
Sektion 1: Qualität und Recht

Aktuelles zur Qualität von Arzneipflanzen: Neue Bewertungskriterien und Konsequenzen für die Praxis

News on the quality of medicinal plants: New assessment criteria and consequences for practice

Barbara Steinhoff

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Ubierstraße 71 – 73, D-53173 Bonn
steinhoff@bah-bonn.de

DOI: 10.5073/20230821-132808-0

Zusammenfassung

Für unerwünschte, potentiell gesundheitsschädliche Begleitstoffe in pflanzlichen Materialien, die zur Herstellung von Arzneimitteln bzw. von Lebensmitteln verwendet werden, haben Gesetzgeber und umsetzende Behörden im Sinne des Verbraucherschutzes und der Patientensicherheit strenge Grenzwerte bzw. Höchstmengen festgelegt. Im Folgenden werden einige aktuelle Regelungen und Empfehlungen zu Pflanzenschutzmittelrückständen, Schwermetallen/Elementen, Pyrrolizidinalkaloiden (PA), polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) und Nitrosaminen als potentiellen Kontaminanten sowie zu Estragol als Pflanzenbestandteil vorgestellt und hinsichtlich ihrer Praxisrelevanz für den Anbau und die verarbeitende Industrie bewertet. Eine enge Zusammenarbeit zwischen diesen beiden Bereichen kann dazu beitragen, Verunreinigungen sowohl in den ersten Stufen des Herstellungsprozesses als auch in den nachfolgenden Verarbeitungsschritten zu minimieren. Im Rahmen von Stellungnahmeverfahren z.B. zu Grenzwerten sind Kommentierungen von Anbau und verarbeitender Industrie möglich, diese sollten mit in der Praxis gesammelten und ausgewerteten Daten und gegebenenfalls auch toxikologischen Argumenten unterlegt werden ist.

Stichwörter: Arzneipflanzen, Qualität, Pflanzenschutzmittelrückstände, Kontaminationen, Schwermetalle, Pyrrolizinalkaloide (PA), Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Nitrosamine, Estragol

Abstract

For unwanted, potentially harmful substances in plant materials used in the manufacture of medicines or foodstuffs, the legislation as well as health authorities have set maximum limits in order to guarantee consumer protection and patients' safety. In the following, some current regulations and recommendations on pesticide residues, heavy metals/elements, pyrrolizidine alkaloids (PA), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and nitrosamines as potential contaminants as well as on estragole as plant constituent will be presented and evaluated in terms of practical relevance for cultivation and the processing industry. A close co-operation between both these areas can contribute to the minimization of contaminants in the first stages of the manufacturing process as well as in the subsequent processing steps. When limit values or other rules are open for consultation, contributions of cultivators and industry are possible; they should be backed up with data collected in practice and, if necessary, toxicological arguments.

Keywords: medicinal plants, quality, pesticide residues, contaminations, heavy metals, pyrrolizine alkaloids (PA), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), nitrosamines, estragole

Einleitung

Für unerwünschte, potentiell gesundheitsschädliche Begleitstoffe in pflanzlichen Materialien, die zur Herstellung von Arzneimitteln bzw. von Lebensmitteln verwendet werden, haben Gesetzgeber und umsetzende Behörden im Sinne des Verbraucherschutzes und der Patientensicherheit strenge Grenzwerte bzw. Höchstmengen festgelegt. Nachfolgend werden einige aktuelle Regelungen bzw. Empfehlungen vorgestellt und hinsichtlich der praktischen Relevanz für Anbau und verarbeitende Industrie bewertet.

Ergebnisse

Pflanzenschutzmittelrückstände

Das Kapitel 2.8.13 des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.) (Arzneibuch Pesticide residues, 2022) enthält eine Liste von rund 70 Pestiziden und deren Grenzwerten. Nicht in dieser Liste aufgeführte, jedoch potenziell in pflanzlichem Material vorkommende Stoffe werden nach der primär für Lebensmittel geltenden Verordnung (EG) 396/2005 über Höchstgehalte an Pestizidrückständen beurteilt (Verordnung, 2005), deren Anhänge fortlaufend aktualisiert werden. In der letzten Zeit sind zahlreiche Änderungen der Höchstgehalte für Wirkstoffe von Pflanzenschutzmitteln publiziert worden. Dies betrifft u.a. Herabsetzungen auf die analytische Bestimmungsgrenze von solchen Wirkstoffen, deren Zulassung in der Europäischen Union nicht mehr besteht.

Schwermetalle

Für Arzneimittel gilt die allgemeine Monographie "Herbal drugs" des Europäischen Arzneibuchs (Ph.Eur.) (Arzneibuch Herbal drugs, 2022) mit ihren Grenzwerten für Cadmium (1,0 ppm), Blei (5,0 ppm) und Quecksilber (0,1 ppm), zusätzlich ist für die Risikobewertung des Endproduktes die in die Ph.Eur. umgesetzte ICH-Leitlinie Q3D über elementare Verunreinigungen (ICH Q3D, 2022) zu berücksichtigen. Für Lebensmittel ist die Verordnung (EG) 1881/2006 (Verordnung, 2006) anzuwenden.

