prof. Dr. Christian Wischke

Institut für Pharmazie

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Wolfgang-Langenbeck-Str. 4

06120 Halle

Prof. Dr. Eliangiringa Kaale

School of Pharmacy

Muhimbili University of Health and Allied

Sciences (MUHAS)

P. O. Box 65013

Dar es Salaam

Tansania

Dr. Helge Scharnhop

38104 Braunschweig

Um die Lesbarkeit des Werks zu verbessern, nennen wir nur die männliche und/oder weibliche Sprachform. Alle Formen schließen Personen jeden Geschlechts ein.

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen. Der Verlag übernimmt trotz sorgfältiger inhaltlicher Kontrolle keine Haftung. Dies betrifft auch Inhalte genannter Internetseiten. Insbesondere hat der Verlag keinen Einfluss auf die dauerhafte Verfügbarkeit externer Onlinedaten und kann keinen dauerhaften Zugriff darauf gewährleisten.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich 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 <https://portal.dnb.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.

Die Mediengruppe Deutscher Apotheker Verlag behält sich sämtliche Rechte an ihren Inhalten für kommerzielles Text- und Data-Mining im Sinne von § 44b UrhG ausdrücklich vor. Unsere Inhalte sind urheberrechtlich geschützt und dürfen nicht zur Entwicklung, zum Training und/oder zur Anreicherung oder Vergleichbarem von KI-Systemen, insbesondere von generativen KI-Systemen, verwendet werden. Ebenso ist die Erfassung und Speicherung der Inhalte durch digitale, fotomechanische oder durch ähnliche Verfahren zu den vorgenannten Zwecken untersagt. Für den Erwerb einer entsprechenden Nutzungslizenz kontaktieren Sie uns bitte unter permissions@dav-medien.de.

3., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2026

ISBN 978-3-8047-4538-4 (Print)

ISBN 978-3-8047-4732-6 (E-Book, PDF)

© 2026 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Maybachstraße 8, 70469 Stuttgart

<https://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de>

Printed in Germany

Programmplanung: Dr. Tim Kersebohm

Lektorat: Silvia Rädlein

Satz: primustype Robert Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG, Calbe (Saale)

Umschlagabbildung: [mozZz/http://stock.adobe.com](http://stock.adobe.com)

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Geleitwort

Dr. Petra Dörr, Straßburg

Dieses Buch vermittelt in bewährter Weise das Prinzip der „Arzneimittelqualität“. Außerdem bietet es äußerst wertvolle Einblicke in die Standards, die Grundsätze und den Geist der Zusammenarbeit, auf denen dieser wesentliche Aspekt der öffentlichen Gesundheit beruht, sowie in die Rolle der Arzneibücher bei der Gewährleistung dieser Qualität.

In diesem Geleitwort zur dritten Ausgabe möchte ich auf die Entstehung des Europäischen Arzneibuchs (Pharmacopoeia Europaea, Ph. Eur.), seine wachsende globale Bedeutung und die strategischen Prioritäten eingehen, die seine Entwicklung in den letzten Jahren geprägt haben.

Die Ph. Eur., die 1964 im Rahmen des Übereinkommens zur Ausarbeitung eines Europäischen Arzneibuchs verabschiedet wurde, hat sich zu einem Eckpfeiler der pharmazeutischen Qualität in Europa und darüber hinaus entwickelt. Seine Normen und Standards werden von der Europäischen Arzneibuch-Kommission (EPC) – dem Entscheidungsgremium der Ph. Eur., zusammengesetzt aus 40 europäischen Unterzeichnern einschließlich der Europäischen Union – übernommen und sind für alle unterzeichnenden Parteien rechtlich bindend und weltweit anerkannt. Die Arbeit der Ph. Eur., die auch von 33 Beobachtern weltweit aufmerksam verfolgt wird, hat eine erhebliche Ausweitung ihrer Wirkung erfahren, auch durch den Beitritt neuer Mitglieder und Beobachter in den letzten Jahren.

