



Vielfalt bei der Extrakterstellung

-

**Von der Direktverarbeitung
bis zur Mischextraktion**

Martin Tegtmeier

Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG, Salzgitter

Martin Tegtmeier:
Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Schwerpunkte



Extrakte

- Stand des Wissens
Definitionen, Verfahren
- Direktverarbeitung
Prinzip, Deklaration, Bewertung
- Mischextraktion
Prinzip, Vergleich, Deklaration, Bewertung

Europäisches Arzneibuch

- Extrakttypen -



- flüssige Extrakte
Fluidextrakte, Tinkturen
- halbfeste Extrakte
zähflüssige Extrakte, Dickextrakte
- feste Extrakte
Trockenextrakte

Europäisches Arzneibuch

- Extrakte: Definitionsdetails -

- Mischung von Extraktchargen
 - bei standardisierten Extrakten zur Einstellung von vorgegebenen Gehalten an bekannten wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffen
 - bei quantifizierten Extrakten zur Einstellung auf einen definierten Bereich von Inhaltsstoffen
- Definition der übrigen Extrakte
 - durch ihr Herstellungsverfahren
 - durch ihre Spezifikationen

Martin Tegtmeyer:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Europäisches Arzneibuch

- Extrakte: Herstellung und Gehalt -

Herstellung

- „ ... Verschiedene Chargen der pflanzlichen Droge ... können vor der Extraktion gemischt werden ... “

Gehalt

- „ ... Wenn möglich wird der Gehalt von Extrakten mit Hilfe einer geeigneten Methode bestimmt. ... “

