

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
Izdelki iz zdravilnih rastlin



Salus populi est suprema lex.

Dobro ljudi je najvišji zakon,

je naše poslanstvo in odgovornost. Odgovornost slovenski družbi, sočloveku, njegovemu zdravju in dobremu počutju.

Skrbimo, da so kakovostna in varna zdravila, medicinski pripomočki in drugi farmacevtski izdelki dostopni vsem, ki jih potrebujejo. **S kakovostno, učinkovito in nemoteno oskrbo lekarn, bolnišnic in drugih zdravstvenih in veterinarskih organizacij, ...**

Smo ljudje, ki delujejo v dobro ljudi. Že skoraj pol stoletja.





STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE | PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4 | oktober 2018 | letnik 69

ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GOSTUJOČA UREDNICA:
Mojca Kerec Kos

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

UREDNIŠKI ODBOR:
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Mateja Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Maja Petre
Nina Pisk

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmaceutskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.550 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih znanstvenih periodičnih publikacij.

Uporaba zdravilnih rastlin in izdelkov iz njih zadnja leta narašča. Izdelki iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah se lahko razvrstijo med zdravila, prehranska dopolnila, kozmetične izdelke ali redkeje med medicinske pripomočke. V tej številki Farmaceutskega vestnika obravnavamo zdravila in prehranska dopolnila iz zdravilnih rastlin z vidika zakonodaje, kot tudi varnosti, kakovosti in učinkovitosti. Kateri in kakšni so sedaj veljavni predpisi, kako pridobivamo in vrednotimo rastlinske izvlečke ter kakšni so kriteriji za izbor kakovostnih in varnih rastlinskih prehranskih dopolnil v lekarni, so pomembne vsebine, ki jih moramo osvojiti za kakovostno delo v zunanjih lekarnah.

V nadaljevanju smo se dotaknili proizvodnje izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskih laboratorijih, dobrodošel pa bo tudi prispevek o svetovanju izdelkov iz zdravilnih rastlin pacientom v lekarni. V lekarnah in tudi izven njih je na voljo veliko izdelkov iz zdravilnih rastlin, ki so različne kakovosti in zato pacienti sami težko presodijo kateri izdelek bi jim koristil in ali ga sploh potrebujejo. Pomoč lekarniškega farmacevta je torej dobrodošla, včasih celo nujna. Da pa bo naš nasvet dober, moramo poskrbeti za lastno kontinuirano izobraževanje tudi na področju zdravilnih rastlin in prehranskih dopolnil.

Na koncu objavljamo prispevek o ostankih antibiotikov in drugih zdravil v živilih živalskega izvora.

Želimo vam prijetno branje in da v prispevkih najdete in uporabite kakšen dober nasvet tudi zase, lekarniški farmacevti pa predvsem za delo s svojimi pacienti.

Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos

Mag. Miroslava Abazović

Prof. dr. Borut Štrukelj



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 259** Nina Kočever Glavač
Pridobivanje in vrednotenje rastlinskih izvlečkov
Production and evaluation of herbal extracts
- 265** Barbara Razinger
Zakonodajna ureditev izdelkov iz zdravilnih rastlin
Regulation of products derived from medicinal herbs
- 275** Boštjan Bahar
Proizvodnja izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskem laboratoriju
Production of products derived from medicinal herbs in a galenical laboratory
- 283** Samo Kreft, Igor Klinc, Matjaž Tuš, Marjeta Selak, Tjaša Prevodnik, Igor Pravst
Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni
Criteria for the selection of herbal food supplements for sale in a pharmacy
- 300** Miroslava Abazović
Svetovanje o izdelkih iz zdravilnih rastlin v lekarni
Consulting about products derived from medicinal herbs in a pharmacy
- 310** Ksenija Šinigoj Gačnik
Ostanki antibiotikov in drugih zdravil v živilih živalskega izvora
Residues of antimicrobials and other drugs in food of animal origin

PRIDOBIVANJE IN VREDNOTENJE RASTLINSKIH IZVLEČKOV

PRODUCTION AND EVALUATION OF HERBAL EXTRACTS

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Nina Kočever Glavač, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.kocevar.glavac@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Pot od rastline do rastlinskega izvlečka se začne z rastlinsko drogo, ki je po splošni definiciji sveža ali posušena cela rastlina, njen del (npr. list, cvet ali korenina) ali izloček (npr. oleorezin, gumi ali smola). Med rastlinske droge v širšem pomenu uvrščamo tudi eterična olja in sokove. Rastlinske droge uporabljamo v njihovi izvorni obliki, iz njih izoliramo učinkovine ali pa iz njih izdelamo izvlečke (ekstrakte). V farmaciji rastlinske droge v izvorni obliki najbolj poznamo kot zdravilne čaje. Za izolacijo spojin se navadno odločimo pri rastlinskih drogah z močnimi učinki, majhno vsebnostjo učinkovin ali ko sinteza učinkovin, ki jih vsebujejo, ni mogoča. Še številnejši pa so razlogi za izdelavo izvlečkov: odstranitev toksičnih in neaktivnih sestavin, povečanje sta-

POVZETEK

Rastlinski izvlečki so zmesi večjega števila (bioaktivnih) spojin. Tako izvorna rastlinska droga kot postopek izdelave, vključno z načinom ekstrakcije, vrsto ekstrakcijskega topila in razmerjem med drogo in topilom, pomembno vplivajo na sestavo izvlečka. Slednja je ključna za zeleno biološko aktivnost. Članek predstavlja načine pridobivanja in vrednotenja rastlinskih izvlečkov, ki so izhodišče za razumevanje problematike vrednotenja izdelkov z rastlinskimi izvlečki.

KLJUČNE BESEDE:

analiza, rastlinski izvlečki, pridobivanje, vrednotenje, zdravilne rastline

ABSTRACT

Herbal extracts are complex mixtures of (bioactive) compounds. The initial herbal substance as well as the production procedure, including the extraction process, extraction solvent and the ratio between the herbal substance and the solvent, have an important impact on the extract composition which is crucial for the desired biological activity. The article presents methods for extract production and evaluation which are a basis for understanding the issues of evaluating products with herbal extracts.

KEY WORDS:

analysis, herbal extracts, medicinal plants, production, evaluation

bilnosti bioaktivnih spojin, zmanjšanje volumna ter izboljšanje videza, vonja in okusa. Posebej moramo poudariti prednost z vidika delovanja: izvlečki so zmesi številnih spojin, ki lahko delujejo sinergistično ter zmanjšajo ali preprečijo neželene učinke posameznih spojin. Hkrati pa se kompleksnost njihove sestave odraža v problematiki vrednotenja rastlinskih izvlečkov (1, 2).

Kakovostna rastlinska droga in postopek izdelave sta ključna dejavnika za kakovosten rastlinski izvleček. Na stopnji pridobivanja na sestavo izvlečka bistveno vplivajo temperatura, ekstrakcijsko topilo in razmerje med drogo in topilom. Pomemben podatek je razmerje med drogo in končnim izvlečkom ali *drug to extract ratio* (DER); npr. DER 10 : 1 pomeni, da smo iz 10 kg listov oljke izdelali 1 kg izvlečka (3, 4). V splošnem moramo v postopku izdelave



zagotoviti odsotnost nečistot, ki lahko izvirajo iz izhodnega materiala (npr. pesticidi, težke kovine in mikroorganizmi) ali proizvodnega procesa (npr. mikroorganizmi in organska topila), in jih preverjati v končnem izdelku ter vrednotiti kakovost izvlečkov z vidika vsebnosti učinkovin oz. bioaktivnih spojin, pri čemer imamo na voljo številne analize metode (2). Izraz učinkovine se nanaša na aktivne spojine v zdravilih, medtem ko je izraz bioaktivne spojine splošen in pomeni spojine, ki izražajo biološke učinke.

Pri izdelavi rastlinskih izvlečkov farmacevtske kakovosti morajo proizvajalci upoštevati in natančno opredeliti vse zgoraj izpostavljene dejavnike (3, 4). Na področjih prehranskih dopolnil oz. živil in kozmetičnih izdelkov pa zahteve niso tako stroge, zato se v stroki soočamo s težavami, kako določen izdelek prepoznati kot kakovosten (predvsem z vidika biološke aktivnosti). V članku smo se osredotočili na glavne načine pridobivanja in vrednotenja rastlinskih izvlečkov, ki lahko služijo kot dobro izhodišče za razumevanje problematike vrednotenja izdelkov z rastlinskimi izvlečki.

2 VRSTE RASTLINSKIH IZVLEČKOV

Po krovni definiciji Formularium Slovenicum oz. Evropske farmakopeje so rastlinski izvlečki ali ekstrakti tekoči (tekoči izvlečki in tinkture), poltrdni (gosti izvlečki) in trdni (suhi izvlečki) pripravki iz navadno posušenih rastlinskih drog (5, 6). Z vidika sestave oz. biološke aktivnosti sta od navedene razdelitve glede na konsistenco izvlečkov še pomembnejši razdelitev glede na način pridobivanja (npr. vodni, vodno-alkoholni, alkoholni, organski izvlečki, oljni (trigliceridni) izvlečki in izvlečki, pridobljeni s superkritičnimi tekočinami) ter glede na vsebnost učinkovin oz. bioaktivnih spojin (standardizirani, kvantificirani in drugi izvlečki). Definicije navajamo spodaj (1, 2, 5, 6, 7).

- *Tekoči izvlečki* so vodni ali vodno-etanolni izvlečki z DER 1 : 1. Izdelamo jih z ekstrakcijo rastlinskega materiala ali z raztapljanjem gostih in suhih izvlečkov.
- *Tinkture* so tekoči izvlečki z DER 1 : 5 ali 1 : 10. Izdelamo jih z maceracijo, perkolacijo ali z raztapljanjem gostih in suhih izvlečkov. Topilo je navadno 70-odstotni (V/V) etanol. Predpis lahko zahteva tudi uporabo drugega topila in drugačno razmerje med rastlinsko drogo in topilom.
- *Gosti izvlečki* so poltrdni izvlečki, ki jih izdelamo z odparevanjem večjega deleža topila.

- *Suhi izvlečki* so trdni izvlečki, ki jih izdelamo s popolnim odparevanjem topila (vsebnost vode ne presega 5 %).
- Pri *standardiziranih izvlečkih* poznamo bioaktivne spojine in njihovo vsebnost uravnamo na določeno vrednost, pri čemer izvlečkom dodamo pomožne snovi ali mešamo različne serije izvlečkov.
- Pri *kvantificiranih izvlečkih* poznamo le nekatere bioaktivne spojine in njihovo vsebnost (ali vsebnost markerjev) uravnamo na določeno območje, pri čemer mešamo različne serije izvlečkov.
- *Drugi izvlečki* so izvlečki, katerih bioaktivnih spojin ne poznamo in jih izdelamo po določenem postopku, pri čemer definiramo npr. ekstrakcijsko topilo in razmerje med rastlinsko drogo in topilom. Posameznim serijam ne smemo dodajati pomožnih snovi ali jih mešati.

Rastlinske droge in topila, ki jih uporabljamo za izdelavo rastlinskih izvlečkov farmacevtske kakovosti, morajo ustrezati zahtevam farmakopejskih monografij.

3 PRIDOBIVANJE RASTLINSKIH IZVLEČKOV

Kvalitativna in kvantitativna sestava rastlinskih izvlečkov sta, ob kakovostni rastlinski drogi, najbolj odvisni od izbire ustrezne metode pridobivanja (ekstrakcije). Glavni dejavniki, ki vplivajo na uspešnost slednje, so: vrsta rastlinskega materiala (npr. posušenost, razdrobljenost in rastlinski del), kemizem učinkovin, ekstrakcijsko topilo, temperatura in čas.

3.1 IZBIRA EKSTRAKCIJSKEGA TOPILA

Pri izbiri topila je zaželeno, da čim bolj sledimo naslednjim kriterijem za idealno ekstrakcijsko topilo: selektivnost, inertnost, hlapnost, netoksičnost in cenovna dostopnost. Ustrezna stopnja selektivnosti, hlapnost in inertnost zagotavljajo uspešnost ekstrakcije s tehnološkega vidika, z vidika varnosti pa velja opozoriti na pomen izbire takšnega topila, ki v minimalnih, a tehnološko neizogibnih količinah ne predstavlja nevarnosti za človekovo zdravje. Direktiva Evropskega parlamenta in Sveta 2009/32/ES (8) navaja seznam ekstrakcijskih topil za uporabo pri proizvodnji živil in njihovih sestavin, od katerih uporabljamo brez omejitev etanol, aceton, etilacetat, propan, butan, ogljikov dioksid in dušikov oksid; topila s posebej določenimi nameni uporabe in mejnimi vrednostmi ostankov so metanol, metilacetat, etilmetilketon, dimetileter, heksan in diklorometan.

Preglednica 1: Ekstrakcijska topila in v njih topne rastlinske bioaktivne spojine (1, 2, 10).

Table 1: Extraction solvents and therein extractable herbal bioactive compounds (1, 2, 10).

Voda	Metanol	Etanol	Aceton	Dietileter	Trigliceridi	Diklorometan
antocianini	antocianini	alkaloidi	flavonoidi	alkaloidi	fitosteroli	antranoidi
flavonoidi	flavonoidi	flavonoidi	trigliceridi	kumarini	karotenoidi	
polisaharidi	saponini	poliacetileni		maščobne kisline	terpeni/terpenoidi	
saponini	tanini	steroli		terpenoidi	vitamini (lipofilni)	
tanini	terpenoidi	tanini				
terpenoidi		terpenoidi				
vitamini (hidrofilni)						

Največ uporabljano in hkrati tudi topilo izbora je etanol ali zmes etanola in vode; sledijo metanol in metanolno-vodne raztopine. Z dodatkom vode dosežemo nabrekanje rastlinskega materiala in povečamo poroznost celičnih sten, kar pospeši difuzijo spojin v topilo. V splošnem upoštevamo priporočilo, da pri ekstrakciji trdih rastlinskih drog, kot so korenine, lubje, les in semena, uporabimo 70- ali 80-odstotni etanol, pri ekstrakciji listov in nadzemnih delov pa 50-odstotni etanol (9). Splošen seznam najpogostejših topil za ekstrakcijo bioaktivnih spojin iz rastlinskih drog podajamo v preglednici 1 (1, 2, 10).

3.2 METODE EKSTRAKCIJE

H klasičnim metodam ekstrakcije prištevamo npr. maceracijo, perkolacijo in Soxhletovo ekstrakcijo. V širšem smislu med ekstrakcije uvrščamo tudi destilacijo. Zadnjih nekaj desetletij znanstveniki intenzivno raziskujejo in razvijajo izboljšave teh metod in alternativne metode, pri čemer sta njihovi glavni vodili boljša okoljska sprejemljivost zaradi manjše porabe klasičnih oz. toksičnih organskih topil ter večja učinkovitost zaradi krajšega časa izvedbe, boljše selektivnosti in večjega izkoristka. Nove metode temeljijo npr. na uporabi ultrazvoka, mikrovalov, pulzirajočega električnega polja, encimov in superkritičnih tekočin (11), pri čemer so si nekatere že utrle pot do industrijske uporabe. V nadaljevanju opisujemo najpomembnejše metode ekstrakcije. Posamezni koraki njihove izvedbe so okvirni in se lahko razlikujejo, odvisno od literaturnih virov oz. proizvajalca.

Maceracija

Maceracija velja za enega enostavnejših in najpogosteje uporabljenih postopkov pridobivanja rastlinskih izvlečkov.

Zdrobljeno rastlinsko drogo zmešamo s topilom v razmerju 1 : 5 ali 1 : 10, če ni drugače predpisano, pustimo na sobni temperaturi, pri čemer maceracijsko zmes občasno pretresemo ali premešamo ter po nekaj dnevih odcedimo ali filtriramo. Postopek ponovimo dva- do trikrat s svežim topilom. Na koncu preostanek rastlinskega materiala dobro stisnemo. Maceracija na industrijski ravni pogosto poteka z nekaj modifikacijami: povišana temperatura, konstantno mešanje in/ali krajši čas. Glavni slabosti metode sta dolgotrajnost postopka in zaostanek učinkovine oz. bioaktivne spojine v rastlinski drogi (9, 11). Maceracijo uporabljamo npr. za pridobivanje tinktur in oljnih izvlečkov.

V to skupino izvlečkov lahko uvrstimo tudi poparke (infuze) in prevretke (dekokte), ki jih pripravljamo z vodo, a bistveno krajši čas kot klasične macerate: celo ali zdrobljeno rastlinsko drogo prelijemo z vrelo vodo za 5 do 15 minut (poparek) oziroma zdrobljeno rastlinsko drogo prelijemo s hladno vodo, segrevamo do vrenja in nato vremo 15 to 30 minut (prevretek) (12).

Perkolacija

Pri perkolaciji uporabljamo posebno napravo, perkolator, ki je valjasta aparatura iz stekla ali kovinskega materiala, s sitastim filtrom na spodnjem, zoženem koncu. Zdrobljeno rastlinsko drogo naložimo v perkolator, jo navlažimo s topilom, perkolator nato napolnimo s topilom in maceriramo več ur. Nato odpremo ventil in začnemo dovajati sveže topilo. Postopek končamo po odvzemu približno petih perkolatov. Glavna prednost perkolacije je boljši izkoristek v primerjavi z maceracijo, glavna slabost pa velika poraba topil (9, 13). Perkolacijo najpogosteje uporabljamo za pridobivanje tinktur.



Destilacija

Najpogosteje uporabljena destilacijska metoda je vodna destilacija. Svežo ali posušeno rastlinsko drogo vremo v vodi ali skozi spuščamo vodno paro, hlapne spojine in paro pa nato ohlajamo. Produkta destilacije sta vodna (hidrolat) in oljna faza (eterično olje), ki se ločita zaradi razlike v gostoti in topnosti. Eterična olja so večinoma lažja od vode in so v njej težko topna, zato plavajo na njeni površini (1, 11).

Ekstrakcija s superkritičnimi tekočinami

Najpogosteje uporabljamo CO₂, ki je inerten, nevnetljiv in netoksičen. CO₂ v superkritičnem stanju (kritična temperatura 31,1 °C in kritični tlak 73,8 bar) ima zelo majhno viskoznost in je močno difuzen, zato velja za boljše ekstrakcijsko topilo v primerjavi s klasičnimi tekočinami. Primeren je za ekstrakcijo nepolarnih snovi (npr. trigliceridov, hlapnih snovi in karotenoidov), za ekstrakcijo polarnih snovi pa mu dodamo sotopila (npr. etanol ali metanol). Ekstrakcija poteka pri nizki temperaturi (do -20 °C) in visokem tlaku (do 200 bar), pri čemer topilo stalno teče skozi rastlinsko drogo. S spreminjanjem temperature in tlaka ekstrakcijo selektivno usmerjamo in ekstrahiramo npr. bolj hidrofilne ali lipofilne snovi. Glavna prednost je odsotnost zaostanka topil, pri znižanju tlaka preidejo v plinasto stanje, slabost pa (trenutno še) visoka cena proizvodnje (1, 14).

4 VREDNOTENJE RASTLINSKIH IZVLEČKOV

4.1 ANALIZNE METODE

Pri fitokemijski karakterizaciji (tj. kvalitativno in kvantitativno ovrednotenje učinkovin oz. bioaktivnih spojin ali markerjev) rastlinskih izvlečkov najpogosteje uporabljamo barvne reakcije ter spektroskopske in kromatografske (npr. TLC, HPLC in GC) metode; slednje na kratko opisujemo v nadaljevanju. Kromatografske metode temeljijo na različnem porazdeljevanju analitov med stacionarno in mobilno fazo, zaradi česar se ločijo, nato pa jih detektiramo oz. vizualiziramo. Omeniti velja, da je v zadnjih dveh desetletjih kromatografska analitika izjemno napredovala (izboljšanje občutljivosti, podatki o strukturnih lastnostih analitov), predvsem z razvojem sklopljenih metod, ki temeljijo na združitvi tekočinske (LC) ali plinske (GC) kromatografije in masne spektroskopije (MS), kot sta npr. GC-MS in LC-MS.

Vrednotenje z analiznimi metodami je pomembno tako z vidika neposredne kontrole kakovosti, npr. med pridobivanjem rastlinskih izvlečkov, kot tudi odkrivanja neželenih situacij, kot je napačen, neustrezen ali ponarejen material (15).

Tankoplastna kromatografija (TLC)

V fitokemijski analizi je bila TLC v preteklosti metoda izbora in še danes predstavlja osnovo (farmakopejskega) vrednotenja številnih rastlinskih izvlečkov. Praktična izvedba obsega nanos vzorca na stekleno ploščico (trdna stacionarna faza silikagela), ki jo položimo v kadičko s tekočo mobilno fazo (zmes topil) ter pustimo določen čas. Identifikacija spojin navadno poteka z uporabo orositvenih reagentov ali UV svetlobe, in sicer kot primerjava s standardi, pri čemer za polkvantitativno vrednotenje vizualno primerjamo položaj, velikost in intenzivnost lis. Metodo lahko izvajamo tudi v avtomatizirani obliki (nanos vzorcev, računalniško vrednotenje), kar izboljša kakovost analiznih rezultatov (16). TLC je primerna za vrednotenje kemijsko zelo raznolikih snovi: terpenov in terpenoidov (sestavine eteričnih olj), alkaloidov, fenolnih spojin itd.

Tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (HPLC)

Največ uporabljamo reverznofazno HPLC, ki temelji na nepolarni trdni stacionarni fazi in polarni tekoči mobilni fazi, pri čemer je princip ločevanja enak kot pri TLC, vendar mobilna faza teče skozi kolono pod visokim tlakom, uporabljamo lahko tudi povišano temperaturo. Injiciranje vzorca je avtomatizirano, prav tako detekcija (navadno UV-VIS ali fluorescentna). Analiza zahteva uporabo standardnih referenčnih spojin (16). Metoda je tako kot TLC primerna za analizo zelo širokega nabora snovi, njena velika prednost pa je bistveno večja občutljivost.

Plinska kromatografija z masno spektroskopijo (GC-MS)

GC-MS je sklopljena analizna metoda: s plinsko kromatografijo dosežemo ločitev spojin v vzorcu, z masno spektrometrijo pa jih kvalitativno in kvantitativno ovrednotimo. Analiti vstopijo v kolono s pomočjo injektorja in se ločujejo med trdno stacionarno fazo in plinsko mobilno fazo pri visoki temperaturi (navadno do 250 °C). Po prehodu kolone spojine vstopijo v masni spektrometer, kjer v vakuumu ionizirajo (pomembno je razmerje med maso in nabojem ionov). Kot rezultat analize dobimo masni spekter, ki ga primerjamo z referenčnim masnim spektrom iz knjižnice podatkov (16). GC-MS uporabljamo za analizo hlapnih

spojin ali v hlapne derivate pretvorjenih spojin in je predvsem pomembna npr. za eterična olja, maščobnokislinsko sestavo trigliceridov itd.

4.2 PRIMERJAVA RASTLINSKIH IZVLEČKOV

Strokovni delavci v lekarnah in specializiranih prodajalnah ter tudi širše (v drogerijah in živilskih trgovinah) se danes soočajo z izjemno velikim številom izdelkov iz rastlinskih izvlečkov, ki so na tržišču kot zdravila, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki ali navadna živila. Izziv, kako prepoznati kakovostne izdelke, je včasih nemogoče premostiti, saj proizvajalci in dobavitelji na specifikacijah teh izdelkov pogosto ne podajajo vseh potrebnih podatkov, na podlagi katerih bi jih lahko ovrednotili (kadar ne gre za rastlinske izvlečke farmacevtske kakovosti).

Kot povzetek v članku podanih informacij o pridobivanju in vrednotenju rastlinskih izvlečkov naj izpostavimo naslednje podatke, ki opredeljujejo izvlečke in so ključnega pomena pri vrednotenju njihove kakovosti:

- identifikacija rastline in rastlinske droge: botanična vrsta, podvrsta, sorta, rastlinski del,
- vrsta izvlečka,
- vsebnost izvlečka,
- vsebnost bioaktivnih spojin oz. markerjev,
- ekstrakcija: metoda in postopek ekstrakcije, ekstrakcijsko topilo, razmerje med ekstrakcijskim topilom in izvlečkom (DER),
- vrsta in vsebnost pomožnih snovi.

Pri vrednotenju izvlečkov predstavljajo veliko dodano vrednost analizi certifikati in proizvodne specifikacije. Služijo nam lahko tudi kot potrditev strokovnega pristopa proizvajalca oz. dobavitelja ter kot orodje za pridobivanje podrobnejših podatkov. Hkrati se moramo zavedati, da niti popoln nabor proizvodnih in analiznih podatkov pogosto ne omogoča celovitega vpogleda v kakovost oz. pričakovano biološko aktivnost nekega rastlinskega izvlečka. Vidika biološke aktivnosti namreč ne določata izključno kompleksnost in definiranost njegove sestave, temveč tudi razpoložljivost podatkov na ravni raziskav rastlinskih primarnih in sekundarnih metabolitov ter kot najbolj zanesljivo merilo – razpoložljivost podatkov o klinično dokazani učinkovitosti. Naj poudarimo, da moramo te podatke predložiti v postopku pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora. Zato je smiselno priporočilo, da naj bo zdravilo rastlinskega izvora primarno vodilo pri izbiri ali svetovanju pacientom.

