

Pharma **innovativ**

BPI

Vom Wirkstoff zum Arzneimittel



Pharma **innovativ**

Vom Wirkstoff zum Arzneimittel

04 Vorwort

Auf der Suche
nach dem Wirkstoff07 Von der Pflanze
zur Synthese09 Das Spiel
mit den Molekülen10 Wo ein Medikament
angreiftBio- und Gentechnik
als Hoffnungsträger13 Innovationen bei der
Arzneimittelherstellung16 Vielen Patienten
wurde schon geholfen20 Prävention, Diagnostik
und maßgeschneiderte
MedikamenteWirkstoffgewinnung
steht am Anfang

23 Test auf "Herz und Nieren"

23 Verfolgungsjagd
im Organismus25 Arzneimittelsicherheit
ist Trumpf26 Suche nach der
optimalen
Darreichungsform

Gute Klinische Praxis

31 Schutz von
Studienteilnehmern32 Zustimmung
vor Studienbeginn

Inhalt

33 Erprobung am Menschen

36 Der Weg
durch den Körper

39 Nicht nur zum Schein

41 Arzneimittel für Kinder

Zulassung - ein
langwieriges Verfahren43 Die zuständige Behörde
entscheidet45 Verpackung -
keine Nebensache

46 Wichtiges auf einen Blick

Nach der
Markteinführung

49 Kontrolle ohne Ende

51 Wenn Arzneimittel ins
Gerede kommenWas man noch
wissen sollte55 Warum Arzneimittel ihren
Preis haben

56 Information muss sein

57 Glossar

62 Abkürzungsverzeichnis

63 Stichwortverzeichnis

Vorwort

Die pharmazeutische Industrie ist eine der forschungsintensivsten Branchen in Deutschland. Bei Arzneimitteln handelt es sich um High-Tech-Produkte, die nur mit hohem Aufwand erforscht und produziert werden können. Rund 800 Arbeitsschritte sind notwendig, um ein Medikament zu entwickeln, das den strengen Vorschriften hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit entspricht.

Arzneimittelinnovationen leisten einen unverzichtbaren Beitrag zum diagnostischen und therapeutischen Fortschritt, der den Patienten unmittelbar zu Gute kommt, weil die Medikamente zur Genesung beitragen oder die Lebensqualität verbessern. Bis ein neues Arzneimittel die Zulassung erlangt hat und dem Arzt zur Verfügung steht, können zehn und mehr Jahre vergehen.

Es ist ein aufwändiger Prozess von der Auffindung einer neuen Wirksubstanz im Labor über die toxikologische Prüfung, die klinische Prüfung, das Zulassungsverfahren bei der zentralen Zulassungsbehörde EMEA (European Medicines Evaluation Agency) in London bzw. beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) bis hin zur Markteinführung.

Die Broschüre „Pharma innovativ“ erscheint mittlerweile in der 3. Auflage. Mit der vorliegenden überarbeiteten Fassung möchten wir Ihnen einen umfassenden Einblick in den Entwicklungsweg eines neuen Medikaments geben. Darüber hinaus werden grundsätzliche Fragen zum Themenkomplex „Arzneimittelinnovation“ näher beleuchtet: Sind neue Arzneimittel überhaupt notwendig? Welche Chancen bietet die Gen- und Biotechnologie? Sind neue Arzneimittel sicher genug? Ein Glossar mit den wichtigsten Fachbegriffen, die im Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung verwendet werden, rundet die Broschüre ab.



50

60

70

80

Von der Pflanze zur Synthese

Woher kommt eine Substanz, die als Arzneimittel dem Menschen hilft? Dies ist die Kardinalfrage der Arzneimittelforschung. Die ältesten Wirkstoffe, die schon seit Jahrtausenden genutzt werden, stammen aus Pflanzen. Die Erfahrung lehrte, welche Pflanzenbestandteile oder Früchte in welcher Dosierung giftig waren oder eine heilende Wirkung hatten. Zunächst begann man, die Wirkstoffe in der einfachsten Form als zerriebene Blätter oder Früchte, später als Teeaufguss oder in anderen Zubereitungen verfügbar zu machen.

Anfang des vorigen Jahrhunderts entwickelten Wissenschaftler neue Analysemethoden, um die Pflanzenbestandteile, die gegen Krankheiten wirken, zu isolieren und in ihrer chemischen Struktur darzustellen. Einen Meilenstein stellt dabei das Jahr 1805 dar, in dem erstmals aus Milchsaft des Schlafmohns, dem Opium, das reine Morphin isoliert werden konnte. 1820 isolierten Apotheker aus der Rinde des Chinarindenbaumes das heute noch genutzte Malariamittel Chinin. Wenn auch zu dieser Zeit die Struktur nicht korrekt erfasst wurde, so diente sie doch als Vorlage zur späteren Synthese des Antipyrins. Dies markiert den Beginn einer neuen industriellen Pharmaforschung. Viele gebräuchliche Wirkstoffe werden auch heute noch aus Pflanzen gewonnen und Forscher suchen in traditionellen Heilpflanzen nach neuen Wirkstoffen.

Fortschritte in den chemischen Arbeitstechniken zu Beginn des 20. Jahrhunderts ermöglichten es, auch aus tierischen und menschlichen Organen sowie Körperflüssigkeiten Wirkstoffe – z. B. Hormone, Vitamine und Enzyme – zu isolieren. Als weiterer Quantensprung kann das Jahr 1928 angesehen werden, als Alexander Fleming entdeckte, dass bestimmte Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, wie Pilze und Bakterien, das Wachstum anderer Mikroorganismen hemmen. Die später als

Penicillin isolierte Wirksubstanz hilft, bis heute Infektionskrankheiten zu heilen. Diese „Antibiotika“ genannten Wirkstoffe töten krankheitserregende Bakterien entweder ab (bakterizide Wirkung) oder hemmen sie in ihrem Wachstum (bakteriostatische Wirkung). Heute stellt das Meer eine zusätzliche Quelle für neuartige Substanzen dar.

Impfstoffe und Immunsereen - eine weitere Gruppe von hochwirksamen und lebensrettenden Arzneimitteln - stammen ebenfalls aus biologischen Verfahren. Impfstoffe bestehen im einfachsten Fall aus einem abgeschwächten oder abgetöteten Erreger. Dieser ruft beim Menschen keine Krankheit hervor, sondern veranlasst das menschliche Immunsystem zur Bildung von Antikörpern gegen den Erreger. Dieser Impfschutz kann viele Jahre anhalten (Pockenschutz). In der Regel müssen Impfungen aber in bestimmten Zeitabständen wiederholt werden bzw. an geänderte Viren angepasst werden (Grippeimpfung).

Die Bildung menschlicher Antikörper braucht jedoch Zeit. Um diese Phase zu überbrücken, kann man auch Tiere mit dem Erreger infizieren und die von diesen gebildeten Antikörper aus dem Blut isolieren. Insbesondere wenn bei der Behandlung einer Infektion Eile geboten ist und die körpereigene Antikörperproduktion nicht abgewartet werden kann, ist es möglich, das tierische „Serum“ zu injizieren. Somit wird der Mensch unter Nutzung des Tieres „passiv immunisiert“. Im Gegensatz dazu bezeichnet man die Impfung der Menschen mit einem veränderten Erreger als „aktive Immunisierung“. Als Tierseren sind verfügbar: Antitoxinsereen gegen Botulismus (schwere Lebensmittelvergiftung), Diphtherie, Gasbrand und Schlangengifte.

Auch nach überstandenen Infektionskrankheiten werden aus menschlichem Blut Antikörper gewonnen. Diese Immunglobuline stehen unter anderem zur Behandlung von Viruserkrankungen, Leberentzündungen, Keuchhusten, Röteln, Tetanus, Tollwut und Windpocken zur Verfügung.

Der weitaus größte Teil der modernen Arzneimittel stammt aus der Retorte des Chemikers. Er nimmt „Vorbilder“ aus der Natur und wandelt diese chemisch ab, indem er bestimmte Moleküle eines Wirkstoffs durch andere ersetzt. Dabei spielen Erfahrung, aber auch der Zufall eine große Rolle.

Das Spiel mit den Molekülen

Ziel ist es, unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels zu vermindern und die eigentliche erwünschte Hauptwirkung zu steigern oder sogar völlig neue Wirkqualitäten zu finden. Kleine Veränderungen an der chemischen Struktur können dabei große Auswirkungen auf die Wirksamkeit des späteren Arzneimittels haben.

Hat der Chemiker eine so genannte „Leitsubstanz“, deren Wirkung bereits erkannt wurde oder vermutet wird, modifiziert, ist es die Aufgabe des Pharmakologen, die Wirkungen im Experiment zu suchen und zu charakterisieren. In einem breiten Testprogramm (Screening) werden vor allem ungezielt synthetisierte Substanzen geprüft. Eine zufällig gefundene Wirkung kann wiederum zu einer neuen Leitsubstanz führen. In weiterführenden gezielten Experimenten wird dann die Wirkung optimiert, analysiert und geprüft, ob sich diese in Richtung auf eine mögliche Wirksamkeit bei einer Krankheit interpretieren lässt.

Auch mit Hilfe von Computerprogrammen wird versucht, Wirksubstanzen zu finden oder zu optimieren. Dazu muss zunächst der Angriffsort im Detail bekannt sein. Darauf aufbauend können dann chemische Strukturen eines Wirkstoffs entwickelt werden, die zu diesem Angriffsort passen (Computer Aided Drug Design).

Wurde eine geeignete Substanz gefunden, so ist dies erst der Anfang des langen Weges bis zum fertigen Arzneimittel. Erweist sich eine geprüfte Substanz als wirksam, erfolgt eine Patentanmeldung. Die Trefferquote dieser Art der Wirkstoffsuche liegt jedoch nur zwischen 1:8.000 bis 1:10.000. Die meisten Stoffe scheiden also schon bei den ersten Tests aus. Die Entwicklung einer neuen chemischen Verbindung zu einem Arzneimittel dauert mindestens sieben bis zwölf Jahre und kann je nach Forschungs- und Entwicklungsaufwand mehr als 800 Millionen Euro kosten.

Wo ein Medikament angreift

Warum senkt ein Medikament den Blutdruck oder das Cholesterin? Welchen Einfluss hat ein Wirkstoff auf den Organismus? Mit diesen

Fragen setzt sich die Pharmakodynamik auseinander. Mit Hilfe von Experimenten werden die durch Arzneimittel verursachten Funktionsveränderungen des Organismus geklärt. Darüber hinaus soll unter anderem auch ermittelt werden, mit welcher Dosis beim Menschen voraussichtlich die bestmögliche Wirkung erzielt wird und wie lange diese Wirkung möglicherweise anhält.

Wirkstoffe greifen in die verschiedensten Systeme des menschlichen Körpers ein. Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) beispielsweise hemmen ein Enzym, das aus einem unwirksamen körpereigenen Eiweißstoff (Angiotensin I) eine Substanz (Angiotensin II) absplattet. Diese erhöht sehr stark den Blutdruck. Wird das Enzym gehemmt, kann die blutdrucksteigernde körpereigene Substanz nicht gebildet werden. So wird die Blutdruckregulation in Richtung auf Blutdrucksenkung beeinflusst.

Antibiotika wie zum Beispiel Penicillin hemmen einen Stoffwechselschritt in der Bakterienzelle. Als Folge davon wird unter anderem eine neue Zellwand nicht stabil genug aufgebaut. Durch diesen Trick gelingt es, den Bakterien die Lebensgrundlage zu entziehen.

Hormone entfalten ihre Wirkung über spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren), an die sie ankoppeln. Rezeptoren befinden sich meistens an Zelloberflächen. So bindet das blutzuckersenkende Hormon Insulin sehr fest an einen speziellen Rezeptor an der Außenseite der Zelle. Dadurch wird in dem Teil des Rezeptors, der durch die Zellwand ins Innere hineinragt, eine Funktionsänderung ermöglicht. Unter anderem wird dadurch die Aufnahme von Zucker aus dem Blut in die Zelle gefördert. Insulinpräparate, die entweder aus Tierorganen isoliert oder gentechnisch hergestellt werden, sind für Diabetiker lebensnotwendig, da deren Bauchspeicheldrüse kein eigenes Hormon mehr produzieren kann.



