



rivm

Rapport 370020001/2009

M.E. Kubbinga | P.M.J.M. Jongen | E.K. de Rooij-Lamme | D. de Kaste

Europese Farmacopee

Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen

RIVM rapport 370020001/2009

Europese Farmacopee

Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen

M.E. Kubbinga
P.M.J.M. Jongen
E.K. de Rooij-Lamme
D. de Kaste

Contact:
D. de Kaste
Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten
Dries.de.Kaste@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), in het kader van het project V/370020: Europese Farmacopee

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Europese Farmacopee

Gouden standaard bij de bereiding van geneesmiddelen

Geneesmiddelen die in Europa gemaakt en gebruikt worden, moeten voldoen aan de wettelijke eisen van de Europese Farmacopee. Als een dergelijk wetboek zou ontbreken, zou de regelgeving over de toelating en productie van geneesmiddelen onduidelijk worden, met mogelijke risico's voor de volksgezondheid als gevolg. Het wettelijke karakter zorgt er namelijk voor dat de kwaliteit van geneesmiddelen in al deze landen gelijkwaardig en uitwisselbaar is. De Europese Farmacopee maakt het hierdoor makkelijker dat goede geneesmiddelen voor mens en dier beschikbaar zijn. Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM, dat in opdracht van Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) het belang van de wettelijke standaard heeft beschreven.

Voor het onderzoek zijn Nederlandse experts ondervraagd die een bijdrage leveren aan de Europese Farmacopee. Zij zijn afkomstig van onder meer de (semi-)overheid en de farmaceutische industrie. Zij vinden het belangrijk dat Nederland actief bijdraagt aan het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee. Op deze manier laat Nederland zijn stem horen en kan het ervaringen met andere geneesmiddelenproducerende landen uitwisselen. Ook vinden de experts het van grote waarde dat de Europese Farmacopee als openbare regelgeving om geneesmiddelen te bereiden, blijft bestaan.

Trefwoorden: farmacopee, geneesmiddel, kwaliteit, bereiding, registratie

Abstract

European Pharmacopoeia

Golden standard for the preparation of medicines

All medicines produced and used in Europe must comply with the legal requirements imposed by the European Pharmacopoeia. If such a law book would not exist, then the legal requirements for the marketing authorisation and the manufacture of medicines would become unclear, with possible risks to public health. The legal nature of these requirements ensures that medicines are of comparable quality and interchangeable throughout Europe. The European Pharmacopoeia consequently facilitates the accessibility of high quality medicines to Europeans and their animals. This is a conclusion drawn from an RIVM study, carried out on behalf of the Dutch Health Care Inspectorate (IGZ), which describes the importance of this legal standard.

Dutch experts who contribute to the European Pharmacopoeia were interviewed for this study. These experts were mainly representatives from (semi-)governmental organisations and the pharmaceutical industry. They consider it important that the Netherlands actively contributes to the development and revision of the European Pharmacopoeia. In this way the Netherlands can voice its opinion and exchange experiences with other medicine-producing countries. The experts consider it extremely important that the European Pharmacopoeia continues to be a public document which regulates the requirements of medicines.

Key words: pharmacopoeia, medicine, quality, manufacture, registration

Inhoud

Samenvatting	7
Summary	9
Afkortingen	11
1 Inleiding	13
1.1 Aanleiding en doelstelling	13
1.2 Werkwijze	13
2 Kaders rond de Europese Farmacopee	15
2.1 Historisch kader	15
2.1.1 Behoeftte aan standaardisatie	15
2.1.2 Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee	17
2.2 Huidig wettelijk kader	18
2.2.1 Europa	18
2.2.2 De Europese Farmacopee in mondiaal verband	19
2.2.3 Nationale Farmacopees in Europa	20
2.2.4 Overige, internationale farmacopees	20
2.2.5 Internationale harmonisatie	21
2.2.6 De inhoud van Europese Farmacopee in 2008	22
2.3 Huidig organisatorisch kader	23
2.3.1 Raad van Europa	23
2.3.2 Europese Farmacopee Commissie	26
2.3.3 EDQM and HealthCare	28
2.3.4 Europese Unie	30
2.3.5 Ontwikkeling, registratie, keuring en controle van geneesmiddelen	31
3 Nederlandse bijdrage aan de Europese Farmacopee	33
3.1 Wettelijk kader in Nederland	33
3.2 Organisatorisch kader in Nederland	35
3.2.1 Betrokken ministeries	35
3.2.2 Nationale delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie	35
3.2.3 Inbreng Nederland	36
3.3 Interviews met belanghebbenden	39
3.3.1 Het werken met de Europese Farmacopee	39
3.3.2 De Europese Farmacopee in relatie tot andere farmacopees	42
3.3.3 De Europese Farmacopee in relatie tot de volksgezondheid	43
3.3.4 De bijdrage van Nederland aan de Europese Farmacopee	45
4 Conclusies	49
4.1 Belang van de Europese Farmacopee	49
4.2 Aanbevelingen voor de toekomst	49

Dankbetuiging	50
Literatuur	51
Bijlage 1 Geraadpleegde personen	53
Bijlage 2 Morfine: historische ontwikkelingen in de monografie	56
Bijlage 3 Morfine: huidige monografie	61
Bijlage 4 Glycerine: de Ph. Eur. en de volksgezondheid	65
Bijlage 5 Cijfers betreffende de bijdragen van de diverse lidstaten	71
Bijlage 6 Aanbevelingen voor verbetering	74
Bijlage 7 De ‘ijk-el’ van Goslar	79
Bijlage 8 Afscheidsrede van Van Noordwijk	80

Samenvatting

Geneesmiddelen die in Europa worden gemaakt en gebruikt, moeten voldoen aan de wettelijke eisen van de Europese Farmacopee. Nederland heeft met de ondertekening van het Verdrag inzake het samenstellen van een Europese Farmacopee¹ toegezegd een bijdrage te leveren aan deze wettelijke standaard. In opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft het RIVM, Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten (KCF) nu een studie verricht naar het belang van de Europese Farmacopee voor de Volksgezondheid vanuit Nederlands perspectief. Wat zou de schade zijn wanneer de farmacopee als kwaliteitsstandaard zou ontbreken? En is het niet voldoende om de kwaliteit van de individuele producten bij registratie vast te laten leggen in een registratiedossier? Daarnaast is gevraagd om een uitspraak te doen over de aard en omvang van de Nederlandse inbreng bij het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee.

In dit rapport wordt allereerst het historisch, wettelijk en organisatorisch kader van de Europese Farmacopee in beeld gebracht. Vervolgens wordt nader ingegaan op de situatie in Nederland en de bijdrage van Nederland aan de Europese Farmacopee. Hiertoe zijn betrokken Nederlandse experts, afkomstig van onder meer de (semi-)overheid en de farmaceutische industrie, geïnterviewd.

De Europese Farmacopee is van oudsher gerelateerd aan de volksgezondheid:

- De Europese Farmacopee maakt het mogelijk de eenduidige samenstelling en constante kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen.
- De Europese Farmacopee faciliteert de beschikbaarheid van geneesmiddelen omdat zij toegang biedt tot openbare standaarden die gebruikt kunnen worden in elk stadium van de levensloop van een geneesmiddel; van de ontwikkeling, bereiding, registratie, vrijgifte tot de kwaliteitscontrole.
- Uitwisselbaarheid van kwalitatief goede producten wordt mogelijk gemaakt door het feit dat de Europese Farmacopee geldt voor alle in Europa geproduceerde en gebruikte geneesmiddelen.
- De openbaar toegankelijke en in heel Europa geldende Europese Farmacopee overstijgt het individuele en confidentiële registratiedossier en kan daarom een arbitragefunctie bieden bij geschillen en onduidelijkheden.
- De Europese Farmacopee biedt ten slotte mogelijkheid tot handhaving van Europees aanvaarde kwaliteitseisen door middel van inspecties.

De Europese Farmacopee wordt door de experts gezien als de ‘gouden’ standaard voor de kwaliteit van geneesmiddelen voor mens en dier. De farmacopee is niet statisch, maar wordt aangepast op basis van nieuwe technische ontwikkelingen en inzichten. De Nederlandse experts geven aan dat als een dergelijk wetboek zou ontbreken, de regelgeving over de toelating en productie van geneesmiddelen in Europa onduidelijk zou worden, met mogelijke risico's voor de volksgezondheid als gevolg. Zij achten een situatie zonder Europese Farmacopee ondenkbaar.

De geïnterviewde experts vinden het belangrijk dat Nederland actief bijdraagt aan het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee. Zij zijn van mening dat Nederland zijn stem moet laten horen en gebruik moet maken van de kans om ervaringen met andere geneesmiddelenproducerende landen uit te wisselen. De experts denken over het algemeen positief over de werkwijze waarop de Europese Farmacopee wordt samengesteld en onderhouden. Het rapport bevat ten slotte een overzicht van de door deze Nederlandse experts genoemde aanbevelingen voor de toekomst.

¹ Nederland is één van de 36 landen van de Raad van Europa die het verdrag van de Raad van Europa: “Het ontwikkelen van een Europese Farmacopee” (verdrag nr. 50, Staatsburg 22 juli 1964), hebben ondertekend.

Summary

All medicines produced and used in Europe must comply with the legal requirements imposed by the European Pharmacopoeia. The Netherlands has pledged to contribute to the creation and maintenance of the European Pharmacopoeia through the signing of a Convention. The RIVM's Centre for the Quality of Chemical-Pharmaceutical Products (KCF) has been commissioned by the Dutch Health Care Inspectorate (IGZ) to carry out a study on the importance of the European Pharmacopoeia for public health from a Dutch perspective. What would happen if the Pharmacopoeia no longer existed as quality standard? Is it not enough to simply register the quality of individual products in a registration file? In addition to these questions, a statement was requested with respect to the nature and the scope of the Dutch contribution to the development and continuation of the European Pharmacopoeia.

This report starts by describing the historical, legal and organizational framework of the European Pharmacopoeia and goes on to explain the situation in the Netherlands. The working experiences of Dutch professionals within this organizational framework have also been investigated by conducting interviews with the Dutch experts from the European Pharmacopoeia Commission.

The European Pharmacopoeia is associated with public health in various ways:

- The European Pharmacopoeia ensures that the unambiguous composition and continued reliable quality of medicines is guaranteed;
- The European Pharmacopoeia facilitates the availability of medicines by providing access to official standards that can be used at every stage of the lifecycle of a medicine; from the development, preparation, registration, licensing to quality control;
- The European Pharmacopoeia facilitates the interchangeability of high quality medicines (made possible because the rules of the European Pharmacopoeia apply to all medicines used in Europe)
- As the European Pharmacopoeia is publicly accessible and applicable throughout Europe, it is able to extend its activities beyond individual and confidential marketing application dossiers and assume the role of arbitrator in solving conflicts and clarifying misunderstandings.
- Finally, the European Pharmacopoeia has the authority to enforce the accepted European quality requirements through inspections.

The experts regard the European Pharmacopoeia as the public 'golden' standard for the quality of medicines for humans and animals in Europe. The European Pharmacopoeia is continually moving forward, making the necessary adjustments to incorporate new developments and insights. If such a law book should cease to exist, then the laws for the admission and production of medicines would become unclear, with possible risks to public health as an outcome. A situation without European Pharmacopoeia is inconceivable to them.

The Dutch experts interviewed therefore believe that the Netherlands should assume its responsibilities by actively contributing to the continuation of the European Pharmacopoeia. In this way the Netherlands can voice its opinion and exchange experiences with other medicine-producing countries. The experts are generally positive with respect to the composition and upkeep of the European law book. This report also includes an overview of recommendations for the future put forward by these Dutch experts.

Afkortingen

ANM	Adaptation National Monographs <i>procedure om nationale monografieën over te nemen in de Europese Farmacopee</i>
biologicals	biologische geneesmiddelen <i>geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid berust op een biologische grondstof, in tegenstelling tot chemische producten</i>
BD	Bureau Diergeneesmiddelen
BP	British Pharmacopoeia <i>Britse Farmacopee</i>
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen <i>Nederlandse registratieautoriteit voor humane en veterinaire geneesmiddelen</i>
CIDC	Centraal Instituut voor DierziekteControle-Lelystad <i>sinds 1 januari 2008 gefuseerd tot Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR</i>
CRS	Chemical Reference Substance
CVI	Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare <i>onderdeel van de Raad van Europa</i>
EMA	European Medicines Agency <i>Europese registratieautoriteit</i>
EPC	Europese Farmacopee Commissie
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration <i>Amerikaanse registratieautoriteit</i>
FNA	Formularium der Nederlandse Apothekers
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use <i>samenwerkingsverband van registratieautoriteiten, inspectie en industrie uit Europa, Verenigde Staten en Japan op het gebied van humane geneesmiddelen</i>
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IntPh	International Pharmacopoeia <i>internationale farmacopee uitgegeven door de WHO</i>
JP	Japanese Pharmacopoeia, Japanse Farmacopee
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie <i>de beroepsorganisatie van apothekers in Nederland</i>
LNv	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid
MAT	monocyten activatie test <i>specifiek genoemde testmethode, beschreven in de Ph. Eur.</i>
NFA	Nationale Farmacopee Autoriteit
PDG	Pharmacopoeial Discussion Group
Ph. Ned.	Nederlandse Farmacopee

Ph. Eur.	Gebruikelijke afkorting van Pharmacopée Européenne <i>Europese Farmacopee</i>
REFPA	Regeling eisen farmaceutische preparaten apotheken
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RvE	Raad van Europa (Council of Europe)
SPC	Summary of Product Characteristics <i>wetenschappelijke bijsluiter van een geneesmiddel</i>
USP	United States Pharmacopeia <i>Amerikaanse Farmacopee</i>
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products <i>samenwerkingsverband van registratieautoriteiten, inspectie en industrie uit Europa, Verenigde staten en Japan op het gebied van veterinaire geneesmiddelen</i>
VWS	ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBGB	werkgroep voor Biologische Geneesmiddelen en Biofarmaceutica van de NFA
WHO	World Health Organisation <i>wereldgezondheidsorganisatie</i>
WME	Werkgroep Monografie Evaluatie van de NFA

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en doelstelling

In opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft het RIVM, Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten (KCF) een studie verricht naar het volksgezondheidsbelang van de Europese Farmacopee. Wat zou de schade zijn wanneer de farmacopee als kwaliteitsstandaard zou ontbreken? En is het niet voldoende om de kwaliteit van de individuele producten bij registratie vast te laten leggen in een registratiedossier? Daarnaast is gevraagd om een uitspraak te doen over de aard en omvang van de Nederlandse inbreng bij het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee.

1.2 Werkwijze

Allereerst wordt in dit rapport achtergrondinformatie gegeven over de historie en het wettelijk kader van de Europese Farmacopee (Ph. Eur.). Daarnaast is een overzicht gemaakt van de betrokken organisaties rond de Europese Farmacopee.

De rol van Nederland en de Nederlandse inzet bij het onderhouden van de Europese Farmacopee krijgt aandacht in hoofdstuk 3. Om inzichtelijk te maken wat voor direct betrokkenen in Nederland het belang is van het bestaan van de Europese Farmacopee zijn interviews gehouden. Nederlandse experts en specialisten uit de expertgroepen van de Europese Farmacopee Commissie en andere belanghebbenden afkomstig uit de farmaceutische industrie en overheid zijn hiervoor benaderd. Zie Bijlage 1 voor een overzicht van geraadpleegde instanties en personen.

Disclaimer

De informatie in hoofdstuk 3 is gebaseerd op gesprekken met diverse personen genoemd in Bijlage 1. De verantwoordelijkheid voor de interpretatie van de interviews en gerelateerde conclusies ligt echter bij de auteurs van dit rapport. De beschreven meningen vormen niet noodzakelijkerwijs de letterlijke weergave van het interview. Daar waar een geïnterviewde wel letterlijk geciteerd is, is dit aangegeven met aanhalingstekens.

2 Kaders rond de Europese Farmacopee

2.1 Historisch kader

Het woord farmacopee is afgeleid van het Griekse woord *pharmakopoiros* waarin de woorden voor geneesmiddel, *pharmakon*, en maken, *poe-ein*, terug te vinden zijn. Volgens het Van Dale Groot woordenboek is een farmacopee een ‘officieel, van staatswege uitgegeven handboek met voorschriften voor de bereiding van geneesmiddelen en de vereisten waaraan zij moeten voldoen’. De eerste vermelding van het woord farmacopee in de Van Dale uit 1864 zag eruit zoals in Figuur 2.1 is weergegeven.(1)

† Pharmaceut, m. (-en), artsnijbereider, -kenner. *...CEUTISCH, bn. artsnijkundig. *...CIE, v. kennis der geneesmiddelen en van hunne bereidingen. *...CON, o. geneesmiddel; tooverdrank; vergif. *...COPOEA, v. handboek der artsnijbereiding; wat de artsnijkunde omvat; - pauperum, voorschriften betreffende de armen-apotheken (zoo als de berekening van de prijzen der geneesmiddelen, enz.)

Figuur 2.1 De eerste definitie van het woord pharmacopoea in de Van Dale uit 1864 (1)

2.1.1 Behoeftte aan standaardisatie

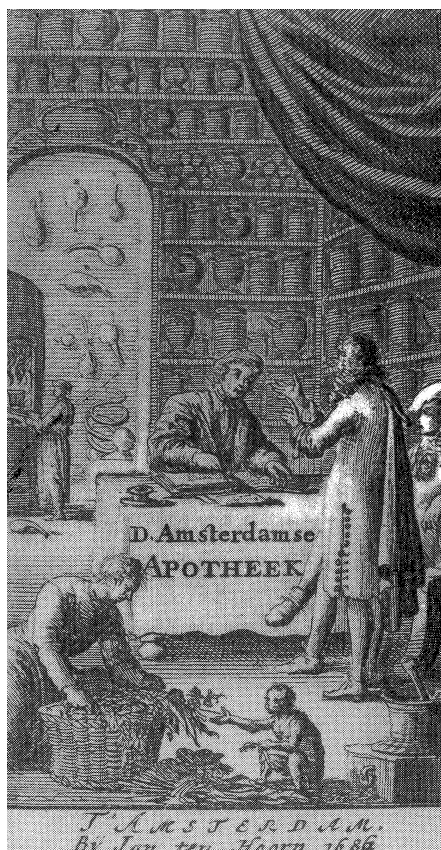
“Alsoo myne Heeren van den Gerechte bericht worden van de groote onregeltheid, die er by de Apothekers is in 't prepareren der Medicamenten, daer uyt onstaende, dat men geen generael voorschrift heeft, waer naer ider winckel gehouden is, syne Geneesdrancken te bereyden: en dat het door de groote der stad en de mennichte der winckelen den Doctoren tot noch toe geensints mogelyck is geweest te weten, wat in elcke winckel was, veel min, hoe elck Medicament aldaer bereyd werde. Door welcke onkunde de Genees-konst in merckelicke onsekerheid geraeckt is, ende de Siecken mits dien in groot gevaer soudén hebben konnen vervallen, tot grooten ondiens van de Gemeente, ende geen kleyne dis reputatie der Doctore n...”

Figuur 2.2 Aankondiging van de op 29 april 1636 uitgevaardigde Amsterdamse Farmacopee (2-3)

Van oudsher streeft men bij het voorschrijven en bereiden van geneesmiddelen naar standaardisatie van preparaten. Het niveau waarop deze standaardisatie plaatsvond en plaatsvindt, hangt samen met de politieke ontwikkelingen. De eerste farmacopee ter wereld zou in 1498 of 1499 verschenen zijn in Florence onder de naam ‘Nuovo receptario’ (het nieuwe receptenboek). Allereerst in het Italiaans, later ook in het Latijn, zodat het voor alle beroepsbeoefenaren die het Latijn beheersten toegankelijk werd.(4)

De historie van de farmacopee in Nederland begon in de 17e eeuw. Ten tijde van de opkomst van de grote steden ontstonden samenwerkingsverbanden van artsen en apothekers. Deze beroepsbeoefenaren gingen hun voorschriften standaardiseren en vastleggen in de stadsfarmacopee. Hieruit is bijvoorbeeld in 1636 de Amsterdamse Farmacopee voortgekomen. Uit de aankondiging van de Amsterdamse Farmacopee door het stadbestuur (zie Figuur 2.2) blijkt dat er ook toen al grote behoefte was aan transparante informatie en aan geharmoniseerde, gestandaardiseerde voorschriften. Dit om te zorgen

dat elke patiënt overal dezelfde kwaliteit medicijnen kreeg.(2-3) Ook steden als Utrecht, Haarlem, Den Haag en Leiden ontwikkelden een naslagwerk dat gebruikt werd door voorschrijvers (artsen) en bereiders (apothekers). In diezelfde periode werden bijvoorbeeld ook lengtematen meer gestandaardiseerd. Zo werd op het marktplaats van Goslar (Duitsland) de 'el' als lengtemaat openbaar en voor iedereen op de markt geldend gehangen (zie Bijlage 7).



PHARMACOPÆA AMSTELREDAMENSIS, OF d' AMSTERDAMMER APOTHEEK,

In welke allerlei Medicamen-
ten, zijnde tot Amsterdam
in 't gebruik, konstiglijk
bereid worden.

Als ook

Des selfs krachten en manier
van ingeven.

Den derden Druk Naukeurigh overfien.



T A M S T E R D A M.

Figuur 2.3 Afbeeldingen van de eerste Amsterdamse Farmacopee; links een afbeelding in het boek, rechts de titelpagina (2)

De behoefte aan standaardisatie kwam voort uit een combinatie van handels- en veiligheidsmotieven. Enerzijds wilde men de betrouwbaarheid van de preparaten qua werkzaamheid en veiligheid bewaken. Dit deed men door het vastleggen van samenstelling en bereidingsvoorschriften. Anderzijds wilde men voorkomen dat te strenge eisen tot monopolyposities van bepaalde bereiders zouden leiden. De vastgelegde standaarden vermeldde daarom minimale kwaliteitseisen voor producten en grondstoffen en gingen niet tot de uiterst haalbare kwaliteit.

In de 19e eeuw werden de stadsfarmacopees samengevoegd, geharmoniseerd en ontstond een nationale farmacopee. In eerste instantie was dit de Bataafse Farmacopee (1805). Vervolgens werd in 1851 de eerste Nederlandse Farmacopee (Ph. Ned.) uitgegeven. Een vergelijkbare ontwikkeling leidde ook in andere Europese landen tot de samenstelling van nationale formularia en farmacopees. De Wet op de Nederlandse Farmacopee (1871) legde vervolgens vast dat alle geneesmiddelen die in Nederland

verhandeld werden aan de eisen in de Nederlandse Farmacopee moesten voldoen en gaf haar zo kracht van wet.

Na de Tweede Wereldoorlog ontstond het idee om ook op Europese schaal de nationale farmacopees te harmoniseren. Gedurende de oorlog was namelijk een tekort aan geneesmiddelen ontstaan. Dat tekort had aangevuld kunnen worden met preparaten uit het buitenland, als men had geweten of die buitenlandse producten uitwisselbaar waren met de bekende nationale producten. Bij gebrek aan gegevens over samenstelling van de buitenlandse producten en vanwege verwarring over de verschillende nationale productnamen werd echter maar weinig gebruikgemaakt van deze mogelijkheid.

Hierop volgde de gedachte een Europese Farmacopee samen te stellen met wetkracht in heel Europa. Op deze manier zou men erop kunnen vertrouwen dat de producten uit andere landen kwalitatief uitwisselbaar zijn met de nationaal bekende producten. Tegelijkertijd zou een Europese standaard bovendien de internationale handel in geneesmiddelen, en dus de beschikbaarheid van geneesmiddelen, bevorderen. De realisatie van de Europese Farmacopee werd mogelijk gemaakt in 1964 met de opstelling en ondertekening van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee (zie Figuur 2.4).

2.1.2 Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee

In 1949 is de Raad van Europa (RvE) opgericht. Deze organisatie had en heeft de bevordering van samenhang van de deelnemende landen tot doel. Als onderdeel van ‘een sociale en goede gezondheidszorg’ was en is het recht op kwalitatief goede en veilige geneesmiddelen een aandachtspunt van de Raad van Europa.

Iets later, in 1951, werd de voorloper van de Europese Unie, de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal, opgericht. Hieruit volgde in 1957 het Verdrag van Rome en de oprichting van de Europese Economische Gemeenschap (EEG). Deze Europese organisatie richtte zich op economische en politieke afspraken.

Politieke overwegingen hebben ertoe geleid dat de standaardisatie van kwaliteitseisen aan geregistreerde geneesmiddelen is ondergebracht bij de Raad van Europa: alleen via deze organisatie konden de farmaceutisch belangrijke landen Verenigd Koninkrijk en Zwitserland bij het proces betrokken worden. In samenwerking met de organisatie van het Verdrag van Brussel (1951-1952), de West-Europese Unie (1953-1959) en de toenmalige EEG werd in 1964 het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee van kracht. In dit verdrag is vastgelegd dat de landen zich zullen inspannen tot het ontwikkelen en onderhouden van een Europese Farmacopee en dat men zorg zal dragen dat de Ph. Eur. ook nationaal geïmplementeerd wordt in de wetgeving. Dit verdrag is nog steeds van kracht en is voor het laatst herzien in 1992.⁽⁵⁾

In 1964 ondertekenden acht landen, waaronder Nederland, het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese Farmacopee. Zie Bijlage 8 voor een weergave van de indrukken van dhr. Van Noordwijk, een Nederlandse vertegenwoordiger bij de Europese Farmacopee Commissie uit die tijd. Het betreft een partieel verdrag: de lidstaten van de Raad van Europa zijn niet verplicht het te ondertekenen maar kunnen zich op vrijwillige basis aansluiten. Het verdrag staat bovendien open voor ondertekening door partijen buiten de Raad van Europa.



Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia

Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne

Text amended according to the provisions of the Protocol to the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia (ETS No. 134), which entered into force on 1 November 1992.

Texte révisé conformément aux dispositions du Protocole à la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (STE n° 134), entré en vigueur le 1er novembre 1992.