5 SKLEP

Kakovostna rastlinska droga in ustrezen postopek izdelave sta ključna dejavnika za kakovosten rastlinski izvleček. Izdelava rastlinskih izvlečkov farmacevtske kakovosti je zakonodajno definirana, na področjih prehranskih dopolnil, živil in kozmetičnih izdelkov pa prepoznavamo ohlapnost kriterijev tako na ravni proizvodnje kot analize. Zato je smiselno, da stremimo k izbiri izdelkov z rastlinskimi izvlečki, ki so zdravila rastlinskega izvora, oz. da za izdelek z rastlinskimi izvlečki pridobimo čim več proizvodnih in analiznih podatkov.

6 LITERATURA

1. Janeš D, Kočevar Glavač N. *Sodobna kozmetika, Sestavine naravnega izvora*. 1st ed. Ljubljana: Širimo dobro besedo; 2015.
2. Kreft S, Kočevar Glavač N. *Sodobna fitoterapija, Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013.
3. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. *Guideline on quality of herbal medicinal products1/traditional herbal medicinal products*. 31 March 2011.
4. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations1 in herbal medicinal products2/traditional herbal medicinal products*. 11 March 2010.
5. Vučko Mole S (ur). *Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji s šestim dopolnilom 2004*. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, 2004.
6. Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia 7.0, 01/2011, Volume 1*. Strasbourg: Council of Europe; 2010.
7. Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia 9.0, 01/2017, Volume I*. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
8. European Commission. *Directive 2009/32/EC of the European Parliament and of the Council of 23 April 2009 on the approximation of the laws of the Member States on extraction solvents used in the production of foodstuffs and food ingredients (Recast) (Text with EEA relevance) [Internet]*. Brussels: European Commission; 2009 [cited 2018 Aug 17]. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/32/2010-09-16>
9. Samuelsson G, Bohlin L. *Drugs of Natural Origin, A Treatise of Pharmacognosy*. 6th ed. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press; 2010. 69-73 p.
10. Cowan MM. *Plant products as antimicrobial agents*. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Oct;12(4):564-82.



11. Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, Sharif KM, Mohamed A, Sahena F, et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *J. Food Eng.* 2013 Aug; 117(4):426-36.
12. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products. Glossary on herbal teas. EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1. 15 July 2010.
13. Azwanida NN. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Aromat Plants.* 2015 Jul;4(3):196.
14. Lang Q, Wai CM. Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies – a practical review. *Talanta.* 2001 Jan;53(4):771-82.
15. Kamboj A. Analytical Evaluation of Herbal Drugs. In: Vallisuta O, editor. *Drug Discovery Research in Pharmacognosy* [Internet]. London: IntechOpen; 2012 [cited 2018 Aug 17]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/drug-discovery-research-in-pharmacognosy/analytical-evaluation-of-herbaldrugs>
16. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. *Principles of Instrumental Analysis.* 6th ed. Thomson Brooks/Cole; 2007.

ZAKONODAJNA UREDITEV IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

REGULATION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.

*Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.razinger@jazmp.si

1 UVOD

Uporaba izdelkov iz zdravilnih rastlin narašča in je na svetovni ravni v letu 2016 finančno znašala več kot 70 milijard USD (1). Po podatkih raziskave v letu 2006 več kot 70 odstotkov Slovencev uporablja zdravila rastlinskega izvora, pri čemer kot zdravila rastlinskega izvora pojmujejo vse tisto, kar je naravnega izvora in za kar štejejo, da jim bo pomagalo pri odpravi bolezni in zdravstvenih težav (2). Podobni podatki glede na raziskavo inštituta Allensbach veljajo za Nemčijo (3).

POVZETEK

Vsak izdelek, ki se daje na trg, mora biti uvrščen v eno od zakonodajnih skupin izdelkov in ustrezati zakonodaji za to skupino izdelkov. Izdelki iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah se lahko razvrstijo med zdravila, prehranska dopolnila, kozmetične izdelke ali redkeje med medicinske pripomočke. Razvrstitev v eno od teh skupin in s tem zahteve za trženje so odvisne predvsem od tega, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije, in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom. Zdravila so namenjena zdravljenju, preprečevanju ali ugotavljanju bolezni. Prehranska dopolnila so vrsta živil, ki so namenjena za dopolnjevanje običajne prehrane zdravih ljudi. Kozmetični izdelki so namenjeni čiščenju, lepotičenju in ohranjanju zunanjih delov telesa v dobrem stanju. Medicinski pripomočki svoj glavni učinek na človeško telo dosegajo na fizikalni način. Regulativne zahteve za te zakonodajne skupine izdelkov so povsem različne in so predstavljene v tem prispevku. Farmacevti bi pri svojem delu morali dosledno upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto navedenih izdelkov.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravilne rastline, zdravila rastlinskega izvora, tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, medicinski pripomočki.

ABSTRACT

Each marketed product shall be classified in an appropriate legal category of products and comply with the relevant legislation for this category of products. Products in pharmaceutical dosage forms derived from medicinal herbs may be placed on the market as medicinal products, food supplements, cosmetic products or rarely as medical devices. Classification of products into one of these groups, and thereby, requirements for their marketing depends on whether the product significantly affects the physiological functions and on presentation of their purpose to consumers. Medicinal products are intended for treating or preventing disease or making medical diagnosis. Food supplements are foodstuffs the purpose of which is to supplement the normal diet of healthy people. Cosmetic products are designed to clean, beautify or keep in good



condition external parts of the body. Medical devices achieve their principal intended action on the human body by physical means. Regulatory requirements for these legal categories of products are very different and are presented in this article. Pharmacists' work should comply with the legislation that is provided for different categories of the above mentioned products.

KEY WORDS:

Medicinal herbs, herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products, food supplements, cosmetic products, medical devices

Ker ljudje izdelke iz zdravilnih rastlin uporabljajo pretežno za zdravljenje in preprečevanje bolezni, bi bilo z vidika varovanja javnega zdravja najbolje, da bi se jih večina obravnavala kot zdravila. Svetovna zdravstvena organizacija je že v letu 1991 izdala smernice za oceno zdravil rastlinskega izvora in hkrati pozvala vlade članic, naj vzpostavijo ustrezne sisteme za registracijo zdravil rastlinskega izvora (4). Tak je bil tudi namen sprejetja Direktive 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (5). Vendar je bila v Evropski uniji v letu 2002 sprejeta tudi Direktiva o prehranskih dopolnilih, ki omogoča trženje izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah kot prehranska dopolnila (6). Zdravilne rastline se lahko uporabljajo tudi v kozmetičnih izdelkih in redkeje tudi v medicinskih pripomočkih.

2 RAZVRSTITEV IZDELKOV

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin, kakor tudi kateregakoli drugega izdelka, je odvisna od tega, kateri od spodaj navedenih definicij ustreza.

Zdravilo je po Direktivi 2001/83/ES in Zakonu o zdravilih vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali da bi se določila diagnoza (7, 8).

Prehranska dopolnila so po zakonodajni definiciji živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So kon-

centrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, 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 (6, 9).

Kozmetični proizvodi so po zakonodajni definiciji snovi ali pripravki, ki so namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjico, lasišče, nohte, ustnice ali zunanja spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, da jih očistijo, odišavijo ali zaščitijo, spremenijo njihov videz, jih ohranijo v dobrem stanju, ali odpravijo neprijeten telesni vonj (10).

Medicinski pripomočki so instrumenti, aparati, sredstva, materiali in drugi izdelki, ki jih je izdelovalec namenil za diagnosticiranje, preprečevanje, spremljanje, zdravljenje ali lajšanje bolezni, okvar ali invalidnosti, preskušanje, nadomeščanje ali spreminjanje anatomskih ali fizioloških procesov in nadzor rojstev. Svojega glavnega predvidenega učinka na človeško telo ne dosejajo na farmakološki, imunološki ali metabolični način, vendar pa so mu lahko ti procesi pri njegovem delovanju v pomoč (11, 12). Od zdravil jih razlikuje dejstvo, da svojega glavnega namena v/na človeškem telesu ne dosežejo na podlagi farmakoloških, imunoloških ali presnovnih lastnosti, ampak na podlagi fizikalnih lastnosti (13).

Evropska in slovenska zakonodaja v primeru dvomov o razvrstitvi določata prednostno uporabo zakonodaje o zdravilih, če izdelek po definiciji in ob upoštevanju vseh njegovih značilnosti lahko hkrati sodi v opredelitev zdravila in v opredelitev izdelka, ki je predmet drugih predpisov (7, 8).

Evropsko sodišče je odločalo v vrsti zadev glede razvrstitve izdelkov z zdravilnimi rastlinami (14-19). Glede sestave je odločilo, da izdelek iz zdravilnih rastlin, ki vsebuje tako majhne količine učinkovin ali ima tak način uporabe, da bistveno ne vpliva na fiziološke funkcije s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem, ni zdravilo (15, 16). Žal v zakonodaji nikjer ni določeno, kaj pomeni pomembno farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje, zaradi česar na trgu Evropske unije ni enotnih meril za opredelitev izdelkov. Glede predstavitve izdelkov je Evropsko sodišče ugotovilo, da je izdelek, ki se priporoča za preventivne in zdravilne namene ali se mu pripisujejo profilaktične ali terapevtske lastnosti, zdravilo, četudi se v splošnem šteje za živilo in glede na trenutno strokovno znanje nima znanih zdravilnih učinkov (19). Prav tako sodišče v vseh sodbah dodaja, da je treba pri odločanju o

razvrstitvi izdelka med zdravila upoštevati merila, kot so način uporabe izdelka, njegova razširjenost, poznavanje pri uporabnikih in tveganja, povezana z njegovo uporabo (18).

Vse navedeno je upoštevano v 7. členu Zakona o zdravilih, ki določa, da je pri razvrščanju treba obravnavati vsak izdelek posebej in pri tem upoštevati:

- sestavo izdelka,
- namen in način uporabe,
- ali ima izdelek oziroma njegove sestavine farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje,
- ali se izdelku pripisujejo neposredni ali posredni učinki za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni,
- predstavitev izdelka in vtis, ki ga izdelek naredi na končnega uporabnika oziroma kupca,
- možne neželene učinke in povezana tveganja za posameznika in za javno zdravje,
- poznavanje izdelka pri končnih uporabnikih oziroma kupcih,
- najnovejša znanstvena spoznanja ter
- nacionalne smernice in smernice Evropske unije (8).

Pri prehranskih dopolnilih, kozmetičnih izdelkih in medicinskih pripomočkih v Evropski uniji velja prost pretok blaga. Zdravila pa se v posamezni državi smejo tržiti le, če v njej pridobijo dovoljenje za promet.

Ne glede na to, ali je določen izdelek že opredeljen v drugi/-h državi/-ah članici/-ah Evropske unije, lahko posamezna država članica izdelek opredeli drugače, vendar mora dokazati oziroma utemeljiti, da je drugačna opredelitev potrebna za doseganje ciljev v skladu s členom 36 Pogodbe o delovanju Evropske unije (PDEU), kot je varovanje zdravja in življenja ljudi, živali in rastlin (20).

Od razvrstitve med zdravila, prehranska dopolnila, kozmetične izdelke ali medicinske pripomočke so odvisne regulativne zahteve, ki jim morajo ustrezati posamezni izdelki iz zdravilnih rastlin.

ALI STE VEDELI?

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin je odvisna od tega, definiciji katere skupine izdelkov ustreza: zdravilom, prehranskim dopolnilom, kozmetičnim izdelkom ali medicinskim pripomočkom. Pri tem je pomembno zlasti, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom.

3 ZAKONODAJNA UREDITEV ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

3.1. DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM RASTLINSKEGA IZVORA

Tudi za vsa zdravila rastlinskega izvora velja, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko je zanje pridobljeno dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji. To pomeni, da pristojni organ za zdravila (v Republiki Sloveniji je to Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)) pred začetkom trženja preveri dokazila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila. Samo če ugotovi, da zdravilo izpolnjuje predpisane pogoje in ima ugodno razmerje med koristjo in tveganjem, izda dovoljenje za promet.

Del dovoljenja za promet so tudi potrjen povzetek glavnih značilnosti, navdilo za uporabo in barvni predlog ovojnine (21). V njih so vsi potrebni, verodostojni podatki za pravilno in varno uporabo zdravil rastlinskega izvora. Zdravstveni delavci bi se morali v večji meri opirati nanje, kajti oglaševalski materiali in druge informacije imetnikov dovoljenj za promet z zdravili pogosto vsebujejo prirejene in tržno obarvane podatke.

Dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora je mogoče pridobiti:

- na podlagi lastnih podatkov proizvajalca o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- na podlagi podatkov iz literature – za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki imajo sestavine s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti ter morajo biti v uporabi v primernem obsegu že najmanj 10 let na območju Evropske unije;
- na podlagi podatkov o tradicionalni uporabi, varnosti in verjetni učinkovitosti – poenostavljen postopek za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora (7, 8).

V vseh treh primerih mora biti kakovost zdravila dokazana in preverjena v skladu z znanstvenim in tehničnim napredkom, pri čemer je treba upoštevati posebnosti za zdravila rastlinskega izvora. Dokumentacija mora biti pripravljena v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD) (8, 21, 22).

ALI STE VEDELI?

Samo tiste izdelke iz zdravilnih rastlin, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom, pred začetkom trženja preverijo neodvisni pristojni organi za zdravila.



3.1.1. Kakovost zdravil rastlinskega izvora

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka.

Ponovljivo kakovost rastlinskih snovi (za katere se v Evropski farmakopeji uporablja termin rastlinske droge) in zdravil rastlinskega izvora lahko dosežemo le z ustreznim sistemom zagotavljanja kakovosti vseh stopenj pridelave in predelave zdravilne rastline. Pomembni so: ustrezna izbira semenskega materiala, izbira najustreznejšega mesta gojenja oziroma ustrezní geografski izvor, nadzorovana (ne)uporaba kemičnih zaščitnih sredstev, izbira časa setve, žetve oziroma spravila, sušenje in shranjevanje zdravilnih rastlin (23, 24).

Pravila gojenja in nabiranja zdravilnih rastlin, njihovega sušenja in shranjevanja skupaj z ustreznimi higienskimi standardi in zagotavljanjem sledljivosti določa smernica o dobri kmetijski in nabiralni praksi zdravilnih rastlin (GACP), ki opredeljuje tudi zaščito ogroženih rastlinskih vrst ter okolja na splošno (24). Z upoštevanjem navodil v tej smernici se je mogoče izogniti tudi nepravilnemu prepoznavanju rastlin in s tem morebitnim tragičnim posledicam za zdravje. Za vzdrževanje stalne kakovosti zdravil rastlinskega izvora je pogosto treba uporabljati rastlinske droge različnih žetev in geografskih izvorov. Brez umerjanja bi dobili širok razpon sestave izdelkov.

Izpopolnjeni klasični tehnološki postopki ekstrakcije (na primer remaceracija, reperkolacija) in tudi novejši postopki (na primer ekstrakcija s superkritičnimi fluidi) omogočajo izdelavo pripravkov iz zdravilnih rastlin z visoko vsebnostjo zdravilnih sestavin, ki jih vgrajujemo v ustrezne farmacevtske oblike. Kakovost pripravkov in vsebnost zdravilnih sestavin v njih sta odvisni tudi od uporabljenih ekstrakcijskih topil in razmerij med rastlinsko drogo in pripravkom iz nje (25, 26). Za analize namene se razvijajo tekočinske in plinske kromatografske tehnike in druge moderne metode, ki z vse zmogljivejšo opremo omogočajo specifično in selektivno vrednotenje posameznih rastlinskih sestavin v pripravkih in v končnem izdelku (27).

Veliko pozornosti se posveča možnemu onečiščenju vhodnih snovi in zdravil rastlinskega izvora z mikrobi, pesticidi in težkimi kovinami, v zadnjih letih pa tudi onečiščenju s hepatotoksičnimi in kancerogenimi pirolizidinskimi alkaloidi (23, 28). V letu 2016 so namreč ugotovili, da se toksični pirolizidinski alkaloidi pojavljajo tudi v izdelkih iz rastlin, ki teh alkaloidov ne vsebujejo. Predvideva se, da do onesnaženosti pride med gojenjem oziroma žetvijo zdravilne rastline s plevelom oziroma drugimi rastlinami (npr. vrstami grinta (*Senecio spp.*)), ki vsebujejo pirolizidinske alkaloidne (28).

Vsi postopki izdelave in preskušanj morajo biti validirani. Vsi vključeni izdelovalci vhodnih snovi in končnega izdelka morajo imeti dovoljenje za izdelavo zdravil in vpeljan sistem vodenja kakovosti izdelave v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za zdravila. Vse to omogoča izdelavo kakovostnih in dobro nadzorovanih zdravil rastlinskega izvora s stalno vsebnostjo sestavin z zdravilnim učinkom.

V dokazilih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora je treba upoštevati vse naštetu in predložiti podatke o razvoju zdravila (sestavi in ustrezni farmacevtski obliki), o kakovosti in kontroli uporabljenih rastlinskih drog, pripravkov iz njih, pomožnih snovi, metodah izdelave, kakovosti in kontroli končnega izdelka in njegove stabilnosti (21-23).

Zavedati se je treba, da so izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino (iste vrste in podvrste), lahko glede vsebnosti učinkovin zelo različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti. Zamenjave med njimi so mogoče le, če je ugotovljeno, da imajo enake ali zelo podobne specifikacije in odmerjanje.

ALI STE VEDELI?

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka. Izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino (iste vrste in podvrste), so lahko glede vsebnosti učinkovin zelo različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti.

3.1.2. Varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora

Nekatera zdravila rastlinskega izvora pridobijo dovoljenje za promet na podlagi izsledkov lastnih študij proizvajalcev o varnosti in učinkovitosti, izvedenih po najnovejših standardih. Tak primer je mazilo s prečiščenim suhim ekstraktom lista čajevca (*Camellia sinensis* L.) za dermalno zdravljenje bradavic na zunanem spolovilu in perianalnih bradavic pri imunsko oslabljenih bolnikih. Dve zdravili rastlinskega izvora sta pridobili dovoljenje za promet celo po centraliziranem postopku pri Evropski agenciji za zdravila (EMA).

Pri zdravilih rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo pa se je mogoče sklicevati na podatke o varnosti in učinkovitosti iz literature (7, 8). V bibliografski vlogi je treba ugotoviti bistveno podobnost med izdelkom, preskušanim v kliničnih študijah, in zdravilom, ki je v presoji

(7). Predložiti je treba točno sestavo in specifikacije izdelka, ki je bil preskušan. Pri tem je treba oceniti skladnost objavljenih podatkov s sodobnimi načeli za izvajanje farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij. Učinkov izdelka, uporabljenega v kliničnih študijah, ni mogoče ekstrapolirati na izdelek, ki je v presoji, dokler ni dokazano in preverjeno, da je oba izdelka mogoče šteti za identična oziroma da so razlike med njima dovolj majhne (7, 30). V primeru dvoma je treba opraviti dodatna preskušanja. Na splošno velja, da naj bo neklinično preskušanje dobro znanih in uveljavljenih zdravil rastlinskega izvora usmerjeno zlasti v študije škodljivih učinkov, ki jih je težko ali nemogoče klinično ugotoviti: to so študije genotoksičnosti, kancerogenosti in škodljivih vplivov na razmnoževanje (29).

Bibliografski podatki o učinkovitosti lahko vključujejo rezultate kontroliranih kliničnih študij, drugih kliničnih študij, opazovalnih (neintervencijskih) študij, študij posameznih primerov, druge zbirke posameznih primerov ali znanstveno dokumentirane medicinske izkušnje. Pri tem je treba upoštevati število vključenih bolnikov, specifične diagnoze, vrsto uporabljenega zdravila, odmerjanje, trajanje zdravljenja, merila ocenjevanja učinkovitosti, uporabljene statistične analize ter skladnost rezultatov primerljivih študij. Na splošno se za dokazila o učinkovitosti zahteva vsaj ena kontrolirana študija dobre kakovosti, izvedena v skladu s sodobnimi standardi (30).

Za mnoga zdravila rastlinskega izvora ni opravljenih ustreznih kliničnih študij, ki bi dokazovale njihovo učinkovitost. Zaradi kompleksne sestave in zaradi blagega učinka mnogih zdravil rastlinskega izvora sta načrtovanje in izvajanje kakovostnih kliničnih študij težavni in zapleteni. Poleg tega imajo nekatera zdravila rastlinskega izvora (na primer eterična olja) močan vonj, kar onemogoča dvojno slepe klinične študije.

Farmaceutvska industrija je zaradi zelo majhne možnosti patentne zaščite za zdravila iz rastlin, ki so v uporabi že stoletja, pripravljena vlagati mnogo manj sredstev v njihovo raziskovanje, državne institucije pa za to nimajo dovolj sredstev.

3.2. TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zaradi problematike dokazov učinkovitosti in zaradi tega, ker mnoga zdravila rastlinskega izvora, ki se uporabljajo že desetletja, ne izpolnjujejo zahtev za farmakološko-toksikološki in klinični del dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet, sta Evropski parlament in Svet Evropske unije v letu 2004 sprejela Direktivo 2004/24/ES o tradicio-

nalnih zdravilih rastlinskega izvora. Namen te direktive je bil olajšati promet z zdravili rastlinskega izvora med državami članicami Evropske unije in zaščitili zdravje ljudi (5).

Ta direktiva je uvedla kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet, ki pomeni, da je namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije treba predložiti dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti in verjetnem učinku (5).

Med tradicionalna zdravila se uvrščajo le tista zdravila, ki izpolnjujejo naslednja merila:

- imajo indikacije, primerne za samozdravljenje;
- so za peroralno, zunanjo uporabo ali za vdihavanje;
- obdobje tradicionalne uporabe je dovolj dolgo, za kar štejejo dokazi, da je bilo zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge, od tega najmanj 15 let v Evropski uniji;
- podatki o tradicionalni uporabi zdravila so zadostni: izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe;
- farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe, izkušenj.

ALI STE VEDELI?

Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se po zakonodaji uvrščajo tista zdravila, ki so v medicinski uporabi najmanj 30 let, so primerna za samozdravljenje in katerih učinkovitost ni klinično dokazana, temveč je le verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe.

Pri označevanju in oglaševanju tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora je obvezna navedba, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, katerega uporaba pri navedenih indikacijah temelji izključno na dolgoletnih izkušnjah (5, 22). Na ravni Evropske unije Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri EMA pripravlja seznam tradicionalnih rastlinskih drog, rastlinskih pripravkov in kombinacij iz njih (s terapevtskimi indikacijami, jakostjo in odmerjanjem, načinom uporabe in drugimi informacijami, potrebnimi za varno uporabo) ter monografije za zdravila rastlinskega izvora v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Seznam in monografije spremlja obširno poročilo o oceni vseh relevantnih nekliničnih in kliničnih študij o posameznih rastlinskih drogah, rastlinskih pripravkih in kombinacijah iz njih ter seznam uporabljene literature. To predstavlja verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in



učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Doslej je sprejetih več kot 170 monografij, ki jih stalno posodablja (31). Seznam in monografije so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in tudi olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila. Na spletni strani EMA je objavljenih je tudi več smernic in drugih dokumentov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Med njimi so tudi ocene toksičnosti nekaterih rastlinskih drog in njihovih sestavin, kot so azaron, estragol, metilevgenol, mentofuran, tujon (31).

ALI STE VEDELI?

Monografije Odbora za zdravila rastlinskega izvora pri Evropski agenciji za zdravila skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljene literature predstavljajo enega v svetu najbolj cenjenih virov zanesljivih, verodostojnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilnih rastlin in pripravkov iz njih.

Direktivo o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora smo leta 2006 vnesli v slovensko zakonodajo z Zakonom o zdravilih in Pravilnikom o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (22). Tako imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

ALI STE VEDELI?

V Sloveniji in Evropski uniji imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

4 ZAKONODAJNA UREDITEV PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prehranska dopolnila v Evropski uniji sodijo med živila (hrano) in morajo ustrezati splošni zakonodaji o živilih, kar

pomeni, da morajo biti zdravstveno ustrezna oziroma varna: biti morajo mikrobiološko in radiološko neoporečna, ne smejo vsebovati pesticidov, težkih kovin, nedovoljenih oziroma neustreznih aditivov, ne smejo biti mehanično onesnažena s primesmi, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi, itd. Proizvodnja in promet živil se morata izvajati skladno z načeli higiene živil, v skladu s Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) sistemom, ki omogoča identifikacijo oziroma prepoznavanje, oceno, ukrepanje in nadzor nad morebitno prisotnimi škodljivimi snovmi v živilih, ali stanji, ki lahko ogrožajo zdravje človeka (32). Za prehranska dopolnila niso predpisani farmacevtski standardi kakovosti. Ker niso namenjena zdravljenju in preprečevanju bolezni, zanje seveda tudi ne veljajo klinični standardi učinkovitosti. Prehranskim dopolnilom se pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavitev in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil (9).

Pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju živil, vključno s prehranskimi dopolnili, so v skladu z Uredbo (ES) 1924/2006 dovoljene odobrene prehranske in zdravstvene trditve, če so zanje izpolnjeni pogoji o zadostni vsebnosti določene snovi v živilu (33). Odobrena zdravstvena trditev pomeni, da je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) v postopku ocenjevanja ugotovila, da med uživanjem določene snovi in zdravjem ljudi obstaja vzročno-posledična povezava in je objavljena na seznamu odobrenih zdravstvenih trditev Evropske komisije. Vendar se v postopku ocene zdravstvenih trditev ne ugotavlja varnosti te snovi, prav tako odobrene zdravstvene trditve ne pomenijo odobritve za trženje snovi, za katero je vložena trditev, ali odločitve glede razvrstitve določenega proizvoda kot živila (34).

Za izdelke iz zdravilnih rastlin EFSA še ni odobrila nobenih zdravstvenih trditev, temveč so te trditve na čakanju. Zanje izjemoma velja prehodno obdobje tudi po 14. decembru 2012 in se tiste zdravstvene trditve, ki so bile prijavljene v oceno na EFSA, lahko uporabljajo na odgovornost nosilca živilske dejavnosti, če razpolaga z znanstvenimi utemeljitvami za zatrjevani učinek (35).

Treba je poudariti, da raziskave, na katere se sklicujejo poslovni subjekti pri trženju prehranskih dopolnil, mnogokrat niso opravljene po ustrezni metodologiji, zato se nanje ni mogoče zanesti. Velikokrat se sklicujejo na rezultate laboratorijskih študij *in vitro* ali študij na živalih in želijo prepričati, da enake rezultate lahko pričakujemo tudi na ljudeh. Ne-

malokrat se zgodi, da se izsledki nekliničnih študij pri ljudeh ne potrdijo. Tako je tudi EFSA v navodilih za znanstvene zahteve za zdravstvene trditve, ki se nanašajo na antioksidante, oksidativne poškodbe in srčno-žilno zdravje, navedla, da *in vitro* ugotovljene antioksidativne lastnosti ne pomenijo potrditve koristnih fizioloških učinkov za ljudi, kakor to zahteva Uredba (ES) 1924/2006 (36).

ALI STE VEDELI?

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, preventivnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj. Prav tako nimajo navedenih neželenih učinkov, kar pa ne pomeni, da do njih ne more priti.

Pri živilih ni predhodnega preverjanja pri neodvisnih državnih organih, ampak je za izdelke odgovoren proizvajalec. Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije preverja skladnost prehranskih dopolnil z zakonodajo po tem, ko so že na trgu.

Glede na splošno zakonodajo o živilih je vsak člen v verigi od proizvajalca do prodajalca končnemu potrošniku odgovoren za to, da daje v promet izdelke, ki so skladni z zakonodajo – varni in ustrezno označeni (32).

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, preventivnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj. Prav tako nimajo navedenih neželenih učinkov, kar pa ne pomeni, da do njih ne more priti.

5 ZAKONODAJNA UREDITEV KOZMETIČNIH IZDELKOV

Kozmetični izdelki morajo ustrezati kozmetičnim namenom in izpolnjevati predpisane zahteve ustreznosti za človekovo zdravje. Pod normalnimi ali razumno predvidljivimi pogoji uporabe morajo biti varni za uporabnika. Biti morajo ustrezno označeni.

Uredba (ES) št. 1223/2009, ki se neposredno uporablja v vseh državah članicah, določa, da mora proizvajalec kozmetičnega izdelka s sedežem v EU ali uvoznik iz tretjih držav pred dajanjem kozmetičnega izdelka na trg imeti iz-

delano oceno varnosti kozmetičnega izdelka, označiti kozmetični izdelek v skladu z veljavno zakonodajo in opraviti elektronsko priglasitev kozmetičnega izdelka na Evropsko komisijo. Distributerji morajo zagotoviti, da je kozmetični izdelek označen v skladu z veljavno zakonodajo v jeziku države članice, da mu ni pretekel rok uporabnosti in seveda ustrezne pogoje skladiščenja ter prevoza (10).

Oceno varnosti kozmetičnega izdelka za človekovo zdravje mora pripraviti oseba z ustrezno izobrazbo. Izdelana mora biti na podlagi rezultatov opravljenih preskusov in študij, pri čemer je potrebno upoštevati toksikološke lastnosti uporabljenih sestavin, njihovo kemijsko strukturo in izpostavljenost uporabnika (10).

Proizvodnja kozmetičnih proizvodov mora potekati v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za kozmetične proizvode (10).

Kozmetični proizvodi morajo biti mikrobiološko ustrezni (36) in ne smejo vsebovati snovi, ki so navedene v prilogi II Uredbe (ES) št. 1223/2009. V tej prilogi je več kot 1320 prepovedanih snovi, med katerimi so tudi nekatere zdravilne rastline, kot na primer rastline s tropanskimi alkaloidi in rastline z narkotičnimi snovmi (10).

Sicer pa so rastlinske droge in pripravki iz njih pogoste sestavine kozmetičnih izdelkov (38). Pripisovati se jim sme samo kozmetične lastnosti.

Zakonodaja ne predpisuje, da morajo neodvisni državni organi preveriti dejansko sestavo in označevanje kozmetičnega proizvoda, preden ta pride v promet. Nadzor se opravlja po tem, ko je kozmetični izdelek že na trgu.

6 ZAKONODAJNA UREDITEV MEDICINSKIH PRIPOMOČKOV

Medicinske pripomočke razvrščamo glede na stopnjo tveganja za uporabnika, mesto in način uporabe, vezanost na vir energije, trajanje uporabe in druge lastnosti v razredu I, IIa, IIb in III, pri čemer stopnja tveganja za uporabnika narašča od razreda I do razreda III. Proizvajalec medicinskega pripomočka je dolžan v skladu z zakonodajo sam ustrezno uvrstiti svoj izdelek v posamezni razred, pri čemer mora dokazovati ustreznost razvrstitve. Medicinski pripomoček mora pri dajanju na trg nositi oznako CE, ki jo pridobi po postopku ugotavljanja skladnosti z bistvenimi zahtevami predpisov Republike Slovenije ter predpisov Evropske unije za medicinske pripomočke. Na medicinskih pripomočkih razreda IIa, IIb in III mora oznako



CE spremljati identifikacijska številka priglasičenega organa, odgovornega za izvajanje postopkov ugotavljanja skladnosti (11, 12).

Za razred I proizvajalec sam ocenjuje skladnost izdelka s predpisanimi zahtevami ter izda izjavo o skladnosti, za medicinske pripomočke razreda IIa, IIb in III ter za sterilne medicinske pripomočke in medicinske pripomočke z merilno funkcijo razreda I pa skladnost izdelka, njegove proizvodnje oziroma kakovosti poslovanja s predpisanimi zahtevami ugotavlja priglasičen organ. Priglasičen organ je poslovni subjekt, ki izvaja postopke ugotavljanja skladnosti medicinskih pripomočkov, ki ga imenuje pristojna državna institucija (v Republiki Sloveniji je to JAZMP) in ga priglasijo pri Evropski komisiji za vpis v NANDO bazo (11, 12). Na območju Evropske unije je več priglasičenih organov. V Republiki Sloveniji je priglasičen organ Slovenski inštitut za kakovost in meroslovje (SIQ).

Poglavitna razlika je torej v tem, da pri medicinskih pripomočkih razreda I proizvajalec sam izda izjavo o skladnosti, pri ostalih razredih pa sodeluje priglasičen organ. Navedeno proizvajalci pogosto izrabljajo tako, da neustrezno razvrstijo izdelke z zdravilnimi rastlinami v razred I in izdajo izjavo o skladnosti, čeprav izdelek ni skladen s predpisi.

Izdelki z zdravilnimi rastlinami so lahko razvrščeni med medicinske pripomočke samo, če svoj glavni učinek dosegajo na fizikalni način. Primeri takih izdelkov so izdelki za blažitev kašlja iz rastlinskih drog, ki vsebujejo veliko sluzi (npr. navadnega sleza, islandskega lišaja).

Evropska komisija izdaja priročnik o mejnih izdelkih med medicinskimi pripomočki in drugimi skupinami izdelkov. V njem je jasno navedeno, da naslednji izdelki ne morejo biti razvrščeni med medicinske pripomočke:

- protibolečinski obliži s kapsaicinom ali ekstraktom paprike (obliži so nosilci zdravilne učinkovine)
- ekstrakt fižola (*Phaseolus vulgaris*) za zmanjšanje absorpcije ogljikovih hidratov (inhibicija alfa-amilaze je presnovno delovanje) (13).

Žal usmeritve tega priročnika niso obvezujoče in služijo pristojnim nacionalnim organom le kot smernice pri obravnavi posameznih izdelkov.

V avgustu 2017 pa je Evropska komisija izdala obvezujoče sklepe, da skupina izdelkov, katerih glavno predvideno učinkovanje, ki je odvisno od proantocianidinov v izvlečku brusnic (*Vaccinium macrocarpon*), je preprečevanje ali zdravljenje cistitisa, ne ustreza opredelitvi medicinskih pripomočkov (39). Izdelki z brusnico so bili pred tem na trgu Evropske unije kot medicinski pripomočki.

Nadzor medicinskih pripomočkov se opravlja po tem, ko so že na trgu. Sprejeta je že nova zakonodaja Evropske

unije o medicinskih pripomočkih, ki pa bo začela veljati po letu 2020 (40).

ALI STE VEDELI?

Medicinski pripomočki morajo imeti CE oznako. Pri medicinskih pripomočkih razreda I proizvajalec sam izda izjavo o skladnosti, pri ostalih razredih medicinskih pripomočkov pa sodeluje priglasičen organ.

7 POROČANJE O NEŽELENIH UČINKIH

V laični, pogosto pa tudi v strokovni javnosti, vlada zmotno prepričanje, da je vse, kar je naravnega izvora, tudi varno. Veliko primerov, od katerih so nekateri povezani tudi z neustrezno kakovostjo izdelkov rastlinskega izvora, kaže, da temu ni tako (41).

V zadnjih desetletjih so za nekatere od rastlin, ki so dolga desetletja veljale za varne, ugotovili pomembno toksičnost (npr. hepatotoksičnost rastlin s pirolizidinskimi alkaloidi, fototoksičnost rastlin s furanokumarini, nefrotoksičnost aristolohije) (42).

Več je primerov, ko so pri uporabi zdravil rastlinskega izvora ugotovili povezavo z neželenimi učinki, vključno s hepatotoksičnostjo. Po prenehanju uporabe teh zdravil so namreč neželeni učinki izzveneli (43, 44).

Pomembni so tudi podatki o interakcijah zdravil rastlinskega izvora (npr. česen, ginko, šentjanževka) s sintezni zdravili (45, 46).

Potrošniki so pogosto napačno informirani s promocijskimi informacijami o nekaterih rastlinah ali njihovih sestavinah, ki zatamnijo tveganja, povezana z njihovo uporabo ali navajanjem pretirane učinkovitosti. Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo zdravil in izdelkov iz zdravilnih rastlin (43).

Poročila o neželenih učinkih, dogodkih ali zapletih je treba posredovati na uradnem obrazcu:

- o domnevnih neželenih učinkih zdravil nacionalnemu centru za farmakovigilanco - JAZMP (47);
- o neželenih dogodkih in neželenih učinkih prehranskih dopolnil in drugih živil (predvsem obogatenih živil, živil za športnike ter novih živil) Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (48);

- o resnih neželenih učinkih kozmetičnih izdelkov Uradu RS za kemikalije (49);
- o zapletih v zvezi z medicinskimi pripomočki JAZMP (50).

ALI STE VEDELI?

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin in o njih poročati na predpisanem obrazcu pristojnim organom.

8 SKLEP

Strokovni delavci v lekarnah bi morali jasno razlikovati med zdravili rastlinskega izvora in drugimi skupinami izdelkov iz zdravilnih rastlin ter pri svojem delu upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto izdelkov. Pacientom bi za lajšanje zdravstvenih težav morali ponuditi zdravila in ne prehranskih dopolnil oziroma kozmetičnih proizvodov, kajti samo zdravila imajo ustrezno dokazano in preverjeno kakovost, varnost in učinkovitost.

Nuditi bi morali samo izdelke, ki so kakovostni, varni in strokovno utemeljeni ter ustrezajo določbam zakonodaje glede označevanja in predstavitve. Poročati bi morali o neželenih učinkih izdelkov iz zdravilnih rastlin.

Hkrati z drugimi institucijami in zdravstvenim osebjem bi morali prispevati k ozaveščanju ljudi o razlikovanju in pravilni uporabi posameznih vrst izdelkov iz zdravilnih rastlin.

9 LITERATURA

1. Market Research Report. Hexa Research. September, 2017. <https://www.hexaresearch.com/research-report/global-herbal-medicine-market> Dostop: 17-8-2018.
2. Razinger Mihovec B. Vpliv socialno-demografskih značilnosti in zdravstvenega stanja populacije na uporabo zdravil rastlinskega izvora v Sloveniji. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo, 2007.
3. Naturheilmittel 2010. Ergebnisse einer Bevölkerungsrepräsentativen Befragung, Institut für demoskopie Allensbach. https://www.ifd-allensbach.de/uploads/tx_studies/7528_Naturheilmittel_2010.pdf. Dostop: 17-8-2018.
4. WHO Guidelines for the assessment of herbal medicines, World Health Organization, Geneva, 1991.
5. Direktiva 2004/24/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembi Direktive 2001/83/ES o Kodeksu Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini glede tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora.
6. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih.
7. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
8. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 17/14.
9. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 66/13.
10. Uredba (ES) št. 1223/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 30. novembra 2009 o kozmetičnih izdelkih.
11. Zakon o medicinskih pripomočkih. Uradni list RS, št. 98/09.
12. Direktiva Sveta 93/42/EGS z dne 14. junija 1993 o medicinskih pripomočkih.
13. European Commission. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.19 of April 2018. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/29021>. Dostop 17-8-2018.
14. Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62005CC0319&lang1=sl&lang2=EN&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
15. Zadeva C-88/07 Komisija Evropskih skupnosti proti Kraljevini Španiji. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=75651&pageIndex=0&doclang=SL&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=1342087>. Dostop: 17-8-2018.
16. Zadeva C-140/07 Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. januarja 2009. Hecht-Pharma GmbH proti Staatliches Gewerbeaufsichtsamts Lüneburg. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62007CJ0140&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
17. Zadeva C-27/08 Sodba Sodišča (peti senat) z dne 30. aprila 2009. BIOS Naturprodukte GmbH proti Saarland. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62008CJ0027&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 17-8-2018.
18. Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 9. junija 2005 v združenih zadevah C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03. <http://curia.europa.eu/juris/showPdf.jsf?jsessionId=9ea7d0f130de484b69e6ed4c44b0b4eb9d859ddf8c26.e34KaxiLc3eQc40LaxqMbN4ObhmQe0?text=&docid=58348&pageIndex=0&doclang=SL&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=1712> Dostop: 17-8-2018.
19. Judgment of the Court (Fifth Chamber) of 28 October 1992. Criminal proceedings against Johannes Stephanus Wilhelmus Ter Voort. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:61991CJ0219>. Dostop: 17-8-2018.
19. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf. Dostop: 17-8-2018.
21. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. (Uradni list RS, št. 57/14 in 41/17).
22. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni list RS, št. 55/2006 in 17/14 – ZZdr-2).



23. *Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products*, CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2.
24. *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin*, EMEA/HMPC/246816/2005.
25. Bauer K., Fröning K. H., Führer C. *Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002: 397-412.
26. Kristl J, Srčič S. *Novosti v oblikovanju zdravil naravnega izvora, Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija, Podiplomsko strokovno izobraževanje 2003, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003: 19–33.*
27. Bilia AR. *Pharmaceutical Analysis: Plant Extracts. Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition)*. University of Florence. Florence 2005: 116-126.
28. *Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products1 with pyrrolizidine alkaloids*, EMA/HMPC/328782/2016.
29. *Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration* EMEA/HMPC/32116/05.
30. *Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products* EMA/HMPC/104613/2005 – Rev. 1.
31. *Herbal products*, European medicines agency http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf. Dostop 17-8-2018.
32. *Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živilii*. Uradni list RS, št. 52/00, 42/02 in 47/2004 – ZdZPZ.
33. *Uredba (ES) št. 1924/2006 Evropskega Parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih*.
34. *Uredba Komisije (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditvev na živilih, razen trditvev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok*
35. *Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. Prehranske in zdravstvene trditve*. http://www.uvhvvr.gov.si/delovna_podrocja/zivila/prehranske_in_zdravstvene_trditve/. Dostop 17-8-2018.
36. *Guidance on the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health*. EFSA Journal 2011; 9 (12): 2474.
37. *Uredba o izvajanju Uredbe (ES) o kozmetičnih izdelkih*. Uradni list RS, št. 61/13.
38. Gašperlin M, Zajc N. *Naravne sestavine kozmetičnih izdelkov. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija. Podiplomsko izobraževanje, Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2003: 156-169.*
39. *Izvedbeni Sklep Komisije (EU) 2017/1445 z dne 8. avgusta 2017 o skupini izdelkov, katerih glavni predvideni učinek, ki je odvisen od proantocijanidinov v brusnicah (Vaccinium Macrocarpon), je preprečevanje ali zdravljenje cistitisa*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017D1445&from=SL>. Dostop 17-8-2018.
40. *European Commission. Medical devices. Regulatory framework*. https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework_en. Dostop 17-8-2018.
41. *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems* World Health Organization, Geneva, 2004: 1–15.
42. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD: *Herbal Medicines*. 2nd Ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2002: 3-27.
43. De Smet PA: *Towards safer herbal medicines*, *The European Phytojournal*, Issue 1, *Edited proceedings of the 5th International ESCOP Symposium: "Phytomedicines: Quality, Safety and Efficacy"*, London October 15-16th 1998.
44. Calitz C, du Plessis L, Gouws C, et al. *Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1551-65.
45. Kac J, Mlinarič A, Umek A. *Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili*. *Farm Vestn* 2004; 55: 453-462.
46. Izzo AA, Ernst E. *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. *Drugs* 2009; 69: 1777-98.
47. *Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil*. <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil>. Dostop 17-8-2018.
48. *Nacionalni inštitut za javno zdravje. Nutrivigilanca*. <http://www.nijz.si/sl/nutrivigilanca>. Dostop 17-8-2018.
49. *Urad RS za kemikalije. Obveščanje o resnih neželenih učinkih kozmetičnih izdelkov*. http://www.uk.gov.si/si/delovna_podrocja/kozmeticni_proizvodi/obvescanje_o_resnih_nezelenih_ucinkih/. Dostop 17-8-2018.
50. *Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Vigilanca medicinskih pripomočkov*. <http://www.jazmp.si/medicinski-pripomocki/vigilanca-medicinskih-pripomockov/>. Dostop 17-8-2018.

PROIZVODNJA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN V GALENSKEM LABORATORIJU

PRODUCTION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS IN A GALENICAL LABORATORY

AVTOR / AUTHOR:

mag. Boštjan Bahar, mag. farm.

Gorenjske lekarnе, Galenski laboratorij

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bostjan.bahar@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Že v najstarejših časih so naši predniki cenili zdravilne rastline in njihovo moč pri lajšanju bolečin, celjenju ran, odpravljanju bolezni... Davno tega so zdravilci in vrči s poskušanjem ugotavljali, katere rastline pomagajo pri zdravljenju. Z ustnim izročilom preneseno znanje se kaj hitro izgubi, zato so ga začeli zapisovati. Eden pomembnih povezovalcev znanja je bil grški zdravnik Galen, ki ga štejejo za začetnika proizvodnje zdravil (1).

POVZETEK

Proizvodnja v galenskem laboratoriju ne sodi niti med industrijsko proizvodnjo zdravil niti med lekarniško pripravo magistralnih zdravil. Poteka skladno s Pravili dobre proizvodne prakse za galenske laboratorije in dovoljenjem za opravljanje lekarniške dejavnosti. V prispevku bomo predstavili zakonsko podlago ter opisali proces vse od nadzora proizvajalcev vhodnih materialov do prodaje končnih izdelkov kupcem (lekarnam, zdravstvenim ustanovam, specializiranim prodajalnam). Pokazali bomo, da sta uporaba kakovostnih vhodnih materialov in zagotavljanje sledljivosti v galenskih laboratorijih ključnega pomena za kakovostne, varne in učinkovite izdelke, kar je še posebej zahtevna naloga pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin.

KLJUČNE BESEDE:

Lekarna, farmacevtski izdelki, galensko zdravilo, rastlinske droge, pripravki iz rastlinskih drog.

ABSTRACT

Production in the galenical laboratory does not belong either to the industrial manufacture of medicinal products, nor to the pharmacy manufacture of magistral medicines. It runs in accordance with the Good Manufacturing Practice rules for galenic laboratories and licenses for conducting pharmacy activities. In the paper, we will present the legal basis and describe the process from the control of manufacturers of raw materials to the sale of finished products to customers (pharmacies, healthcare institutions, specialized stores). We will show that the use of quality raw materials and the provision of traceability in galenic laboratories is of key importance for quality, safe and effective products, which is a particularly demanding task in the production of products from medicinal herbs.

KEY WORDS:

Pharmacy, pharmaceutical preparations, officinal formula, herbal drugs, herbal drug preparations.

Proizvodnja zdravil je bila do začetka dvajsetega stoletja vezana skoraj izključno na lekarnе. Takrat se je tudi na tem področju začela industrializacija, ki je obsežnejšo proizvodnjo zdravil prenesla v tovarne. A ne glede na to so imele lekarnе še sredi prejšnjega stoletja v najemu obde-



lovalne površine za vzgojo zdravilnih rastlin, kar časovno sovпада z začetkom organizirane izdelava zdravil v na novo ustanovljenih galenskih laboratorijih (2).

2 ZAKONODAJNE ZAHTEVE ZA IZDELKE IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Izdelava zdravil v okviru lekarniške dejavnosti je opredeljena v evropski in nacionalni zakonodaji.

2.1 EVROPSKA ZAKONODAJA

Evropska zakonodaja je na področju zahtev za izdelavo zdravil v lekarniški dejavnosti relativno skopa, prav tako podaja le malo zahtev za proizvajalce zdravil v lekarniški dejavnosti. Odgovornost za urejanje tega področja v veliki meri prepušča nacionalnim organom.

Direktiva 2001/83/ES o zdravilih za uporabo v humani medicini v 3. členu izrecno opredeljuje, da se ne uporablja za zdravila, pripravljena v lekarni v skladu z recepturami v farmakopeji, namenjena za neposredno izdajo bolnikom, ki ga dobijo v zadevni lekarni (splošno znana kot **galenska zdravila**) (3). Podobno opredelitev navaja v 3. členu tudi Direktiva 2001/82/ES o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za zdravila, pripravljena v lekarni po recepturah iz farmakopeje in neposredno namenjena končnemu uporabniku, splošno znana kot **galenska zdravila** (4). Resolucija CM/Res(2016)1 (Resolucija) priporoča ukrepe za preprečevanje kakovostnih in varnostnih vrzeli med zdravili, pripravljenimi v lekarnah, in tistimi, ki so pripravljena v industrijskem obsegu (5).

Pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskih laboratorijih moramo upoštevati najmanj naslednja splošna poglavja Evropske farmakopeje (Ph. Eur.):

- Seznam metod v farmakognoziji (2.8),
 - Mikrobiološka kakovost nesterilnih farmacevtskih izdelkov in substanc za farmacevtsko uporabo (5.1.4),
 - Mikrobiološka kakovost zdravil rastlinskega izvora za peroralno uporabo in ekstraktov za njihovo izdelavo (5.1.8)
- ter:
- Monografije ekstraktov rastlinskega izvora (5.23) in
 - Splošne monografije rastlinskih drog in pripravkov iz rastlinskih drog (6).

Uredbi 1223/2009/ES o kozmetičnih izdelkih (7) ter 655/2013/ES (8) o določitvi skupnih meril za utemeljitev

navedb, uporabljenih v zvezi s kozmetičnimi izdelki, opredeljujeta proizvodnjo kozmetičnih izdelkov tudi v okviru galenskih laboratorijev.

2.2 NACIONALNA ZAKONODAJA

V Republiki Sloveniji področje lekarništva zakonsko ureja Ministrstvo za zdravje (MZ) v sodelovanju z Javno agencijo RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) ter Lekarniško zbornico Slovenije (LZS). Zakon o zdravilih (ZZdr-2) v 8. členu postavlja razmerje med industrijsko proizvedenimi zdravili in galensko izdelanimi zdravili: »zdravila, pri katerih se iz vhodnih snovi izdelava v lekarni ali v galenskem laboratoriju lekarne največ 50.000 pakiranj na letni ravni, se obravnavajo kot galenska zdravila, ki jih določajo predpisi, ki urejajo lekarniško dejavnost« (9).