Innovationen bei der Arzneimittel- herstellung

Wachsende Erkenntnisse aus der Biologie und darauf aufbauende molekularbiologische und gentechnische Ansätze haben zu neuen Therapien und Medikamenten geführt. Eine Vielzahl der in den letzten Jahren neu zugelassenen Arzneimittel wurde nicht mehr von Chemikern auf klassische Art synthetisiert. Stattdessen werden für deren Herstellung lebendige Organismen oder deren Bestandteile genutzt.

Bei diesen biopharmazeutischen Arzneimitteln handelt es sich um therapeutische Proteine, um Eiweiße, die mittels „Gentechnik“ hergestellt werden. Die Entwicklung der Gentechnik begann Mitte der 70er Jahre. 1982 stand als erstes gentechnisch hergestelltes Produkt Insulin Patienten zur Verfügung. Damit war es nicht mehr notwendig, dieses für viele Kranke lebensnotwendige Protein aus Tierorganen zu isolieren. Heute sind weltweit mehr als 100 gentechnisch hergestellte Arzneimittel zugelassen.

Bei der Gentechnik werden genetische Informationen (Gene) mit Hilfe von spezifischen Enzymen aus der Desoxyribonukleinsäure (DNS) herausgeschnitten. Sie können modifiziert und gezielt von der Zelle eines Organismus in Zellen eines anderen übertragen werden (Gentransfer). Der Empfängerorganismus ist dann die „Produktionsstätte“ des erwünschten Eiweißes (rekombinantes Protein).

Rekombinante therapeutische Proteine werden in der Regel entweder in Mikroorganismen – z. B. Bakterium *Escherichia coli* – mit klassischen Methoden der Biotechnologie in riesigen Fermentern hergestellt oder in Zellkulturen höherer Organismen.

Es gibt aber auch die Möglichkeit, menschliche Proteine mit Hilfe von gentechnisch veränderten Tieren (transgenen Tieren) – Ziegen, Kühen, Kaninchen – herzustellen, meist über deren Milch. Ebenso werden Ansätze verfolgt, bei denen gentechnisch veränderte Pflanzen (transgene Pflanzen) dazu gebracht werden, humanes Eiweiß zu produzieren. Bei all diesen Methoden wird das von den Lebewesen hergestellte menschliche Protein isoliert, gereinigt und als Wirksubstanz in einem Arzneimittel genutzt.

Einige wichtige Beispiele

Substanz	Anwendung
Humaninsulin	Zuckerkrankheit
Humanes Choriongonadotropin	Schwangerschaftstest
Gewebsplasminogen-Aktivator (tPA)	löst Blugerinnsel bei Herzinfarkt auf
Kolonien stimulierender Faktor für Granulozyten (G-CSF)	Leukämie Krebsbehandlung
Faktor VIII	Bluterkrankheit
Hepatitis B-Antigen	Impfstoff gegen Leberentzündung
Interferon beta	Multiple Sklerose
Erythropoetin	Blutarmut
Wachstumshormon	Kleinwuchs

Die Gentechnik findet aber nicht nur als Verfahren zur Herstellung biopharmazeutischer Arzneimittel Anwendung, sondern gewinnt auch zunehmend bei der Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln an Bedeutung.

Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms wurde es möglich, neue potentielle Wirkorte (Targets) für Medikamente auf Genbasis zu identifizieren. Heute geht man von mehreren tausend Targets aus. Dies ist eine enorme Steigerung gegenüber den rund 400 bisher bekannten Wirkorten. Mit der Weiterentwicklung der Genomik zur Proteomik wird in Zukunft eine kaum absehbare Anzahl völlig neuer Wirkorte auf Proteinbasis gefunden werden.

Während der letzten Jahre wurden so genannte High-Throughput-Screening-Systeme entwickelt. Mit diesen voll automatisierten Systemen werden Wirkstoffkandidaten an den Wirkorten in großem Durchsatz auf positive Effekte überprüft (Screening). Um unterschiedliche chemische Substanzen in großer Zahl für das Screening zur Verfügung zu stellen, werden neue Methoden angewandt (kombinatorische Chemie).

Die neuen Technologien basieren auf einer Vielzahl wissenschaftlicher Disziplinen. Die Wissenschaftler betreiben die Weiterentwicklung ihrer Technologien meist in jungen Biotechunternehmen, so genannten "start ups". Diese bieten ihre Technologien der Pharmaindustrie für die Entwicklung neuer Arzneimittel an oder versuchen selbst, Arzneimittel zu entwickeln. Dadurch ist weltweit eine ganz neue Branche, die Biotechnologie-Industrie, entstanden. In Deutschland gibt es inzwischen mehrere Hundert solcher jungen Unternehmen mit einer Vielzahl hoch qualifizierter Arbeitsplätze.

Vielen Patienten wurde schon geholfen

Mit der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung wird der Bedarf an medizinischer Behandlung zunehmend größer. Gleichzeitig wandelt sich das Spektrum der behandlungsbe-

dürftigen Krankheiten. Immer mehr Menschen leiden gleichzeitig an verschiedenen Krankheiten, z. B. an Rheuma, Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Darüber hinaus kommen neue Krankheiten wie AIDS und SARS hinzu.

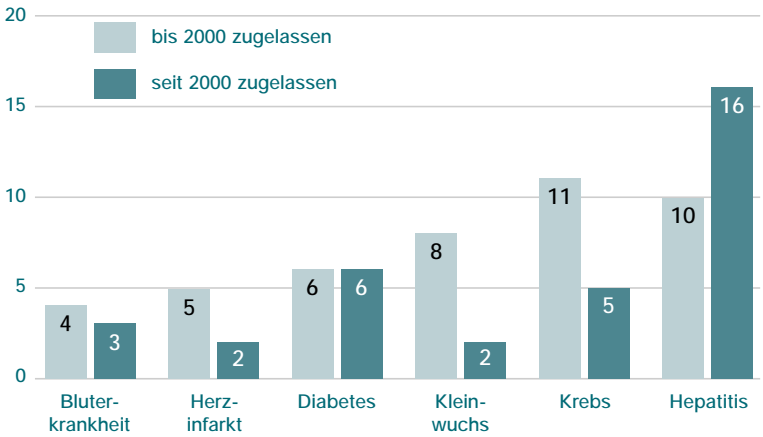
Von den rund 30.000 derzeit bekannten Krankheitsbildern kann heute etwa ein Drittel in irgendeiner Weise behandelt werden. Nur bei einem Bruchteil davon ist man in der Lage, die eigentlichen Krankheitsursachen zu therapieren, das heißt, zu beheben, statt nur die Symptome zu bekämpfen.

Dies verlangt nach neuen innovativen Therapieansätzen. Die rasant zunehmenden Erkenntnisse aus der Genomforschung und Molekularbiologie bieten hier gute Chancen. Mit Hilfe von daraus entwickelten Anwendungen wird es möglich, dass viele Krankheiten – seltene ebenso wie Volkskrankheiten und Infektionskrankheiten – heilbar werden. Diese Entwicklungen werden noch Jahre, vielleicht auch Jahrzehnte in Anspruch nehmen. Die Anfänge sind jedoch gemacht und äußerst viel versprechend.

Bei den biopharmazeutischen Produkten, die den Patienten heute bereits zur Verfügung stehen, handelt es sich in der Mehrzahl um rekombinante Proteine und Therapeutika auf Basis monoklonaler Antikörper. Deren Umsatz liegt bei rund 40 Mrd. US-Dollar. Dies entspricht etwa 10 Prozent des gesamten Pharmamarktes.

Immer mehr solcher biopharmazeutischen Produkte drängen auf den Markt. Nach 2000 waren mehr als ein Viertel aller neu zugelassenen Arzneimittel Biopharmazeutika.

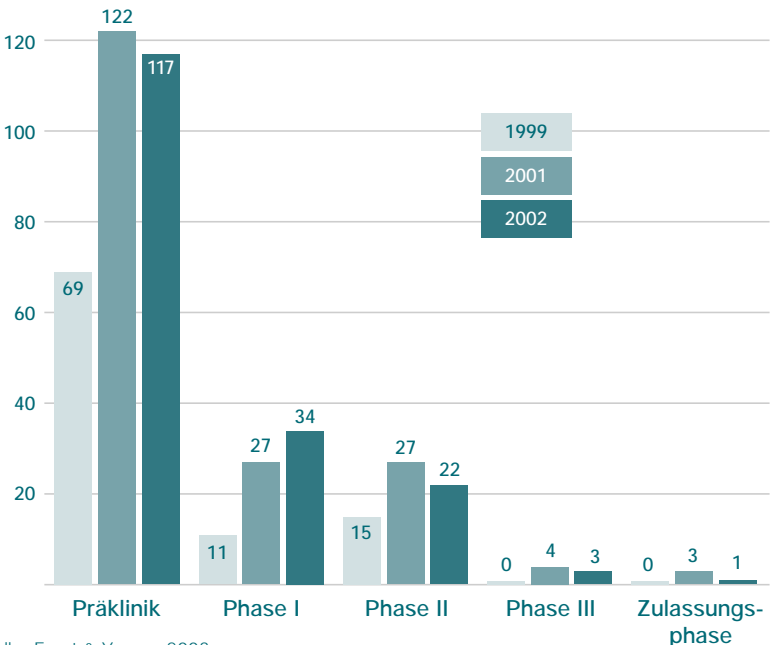
Zahl der zugelassenen biopharmazeutischen Produkte in den sechs größten Indikationsgebieten



Quelle: Gary Walsh, Nature Biotechnology, August 2003

Die laufenden Forschungen führen ständig zur Identifikation neuer Zielstrukturen (Targets) und Wirkstoffkandidaten. 2003 lag die Anzahl der biopharmazeutischen Entwicklungsprojekte, die sich bereits in der klinischen Prüfung befanden, in den USA bei über 500, in der EU bei über 300 und in Deutschland bei 60.

Wirkstoff-Entwicklungspipeline der Biotechunternehmen in Deutschland



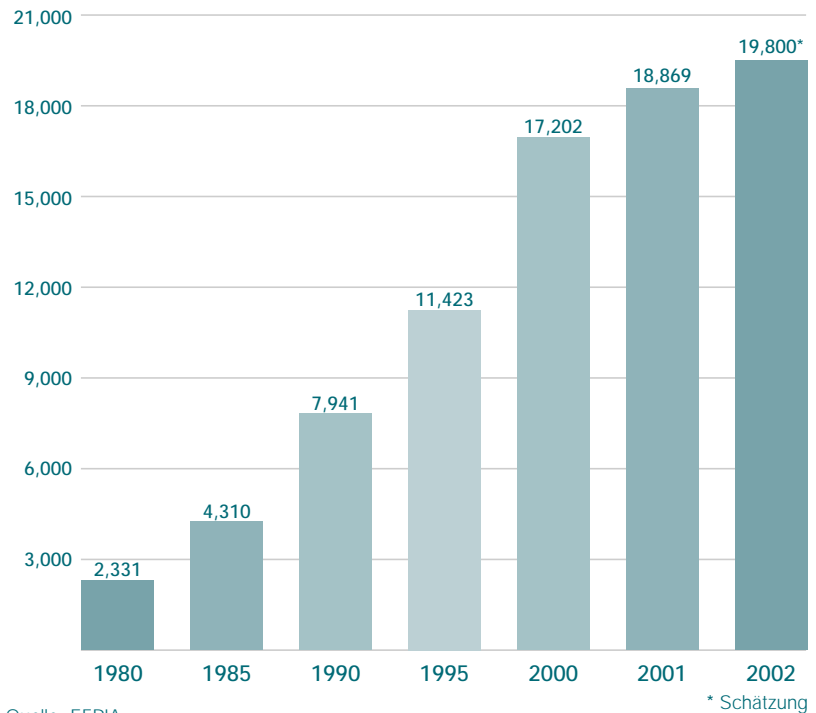
Quelle: Ernst & Young, 2003

Darüber hinaus gibt es weitere interessante Entwicklungen im Bereich von biotechnologischen Spezialgebieten, wie z. B. der regenerativen Medizin: Knorpel, Knochen und Haut aber auch Gefäße und Herzklappen können durch im Labor gewachsenes körpereigenes Gewebe inzwischen ersetzt werden. Auf diesem zukunftssträchtigen Gebiet müssen jedoch noch einige Hürden, insbesondere im regulatorischen Bereich, genommen werden, bevor sie den Patienten in vollem Umfang zur Verfügung stehen.