Strasbourg, 22.VII.1964

— *European Treaty Series* /50
Série des traités européens

Figuur 2.4 Voorpagina van het Verdrag omtrent de ontwikkeling van een Europese Farmacopee.
(Verdragnummer 50, Straatsburg 22 juli 1964)

2.2 Huidig wettelijk kader

2.2.1 Europa

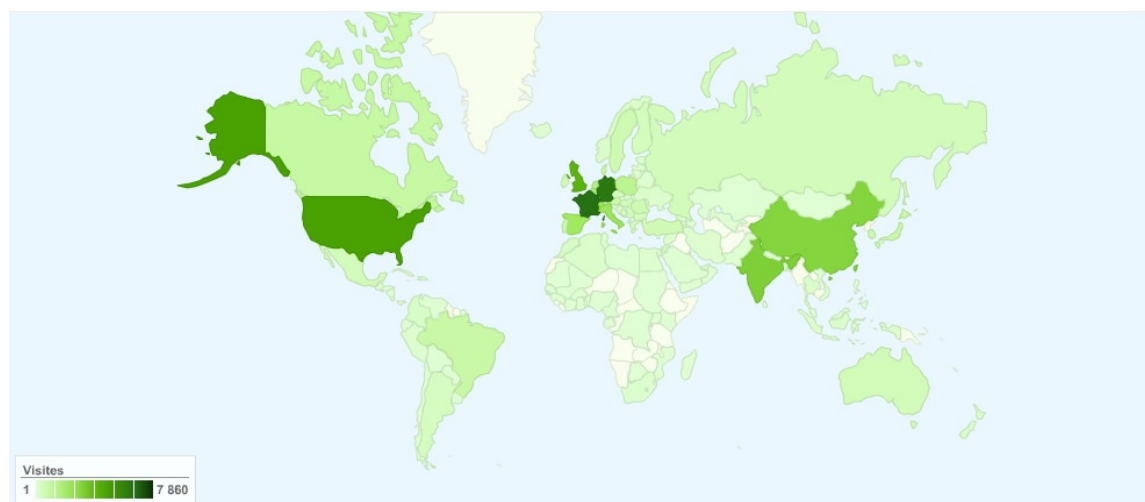
De farmacopee is begonnen als bundel bereidingsvoorschriften en kwaliteitseisen voor de bereiding van farmaceutische producten in de apotheek. Tegenwoordig bevat de Europese Farmacopee geen gedetailleerde bereidingsvoorschriften meer. De belangrijkste toepassing van de farmacopee betreft nu de kwaliteit van industrieel geproduceerde en nationaal of internationaal verhandelde producten.

Sinds 1975 is in EU Richtlijn 75/318/EEC vastgelegd dat de componenten van een geneesmiddel en het verpakkingsmateriaal moeten voldoen aan de monografieën in de Europese Farmacopee. Ook in de recentere Richtlijnen 2001/82/EC en 2004/82/EC voor veterinaire geneesmiddelen en Richtlijnen 2001/83/EC, 2003/63/EC en 2004/27/EC voor humane geneesmiddelen wordt verwezen naar de Europese Farmacopee. Richtlijn 2001/83/EC is van toepassing op homeopathische producten, kruidengeneesmiddelen, in de apotheek bereide, magistrale receptuur, bloed en bloedproducten, biologische producten, vaccins, immunologische serums en radiofarmaca. Het betreft verwijzingen op het gebied van benaming van grondstof, eindproduct, analysemethoden, specificatie, testapparatuur en normen, microbiologische eigenschappen en fabricageproces

Bovengenoemde Europese richtlijnen dienen op nationaal niveau geïmplementeerd te worden. In Nederland betekent dit dat in de Geneesmiddelenwet op diverse plaatsen naar de Europese Farmacopee verwezen wordt.

2.2.2 De Europese Farmacopee in mondiaal verband

De zesde editie van de Europese Farmacopee is in 2008 verschenen in een totale oplage van 22.000 stuks en is zowel in boekvorm als digitaal beschikbaar. De abonnees zijn afkomstig uit 104 landen. De digitale versie van de farmacopee en achtergrondinformatie zijn toegankelijk via de website van het EDQM, www.edqm.eu. Het aantal maal dat deze website wordt geraadpleegd, stijgt jaarlijks. In 2007 werd de website per maand gemiddeld door 17.000 verschillende bezoekers geraadpleegd en het totaal aan bezoeken was gemiddeld 53.000 per maand.(6-7)



Figuur 2.5 Aantal bezoekers van de Ph. Eur. website in 2007, ingedeeld naar land (6)

Uit bovengenoemde gegevens is af te leiden dat de Europese Farmacopee wereldwijd gebruikt wordt bij het vaststellen van kwaliteitseisen voor geneesmiddelen. De primaire doelgroep van de Europese Farmacopee bestaat uit de spelers op de Europese geneesmiddelenmarkt. Maar ook de economisch geïnteresseerde landen van buiten de EU kunnen of moeten de Ph. Eur.-kwaliteit bij hun productie aanhouden. Internationale firma's zijn aan de bepalingen van de Europese Farmacopee gehouden voor producten die zij in Europa voeren, ongeacht de locatie van het bedrijf.

De belangrijkste afnemers van de Europese Farmacopee buiten de EU en de RvE zijn, in afnemende volgorde: Verenigde Staten, India, China en Japan. Daarnaast wordt ook activiteit gesignaleerd in Canada, Australië, Brazilië en Argentinië.(6)

Naburige landen als Israël, Marokko en Tunesië, maar ook de landen die oorspronkelijk een kolonie van Europese landen waren zoals Australië, Canada en India hanteren vaak eisen die gebaseerd zijn op de Ph. Eur. In Tabel 2.1 is te zien dat deze landen dan ook waarnemer zijn bij de Europese Farmacopee Commissie. De gemenebestlanden Australië en Canada hebben de British Pharmacopoeia (BP) als nationale standaard aangenomen en dientengevolge is ook de Ph. Eur. in deze landen volledig van kracht.(8-9)

De officiële talen waarin de farmacopee verschijnt zijn Engels en Frans. Bij geschillen beroept men zich op de Franse tekst. Sinds juli 2006 stelt het European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) de Ph. Eur. ook in het Spaans beschikbaar. Deze versie betreft echter geen officiële vertaling. Op nationaal niveau wordt de farmacopee ook vertaald in bijvoorbeeld het Duits (samenwerking Oostenrijk, Zwitserland, Duitsland) en Portugees. Dergelijke vertalingen worden echter niet officieel erkend door de Raad van Europa en ook niet verspreid via het EDQM.

2.2.3 Nationale Farmacopees in Europa

Zoals vastgelegd in EU-Richtlijnen 2001/82/EC en 2001/83/EC heeft de Europese Farmacopee (Ph. Eur.) de hoogste status in Europa. Hierop volgen de nationale, Europese farmacopees en daarna overige farmacopees zoals de Amerikaanse (USP) of Japanse (JP).

Nederland heeft geen eigen nationale farmacopee meer. Een aantal andere Europese lidstaten echter nog wel: bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Spanje en Frankrijk.

De Britse Farmacopee (BP) en de Franse Farmacopee (Ph. Fr.) onderscheiden zich van de Ph. Eur. door het opnemen van productmonografieën. In de BP zijn deze gebaseerd op de producten die in het Verenigd Koninkrijk op de markt zijn. Wat betreft de overige monografieën is deze farmacopee geen concurrent van de Ph. Eur.: deze worden letterlijk overgenomen.

Er zijn enkele monografieën in de Franse Farmacopee die niet in de Europese Farmacopee staan; voor bepaalde kleurpigmenten wordt bijvoorbeeld naar de Ph. Fr. verwezen en de Ph. Fr. bevat ook monografieën voor homeopathica. Duitsland onderhoudt in samenwerking met Oostenrijk en Zwitserland een Duitstalige farmacopee. Ook de Duitse farmacopee (Deutsches Arzneibuch, DAB) bevat nog enkele nationale monografieën. Daarnaast heeft Duitsland een aparte homeopathische farmacopee (Homeopathisches Arzneibuch, HAB). Spanje heeft ook nog een eigen farmacopee; de Ph. Es.

In Nederland heeft men in de praktijk weinig te maken met andere nationale farmacopees, omdat de relevante monografieën uit de diverse lidstaten via een procedure van Adaptation of National Monographs (ANM), indien relevant bevonden, reeds zijn overgenomen in de Europese Farmacopee.

2.2.4 Overige, internationale farmacopees

In internationaal verband zijn de drie grootste farmacopees de Europese Farmacopee (Ph. Eur.), de United States Pharmacopeia (USP) en de Japanese Pharmacopoeia (JP). Deze omvatten samen het grootste deel van de mondiale geneesmiddelenmarkt. De organisatie achter deze drie farmacopees loopt echter sterk uiteen en ook de reikwijdte van de opgenomen kwaliteitseisen verschilt.

De USP is een private, Amerikaanse instelling die een Engelstalige en Spaanstalige farmacopee uitgeeft. De USP heeft geen winstoogmerk. Gelden worden verkregen uit verkoop van producten en diensten in het kader van farmaceutische zorg. De USP wordt net als de Ph. Eur. ondersteund door vrijwilligers uit industrie, overheid, en consumentenorganisaties. Zie de website www.usp.org voor meer informatie.

De USP heeft geen wetkracht en is niet direct verbonden met de Amerikaanse registratieautoriteit FDA (Food and Drug Administration). Het is dan ook niet vanzelfsprekend dat de eisen die opgenomen zijn in de USP goedgekeurd worden door de FDA. Dit in tegenstelling tot de eisen in de Ph. Eur. die wetkracht hebben en dus door registratieautoriteiten gehanteerd dienen te worden. De arbitragefunctie van de USP bij registratiediscussies is als gevolg hiervan minder uitgesproken dan die van de Ph. Eur. USP en Ph. Eur. concurreren wat betreft de toepassing binnen de Spaanstalige Amerikaanse landen en staten. Sinds kort wordt echter ook de Europese Farmacopee (door Spanje) vertaald in het Spaans. Ook is een Portugese versie verkrijgbaar. Deze versies van de farmacopee zijn weliswaar niet officieel erkend, maar zij maken de Ph. Eur. wel toegankelijk voor landen in Midden- en Zuid-Amerika. De JP wordt door de Japanse overheid opgesteld. Op de website www.sjp.jp is meer informatie te vinden over de Society of Japanese Pharmacopoeia (SJP). Deze non-profitorganisatie valt onder het Japanse ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn.

In verhouding lijkt de organisatie van de Ph. Eur. flexibeler georganiseerd dan die van concurrenten USP en JP. Procedureel wijkt de Ph. Eur. bijvoorbeeld af van USP en JP door landen van buiten Europa de mogelijkheid te bieden om een waarnemerstatus aan te vragen. Het EDQM presenteert zichzelf ook als een organisatie die ernaar streeft voorop te lopen wat betreft actualiteit, flexibiliteit en innovatie. Over concurrentie met de Japanse Farmacopee is geen informatie gevonden.

De Chinese Farmacopee is in opkomst vanwege de uitbreiding van de farmaceutische markt in China. Door de start van veel grondstoffabrikanten in China worden steeds meer grondstoffen uit China betrokken. Het is voor een grote en groeiende economie als de Chinese, van groot belang om de ontwikkelingen in Europa nauwgezet te volgen. China is dan ook waarnemer bij de Europese Farmacopee Commissie. Het EDQM stimuleert deze contacten zoals te lezen valt in het jaarverslag van het EDQM over 2007.(7)

Andere nationale farmacopees waarmee internationaal opererende firma's te maken hebben zijn bijvoorbeeld de Indiase, de Russische en de Braziliaanse. De Indiase Farmacopee baseert zich grotendeels op de Britse Farmacopee; indirect bestaat zo een verband met de Europese Farmacopee. Een voorbeeld van een land dat in het verleden voornemens was de eigen farmacopee te onderhouden is de Russische Federatie. Sinds juni 2006 is dit land echter ook waarnemer bij de Europese Farmacopee Commissie. Ook Kazakstan heeft de status van waarnemer verkregen. Deze twee landen zullen mogelijk op termijn ook de Europese Farmacopee gaan hanteren.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) geeft ook een farmacopee uit: de zogenaamde Internationale Farmacopee. Deze International Pharmacopoeia (IntPh) is met name gericht op de medicatie die in ontwikkelingslanden gebruikt wordt en bevat IntPh-kwaliteitsspecificaties en analysemethoden voor farmaceutische producten, hulpstoffen en toedieningsvormen. In tegenstelling tot de Europese Farmacopee, heeft de Internationale Farmacopee geen wettelijke status. Meer informatie is te vinden op de website van de WHO: www.who.int.

2.2.5 Internationale harmonisatie

Voor een internationaal opererende firma is het een complexe en tijdrovende aangelegenheid om aan alle bepalingen van de drie (of meer) belangrijke farmacopees te voldoen. Soms moet één type onderzoek op drie verschillende manieren uitgevoerd worden om wereldwijd geaccepteerd te worden. Dit geldt bijvoorbeeld op dit moment voor het onderzoek op steriliteit. Harmonisatie van de drie meest gebruikte farmacopees (Ph. Eur., USP en JP) is daarom wenselijk vanuit het perspectief van de industrie.

Aan deze harmonisatie wordt gewerkt in de Pharmacopoeial Discussion Group (PDG) waarin vertegenwoordigers van Ph. Eur., USP, JP en WHO zitting hebben. De organisatie van de Europese Farmacopee is gebaseerd op samenwerking tussen de betrokken Europese lidstaten. Deze ervaring met harmonisatieprocessen kan gunstig ingezet worden in de PDG.

De eerste successen zijn inmiddels geboekt. De methode voor het bepalen van asrestbepaling van deze drie farmacopees is bijvoorbeeld geharmoniseerd. Ook de testen voor bepaling van microbiële contaminatie van niet-steriele producten (hoofdstukken 5.1.4, 2.6.12 en 2.6.13 van de Ph.Eur.) zijn geharmoniseerd per 1 januari 2007. Dit soort harmonisatie mag op het oog triviaal lijken, voor een farmaceutische firma voorkomt het echter zeer veel onnodige en tijdrovende arbeid.

Harmonisatie op deelgebieden vindt ook plaats en wordt *harmonisation by attribute* genoemd. In geharmoniseerde monografieën wordt aangegeven wanneer er een gedeelte buiten de harmonisatie valt. In de Verenigde Staten wil men bijvoorbeeld voor grondstoffen een test op residuele oplosmiddelen die kunnen voorkomen na het synthetiseren van de grondstof, door contact met verontreinigingen tijdens transport. De Ph. Eur. neemt dit type eisen niet over, omdat transport niet beschouwd wordt als onderdeel van het productieproces.

In de toekomst kan harmonisatie met andere farmacopees ook een rol gaan spelen bijvoorbeeld met die van Brazilië, China of India. Uit het jaarverslag 2007 van het EDQM blijkt ook dat er diverse contacten zijn met andere internationale autoriteiten (7).

2.2.6 De inhoud van Europese Farmacopee in 2008

De Europese Farmacopee bevat monografieën voor grondstoffen, producten en verpakkingsmaterialen. Deze monografieën hebben wetkracht voor de producten waarop zij van toepassing zijn. De huidige, zesde editie van de farmacopee bevat ruim tweeduizend monografieën.

Een monografie beschrijft de testen en ook de eraan gerelateerde eisen waarmee de kwaliteit van de grondstof of het product getoetst kan worden. Daarnaast zijn verwijzingen naar apparatuur en referentiestandaarden opgenomen. Op deze manier is een openbaar totaalpakket beschikbaar waarvan iedereen gebruik kan maken die betrokken is bij bereiding, registratie en controle van geneesmiddelen. Een dergelijk pakket kan van belang zijn in geval van geschillen: uitslagen kunnen volgens de Ph. Eur. nagewerkt worden door een onafhankelijke derde (arbitrage).

Het eerste hoofdstuk 'General Notices' in de farmacopee beschrijft de structuur van een monografie. De 'Technical Guide for elaboration of monographs' van het EDQM beschrijft hoe de verschillende tests in een monografie tot stand kunnen komen.(10)

De grondstofmonografieën betreffen zowel werkzame bestanddelen als hulpstoffen van chemische, biologische of semi-synthetische oorsprong. De farmacopee beschrijft ook algemene eisen voor toedieningsvormen zoals tabletten of inhalatiepreparaten maar ook voor bijvoorbeeld radiofarmaceutica, vaccins en kruidenthee. Voor de biologische producten vaccins en sera zijn daarnaast specifieke productmonografieën opgenomen.

Naast monografieën zijn algemene teksten opgenomen die de monografieën overstijgen en, indien van toepassing, in acht dienen te worden genomen. Deze teksten gaan bijvoorbeeld over steriliteit, residuele oplosmiddelen en het gebruik van referentiestandaarden.

In de Ph. Eur. zijn minimale kwaliteitseisen voor diverse productaspecten opgenomen. De vastgestelde eisen zijn gebaseerd op de beoogde toepassing en houden rekening met zowel de veiligheid voor de gebruiker als met technische haalbaarheid. Het veilige gebruik van een product wordt gewaarborgd door het vastleggen van limieten voor onder meer potentieel toxische onzuiverheden. De eisen worden gerelateerd aan de kwaliteit van producten die reeds zijn geregistreerd op de Europese markt en aan actuele wetenschappelijke kennis. De farmaceutisch-technische eisen die aan producten en verpakkingsmaterialen gesteld worden, zijn bedoeld om een minimale kwaliteit van de producten te garanderen en te zorgen dat de gebruiker een product ontvangt dat geschikt en veilig is voor de beoogde toepassing.



Figuur 2.6 Voor de entree van de Raad van Europa: de diverse nationale vlaggen met op de voorgrond een gedicht uit Nederland ('Denkend aan Holland' van H. Marsman) ter gelegenheid van het Nederlandse voorzitterschap van de Raad van Europa van 6 november 2003 tot 12 mei 2004 (foto: D. de Kaste).

2.3 Huidig organisatorisch kader

2.3.1 Raad van Europa

De Raad van Europa is in 1949 opgericht door 8 landen met als doel eenheid te bevorderen tussen de leden. Op dit moment bestaat de Raad van Europa uit 47 landen, waaronder alle EU-lidstaten. Alle landen bij elkaar omvatten ongeveer 800 miljoen Europeanen. Het besluitvormende orgaan van de Raad van Europa wordt gevormd door de ministers van Buitenlandse Zaken en hun vertegenwoordigers. Deze Commissie van Ministers besluit onder andere over het budget van de raad. Het totale budget voor 2006 bedroeg 262 miljoen euro (11).



Figuur 2.7 Leden en waarnemende landen van de Raad van Europa in december 2008 (13)

De Parlementaire Vergadering vertegenwoordigt de regeringen van de lidstaten. Het aantal vertegenwoordigers en de financiële bijdrage van elk land is vastgesteld op basis van inwoneraantal en rijkdom. Het parlement van de Raad van Europa bestond in maart 2008 uit 318 nationale vertegenwoordigers en hun vervangers. Het aantal vertegenwoordigers per lidstaat varieert van 2 tot 18; Nederland heeft 7 vertegenwoordigers in het parlement. Voor meer informatie, zie www.coe.int. De officiële taal van de Raad van Europa is Frans. De Europese Farmacopee is officieel beschikbaar in zowel de Franse als de Engelse taal. De Raad van Europa verschilt hierin van de Europese Unie, waar officiële documenten in principe in alle Europese talen beschikbaar worden gemaakt. Dit kost de EU veel geld en tijd (12). Hiervan is bij de Raad van Europa veel minder sprake. In de praktijk wordt behalve in het Frans veel in het Engels gewerkt.

Tabel 2.1 Leden en waarnemers bij de Europese Farmacopee Commissie (11, 13)

Leden			Waarnemers
<i>Land</i>	<i>Afkorting</i>	<i>Leden RvE</i>	<i>Europese lidstaten</i>
Oostenrijk	A	6	Albanië
België	B	7	Armenië
Bulgarije	BG	6	Georgië
Bosnië Herzegovina	BOS	5	Kazakstan
Zwitserland	CH	6	Moldavië
Kroatië	CRO	5	Oekraïne
Cyprus	CY	3	Russische Federatie
Duitsland	D	18	Wit-Rusland
Denemarken	DK	5	
Spanje	E	12	
Europese Unie	EU	nvt	<i>Niet-Europese staten</i>
Frankrijk	F	18	Algerije
Finland	FIN	5	Argentinië
Verenigd Koninkrijk	GB	18	Australië
Malta	GBY	3	Brazilië
Griekenland	GR	7	Canada
Hongarije	H	7	China
Italië	I	18	Israël
Ierland	IRL	4	Madagaskar
IJsland	IS	3	Maleisië
Luxemburg	L	3	Marokko
Montenegro	ME	3	Senegal
Noorwegen	N	5	Syrië
Nederland	NL	7	Tunesië
Portugal	P	7	Verenigde Staten
Polen	PL	12	
Roemenië	R	10	<i>Overig</i>
Voorm. Joegoslavische	RMA	3	Wereld Gezondheidsorganisatie
Republiek Macedonië			
Slowaakse republiek	RSL	5	
Tsjechische republiek	RTC	7	
Zweden	S	6	
Servië	SRB	7	
Slovenië	SLO	3	
Turkije	TR	12	
Estland	ZES	3	
Letland	ZLE	3	
Litouwen	ZLI	4	

Het (partiële) verdrag omtrent de Europese Farmacopee was in juli 2008 ondertekend door 37 van de 47 leden van de Raad van Europa, zie Tabel 2.1 (13). Montenegro is geen lid van de raad maar is wel een verdragspartij. Daarnaast heeft de EU als internationale organisatie het verdrag geratificeerd. In de tabel is tevens aangegeven hoeveel vertegenwoordigers het betreffende land heeft in de parlementaire

vergadering van de Raad van Europa. Hieruit kan een indruk worden verkregen van de inspraak van het land in de totale Parlementaire Vergadering van de Raad van Europa.

Uit Tabel 2.1 blijkt verder dat 23 partijen de status van waarnemer hebben, waaronder de WHO. De ‘ontbrekende’ Europese landen zijn Andorra, Azerbeidzjan, Liechtenstein, Malta, Moldavië, Monaco, San Marino, Staat Vaticaanstad. Voor de meeste van deze landen geldt echter dat zij zich richten op grotere (buur)landen wat betreft de kwaliteitsbeoordeling van geneesmiddelen.

De organisatie rond de Europese Farmacopee vindt plaats in Straatsburg, de standplaats van de Raad van Europa. Hier beheert het European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) het technische secretariaat van de Europese Farmacopee en vinden de vergaderingen van de Europese Farmacopee Commissie plaats. In de volgende paragrafen worden deze twee organisaties toegelicht.

2.3.2 Europese Farmacopee Commissie

De Europese Farmacopee Commissie is formeel het belangrijkste orgaan bij het tot stand komen van de Ph. Eur. In het Verdrag op de Europese Farmacopee is vastgelegd dat de Ph. Eur. onder de verantwoordelijkheid valt van de Public Health Committee (Volksgezondheidscommissie) van de Raad van Europa. De Europese Farmacopee Commissie is samengesteld om het voorbereidende werk te doen; zij adviseert en rapporteert aan deze Volksgezondheidscommissie.

De taken van de Europese Farmacopee Commissie zijn vastgelegd in artikel 4 van de huidige Conventie. Hierin staat dat de commissie algemene voorwaarden voor het onderhouden van de Europese Farmacopee vaststelt. De commissie bepaalt het werkprogramma van de expert- en werkgroepen. De commissie draagt zorg voor het voorbereiden en aannemen van nieuwe monografieën voor opname in de Europese Farmacopee en zij neemt besluiten omtrent analytische methoden die gehanteerd worden. Tot slot doet zij aanbevelingen voor het vaststellen van tijdslimieten waarbinnen technische aanpassingen in de Europese Farmacopee geïmplementeerd dienen te worden door de betrokken lidstaten.

De Europese Farmacopee Commissie wordt gevormd door alle verdragspartijen en een vertegenwoordiger van de EU Pharmaceuticals Unit DG Enterprise. Omdat de EU de Conventie over de Europese Farmacopee heeft ondertekend namens alle EU-landen, voert de EU-vertegenwoordiger voor bestuurlijke beslissingen het woord namens alle EU-lidstaten. Wat betreft technische zaken worden de beslissingen door de afgevaardigden van de individuele landen genomen. Elk land mag met maximaal drie afgevaardigden deelnemen aan de vergadering, maar heeft altijd maar één stem. Daarnaast telt de Commissie twintig leden met de status van waarnemer waaronder vertegenwoordigers van de European Medicines Agency (EMA) en de WHO.

De vergadering wordt voorgezeten door een presidium bestaande uit een voorzitter en twee vice-voorzitters. De gang van zaken rond en tijdens de vergadering ligt vast in de Rules of procedure (14). De Europese Farmacopee Commissie staat in contact met de nationale overheden van de betrokken lidstaten. In Nederland bepaalt het ministerie van VWS de nationale bijdrage aan de Europese Farmacopee. Zo wordt in overleg tussen de commissie en het ministerie van VWS de begroting van het EDQM besproken en de Nederlandse inbreng hierin vastgesteld.

2.3.2.1 Onderhoud en aanvulling Europese Farmacopee

De farmacopee is niet statisch, maar wordt aangepast op basis van nieuwe technische ontwikkelingen en inzichten. Zie bijvoorbeeld Bijlage 2 voor de ontwikkeling van de monografie van Morfine in de loop der tijd.

Het doorlopende werkprogramma voor het onderhouden en aanvullen van de farmacopee wordt tijdens de vergadering steeds opnieuw bijgesteld door de Europese Farmacopee Commissie. (EPC). Het proces start met het aanwijzen van de te ontwikkelen monografieën. De benodigde inspanningen worden geleverd vertegenwoordigers van de verdragspartijen. De Europese Farmacopee Commissie wordt

hiertoe ondersteund door experts en specialisten die in groepen werken aan voorstellen voor nieuwe en aangepaste farmacopeeteksten.

In december 2007 waren er 18 permanente expertgroepen (15). Daarnaast waren er 35 ad-hocwerkgroepen die kortdurend over een specifiek onderwerp adviseren. De experts en specialisten voor de werkgroepen worden voorgedragen door de nationale delegaties en voor 3 jaar benoemd door de Europese Farmacopee Commissie. Deelnemers zijn afkomstig van industrie, universiteiten, controlelaboratoria, inspectie en registratieautoriteiten.

De vergaderfaciliteiten van de expertgroepen worden beschikbaar gesteld door het EDQM (zie paragraaf 2.3.3). Over het algemeen worden reis- en verblijfskosten van experts vergoed uit het nationale budget. De laboratoriumondersteuning en inzet van ondersteunend personeel is voor rekening van de expert. Experts en specialisten van bedrijven gaan meestal op eigen kosten.