Na podlagi 7. člena ZZdr-2 JAZMP objavlja Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. Smernice opredeljujejo rastline kot sveže ali posušene rastline ali dele rastlin, v celem ali razdrobljene v naravni in predelani obliki, ki se uporabljajo peroralno (se zaužijejo skozi usta). Smernice delijo rastline v naslednje kategorije: H (rastline, ki se lahko uporabljajo tudi kot živila), Z (rastline, ki so praviloma namenjene za preprečevanje in zdravljenje bolezni in bolezenskih stanj), ZR (rastline, katerih uporaba zahteva zdravniški nadzor) in ND (rastline, pri katerih je tveganje za zdravje ljudi večje od možne koristnosti) (10). Glede terapevtskih odmerkov izdelkov iz zdravilnih rastlin moramo upoštevati strokovno literaturo, kot so monografije in drugi dokumenti Odbora za zdravila rastlinskega izvora (drugače se upoštevajo monografije Svetovne zdravstvene organizacije in monografije Evropskega znanstvenega združenja za fitoterapijo ESCOP ter druga priznana znanstvena literatura).

Pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskem laboratoriju moramo upoštevati vsaj naslednje splošne monografije iz publikacije Formularium Slovenicum (FS):

- Ekstrakti (0765),
- Rastlinske droge (1433),
- Pripravki iz rastlinskih drog (1434),
- Zdravilni čaji (1435),
- Rastlinska maščobna olja (1579),
- Substance za farmacevtsko uporabo (2034),
- Eterična olja (2089),
- Farmacevtski izdelki (2619) (11).

V splošni monografiji Farmacevtski izdelki so opredeljeni izdelki brez dovoljenja, pripravljene za specifične potrebe

bolnikov v skladu z zakonodajo. Obstajata dve vrsti farmacevtskih izdelkov brez dovoljenja: magistralni pripravki (t.i. »ex tempore« pripravki), ki so farmacevtski izdelki, pripravljene za posebej določenega bolnika ali skupino bolnikov in se izdajo neposredno po pripravi ter pripravki na zalogo, ki so farmacevtski izdelki, pripravljene vnaprej in shranjeni do prejema zahtevka za izdajo (12).

Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) opredeljuje:

- pripravo **izdelkov za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja** (6. člen),
- izdelovanje **galenskih zdravil** za uporabo v humani in veterinarski medicini (6. člen),
- izdelovanje **galenskih izdelkov** (7. člen),
- pripravo **izdelkov galenskega laboratorija** (87. člen) (13).

Navedeno zamejuje področje delovanja galenskih laboratorijev v okviru javnega zdravstva in lekarniške dejavnosti v Republiki Sloveniji.

Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti (Pravilnik) je uveljavil priporočila Resolucije, tako na področju pogojev za opravljanje dejavnosti (kadri, prostori in oprema, vodenje dokumentacije) kakor tudi na področju pridobivanja dovoljenj za opravljanje dejavnosti (14).

Izvajalec lekarniške dejavnosti mora po Smernicah za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila izdelati oceno tveganja, jo predložiti v potrditev JAZMP ter jo priložiti k vlogi za pridobitev dovoljenja za izvajanje lekarniške dejavnosti pri MZ (15).

3 ZAKONODAJNE ZAHTEVE ZA PROIZVODNJO IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

ZLD-1 (13) in Pravilnik (14) določata postopek pridobivanja dovoljenja za opravljanje lekarniške dejavnosti, katerega del je proizvodnja izdelkov v galenskem laboratoriju.

3.1 DOVOLJENJE ZA OPRAVLJANJE LEKARNIŠKE DEJAVNOSTI

Proizvajalec v lekarniški dejavnosti izpolni vlogo za pridobitev dovoljenja za opravljanje lekarniške dejavnosti (priloga k Pravilniku), v kateri označi strokovna dela, ki jih bo opravljal v organizacijski enoti. MZ na podlagi 67. in 89. člena ZLD-1 izda vlagatelju dovoljenje za opravljanje lekarniške dejavnosti.

3.2 DOBRA PROIZVODNA PRAKSA

LZS je sprejela Pravila dobre proizvodne prakse za galenske laboratorije (DPP) z desetimi poglavji: Sistem kakovosti, Osebe, Prostori in oprema, Dokumentacija, Izdelava, Kontrola kakovosti, Reklamacije in odpoklic, Pogodbena proizvodnja, Interni nadzor ter Shranjevanje in distribucija (16).

3.3 STATUS IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Katerega od izdelkov (izdelek za podporo zdravljenja in ohranitev zdravja, galensko zdravilo za uporabo v humani in veterinarski medicini, galenski izdelek, izdelek galenskega laboratorija) lahko proizvajamo, določimo glede na predviden namen uporabe, sestavo, farmacevtsko obliko..., s čimer hkrati opredelimo obseg zakonodaje, kateri mora izdelek ustrezati. Pogosto že na tej stopnji ugotovimo, da določenih izdelkov zaradi strokovnih ali zakonskih omejitev v galenskem laboratoriju ne moremo ali ne smemo izdelovati.

4 ZAHTEVE ZA VHODNE MATERIALE

Vhodne materiale v galenski proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin opisujejo monografije v FS in predstavljajo surovine za več kot 70 % izdelkov galenskih laboratorijev:

- **Substance za farmacevtsko uporabo** so vse organske ali anorganske snovi, ki jih uporabljamo kot zdravilne učinkovine ali pomožne snovi pri izdelavi zdravil za uporabo v humani ali veterinarski medicini. Pridobivamo jih iz naravnih virov ali z ekstrakcijo iz surovin, s fermentacijo ali sintezo (17).
- **Rastlinske droge** so pretežno cele, razkosane ali zdrobljene rastline, deli rastlin, alge, glive, ali lišaji v neobdelanem stanju. Navadno so posušene, včasih tudi sveže. K rastlinskim drogam prištevamo še nekatere izločke, ki niso posebej obdelani. Rastlinske droge so točno definirane z botaničnim znanstvenim imenom (rod, vrsta, varieteta in avtor) (18),
- **Ekstrakti** so tekoči (tekoči ekstrakti in tinkture), poltrdni (gosti ekstrakti in oljne smole) ali trdni (suhi ekstrakti) pripravki, pridobljeni iz rastlinskih drog ali živalskih materialov, ki so običajno posušeni,
- **Eterična olja** so dišeči izdelki, navadno kompleksne sestave, pridobljeni iz botanično definirane rastlinske vhodne

snovi z destilacijo z vodno paro, suho destilacijo, ali z ustreznim mehanskim postopkom brez segrevanja. Eterična olja navadno ločimo od vodne faze s fizikalnim postopkom, ki ne vpliva znatno na njihovo sestavo,

- **Pripravki iz rastlinskih drog** so homogeni pripravki, ki jih pridobivamo s postopki obdelave rastlinskih drog, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija,
- **Rastlinska maščobna olja** so v glavnem trdni ali tekoči trigliceridi maščobnih kislin. Lahko vsebujejo majhne količine drugih lipidov, kot so na primer voski, proste maščobne kisline, delni gliceridi ali nemiljive snovi. Pridobivamo jih s stiskanjem ali ekstrakcijo s topili ali z obema postopkoma iz semen, plodov ali pečk/jedrc/zrn različnih rastlin, nato jih lahko rafiniramo ali hidrogeniramo. Če je potrebno, jim lahko dodamo ustrezen antioksidant (19). V 3. poglavju Ph. Eur. Materiali za vsebnike in vsebniki so navedeni podatki, ki jih moramo upoštevati pri odločitvah o pakiranju polproizvodov v stično ovojnino, da bi zagotovili stabilnost izdelka do konca predvidenega roka uporabnosti (6).

5 NAČRTOVANJE PROIZVODNJE V GALENSKEM LABORATORIJU

Večina izdelkov, ki vsebujejo sestavine rastlinskega izvora, ima s študijami stabilnosti potrjen rok uporabnosti 1 leto. Da bi kar največji del roka uporabnosti ostalo za prodajo in uporabo izdelkov, načrtujemo proizvodnjo tako, da izdelki ostanejo na zalogi v skladišču čim krajši čas.

Proizvodnjo načrtujemo na letnem, mesečnem in tedenskem nivoju. Predvideni mesečni prodaji dodamo časovne okvire za skladiščenje izdelkov, sproščanje v promet, končno kontrolo, proizvodnjo z medprocesno kontrolo, pravico na proizvodnjo, vhodno kontrolo, nabavo vhodnih materialov in načrtovanje proizvodnje. Zgoraj naštetu seštejemo in dobimo celoten čas proizvodnje, ki ga moramo upoštevati pri načrtovanju. Redna proizvodnja se začne vsaj 6 mesecev prej, preden je izdelek sproščen v promet in pripravljen v skladišču za dostavo poslovnim partnerjem.

6 RAZVOJ IZDELKOV V GALENSKEM LABORATORIJU

Razvoj izdelkov se začne z zbiranjem idej. Prvo sito je ugotavljanje skladnosti ideje z zahtevami veljavne zako-

nodaje in posledično določanje statusa nastajajočega izdelka. Razvoj nadaljujemo z zbiranjem bistvenih podatkov z različnih področij (fizikalno, kemijsko, tehnološko, analizo, stabilnostno, toksikološko, farmakološko, ekonomsko...). Zbrani podatki predstavljajo osnovni, teoretični del dokumentacije izdelka in predstavljajo vhod v oblikovanje vzorčnih serij izdelka v izbrani primarni ovojni. Analizo jih ovrednotimo po splošnih in/ali za določen izdelek posebej razvitih analiznih postopkih. Spodbudni rezultati izvedenih organoleptičnih, fizikalnih in kemijskih preskušanj vodijo v izvedbo študije stabilnosti tistih vzorčnih serij izdelka, ki dolgoročno največ obetajo. Med potekom študije stabilnosti pripravimo osnutke tehnoloških in analiznih postopkov. Pripravimo povzetek glavnih značilnosti izdelka, ki je osnova za pripravo označevalnih elementov izdelka ter navodila za uporabo, ki je priloženo v sekundarno ovojnino. Pozitivni rezultati študije stabilnosti vodijo do redne proizvodnje. S tem razvoj izdelka ni zaključen, saj nenehno sledimo znanstvenemu napredku in zbiramo povratne informacije uporabnikov. Obdobno izvajamo formalne in neformalne preglede kakovosti izdelka ali skupin izdelkov.

7 NABAVA VHODNIH MATERIALOV

Nabava vhodnih materialov se začne z zbiranjem dokumentov od začetka njihove proizvodnje:

- certifikata DPP, podeljena s strani nacionalnega organa proizvajalcu vhodnega materiala (prvi veljaven v času proizvodnje in drugi trenutno veljaven),
- analizni certifikat vhodnega materiala proizvajalca vhodnega materiala (datum proizvodnje, številka serije, deklaracija, datum analize, rezultati analize, odgovorna oseba proizvajalca vhodnega materiala),
- dokumente prevoza vhodnega materiala skladno z Dobro distribucijsko prakso (DDP) od mesta proizvodnje do mesta prepakiranja,
- certifikata DPP, podeljena s strani nacionalnega organa podjetju, ki prepakira vhodni material (prvi veljaven v času prepakiranja in drugi trenutno veljaven),
- analizni certifikat vhodnega materiala podjetja, ki prepakira vhodni material (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, datum prepakiranja, številka serije, deklaracija, datum analize, rezultati analize, odgovorna oseba podjetja, ki prepakira vhodni material),

- dokumente prevoza prepakiranega vhodnega materiala skladno z DDP od mesta prepakiranja do mesta prodaje na debelo,
- dovoljenje, podeljeno s strani nacionalnega organa veletrgovcu za prodajo prepakiranega vhodnega materiala na debelo (veljavno v času dobave in trenutno veljavno),
- dokumente pregleda prevzetega prepakiranega vhodnega materiala (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, podatki o podjetju, ki prepakira vhodni material, rezultati pregleda, odgovorna oseba veletrgovca),
- dokumente izdaje prepakiranega vhodnega materiala proizvajalcu izdelkov (podatki o proizvajalcu vhodnega materiala, podatki o podjetju, ki prepakira vhodni material, podatki o veletrgovcu),
- dokumente prevoza prepakiranega vhodnega materiala skladno z DDP od mesta prodaje na debelo do mesta proizvodnje izdelkov.

Proizvajalci končnih izdelkov morajo obdobjno izvajati presoje pri proizvajalcih vhodnih materialov, podjetjih, ki prepakirajo vhodne materiale in veletrgovcih z vhodnimi materiali. Ob prevzemu vhodnih materialov vsako enoto pakiranja označimo skladno z internim predpisom. Več kot polovica substanc za farmacevtsko uporabo je rastlinskega izvora. Ob prevzemu od veletrgovca je pomembno, da zagotovimo primerno skladiščenje prejetega blaga v fizični karanteni do zaključka postopka vhodne kontrole. Na podlagi rezultatov vhodne kontrole odgovorna oseba proizvajalca končnih izdelkov odloči o primernosti vhodnega materiala za prenos v redno skladišče. Po izvedeni vhodni kontroli skladiščimo vhodne materiale na za to vnaprej predvidenih skladiščnih mestih (čistoča, temperatura, relativna zračna vlaga, izmenjava zraka, svetloba). Pri skladiščenju rastlinskih drog in ekstraktov morajo biti pogoji taki, da se ne poslabša mikrobiološka kakovost.

Primarna ovojnina za izdelke rastlinskega izvora je lahko steklo, plastika, papir (pergamin) in aluminij. Sekundarna ovojnina predstavlja prvi stik uporabnika z izdelkom, zato mora biti ovojnina prijetna na pogled, oblikovno dovršena in tehnično brezhibna.

8 PROIZVODNJA GALENSKIH IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

V nadaljevanju bomo skladno s poglavji DPP opisali potek proizvodnje.

8.1 OBLIKOVANJE DOKUMENTACIJE

Osnovni dokument proizvodnje je delovni nalog, s katerim izdelkom pred proizvodnjo določimo tudi številko serije. Na podlagi načrta proizvodnje oblikujemo delovni nalog v računalniškem programu z izbiro ustreznih vhodnih materialov na odobreno sestavnico (receptura za polproizvod, vključno s primarno in sekundarno ovojnino). Delovni nalog je sestavljen iz poročila o proizvodnji, polnjenju, pakiranju in analinem preskušanju. Vsako poročilo vsebuje zapis o kontroli pogojev okolja, tehnološkem postopku ter rezultate dela.

8.2 PRIPRAVA OSEBJA

V galenski proizvodnji so zaposleni magistri farmacije, farmacevtski tehniki in tehnično osebje. Vsi izpolnjujejo pogoje glede izobrazbe, usposobljenosti ter nenehnega izobraževanja in strokovnega izpopolnjevanja. V opisih delovnih mest so opisane naloge, zahteve, potrebne kompetence in odgovornosti. Zaposleni imajo na delovnem mestu službeno obutev in oblačila. Dodatna varovalna oprema so zaščitne rokavice, maske in pokrivala za enkratno uporabo, ki jih zaposleni uporabljajo ob možnosti stika s substancami za farmacevtsko uporabo, polproizvodom ali primarno ovojnino.

8.3 PRIPRAVA PROSTOROV IN OPREME

Pred začetkom dela zaposleni zabeležijo podatke o predhodnem čiščenju prostora in opreme ter podatke o pogojih v prostoru (npr. temperaturo, relativno zračno vlago...). Delovno površino in opremo, ki je predvidena za uporabo v proizvodnji, razkužijo. Izvedejo tudi dnevno kontrolo tehnic. V galenski proizvodnji se v enem prostoru izdeluje naenkrat samo ena serija izdelka.

8.4 PRIPRAVA VHODNIH MATERIALOV

Substance za farmacevtsko uporabo pred začetkom proizvodnje tehtamo na tehnoloških tehtnicah z neposrednim izpisom tehtanja, ki je priloga poročilu o proizvodnji. Izpis vsakega tehtanja vsebuje naslednje podatke:

- **kdo** je tehtal (ime in priimek ali identifikacijska številka),
- **kje** je tehtal (tip in serijska številka tehtnice),
- **kdaj** je tehtal (datum in čas),
- **kaj** je tehtal (številka dobavljenega kontingenta vhodnega materiala),

- **kako** je tehtal (tara, neto zatehta, bruto zatehta),
- **podpis** izvajalca tehtanja.

Primarna in sekundarna ovojnina sta prav tako označeni z identifikacijsko številko, ki predstavlja posamezno serijo ovojnine in jo zaposleni uskladijo z izborom na poročilu o polnjenju oziroma pakiranju. Če je pri izdelku predvidena izdelava nalepk (ki so prav tako označene z identifikacijsko oznako), jih zaposleni natisnejo preko programske opreme za tiskanje nalepk neposredno iz baze podatkov, kamor se podatki shranijo ob oblikovanju delovnega naloga.

8.5 PROIZVODNJA, POLNLENJE, PAKIRANJE

Iz natehtanih substanc za farmacevtsko uporabo zaposleni po tehnološkem postopku ob predpisanih pogojih v prostorih izdelajo polproizvod. Analizni laboratorij odvzame vzorec polproizvoda in izvede medprocesno kontrolo polproizvoda po internih postopkih. Na podlagi rezultatov odobri ustreznost polproizvoda za polnjenje v primarno ovojnino. Med polnjenjem zaposleni kontrolirajo vsebino na podlagi izbranega sistema vzorčenja. Polnjenju sledi zapiiranje in označevanje primarne ovojnine ter v večini primerov pakiranje v označeno sekundarno ovojnino.

Opis proizvodnje najpomembnejših skupin izdelkov iz zdravilnih rastlin:

- **enokomponentni čaji** (rastlinske droge pretresemo iz transportne ovojnine v patene in jih z vevnicami polnimo v vrečke iz pergamina, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, vrečke večkrat zapognemo in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **večkomponentni čaji** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posodo mešalnika, po predpisanem času mešanja mešanico z vevnicami polnimo v vrečke iz pergamina, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, vrečke večkrat zapognemo in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **rastlinske kapljice** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posode za maceracijo in jih prelijemo z natehtano kombinacijo topil (etanol, glicerol, voda), po predpisanem času maceriranja droge stisnemo in macerat precedimo, po predpisanem času macerat filtriramo, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti filtrata, če je filtrat ustrezen, ga polnimo v rjave stekleničke, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, stekleničke

zapremo s pokrovčki in označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),

- **sirupi** (rastlinske droge natehtamo po sestavnici v posode za maceracijo in jih prelijemo s predpisano količino vode, segrete na predpisano temperaturo, po predpisanem času maceracije droge stisnemo, macerat precedimo in ga prenesemo v duplikator, dodamo preostale natehtane substance za farmacevtsko uporabo po sestavnici in ob mešanju segrejemo do vrenja, po predpisanem času ob mešanju ohladimo na sobno temperaturo, ohlajen sirup filtriramo, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti filtrata, če je filtrat ustrezen, ga polnimo v rjave stekleničke, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, stekleničke zapremo s pokrovčki in jih označimo, jih skupaj z navodili za uporabo vstavimo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet),
- **mazila** (ekstrakte natehtamo in dodamo mešanici sestavin med pripravo polproizvoda, izvedemo medprocesno kontrolo ustreznosti polproizvoda, če je polproizvod ustrezen, ga polnimo v različno primarno ovojnino, na tehtnici izvedemo medprocesno kontrolo polnjenja, primarno ovojnino označimo, kadar je predpisano, vstavimo z navodilom za uporabo v označene škatle iz kartona, izvedemo končno kontrolo in sproščanje v promet).

Vsako izvedeno fazo dela v tehnološkem postopku parafira zaposleni, ki je fazo izdelal in zaposleni, ki je proizvodnjo nadzoroval. Magister farmacije na koncu proizvodnje ob prisotnosti zaposlenega pregleda vpise na delovnem nalogu, preveri končno količino izdelanih izdelkov za prevzem v skladišče in potrdi ustreznost delovnega naloga za pošiljanje v analizni laboratorij.

8.6 ČIŠČENJE

Po končani proizvodnji se po tehnološkem postopku očistijo delovne površine in oprem in označijo s statusno nalepko (očiščeno, podatki o zadnji izdelani seriji izdelka). Vsak dan po zaključku proizvodnje se očistijo še vrata, kljuge, korita, umivalniki, zaokrožnice in tla v proizvodnih prostorih. Enkrat letno izvedemo generalno čiščenje proizvodnih in skladiščnih prostorov.

8.7 KONČNA KONTROLA IZDELKOV

V analiznem laboratoriju prevzamejo referenčne vzorce izdelkov ter celotno dokumentacijo iz proizvodnje in po in-

ternih postopkih preverijo predpisane parametre. Pridobljene rezultate vpisujejo v poročilo o analiznem preskušanju. V primeru, da podatki odstopajo od specifikacijskih meja, zaposleni po internem postopku najprej preverijo uporabo prave opreme, kemikalij za analizo, pravilnost analiznega postopka, pravilnost odvzema vzorca, pravilnost natehte vzorca... Če ob preverjanju ne najdejo očitnih napak, analizno preskušanje ponovi drug zaposleni iz analiznega laboratorija. V nadaljevanju odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje ugotavljata, kaj je vzrok neskladnosti in poizkušata najti rešitev (reanaliza, popravek, predelava serije izdelka). Če so pridobljeni podatki po navedenem še vedno izven specifikacijskih meja, odgovorna oseba za sproščanje serijo izdelka sprost v karantensko skladišče in naprej v uničenje. V tem primeru odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje izpolnita poročilo o odstopu ter raziščeta možne vzroke za nastanek neskladnosti.

8.8 SPROŠČANJE V PROMET

V primeru ustreznosti pridobljenih podatkov o izdelku odgovorna oseba s podpisom poročila o analiznem preskušanju in poročila o sproščanju sprost serijo izdelka v promet. S tem odgovorna oseba izjavlja, da je serija izdelka izdelana v skladu z zahtevami DPP ter specifikacijami končnega izdelka pri sprostitvi izdelka v promet in do konca roka uporabnosti.

8.9 SKLADIŠČENJE IZDELKOV

Izdelke skladiščijo zaposleni v primerno urejenih skladiščnih prostorih (čistoča, temperatura, relativna zračna vlaga, izmenjava zraka, svetloba...). Čaje, zdravila z režimom shranjevanja na hladnem in vnetljive izdelke v večjih pakiranjih skladiščijo ločeno zaradi različnih zahtev glede pogojev skladiščenja (temperatura, svetloba, nevarnost eksplozije, tveganje mikrobiološke kontaminacije...).

8.10 PRODAJA KONČNIH IZDELKOV

Po prejemu naročila pripravijo zaposleni dokumente prodaje kupcu s pomočjo programske opreme in pripravijo naročene izdelke s pomočjo elektronske izdaje blaga. Pripravljeno blago dobavljajo poslovnim partnerjem zunanjim izvajalcem skladno z DDP. Kupci lahko v upravičenih primerih blago vrnejo ali reklamirajo. Ob reklamacijah odgovorna oseba za proizvodnjo in odgovorna oseba za sproščanje

skupno izpolnita reklamacijski zapisnik, raziščeta možne vzroke ter o ugotovitvah obvestita vodstvo in poslovne partnerje. Galenska proizvodnja mora imeti vpeljan sistem za odpoklic izdelkov.

8.11 INTERNI NADZOR

Vodstvo imenuje komisijo, ki obdobjno izvede interni nadzor. Z izpolnitvijo zapisnika o izvajanju internega nadzora potrdijo člani komisije skladnost delovanja z zakonodajo in internimi predpisi ter hkrati opozorijo na morebitne pomanjkljivosti. V primeru le-teh odgovorna oseba za proizvodnjo ali odgovorna oseba za sproščanje odpravita pomanjkljivosti, kar zabeležita v poročilo. Odpravo pomanjkljivosti preverijo člani komisije ob naslednji izvedbi internega nadzora.

9 SKLEP

Proces proizvodnje izdelkov iz zdravilnih rastlin v galenskih laboratorijih poteka od proizvodnje vhodnih materialov do prodaje končnih izdelkov kupcem. Vsaka aktivnost v opisanem procesu pušča za seboj sledi. Kakovost vhodnih materialov, še posebej pri proizvodnji izdelkov iz zdravilnih rastlin, in zagotavljanje sledljivosti v galenskih laboratorijih sta ključnega pomena za kakovostne, varne in učinkovite galenske izdelke.

Izdelki galenskih laboratorijev niso industrijsko proizvedena ali v lekarni magistralno pripravljena zdravila. V evropski in slovenski zakonodaji so opredeljeni zato, ker jih je v industrijskem merilu težko izdelati, a jih hkrati uporabniki potrebujejo in ker koristi njihove uporabe odtehtajo morebitna tveganja.