Die Ph. Eur. ist an verschiedenen Initiativen zur Förderung der internationalen Zusammenarbeit und Harmonisierung beteiligt. Um ihre globale Präsenz auszubauen, beschloss die Pharmacopoeial Discussion Group (PDG), neue Mitglieder zur Teilnahme an der Initiative einzuladen. Neben den Gründungsmitgliedern aus Europa, Japan und den Vereinigten Staaten sowie der WHO als Beobachter ist nun auch die Indian Pharmacopoeia Commission (IPC) mit an Bord. Erst kürzlich begrüßte die PDG einen neuen Kandidaten für die Teilnahme – die Koreanische Pharmakopöe. Darüber hinaus ist die Ph. Eur. aktives Mitglied der International Meetings of World Pharmacopoeias (IMWP), einer Initiative der WHO, und beteiligt sich zudem an bilateralen Harmonisierungsinitiativen von Arzneibüchern aus aller Welt. Diese Initiativen unterstreichen die Priorität der Ph. Eur., sich nicht nur unermüdlich zu engagieren, sondern sich als treibende Kraft bei der Harmonisierung der Arzneibücher zu positionieren. Dies spiegelt auch die zunehmende Bedeutung der internationalen Zusammenarbeit wider.

In den letzten Jahren ist die Ph. Eur. in eine neue Ära eingetreten, die von Innovation, wissenschaftlicher Exzellenz und dem Eingehen auf neu entstehende Bedürfnisse in der öffentlichen Gesundheit geprägt ist. Mit der 12. Ausgabe wurde die Ph. Eur. auf ein ausschließlich digitales Format umgestellt, und es gilt ein neuer Zeitplan für die Veröffentlichung. Dies unterstreicht den Einsatz des EDQM und der EPC für mehr Nachhaltigkeit und bessere Zugänglichkeit. Parallel dazu hat die EPC weiter bemerkenswerte Fortschritte bei der Modernisierung der Analyseverfahren erzielt, unter anderem durch die Überarbeitung der allgemeinen Kapitel über chromatographische Verfahren, die Entwicklung horizontaler Normen für monoklonale Antikörper (mAK) und die Einführung von Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren (HTS) für den Virusnachweis, um nur einige zu nennen. Diese Bemühungen stellen sicher, dass die Ph. Eur. weiterhin auf einem soliden wissenschaftlichen Fundament steht und angesichts einer sich schnell entwickelnden öffentlichen Gesundheit auch künftig ihren Zweck erfüllt.

Die EPC hat auch ihr Engagement für das 3R-Prinzip bekräftigt, indem sie tierbasierte Sicherheitstests, einschließlich des Kaninchen-Pyrogentests, aus der Ph. Eur. entfernt hat. Dies unterstützt nicht nur die ethische Wissenschaft, sondern steht auch im Einklang mit den wachsenden gesellschaftlichen Erwartungen an den Umgang mit Tieren.

Im Bereich der Biologika hat die Ph. Eur. entscheidende Schritte unternommen, um der Komplexität moderner Therapien gerecht zu werden, z. B. durch die Aufnahme neuer allgemeiner Texte über mRNA-Impfstoffe und rekombinante virale Vektorimpfstoffe. Eine erfolgreiche Pilotphase zur Entwicklung von Qualitätsstandards für mAK wurde ebenfalls abgeschlossen. Dies ebnete den Weg für die Erstellung von Standards für diese Arzneimittelklasse durch die Ph. Eur. An diesen Entwicklungen zeigt sich die Fähigkeit der Ph. Eur., neueste wissenschaftliche Erkenntnisse in ihre Standards aufzunehmen und gleichzeitig die erwartete Sorgfalt und Zuverlässigkeit zu wahren.

Die Einbindung von Interessengruppen und die globale Reichweite sind zu zentralen Pfeilern der EDQM-Strategie geworden und illustrieren die Prioritäten der EPC. Durch öffentliche Konsultationen, Symposien und Kooperationsinitiativen geht die Ph. Eur. gleichzeitig immer wieder auf die Bedürfnisse der Angehörigen der Gesundheitsberufe wie auch der Patientinnen und Patienten ein. Diese Bemühungen spiegeln sich in der neuen mittelfristigen Strategie der EDQM wider, die Vertrauen, Zusammenarbeit und Innovation in den Mittelpunkt ihres Auftrags stellt.