Zodra een conceptversie van een nieuwe of herziene tekst beschikbaar is, wordt deze gepubliceerd in het tijdschrift *Pharmeuropa*. Dit tijdschrift wordt door het EDQM toegestuurd aan abonnees en is ook digitaal toegankelijk. Belanghebbenden worden daarmee in de gelegenheid gesteld commentaar te leveren op de voorgestelde teksten. Commentaar dient binnen drie maanden na publicatie te worden ingestuurd.

De nationale delegatie draagt er zorg voor dat het vanuit Nederland geleverde commentaar het secretariaat van de Ph. Eur. bereikt. Zij moedigt belanghebbenden aan ideeën voor verbetering aan te dragen en vertegenwoordigt het Nederlandse belang bij het secretariaat. Het contact met het EDQM kan ook verlopen via koepelorganisaties die commentaar verzamelen overdragen aan de nationale delegatie of direct indienen bij het EDQM. Belanghebbenden uit landen die het verdrag op de Europese Farmacopee niet hebben ondertekend, kunnen commentaar rechtstreeks naar het EDQM sturen.

2.3.2.2 Ontwikkelingsproces

Na het vaststellen van de werklijst door de Europese Farmacopee Commissie, wordt één van de experts uit de betreffende expertgroep of ad-hocwerkgroep dan aangesteld als ‘rapporteur’ voor de betreffende monografie. De tijd die de rapporteur nodig heeft voor het ontwikkelen van een conceptmonografie is afhankelijk van de beschikbare informatie. Wanneer er een monografie beschikbaar is in bijvoorbeeld de USP, de JP of andere farmacopees kan deze als basis gebruikt worden. Ook kan informatie van de grondstoffabrikant over relevante aspecten, analysemethoden en haalbare limieten als basis gebruikt worden. Naast het opstellen van een conceptmonografie worden de methoden, met name de test op verwante verbindingen, ook nog nagewerkt, geoptimaliseerd en gevalideerd. Tevens worden de limieten gezet aan de hand van resultaten van diverse batches op de EU-markt. Naar schatting kan de tijd voor het opstellen van een conceptmonografie variëren van 60 tot 200 uur.

De conceptmonografie wordt vervolgens voorgelegd aan de rest van de expertgroep voor commentaar. Na verwerking van geleverd commentaar stelt de groep een concept op dat gepubliceerd wordt in *Pharmeuropa*. De vergadertijd die hieraan besteed in een expert groep wordt is naar schatting per monografie 1 à 2 uur.

Om de robuustheid van de voorgestelde analytische methoden te toetsen wordt de conceptmonografie door diverse belanghebbenden nagewerkt op de belangrijkste punten. In Nederland gebeurt dit onder andere door de leden van de Werkgroep Monografie Evaluatie. Naar schatting kost het naderen van de belangrijkste tests van een monografie gemiddeld 60 uur. Voor uitgebreidere monografieën of complexere stoffen zal dit uiteraard hoger liggen.

Het commentaar dat volgt op de publicatie in *Pharmeuropa* wordt verzameld, besproken in de expertgroep en indien van toepassing verwerkt in een nieuwe conceptmonografie. Dit tweede concept wordt ter goedkeuring voorgelegd aan de Europese Farmacopee Commissie. Indien de Commissie niet akkoord gaat, wordt de monografie teruggestuurd naar de expertgroep. Indien de Commissie de monografie als ‘definitieve versie’ aanneemt, volgt implementatie door publicatie van de nieuwe tekst in de Europese Farmacopee.

2.3.2.3 Aanpassingen in het proces

Het proces rond het bijhouden van de Europese Farmacopee wordt steeds herzien en aangepast om de efficiëntie en snelheid waarmee geactualiseerde en nieuwe monografieën verschijnen te verhogen (16-17). De efficiëntie van de ontwikkeling van nieuwe teksten is verhoogd door inzet van meer mensen en versoepeling van het werkproces. Er zijn in korte tijd veel nieuwe monografieën aangenomen; in 2005 zijn bijvoorbeeld 168 nieuwe en herziene monografieën vastgesteld. Dit heeft onder meer te maken met het versneld overnemen van monografieën uit nationale farmacopees. Deze monografieën waren immers al nationaal van kracht en dienden alleen nog tekstueel en qua lay-out te worden aangepast. De taken van de hiertoe aangestelde commissie voor Adaptation of National Monographs zijn inmiddels afgerond. Daarnaast is het mogelijk gemaakt om monografieën gedeeltelijk aan te nemen en na implementatie verder te werken aan optimaliseren ervan. Dit proces heeft ertoe geleid dat het belang van de nationale farmacopees is verminderd en een breder Europees kader is geschapen. De inhoud van de monografieën is aangepast om beter aan te sluiten op de praktijk van de gebruikers. Dit geldt onder meer wat betreft de opgenomen informatie over onzuiverheden. Voor de duidelijkheid worden nu de structuurformules van de bekende onzuiverheden vermeld in de monografie (zie Bijlage 3 voor de huidige monografie voor Morfine bijvoorbeeld).

2.3.2.4 Toekomst

Het werkprogramma van de Europese Farmacopee wordt elke vergadering opnieuw vastgesteld. Daarnaast houdt de commissie rekening met actuele zaken en ontwikkelingen in de farmacie. Op de EDQM-website zijn zogenoemde 'hot topics' terug te vinden waarmee rekening is en wordt gehouden bij de ontwikkeling van editie 6 (2007) van de Europese Farmacopee: *special revision program* (herzien van monografieën op het gebied van limieten voor onzuiverheden), eigenschappen van hulpstoffen die van belang kunnen zijn voor verwerking in het eindproduct (*functionality related characteristics*, bijvoorbeeld deeltjesgrootte) en kruidenpreparaten.

Het EDQM organiseert symposia over actuele zaken (bijvoorbeeld herziening van de monografie van heparine in 2008) en ook over onderwerpen waar men in de toekomst de farmacopee mogelijk op wil laten aansluiten. Zo was er op 20 juni 2007 bijvoorbeeld een symposium over kwaliteitsstandaarden voor geneesmiddelen die niet geregistreerd zijn, zoals ad-hocbereidingen in de apotheek, kleinschalige bereidingen in een ziekenhuisapotheek of radiofarmaceutica. Meer informatie over dit symposium en ook over andere activiteiten van het EDQM is te vinden via www.edqm.eu. Als vervolg op bovengenoemd symposium wordt nu gewerkt aan de samenstelling van een werkgroep over dit type producten.

Een andere ontwikkeling in de farmacie is de trend om processen te controleren in plaats van het eindproduct. De Ph. Eur. is nog niet ingericht op de gevolgen van documenten als ICH Q8 Pharmaceutical Development, Q9 Quality Risk Management en Q10 Pharmaceutical Quality System. In de toekomst zal echter mogelijk een andere manier van controle nodig zijn dan de huidige manier van eindcontroles die beschreven worden in de huidige Ph. Eur.-monografieën. De Europese Farmacopee Commissie acht het van belang dat de Ph. Eur. op dit gebied betrokken blijft bij de ontwikkelingen. Er wordt daarom gewerkt aan de oprichting van een werkgroep Process Analytical Technologies (PAT), die zich bezig kan houden met technieken die geschikt zijn om processen volgens de nieuwe trend te controleren.

2.3.3 EDQM and HealthCare

Het European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) in Straatsburg beheert het technische secretariaat van de Europese Farmacopee. Dit secretariaat bestaat al sinds het Verdrag op de Europese Farmacopee en werd aanvankelijk Europese Farmacopee Secretariaat genoemd. In

1995 werd het EDQM (toen: European Department for the Quality of Medicines) opgericht. Haar takenpakket omvatte naast het Ph. Eur.-secretariaat ook gerelateerde activiteiten zoals het certificeringsschema en de coördinatie van het Europese netwerk van controle laboratoria (OMCL-netwerk). Via het EDQM wordt ook standaardisatie van biologische standaarden mogelijk gemaakt via het Biological Standardisation Program.

Het takenpakket van het EDQM is per 1 januari 2007 uitgebreid met bloedproducten en celtherapeutica, vandaar de toevoeging 'and Health Care' aan haar naam. Meer informatie hierover is te vinden op de website van het EDQM (www.edqm.eu). Hieronder worden enkele van de taken van het EDQM nader toegelicht.



Figuur 2.8 Het EDQM-gebouw in Straatsburg: overzicht en entree (foto's: G. Thole)

De kosten die het EDQM maakt voor het beschikbaar stellen van de vergaderfaciliteiten van de expertgroepen zijn niet exact bekend. Wel is duidelijk dat het EDQM in 2007 20% van de totale begroting financierde met nationale bijdragen. Dit omvat niet alleen de kosten voor het secretariaat van de Europese Farmacopee Commissie maar ook alle overige taken. De voorlopige begroting van 2007 vermeldde dat de Nederlandse overheid ongeveer 4% van deze 20% bijdraagt; dit zou overeenkomen met ongeveer 132.000 euro (18). Teruggerekend zou dit betekenen dat de begroting van het EDQM in de orde van 16 à 17 miljoen euro ligt. De overige financiering bestaat onder meer uit budget van de Raad van Europa, bijdragen van andere belanghebbende partijen aan de activiteiten (zoals de EU) en inkomsten van het EDQM zelf. Het EDQM genereert immers inkomsten door de wereldwijde verkoop van de Europese Farmacopee en van referentiestandaarden. Hoewel de cijfers niet beschikbaar zijn, mag aangenomen worden dat deze inkomsten positief bijdragen aan het functioneren van het EDQM en aan de financiële positie van het EDQM binnen de Raad van Europa.

2.3.3.1 Secretariaat Europese Farmacopee Commissie

Het EDQM vormt de spil in de contacten tussen nationale delegaties, industriële partijen en de Europese Farmacopee. Wat Nederland betreft draagt de nationale delegatie over het algemeen zorg voor de contacten met het secretariaat van de Ph. Eur., bijvoorbeeld wat betreft het vanuit Nederland geleverde commentaar op conceptmonografieën in Pharmeuropa. Industriële koepelorganisaties kunnen echter ook direct contact opnemen met het EDQM. Het EDQM is ten slotte ook direct te benaderen door belanghebbenden uit landen die het verdrag op de Europese Farmacopee niet hebben ondertekend.

2.3.3.2 Certificatieschema en EDQM-inspecties

In Richtlijn 2001/83/EC wordt verwezen naar de mogelijkheid van het certificeren van grondstoffen. Fabrikanten van grondstoffen die in de Ph. Eur. zijn opgenomen, kunnen een dossier indienen bij het EDQM waarin het productieproces en de specificatie van de door hen geproduceerde stof worden beschreven. Aan de hand van dit dossier wordt in Straatsburg beoordeeld of de Ph. Eur.-monografie geschikt is om de kwaliteit van de betreffende stof te controleren. Bij positief resultaat wordt een Certificate of Suitability of the European Pharmacopoeia (CEP) afgegeven waar dit op staat vastgelegd. Waar nodig, worden op het certificaat ook vereiste aanvullende tests en eisen vermeld; de te gebruiken methoden worden dan bijgevoegd (CEP+). Indien relevant, kan hieruit ook een voorstel tot revisie van de monografie voortkomen. Op aanvraag van de fabrikant kunnen ook de houdbaarheid en het verpakkingsmateriaal op het certificaat worden beoordeeld en vastgelegd. Sinds de invoering van de certificatieprocedure zijn meer dan 2380 certificaten toegekend (7).

Deze certificaten worden erkend door de registratieautoriteiten. Wanneer de registratieaanvrager in het registratiedossier een kopie opneemt van het certificaat, hoeft het dossiiergedeelte dat gedekt wordt door het certificaat niet opnieuw beoordeeld te worden. De beoordelingstijd van de autoriteiten wordt hierdoor verkort en het registratieproces versneld.

Ten gevolge van het certificatieschema heeft het EDQM toegang gekregen tot en kennis van de inhoud van registratiedossiers van werkzame bestanddelen. Ter controle van de papieren data voert zij bedrijfsinspecties uit. Zowel grondstoffabrikanten als tussenhandelaren moeten voor het verkrijgen van een certificaat aangeven bereid te zijn een Good Manufacturing Practice (GMP)-inspectie te ondergaan. In 2007 hebben 34 inspecties plaatsgevonden, voornamelijk in India en China (7). Deze inspecties vinden plaats aanvullend op die van de nationale Europese autoriteiten, dat wil zeggen op plaatsen waar deze niet komen. Verder is samenwerking gezocht met andere instanties en landen buiten Europa (Australië). Deze Europese bijdrage aan inspecties van grondstofleveranciers is des te actueler omdat het toezichtregime voor grondstofproductie recent is aangescherpt en meer inspecties vereist. De inspecties vanuit het EDQM kunnen dus ook veel nieuwe nationale inspanningen ondervangen.

2.3.3.3 Normalisatie nomenclatuur

In de Europese Farmacopee wordt de naamgeving van werkzame bestanddelen, hulpstoffen en reagentia eenduidig vastgelegd. Waar mogelijk wordt de nomenclatuur in overeenstemming gebracht met de International Nonproprietary Names (INN) zoals deze door de WHO zijn gedefinieerd. Deze nomenclatuur voorkomt misverstanden over de identiteit van de stoffen waar registratiemedewerkers bij overheid en industrie mee te maken hebben.

De monografieën voor plantenmateriaal zijn weliswaar nog niet groot in aantal, maar ook voor die producten heeft de Europese Farmacopee een rol bij de definiëring van herkomst, samenstelling en daaraan gekoppelde nomenclatuur. Vanwege de voorkeurstalen Frans en Engels is hierbij het voor de hand liggende gebruik van Latijnse benamingen echter naar de achtergrond verdwenen. Dit leidt soms tot verwarring. Botanische herkenning wordt met tekeningen mogelijk gemaakt.

Naast de Europese Farmacopee geeft het EDQM ook een lijst met standaardtermen uit voor farmaceutische toedieningsvormen, toedieningswegen en verpakkingsmaterialen. Deze lijst is ontwikkeld op verzoek van de EMEA, vanwege de verwarring veroorzakende uiteenlopende naamgeving van producten. In Europa is de industrie nu verplicht zich aan deze vastgelegde nomenclatuur te houden. Dit bevordert de eenduidigheid van de gebruikte termen in Summary of Product Characteristics (SPC), bijsluiters en op de verpakking.

2.3.4 Europese Unie

Vanuit beleidsoptiek hebben geneesmiddelen een tweeledig karakter: enerzijds zijn het handelsproducten met een economisch belang, anderzijds zijn het producten waar de volksgezondheid vanaf hangt. In de regelgeving rond geneesmiddelen is dit tweeledige karakter ook te herkennen. De

sociale aspecten zijn voor de Raad van Europa reden zich bezig te houden met geneesmiddelen. De economische belangen met betrekking tot handelsvergunningen worden door de Europese Unie geregeld.

Uit de Richtlijnen 2001/82/EC en 2001/83/EC volgt dat de Europese Farmacopee van toepassing is op alle aanvragen voor een handelsvergunning van een geneesmiddel in de EU. En ook voor niet-geregistreerde producten gelden de eisen van de Europese Farmacopee. Dit betekent dat de Europese Farmacopee de kwaliteit van de geneesmiddelen die beschikbaar zijn voor 450 miljoen Europeanen bewaakt (19).

De wet- en regelgeving omtrent toelating en het toezicht op geneesmiddelen binnen de EU is ondergebracht bij de afdeling DG Enterprise. De EU houdt zich bezig met het opstellen van geharmoniseerde registratie-eisen om de handelsbarrières voor geneesmiddelen te beperken. De European Medicines Agency (EMA) te Londen is het Europese instituut dat handelsvergunningen verleent aan geneesmiddelen die de centrale registratieprocedure hebben doorlopen. Zie ook http://europa.eu/index_nl.htm en www.emea.eu.int (19-20).

Het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) van de EMA is het wetenschappelijk ondersteunende orgaan voor geneesmiddelen voor humaan gebruik. Het Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) doet hetzelfde voor producten voor veterinair gebruik.

Wat betreft de kwaliteit van geneesmiddelen beschikken de CHMP en CVMP over verschillende werkgroepen, waaronder de Joint CHMP/CVMP Quality Working Party (QWP) en, alleen voor de CHMP, de Biologics Working Party (BWP), maar ook de Blood Products Working Party (BPWP) en de Vaccine Working Party (VWP). Deze werkgroepen zijn samengesteld uit vertegenwoordigers van de nationale lidstaten. Zij stellen onder meer richtsnoeren op voor de ontwikkeling en registratie van geneesmiddelen.

De EU neemt deel aan vergaderingen van de Europese Farmacopee Commissie. Op haar beurt is ook de RvE vertegenwoordigd bij vergaderingen van de EU. Men streeft ernaar de overlap van de activiteiten die de EU uitvoert en de initiatieven van de RvE/EDQM zo beperkt mogelijk te houden.

2.3.5 Ontwikkeling, registratie, keuring en controle van geneesmiddelen

De Europese Farmacopee biedt handvatten voor het ontwikkelen van een product, maar ook voor het samenstellen van een eisenpakket waaraan het eindproduct moet voldoen. De Farmacopee stelt gevalideerde analytische methoden, referentiestandaarden en aanvaardbare limieten beschikbaar. Zowel de grondstofproducenten als de eindproductfabrikanten en de registratiehouders maken gebruik van deze informatie bij het ontwikkelen van een product en het opstellen van een registratiedossier. Vervolgens baseren de registratieautoriteiten, de inspectie en andere overheidsinstanties en controlelaboratoria zich ook op de beschikbare standaarden bij het beoordelen en toetsen van farmaceutische producten.

2.3.5.1 Ontwikkeling: stimulering generieke industrie

De generieke industrie heeft voordeel van het bestaan van de Europese Farmacopee doordat men zich kan baseren op alom aanvaarde regels bij het ontwikkelen van geneesmiddelen. De chemische eigenschappen van werkzame bestanddelen worden beschreven in de grondstofmonografie. Ook voor de kwaliteit van veel hulpstoffen wordt verwezen naar de Europese Farmacopee. Vervolgens worden ook voor producten kwaliteitseisen vastgelegd. Dit totaalplaatje aan regels bespaart de fabrikant ontwikkelingskosten en bevordert de uitwisselbaarheid van het generiek met het originele product. Het vereenvoudigde ontwikkelingsproces faciliteert daarnaast de snelheid waarmee generieke producten op de markt kunnen komen. Het registratieproces kan bovendien soepeler verlopen wanneer het een Ph. Eur.-grondstof betreft, zeker wanneer men gebruikmaakt van het certificatieschema (zie paragraaf 2.3.3.2). Dit alles past in het overheidsstreven om, waar mogelijk, kosteneffectieve zorg te realiseren.

2.3.5.2 Registratieprocedures

In Europa worden geneesmiddelen hetzij op nationaal niveau, hetzij op Europees niveau beoordeeld voordat een handelsvergunning verleend kan worden. De beoordeling van de kwaliteit van een geneesmiddel voor humaan of veterinair gebruik, vindt plaats op basis van onder meer de Europese Farmacopee en verordeningen, richtlijnen en richtsnoeren van de Europese Commissie/EMA. De beschikbaarheid van een grote verscheidenheid aan gevalideerde analytische methoden, referentiestandaarden en aanvaardbare limieten in de Europese Farmacopee vergemakkelijkt het registratieproces. Bij beoordeling wordt bijvoorbeeld gecontroleerd of de verwijzing naar een farmacopeemethode correct plaatsvindt, maar de validatie van de betreffende methode hoeft niet meer in twijfel getrokken te worden. Het hanteren van Ph. Eur.-testmethoden en -eisen scheelt zo tijd voor zowel overheid als industrie en beïnvloedt de tijd die nodig is om een handelsvergunning te verlenen of te verkrijgen. Op deze manier wordt de beschikbaarheid van geneesmiddelen bevorderd.

2.3.5.3 Partijgewijze vrijgifte vaccins en bloedproducten

Vaccins en plasmaproducten worden in veel landen partijgewijs vrijgegeven door de overheid. In Nederland vindt de vrijgifte van humane vaccins en (houdbare) bloedproducten plaats bij het RIVM. Deze vrijgifteprocedure betekent dat naast een handelsvergunning ook een additionele overheidskeuring nodig is. De resultaten van een dergelijke keuring gelden voor de hele EU (mits het product er een handelsvergunning heeft). De kwaliteitseisen van deze biologische producten zijn als productmonografieën in de Europese Farmacopee opgenomen, die deze onafhankelijke keuringen faciliteert.

Het feit dat er een monografie beschikbaar is, betekent dat er duidelijkheid bestaat over de eisen en dat er methoden beschikbaar zijn voor de analyses. Dit alles verhoogt de efficiëntie waarmee vaccins beschikbaar gemaakt worden voor de markt.

2.3.5.4 Inspectie

De overheid controleert de kwaliteit van de geneesmiddelen zowel vóór als ná registratie. Tijdens het registratieproces worden de kwaliteitseisen vastgelegd waaraan de grondstoffen, de productieprocessen en het eindproduct moeten voldoen. De grondstofleveranciers en de eindproductfabrikant dienen te verklaren dat er gewerkt wordt volgens Good Manufacturing Practice (GMP). Deze verklaring is gekoppeld aan wetgeving op het gebied van algemene werkwijzen in de farmaceutische industrie. Of deze verklaring overeenkomt met de werkelijkheid wordt in Nederland getoetst door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

Inspecties kunnen zowel vóór als ná registratie plaatsvinden en zijn daarom niet altijd gekoppeld aan een registratiedossier. De Europese Farmacopee vergemakkelijkt de taak van de inspecteurs door het beschikbaar maken van wettelijk geldende methoden. Uitgangspunt voor de inspectie is, waar mogelijk, de controle op uitvoering van de methoden en eisen van de Europese Farmacopee. Omdat daarmee gericht gecontroleerd kan worden, kan de benodigde (kostbare) inspectietijd worden verkort.

3 Nederlandse bijdrage aan de Europese Farmacopee

3.1 Wettelijk kader in Nederland

De vanaf 1871 geldende Wet op de Nederlandse Farmacopee is ingetrokken in 1993. Sindsdien is de Nederlandse basis voor het gebruik van de Europese Farmacopee alleen nog vastgelegd in het Europese verdrag. Nederland heeft zich door ondertekening van dit verdrag verplicht bij te dragen aan het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee. Het verdrag legt echter de aard en omvang van de bijdrage niet vast. Dit schept ruimte voor nationale belangen wat betreft de invulling. Daarbij heeft elk land zich te houden aan de afspraken die de Europese Farmacopee Commissie heeft vastgelegd, de Rules of Procedure.(14)

De Nederlandse Grondwet stelt in hoofdstuk 1 Grondrechten artikel 22 sub 1 dat de overheid verplicht is de goede gezondheid van de bevolking te bevorderen door middel van regelgeving.(21) De bijdrage van Nederland aan de Europese Farmacopee kan gezien worden in het licht van dit artikel. Volgens artikel 93 van de Nederlandse Grondwet hebben bepalingen van de Europese Farmacopee verbindende kracht nadat deze zijn bekendgemaakt. Uit artikel 95 blijkt daarnaast dat er regels dienen te zijn voor de bekendmaking van verdragen en besluiten. De bekendmaking van nieuwe of gewijzigde edities van de Europese Farmacopee geschiedt door publicatie van een mededeling in de Staatscourant waarbij verwezen wordt naar het betreffende supplement of de betreffende editie van de Ph. Eur.

Hoofdstuk 1 Grondrechten

Artikel 22 sub 1

De overheid treft maatregelen ter bevordering van de volksgezondheid.

Hoofdstuk 5 Wetgeving en bestuur

Artikel 93

Bepalingen van verdragen en van besluiten van volkenrechtelijke organisaties, die naar haar inhoud een ieder kunnen verbinden, hebben verbindende kracht nadat zij zijn bekendgemaakt.

Artikel 95

De wet geeft regels omtrent de bekendmaking van verdragen en besluiten van volkenrechtelijke organisaties.

Figuur 3.1 Relevante passages uit de Nederlandse Grondwet (21)

De Europese Richtlijnen 2001/83 en 2001/82 en hun amendementen zijn in Nederland geïmplementeerd in de Geneesmiddelenwet.

Vanaf 1991 was in het Nederlandse uitvoeringsbesluit Regeling Eisen Farmaceutische Preparaten Apotheken (REFPA) echter al vastgelegd dat farmaceutische preparaten ‘slechts mogen worden afgeleverd indien die preparaten voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of in afwezigheid daarvan aan de voorschriften van een farmacopee van een der lidstaten van de Europese

Gemeenschappen, dan wel bij gebreke daarvan aan de voorschriften van de farmacopee van de Verenigde Staten of van de farmacopee van Japan' (22). Hieruit volgt dat niet alleen industrieel bereide geneesmiddelen, maar ook apotheekbereidingen aan Ph. Eur.-eisen dienen te voldoen.

Het REFPA-besluit was gerelateerd aan de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening. Per 1 juli 2007 is deze wet echter vervangen door de Geneesmiddelenwet.(23) Met de inwerkingtreding van de nieuwe wet zijn alle besluiten die aan de oude wet 'hingen', komen te vervallen. In het Besluit Geneesmiddelenwet artikel 2, is de REFPA-tekst bijna letterlijk overgenomen; zie Figuur 3.2 (24). Hierbij wordt opgemerkt dat 'bereiding' volgens artikel 1 van de Geneesmiddelenwet gedefinieerd is als 'het geheel of gedeeltelijk vervaardigen van geneesmiddelen dan wel het verpakken of etiketteren daarvan' (23).

De Geneesmiddelenwet zelf verwijst op drie plaatsen naar de Europese Farmacopee: voor de definitie van homeopathica en homeopathische verdunningen (artikel 1 en artikel 73) en in relatie tot de certificatieprocedure van het EDQM (artikel 99).

De Geneesmiddelenwet beschrijft niet de bereidingen ten behoeve van klinische proefnemingen. In de GMP-wetgeving Annex 13 paragraaf 8 'Documentatie' staat echter indirect een verwijzing naar de Ph. Eur.: 'Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediate, bulk products and finished products), manufacturing formulae and processing and packaging instructions should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements ...'(25). In de praktijk oriënteert men zich daarom ook voor deze producten op de Europese Farmacopee.

Besluit Geneesmiddelenwet

Paragraaf 2. Voorschriften met betrekking tot de bereiding, terhandstelling en etikettering van geneesmiddelen in de apotheek

Artikel 2

Geneesmiddelen die in een apotheek zijn bereid, niet zijnde geneesmiddelen voor onderzoek, worden slechts ter hand gesteld indien zij voldoen aan de voorschriften van de Europese Farmacopee of, bij ontstentenis daarvan, aan een in een lidstaat officieel in gebruik zijnde farmacopee, dan wel, bij ontstentenis daarvan, aan een in de Verenigde Staten of Japan officieel in gebruik zijnde farmacopee. Voor de samenstelling worden deugdelijke bestanddelen gebruikt.