Auch die Heilung durch Gentherapie ist nach wie vor als eine große Herausforderung anzusehen. Bisher konnte noch keine Anwendung zugelassen werden.

Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln sind insgesamt in Europa in den letzten 20 Jahren immens gestiegen.

Entwicklung der Ausgaben für pharmazeutische F&E in Europa
(Ausgaben in Millionen Euro)



Ein Großteil davon wird für die Entwicklung von Biopharmazeutika ausgegeben.

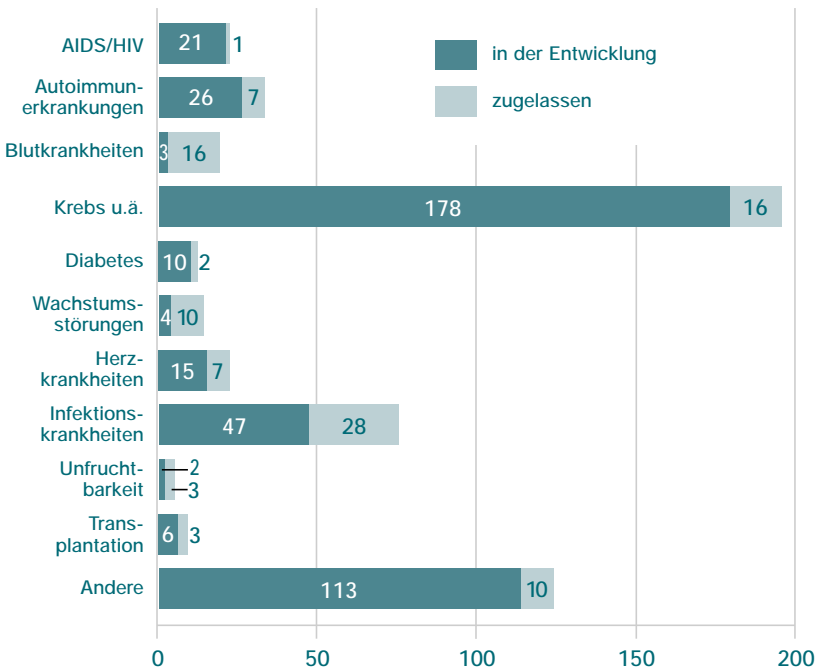
Biopharmazeutika in Deutschland und Europa (2002)

	Deutschland	Europa
Umsatz (Mio.Euro)	1.014 (-3%)	12.861 (-2%)
F&E-Aufwendungen (Mio.Euro)	1.090 (-11%)	7.657 (+6%)
Anzahl Unternehmen	360 (-1%)	1.878 (0%)
Anzahl Mitarbeiter	13.400 (-7%)	82.124 (-6%)

Quellen: Ernst & Young, European Biotechnology Report 2003,
Deutscher Biotechnologie-Report 2003, BPI Pharma-Daten 2003

Die meisten der bereits vorhandenen und der in Entwicklung befindlichen Biopharmazeutika betreffen Erkrankungen wie Krebs und Infektionskrankheiten. Aber auch auf vielen anderen Gebieten schreitet die Entwicklung voran.

Biotechnologische Medikamente in therapeutischen Kategorien
(zugelassene Biopharmazeutika bis zum 30.06.2003)



Quelle: Gary Walsh, Nature Biotechnology, August 2003

Insgesamt haben bis heute schon mehr als 250 Millionen Menschen von den neuen „biotechnologischen“ Medikamenten profitiert. Weitere Erkenntnisse aus der Forschung und der technische Fortschritt werden in den kommenden Jahren dazu beitragen, die Zusammenhänge von Struktur und Funktion von Proteinen noch besser zu verstehen und somit zu einer wachsenden Zahl neuer und optimierter therapeutischer Proteine führen.

Prävention, Diagnostik und maßgeschneiderte Medikamente

Die mit Hilfe der Genomforschung identifizierten neuen Wirkorte und Wirkstoffe werden zu neuen und neuartigen (kausalen) Therapien, sowohl für große Volkskrankheiten als auch für Krankheiten, die bisher nicht therapierbar sind – auch seltene

Krankheiten –, führen. Die neuen Technologien werden zudem bei der Entwicklung und Anwendung von Arzneimitteln erheblich zur Vermeidung von Risiken durch unerwünschte Nebenwirkungen beitragen.

Durch Anwendung neuer Methoden der Genomforschung – Pharmakogenomik und Pharmakogenetik – kann zukünftig genau vorhergesagt werden, wie die Wirkung von Medikamenten von den individuellen Genen des Patienten abhängt. Das Genom der Menschen stimmt (innerhalb eines Geschlechts) zu 99,9 Prozent überein. Nur in durchschnittlich einem von tausend Basenpaaren der DNS kommt eine Variation vor. Diese einzelnen kleinen Variationen nennt man Snips (Single Nucleotide Polymorphismus – SNPs). Das individuelle SNPs-Profil kann bei der Anwendung von Arzneimitteln ganz entscheidend sein.

Bevor der Arzt in Zukunft ein Medikament verschreibt, wird er dem Patienten eine Blutprobe entnehmen und mittels eines Biochips alle Gene des Patienten überprüfen, von denen man weiß, dass sie einen Einfluss auf die Wirkung der in Frage kommenden Medikamente haben. Danach kann er seine Therapie optimieren und dem Patienten genau das richtige Medikament in der richtigen Dosierung verschreiben.

Diese neuen Methoden werden nicht nur bei der Anwendung von Medikamenten am Patienten, sondern auch bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln eingesetzt werden. So kann man Nebenwirkungen schon in möglichst frühen Phasen identifizieren und für bestimmte Gruppen von Menschen „maßgeschneiderte“ Medikamente entwickeln. Diese werden dann in Verbindung mit der entsprechenden Diagnostik von den Behörden nur für diese Gruppen zugelassen. Die hierfür nötigen Diagnostika werden ebenfalls auf Grundlage der Genomforschung entwickelt. Durch sie wird das Erkennen von Krankheiten wesentlich verbessert werden.

Solche Gentests werden uns nicht nur sagen, welche von vielen verfügbaren Medikamenten geeignet sind, sondern auch, ob wir überhaupt Medikamente brauchen. Sie können der Prävention dienen und Auskunft darüber geben, ob man genetisch für ein bestimmtes Krankheitsrisiko disponiert ist. Hieraus kann dann abgeleitet werden, welche Vorsorgemaßnahmen zu treffen sind.

In den neuen Ansätzen der Pharmakogenomik und -genetik liegt ein großes Potential, dass Krankheiten besser erkannt, geheilt und vermieden werden können. Insgesamt wird der Einfluss der Biotechnologie auf die Arzneimittelentwicklung und -anwendung weiter zunehmen und Patienten werden neue und verbesserte Heilungsmöglichkeiten geboten werden.



Nachdem ein Wirkstoff in den gewünschten Eigenschaften optimiert und geprüft ist, muss seine „Sicherheit“ so weit wie möglich untersucht werden. Neben Prüfungen an Zellkulturen

sind Tierversuche erforderlich, die vom Gesetzgeber zwingend vorgeschrieben sind. Diese Versuche sind in Deutschland durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und in Europa durch entsprechende Richtlinien vorgegeben und durch das Tierschutzgesetz geregelt.

Das Arzneimittelgesetz schreibt vor, dass bei Anmeldung zur Zulassung eines neuen Arzneimittels mit einem neuen, in der Medizin bisher nicht verwendeten Wirkstoff unter anderem die Ergebnisse von Versuchen am Tier vorzulegen sind. Tierversuche, die gegen Vorschriften des Tierschutzgesetzes verstoßen würden, dürfen jedoch nicht gefordert werden. Tierversuche werden nur in dem Umfang gefordert, in dem die Erkenntnisse nicht anderweitig erzielt werden können.

Ein Arzneimittel hat in einem Organismus nicht nur positive Wirkungen. Für den menschlichen Körper ist es vielmehr ein Fremdkörper, der wieder ausgeschieden werden muss. Daher wirken körpereigene Stoffe auf das Arzneimittel ein, um es ausscheidungsfähig zu machen. Um diese Eigenschaften eines Wirkstoffs in einem tierischen oder menschlichen Organismus von Grund auf kennen zu lernen, werden sein Verhalten und sein Weg verfolgt. Dies geschieht zunächst bei Labortieren, denn die Erprobung am Menschen erfolgt erst später in der klinischen Phase der Prüfung. Mit den Methoden der Pharmakokinetik wird der zeitliche Ablauf der

Test auf „Herz und Nieren“

Verfolgungs- jagd im Organismus

Aufnahme, der Verteilung, der Verstoffwechslung (des Abbaus) und der Ausscheidung einer Substanz im Körper untersucht.

Arzneimittel werden in der Regel im Organismus verstoffwechselt, das heißt, verändert und abgebaut. Der Körper verfolgt dabei das Ziel, den Stoff wasserlöslich und somit ausscheidungsfähig zu machen. Die Ausscheidung der Wirksubstanz oder seiner Abbauprodukte erfolgt durch die Nieren, die Leber, den Darm oder seltener über die Lunge.

Gemessen wird die Konzentration des Arzneimittels vor allem im Blut, im Urin, im Stuhl, in der Galle und im Speichel. Mit solchen Untersuchungen bestimmen die Wissenschaftler (Pharmakologen / Biochemiker / Chemiker) auch die Bioverfügbarkeit. Die Bioverfügbarkeit charakterisiert die Geschwindigkeit und das Ausmaß, mit dem der Wirkstoff vom Organismus aufgenommen wird und am Ort seiner Wirkung verfügbar ist. Wenn eine Substanz nicht bioverfügbar ist, wird sie nicht in den Organismus aufgenommen und kann nicht wirken. Optimal ist eine hundertprozentige Bioverfügbarkeit, also die vollständige Präsenz des Wirkstoffs am gewünschten Wirkort.

Mit modernen analytischen Methoden können geringste Arzneimittelmengen und deren Abbauprodukte im Körper aufgespürt werden. Ein wichtiges Hilfsmittel ist die radioaktive Markierung des Wirkstoffmoleküls mit ^{14}C (Kohlenstoff) oder ^3H (Tritium). Die markierten Stoffe werden in der Regel Versuchstieren verabreicht. Anschließend kann die Verteilung der Wirksubstanz im Körper verfolgt werden.

Arzneimittel- sicherheit ist Trumpf

Toxikologische Prüfungen dienen der Arzneimittelsicherheit, denn ein Medikament soll dem Patienten keinen Schaden zufügen. Aus den Ergebnissen der Untersuchungen müssen die potentielle Toxizität des Arzneimittels und seine gefährlichen oder unerwünschten toxischen Wirkungen hervorgehen, die unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen beim Menschen auftreten können.

Die Tests werden an verschiedenen Tieren und auch an Mikroorganismen, Zellkulturen sowie isolierten Organen durchgeführt. Insgesamt konnte der Anteil der Alternativmethoden bei den toxikologischen Prüfungen in den letzten Jahren wesentlich gesteigert werden.

Wichtig sind in diesem Zusammenhang auch Untersuchungen zu den Fragen, ob der neue Wirkstoff möglicherweise Missbildungen beim Ungeborenen oder Krebs erzeugt. Zudem wird in Tests ermittelt, ob die Substanz Einfluss auf das Erbgut eines Lebewesens nimmt.

Der Rückschluss vom Tierexperiment auf den Menschen ist nicht ganz und gar möglich. Trotzdem tragen Tierversuche wesentlich dazu bei, das Risiko des Übergangs von der Anwendung einer Wirksubstanz am Tier zur Anwendung am Menschen kalkulierbar zu machen.