Im heutigen einem stetigen Wandel unterworfenen Umfeld des öffentlichen Gesundheitswesens bleibt die Ph. Eur. ein dynamisches und reaktionsfähiges Instrument im Dienste der öffentlichen Gesundheit, das durch das kollektive Fachwissen von Hunderten von Expertinnen und Experten – in erster Linie aus Regulierungsbehörden, Hochschulen und der Industrie – geprägt ist. Ihre Entwicklung ist nicht nur Ausdruck des wissenschaftlichen Fortschritts, sondern auch eines gemeinsamen Engagements für den Schutz der öffentlichen Gesundheit.

Dr. Petra Dörr ist seit September 2021 Direktorin des European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Davor war sie ca. 10 Jahre in der Medizingüter-Industrie und 15 Jahre in leitenden Positionen beim Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic tätig. Sie vertrat Swissmedic in globalen Regulierungsforen, leitete den Verwaltungsausschuss des IPRF (2013–2016) und des IPRP (2023 bis heute) und wurde 2018 zur Vizepräsidentin der ICH-Versammlung gewählt. Von 2019 bis 2020 führte sie die Petra Doerr Consulting Ltd. und beriet die WHO sowie andere gemeinnützige Organisationen. Von Ende 2020 bis August 2021 leitete sie außerdem die Abteilung „Regulation and Safety“ bei der WHO.

Danksagung: Evangelos Tasopoulos, Leiter der Communications and Events Division beim EDQM; Cathie Vielle, Leiterin des European Pharmacopoeia Department beim EDQM.

Vorwort

Das Arzneimittel im Zeitalter seiner technischen Reproduzierbarkeit

In seiner Lehrapotheke hatte einer der Autoren Gelegenheit, ein traditionelles Arzneimittel in traditioneller Qualität, also Individualität, herzustellen. Es war Handarbeit. Stück für Stück rollte er 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. Seine Lehrchefin schaute sicherheitshalber zu, als er 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: gleichbleibende Qualität, uniformity of content etc. Austauschbar, gleichförmig, keimarm. Nicht mehr tradiert, sondern in validierten Prozessen mit qualifizierten Maschinen hergestellt.

Qualität ist ein Begriff, um den es in diesem Lehrbuch zentral geht, und das in den verschiedensten Facetten vom Arzneistoff bis hin zum Arzneimittel. Gemeint ist die gesetzlich und fertigungstechnisch erwünschte und mögliche Beschaffenheit des Arzneimittels, 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. In der nunmehr dritten Auflage wurde es um weitere Aspekte der Qualitätssicherung erweitert – sowohl hinsichtlich des Einsatzes von Arzneibuchanalytik in den verschiedenen pharmazeutischen Fachdisziplinen als auch in Hinblick auf den internationalen Kontext der Arzneistoff- und Arzneimittelfertigung.

Peter Imming dankt Herrn Dr. Klaus Brauer für den Anstoß, dieses Lehrbuch zu verfassen, und dem Verlag, dass manche Individualität der Formulierung akzeptiert wurde, die wegen der Lesbarkeit eingearbeitet wurde und wegen der Individualität, einem wichtigen, gefährdeten Qualitätsmerkmal besonders im akademischen Massenbetrieb. Noch ein Hinweis zu den Übungsaufgaben: Ihre Bearbeitung setzt in einigen Fällen Kenntnisse der organischen Chemie, instrumentellen Analytik oder Arzneiformenlehre voraus, die in früheren Pharmazie-Semestern erworben werden.

Dieses Buch wurde auch in der ganz egoistischen Hoffnung verfasst, dass wir uns auf die Pharmaziestudierenden, die es lesen, verlassen können, wenn Sie vielleicht einmal in Apotheke, Krankenhausapotheke oder Industrie für die Qualität der Medikamente verantwortlich sein werden, die wir vielleicht nehmen müssen. Danke.

Die Autoren danken dem Verlag, namentlich Herrn Dr. Tim Kersebohm, für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und sorgfältige Lektorierung!