10 LITERATURA

1. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Galen>. Dostop: 31-7-2018.
2. Škerjanec K B. Zgodovina in razvoj lekarništva na Gorenjskem. Kranj. Gorenjske lekarne, 2008: 86-121
3. Evropski parlament in svet. Direktiva 2001/83/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol->



- 1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_sl.pdf. Dostop: 23-7-2018.
4. Evropski parlament in svet. Direktiva 2001/82/ES o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0082:20090807:EN:PDF>. Dostop: 23-7-2018.
 5. Regulatory Intelligence Service World. <http://www.ris.world/news/new-council-europe-resolutions-promote-public-health>. Dostop: 23-7-2018.
 6. European Pharmacopoeia – 9th Edition, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Council of Europe, Strasbourg, 2016
 7. Evropski parlament in svet. Direktiva 1223/2009 o kozmetičnih izdelkih <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>. Dostop: 23-7-2018.
 8. Evropski parlament in svet. Direktiva 655/2013 o določitvi skupnih meril za utemeljitev navedb, uporabljenih v zvezi s kozmetičnimi izdelki <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0655&from=SL>. Dostop: 23-7-2018.
 9. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o zdravilih (ZZdr-2). <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/116550>. Dostop: 23-7-2018.
 10. JAZMP. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf. Dostop: 24-7-2018.
 11. JAZMP. *Formularium Slovenicum*. Zbirna preglednica vsebine FS 3.0 z dopolnili FS3.1 - FS3.3.1. <http://www.formularium.si/fileadmin/fs.zaf.si/pdf331/PreglVseb.pdf>. Dostop: 23-7-2018.
 12. *Formularium Slovenicum 3.2: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: drugo dopolnilo k tretji izdaji 2013*, Monografija 2619 – Farmacevtski pripravki, Ljubljana, JAZMP, 2012, 687
 13. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1). <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2016-01-3687/zakon-o-lekarniski-dejavnosti-zld-1?h=zakon%20o%20lekarni%C5%A1ki%20dejavnosti>. Dostop: 24-7-2018.
 14. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o pogojih za izvajanje lekarniške dejavnosti. <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1242/pravilnik-o-pogojih-za-izvajanje-lekarniske-dejavnost>. Dostop: 24-7-2018.
 15. JAZMP. Smernice za izdelavo ocene tveganja za magistralna in galenska zdravila. https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/Razno/Ocena_tveganja_za_galence_in_magistralce_v1.pdf. Dostop: 24-7-2018.
 16. Savnik L. *Pravila dobre lekarniške prakse. Pravila dobre proizvodne prakse*. Ljubljana. Lekarniška zbornica Slovenije, 2015
 17. *Formularium Slovenicum 3.3: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: tretje dopolnilo k tretji izdaji 2014*, Ljubljana, JAZMP, 2012, 774
 18. *Formularium Slovenicum 3.1: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji: prvo dopolnilo k tretji izdaji 2012*, Monografija 1433 – Rastlinske droge, Ljubljana, JAZMP, 2012, 578
 19. *Formularium Slovenicum 3.0: slovenski dodatek k Evropski farmakopeji*, Ljubljana, JAZMP, 2011, 86 – 94

KRITERIJI ZA IZBOR RASTLINSKIH PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA PRODAJO V LEKARNI

CRITERIA FOR THE SELECTION OF HERBAL FOOD SUPPLEMENTS FOR SALE IN A PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

- ¹ prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.
- ² prof. dr. Igor Pravst, univ. dipl. kem.
- ³ Igor Klinc, mag. farm.
- ⁴ mag. Matjaž Tuš, mag. farm.
- ⁵ Marjeta Selak, mag. farm., spec.
- ⁶ Tjaša Prevodnik, mag. farm., spec.

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo

² Inštitut za nutricionistiko,
Raziskovalna skupina "Prehrana in javno zdravje"

³ Javni zdravstveni zavod
Mariborske lekarne Maribor

⁴ Lekarniška zbornica Slovenije

⁵ Dolenjske lekarne Novo mesto, Galenski laboratorij

⁶ Gorenjske lekarne, Galenski laboratorij

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Prehranska dopolnila, še posebno tista z zdravilnimi rastlinami, so izdelki, katerih kakovost je odvisna od mnogih dejavnikov. Nekateri dejavniki kakovosti so opredeljeni z zakonodajo in jih nadzorujejo državni organi, drugi pa so prepuščeni presoji tržišča. Ker potrošniki večinoma niso dovolj strokovno podkovani, je smiselno, da jim pri izbiri kakovostnih prehranskih dopolnil pomagajo lekarniški farmacevti. Pri presoji lahko uporabljajo navedbe na ovojnini in priloženih navodilih, lahko pa od proizvajalca zahtevajo dodatno dokumentacijo.

KLJUČNE BESEDE:

prehranska dopolnila, zdravilne rastline, certifikat, označba, kakovost, varnost

POVZETEK

Food supplements, especially those with medicinal plants, are products whose quality depends on many factors. Some quality factors are defined by law and are controlled by state authorities, while others are left to market judgment. Since consumers are largely not professionally trained, it is reasonable that pharmacists help them to choose high quality supplements. In the assessment, they can use the declaration on the packaging and the accompanying instructions, or may require additional documentation from the manufacturer.

KLJUČNE BESEDE:

food supplements, medicinal plants, certificate, labelling, quality, safety



Kazalo

1	Uvod.....	284
2	Presoja na podlagi obojnine in priloženih navodil.....	285
2.1	Splošno označevanje.....	285
2.2	Označevanje sestavin.....	286
2.3	Nova živila.....	287
2.4	Odmerjanje.....	287
2.5	Zdravstvene trditve.....	288
3	Presoja na podlagi dodatne dokumentacije.....	289
3.1	Aditivi za živila.....	289
3.2	Onesnaževala.....	291
3.2.1	Mikotoksin citrinin.....	292
3.2.2	Kovine.....	292
3.2.3	Policiklični aromatski ogljikovodiki.....	293
3.2.4	Eruka kislina.....	294
3.3	Pesticidi.....	294
3.4	Mikrobiološka kakovost prehranskih dopolnil.....	295
3.5	Ekstrakcijska topila.....	297
4	Sklep.....	297
5	Literatura.....	298

1 UVOD

Zdravilne rastline in pripravki iz njih (npr. izvlečki) so pogoste aktivne sestavine prehranskih dopolnil. Uporabljajo se rast-

ALI STE VEDELI?

- Ali ste vedeli, da je bilo že pred leti ocenjevanje znanstvene utemeljenosti zdravstvenih trditvev za rastline in rastlinske dele začasno ustavljeno, zaradi česar se na prehranskih dopolnilih takšne trditve uporabljajo pod bistveno manj strogimi pogoji, kot veljajo za druge aktivne sestavine?
- Ali ste vedeli, da uporaba propilparahidroksibenzoata (E 216), ki je sestavina praška za konzerviranje v zdravilih (Pulvis conservans), v živilih ni dovoljena?
- Ali ste vedeli, da se številni izvlečki iz rastlin uporabljajo kot aditivi za živila (na primer izvleček listov rožmarina kot antioksidant (E 392), izvleček paprike (E 160c) ali rastlinski karoteni (E 160a) kot barvilo)?
- Ali ste vedeli, da je bila pri odločanju o razvrstitvi kapsul s česnom med zdravila oz. prehranska dopolnila na Evropskem sodišču generalna pravobranilka slovenska pravnica Verica Trstenjak?

line, ki se tudi sicer uporabljajo kot živila (česen, redkev, rdeča pesa, grenivka, maline) ali začimbe (kumina, meta, timijan), veliko pa je tudi rastlin, ki se v običajni prehrani ne uporabljajo, nahajajo pa se v zdravilih rastlinskega izvora (islandski lišaj, vijolica, preslica, pegasti badelj, ameriški slamnik). Izraz »zdravilne rastline« nima splošno sprejete jasne definicije. Zaradi splošne uveljavljenosti tega izraza ga bomo uporabljali tudi v tem članku, in sicer za tiste vrste rastlin, ki jih ljudje pogosto (ne pa izključno) uporabljajo za zdravljenje. Ob tem velja opomniti, da uporaba izraza »zdravilne rastline« ni primerna za označevanje in tržno predstavljanje prehranskih dopolnil. Kamilico bomo obravnavali kot zdravilno rastlino ne glede na to, ali jo ljudje pridelajo oz. naberejo sami, ali pa kupijo v obliki izdelkov, ki so namenjeni zdravljenju (zdravilo) ali niso namenjeni zdravljenju (čaj kot živilo v splošni prodaji, izvleček v prehranskem dopolnilu). Z biološkega stališča (evolucijsko) gliv, lišajev in alg ne prištevamo med rastline, vendar jih bomo zaradi podobnosti v tem članku vseeno obravnavali. Tudi evropska direktiva o zdravilih v 1. členu definira, da so rastlinske snovi: »vse pretežno cele, razdrobljene ali razrezane rastline, deli rastlin, alge, glive, lišaji« (1).

Prehranska dopolnila so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, 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 (2). Za zdravljenje (in preprečevanje ter diagnosticiranje), tudi če gre za samozdravljenje, uporabljamo zdravila, ki so skladno z zakonsko opredelitvijo edini izdelek, namenjen zdravljenju (poleg medicinskih pripomočkov). Prehranska dopolnila torej temu niso namenjena.

Izdelek je zdravilo, če ustreza vsaj eni od dveh točk opredelitve v 5. členu Zakona o zdravilih (3):

(1) Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih.

(2) Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza.

Zdravilo je torej vsak izdelek, ki je predstavljen z lastnostmi za zdravljenje ali se lahko uporablja za zdravljenje. Vsem drugim izdelkom ne smemo pripisovati zdravilnih učinkov

niti v imenu izdelka, na priloženih lističih, ustno ali kakorkoli drugače. Če lahko izdelek hkrati ustreza definiciji zdravila in opredelitvi drugačnega izdelka, se v primeru dvoma uvrsti med zdravila (3). Zdravilo ne sme biti v prometu, ne da bi bilo zanj pridobljeno dovoljenje za promet (3). Če nek izdelek ustreza kateri koli izmed dveh točk definicije zdravila, ta izdelek ne more biti prehransko dopolnilo. Prehranska dopolnila mejijo s področjem zdravil. Nosilci živilske dejavnosti mejo najpogosteje prestopijo pri predstavitvi s tem, da jim pripisujejo ali da namigujejo na njihove zdravilne učinke. Včasih so prehranska dopolnila na drugi strani meje v luči druge točke definicije zdravila, torej zaradi vsebnosti terapevtskih odmerkov zdravilnih rastlin. Tudi po obliki so prehranska dopolnila enaka zdravilom, zato jih ljudje pogosto ne ločijo. Bistvena razlika pa je v namenu prehranskih dopolnil in zdravil ter posledično v načinu, kako država izvaja nadzor nad temi izdelki. Prehranska dopolnila so namreč namenjena dopolnjevanju običajne prehrane, npr. z dodatnimi vitamini, minerali, esencialnimi maščobnimi kislinami in aminokislinami, vlakninami in drugimi snovmi s hranilnim ali fiziološkim učinkom. Prehranska dopolnila sicer niso mišljena kot nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano (2), zato se jih uporablja, kadar s prehrano ni mogoče doseči zadostnega vnosa hranil (npr. zaradi izogibanja uživanju določenih vrst živil, povišanih potreb po hranilih zaradi življenjskega obdobja ali sloga ipd.). Še bolj priporočena je sicer optimizacija prehrane na način, da telesu ustrezna hranila zagotovimo s pestro in uravnoteženo prehrano.

Državni organi nadzorujejo prehranska dopolnila podobno kot ostala živila; občasno preverjajo predvsem različne vidike varnosti (označevanje, vsebnost pesticidov, težkih kovin in mikrobiološko kakovost). Zelo redko pa nadzorujejo, ali je vsebnost hranil ali drugih snovi s fiziološkim učinkom v izdelku skladna z označbo. To velja ne le za prehranska dopolnila z rastlinskimi deli, temveč tudi za ostala prehranska dopolnila (npr. z vitamini in minerali).

Vsebnost aktivnih snovi v zdravilnih rastlinah je odvisna od kakovosti uporabljene rastline in postopka predelave. Kakovost rastline je odvisna od semenskega materiala, mesta gojenja, časa setve, razvojne faze in sušenja ter skladiščenja. Sestava izvlečka iz zdravilne rastline je odvisna od vrste topila, razmerja med količino topila in rastlinsko drogo, temperaturo in časom ekstrakcije, načinom sušenja in drugih parametrov. Pri zdravilih morajo biti vsi postopki dokumentirani, rastlina in izdelek pa ustrezno preskušena v skladu z Evropsko farmakopejo in drugimi predpisi. Pri zdravilnih rastlinah, ki pridejo na tržišče kot prehranska dopolnila, takih zakonodajnih zahtev ni.

Da bi v množici na tržišču dostopnih izdelkov lažje prepoznali kakovostna prehranska dopolnila, je smiselno, da pri strokovni presoji teh izdelkov uporabljamo strožje kriterije, kot so določeni v zakonodaji, oz. da v nekaterih primerih uporabljamo kriterije, ki jih zakonodaja zahteva pri zdravilih. Leta 2012 smo v Farmaceutskem vestniku objavili članek s »Priporočili za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil« (4), ki so predstavljala pomoč nosilcem živilske dejavnosti pri zagotavljanju kakovosti prehranskih dopolnil. Priporočila, ki smo jih napisali sedaj, pa so namenjena predvsem farmacevtom v lekarnah v pomoč pri izboru kakovostnih prehranskih dopolnil, ki so na voljo v lekarnah. V tokratnih priporočilih smo se posebej usmerili na prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami, upoštevan je tudi razvoj stroke in spremembe zakonodaje v zadnjih šestih letih.

2 PRESOJA NA PODLAGI OVOJNINE IN PRILOŽENIH NAVODIL

2.1 SPLOŠNO OZNAČEVANJE

Prehransko dopolnilo mora biti označeno skladno z veljavno zakonodajo za živila (5, 6, 7) in skladno s Pravilnikom o prehranskih dopolnilih (2).

Nekateri podatki na označbi prehranskih dopolnil so obvezni. V istem vidnem polju ime prehranskega dopolnila in neto količina. Pri izdelkih, ki vsebujejo več kot 1,2 vol% alkohola (etanola) mora biti v istem vidnem polju navedena tudi vsebnost alkohola, dodatno pa mora biti na takšnih izdelkih tudi opozorilo, da izdelek ni primeren za otroke (8). Na označbi prehranskega dopolnila mora biti med drugim naveden tudi datum minimalne trajnosti oz. datum uporabe, seznam sestavin in ime in naslov nosilca živilske dejavnosti. Označevanje snovi, ki povzročajo alergije oz. intolerance, mora biti označeno skladno z Uredbo (EU) št. 1169/2011 (6), običajno z navajanjem takšnih sestavin z odebeltano pisavo. V primerih, ko živila zahtevajo posebne pogoje shranjevanja in/ali pogoje za uporabo, je treba te pogoje navesti. Pri navedbi sestavin je potrebno upoštevati padajoči vrstni red glede na njihovo maso, pri čemer pa se lahko sestavine, katerih masa je manj kot 2 %, navedejo v poljubnem vrstnem redu. Aditivi morajo biti označeni s kategorijo, ki ji sledi značilno ime ali številka "E". Pri izpostavljenih sestavinah mora biti navedena količina sestavine v prehranskem dopolnilu. Izpostavljene sestavine so tiste,



ki nastopajo v imenu izdelka, ali so na ovojnini prikazane s sliko ali na drug način poudarjene.

Prehransko dopolnilo mora biti vidno označeno kot "prehransko dopolnilo". Skladno z zakonodajo (2) mora označba prehranskega dopolnila vsebovati še naslednje podatke:

- imena snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom oz. podatke o naravi hranil ali snovi;
- količino posameznega hranila ali snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, izraženo na priporočeno dnevno količino oziroma odmerka izdelka. Označena količina mora predstavljati povprečno vrednost, ki temelji na analizah prehranskega dopolnila, ki jih je opravil proizvajalec. Pri označevanju vitaminov in mineralov je potrebno količino vitaminov in mineralov izraziti tudi kot odstotek priporočene dnevnega vnosa (PDV);
- priporočeno dnevno količino oziroma odmerka prehranskega dopolnila;
- opozorilo: "Priporočene dnevne količine oziroma odmerka se ne sme prekoračiti.";
- navedbo: "Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano";
- opozorilo: "Shranjevati nedosegljivo otrokom!".

Upoštevač sestavo prehranskega dopolnila, so v nekaterih primerih potrebna tudi dodatna opozorila, predpisana v zakonodaji (6). Do tega lahko pride tudi zaradi uporabe nekaterih aditivov, kot je to podrobneje opisano v poglavju Aditivi za živila.

2.2 OZNAČEVANJE SESTAVIN

Rastlinske sestavine v prehranskih dopolnilih so pogosto neustrezno oz. pomanjkljivo poimenovane. Na primer iz navedbe »grenivka« ne moremo vedeti, ali se v izdelku nahaja pripravek iz grenivkinega soka, grenivkine lupine, grenivkinih pečk ali morda celo listov; ter ali gre za posušene rastlinske dele ali eterično olje (pridobljeno z destilacijo) ali izvleček (pridobljen z ekstrakcijo npr. z alkoholom ali morda vodo). Iz navedbe »cimet« ne vemo, ali je v izdelku cejlonski pravi cimet (*Cinnamomum verum*) ali kasija cimet (*Cinnamomum cassia*). Kasija cimet vsebuje kumarine, ki so pri večjih odmerkih lahko nevarni za zdravje, zato zakonodaja omejuje njihovo dodajanje hrani. Iz navedbe »soja« ni razvidno ali gre za zmleti sojina semena, celo malo bolj podroben opis »izvleček soje« ni dovolj informativen, da bi vedeli, ali gre za proteine iz soje, ali pa morda izvleček bogat s fitoestrogeni.

Za prehranska dopolnila ne obstaja natančen zavezujoč predpis glede navajanja sestavin rastlinskega izvora na

označbi. Za nedvoumno informacijo o sestavinah, na podlagi katere lahko strokovnjaki ustrezno medsebojno primerjamo izdelke in sklepamo o njihovi kakovosti, morajo biti sestavine označene enako natančno, kot pri zdravilih rastlinskega izvora. Pri zdravilih to urejuje smernica (10), ki določa, da mora deklaracija rastlinske sestavine v zdravilih vsebovati:

- popolno ime rastline, ki je sestavljeno iz rodovnega imena in vrstnega pridevka (ozkolistni trpotec, indijski trpotec,).
- znanstveno (latinsko) ime rastline, kajti slovenska (in druga nacionalna imena) imajo več sinonimov in lahko prihaja do napak pri prevajanju. Primer dvoumnosti pri nacionalnih imenih je črna detelja, ki se po angleško imenuje »red clover«, kar se lahko prevede kot rdeča detelja. Rdeča detelja pa je v slovenščini druga vrsta rastline.
- del rastline: list, korenina, cvet, seme, plod, semenska lupina, lupina plodu (npr. pomaranče). Po potrebi še razvojna faza rastline: npr. pri klinčkah se uporablja zaprte cvetne popke, pri smrekovih vršičkih spomladanske svetlo zelene vršičke...
- tip pripravka: v prah zmleti rastlinski deli, eterično olje, izvleček,... Pri izvlečku je potrebno navesti topilo, s katerim je potekala ekstrakcija (voda, etanol, heksan,...) ter ekstrakcijsko razmerje. Ekstrakcijsko razmerje (drug to extract ratio - DER) pove koliko kg rastlinskega materiala je bilo uporabljeno za pridobitev 1 kg ekstrakta. Pri tekočih ekstraktih je DER manjši od ena (npr. 1 : 5), pri suhih ekstraktih pa je DER večji od ena in je v obliki intervala (npr. 3-4 : 1).

Primernost takšnega pristopa potrjujejo tudi priporočila za karakterizacijo rastlinskih delov v živilih, ki jih uporablja Evropska agencija za varno hrano (EFSA) (11).

Dodatna težava pri navajanju sestavin se pojavi pri pripravkih, ki so standardizirani in kvantificirani, saj sta ta dva izraza tudi v farmacevtski stroki v preteklosti spreminjala pomen. Danes v farmaciji velja (10), da je pri standardiziranem pripravku vsebnost snovi z biološkim učinkom uravnana na določeno vrednost. Standardiziramo lahko torej samo pripravke iz tistih rastlin, pri katerih poznamo snovi, ki so zaslužne za celoten učinek te rastline. Uravnavanje koncentracije aktivne snovi v pripravku lahko izvedemo z mešanjem šarž ali z dodajanjem inertne snovi. Pri navedbi sestavin zdravil, ki vsebujejo standardizirane pripravke, moramo obvezno navesti poleg vsebnosti snovi z biološkim učinkom (kot fiksno vrednost) tudi vsebnost nativnega izvlečka (kot interval). Navedba na zdravilu, ki vsebuje standardiziran izvleček se tako npr. glasi: »ena kapsula vsebuje od 140 do 190 mg suhega izvlečka semen divjega kostanja (*Aesculi hypocastani semen*), kar ustreza 38 mg triterpenskih glikozidov, izraženih kot brezvodni beta-aescin«.

Pri kvantificiranem pripravku je vsebnost snovi, ki prispevajo k učinku (t.i. aktivnih markerjev) uravnana, na nek interval, ki je ožji od intervala naravne variabilnosti. Kvantificiramo lahko torej pripravke iz tistih rastlin, pri katerih poznamo snovi, ki prispevajo k učinku te rastline. Uravnavanje koncentracije aktivnih markerjev v pripravku lahko izvedemo izključno z mešanjem šarž, ne pa z dodajanjem inertne snovi. Navedba na zdravilu, ki vsebuje kvantificiran izvleček, se tako npr. glasi: »1 kapsula vsebuje 60 mg rafiniranega suhega izvlečka listov ginka (*Ginkgo biloba* L., *folium*) (35 – 67 : 1), kar ustreza 13,2 do 16,2 mg flavonoidov, izraženih kot flavonski glikozidi, 1,68 do 2,04 mg ginkgolidov A, B in C ter 1,56 do 1,92 mg bilobalida«.

Pri prehranskih dopolnilih proizvajalci izraza standardizacija in kvantifikacija večkrat uporabljajo tudi na drugačne načine, ki niso pojasnjeni in razloženi, kar vnaša nejasnost v razumevanje sestave izdelka. Poleg tega pri prehranskih dopolnilih ni jasno, po kakšnih kriterijih si proizvajalci izberejo snovi za kvantifikacijo oz. standardizacijo, saj prehranska dopolnila niso namenjena zdravljenju. V primeru, da so ti podatki vključeni v dodatni dokumentaciji (npr. proizvodna specifikacija) in da je le te dosegljiva, si strokovno osebje lahko pomaga na takšen način.

2.3 NOVA ŽIVILA

Nova živila (angl. novel food) so živila oz. sestavine živil, ki se niso uporabljala v večjem obsegu za prehrano ljudi na območju Evropske unije (EU) pred letom 1997 (12). Nova živila so lahko na tržišču kot hrana (oz. kot prehransko dopolnilo) šele, ko je ustrezno dokazana njihova varnost. Katalog novih živil in tudi Register avtoriziranih novih živil sta objavljena na spletnih straneh Evropske komisije (13). Prehranska dopolnila ne smejo vsebovati zdravilnih rastlin ali pripravkov iz njih (izvlečkov, izoliranih snovi) ali katerih koli drugih sestavin, ki imajo status neavtoriziranega novega živila. Če je bilo neko živilo oz. živilska sestavina na tržišču že pred letom 1997, se ne šteje za novo živilo in se lahko še naprej trži, pri čemer ni predvideno posebno testiranje varnosti uživanja živila. Ob tem je potrebno izpostaviti, da na področju živil že sicer velja splošno pravilo, da je za zagotavljanje varnosti živila odgovoren nosilec živilske dejavnosti. V primeru, da so pri dajanju na tržišče vključeni različni nosilci živilske dejavnosti, je takšna odgovornost porazdeljena po celotni verigi. V primeru prehranskih dopolnil je tako odgovornost za izdelek porazdeljena med proizvajalca, vse distributerje in prodajalca, npr. lekarno. Katalog novih živil za vrsto živil oz. živilskih sestavin navaja, da ne gre za nova živila, saj so se le-ta že v preteklosti

tržila vsaj v kakšni od držav Evropske unije, medtem ko so nekatere sestavine označene kot neavtorizirana nova živila. Na pobudo Slovenije in s pomočjo dokumentacije, ki smo jo zbrali na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, je pri Evropski komisiji nedavno potekal postopek, s katerim je komisija ugotovila, da izvleček iz vej bele jelke ni novo živilo in se torej lahko povsod po Evropi trži kot prehransko dopolnilo. Nasprotno pa izvlečki konoplje z visokimi koncentracijami kanabidiola sodijo med neavtorizirana nova živila, saj le-ti niso bili trženi kot živila oz. prehranska dopolnila pred letom 1997, o čemer je bil sklep objavljen poleti 2018. Teh izdelkov se torej ne sme tržiti kot živila ali prehranska dopolnila, dokler ne bo dokazana njihova varnost oz. dokler ne bodo uvrščena na seznam avtoriziranih novih živil. Postopki odobritve novih živil so pogosto zahtevni in dolgotrajni. Register avtoriziranih novih živil do leta 2017 je objavljen v Izvedbeni uredbi (EU) št. 2017/2470 (14). Na seznamu avtoriziranih novih živil so npr. dandanes pogosto uporabljano seme oljne kadulje (*Salvia hispanica*) (bolj znano kot chia oz. čija semena), arganovo olje iz *Argania spinosa*, posušena sadna pulpa baobaba (*Adansonia digitata*), pa tudi bolj eksotičen primer - izvleček iz celičnih kultur ozkolistnega ameriškega slamnika (*Echinacea angustifolia*).