Pyrrrolizidinalkaloide (PA)

Das Statement des Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) der europäischen Arzneimittelzulassungsagentur sieht für pflanzliche Arzneimittel einen Grenzwert von 1,0 µg PA pro Tag für Erwachsene vor (HMPC PA, 2021). Die Datensammlung der Hersteller zeigt, dass dieser Grenzwert von vielen Drogen und insbesondere von Extrakten eingehalten werden kann. Für die Erfassung potentieller Kontaminationen pflanzlicher Drogen mit PA wurde eine Ph.Eur.-Rahmenmonographie veröffentlicht (Arzneibuch Contaminant PA, 2022), die exemplarisch eine Methode mit Validierungskriterien aufführt und einen Prüfumfang von 28 Substanzen vorsieht. Eine im EU-Amtsblatt am 14. Dezember 2020 publizierte Änderung der Verordnung (EG) 1881/2006, die am 1. Juli 2022 in Kraft getreten ist, enthält Höchstmengen für PA in verschiedenen Lebensmitteln (Verordnung, 2020).

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Ein Dokument des HMPC (HMPC, 2016) beschreibt das Vorkommen und die gesundheitlichen Auswirkungen von PAK, ohne für den Arzneimittelbereich Grenzwerte vorzusehen. Die Verordnung (EG) 1881/2006 legt für PAK u.a. in Nahrungsergänzungsmitteln sowie Pflanzenpulvern zur Zubereitung von Getränken Höchstgehalte von 10,0 bzw. 50,0 µg/kg für Benzo(a)pyren bzw. die Summe aus Benzo(a)pyren, Benz(a)anthracen, Benzo(b)fluoranthen und Chrysen (PAK4) fest (Verordnung, 2006). Als Umweltkontaminanten kommen PAK in pflanzlichen Drogen vor, die Befunde liegen nach

Erkenntnissen der verarbeitenden Industrie aber deutlich unter den genannten Höchstgehalten für bestimmte Lebensmittel festgesetzten Grenzwerten. Eine weitere mögliche Eintragsquelle stellen Prozessschritte wie Rösten, Räuchern oder bestimmte Formen der Trocknung dar, auf die im Bedarfsfall durch die Wahl alternativer Verfahren Einfluss genommen werden kann.

Nitrosamine

Für Arzneimittel natürlichen Ursprungs werden von den Behörden im Einzelfall Risikobewertungen hinsichtlich eines möglichen Eintrags von Nitrosaminen nachgefragt. Festzuhalten ist jedoch, dass in der Praxis bislang keine Hinweise auf eine Nitrosaminkontamination vorliegen. Allerdings sollten die Hersteller ein potenzielles Risiko (Schritt für Schritt) für den gesamten Produktionsprozess beurteilen, beginnend mit der Gewinnung der Pflanze bis hin zur Herstellung des fertigen Produkts, wobei insgesamt die Wahrscheinlichkeit einer Nitrosaminkontamination als gering eingeschätzt wird.

Estragol

Das im März 2022 veröffentlichte Statement des HMPC zu estragolhaltigen pflanzlichen Arzneimitteln (HMPC Estragol, 2021) sieht auf Basis der diesem Stoff zugeschriebenen genotoxischen Eigenschaften einen „Leitwert“ 0,05 mg Estragol/Tag für Erwachsene und Jugendliche vor. Die HMPC-Monographien zu Bitter- und Süßfenchelfrüchten wurden entsprechend angepasst, wobei ausgeführt wurde, dass bei den vorgegebenen Dosierungsempfehlungen die Aufnahme von Estragol so niedrig wie „practically achievable“ sein sollte.

Fazit

Die Prüfung auf möglicherweise in pflanzlichem Material vorkommenden Rückstände und Kontaminanten hat in der Wareneingangskontrolle der verarbeitenden Industrie eine große Bedeutung. Durch eine enge Zusammenarbeit mit den Anbauern kann gemeinsam Einfluss auf die Minimierung von Kontaminanten bereits in den ersten Stufen des Herstellungsprozesses sowie im späteren Verarbeitungsprozess genommen werden. Stellungnahmen von Anbau und verarbeitender Industrie zu gesetzlichen Regelwerken sind möglich und sinnvoll, wobei eine Unterlegung mit in der Praxis gesammelten und ausgewerteten Daten und ggf. auch toxikologischen Argumenten essenziell ist. Ein spezielles Problem für die Praxis stellt die Begrenzung von Estragol in arzneilich verwendetem Fenchel dar.

Literatur

- Arzneibuch Contaminant PA, 2022: European Pharmacopoeia. Chapter 2.8.26. Contaminant pyrrolizidine alkaloids. Ph. Eur. 11th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2022.
- Arzneibuch Herbal drugs, 2022: Herbal drugs, general monograph 1433. Ph.Eur. 11th edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2022.
- Arzneibuch Pesticide residues, 2022: Pesticide residues, general chapter 2.8.13. Ph. Eur. 11th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2022.
- HMPC, 2016: HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). HMPC Reflection paper on polycyclic aromatic hydrocarbons in herbal medicinal products/ traditional herbal medicinal products. 31 May 2016.
- HMPC Estragol, 2021: HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1, 22 September 2021.

- HMPC PA, 2021: HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1). 7 July 2021.
- ICH Q3D, 2022: ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. Step 5. EMA/CHMP/ICH/353369/2013. 2 May 2022.
- Verordnung, 2005: Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Februar 2005 über Höchstgehalte an Pestizidrückständen in oder auf Lebens- und Futtermitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs und zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union L 70/1; 16. März 2005.
- Verordnung, 2006: Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 der Kommission vom 19. Dezember 2006 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln. Amtsblatt der Europäischen Union L 364/5. 20. Dezember 2006.
- Verordnung, 2020: Verordnung (EU) 2020/2040 der Kommission vom 11. Dezember 2020 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006 hinsichtlich der Höchstgehalte an Pyrrolizidinalkaloiden in bestimmten Lebensmitteln. Amtsblatt der Europäischen Union Nr. L 420/1 vom 14. Dezember 2020.