Halle, Braunschweig und Dar es Salaam,
im Frühjahr 2026

Peter Imming,
Christian Wischke,
Helge Scharnhop,
Eliangiringa Kaale

Inhaltsverzeichnis

Geleitwort	V
Vorwort	VII
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln	1
1.1 Begriffsbestimmungen und rechtlicher Rahmen	1
1.1.1 Qualität	1
1.1.2 Arzneimittelgesetz (AMG)	2
1.1.3 Arzneimittel	3
1.1.4 Keine Arzneimittel	4
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	8
1.1.11 Common Technical Document (CTD)	10
1.2 EU-GMP-Leitfaden	10
1.3 International Conference on Harmonisation (ICH)	13
1.4 Übungsaufgaben	14
2 Europäisches Arzneibuch	15
2.1 Was ist ein Arzneibuch?	15
2.2 Warum ein Arzneibuch?	16
2.3 Der Weg zum DAB	17
2.4 Vom DAB zur Ph. Eur.	17
2.5 Warum überhaupt ein europäisches Arzneibuch?	18
2.6 European Directorate for the Quality of Medicines	19
2.7 Das Arzneibuch im Kontext der rechtlichen Grundlagen des Umgangs mit Arzneimitteln	21
2.8 Wie entsteht das Europäische Arzneibuch?	22
2.9 Aufbau des Europäischen Arzneibuchs	24
2.9.1 Allgemeiner Teil	24
2.9.2 Monographiegruppen	26
2.9.3 Monographien	27
2.9.4 Sachregister	29
2.10 Prüfung auf Identität	30
2.10.1 Allgemeines	30
2.10.2 Dünnschichtchromatographie	31
2.10.3 UV/Vis-Spektroskopie	32
2.10.4 Infrarot-Spektroskopie	32
2.10.5 Nahes-Infrarot-Spektroskopie	33
2.11 Prüfung auf Reinheit	34
2.11.1 Allgemeines	34
2.11.2 Allgemeine Prüfungen	35
2.11.3 Wareneingangskontrolle in der pharmazeutischen Industrie	41

2.12	Gehaltsbestimmungsmethoden	42
2.13	Zeitschriften zur Ph. Eur.	42
2.14	Wissenschaftlicher Kommentar zum Arzneibuch	43
2.15	Übungsaufgaben	44
3	United States Pharmacopeia	45
3.1	Geschichte	45
3.2	Rechtliche Bedeutung	45
3.3	Aufbau der USP	46
3.4	Aufbau der Monographien	47
3.5	Inhaltliche Unterschiede zur Ph. Eur.	47
3.6	Allgemeiner Teil	49
3.7	Internationale Harmonisierung	50
3.8	Pharmacopoeial Forum	50
4	Andere Arzneibücher	51
4.1	Deutsches Arzneibuch	51
4.2	Deutscher Arzneimittel-Codex	52
4.2.1	Geschichtliches	52
4.2.2	Der DAC heute und das Neue Rezept-Formularium	52
4.3	Britisches Arzneibuch	53
4.4	Dame Agatha's Poisonous Pharmacopoeia	53
4.5	Japanisches Arzneibuch	55
4.6	Internationale Pharmakopöe und die WHO Selection of Essential Drugs	55
5	Der analytische Lebensweg eines Arzneistoffes	57
5.1	Phase I: Die Analytik beim Wirkstoffproduzenten/Audits ..	57
5.2	Phase II: Die Einsatzstoffprüfung	58
5.3	Phase III: In-Prozess-Kontrolle (IPK/IPC)	59
5.4	Phase IV: Die Arzneimittelprüfung	60
5.5	Phase V: Stabilitätsprüfungen	62
5.6	Rückstellmuster	64
5.7	Dokumentation und Datenintegrität (DI)	64
6	Moderne pharmazeutische Analytik und analytische Validierungsparameter	65
6.1	Qualitätskontrolle in einem typischen Unternehmen	65
6.2	Typische Analysenverfahren	65
6.2.1	Wie man eine typische HPLC-Methode entwickelt	67
6.3	Analytische Validierungsparameter	70
6.3.1	Validierung und Verifizierung	71
6.3.2	Richtigkeit (accuracy)	72
6.3.3	Präzision (precision)	73
6.3.4	Robustheit (robustness)	73
6.3.5	Linearität (linearity)	74
6.3.6	Bereich (range)	74