2.4 ODMERJANJE

Odmerjanje rastlinskih sestavin v prehranskih dopolnilih mora ustrezati najmanj trem kriterijem:

1) **Varnost:** preveliki odmerki lahko predstavljajo tveganje za potrošnike. Pri odobrenih novih živilih je lahko odmerek omejen ne le zaradi obstoječih podatkov o tveganju, ampak tudi zaradi ne-obstoječih dokazov o varnosti. Tako je na primer najvišji dovoljen odmerek epigalokatehin galata (kot prečiščen izvleček iz listov zelenega čaja (*Camellia sinensis*)) 150 mg izvlečka v enem odmerku prehranskega dopolnila, predpisano pa je tudi, da mora označevanje vključevati izjavo, naj potrošniki ne zaužijejo več kot 300 mg izvlečka na dan (14).

2) **Terapevtska učinkovitost:** visoki odmerki lahko pomenijo, da izdelek dobi terapevtske učinke, s čimer ustreza definiciji zdravila, in se ga torej ne more tržiti kot prehransko dopolnilo.

Običajno velja, da imajo potencialni farmakološki učinek izdelki, ki vsebujejo več kot 40 % terapevtskega odmerka snovi, torej odmerka, ki je v kliničnih raziskavah pokazal terapevtski učinek oz. odmerka, ki ga najdemo v zdravilu z dovoljenjem za promet. V nekaterih primerih lahko prehranska dopolnila vsebujejo tudi več kot 40 % terapevt-

skega odmerka, vendar je to potrebno za vsak izdelek posebej utemeljiti. Eden od takih primerov je česen, ki ga mnogi ljudje v svoji normalni prehrani uživajo v količinah, ki so večje od količin, ki so se v kliničnih raziskavah izkazale za terapevtsko učinkovite (za zniževanje krvnega tlaka in holesterola). Česen, ki se prodaja kot zelenjava, torej ustreza drugi točki definicije zdravila, vseeno pa je povsem razumljivo, da za ta česen ni smiselno zahtevati pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom. Prehranska dopolnila so zaradi oblike še bližje zdravilom, pa vendar je Evropsko sodišče odločilo (15), da tudi prehranska dopolnila s česnom niso zdravila (če ne navajajo terapevtskih učinkov).

3) **Hranilni oz. drugi fiziološki učinki:** Prehranska dopolnila so namenjena vnosu hranilnih snovi in drugih snovi s fiziološkim učinkom. Prehranska dopolnila z zdravilnimi rastlinami le redko vsebujejo hranilne snovi. V kolikor vsebujejo vitamine (npr. izvleček acerole z vitaminom C), in je njihova vsebnost na označbi posebej izpostavljena, mora biti njihova količina v enkratnem oz. dnevem odmerku prehranskega dopolnila znatna. Pri vitaminih in mineralih znatna količina praviloma pomeni 15 % priporočenega dnevnega vnosa. V primerih, ko od prehranskih dopolnil pričakujemo fiziološke učinke, mora biti odmerek zadosten, da bo ta učinek dosežen. Pri odobrenih zdravstvenih trditvah (ki pa jih za zdravilne rastline praktično ni) je ta odmerek določen ob odobritvi zdravstvene trditve. Pri veliki večini ostalih prehranskih dopolnil z zdravilnimi rastlinami pa moramo odmerke primerjati z objavljenimi raziskavami, kjer so bili (če so bili) ugotovljeni fiziološki učinki teh rastlin.

2.5 ZDRAVSTVENE TRDITVE

Uporabo zdravstvenih trditve pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju prehranskih dopolnil (in živil nasploh) opredeljuje Uredba (ES) št. 1924/2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih (16). Zdravstvena trditve je vsako sporočilo ali predstavitev, ki zakonodajno ni obvezna (vključno s slikovno predstavitvijo ali simboli), s katero se navaja, domneva ali namiguje, da obstaja povezava med izdelkom (oz. njegovo sestavino) in zdravjem. Uredba navaja, da trditve ne sme biti napačna, dvoumna ali zavajajoča; ne sme povzročati dvomov glede varnosti ali prehranske primernosti drugih živil; ne sme spodbujati ali opravičevati pretiranega uživanja živil oz. prehranskih dopolnil; ne sme navajati, domnevati ali namigovati, da uravnotežena in raznolika prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil, ki jih telo potrebuje; in ne sme namigovati na spremembe telesnih funkcij, ki bi lahko prestrašile ali vzbujale strah potrošnika.

Dovoljena je uporaba odobrenih trditve, ki so navedene na Seznamu dovoljenih zdravstvenih trditve na živilih (17, 18). Na seznamu so poleg besedila trditve navedeni tudi pogoji uporabe in morebitne posebne zahteve. Za nove zdravstvene trditve je pred uporabo potrebno dobiti odobritev. Postopek odobritve začne nosilec živilske dejavnosti, ki mora pripraviti obsežno vlogo z znanstveno utemeljitvijo zdravstvene trditve. Vlogo obravnava EFSA in v povezavi s tem izda znanstveno oceno, ki je podlaga za odobritev nove zdravstvene trditve. Zdravstvena trditve je odobrena, ko jo Evropska komisija s sprejemom ustrezne zakonodaje vključi v Seznam dovoljenih zdravstvenih trditve. Na ta način je bilo sicer doslej odobrenih le peščica novih zdravstvenih trditve, med katerim je bila tudi ena iz Slovenije. Šlo je za trditve, da beta-glukani iz ječmena dokazano znižujejo holesterol v krvi, za katero so celotno vlogo in znanstveno utemeljitev pripravili na Inštitutu za nutricionistko, vlagatelj pa je bila družba Valens Int. d.o.o. (19). Prepovedane so vse medicinske (terapevtske) trditve in tiste zdravstvene trditve, ki niso v skladu s splošnimi zahtevami uredbe. Za uporabo zdravstvenih trditve mora biti aktivna snov v izdelku vsebovana v znatni količini, ki bo dosegla zatrjevani učinek. Na označbi mora biti navedena količina in zahtevan način uporabe, ki sta potrebna za zatrjevani ugodni učinek. Kjer je potrebno, se doda tudi priporočilo, naslovljeno na osebe, ki se morajo izogibati uporabi prehranskega dopolnila in ustrezno opozorilo na izdelkih, ki lahko ob pretiranem uživanju predstavljajo nevarnost za zdravje.

Splošne, ne posebej opredeljene prednosti, ki jih ima prehransko dopolnilo (ali v njem vsebovana sestavina) za splošno dobro zdravje ali z zdravjem povezano dobro počutje (t.i. splošne zdravstvene trditve) se lahko uporabi le, če se doda tudi ustrezna trditve, skladna z Uredbo (ES) 1924/2006. Na primer če se na prehranskemu dopolnilu nahaja splošna zdravstvena trditve »podpora zdravju kože«, je potrebno navesti ob tem eno od odobrenih zdravstvenih trditve, npr.: »Vsebuje biotin, ki prispeva k ohranjanju zdrave kože.« Predstavitev izdelka mora biti takšna, da povprečnega potrošnika ne bo navajala k domnevi, da je izdelek namenjen zdravljenju ali preprečevanju bolezni.

Ugodna ocena zdravstvene trditve s strani EFSA še ne pomeni dovoljenja za uporabo s trditvijo povezanih sestavin v prehranskih dopolnilih. Obstajajo primeri, ko so bile zdravstvene trditve odobrene s strani EFSA, vendar pa zaradi različnih razlogov na koncu niso bile odobrene s strani Evropske komisije. Tako je EFSA objavila znanstveno oceno (20) o zdravstveni trditvi za derivate hidroksiantracena, npr. iz korenine rabarbare (*Rheum palmatum* in/ali *Rheum officinale*), iz listov ali plodov sene (*Cassia senna* in/ali *Cassia*

angustifolia) ali skorje krhlike (*Rhamnus frangula*). Agencija je v oceni sicer potrdila vpliv uživanja derivatov hidroksiantracena (10 mg dnevno) na prebavno funkcijo (kratkotrajno lajšanje občasnih težav z odvajanjem blata), vendar pa hkrati opozorila na neprimernost uživanja dražečih odvajal za obdobja, daljša od 1- 2 tednov, saj je v tem primeru potreben zdravniški nadzor. Agencija je opozorila tudi na vrsto nevarnosti, ki bi jih predstavljalo dolgotrajnejše nenadzorovano uživanje kontaktnih odvajal. Prav zaradi tovrstnih tveganj zdravstvena trditev za derivate hidroksiantracena na koncu ni bila odobrena. Obstojijo pa tudi primeri snovi, za katere je bila zdravstvena trditev sicer odobrena (in je navedena na Seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih), vendar uporaba takšnih snovi v nekaterih državah EU ni dovoljena. Primera takšnih snovi sta *Monascus purpureus* (rdeči kvasni riž), zaradi vsebovanega monakolina K (ki prispeva k vzdrževanju normalne ravni holesterola v krvi) ter melatonin, ki prispeva k lajšanju subjektivnih občutkov zaradi časovne razlike pri potovanju z letalom. V obeh primerih gre za aktivne sestavine, ki jih lahko najdemo v zdravilih. Opozoriti velja še na posebnosti, povezane z znanstvenim utemeljevanjem zdravstvenih trditev za rastlinske dele (21) in spremembami zakonodaje (22). Tekom ocenjevanja znanstvene utemeljenosti več tisoč zdravstvenih trditev za rastline in rastlinske dele, ki so se na tržišču uporabljale pred letom 2005, se je pokazalo, da je v zakonodaji predvideni standard obravnave za tovrstne proizvode zelo strog in da bi bila velika večina takšnih zdravstvenih trditev zavrnjena, v kolikor tradicionalne rabe ne štejejo za zadosten dokaz učinkovitosti. Evropska komisija je zato odločila, da EFSA do nadaljnjega prekine ocenjevanje vseh vlog za zdravstvene trditve za rastline in rastlinske dele, ki so bile vložene s strani držav članic (upoštevajoč 13. člen Uredbe (ES) 1924/2006). Dokler so posamezne zdravstvene trditve za rastline in rastlinske dele na čakanju, jih nadzorni organi v nekaterih državah tolerirajo, kljub temu da niso uvrščene na Seznam odobrenih zdravstvenih trditev na živilih. Pri ocenjevanju ustreznosti trditev, ki so na čakanju, je potrebno upoštevati ne le ali je posamezna trditev dejansko še v obravnavi na EFSA, temveč tudi ustreznost znanstvenih dokazov, ki potrjujejo povezavo med uživanjem snovi in zatrjevanimi vplivi na zdravje, ob upoštevanju priporočenega dnevnega odmerka. Ker na primeru rastlin in rastlinskih delov zakonodaja še ni povsem implementirana, je Evropska komisija to področje uvrstila v okvir programa REFIT (Regulatory Fitness and Performance program) (23), v okviru katerega bo ocenjeno, ali so za znanstveno utemeljevanje zdravstvenih trditev za rastline in rastlinske dele potrebni prilagojeni pogoji (npr. z upoštevanjem tradicio-

nalne uporabe), ali pa se ohrani enako stroge pogoje, ki so uveljavljeni za druge snovi. Pri drugih snoveh, kot so vitamini, minerali, rastlinski steroli, maščobne kisline, aminokisline, hitosan, se tradicionalna raba neke snovi za nek namen ne šteje za dokaz učinkovitosti, ampak se zahteva znanstvene raziskave na ljudeh. Ohranitev obstoječih (stroгих) pogojev bi v praksi večinoma onemogočila uporabo zdravstvenih trditev na rastlinah in rastlinskih delih.

Na prehranskih dopolnilih se vse pogosteje navajajo tudi trditve o posebnih lastnostih izdelka ali njegovih sestavinah, ki jih ne moremo opredeliti za prehranske ali zdravstvene trditve (npr. kozmetične trditve, trditve o biološki razpoložljivosti aktivne sestavine, tehnološke trditve idr.). Tudi tovrstne trditve ne smejo zavajati potrošnika in morajo biti – kjer je to primerno – osnovane na sprejetih znanstvenih dokazih, npr. ob upoštevanju kontroliranih raziskav na zdravih ljudeh.

3 PRESOJA NA PODLAGI DODATNE DOKUMENTACIJE

Pri izboru kakovostnih prehranskih dopolnil, ki jih farmacevti v lekarnah ponudijo potrošnikom, se poleg informacij na samem izdelku in priloženem promocijskem materialu lahko opiramo tudi na dodatne informacije, ki jih zahtevamo od proizvajalca oz. nosilca živilske dejavnosti, ki je za te izdelke odgovoren. Osnovna informacija o sestavi izdelka (vključno z vsemi aditivi za živila) je sicer navedena že na označbi prehranskega dopolnila, v spremljajoči dokumentaciji pa najdemo podrobnejše informacije o količinah.

3.1 ADITIVI ZA ŽIVILA

Prehranska dopolnila poleg hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom največkrat vsebujejo tudi snovi, ki so potrebne za njihovo izdelavo ali ki jim dajo posebne lastnosti. Snovi, ki so namenoma dodane med predelavo živila, evropska zakonodaja obravnava glede na namen rabe, in sicer kot aditive, pomožna tehnološka sredstva, arome, encime in snovi, ki se dodajajo živilom kot hranila. Uporaba aditivov v živilih ne sme predstavljati tveganja za zdravje ljudi, zato zakonodaja natančno določa, katere aditive je dovoljeno uporabljati, v katerih živilih in v kakšni količini ter druge pogoje njihove uporabe. Določa tudi mehanizme nadzora in spremljanja varnosti aditivov glede na spremenjene pogoje uporabe in nova znanstvena dognanja.



nja. Kljub temu lahko uživanje predelanih živil predstavlja določeno tveganje, če je zaradi prehranjevalnih navad vnos določenega aditiva skozi daljše obdobje večji od sprejemljivega dnevnega vnosa za ta aditiv. K prehranski izpostavljenosti lahko doprinesejo tudi prehranska dopolnila, če vsebujejo takšne aditive (24).

V EU področje aditivov za živila ureja Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (7). Sprejeta je bila v sklopu zakonodajnega paketa o tako imenovanih sredstvih za izboljšanje živil (angl. food improvement agents), skupaj z Uredbo (ES) št. 1334/2008 o aromah za živila, Uredbo (ES) št. 1332/2008 o encimih za živila ter Uredbo (ES) št. 1331/2008 o vzpostavitvi skupnega postopka odobritve za aditive, encime in arome za živila (26). Uredbo (ES) št. 1333/2008 sestavlja tudi pet prilog, v katerih so opredeljeni funkcijski razredi aditivov za živila (Priloga I), seznam v EU odobrenih aditivov, vključno s pogoji njihove uporabe v živilih (Priloga II), seznam v EU odobrenih aditivov, vključno s pogoji njihove uporabe v aditivih, aromah in encimih za živila ter hranilih (Priloga III), izjeme glede prepovedi uporabe aditivov v nekaterih tradicionalnih živilih (Priloga IV) in posebne zahteve glede označevanja nekaterih barvil (Priloga V).

Uredba (ES) št. 1333/2008 opredeljuje aditiv za živila kot vsako snov, ki se običajno ne uživa kot živilo in ni tipična sestavina živila. Živilu se doda namensko iz tehnoloških razlogov med proizvodnjo, predelavo, pripravo, obdelavo, pakiranjem, prevozom ali hrambo, ne glede na to, ali ima hranilno vrednost ali ne. V nadaljevanju Uredba navaja snovi, živila in izdelke, ki ne spadajo k aditivom za živila. To so med ostalimi inulin, amonijev klorid, kazeinati in kazein, jedilna želatina, beljakovinski hidrolizati in njihove soli, mlečne beljakovine, gluten, krvna plazma, baze za žvečilni gumi, beli in rumeni dekstrin, nekatere vrste škroba, večina aminokislin in njihovih soli, monosaharidi, disaharidi ali oligosaharidi in živila, ki vsebujejo te ogljikove hidrate in se uporabljajo zaradi njihovih sladilnih lastnosti, ter druge (7). V živilih se lahko uporabljajo le aditivi za živila, ki so navedeni v delu B Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008, in so skladni s specifikacijami v Uredbi Komisije (EU) št. 231/2012 (27). Aditivi so na seznamu navedeni zgolj z imenom in E-številko. Ta je sestavljena iz črke E in tri- ali štirimestne identifikacijske številke, ki ji v nekaterih primerih sledi še črkovna pripona.

Aditive je v živilih dovoljeno uporabljati le pod pogoji iz dela E Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008. V tem delu so živila navedena na podlagi kategorij živil iz dela D taiste priloge, aditivi pa so razporejeni v skupine na podlagi opre-

delitev iz dela C. Skupina I vključuje predvsem aditive, ki se živilom lahko dodajajo po načelu *quantum satis*, kar pomeni, da najvišja dovoljena vsebnost numerično ni določena. Te aditive je treba uporabljati v skladu z dobro proizvodno prakso v najmanjši možni količini, tako da njihova vsebnost v živilu ni višja od tiste, ki je potrebna za doseganje predvidenega namena, potrošnik pa zaradi uporabe ne sme biti zaveden. V skupino II so vključena barvila, odobrena z vsebnostjo *quantum satis*, v skupino III pa barvila s kombiniranimi mejnimi vrednostmi. V skupini IV so polioli, ki so vključeni tudi v skupino I, vendar za druge namene kakor za slajenje. V petem sklopu dela C je opredeljenih več kot dvajset skupin drugih aditivov, ki se lahko uporabljajo v kombinaciji. Kadar je posamezna skupina aditivov dovoljena pri določeni kategoriji živila, se najvišja dovoljena vsebnost nanaša na celotno skupino in ne na posamezen aditiv (7, 24).

Za pravilno razumevanje in izvajanje zakonodaje o aditivih za živila je ključnega pomena pravilna razvrstitev določenega živila v ustrezno kategorijo. Uredba (ES) št. 1333/2008 v delu D Priloge II živila razvršča v 18 kategorij. Kategorizacija živil temelji na razvrščanju živil, kot jo določa splošni standard za aditive za živila Codex Alimentarius (CODEX STAN 192-1995), vendar je bila prilagojena tako, da upošteva specifičnost obstoječih odobritev aditivov za živila v EU in takrat veljavne sektorsko specifične določbe EU o živilih. Uporablja se izključno za seznam odobrenih aditivov in njihovih pogojev uporabe (7, 24, 28). Prehranska dopolnila, razen prehranskih dopolnil za dojenčke in majhne otroke, najdemo v kategoriji 17. Ta se deli na tri podkategorije:

- 17.1 – prehranska dopolnila, dobavljena v trdni obliki, vključno s kapsulami in tabletami ter podobnimi oblikami, razen za žvečenje,
- 17.2 – prehranska dopolnila v tekoči obliki,
- 17.3 – prehranska dopolnila v obliki sirupa ali za žvečenje (7).

Uredba (ES) št. 1333/2008 za vsako podkategorijo posebej določa nabor dovoljenih aditivov, najvišje dovoljene vsebnosti ter omejitve oziroma izjeme glede uporabe.

Ugotavljanje skladnosti določenega živila oziroma prehranskega dopolnila z zakonodajnimi zahtevami na področju aditivov za živila je lahko omejeno le na preverjanje kakovostne sestave, lahko pa vključuje tudi preverjanje količinske sestave in kakovosti uporabljenih aditivov. Preverjanje kakovostne sestave lahko izvedemo na podlagi označbe živila, če predpostavimo, da je nosilec živilske dejavnosti dosledno upošteval zahteve v zvezi s splošnim označevanjem živil. Po Uredbi (EU) št. 1169/2011 (6) je namreč na-

vedba seznama sestavin obvezna. Med sestavine spadajo tudi aditivi za živila, ki jih je treba poimenovati z imenom kategorije (funkcijski razred), kateremu sledi ime aditiva ali številka E. Funkcijski razredi so v Uredbi (EU) št. 1169/2011 opredeljeni v Delu C Priloge VII (6). Tipični funkcijski razredi so npr. sredstvo proti sprijemanju, antioksidant, sredstvo za povečanje prostornine, barvilo, emulgator, sredstvo za glaziranje, konzervans, stabilizator, sladilo in drugi. Če aditiv spada v več kot en funkcijski razred, je treba navesti funkcijski razred, ki ustreza glavni funkciji tega aditiva v živilu. Iz seznama sestavin lahko razberemo, ali določeno prehransko dopolnilo vsebuje le tiste aditive, ki so dovoljeni v tovrstnih prehranskih dopolnilih, kar pomeni, da je njihova uporaba opredeljena (skupaj s pogoji uporabe) pri ustreznih podkategorijah v delu E Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008. Izjema so aditivi, ki so v prehranskem dopolnilu prisotni zaradi načela prenosa. Uredba (ES) št. 1333/2008 z nekaterimi izjemami namreč dovoljuje, da je v živilu prisoten aditiv, ki sicer ni neposredno dovoljen za uporabo pri določeni kategoriji živil, če ga vsebuje sestavina sestavljenega živila, ali če je v živilo vnesen z drugimi aditivi, encimi ali aromami, ob pogoju, da je njegova uporaba v teh virih vnosa oziroma sestavini sestavljenega živila dovoljena. Aditivov, ki so v živilu prisotni zaradi načela prenosa in v tem živilu nimajo tehnološke vloge, ali ki se uporabljajo kot pomožna tehnološka sredstva, skladno z Uredbo (EU) št. 1169/2011 ni treba vključiti v seznam sestavin. Če takšen aditiv ni vključen v seznam sestavin, bi njegovo prisotnost v prehranskem dopolnilu oziroma živilu lahko ugotovili le, če bi nosilec živilske dejavnosti razkril podrobno sestavo, ali z analiznim preizkušanjem.

Pregled seznama sestavin lahko razkrije tudi, ali je prehransko dopolnilo ustrezno označeno glede na prisotne aditive. Živila, ki vsebujejo sladila, morajo biti skladno z Uredbo (EU) št. 1169/2011 ob imenu označena z navedbo »s sladilom(-i)«. Če živilo kot sladilo vsebuje aspartam ali sol aspartama-acesulfama, mora biti potrošnik opozorjen, da je to živilo vir fenilalanina. V primeru, da živilo vsebuje več kot 10 % dodanih poliolov, je obvezno naslednje opozorilo: »prekomerno uživanje ima lahko odvajalni učinek«. Zahteve glede označevanja živil, ki vsebujejo določena barvila, podaja Uredba (ES) št. 1333/2008. Ta za barvila iz Priloge V določa, da je treba za imenom ali številko E navesti opozorilo »lahko škodljivo vpliva na aktivnost in pozornost otrok«.

Pri ugotavljanju skladnosti nekega prehranskega dopolnila (ali drugega živila) z zakonodajo na področju aditivov za živila je lahko v pomoč podatkovna zbirka »Food Additives Database« (29). Podatkovna zbirka je prosto dostopna na

spletnih straneh Evropske komisije. Vključuje aditive iz Priloge II Uredbe (ES) št. 1333/2008 in pogoje njihove uporabe. Uporabniški vmesnik omogoča iskanje in pregled po kategorijah živil ali po posameznem aditivu oziroma skupini aditivov, ponuja pa tudi povezavo do zadevnih predpisov in drugih povezanih dokumentov.

Če nosilec živilske dejavnosti razkrije količinsko sestavo, ali če vsebnost posameznega aditiva določimo analitsko, lahko preverimo tudi, ali količina prisotnega aditiva v prehranskem dopolnilu presega najvišjo dovoljeno vsebnost ter ocenimo vnos posameznega aditiva z zadevnim prehranskim dopolnilom. To je zlasti pomembno takrat, ko je dnevna količina zaužitega prehranskega dopolnila dokaj velika in izdelek vsebuje aditive z nizko vrednostjo sprejemljivega dnevnega vnosa (angl. Acceptable Daily Intake, ADI) in visoko dovoljeno vsebnostjo v živilih ali ko je sicer prehranska izpostavljenost zaradi drugih živil velika. ADI predstavlja oceno sprejemljivega vnosa snovi, ki jo lahko posameznik dnevno zaužije preko celega življenja, ne da bi to predstavljalo znatno tveganje za njegovo zdravje. Izražen je v mg aditiva za živila na kg telesne mase človeka. Velja za celotno populacijo, razen za dojenčke, stare manj kot 12 tednov (30, 31).