Suche nach der optimalen Darreichungs- form

Bereits im Altertum hatte man erkannt, dass Pflanzen oder deren Teile, Mineralien und andere Stoffe selten pur eingenommen werden können. Die Kunst der Ärzte und später der Apotheker bestand darin, z. B. übel-schmeckende Medizin durch Zutaten geschmacklich zu verbessern. Der griechische Arzt

und Apotheker Galenos von Pergamon (131 bis 201 n. Chr.) hat so neben der Therapie auch die Arzneiherstellung bis heute beeinflusst. Dieser Wissenschaftszweig wird nach ihm als „Galenik“ – auch die Begriffe „Pharmazeutische Technologie“ und „Arzneiformenlehre“ sind gebräuchlich – bezeichnet.

Schon bevor ein neues Medikament erstmalig am Menschen überprüft wird, setzt die Arbeit des Galenikers ein. Er entwickelt eine Darreichungsform für den neuen Wirkstoff. Je nachdem wo und wie das Medikament einwirken soll, kann dies eine Tablette, eine Injektionszubereitung, eine Salbe oder ein Zäpfchen sein. Bei vielen Arzneimitteln wird die Verträglichkeit und die Bioverfügbarkeit durch die Wahl einer geeigneten Darreichungsform verbessert.

Da Arzneistoffe in aller Regel schon in sehr geringer Dosis wirksam sind, müssen sie mit Hilfsstoffen vermischt werden, um überhaupt eingenommen werden zu können. Daher besteht eine Tablette nicht nur aus der Wirksubstanz, sondern auch aus Hilfsstoffen. Diese müssen sich mit der Wirksubstanz vertragen und sie stabil halten. Sie sind die Formgeber eines Medikaments und schaffen oft erst die Voraussetzungen für seine erfolgreiche Anwendung. Die Wahl der richtigen Hilfsstoffe trägt dazu bei, dass der Wirkstoff in der richtigen Zeit und in der optimalen Konzentration am Zielort verfügbar ist.

Die gebräuchlichsten Darreichungsformen

Ampulle: Sterile, in ein zugeschmolzenes Glasgefäß abgefüllte wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension zur Injektion oder Infusion.

Dosier-Aerosol: Zumeist treibgashaltige, in Blech- oder Glasgefäße abgefüllte Wirkstoff-Lösung oder -Suspension. Ein Dosier-Ventil gibt auf manuellen Druck eine bestimmte Wirkstoffmenge frei.

Dragée: Es besteht aus einem wirkstoffhaltigen Kern und einer Hüllschicht. Die Hülle dient dem Schutz des Kerns. Dragées können leichter als Tabletten geschluckt werden, sie haben einen besseren Geschmack und ein besseres Aussehen.

Emulsion: System aus zwei oder mehr miteinander nicht oder nur teilweise mischbaren Flüssigkeiten. Es stehen Öl-in-Wasser-Emulsionen (O/W-Emulsion) und Wasser-in-Öl-Emulsionen (W/O-Emulsion), Emulsionssalben und -cremes zur Verfügung.

Extrakt: Konzentrierte Zubereitung von flüssiger, fester oder zähflüssiger Beschaffenheit aus getrocknetem pflanzlichen oder tierischen Material zum Einnehmen oder zur externen Anwendung hergestellt.

Gel: System aus einer Flüssigkeit und einem Quellmittel. Die Wirkstoffe sind in der Flüssigkeit gelöst. Gebräuchlich sind sie beispielsweise zur Behandlung des Sonnenbrandes oder gegen Mückenstiche.

Granulat: Ein Granulat Korn besteht aus zusammengekitteten Pulverpartikeln. Granulate werden meist zu Tabletten weiterverarbeitet, kommen aber auch als Trinkgranulat oder zum Einnehmen in den Handel.

Kapsel: Sie besteht aus Gelatine oder anderen Substanzen, die den Wirkstoff entweder als Granulat (Hartgelatinekapsel) oder in flüssiger/ölicher Form (Weichgelatinekapsel) enthält.

Lacktablette: Die Tabletten werden mit einer sehr dünnen Lackschicht überzogen. Dadurch können sie leichter geschluckt werden und ihr Geschmack wird neutralisiert.

Lösung: Klare, flüssige Arzneiform, die den Wirkstoff in gelöster Form enthält. Lösungen gibt es als Sirup, Saft, Augen-, Nasen- und Ohrentropfen oder Sprays.

Salbe: Streichfähige, halb feste Zubereitung zur lokalen Anwendung auf Haut und Schleimhäuten. Es gibt Salben, Cremes, Gele, Pasten, Umschlagpasten und medizinische Pflaster.

Suspension: System aus festen Partikeln und einer Flüssigkeit. Suspensionen gibt es als Pasten und als Säfte.

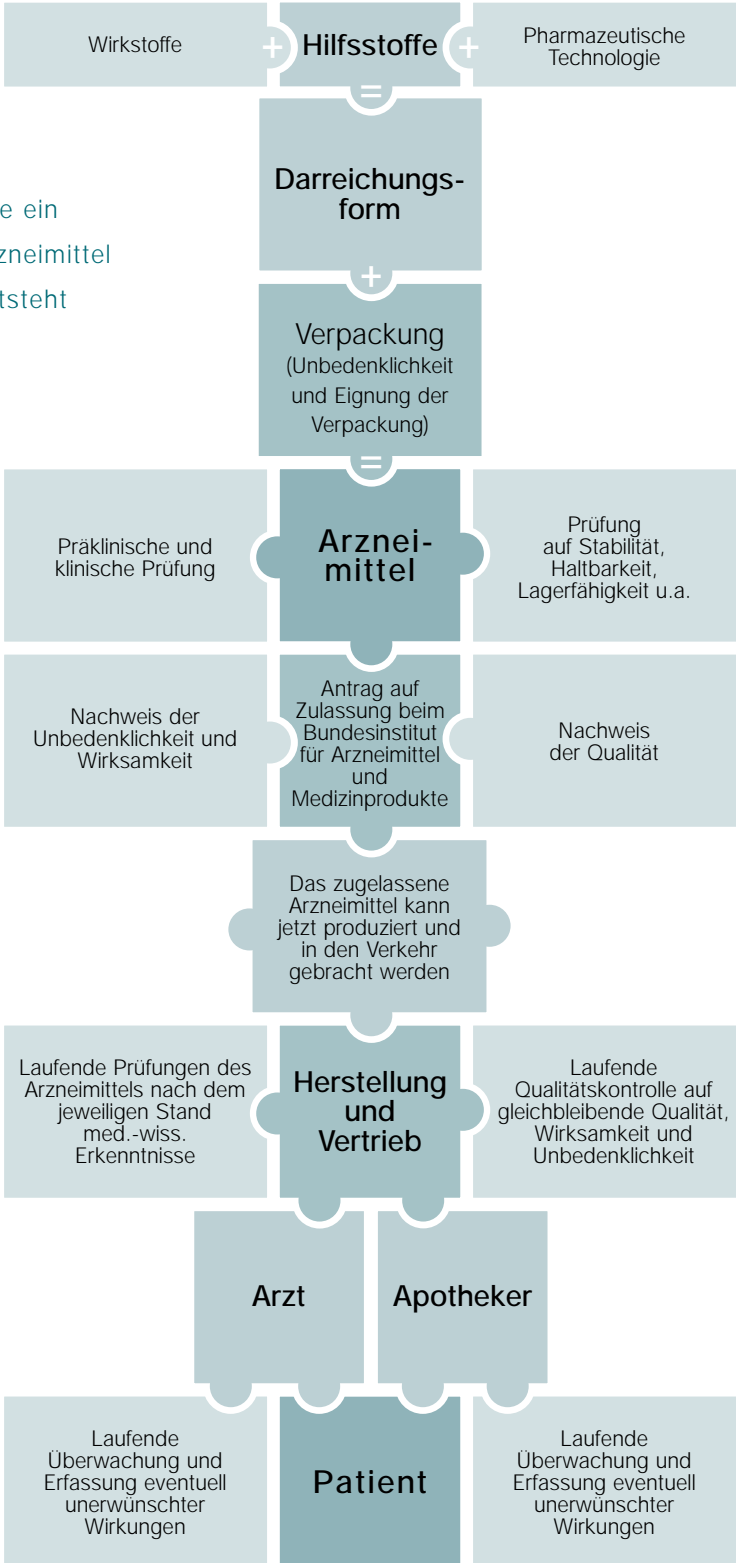
Tablette: Meist aus Granulaten, die aus einem oder mehreren Wirkstoffen bestehen, durch maschinellen Druck hergestellter Pressling. Eine Tablette zerfällt im Magen-Darm-Trakt. Hier wird der Wirkstoff freigesetzt und dem Körper zur Aufnahme angeboten. Variationen dieser Darreichungsform sind z. B. Lutsch- und Vaginaltabletten.

Tinktur: Flüssige Zubereitung aus getrocknetem pflanzlichen oder tierischen Material mit verschiedenen Extraktionsmitteln zum Einnehmen oder zur externen Anwendung hergestellt.

Transdermales Therapeutisches System: Ein wirkstoffhaltiges Pflaster wird auf die Haut geklebt. Es gibt über einen bestimmten Zeitraum die Substanz durch die Haut an den Körper ab.

Zäpfchen (Suppositorium): Es wird in den Darm oder bei gynäkologischen Erkrankungen in die Vagina (Vaginalkugeln) eingeführt. Zäpfchen sind bei Raumtemperatur fest und schmelzen bei Körpertemperatur.

Wie ein
Arzneimittel
entsteht



Quelle: BPI



Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit jedes neuen Arzneimittels muss am Menschen/Patienten nachgewiesen werden. Das setzt den Versuch am Menschen voraus, ein Versuch, der nur unter besonderen Vorgaben durchgeführt werden darf.

Schutz von Studienteilnehmern

Bereits in den 70er Jahren wurden in den Vereinigten Staaten Gesetze und Richtlinien geschaffen, die die Zusammenarbeit von Arzneimittelherstellern, Prüfern und Ethik-Kommissionen bei klinischen Studien am Menschen regeln. Die Vorschriften sind unter dem Namen „Good Clinical Practice – GCP“ (Gute Klinische Praxis) bekannt. Auch die Bundesrepublik Deutschland hat frühzeitig „Grundsätze für die Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln“ aufgestellt. Als Folge des wachsenden Einflusses der Europäischen Gemeinschaft auf die Arzneimittelgesetzgebung wurde eine Richtlinie zur Durchführung von klinischen Arzneimittelprüfungen erlassen, deren Bestimmungen in Deutschland in das Arzneimittelgesetz einfließen. Allen gemeinsam ist das Ziel, den Schutz der in die Studien einbezogenen Personen zu verstärken und die Qualität der Studien zu verbessern.

So heißt es in Vorschriften für die klinische Prüfung zur Einverständniserklärung, dass jeder Proband/Patient vom Prüfer vor Aufnahme in die Studie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, über vorzunehmende Tests und mögliche Risiken informiert werden muss. Ohne Nachteile zu erfahren, muss er jederzeit aus der Studie ausscheiden können. Denn das Wohl der Studienteilnehmer steht immer über dem wissenschaftlichen Interesse. Von jedem Patienten oder dessen gesetzlichem Vertreter ist eine schriftliche Einverständniserklärung, in Ausnahmefällen eine mündliche Einverständniserklärung im

Beisein eines Zeugen einzuholen; bei mündlicher Einverständniserklärung muss eine schriftliche Bestätigung (mit Unterschrift und Datum) des Zeugen vorliegen, dass der Patient im oben genannten Sinne voll aufgeklärt worden ist. Bei Studien mit Minderjährigen (unter 18 Jahren) ist die Unterschrift der Eltern oder des Vormunds erforderlich.

Auch im deutschen Arzneimittelgesetz gibt es Paragraphen zum Schutz der Patienten. So heißt es in Paragraph 40 (1):

„Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

-> die (vorhersehbaren) Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind, (...)