6.3.7	Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD)	74
6.3.8	Bestimmungsgrenze (Limit of Quantitation, LOQ)	75
6.3.9	Spezifität (specificity)	75
6.3.10	Sensitivität (sensitivity)	75
6.3.11	Out of specification (OOS; außerhalb der Spezifikation)	75
6.3.12	Welche Validierungsparameter für welchen Test?	76
6.3.13	Process Analytical Technology (PAT)	77
7	Identitäts- und Gruppenreaktionen des Europäischen Arzneibuchs	80
7.1	Farbstoffe	80
7.1.1	Polymethinfarbstoffe	80
7.1.2	Triphenylmethanfarbstoffe	81
7.2	Identifizierung von Halogeniden	82
7.2.1	Bromid	82
7.2.2	Chlorid	83
7.3	Aufschlussmethoden	84
7.4	Nachweis primärer aromatischer Amine	85
7.5	Quantitative Bestimmung von primären aromatischen Aminen	87
7.6	Nachweis saurer („aktiver“) Methylengruppen	89
7.7	Zwicker-Reaktion, Identifizierung von Barbituraten	92
7.8	Nachweis von Carbonsäure-Derivaten als Hydroxamsäuren	93
7.9	Nachweis aliphatischer Hydroxycarbonsäuren	95
7.9.1	Milchsäure, Lactate	95
7.9.2	Citronensäure, Citrate	96
7.9.3	Weinsäure, Tartrate	97
7.10	Nachweis von Xanthenen	98
7.11	Grenzprüfungen	100
7.11.1	Allgemeines	100
7.11.2	Methanol	101
7.11.3	Formaldehyd	103
7.11.4	Schwermetalle	104
7.11.5	Arsen	106
7.12	Übungsaufgaben	108
8	Gehaltsbestimmungsmethoden im Arzneibuch	119
8.1	Häufigkeit der Methoden	119
8.2	Anwendbarkeit und Gehaltsgrenzen der Methoden	119
8.3	Genauigkeit beim Abwiegen und Abmessen	122
8.4	Übungsaufgaben	124
9	Acidimetrie und Alkalimetrie im Arzneibuch	134
9.1	Einstellung und Titrationsgrenzen	134
9.2	Titration schwacher Säuren	134
9.2.1	Carbonsäuren	135
9.2.2	NH- und CH-acide Verbindungen	135

9.3	Argentoacidimetrische Titration schwacher XH-Säuren ..	136
9.4	Ammoniumsalze	136
9.5	Titration schwacher Basen	138
9.6	Titration sehr schwacher Basen	138
9.7	Titrationen in anderen Lösungsmitteln als Wasser	138
9.7.1	Allgemeines	138
9.7.2	Titration sehr schwacher Basen	139
9.7.3	Titration sehr schwacher Säuren	142
9.8	Übungsaufgaben	143
10	Redoxtitrationen im Arzneibuch	147
10.1	Redoxchemie – Grundlagen qualitativ	147
10.2	Redoxchemie – Grundlagen quantitativ	148
10.3	Elektrochemische Verfahren im Europäischen Arzneibuch	150
10.3.1	Übersicht	150
10.3.2	Potenziometrie	150
10.3.3	Amperometrie	150
10.3.4	Coulometrie	150
10.3.5	Polarographie (Verfahren der Voltammetrie)	150
10.3.6	Voltammetrie	151
10.4	Titrationsverlauf und Endpunktermittlung	151
10.5	Übungsaufgaben	153
11	Qualitätsprüfungen und Freigabeuntersuchungen von Arzneiformen	154
11.1	Monographien zu Darreichungsformen	154
11.1.1	Tabletten	157
11.1.2	Kapseln	159
11.1.3	Zäpfchen	161
11.1.4	Halbfeste Zubereitungen	162
11.1.5	Parenteralia	164
11.1.6	Inhalanda	167
11.2	Häufig eingesetzte Prüfverfahren	170
11.2.1	Mikrobiologische Qualität	170
11.2.2	Sterilität	172
11.2.3	Ausreichende Konservierung	173
11.2.4	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	174
11.2.5	Wirkstofffreisetzung	176
11.3	Übungsaufgaben	180
12	Ausgewählte Monographien des Europäischen Arzneibuchs	181
12.1	Wasser als Hilfsstoff	181
12.1.1	Gereinigtes Wasser	181
12.1.2	Wasser für Injektionszwecke	183
12.1.3	Wasser zum Verdünnen konzentrierter Hämodialyselösungen	184