Z vidika kakovosti in varnosti prehranskega dopolnila je pomembno tudi, da so v živilu prisotni aditivi skladni s specifikacijami (predvsem glede čistosti), ki jih določa Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 (27). Slednje lahko presojamu predvsem na podlagi verodostojnih dokazil, ki jih predloži nosilec živilske dejavnosti.

3.2 ONESNAŽEVALA

Onesnaževala so spojine, ki živilu niso bile dodane name-noma. Njihova prisotnost v živilu je lahko posledica več dejavnikov, kot so proces proizvodnje izdelka, pakiranje, transport ali shranjevanje. Lahko so tudi posledica onesnaženja okolja. Prisotnost onesnaževala v živilu ima negativen vpliv na kakovost živila in predstavlja tveganje za zdravje uporabnika. Poleg same prisotnosti onesnaževala pa je zelo pomembna tudi njegova vsebnost v živilu.

Večja vsebnost onesnaževal v izdelku lahko pomeni znatno tveganje za zdravje uporabnika, če nekdo takšen izdelek zaužije. Razumno je tudi pričakovati, da bo uporabnik prehransko dopolnilo, ki je po definiciji dopolnilo k običajni prehrani, užival neprekinjeno dlje časa, kar še dodatno lahko poveča tveganja za zdravje.

Temelj začetka urejanja področja onesnaževal v živilih v EU je bilo sprejetje Uredbe Sveta (EGS) št. 315/93 o določitvi postopkov Skupnosti za kontaminante v hrani (32).



Mejne vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih so določene s kasneje sprejeto Uredbo 1881/2006 o določitvi mejnih vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih (33). Kazenske določbe in pristojne organe v zvezi z izvajanjem navedenih uredb določa Uredba o izvajanju uredb Sveta in Komisije (ES) o onesnaževalih v živilih (34). Uredba 1881/2006 določa, da se živila, ki niso v skladu z mejnimi vrednostmi, navedenimi v prilogi te uredbe, ne smejo uporabljati kot sestavine živil (33). Posledično prehransko dopolnilo ne sme vsebovati sestavine, ki kot živilo ne izpolnjuje pogojev glede onesnaževal. V uredbi je prav tako navedeno, da se ne sme mešati neskladnih in skladnih živil, kar bi nosilec živilske dejavnosti morebiti želel narediti, da s tem dobi ustrezno sestavino.

Uredba 1881/2006 za izdelke s statusom prehranskega dopolnila določa mejne vrednosti za naslednja onesnaževala: mikotoksin citrinin, kovine (svinec, kadmij, živo srebro, kositer (posredno)), policiklični aromatski ogljikovodik in eruka kislina (posredno).

Če se v prehranskem dopolnilu ugotovi prisotnost onesnaževala, za katerega v zadevni uredbi ni navedene mejne vrednosti, njegova vsebnost ne sme biti tako visoka, da je takšno prehransko dopolnilo škodljivo za zdravje. Uredba 178/2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi EFSA in postopkih, ki zadevajo varnost hrane, določa, da živilo ni varno, če je škodljivo za zdravje. Ta uredba prav tako določa, da se živila, ki niso varna, ne smejo dajati v promet (42).

3.2.1 Mikotoksin citrinin

Citrinin je nefrotoksičen mikotoksin, ki ga izločajo številne vrste iz rodov *Aspergillus*, *Penicillium* in *Monascus*. Pojavlja se pretežno v skladiščenih žitih. Določena raven, pri kateri ni bilo opaziti škodljivega učinka na ledvica (no observed adverse effect level - NOAEL), je 20 µg/kg telesne mase dnevno, kar so določili z 90-dnevno študijo na podganah. Iz tega so izpeljali še dovoljen dnevni vnos 0,2 µg/kg telesne mase na dan, za katerega ocenjujejo, da ne predstavlja tveganja za nefrotoksičnost. Na podlagi razpoložljivih podatkov pa ne morejo izključiti genotoksičnosti in rakotvornosti pri tej izpostavljenosti (35), zato je tudi v Uredbi 1881/2006 (33) navedeno, da se pregledajo podatki o izpostavljenosti citrininu prek drugih živil in posodobljene informacije o toksičnosti citrinina, zlasti glede rakotvornosti in genotoksičnosti. V uredbi je določena tudi mejna vrednost za citrinin v prehranskih dopolnilih na osnovi riža, fermentiranega z rdečimi kvasovkami *Monascus purpureus*, ki znaša 2000 µg/kg.

3.2.2 Kovine

V Uredbi 1881/2006 so za prehranska dopolnila določene mejne vrednosti za tri kovine, in sicer za svinec, kadmij ter živo srebro, posredno pa tudi za kositer, saj je določena mejna vrednost za izdelke, ki so pakirani v pločevinke, kar bi lahko bil tudi primer prehranskega dopolnila.

Svinec se nahaja v okolju pretežno v anorganski obliki. Človek je svincu izpostavljen pretežno preko hrane in vode, v nekaterih primerih še preko zraka, prahu in zemlje. Znanstveni odbor za onesnaževala v prehranski verigi (CONTAM) pri EFSA je nevrorazvojne učinke pri mlajših otrocih ter nefrotoksičnost in učinke na srčnožilni sistem pri odraslih prepoznal kot ključne motnje pri pripravi ocene tveganja. EFSA v znanstvenem mnenju pravi, da za svinec kot strupeno kovino ne obstaja mejna vrednost, pod katero izpostavljenost svincu ne bi imela kritičnih učinkov na zdravje. Za ocenjevanje tveganja se zato uporablja nova toksikološka referenčna vrednost BMDL₀₁ (mejni primerjalni odmerek – benchmark dose limit), ki je določena za vsako motnjo posebej:

- za nevrorazvojne učinke je BMDL₀₁ enakovreden vnosu 0,50 µg svinca/kg telesne mase na dan,
- za vpliv na sistolični krvni tlak je BMDL₀₁ enakovreden vnosu 1,50 µg svinca/kg telesne mase na dan,
- za vpliv na prevalenco kronične bolezni ledvic je BMDL₁₀ enakovreden vnosu 0,63 µg svinca/kg telesne mase na dan (36).

Kadmij je kovina, ki po dolgotrajni izpostavljenosti povzroča škodljive učinke zlasti na ledvicah in pa tudi na kosteh. Pri nekadilcih je največji vir vnosa kadmija v telo hrana. CONTAM je potrdil dopusten tedenski vnos kadmija 2,5 µg/kg telesne mase, ki ga je pred tem leta 2010 določil Skupni strokovni odbor FAO/WHO za aditive v živilih (JECFA) (37). Živo srebro se v okolje sprošča tako iz naravnih kot tudi antropogenih virov. Nahaja se v anorganski in organski obliki, pri čemer je v slednji pretežno metil živo srebro. Kritična tarča toksičnih učinkov anorganskega živega srebra so ledvica, toksični učinki pa se kažejo tudi na jetrih, živčnem sistemu, imunskem sistemu ter reproduktivnem in razvojnem sistemu. Organsko živo srebro je onesnaževalo v okolju, zlasti prisotno v ribah in izdelkih iz morske hrane, ki so glavni vir vnosa metil živega srebra v telo. Velike ribe, npr. tune, ki so na vrhu prehranjevalne verige, pomembno prispevajo k vnosu tega onesnaževala v človeško telo. Kritični toksični učinek za določitev sprejemljivega vnosa je vpliv na nevrorazvojno funkcijo po izpostavljenosti metil živemu srebru v času pred rojstvom, pomemben pa je tudi vpliv na srčnožilni sistem. CONTAM je za obe obliki posebej določil

Preglednica 1: Mejne vrednosti kovin v prehranskih dopolnilih, določene v Uredbi 1881/2006 (33)

Table 1: Maximum levels of metals in food supplements set in Regulation 1881/2006 (33)

Kovina	Mejne vrednosti (mg/kg mokre teže ^a)
Svinec	3,0
Kadmij	1,0 oz. 3,0 ^b
Živo srebro	0,1
Kositer	200 ^c oz. 100 ^d

^a Mejna vrednost se uporablja za prehranska dopolnila, kakor se prodajo.

^b Prehranska dopolnila, ki sestojijo izključno ali pretežno iz posušenih morskih alg, proizvodov, pridobljenih iz morskih alg, ali posušenih školjk.

^c Živila v pločevinkah, razen pijač.

^d Pijače v pločevinkah, vključno s sadnimi in zelenjavnimi sokovi.

mejno vrednost, pod katero izpostavljenost živemu srebru oziroma metil živemu srebru nima kritičnih učinkov na zdravje. Za anorgansko živo srebro je dopusten tedenski vnos 4 µg/kg telesne mase, izražen kot živo srebro, medtem ko so za organsko živo srebro določili dopusten tedenski vnos 1,3 µg/kg telesne mase, izražen kot živo srebro (38).

Kositer se nahaja v naravi v obliki soli. Kositrov klorid je v EU odobren aditiv za živila (E 512). Vnos te kovine v telo je pretežno preko sadja in zelenjave v pločevinki. Kot kritični učinek so določili vpliv na prebavni trakt, kar pa ni edina motnja, ki se pojavi zaradi prevelike izpostavljenosti kositru. CONTAM ni uspel določiti sprejemljivega vnosa zaradi premalo podatkov (39), je pa v uredbi določena mejna vrednost te kovine za živila v pločevinki.

3.2.3 Policiklični aromatski ogljikovodiki

Policiklični aromatski ogljikovodiki (PAO) so obsežna skupina organskih spojin, ki so sestavljene iz dveh ali več spo-

jenih aromatskih obročev. Primarno nastajajo kot posledica nepopolnega izgorevanja ali pirolize organskih snovi in med številnimi postopki v industriji. Človek je tem snovem izpostavljen preko različnih poti. Za nekadilce je pretežna izpostavljenost preko hrane, medtem ko je za kadilce največji vnos PAO s kajenjem. Hrana je s PAO lahko onesnažena zaradi okoljskih virov, industrijske predelave hrane in kot posledica nekaterih postopkov priprave hrane v domačem gospodinjstvu. K izpostavljenosti PAO preko hrane najbolj prispevata dve skupini živil, in sicer kosmiči oziroma njihovi proizvodi ter morska hrana oziroma proizvodi iz nje. PAO delujejo rakotvorno in genotoksično. V Uredbi 1881/2006 sta navedeni mejni vrednosti posebej za benzo(a)piren in za vsoto 4 predstavnikov PAO, čeprav je JECFA za 13 spojin zaključila, da so genotoksični in rakotvorni. Vendar je glede na pojavnost predstavnikov PAO v živilih in glede na podatke toksikoloških študij CONTAM zaključil, da so ti štirje predstavniki najprimernejši indikatorji ter da določanje

Preglednica 2: Mejne vrednosti za policiklične aromatske ogljikovodike v prehranskih dopolnilih, določene v Uredbi 1881/2006 (33)

Table 2: Maximum levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in food supplements set in Regulation 1881/2006 (33)

Živila	Mejne vrednosti (µg/kg)	
prehranska dopolnila, ki vsebujejo rastlinske sestavine in njihove pripravke ^a	benzo(a)piren	vsota benzo(a)pirena, benz(a)antracena, benzo(b)fluorantena in krizena ^b
prehranska dopolnila, ki vsebujejo propolis, matični mleček, spirulina ali njihove pripravke ^a	10,0 ^c oz. 2,0 ^d	50,0 ^c oz. 10,0 ^d

^a Mejna vrednost se uporablja za prehranska dopolnila, kakor se prodajo.

^b Koncentracije se izračunajo ob predpostavki, da so vsebnosti vseh tistih snovi, ki so pod mejo detekcije, enake nič.

^c Ne velja za prehranska dopolnila, ki vsebujejo rastlinska olja.

^d Rastlinska olja, ki se uporabljajo kot sestavine prehranskih dopolnil, bi morala biti v skladu z mejno vrednostjo za olja in maščobe (razen kakavovega masla in kokosovega olja), namenjeni neposredni prehrani ljudi ali uporabi kot sestavina živil.



osmih predstavnikov nima pomembne dodane vrednosti v primerjavi s trenutno navedenimi štirimi v uredbi (40).

3.2.4 Eruka kislina

Eruka kislina je trivialno ime za maščobno kislino *cis*-13-dokozenojska kislina, ki jo v večjih koncentracijah vsebujejo semena rastlin iz družine križnic (lat. *Brassicaceae*) (na primer seme oljne ogrščice ali gorčično seme). Izpostavljenost odraslih eruka kislini je pretežno preko finih pekovskih izdelkov. Glavna tarča negativnih učinkov eruka kisline je srce. Po kronični izpostavljenosti eruka kislini pride do nastanka miokardne lipidoze. Ta učinek je reverzibilen. CONTAM je določil dopustni dnevni vnos 7 mg eruka kisline/kg telesne mase na dan (41). V Uredbi 1881/2006 (33) je navedena mejna vrednost za živila, ki vsebujejo dodana rastlinska olja in masti, kamor sodijo tudi prehranska dopolnila s takšnimi sestavinami (ne velja pa za začetne formule za dojenčke in nadaljevalne formule za dojenčke in majhne otroke). Mejna vrednost za eruka kislino je določena na 50 g/kg. Mejna vrednost se nanaša na vsebnost eruka kisline glede na skupno vsebnost maščobnih kislin v maščobni komponenti hrane.

3.3 PESTICIDI

Pesticide delimo po namenu uporabe na fitofarmacevtska sredstva, ki se uporabljajo v kmetijstvu (pridelavi hrane rastlinskega in živalskega izvora ter krme), ter biocide, ki se uporabljajo izven kmetijstva. Fitofarmacevtska sredstva so namenjena zaščiti rastlin in pridelkov pred povzročitelji bolezni, plevelom, insekti in glodavci. To so tudi snovi za uravnavanje rasti rastlin, odstranjevanje zelenih delov, redčenje sadja, preprečevanje prezgodnjega odpadanja plodov z dreves, zaščito pred propadanjem med skladiščenjem in transportom... Uporabljajo se v vseh fazah pridelave hrane rastlinskega izvora – v dobi rasti in zorenja rastlin, pred in po obiranju pridelkov, med shranjevanjem in transportom (43, 44).

Zaskrbljenost zaradi škodljivih posledic pesticidov narašča, saj smo jim v vedno večji meri izpostavljeni preko okolja, hrane in pitne vode. Visoke koncentracije pesticidov povzročajo akutne zastrupitve, dolgotrajnejšo izpostavljenost nižjim koncentracijam pa povezujejo z različnimi obolenji, kot so alergije, motnje reproduktivnega sistema, nevrološke motnje, razvojne motnje, rak ... Še posebej zaskrbljujoče in neraziskane so posledice dolgotrajnejše sočasne izpostavljenosti majhnim odmerkom različnih pesticidov (44). Uporaba pesticidov oziroma fitofarmacevtskih sredstev v pridelavi rastlin, ki se uporabljajo v proizvodnji prehranskih

dopolnil z eno ali več sestavinami rastlinskega izvora, lahko potencialno vodi v prisotnost ostankov pesticidov v teh prehranskih dopolnilih. Rast trga rastlinskih prehranskih dopolnil je izjemna, zato problematika varnosti v vidika prisotnosti pesticidov v teh izdelkih ni zanemarljiva. V analizi 23 vzorcev ginsenga, ki je pogosta sestavina rastlinskih prehranskih dopolnil, so ugotovili prisotnost 61 različnih pesticidov (45), medtem ko je druga analiza dokazala prisotnost pesticidov v 44 od 87 vzorcev prehranskih dopolnil (večina je vsebovala ginseng), večji del teh vzorcev pa je vseboval več kot 1 pesticid, največ 12 (46)).

Ostanke pesticidov v hrani (tudi prehranskih dopolnilih) določa Uredba Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 396/2005 o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmi rastlinskega in živalskega izvora. Ostanke pesticidov vključujejo ostanke aktivnih snovi, metabolitov in/ali razkrojnih ali reakcijskih produktov aktivnih snovi, ki se trenutno uporabljajo ali so se uporabljali v fitofarmacevtskih proizvodih. Koncentracija ostankov posameznega pesticida ne sme presegati zgornje dovoljene meje oziroma mejne vrednosti ostankov (MVO), ki je določena z Uredbo 396/2005/ES za posamezno živilo in temelji na dobri kmetijski praksi ter najnižji izpostavljenosti potrošnika, ki je potrebna za zaščito ranljivih potrošnikov, kot so otroci, nosečnice, starostniki, osebe z oslabljenim imunskim sistemom (47).

Uredba 396/2005/ES je prenesena v pravni red Republike Slovenije z Uredbo o metodah vzorčenja proizvodov in izvajanju Uredbe (ES) o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmi rastlinskega in živalskega izvora (Uradni list RS, št. 31/17). Za področje prehranskih dopolnil je pristojni organ za izvajanje obeh uredb Ministrstvo za zdravje, uradni inšpekcijski nadzor nad tem področjem pa izvaja Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije (ZIRS). Laboratorijske analize uradnih vzorcev za ugotavljanje ostankov pesticidov v prehranskih dopolnilih izvaja Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (48).

ZIRS izdaja letna poročila, ki vključujejo tudi poročila o inšpekcijskih pregledih in vzorčenju prehranskih dopolnil. Program vzorčenja je pripravljen na podlagi ocen tveganja, ob upoštevanju zahtev pravnega reda, strokovnih usmeritev in ugotovitev predhodnih inšpekcijskih obravnav. Tako je od leta 2013 do 2017 program vzorčenja vključeval preverjanje prisotnosti ostankov pesticidov pri dveh vzorcih prehranskih dopolnil na osnovi propolisa. Prisotnost ostankov pesticidov v prehranskih dopolnilih na osnovi zelišč oziroma rastlin v tem obdobju ni bila preverjana (49).

V prihodnosti bo potrebno večjo pozornost nameniti nadzoru nad ostanki pesticidov v rastlinskih prehranskih do-

polnilih, saj ljudje v skrbi za svoje zdravje vedno pogosteje posegajo po tovrstnih izdelkih. Ni zanemarljivo tudi dejstvo, da velik delež rastlin, ki se uporabljajo v proizvodnji prehranskih dopolnil, ne izvira iz Evrope, ampak iz različnih koncev sveta, pogosto tudi iz držav, ki imajo lahko manj strogo zakonodajo in nadzor nad uporabo pesticidov kot v Evropi. Iz teh razlogov poteka intenziven razvoj analiznih metod za določanje ostankov pesticidov v živilih. To področje je zelo zahtevno, saj morajo biti metode zelo občutljive in sposobne zaznati ostanke pesticidov pri zelo nizkih koncentracijah. Pogoji ekstrakcije morajo biti izbrani tako, da pokrijejo kar največji nabor pesticidov (dovoljenih in nedovoljenih), kar je velik izziv, saj je trenutno na globalnem trgu več kot 1000 različnih pesticidov, medtem ko je v evropski bazi pesticidov registriranih skoraj 500 substanc (50, 51).

Pesticidi ne predstavljajo le tveganja za zdravje ljudi in živali, ampak tudi velik okoljski problem. Spodbudna je rast ekološke pridelave živil, ki bi lahko v veliki meri omejila problematiko pesticidov.

3.4 MIKROBIOLOŠKA KAKOVOST PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prehranska dopolnila ne smejo vsebovati mikroorganizmov, ki predstavljajo nesprejemljivo tveganje za zdravje ljudi. Med mikroorganizme prištevamo bakterije, viruse, kvasovke, plesni, alge, parazitske protozoje, mikroskopske parazitske helminte ter njihove toksine in metabolite (52). Mikroorganizmi so večinoma koristni za normalen potek življenja, vendar v nekaterih primerih predstavljajo veliko tveganje za onesnaženje izdelka, povzročajo bolezen ali so vir okužb. Eno izmed področij tveganj so tudi prehranska dopolnila, ki vsebujejo eno ali več sestavin rastlinskega izvora.

Mikrobiološka onesnaženost snovi naravnega izvora predstavlja večje tveganje zaradi načina pridobivanja, nadaljnje obdelave in pogojev shranjevanja. Zalivanje z gnojevko v času gojenja rastlin je tako na primer glavni razlog za onesnaženje drog s koliformnimi bakterijami, prav tako pa se lahko rastlina onesnaži z mikroorganizmi iz zemlje, vode ali zraka. Koliformne bakterije so po Gramu negativne, nesporogene, fakultativno anaerobne, paličaste bakterije, ki v 48 urah pri 37 °C tvorijo kisline in plin s presnovo laktoze. Tipična vrsta je *E. coli*.

Vhodne surovine rastlinskega izvora so lahko okužene s patogenimi mikroorganizmi, kot so *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *B. cereus*, *Aeromonas hydrophila*, *Shigella* spp., *Enterobac-*

teragglomerans, *E. cloacae*, *Vibrio fluvialis*, *Pasteurella multocida*, *S. epidermidis*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* spp., *B. subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Rhizopus stolonifer*, *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp., *Candida* spp., *Trichosporium* spp., itd (53, 54).

Mikrobiološka onesnaženost prehranskih dopolnil je lahko posledica preživetja patogenih mikroorganizmov, prisotnosti toksičnih metabolitov in/ali mikrobne rasti zaradi kemične razgradnje sestavin izdelka. Koncentracija prisotnih mikroorganizmov ni vedno pokazatelj neustreznega izdelka. Nizka koncentracija mikroorganizmov, ki se niso sposobni razmnoževati, ne povzroči kvarjenja prehranskega dopolnila. Prehranska dopolnila so lahko onesnažena tudi z mikroorganizmi, ki so del normalne človeške flore in postanejo patogeni ob izjemnih okoliščinah, npr. zmanjšani imunski odpornosti. Stopnja patogenosti in virulenca mikroorganizma je pogojena z izločanjem toksinov in encimov. Težko je napovedati, kolikšna koncentracija mikroorganizma povzroči razvoj infekcijske bolezni, saj je infektivnost odvisna od vrste mikroorganizma, njegove virulence ter zdravstvenega stanja in starosti posameznika. Pri peroralnem vnosu je odmerek, potreben za nastanek okužbe z bakterijama *Salmonella* spp. in *Escherichia coli*, v širokem intervalu od 10² do 10⁷ mikroorganizmov, pri *Salmonella* spp. celo 50 do 100 mikroorganizmov (55).

Mikrobiološko kakovost prehranskih dopolnil določa Uredba komisije (ES) št. 2073/2005 o mikrobioloških merilih za živila. Mikrobiološka merila so določena glede na kategorijo živila, vrste mikroorganizmov, njihove toksine ali/in metabolite, ki se jih potrjuje ali določa. Za vsako kategorijo živil je podan načrt vzorčenja, mejne vrednosti, faze, v kateri naj bo živilo vzorčeno in analizne referenčne metode (52).

Mikrobiološko varnost prehranskih dopolnil ureja Uredba evropskega parlamenta in sveta (ES) št. 852/2004 o higieni živil. Mikrobiološka varnost je zagotovljena z izvajanjem dobre higienske prakse in uporabe postopkov, ki temeljijo na analizi tveganj in načelih kritične kontrolne točke (Hazard Analysis Critical Control Point-HACCP). Za ustrezno mikrobiološko varnost prehranskih dopolnil je odgovoren nosilec dejavnosti (proizvajalec, zastopnik, ponudnik) (56). Nadzor nad mikrobiološko kakovostjo prehranskih dopolnil po Uredbi Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 882/2004 izvaja Zdravstveni inšpektorat RS (ZIRS). Pomembna je mikrobiološka kontrola celotnega proizvodnega procesa, ne samo končnega izdelka. Do mikrobiološkega onesnaženja prehranskih dopolnil med proizvodnjo lahko prihaja zaradi mikrobiološko oporečnih vhodnih materialov (vhodne surovine, prečiščena voda,



primarna ovojnina), oporečnega okolja in delovnih razmer v proizvodnji, pakiranja ali osebja, ki sodeluje v proizvodnem procesu. Inšpekcijski nadzor se izvaja v vseh stopnjah proizvodnje in distribucije (57). Poročila dela ZIRS so od leta 2013 dalje prosto dostopna na spletnih straneh Ministrstva za zdravje. Vzorcena prehranska dopolnila, katerim je inšpektorat v tem obdobju preiskoval mikro-

biološke parametre onesnaženja, so bila skladna z veljavnimi predpisi (58).