-> die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht ist.“

Zustimmung vor Studien- beginn

Nach dem Arzneimittelrecht darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur begon-

nen werden, wenn eine unabhängige Ethik-Kommission vorher ihre Zustimmung gegeben hat. Ihre Mitglieder prüfen unter anderem, ob den Studienteilnehmern durch die Gabe eines bestimmten Medikaments ein unverhältnismäßiger Schaden zugefügt wird. Nicht ethisch wäre es auch, wenn Patienten lebensnotwendige Medikamente vorenthalten würden.

Was sind neben diesen mehr formalen die weiteren wichtigen Vorbedingungen für die Untersuchung am Menschen? Die grundlegenden Fragen zur Wirkung und Sicherheit eines neuen Wirkstoffs müssen im vorklinischen Prüfungsprogramm beantwortet sein. Erst dann darf mit einer Prüfung des Arzneimittels am Menschen begonnen werden. In vier Phasen sammeln Wissenschaftler alle möglichen Erkenntnisse über das neue Medikament.

Erprobung am Menschen

Phase I: Tests an Freiwilligen

Zunächst verabreichen die Wissenschaftler das Medikament gesunden Personen (Probanden), die sich freiwillig für die Erprobung zur Verfügung stellen. Bei diesen Untersuchungen werden vor allem die Verträglichkeit der Substanz, ihre Verteilung im Körper und – wenn möglich – die Wirkungsweise überprüft. Mit diesen Fragestellungen befassen sich überwiegend die klinischen Pharmakologen.

Zu den schwierigsten Aufgaben für die Pharmakologen gehört die Abschätzung der möglichen therapeutischen Dosis am Menschen. Aus den Ergebnissen der Tierexperimente wird eine Dosis abgeleitet, die für den voraussichtlichen Erfolg am Patienten erforderlich ist. Nur kann man diese Dosis nicht sofort einem, wenn auch gesunden, Menschen geben. Um die am Menschen verträgliche maximale Dosis zu ermitteln, klären die Wissenschaftler, beginnend mit sehr niedrigen Dosen an Freiwilligen, ob und in welcher Dosis die Substanz bei einmaliger und wiederholter Gabe vertragen wird. Tolerieren die Probanden kleinste Mengen gut, wird die Dosis allmählich gesteigert, bis die voraussichtlich wirksame Dosis ohne ernstere Nebenwirkungen vertragen wird.

Der pharmakologische „Steckbrief“ der neuen Substanz, der im Tierexperiment bereits erarbeitet wurde, ist nicht ohne Einschränkungen auf den Menschen zu übertragen. So muss geprüft werden, wie die Substanz im menschlichen Körper aufgenommen, verteilt, abgebaut und wieder ausgeschieden wird. Die Reaktionen der Probanden auf die Gabe des Medikaments werden anhand von Blut- und Urinproben, Elektrokardiogramm (EKG), Elektroencephalogramm (EEG), Blutdruckmessungen und anderer Werte analysiert und überwacht.

Die Untersuchungen der Phase I sind dann erfolgreich abgeschlossen, wenn sich die erwarteten Effekte gezeigt haben und unerwünschte Wirkungen nicht gravierend hervorgetreten sind. Allerdings muss bedacht werden, dass es sich um gesunde Probanden handelt. Auswirkungen auf einen „theoretischen Krankheitszustand“ sind nur bedingt und keineswegs bei allen Arzneimitteln festzustellen. Falls es möglich ist, wird jetzt bereits anhand einer Nutzen-Risiko-Bewertung überprüft, ob die Weiterentwicklung zu verantworten ist. Erweist sich dabei eine Substanz als wirksam, gut verträglich und toxikologisch unbedenklich, kann die Phase II der klinischen Prüfung, die Prüfung am Kranken, beginnen. In Ausnahmefällen (z. B. Zytostatika) werden Phase I-Untersuchungen auch an Patienten durchgeführt.

Phase II: Erste Prüfung an Patienten

In dieser Phase der klinischen Prüfung wird das Arzneimittel an einer ausgesuchten Anzahl von Patienten getestet. In entsprechenden Kliniken suchen Prüfärzte geeignete Patienten für die Untersuchung aus, die – nach vollständiger Aufklärung über die Studie und deren mögliche Risiken – ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie geben. Es werden nur solche Kliniken ausgewählt, die über erfahrene Ärzte und geeignete Untersuchungsmethoden verfügen.

Phase III: Breite Erprobung

Zum Abschluss der Phase II liegen die Ergebnisse von durchschnittlich 200 bis 400 Patienten über eine Behandlungsdauer von einigen Wochen vor. In der darauf folgenden Phase III der klinischen Prüfung wird die Anzahl der Patienten vergrößert und die Behandlungsdauer verlängert. Das neue Arzneimittel geht in die breite klinische Erprobung.

In die Phase III werden je nach Erkrankung mehrere tausend Patienten einbezogen. Im Verlauf dieser Prüfung werden die Dosierung, die Darreichungsform und – wenn nötig – eine zeitliche Beschränkung der Einnahmedauer festgelegt. Bei den Untersuchungen an so vielen Patienten besteht auch die Möglichkeit, seltenere unerwünschte Nebenwirkungen zu erkennen, die zuvor noch nicht entdeckt worden waren. Allerdings zeigt sich das realistischere Nebenwirkungspotential jeder neuen Substanz erst nach der Marktzulassung, wenn einige hunderttausend Patienten das Arzneimittel nutzen. An der Phase III-Studie der klinischen Prüfung sind zumeist mehrere Kliniken beteiligt (Multicenter-Studien).

Bei solchen prospektiv durchgeführten Studien werden die Prüfbedingungen von den Studienleitern in Zusammenarbeit mit Statistikern festgelegt und bis zum Studienende laufend verfolgt. Es werden in der Regel Vergleichsuntersuchungen mit Kontrollgruppen durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung wird bestimmt, wie viele Patienten in die Studie einbezogen werden sollen und welcher Patientengruppe in welcher Dosierung das Medikament „A“ oder „B“ zu verabreichen ist. Durch die klare Definition der Prüfvorgaben können die einzelnen Gruppen gut miteinander verglichen werden.

Der Weg durch den Körper

Eine Tablette, die gerade den Mund-Rachenraum passiert hat, muss beim „Marsch“ durch den Körper mehrere Wegstrecken zurücklegen. In detektivischer Kleinarbeit verfolgen die Pharmakokinetiker die Routen. Sie werden unterteilt in:

1. Freisetzung

Zunächst wird die Tablette durch die Speiseröhre in den Magen befördert. Damit der Wirkstoff in das Blut gelangt, muss er aus der Arzneiform „Tablette“ freigesetzt und gelöst werden. Dies geschieht je nach Behandlungsziel und Art der Tablette schon im Magen oder erst im Darm, schnell oder langsam, spontan oder kontrolliert.

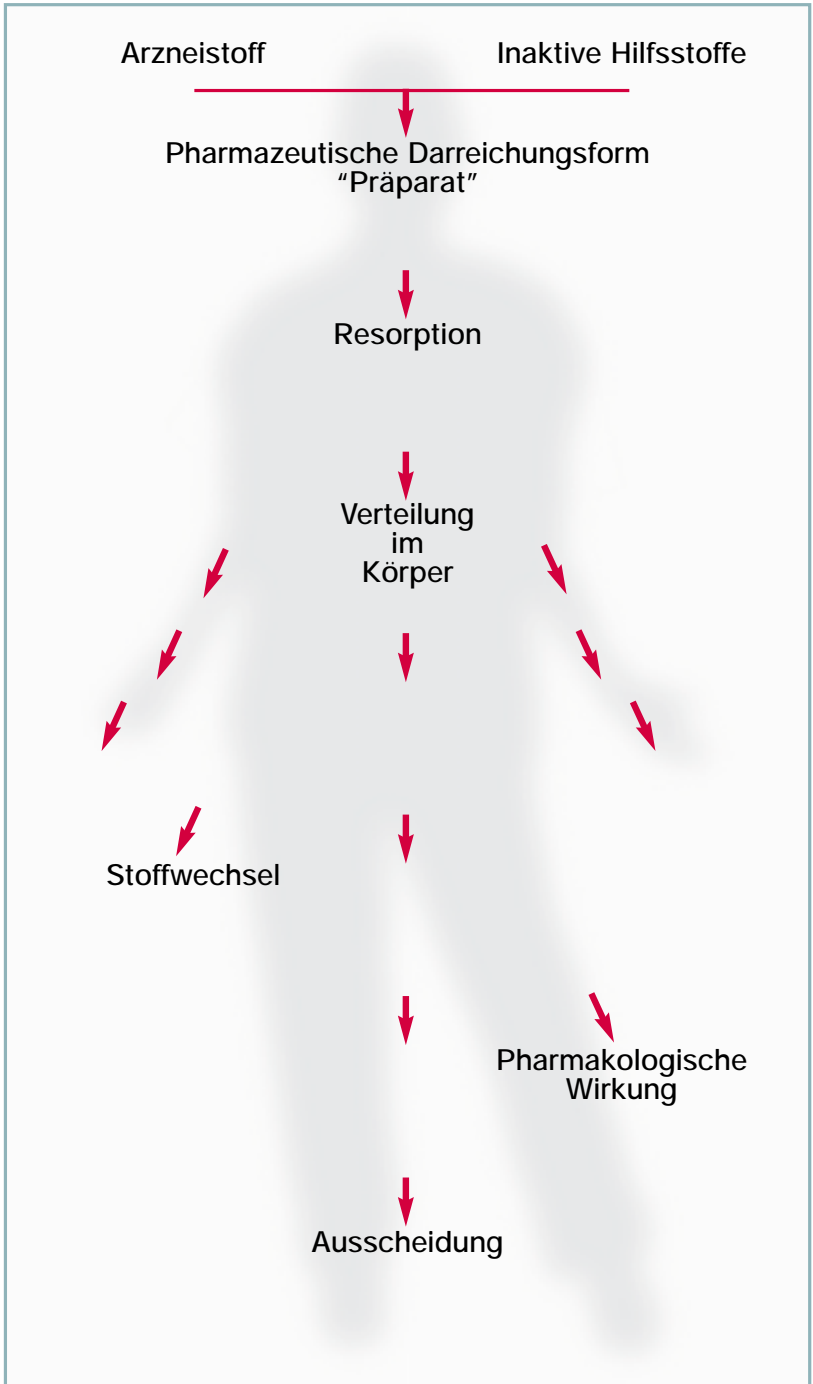
2. Aufnahme

Der Wirkstoff wird bis an die Darmwand transportiert und durch sie hindurch in das Blut aufgenommen. Über den Blutkreislauf passiert er zunächst die Leber. Wie schnell diese Vorgänge ablaufen, hängt davon ab, wie die chemische Struktur des Stoffes beschaffen ist und wo er freigesetzt wird. Dies kann bereits im Magen geschehen, oder auch im Verlauf des gesamten Dünndarms.

3. Verteilung

Der Wirkstoff verteilt sich mit dem Blutstrom im Körper. Die freie Wirkstoffkonzentration im Blut ist die treibende Kraft, die diesen in die weiteren Flüssigkeitskompartimente des Körpers verteilt. Hinzu kommt die Möglichkeit, dass die Wirkstoffe sich je nach ihrer chemischen Beschaffenheit in einigen Organen mehr anreichern als in anderen.

Der Weg des Arzneimittels durch den Körper



Quelle: BPI

4. Wirkstoffveränderung und Abbau

Menschen und Tiere besitzen eine eigene chemische Fabrik, die Leber. In ihr werden Nahrungsmittel, Inhaltsstoffe von Getränken, aber auch Fremdsubstanzen wie Medikamente so verändert, dass sie vom Körper entweder genutzt oder ausgeschieden werden können. Die Metabolismus-Forschung deckt diese Vorgänge auf und beschreibt die Stoffwechselwege und ihre chemischen Endprodukte.

Die Leber hat daran besonderen Anteil. Nach der Aufnahme aus dem Darm nimmt ein Arzneimittel als erstes seinen Weg durch die Leber. Diese kann bereits stärkere chemische Veränderungen des Wirkstoffs bis hin zu dessen Inaktivierung bewirken. Deshalb findet dieser „First-pass-Effekt“ – was soviel wie Effekt des ersten Durchgangs bedeutet – besondere Beachtung in der klinischen Pharmakologie.