12.1.4	Wasser zur Herstellung von Extrakten	185
12.1.5	Die Wässer der USP	185
12.2	Arzneistoff: Benzylpenicillin-Kalium	185
12.2.1	Definition	185
12.2.2	Entdeckung: Glück und Verstand	185
12.2.3	Ein ganz normaler Arzneistoff – wie lässt die Ph. Eur. prüfen?	187
12.2.4	Penicillin V und G	189
12.3	Diagnostikum: [^{99m}Tc] Technetium-Medronat-Injektionslösung	190
12.3.1	Definition	190
12.3.2	Technetium-Verbindungen im Arzneibuch?	190
12.3.3	Wie stellt man Tc-Radiodiagnostika her?	192
12.3.4	Wie analysiert man ein Radiodiagnostikum?	193
12.4	Impfstoff: Tetanus-Adsorbat-Impfstoff	194
12.4.1	Definition	194
12.4.2	Das stärkste Gift der Welt	194
12.4.3	Aufbau einer Impfstoff-Monographie	194
12.4.4	Impfstoffe für Menschen (Vaccina ad usum humanum)	197
12.4.5	Staatliche Chargenprüfung bei Impfstoffen und Sera	197
12.5	Vermischte Übungsaufgaben	198
13	Bonuskapitel: The Role of Pharmacopoeias in Sustainable Quality Control – An African Perspective	201
13.1	Introduction	201
13.1.1	Pharmacopoeias and Their Regulatory Purpose	201
13.1.2	Global Context and African Realities	201
13.1.3	Sustainable Quality Control and the SDGs	202
13.1.4	Continental Policy Momentum	202
13.2	African Pharmaceutical Landscape	202
13.2.1	Market Structure and Growth	202
13.2.2	Regulatory Maturity	202
13.2.3	Burdens of Substandard and Falsified Medicines	203
13.3	Existing Pharmacopoeia Systems in Africa	203
13.3.1	Continental and Regional Compendia	203
13.3.2	National Compendia and Adoption of International Texts	204
13.4	Monograph Development	205
13.4.1	Current African Contributions	205
13.4.2	Best-Practice Workflow for Pharmacopoeial Monograph Development	205
13.5	Implementation Challenges	206
13.6	Future Directions for Strengthening African Pharmacopoeia Systems	206
	Lösungshinweise zu den Übungsaufgaben	211
	Fußnoten und Quellen	230
	Sachregister	235
	Die Autoren	245

Abkürzungsverzeichnis

A

AAMPS	Association for African Medicinal Plants Standards
AAS	Atomabsorptions-Spektroskopie
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ADH	Alkoholdehydrogenase
AES	Atomemissionsspektrometrie
AFM	Atomic Force Microscopy
AHP	African Herbal Pharmacopoeia
ALD	Adrenoleukodystrophie
AMA	African Medicines Agency
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AMRH	African Medicines Regulatory Harmonization
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
APA	American Pharmaceutical Association
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ApoBO	Apothekenbetriebsordnung
A_r	Relative Atommasse
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations

B

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)

C

CAS	Chemical Abstracts Service
CE	Capillary Electrophoresis
CEP	Certificates of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia
CFU	Colony Forming Units
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (früher: Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP)
CM	Continuous Manufacturing
CMA	Critical Material Attribute
CPP	Critical Process Parameter
CQA	Critical Quality Attribute
CRS	Chemical Reference Substance (Chemische Referenzsubstanz)
CU	Content Uniformity

D

DAB	Deutsches Arzneibuch
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DAD	Diodenarray-Detektor
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DI	Datenintegrität
DMF	Dimethylformamid
DRF	Deutsche Rezeptformeln
DTA	Differential Thermal Analysis

E

ECOWAS	Economic Community of West African States
ECSP	Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations
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)
EPC	European Pharmacopoeia Commission
EU	Europäische Union
EZ	Esterzahl

F

Fa.	Firma
FBRM	Focused Beam Reflectance Measurement
FDA	Food and Drug Administration
FOSHU	Foods for Specified Health Use
FPF	Feinpartikelfraktion

G

GC	Gaschromatographie
GMP	Good Manufacturing Practices
GPHF	German Pharma Health Fund e. V.
GPhP	Good Pharmacopoeial Practices
GBT	Global Benchmarking Tool

H

HL	Herstellungsleiter
HPLC	High Pressure (Performance) Liquid Chromatography

I

ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IMWP	International Meeting of World Pharmacopoeias
INN	International Nonproprietary Name (Internationaler Freiname)
IP	Intellectual Property
IPC	Indian Pharmacopoeia Commission
IQA	Intermediate Quality Attribute
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