Figuur 3.2 Passage uit het Besluit Geneesmiddelenwet (23)

Opvallend is dat niet alleen Nederlandse wetgeving betreffende geneesmiddelen naar de Ph. Eur. verwijst, maar dat ook voor producten die officieel onder de Warenwet vallen, voor kwaliteitsaspecten soms naar de Ph. Eur. wordt verwezen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de 'Bewapeningsregeling politie en Uitrustingsregeling politie' die vermeldt dat de samenstelling van pepperspray volgens de Ph. Eur. dient te worden bepaald.(26) En in de Warenwetregeling 'Kaaskorstbedekkingsmiddelen' staat dat gehydrogeneerde ricinusolie van Ph.-Eur. kwaliteit geschikt is voor die toepassing.(27)

3.2 Organisatorisch kader in Nederland

3.2.1 Betrokken ministeries

De Nederlandse delegatie van de Europese Farmacopee Commissie onderhoudt contact met de diverse betrokken ministeries. Dit zijn de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS); Landbouw, Natuur en Voedselveiligheid (LNV); Economische Zaken (EZ) en Buitenlandse Zaken (BuZa).

Het ministerie van VWS is verantwoordelijk voor de geneesmiddelen en homeopathica voor humaan gebruikt. Registratie vindt plaats na goedkeuring door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Geneesmiddelen voor veterinair gebruik vallen onder de verantwoordelijkheid van de ministeries van LNV en VWS. Toelating tot de markt van veterinaire producten vindt plaats via het Bureau Diergeneesmiddelen dat onderdeel is van het CBG.

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, zie www.rivm.nl) verricht in opdracht van het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) beoordelingen van de kwaliteit van chemische en biologische geneesmiddelen voor zowel humaan als veterinair gebruik. Zowel het RIVM als het aCBG (zie ook www.cbg-meb.nl) ressorteren onder het ministerie van VWS.

Het Centraal Instituut voor DierziekteControle (CIDC) in Lelystad, sinds 1 januari 2008 gefuseerd tot Centraal Veterinair Instituut van Wageningen Universiteit Researchcentrum (CVI), was tot voor kort betrokken bij toelating en keuring van vaccins voor veterinair gebruik. Deze taken zijn echter nu niet meer ondergebracht bij het CVI, maar overgedragen aan het CBG-BD. Meer informatie over de fusie en de taken van deze twee instituten is te vinden op de websites: www.cvi.wur.nl respectievelijk www.cbg-meb.nl.

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), ressorterend onder het ministerie van VWS, houdt toezicht op uitvoering van de regelgeving met betrekking tot kwaliteit van zorg, preventie en medische producten. Vanuit die positie heeft zij zicht op de verschillende kanten van de geneesmiddelenmarkt: de Ph. Eur., registratiedossiers en zaken als Good Manufacturing Practice (GMP) en Good Distribution Practice (GDP). Zie www.igz.nl voor meer informatie.

De handel in geneesmiddelen is een aangelegenheid voor het ministerie van Economische Zaken. Het ministerie van Buitenlandse Zaken is betrokken vanwege haar verantwoordelijkheid bij het maken van internationale afspraken.

3.2.2 Nationale delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie

In de Rules of procedure van de Europese Farmacopee Commissie is onder meer vastgelegd dat de lidstaten ieder een vertegenwoordiging van (maximaal) drie personen leveren. De meeste landen zenden het maximale aantal van drie personen. De Nederlandse delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie bestaat uit drie personen, tevens zijn drie vervangers beschikbaar (zie Staatscourant 18 april 2008, nr.76/ pag. 18).

De Nederlandse delegatie treedt op als Nederlandse Farmacopee Autoriteit (NFA). De functie van nationale farmacopee autoriteit is gebaseerd op de procedures van de Europese Farmacopee Commissie, waarin gesproken wordt over de NFA van elke lidstaat. In Nederland is deze autoriteit niet wettelijk vastgelegd, maar haar taken worden uitgevoerd door de Nederlandse delegatie. In deze hoedanigheid is de delegatie gemachtigd om namens Nederland commentaar in te zenden op (concept)monografieën. Daarnaast draagt zij (ad hoc) experts voor, voor de diverse werkgroepen. In de jaarverslagen van de Nederlandse delegatie is haar werk beschreven (28).

De nationale delegatie draagt zorg voor het verzamelen en doorgeven van commentaar op de Europese Farmacopee. In Nederland maakt de delegatie daarbij gebruik van de vrijwillige inzet van belanghebbenden. De Werkgroep Monografie Evaluatie (WME) houdt zich bezig met het nawerken en

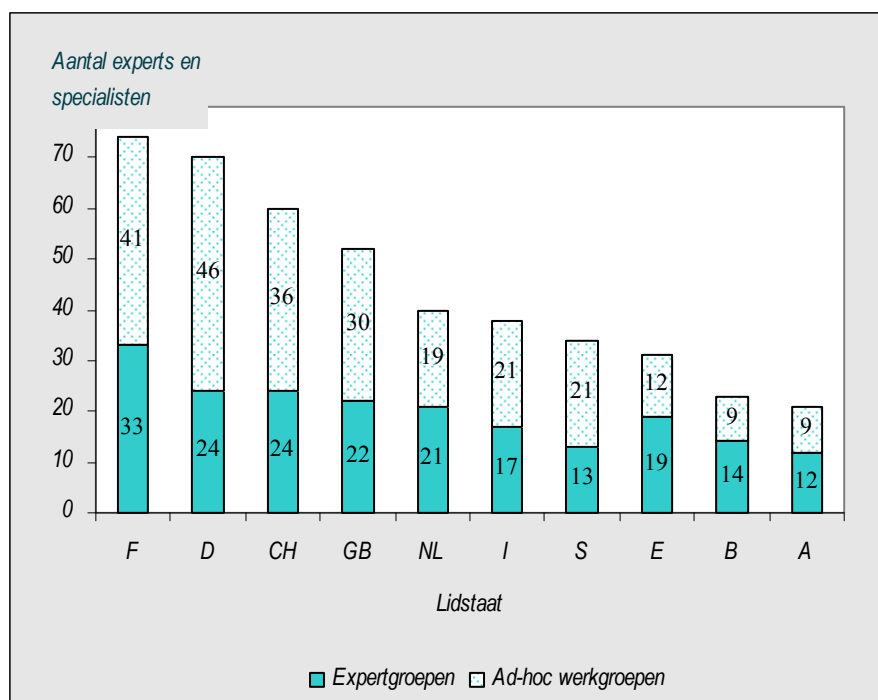
commentaar leveren op nieuwe chemische monografieën en methoden. Daarnaast is er een werkgroep specifiek voor Biologische Geneesmiddelen en Biofarmaceutica (WBGB). Zie verder voor aanvullende toelichting op de inbreng van deze groepen paragraaf 3.2.3.

3.2.3 Inbreng Nederland

3.2.3.1 Aantal Nederlandse experts en specialisten

Door ondertekening van het Verdrag op de Europese Farmacopee heeft Nederland zich verplicht een bijdrage te leveren aan het ontwikkelen en in stand houden van deze farmacopee. De omvang van de te leveren bijdrage staat echter niet vast. Zoals hierboven geschetst bestaat de bijdrage op dit moment uit het afvaardigen van een delegatie voor de Ph. Eur.-commissie en het aan experts beschikbaar stellen van financiële middelen voor werkgroepvergaderingen.

Nederland levert, volgens het overzicht van december 2007, experts aan alle 18 expertgroepen, waarvan 3 in de functie van voorzitter, zie Figuur 3.3 (15). Er nemen 3 Nederlandse specialisten deel aan de expertgroepen en 12 experts. In de ad-hocwerkgroepen worden 19 plaatsen door Nederlanders gevuld; Nederland levert hier 1 voorzitter. De genoemde getallen hebben betrekking op het aantal vervulde functies. Dit aantal kan afwijken van het aantal betrokken personen, omdat sommige experts of specialisten in verschillende groepen deelnemen.



Figuur 3.3 Top tien vertegenwoordigde lidstaten (15)*

*Zie Tabel 2.1 voor gebruikte afkortingen van de landen

In december 2007 waren er in totaal 287 vertegenwoordigers in de expertgroepen en 275 leden in de werkgroepen geregistreerd bij het EDQM.(15) Van het totale aantal posities (562) vervulde Nederland er 40; dit komt overeen met 7%. De top tien is weergegeven in Figuur 3.3; in Bijlage 5 zijn de bijdragen van alle lidstaten weergegeven. De top tien vertegenwoordigt 79% van het totale aantal

bezette plaatsen in expert- en ad-hocwerkgroepen. Frankrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland leveren het grootste aantal leden. Nederland neemt de vijfde positie in wat betreft het aantal geleverde experts en specialisten.

Opvallend is dat in de top tien bestaat uit 7 van de 8 landen ‘van het eerste uur’: Frankrijk, Duitsland, Zwitserland, Verenigd Koninkrijk, Italië, Nederland, België en Luxemburg waren de landen die het Verdrag inzake de Europese Farmacopee als eerste ondertekenden.

De inzet van experts per land verschilt. Mogelijk is deze inzet gerelateerd aan de beschikbare expertise. Een factor die hierbij een rol kan spelen, is de aanwezigheid van generieke en innovatieve industrie en de daaraan gerelateerde handelspositie in een land. In Nederland is relatief veel generieke industrie gevestigd. Een vergelijkbare situatie geldt voor de grootste bijdragers Frankrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland. Er zijn in deze landen relatief veel partijen voor wie het van belang is om betrokken te zijn bij de ontwikkelingen van de Ph. Eur. Uit de cijfers in Bijlage 5 valt verder op te maken dat de inzet van experts van Nederland pro capita vergelijkbaar is met die van België en de vier Scandinavische landen.

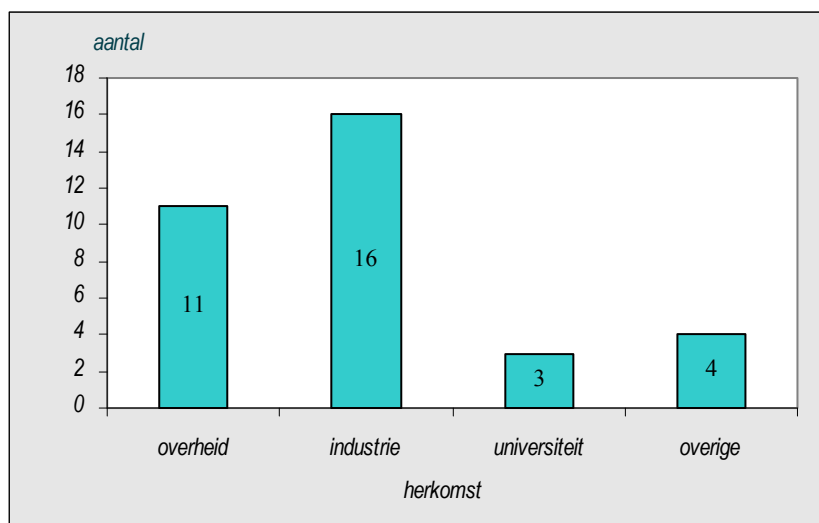
De achtergrond van de geleverde experts verschilt per land. Sommige landen zenden relatief veel mensen met academische achtergrond, andere juist experts vanuit de farmaceutische industrie. De achtergrond van deze verschillen is niet precies bekend.

Een aantal landen waaronder de voormalige Joegoslavische staten Bosnië Herzegovina, Montenegro en de Voormalige Joegoslavische Republiek Macedonië, maar ook Roemenië, IJsland, Malta en Letland, levert geen enkele expert of specialist. Dit kan te maken hebben met onervarenheid, doordat een land nog maar kort betrokken is bij de Ph. Eur. Ook kosten kunnen een rol spelen in verband met reisafstanden en vergoedingsregelingen. Daarnaast zijn er veel kleine landen met een beperkte of geen farmaceutische industrie.

3.2.3.2 Herkomst Nederlandse experts en specialisten

Uit het overzicht van experts en specialisten (15) blijkt dat Nederland in december 2007 34 experts en specialisten leverde. Sommige van hen nemen deel aan meerdere groepen, waardoor uiteindelijk Nederland in de praktijk 40 posities in expertgroepen en ad-hocwerkgroepen vervult.

De meeste Nederlandse experts en specialisten zijn afkomstig uit de farmaceutische industrie. Daarna volgt de overheid; deze personen werken in overheidsfuncties gerelateerd aan toelating, vrijgifte en controle van geregistreerde geneesmiddelen. De universitaire experts en specialisten zijn afkomstig van relevante farmaceutische vakgroepen. De categorie ‘overig’ omvat de deskundigen die werkzaam zijn in ziekenhuisapotheek, bij een semi-overheidsinstelling (TNO) of bij de beroepsvereniging van apothekers (KNMP-WINAp). De personen die twee functies bekleden zijn afkomstig van overheid (3 personen), universiteit (2 personen), en industrie (1 persoon).



Figuur 3.4 Herkomst Nederlandse experts en specialisten (15)

3.2.3.3 Werkgroep monografie evaluatie (WME)

De Werkgroep Monografie Evaluatie komt vier keer per jaar, na het verschijnen van Pharmeuropa, bijeen op uitnodiging van de Nederlandse delegatie. Deze groep bestaat uit deelnemers uit de farmaceutische industrie, ziekenhuisapotheken, universiteit en de overheid. De meeste van hen worden ondersteund door een laboratorium waarin methoden kunnen worden nagewerkt.

In WME-verband wordt per jaar circa 30% van de nieuw of aangepaste monografieën, zoals gepubliceerd in de Pharmeuropa, van commentaar voorzien. De monografieën worden zowel voorzien van commentaar op de praktische werkbaarheid van de voorschriften als ook op de tekstuele weergave ervan. De meeste Nederlandse deskundigen in de WME zijn ook actief als expert of specialist in Straatsburg.

Er vindt afstemming plaats met werkgroepen uit andere lidstaten met betrekking tot verdeling van de praktische werkzaamheden. De werkgroep overlegt intern over de taakverdeling in Nederland. Het praktische commentaar dat de WME levert, is hoofdzakelijk gericht op de chromatografische methoden voor verwante verbindingen in het kader van zuiverheidsonderzoek.

Voor de dunne laag chromatografie (DLC), voornamelijk toegepast in monografieën voor plantaardige grondstoffen en traditionele Chinese geneesmiddelen, heeft het commentaar betrekking op de goede/slechte scheiding van de banden en de kleurbeschrijving, correctie van het opbrengvolume, de beschrijving van de ontwikkeling van de DLC-plaat en eventueel voorstellen ter optimalisatie van de mobiele fase.

Commentaar op de HPLC (high performance liquid chromatografie)-methoden is gerelateerd aan de geschiktheid van de kolom, de voorgestelde resolutie-eis, verkregen scheiding van de onzuiverheden, eventueel aanpassing van de concentratie van de referentieoplossingen en de voorgestelde limieten. Het theoretisch commentaar betreft voorstellen tot harmonisatie van teksten tussen de verschillende monografieën en het in overeenstemming brengen van teksten met de Ph. Eur.-style guide.

3.2.3.4 Werkgroep voor Biologische Geneesmiddelen en Biofarmaceutica (WBGB)

De Werkgroep voor Biologische Geneesmiddelen en Biofarmaceutica komt in beginsel drie keer per jaar bijeen. Deze werkgroep biedt een forum voor Nederlandse vertegenwoordigers in farmacopee-werkgroepen en deskundigen van biotechnologische bedrijven om over monografievoorstellen te discussiëren en een standpunt te formuleren voor inbreng door de Nederlandse delegatie. In

tegenstelling tot de WME, wordt door de WBGB-leden géén praktisch werk uitgevoerd. De discussies betreffen veelal vaccins voor humaan gebruik en vaccins voor veterinair gebruik. Tijdens de vergaderingen vindt ook informatieoverdracht plaats over actuele ontwikkelingen inzake biologische geneesmiddelen bij de farmacopee en bij het EDQM.

3.3 Interviews met belanghebbenden

Nederlandse belanghebbenden is gevraagd mee te werken aan interviews. De geïnterviewden zijn allen gebruiker van de Europese Farmacopee en actief betrokken bij het ontwikkelen van de farmacopee. Voor deze opzet is gekozen omdat de betreffende personen zowel vanuit hun dagelijkse werk als vanuit hun rol bij de totstandkoming en het onderhoud van de farmacopee, zicht hebben op de impact van de Ph. Eur.

Ter voorbereiding op het interview zijn de deelnemers telefonisch geïnformeerd over de achtergrond van het onderzoek. De afspraak is vervolgens per e-mail bevestigd waarbij de volgende te bespreken onderwerpen onder de aandacht van de betrokkene werden gebracht:

- Ervaring met en mening over het werken met de Ph. Eur.
- Mening over het belang van de farmacopee voor de volksgezondheid.
- Mening over de bijdrage van Nederland aan de ontwikkeling en instandhouding van de farmacopee.

Verder is de nadrukkelijk gevraagd naar voorbeelden uit de praktijk van de geïnterviewde(n) ter illustratie van bovengenoemde punten.

De informatie uit de interviews is vervolgens schriftelijk uitgewerkt en ter goedkeuring voorgelegd aan de betrokkenen. Na toestemming zijn de interviews geanonimiseerd verwerkt in deze rapportage.

3.3.1 Het werken met de Europese Farmacopee

De geïnterviewden zijn allen betrokken bij de bereiding, vrijgifte, registratie en/of kwaliteitscontrole van geneesmiddelen. Uit de reacties bleek dat men het als vanzelfsprekend beschouwd om de Europese Farmacopee toe te passen. Men maakt zowel gebruik van de elektronische versie als de fysieke versie van het boek.

Voor farmaceutische firma's is de Europese Farmacopee van belang voor opstelling van het registratiedossier. Eén van de geïnterviewden gaf aan dat het feit dat de Europese Farmacopee wetkracht heeft, bijdraagt aan de bereidheid van de directie van het bedrijf om te voldoen aan de gestelde kwaliteitseisen. De betreffende persoon ervoer dit als positief.

Vanuit overheidsperspectief is het moment van vrijgifte bepalend voor de vigerende kwaliteitseis. Bij herziening van een eis van de Ph. Eur. worden producten die nog volgens de voorgaande versie zijn getest normaliter niet van de markt gehaald. Bij beoordelingen van registratiedossiers loopt men waar mogelijk wel 'vooruit' bij het stellen van kwaliteitseisen: men maakt gebruik van de laatst verschenen, maar nog niet vigerende versie van de Ph. Eur.

De manier waarop de Europese Farmacopee in de laboratoria wordt toegepast, blijkt te variëren. Er zijn organisaties die de tekst direct gebruiken en vóór gebruik de meest recente digitale versie uitprinten, andere schrijven de farmacopeemonografieën om tot werkvoorschriften of *standard operating procedures* (SOP) in het Nederlands of het Engels. De opleiding van de analisten wordt aangepast aan de betreffende manier van werken.

Over het algemeen kan men goed uit de voeten met de manier waarop de farmacopee testparameters, methoden en limieten vaststelt voor grondstoffen, producten en andere materialen. Men constateerde echter ook mogelijkheden voor verbetering. Hieronder worden enkele van deze aspecten nader toegelicht. In Bijlage 6 worden concrete voorbeelden van verbeterpunten die uit de interviews naar voren kwamen op een rij gezet en nader toegelicht.

3.3.1.1 Algemeen

De definitie van een monografie vindt men over het algemeen helder. Voor individuele grondstoffen en algemene productmonografieën is duidelijk wanneer deze van toepassing is. Specifieke productmonografieën voor vaccins leiden echter soms tot onduidelijkheid. Het is steeds lastiger om één monografie te maken die geldt voor meerdere vaccins die tegen één en dezelfde infectieziekte van toepassing zijn. Men vraagt zich dan ook af waartoe een dergelijke monografie nog dient. Feitelijk worden de eisen/limieten bepaald bij registratie, waarna de monografie in lijn hiermee wordt geüpdatet. Dit proces herhaalt zich bij elke nieuwe registratie van een product.

Voor veterinaire vaccins bestaan alleen *single-component*monografieën. Een combinatiepreparaat dient aan alle afzonderlijke single-componentmonografieën te voldoen. In sommige gevallen worden hierdoor combinaties die op zich zelf een goede rechtvaardiging hebben, onmogelijk gemaakt. Oorsprong van dit verschil tussen de monografieën voor humane en die voor veterinaire vaccins is onduidelijk, maar ligt vermoedelijk in de veel grotere diversiteit van veterinaire vaccins en de combinatiemogelijkheden daarmee, waardoor het praktisch onmogelijk wordt dit alles in de Ph. Eur. op te nemen.

3.3.1.2 Testparameters

Opgemerkt werd dat er verschillen bestaan wat betreft de noodzakelijk geachte testparameters voor humane en veterinaire producten. Soms wordt naar de mening van een geïnterviewde onvoldoende rekening gehouden met de toepassing van de betreffende stof. De functie van de stof kan verschillen afhankelijk van humaan of veterinair gebruik (bijvoorbeeld carbomeer als viscositeitsverhoger in een humane suspensie respectievelijk als adjuvans in veterinaire vaccins) en daardoor kunnen testparameters meer of minder relevant worden. Men zou hier graag een duidelijker onderscheid zien. Men heeft daarnaast de indruk dat de farmacopee soms obsoleete testparameters ten onrechte handhaaft. Feitelijk twijfelt men soms aan de noodzaak tot het uitvoeren van bepaalde tests zoals bijvoorbeeld de test op zware metalen.

3.3.1.3 Methoden

Men gaf aan over het algemeen gebruik te maken van de farmacopeemethoden. De indruk bestaat dat de farmacopee niet altijd meegaat met de nieuwste ontwikkelingen. De meningen hierover variëren. Aan de ene kant is de industrie soms technisch al verder dan de monografie. Aan de andere kant meldt men dat uitvoerbaarheid van de monografiemethoden op locatie om diverse redenen niet altijd mogelijk is. Verder meldt men dat een bereidende (ziekenhuis)apotheek niet altijd de praktische of technische mogelijkheden heeft om een bepaalde test uit te voeren.

De meningen over de gewenste aanpassingen verschillen. Sommigen wensen gebruik te maken van de laatste technische mogelijkheden, terwijl dit voor andere gebruikers niet haalbaar is. Eén van de geïnterviewden merkt in dit kader op dat men van de Ph. Eur. niet kan verwachten vooraan te lopen bij de technische ontwikkelingen omdat zij een haalbaar compromis dient te zijn voor alle gebruikers. Om de haalbaarheid te garanderen pleit deze persoon daarom voor bijdragen van experts die uit ervaring weten wat haalbaar is in de praktijk.

Invoering van een nieuwe methode kan daarnaast gevolgen hebben voor bestaande producten. Een nieuwe testparameter of methode kan voor een oud product met een 'goede staat van dienst' betekenen dat het plotseling niet aan de monografie kan voldoen. Dit soort zaken kan ook een reden vormen tot voorzichtigheid met invoeren van de recentste technologieën.

De Europese Farmacopee stelt dat afgeweken mag worden van de farmacopeemethoden indien aangetoond kan worden dat de voorgestelde alternatieve methode minstens even betrouwbaar is. Men gaf aan inderdaad soms gebruik te maken van deze mogelijkheid. Eén van de geïnterviewden was van mening dat de vrijheid om eigen methoden te hanteren niet voldoende bekend is en daarom niet voldoende benut wordt. Het komt echter ook voor dat men bewust geen gebruikmaakt van deze

mogelijkheid. Een reden hiervoor kan zijn dat men de registratieautoriteiten dient te overtuigen van de geschiktheid van de vervangende methode. Zeker in het geval van nationale registratie in verschillende lidstaten kan men terugschrikken van een mogelijke discussie en om vertraging van de procedure op dit punt te voorkomen toch kiezen voor een farmacopeemethode.

Wanneer men dierproeven moet of kan vervangen door een in-vitroalternatief, geeft men aan dat het van belang is dat de farmacopee het alternatief ook daadwerkelijk voorschrijft. Vervanging van een dierproef vergt veel inspanning en in sommige gevallen handhaaft men om die reden liever een dierproef. Zolang de farmacopee nog de dierproef voorschrijft, kan dit als reden gebruikt worden om langer vast te houden aan een farmacopeemethode hoewel mogelijk al een geschikter alternatief voorhanden is.

3.3.1.4 Limieten

De geïnterviewden gaven aan dat soms onduidelijkheid bestaat over de interpretatie en toepassing van limieten. Als oorzaak wordt gebrek aan achtergrondinformatie genoemd. Dit kan leiden tot verschil van inzicht tussen industrie en overheid en het kan gevolgen hebben voor het verloop van het registratieproces.

Uit de interviews blijkt ook dat men graag informatie zou willen zien over de afkomst van onzuiverheden: ontstaat een vermelde onzuiverheid tijdens synthese en/of door een ontledingsproces. Aansluitend hierop stelt men voor om in de monografie niet alleen limieten voor onzuiverheden op te nemen die gelden bij vrijgifte van de grondstof, maar ook limieten aan te geven die aanvaardbaar zijn na verwerking van de betreffende grondstof in een product.

Een aantal betrokkenen, zowel onder de registratieautoriteiten als bij de firma's, heeft de indruk dat limieten voor onzuiverheden steeds meer ingegeven worden door de technische mogelijkheden dan door veiligheidsaspecten. Hierdoor worden strenge eisen opgenomen in een monografie die mogelijk niet nodig zijn vanuit volksgezondheidsoogpunt. Men geeft aan dat soms het principe van 'minimumeisen' uit het oog wordt verloren en te ver gegaan wordt in maximaal haalbare eisen.

Een andere opmerking over limietstelling betreft de omgang met zogenaamde *consistency*-limieten voor vaccins. In de biologische expertgroep is vastgesteld dat de werkzaamheid (*potency*) van een vaccin aan een minimale eis dient te voldoen, maar ook dat deze werkzaamheid consistent moet zijn voor een bepaald product. De monografie legt geen maximale eis of marge vast. Daarom is onlangs de mogelijkheid besproken om aan de ene kant een minimale eis op te nemen in de monografie, maar aan de andere kant in het registratiedossier een voor het product geschikte limiet of range op te laten nemen die consistentie van het productieproces dient te garanderen.