Probleme bereitet den Wissenschaftlern, dass der First-pass-Effekt oft zu gründlich geschieht. In diesen Fällen ist zu viel Substanz verändert worden und somit die Wirkung am Zielorgan nicht mehr ausreichend. Deshalb können einige Medikamente nur in Spritzenform, als Infusion, zur Inhalation oder als Transdermales Therapeutisches System (Wirkstoff-Hautpflaster) verabreicht werden. Bei diesen Darreichungsformen wird der Weg „Magen-Darm-Leber“ wenigstens im Anfangsstadium der Resorption umgangen.

5. Ausscheidung

Eine Wirksubstanz, die in den Körper gelangt, muss ihn in jedem Fall auch wieder verlassen. Anderenfalls käme es zu einer Kumulation – einer wachsenden Anhäufung der Substanz im Körper – mit der Folge gravierender Nebenwirkungen. Dafür hat die Natur spezielle Mechanismen entwickelt. So werden Substanzen über die Leber mit der Galle in den Darm zurücktransportiert und über den Stuhlgang ausgeschieden. Ein weiteres Ausscheidungsorgan für Medikamente ist die Niere.

Die Frage, warum ein Medikament nur in bestimmten Zeitabständen eingenommen werden darf, beantwortet sich aus der Ausscheidungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus dem Blut. Man misst dessen Konzentration im Blut und die Zeit, die erforderlich ist, bis sie praktisch auf Null zurückgeht. Daraus lässt sich die so genannte „Halbwertszeit“ berechnen, eine Zeitspanne, die angibt, wann der Blutspiegel auf 50 Prozent des Maximalwertes abgefallen ist. Die Halbwertszeit kann Minuten bis Stunden, aber auch einige Tage betragen. Bei einer Halbwertszeit von Tagen würde eine häufige Einnahme des Arzneimittels zur Kumulation führen, da die Zufuhr der Wirkstoffmenge deren Ausscheidungsfähigkeit überschreitet. Aus der Halbwertszeit lässt sich somit ableiten, in welchen Zeitabständen ein Medikament eingenommen werden muss, um die optimale Blutkonzentration des Wirkstoffs und damit die optimale therapeutische Wirkung entfalten zu können.

Nicht nur zum Schein

Der Nachweis der Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels ist nicht einfach zu führen. Der Gesetzgeber, aber auch der Arzt braucht exakte Nachweise, dass das Arzneimittel auch die ihm zugesprochene Wirksamkeit beim Patienten hat. So werden neue Arzneimittel – wenn möglich – immer im Vergleich zu einem bereits erfolgreich eingeführten Präparat getestet.

Wenn es ethisch vertretbar ist, wird ein neuer Wirkstoff gegen ein Scheinpräparat (Placebo) geprüft. Dieses muss sorgfältig begründet werden, denn Ärzte dürfen Patienten selbstverständlich keine notwendigen Medikamente vorenthalten. Der Placebotest ist nur dann gerechtfertigt, wenn eine wirksame medikamentöse Behandlung für die Krankheit nicht zur Verfügung steht oder die Schwere der Erkrankung dies zulässt.

Durch Erprobung des Wirkstoffs (Verum) gegen ein gleich aussehendes Scheinpräparat wird es möglich, echte Arzneimittelwirkungen von unabhängigen Effekten zu unterscheiden. Es gehört nämlich zu den Besonderheiten einer jeden Therapieform, dass durch die Gabe von

Placebos oder Anwendung einer beliebigen Scheintherapie eine Besserung von Symptomen wie z. B. Schmerzen erzielt werden kann. Der Prozentsatz dieser „Scheinheilungen“ ist erstaunlich hoch. Nach verschiedenen Untersuchungen sind solche placebo-bedingten Besserungen bei 30 bis 50 Prozent der Patienten beobachtet worden.

Wissenschaftler führen dies auf die Suggestivkraft zurück, die von einem therapeutischen Handeln gleich welcher Art ausgeht. Das Ausmaß der Suggestivwirkung ist äußerst unterschiedlich. Es hängt von der Art der Erkrankung, der Persönlichkeit des Patienten und der Überzeugungskraft des Arztes ab. Um herauszufinden, ob die Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels nicht auf dem Placeboeffekt beruht, wird es unter identischen Bedingungen an einem je gleich großen Patientenkollektiv gegen das Scheinmedikament getestet.

Um den psychologischen Faktor „Überzeugungskraft des Arztes“ auszuschalten, bauen die Prüfarzte eine weitere Sicherung ein. Denn der Arzt kann durch sein Verhalten unbewusst auf das Vertrauen des Patienten in die Therapie Einfluss nehmen. Aus diesem Grund wird das Medikament nicht nur placebokontrolliert, sondern auch doppelblind getestet. Bei der placebokontrollierten Doppelblindstudie wissen weder der behandelnde Arzt noch der Patient, welche Zubereitung – Verum oder Placebo – er erhält.

Die Einteilung der Patienten in die verschiedenen Gruppen erfolgt nach dem Zufallsverfahren (Randomisierung). Mit dieser Methode wollen die Statistiker eventuell nicht fassbare Faktoren auf die Behandlungs- und Kontrollgruppe gleichmäßig verteilen. Dadurch vermeidet man weitere Fehlerquellen bei der Beurteilung der Ergebnisse.

Eine solche Versuchsanordnung erlaubt die zuverlässigsten Aussagen über Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten. Ist eine Placebogabe ethisch nicht vertretbar, wird nach dem gleichen Schema mit dem zu untersuchenden und einem Vergleichsmedikament verfahren.

Arzneimittel für Kinder

Von besonderem Interesse ist die Pharmakotherapie bei Kindern. Bislang können klinische Studien an Kindern kaum für die Zulassung von Arzneimitteln durchgeführt werden, da das Gesetz z. B. placebokontrollierte Studien verbietet, solche aber für die Zulassung oft unerlässlich sind. Mit Umsetzung der europäischen Richtlinie in das deutsche Arzneimittelgesetz wird sich dies ändern.

Es wird davon ausgegangen, dass gegenwärtig bis zu 70 Prozent aller für Kinder verordneten Arzneimittel nicht für diese Patientengruppe zugelassen sind (Off-label use). Kinder sind jedoch keine „kleinen Erwachsenen“, so dass viele Arzneimittel auch an Kindern untersucht werden müssen.



Die zuständige Behörde entscheidet

Nach erfolgreichem Abschluss der verschiedenen Prüfungen muss das Arzneimittel zunächst durch die zuständige Behörde zugelassen werden, bevor es vom pharmazeutischen Unternehmer auf den Markt gebracht werden kann. Welche Behörde für welches Zulassungsverfahren zuständig ist, hängt sowohl vom Arzneimittel selbst, aber auch von den Plänen des Unternehmens ab. So müssen die Anträge auf Zulassung für innovative Produkte mit gentechnologisch hergestellten Wirkstoffen seit 1995 bei der zentralen europäischen Zulassungsbehörde, der EMA (European Medicines Evaluation Agency), gestellt werden. Ab 2005 wird dieses Verfahren auch für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in den Indikationsbereichen HIV / AIDS, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen sowie Diabetes zwingend vorgeschrieben sein. Ab 2009 müssen darüber hinaus auch alle Anträge auf Zulassung für neue Arzneimittel gegen Autoimmunerkrankungen sowie antivirale Arzneimittel bei der EMA gestellt werden.

Bei den übrigen Produkten entscheidet das Unternehmen, welches Zulassungsverfahren für die geplante Vermarktungsstrategie geeignet ist. Der Antrag auf Zulassung kann also rein national bei der jeweiligen Zulassungsbehörde des Landes gestellt werden. In Deutschland ist die zuständige Bundesoberbehörde für die Zulassung der meisten Humanarzneimittel das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn. Sera, Impfstoffe und Blutprodukte werden durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen bei Frankfurt bewertet und zugelassen. Alternativ dazu besteht die Möglichkeit der Anerkennung von bereits bestehenden nationalen Zulassungen durch weitere Mitgliedstaaten

der Europäischen Union auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers. In Zukunft (ab 2005) wird ergänzend ein so genanntes dezentrales Zulassungsverfahren eingeführt. Hier kann der pharmazeutische Unternehmer bei noch nicht in der EU zugelassenen Arzneimitteln den Antrag auf Zulassung bei den Behörden verschiedener Länder gleichzeitig stellen.

Unabhängig vom jeweils gewählten Weg muss der pharmazeutische Unternehmer in jedem Falle anhand von umfangreichen detaillierten Unterlagen nachweisen, dass sein Arzneimittel sicher, wirksam und unbedenklich ist. Nach intensiver, aufwändiger Prüfung durch die jeweilige Zulassungsbehörde erfolgt dann die Zulassung.

Besondere Anforderungen gelten auch für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten (Orphan Drugs). Die Förderung solcher Arzneimittel ist von besonderem öffentlichen Interesse, da hier zumeist der Aufwand für die Entwicklung des Präparates über dem zu erwartenden wirtschaftlichen Nutzen für den Unternehmer liegt. Daher besteht für diese Produkte die Möglichkeit, die Zulassung zentral bei der EMEA zu beantragen. Ab 2005 ist für diese Arzneimittel das zentrale Zulassungsverfahren sogar zwingend vorgeschrieben.

Sobald alle Hürden der Zulassung genommen sind, darf das neue Arzneimittel in dem jeweiligen Staat oder europaweit vermarktet werden. Aber auch nach der Produkteinführung wird das Präparat nicht aus der Überwachung durch die zuständige Behörde entlassen. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen unterliegen in Deutschland einer automatischen Verschreibungspflicht für die Dauer von mindestens fünf Jahren. Das bedingt eine häufigere und detailliertere Meldung von Nebenwirkungen, da der verschreibende Arzt durch den direkten Kontakt zum Patienten von nahezu allen begründeten wie auch unbegründeten Zwischen- und Verdachtsfällen Kenntnis erhält und diese weitermeldet. Während dieser Zeit, aber auch wenn das Arzneimittel durch die

Bundesoberbehörde aus der ärztlichen Verschreibungspflicht entlassen worden ist und vom Patienten in der Apotheke ohne Rezept erworben werden kann, bleibt die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers bestehen, alle Nebenwirkungen aufzuzeichnen, auszuwerten und an die Behörde weiterzuleiten.

Verpackung - keine Nebensache

Die Verpackung eines Medikaments dient nicht nur dem schönen Schein. Vielmehr ist sie für die Haltbarkeit eines Arzneimittels sowie für die Information von Patient und Arzt von großer Bedeutung.

Damit das Medikament nicht schnell verdirbt, werden an die Verpackung hohe Anforderungen gestellt. Sie muss lagerfähig sein, Schutz vor Luftfeuchtigkeit und Luftsauerstoff bieten, eventuell sogar lichtgeschützt sein und sich mit dem Arzneimittel vertragen. Erst durch eine sichere Verpackungsform wird es möglich, beispielsweise leicht verderbliche und die Luftfeuchtigkeit anziehende Brausetabletten auf den Markt zu bringen. Was auf die äußere Umhüllung geschrieben werden darf und was nicht, ist im Arzneimittelgesetz geregelt.

Von besonderer Bedeutung sind kindergesicherte Arzneimittelverpackungen. Nach dem Arzneimittelgesetz kann angeordnet werden, dass ein Arzneimittel in Behältnissen mit einem Sicherheitsverschluss in den Verkehr gebracht wird, um die Gefahr des Missbrauchs durch Kinder zu verhüten. In der Regel haben die Hersteller von sich aus bereits solche Vorkehrungen getroffen.

Wichtiges auf einen Blick

Patienten haben einen Rechtsanspruch darauf, umfassend über Wirksamkeit und Nebenwirkungen eines Medikaments informiert zu werden. Die Arznei-

mittelhersteller müssen deshalb alle medizinischen Erkenntnisse in der Packungsbeilage offen legen. Sie ist jedem Arzneimittel beigelegt und stellt ein wichtiges Kommunikationsinstrument zwischen Arzneimittelherstellern und Verbrauchern dar.

Die Packungsbeilage soll zur Arzneimittelsicherheit beitragen, indem sie dem Patienten Informationen über die Einnahme des Arzneimittels liefert und über Nutzen und Risiken der Anwendung aufklärt. Eine Richtlinie des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) war Schrittmacher für die im Arzneimittelgesetz geregelte „Gebrauchsinformation“ in Form der Packungsbeilage.

Der Inhalt der Packungsbeilage wird laufend ergänzt und aktualisiert, wenn neue Erkenntnisse beispielsweise über Nebenwirkungen und Gegenanzeigen eines Medikaments gewonnen werden.

Die Gebrauchsinformationen enthalten:

- > die Bezeichnung des Arzneimittels
- > die wirksamen Bestandteile nach Art und Menge
- > Kennzeichnung der verwendeten Hilfsstoffe
- > die Darreichungsform und den Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl
- > die Stoff- oder Indikationsgruppe oder die Wirkweise
- > Name oder Firma und die Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens sowie des Herstellers

- > die Anwendungsgebiete
- > die Gegenanzeigen
- > Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Warnhinweise
- > die Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
- > die Dosierungsanleitung mit Einzel- und Tagesgaben sowie den Hinweis „Soweit nicht anders verordnet“
- > die Art der Anwendung
- > bei Arzneimitteln, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung
- > Hinweise bei Überdosierung, bei unterlassener Einnahme oder auf die Gefahr von unerwünschten Folgen des Absetzens
- > die Nebenwirkungen
- > eine Aufforderung an den Patienten, dem Arzt oder Apotheker jede Nebenwirkung mitzuteilen, die in der Packungsbeilage nicht aufgeführt ist
- > den Hinweis, das Arzneimittel nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr anzuwenden
- > die Angabe der Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses oder nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung durch den Anwender
- > die Warnung vor bestimmten sichtbaren Anzeichen dafür, dass das Arzneimittel nicht mehr zu verwenden ist
- > Aufbewahrungshinweise, soweit vorgeschrieben
- > Stand der Information

Der Informationsgehalt der Packungsbeilage darf nicht verringert werden und die Informationen müssen ständig dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst werden. Dabei soll die Packungsbeilage allgemein verständlich, in deutscher Sprache und in gut lesbarer Schrift verfasst sein.



STRONGID
DYNACIN

2000g
2000g

2000g
2000g

2000g
2000g

2000g
2000g

STRONGID
DYNACIN

2000g
2000g

2000g
2000g

2000g
2000g

2000g
2000g

Kontrolle ohne Ende

Mit Abschluss der Phase III-Prüfungen und Zulassung des Medikaments sind die Pflichten des pharmazeutischen Unternehmers nicht beendet. Auch bereits lange im Markt eingeführte Arzneimittel müssen von ihm intensiv überwacht werden, um so schnell wie möglich über unerwartete Risiken Kenntnisse zu erhalten und daraus Konsequenzen bis hin zu einer möglichen Rücknahme des Arzneimittels vom Markt ziehen zu können.

Darüber hinaus sind auch gezielte Studien erforderlich, damit die Aussagekraft zum Nutzen oder zum Risiko des Arzneimittels gefestigt wird. Auch können aus den Marktbeobachtungen Erkenntnisse abgeleitet werden, die möglicherweise zu einer anderen Dosierung oder Darreichungsform führen. Das aber muss durch Studien, so genannte Phase IV-Studien, belegt und der Bundesoberbehörde vorgelegt werden. Nur diese genehmigt Änderungen der Dosierung oder die Anwendung einer neuen Darreichungsform.

So konnten beispielsweise Herzspezialisten belegen, dass Bluthochdruckmittel von der Substanzklasse der ACE-Hemmer bei Herzschwäche (Herzinsuffizienz) wirksam sind. Heute sind sie die Mittel der ersten Wahl bei bestimmten Stadien dieser Herzmuskelerkrankung.

Phase IV-Untersuchungen dienen außerdem dem Zweck, Arzneimittel in der breiten Anwendung zu beobachten, um unbekannte Nebenwirkungen und Risiken zu erkennen. Dies geschieht zum Teil mit zehntausenden von Patienten, die in Kliniken in aller Welt betreut werden (internationale Multicenter-Studien). Solche Untersuchungen werden – wie die Studien vor der Zulassung des Arzneimittels – teilweise placebokontrolliert, doppelblind und randomisiert vorgenommen.

Anwendungsbeobachtungen

Arzneimittelhersteller setzen noch ein zusätzliches Instrument ein, um die Wirkungen ihrer Medikamente zu kontrollieren: die Anwendungsbeobachtungen, eine Form der nicht-interventionellen Prüfung. Im Gegensatz zu den klinischen Prüfungen I-IV wird bei Anwendungsbeobachtungen die übliche Therapie in strukturierter Form dokumentiert, in das Arzt-Patienten-Verhältnis jedoch nicht eingegriffen. Es handelt sich hierbei um Studien, die in der Klinik oder der ärztlichen Praxis unter der Anwendung der normalen Therapie die Reaktionen der Patienten erfassen. Sie dienen dazu, Erkenntnisse bei der breiten Anwendung bereits zugelassener Arzneimittel unter Routinebedingungen zu sammeln und auch seltene Risiken zu erkennen.

In der europäischen Richtlinie zur Durchführung von klinischen Studien ist auch die „Nicht-interventionelle Prüfung“ definiert und als geeignetes Instrument etabliert.

Häufigkeit von Nebenwirkungen

Um Nebenwirkungen statistisch nachweisen zu können, muss die untersuchte Patientengruppe entsprechend groß sein. Bis zur Zulassung eines Arzneimittels können Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von etwa 1:500 bis 1:800 identifiziert werden. Selbst durch sehr große klinische Prüfungen, die vereinzelt bis zu 20.000 Patienten umfassen, werden keine Nebenwirkungen ermittelt, die seltener als 1:3.000 auftreten.

Nach Mitteilung des BfArM wurden im Jahr 1998 über 100.000 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen an die Bundesbehörde übermittelt. Im Jahr 2002 waren es über 200.000 Berichte, wobei Meldungen aus dem Ausland davon den größten Anteil ausmachten. Nach wie vor sind die pharmazeutischen Unternehmen die zahlenmäßig wichtigste Datenquelle.

Wenn Arzneimittel ins Gerede kommen

Was geschieht, wenn bei einem bereits eingeführten Arzneimittel der Verdacht auf bisher unbekannte Risiken auftaucht? Um solche Gefahren zu bewerten, wurde nach Paragraph 63 des Arzneimittelgesetzes ein Stufenplan zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken erarbeitet.

Zunächst melden Ärzte, Zahnärzte und Apotheker ihren Verdacht den zuständigen Arzneimittelkommissionen oder direkt an das pharmazeutische Unternehmen. Diese leiten die Informationen an die Bundesoberbehörde weiter. Auch der Pharmaberater ist laut Arzneimittelgesetz verpflichtet, sein Unternehmen umgehend schriftlich über die ihm bekannt gewordenen Arzneimittelrisiken zu informieren.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bewertet ebenfalls die ihr bekannt gewordenen Arzneimittelnebenwirkungen und diskutiert die Ergebnisse mit den für die Überwachung der Arzneimittelsicherheit zuständigen Stellen des BfArM / PEI. Diese Institutionen arbeiten bei der Aufklärung von Arzneimittelrisiken enger zusammen als andere Arzneimittelkommissionen. Die AkdÄ übermittelt der Bundesbehörde die ihr zur Verfügung stehenden Informationen über Verdachtsfälle. Im Gegenzug übermittelt das BfArM / PEI Berichte zu Arzneimittelnebenwirkungen.

Es sind aber nicht nur Meldungen aus Deutschland, die Berücksichtigung finden. Ausgewertet werden neben Berichten aus dem Ausland auch Ergebnisse internationaler Studien und Berichte über Einzelfall-Beobachtungen (Kasuistiken) in den medizinischen Fachzeitschriften. Die Arzneimittelhersteller sind verpflichtet, die Literatur zu beobachten und neben den ihnen bekannt gewordenen Einzelfällen von Arzneimittelrisiken die Ergebnisse von Literaturstudien der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden.

Bei zentral durch die EMEA zugelassenen Arzneimitteln informieren die pharmazeutischen Unternehmer die zentrale Zulassungsbehörde über Nebenwirkungen.

Der Stufenplan

Die zuständige Bundesbehörde, das BfArM / PEI, arbeitet beim Erfassen von Arzneimittelrisiken mit nationalen und internationalen Stellen zusammen. Dazu gehören insbesondere:

- > die obersten Landesgesundheits- und Veterinärbehörden
- > die Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe, der Ärzteverbände der besonderen Therapierichtungen (zum Beispiel anthroposophische Medizin, Naturheilkunde) und der Heilpraktikerschaft
- > die Verbände der pharmazeutischen Industrie
- > die Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle
- > die zuständigen Stellen im Geschäftsbereich der Bundesminister
- > die Dienststellen der Weltgesundheitsorganisation
- > die Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft und des europäischen Wirtschaftsraums
- > die europäische Arzneimittelagentur und ihre Ausschüsse
- > die Mitgliedstaaten der Pharmazeutischen Inspektions-Konvention
- > die Arzneimittelbehörden anderer Staaten

In erster Linie haben die pharmazeutischen Hersteller durch ihre Verpflichtung, den Markt zu überwachen, die Aufgabe, Nebenwirkungen ihres Arzneimittels und Wechselwirkungen mit anderen Arznei-, Lebens- oder Genussmitteln der zuständigen Bundesoberbehörde zu melden. Darüber hinaus haben alle zuständigen Stellen Verdachtsfälle von Arzneimittelrisiken unverzüglich dem BfArM / PEI anzuzeigen. Die Reaktionsmöglichkeit der Behörde ist abgestuft. Falls ein Verdacht besteht, kann in der Gefahrenstufe I zunächst weiterhin intensiv recherchiert werden,

ob eine Gefährdung des Verbrauchers vorliegt und wie groß sie ist. Die Verdachtsfälle werden von den Mitarbeitern der Bundesbehörde in der Regel zweimal im Jahr mit den Stufenplanbeteiligten im so genannten Routineverfahren diskutiert.

Ergeben sich aber fundiertere Hinweise auf ein gesundheitliches Risiko durch ein Medikament, so kann das BfArM / PEI unter Beteiligung der betroffenen Hersteller die geplanten Maßnahmen öffentlich diskutieren (Gefahrenstufe II). Nachdem alle Beteiligten ihre Argumente dargelegt haben, entscheidet die Bundesbehörde über Maßnahmen. Ist aber unmittelbar Gefahr im Verzuge, kann und muss das BfArM / PEI sofort handeln und allein entscheiden.

Werden Arzneimittelrisiken als besonders schwerwiegend angesehen, müssen die Beteiligten der Heilberufe, die Ärzte und Apotheker, unverzüglich unterrichtet werden. Das geschieht mit einem „Rote-Hand-Brief“, einem Informationsmedium, das auf Betreiben des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) in Absprache mit Apothekerschaft, Ärzteschaft und Bundesoberbehörde geschaffen wurde, und durch den Kodex des BPI für alle Mitglieder verpflichtend ist. Parallel dazu weist das BfArM / PEI in einer Mitteilung an die Medien die Öffentlichkeit auf mögliche Gefährdungen hin.



© BCE ECB EZB EKT EKP 2002

EURO

2826898

© BCE
© BCE ECB EZB EKT EKP 2002

Warum Medikamente ihren Preis haben

Ein neues Medikament verschlingt hunderte von Millionen Euro an Entwicklungskosten. Trotzdem investieren die Arzneimittelhersteller in ihre Forschung und Entwicklung immer mehr Kapital. Im Jahr 2001 beliefen sich die Aufwendungen pharmazeutischer Unternehmen weltweit in diesem Bereich auf über 47,1 Milliarden US-Dollar. 1995 waren es rund 39,9 Milliarden US-Dollar.

Die Kosten, die mit der Erforschung und Entwicklung eines neuen Arzneimittels einhergehen, sind in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch angewachsen. Dies ist nicht zuletzt auf die gestiegenen Anforderungen unter anderem im Bereich der klinischen Prüfungen zurückzuführen. Betrug die durchschnittliche Entwicklungszeit in den 70er Jahren noch etwa sechs bis acht Jahre und war mit Kosten von rund 50 Millionen US-Dollar verbunden, muss man heute von Kosten in Höhe von 500 bis 800 Millionen US-Dollar und mehr – Kosten fehlgeschlagener F&E-Projekte eingerechnet – ausgehen. Parallel hat sich die Entwicklungszeit neuer Arzneimittel auf zehn bis zwölf Jahre verlängert, wodurch sich die verbleibende Patentrestlaufzeit deutlich verkürzt.

Die Entwicklung von Arzneimitteln, die zu besseren Heilungserfolgen beziehungsweise zu einer verbesserten Lebensqualität bei chronisch Kranken führen, hat somit ihren Preis. Bei der Preisfindung für ein neues Medikament ist zu bedenken, dass das Unternehmen nach Auslaufen des Patent- bzw. Unterlagenschutzes nicht mehr vor Wettbewerbern geschützt ist, die Nachahmerpräparate (Generika) auf den Markt bringen. Dem Original-Hersteller bleiben nur wenige Jahre, um die hohen Kosten für Forschung und Entwicklung zu erwirtschaften.

In der Europäischen Union ist nun geplant, einen einheitlichen Unterlagenschutz einzuführen. Damit soll sichergestellt werden, dass

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen insgesamt zehn Jahre vor Generikakonkurrenz geschützt werden. Diese Schutzfrist kann auf maximal elf Jahre verlängert werden, wenn eine wichtige neue Indikation erforscht wird. Andererseits sollen nun Hersteller von Generika bereits nach acht Jahren ihren Zulassungsantrag stellen können, um somit unverzüglich nach Ablauf des Unterlagenschutzes ihre Arzneimittel auf den Markt bringen zu können.

Information muss sein

Eine effektive Selbstmedikation von Befindlichkeitsstörungen und leichten Erkrankungen durch den

Patienten setzt eine umfassende Information voraus. Nur wenn der Verbraucher die unterschiedlichen Arzneimittel und ihren Zweck kennt, kann er sich gezielt selbst behandeln.

Ein Informationsweg für den mündigen Patienten ist die Werbung der Arzneimittelhersteller. Da das Arzneimittel aber eine Ware der besonderen Art darstellt, die nicht immer ohne Risiko angewendet werden kann, besteht das Recht auf Werbung nicht uneingeschränkt. Diesem Umstand trägt das Heilmittelwerbegesetz (HWG) Rechnung. Viele Arzneimittel enthalten Stoffe, deren Wirkungen und Nebenwirkungen vom Laien nicht beurteilt werden können und die deshalb nur unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden dürfen. Durch die Einschränkung der Werbemöglichkeiten für solche Arzneimittel sollen die Gesundheit des Einzelnen und die Volksgesundheit geschützt werden.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Krankheiten und Leiden, bei denen der Versuch einer Selbstbehandlung auch mit harmlosen Mitteln bedenklich ist. Auch in diesen Fällen muss die Arzneimittelwerbung eingeschränkt oder ausgeschlossen werden.

Somit ist die pharmazeutische Industrie wie keine andere Branche durch besondere Bestimmungen in ihren Werbemöglichkeiten eingeschränkt.

Glossar

Aerosole: In Gasen (zum Beispiel Luft) verteilte, kleine feste oder flüssige Teilchen wie Ruß, Staub oder Nebel. Als pharmazeutische Darreichungsform: Zumeist treibgashaltige, überwiegend in Blechbehältern abgefüllte Wirkstoff-Lösung oder Suspension.

Antikörper: Gruppe von Eiweißen (Proteine) im Blut, die krankheitserregende Mikroorganismen und Tumorzellen binden und unschädlich machen.

Applikation: Verabreichung von Arzneimitteln. Ein Wirkstoff kann auf verschiedenen Wegen in den Körper gelangen:

Intravenös:	in eine Vene
Intramuskulär:	in einen Muskel
Subkutan:	unter die Haut
Oral:	durch den Mund
Rektal / anal:	durch den Enddarm
Vaginal:	in die Scheide
Transdermal:	durch die Haut, der Wirkstoff befindet sich in einem Pflaster
Inhalativ:	durch Einatmung

Ausscheidung: Jeder aus einem Arzneimittel in den menschlichen Körper aufgenommene Wirkstoff soll diesen nach Entfaltung seines Effektes nach Möglichkeit wieder verlassen. Der Wirkstoff oder seine Abbauprodukte werden meist durch den Urin oder den Stuhl, seltener durch die Atemluft oder durch die Haut, bei stillenden Müttern auch durch die Milch ausgeschieden.

Bioäquivalenz: Vergleichbare Bioverfügbarkeit unterschiedlicher Arzneimittel mit gleichem Wirkstoff.

Bioverfügbarkeit: Diejenige Menge an Wirkstoff, die in Abhängigkeit von der Zeit aus einer Darreichungsform im Organismus freigesetzt wird und zur Entfaltung seiner Wirkung zur Verfügung steht.

Biopharmazie: Die Biopharmazie untersucht die Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneimitteln in Abhängigkeit von der Darreichungsform.

Blutspiegel: Konzentration eines Wirkstoffs im Blut über einen gewissen Zeitraum.

Charge: Eine Charge ist die jeweils in einem einheitlichen Herstellungsgang erzeugte Menge eines Arzneimittels.

Darreichungsform: Arzneiform, in der ein oder mehrere Wirkstoffe dem menschlichen Körper verabreicht werden, zum Beispiel Tabletten, Zäpfchen, Salben.

Depot-Arzneimittel: Medikament mit zeitlich verzögerter Freigabe des Wirkstoffs. Hierdurch wird über eine längere Zeit ein ausreichend hoher Blutspiegel erreicht.

Dispersion: Verteilung eines Stoffes in einer Phase bzw. in einem anderen Stoff.

Droge: Im deutschen Sprachgebrauch bezeichnet man als Droge eine Arzneipflanze, deren getrocknete Teile oder Rauschmittel wie Heroin. Im englischen Sprachraum bedeutet der Begriff „drug“ generell Arzneimittel.

Emulgator: Hilfsstoff, der bei Herstellung von Emulsionen die Oberflächenspannung herabsetzt und so die feinste Verteilung von Öl und Wasser ermöglicht.

Enteral: „die Därme betreffend“ – Ein enteral beziehungsweise oral verabreichtes Arzneimittel wird über den Magen-Darm-Trakt in den Körper aufgenommen.

Extrakt: Auszug aus einer Pflanze oder einem tierischen Organ. Die Wirkstoffe sind im Extrakt angereichert, der unter Zuhilfenahme von Wasser oder Lösungsmitteln aus der Pflanze oder dem Organ gewonnen wird.

Galenik: Wissenschaft von der Formgebung und technischen Prüfung von Arzneimitteln. Der Galeniker macht aus einem Wirkstoff ein Arzneimittel. Galenik wird heute als pharmazeutische Technologie bezeichnet.

Gewebespiegel: Konzentration eines Wirkstoffs im Gewebe oder in der Gewebeflüssigkeit.

Granulat: Zusammengeklebtes Aggregat von Pulverpartikeln.

Halbwertszeit: Zeit, in der die im Körper aufgenommene Wirkstoffmenge auf die Hälfte des Ausgangswertes abfällt.

Haltbarkeit: Die Beständigkeit des Wirkstoffgehalts und der Darreichungsform in der Verpackung unter definierten Bedingungen über einen bestimmten Zeitraum. Der Wirkstoffgehalt darf dabei nach internationaler Übereinkunft nicht unter 90 Prozent des deklarierten Wertes absinken.

Hilfsstoff: Ein nicht wirksamer Stoff, der zur Herstellung einer optimalen Darreichungsform erforderlich ist.

In-vitro-Prüfung: Prüfung am experimentellen Modell (zum Beispiel Zellkulturen) oder an isolierten Tierorganen.

In-vivo-Prüfung: Prüfung an einem lebenden Organismus.

Klinische Pharmakologie: Lehre von den Arzneimittelwirkungen im menschlichen Organismus.

Kombinationspräparate: Arzneimittel, die mehrere Wirkstoffe enthalten.

Lösungsvermittler: Hilfsstoffe, welche die gewünschte Löslichkeit ermöglichen.

Metabolismus: Chemische Umwandlung eines Stoffes.

Molekül: Kleinstes Teilchen einer chemischen Verbindung, bestehend aus zwei oder mehr Atomen.

Molekulare Struktur: Spezifische Anordnung der Moleküle, zum Beispiel in einem Kristall.

Mutagen: Eigenschaften einer Substanz, die die Erbanlagen eines Lebewesens unwiderruflich verändern.

Parenteral: Unter Umgehung des Verdauungstraktes, beispielsweise durch Injektion des Medikaments in eine Vene.

Pharmakodynamik: Lehre von den Wirkungen der Arzneistoffe im lebenden Organismus.

Pharmakokinetik: Lehre von der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Arzneistoffen und vom zeitlichen Ablauf dieser Vorgänge.

Pharmakologie: Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel in gesunden und kranken Organismen, Organen, Geweben und Zellen von Mensch und Tier.

Placebo: Scheinmedikament, z. B. eine Tablette, die äußerlich genauso beschaffen ist wie ein echtes Arzneimittel (Verum), im Gegensatz zu diesem aber keinen Wirkstoff enthält.

Resorption: Aufnahme eines Stoffes von der Körperoberfläche (Haut sowie aus Magen oder Darm) in die Blutbahn und das Lymphgefäßsystem.

Screening: Von englisch „screen“ (Siebung, Durchleuchtung), bezeichnet einen Suchtest.

Selbstmedikation: Anwendung eines nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittels durch den Verbraucher ohne vorangegangene ärztliche Verordnung. Sie wird in aller Regel zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung von leichten Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen vorgenommen.

Synthese: Aufbau von chemischen Verbindungen.

Toxikologie: Lehre von den für Menschen und Tiere schädlichen Eigenschaften der Substanzen und von der Behandlung der Vergiftungserscheinungen.

Verteilung: Nach der Aufnahme verteilt sich der Wirkstoff in den verschiedenen Geweben des Organismus und reichert sich häufig in bestimmten Organen an, bevor er ausgeschieden wird.

Wirkstoff: Laut Paragraph 3 Arzneimittelgesetz sind Wirkstoffe im Sinne dieses Gesetzes:

1. Chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,
2. Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
3. Tierkörper, auch lebende Tiere, sowie Körperteile, -bestandteile und Stoffwechselprodukte von Mensch und Tier in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand,
4. Mikroorganismen einschließlich Viren sowie deren Bestandteile oder Stoffwechselprodukte.

Abkürzungs- verzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Evaluation Agency
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
GMP	Good Manufacturing Practice
HWG	Gesetz über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens (Heilmittelwerbegesetz)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

Stichwort- verzeichnis

Anwendungsbeobachtung	50
Biopharmazeutika	13
Bioverfügbarkeit	24
Darreichungsform	26
DNS	13
Ethik-Kommission	31
First-pass-Effekt	38
Galenik	26
Gebrauchsinformation	46
Gentechnik	13
Good Clinical Practice (GCP)	31
Halbwertszeit	39
Kosten	55
Klinische Prüfung	31
Leitsubstanz	09
Nebenwirkungen	50
Nutzen-Risiko-Bewertung	34
Off-label use	41

Stichwort- verzeichnis

Orphan Drugs	44
Packungsbeilage	46
Pharmakodynamik	10
Pharmakogenetik	20
Pharmakogenomik	20
Pharmakokinetik	23
Phase I-IV	33
Placebo	39
Proband	33
Randomisierung	41
Rote-Hand-Brief	53
Screening	09
Stufenplan	52
Target	15
Verpackung	45
Verum	40
Werbung	56
Zulassung	43



Herausgeber:

**Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**

Robert-Koch-Patz 4

10115 Berlin

Tel.: (0 30) 2 79 09 - 0

Fax: (0 30) 2 79 09 - 3 61

E-Mail: info@bpi.de

Internet: www.bpi.de

Konzeption und Gestaltung:

Netrixx Communications GmbH, Hamburg

3. überarbeitete Auflage, April 2004