J

JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives of the Food Agriculture Organisation and the World Health Organization
JP	The Japanese Pharmacopoeia

K

KBE	Koloniebildende Einheiten
KL	Kontrollleiter

L

LAL	Limulus-Amöbozyten-Lysat
LC	Flüssigchromatographie
LFGB	Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch
LM	Lösungsmittel
LOD	Limit of Detection (Nachweisgrenze)
LOQ	Limit of Quantitation (Bestimmungsgrenze)

M

MAT	Monozytenaktivierungstest
MDR	Medical Device Regulation
MPDG	Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetz
MPG	Medizinproduktegesetz
MPM	Medicinal Product Monograph
M_r	Relative Molekülmasse
MRA	Mutual Recognition Agreement
MS	Massenspektroskopie
MV	Mass Variation

N

NCE	New Chemical Entity
NF	National Formulary (USA)
NIR	Nahes Infrarot
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (kernmagnetische Resonanzspektroskopie)
NRA	National Regulatory Authorities
NRF	Neues Rezeptur-Formularium

O

OHZ	Hydroxylzahl
OMCL	Official Medicines Control Laboratories
OOS	Out of Specification
OSD	Oral Solid Dose

P

p. a.	pro analysi
PAT	Process Analytical Technology
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
ppb	Parts per Billion
PQM	Promoting the Quality of Medicines
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake

Q

QA	Quality Assurance
QC	Quality Control
QK	Qualitätskontrolle
QM	Qualitätsmanagement
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QP	Qualified Person
QS	Qualitätssicherung
QTPP	Quality Target Product Profile

R

Rf-Wert	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RP-HPLC	Reversed-Phase-HPLC
RS	Reference Standard (Referenzsubstanz)
RTRT	Real-Time-Release-Testing

S

SADC	Southern African Development Community
SAL	Sterility Assurance Level
SDG	Sustainable Development Goal
SEAr	Elektrophile Substitution am Aromaten
SEM	Scanning Electron Microscopy
SF	Substandard or Falsified
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SOP	Standard Operating Procedure
SPP	Superficially Porous Particles
SR	Standard-Rezepturen
SST	System Suitability Tests
SZ	Säurezahl

T

TAMC	Total Aerobic Mesophilic Count
TLC	Thin Layer Chromatography (Dünnschicht-Chromatographie)
TOC	Total Organic Carbon
TYMC	Total Combined Yeasts/Moulds Count

U

USAID	United States Agency for International Development
USAN	United States Adopted Name
USP	United States Pharmacopeia
USPC	United States Pharmacopeial Convention
UVA	Unverseifbare Anteile
UV/Vis	Ultraviolet/Visible

V

VZ	Verseifungszahl
----	-----------------

W

WAHO	West African Health Organization
WAHP	West African Herbal Pharmacopoeia
WFI	Water for Injection
WHO	World Health Organization
WIPO	World Intellectual Property Organization

1 Qualitätskontrolle und -sicherung bei Arzneistoffen und Arzneimitteln

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 ein pharmazeutisches Unternehmen für die Herstellung, 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 Steuer- und Datenverwaltung müssen validiert werden. Arzneibuchmethoden müssen verifiziert, firmeninterne Methoden validiert werden. Formblätter oder Labor-Informations- 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 ans 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“. Das AMG wird durch zahlreiche Verordnungen weiter ergänzt und präzisiert, von denen die AMWHV (Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft) als wichtigste Vorschrift für die industrielle Herstellung von Arzneimitteln zentrale Bedeutung hat. Sie setzt im nationalen Kontext zudem die Vorgaben des EU-GMP-Leitfadens um.

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:	(weggefallen)
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

Fünftehnter 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 vor-

übergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden, 1 a. tierärztliche Instrumente, ... 2. Gegenstände, die, ohne Gegenstände nach Nummer 1 oder 1 a 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, Verstoffwechselung 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. Kombinationsprodukte setzen sich aus einem Medizinprodukt und einem Arzneimittel zusammen. Dies können zum Beispiel Asthma-Inhalatoren oder Fertigspritzen zur Thromboseprävention sein. Rechtlich sind hier sowohl die Vorgaben für Arzneimittel als auch für Medizinprodukte einzuhalten.

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 gleichbleibender, 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 (Standard 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.