3.3.1.5 Referentiestandaarden

Over het algemeen bestond er weinig discussie over de referentiestoffen die het EDQM verkoopt. Zowel van chemische als biologische kant heeft men goede ervaringen. Soms bestaat onduidelijkheid over de keuze en bewaring van referentiestandaarden. Eén firma heeft ervaren dat referentiesubstanties van hygroscopische stoffen voor problemen zorgden bij analyse. Dit werd vermoedelijk veroorzaakt door verschil in bewaarcondities. Men geeft ook aan dat harmonisatie van referentiestandaarden met die van de USP gewenst is. Een betrokkene gaf aan in de praktijk behoefte te hebben aan meer informatie over de herkomst van biologische referentiestammen om ze op de juiste manier te kunnen toepassen.

3.3.1.6 Nomenclatuur

Over de naamgeving van chemische stoffen zijn geen opmerkingen gemaakt tijdens de interviews. Aangenomen wordt dat men tevreden is met de aanduiding in de farmacopee en uit de voeten kan met de List of Standard Terms die het EDQM ook opstelt.

De nomenclatuur van materiaal van plantaardige oorsprong leidt echter soms tot onduidelijkheid, omdat deze is gebaseerd op de generieke naam van de plant in Engels of Frans. Men gebruikt vanwege de voorkeurstalen niet de Latijnse botanische naam. Het blijkt daarom soms lastig om de juiste monografie te vinden wanneer de generieke naam onduidelijk of onbekend is. De invoer van een Latijnse indexering van monografieën voor plantenmateriaal wordt daarom als mogelijk verbeterpunt aangegeven.

3.3.2 De Europese Farmacopee in relatie tot andere farmacopees

3.3.2.1 Chemische en biologische producten

De Europese Farmacopee wordt door alle betrokkenen als de belangrijkste standaard beschouwd. Voor chemische stoffen worden daarnaast de United States Pharmacopeia (USP), de Japanse Pharmacopoeia (JP) en de British Pharmacopoeia (BP) als belangrijkste alternatieven genoemd. Verder heeft men in toenemende mate te maken met de Chinese en Indiase farmacopees. Deze reacties zijn in overeenstemming met de Europese wetgeving. Voor wetenschappelijke achtergrondinformatie met betrekking tot opgenomen tests in een monografie (bv. syntheseroutes, stabiliteit en ontledingsproducten) raadpleegt men vaak het Kommentar zum Europäischen Arzneibuch. Dit is een Duits naslagwerk dat op basis van informatie uit de expertgroepen en in samenwerking met verschillende Duitse universiteiten wordt uitgegeven door het Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (Govi Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn, ISBN: 978-3-8047-2331-3). Soms wordt gebruikgemaakt van nationale monografieën. Bijvoorbeeld wanneer het belang van een grondstof niet in alle lidstaten wordt erkend. Een voorbeeld hiervan is prasteron, een werkzaam bestanddeel dat wel in de Franse farmacopee is opgenomen maar niet in de Europese.

Vanwege het feit dat de USP niet direct verbonden is met de FDA, wordt de arbitragefunctie bij registratiediscussies in de Verenigde Staten als minder vanzelfsprekend ervaren dan de functie van de Ph. Eur. in Europa. Bovendien wordt de USP als minder objectief beschouwd en minder geharmoniseerd omdat het kan voorkomen dat monografieën gepubliceerd worden die slechts gebaseerd zijn op gegevens van één, soms zelfs generieke, firma en dus niet op die van de innoverende firma. Dit kan tot gevolg hebben dat een monografie van kracht wordt waaraan de innovator niet kan voldoen. Aanpassing van de monografie is dan gewenst, maar de afspraken hierover verlopen soms moeizaam, zo blijkt uit ervaring van een van de geïnterviewden.

De JP is een sterk gouvernementele instelling waarover gezegd wordt dat zij niet snel op actuele ontwikkelingen kan insprijgen vanwege de tijdrovende, bureaucratische organisatie. Dit wordt door gebruikers in de interviews bevestigd. Bovendien is de vertaling naar het Engels niet erg toegankelijk qua leesbaarheid, zo ervaren sommige van de geïnterviewden.

Voor een internationaal opererende firma is het een complexe en tijdrovende (dus kostbare) aangelegenheid om aan alle bepalingen van de belangrijke farmacopees te voldoen. Soms moet één type onderzoek op drie verschillende manieren uitgevoerd worden om wereldwijd geaccepteerd te worden. Dit geldt bijvoorbeeld voor het onderzoek op steriliteit. Harmonisatie van de drie meest gebruikte farmacopees (Ph. Eur., USP en JP) is daarom wenselijk in de ogen van alle geïnterviewden. In de praktijk blijkt het harmonisatieproces echter een moeizaam proces. Culturele achtergronden en gewoontes bemoeilijken het sluiten van een compromis, aldus een betrokkene.

Ook op het gebied van referentiestandaarden zou harmonisatie van internationale farmacopees gewenst zijn. Er bestaan namelijk verschillen tussen Ph. Eur. Chemical Reference Substance (CRS) en de USP CRS wat betreft toepassing en gerelateerde eisen voor bijvoorbeeld het gehalte. Het komt voor dat een product getest ten opzichte van een Ph. Eur. CRS een ander resultaat geeft dan wanneer getest ten opzichte van een USP CRS.

3.3.2.2 Vaccins en bloedproducten

Vaccins en bloedproducten worden niet beschreven in enige ander farmacopee dan de Ph. Eur.. Voor vaccins bestaan internationaal wel andere handboeken, zoals de Technical Report Series van de WHO. Harmonisatie met de WHO-eisen is voor vaccins van belang omdat de veel landen deze WHO-eisen hanteren. De Code of Federal Regulations beschrijft de officiële vereisten voor vaccins in de Verenigde Staten. De VICH-samenwerking (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) voor veterinaire biologicals is heel weinig productief, waardoor deze nu nagenoeg is gestopt. Voor bloedproducten vindt harmonisatie op deelaspecten plaats met de FDA-eisen; bijvoorbeeld op het gebied van bewaarcondities.

3.3.2.3 Kruidenproducten en homeopathica

Voor kruidenproducten en homeopathica ligt de situatie ook anders. Deze producten worden niet beschreven in de USP en JP. In de Verenigde Staten is wel een homeopathisch handboek maar dit betreft geen officiële farmacopee en de eisen hierin betreffen voornamelijk veiligheid. Dit handboek is niet bruikbaar voor chemisch-farmaceutische beoordelingen van grondstoffen.

Wat betreft homeopathica en kruidenpreparaten is harmonisatie op Europees niveau allereerst aan de orde. In Duitsland en Frankrijk zijn de twee grootste homeopathische scholen actief. De nationale, maar niet bindende, farmacopees van Duitsland en Frankrijk worden daarom als basis gebruikt voor het opstellen van Ph. Eur.-monografieën voor homeopathica. Het bleek echter in de afgelopen jaar in de werkgroep moeilijk om tot een consensus te komen. Hierdoor kan het voorkomen dat het compromis dat uiteindelijk in de monografie terecht is gekomen, niet heel duidelijk is. Het verschil van inzicht tussen Duitsland en Frankrijk heeft zelfs tot tijdelijke opheffing van de werkgroep geleid.

Een voorbeeld van een compromis is het alcoholgehalte van een oertinctuur dat heel breed gesteld is op 50-70% (Garlic for homeopathic preparations 01/2005:2023). Eén van de betrokkenen pleit ervoor om de eisen dan wel per product in het registratiedossier te vernauwen. Een ander discussiepunt is de definitie van een oertinctuur. Doordat Duitsland een 1:1-verdunning als oertinctuur ziet en Frankrijk 1:10 kan het voorkomen dat een Duitse oertinctuur niet aan de Ph. Eur.-eis voor bijvoorbeeld het methanolgehalte kan voldoen omdat het meer plantenmateriaal per monster bevat dan een Frans preparaat.

Voor homeopathische producten is sinds kort een procedure van wederzijdse erkenning mogelijk. Dit betekent dat producten in meerdere Europese landen tegelijk geregistreerd kunnen worden.

Harmonisatie op Europese schaal is van belang voor zowel registratiehouders als autoriteiten. Men dient tot een gemeenschappelijk aanvaardbaar registratiedossier te komen. Dit wordt vergemakkelijkt door de aanwezigheid van een Ph. Eur.-monografie. Een aantal Duitse en Franse homeopathische bereidingmethoden is recentelijk opgenomen in de Ph. Eur. Met het doel verder harmonisatie te bereiken, zijn er nu twee Ph. Eur.-expertgroepen actief op het gebied van homeopathica: één gericht op de monografieën en één gericht op bereidingmethoden. Een betrokken beoordelaar ervaart deze hernieuwde activiteit als een positieve ontwikkeling.

3.3.3 De Europese Farmacopee in relatie tot de volksgezondheid

3.3.3.1 Arbitrage en eerlijke concurrentie

De Ph. Eur. fungeert als een standaardenboek, een ijkpunt voor zowel autoriteiten als farmaceutische producenten. Gezien haar wetkracht heeft de farmacopee in geval van onduidelijkheid of geschillen over toe te passen kwaliteitsstandaarden, bijvoorbeeld tussen een firma en een registratieautoriteit, een arbitragefunctie die men zeer waardeert.

Het belang voor de kwaliteit van vaccins is soms onduidelijk vanwege dubbeling met EU-regelgeving. Wat betreft de klinische studies voor vaccins heeft de Ph. Eur. de tekst uit de betreffende EU Directive

grotendeels overgenomen. Wat dit onderdeel betreft, is het belang van de Ph. Eur. dus maar marginaal. Voor overige zaken met betrekking tot vaccins is de Ph. Eur. wel belangrijk: door steriliteitstesten, plasmatesten en dergelijke vast te leggen.

Zowel producenten als registratieautoriteiten geven aan dat het wegvallen van de Ph. Eur. zou betekenen dat men op zoek zou moeten naar een nieuw referentiepunt. Dit kan leiden tot een chaos op de geneesmiddelenmarkt. De eisen waaraan de producten moeten voldoen om een registratie te behalen, kunnen dan gaan verschillen per land en per individuele beoordelaar. Dit zou onwerkbaar zijn voor zowel producenten als beoordelaars. Door het bestaan van een standaard wordt gelijke behandeling van en eerlijke concurrentie tussen firma's bevorderd.

Wanneer de Europese Farmacopee weg zou vallen, zou men buiten Europa denken dat er geen Europees kwaliteitssysteem meer is. Het is van belang een Europese standaard te hebben die als tegenwicht dient voor de farmacopees uit de andere belangrijke economische regio's. Werkzame bestanddelen maar ook eindproducten worden steeds vaker buiten Europa geproduceerd in landen als India en China. Het is ook daarom belangrijk een Europese basis te hebben waaraan de kwaliteit van geneesmiddelen die buiten Europa geproduceerd worden, gerelateerd kan worden.

Men is het erover eens, dat het voor de volksgezondheid van belang is dat er kwalitatief goede producten op de markt zijn. Vanuit het oogpunt van volksgezondheid is het echter niet alleen van belang de regels vast te leggen, maar is ook inspectie van belang. Niet alleen binnen Europa, maar ook daarbuiten. De werkelijkheid kan anders zijn dan het dossier. Men tekent wel aan dat de kwaliteit van producten die via allerlei tussenhandelaren bij de patiënt terecht komen ook onzeker kan zijn. Zie bijvoorbeeld ook de glycerinecasus die besproken wordt in Bijlage 4.

3.3.3.2 Standaardisatie en minimale productkwaliteit

De Ph. Eur. beoogt dat geneesmiddelen op een zelfde minimaal kwaliteitsniveau geproduceerd worden. Voor chemische producten is de farmacopee een belangrijk instrument om ervoor te zorgen dat de kwaliteit van de generieke producten gelijkwaardig is aan die van de (duurdere) spécialités. In Nederland stimuleert de overheid het gebruik van generieke geneesmiddelen, omdat deze goedkoper zijn. Door het vastleggen van minimale eisen, krijgen gebruikers toegang tot minstens gelijkwaardige preparaten. Nu kan iedereen in Europa ervan uitgaan dat een paracetamoltablet in Portugal van minstens even goede kwaliteit is als een paracetamoltablet in Zweden. Beide producten zijn bereid op basis van paracetamol en hulpstoffen die aan de eisen van de Ph. Eur. moeten voldoen, bovendien moet de tablet aan de relevante eisen voor de toedieningsvorm voldoen.

Wel werd opgemerkt dat vooral chemische eisen vastgelegd worden. Variërende fysische eigenschappen van de grondstof kunnen ook de werking van het eindproduct beïnvloeden (onder meer uiteenvaltijd, oplosnelheid). Dit kan tot niet-uitwisselbaarheid leiden. Dit aspect dient beoordeeld te worden tijdens het registratieproces. De Ph. Eur. garandeert de uitwisselbaarheid van producten dus tot in grote mate, maar niet volledig. Wanneer deze standaardisatie zou ontbreken, zou de uitwisselbaarheid van producten echter heel moeilijk te beoordelen zijn.

Voor *biologicals* op basis van eiwitten en voor vaccins is niet zonder meer sprake van onderlinge uitwisselbaarheid in de vorm van generieke producten op basis van minimale eisen in de productmonografie. Er zijn altijd klinische data nodig om uitwisselbaarheid aan te tonen. Het belang van de Ph. Eur. voor vaccins en plasmaproducten is vooral gelegen in het vastleggen van minimale eisen ten aanzien van veiligheid, zoals afwezigheid van virale contaminatie en steriliteit. Ook het vastleggen van de testmethoden is van belang voor controlelaboratoria. Men stelt echter ook dat de kwaliteitsgarantie achter internationale handel in humane/veterinaire vaccins het registratieproces is, uiteraard gebaseerd op Europese eisen.

Voor bloedproducten geldt dat uitwisselbaarheid en vergelijkbaarheid van groot belang is in verband met de aard van toepassing: in veel gevallen zijn de producten bedoeld voor chronisch gebruik.

Patiënten worden ‘ingesteld’ op een zeker product en het is van belang dat deze instelling bij wijziging van leverancier niet in gevaar komt.

Wat betreft standaardisatie van vaccinmonografieën werd verder opgemerkt dat één monografie diverse producten kan omvatten. Zo houdt ‘de’ monografie voor Haemophilus type b-vaccin rekening met diverse mogelijke dragers, met aangepaste testmethoden of eisen. Dit kan leiden tot verwarring en onduidelijkheid bij de gebruiker van de monografie.

3.3.4 De bijdrage van Nederland aan de Europese Farmacopee

3.3.4.1 (Semi-) overheid

Vanuit de (semi-)overheid kunnen voorstellen naar voren komen voor aanpassing van de Farmacopee. Tijdens registratieprocedures kan bijvoorbeeld nieuwe informatie beschikbaar komen over stoffen die in de farmacopee beschreven worden. Zoals wanneer een onzuiverheid gevonden wordt die niet is opgenomen in de Ph. Eur.-monografie. Beoordelaars zijn bekend met de mogelijkheid om relevante zaken via het secretariaat van de delegatie door te geven aan het EDQM. Hier wordt echter weinig gebruik van gemaakt. In Figuur 3.4 is te zien hoe de bijdrage van (semi-)overheid aan de werkgroepen eruit ziet.

3.3.4.2 Farmaceutische industrie

Een betrokkene vermoedt dat het voor een farmaceutische firma financieel niet rendabel is om een vertegenwoordiger te laten deelnemen aan de expertgroepen. De informatiewinst blijkt volgens een betrokkene echter zo belangrijk dat het financiële aspect niet of nauwelijks ter sprake komt.

Uiteindelijk leidt die informatievoorsprong en de mogelijkheid tot inspraak in de totstandkoming van relevante monografieën tot tijdswinst bij registraties. Er is daarom vrijwel altijd draagvlak te vinden binnen een firma voor het beschikbaar maken van tijd en geld voor een expert.

Het verschijnen van de ontwerpversie van een monografie in Pharmeuropa wordt door de firma’s aangegrepen om commentaar te leveren. De reactietermijn van drie maanden wordt over het algemeen als voldoende beschouwd. Deelnemers aan de Werkgroep Monografie Evaluatie geven ook aan het commentaar te leveren op publicaties in Pharmeuropa als een belangrijke bijdrage te zien. Vanuit de NFA-werkgroep voor biologische producten (WBGB) geeft men aan dat nawerken van conceptmonografieën niet erg aan de orde is vanwege praktische onuitvoerbaarheid van de biologische experimenten. Men acht het daarom heel belangrijk is dat experts met praktische kennis deelnemen aan de werkgroepen (6, 15 en 15v; zie Bijlage 5 voor nadere toelichting op de werkgroepen).

Betrokkenen geven aan ook gebruik te maken van de mogelijkheid om via koepelorganisaties commentaar te leveren op publicaties in Pharmeuropa of in de Ph. Eur. zelf. Voorbeelden van hierin participerende organisaties zijn de International Plasma Fractionation Association (IPFA) voor bloed- en plasmaproducten, de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) namens de innovatieve chemische industrie en de International Federation for Animal Health (IFAH) Europe als een organisatie die zich richt op de veterinaire producten.

Men ervaart de doorlooptijd van het ontwikkelen en aanpassen van een monografie als heel variabel en in sommige gevallen als te lang. De tijd tussen indiening van een aanvraag voor een wijziging (bijvoorbeeld toevoeging van een nieuwe onzuiverheid) en uiteindelijke opname in de farmacopee kan problemen geven bij de firma. Het is bijvoorbeeld lastig om aan klanten uit te leggen dat de betreffende grondstof niet aan de Europese Farmacopee voldoet, maar kwalitatief wel in orde is. Klanten ervaren de mededeling dat de stof niet helemaal aan de Ph. Eur. voldoet als een extra onzekerheid en zullen het gebruik van een dergelijke stof waar mogelijk vermijden.

Er bestaat geen discussie over of een nieuwe eis al dan niet toegepast gaat worden. Alle betrokkenen geven aan in principe te willen voldoen aan de vigerende versie van de Europese Farmacopee. Het moment waarop wijzigingen in de farmacopee in de bedrijfsprocedures doorgevoerd worden, wisselt

per organisatie. Sommige geven aan een nieuwe methode te implementeren al vóór deze officieel van kracht wordt. Als argument hiervoor wordt gebruikt dat vroege invoering voorkomt dat batches grondstof op het moment van verkoop niet meer aan de farmacopee voldoen en alsnog volgens een nieuwe methode getest moeten worden. Andere firma's wachten met implementeren tot de nieuwe tekst daadwerkelijk van kracht is.

3.3.4.3 Binnen de expertgroepen en ad-hocwerkgroepen

De meeste van de geïnterviewden nemen namens industrie of overheid deel aan één van de expertgroepen of ad-hocwerkgroepen in Straatsburg. Men ervaart de organisatie achter de expertgroepen als prettig. Ook het proces rond het tot stand komen van nieuwe farmacopeeteksten wordt over het algemeen als positief ervaren. De deelnemers aan expertgroepen zijn zeer te spreken over de uitwisseling van informatie die daarbij plaatsvindt. Met hecht belang aan de contacten en aan de informatievoorsprong. Doordat men op de hoogte is van de laatste ontwikkelingen, zijn deze tijdig te implementeren in de eigen organisatie.

Diverse betrokkenen constateren echter dat de individuele inzet van de experts verschilt. Men acht het zinvol dat de Europese Farmacopee Commissie hier rekening mee gaat houden bij het benoemen van experts en specialisten.

Ook ziet men verschillen in achtergrond van de diverse experts in de werkgroepen. Aanvankelijk hadden innoverende firma's moeite mee te werken aan het ontwikkelen van een monografie omdat men bang was daarmee generieke concurrentie in de hand te werken. Tegenwoordig zijn echter veel innoverende industrieën vertegenwoordigd in de expertgroepen en zo direct betrokken bij de ontwikkeling van monografieën. Een vertegenwoordiger van een innoverende firma gaf aan het van belang te vinden betrokken te zijn bij het vaststellen van limieten voor onzuiverheden, alleen al om te zorgen dat het originele product zelf wel aan de nieuwe eisen kan voldoen.

De angst voor het in de kaart spelen van de concurrent is echter nog steeds duidelijk te zien bij het opstellen van monografieën van rDNA-eiwitgeneesmiddelen. De (veelal Amerikaanse) innovatoren vrezen dat monografieën de marktintroductie van biogenerieken faciliteert en zij werken daarom vaak slechts schoorvoetend mee aan het tot stand komen van een monografie.

In de groep die zich bezighoudt met veterinaire biologische producten (15v), wordt geen industrievertegenwoordiger toegelaten. Veterinaire firma's concurreren op het gebied van de met het vaccin te bestrijden stam. Bespreking van de stam die in de monografie opgenomen zal worden ligt gevoelig, want daarmee komt concurrerende informatie ter sprake. Toch heeft de industrie aangegeven bij te willen dragen aan de discussie in deze werkgroep. Een reden hiervoor is de zorg die men heeft over het gebrek aan praktische ervaring van de overheidsafgevaardigden in de groep. In de praktijk kan bijvoorbeeld blijken dat een test bij gebrek aan praktische nawerking niet goed gevalideerd is wanneer deze wordt gepubliceerd. Een geïnterviewde pleit er daarom voor om meer contact met de industrie te hebben. Bijvoorbeeld door een pilotfase in te bouwen waarin de industrie de kans krijgt testen op uitvoerbaarheid en robuustheid te toetsen. Kennelijk is de Pharmeuropa-fase hiervoor ongeschikt. De ervaringen met doorlooptijd en prioritering zijn wisselend, zo geeft men aan. Een kantekening die door enkele geïnterviewden gemaakt werd, is dat soms (te?) veel tijd gestoken wordt in verouderde monografieën. Men constateert tevens dat de productie van nieuwe monografieën erg varieert. Het EDQM heeft recentelijk extra eisen opgesteld voor toekomstige experts en legt meer druk op de groepen om nieuwe teksten te produceren. Een aantal betrokkenen heeft dit als positief ervaren. Tijdens de interviews bleek dat dé bijdrage van Nederlandse experts moeilijk in te schatten is. Uit de lijst met expertgroepen valt wel op te maken dat Nederland wordt vertegenwoordigd in veel groepen. De geïnterviewden hebben op basis daarvan de indruk dat Nederland redelijk tot goed vertegenwoordigd is.

Men constateert daarnaast dat nieuwe monografieën tot stand komen mede dankzij inzet van Nederlandse experts en specialisten. Voorbeelden vanuit chemische achtergrond waarbij door

Nederland een aanzienlijke bijdrage is geleverd, zijn de test op deelbaarheid van tabletten en de totstandkoming van de monografie voor deproprinecitraat. De bijdrage aan groep 6, biologische producten, is groot (Nederland is voorzitter) en Nederland neemt actief deel aan groep 6B (bloedproducten) en 15 (vaccins). Wat vaccins betreft geeft men aan dat de balans tussen experts met praktijkervaring en registratieautoriteiten van belang is. Nederland levert door middel van experts met achtergrond in vrijgiftetests van vaccins een belangrijke bijdrage van praktische kennis, gecombineerd met ervaring met registratiedossiers. Dit achten verschillende geïnterviewde belanghebbenden erg belangrijk voor de bruikbaarheid en uitvoerbaarheid van de resulterende monografieën.

3.3.4.4 Nationale werkgroepen

Het reviseren van conceptmonografieën vanuit de Werkgroep Monografie Evaluatie (WME) en de Werkgroep Biologische Producten (WBGB) wordt als positief en zinvol ervaren. Men vindt de uitwisseling van informatie belangrijk en men waardeert de verdeling van de ‘taken’. Ook de gelegenheid voor overleg van vertegenwoordigers van industrie en overheid vindt men zinvol. Dit geldt zeker wanneer er monografieën aan de orde zijn over veterinaire vaccins: in de expertgroep in Straatsburg is geen vertegenwoordiger van de industrie toegestaan. In de WBGB is echter wel een vertegenwoordiger van de industrie opgenomen, die zo de gelegenheid heeft voor overleg met de Nederlandse expert in groep 15v.

4 Conclusies

4.1 Belang van de Europese Farmacopee

Aanleiding tot het schrijven van dit rapport vormden de volgende vragen:

- Wat zou de schade zijn wanneer de Europese Farmacopee als kwaliteitsstandaard zou ontbreken?
- Is de Europese Farmacopee nodig? Is het niet voldoende om de kwaliteit van de individuele geneesmiddelen bij registratie vast te laten leggen in een registratiedossier?
- Is er een uitspraak te doen over de aard en omvang van de Nederlandse inbreng bij het ontwikkelen en in stand houden van de Europese Farmacopee?

De Europese Farmacopee maakt het mogelijk de eenduidige samenstelling en constante kwaliteit van geneesmiddelen te waarborgen. De behoefte aan standaardisatie van bereiding van geneesmiddelen vormde vanaf omstreeks 1500 de aanleiding tot het ontwikkelen van de eerste farmacopees. Men wilde de blootstelling van patiënten aan ‘gevaarlijke’ geneesmiddelen van onduidelijke samenstelling en kwaliteit terugdringen. Geïnterviewde Nederlandse experts bevestigen dat de Europese Farmacopee nog steeds wordt gezien als de ‘gouden’ standaard voor de kwaliteit van geneesmiddelen. Zij geven aan dat een situatie zonder Europese Farmacopee ondenkbaar zou zijn.

De Europese Farmacopee gaat verder dan het registratiedossier. Registratiedossiers zijn confidentieel en worden samengesteld voor individuele producten. De Europese Farmacopee daarentegen is openbaar en geldt voor alle geneesmiddelen die in Europa gemaakt en gebruikt worden. Daardoor kunnen gelijkwaardige, onderling uitwisselbare producten bestaan. De Europese Farmacopee kan bovendien een arbitragefunctie vervullen bij geschillen en onduidelijkheden. Het individuele registratiedossier biedt deze mogelijkheden niet.

Nederland heeft door ondertekening van het Verdrag inzake het samenstellen van een Europese Farmacopee toegezegd een bijdrage te leveren aan deze wettelijk standaard. De aard en omvang van de bijdrage zijn echter niet vastgesteld. In december 2007 vervulde Nederland in totaal 40 posities in werkgroepen. Nederland nam hiermee de vijfde positie in na Frankrijk, Duitsland, Zwitserland en het Verenigd Koninkrijk. Pro capita is de inzet van Nederlandse experts vergelijkbaar met die van België en de vier Scandinavische landen. Nederlandse experts zijn meer dan alleen toevoerder. Zij kunnen relevante bijdragen leveren gezien hun inhoudelijke en technische achtergrond. Ook de WME voert ondersteunend praktisch laboratoriumonderzoek uit. De voormalige directeur van het EDQM heeft desgevraagd bevestigd dat de actieve deelname van Nederland zeer gewaardeerd wordt.