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Direktverarbeitung



**Eine Alternative bei der Herstellung
von festen Darreichungsformen bei Phytopharmaka**

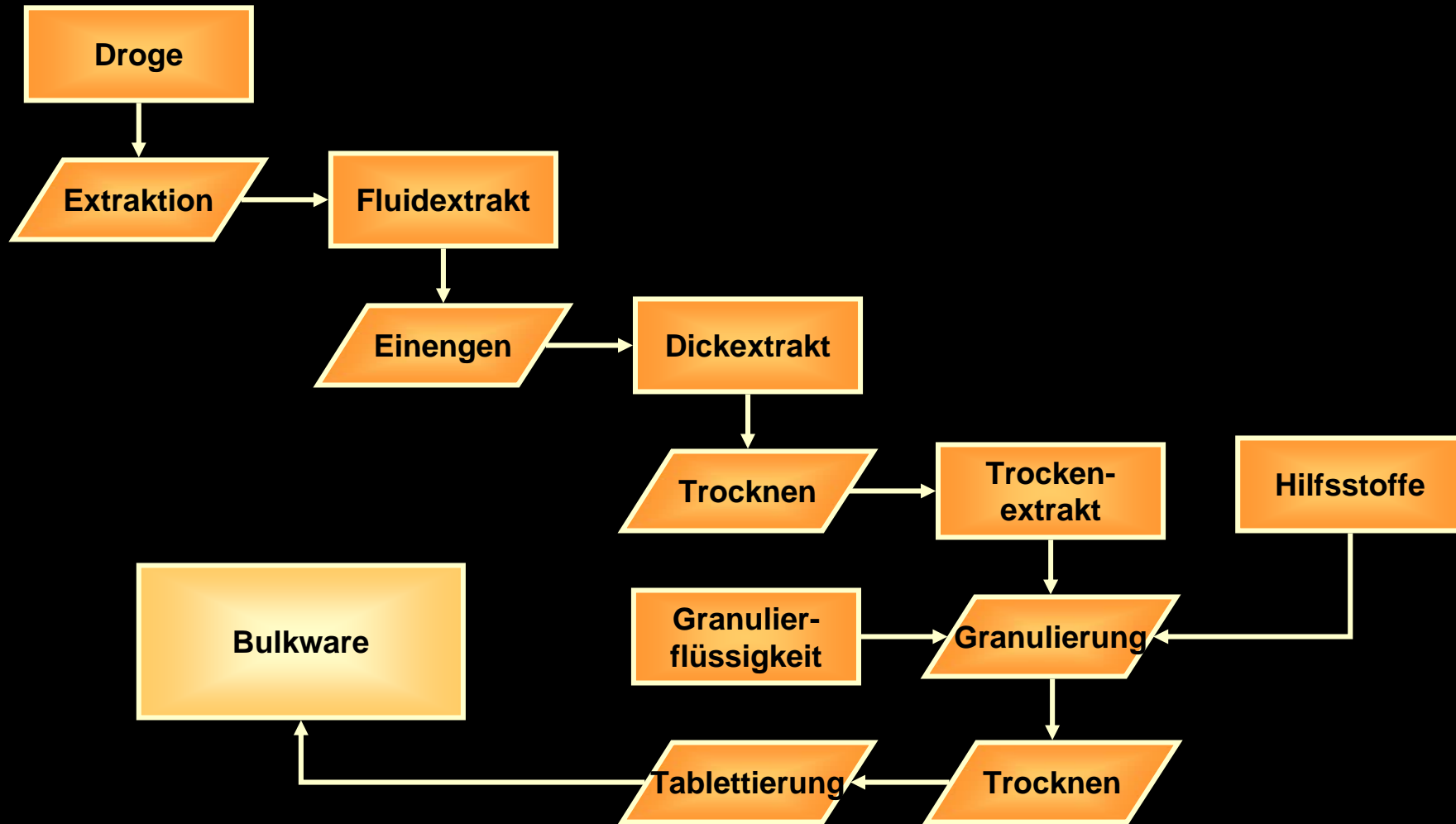
Etablierte Produktionstechniken



Feuchtgranulierung

- arzneilich-wirksamer Bestandteil: Trockenextraktzubereitung
- Granulatherstellung entsprechend klassischen Arzneimitteln mit chemisch-synthetischen Wirkstoffen
- Darreichungsformen
 - Tabletten
 - Filmtabletten
 - (Zucker-)Dragees
 - Kapseln (Herstellung der Füllmassen)
 - Pellets

