

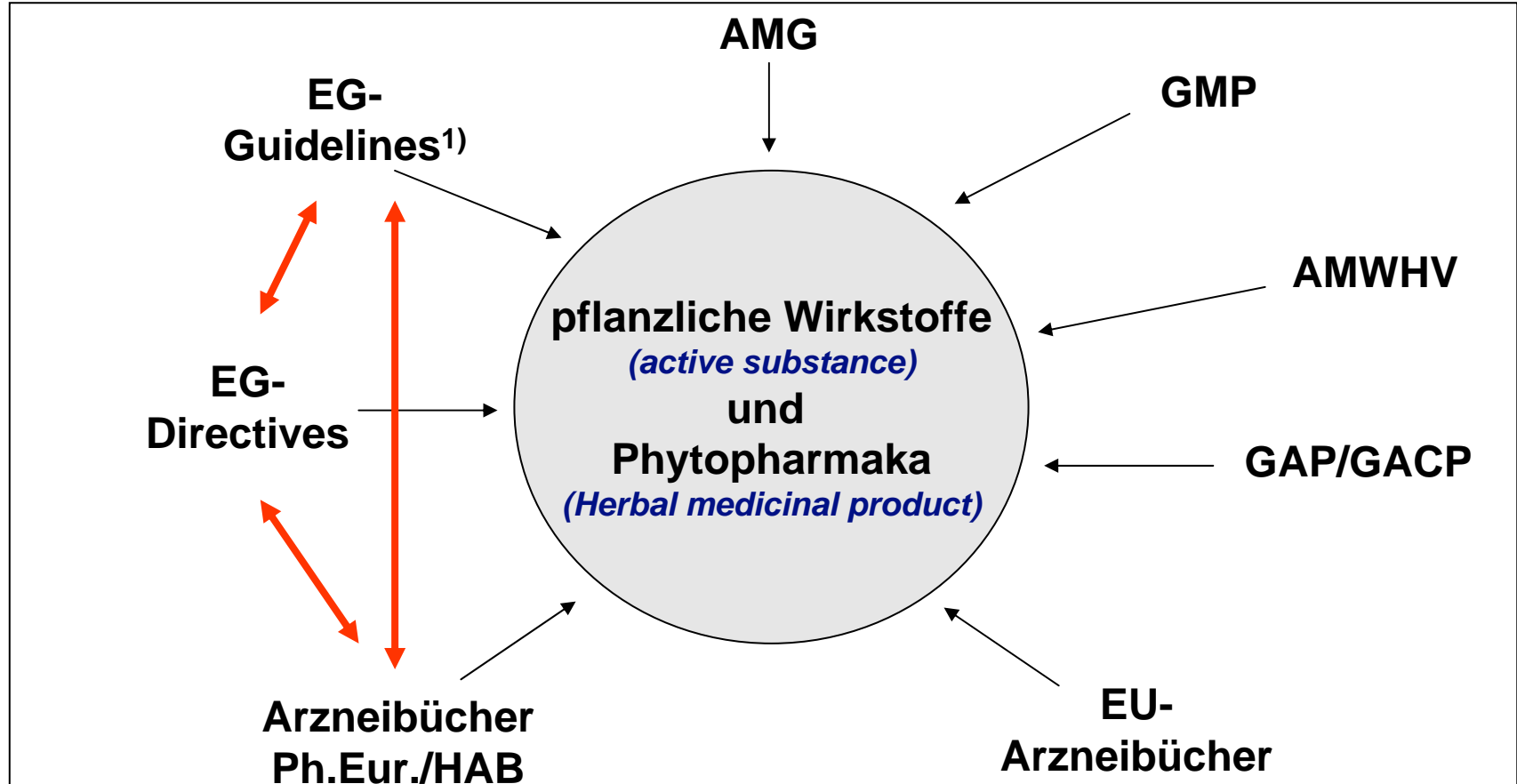
Definitionen und Probleme mit den  
Europäischen Arzneibuch-Monographien  
für pflanzliche Extrakte und  
ihre Konsequenzen für die Zulassung

Frauke Gaedcke  
DPhG, Marburg  
04.10.2006

## Vortragsübersicht

- Klassifizierung und Definition pflanzlicher Extrakte (Ph.Eur. )
- Mehrfach-Normierung
- Unterschiede in der Zusammensetzung der Extrakte (Typ A, B1 und B2)
- Monographie-Arten (Ph.Eur.) und ihre Bewertung für die Zulassung
- Unterschiede in den Definitionen Ph.Eur./EMEA-Guidelines
- Konsequenzen für die Monographie-Erstellung
- Zusammenfassung

# Gesetzliche Vorgaben für die Herstellung und Qualität von Phytopharmaka



<sup>1)</sup> EMEA-Guidelines (Quality, Specification, Declaration)

## Allgemeine Klassifizierung pflanzlicher Extrakte nach Ph.Eur. 2002

1.	Standardisierte Extrakte (Typ A-Extrakte) ( <u>früher</u> : normierte Extrakte)
----	--

2.	Quantifizierte Extrakte (Typ B1-Extrakte) <b>(neu!)</b>
----	--

3.	„Andere“ Extrakte (Typ B2-Extrakte) ( <u>früher</u> : standardisierte Extrakte)
----	--