4.2 Aanbevelingen voor de toekomst

De geïnterviewde Nederlandse experts en specialisten vinden het belangrijk dat Nederland actief bijdraagt aan de Europese Farmacopee. De Nederlandse betrokkenen zijn over het algemeen tevreden over de gang van zaken. Toch hebben zij ook aanbevelingen voor verbetering genoemd, onder meer wat betreft de transparantie van het besluitvormingsproces rond het ontwikkelen van een monografie (zie Bijlage 6). Voor een optimale inzet van Nederlandse expertise is een actief beleid en goed contact van de Nederlandse delegatie met de betrokken experts en specialisten belangrijk.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken alle geraadpleegde experts en specialisten voor hun bereidheid om mee te werken (zie Bijlage 1). In het bijzonder wordt dhr. Piet Vree, voormalig hoofdinspecteur IGZ, bedankt voor zijn informatie met betrekking tot de historische ontwikkeling en het huidige wettelijke kader van de Europese Farmacopee. De Engelse vertalingen zijn tot stand gekomen door snelle en adequate hulp van mw. Debra Romaniuk, waarvoor ook dank.

Literatuur

1. I.M. Calisch en N.S. Calisch, Nieuw Woordenboek der Nederlandsche Taal, Van Dale Lexicografie bv, Amsterdam, 1864 Electronische uitgave 2005
2. W. Stoeder, Geschiedenis der Pharmacie in Nederland, Schiedam, Interbook International, 1974
3. Pharmacopoea Amstelredamensis of d'Amsterdammer Apotheek (1686), heruitgegeven door F.A.H. Peeters, Tilburg, 1986
4. http://www.coe.int/T/E/Com/Files/Events/2004-05-pharmacopoe/disc_kristensen.asp, geraadpleegd op 18 juli 2008
5. Convention on the elaboration of a European Pharmacopoeia, Council of Europe, European Treaty Series No. 50, geraadpleegd via www.edqm.eu op 04 maart 2008
6. Gegevens per e-mail beschikbaar gesteld door dr. Claude Coune, hoofd Publications and Multimedia EDQM, 12 maart 2008
7. Annual report of activities of the EDQM - 2007, gepubliceerd in Pharmeuropa Vol 20, No. 2, p. 177-192, April 2008
8. <http://www.tga.gov.au/legis/bp2008cons.htm>, , geraadpleegd op 18 juli 2008
9. <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/BritishPharmacopoeia/index.htm> , geraadpleegd op 18 juli 2008
10. Technical Guide for the elaboration of monographs 4th Edition (2005), European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe 2005, geraadpleegd via www.edqm.eu op 04 maart 2008
11. Website van de Raad van Europa: www.coe.int, geraadpleegd op 18 maart 2008
12. Vertaalkosten in de EU lopen uit de hand, NRC Handelsblad, 14 september 2006
13. Website van het EDQM: www.edqm.eu, geraadpleegd in december 2008
14. Rules of procedure PA/PH/SG (02) 56, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, October 2003, geraadpleegd via www.edqm.eu op 04 maart 2008
15. Handbook – Secretariat of the European Pharmacopoeia Commission, December 2007
16. Guidelines for the work of the European Pharmacopoeia, PA/PH/SG (00) 66 2R, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, September 2003
17. Guide for the work of the European Pharmacopoeia, PA/PH/SG (06) 77, European Directorate for the Quality of Medicines, Strasbourg, July 2006
18. Mondelinge toelichting van mevr. dr. A. Artiges, voormalig directeur EDQM, 20 september 2006
19. Website van de Europese Unie: http://europa.eu/index_nl.htm, geraadpleegd op 18 maart 2008
20. Website van de European Medicines Agency: www.emea.eu.int, geraadpleegd op 18 maart 2008
21. De Nederlandse Grondwet, geraadpleegd via <http://wetten.overheid.nl/cgi-bin/deeplink/law1/title=Grondwet> op 18 maart 2008
22. Regeling eisen farmaceutische preparaten (apotheken) geldend op: 07-12-2006; geraadpleegd via <http://wetten.overheid.nl>
23. Geneesmiddelenwet, geldend op: 28-07-2008; geraadpleegd via <http://wetten.overheid.nl>
24. Besluit Geneesmiddelenwet, geldend op: 28-07-2008; geraadpleegd via <http://wetten.overheid.nl>
25. European Commission, Volume 4 Good Manufacturing practices Annex 13 Revision 1, Manufacture of investigational medicinal products, Brussels, July 2003
ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/an13final_24-02-05.pdf
26. Wijziging Bewapeningsregeling politie en Uitrustingsregeling politie 1994, Uit Staatscourant 5 april 2002 (66) 9 ev
27. Wijziging Warenwetregeling Kaaskorstbedekkingen, Uit: Staatscourant 13 maart 2003 (51) 20
28. Europese Farmacopee – Jaarverslag over 2007 van de Nederlandse delegatie bij de Europese Farmacopee Commissie te Straatsburg, maart 2008

Bijlage 1 Geraadpleegde personen

In onderstaande Tabel B1.1 is een overzicht gegeven van de voor dit rapport geraadpleegde organisaties en personen. De rol van de diverse personen in de organisatie rond de Ph.Eur. is weergegeven in de laatste kolom. De verklaring van gebruikte afkortingen staat onderaan het overzicht. Het overzicht bevat zowel de geïnterviewde als op andere manieren geraadpleegde personen. Ook de functie van de auteurs is vermeld.

Tabel B1.1 Overzicht van geraadpleegde organisaties en personen

Organisatie	Naam en functie	Functie
Apotheek Haagse Ziekenhuizen	Dhr. Drs. R. Bouwman apotheker QP	- WME
Apotheek Haagse Ziekenhuizen	Dhr. Dr. D.J. Touw Ziekenhuisapotheker	- WME
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Bureau Diergeneesmiddelen (voorm. CIDC)	Dhr. Dr. H. Oei senior beoordelaar veterinaire biologische producten	- Exp. 15V - WBGB
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen	Dhr. Drs. B. Kroes senior beoordelaar/ registratiecoördinator homeopathica en kruidengeneesmiddelen	- Voorm. Exp. HMM
Diosynth bv	Dhr. B.B.M. van Genugten Scientific Coordinator Quality & Regulatory Unit	- Exp. 10B - WME
DSM Anti-Infectives	Dhr. Drs. J. Smeets	- Exp. 7 - WME
EDQM and HealthCare	Mevr. Dr. A. Artiges Voormalig directeur	- EDQM
EDQM and HealthCare	Dr. C. Coune hoofd 'Publications and Multimedia'	- EDQM
IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg	Mevr. Drs. J.M.M. Hansen Hoofdinspecteur IGZ	- Vz. Del.
Intervet, onderdeel van Schering-Plough	Dhr. Dr. J.W. Hesselink	- WBGB

Organisatie	Naam en functie	Functie
KNMP/ Laboratorium der Nederlandse Apothekers	Dhr. Drs. O.S.N.M. Smeets hoofd laboratorium	- WME
Merck Sharp Dohme	Dhr. Drs. T. Förch Quality Operation EMEA	- Exp. 10D; - INC - WME
NVI - Nederlands Vaccin Instituut	Mevr. Dr. M.L.H. de Bruijn unitmanager Quality Control	- WBGB
N.V. Organon, onderdeel van Schering-Plough	Dhr. Dr. C. Vermaat Responsible Pharmacist, QC Department Manager	- Exp. 12 - WME
Pharmachemie bv	Mevr. Dr. R. Meeles Senior QA Officer, apotheker	- WME
RIVM - Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie (BMT)	Mevr. Drs. I. Hegger Senior beoordelaar biologische producten	- Voorm. Exp. 15
RIVM - Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie (BMT)	Dhr. Drs. P.M.J.M. Jongen Senior beoordelaar biologische producten	- Vz. 6 - Plv. Del. NL
RIVM - Centrum voor de Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten (KCF)	Dhr. Dr. D. de Kaste Hoofd laboratorium en OMCL	- Secr. Del. - Vz. P4 - Del. - Secr. Del.
RIVM - Centrum voor de Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten (KCF)	Mevr. Drs. M. E. Kubbinga Senior chemisch-farmaceutisch beoordelaar Expert certificatieschema	
RIVM - Centrum voor de Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten (KCF)	Mevr. Drs. Ing. E. de Rooij-Lamme OMCL en chemisch-farmaceutisch beoordelaar Expert certificatieschema	- Exp. 11 - Plv. Del. - Spe. SRP - WME

Organisatie	Naam en functie	Functie
Sanquin Plasma Products	Dhr. Dr. F. Korse Manager QA, QP, QA	-Exp. 6B -WME
-	Dhr. Drs. P.H. Vree voorm. hoofdinspecteur farmacie en medische technologie	-Voorm. Vz. Del.

Verklaring van gebruikte afkortingen

Del.	delegatie
Exp.	expert
HMM	Homeopathic Manufacturing Methods (ad-hocwerkgroep)
INC	Inorganic and organic chemistry (ad-hocwerkgroep)
Plv.	plaatsvervangend
Secr.	secretaris
Spe.	specialist
SRP	Special Revision Program
Vz.	voorzitter
WBGB	Werkgroep voor Biologische Geneesmiddelen en Biofarmaceutica
WME	Werkgroep Monografie Evaluatie
P4	Procedure 4
6	Biological substances
6B	Human blood and blood substances
7	Antibiotics
10B	Organic chemistry – synthetic products
10D	Organic chemistry – synthetic products
11	Organic chemistry – natural products
12	Galenical products
15	Sera and vaccines
15v	Veterinary sera and vaccines

Bijlage 2 Morfine: historische ontwikkelingen in de monografie

Herkomst

Morfine is de actieve stof in opium (10%). Opium is het gedroogde melksap van de onrijpe zaadbol van de papaver somniferum. Al zo'n 4000 jaar voor Christus gebruikten Egyptenaren en andere volkeren in het Midden-Oosten opium als kalmerend middel. In Europa werd opium pas in 1525 als medicinaal drankje geïntroduceerd. Het drankje droeg de naam 'laudanum' en was bij volwassenen en kinderen erg populair als slaapmiddel en pijnstiller.

Morfine is in 1803 door de Duitse apotheker Serturner uit opium geïsoleerd en na er zelf mee geëxperimenteerd te hebben, heeft hij de substantie de naam Morphinum gegeven naar de Griekse God Morpheus (god van de dromen), omdat het een sterk gevoel van geluk veroorzaakte.

Pas vijftig jaar later is men er achter gekomen dat morfine ook effectief is tegen pijn. Morfine wordt meestal geïnjecteerd maar kan ook oraal of rectaal (zetpil) worden ingenomen. Morfine kan ook worden verhit, waarbij de dampen geïnhaleerd worden (zogenoemd chinezen). In Europa wordt morfine vaak gebruikt als roesmiddel om terminale patiënten het sterven zachter te maken.

Morfine-monografie

Zie Tabel B2.1 voor een overzicht van de ontwikkeling in de monografie van morfine.

In eerste instantie bestond de monografie alleen uit een uitgebreide beschrijving hoe morfine te isoleren uit opium. Pas in 1966 is de structuur van morfine opgehelderd en opgenomen in de Nederlandse Farmacopee. Daarnaast bestond de monografie uit hoofdzakelijk identiteitstesten en enkele algemene testen op verwante verbindingen. Vanaf 1969 werd morfine beschreven in de Europese Farmacopee. Tot 2005 is deze monografie slechts op enkele kleine, meestal om arbotechnische redenen, punten aangepast (*bitter taste* vervallen, oplosbaarheid in chloroform, ether vervallen, titratie met kwikacetaat vervangen).

Met betrekking tot het volksgezondheidsbelang is:

- in 1926 een maximale dagelijkse dosering toegevoegd;
- in 1981 een eis voor *appearance of solution* toegevoegd;
- in 2005 de algemene DLC-test op verwante verbindingen vervangen door een specifieke HPLC-methode en zijn de eisen voor verwante verbindingen aangescherpt in relatie tot de toxiciteit en de dagelijkse dosering.

Op dit moment speelt hoofdzakelijk het up-to-date houden van de monografie in relatie tot de mogelijke aan- en afwezigheid van onzuiverheden. In morfine kunnen, afhankelijk van het productieproces, dertien onzuiverheden voorkomen. De vraag is of deze onzuiverheden allemaal gelimiteerd moeten worden op basis van de toxiciteit of dat de limieten gebaseerd moeten zijn op basis van GMP en batchanalyseresultaten. Vanwege het ontbreken van toxiciteitsgegevens worden de limieten nu over het algemeen gesteld op basis van GMP en analyseresultaten van recent geproduceerde batches.

Tabel B2.1 Ontwikkeling in de monografie van morfine.

	Ph. Ned. 1926-1966	Ph.Eur., vol. I editie 1969	Ph.Eur. 2 editie 1981	Ph.Eur. 3 editie 1997	Ph.Eur. 4 editie 2002	Ph. Eur. 5 editie 2005	Ph. Eur. 6 editie 2008
DEFINITION	85.5 – 87.0%	≥ 98,0% (as dried substance)	98,0 – 101,0%	98,0 – 101,0%	98,0 – 101,0%	98,0 – 102,0%	98,0 – 102,0%
CHARACTERS	Kleur- en reukloos, bitter smakende, zijdeglanzende kristalnaaldjes, die gewoonlijk tot lichte, witte, vierkante blokjes verenigd zijn.	- colourless silky crystals/ crystalline powder or cubical white masses; - bitter taste; - solubility in 24 parts water, 100 parts alcohol, 20 parts glycerol, practically insoluble in ether/chloroform - specific optical rotation (–110° to –115°)	- white or almost white crystalline powder or colourless silky crystals or cubical masses; - bitter taste -soluble in water and glycerol; slightly soluble in alcohol, practically insoluble in chloroform and ether.	- white or almost white crystalline powder or colourless silky crystals or cubical masses; - soluble in water and glycerol; slightly soluble in alcohol, practically insoluble in chloroform and ether.	- white or almost white crystalline powder or colourless silky crystals or cubical masses - soluble in water and glycerol; slightly soluble in alcohol, practically insoluble in ether	- white or almost white crystalline powder or colourless silky needles or cubical masses, efflorescent in a dry atmosphere; - soluble in water and glycerol , slightly soluble in alcohol ethanol (96%), practically insoluble in toluene.	- white or almost white crystalline powder or colourless silky needles or cubical masses, efflorescent in a dry atmosphere; - soluble in water slightly; - soluble in ethanol (96%); - practically insoluble in toluene.

	Ph. Ned. 1926-1966	Ph.Eur., vol. I editie 1969	Ph.Eur. 2 editie 1981	Ph.Eur. 3 editie 1997	Ph.Eur. 4 editie 2002	Ph. Eur. 5 editie 2005	Ph. Eur. 6 editie 2008
IDENTIFICATION	a) kleurt met salpeterzuur rood; b) kleurt met ijzerchloride blauw; c) test op chloride.	A) - test op alkaloïde - test op chlorides; B) kleurreactie; C) kleurreactie; D) kleurreactie.	a) test op alkaloïde; b) test op chlorides; c) kleurreactie; d) kleurreactie; e) kleurreactie; f) <i>specific absorption in water at 250 – 350 nm;</i> g) <i>specific absorption in NaOH at 265-350 nm.</i>	A) test op alkaloïde B) test op chlorides C) kleurreactie D) kleurreactie E) kleurreactie F) specific absorption in water at 250 – 350 nm G) specific absorption in NaOH at 265 – 350 nm	A) test op alkaloïde; B) test op chlorides; C) kleurreactie; D) kleurreactie; E) kleurreactie; F) specific absorption in water at 250 – 350 nm; G) specific absorption in NaOH at 265 – 350 nm.	First identification: <i>A, E</i> Second identification: <i>B,C,D,E</i> A) IR; B) specific absorption in water at 250 – 350 nm and specific absorption in NaOH at 265 – 350 nm; C) kleurreactie; D) test op alkaloïde; E) test op chlorides.	First identification: A, E Second identification: B,C,D,E A) IR; B) specific absorption in water at 250 -350 nm and specific absorption in NaOH at 265 – 350 nm; C) kleurreactie; D) test op alkaloïde; E) test op chlorides.
TEST							
- SOLUTION S	Oplossing (1 – 30)	0,5 g/ 25 ml	0,50 g/25,0 ml	0,50 g/ 25,0 ml	0,50 g/ 25,0 ml	0,50 g/ 25,0 ml	0,50 g/ 25,0 ml
- APPEARANCE OF SOLUTION	Helder		<i>Clear and ≤ Y₆ or BY₆</i>	Clear and ≤ Y ₆ or BY ₆	Clear and ≤ Y ₆ or BY ₆	Clear and ≤ Y ₆ or BY ₆	Clear and ≤ Y ₆ or BY ₆
- ACIDITY/ALKALINITY	Oplossing (1-30) reageert neutraal en zwak zuur.	≤ 0,2 ml	≤ 0,2 ml	≤ 0,2 ml	≤ 0,2 ml	≤ 0,2 ml	≤ 0,2 ml
- SPECIFIC OPTICAL ROTATION			-110° to -115°	-110° to -115°	-110° to -115°	-110° to -115°	-110° to -115°

	Ph. Ned. 1926-1966	Ph.Eur., vol. I editie 1969	Ph.Eur. 2 editie 1981	Ph.Eur. 3 editie 1997	Ph.Eur. 4 editie 2002	Ph. Eur. 5 editie 2005	Ph. Eur. 6 editie 2008
- FOREIGN ALKALOIDS	- Oplossing met natronloog helder en bij verwarming geen damp die op lakmoes alkalisch reageert. - Oplossing met ether, filtreren en filtraat verdampen geeft geen weegbare rest. - Geen reactie met zwavelzuur.	≤ B4	≤ B4				
- MECONATE		No red color.	0.2%	0,2%	0,2%	0,2%	
- LOSS ON DRYING	12,5 – 14,5%	12,0-15,0% (130°C)	12,0 – 15,0% (130°C)	12,0 – 15,0% (130°C)	12,0 – 15,0% (130°C)	12,0 – 15,0% (130°C)	
- WATER						12,5 – 15,5%	12,5 – 15,5%
- SULPHATED ASH	Na verbranden mag geen rest achterblijven.	≤ 0,1%	≤ 0,1%	≤ 0,1%	≤ 0,1%	≤ 0,1%	≤ 0,1%

	Ph. Ned. 1926-1966	Ph.Eur., vol. I editie 1969	Ph.Eur. 2 editie 1981	Ph.Eur. 3 editie 1997	Ph.Eur. 4 editie 2002	Ph. Eur. 5 editie 2005	Ph. Eur. 6 editie 2008
- RELATED SUBSTANCES	Neerslagreactie: - apomorphine	Neerslagreactie: - apomorphine	TLC: - <i>codeine</i> : ≤ 1%; - <i>any other</i> : ≤ 1%.	TLC: - codeine: ≤ 1%; - any other: ≤ 1%.	TLC: - codeine: ≤ 1% - any other: ≤ 1%	HPLC: - <i>pseudomorphine</i> ≤ 0,4%; - <i>codeine</i> ≤ 0,2%; - <i>oripavine</i> ≤ 0,2%; - <i>hydroxymorphine</i> ≤ 0,2%; - <i>any other impurity</i> ≤ 0,2%; - <i>total impurities</i> ≤ 1,0%; - <i>disregard</i> ≤ 0,05%.	HPLC: - pseudomorphine ≤ 0,4%; - <i>codeine</i> ≤ 0,2% - oripavine ≤ 0,2% - <i>hydroxymorphine</i> ≤ 0,2% - <i>morphinone</i> 0,2% - any other impurity ≤ 0,2% - total impurities ≤ 1,0% ; - disregard ≤ 0,05%.
ASSAY	titratie	Non-aqueous titration met perchloorzuur.	Non-aqueous titration met perchloorzuur.	Non-aqueous titration met perchloorzuur.	Non-aqueous titration met perchloorzuur.	Potentiometrische titratie met NaOH.	Potentiometrische titratie met NaOH.
Transparency statement					<i>A. codeine</i> <i>B. pseudomorphine</i> <i>C. morphine N-oxide</i> <i>D. meconic acid.</i>	A. codeine; B. pseudomorphine C. oripavine <i>D. 10-hydroxymorphine</i> <i>E. morphinone</i>	A. codeine; B. pseudomorphine C. oripavine D. 10-hydroxymorphine E. morphinone <i>F. morphine N-oxid.</i>
Storage			<i>Airtight container, protected from light.</i>	<i>Airtight container, protected from light.</i>	<i>Airtight container,</i> Protected from light.	<i>Protected from light.</i>	<i>Protected from light.</i>

Bijlage 3 Morfine: huidige monografie

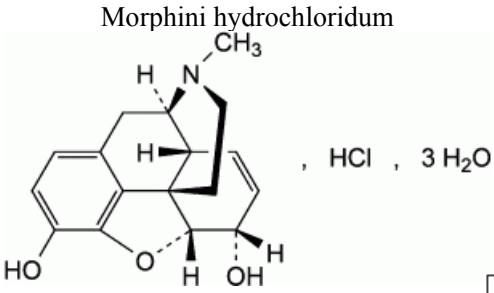
Hieronder is de huidige monografie van morfine hydrochloride opgenomen. In Bijlage 2 is toegelicht hoe deze in de loop der tijd tot stand is gekomen.

In de kantlijn van de monografie is een toelichting opgenomen naar analogie van de Key to monographs die in Pharmeuropa is opgenomen. Hierin worden verschillende onderdelen van de monografie uitgelegd of er wordt verwezen naar de locatie waar de lezer meer informatie kan vinden over dit specifieke onderdeel van de monografie.

04/2008:0097

MORPHINE HYDROCHLORIDE

Morphini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}ClNO_3 \cdot 3H_2O$

[6055-06-7]

CAS
nummer

Chemische
naam volgens
IUPAC naamge-
vingsregels

M_r 375.8

Versie
datum

Referentie-
nummer

DEFINITION
 7,8-Didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α -diol hydrochloride trihydrate.
Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS
Appearance: white or almost white, crystalline powder or colourless, silky needles or cubical masses, efflorescent in a dry atmosphere.
Solubility: soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in toluene.

IDENTIFICATION
First identification: A, E.
Second identification: B, C, D, E.

Zie 'General Notices' voor
uitleg 1^e en 2^e identificatietests

A. Infrared absorption spectrophotometry ([2.2.24](#)).
Comparison: [morphine hydrochloride CRS](#).

Referentiestandaarden; te
bestellen via EDQM

B. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry ([2.2.25](#)).
Solution A. Dissolve 25.0 mg in [water R](#) and dilute to 25.0 ml with the same solvent.
Test solution (a). Dilute 10.0 ml of solution A to 100.0 ml with [water R](#).
Test solution (b). Dilute 10.0 ml of solution A to 100.0 ml with [0.1 M sodium hydroxide](#).
Spectral range: 250-350 nm for test solutions (a) and (b).
Absorption maximum: at 285 nm for test solution (a); at 298 nm for test solution (b).

Specific absorbance at the absorption maximum: 37 to 43 for test solution (a); 64 to 72 for test solution (b).

- C. To about 1 mg of powdered substance in a porcelain dish add 0.5 ml of [sulphuric acid-formaldehyde reagent R](#). A purple colour develops and becomes violet.
- D. It gives the reaction of alkaloids ([2.3.1](#)).
- E. It gives reaction (a) of chlorides ([2.3.1](#)).

Referentie naar
algemeen
hoofdstuk

Zie H4 Ph. Eur.
voor Reagentia

TESTS

Solution S. Dissolve 0.500 g in [carbon dioxide-free water R](#) and dilute to 25.0 ml with the same solvent.

Appearance of solution. Solution S is clear ([2.2.1](#)) and not more intensely coloured than reference solution Y₆ or BY₆ ([2.2.2, Method II](#)).

Acidity or alkalinity. To 10 ml of solution S add 0.05 ml of [methyl red solution R](#). Not more than 0.2 ml of [0.02 M sodium hydroxide](#) or [0.02 M hydrochloric acid](#) is required to change the colour of the indicator.

Specific optical rotation ([2.2.7](#)): – 110 to – 115 (anhydrous substance), determined on solution S.

► **Related substances.** Liquid chromatography ([2.2.29](#)).

Test solution. Dissolve 0.125 g of the substance to be examined in a 1 per cent V/V solution of [acetic acid R](#) and dilute to 50 ml with the same solution.

Reference solution (a). Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with a 1 per cent V/V solution of [acetic acid R](#). Dilute 2.0 ml of this solution to 10.0 ml with a 1 per cent V/V solution of [acetic acid R](#).

Reference solution (b). Dissolve 5 mg of [morphine for system suitability CRS](#) (containing impurities B, C, E and F) in a 1 per cent V/V solution of [acetic acid R](#) and dilute to 2 ml with the same solution.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: [end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R](#) (5 μ m);
- temperature: 35 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: 1.01 g/l solution of [sodium heptanesulphonate R](#) adjusted to pH 2.6 with a 50 per cent V/V solution of [phosphoric acid R](#);
- mobile phase B: [methanol R](#);

Zie www.edqm.eu
voor meer informatie
(Knowledge
database)

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 – 2	85	15
2 – 35	85 → 50	15 → 50
35 – 40	50	50

Flow rate: 1.5 ml/min.

Detection: spectrophotometer at 230 nm.

Injection: 10 μ l.

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with [morphine for system suitability CRS](#) and the chromatogram obtained with reference solution (b) to identify the peaks due to impurities B, C, E and F.

Relative retention with reference to morphine (retention time = about 12.5 min): impurity F = about 0.95; impurity E = about 1.1; impurity C = about 1.6; impurity B = about 1.9.

System suitability: reference solution (b):

- *peak-to-valley ratio*: minimum 2, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity F and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to morphine.

Limits:

- *correction factors*: for the calculation of content, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity B = 0.25; impurity C = 0.4; impurity E = 0.5;
- *impurity B*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.4 per cent);
- *impurities C, E*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);
- *any other impurity*: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.2 per cent);
- *total*: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (1.0 per cent);
- *disregard limit*: 0.25 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph

[Substances for pharmaceutical use \(2034\)](#) do not apply. ◀

Water (2.5.12): 12.5 per cent to 15.5 per cent, determined on 0.10 g.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.300 g in a mixture of 5 ml of [0.01 M hydrochloric acid](#) and 30 ml of [ethanol \(96 per cent\) R](#). Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using [0.1 M sodium hydroxide](#). Read the volume added between the 2 points of inflexion.