Feuchtgranulierung



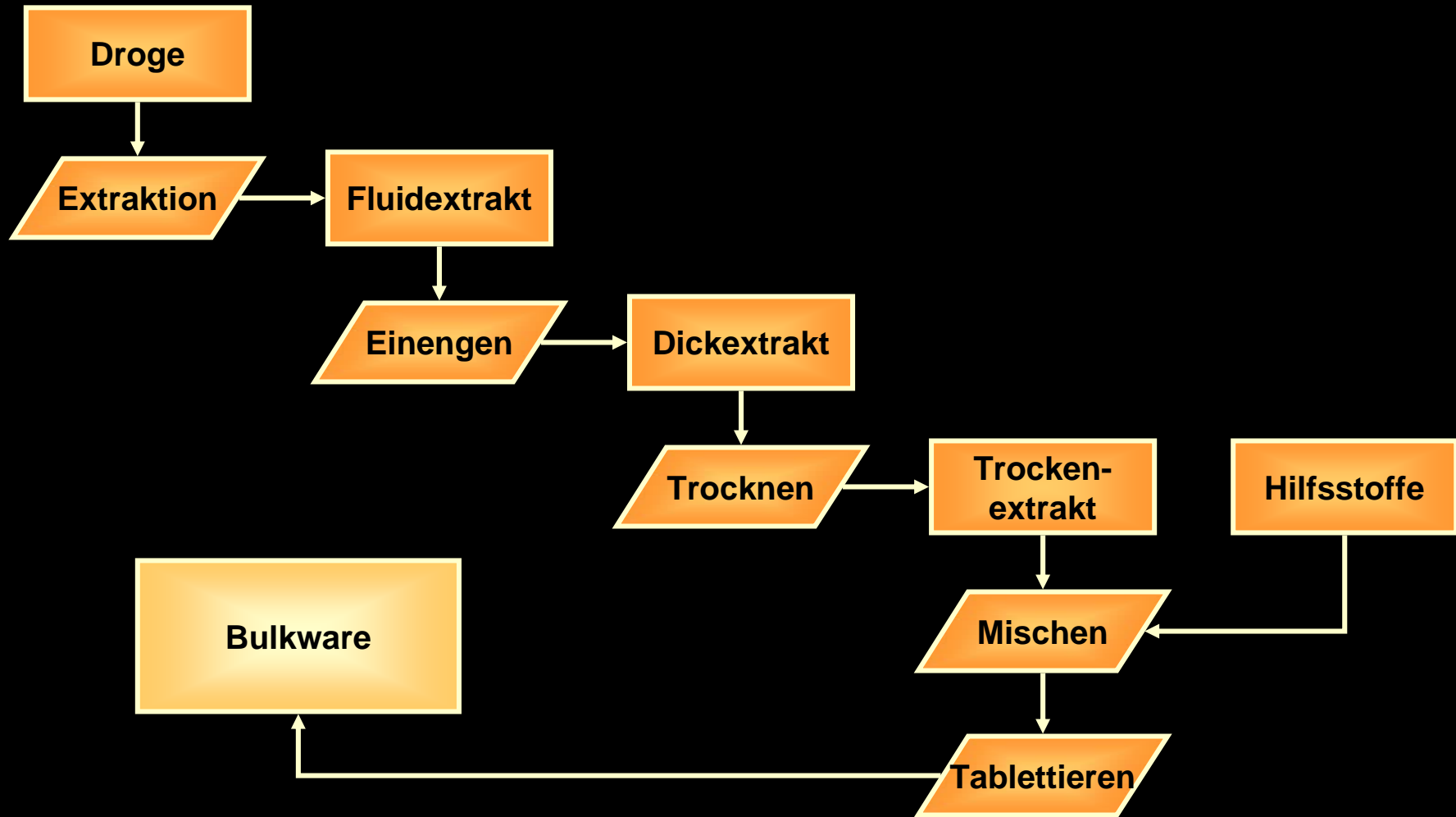
Etablierte Produktionstechniken



Direkttablettierung

- modernes Verfahren
 - arzneilich-wirksamer Bestandteil: Trockenextraktzubereitung
 - Mischung der Trockenextraktzubereitung mit den Hilfsstoffen
 - Verpressung der Mischung
- Darreichungsformen
 - Tabletten
 - Kerne für Filmtabletten
 - Kerne für (Zucker-)Dragees
 - Mikrotabletten

