



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Von der Pflanze zum Arzneimittel – Betrachtung der
Herstellung und den damit verbundenen
Herausforderungen am Beispiel Thymus vulgaris“

verfasst von / submitted by

Mag.pharm. Miriam Emich

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2017 / Vienna 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

A 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr. Martin Kratzel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methoden	2
3. Thymian	2
3.1. Botanik	2
3.2. Vorkommen und Anbau	4
3.3. Sammelzeit und Ernte	5
3.4. Inhaltsstoffe	6
3.5. Medizinische und Nichtmedizinische Verwendung	8
4. Droge und Rohdroge	8
4.1. Krautdroge	8
4.2. Aufarbeitung	9
4.3. Lagerung und Kontamination	12
4.4. Pharmazeutische Qualität von Arzneipflanzen	13
5. Ätherische Öl Drogen	17
5.1. Allgemein	17
5.2. Herstellung von Ätherischen Ölen	18
5.2.1. Natürliche Öle	19
5.2.2. Extraktionsöle	19
5.2.3. Extrakte aus ätherischen Öl Drogen	20
5.3. Qualitätsprüfung und Verfälschung von ätherischen Ölen	20
5.4. Chemische Zusammensetzung von Thymianölen	21
6. Arzneizubereitungen	26
6.1. Tinkturen	27
6.2. Fluidextrakt	27
6.3. Trockenextrakt	27
6.4. Wässrige Zubereitungen	31
6.5. Verfahren	31
7. Qualitative Anforderungen an Fertigarzneimittel	34
7.1. Good manufacturing Practice GMP nach WHO Guideline	34

7.2. Good Manufacturing Practice GMP nach EMEA Guideline	45
8. Mikrobielle Verunreinigungen	51
8.1. Allgemein	51
8.2. Mikrobielle Qualitätsanforderungen der EMEA an pflanzliche Zubereitungen	52
9. Schlussbetrachtung	62
10. Abstract	63
11. Literaturverzeichnis	64
12. Abbildungsverzeichnis	65

1. Einleitung

Da pflanzliche Arzneimittel in der heutigen Zeit viel Beachtung und eine breite Anwendung finden, ist es notwendig, dass sie eine Qualität aufweisen, welche Sicherheit und Wirksamkeit für den Patienten bietet. Die Frage wie man diese Qualität ermöglichen kann, sowohl innerhalb der EU als auch außerhalb, soll in dieser Arbeit geklärt werden.

Vor allem Thymian ist in der Phytotherapie eine sehr häufig eingesetzte Droge bei Erkältungen. Da Patienten mit Phytopharmaka die Möglichkeit haben ihre Therapie selbstständig durchzuführen, ist es wichtig, dass sie am Markt Präparate finden, die den Therapieerfolg und sichere Anwendung ermöglichen.

Alle in der Apotheke angebotenen Thymianpräparate, haben einen gesicherten Qualitätsstandard entsprechend den Monographien des Europäischen Arzneibuchs. Diese Standards sind vor allem durch die durch die Einhaltung von Guidelines während des Herstellungs- und Produktionsprozesses gegeben

Die Einhaltung solcher Guidelines beginnt schon bei der Kultivierung der Pflanze und geht weiter in den Bereich der Ernte, Lagerung und schließlich zur Produktion. In der Europäischen Union sind die Mitgliedstaaten dazu verpflichtet sich an die EU Regularien zu halten. Ein Problem stellt sich bei Pflanzen aus Dritt Staaten die nicht dem EU Gesetz unterliegen. Die World Health Organisation WHO hat diverse Guidelines publiziert, um auch bei Produzenten aus nicht EU Ländern Qualitätsstandards zu etablieren. Diese Guidelines von EU oder WHO stellen sich im Laufe der Arbeit in ihren Inhalten sehr konform dar und unterstützen Produzenten in ihrer Arbeit und sichern den Patienten ab.

2. Methoden

Die verwendete Methode für diese Arbeit war ausschließlich Literaturrecherche sowohl in Bibliotheken als auch im Internet. Die Dauer der Recherche erstreckte sich über fünf Monate. Weiters konnten viele Fragen durch die Zusammenarbeit mit meiner Betreuerin im Rahmen ihrer Tätigkeit bei einer Pharmafirma geklärt.

3. Thymian

3.1. Botanik

Bei *Thymian vulgaris* handelt es sich um eine mehrjährige Pflanze mit einer Lebensdauer von ca. 10-15 Jahren. Die Pflanze ist ein 20-50 cm großer Halbstrauch mit zahlreichen Verästelungen und einer starken Pfahlwurzel. Die Stängel sind mit kleinen graugrünen, länglichen und am Rand eingerollten Blättern bedeckt. Meist sind die Blätter auch grau behaart und 4-8 mm lang. Die Blüten können von weiß bis dunkellila gefärbt sein. Sie sind meist in 10 Internodien angeordnet und diese wiederum in Scheinwirtel. Die Blütezeit ist zwischen Mai und September. Die Blüten haben eine durchschnittliche Größe von 4-6 mm.

Bei den Samen handelt es sich um dunkelbraune Nüsschen mit einer Länge von ca. 1 mm und einer Breite von ca. 0,8 mm [1].

Verschiedene Thymus Arten, die pharmazeutische und kommerzielle Verwendung finden:



Abb. 1: *Thymus vulgaris*



Abb. 2: *Thymus vulgaris*



Abb.3: Thymus serpyllum

3.2. Vorkommen und Anbau

Vorwiegend kommt Thymian im westlichen Mittelmeerraum, sowie im restlichen Europa und Nordamerika vor. Es gibt bis zu 200 Arten, davon bis zu 100 im Mittelmeerraum. Thymian kann in Höhen von bis zu 1000 m gedeihen.

Prinzipiell ist Thymian eine eher anspruchslose Pflanze. Am besten gedeiht er auf trockenen, steinigen, sandigen, kalkhaltigen und nicht zu nahrhaften Böden. Er kann genauso auf tonigen und feuchten Böden vorkommen –ein zu nasses Erdreich wird eher schlecht vertragen. Optimal ist ein pH-Wert des Bodens zwischen 7-8 und während des Anbaus sollte der Standort trocken und windgeschützt sein [1], [2].

3.3. Sammelzeit und Ernte

Je nach Verwendungszweck variiert der Erntezeitpunkt. Der für den Lebensmittelbereich verwendete Thymian, sollte vor der Blütezeit geerntet werden. Soll Thymian wegen der Ätherischen Öle verwendet werden, empfiehlt sich eine Ernte zur Vollblüte. Im 1. Jahr nach der Aussaat kann erst Ende August/Anfang September geerntet werden. Im 2. Jahr kann man schon 2 Schnitte erwarten. Einmal Mai/Juni und einmal im Herbst, meist Anfang September. Je tiefer der Schnitt ist, umso mehr Ätherisches Öl ist zu erwarten, da die Basalblätter den höchsten Gehalt erreichen. Idealerweise wird an warmen und trockenen Tagen geerntet. Es hat sich auch gezeigt, dass der Gehalt an ätherischen Öl innerhalb weniger Tage als auch innerhalb eines Tages stark schwanken kann. Besonders zur Mittagszeit ist der Gehalt am höchsten und nimmt gegen Abend wieder ab. Auch innerhalb der beiden Schnitte zeigt sich ein Unterschied im Gehalt. Beim 2. Schnitt ist ein wesentlich höherer Gehalt an ätherischen Ölen zu erwarten [1], [2].

Am Beispiel von *Thymus serpyllum* zeigt sich, dass eine Ernte zur Blütezeit Mitte August besonders eignet, da im weiteren Verlauf der Pflanze noch genügend Zeit bleibt, um sich auf den Winter vorzubereiten. Es ist auch zu bedenken, dass die Ernte nicht an Feuchten oder regnerischen Tagen erfolgen soll. Da die Pflanze durch zu viel Nässe schwierig trocknet und dass wiederum zu einer wesentlich schlechteren Ausbeute führt [6].

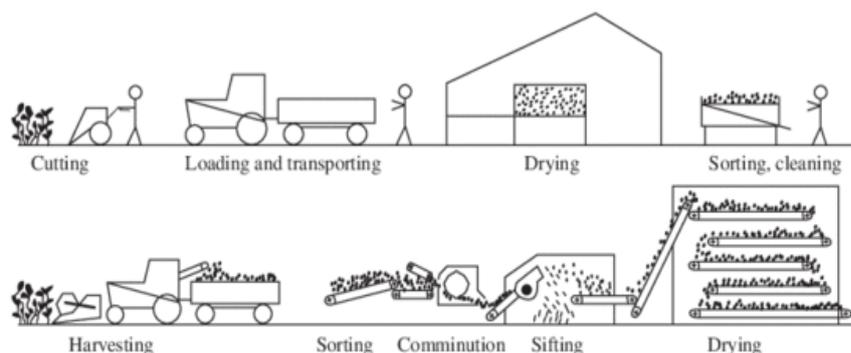


Abb. 4: Ernte- und Verarbeitungsprozess

3.4. Inhaltsstoffe

Hauptbestandteile des ätherischen Öls sind *Thymol* (2-Isopropyl-5-methyl-1-phenol) und das Isomer *Carvacrol*. Beide können bis zu 70% des Gehalts ausmachen. Der Gehalt beider Inhaltsstoffe ist stark abhängig von Art, Provenienz und Wachstumsbedingungen. Zum Beispiel enthält das Öl von *Thymus zygis* fast ausschließlich *Carvacrol*. Die beiden Öle kann man durch einen Kristallisationstest unterscheiden. Thymolhaltiges Öl kristallisiert im Gegensatz zu carvacrolhaltigem sehr leicht aus. Die Arzneibücher unterscheiden nicht zwischen den beiden Ölen [3].

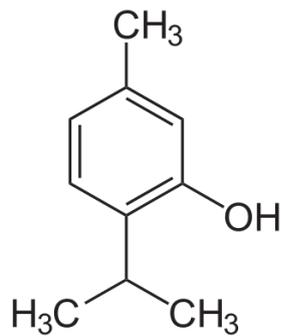


Abb. 5: Thymol

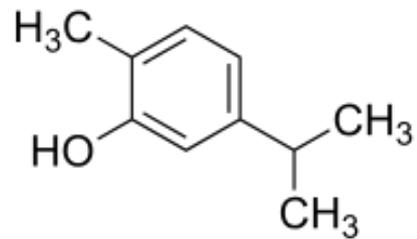


Abb. 6: Carvacrol

Weitere Inhaltsstoffe sind noch: p-Cymol, Cineol, Linalool, Geraniol,

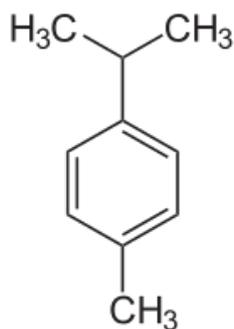


Abb. 7: p-Cymol

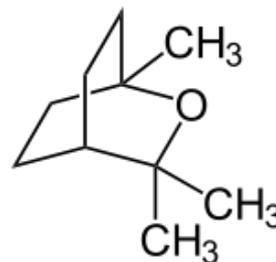


Abb. 8: Cineol

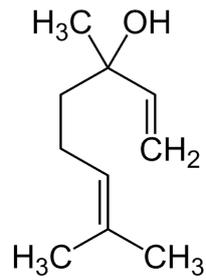


Abb. 9: Linalool

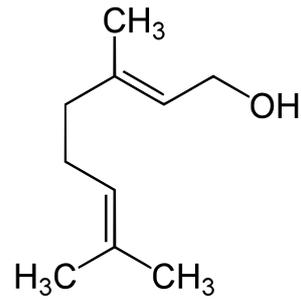


Abb. 10: Geraniol

Thymol:

5-Methyl-2-(methylethyl)-phenol, $C_{10}H_{14}O$ wird aus thymolreichen Ölen gewonnen, wie den Ajowanfrüchten. Ajowan (*Trachyspermum copticum*) gehört zu den Apiaceen und ist eine dem Kümmel ähnliche Frucht. Wird vor allem in Indien und Iran als Gewürz verwendet und angebaut. Die Früchte enthalten 2,6-4,5% ätherisches Öl mit einem Thymolgehalt von 35-60% Thymol. Heute wird Thymol nur mehr synthetisch aus *m*-Cresol hergestellt [5].



Abb. 11: Ajowanfrüchte

3.5. Medizinische und nichtmedizinische Anwendung

Die Anwendung von *Thymus vulgaris* und anderen Thymianarten ist mittlerweile sehr gut bekannt. Er hat sich von der traditionellen, volksmedizinischen Pflanze zu einer bedeutenden, pharmazeutischen Droge entwickelt. Dies wurde in zahlreichen in vitro Experimenten und auch in einigen klinischen Tests bewiesen. Die erste dokumentierte Anwendung gibt es bei den alten Ägyptern. Diese verwendeten Thymian zur Einbalsamierung und zur Parfümherstellung. Ebenso die Griechen und Römer. Bis zum elften Jahrhundert war Thymian nördlich der Alpen nicht bekannt. Eine der Ersten die seine Anwendung dokumentierte, war Hildegard von Bingen (1098-1179) [6].

Thymian wird aufgrund seiner sekretolytischen, sekretomotorischen, antibakteriellen und antiseptischen Wirkung bei Bronchitis und Husten angewendet. Thymian Fluid Extrakt wird gerne als Expektorans in Form von Tropfen oder Hustensäften verwendet.

Da Thymol/Carvacrol auch eine starke antibakterielle Wirkung zeigen, wirken sie auch hemmend auf die meisten Wundbakterien [4].

4. Droge und Rohdroge

4.1. Krautdroge

Droge: Unter dem Begriff Droge im weiteren Sinne sind Rohstoffe aus Pflanzen- und Tierreich zu verstehen, die zu Arzneimitteln, Riechstoffen, Gewürzen, Geschmackskorrigenzien und Hilfsstoffen der Arzneiformung verwendet werden. (Hänsel, Sticher; Pharmakognosie Phytopharmazie, 7. Auflage)

Es werden die getrockneten und aufbereiteten Pflanzenteile zur Herstellung von Arzneizubereitungen verwendet [4].

Bei Thymian handelt es sich um eine *Herba*-Droge (Krautdroge). Hierzu werden die oberirdischen Teile einer krautigen Pflanze ohne Stängelanteile verwendet. Selten auch die Triebspitzen [4].

4.2. Aufarbeitung

Nach der Ernte wird das Pflanzenmaterial durch Reinigung, Trocknung und Zerkleinerung zur Rohdroge verarbeitet.

Reinigung:

Das Prinzip der Reinigungsmethode und des Equipments beruht auf verschiedenen physikalischen Eigenschaften (z.B. Form und Dichte). Es kommt sehr auf das Pflanzenmaterial an, das gereinigt werden soll und auf das Fremdmaterial welches entfernt wird. Das Reinigungsequipment kann unterschiedlich sein: Magnete, Siebe, Vortex Seperator, Luft Abscheider, und Spiral Abscheider.

Die Wahl der Reinigungsmethode und des Equipments ist abhängig von der Art der Droge bzw. den zu entfernenden Stoffen. Ebenfalls spielt auch die Effektivität der Methode eine Rolle und dem dabei entstehenden Verlust der Droge. Egal welche Methode man wählt, es kann nie zu einer vollständigen und akzeptablen Trennung von Droge und Fremdkörper kommen. Darum ist es wichtig Limits an Fremdmaterial in der Droge zu definieren. Diese finden sich meist in Monographien oder behördlichen Regularien für die jeweilige Droge. Eine sehr wichtige Reinigungsmethode, um gesundheitliche Risiken am Endverbraucher zu minimieren, ist die Entfernung von Metallteilen aus der Droge mit Hilfe von Magneten. Eine der einfachsten Reinigungsmethoden ist sieben, um größere von kleineren Bestandteilen zu trennen. Da aber getrocknete Drogen unterschiedliche Partikelgrößen haben, wird es als Reinigungsmethode kaum verwendet, sondern eher zum Dimensionieren. Die häufigste Methode, ist die Verwendung von Lufttischen oder Schwerkraft

Abscheider. Bei einem Lufttisch handelt es sich um einen Tisch, der mit einem Gitter ausgestattet ist durch den ein Luftstrom fließt. Leichte Teile werden höher geschleudert als schwerere. Der Tisch ist währenddessen geneigt, die leichten Teile werden aus dem System geschleudert und die Thymianteile sammeln sich am unteren Ende des Tisches. Durch eine rotierende Vibration, die Neigung und den Luftstrom gelingt es gereinigte Thymianteile von Fremdkörpern zu trennen.