1 ml of [0.1 M sodium hydroxide](#) is equivalent to 32.18 mg of $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

STORAGE

Protected from light.

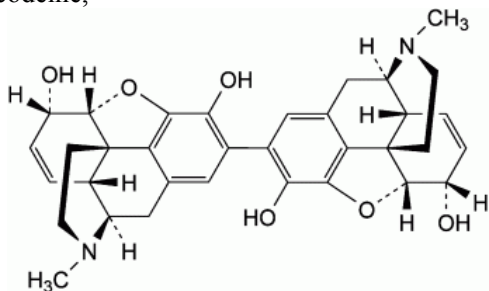
IMPURITIES

Specified impurities: ▶ B, C, E. ◀

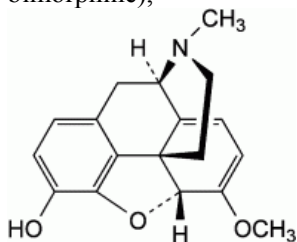
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph [Substances for pharmaceutical use \(2034\)](#). It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also [5.10. Control of impurities in substances for pharmaceutical use](#)): ▶ A, D, F. ◀

Tussen de pijltjes staan (in de html versie van de Ph. Eur.) de wijzigingen ten opzichte van de vorige versie.

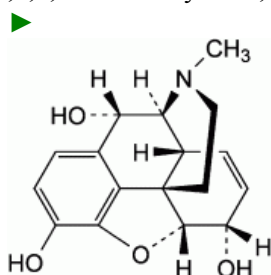
A. codeine,



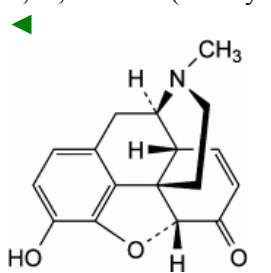
- B. 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5 α :4',5' α -diepoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-3,3',6 α ,6' α -tetrol (2,2'-bimorphine),



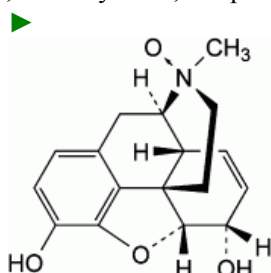
- C. 6,7,8,14-tetrahydro-4,5 α -epoxy-6-methoxy-17-methylmorphinan-3-ol (oripavine),



- D. 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α ,10 α -triol (10*S*-hydroxymorphine),



- E. 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-one (morphinone),



- F. (17*S*)-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-17-methylmorphinan-3,6 α -diol 17-oxide (morphine *N*-oxide).

Bijlage 4 Glycerine: de Ph. Eur. en de volksgezondheid

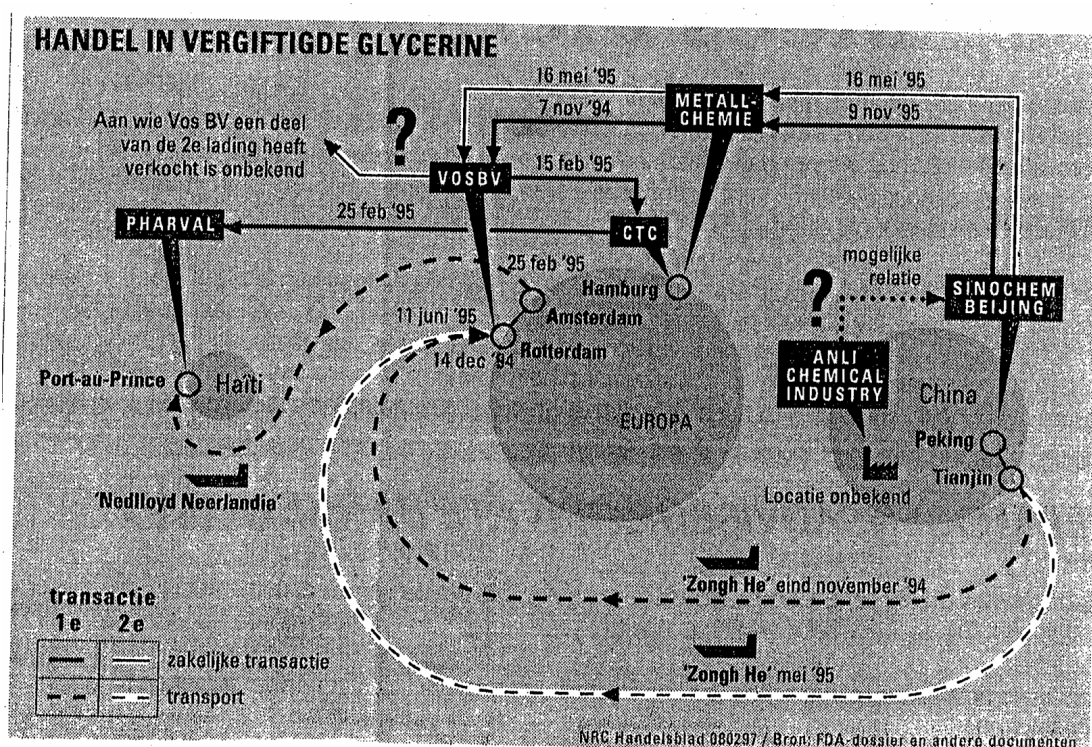
Al tientallen jaren wordt glycerine regelmatig vervuild aangetroffen met het goedkopere maar voor de mens veel giftiger diethyleenglycol (zie literatuuroverzicht). Glycerine en diethyleenglycol zijn beide transparante, kleurloze, viskeuze vloeistoffen waardoor ze vrij gemakkelijk onderling kunnen worden verwisseld. Inname van diethyleenglycol kan een fatale, onherstelbare beschadiging van de nieren tot gevolg hebben en leiden tot een levenslange dialyse. Glycerine wordt veelal door afsplitsing (verzeping) uit plantaardige en dierlijke vetten gemaakt.



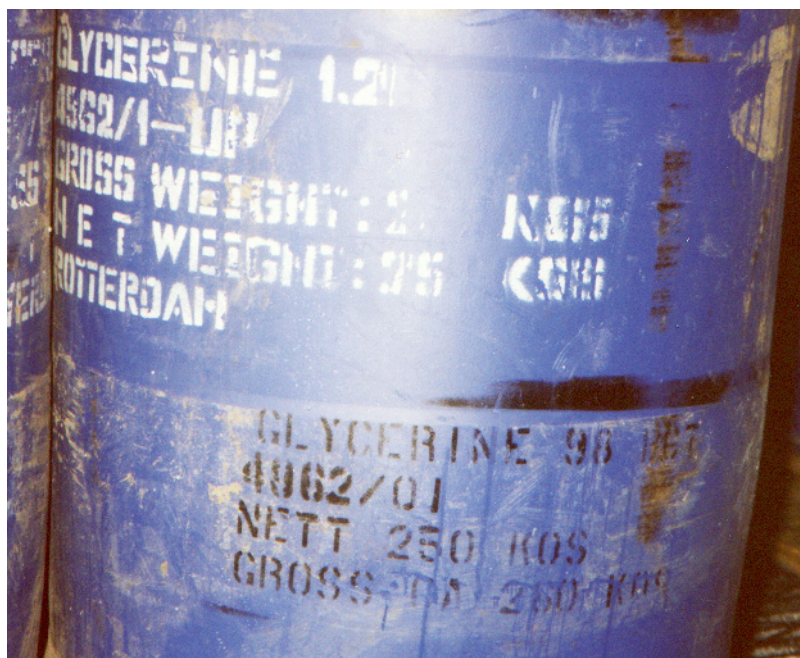
Figuur B4.1 Bemonstering vervuilde glycerine (foto: M. Moester)

De grondstof glycerine kent naast het gebruik als oplosmiddel in farmaceutische producten (o.a. in zachte gelatine capsules, oordruppels, zetpillen, dranken), tal van toepassingen in voedingsmiddelen (o.a. ijs, jam, likeur), cosmetica (o.a. tandpasta, crèmes, lotions) en tabak (ter bevochtiging). Daarnaast kan er nitroglycerine mee worden gemaakt. Deze productgroepen vallen niet allemaal onder dezelfde regelgeving; waar de Geneesmiddelenwet eist dat grondstoffen dienen te voldoen aan de kwaliteitseisen van de Europese Farmacopee, geldt dit niet voor bijvoorbeeld de Tabakswet en de regelgeving voor cosmetica. Tot het moment dat het uiteindelijke product waarin de grondstof verwerkt wordt bekend is, kan glycerine vrij verhandeld worden, zonder dat er specifieke kwaliteitseisen aan worden gesteld. Deze handel kan over vele schijven gaan; van de producent via diverse tussenhandelaren naar de uiteindelijke gebruiker. Omdat het niet verplicht is de herkomst van een grondstof gedurende deze transacties aan de volgende afnemer bekend te maken, is bij de uiteindelijke levering aan een farmaceutische firma de herkomst en de kwaliteit niet altijd meer te traceren. Vanaf

In 1995 zijn in Haïti 86 doden gevallen door een met diethyleenglycol verontreinigde partij glycerine die in een hoestdrank was verwerkt. Vergelijkbare situaties hebben zich vaker voorgedaan, meestal door een geheel ontbrekende of gebrekkige kwaliteitscontrole. In bovenstaand voorbeeld was de grondstof afkomstig uit China en via tussenhandelaren in Rotterdam, Amsterdam en Hamburg in Haïti terechtgekomen. Zie onderstaand schema van de gevolgde handelsroute.



Omdat de vaten waarin de glycerine werd vervoerd de aanduiding: “Glycerine USP” (eerste partij) en “Glycerine-1.26-UP” (tweede partij) waren voorzien is een vergelijking gemaakt met de eisen die de United States Pharmacopoeia (USP) en de European Pharmacopoeia (EP) aan de kwaliteit van deze farmaceutische grondstof stellen. Op basis van een aerometrische dichtheidsbepaling, die ergens in het traject China -> Nederland -> Duitsland moet zijn uitgevoerd is de conclusie getrokken dat de vaten glycerine met een gehalte van 98% zouden bevatten (zie figuur B4.3). Waarschijnlijk is hierbij gebruik gemaakt van zgn. glycerine/water tabellen waarbij aan de hand van de waarde voor de brekingsindex of relatieve dichtheid het gehalte aan glycerine kan worden afgelezen. Het gebruik van deze tabellen is natuurlijk alleen geoorloofd wanneer zeker is dat het mengsel uitsluitend uit zuivere glycerine en water bestaat.



Figuur B4.3 Een van de bemonsterde glycerine vaten.

De eisen die de USP en de EP aan de zuiverheid van glycerine voor medicinaal gebruik stellen zijn nagenoeg gelijk, **behalve** t.a.v. de volgende parameters:

Farmacopee, versie	USP XXIII, 1995	EP, 3 ^e editie, 1997
Titel monografie	Glycerin	Glycerol
Identiteit	IR: conform referentie	A) brekingsindex: 1,470–1,4750 nD B) IR: conform referentie C) kleurreactie (CrIII) D) acroleïne vorming + Nessler reactie Identificatie: A + B, of A + C + D
Zuiverheid	Dichtheid: $\Rightarrow 1,249 \text{ g/cm}^3$ Water: geen eis	geen eis $\leq 2,0\%$
Gehalte	95,0-101,0%	98,0-101,0%

Opvallend is dat de USP voor de identificatie genoeg neemt met alleen een Infrarood (IR)-spectrum en dat de EP dat uitsluitend toestaat in combinatie met het bepalen van de brekingsindex. Verder valt op dat de USP de relatieve dichtheid laat bepalen, terwijl de EP daar geheel van afziet. Voor de bepaling van het gehalte wordt zowel in de USP als in de EP gebruik gemaakt van een niet-selectieve bepaling (een titratie berustend op de Malaprade reactie). Een voor een farmacopee niet ongebruikelijke gang van zaken die acceptabel is wanneer de monografie van adequate en specifieke zuiverheidstesten is voorzien.

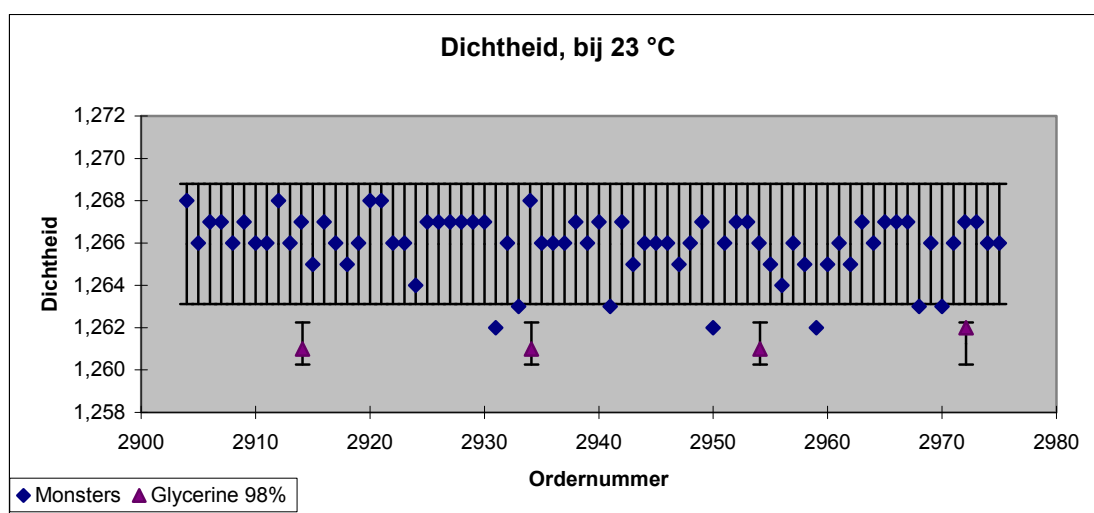
In de periode september 1996 t/m maart 1997 is het Laboratorium voor Geneesmiddelenonderzoek (LGO) van het RIVM betrokken geweest bij de analyse van een partij glycerine die was aangetroffen in de haven van Rotterdam en zou worden verscheept naar Haïti. Het betrof een onderzoek dat in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ) werd uitgevoerd n.a.v. de alarmerende berichten van de Food and Drug Administration (FDA), USA, dat het om vergiftigde glycerine zou gaan.

M.b.v. een aantal conventionele, natchemische analysetechnieken (DLC, GC, IR, optische rotatie en titraties) werd de globale samenstelling van de 72 monsters vastgesteld (het globale gehalte van de verschillende componenten is op hele tientallen afgerond en weergegeven in % m/m):

	<u>Globaal</u> (n=72)	<u>Serie 1</u> (n=65)	<u>Serie 2</u> (n=7)
- glycerol	10	7,7	7,7
- sacharose	30	29,5	26,4
- sorbitol	20	20,0	20,0
- diethyleenglycol	20	19,0	13,9
- water	20	22,4	24,3

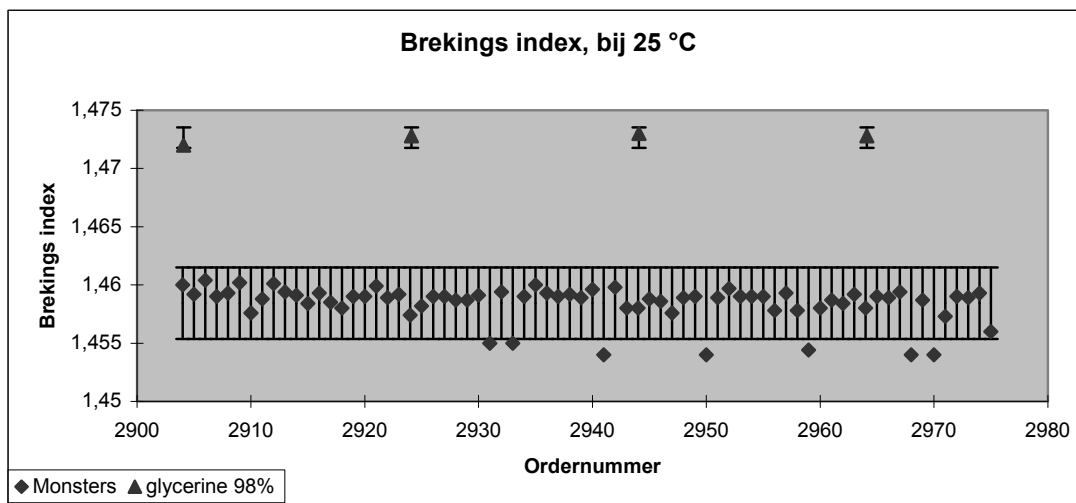
relatieve dichtheid	1,2660 g/cm ³ , bij 23 °C.
brekingsindex	1,4584 nD, bij 25 °C.

De relatieve dichtheid bleek een niet-discriminerende parameter te zijn (zie figuur B4.4); de referentie substantie (glycerine 98%) en alle 72 monsters bleken te voldoen aan de eis die de USP stelt ($\Rightarrow 1,249 \text{ g/cm}^3$).



Figuur B4.4 Dichtheid van de monsters vervuilde glycerine. Individuele uitslagen voor de relatieve dichtheid met het 2S (standaarddeviatie)-interval rond de gemiddelde waarde (n=72). De waarde voor de referentiestandaard (glycerine 98%) is viermaal bepaald en eveneens met het 2S-interval aangegeven.

De brekingsindex bleek daarentegen wel discriminerend te zijn. De referentie substantie (glycerine 98%) ligt fraai tussen de limieten die de EP stelt (1,470-1,4750 nD), terwijl alle 72 monsters daar overduidelijk niet aan voldeden (zie figuur B4.5). Tevens bleek dat 7 van de 72 monsters, zowel tav. de brekingsindex als tav. de relatieve dichtheid buiten het 2S(standaarddeviatie)-interval rond het gemiddelde (n=72) vielen. De samenstelling van deze 7 monsters (serie 2) bleek op een aantal punten af te wijken van die van de overige 65 monsters (serie 1), zie ook het bovenstaand overzicht.



Figuur B4.5 Brekingsindex van de monsters vervuilde glycerine. Individuele uitslagen voor de brekingsindex met het 2S (standaarddeviatie)-interval rond de gemiddelde waarde (n=72). De waarde voor de referentiestandaard (glycerine 98%) is viermaal bepaald en eveneens met het 2S-interval aangegeven.

Uit de resultaten van het onderzoek werd geconcludeerd dat een productiefout niet erg waarschijnlijk was, aangezien in het mengsel componenten zijn aangetroffen die niet bij de normale productie van glycerine zijn betrokken of kunnen ontstaan (bijv. diethyleenglycol). Hoewel een technisch gebruik van deze partij glycerine niet kan worden uitgesloten (het zou een basismengsel voor de verfindustrie kunnen zijn) is het wel opmerkelijk dat, behalve het diethyleenglycol, alle overige componenten gebruikelijke bestanddelen zijn van een oraal aan mensen toe te dienen oplossing. De aanduiding “technische glycerine” is echter misleidend omdat ook aan deze kwaliteit strenge kwaliteitseisen t.a.v. gehalte en zuiverheid worden gesteld (zie eisen British Standard BS 5711 = ISO 1614 en aanhangende documenten waarin eisen worden gehanteerd die niet minder streng zijn dan die aan glycerine voor medicinaal gebruik worden gesteld). Het lijkt er dus op dat het bij deze partij glycerine om een mengsel gaat dat bewust is samengesteld, zodanig dat de dichtheid op een bepaalde waarde is gebracht, die toevalligerwijze(?) overeenkomt met de eis ($> 1,26$) van de USP.

De monografie van de EP bleek geschikt om de inferieure kwaliteit van deze glycerine te ontmaskeren. Wanneer de partij conform deze monografie zou zijn getest dan was deze partij nooit vrijgegeven voor het gebruik in geneesmiddelen. Ten einde de monografie ook voor de toekomst te wapenen voor onzuivere glycerine partijen met mogelijk een lager, maar eveneens giftige concentratie aan diethyleenglycol, is de monografie uitgebreid met een specifieke limiettest op deze verbinding.

Literatuur:

1. “Taste of raspberries, taste of death. The 1937 Elixir Sulfanilamide incident”, Carol Ballentine, (www.fda.gov/oc/history/elixir.html), geraadpleegd 22 juli 2008).
2. “Revised glycerin monograph announced to combat contamination”, Nick Taylor, In-PharmaTechnologist, 19 maart 2008 (www.in-pharmatechnologist.com/news/printNewsBis.asp?id=84082)
3. “Chinese toothpaste in Canada found to contain diethylenen glycol”, warning Health Canada, June 29, 2007 (www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2007/2007_80-eng.php), geraadpleegd 21 december 2008

4. "To test or not to test? The glycerin debate", Katrina Megget, In-PharmaTechnologist, 14 juni 2007 (www.in-pharmatechnologist.com/news/printNewsBis.asp?id=77393).
5. "Warning: Toothpaste from China", Consumer update, June 4, 2007 (www.fda.gov/consumer/updates/toothpaste060107.htm), geraadpleegd 21 december 2008.
6. "From China to Panama, a trail of poisoned medicine", Walt Bogdanich en Jake Hooker, New York Times 6 mei 2007 (www.nytimes.com/2007/05/06/world/06poison.html).
7. "Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998", Jagvir Singh et al., Bulletin of the WHO, 2001, 79 (2), 88-95.
8. "The Haitian Diethylene Glycol Poisoning tragedy: a dark wood revisited", Alan D. Woolf, JAMA. 1998; 279 (15): 1215-1216.
9. "Dodelijke leveranties", Hans Buddingh, NRC 8 februari 1997.
10. "Fatalities associated with ingestion of Diethylene Glycol-contaminated Glycerin used to manufacture acetaminophen syrup – Haiti, November 1995-June 1996", CDC, Weekly August 2, 1996 / 45(30);649-650 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00043194.htm).

Bijlage 5 Cijfers betreffende de bijdragen van de diverse lidstaten

Tabel B5.1 geeft een overzicht van de experts die de diverse lidstaten van de Raad van Europa leveren aan de expertgroepen en de ad-hocwerkgroepen. Hierbij is gekeken naar het aantal opgevulde plaatsen in de groepen. Het kan hierbij voorkomen dat één persoon meerdere posities vervult. Het aantal posities kan daarom hoger zijn dan het aantal personen. Zie hoofdstuk 2, Tabel 2.1 voor een verklaring van de afkortingen voor de genoemde landen.

Tabel B5.1 Aantal vervulde posities van experts en specialisten per lidstaat vergeleken met vertegenwoordigers in de Raad van Europa (11, 15)

Land	Posities expert-groepen ¹	Posities werk-groepen ²	Totaal vervulde posities ³	Percentage van totaal posities ⁴	Aantal leden delegatie RvE ⁵	Percentage van som delegaties RvE (%) ⁶
F	33	41	74	13,2%	18	7%
D	24	46	70	12,5%	18	7%
CH	24	36	60	10,7%	6	2%
GB	22	30	52	9,3%	18	7%
NL	21	19	40	7,1%	7	3%
I	17	21	38	6,8%	18	7%
S	13	21	34	6,0%	6	2%
E	19	12	31	5,5%	12	5%
B	14	9	23	4,1%	7	3%
A	12	9	21	3,7%	6	2%
DK	11	6	17	3,0%	5	2%
P	11	4	15	2,7%	7	3%
TR	7	5	12	2,1%	12	5%
N	10	1	11	2,0%	5	2%
RTC	8	1	9	1,6%	7	3%
SLO	6	3	9	1,6%	3	1%
H	6	2	8	1,4%	7	3%
CRO	5	2	7	1,2%	5	2%
FIN	5	1	6	1,1%	5	2%
IRL	3	2	5	0,9%	4	2%
PL	3	2	5	0,9%	12	5%
SRB	4	0	4	0,7%	7	3%
GR	3	0	3	0,5%	7	3%
L	2	0	2	0,4%	3	1%
ZES	2	0	2	0,4%	3	1%
BG	1	0	1	0,2%	6	2%
CY	0	1	1	0,2%	3	1%
RSL	1	0	1	0,2%	5	2%
ZLI	0	1	1	0,2%	4	2%
BOS	0	0	0	0%	5	2%
EU	0	0	0	0%	-	-

Land	Posities expert-groepen ¹	Posities werk-groepen ²	Totaal vervulde posities ³	Percentage van totaal posities ⁴	Aantal leden delegatie RvE ⁵	Percentage van som delegaties RvE (%) ⁶
GBY	0	0	0	0%	3	7%
IS	0	0	0	0%	3	7%
ME	0	0	0	0%	3	7%
R	0	0	0	0%	10	7%
RMA	0	0	0	0%	3	7%
ZLE	0	0	0	0%	3	7%
totaal	287	275	562	100%	241	100%

¹ Som vervulde posities in expertgroepen weergegeven per lidstaat (NL: 21).

² Som vervulde posities in ad hoc werkgroepen (NL: 19).

³ Totaal vervulde posities in expertgroepen en ad hoc werkgroepen (NL: 21 + 19 = 40).

⁴ Nationale totaal uitgedrukt in percentage ten opzichte van het totaal aantal posities: (totaal per land / totaal aantal posities [562]) * 100% (NL: 40/562 * 100% = 7,1%)

⁵ Aantal leden van de nationale delegatie in de Raad van Europa (NL: 7).

⁶ Nationale totaal uitgedrukt in percentage ten opzichte van het totaal aantal posities: (aantal leden delegatie / totaal leden van de genoemde landen [241]) * 100% (NL: 7/241 * 100% = 3%).

In Tabel B5.2 is een overzicht gegeven van de werkgroepen die in december 2007 actief waren. Hierbij is aangegeven in welke werkgroepen Nederland een vertegenwoordiger leverde en in welke functie (voorzitter, expert of specialist) deze aanwezig was.