Direktablettierung



Direktverarbeitung

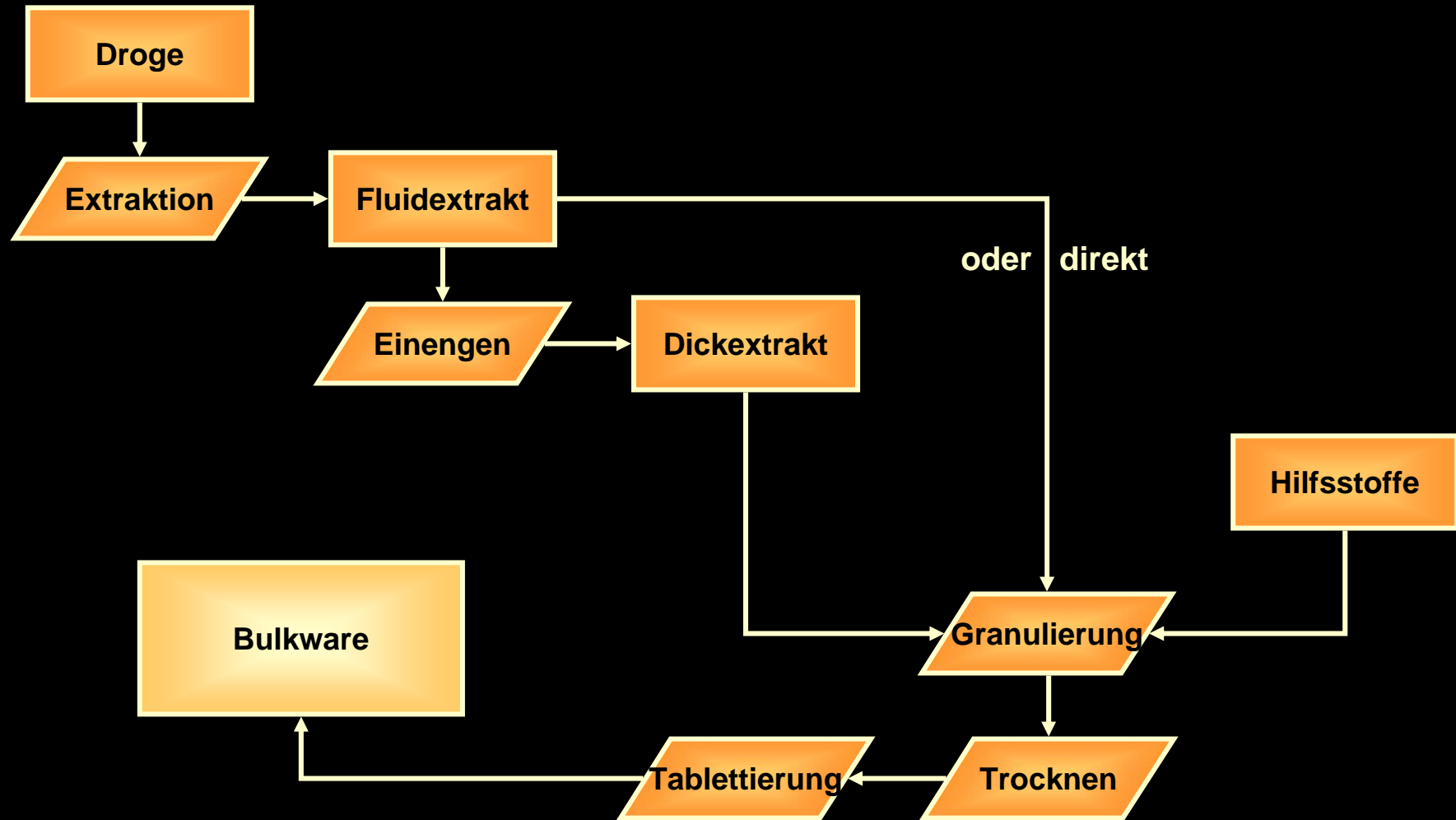
Extrakterstellung

- klassische Verfahren
 - Produktion des Fluidextraktes
 - ggf. Produktion eines Dickextraktes

Herstellung der Darreichungsform

- Direkte Einarbeitung des Fluid-oder Dickextraktes
 - Verwendung der Flüssigphase als „Granulierflüssigkeit“
- Darreichungsformen
 - Tabletten
 - Filmtabletten
 - (Zucker-)Dragees
 - Kapseln (Herstellung der Füllmassen)

Direktverarbeitung



Deklaration – „erste Überlegung“

Wenn der arzneilich-wirksame Bestandteil ein Fluidextrakt oder ein Dickextrakt ist ...

1 Tablette enthält

x ml eines Fluidextraktes (DEV 1 : y-z)

der Droge A

Auszugsmittel W

bzw.

1 Tablette enthält

x ml eines Dickextraktes (DEV y-z : 1)

der Droge A

Auszugsmittel W

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion


Standardisierung als Mittel der Wahl



Jede Einzeldosis enthält eine fixe Extraktmenge, welche als Menge nativer Extrakt deklariert wird:
z.B. 1 Tablette enthält x mg nativen Trockenextrakt.

Ein nativer Trockenextrakt
(er entspricht dem Trockenrückstand aus der Extraktion)
bildet zusammen mit Hilfsstoffen
(z.B. Maltodextrin oder Siliciumdioxid)
die Trockenextraktzubereitung.

Standardisierung – Deklarationsbeispiel



Beispiel für ein **standardisiertes Arzneimittel**
mit einer Trockenextraktzubereitung
als arzneilich-wirksamen Bestandteil:

1 Kapsel enthält:

424,8 mg Trockenextrakt (5,0 - 7,1 : 1)

aus echtem Goldrutenkraut

Auszugsmittel: Ethanol 30 % (V/V)

Analoge Deklaration für die Direktverarbeitung



Bezug auf den **Extraktivstoffgehalt (= Trockenrückstand)**
des Fluidextraktes bzw. Dickextraktes und
Angabe dessen als **nativer Trockenextrakt**:

1 Tablette enthält
x mg eines nativen Trockenextraktes (DEV y-z : 1)
der Droge A
Auszugsmittel W

Deklarationsregel für die Direktverarbeitung



Essentielle Bestandteile der Deklaration

- Gehalt des nativen Trockenextraktes in der Darreichungsform
- Angabe des DEV
- Angabe der Arzneidroge
- Angabe des Extraktionsmittels

Zulassungsaspekte



Modul 3.2.S:

Da der deklarierte native Trockenextrakt nicht real existiert ...

- Analytikentwicklung/-validierung am Fluid- oder Dickextrakt
- Zertifikate für exemplarische Chargen des Fluid- oder Dickextraktes
- Stabilitätsstudie am Fluid- oder Dickextrakt

Umsetzung in der Praxis



Herstellungspraxis:

- Bestimmung des chargenspezifischen Trockenrückstandes des jeweiligen Fluidextraktes bzw. Dickextraktes
- entsprechend der Deklaration Berechnung der Menge an nativem Trockenextrakt (= Trockenrückstand) für eine Charge
- entweder Einwaage des Extraktes direkt über den Trockenrückstand (Massenbezug)
oder volumetrische Zugabe über die chargenspezifische Dichte

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Argumente zur Direktverarbeitung



kritische Punkte

- idealerweise in der Produktionsstätte eigene Extraktion und Einengungstechniken
- Prinzip der Direktverarbeitung noch nicht allgemein etabliert

Argumente zur Direktverarbeitung



Pluspunkte

- (ggf.) geringere Temperaturbelastungen
- Übernahme der technologischen Vorteile einer Feuchtgranulierung
- kürzere Prozess- und Produktionszeiten (bezogen auf den Gesamtprozess Extrakt- und Bulkherstellung)
- wirtschaftliche und ökologische Argumente
 - keine der üblichen energieintensiven Trocknungen
 - auch für kleine Jahresproduktionen attraktiv

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Von der Arzneiteemischung zur Mischextraktion



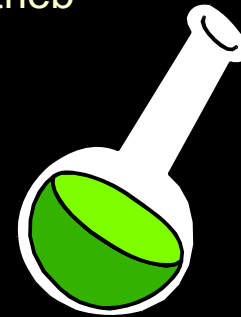
Tee aus
mehreren Arzneidrogen

Patient



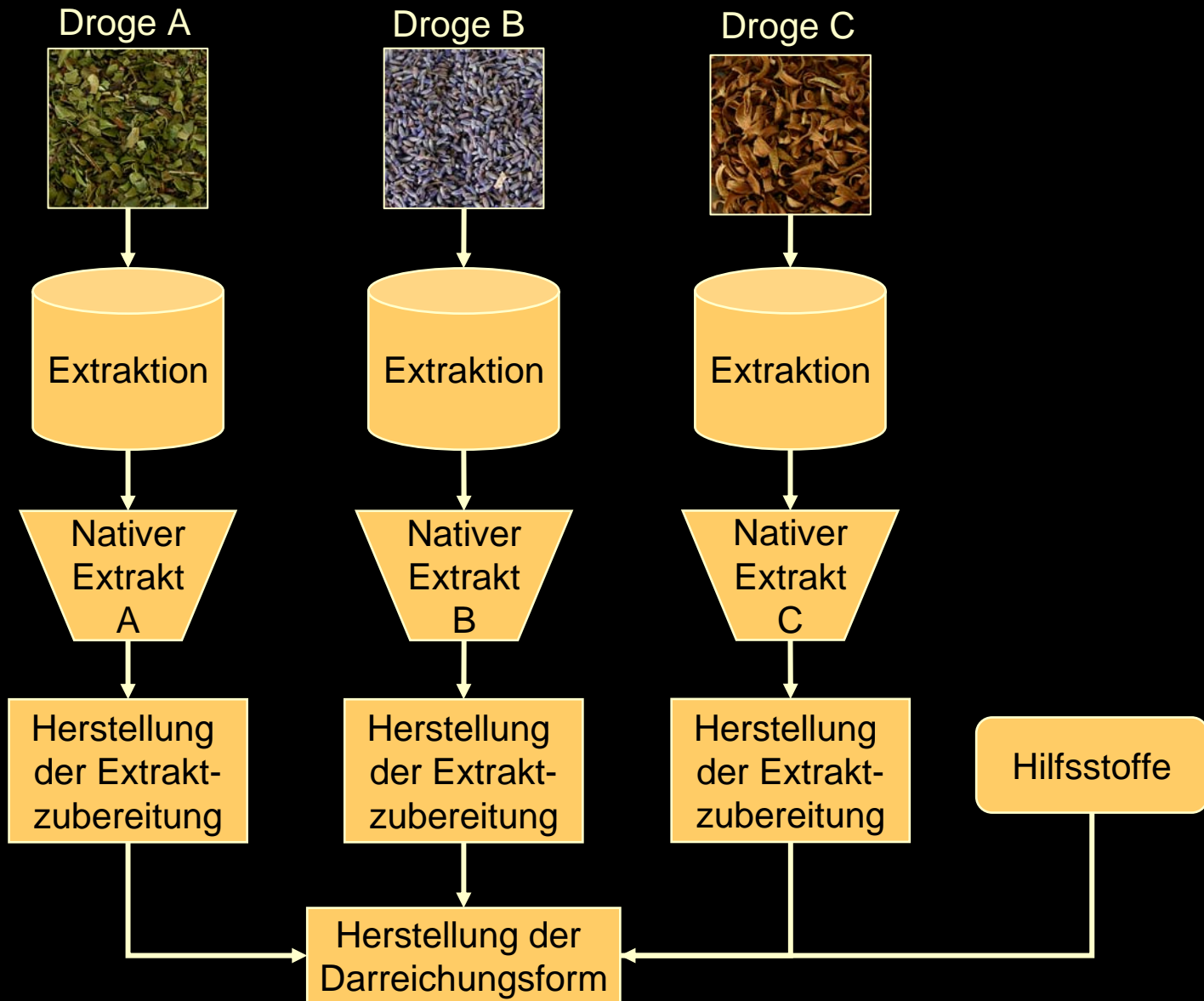
Teezubereitung

Apotheke /
pharmazeutischer
Betrieb



Tinktur /
Mischextrakt

Kombination von Einzelextrakten



Gedanken zur Kombination von Einzelextrakten



Pluspunkte

- drogenoptimierte Extraktionsverfahren
- flexiblere Verwendbarkeit der Einzelextrakte
- Einzelextrakte formal-regulatorisch anerkannt

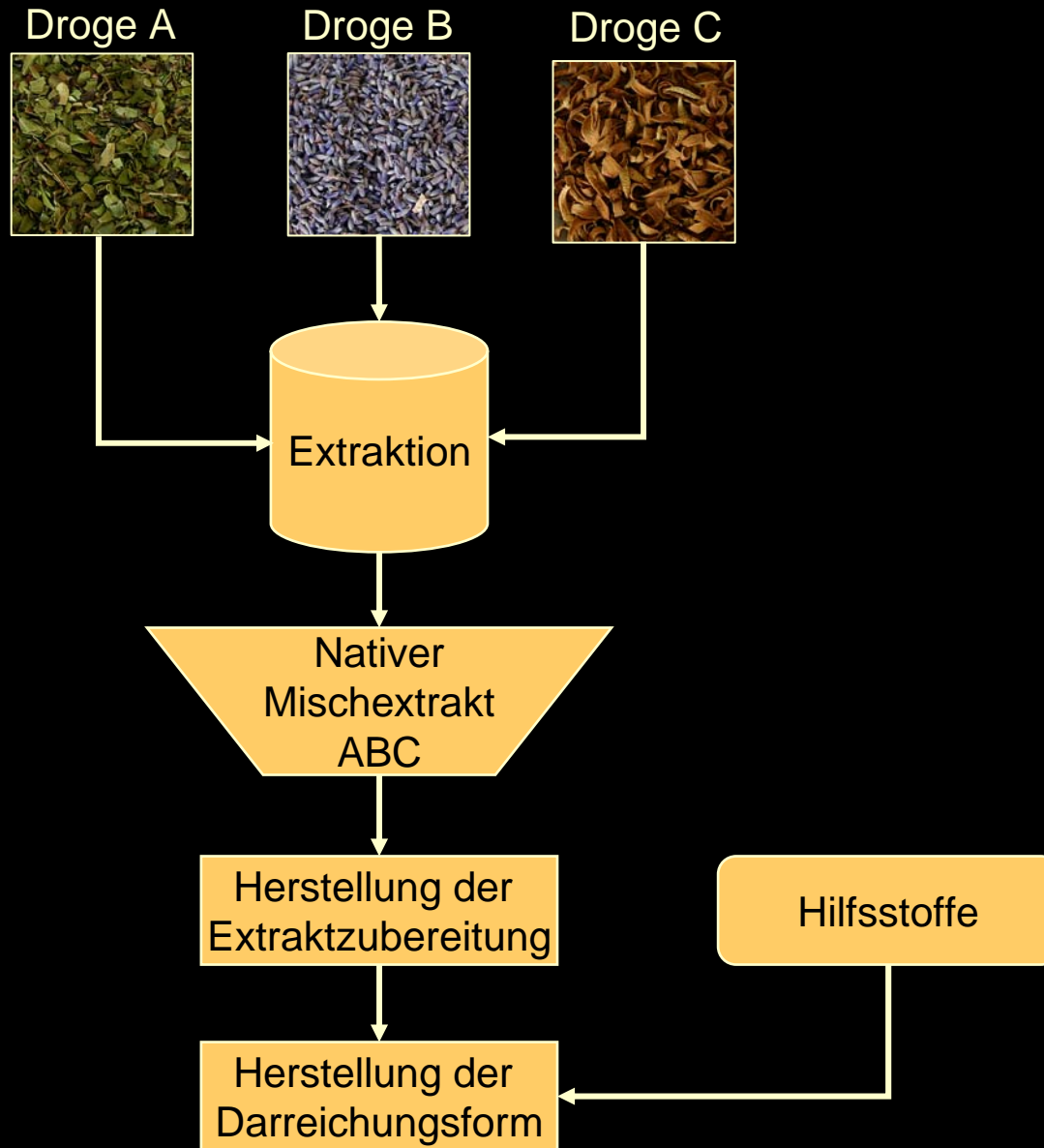
kritische Punkte

- Interaktionspotential bei der Mischung von Einzelextrakten, z.B. Gefahr von Trübungen und Ausfällungen bei flüssigen Darreichungsformen
- höhere Herstellkosten (Produktion und Reinigung)
- pro Extrakt eine Stabilitätsstudie

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Mischextraktion



Argumente bei Mischextraktionen



kritische Punkte

- kaum Optimierung des Auszugsmittels für jede Droge des Mischextraktes möglich
- Prinzip der Mischextraktion noch nicht bei allen Behörden etabliert
- Mischextrakte meist nur für ein Arzneimittel

Argumente bei Mischextraktionen

Pluspunkte

- Übernahme der Extraktionssynergismen der Arzneitees
- (ggf.) bessere Haltbarkeit/Stabilität im Vergleich zur Kombination der jeweiligen Einzextrakte
- kaum Tendenzen zu Ausfällungen oder Trübungen bei flüssigen Darreichungsformen
- geringerer Verfahrensaufwand
 - nur eine Extraktion
 - nur eine Herstellung der Extraktzubereitung
 - nur eine Stabilitätsstudie
 - weniger ökologische Belastungen durch Vermeidung von Doppel- und Mehrfacharbeiten
- „unique“: Einzigartigkeit

Martin Tegtmeyer:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Deklarationsregeln für Mischextrakte

Essentielle Bestandteile der Deklaration

- Gehalt des nativen Mischextraktes in der Darreichungsform
- Angabe des DEV
 - Drogenmenge D = Summe aller eingesetzten Drogen
 - Extraktwert E = Trockenrückstand des Mischextraktes
- Angabe aller verwendeten Arzneidrogen
- Mengenverhältnis der Arzneidrogen untereinander
- Angabe des Extraktionsmittels

Deklarationsbeispiele für Mischextrakte



feste Darreichungsform

1 Tablette enthält

x mg eines nativen Trockenextraktes (DEV y-z : 1)

der Droge A, der Droge B, der Droge C und der Droge D (a : b : c : d)

Auszugsmittel W

Martin Tegmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Deklarationsbeispiele für Mischextrakte

flüssige Darreichungsform

1 ml Lösung enthält

x ml eines Fluidextraktes (DEV 1 : y-z)

der Droge A, der Droge B, der Droge C und der Droge D (a : b : c : d)

Auszugsmittel W

Beispiel aus einer Zulassungsurkunde

10 ml (= 10 g) Flüssigkeit enthalten

5,75 g Fluidextrakt (DEV 1 : 1,2 – 1,6)

aus Baldrianwurzel, Hopfenzapfen und Melissenblätter (4,8 : 1,2 : 4)

Auszugsmittel: Ethanol 30 % (V/V)

Ein Mischextrakt = 1 Extrakt

Wirksamkeit

- Beleg der Wirksamkeit des Mischextraktes durch klinische Studie
- Studiendesign:
Verum (Darreichungsform mit Mischextrakt) versus
Placebo (Darreichungsform ohne Mischextrakt)
- keine Studienarme mit „reduzierten Mischextrakten“

Ein Mischextrakt = 1 Extrakt

Analytik

- Übernahme des Regelwerkes von „Monoextrakten“
- Entwicklung / Stabilität / Validierung:
 - Gehalt: Erfassung jeweils einer Leitsubstanz pro Arzneidroge
 - Identität/Reinheit: jeweils ein Fingerprint pro Arzneidroge
 - Beleg der generellen Qualität
- Herstellung Arzneimittel:
 - Gehalt: Erfassung einer charakteristischen Leitsubstanz des Mischextraktes
 - Identität/Reinheit: ein für den Mischextrakt charakteristischer Fingerprint
 - Beleg der chargenspezifischen Qualität

Martin Tegtmeier:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion

Perspektiven



Optimierung bewährter und anerkannter Teerezepturen

- Qualitätsverbesserung durch Wechsel auf industriell hergestellte Mischextrakte bzw. Fertigarzneimittel
- Erhöhung der Compliance

Regelwerke zur Etablierung von „klassischen Phyto-Kombi´s“

- für die (mittel-)europäische Phytotherapie
- für außereuropäische Rezepturen
 - TCM
 - Indien

Martin Tegtmeyer:

Vielfalt bei der Extrakterstellung – Von der Direktverarbeitung bis zur Mischextraktion