Weitere Methoden wären der Vortex Separator und der Spiral Abscheider. Der Vortex Abscheider trennt anhand unterschiedlicher Formen, Thymian von Fremdkörpern. Der Spiral Abscheider, ist gut geeignet runde Samen von nicht runden Material zu trennen. Steine werden ebenfalls mit einer Art Lufttisch entfernt, es sollte jedoch bei der Ernte darauf geachtet werden, sowenig wie möglich Steine in die Droge zu bringen [6].

Trocknung:

Trocknung ist nach wie vor der Älteste und weitverbreitetste Weg um eine Droge haltbar zu machen. Zum Zeitpunkt der Ernte enthalten die frischen Pflanzen 60-85% Wasser. Um die Haltbarkeit zu gewährleisten muss der Wassergehalt auf 8-10% reduziert werden. Der Trocknungsprozess ist der heikelste Vorgang in Bezug auf Schwankungen und Anfälligkeit der Ölqualität. Einen teilweisen oder kompletten Wasserentzug zur Trocknung, kann erfolgen durch Trocknen [4], [6]:

- unter natürlichen Bedingungen z.B. an der Sonne oder im Schatten mit guter Belüftung.
- durch künstliche Wärmezufuhr
- oder durch Gefriertrocknung.

Die natürliche Trocknung birgt jedoch einige Nachteile:

- es kann zu Verunreinigung mit z.B. Insekten oder Tieren kommen.
- Es kann zum Verlust von flüchtigen Bestandteilen kommen.

- Hitze- oder lichtempfindliche Bestandteile können zerstört werden.
- Die Trocknungszeit ist viel länger und der Prozess ist viel schwieriger zu überwachen [6].

Heißlufttrocknung hat sich als sehr effektiv erwiesen, da es schnell, sauber und gut kontrollierbar ist. Die erforderlichen Parameter können sehr gut an die jeweilige Pflanze angepasst werden, um so wenig wie möglich an flüchtigen Bestandteilen zu verlieren. Es erfordert jedoch viel Energie und hohe Kosten [4], [6].

Zerkleinern:

Thymian kann als Ganzes, nur die Blätter oder die Blüten verwendet werden. Aber in den meisten Fällen kommt es zu einer Zerkleinerung. Größenreduktion ist auch meist eine wichtige Vorstufe zur Destillation bzw. Extraktion. Es gibt viele Möglichkeiten der Zerkleinerung die folgendermaßen eingeteilt sind:

- Schneiden, brechen oder zerdrücken um ein Zwischenprodukt zu erhalten.
- Niedrig-Geschwindigkeits Reibungsmühle für Pulver
- Hoch-Geschwindigkeits Mühle
- Mikromühlen für sehr feine Pulver

Es gibt zwei Probleme beim Zerkleinerungsprozess:

- 1.) zerkleinern von ölhaltigen Partikeln und
- 2.) die Entstehung von Wärme.

In der Pflanze ist das Öl geschützt in Zellen, durch den Mahlprozess kommt es mit Luft in Berührung was zur Oxidation führen kann. Auch durch die entstandene Wärme beim Mahlen, kann sich das Öl verflüchtigen und es kann zu einem Aromaverlust kommen. Darum ist es wichtig die Temperatur beim Mahlen so niedrig wie möglich zu halten. Eine Möglichkeit wäre, das Pflanzenmaterial vorab zu kühlen um so einen Temperaturanstieg zu verhindern [6].

4.3. Lagerung und Kontamination

Bei der Lagerung ist zu beachten, dass die Rohdroge sehr empfindlich gegenüber Licht und Feuchtigkeit ist. Daher ist sie auch nur begrenzt haltbar. Ätherische ölhältige Drogen können maximal 1,5 Jahre aufbewahrt werden. Es ist auch die Größe der Oberfläche entscheidend, je mehr die Droge zerkleinert wird, desto anfälliger ist sie. Grundsätzlich sollte Thymian in trockenen, lichtgeschützten Behältern gelagert werden. Auf Plastikgefäße ist zu verzichten, da der Kunststoff das ätherische Öl absorbieren kann. Durch eine falsche Lagerung kann es zu einer starken Qualitätsminderung kommen, wie z.B. Schimmelbefall oder Verfärbungen durch enzymatische Prozesse [5].

Mögliche Kontaminationen können nicht nur Fremdkörper oder fremde Stoffe sein, auch chemische und mikrobiologische Verunreinigungen spielen eine große Rolle.

a) Schwermetalle:

Prinzipiell sind Schwermetalle natürlich vorkommende Bestandteile der Erde und werden von Pflanzen aufgenommen. Es kommt jedoch auf die Konzentration an, die in der Pflanze, vor allem durch industrielle Emissionen kumuliert. Besonders im Fokus stehen Blei, Cadmium und Quecksilber [5].

b) Pflanzenschutzmittel:

Diese werden in großen Mengen eingesetzt und die Regelung der maximalen Rückstandsmengen ist mittlerweile in Europäischen Arzneibuch geregelt. Aber nicht alle Pestizide sind dort angeführt. Für die, die nicht aufscheinen, gelten die EU Regelungen für Pestizidhöchstmengen bei Lebens- und Futtermittel [5]. EG 396/2005 (EFSA Homepage <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:070:0001:0016:de:PDF>)

c) Mikrobielle Verunreinigungen:

Mikrobielle Verunreinigung ist nicht nur aus hygienischer Sicht ein Problem, auch die Toxinbildung von Bakterien und Pilzen stellen ein gesundheitliches Risiko dar [5].

4.4. Pharmazeutische Qualität von Arzneipflanzen

Die Qualität für Arzneipflanzen bzw. Arzneidrogen ist abhängig vom Verwendungszweck. Es kommt auf die unmittelbare oder mittelbare Verwendung an. Entweder wird die Droge direkt z.B. zur Teezubereitung oder als Ausgangsmaterial für die Extraktion verwendet. Die Arzneidroge ist qualitativ in Ordnung, wenn sie den Anforderungen im Arzneibuch (Ph. Eur, ÖAB, DAB) oder anderen staatlichen Veröffentlichungen entspricht [5].

Es gibt primär 3 Faktoren die die Qualität beeinflussen: Herkunft, Pflanzenauswahl und Gewinnung.

Die Arzneipflanzen werden entweder durch Wildsammlung oder durch Anbau gewonnen. Ein Großteil wird tatsächlich noch durch Wildsammlung (70-90%) erzielt. Dies birgt jedoch einige Nachteile wie z.B.: Zuordnungsfehler bei den Arten, unterschiedliche Sammelorte und Sammler. Es ist ein wesentlich höherer Aufwand in die verschiedenen Chargen eine Homogenität zu bekommen. Es müssen dadurch unterschiedliche Chargen gemischt und analysiert werden.

Kontrollierter Drogenanbau hat da natürlich einige Vorteile: Selektion der Pflanzen, Erntezeitpunkt und kontrollierte Parameter bei der Aufarbeitung, Anwendung von Pflanzenschutzmittel kann reduziert werden. Als Resultat dieser Vorteile ergibt sich eine homogene Qualität der Arzneipflanze [5].

Um eine einwandfreie Qualität zu gewährleisten gibt es einige Richtlinien und Empfehlungen z.B. der WHO (World Health Organisation) oder der EMEA (European Medicines Agency).

Bei diesen Richtlinien und Empfehlungen handelt sich bei der EMEA um eine vom HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) 2006 herausgegebene Guideline on „Good Agricultural and Collection Practice (GAPC) for starting materials of herbal origin“. (Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005)

Ziel der EMEA Guideline ist es, eine einheitliche und kontinuierliche Qualität für pflanzliche Arzneimittel zu gewährleisten. Herstellern wird empfohlen, sich daran zu halten, um Schaden vom Konsumenten durch schlechte Qualität abzuwenden. Die GACP sollte in Kombination mit GMP durchgeführt werden. Der Inhalt des Dokuments bezieht sich im speziellen auf die Aufzucht, Ernte und primäre Verarbeitung von medizinischen Pflanzen für medizinische Produkte. Des Weiteren soll die Sicherheit des Endkonsumenten gewährleistet sein, indem hohe Qualitätsstandards etabliert werden. Besondere Aspekte sind die hygienischen Standards um mikrobielle Belastungen zu minimieren und die sorgfältige Handhabung des Materials während Ernte, Aufzucht, Verarbeitung und Lagerung [10].

Folgende Punkte werden im Detail diskutiert.

- d) *Qualitätssicherung*: Der Hersteller und der Käufer von medizinischem Pflanzenmaterial sollen sich in schriftlicher Form auf Qualitätskriterien, die auf nationalen bzw. lokalen Spezifikationen basieren, einigen.
- e) *Personal und Ausbildung*: Das eingesetzte Personal muss ausreichend geschult sein im Umgang mit Pflanzenmaterial und lokalen Umweltbedingungen. Der Sammler soll in der Lage sein die Pflanze zu identifizieren, um Verwechslungen zu vermeiden. Ebenso, dass das Personal gesund und im Umgang mit Pflanzenschutzmittel geschult ist.
- f) *Gebäude und Räumlichkeiten*: Unter diesem Punkt ist definiert wie Gebäude zur Lagerung und Weiterverarbeitung beschaffen sein sollen. Die Gebäude sollen sauber, frei von Ungeziefer und Tieren sein. Je nach Verwendung, sollen sich dort für das Personal entsprechende Räumlichkeiten befinden (Umkleide, WC, Handwaschbecken...)

- g) *Equipment*: Welches zum Anbau und zur Verarbeitung verwendet wird sollte immer in guten Zustand sein. Das verwendete Material soll sauber sein, um Kreuzkontaminationen zu verhindern. Ebenfalls soll das Material inert sein, damit es nicht mit den Pflanzenmaterial reagieren kann.
- h) *Dokumentation*: Dokumentation über Schritte der Aufzucht, Ernte, Lagerung und Weiterverarbeitung sollten gegeben sein. Eine genaue Beschriftung von Chargen und Behältern ist empfohlen. Ebenso sollte die Verwendung der eingesetzten Pflanzenschutzmittel dokumentiert werden.
- i) *Samen*: Samen und Stecklinge sollten bezüglich Spezies genau identifizierbar sein.
- j) *Kultivierung*: Je nachdem ob biologische oder konventionelle Kultivierung betrieben wird, sind verschiedene Standardprozedere akzeptiert. Ein besonderes Augenmerk sollte auf Boden und Düngung gelegt werden. Der Boden sollte nicht mit Schwermetallen oder chemischen Rückständen kontaminiert sein. Dünger sollte im geringen Masse eingesetzt werden. Auch die Bewässerung sollte dem Anspruch der Pflanzen entsprechen und das Wasser eine gute Qualität haben.
- k) *Ernte*: Sollte zum bestmögliche Zeitpunkt erfolgen. Die Ernte sollte schnell und ohne Schaden an der Umwelt erfolgen. Die geernteten Pflanzen sollten schnell an einen trockenen Ort gebracht werden.
- l) *Weiterverarbeitung*: Nach der Ernte soll das Material schnell weiterverarbeitet werden (waschen, trocknen, zerkleinern, einfrieren...) Dies sollte möglichst schnell erfolgen. Wenn an der Luft getrocknet wird sollten die Umgebungsbedingungen genau dokumentiert werden.
- m) *Abpacken*: Die Materialverpackung soll schnell und sauber erfolgen, entsprechend gekennzeichnet und frei von giftigen Materialien sein. Es muss garantiert sein, dass es zu keiner Kontamination kommt.
- n) *Lagerung und Weiterverteilung*: Je nach Drogenmaterial ist der Weitertransport dementsprechend zu planen und zu gestalten. Handelt

es sich um getrocknete, ölhaltige Drogen sollte der Transport bei Raumtemperatur erfolgen, bei frischen Drogenmaterial bei 1-5°C und bei gefrorenem Material zwischen -18°C und -20°C. Ebenfalls sollte auf eine gute Belüftung geachtet werden. Im Falle einer Kontamination darf nur von autorisiertem Personal und Einhaltung der lokalen und nationalen Richtlinien eine Entgiftung stattfinden [10].

2003 hat die WHO (World Health Organization) ebenfalls eine GACP Guideline publiziert, um gute Qualitätsstandards zu ermöglichen. Grund dieser Guideline, waren zahlreiche Reporte über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit pflanzlichen Arzneidrogen. Da der Gebrauch in den letzten 20 Jahren rapid angestiegen ist, konnte eine direkte Verbindung zwischen mangelnder Qualität der Arzneien und Nebenwirkungen hergestellt werden.

In der Resolution WHA56.31 haben sich die Mitgliedsstaaten an die WHO gewandt, eine Guideline mit dem Ziel zu erstellen, Produktsicherheit, Effizienz und Qualität in der Herstellung zu gewährleisten. Die Empfehlungen enthalten eine detaillierte Beschreibung in Bezug auf Techniken und Maßnahmen zur Kultivierung und Sammeln von medizinischen Pflanzen, sowie die Aufzeichnung und Dokumentation von wichtigen Daten und Informationen während der Verarbeitung.

Trotz dieser Guidelines ist immer noch sehr schwierig, Wissen und auch tatsächliche Anwendung zu vereinen. Es ist nach wie vor ein Problem Bauern, Produzenten und Händler dementsprechend zu trainieren. Während pharmazeutische Betriebe bereits mit Qualitätsanforderungen arbeiten und danach streben diese zu erreichen, kann man Bauern und Produzenten nicht zwingen dies auch zu tun. Darum liegt der Fokus darin, alle Beteiligten der Produktionskette ausreichend zu trainieren um eine gute Qualität für Arzneipflanzen sicherzustellen [11].

Qualitätskontrolle hat direkten Einfluss auf Sicherheit und Wirksamkeit der pflanzlichen Produkte. Daher ist Qualitätssicherung der erste wichtige Schritt

dazu. Bis jetzt haben nur die Europäische Union, Japan und China diese Maßnahmen ergriffen [11].

Beide Guidelines bilden eine gute Basis um eine adäquate Qualität für medizinische Pflanzen und deren Endprodukte zu gewährleisten. Die WHO Guideline ist in der Ausführung wesentlich detaillierter als die EMEA Guideline. Sie ist in 5 Abschnitte und 5 Anhänge unterteilt [11]:

- 1.) Abschnitt: Allgemeine Informationen
- 2.) Abschnitt: Good agricultural practice
- 3.) Abschnitt: Good collection practice
- 4.) Abschnitt: Technische Aspekte der GACP
- 5.) Abschnitt: Andere relevante Themen.

5. Ätherische Öl Drogen

5.1. Allgemein

Ätherisches Öl kann in vielen Pflanzen durch dissimilatorische Stoffwechselforgänge entstehen. Es findet sich am häufigsten in Blättern, Blüten, Wurzeln oder Früchten. Jedoch ist das Vorkommen nicht auf bestimmte Pflanzenteile beschränkt.

Bei ätherischen Ölen handelt es sich um eine flüssige, leicht flüchtige, intensiv riechende Substanz. Zusätzlich kann es bitter, scharf und aromatisch schmecken. Ätherische Öle sind vor allem in den Drüsenhaaren oder Drüsenschuppen, der inneren Ölzellen und Extraktzellen zu finden.

Die Gruppe der höheren Pflanzen wie z.B. Lamiaceen enthalten am häufigsten Ätherische Öle [4].

5.2. Herstellung von Ätherischen Ölen

Thymianöl wird aus den Blüten von *Thymus vulgaris* und *Thymus zygis* durch Wasserdampfdestillation gewonnen. Hauptproduzent ist Spanien. Das Öl zeichnet sich durch einen intensiven phenolischen Geruch aus. Durch einmalige Destillation entsteht ein Rohprodukt, das durch Rektifizieren schließlich zum klaren, gereinigten Endprodukt wird. Hauptbestandteile sind Thymol und Carvacrol [5].

Es gibt für die Ölherstellung verschiedene Verfahren, die sich je nach Art und Gehalt der Ölmenge und der Pflanzenteile richten. Eine sehr schonende Methode, welche nur mehr in Südfrankreich zur Parfümherstellung verwendet wird, ist das Ölextraktionsverfahren (Enfleurage Verfahren). Hier werden die frischen Blüten auf eine fettangereicherte Glasplatte aufgebracht und einige Tage lang stengelassen. Danach wird mit einem Lösungsmittel das sich abgeschiedene Öl extrahiert.[4]

Eine weitere Methode ist die Lösungsmittlextraktion, welche bei Drogen mit geringer Ölausbeute verwendet wird. Hier wird mit Petrolether oder Benzol bei 50°C in einem Soxhlet Extraktor das Öl gewonnen.

Citrusöle werden durch Auspreß- oder andere mechanische Verfahren gewonnen. Es entsteht eine Öl-Wasser-Emulsion. Das Öl wird durch Destillation, Filtrieren, Dekantieren oder Zentrifugieren abgetrennt.

Bei den Destillationsverfahren unterscheidet man zwischen drei Methoden:

a) Wasser Destillation:

Hier wird das Öl mit dem Wasseranteil der Droge erhitzt, und das Öl abkondensiert.

b) Wasser-/Dampfdestillation:

Bei der Wasser-/Dampfdestillation, wird im ersten Schritt die Droge mazeriert und anschließend erhitzt. Dieses Verfahren liefert eine hohe Ausbeute, ist eher für unempfindliche Öle geeignet.

c) Dampfdestillation: Hier wird frisches Pflanzenmaterial im Vakuum bei 1 bar und 96°C destilliert.

Anschließend müssen alle gewonnenen Öle rektifiziert werden, um sie von geruchs- und geschmacksbeeinträchtigten Verbindungen zu reinigen [4].

5.2.1. Natürliche Öle

Man versteht in Medizin und Pharmazie unter natürlichen Ölen solche, die durch Wasserdampfdestillation oder durch Auspressen gewonnen werden. Einige Citrusöle kann man durch Auspressen von Pflanzenschalen gewinnen. In der heutigen Zeit spielen auch immer mehr synthetische Öle eine Rolle. Dabei unterscheidet man zwischen naturidenten oder rein synthetischen Ölen. Bei rein synthetischen Ölen besteht keine Verwandtschaft zum phytogenen Öl. Naturidente Öle sind nur als Monosubstanzen zugelassen wie z.B. Thymol, Vanillin oder Campher. Synthetische Öle findet man hauptsächlich in der Kosmetik wie z.B. Badesalze und Parfüms [5].

5.2.2. Extraktionsöle

Diese Methode wird vor allem bei Pflanzenmaterialien verwendet, die nur eine geringe Menge an ätherischen Öl oder sehr leicht flüchtige Duftstoffe enthalten. Extrahiert wird meistens mit Hexan, Dichlormethan, Aceton, Ethanol oder fetten Öle. Nach dem Verdunsten bleibt das Extraktionsöl übrig, dass nicht nur die gewollten Inhaltsstoffe, sondern auch lipophile Bestandteile enthält. Darum wird der Extrakt durch Chromatographie oder mit Ethanol

weiterbehandelt. Extraktionsöle ähneln im Geruch sehr der Ausgangspflanze [5].

5.2.3. Extrakte aus Ätherischen Öl Droge

Nicht zu verwechseln sind Extrakte aus Ätherischen Öl Drogen mit Extraktionsölen. Diese Extrakte werden meist für die Herstellung von Fertigarzneiwaren verwendet. Für die Extraktion werden Methanol/Wasser oder Ethanol/Wasser verwendet. Diese Gemische lösen lipophile und polare Inhaltsstoffe heraus. Anschließend wird eingeeengt und getrocknet. Durch die Walzen- oder Sprühtrocknung kann ätherisches Öl verloren gehen, weshalb auch manche Hersteller, bei destillativer Konzentrierung Öl einfangen, verkapseln und es so zusetzen. Da nach dem Einengen oft kein echtes ätherisches Öl mehr enthalten ist [5].

5.3. Qualitätsprüfung und Verfälschungen von Ätherischen Ölen

Ätherische Öle sind am häufigsten von Verfälschungen betroffen. Die Methoden der Verfälschung sind mischen mit:

- billigen, synthetischen Stoffen,
- verschiedenen Ölen, oder auch Anteile aus anderen Fraktionen,
- synthetischen Stoffen die der Hauptkomponente des Öls nachempfunden sind,
- oder einem synthetischen rekonstruierten Öl.

Es ist sehr schwierig nur alleine anhand der Arzneibuchprüfung festzustellen, ob das Öl verfälscht wurde oder nicht. Diese Methoden genügen nicht mehr, um Manipulationen zu erkennen. Die analytischen Daten wie z.B. Dichte oder Brechungsindex lassen sich sehr leicht nachahmen. Um diesen Problem vorzubeugen, müssen die Arzneibücher auf dem neuesten Stand der analytischen Methoden sein. Mittlerweile kann man anhand von zwei

Gesetzmäßigkeiten in der Biosynthese Öle auf ihre Echtheit überprüfen. Wir sprechen hier von der Enantiomere Selektivität und der Isotopendiskriminierung. Es können natürliche und enantiomerenreine Verbindungen und deren Racemate mit Hilfe von flüssig- oder gaschromatographischen Verfahren analysiert werden. Leider können Fälschungen mit ebenfalls isolierten enantiomerenreinen Verbindungen aus natürlichen Quellen, Produkte aus enantioselektiven Synthesen oder Verbindungen deren Isotopengehalt manipuliert wurde, nicht erkannt werden. Hierzu müsste die sogenannte IRMS (Isotope Ratio Mass Spectrometrie) oder die SNIF-NMR (Site Specific Natural Isotope Fraction-NMR) eingesetzt werden. Diese aufwendigen Verfahren sind vor allem dann angebracht, wenn es sich um teure Öle handelt, die besonders gefährdet sind verfälscht zu werden [5].

5.4. Chemische Zusammensetzung von Thymianöl

Die chemische Zusammensetzung von Thymianöl ist mittlerweile sehr gut erforscht. Besonders betrifft das die beiden Hauptkomponenten, das flüchtige Öl und die Sekundärprodukte, die Flavonoide. Diese beiden sind hauptverantwortlich für die pharmakologische Wirkung.

Früher wurde das Öl als toxisches Abfallprodukt der Pflanze angesehen, heute weiß man, dass es eine abwehrende Wirkung gegenüber Bakterienbefall und Insekten hat, und sich die Pflanze damit schützt. Weiters hat man auch die Vermutung, dass Terpene aus den Blättern einen verdrängenden Effekt gegenüber Pflanzen haben, die mit Thymian um den Platz konkurrieren.

Das ätherische Öl der *Lamiaceen* wird gern in der Lebensmittel-, Kosmetik- und Parfümindustrie sowie in der Pharmazeutischen Industrie verwendet. In der Tat produzieren alle *Thymus* Arten ätherisches Öl [6].

In den *Lamiaceen* ist das Öl in den glandulären schildförmigen Trichomen zu finden. Diese befinden sich an der epidermalen Oberfläche zu beiden Seiten

der Blätter. Die Ölzele besteht aus einer basalen Stielzelle und den darunterliegenden endodermalen Zellen. Das Öl wird in den Sekretzellen produziert und im subkutikular Raum gespeichert [6].

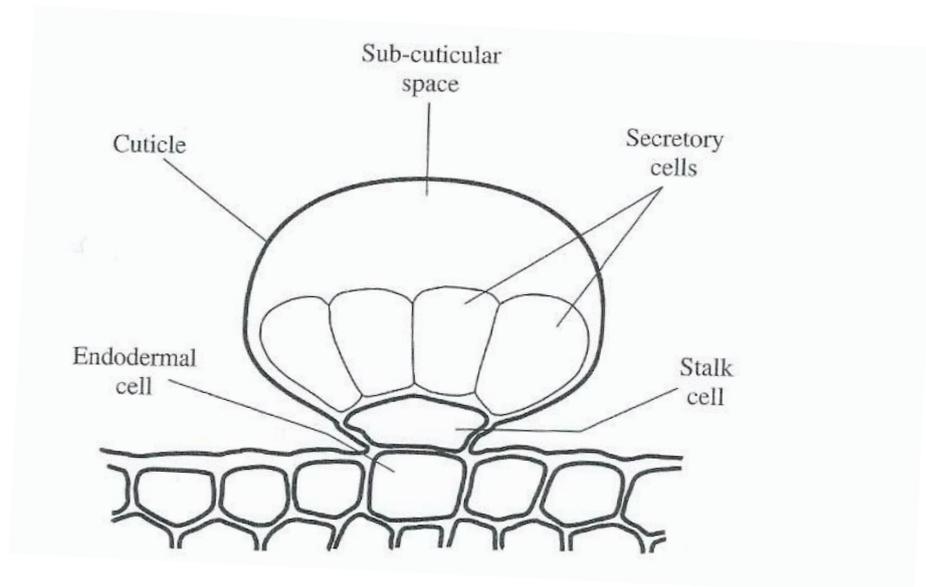


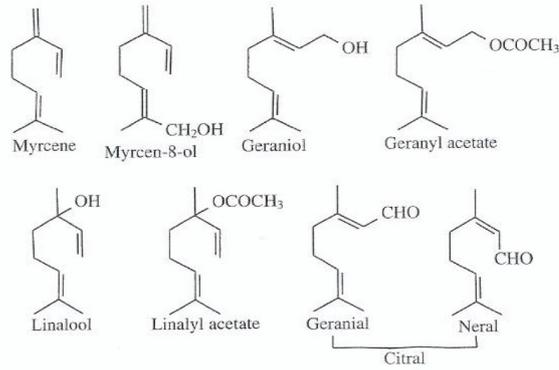
Abb. 12: Schema der Ölzele von *Thymus vulgaris*.

Der Genus *Thymus* besitzt insgesamt ca. 360 verschiedene flüchtige Komponenten. Davon sind 75% Terpene, diese sind wiederum aufgeteilt in 43% Monoterpene und 32% Sesquiterpene. Neben den Terpenen finden sich auch noch 17% nicht-terpenoide aliphatische Substanzen und 6% einfache Benzene [6].

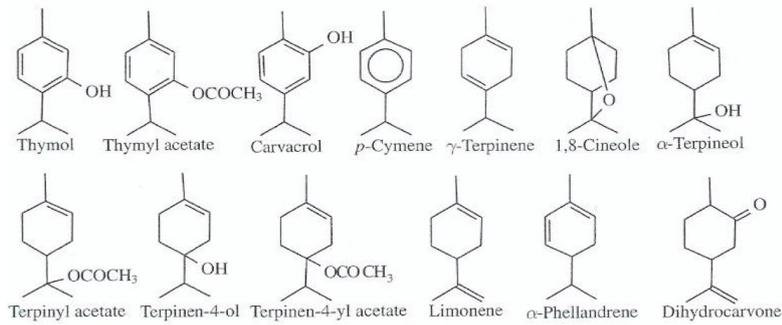
Monoterpene und Sesquiterpene:

Die meisten flüchtigen organischen Stoffe die im Öl entdeckt wurden, gehören zu den Monoterpenen und machen mehr als 90% aus. Sesquiterpene sind auch in einer sehr kleinen, fast vernachlässigbaren Menge vorhanden. Ca. 270 Terpene sind im Genus *Thymus* zu finden, jedoch ist das Vorkommen alleine nicht signifikant, es zählt vor allem der quantitative Aspekt [6].

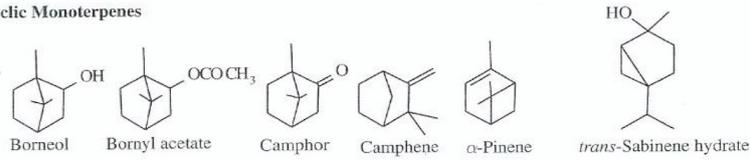
Acyclic Monoterpenes



Monocyclic Monoterpenes



Bicyclic Monoterpenes



Sesquiterpenes

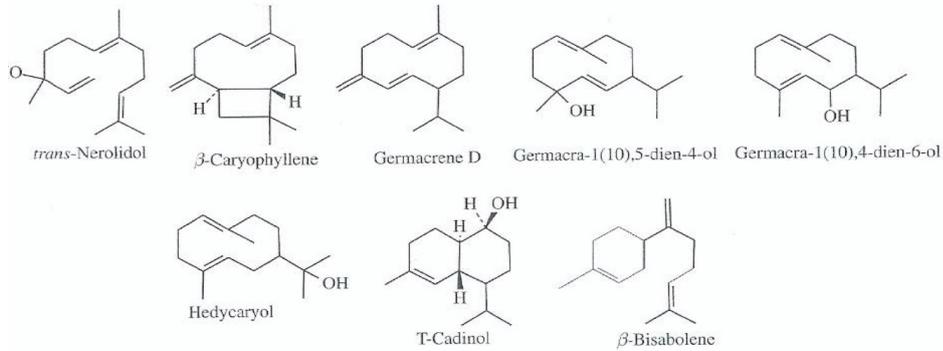


Abb. 13: Strukturformeln der wichtigsten Terpene.

Thymol und Carvacrol sind die Terpene mit größten Relevanz. Sie sind im Öl von 77 bzw. 73 verschiedenen Thymus Arten in einer Konzentration zwischen 20-50% zu finden.

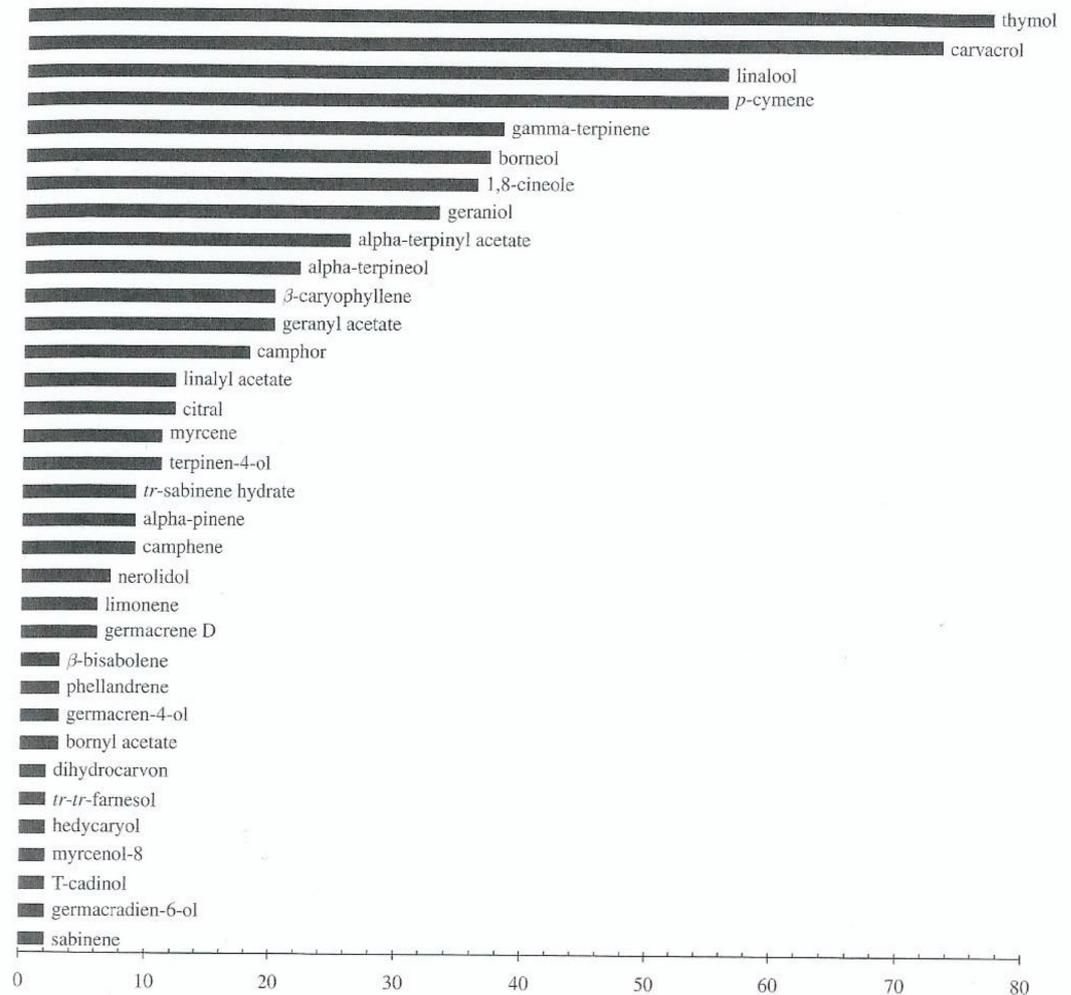


Abb. 14: Komponenten von Thymianöl nach ihrer Wichtigkeit.

Die Biosynthese von Mono- und Sesquiterpene wird in folgendem kurz beschrieben. Terpene bestehen aus einer Sequenz von zwei oder mehreren Isoprenoideinheiten (C_5H_8), die häufiger durch Kopf-Schwanz als durch Kopf-Kopf Kupplung entstehen. In den frühen Schritten der Synthese entstehen folgende Isoprenoideinheiten: IPP (Isopentenyl Diphosphat) und DMAPP (Dimethylallyl Diphosphat). Diese beiden Isoprenoide können auf zwei verschiedenen Wege entstehen:

1.) Der klassische Weg, der sogenannte Acetat/Mevalonat Weg, wobei 3 Moleküle Acetyl-CoA durch Acetyl-CoA-Acetyltransferase zu HMG-CoA fusioniert werden. Durch eine Reduktion von HMG-CoA entsteht dann

Mevalonsäure. Durch weitere Schritte entsteht dann letztendlich die Vorstufe IPP.

2.) Der Pyruvat/Glyceraldehyd-3-phosphat Weg der zu DMAPP führt. Es kommt zu einer Transketolase Reaktion wobei Pyruvat mit Glyceraldehyd-3-phosphat das C₅ Zwischenprodukt 1-Desoxy-d-Xylulose bildet und dann in weiteren Reduktions- und Dehydratationsschritten DMAPP bildet.

Die Kupplung von IPP und DMAPP führt zum C₁₀ Molekül Geranyl-Pyrophosphat (GPP), welches als Vorstufe für Monoterpene dient. Eine weitere Kupplung mit IPP führt zu Farnesyl-Pyrophosphat (FPP), die Vorstufe für Sesquiterpene [6].

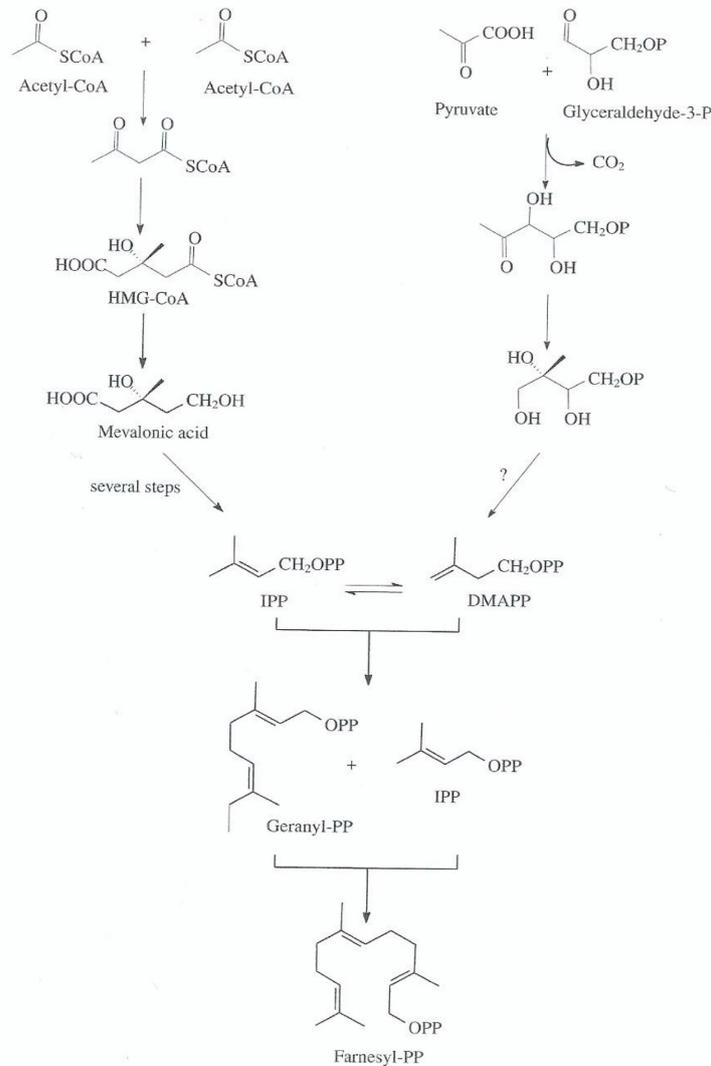


Abb. 15: Terpenoid Biosynthese. Linke Seite: Der klassische Weg und Rechte Seite: Der Pyruvat/Glyceraldehyd-3-Phosphat Weg.

Thymol und Carvacrol, als aromatische Monoterpene entstehen aus gamma-Terpinen, aus welchem die aromatische Vorstufe *p*-Cymen gebildet wird [6].

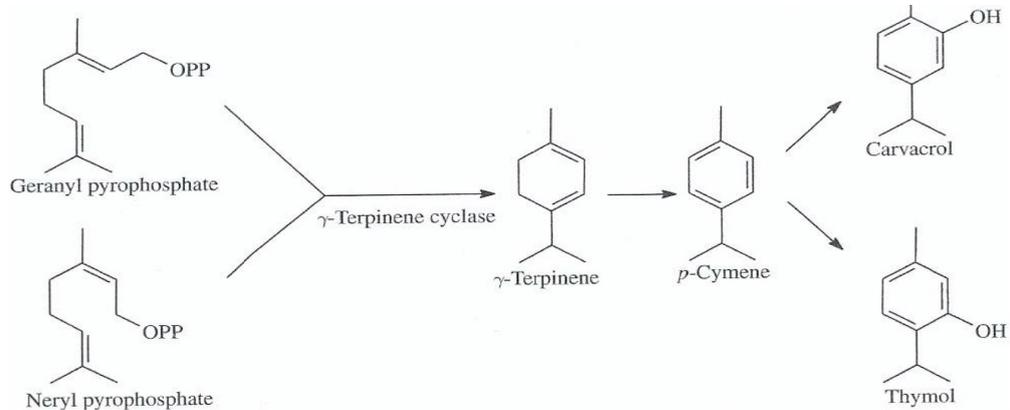


Abb. 16: Biosynthese von Thymol und Carvacrol

6. Arzneizubereitungen

Unter dem Begriff pflanzliche Arzneizubereitungen versteht man galenische Zubereitungen aus Pflanzenteilen. Die Pflanze wird dementsprechend verarbeitet, dass sie eingenommen werden kann. Im einfachsten Fall wird sie zerkleinert und z. B. als Tee verwendet [5].

Es gibt weitere Verfahren, die zu Droгенаuszügen führen. Die einfachste Form ist die Extraktion. Hier wird der Wirkstoff der Droge durch ein Extraktionsmittel (Menstrua) herausgelöst. Der dabei entstandene Droгенаuszug (Miscella) wird dann abgetrennt und man erhält gleich direkt die Arzneiform (Fluidextrakt). Der Fluidextrakt kann auch weiterverarbeitet werden. Die beiden wichtigsten Verfahren der Extraktion sind die Mazeration und die Perkolation [9].

6.1. Tinkturen

Tinkturen sind flüssige, ethanolische Extrakte die durch Mazeration oder Perkolation mit unterschiedlichen Ethanolkonzentrationen hergestellt werden. Sie können auch durch verdünnen bzw. lösen von Fluid- oder Trockenextrakten hergestellt werden. In der Monographie des Arzneibuches ist angegeben, dass 1 Teil Droge mit 10 Teilen Extraktionsmittel (bei empfindlichen Drogen) bzw. 1 Teil Droge mit 5 Teilen Extraktionsmittel zu verwenden ist [5].

6.2. Fluidextrakte

Fluidextrakte sind ähnlich wie Tinkturen, nur dass sie höher konzentriert sind. Im DAB 9 ist zu finden, dass aus 1 Teil Droge maximal 2 Teile Fluidextrakt gewonnen werden sollen [9]. Die Herstellungsverfahren für Fluidextrakte sind wie bei Tinkturen, die Mazeration und die Perkolation, mit geeigneten Alkohol oder Wasser. Weiters kann man sie auch durch Lösen von Dick- oder Trockenextrakten herstellen. Ein wesentlicher Unterschied zu Tinkturen besteht im Drogen-zu-Extrakt Verhältnis. Sie werden schon so eingestellt, dass sie bestimmten Anforderungen wie Lösungsmittelgehalt, Gehalt an Bestandteilen oder Trocknungsrückstand entsprechen. Fluidextrakte dienen entweder als Zwischenstufe für die weitere Verarbeitung oder sie können direkt als z.B. Saft verwendet werden [5].

6.3. Trockenextrakte

Ist eine feste Arzneiform die durch Einengen von flüssigen Arzneiformen entstehen. Man trocknet entweder vollständig oder bis zu einer Restfeuchte von 5% ein. Der Extrakt wird mit Hilfe von inerten Stoffen auf einen bestimmten Wirkstoffgehalt eingestellt. Im Wesentlichen gibt es zwei Arten von Trockenextrakt:

a) nativer Trockenextrakt ohne Zusatz von Hilfsstoffen.

b) mit Zusatz von Hilfsstoffen, der der Weiterverarbeitung dient.

Der Zusatz von Hilfsstoffen verbessert auch die physikalischen Eigenschaften des Trockenextrakts, wie z.B. die Rieselfähigkeit [5].

Trockenextrakte durchlaufen bei der Herstellung drei Phasen. Extraktion, Einengen und Trocknen.

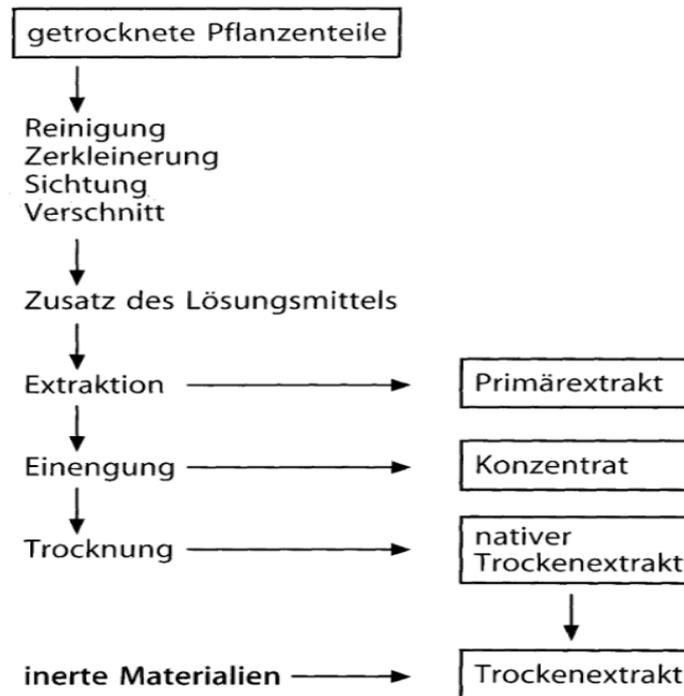


Abb. 17: Schematische Darstellung der Herstellung von Trockenextrakten.

Durch die Extraktion werden die Wirkstoffe mit Hilfe eines Extraktionsmittels, in den häufigsten Fällen ein Wasser-Ethanol Gemisch, aus der zerkleinerten Droge herausgelöst. Das Lösungsmittel löst die Wirkstoffe aus den zerstörten Zellen sowie aus den intakten Zellen heraus. Der Zerkleinerungsgrad der Droge spielt eine wesentliche Rolle und dieser ist auch für jeden Extraktionsvorgang genau angegeben.

Als zweiter Schritt folgt das Einengen des sogenannten Primärextrakts. Hier kommt es zu einer Konzentrierung der Wirkstoffe und es entsteht eine

zähflüssige Substanz. Bei diesem Vorgang wird der Primärextrakt erwärmt und das abgedampfte Lösungsmittel durch Kondensation abgeschieden. Hier ist es wichtig das die Temperatur nicht über 50°C steigt, da sonst empfindliche Wirkstoffe zerstört werden. Um diesen Vorgang so schonend wie möglich zu gestalten sollte auch die Verweildauer auf der Heizquelle so kurz wie möglich gehalten werden.

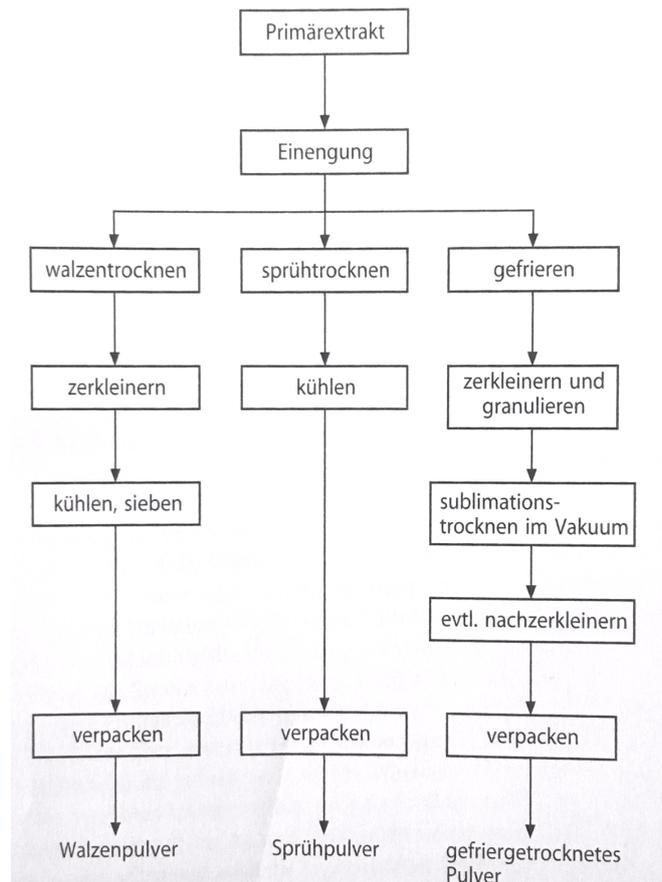


Abb. 18: Schematische Darstellung der Herstellung von Trockenextrakten nach 3 verschiedenen Verfahren.

Im nächsten Schritt erfolgt die Trocknung des eingeeengten Extrakts zu einem trockenen Produkt. Das Lösungsmittel wird bis auf einen definierten Grenzwert entfernt. Hier handelt es sich ebenfalls um eine Zwischenstufe, da Trockenextrakte meist zu weiteren Arzneispezialitäten weiterverarbeitet werden (z.B. Tabletten, Granulate, ...). Es gibt verschiedene Ansätze wie man die Trocknung vollzieht und hängt von dem jeweiligen Endprodukt ab.

Folgende Verfahren stehen zur Verfügung:

- Walzentrockner: Das flüssige Extrakt wird auf beheizte Walzen aufgebracht. Nach einer Umdrehung ist das Material getrocknet und kann von der Walze entfernt werden. Es ist ein kontinuierliches Verfahren wo jedoch hohe Temperaturen vorherrschen, die für thermolabile Stoffe ein Problem darstellen. Anschließend muss die Masse noch zerkleinert werden.
- Vakuumtrockner: Hier wird der Extrakt im Vakuum auf Bänder aufgetragen. Voraussetzung hierfür ist, dass der Extrakt fließ- und pumpfähig ist. Durch das Vakuum beginnt das Material leicht zu schäumen und wird über verschiedene Heizzonen getrocknet. Anschließend muss ebenfalls zerkleinert werden. Nachteil dieser Methode ist ein wesentlich höherer Zeitaufwand aber dafür ist die Temperaturbelastung geringer.
- Sprühtrocknung: Bei diesem sehr schonenden Verfahren wird der flüssige Extrakt bei hohen Temperaturen aber in einer sehr kurzen Zeit getrocknet. Man erhält in nur einem Schritt ein bereits pulveriges Material.
- Gefriertrocknung: Oder auch Lyophilisation genannt, ist ein geeignetes Verfahren für Stoffe die oxidationsempfindlich oder in Lösung instabil sind. Durch Sublimation, Entzug von Wasserdampf aus Eis, wird das Gut getrocknet. Dieses Verfahren ist vor allem für Ätherische Öle und schwerflüchtige Stoffe gut geeignet. Ein Nachteil ist, dass ein sehr großer Energieaufwand nötig ist und daher bei der Herstellung von pflanzlichen Extrakten eine eher untergeordnete Rolle spielt [5].

Der letzte Schritt ist die Zerkleinerung des getrockneten Extrakts. Außer bei der Sprühtrocknung fällt dieser Schritt weg, da der Extrakt bereits pulverförmig ist.

6.4. Wässrige Droгенаuszüge

Ebenfalls eine gebräuchliche Form von Droгенаuszügen sind die wässrigen Zubereitungen. Hier wird je nach Art der Droge entweder eine Abkochung (Decocta), ein Aufguss (Infus) oder ein Mazerat hergestellt. Wässrige Droгенаuszüge sind zum alsbaldigen Gebrauch bestimmt. Im Fall von Thymian wird dieser als Infus zubereitet, da es sich um eine Krautdroge handelt [9].

6.5. Verfahren

Mazeration:

Kann sowohl im Kleinen als auch im industriellen Maßstab vollzogen werden. Sie ist die am häufigste angewendete Extraktionsmethode. Es ist keine erschöpfende Extraktion möglich, was sich bei teuren Drogen nachteilig auswirkt. Es wird nur bis zum Konzentrationsausgleich extrahiert. Man kann auch den Konzentrationsausgleich beschleunigen, indem man Bewegung oder Wärme hineinbringt. In diesem Fall wird die Perkolation und die Gegenstromextraktion bevorzugt [9, 12].

Perkolation:

Die Perkolation ist ein erschöpfendes Mazerationsverfahren, wo das Konzentrationsgefälle zwischen Droge und Extraktionsflüssigkeit ständig aufrechterhalten werden muss. Das erfolgt in der Regel durch Zugabe von frischem Extraktionsmittel. Da es sich um einen Diffusionsvorgang handelt, und die Wirkstoffe vom Ort der höheren Konzentration (Droge) zum Ort der niedrigeren Konzentration wandern (Extraktionsflüssigkeit), stellt sich durch die ständige Lösungsmittelzugabe nie ein Gleichgewicht ein. Dadurch kann die Droge vollständig extrahiert werden. Die Perkolation wird folgendermaßen durchgeführt. Die zerkleinerte Droge wird mit der Extraktionsflüssigkeit angefeuchtet, vorgequollen und anschließend in den Perkolator gefüllt. Dieser

Schritt ist notwendig um ein Zerplatzen des Perkolators durch aufquellende Drogen zu verhindern. Danach wird die Droge mit einem Filterpapier abgedeckt, damit keine Partikel in die Extraktionsflüssigkeit aufsteigen können. Das Extraktionsmittel wird zugegeben und bei geschlossenem Hahn 24 Stunden stengelassen. Die Perkolation wird mit einer Tropfgeschwindigkeit von 1ml/min. durchgeführt und ist beendet sobald die vorgegebene Menge an Perkolat erreicht ist. Der Drogenrückstand wird ausgepresst und die Flüssigkeit mit dem Perkolat vermischt.

Um das Verfahren zu beschleunigen gibt es die Möglichkeit mit Über- oder Unterdruck zu arbeiten. In diesem Fall spricht man dann von Dia- und Evakolation [12, 13].

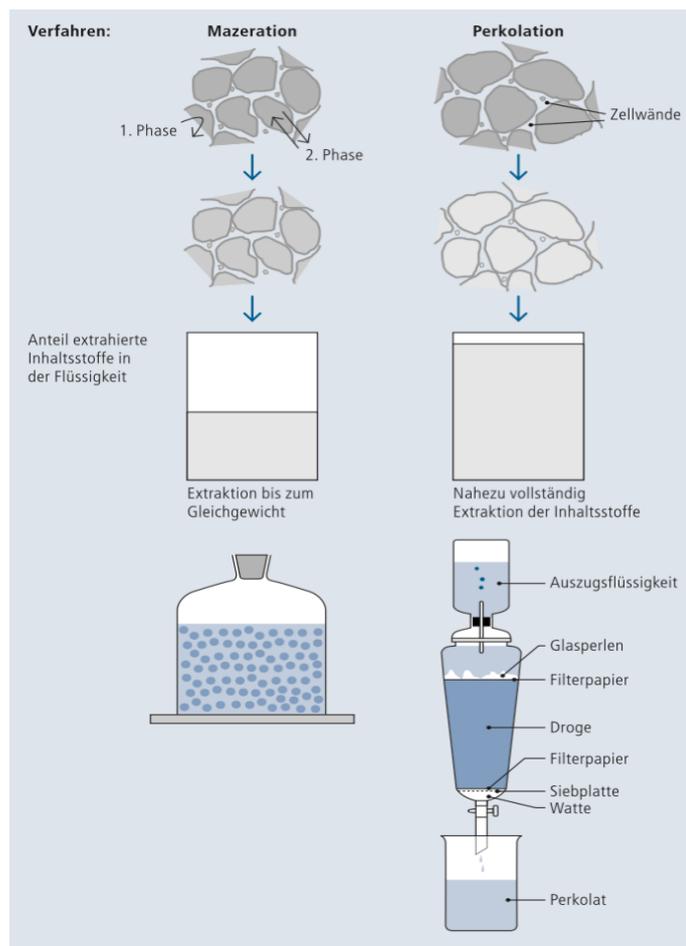


Abb. 19: Perkolation vgl. Mazeration

Wirbel(Turbo)-Extraktion:

Bei der Wirbelextraktion wird die Droge im Extraktionsmittel mit einem hochtourigen Mixer bzw. Homogenisator verwirbelt. Diese Methode hat einen wesentlich geringeren Zeitaufwand als die herkömmliche Mazeration. Durch die Scherkräfte wird die Droge noch feiner zerkleinert, sodass die Inhaltsstoffe noch leichter rausdiffundieren können. Durch diese Kräfte kommt es auch zu einer Temperaturentwicklung die bei thermolabilen Drogen ein Problem darstellt. Um dies zu verhindern muss der Prozess entweder unterbrochen oder das Mazerationsgemisch gekühlt werden. Dadurch, dass die Droge sehr stark zerkleinert wurde, kann die Miscella nur durch Filtration, Sedimentation oder Zentrifugation abgetrennt werden [9].

7. Qualitätsanforderungen an Fertigarzneimittel aus pflanzlichen Material

7.1. Good Manufacturing Practice (GMP) nach WHO Guidelines

Durch den weltweit stark wachsenden Markt von pflanzlichen Arzneimitteln, ist die Sicherheit und die Qualität eines der wichtigsten Kriterien für die globalen Gesundheitsorganisationen geworden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der pflanzlichen Arzneien ist stark abhängig von der Qualität der Ausgangsmaterialien und es ist wesentlich schwieriger die Qualitätsstandards für pflanzliche Arzneimittel zu gewährleisten als für synthetische.

Darum hat die Welt-Gesundheits-Organisation WHO erstmals 1996 eine „Good Manufacturing Practice“ (GMP) Guideline zur Produktion von Pflanzlichen Endprodukten herausgegeben. Diese Guideline enthält die Kernanforderungen zur Produktion, um Qualitätsstandards zu sichern. Zu diesem Zeitpunkt hatten noch nicht sehr viele Mitgliedstaaten ein solches Dokument, sondern nur Anleitungen für technische Belange. Im Laufe der Jahre haben immer mehr Staaten dann ihre eigenen GMP Guidelines entwickelt, was die WHO dazu bewog eine überarbeitete Version 2006 zu publizieren.

Wie schon erwähnt ist es für pflanzliche Arzneimittel wesentlich schwieriger einheitliche Standards zu schaffen, als für synthetische Arzneimittel. Bei synthetischen Arzneimitteln gibt es reproduzierbare Herstellungstechniken und Prozedere. Im Gegensatz zu pflanzlichen, die aus natürlichen Quellen entstehen und daher von geographischen oder anderen Faktoren beeinflusst sein können. Des Weiteren sind auch die Verarbeitungstechniken unterschiedlich und variieren je nach Anforderung sehr stark. Wegen der Komplexität von natürlichen Pflanzenmaterial und die starke Variabilität bei kultivierten Pflanzen, die Möglichkeiten der Kontamination mit toxischen Pflanzen, der manchmal geringe Gehalt an aktiven Wirkstoffen, der Anbau und

die primäre Weiterverarbeitung nach der Ernte, haben direkten Einfluss auf die Qualität des fertigen Arzneimittels.

Die WHO GMP Guideline teilt sich in 2 Sektionen auf:

Section 1: WHO good manufacturing practices (GMP): updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines

Section 2: WHO good manufacturing practices (GMP): main principles for pharmaceutical products

Die wichtigsten Inhaltspunkte der WHO GMP Guideline Sektion 1 und Sektion 2 werden nun im folgenden Kapitel erläutert.

- *Qualitätssicherung in der Herstellung:* Das Prinzip der Qualitätskontrolle ist ein weitreichendes Konzept, welches alle individuellen Punkte, die die Qualität des Arzneimittels beeinflussen, zusammenfasst. Es ist die Gesamtheit einer Vielzahl von Handlungen, die für das Produkt und seine Verwendung eine einheitliche Qualität garantieren. GMP ist daher zur Qualitätssicherung ein Teil davon. Folgende Punkte sichern für den Hersteller ein Qualitätssicherungssystem:
- Das pharmazeutische Produkt wird entwickelt und hergestellt, sodass die Anforderungen von GMP, GLP (Good Labor Practice) oder GCP (Good Clinical Practice) erfüllt werden können.
- Produktion und Kontrolloperationen sollen in schriftlicher Form vorliegen und eventuell an GMP Anforderungen angepasst werden.
- Aufsichtspflichten müssen in einer Arbeitsbeschreibung klar ersichtlich sein.
- Es sollen Vereinbarungen bezüglich Herstellung, Vertrieb und der Verwendung des richtigen Materials bestehen.
- Es müssen ständig Kontrollen zum Startmaterial, zu Zwischenprodukten, Bulkprodukten und anderen In-Prozess Kontrollen, Kalibrierungen und Validierungen stattfinden.
- Das Produkt wird nach den Vorgaben korrekt hergestellt und geprüft.

- Bevor das Produkt verkauft werden kann, muss es von autorisierten Personen auf die Anforderungen der Behörde und anderen Regularien geprüft werden und dem entsprechen.
- Es müssen Vereinbarungen mit jeder Partei, die mit dem Produkt in Kontakt kommt gegeben sein, damit die Lebenszeit des Produkts gesichert ist.
- Das System der Selbstinspektion bzw. internen Audits garantiert eine ständige Überprüfung der Effektivität und der Eignung des Qualitätssicherungssystems.
- Abweichungen werden gemeldet, verfolgt und dokumentiert.
- Es gibt ein System der erlaubten Änderungen, welches einen Einfluss auf die Qualität haben kann.
- Es sollte eine regelmäßige Evaluierung der Qualität des pharmazeutischen Produkts stattfinden. Grund dafür ist die Konsistenz des Prozesses bzw. dessen ständige Verbesserung zu prüfen.

Der Hersteller übernimmt die Verantwortung für die Qualität und muss entsprechend der Anforderungen zur Zulassung agieren, um keine Patienten in Gefahr zu bringen. Daher soll er ein verlässliches Qualitätssicherungssystem etablieren, dass die Punkte von GMP integriert. Das System sollte vollständig dokumentiert sein und auch effektiv überwacht werden. Um ein funktionierendes System zu haben, sollte das Personal kompetent, das Equipment und die Gegebenheiten adäquat sein.

- *Good Manufacturing Practice für pflanzliche Arzneimittel:* GMP ist der Teil der Qualitätssicherung der garantiert, dass das Produkt für seine Bestimmung und nach den rechtlichen Anforderungen hergestellt und kontrolliert wird. GMP zielt darauf ab, jegliche Risiken zu minimieren und eliminieren. Die häufigsten Risiken sind Verwechslungen und Vermischungen.

Folgende Punkte beschreiben dies genauer:

- Alle Herstellungsprozesse sind klar definiert und werden systematisch begutachtet, ob pharmazeutische das Produkt konsistent erzeugt wurde und die entsprechende Qualität nach den Spezifikationen aufweist.
- Qualifikationen und Validationen werden durchgeführt.
- Alle notwendigen Ressourcen zur Verfügung gestellt: wie z.B. qualifiziertes, trainiertes Personal, adäquater Platz und Räumlichkeiten, geeignetes Equipment, Material, Container, Labels, bewilligte Prozesse und Anweisungen, geeignete Lager- und Transportbedingungen und geeignetes Personal, Labors für In-Prozess Kontrollen.

In der GMP Guideline für pflanzliche pharmazeutische Produkte ist des Weiteren noch definiert, wo der erste kritische Schritt der Produktion beginnt und die GMP Guidelines somit in Kraft treten. Dies gilt für Produkte die ausschließlich aus zerkleinerten bzw. gemahlten Material entstehen.

- *Hygiene:* Im Allgemeinen ist verlangt, dass ein hohes Maß an Hygiene bei Personal, Räumlichkeiten, Equipment und Material vorliegt, um einen sauberen und kontaminationsfreien Herstellungsprozess zu gewährleisten. Jegliche Kontaminationsquelle muss sofort eliminiert werden.

Aufgrund der Herkunft von pflanzlichen Material, besteht die Gefahr der mikrobiellen Kontamination. Auch im Laufe der Ernte oder weiterer Verarbeitungsschritte kann es zur Kontamination kommen. Darum ist ein hohes Maß an Hygiene zu gewährleisten. Verwendetes Wasser sollte ebenfalls genauen Kontrollen unterliegen und entstandener Müll sofort und regelmäßig entsorgt werden.

- *Qualifizierung und Validierung:* Folgende Aspekte sind in den allgemeinen GMP Guidelines festgelegt. Jeder pharmazeutische Betrieb sollte nachweisen welche Qualifizierungs- und Validierungsarbeit notwendig ist, um zu beweisen, dass kritischen Schritte im Prozess genau überwacht werden. Die Kerninformation der Qualifizierungs- und Validierungsprozesse sollte genau im Master Validierungsplan definiert und dokumentiert sein.

Folgende Punkte sollte unbedingt dokumentiert sein:

- Örtlichkeiten, Equipment und Prozesse sind nach GMP Anforderungen designed: DQ, Design Qualification.
- Örtlichkeiten, Equipment und Prozesse wurden gebaut und installiert in Abstimmung mit der DQ: IQ, Installation Qualification.
- Örtlichkeiten, Equipment und Prozesse operieren nach der DQ: OP, Operational Qualification.
- Ein spezifischer Herstellungsprozess der gleichbleibenden Qualität bei der Herstellung des Produktes: Prozessvalidierung oder auch PQ, Performance Qualification.

Jegliche Veränderungen der Prozesse oder Aspekte der Produktion, welche die Qualität beeinflussen, müssen sorgfältig dokumentiert sein. Validierung und Qualifizierung sind ein laufender Prozess und sollten nicht nur von Zeit zu Zeit durchgeführt werden.

Qualifizierung der Anlagen und Prozessvalidierung sind wichtige Schritte für Pflanzliche Arzneimittel mit unbekanntem Wirkstoffen. Es muss die Reproduzierbarkeit der Produktionsschritte gegeben, und dadurch eine Konsistenz der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen den Batches gewährleistet sein. Die Dokumentation sollte kritische Prozessschritte, Faktoren, Akzeptanzkriterien, Validierungstypen und die Anzahl der Produktionsläufe beschreiben. Ein formales *Change Control System* sollte etabliert werden, um potentielle Effekte von Veränderungen im Produktionsprozess evaluieren zu können, die Auswirkungen auf Qualität und auf die wirksamen Bestandteile haben könnten.

- *Produktreklamationen*: Die betreffende Person die sich damit befasst muss ausreichend trainiert sein. Es gibt zwei Arten von Reklamationen:
Qualitative Mängel und Nebenwirkungen.
Qualitätsmängel werden verursacht durch Fehlerquellen während der Produktion. Diesen sollte auf den Grund gegangen werden und behoben. Diese

Vorgänge müssen auch ausreichend dokumentiert werden. Nebenwirkungsreaktionen müssen an nationale bzw. internationale Behörden gemeldet und in separaten Datenbank verwaltet werden. In jedem Fall ist eine Ursachensuche notwendig, ob es sich um einen Qualitätsmangel handelt oder ob es bereits in der Literatur etwaige Vorfälle schon gab. Eine Dokumentation ist in jedem Fall notwendig genauso wie das Führen und Warten einer Pharmakovigilanz Datenbank.

- *Produktrückruf:* Es sollte ein System vorhanden sein, das einen schnellen Rückruf des Produkts vom Markt ermöglicht. Eine Person sollte mit den Anforderungen und dem Rückrufprozess vertraut sein und alle erforderlichen Schritte einleiten. Behörden müssen umgehend informiert werden.
- *Vertragspartner:* Vertragspartner sollten ebenfalls adäquate Gegebenheiten zur Produktion von Arzneimitteln haben und nach GMP arbeiten zu können. Um Missverständnisse zu vermeiden sollte alles vertraglich genau geregelt sein. Ebenfalls sollte der Auftraggeber jederzeit die Möglichkeit haben Audits beim Vertragspartner durchzuführen.
- *Selbstinspektion:* Sinn der Selbstinspektion ist es zu evaluieren, ob der Hersteller sich nach allen Aspekten von GMP während des Herstellungsprozesses und bei der Qualitätssicherung richtet. Dieses Programm dient dazu Fehler zu entdecken und darauf korrektiv zu reagieren. Selbstinspektionen sollten routinemäßig durchgeführt werden und/oder zu speziellen Anlässen, falls sich eine Behörde ankündigt. Alle korrigierten Maßnahmen sollten umgesetzt und dokumentiert werden. Ein Follow-up sollte folgen, um zu sehen ob die Maßnahmen umgesetzt wurden. Mindestens ein Mitarbeiter sollte fundierte Kenntnisse zur Herstellung pflanzlicher Arzneimittel haben.
Es sollte auch eine Checkliste geführt werden welche Punkte zu kontrollieren sind. In der Regel sollte man sich an die in den GMP Guidelines definierten Punkte halten.

- *Personal:* Die Qualität und die Sicherheit eines Arzneimittels ist abhängig von den Personen, die damit arbeiten. Darum ist es wichtig, dass das Personal so geschult ist, dass sie die Anforderungen der Herstellung bewerkstelligen können. Der Hersteller muss dafür sorgen, dass er ausreichend Personal hat, um Schlüsselpositionen zu besetzen. Diese Schlüsselpositionen (*Key Personnel*) ist verantwortlich für einen reibungslosen Ablauf und soll unabhängig voneinander, Produktion und Qualitätskontrolle beaufsichtigen. Diese Positionen sind Vollzeit zu besetzen und eine entsprechende Ausbildung vorzuweisen. In der GMP Guideline sind die genauen Aufgaben für Schlüsselpersonal sowie für autorisierte Personen angeführt. Freigaben sollten nur von geschultem Personal gemacht werden.
- *Training:* Das Personal muss ausreichend in Basiswissen und GMP Praxis sowie in folgenden Bereichen trainiert sein: Pharmazeutische Technologie, Hygiene, Botanik, Phytochemie, Pharmakognosie, Mikrobiologie und andere verwandten Gebieten. Trainingsdokumentation muss vorliegen und es sollte auch regelmäßig der Wissenstand überprüft werden.
- *Personalhygiene:* Alle Personen, die in Produktion tätig sind oder mit Material in Berührung kommen, sollen ein hohes Maß an Hygiene vorweisen. Mitarbeiter müssen daraufhin ausreichend geschult werden. Bei infektiösen Krankheiten sollen Mitarbeiter von der Arbeit entfernt werden. Schulungsunterlagen sollen vorliegen. Ebenfalls muss aber auch der Mitarbeiter vor toxischem Material geschützt werden.
- *Räumlichkeiten:* Die Räumlichkeiten sollen so gestaltet sein, dass sie den Ansprüchen der zu produzierenden Ware entsprechen. Sollen im guten Zustand und sauber sein. Jede Verschmutzung sollte vermieden werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Material und Räumlichkeiten müssen ordentlich beschriftet sein, um Verwechslungen zu vermeiden. Material sollte nach seinen Ansprüchen gelagert werden (frisches Material zwischen 2-8°C und gefrorenes Material bei -18°C). Es sollte auch darauf geachtet werden, dass es

zu keiner Schimmelbildung kommt und für ausreichende Durchlüftung gesorgt werden. Material soll nach dem FIFO-Prinzip verarbeitet werden („*First in, First out*“).

In der Produktionsstätte liegt besonders der Fokus auf Materialien die stark stauben, bzw. die Hitze benötigen oder gekocht werden, hier sollte eine gute Belüftung vorhanden sein.

Für Nebengebäude, Lager- Wiege-, Produktions-und Qualitätskontrollräume sind in der WHO GMP Guideline unter Punkt 12 jeweils noch genauere Angaben, was bei diesen im Speziellen noch zu beachten ist.

- *Ausrüstung:* Das Equipment muss ebenfalls so platziert, konstruiert oder adaptiert sein, damit es den Anforderungen für das zu verarbeitende Produkt entspricht. Einer der wichtigsten Punkte die in den WHO GMP Guidelines diskutiert wird, Equipment so zu verwenden, dass es zu keinen Verwechslungen bzw. Kreuzkontaminationen kommt.

Verarbeitung von pflanzlichen Material verursacht Staub, was zur Kreuzkontamination bzw. auch zu mikrobiologischen Verunreinigungen führen kann. Das benützte Equipment sollte immer gut gereinigt sein. Bevorzugt werden Vakuum- oder Nassreinigung. Das Material des Equipments sollte inert und wenn möglich nicht aus Holz sein. Falls es aus traditionellen Gründen notwendig ist Holzausrüstung zu verwenden, sollte besonderes Augenmerk auf die Reinigung gelegt und das Material nicht für verschiedene Zwecke verwendet werden.

- *Material:* Hauptaufgabe eines pharmazeutischen Betriebs ist es, ein Produkt für den Patienten herzustellen aus einer Kombination von Materialien. Dies umfasst: Startmaterial, Verpackungsmaterial, Lösungsmittel, Gase, Hilfsmittel, Reagenzien und Beschriftung. In der Guideline wird sehr genau darauf Bezug genommen wie man mit Start-, Abfall-, Bulkmaterial und auch mit Produktrückrufen sowie mit Produktretouren umzugehen hat. Damit es zu keinen Verwechslungen kommt muss alles separat gelagert und bearbeitet werden.

Ebenfalls fällt unter die Kategorie Material: Reagenzien, Kulturmedien und auch Referenzstandards. Diese sollten ebenfalls nur für bestimmte Zwecke verwendet werden und ausreichend beschriftet sein.

Ankommendes Pflanzenmaterial sollte in Quarantäne gelagert werden bevor es verarbeitet wird.

- *Dokumentation:* Gute Dokumentation ist ein essentieller Teil der Qualitätssicherung. Das Ziel ist Spezifikationen und Prozesse für Materialien und alle Herstellungsmethoden zu definieren, damit das Personal genau weiß, wann es wie etwas zu machen hat. Ebenfalls muss auch autorisiertes Personal die notwendigsten und wichtigen Informationen erhalten um Chargen freizugeben. Alles was je in der Produktion gemacht wurde muss identifizierbar und nachvollziehbar sein. Somit kann man Fehlern nachgehen, diese aufzudecken und dementsprechend handeln. Es ist jeden Hersteller selbst überlassen wie er seine Dokumentation führt. Es sollen nur alle wichtigen Informationen ersichtlich sein. So kann der Hersteller in sogenannten SOPs (*Standard Operating Procedures*) genau festlegen, in welchen Bereichen wie gearbeitet werden muss. In folgenden Bereichen sollten SOPs vorliegen:
 - Equipment und Validierung
 - Analytische Methoden und Validierung
 - Instandhaltung, Sauberkeit, Hygiene
 - Trainings, Personalbelange wie z.B: Arbeitskleidung, Hygiene.
 - Umweltmonitoring
 - Schädlingsbekämpfung
 - Produktrückrufe
 - Retouren
 - Lieferungen von Material

Für pflanzliche Arzneimittel gibt es noch genauere Dokumentationsempfehlungen als bei synthetischen Arzneimittel. Die Spezifikationen für pflanzliches Startmaterial, pflanzliche Zubereitungen und für pflanzliche Fertigprodukte, sollten noch genauer und ausführlicher sein, um

die Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten. Eine konsistente Qualität kann nur sein, wenn die Charakterisierung der Materialien sehr detailliert erfolgt. In manchen Fällen ist es sogar notwendig auch Informationen über Samenauswahl, Aspekte der Kultivierung und Ernte zu dokumentieren um eine genau Spezifikation zu bekommen. Zusätzlich zu den allgemeinen Dokumentationspunkten sollte bei pflanzlichen Arzneimittel noch folgendes ersichtlich sein:

Pflanzenmaterial:

- Vollständiger botanischer Name und therapeutische Verwendung.
- Details über die Herkunft der Pflanze (Land, Region), ob es eine Wildsammlung oder eine kultivierte Pflanze ist, Methode des Anbaus, Erntebedingungen (Wetter), ob Pflanzenschutzmittel verwendet wurden. Diese Informationen finden sich in GACP Guidelines der WHO wieder.
- Welche Teile der Pflanze werden verwendet bzw. wird die gesamte Pflanze verwendet. Wenn die Pflanze getrocknet wird, sollte auch die Art der Trocknung dokumentiert sein.
- Eine makro- und mikroskopische Beschreibung.
- Identifikationstest und welcher Marker verwendet wurde für die aktive Substanz. Marker sollte vorhanden sein um eventuell nachprüfen zu können.
- Geeignete Methode zur Identifikation von Pflanzenschutzmittel und die Angabe der Akzeptanzkriterien.
- Tests für toxische und mikrobiologische Verunreinigungen.
- Referenzangaben zu Monographien in Pharmakopöen.

Wenn Material den oben genannten nicht entspricht sollte es auch Vorgaben geben zur Entsorgung und Zwischenlagerung. Wenn das Material von genetisch veränderten Ursprung stammt müssen nationale Regelungen eingehalten werden.

Pflanzliche Fertigprodukte:

- Test für mikrobiologische Kontamination und auch andere toxische Verunreinigungen.
- Angaben zur Gewicht, Löslichkeit, Viskosität, Zerfallszeiten, Konsistenz,
- Angaben zu Farbe, Form, Größe, Anzahl, Textur und Geruch.
- Trocknungsverlust oder Restfeuchte.
- Identitätstest von relevanten Substanzen.
- Quantitative Angaben zu relevanten Inhaltsstoffen und die analytische Methode.
- Limit Tests für Rückstände (z.B. Lösungsmittel).

Die Kontrolltests und Spezifikationen für ein pflanzliches Fertigprodukt sollten quantitative und qualitative Bestimmung der Hauptsubstanz zulassen. Wenn die therapeutische Aktivität des Inhaltsstoffs bekannt ist, sollte das in der Dokumentation erwähnt werden. Wenn sie nicht bekannt ist, weil es sich um eine Komplexmischung handelt, sollte der wichtigste Bestandteil als Marker hergenommen werden. In beiden Fällen müssen Methoden der Spezifikation definiert werden. Falls die therapeutische Aktivität der Bestandteile nicht quantitativ bestimmt werden kann, sollte die Spezifikation auf der Bestimmung des Markers basieren.

Verarbeitungsanweisungen:

Die einzelnen Verarbeitungsschritte am Pflanzenmaterial wie z.B. Trocknen, mahlen, zerkleinern und sieben werden hier beschrieben. Es sollten zeitlich Angaben und auch z.B. Trocknungstemperaturen angegeben werden.

- *Good Practice in der Produktion:* Dazu da um Sicherheit und Wirksamkeit von Komplexmischungen biologischen Ursprung zu definieren.

In dieser Sektion wird definiert, wann der erste kritische Schritt der Produktion beginnt und die GMP Guidelines greifen. Hier ist zu beachten, um was es in der Produktion geht. Der erste Schritt kann bereits bei Ernte oder Kultivierung stattfinden, hier sind dann andere Guidelines wie GACP einzuhalten. Es kann

auch der erste Schritt zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen, je nachdem welches Endprodukt man produzieren will. Hier ist dann die GMP Guideline einzuhalten.

- *Good Practice in der Qualitätskontrolle:*

Personal das Qualitätstests durchführt muss ausreichend auf die pflanzlichen Materialien bzw. Inhaltsstoffe geschult sein. Es empfiehlt sich an die WHO Guideline „Quality control methods for medicinal plant material“ zu halten. Folgende wichtige Punkte sind in der Guten Praxis für Qualitätssicherung zu beachten: Es werden Proben der fertigen Produkte bzw. des Pflanzenmaterials gezogen, um auf die Identität und Qualität zu prüfen. Da es sich bei Pflanzen um ein sehr heterogenes Material handelt, ist es notwendig das die prüfende Person ein genaues Wissen aufweist. Die wichtigsten Punkte und das Minimum auf das geprüft werden soll sind: die einzelnen Inhaltsstoffe oder zumindest die Gruppe, welche die Aktivität aufweist. Verwendete Methoden könnten physikalische, makroskopische oder mikroskopische sein. Auch chromatographische oder chemische Methoden können zu Identifikation verwendet werden.

Genauso müssen auch Stabilitätstest durchgeführt werden, um die Haltbarkeit des pflanzlichen Arzneimittels unter bestimmten Lagerbedingungen zu gewährleisten. Beim Verpackungsmaterial und beim Labeling sind auch Vorgaben die tunlichst eingehalten werden sollen, um Verwechslungen zu vermeiden [14].

7.2. Good Manufacturing Practice (GMP) nach EMEA Guidelines

In Europa wird durch die EMEA folgendes Dokument zur Einhaltung der GMP Guidelines zur Verfügung gestellt. Das Dokument teilt sich in 3 Teile auf: EudraLex, Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use,

- Part I: Basic Requirements for medicinal Products

- Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Material.
- Part III: GMP zugehörige Themen, die näherer Erklärung bedürfen.

Das Kapitel 1 im Part I beschäftigt sich ausschließlich und im Detail mit dem Qualitätsmanagement bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten.

Die weiteren Kapitel umfassen:

- Personal
- Örtlichkeiten und Equipment
- Dokumentation
- Produktion
- Qualitätskontrolle
- Ausgelagerte Aktivitäten (Vertragspartner)
- Reklamationen und Produktrückrufe
- Selbstinspektion

Der Part II wurde im November 2000 als Annex 18 im GMP Guide, welcher die ICH Q7A Regeln widerspiegelt, veröffentlicht und wurde nur auf freiwilliger Basis verwendet. Schließlich wurde dann im Artikel 46 der Direktive 2002/83/EC und im Artikel 50 der Direktive 2001/83/EC, die später durch die Direktive 2004/27/EC und 2004/28/EC ersetzt wurden, eine verpflichtende GMP Regelung für Hersteller von Arzneimittel aus aktivem Startmaterial erstellt. Diese Direktiven besagen, dass die GMP Prinzipien in einer detaillierten Guideline zusammengefasst werden sollen, worauf sich schließlich die Mitgliedstaaten geeinigt haben und es wurde der Annex 18 durch den Part II des GMP Guides ersetzt.

Folgende 19 Punkte sind in dem EMEA GMP Guide Part II abgedeckt:

- Qualitätsmanagement
- Personal
- Gebäude und Anlagen
- Equipment

- Dokumentation
- Material Management
- Produktion und In-Prozess Kontrollen
- Verpackung und Identifikation von aktiven Substanzen und Zwischenprodukten
- Lagerung und Verteilung
- Laborkontrollen
- Validierung
- Change Control
- Verwerfung und Wiederverwendung von Material
- Beschwerden und Rückruf
- Vertragspartner (inkl. Labor)
- Händler, Logistiker, Wiederverpacker und Relabellers
- Spezielle Anweisung für Produkte hergestellt aus Zell Kulturen und Fermentation
- Produkte die in klinischen Studien verwendet werden

Die drei letzten Punkte der EMEA Guideline gehen ins Detail mit Händlern, die nicht selbst Hersteller sind, mit Produkten aus Zellkulturen und Fermentation und mit der Handhabung in klinischen Studien.

Punkt 17 der EMEA Guideline beschäftigt sich mit Händlern, Wiederverpackern, Relabeller und Logistiker. Hier ist ebenfalls angemerkt, dass diese Vertragspartner nach den GMP Vorgaben zu arbeiten haben und folgende Punkte beachten müssen:

Die Rückverfolgbarkeit und Transparenz von vertriebenen pflanzlichen Arzneimitteln und auch Zwischenprodukten muss gegeben sein. Folgende Punkte sind zu dokumentieren:

- Identifikation des Originalherstellers
- Adresse des Originalherstellers
- Bestellungen
- Transportdokumente

- Empfangsbestätigungen
- Name oder Bezeichnung des Produkts
- Hersteller Batch Nummer
- Transportdokumente
- Analysenzertifikate des Originalhersteller
- Ablaufdatum bzw. Datum des Retests

Punkt 18 ist in den WHO Guidelines nur minimal aufgeführt und wird nur von der EMEA Guidelines genauer behandelt. Dieser Punkt richtet sich vor allem an Material, das durch Zellkulturen oder Fermentation entstanden ist. Da diese Vorgaben im Inhalt der EMEA GMP Guideline nicht enthalten sind, wurde ein eigener Punkt dafür gestaltet. Dies gilt ebenfalls für Punkt 19 der EMEA Guideline, die Verwendung von Produkten in klinischen Studien. Hier sind auch in einem Extrakapitel Besonderheiten angeführt die in den regulären Kapiteln der GMP Guideline nicht angeführt sind [15].

Im Anschluss an die 3 Teile folgen eine Reihe von Annexes, die spezifische Bereiche, welche in den allgemeinen Informationen des Part I und Part II nicht angeführt sind, behandeln.

Der Annex 7 „Manufacture of Herbal Medicinal Products“ des EudraLex Vol.4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, befasst sich im Detail mit der Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln. Publiziert wurde der Annex 7 im Jahr 2008 und richtet sich genau an pflanzliches Startmaterial: Medizinische Pflanzen, pflanzliche Substanzen oder pflanzliche Zubereitungen.

Man kann den Annex 7 sehr gut mit den WHO GMP Guidelines Sektion 1 vergleichen, obwohl diese noch genauer ins Detail gehen.

Im Annex 7 werden folgende Punkte die auf pflanzliche Zubereitungen sich beziehen näher erläutert:

Örtlichkeiten und Equipment: Lagerräume sollen frei von Ungeziefer und Insekten sein. Sie sollen getrennt von allen übrigen Räumlichkeiten sein um

pflanzliches Material lagern zu können. Ebenfalls müssen sie gut durchlüftet und sauber sein um Schimmelbildung zu verhindern.

Die Produktionsräume, sollen ebenfalls um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, frei von Staub sein der durch pflanzliches Material entsteht.

Dokumentation: Der Hersteller von pflanzlichen Produkten muss sicherstellen, dass er nur pflanzliches Startmaterial verwendet, das im Einklang mit GMP hergestellt worden ist. Ein Audit Trail sollte vorhanden sein um Qualität des Startmaterials zu gewährleisten. Auch sollte der Hersteller sichergehen, dass Zulieferer von pflanzlichen Material nach „Good Agricultural and Collection Practice“ arbeiten.

Um die Basis Anforderungen der GMP Guideline zu vervollständigen sind folgende Punkte noch in der Dokumentation wichtig.

- Der binominale wissenschaftliche Pflanzename
- Details über den Ursprung der Pflanze
- Welche Pflanzenteile werden verwendet
- Wenn getrocknete Pflanzen verwendet, Informationen über das Trocknungsverfahren
- Makro- und mikroskopische Untersuchungen
- Geeignete Identifikationsnachweise
- Wassergehalt
- Test für aktive Substanzen oder Marker
- Tests auf Schimmel- und Mikrobiologische Kontamination
- Tests auf Schwermetalle
- Tests auf Verfälschungen

Jede Methode die verwendet wird, um mikrobiologische Verunreinigungen bzw. Schimmelbildung zu bekämpfen, muss dokumentiert werden.

Arbeitsanweisungen: Sollen jeden Schritt genau beschreiben der angewendet wird, um das Pflanzenmaterial zu bearbeiten (z.B. reinigen, trocknen inkl.

Trocknungszeiten, Methoden und Temperatur, zerkleinern, sieben). Dies sollte in schriftlicher Form vorliegen.

Qualitätskontrolle: Aufgrund der Tatsache, dass pflanzliches Material sehr heterogen in seiner Natur ist, sollten Proben nur von qualifiziertem Personal mit einer fachlichen Expertise analysiert werden. Jeder Batch sollte eigen analysiert und dokumentiert werden. Eine Referenzprobe der Pflanze ist unbedingt notwendig, vor allem dann, wenn in der Europäischen Pharmakopöe oder in anderen Pharmakopöen der Mitgliedsstaaten keine Beschreibung zu finden ist. Wenn gepulverte Pflanzen verwendet werden muss die Referenzprobe ungemahlen vorliegen [16].

Es ist zu erkennen, dass sich die WHO GMP Guideline und die EMEA GMP Guideline inhaltlich nahezu decken. In beiden Dokumenten sind alle relevanten Punkte angeführt die eine gute Herstellungspraxis gewährleisten. In der EU ist die EMEA Guideline verpflichtend für den Hersteller einzuhalten. Da aber außerhalb der EU dies nicht so ist, kann sich ein Hersteller genauso an die WHO Guideline halten und erfüllt ein Maximum an Qualität, wodurch die Sicherheit und die Wirksamkeit garantiert werden kann.

8. Einfluss mikrobieller Grundbelastung auf pflanzliche medizinische Produkte

8.1. Allgemein

Die Kontrolle und Reduktion von mikrobieller Kontamination bedarf einiger Anforderungen nach der Ernte. Hohe mikrobielle Belastungen können die Qualität und Lebensdauer verringern. Pathogene Keime können massive gesundheitliche Risiken für den Endverbraucher darstellen. Es gibt eine Nummer an verschiedene Sterilisationsverfahren die angewendet werden können:

- Dampf- und Heißluftsterilisation
- UV-Bestrahlung
- Ionen Bestrahlung
- Infrarot Bestrahlung
- Trocknen, Gefrieren (spielen eher untergeordnete Rolle)

All diese Methoden können als physikalische und chemische Behandlung klassifiziert werden.

Begasen mit Ethylenoxid oder Methylbromid: Durch begasen mit Methylbromid können Insekten, und mit ETO Pilze und Mikroorganismen eliminiert werden. Beide sind extrem giftig und Methylbromid greift auch die Ozonschicht an [6]. In der EU ist ETO mittlerweile verboten, wobei es in Australien und Amerika nach wie vor erlaubt ist. Hier ist die Minimierung der Keimbelastung wichtiger als die eventuellen Rückstände durch die Begasung [17].

Bestrahlung: Viele der chemischen Verfahren haben beachtliche Nachteile, weshalb sich die Bestrahlung als sehr gutes Mittel erwiesen hat. Sie ist ein sehr effektives Werkzeug zur Reduktion von mikrobiologische Keimzahlen und gewinnt immer mehr an Beachtung. Mittlerweile wird in vielen Ländern mit Bestrahlung sterilisiert [6].

Ozon und andere Methoden: Ozon ist eine sehr reaktive Substanz und ein sehr effektives antimikrobielles Mittel. Die Dekontamination kann in Lagerbehältnissen und auch während Zerkleinerungsvorgängen in der Maschine stattfinden. Ozon kann die mikrobielle Belastung auf 2-3% der Initialbelastung reduzieren. Jedoch sind die Hauptnachteile die Sicherheitsbedenken und die Explosionsgefahr. UV Bestrahlung wird eher selten eingesetzt [6], wo jedoch die Dampfsterilisation ein adäquates Mittel darstellt. Jedoch sollten die Einwirkzeit und Temperatur relativ kurzgehalten werden. Durch diese Methode kann die Gesamtkeimzahl auf 10^3 - 10^5 reduziert werden. Ebenfalls werden Enterobakterien, E. coli und Salmonellen vollständig abgetötet und eine spezielle Zulassung oder Deklaration ist nicht nötig [17].

8.2. Mikrobielle Qualitätsanforderungen der EMEA an pflanzliche Zubereitungen

Ein von der EMEA publiziertes „Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products“ aus dem Jahr 06/2015 geht genau auf die Frage ein, wie man antimikrobielle Qualität in pflanzlichen Produkten gewährleisten kann, indem man präventive Maßnahmen in Herstellungsprozesse und Dekontaminationsprozesse setzt.

Durch den natürlichen Ursprung von pflanzlichen medizinischen Produkten, neigen diese zu einer höheren mikrobiellen Belastung, sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht, verglichen zu synthetischen Produkten. Es wird aber hier mehr der Fokus auf die qualitative Belastung gelegt. Das Europäische Arzneibuch erkennt die Notwendigkeit weiterer Akzeptanzkriterien in Bezug auf die mikrobielle Qualität eines pflanzlichen medizinischen Produkts abhängig von der Art, z.B. Tees, zu erstellen.

Pflanzliche Zubereitungen sind mit einer Reihe von Bakterien oder Pilzen und deren Sporen kontaminiert und sollten detektiert und limitiert werden in Abstimmung mit dem europäischen Arzneibuch. Viren spielen jedoch eine eher

untergeordnete Rolle bei mikrobieller Verunreinigung, wobei jedoch vermieden werden sollte das pathogene Keime sich in Zubereitungen finden.

Endosporen sind bakterielle Sporen die meist von gram-positiven Bakterien, wie *Bacillus* und *Clostridium* produziert werden. Sporen entstehen, wenn die Umgebungsbedingungen für Bakterien unangenehm sind. Eine große Zahl an Sporen wurde vermehrt in trockenen Pflanzen als in Frischpflanzen gefunden, besonders wenn schlechte Trocknungsprozesse der Grund dafür waren. Sporen sind sehr widerstandsfähig und können sich bei guten Umgebungsbedingungen wieder reaktivieren. Pilze, im speziellen Schimmel bilden ebenfalls Sporen, welche aber nicht so widerstandsfähig sind wie Bakteriensporen.

Vom Qualitätsstandpunkt her können Mikroorganismen die physiko-chemischen Eigenschaften eines Produkts minimieren und somit die Qualität verschlechtern. Inhaltstoffe werden metabolisiert und führen zu unerwünschten chemischen Veränderungen. Auch sensorische und pH-Wert Veränderungen können entstehen. Eventuelle chemische Inhaltsstoffe die für die Haltbarkeit verantwortlich und pH- Wert abhängig sind, können ihre Wirksamkeit verlieren.

Einige Schimmelpilze produzieren Mykotoxine, dabei handelt es sich um sekundäre Metaboliten mit lipophilen und hydrophilen Anteilen. Mykotoxine können sich während des Pflanzenwachstums oder während der Lagerung bilden. Das giftigste und auch kancerogen wirkende Mykotoxin ist Aflatoxin B1. Im Prinzip werden Aflatoxine nur unter bestimmten Bedingungen und durch bestimmte Organismen gebildet: *Aspergillus flavus* und *Aspergillus parasiticus*. Die geographische Herkunft spielt eine große Rolle. Wenn Pflanzen aus subtropischen Ländern stammen, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie befallen sind, als Pflanzen von kühleren nördlicheren Ländern. Jeder Pflanzenteil kann von Aflatoxinen befallen werden, jedoch ist Befall in Wurzeln und Rhizomen größer, da hier bessere Bedingungen herrschen als z.B. in Blättern. In diesen Pflanzenteilen ist die Nährstoffversorgung besser und der

Wassergehalt größer, was ein Wachstum begünstigt. Darum ist der Wassergehalt ein kritischer Parameter bei getrockneten Pflanzen, weshalb eine Testung auf den Trocknungsverlust essentiell ist.

Aflatoxine und auch Ochratoxin A sind hitzestabil und löslich in Wasser/Alkohol Mischungen. Dies kann zu einem potentiellen Übertragungsrisiko von der Pflanze zu der pflanzlichen Zubereitung führen.

Minimierung der mikrobiologischen Kontamination durch Prävention:

Mikrobielle Kontamination kann durch primäre und sekundäre Kontamination entstehen. Unter primärer Kontamination versteht man die natürliche auftretende mikrobielle Flora einer Pflanze die mitgeerntet wird. Im Gegensatz dazu steht die sekundäre Kontamination, die durch den Menschen herbeigeführt wird (z.B. trocknen, Equipment, Gebäude, Transport). Um die Kontamination zu minimieren, sollten beide Faktoren durch Prävention und nicht durch Dekontaminationsmaßnahmen reduziert werden. Um das zu gewährleisten sollen pflanzliche Substanzen nach dem GACP Guidelines und nach der GMP Guideline hergestellt werden.

Bei kultivierten Pflanzen muss man bedenken, wenn Dünger verwendet wird, dass dieser gut kompostiert ist und dass das Vorhandensein von Fäzes vermieden wird. Wie auch schon in einem früheren Kapitel besprochen ist der Erntezeitpunkt entscheidend. Er sollte nicht direkt nach Regen oder feuchten Tagen stattfinden, da das Wasser ebenfalls Wachstum von Mikroorganismen fördert. Nach der Ernte sollten Frischpflanzen, sofern sie nicht gefroren sind, sofort verarbeitet werden. Wenn die Pflanzen getrocknet werden muss alles Wichtige, wie Zeit und Temperatur dokumentiert werden. Da dieser Schritt der kritischste ist, sollte er sorgfältig ausgeführt werden. Ineffizientes Trocknen führt zur Schimmel- und Bakterienbildung, genauso wie nicht geeignetes Verpackungsmaterial.

Bei der Herstellung von pflanzlichen Zubereitungen ist es wichtig eine homogene und rasche Verarbeitung zu garantieren. Es ist daran zu denken, dass wässrige Zubereitungen und solche mit wenig Alkoholgehalt zu Bakterienwachstum neigen. Es sollten in diesem Fall Konservierungsmittel nach den nationalen Gesetzmäßigkeiten hinzugefügt werden.

Methoden zur Reduktion der mikrobiellen Kontamination:

Wie bereits vorher erwähnt, ist die mikrobiologische Qualität von pflanzlichen Arzneizubereitungen das Resultat von Herstellungsprozess und der Qualität der verwendeten Materialien. Entsprechend den GMP Kriterien kann eine gute Qualität nicht erst am Ende kontrolliert werden, sondern sie muss schon während des ganzen Herstellungsprozesses bestehen und beginnt bereits beim Ausgangsmaterial.

Die Minimierung von mikrobiologischer Belastung schon während Kultivierung, Ernte, Lagerung und Herstellung ist essentiell, da Dekontaminierungsverfahren im Nachhinein immer limitiert sind. Pflanzliches Material neigt dazu sich durch Dekontaminierungsverfahren zu verschlechtern. Dieses Problem wird im europäischen Arzneibuch unter „Herbal Drugs“ genau erläutert.

Jedoch ist die Verwendung von Ethylenoxid in der EU seit 31-Dezember-1989 durch die Direktive 89/365/EEC verboten.

Bewertung geeigneter Dekontaminationsverfahren:

Eine komplette Dekontamination von Mikroorganismen in einem pflanzlichen Produkt ist nicht notwendig, sofern es sich nicht um pathogene Keime handelt. Information zur mikrobiologischen Qualität eines Produkts sollten gegeben sein, um zu entscheiden ob eine Dekontamination notwendig ist und welches Verfahren zur Reduktion angewendet werden muss. Der Hersteller muss eine Risikobewertung des Produktes erheben, basierend auf der mikrobiellen Population und dem Ausgangswert, unter Berücksichtigung der empfohlenen

Akzeptanzkriterien für nicht sterile Produkte: TAMC (total aerobic microbial count und die TYMC (total combine yeast/moulds count). Der verwendete Kontaminationsprozess muss vollständig bewertet werden, anhand der Eigenschaften des pflanzlichen Materials und der geplanten Verwendung. Man muss auch bedenken, ausgehend von der Ausgangsbelastung und der gewünschten maximalen Endbelastung, dass die nachfolgenden Schritte und Faktoren wie Wassergehalt, Lagerung und Haltbarkeit eine wesentliche Rolle spielen. Eine Dekontaminationsmaßnahme sollte nicht angewendet werden um, GMP oder GACP zu ersetzen. Wenn ein Dekontaminierungsverfahren angewendet wird, muss man sichergehen, dass das Material nicht signifikant verändert oder geschädigt wird. Dies sollte mit Hilfe von Fingerprint chromatographischen Verfahren festgestellt werden. Ist die Veränderung zu groß, muss dies ausreichend beurteilt werden, da die Auswirkungen auf Sicherheit und Wirksamkeit zu bedenken sind.

Wahl der Dekontaminationsmethode:

Es gibt eine Reihe verschiedener Kontaminationsprozesse, die sobald als möglich in der Produktion eingesetzt werden sollen, um die mikrobielle Qualität auf einem bestimmten Level zu halten und keine weitere Verschlechterung zu verursachen. Jede Behandlung sollte so sanft wie möglich sein, um chemische oder physikalische Veränderungen zu vermeiden. Die Wahl der Methode und Feststellung der Parameter sollen auf Entwicklungs- und Validierungsdaten beruhen.

In manchen Fällen kann der Produktionsprozess selber bereits mikrobielles Wachstum minimieren. Z.B. *der Extraktionsprozess* von Rohmaterial mit einer alkoholischen Lösung kann als antimikrobielle Maßnahme gesehen werden. Ethanol Konzentrationen bei 60-95% zeigen bakterizide und fungizide Effekte aber auch in niedrigeren Konzentrationen wurde eine schützende Wirkung beobachtet. Jedoch ist Ethanol nicht wirksam bei Bakteriensporen. Es gibt auch keinen nennenswerten Unterschied zwischen Ethanol und Methanol. Gram-

negative Bakterien sind empfindlich gegenüber Hitze und alkoholischen Lösungen. Die Anzahl an Endosporen nach einem solchen Extraktionsprozess repräsentiert den Rückstand an mikrobieller Kontamination.

Bei der Herstellung von Trockenextrakten sollte beachtet werden, dass nach dem Abtrennen von Alkohol durch Vakuumdestillation, Wasser im Extrakt übrigbleibt und das zu einem mikrobiellen Wachstum führen kann.

Die Extraktion mit kochendem Wasser reduziert die TAMC und TYMC, dies wurde anhand von Studien mit Teezubereitungen gezeigt. Experimente mit sporenbildenden und nicht-sporenbildenden Bakterien hat gezeigt, dass die Extraktion mit kochendem Wasser, nicht-sporenbildende Bakterien vollständig abtöten kann, jedoch sporenbildende nicht. Die Extraktion mit überkritischen CO₂ ist eine sehr effektive Methode um die TAMC und TYMC zu reduzieren. Genauso ist der Destillationsprozess für ätherische Öle selbst schon antimikrobiell (Hitze und Phasenumkehr). Außerdem weist das Öl antimikrobielle Eigenschaften auf.

Die Behandlung mit Hitze (durch Dampf oder Trocknen), wie z.B. Pasteurisierung sollte geschehen bevor pflanzliches Material getrocknet wird. Solche Methoden sind eher nicht für harzige oder visköse Extrakte, sowie für solche mit thermolabilen Inhaltsstoffen geeignet. Die Verwendung von Hitze ist limitiert vor allem, wenn flüchtige oder thermolabile Inhaltsstoffe in der Pflanze enthalten sind. Trocknen bei hohen Temperaturen in einer Trommel reduziert die mikrobielle Kontamination stark aber kann die chemischen Eigenschaften der Pflanze verändern. Wo jedoch beim trocknen mit niedrigeren Temperaturen und in einem statischen Trockner keinen oder wenig Einfluss auf die chemischen Eigenschaften hat, aber dafür weniger effektiv ist. Die Sporen von gram-positive Bakterien sind extrem hitzestabil und die benötigten hohen Temperaturen können die physikochemischen Eigenschaften verändern. Die Methode das Material bei 65° mit Wasser zu besprühen, ist sehr wirksam, nur muss im Nachhinein die Feuchtigkeit gut entfernt werden, da sonst wieder mikrobielles Wachstum begünstigt wird.

Das *Begasen von pflanzlichen Substanzen* wird vor allem verwendet, um Schädlinge und Krankheiten zu reduzieren. Begasung sollte wirklich nur in Ausnahmefällen und bei begründeten Verdacht angewendet werden. Sie sollte auch in einem sehr frühen Stadium der Produktion stattfinden. Die Auswahl des Gases, die Konzentration und die Anwendungsbedingungen müssen genau evaluiert werden, um den Rückstand so gering wie möglich zu halten. Die Aspekte der Begasung sind in einem anderen Dokument genauer erläutert (Reflection paper on the use of fumigants EMEA/HMPC/125562/2006 und Q&A on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products EMEA/HMPC/41500/2010).

Die Bestrahlung ist in vielen EU Ländern verboten und sollte auch nur angewendet werden, wenn keine andere Methode Erfolg zeigt. Sie darf nur unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden und das bestrahlte Produkt muss auf seine Unbedenklichkeit nach dem CPMP Guide 3AQ4A „The use of radiation in the manufacture of medicinal products“ getestet werden. Es werden drei verschiedenen Typen von ionisierter Strahlung verwendet: Gamma-Strahlen, Röntgen-Strahlen und Elektronenbestrahlung. Die Wirksamkeit der Behandlung ist von mehreren Faktoren abhängig: der Zusammensetzung des Substrats, Anzahl und Art der Mikroorganismen und die applizierte Dosis. Die letale Dosis hängt vom Mikroorganismus der bestrahlt wird und der Art der Strahlen ab. Im Allgemeinen kann man sagen dass Bakterien empfindlicher reagieren als Pilze. Sporen können durch Gamma- bzw. Röntgenstrahlen eliminiert werden.

Hersteller die auf Bestrahlung zurückgreifen, sollen sich im GMP Guide an Annex 12 halten.

Über die Effekte von *Gefriertrockenen* als Dekontaminationsmethode ist noch relativ wenig bekannt. Es soll die mikrobielle Belastung minimieren, aber das Ansprechen verschiedener Bakterien muss noch genauer evaluiert werden.

Bei der *Hochdruck Methode*, wird das Material hohen Drücken bis zu 1000 MPa ausgesetzt. Dieser Prozess wird verwendet um Mikroorganismen zu inaktivieren oder zu töten, ohne dabei die organoleptischen Eigenschaften wie Frische, Geschmack oder Farbe zu beeinflussen. Nachteil dieser Methode kann sein, dass nur die Zellwände zerstört werden und sich die Mikroorganismen bei geeigneten Bedingungen wieder erholen. Dieses Phänomen führt zu einer Überbewertung der Bakterienreduktion direkt nach der Hochdruckdekontamination.

Diese Methode ist geeignet für Feststoffe, Flüssigkeiten und verpackte Produkte.

Eine neue und effektive Methode stellt die sogenannte „*Instant controlled Pressure-drop*“ dar. Sie ist besonders geeignet für hitzeempfindliche Feststoffe und Pulver. Basierend auf der Erhitzung des Materials und einem augenblicklichen Druckabfall im Vakuum, kommt es zu einem abrupten Abkühlen durch das verdampfende Wasser aus den Pflanzenteilen. Bakterien und auch Sporen explodieren aufgrund dieses thermomechanischen Effekts. Zum Erhitzen wird heißer Dampf oder Gas eingeleitet. Je größer die Menge an Gas oder Dampf und je kürzer die Druckabfallszeit ist, desto effektiver ist die Methode. Der Vorgang wird bei niedrigerer Temperatur mehrmals hintereinander wiederholt bis man den gewünschten Dekontaminationsgrad erreicht hat.

Zusätzlich können auch Konservierungsmittel eingesetzt werden, aber diese gelten im engeren Sinn nicht als Dekontaminationsmethode und ersetzen auch in keinsten Weise GACP oder GMP. Sie sind auch in der Regel nicht für pflanzliche Produkte geeignet, da sie zu einer chemischen Veränderung der Inhaltsstoffe führen können.

Folgende Methoden sind für folgende Zubereitungen geeignet:

Für pflanzliche Substanzen:

- Begasung: Ja, aber nur limitiert.
- Dampf: Ist geeignet, aber Restwasser sollte sofort getrocknet werden
- Bestrahlung: Nur ganz limitiert einzusetzen. Achtung bei Material aus Dritte Welt Länder, hier ist die Deklaration bzw. Dokumentation nicht ausreichend.
- Hochdruckmethode: Eher eingesetzt in der Lebensmittelindustrie

Für pflanzliche Zubereitungen:

- Extraktionsprozess: Geeignet, wenn die Alkoholkonzentration hoch genug ist. Vorsicht sei geboten bei Mazerationsprozesse mit Wasser. Hier kann das Wasser als Nährmedium dienen.
- Begasung: Ist generell nicht geeignet.
- Bestrahlung: Nicht geeignet.
- Konservierungsmittel: Sind geeignet um mikrobielles Wachstum zu verhindern und nicht es zu minimieren.
- Hitzebehandlung oder Hochdruckmethode: Beide sind geeignet.

Für pflanzliche Fertigprodukte:

- Bestrahlung und Begasung sind verboten.
- Konservierungsmittel: Zusatz sollte so gering wie möglich gehalten werden.
- Hochdruckmethode: Geeignet ohne die physikochemischen Eigenschaften zu verändern.

Testen von pflanzlichen Substanzen, Zubereitungen und medizinischen Produkten:

Die mikrobielle Kontamination wird durch die sogenannte „microbial count“ evaluiert. Diese wird durch die Plattentechnik und den Kolonie-bildenden Einheiten (CFU – colony forming units) pro ml oder g Material ermittelt.

Die Methoden zur Ermittlung der mikrobiellen Qualität sind im Europäischen Arzneibuch in drei Kapiteln zu finden: 2.6.12, 2.6.13 und 2.6.31. Genauso sind die jeweiligen Akzeptanzkriterien im Europäischen Arzneibuch zu finden unter 5.1.4 und 5.1.8.

Auf folgende Kriterien muss getestet werden:

- Mykotoxine
- Wassergehalt
- Ethanol
- Konservierungsmittel
- Begasungsrückstände
- Bestrahlungsrückstände
- Stabilitätstests

Zusammenfassend kann man sagen, dass alles aus natürlichen Ursprung wie pflanzliche Substanzen, Zubereitungen oder Fertigprodukte zu einer höheren mikrobiellen Kontamination neigen. Sind einmal Bakterien oder Mykotoxine vorhanden, ist es schwer diese wieder zu eliminieren. Zufriedenstellende Qualität von pflanzlichen Produkten kann kaum allein mit Endkontrollen garantiert werden, sondern es muss schon während des gesamten Produktionsprozess für ausreichende Qualität gesorgt werden. Beginnend beim Startmaterial bis zum Endprodukt. Eine Reihe von kritischen Punkten müssen dabei in Betracht gezogen werden. Das inkludiert die Herkunft des Materials, den Herstellungsprozess und die verwendeten Dekontaminationsmethoden. Die Einhaltung von GACP und GMP während des gesamten Prozesses ist essentiell um eine mikrobielle Qualität zu garantieren. Wenn ein Dekontaminationsprozess stattfindet, sollte die Methode mit Bedacht gewählt werden, damit es zu keinen chemischen oder anderen Veränderungen des Materials kommt und auch keine Rückstände zurückbleiben. Die Spezifikationen der pflanzlichen Substanz, der Zubereitung und des fertigen Produkts Sollen Angaben zu TAMC und TYMC enthalten. Analytische Methoden und Limits sind im Europäischen Arzneibuch zu finden aber auch andere validierte Methoden können herangezogen werden [18].

9. Schlussbetrachtung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wichtigkeit pflanzlicher Arzneimittel in den letzten Jahren gestiegen ist. Zukünftig wird die Bedeutung auch nicht abnehmen. Thymian ist eine der interessantesten und meist erforschten Pflanzen und es gibt sehr viel Literatur darüber Aufschluss.

Die Herausforderungen, die pflanzliche Arzneimittel in der Herstellung an Produzent und Gesetzgeber stellen, sind immens. Es reicht eben nicht aus, am Ende der Produktionskette einzugreifen und hier noch korrektiv einzuwirken. Durch Erfahrungen und Entwicklungen hat man erkannt, dass ein frühes Eingreifen in den Produktionsprozess unumgänglich ist, wenn man eine gute Qualität sicherstellen will.

Hier haben sich die World Health Organisation WHO und die Europäische Union bemüht einen einheitlichen Konsens zu erwirken. Beide haben sich in Bezug auf „Good Agricultural and Collection Practice“ GACP und „Good Manufacturing Practice“ GMP soweit abgestimmt, das eine weltweit einheitliche gute Qualität von pflanzlichen Arzneimittel produziert werden kann. Wie aus den jeweiligen Guidelines hervorging, ist die Herstellung pflanzlicher Produkte wesentlich komplexer und aufwendiger als von synthetischen. Der Vergleich dieser Guidelines zeigt, was es bedeutet weltweit einen einheitlichen Standard zu haben, um Patientensicherheit zu garantieren.

10. Abstract

Theme of this master thesis was the production of herbal medicinal products, especially on the example of thyme, with regard on the difficulties and challenges during the production.

Herbal medicinal products gain more and more on importance on the medicinal market. Lots of patients use such products to cure their sicknesses on their own. It's possible to buy these products in pharmacies without a prescription and so the access is not restricted. For that reason, it is much more important that these products offer a comparable quality to synthetic products. These quality requirements start at the very beginning of the production process. The first step begins at the cultivation of thyme and the following steps like harvest, drying, processing and packaging are dependent from the first one. Quality starts here, at the cultivation of thyme. For that reason, it's also important that there are common quality standards, which are comparable from county to country.

The World Health Organization and the European Union started to develop guidelines to guarantee a quality system during the production process. Member states in the European Union are obliged to work with such guidelines. A problem can occur when third countries are involved. In these countries, you have no guarantee that producers have a quality assurance system. With the "Good agricultural and collection practice" and "Good manufacturing practice" guidelines published by the WHO, you can support producers in third countries to work with that and so a quality can be established. A producer in the EU, who buys plant material from a third country has a guarantee that the material was produced in a correct way.

All these actions are taken to provide safety and efficacy to the customers. The customer can only rely on producers and retailers that he will get a high-quality product and this can only be guaranteed by regulations.

11. Literaturverzeichnis

- [1] Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenanbaus, Band 5, L-Z
- [2] Handbuch des Arznei- und Gewürzpflanzenanbaus, Heeger
- [3] Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe, 6. Auflage, Band 2, Bauer Rudolph
- [4] Pharmazeutische Biologie, Drogen und ihre Inhaltsstoffe, 4. Auflage, Wagner
- [5] Pharmakognosie Phytopharmazie, 7. Auflage, Hänsel, Sticher
- [6] Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez
- [10] Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for starting materials of herbal origin. EMEA/HMPC/246818/2005
- [11] WHO Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants, 2003
- [12] http://www.deutscher-apotheker-verlag.de/uploads/tx_crondavtitel/datei-datei/9783804723931_p.pdf
- [13] Diplomarbeit Überarbeitung der ÖAB Monographie Thymianfluidextrakt, Pöllauer , 2011
- [14] WHO Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) for herbal medicines, 2006
- [15] EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Material, 2014
- [16] EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 7 Manufacture of Herbal Medicinal Products.
- [17] https://www.tu-braunschweig.de/Medien-DB/pharmchem/dphg_2006_kabelitz.pdf
- [18] EMEA/HMPC/95714/2013 „Reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products“, Juni 2015

12. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Thymol2.svg>
- Abb. 2: www.eggert-baumschule.de/products/de/Stauden/Botanischer-Index/T/Thymus-vulgaris.html
- Abb. 4: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez, S 197
- Abb. 3: http://de.hortipedia.com/wiki/Thymus_serpyllum
- Abb. 5: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Thymol2.svg>
- Abb. 6: https://de.wikipedia.org/carvacrol#/media/File5-isopropyl-2-methylphenol_200.svg
- Abb. 7: <https://de.wikipedia.org/wiki/p-Cymol>
- Abb. 8: <https://de.wikipedia.org/wiki/1,8-Cineol>
- Abb. 9: <https://commons.wikipedia.org/wiki/File:Linalool.org>
- Abb. 10: <https://de.wikipedia.org/wiki/Geraniol>
- Abb. 11: <https://de.wikipedia.org/wiki/Ajowan>
- Abb. 12: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez, S 76
- Abb. 13: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez; S78
- Abb. 14: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez, S 79
- Abb. 15: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez, S 83
- Abb. 16: Thyme-The genus Thymus, Elisabeth Stahl-Biskup, Francisco Saez, S 84
- Abb. 17: Pharmakognosie Phytopharmazie, 7. Auflage, Hänsel, Sticher, S155
- Abb. 18: Pharmakognosie Phytopharmazie, 7. Auflage, Hänsel, Sticher, S157

Abb. 19: http://www.deutscher-apotheker-verlag.de/uploads/tx_cronavtitel/datei-datei/9783804723931_p.pdf