Tabel B5.2 Overzicht posities Nederlandse vertegenwoordigers in december 2007 (15)

Werkgroepen		Nederlandse vertegenwoordiging		
Code	Naam groep	vz	exp	spec
Expertgroepen				
1	Biologicals methods and statistical analysis	X	-	-
6	Biological substances	X	-	X
6B	Human blood and blood products	-	X	X
7	Antibiotics	-	X	-
9G	Medicinal gases	-	X	-
10A	Organic chemistry	-	X	-
10B	Organic chemistry - synthetic products	-	X	-
10C	Organic chemistry - synthetic products	-	X	-
10D	Organic chemistry - synthetic products	-	X	-
11	Organic chemistry - natural products	-	X	-
12	Galenical products	-	X	-
13A	Phytochemistry A	-	X	-
13B	Phytochemistry B	-	X	-
13H	Fatty oils and derivatives	-	X	-
14	Radioactive compounds	-	X	-
15	Sera and vaccines	-	X	X
15V	Veterinary sera and vaccines	-	X	-
P4	Procedure 4	X	-	-

Werkgroepen		Nederlandse vertegenwoordiging		
Code	Naam groep	vz	exp	spec
Ad-hocwerkgroepen				
ALG	Allergens	-	nvt	X
BET	Bacterial endotoxins test	-	nvt	-
BOT	Botulinum toxin	-	nvt	-
CEL	Cellulose ethers	-	nvt	X
CND	Conductivity	-	nvt	-
CRB	Carbohydrates	-	nvt	X
CST	Chromatographic separation techniques	-	nvt	-
FRC	Functionality related characteristics	-	nvt	X
GEL	Gelatin	-	nvt	-
GLM	Glycan mapping	-	nvt	-
GLS	Glass containers	-	nvt	-
GTP	Gene therapy products	-	nvt	-
HFA	Propellants	-	nvt	-
HM M	Homoeopathic manufacturing methods	-	nvt	X
HOM	Homoeopathic raw materials and stocks	-	nvt	X
INC	Inorganic and organic chemistry	-	nvt	X
INH	Inhalanda	-	nvt	XX
LEC	Lecithins	-	nvt	-
MAB	Monoclonal antibodies	-	nvt	-
MAT	Monocyte activation test	-	nvt	-
MM M	Modern Microbiological Methods	X	nvt	X
MQH	Microbiological Quality of Herbal Drugs	-	nvt	-
MYC	Mycoplasmas	-	nvt	-
NIR	Near infra-red spectrometry	-	nvt	-
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrometry	-	nvt	X
POW	Powder characterisation techniques	-	nvt	-
PRP	Precursors for radiopharmaceutical preparations	-	nvt	-
PST	Pesticides in herbal drugs	-	nvt	-
SRP	Special revision program	-	nvt	X
ST	Standard terms	-	nvt	X
STA	Statistics	-	nvt	X
TCM	Traditional Chinese Medicines	-	nvt	X
VIT	Vitamin A	-	nvt	X
WAT	Water	-	nvt	X
WXT	Water for preparation of extracts	-	nvt	-

Bijlage 6 Aanbevelingen voor verbetering

Hieronder wordt een overzicht gegeven van diverse mogelijke punten voor verbetering van de Europese Farmacopee of de organisatie rond deze farmacopee. De auteurs beogen hiermee een weergave te geven van diverse meningen die uitgesproken zijn tijdens de interviews. Zij onthouden zich van een oordeel over de genoemde zaken.

Inhoudelijk: test parameters, methoden en limieten

Algemeen

- Uit de interviews blijkt dat er terugkerende onduidelijkheid bestaat over de mate waarin onderdelen van een monografie verplicht zijn. Met name voor productmonografieën voor vaccins treedt verwarring op. Hoewel er wel verklarende documenten bestaan, zou de farmacopee hier mogelijk helderder in kunnen zijn.

Test parameters

- Verschil humaan-veterinair (1): Er bestaan verschillen wat betreft de noodzakelijk geachte testen voor humane en veterinaire producten. Een voorbeeld hiervan betreft het testen op *efficacy* van veterinaire vaccins: de keuze om deze test op te nemen wijkt af van de keuze die noodzakelijk gemaakt is voor humane vaccins. Vanuit veterinair perspectief vindt men deze discrepantie niet altijd logisch; overwogen zou kunnen worden om hierin één lijn te trekken.
- Verschil humaan-veterinair (2): De toepassing van een stof kan verschillen tussen humane en veterinaire producten. Carbomeer komt bijvoorbeeld voor als hulpstof in geneesmiddelen voor humaan gebruik. In veterinaire vaccins wordt het echter als adjuvans toegepast, in een veel lagere concentratie dan voor humane producten. De test op benzeen in de monografie voor carbomeer lijkt voor veterinaire toepassing daarom niet relevant, maar is wel verplicht.
- Obsoleete testparameters: Er zijn farmacopeetesten die door gebruikers als obsoleet beschouwd worden. Een voorbeeld hiervan is de test op zware metalen in chemische stoffen. Deze parameter wordt echter vaak geëist, maar een geïnterviewde vermoedt dat juist deze onzuiverheid de minst aangetroffen verontreiniging is. Deze test zou, wat de betrokkenen betreft, daarom niet opgenomen hoeven te worden in de farmacopee.
- Herkomst van onzuiverheden: In de afgelopen jaren is de transparantie wat betreft onzuiverheden verhoogt door toevoeging van structuurformule en namen van door de monografie gedekte onzuiverheden. Geïnterviewden gaven aan hierbij graag ook informatie te willen zien over de herkomst van deze onzuiverheden: of deze afkomstig zijn uit de synthese of een degradatieproduct zijn. Wat betreft stabiliteit zou ook informatie over de degradatiereactie gewaardeerd worden.

Methoden

- Nieuwe technieken (1): Men ervaart soms een kloof tussen de farmacopee en de mogelijkheden die geboden worden door nieuwe technieken. Een vertegenwoordiger uit de industrie stelt vast dat de Europese Farmacopee soms andere prioriteiten heeft dan de industrie: daar waar een firma de voorkeur geeft aan bijvoorbeeld de mogelijkheid om capillaire elektroforese (CE) toe te passen, gaat de Ph. Eur. niet verder dan een HPLC-methode.
- Nieuwe technieken (2): Een ander voorbeeld is de test op pyrogenen (2.6.8) die de Europese Farmacopee eist voor plasmaproducten. Er is, naar mening van een expert, een alternatieve test mogelijk (monocytenactivatietest, MAT) waarvoor geen proefdieren nodig zijn. De expertgroep die zich met deze test bezig houdt, is echter nog niet tot een akkoord gekomen over aanpassing van de huidige Ph. Eur. De betreffende expert pleit ervoor dat firma's in dit soort gevallen zelf meer initiatief zouden moeten nemen en al vóórdat de Ph. Eur. zover is, een dossier indienen met een alternatieve methode.

- Nieuwe technieken (3): Het vervangen van testen in dieren door alternatieven is altijd een langdurige kwestie voor biologicals. Validatie van de nieuwe methode ten opzichte van de oude is lastig. Maar ook het wijzigingen van een uitgangspunt voor een test voor nieuwe vaccins kan tot verwarring leiden. Wanneer een in-vitrotest wel is geaccepteerd voor een nieuw vaccin, geldt dit niet altijd ook voor een bestaand vaccin. De relatie met de klinische werkzaamheid is altijd lastig aan te tonen.
- Uitvoerbaarheid methode (1): De testmethoden in de Ph. Eur. zijn bedoeld voor gebruik door alle organisaties waar geneesmiddelen bereid worden. Het komt soms echter voor dat een methode voor industriële organisaties wel mogelijk is, maar problemen oplevert in de praktijk van een ziekenhuisapothek of openbare apotheek. Voor kleine charges capsules in de openbare apotheek is bijvoorbeeld monografie 2.9.40 Uniformity of dosage units niet uitvoerbaar gezien het aantal te gebruiken capsules. Maar een handleiding hoe hiermee om te gaan ontbreekt.
- Uitvoerbaarheid methode (2): De faciliteiten in ziekenhuisapotheken laten uitvoering van de test op microbiologische zuiverheid van niet-steriele producten niet toe. Hierdoor is men verplicht de test uit te besteden. Naar mening van een betrokkene zijn bovenstaande twee voorbeelden in strijd met het principe van de farmacopee dat een test op locatie uit te voeren dient te zijn. Een andere betrokkene merkt op dat dit mogelijk echter een typisch Nederlands voorbeeld is, gezien het feit dat de toepasbaarheid van de Ph. Eur. voor magistraal bereide producten varieert per land.
- Uitvoerbaarheid methode (3): Men heeft opgemerkt dat nieuwe monografieën inclusief een *efficacy test* bij veterinaire vaccins soms worden gepubliceerd zonder dat de test gevalideerd is op robuustheid. Een genoemde oplossing hiervoor is het invoeren van een pilotfase voor deze *efficacy test*, waarbij getest wordt op uitvoerbaarheid en haalbaarheid van de eisen.
- Achtergrondinformatie bij methode: De achtergrondinformatie over een methode wordt soms als (te) beperkt ervaren. Zo wordt in de Europese Farmacopee geen uitleg gegeven over de mogelijke effecten van nanofiltratie op het kiemgetal van een product, terwijl dit naar verwachting wel beïnvloed wordt. Uitleg hierover zou op prijs gesteld worden.
- Aantal uit te voeren testen: In de farmacopee ontbreekt informatie over het aantal keren dat een test uitgevoerd moet maar ook mag worden om tot een aanvaardbaar gemiddeld gehalte te komen. Aanvullende informatie hierover in de Ph. Eur. zou men handig vinden.
- Statistiek: De toe te passen statistiek op de analyseresultaten wordt ook genoemd als een terugkerend punt van discussie. Men geeft aan behoefte te hebben aan specialisten op dit gebied.
- Universele (HPLC-)methode: In de praktijk van een ziekenhuis is men gewend om voor toxicologische bepalingen gebruik te maken van een universeel HPLC-systeem waarmee een grote verscheidenheid aan verbindingen getest kan worden. Voor analyse van in de Ph.Eur. beschreven stoffen zijn vaak allerlei verschillende methodes nodig. Het zou voor uitvoerende laboratoria handiger zijn om ook in geval van Ph. Eur.-stoffen gebruik te kunnen maken van een universele methode.
- Relevantie cross-validatie: Een eigen methode dient gecrossvalideerd te worden ten opzichte van de farmacopeemethode wanneer de eigen methode als alternatieve methode wordt voorgesteld. Het blijkt echter niet altijd mogelijk te zijn deze cross-validatie volledig uit te voeren, bijvoorbeeld wanneer oude analyseresultaten uitgevoerd met de farmacopeemethode niet meer beschikbaar zijn. Een betrokkene acht deze cross-validatie daarom niet altijd relevant. Overigens merkt men op dat dit probleem niet opgelost kan worden door de Ph. Eur., maar zich meer op het terrein van de registratieprocedure bevindt.

Limieten/eisen

- Interpretatie limieten voor onzuiverheden: Waar de Ph.Eur. een onzuiverheid limiteert op $< 0,5\%$, acht de farmaceutische industrie elke waarde onder deze limiet als aanvaardbaar. Op analysecertificaten is men daarom geneigd het analyseresultaat te vermelden als $< 0,5\%$. De registratieautoriteiten eisen echter dat een firma numerieke getallen overlegt ook al voldoet het gehalte aan de eis. Hierbij constateert men een discrepantie wat betreft interpretatie van de test: is het een limiettest of een kwantitatieve bepaling?
- Significantie limieten: De significantie van een limietwaarde en daarmee de aanvaardbare marge rondom deze limiet zijn niet altijd duidelijk. Men noemde als voorbeeld limieten voor werkzaamheid van vaccins, waarbij een marge van 50-150 eenheden per ml aanvaardbaar zou zijn wanneer de vastgestelde limiet 100 is.
- Te strenge limieten: Een aantal betrokkenen, zowel onder de registratieautoriteiten als bij de firma's, heeft de indruk dat limieten voor onzuiverheden steeds meer ingegeven worden door de technische mogelijkheden dan door veiligheidsaspecten. Hierdoor worden strenge eisen opgenomen in een monografie die mogelijk helemaal niet nodig zijn vanuit volksgezondheidsoogpunt.
- Aangescherpte limieten/invoering nieuwe testmethode: Een nieuwe methode of aangescherpte eis geldt ook voor al lang op de markt zijnde producten die geregistreerd zijn volgens de indertijd geldende regelgeving. In de loop der tijd worden de bijbehorende registratiedossiers aangepast aan de steeds vernieuwde, aangepaste regels. Maar men heeft soms de indruk dat de regelgeving wel erg streng wordt gemaakt in verhouding tot de daadwerkelijke (volksgezondheids)winst van bijvoorbeeld een extra test of aangescherpte eis.
- Limieten voor degradatieproducten: Aansluitend op het punt 'herkomst onzuiverheden' (zie hiervoor) stelt men voor om in de monografie niet alleen limieten voor onzuiverheden op te nemen geldend bij vrijgifte, maar ook limieten aan te geven die gelden na verwerking in een product.
- Eisen preservative efficacy testing: Bij het testen op werkzaamheid van een conserveermiddel volgens de monografie Preservative efficacy testing geeft de Ph. Eur. een differentiatie aan wat betreft de te stellen *acceptance criteria*: optie A en optie B, waarbij B milder is dan A. De registratieautoriteiten blijken in de praktijk echter alleen limitering volgens optie A als aanvaardbaar te beschouwen. Dit is te streng en niet in lijn met Ph. Eur.-eisen, vindt een firma. Over dit specifieke punt neemt een belangenorganisatie contact op met de Europese Farmacopee Commissie.
- Toepasbaarheid limieten: Soms acht men het voldoen aan de monografie in de praktijk niet haalbaar en ook niet nodig. Een voorbeeld van een lopende discussie in dit verband is de eisen aan water dat gebruikt wordt voor thuisdialyse. De monografie voor water is hierop niet ingericht en in feite niet up-to-date, aldus een betrokkene.

Standaarden

- Bewaarcondities chemische referentiestandaarden: Chemische referentiestandaarden worden vaak in de koelkast bewaard, maar de grondstof zelf niet. Hierdoor ontstaat een verschil in watergehalte, wat de analyse kan beïnvloeden. Omdat men niet tot eenduidige resultaten kan komen, kan het nodig zijn terug te vallen op het analysevoorschrift van een leverancier en zelf niet te testen. Men zou echter liever zelf in staat zijn de test uit te voeren. Men heeft behoefte aan meer achtergrondinformatie over deze situatie.
- Standaarden voor biologische tests: Er is opgemerkt dat de keuze van de standaarden voor biologische tests niet duidelijk onderbouwd is in de Ph. Eur. Bij vermoedelijke contaminatie van een industriële ruimte met een onbekende schimmel is onduidelijk of de gekozen teststammen in de monografie representatief zijn voor de mogelijke organismen in de betreffende situatie. De normering is onduidelijk en de effecten van ontwikkelingen en mutaties van de stammen is niet beschreven. Men geeft aan toegang te wensen tot meer achtergrondinformatie om in dergelijke situaties te bepalen of een teststandaard geschikt is.

- Beschikbaarheid referentiestandaarden na vervallen methode: De gehaltebepaling van aminoglycosiden in de Ph. Eur.-test was oorspronkelijk een microbiologische methode; deze is echter in de monografie voor het werkzaam bestanddeel vervangen door een HPLC-methode. Veel firma's passen de methoden uit de monografie ook toe voor het eindproduct. De HPLC-methode voor aminoglycosiden blijkt echter in de praktijk niet goed uitvoerbaar voor het eindproduct. Men geeft daarom de voorkeur aan het handhaven van de oude microbiologische methode. Hierbij is echter het probleem ontstaan dat het EDQM na het vervallen van de microbiologische test, de betrokken referentiestandaarden niet meer levert. Firma's worden nu voor het blok gezet om hetzij een oplossing te vinden voor de referentiestandaarden, hetzij een geheel eigen methode te ontwikkelen en al hun registratiedossiers te updaten. Het ontwikkelen van een methode en herzien van het registratiedossier kost echter veel tijd en geld.
- Harmonisatie van internationale farmacopees: Er bestaan verschillen tussen Ph. Eur. CRS en USP CRS wat betreft gehalten. Het komt voor dat een product getest tegen een Ph. Eur. CRS een ander resultaat heeft dan wanneer getest tegen een USP CRS. Dit geldt met name voor microbiologische bepalingen.

Nomenclatuur

- Indexering van monografieën voor plantenmateriaal: De nomenclatuur van materiaal van plantaardige oorsprong leidt soms tot onduidelijkheid omdat zij is gebaseerd op de generieke naam van de plant. Deze generieke naam is echter niet zo eenduidig vastgelegd als bijvoorbeeld de INN-naam voor chemische stoffen of de Latijnse botanische aanduiding. Het blijkt in de praktijk lastig om de juiste monografie te vinden wanneer de generieke naam onduidelijk of onbekend is. De indexering van monografieën voor plantenmateriaal wordt daarom als mogelijk verbeterpunt aangegeven: bij voorkeur op Latijnse naam.

Organisatorisch

Proces van monografieontwikkeling

- Transparantie: Uit de interviews komt naar voren dat het proces van vaststellen van de definitieve versie van de Ph. Eur. niet zo transparant is als men zou wensen. Men geeft aan dat het vaak onduidelijk is wat er met het geleverde commentaar gedaan is. Er vindt hierover geen terugkoppeling plaats vanuit het EDQM. Het uiteindelijke resultaat wordt pas bekend op het moment van openbare publicatie van de nieuwe editie van de farmacopee. Men zou graag al in een eerder stadium 'individuele' terugkoppeling zien of gedetailleerdere inzage in het besluitvormingsproces willen hebben.
- Besluitvorming werkgroepen: De manier van besluitvorming binnen de werkgroepen ligt niet vast in EDQM-regels. Het besluitvormingsproces varieert daardoor per werkgroep. Men geeft aan dat het hierdoor voor kan komen dat een discussie meerdere malen gevoerd wordt, zelfs na publicatie van een conceptmonografie in Pharmeuropa. Het voorstel uit Pharmeuropa kan dan zelfs alsnog door de werkgroep verworpen worden. Men heeft behoefte aan een helderder besluitvormingsproces waarbij gemaakte afspraken en genomen beslissingen niet altijd opnieuw ter discussie gebracht kunnen worden.
- Doorlooptijd nieuwe of aangepaste teksten: Hoewel een duidelijke verbetering heeft plaatsgevonden in het ontwikkelingsproces van nieuwe of aangepaste monografieën, zijn er toch veel betrokkenen die opmerken dat het proces lang duurt. Voor firma's betekent dit extra werk gedurende de hele overgangperiode dat men afwijkt van de vigerende versie van de Ph. Eur., hoewel dit geen risico voor de volksgezondheid hoeft te betekenen.
- Participatie industrie aan werkgroepen: Er blijkt verschil te bestaan in de toelating van vertegenwoordigers vanuit de industrie bij de diverse expertgroepen. De werkgroepen betreffende veterinaire immunologicals bestaan uitsluitend uit afgevaardigden van de overheid. Men stelt hierbij vraagtekens omdat voor chemische en bio-farmaceutische producten wel mensen vanuit de

industrie lid zijn van de betrokken Ph. Eur. werkgroepen. Men zou hier graag een eenduidiger, transparant beleid zien.

Ph. Eur. versus registratieautoriteiten

- Relatie met EMEA: In de praktijk blijkt de taakverdeling tussen EDQM en EMEA niet altijd helder vast te liggen. Soms is onduidelijk wie welke verantwoordelijkheid heeft. Wanneer beide organisaties met hetzelfde onderwerp bezig zijn, worden in veel gevallen afspraken gemaakt. Een ervaringsdeskundige meldde echter dat bijvoorbeeld de afspraken op het gebied van *advanced therapies* (gentherapie, celtherapie) onduidelijk zijn. Een ander voorbeeld betreft de richtsnoer voor het wisselen van de pyrogenentest naar een alternatieve test. De kwestie betreft vervanging van een farmacopeemethode, maar om het proces te bespoedigen heeft de EMEA hierover een richtsnoer gepubliceerd. Een aspect waar men hier tegenaan loopt is dat de EMEA-richtsnoeren geen wetkracht hebben, terwijl de farmacopee dit wel heeft. Dit kan tot verwarring leiden over de toepassing van richtsnoer en farmacopee. Men pleit daarom voor meer helderheid over de verantwoordelijkheden van EDQM/Raad van Europa en EMEA/Europese Unie.
- Interpretatie registratieautoriteiten: Firma's hebben voor registratie van een product te maken met diverse regelgevers, zoals Ph. Eur., nationale registratieautoriteiten en Europese registratieautoriteiten. De wijze waarop registratieautoriteiten omgaan met de Ph. Eur. bepaalt welke informatie men in het dossier opneemt. Uit de interviews komt naar voren dat de uniformiteit waarmee Europese registratieautoriteiten omgaan met de Ph. Eur. soms te wensen overlaat.
- Contacten met registratieautoriteiten: De wederzijdse informatievoorziening van de Nederlandse registratieautoriteiten, beoordelaars en de Nederlandse Farmacopee Autoriteit is op dit moment niet optimaal geregeld. De indruk bestaat dat informatie vanuit beoordelaars niet altijd doorgegeven wordt aan het Nederlandse farmacopeesecretariaat. Van de andere kant zijn de beoordelaars ook niet altijd op de hoogte van recente ontwikkelingen rond de Ph. Eur..
- Toepassing Ph. Eur. voor geregistreerde producten: Soms is onduidelijk of een nieuwe of gewijzigde Ph. Eur.-tekst ook voor al bestaande producten geldt. Het kan voorkomen dat de Europese Farmacopee Commissie aangeeft dat herhaling van proeven niet nodig is, hoewel registratieautoriteiten soms wel vragen de proeven opnieuw uit te voeren volgens de meest recente normen. Voor klinische studies kan dit echter veel tijd kosten en kan de discussie ontstaan of herhaling werkelijk nodig en gerechtvaardigd is.

Bijlage 7 De ‘ijk-el’ van Goslar

Hierbij een foto van een replica van de ‘ijk-el’ van de stad Goslar (Nedersaksen, Duitsland). Een koperen staaf die op een paal voor het stadhuis op het marktplein is bevestigd. Deze ijk-el is een publieke standaard waarvan de lengte (circa 69 cm) door het bestuur van de stad is vastgesteld en voor iedereen die wil controleren of aan hem/haar het juiste aantal meters stof zijn verkocht, kan worden gebruikt. Elke stad (handelsregio) had zijn eigen el (de lengte van de ellepijp). Zo varieerde de waarde in Nederlandse steden tussen 58,7 en 69,4 cm. In 1725 is de Haagse el als nationale standaard vastgesteld op 69,4 cm.



Figuur B7.1 De ijk-el van Goslar (foto: D. de Kaste).

Bijlage 8 Afscheidsrede van Van Noordwijk

Prof. dr. Jacobus (Bob) van Noordwijk (1920-2008) was één van de eerste Nederlandse vertegenwoordigers bij de Europese Farmacopee Commissie. Vanaf 1964 was hij voorzitter van een expertgroep en hij is drie jaar vice-voorzitter van de commissie geweest. Bij zijn afscheid in 1996 ontving professor Van Noordwijk een gouden medaille voor zijn vele verdiensten. Hieronder een weergave van de rede die hij bij zijn afscheid heeft gehouden: 'Europe'.

Europe

It is the evening of 4 May 1981. For the first time in many decades I shall not be able to take part in the Commemoration of the Dead of World War II in the Netherlands, for I am sitting in the train on my way to Strasbourg. Although the Council of Europe made 5 May into the Day of Europe, that does not prevent it from convening the groups of experts of the European Pharmacopoeia for a meeting on that day like on any other day, and that means for me leaving the Netherlands on the afternoon of 4 May.

The train carries me past Kleve and through Duisburg, places where I was in prison in 1942 on my way to the penitentiary of Bochum after having been sentenced by the 'Supreme German Court in the occupied Dutch territories'. During the transportation from the penitentiary prison in Scheveningen to the German penitentiary prison one was passed on from one prison to the other like a stick in a relay race: a train carriage with cells for four persons into which 14 prisoners were pushed took care of the transportation to the next prison.

I am approaching Cologne - slowly the train passes the station of Cologne-Deutz. That was one of my destinations in the spring of 1942. At that time it was much colder than now. A German prison car brought me and about 20 other prisoners to the 'Klingelpütz', the prison of Cologne. A solid centuries old prison with walls of at least half a metre thick and enough bedbugs to keep one busy in the daytime and to make one go to sleep with trepidation at night. I was there for three days, long enough to hear from the prison barber that the person whose body I had seen being carried across the courtyard at the break of day had been executed.

Due to an administrative error I was even twice in prison in Cologne: I was transported by mistake to the hard labour prison in Rheinbach and I was sent back from there to Cologne the next morning. Again into a cell, this time together with two Ukrainians forced to work in Germany. They were needed no longer on the site where they had been working, and they were stowed in the prison until they would be moved to their next work site.

The train glides on through the valley of the Rhine in the direction of Karlsruhe and Offenburg, where I shall change trains for Strasbourg.

Eight o'clock: at this moment the bells will be tolling in the Netherlands to announce the two minutes of silence - and the images come to life again of the friends and members of the family who were killed in the war: a classmate from the secondary school in The Hague, whom I suddenly saw back in prison: he was shot on the Lüneburgerheide - my eighteen year old cellmate in the 'Orange Hotel' (the nickname of the police prison in Scheveningen where so many members of the resistance movement were imprisoned), condemned to death for carrying messages to Vichy France - the printer from Rotterdam, first condemned to seven months in prison for printing an anti-nazi leaflet and then condemned to death for the same facts - he was taken from our cell at 4 o'clock in the morning, to be executed on the plain of Waalsdorp near The Hague - my wife's uncle, who died shortly after the liberation from the torture he underwent after his arrest - but he did not betray the resistance movement he sheltered in his farm. He has known that the war was over.

'It is worth it to have languished for five years,
Sometimes in revolt, sometimes resigned,
And not one of those who are not yet born
Will ever realize freedom in this way'

was the prediction of the Dutch poet J.C. Bloem.

Without any interruption the train thunders on to Offenburg.

Strasbourg: an old city in mild early spring where the chestnuts are flowering and the scent of linden blossoms fills the parks. An old city, many wars have raged over it : was World War II the last one?

Agreement is not always present in the international working parties of the European Pharmacopoeia. But we talk - we talk for a long time - we talk much too long, but we do talk, and that by itself is something one could not think of before 1940: the Frenchman and the German and the Belgian and the Englishman and the Italian and the Swiss and the Dane and the Swede and the Dutchman and the Norwegian find each other and they talk together a book, the European Pharmacopoeia, that will be in force all over Western Europe.

Four days of meeting, exhausting and stimulating.

'Alstublieft', the German frontier policeman says to me kindly in perfect Dutch as he hands me back my Dutch passport at the French-German border on my return journey.

Yes, some things have definitely changed in Europe. That is why I have kept on working for the European Pharmacopoeia.

Jacobus van Noordwijk

Strasbourg, 14 November 1996

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl