

# ZDRAVILNE RASTLINE IN VPLIV REGULATORNIH ZAHTEV NA JAVNO ZDRAVJE – IZZIV ALI PRILOŽNOST

## IMPACT OF REGULATORY REQUIREMENTS FOR HERBALS TO PUBLIC HEALTH – CHALLENGE OR OPPORTUNITY

AVTOR / AUTHOR:

mag. Jasna Kočever Nared, mag. farm., spec.

*Lek d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: [jasna.kocevar\\_nared@sandoz.com](mailto:jasna.kocevar_nared@sandoz.com)

Telefon služba: 01 580 21 86

### POVZETEK

Zdravilne rastline in njihovi pripravki postajajo vse bolj priljubljeni. Uporabljajo se kot hrana, začimbe, prehransko dopolnilo, zdravilo ali kozmetični izdelek. Za vse navedene izdelke velja, da morajo biti varni. Pred prvim dajanjem v promet prehranskega dopolnila, zdravila ali kozmetike je izdelek potrebno prijaviti zdravstvenim oblastem, po natančno predpisanem postopku upoštevajoč kategorijo izdelka. Pridobitev dovoljena za promet z zdravilom zahteva številne dokaze o kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka. Te se po predpisanem postopku in v predpisani obliki predloži zdravstvenim oblastem. Enako stroge zahteve glede dokazovanja kakovosti, učinkovitosti in varnosti velja tudi za zdravila rastlinskega izvora. Prav v primeru rastlinskih zdravil pogosto, kljub dolgoletni uporabi, učinkovitosti, po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe, ne moremo zadostno utemeljiti. S tem razlogom je bila spremenjena evropska direktiva o zdravilih. »Direktiva o tradicionalnih zdravilih«, prinaša nekoliko poenostavljen postopek za pridobitev dovoljenja za promet tovrstnih izdelkov. Registracijo zdravila pridobimo na osnovi podatkov o tradicionalni uporabi, s katero dokažemo neškodljivost zdravila, učinkovitost zdravila pa je verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe. Kakovost rastlinskega zdravila je potrebno podpreti z vsemi zahtevanimi dokazili o kakovosti, kot to velja za konvencionalna zdravila. Nasprotno temu, na trgu najdemo veliko število prehranskih dopolnil, ki vsebujejo enake rastlinske pripravke, kot so vgrajeni v zdravilu. Pridobitev posebnega dovoljenja za promet s prehranskim dopolnilom ni potrebno. Za njihovo prodajo zadostuje le dokaj enostaven postopek notifikacije na Ministrstvu za zdravje. Prehransko dopolnilo mora izpolnjevati zahteve splošne živilske zakonodaje, navkljub dejstvu, da je dovoljena uporaba sicer dovoljenih prehranskih in zdravstvenih trditev in v postopku nostrifikacije prehransko dopolnilo ni ovrednoteno.

### KLJUČNE BESEDE:

*zdravilo rastlinskega izvora, rastlinski izvleček, tradicionalna uporaba, zakonodajni predpisi, kakovost*

### SUMMARY

Herbal plants and their preparations become more and more attractive for consumers. They are used



as food, spice or incorporated in medicinal or cosmetic products. All products mentioned should be safe. Prior food supplement, medicine or cosmetic products is marketed for the first time product authorization to health authority is mandatory according to predetermined procedure defined by legal category of the product. Huge quantity of evidence about the quality, efficacy and safety of medicine should be provided to get marketing authorization for medicinal product. Application for authorization should be provided to health authorities according to defined procedure and defined form of documents. Equally strict rules regarding quality, efficacy and safety are also applied for herbal medicinal products. Often in case of medicinal products of herbal origin is very difficult to prove sufficient evidence of efficacy based on well-established medicinal use although product is in use for decades. "Traditional medicine directive" amending European directive relating to human medicine provide simplification of marketing authorization procedure for herbal medicines. Authorization is issued based on safety data related to traditional use and efficacy data based on long-term use. There is no simplification regarding the quality of herbal medicines and complete quality dossier should be provided as requested for conventional medicines.

On opposite huge number of food supplements containing herbal plants also used in herbal medicinal products are on the market. Authorisation for food supplement is not necessary. Relative simple notification procedure is necessary by the authority prior placing product on the market. Food supplement as a category of food should comply with general food legislation despite the fact that can bear health and nutrition claims, in accordance with register of nutrition and health claims and no evaluation is made by authority during notification procedure.

#### KLJUČNE BESEDE:

*herbal medicinal product, tradicional use, plant extracts, legislation, kakovost*

## 1 UVOD

Narava je neizmerna in še ne v popolnosti raziskana zakladnica zdravil. Rastline so najprej pomenile hrano in šele kasneje, sredstvo za lajšanje različnih bolezenskih težav. Znanja o uporabi zdravilnih zelišč in njihovih pripravkov so se prenašala iz roda v rod skozi stoletja. V Evropi so s sistematskim popisom uporabe in učinkovanja zdravilnih rastlin začeli že Grki (De Materia Medica), nadaljevali Rimljani in kasneje nadgradili menihi v samostanih (1). Vladar Karel Veliki (742-814) je gojenje zdravilnih rastlin celo uredil z državno odločbo imenovano »Kapitularije«, kjer med drugim najdemo »Predpise in navodila za gojenje zeli in dišavnice« (1).

Širom sveta je še danes, kljub uveljavljenim metodam zdravljenja s konvencionalnimi zdravili, uporaba zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov zelo razširjena. V nekaterih državah Azije in Afrike je kar 80% zdravil, ki se za zdravljenje uporabljajo v primarnem zdravstvu, rastlinskega izvora (2). Trg rastlinskih zdravil je v letih 2003 in 2004, samo v zahodni Evropi, pomenil letni promet v višini 5 bilijonov ameriških dolarjev (2). V Evropi imata največji prodajo zdravil rastlinskega izvora Nemčija (39% tržni delež) in Francija (29% tržni delež) glede na vrednost prodaje (3). Med države kjer je uporaba zdravilnih rastlin in njihovih pripravkov za samozdravljenje del tradicije, sodi tudi Slovenija.

Zdravilne rastline oziroma izdelke pripravljene iz zdravilnih rastlin na trgu lahko kupimo kot zdravilo, prehransko dopolnilo ali kozmetični izdelek. Posamezno skupino sicer izdelkov ureja različna zakonodaja. Skupna točka vsem trem skupinam je, da sodijo v skupino reguliranih izdelkov. To med drugim pomeni, da jih je potrebno pred prvim dajanjem v promet izdelka, prijaviti pristojnim organom.

## 2 ZAKONODAJNA OKVIR REGULACIJE ZDRAVILNIH RASTLIN IN PRIPRAVKOV

### 2.1 PREHRANSKA DOPOLNILA

**Prehranska dopolnila** so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. Predstavljajo koncentriran vir posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom. V prometu se dajejo v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s pra-

škom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. Prehranska dopolnila lahko vsebujejo tudi aminokislino, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena (4). Prehranska dopolnila smejo vsebovati le rastline oziroma rastlinske izvlečke, ki so upoštevali Pravidnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin, razvrščeni v kategorijo H (6). V primeru, da zdravilne rastline ni na seznamu, je za razvrstitev pristojna Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) (5).

Skladno z zakonodajo je potrebno, pred dajanjem v promet, prehransko dopolnilo prijaviti (nostrificirati) na Ministrstvu za zdravje (MZ) (7). Postopek prijave je relativno enostaven. Za uspešno nostrifikacijo mora nosilec živilske dejavnosti na Ministrstvo za zdravje (Sektor za varno prehrano) predložiti naslednje dokumente:

- spremni dopis s podatki prijavitelja in imenom prehranskega dopolnila ter izvorno embalažo
- izvirno označbo in kopijo izvirnega potrdila o prvi prijavi, če izdelek ni proizveden v Republiki Sloveniji ali proizvodno specifikacijo, če je izdelek proizveden v Sloveniji,
- predlog označbe v slovenskem jeziku (deklaracijo)
- če se uvaža prehransko dopolnilo iz države, kjer nimajo sistema prijavljanja izdelkov, tudi potrdilo države izvoznice, da gre za prehransko dopolnilo (7).

V primeru sprememb, je potrebno sporočiti le podatke, ki so povezani s spremembo imena prijavitelja, spremembo hranil ali drugih snovi s hranilnim oziroma fiziološkim učinkom ter spremembo imena prehranskega dopolnila. Enako je potrebno sporočiti prenehanje trženja prehranskega dopolnila (8).

Ob prvi prijavi (nostrifikaciji) prehranskega dopolnila se lega vpiše na Seznam prehranskih dopolnil, ki so v prometu v Republiki Sloveniji (4, 5). Seznam trenutno šteje več kot 3800 prehranskih dopolnil (9). Poudariti je potrebno, da s prijavo prehranskega dopolnila na Ministrstvo za zdravje, ni opravljeno vrednotenje dokumentacije oziroma proizvoda v smislu kakovosti ali varnosti. Skrb za kakovost in varnost prehranskega dopolnila je v pristojnosti proizvajalca. Prehransko dopolnilo mora ustrezati splošni zakonodaji, ki velja za živila (10). Namen prve prijave je evidenca prehranskih dopolnil, ki so v prometu v Sloveniji, za namene lažjega nadzora s strani Zdravstvenega inšpektorata (ZIRS).

Pogled v register prehranskih dopolnil razkrije, da je med prehranskimi izdelki veliko takih, ki vsebujejo izvlečke zdravilnih rastlin. Med temi so pogosto zastopani tudi izvlečki, ki jih pogosto srečujemo v zdravilih rastlinskega izvora, kot so ameriški slamnik, aloja, česen, ginseng, palmeto, ingver, ginseng, idr.

## 2.2 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zakonodajni predpisi v državah Evropske Skupnosti dovoljujejo prodajo zdravila le v primeru, ko le-ta poseduje veljavno dovoljenja za promet z zdravilom izdano s strani pristojnega organa. V okvir te zakonodaje sodijo tudi zdravila rastlinskega izvora (11, 12).

V poročilu Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz leta 2005, ki raziskuje zakonodajne politike v državah članicah, o načinu urejanja področje tradicionalne medicine in zdravil rastlinskega izvora, najdemo podatek, da imajo predpise, ki regulirajo zdravila rastlinskega izvora kar v 92 (65%) državah. V 47 od 92 držav za zdravila rastlinskega izvora veljali enaki zakonodajni predpisi, kot za konvencionalna zdravila, medtem ko v 48 državah zakonodaje, ki bi urejala zdravila rastlinskega izvora, nimajo (13).

V Sloveniji je bila zahteva po dovoljenju za promet z zdravilom, ki vsebujejo zdravilne učinkovine rastlinskega izvora, prvič predpisana z Zakonom o prometu zdravil leta 1965 (14).

Področje uporabe zdravil rastlinskega izvora je bilo v evropskih državah različno zakonsko urejeno. V nekaterih državah, kot so Nemčija, Francija in Italija je bila fitoterapija del uradne medicine in zato tudi zakonsko urejena. Nasprotno, pa je bila v Veliki Britaniji in na Nizozemskem večina rastlinskih zdravil uvrščena v kategorijo prehranskih dodatkov, brez navajanja zdravilnih učinkov (15). Razlike v nacionalnih predpisih posameznih držav so predstavljale oviro v trgovini s tradicionalnim zdravili rastlinskega izvora med državami članicami (16). S sprejemom Evropske Direktive 2001/83/EU, ki se nanaša na zdravila za uporabo v humani medicini, je bila postavljena zahteva, da je za pridobitev veljavnega dovoljenja za promet potrebno predložiti dokumentacijo, s katero dokažemo:

- kakovost (fizikalno, kemijske, biološko in mikrobiološko vrednotenje),
- učinkovitost (klinično vrednotenje) in
- varnost (farmakološko-toksikološko vrednotenje) zdravila (11, 12).

Zgoraj navedena direktiva zadeva tudi zdravila, ki kot aktivno učinkovino vsebujejo zdravilno rastline ali njihove pri-

pravke. Direktiva 2001/83/EU sicer omogoča registracijo zdravila po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe (well-established medicinal use). V praksi to pomeni, da dodatne klinične študije niso potrebne, ampak za dokaz učinkovitosti zdravila s sprejemljivo priznano učinkovitostjo in mero varnosti utemeljimo s pomočjo znanstvene literature (11). Za veliko število zdravil rastlinskega izvora, ki jih najdemo na trgu, kljub dolgoletni uporabi, učinkovitosti, po principu dobro uveljavljene medicinske uporabe s pomočjo strokovne literature, ni mogoče zadostno utemeljiti. Posledično, dovoljenja za promet za tako zdravilo ni možno pridobiti. Da bi bilo za rastlinska zdravila, kjer literarnih podatkov ni dovolj, oziroma so bila le-ta registrirana kot prehransko dopolnilo, bi bilo za pridobitev registracije po zahtevah direktive 2001/83/EU, potrebno opraviti številna dodatna toksikološka in klinična testiranja (3). Neenotnost v urejenosti področja zdravil rastlinskega izvora znotraj evropskega prostora, morebitni vpliv na javno zdravje ter potreba po novih toksikoloških in kliničnih testiranjih, je botrovala spremembi Direktive 2001/83/EU v točki, ki se nanaša na postopke registracije rastlinskih zdravil, ki jih uvrščamo med tradicionalna. Direktiva 2004/24/ES, ki ureja tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, je bila prenesena v slovensko zakonodajo leta 2006 (17).

30. aprila 2011 je potekel sedem letni prehodni rok, v katerem je bilo potrebno dokumentacijo za zdravila rastlinskega izvora, ki so bili v prometu v času sprejetja direktive, uskladiti z novimi zahtevami v vseh državah članicah Evropske Skupnosti (16). Poenostavljen postopek registracije, se nanaša le na zdravila rastlinskega izvora, kjer dokažemo dovolj dolgo medicinsko uporabno (obdobje 30-ih let) (17). Dolga tradicija zdravila omogoča registracijo z manj oziroma brez dodatnega toksikološkega in kliničnega testiranja. Navkljub temu je, na zahtevo agencije za potrebe dokazovanja varnosti, potrebno predložiti zahtevane podatke. Dokaze glede kakovosti izdelka je potrebno predložiti v enakem obsegu in formatu, kot za konvencionalna zdravila (17, 18).

### 3 ZAHTEVE ZA KAKOVOST ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA OZIROMA TRADICIONALNEGA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Pridobitev dovoljenja za promet zdravil rastlinskega izvora, kljub poenostavljenem postopku, ostaja zahtevna naloga. Zahteve za dokazovanje kakovosti rastlinskega zdravila se

v ničemer ne razlikujejo od zahtev za kakovost ostalih zdravil (17). Zelo natančno so opredeljene in opisane v evropski zakonodaji in številnih smernicah, ki jih je izdala Evropska Agencija za zdravila (11, 16, 17, 18).