# 1. Definition: „Standardisierte“ Extrakte (Ph.Eur.)

(Typ A-Extrakte)

= Einstellung eines Extraktes auf einen **definierten** Gehalt ( $\pm 5\%$ ) an **wirksamkeitsbestimmenden** Inhaltsstoffen

**Wie ?**

- [durch Selektion bzw. Mischen der Ausgangsdrogen]
- durch Zugabe von inertem Trägermaterial
- durch Mischen von Extraktchargen unterschiedlichen Gehaltes  
*(identische Herstellvorschrift !)*

**Es fehlt**  $\Rightarrow$  Die Menge an nativem Extrakt ist dabei in einem definierten Bereich **variabel**.

**Beispiele:**

- Frangulaextrakt  $\Rightarrow$  Anthrachinone
- Belladonnaextrakt  $\Rightarrow$  Alkaloide
- Capsicumextrakt  $\Rightarrow$  Capsaicinoide

## 2. Definition: „Quantifizierte“ Extrakte (Ph.Eur.)

(Typ B1-Extrakte)

⇒ Einstellung eines Extraktes auf einen **definierten Bereich** an **Inhaltsstoffen**

**Wie ?**

- [durch Selektion bzw. Mischen der Ausgangsdrogen]
- **ausschließlich** durch Mischen von Extraktchargen unterschiedlichen Gehaltes  
*(identischer Herstellvorschrift)*

**Es fehlt** ⇒ Die Menge an nativem Extrakt muß dabei **konstant** bleiben.  
⇒ Die Einstellung mit inertem Trägermaterial ist **nicht** zulässig!

### 3. Definition: „Andere Extrakte“ (Ph.Eur.)

(Typ B2-Extrakte)

Diese werden im Wesentlichen durch ihr **Herstellverfahren** (*Beschaffenheit der zu extrahierenden pflanzlichen Droge, Lösungsmittel, Extraktionsbedingungen*) sowie durch ihre **Spezifikationen** definiert.

**Es fehlt** ⇒ Der Wirkstoff ist der **native Gesamtextrakt**, dessen Menge **konstant** sein muß.

Es erfolgt **keine** Einstellung auf einen Inhaltsstoff, da bis heute weder wirksamkeitsbestimmende noch wirksamkeits**mit**bestimmende Inhaltsstoffe bekannt sind.

Beispiele	
Extrakt	Analytische Marker <sup>*)</sup> für Kontrollzwecke
• Valeriana	z. B. Valerensäure
• Harpagophytum	z. B. Harpagosid

<sup>\*)</sup> analytische Leitsubstanz

Welche Merkmale zeichnet die neue Gruppe  
der „quantifizierten“ Extrakte  
aus?



## Für Deutschland gilt bisher:

Eine Quantifizierung darf **nicht** von *jeglich beliebigen Inhaltsstoffen* vorgenommen werden, sondern nur von solchen speziellen Inhaltsstoffen, bei denen

- *allgemein akzeptiert* ist, dass sie wirksamkeitsmitbestimmend, d.h. „**aktive Marker**“, sind,
- sich ihre jeweils spezifizierten Spannen von den Spezifikationen *pharmakologisch und klinisch geprüfter Extrakte* ableiten.

Einziges, bisher **allgemein** akzeptiertes Beispiel in Deutschland

→ **Ginkgo-Spezialextrakt**

**100 % nativer** Extrakt

22 – 27 % Ginkgoflavonglykoside

4 – 6 % Terpenlactone

Bei Ginkgo handelt es sich um einen Extrakt, bei dem die Inhaltsstoffe allgemein als wirksamkeits**mit**bestimmend eingestuft werden und der mit diesem Qualitätsprofil pharmakologisch / klinisch geprüft worden ist.

## Anmerkung zu quantifizierten Extrakten

Der Aufwand für diese **Quantifizierung** ist sehr hoch:

⇒ Produktion: Einstellung auf die Gehaltsspannen **ausschließlich**  
durch Mischen von geeigneten Chargen

⇒ ***Problem der Verfügbarkeit entsprechender  
Chargen (Gehalt! Menge!)***

⇒ Analytik: Validierung, Dokumentation der Referenzsubstanzen,  
Stabilitätsprüfung, etc.

⇒ ***gilt in der Regel für mehrere Inhaltsstoffe***

**Fazit:**

- Bei „quantifizierten“ Extrakten ist der Aufwand für diese „Mehrfach-Normierung“<sup>\*)</sup> dann **gerechtfertigt**, wenn es sich um **pharmakologisch/klinisch** geprüfte Wirkstoffe handelt.  
Sie sollen reproduziert werden!

\*) Nativextraktmenge, Spannen an „aktiven Markern“ und  $DEV_{\text{nativ}}$

Die Herstellung eines „quantifizierten“ Extraktes bedeutet bei

1 Spanne eines „aktiven markers“	⇒	Doppel-Normierung <sup>*)</sup> z.B. Salix
2 Spannen	⇒	Dreifach-Normierung z.B. Ginkgo
3 Spannen	⇒	Vierfach-Normierung z.B. Hypericum- <b>Vorschlag</b>

<sup>\*)</sup> DEV-Spanne unberücksichtigt

Was bedeutet die  
Mehrfach-Normierung  
in der Praxis?