**Zdravilo rastlinskega izvora** je tisto zdravilo, ki kot učinkovino vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več rastlinskih snovi, enega ali več pripravkov rastlinskega izvora. Med zdravilne učinkovine rastlinskega izvora uvrščamo:

- rastlinske snovi (rastline, alge, glive, lišaji)
- pripravke rastlinskega izvora (uprašene in zdrobljene rastlinske snovi, tinkture, ekstrakti, eterična olja, stisnjeni sokovi in pridobljene izločki) (17).

Vse informacije, ki se nanašajo na kakovost zdravila, vključno z vhodnimi materiali, morajo biti za potrebe registracije zdravila podrobno opisane v glavnem dosjeju o zdravilni učinkovini (Active Substance Master File – ASMF) oziroma v glavnem dosjeju o zdravilu (modul 3) (18). Le-ta morata biti pripravljena v obliki in strukturi skupnega tehničnega dokumenta (Common Technical Document – CTD). Dokumentacija obsega najmanj dva glavna dosjeja o zdravilni učinkovini. Enega pripravi proizvajalec zdravilne učinkovine, drugega proizvajalec zdravila. Dosje o zdravilni učinkovini vsebuje informacije o rastlinskem pripravku, vključno s podatki o zdravilni rastlini, proizvodnem postopku, specifikacijah z validiranimi preskusnimi metodami, potrebnimi referenčnim standardi, ovojnjino ter podatki o stabilnosti (17, 18).

Priprava dosjeja o kakovosti zdravilne učinkovine za marsikatero, tudi veliko podjetje, ki proizvaja sestavine rastlinskega izvora prvenstveno za potrebe živilske ali kozmetično industrijo, predstavlja velik zalogaj. Vzrok temu je pomanjkanje usposobljenih strokovnjakov, ki slabo ali sploh ne poznajo postopkov registracije zdravil, niti zahtev za pripravo dosjeja o zdravilni učinkovini. Pomanjkljiva dokumentacija pa vodi v dolgotrajne postopke ali celo zavrnitve izdaje dovoljenja za promet.

#### 3.1 ZAHTEVE ZA KAKOVOST ZDRAVILNE UČINKOVINE

**Kakovost rastlinskih snovi** – Rastlinske snovi, kot vstopne surovine, bistveno prispevajo k kakovosti končnega izdelka. Od tod zahteva, da je vsaka rastlinska snov opredeljena z delom rastline, ki se uporablja in poimenovana z latinskim imenom, ki je skladen z binominalnim sistemom (rod, vrsta, varieteta in avtor). Rastlinske snovi je

potrebno natančno opisati z vidika botanične značilnosti rastlinskega materiala, geografskim poreklom, opisati pogoje gojenja, čas žetve, pogoje shranjevanja in uporabljeno ovojnino (17).

Pomembnost navedenega najlepše prikažemo z izsledki raziskave, ki je bila narejena na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani (Katedra za farmacevtsko biologijo). Šestim različnim vrstam krčnic, med katerimi je bila tudi šentjanževka (*Hypericum perforatum*), z nahajališč po Slovenije, ki so ležala na različnih nadmorskih višinah, določili vsebnost 10 različnih učinkovin, ki prispevajo k zdravilnem učinku. Nekatere med njimi so tudi pokazatelji kakovosti rastlinske droge. Izsledki raziskave so pokazali naslednje:

- od vseh krčnic šentjanževka vsebuje najvišje količine hipericina, pseudohipericina, hiperforina, kvercitrina ali I3, I18-biapigenina, to je spojini, ki imajo zdravilni učinek in je zato terapevtska uporaba te vrste najbolj smiselna
- vsebnost rutina v zeli šentjanževke je odvisna od nadmorske višine. Količina rutina je bila višja pri rastlinah, ki rastejo na višjih nadmorskih višinah. V drogah iz nižje ležečih rastišč rutina niso identificirali. V primeru, da bi bila predmet kontrole droga, pridelana iz rastline, ki je rastle na nižje ležečih rastiščih, bi lahko prišlo do reklamacije vhodne surovine, zaradi neustrezne kakovosti (19).

Zaradi zagotavljanja ponovljive kakovosti rastlinskih pripravkov od serije do serije je potrebno ob registraciji v dokumentaciji predložiti dokaz o upoštevanju načel dobre kmetijske in nabiralske prakse, ki ga ima vzpostavljen pridelovalec zdravilnih zelišč. Kot narekuje smernica Evropske Agencije za zdravila, ki se nanaša na dobro kmetijsko prakso »Guideline on Good Agriculture and Collection Practice (GACP) for starting materials of Herbal Origin«, morata imeti pridelovalec rastlinskih snovi materiala in proizvajalec zdravilnih pripravkov podpisan medsebojni sporazum o kakovosti rastlinske snovi (20).

Rastlinske snovi bistveno prispevajo h kakovosti končnega izdelka, zato je v dosje potrebno predložiti dokazila o kakovosti vhodnega materiala. Kakovost rastlinskih snovi mora biti ovrednotena po najmanj naslednjih parametrih:

- ime rastlinskega pripravka (botanično ime rastline, rastlinski del in stanje)
- videz in identifikacija (mikroskopska, makroskopska, fitokemična),
- vsebnost,
- čistost (mikrobiološka, anorganske nečistote, težke kovine, mikotoksini, pesticidi, razkužila, tuje primesi, celokupni pepel, v klorovodikovi kislini netopen pepel,

- nečistote in vhodnega materiala, onesnaževalci, razgradni produkti in zaostala topila, radioaktivnost),
- velikost delcev, vsebnost vode (21).

Pri postavljanju specifikacij so nam v pomoč monografije zdravilnih rastlin v Evropski in drugih farmakopejah. S stališča kakovosti zdravilne učinkovine je določevanje istovetnosti, poleg vsebnosti in mikrobiološke čistosti najpomembnejši parameter, s katerim vrednotimo kakovost. Zaradi specifičnosti uporabljenega vhodnega materiala, je za potrditev kakovosti in posredno varnosti potrebno predložiti dokaze o preskušanju dodatnih, za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora, specifičnih parametrov, kot so mikotoksini, pesticidi, razkuževalci,...(21).

V primeru, da monografije za neko rastlino ali izveček ne najdemo v farmakopeji, moramo standard kakovosti zanj postaviti sami. Le-ta mora biti mora biti izdelana po enakem principu, kot monografije evropske farmakopeje. V primeru, da imamo lasten standard kakovosti, je potrebno v celoti razviti preskusne metode, jih validirati, kot narekujejo smernice za validacijo preskusnih metod v farmacevtski industriji. Dodaten izziv nam predstavlja priprava in vrednotenje referenčnih standardov. To je lahko sama rastlinska droga ali rastlinski pripravek (ekstrakt, tinktura). Glede tega je zakonodaja zelo stroga. V registracijsko dokumentacijo je potrebno vključijo podrobne informacije glede vrednotenja strukture sestavin v referenčnem standardu in seveda njihovo čistost, skladno z zahtevami Evropske farmakopeje (poglavje 5.12) (22).

Kontrola pesticidov v rastlinskem materialu sodi med najbolj zahtevne preskuse. Problem testiranja pesticidov predstavlja nizka količina prisotnih snovi, ki so kemijsko zelo različne in težavna priprava vzorcev. V primeru, da metoda, ki je predpisana v evropski farmakopeji, ne omogoča določevanja pesticida, je potrebno poiskati drugo primerno metodo. Pri tem se nemalokrat znajdejo tudi pred problemom, najti verificiran analizni laboratorij, ki je zmožen izvesti tovrstne analize. S podobna problematiko se srečamo tudi pri kontroli mikotoksinov, ki se v rastlinskem materialu pojavijo bodisi, zaradi neustreznih razmer med sušenjem, skladiščenjem ali kot posledica neugodnih razmer v času rasti (21).

**Kakovost rastlinskih pripravkov** je definirana z vhodnim materialom ter tehnološkim postopkom. Iz tega izhaja zahteva glede poimenovanja rastlinski pripravkov, kot zdravilnih učinkovin v dokumentaciji zdravila. Skladno s smernico Evropske agencije za zdravila ki opredeljuje zahteve glede kakovosti zdravil rastlinskega izvora (EMA/CPMP/WWP/

2819/00 Rev. 2), je zdravilna učinkovina definirana z imenom rastline, vrsto pripravka, vrsto topila in njegovo koncentracijo ter razmerjem med drogo in pripravkom (kot na primer Sennae, folii extractum siccum, ethanolicum 60% (v/v), ((a-b) : 1)) kar je bistveno drugače od zdravilnih učinkovin sinteznega ali polysinteznega izvora (21).

Izdelava rastlinskih pripravkov mora potekati skladno z načeli dobre proizvodne prakse (DPP), kar proizvajalec dokaže z ustreznim dokumentom – t.i. Certifikatom o izvajanju dobre proizvodne prakse. Lahko se zgodi, kot smo že omenili pri pripravi glavnega dosjeja o zdravilni učinkovini, da proizvajalec tega dokumenta nima (23).

Ključni parametri, ki opredeljujejo kakovost rastlinskih pripravkov in so obvezni del specifikacije rastlinskega pripravka so: razmerje med uporabljenimi rastlinskimi drogami in topilom (Drug extract ratio - DER), vrsta topila in njegova koncentracija, način ekstrakcije ter postopki čiščenja. Tudi v primeru pripravkov rastlinskega izvora je potrebno slediti zahtevam monografije za rastlinski pripravek ter vodilom Evropske Agencije za zdravila. Enako, kot za rastlinske snovi specifikacija zdravilnega pripravka vključuje naslednje parametre: videz (makroskopsko in mikroskopsko vrednotenje), istovetnost, vrednotenje čistosti (tuje primesi, celokupni pepel, vsebnost vode, celokupni pepel, v klorovodikovi kislini netopen pepel), velikost delcev, vsebnost, nečistote in dodatnim parametrom, ki jih predpisujejo splošne monografije evropske farmakopeje (Ph. Eur.) za rastlinske pripravke. Tudi za rastlinske droge je potrebno predložiti dokaze glede preverjanja mikrobiološke kakovosti, težkih kovin, aflatoksinov in pesticidov in tudi v posebnih primerih radioaktivnost.

Med najpogosteje uporabljenimi rastlinskimi pripravki so prav gotovo ekstrakti. Sestavine v rastlinskem ekstraktu,

ki imajo terapevtski učinek niso vedno znane. S tem razlogom pripravke rastlinskega izvora glede na njihovih sestavin razdelimo v več kategorij:

- **Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo klinične učinke - standardizirane rastlinske snovi oziroma standardizirani rastlinski pripravki** vsebujejo sestavine z znano terapevtsko učinkovitostjo. So kemično definirane sestavine oziroma skupine sestavin in zanje velja, da pomembno prispevajo k učinkovitosti. Vsebnost terapevtsko aktivnih snovi se uravnava na predpisano vsebnost, z dodajanjem pomožnih snovi ali mešanjem različnih serij rastlinskih drog.
- **Rastlinski pripravki s sestavinami, ki vsebujejo farmakološko aktivne označevalce (markerje) – kvantificirane rastlinske snovi oziroma kvantificirani rastlinski pripravki** vsebujejo sestavine ali skupine sestavin, za katere je v splošnem sprejeto, da prispevajo k učinkovitosti zdravila.
- **Rastlinski pripravki z znanimi analitskimi označevalci (markerji) – ostale rastlinske snovi ali ostali rastlinski pripravki.** V to skupino uvrščamo vse pripravke, kjer terapevtsko aktivne učinkovine niso znane. Pripravki vsebujejo sestavine ali skupine sestavin, ki služijo kot sestavine, pomembne za opredelitev kakovosti (23, 24).

V preglednici 1 je predstavljenih nekaj najbolj poznanih rastlin, ki so pogoste v samozdravljenju. Preglednica vključuje rastlino, poimenovano po binominalnem sistemu, odgovarjajoč rastlinski pripravki, in glavno sestavino, ki opredeljuje kakovost izdelka, kot to narekujejo monografije Evropske farmakopeje za izbrane rastline oziroma pripravke.

Zdravilne učinkovine rastlinskega izvora lahko vsebujejo tudi snovi z neželenimi učinki, kot so alergeni, toksini, sestavine, ki vplivajo na absorpcijo idr. Imenujemo jih **nega-**

*Preglednica 1: Rastlinska snov, rastlinski pripravek in pripadajoče sestavine, s katero je opredeljena kakovost rastlinske snovi oziroma pripravka v Ph. Eur. monografijah*

*Table 1: Herbal substance, herbal preparation and quality determining ingredients as determined by Ph. Eur. Monographs.*

Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo klinične učinke		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Cassia senna</i> L. ( <i>C. acutifolia</i> Delile)	Sennae fructus acutifoliae	Hidroantracenski glikozidi (senozidi)
<i>Cassia senna</i> L. ( <i>C. acutifolia</i> Delile) ali <i>Cassia angustifolia</i> Vahl	Sennae folium	Hidroksiantracenski glikozidi (senozidi)
Sennae folium	Sennae, folii extractum siccum normatum	Hidroksiantracenski glikozidi (senozidi)
<i>Silybum marianum</i> L. Gaertner	Silybi mariani fructus	Silibinin
<i>Aloe barbadensis</i> Miller	Koncentriran in posušen sok listov	Hidroksiantracenski glikozidi (barbaloin)
<i>Aloe capensis</i>	Koncentriran in posušen sok listov	Hidroksiantracenski glikozidi (barbaloin)

Rastlinski pripravki s sestavinami, ki izkazujejo terapevtske učinke (aktivni označevalci)		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Crataegusmonogyna</i> Jacq.(Lindm.) ali <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC. (syn. <i>C. oxyacantha</i> L.)	Crategi fructus	Procianidini (cianidin klorid)
<i>Crataegusmonogyna</i> Jacq.(Lindm.) ali <i>C. laevigata</i> (Poir.) DC. (syn. <i>C. oxyacantha</i> L.), <i>C. pentagyna</i> Waldst. et Kit. exWilld., <i>C. nigra</i> Waldst. et Kit. and <i>C. azarolus</i> L.	Crategi folium con flore	Flavonoidi (hiperozid)
Crategi folium con flore	Crategi folii cum flore extractum siccum	Flavonoidi (hiperozid)
Crategi folium con flore	Crategi folii cum flore extractum quantificatum	Flavonoidi (hiperozid)
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Ginkgonis folium	Flavon glikozidi
<i>Allium sativum</i> L	Allii sativi bulbi pulvis	alicin
<i>Hypericum perforatum</i> L.	Hyperici herba	Celokupni Hipericini (hipericin)
<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram)	Sabalis serrulatae fructus	Maščobne kisline
Rastlinski pripravki s sestavinami, ki vsebujejo analitske označevalce		
Rastlinska snov	Rastlinski pripravek	Označevalec (kakovosti)
<i>Valerianaofficinalis</i> L	Valerianae radix	Eterično olje in seskviterpenske kisline
<i>Valerianaofficinalis</i> L	Valerianae radix minutata	Eterično olje in seskviterpenske kisline
Valerian radix	Valerianae extractum aquosum siccum	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
Valerian radix	Valerianae extractum hydralcoholicum siccum	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
Valerian radix	Valerianae tincture	Seskviterpenske kisline (Valerenska kislina)
<i>Melissa officinalis</i> L	Melissae folium	Rožmarinska kislina
Melissae folium	Melissae folium extractum siccum	Rožmarinska kislina
<i>Echinacea pallida</i> Nutt.	Echinaceae pallidae radix	ehinakozid
<i>Echinacea angustifolia</i> (D.C.).	Echinaceae angustifolia radix	ehinakozid
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Echinaceae purpurea herba	Kafeinska kislina, cikorna kislina
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Echinaceae purpurea radix	Kafeinska kislina, cikorna kislina
<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer.	Ginseng radix	Ginsenoziid Rg1 in Rb1
<i>Panaxpseudoginseng</i> Wall.var. <i>notoginseng</i> (Burk.) Hooet Tseng [ <i>Panaxnotoginseng</i> (Burk.) F.H. Chen ex C.Y. Wu et K.M. Feng]	Notoginseng radix	Ginsenoziid Rg1 in Rb1
<i>Ginseng</i>	Ginseng extractum siccum	Ginsenoziidi Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2 (ginsenoziid Rb1)
<i>Urtica dioica</i> L ali <i>Urtica urens</i> L	Urticae folium	Kafeomalična kislina in klorogena kislina (klogena kislina)

**tivni označevalci.** Primer takih substanc, ki predstavljajo nevarnost toksikološkega stališča, so valepotriati (*Valeriana officinalis*), ginkgolna kislina (*Ginkgo biloba*) in drugi (24). V takem primeru je, zaradi morebitne prisotnosti negativnih označevalcev v fitofarmaku potrebno za dokazovanje varnosti narediti dodatne toksikološke teste.

### 3.2 ZAHTEVE ZA KAKOVOST KONČNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Enako, kot velja za rastlinske snovi oziroma rastlinske pripravke, je tudi za končno farmacevtsko obliko v vrednote-nje pristojnim organom potrebno predložiti celoten modul 3 s podatki o kakovosti izdelka. Kot že povedano, so zahteve za kakovost rastlinskega zdravila izvora so enake, kot za zdravila, ki vsebujejo zdravilne učinkovine sinteznega izvora (16, 17).

Kakovost končne farmacevtske oblike je opredeljena s specifikacijo zdravila (21, 23). Ponovljiva kakovost posredno potrjuje varnost zdravila. Znanstvene smernice za kakovost Evropske Agencija za zdravila predpisujejo, da morajo specifikacije vključevati naslednje preskuse z mejami sprejemljivosti:

- **Splošni preskusi:**
  - organoleptične lastnosti,
  - identifikacija,
  - vsebnost,
  - nečistote,
  - mikrobiološko kakovost
- **Specifični preskusi,** upoštevajoč farmacevtsko obliko
  - Trdne farmacevtske oblike: raztapljanje ali razpadnost, trdnost/krušljivost, enakomernost odmerka, vsebnost vode
  - peroralne tekočine: enakomernost odmerka, pH, vsebnost konzervansov in antioksidantov, vsebnost alkohola, raztapljanje, porazdelitev delcev, redisperzibilnost, reološke lastnosti, specifična teža, čas rekonstitucije, vsebnost vode, izločanje iz ovojnine
  - zdravilni čaji: izguba pri sušenju, enakomernost mase/povprečna masa, velikost delcev (23).

Identifikacija zdravilne učinkovine rastlinskega izvora mora biti določena s specifično testno metodo (21, 23). To pomeni, da je potrebno določiti profil sestavin (»fingerprint«), ki jih vsebuje izvleček ali droga.

S preverjanjem stabilnost dokazujem rok uporabnosti fitofarmaka. Istovetnost, običajno ni parameter, ki se preskuša tekom stabilnostnih študij. To ne velja za rastlinska zdravila.

Preverjanje profila sestavin, torej določevanje istovetnosti je obvezen parameter, ki ga je potrebno spremljati skozi celoten rok uporabnosti. Prikaz profila komponent (navadno TLC kromatogram) je obvezni sestavni del stabilnostnega poročilo. Enaka zahteva, velja za stabilnost rastlinskih drog oziroma rastlinskih ekstraktov (26).

Meje za vsebnost morajo imeti omejen obseg. Zamejene so z deklarirano vsebnostjo in odstopom  $\pm 5\%$  ob sproščanju. Dovoljen odstop od deklarirane vsebnosti ob koncu roka uporabnosti je širši (npr.  $10\% + 5\%$ ). Meje sprejemljivosti so enake za vse rastlinske ne glede na skupino komponent, ki jih vsebuje zdravilna učinkovina v smislu terapevtskega učinka (26).

## 4 SKLEP

Kakovost in posledično varnost zdravila rastlinskega izvora je določena s kvaliteto rastlinske snovi, rastlinskega izvlečka in na koncu zdravila samega. Kljub poenostavitvi, ki jo glede registracije tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora omogoča evropska zakonodaja, se izkaže, da pridobitev dovoljenja za promet vsakič znova predstavlja poseben izziv. V vseh stopnjah izdelave zdravila od pridelave zdravilnih rastlin, zdravilnih učinkovin, proizvodnje zdravil je potrebno veliko specifičnega znanja. Poseben izziv vsekakor predstavlja analizo preskušanja in kontrola kakovosti rastlinskih zdravil. Pridobiti dovoljenje za promet z zdravilom vsakič pomeni velik izziv torej, ki obenem pomeni tudi priložnost.

## 5 LITERATURA

1. Willfort R. *Zdravilne rastline in njih uporaba*. Založba obzorja Maribor, 1971, str. 6-8.
2. World Health Organization. *Traditional medicine. Fact sheet No. 134*. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/Dostopano 03-03-2013) Dostopano 03-03-2013.
3. Silano M., DeVicenzi M., DeVicenzi A., Sillano V. *The New Europea legislation on traditional herbal medicines: main features and perspectives*. *Fitoterapia* 75 (2004), 107-116.
4. *Pravilnik o prehranskih dopolnilih*. Uradni list RS, Ljubljana 2003; 13(82): 12227-12230.
5. Ministrstvo za zdravje. *Prehranska dopolnila*. [www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja/javno\\_zdravje/varnost\\_zivil\\_in\\_hrane/prehranska\\_dopolnila/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/prehranska_dopolnila/) Dostopano 16-03-2013.



6. *Pravilnik o razvrstitvi zdravilnih rastlin*. Uradni list RS, Ljubljana 2008; 18(103): 13637-13651.
7. Ministrstvo za zdravje. *Postopek prve prijave (notifikacije) prehranskih dopolnil*. [http://www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja/javno\\_zdravje/varnost\\_zivil\\_in\\_hrane/prehranska\\_dopolnila/postopek\\_prve\\_prijave\\_no\\_tifikacije\\_prehranskih\\_dopolnil/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/prehranska_dopolnila/postopek_prve_prijave_no_tifikacije_prehranskih_dopolnil/) Dostopano 16-03-2013.
8. *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o prehranskih dopolnilih*. Uradni list RS, Ljubljana 2010; 20 (104): 16210 - 16212.
9. Ministrstvo za zdravje. *Seznam prehranskih dopolnil*. [http://www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja/javno\\_zdravje/varnost\\_zivil\\_in\\_hrane/seznam\\_prehranskih\\_dopolnil/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/varnost_zivil_in_hrane/seznam_prehranskih_dopolnil/) Dostopano 03-03-2013.
10. Pravst I., Blaznik U. et al. *Priporočila zagotavljanja kakovosti prehranskih dopolnil*. *Farm Vestn* 2012; 63: 2016-224.
11. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council of 6 November 2012 on the Community code relating to medicinal product for human use*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:SL:NOT> Dostopano 03-03-2013.
12. *Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih (ZZdr-1)*. Uradni list RS, Ljubljana 2006; 16(31): 3217-3240.
13. World Health Organization. *National policy on traditional medicine regulation of herbal medicine*. Report of WHO global survey. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js7916e/> Dostopano 03-03-2013.
14. *Zakon o prometu zdravil*. Uradni list SFRJ. Beograd 1965, (65): 700 – 703.
15. Umek A. *Fitoterapija danes*. *Zdravila naravnega izvora - Zbornik predavanj*. 13. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov. Ljubljana 2001; 17-21.
16. *Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community Code relating to medicinal products for human use*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:en:PDF> Dostopano 03-03-2013.
17. *Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora*. Uradni list RS, Ljubljana 2006; 16(55): 5955-5959.
18. *Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal product for human use*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094:en:PDF> Dostopano 17-03-2013.
19. Kreft S. *Primerjava vsebnosti učinkovin*. *Herbika* 2000; julij/avgust: 8-9.
20. European Medicine Agency. *Guideline on Good Agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin*. EMEA/HMPC/24816/2005. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 03-03-2013.
21. European Medicine Agency. *Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal product*. EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev 2. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 03-03-2013.
22. European Medicine Agency. *Concept paper on non-pharmacopoeial reference standards for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*. EMA/HPMC/312890/2012. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 17-03-2013.
23. European Medicine Agency. *Guideline on quality of herbal medicinal products /traditional herbal medicinal product*. CPMP/QWP/2819/00 Rev 1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 17-03-2013.
24. Busse W. *The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products*. *Drug Information Journal* 2000; Vol 34: 15-23.
25. European Medicine Agency. *Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal product*. CPMP/QWP/2820/00 Rev 1. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 03-03-2013.
26. European Medicine Agency. *Reflection paper on stability testing of herbal medicinal product and traditional herbal medicinal products*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000365.jsp&mid=WC0b01ac0580029569) Dostopano 03-03-2013.