Welche Parameter beeinflussen, die Extraktmenge und den Gehalt (Spanne) an „active marker“ im Extrakt ?

1. Droge		Sollwerte für Cortex Salicis
1.1	Gehalt an „active marker“ in der Ausgangsdroge [%] <b>(variabel)</b>	Gesamtsalicin > 1,5 % (HPLC) nach Ph.Eur. > 3 – 4,5 % nach FB
1.2	Menge der Ausgangsdroge [kg] <b>(konstant)</b>	1070 kg gemäß Herstellvorschrift
1.3	Übergangsrate des „active markers“ im Auszugsmittel [%] <b>(variabel)</b>	Ca. 70 % ( 60 – 80 %) in Wasser
1.4	Extraktivstoffausbeute im Auszugsmittel [%] <b>(variabel)</b>	7 – 13 % in Wasser



2. Extrakt		Sollwerte für Extr. Salicis
2.1	Definierte Spanne des „active markers“ [%] <b>(konstant)</b>	15 -18 % Gesamtsalicin
2.2	Zusammensetzung der Extraktzubereitung [%] <b>(konstant)</b>	97 % nativer Extrakt 3 % SiO <sub>2</sub>
2.3	DEVnativ <b>(konstant)</b>	11 : 1 ( 8 - 14:1)

Theoretische Berechnungen am Beispiel von Cortex und Extr. Salicis (15-18 %)

Cortex Salicis			
Nr.	Menge [kg]	Salicin [%]	Salicin [kg]
1	1070	<b>1,5</b>	16,1
2	1070	3,0	32,1
3	1070	<b>4,5</b>	48,2

Salicin-  
Ausbeute  
→  
Ø **70 %**  
(60 – 80 %)

nativer Extrakt		
Salicin [kg]	Extraktivstoffe (DEV <sub>nativ</sub> ) [%]	[kg]
11,2	7 – 13 = DEV <sub>nativ</sub> (8-14:1)	76,0-133,8
22,5		
33,7		

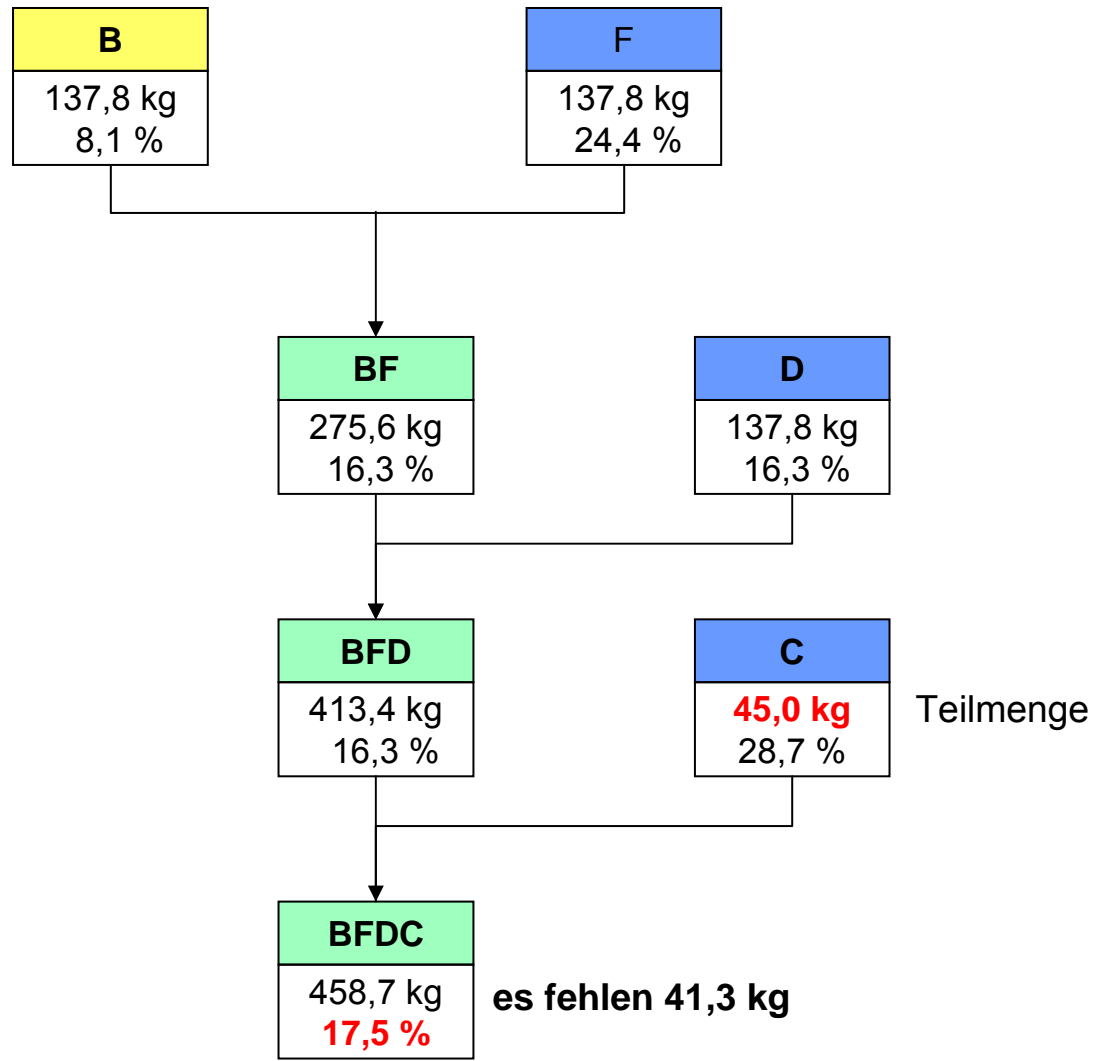


Extraktzubereitung 97/3		
Menge [kg]	Salicin [%]	Nr.
<b>78,3</b>	14,3	A
<b>137,8</b>	<b>8,1</b>	B
78,3	28,7	C
<b>137,8</b>	<b>16,3</b>	<b>D</b>
78,3	<b>43,0</b>	E
137,8	24,4	F



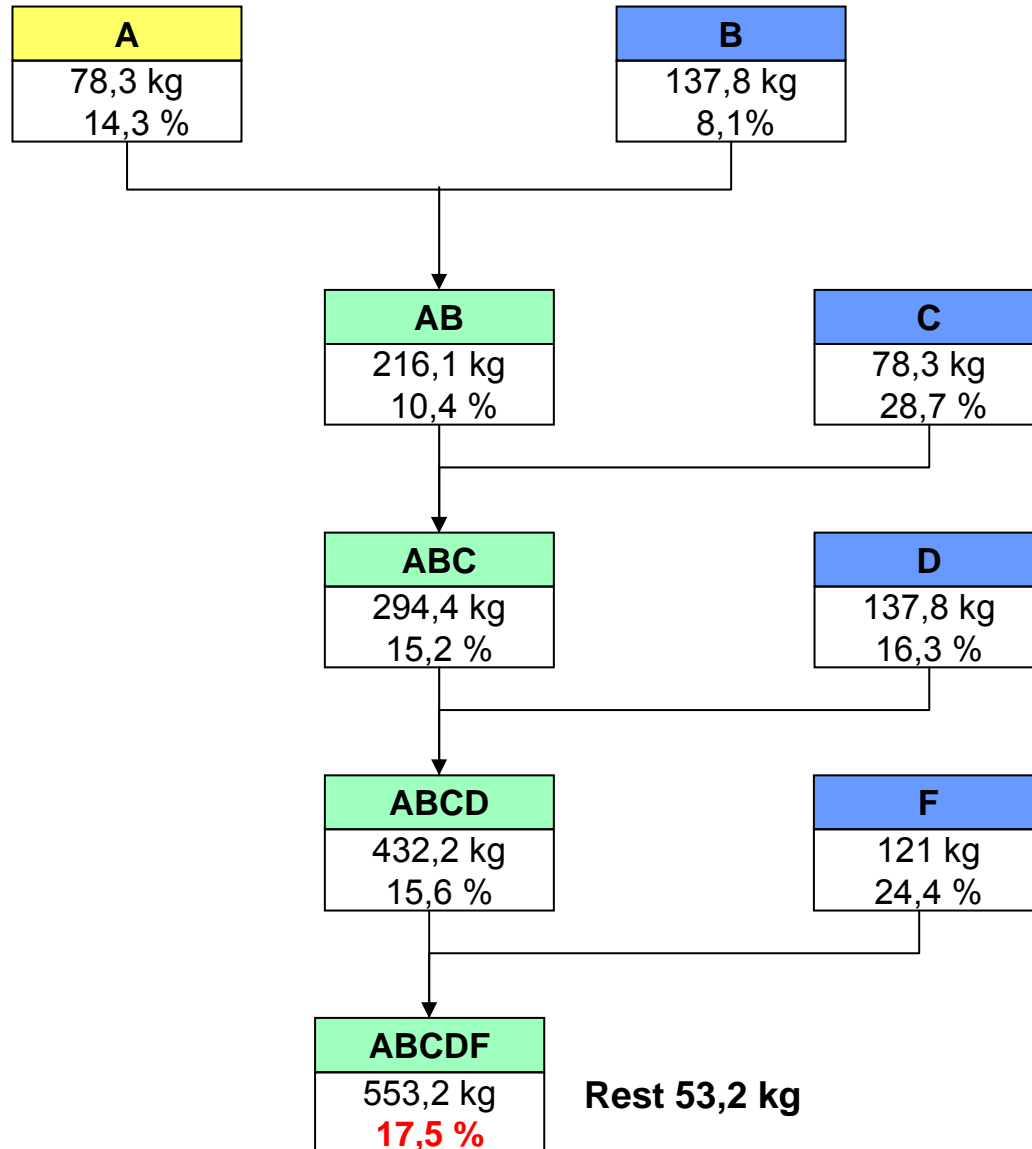
**Prämisse:** • Alle Chargen A-F stehen zur Verfügung. (=  $\sum$  649 kg)  
⇒ Aufgabe: Herstellung von 500 kg mit 17,5 % Salicin

**Beispiel 1: Mischen von Chargen mit tiefstem und höchstem Gehalt; größte Mengen**  
**Ziel: 500 kg mit 17,5 % Gesamtsalicin**

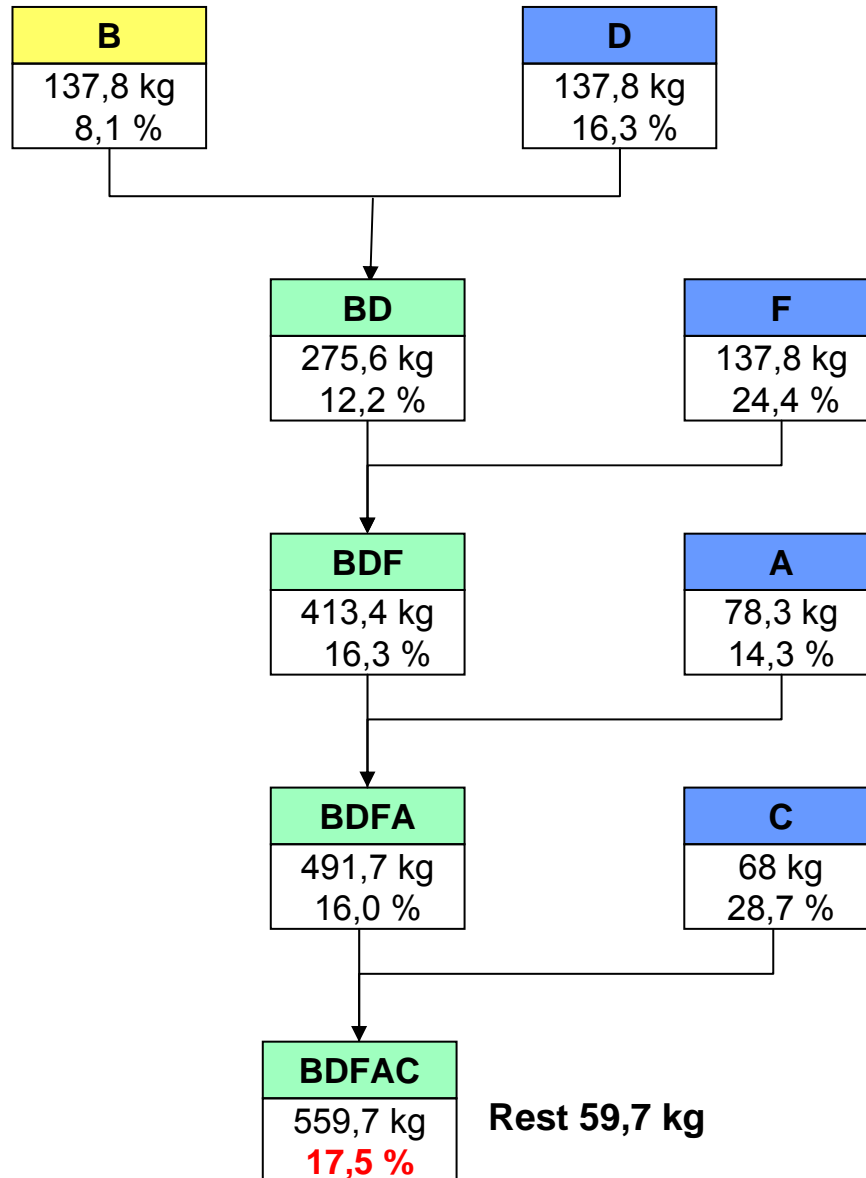


Mischen von 4 Extraktchargen

**Beispiel 2: Mischen von Chargen mit niedrigem und mittlerem Gehalt**  
**Ziel: 500 kg mit 17,5 % Gesamtsalicin**



**Beispiel 3: Mischen der Chargen mit den größten Mengen**  
**Ziel: 500 kg mit 17,5 % Gesamtsalicin**



Ergebnis: ■ Die Doppelnormierung bei einer engen Spanne von 15 – 18 %, d.h. einer Schwankung von  $16,5 \pm 9$  % Salicin, ist in der Praxis schwer realisierbar.

Eine Dreifach- oder gar Vierfachnormierung in diesen engen Schwankungsbreiten ist praktisch nicht mehr darstellbar.

Fazit: ■ Die Schwankungsbreiten von „aktive markers“ sind nicht analytisch definierbar, sondern können nur von pharmakologisch/klinisch geprüften Extraktchargen abgeleitet werden.

Die Spannen müssen die Mehrheit der hergestellten Chargen abdecken.

Das Mischen der Chargen muß auf Ausnahmen begrenzt bleiben.

Was bedeutet die 3-Teilung der Extrakte  
in Typ A, B1 und B2 (Ph.Eur.)  
für die Herstellung bzw. Zusammensetzung?

# Zusammensetzung der Typ A-, Typ B1- und Typ B2 - Extraktzubereitungen

	Standardisierter Extrakt Typ A	Quantifizierter Extrakt Typ B1	„Anderer“ Extrakt Typ B2
<b>Zusammensetzung der Extraktzubereitung</b>  <b>Konstant</b>	<b>Gehalt an wirksamkeitsbestimmenden Substanzen in der Extraktzubereitung (± 5 %)</b>	<b>1. Masse an nativem Extrakt z.B. 80 % nativ 20 % techn. Hilfsstoffe</b>  <b>2. Gehalt an wirksamkeitsmitbestimmenden Substanzen in der Extraktzubereitung (Spannen)</b>	
<b>Variabel („range“)</b>	<b>Masse an nativem Extrakt (70-100 %)</b>	<b>Gehalt analytischer Leitsubstanzen</b>	
	<b>technische Hilfsstoffe (30 – 0 %)</b>		
<b>Konstant</b>	<b>DEVnativ (Schwankungsbreite)</b>		

Welche Monographie-Arten sind  
gemäß  
DAB/Ph.Eur. zu unterscheiden?



# 1. Allgemeine Monographie „Extrakte“ DAB/ Ph.Eur.

- Definition der Extrakte und **allgemeine** Angaben zu ihrer Herstellung (Fluidum, Tinctura, Spissum, Oleosum, Siccum)
- Klassifizierung der Extrakte („standardisiert“, „quantifiziert“, „**anderer**“ (!))\*
- **Allgemeine Angaben**
  - zum Auszugsmittel, Konzentrieren, Reinigen
  - zur Qualität des Wassers und Redestillates
  - zur Identität, Reinheit und Gehalt
  - zur Deklaration von Extrakten

\*) früher: standardisierter Extrakt; Vorschlag heute: monographierter/spezifizierter Extrakt!

## 2. Individual-Monographien DAB/Ph.Eur.

- ⇒ **Individuelle** Beschreibung eines **definierten** Extraktes  
(z.B. *Belladonna-Trockenextrakt*, *Baldrian-Trockenextrakt*)
- Definition des Extraktes
    - mit Angabe eines **definierten** Gehaltes (Typ A):  
bzw.
    - **ohne** Gehaltsangabe oder **mit** Mindestwert (Typ B2)\*):
  - Vorgabe des Auszugsmittels, **definiert** in Art und Konzentration
  - **Relativ präzise** Qualitätsbeschreibung

*\*) Individual-Monographien zu Typ B1-Extrakten gibt es (noch) nicht.*

## Für die Zulassung fehlen jedoch detaillierte Angaben

- zum Herstellverfahren und zur Qualität, insbesondere bei Spezialextrakten (⇒ geeignetes Verfahren, keine Angabe des primären Auszugsmittels)
- zum  $DEV_{\text{nativ}}$  und zur Menge des Nativextraktes (Gehalt?)
- zu Validierungsergebnissen von Gehaltsmethoden (z.B. Präzision, etc.)
- zur Stabilität der Marker bzw. Extrakte

### 3. Familien-Monographien DAB/Ph.Eur. (Rahmenmonographie)

⇒ Beschreibung **verschiedener**, in Europa marktüblicher Extraktqualitäten einer Droge

- **Allgemeine** Definition der Extrakte
  - mit Gehaltsangaben in einem **weiten** Bereich (Typ A):  
(z.B. 15,0 – 30,0 % Glucofranguline)

bzw.

- mit einem **Mindestwert** (Typ B2)\*):  
(z.B. min. 0,25 % Sesquiterpensäuren)

- Angaben des Auszugsmittels in **weiten** Polaritätsbereichen  
(z.B. 50 – 80 % (V/V) Ethanol)

- **Allgemeine**, wenig aussagekräftige Qualitätsvorgaben  
(DC, Gehalt, TV, Asche)

*\*) Familien-Monographien zu Typ B1-Extrakte gibt es nicht. (Hypericum ?)*

## Für die Zulassung fehlen jedoch

- **genaue** Angaben zum Herstellverfahren  
( $\Rightarrow$  geeignetes Verfahren)
- **präzise** Angaben zur Qualität
- Angaben zum  $DEV_{\text{nativ}}$  und zur Menge des Nativextraktes
- Angaben zu Validierungsergebnissen von Gehaltsmethoden  
( $\Rightarrow$  z.B. Präzision etc.)
- Angaben zur Stabilität des „Markers“ bzw. Extraktes

Wie sind die 3 Arzneibuch-Monographie-Arten  
für die Zulassung zu bewerten?

Extrakt-Art Monographie-Art	standardisierter Extrakt	quantifizierter Extrakt	„anderer“ Extrakt
Allgemeine Monographie	hilfreich als Grundlage für die pharmazeutische Praxis und Zulassung. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wichtige Angaben fehlen: „genuiner“ Extrakt, „active marker“, „analytical marker“</li> </ul>		
Individual- Monographie	geeignet und hilfreich, da der Gehalt definiert ist.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• andere Spezifikationen sind möglich</li> </ul>	nur bedingt geeignet, da <u>präzise</u> Herstellangaben fehlen, insbesondere bei Spezialextrakten (Ginkgo)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproduzierbarkeit des Extraktes fraglich</li> </ul>	bedingt geeignet als <u>ein</u> Beispiel (z.B. Baldrianextrakt)  <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Charakterisierung über analytische Leitsubstanzen reicht nicht aus!*)</li> </ul>
Familien- Monographie	bedingt geeignet, da bezüglich der Herstellung zu wenig präzise	<b>nicht</b> geeignet, da Herstellangaben zu <u>unpräzise</u>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproduzierbarkeit des pharmakol./klinisch geprüften Extraktes <u>nicht</u> gegeben</li> </ul>	wenig bis kaum geeignet, da zu unpräzise bezüglich Herstellung und Qualität*);  <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Fluida und Tinkturen fehlt oft sogar ein Mindest-Trockenrückstand!</li> <li>• die Angabe von analytischen Leitsubstanzen reicht nicht aus!*)</li> </ul>

\*) Der Extrakt (= Wirkstoff) wird durch den Prozess bestimmt !

Welche Unterschiede ergeben sich bei wichtigen Definitionen der Ph.Eur. und den EMEA-Guidelines<sup>\*)</sup>?

- <sup>\*)</sup> • Quality-Guideline
- Specification-Guideline
- Declaration-Guideline



## Unterschiede in den Definitionen der Ph.Eur. und EMEA-Guidelines

Klassifizierung der Extrakte gemäß EMEA/Ph.Eur.	Klassifizierung der Inhaltsstoffe		Definition der Inhaltsstoffe	
	EMEA	Ph.Eur.	EMEA	Ph.Eur.
1. Standardisierte Extrakte (Typ A-Extrakte)	constituents with known therapeutic activity	wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe	constituents which are generally accepted to contribute substantially to the therapeutic activity	keine
2. Quantifizierte Extrakte (Typ B1-Extrakte)	„active“ markers (wirksamkeitsmitbestimmende Inhaltsstoffe)	„Inhaltsstoffe“ !	constituents which are generally accepted to contribute to the therapeutic activity	keine
3 „Andere“ Extrakte (Typ B2-Extrakte)	„analytical“ markers (analytische Leitsubstanzen)	Begriffe <u>nicht</u> bekannt	constituents that serve for analytical purposes	keine

nativer (genuiner) Extrakt	genuine extracts	-	preparation without excipients*)	keine
----------------------------	------------------	---	----------------------------------	-------

\*) Ausnahme: soft and liquid extracts

Welche Konsequenzen ergeben sich aus  
den uneinheitlichen Definitionen für  
„quantifizierte“ Extrakte?

# Übersicht über Monographie-Entwürfe für „quantifizierte“ Extrakte (B1) in Pharmeuropa



Extrakt	Pharm-europa	Inhaltsstoff-gruppen	Gehalt(s)-spannen [%]	Auszugsmittel/-bereich [ V/V]	Art der Mono-graphie	Pharmakologisch/therapeutische Relevanz der <b>Inhaltsstoffe</b>	bisherige Klassi-fizierung
Passiflora (TE)	16.1 (2004)	Flavonoide ber. als Vitexin	3,5 – 4,5 (zu eng!)	60 – 80 % Ethanol	Familie	wirksamkeits-mitbestimmend ?	→ B2
Crataegus (FL.E)	16.1 (2004)	Flavonoide ber. als Hyperosid	1,0 – 3,0	45 % Ethanol	Individual	wirksamkeits-mitbestimmend ?	→ B2
Capsicum (DE)	17.1 (2005)	Capsaicinoide	6,5 – 8,0 (zu eng!) (Spezialextrakt)	> 90 % Ethanol/Methanol	Familie	wirksamkeits-mitbestimmend ?	→ A
Olea (TE)	17.3 (2005)	Oleuropein	18,0 – 22,0 (zu eng!)	96 % Ethanol	Individual	wirksamkeits-mitbestimmend ? (Indikation?)	→ B2
Hypericum (TE)	18.2 (2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypericine</li> <li>Hyperforine</li> <li>Flavonoide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,10 – 0,30</li> <li>&lt; 0,2 – 6,0</li> <li>6,0 – 12,0</li> </ul>	50 – 80 % Ethanol/Methanol	Familie !	wirksamkeits-mitbestimmend (?)	→ B2

## Die derzeitigen Monographie-Entwürfe in Pharmaeuropa für „quantifizierte“ Extrakte in Pharmeuropa sind das Ergebnis der Arzneibuch-Definition !

- ⇒ Einstellung des Extraktes auf einen definierten Bereich von **Inhaltsstoffen**
- **kein** Bezug auf deren pharmakologische/therapeutische Relevanz !
  - **keine** Vorgabe einer **konstanten** Menge an nativem Extrakt !
- ⇒ Spannen der Inhaltsstoffe sind meist viel **zu eng** !  
(Einstellung mit Hilfsstoffen ? ? ? nativer Extrakt konstant ???)

## Zusammenfassung für „quantifizierte“ Extrakte (B1) in Pharmeuropa

**Die Konzeption der „quantifizierten Extrakte“ ist sehr heterogen und nicht konsistent.**

- Sie werden sowohl als **Familien-** wie auch **Individual-**Monographien beschrieben.
- Die Einstufung als B1-Extrakt ist oft **nicht** nachvollziehbar und streng genommen nur **indikationsbezogen** möglich.  
⇒ *Arzneibuch beschreibt die **Qualität** !!!*
- Die definierten Spannen an Inhaltsstoffen sind in den meisten Fällen so eng gefasst, dass davon auszugehen ist, dass ihre Konzeption **nicht** ausschließlich auf Mischen von Chargen beruht, sondern auf einer Einstellung mit inertem Trägermaterial.
- Die bisherigen - zumindest in Deutschland vorgesehenen - „quantifizierten“ (*pharmakologisch/klinisch geprüften*) Extrakte sind von denen in Europa zu unterscheiden.

### **Fazit:**

Die Herstellung „quantifizierter“ Extrakte (B1) muß geklärt bzw. präzisiert werden.

Welches Grundkonzept muß der Herstellung und damit der Einstellung pflanzlicher Extrakte berücksichtigt werden?

1. Wirkstoff = Gesamtextrakt
  2. Pharmakologisch/therapeutische Bewertung des Gesamtextraktes gegenüber seinen Inhaltsstoffen („Markern“)
- 
- ⇒ **Formal** ergeben sich damit 3 Möglichkeiten für die Herstellung von Extrakten.

Bewertung pharmakologisch/ therapeutischer Relevanz		Extrakt-Konzeption Menge		Extrakt-Einstellung	Extrakt-Art
		Marker (M)	Nativextrakt		
<b>1</b>	M relevanter als Nativextrakt	wS <b>konstant</b>	<b>variabel</b>	1: inertes Trägermaterial (2: Mischen von Chargen)	➔ „standardisiert“ (M = wS)
<b>2</b>	M gleich relevant wie Nativextrakt	aM <b>konstant</b> (weite Spannen)	<b>konstant</b>	Mischen von Chargen	➔ „quantifiziert“ (pharmakol./klinisch geprüfter Extrakt) (M = aM)
<b>3</b>	Nativextrakt relevanter als M	aLS <b>variabel</b> (ggf. Mindestwert)	<b>Konstant</b>	keine	➔ „anderer“ (M = aLS)

M = Marker, wS = wirksamkeitsbestimmende Substanz, aM = „aktiver“ Marker, aLS = analytische Leitsubstanz

## Fazit:

1. Wissenschaftlich gesehen kann es für „quantifizierte“ Extrakte, d.h. pharmakologisch/klinisch geprüfte Extrakte, nur die **Möglichkeit 2** geben:
  - Spannen der „active marker“  $\Rightarrow$  **konstant**
  - Menge Nativextrakt  $\Rightarrow$  **konstant**
2. Das Einstellen durch ausschließliches Mischen von geeigneten Chargen muß auf diese Art der B1-Extrakte beschränkt werden.
3. Quantifizierte Extrakte können sachgerecht – wenn überhaupt – nur in **Individual**-Monographien, nicht in Familien-Monographien beschrieben werden, da diese bezüglich der Herstellungs- und Qualitätsangaben viel zu unpräzise sind.



# Zusammenfassung

## 1. Die Definition der allgemeinen Monographie „Extrakte“ bedarf der Präzisierung:

- Der Begriff „quantifizierter Extrakt“ sollte ausschließlich „pharmakologisch/ klinisch geprüfte“ Extrakte umfassen.  
Das Mischen von geeigneten Chargen muss auf diese Art der Extrakte beschränkt werden. Das Wort „**constituents**“ sollte deshalb durch „*aktive markers*“ ersetzt werden.
- „Quantifizierte“ Extrakte können sachgerecht nur durch **Individual-** Monographien beschrieben werden.  
Bevorzugt sollten sie jedoch **Individual-**Zulassungen vorbehalten bleiben, da nur durch diese eine ausreichend präzise Beschreibung des Extraktes erfolgen kann.
- Der Begriff „analytical marker“ sollte in Übereinstimmung mit den EMEA-Guidelines aufgenommen, der Begriff „other“ extracts eliminiert werden.
- Der Begriff „nativer Extrakt“ (= Wirkstoff) wird in der Monographie benötigt. Sein Verhalten sollte extraktspezifisch beschrieben werden (Konstant oder variabel).

2. Die **Ausgangsdrogen** sollten möglichst umfassend monographiert werden, um europaweit einheitliche Qualitätsstandards für das Ausgangsmaterial der Extrakterstellung zu schaffen.  
**Drogen**-Monographien sind unabdingbare Voraussetzung für eine gute Qualität der daraus hergestellten Extrakte.
3. Die Vielfalt der im Markt üblichen Extrakte kann sachgerecht weder in Individual-, noch in Familien-Monographien ausreichend beschreiben werden.

4. Für die Zulassung garantieren

**Drogen**-Monographie + GACP-/GMP-  
Quality-  
Specification-  
Declaration-  
Stability-  
Validation-Guidelines, etc.

⇒ die Qualität und Reproduzierbarkeit

⇒ die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines  
Extraktes !

5. Die EMEA-Richtlinien gehen somit **weit** über die Herstell- und Qualitäts-  
beschreibungen der Extrakt-Monographien der Ph.Eur. hinaus!