V raziskavi, ki je potekala na Poljskem, so v triletnem obdobju mikrobiološko testirali 1165 vzorcev prehranskih dopolnil v obliki tablet, od tega je bilo 67,5 % prehranskih dopolnil rastlinskega izvora. Mikrobiološki rezultati vzorcev so bili v 67 primerih neustrezni, in sicer zaradi povečanega

Preglednica 3: Ekstrakcijska topila, za katera so določeni pogoji uporabe in mejne vrednosti ostankov (62)

Table 3: Extraction solvents for which conditions of use are specified (62)

Topilo	Pogoji uporabe (kratek opis ekstrakcije)	Mejna vrednost ostanka v ekstrahiranem živilu ali njegovi sestavini
Heksan ^a	Proizvodnja ali frakcioniranje masti in olj ter proizvodnja kakavovega masla	1 mg/kg v maščobi, olju ali kakavovem maslu
	Proizvodnja beljakovinskih izdelkov brez maščob in moka brez maščob	10 mg/kg v hrani, ki vsebuje beljakovinske izdelke brez maščob, in moko brez maščob
		30 mg/kg v razmaščenih sojinih izdelkih, ki se prodajajo končnemu potrošniku
	Proizvodnja žitnih kalčkov brez maščob	5 mg/kg v žitnih kalčkih brez maščob
Metilacetat	Odstranjevanje kofeina ali dražečih in grenkih snovi iz kave in čaja	20 mg/kg v kavi ali čaju
	Proizvodnja sladkorja iz melase	1 mg/kg v sladkorju
Etilmetilketon ^b	Frakcioniranje masti in olj	5 mg/kg v masti ali olju
	Odstranjevanje kofeina ali dražečih in grenkih snovi iz kave in čaja	20 mg/kg v kavi ali čaju
Diklormetan	Odstranjevanje kofeina ali dražečih in grenkih snovi iz kave in čaja	2 mg/kg v praženi kavi in 5 mg/kg v čaju
Metanol	Za vse pogoje uporabe	10 mg/kg
Propan-2-ol	Za vse pogoje uporabe	10 mg/kg
Dimetil eter	Priprava razmaščenih živalskih beljakovinskih izdelkov, vključno z želatino ^c	0,009 mg/kg v razmaščenih živalskih beljakovinskih izdelkih, vključno z želatino
	Priprava kolagena ^d in derivatov kolagena, razen želatine	3 mg/kg v kolagenu in derivatih kolagena, razen želatine

^a Prepovedana je sočasna uporaba heksana in etilmetilketona.

^b Delež *n*-heksana v tem topilu ne sme presegati 50 mg/kg. Prepovedana je sočasna uporaba heksana in etilmetilketona.

^c „Želatina“ pomeni naravne in topne beljakovine, ki želatinirajo ali ne, pridobljene z delno hidrolizo kolagena, pridobljenega iz kosti, kož z dlako ali brez dlake, kit in tetiv živali v skladu z ustreznimi zahtevami Uredbe (ES) št. 853/2004 (63).

^d „Kolagen“ pomeni proizvod na osnovi beljakovin, pridobljen iz živalskih kosti, kož z dlako ali brez dlake in kit ter proizveden v skladu z ustreznimi zahtevami Uredbe (ES) št. 853/2004.

skupnega števila aerobnih mikroorganizmov (total aerobic microbial count – TAMC), povečanega skupnega števila kvasovk in plesni (total yeasts/moulds count – TYMC) ter prisotnosti bakterij *Escherichia coli* ali *Enterobacteriaceae* (59).

Podobna raziskava, vendar v manjšem obsegu, je bila opravljena tudi v Franciji. Francoska agencija za zdravila in medicinske pripomočke (The French National Agency for medicines and Health Products Safety) je v dvoletnem obdobju (od 2012 do 2014) spremljala mikrobiološko kakovost prehranskih dopolnil rastlinskega izvora. Rezultati so bili zaskrbljujoči, saj se je izkazalo, da ima polovica vzorcev povečano TAMC in TYMC, dokazani pa so bili tudi patogeni mikroorganizmi (*Bacillus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pantoea spp.*, *Klebsiella pneumonia*, *Ewingella americana* in *Enterobacter cloacae*) (60).

Primeri onesnaženja prehranskih dopolnil s patogenimi mikroorganizmi predstavljajo izzive obvladovanja in nadzora ustrezne mikrobiološke varnosti prehranskih dopolnil (61).

3.5 EKSTRAKCIJSKA TOPILA

Ekstrakcija je način ločevanja snovi od ene ali več drugih snovi z uporabo topila. Uporaba ekstrakcijskih topil, namenjenih uporabi pri proizvodnji živil in njihovih sestavin, je regulirana s Pravilnikom o ekstrakcijskih topilih (62), ki v slovenski pravni red prenaša določila Direktive 2009/32/ES Evropskega parlamenta in Sveta (63).

V procesu ekstrakcije se topilo uporablja pri predelavi surovin, proizvodnji živil ali njihovih sestavin oziroma primesi in se praviloma odstrani iz proizvoda, vendar utegne imeti za posledico nenamerno, vendar tehnološko neizogibno prisotnost ostankov te snovi ali njenih derivatov v živilu ali na živilu. Voda, kateri so bile dodane snovi za uravnavanje kislosti ali bazičnosti, in druga živila, ki imajo lastnosti topila, so dovoljena kot ekstrakcijska topila pri proizvodnji živil ali njihovih sestavin (62).

V Pravilniku o ekstrakcijskih topilih so navedena ekstrakcijska topila, ki se v skladu z dobro proizvodno prakso lahko uporabljajo pri proizvodnji živil ali njihovih sestavin v vse namene, in to so propan, butan, etilacetat, etanol, ogljikov dioksid, aceton in dušikov oksid. Ekstrakcijsko topilo je uporabljeno v skladu z dobro proizvodno prakso, če je po njegovi uporabi prisotnost ostankov in derivatov v tehnološko minimalnih neizogibnih količinah, ki ne predstavljajo nevarnosti za človekovo zdravje. V preglednicah 3 in 4 so navedena ekstrakcijska topila, za katera so določeni pogoji uporabe in/ali mejne vrednosti ostankov.

4 SKLEP

Pri presoji kakovosti prehranskih dopolnil lahko farmacevti uporabljajo navedbe na obojnini in priloženih navodilih,

Preglednica 4: Ekstrakcijska topila, za katera so določeni pogoji uporabe (62)

Table 4: Extraction solvents for which conditions of use are specified (62)

Naziv	Mejna vrednost ostanka v živilu zaradi uporabe ekstrakcijskega topila pri pripravi arom iz naravnih aromatičnih snovi
Dietileter	2 mg/kg
Heksan ^a	1 mg/kg
Cikloheksan	1 mg/kg
Metilacetat	1 mg/kg
Butan-1-ol	1 mg/kg
Butan-2-ol	1 mg/kg
Etilmetilketon ^a	1 mg/kg
Diklormetan	0,02 mg/kg
Propan-1-ol	1 mg/kg
1,1,1,2-tetrafluoretan	0,02 mg/kg

^a Prepovedana je sočasna uporaba heksana in etilmetilketona



lahko pa od proizvajalca zahtevajo dodatno dokumentacijo. Na ovojnini najprej preverimo, da so vse oznake skladne z zakonodajo. Poleg tega pa lahko še ocenimo, ali oznake niso zavajajoče ter ali so skladne s strokovnimi spoznanji, pri čemer lahko uporabimo strožje kriterije od zakonsko določenih. V dodatni dokumentaciji lahko preverimo vsebnost aditivov, onesnaževal, pesticidov, mikroorganizmov ter ostankov ekstrakcijskih topil.

5 LITERATURA

- Direktiva 2001/83/ES evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini z amandmaji.
- Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 66/13).
- Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14).
- Pravst I, Mičović E, Razinger-Mihovec B et al. Priporočila za zagotavljanje kakovosti prehranskih dopolnil. *Farmaceutski vestnik*. 2012; 63: 216–224.
- Uredba o izvajanju uredbe (EU) o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom (Uradni list RS, št. 6/14)
- Uredba (EU) št. 1169/2011 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 25. oktobra 2011 o zagotavljanju informacij o živilih potrošnikom, spremembah uredb (ES) št. 1924/2006 in (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta ter razveljavitvi Direktive Komisije... (UL L 304 z dne 22.11.2011, str. 18), zadnjič popravljena s Popravkom (UL L 266 z dne 30. 9. 2016, str. 7 (1169/2011)).
- Uredba (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 16. decembra 2008 o aditivih za živila (UL L št. 354 z dne 31. 12. 2008, str. 16), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2018/682 z dne 4. maja 2018.
- Zakon o omejevanju porabe alkohola (Uradni list RS, št. 15/03 in 27/17)
- EMA Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003272.pdf. Dostop: 23-7-2018.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. General scientific guidance for stakeholders on health claim applications. *EFSA Journal* 2016;14(1):4367, 38 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4367
- Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods.
- Authorisations of Novel foods and novel food ingredients. http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/authorisations_en.htm. Dostop: 6-9-2018.
- Izvedbena Uredba Komisije (EU) 2017/2470 z dne 20. decembra 2017 o oblikovanju seznama Unije novih živil v skladu z Uredbo (EU) 2015/2283 Evropskega parlamenta in Sveta o novih živilih. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R2470&from=EN>. Dostop: 23-7-2018.
- Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. novembra 2007; Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:62005J0319:SL:HTML>. Dostop: 23-7-2018.
- Uredba (ES) št. 1924/2006 EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA z dne 20. decembra 2006 o prehranskih in zdravstvenih trditvah na živilih (z dopolnili); <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1924-20141213>. Dostop: 23-7-2018.
- Uredba (EU) št. 432/2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditvev na živilih: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0432-20170822>. Dostop: 23-7-2018.
- Register zdravstvenih trditvev: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search. Dostop: 23-7-2018.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011;9(12):2471. [13 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2471. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2011.2471>. Dostop: 23-7-2018.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to hydroxyanthracene derivatives and improvement of bowel function pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2013; 11 (10):3412, 12 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3412 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2013.3412>. Dostop: 23-7-2018.
- Kušar A, Pravst I. Quality and safety of botanical food products and their labelling. *Agro food industry hi-tech*. 2014; 25: 62-65.
- Pravst I, Kušar A, Žmitek K et al. Recommendations for successful substantiation of new health claims in the European Union. *Trends in food science & technology*. 2018; 71: 259-263.
- EC. REFIT - Evaluation of the Regulation on nutrition and health claims URL: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en. Dostop: 23-7-2018.
- Tuš M. Ocena vnosa nekaterih izbranih aditivov za živila s prehranskimi dopolnili in primerjava prisotnosti teh aditivov v prehranskih dopolnilih in zdravilih na recept: magistrsko delo. Ljubljana, 2016. Dostopno na: http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/tus_matjaz_magg_nal_2016.pdf?sfvrsn=2. Dostop: 23-7-2018.
- Delovni dokument služb Komisije - Povzetek ocene učinka v zvezi s paketom o sredstvih za izboljšanje živili {COM(2006) 425 konč.}{SEC(2006) 1045}. Dostopno na <http://eur-lex.europa.eu>. Dostop: 6-9-2018
- Uredba Komisije (EU) št. 231/2012 z dne 9. marca 2012 o določitvi specifikacij za aditive za živila, navedene v prilogah II in III k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L št. 83 z dne 22. 3. 2012, str. 1), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2018/681 z dne 4. maja 2018.
- Uredba Komisije (EU) št. 1129/2011 z dne 11. novembra 2011 o spremembi Priloge II k Uredbi (ES) št. 1333/2008 Evropskega parlamenta in Sveta z vzpostavitvijo seznama Unije aditivov za živila (UL L št. 295 z dne 12. 11. 2011, str. 1).
- European Commission: Food Additives Database. Dostopno na: https://ec.europa.eu/food/safety/food_improvement_agents/additives/database_en. Dostop: 23-7-2018.
- EFSA, ANS. Guidance for submission for food additive evaluations. *EFSA Journal* 2012;10(7):2760. doi:10.2903/j.efsa.2012.2760. www.efsa.europa.eu/efsajournal. Dostop: 23-7-2018.

31. Gürtler R. Risk Assessment of Food Additives. In: Reichl FX, Schwenk M. (Ed.): *Regulatory Toxicology*. Springer Berlin Heidelberg, 2014: 803–813.
32. Uredba Sveta (EGS) št. 315/93 z dne 8. februarja 1993 o določitvi postopkov Skupnosti za kontaminante v hrani (UL L št. 37 z dne 13. 2. 1993, str. 1–3), zadnjič spremenjena z Uredbo (ES) št. 596/2009 z dne 18. junija 2009.
33. Uredba komisije (ES) št. 1881/2006 z dne 19. decembra 2006 o določitvi mejnih vrednosti nekaterih onesnaževal v živilih (UL L št. 364 z dne 20. 12. 2006, str. 5–24), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2018/290 z dne 26. februarja 2018.
34. Vlada RS. Uredba o izvajanju uredb Sveta in Komisije (ES) o onesnaževalih v živilih (Uradni list RS, št. 27/07, 38/10 in 57/11).
35. EFSA. Scientific Opinion on the risks for public and animal health related to the presence of citrinin in food and feed. *EFSA Journal* 2012; 10: 2605.
36. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on Lead in Food. *EFSA Journal* 2010; 8: 1570.
37. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA Journal* 2011; 9: 1975.
38. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal* 2012; 10: 2985.
39. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Tin. *The EFSA Journal* (2005) 254, 1–25.
40. EFSA. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food. *The EFSA Journal* (2008) 724, 1–114.
41. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Erucic acid in feed and food. *EFSA Journal* 2016;14(11):4593, 173 pp.
42. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane (UL L št. 31 z dne 1. 2. 2002), zadnjič spremenjena z Uredbo Komisije (EU) 2017/228 z dne 9. februarja 2017.
43. Uprava RS za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin. http://www.uvhvr.gov.si/delovna_podrocja/fitofarmaceutvska_sreds_tva Dostop: 18-07-2018.
44. Nacionalni inštitut za javno zdravje. <http://www.nijz.si/sl/pesticidi-v-zivilih>. Dostop: 18-07-2018.
45. Chen Y, Lopez S, Hayward DG et al. Determination of Multiresidue Pesticides in Botanical Dietary Supplements Using Gas Chromatography-Triple-Quadrupole Mass Spectrometry (GC-MS/MS). *J Agric Food Chem.* 2016; 64: 6125-32.
46. Wong JW, Wirtz M., Hennessy MK. et al. Pesticides in botanical dietary supplements. *Acta Hort.* 2006; 720: 113-128.
47. Uredba Evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 396/2005 z dne 23. februarja 2005 o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmni rastlinskega in živalskega izvora ter o spremembi Direktive Sveta 91/414/EGS. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02005R0396-20180207&from=EN>. Dostop: 18-07-2018.
48. Uredba o metodah vzorčenja proizvodov in izvajanju uredbe (ES) o mejnih vrednostih ostankov pesticidov v ali na hrani in krmni rastlinskega in živalskega izvora (Uradni list RS, št. 31/17).
49. Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije. http://www.zi.gov.si/si/zakonodaja_in_dokumenti/porocila_o_delu/. Dostop: 18-07-2018.
50. Tuzimski T. New Trends in Pesticide Residue Analysis in Food, Dietary Supplements, and Highly Processed Consumer Products. *J AOAC Int.* 2015; 98: 1141-2.
51. European Commission. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>. Dostop: 18-07-2018.
52. EC. Uredba komisije (ES) št. 2073/2005 z dne 15. novembra 2005 o mikrobioloških merilih za živila (s spremembami in dopolnitvami). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R2073&from=SL>. Dostop: 3.8.2018.
53. Bair RM, Bloomfield SF. *Microbial Quality Assurance in Cosmetics, Toiletries and Non-sterile Pharmaceuticals*, 2nd Edition. Taylor&Francis. London 1996; 9–47.
54. Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo, Taís Maria Bauab. *Microbial Quality of Medicinal Plant Materials*. http://cdn.intechopen.com/pdfs/38511/InTech-Microbial_quality_of_medicinal_plant_materials.pdf. Dostop: 3.8.2018.
55. Denyer SP, Baird RM. *Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals and Medical Devices*. Ellis Horwood Limited, England 1990: 47–49.
56. EP, EGS Uredba evropskega parlamenta in Sveta (ES) št. 852/2004 z dne 29. aprila 2004 o higieni živil. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0852&from=SL>. Dostop: 3.8.2018.
57. EP, EGS. Uredba (ES) št. 882/2004 evropskega parlamenta in Sveta z dne 29. aprila 2004 o izvajanju uradnega nadzora, da se zagotovi preverjanje skladnosti z zakonodajo o krmni in živilih ter s pravili o zdravstvenem varstvu živali in zaščiti živali. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0882&from=SL>. Dostop:3.8.2018.
58. MZ. poročilo o delu zdravstvenega inšpektorata Republike Slovenije. http://www.zi.gov.si/si/zakonodaja_in_dokumenti/porocila_o_delu/. Dostop: 3.8.2018.
59. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Długaszewska J. Microbiological quality of food supplements. *Acta Pol Pharm.* 2015; 72: 383-7.
60. Guinot P, CortezY, Sauvare D et al. Suspected adulterated food supplement: contributions of microbiology to bring out another potential risk for public health. ANSM, The French National Agency for Medicines and Health Products Safety - Laboratory Controls Division - 630 rue de la Garenne - 34740 Vendargues cedex – France. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/12b0cbf662796c9dd5f3dc5e8672ba40.pdf. Dostop: 3.8.2018.
61. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Agency for Medicinal Products and Medical Devices2, Zagreb, Croatia, November 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20061249>. Dostop: 3.8.2018.
62. Pravilnik o ekstrakcijskih topilih. Uradni list RS, št. 23/2011.
63. Direktiva 2009/32/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 23. aprila 2009 o približevanju zakonodaj držav članic na področju ekstrakcijskih topil, ki se uporabljajo pri proizvodnji živil in njihovih sestavin (UL L št. 141 z dne 6. 6. 2009, str. 3–11), zadnjič spremenjena z Direktivo Komisije (EU) 2016/1855 z dne 19. oktobra 2016.

SVETOVANJE O IZDELKIH IZ ZDRAVILNIH RASTLIN V LEKARNI

CONSULTING ABOUT PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS IN A PHARMACY

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Miroslava Abazović, mag. farm., spec.

Dolenjske lekarnе Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mira.abazovic@dolenjske-lekarne.si

1 UVOD

Uporaba zdravilnih rastlin in izdelkov iz njih se v zadnjih letih povečuje (1, 2). Vse več ljudi posega po teh izdelkih, obenem tudi sami nabirajo in predelujejo zdravilne rastline, tako za uporabo v prehranske namene kot tudi za lajšanje zdravstvenih težav. Pri tem lahko hitro zaidejo na nepravo pot, tako pri nabiranju zaradi nepoznavanja zdravilnih rast-

POVZETEK

Uporaba zdravilnih rastlin in izdelkov iz njih se v zadnjih letih povečuje. Ljudje imajo pogosto napačna prepričanja glede neškodljivosti izdelkov iz zdravilnih rastlin, zato je vloga lekarniškega farmacevta kot svetovalca pri samozdravljenju zelo pomembna, zlasti pri izbiri ustreznega izdelka, pa tudi glede pravilne in varne uporabe zdravilnih rastlin in izdelkov iz njih. Pri svetovanju moramo upoštevati starost pacienta in njegovo fiziološko oziroma patološko stanje in zdravljenje, ki ga prejema, da izključimo morebitna medsebojna delovanja zdravilnih rastlin z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravilne rastline, zdravila, prehranska dopolnila, svetovanje, lekarniški farmacevt

ABSTRACT

The use of medicinal plants and products derived from medicinal plants has been constantly increasing. People often have misconceptions about the harmlessness of products based on medicinal plants, therefore the role of the pharmacist as a consultant is very important, in particular offering advice on choosing the appropriate product as well as on the correct and safe use of medicinal plants and products derived therefrom. When offering advice the patients' age, their physiological or pathological state, and current drug treatments, need to be taken into account in order to eliminate potential interactions of medicinal plants with medicines.

KEY WORDS:

Medicinal plants, drugs, food supplements, advising, community pharmacist

lin, pri predelavi zaradi neupoštevanja strokovnih navodil glede postopkov ter pri samodiagnozi in izbiri pravega, kvalitetnega izdelka za lajšanje zdravstvenih težav.

Vloga lekarniškega farmacevta kot svetovalca je zato zelo pomembna, zlasti pri izbiri ustreznega izdelka pa tudi glede pravilne in varne uporabe zdravilnih rastlin in izdelkov iz njih (1, 2, 3). Ljudje čedalje pogosteje kupujejo zdravila in prehranska dopolnila, ki vsebujejo zdravilne rastline, tudi na mestih, kjer ne dobijo ustrezne strokovne informacije. Zato se po takšnem nakupu nemalokrat obrnejo po nasvet na lekarniškega farmacevta. Težava nastane, ker farmacevti pogosto nimamo na razpolago ustreznih informacij o teh

izdelkih, velikokrat pa ljudje pridejo po nasvet šele ob pojavu neželenih učinkov pri uporabi teh izdelkov ali če izdelek nima pričakovanega učinka.

Ljudje imajo pogosto napačna prepričanja glede neškodljivosti izdelkov iz zdravilnih rastlin, o zdravilnosti ali celo ozdravljenju z zdravilnimi rastlinami, ne poznajo razlike oziroma prednosti rastlinskih zdravil pred prehranskimi dopolnili ali drugimi izdelki za samozdravljenje, ne vrednotijo pravilno prednosti in pomanjkljivosti izdelkov iz zdravilnih rastlin v primerjavi z uporabo izoliranih, potenciranih učinkovin (1, 2, 3, 4).

Vsekakor je vloga lekarniškega farmacevta pri izobraževanju in osveščanju ljudi o pravilni in varni uporabi izdelkov iz zdravilnih rastlin zelo pomembna, čeprav s strani pacientov večkrat premalo prepoznana in priznana.

2 IZDELKI IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

Izdelki iz zdravilnih rastlin so lahko registrirani kot zdravila ali pa so v obliki prehranskih dopolnil. Za zdravila velja, da je s kliničnimi študijami zagotovljena njihova kakovost, varnost in učinkovitost. Prehranska dopolnila pa morajo zadovoljiti kriterijem kakovosti in varnosti pri uporabi.

Žal se marsikateri proizvajalec izdelkov, ki vsebujejo zdravilne rastline, odloči, da bo svoj izdelek tržil kot prehransko dopolnilo, saj je registracija zdravila za naš relativno majhen trg precejšen finančni zalogaj. Seveda temu primerno tudi prilagodi odmerke aktivnih snovi v izdelku, da ustrezajo predpisom.

Lekarniški farmacevt na podlagi priložene dokumentacije pogosto težko presodi varnost uporabe prehranskega dopolnila, še težje pa kakovost posameznega izdelka.

2.1 RAZVRSTITEV ZDRAVILNIH RASTLIN

Zdravilne rastline se po svoji učinkovitosti razlikujejo, nekatere rastline so tudi strupene, zato je njihova uporaba prepovedana. Katere zdravilne rastline se smejo uporabiti v zdravilih in katere v prehranskih dopolnilih je odvisno od razvrstitve zdravilnih rastlin (5, 6). Na podlagi Zakona o zdravilih (ZZdr-2) je Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) izdala **Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh** (6). V smernicah so rastline definirane kot sveže ali posušene rastline ali deli rastlin, v celem ali razdrobljene, v naravni in predelani obliki,

ki se uporabljajo peroralno (se zaužijejo skozi usta). Razvrščamo jih v štiri kategorije (6):

H: rastline, ki se lahko uporabljajo tudi v živilih, če so izpolnjeni vsi pogoji zakonodaje o živilih. Rastline iz te skupine so pogosto sestavine prehranskih dopolnil. Izdelki, ki vsebujejo **ekstrakte rastlin** iz kategorije H v terapevtskih odmerkih, se praviloma opredelijo in obravnavajo kot zdravila. Primeri so islandski lišaj, brusnica, slez in ognjič.

Z: rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo brez recepta. V to kategorijo se razvrstijo rastline, ki so praviloma namenjene za preprečevanje in zdravljenje bolezni in bolezenskih stanj. Tako rastline kot izdelki za peroralno uporabo, ki vsebujejo rastline iz te kategorije v naravni ali predelani obliki, se praviloma opredelijo in obravnavajo kot zdravila, za katera ni potreben zdravniški recept. Primeri so arnika, baldrijan, sena in zimzeleni gornik.

ZR: rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo le na recept. V to kategorijo se razvrstijo rastline, katerih uporaba zahteva zdravniški nadzor. Zanje je značilna strupenost pri prekoračenih odmerkih, v priporočenih odmerkih pa so možni neželeni škodljivi učinki, tako da varnost ni zagotovljena brez zdravniškega nadzora zdravljenja. Primeri so efedra, naprstec in volčja češnja.

ND: rastline, katerih uporaba ni dovoljena. V to kategorijo se razvrstijo rastline, pri katerih je tveganje za zdravje ljudi večje od možne koristnosti. Zaradi akutne ali kronične strupenosti njihova uporaba ni dovoljena. Primeri so podražec, jesenski podlesek in navadna glistovnica.

3 OBRAVNAVA PACIENTA V LEKARNI

Kakovostna obravnava pacienta oziroma svetovanje zahteva veliko strokovnega znanja in obvladovanje večšin sporazumevanja. Aktivno poslušanje in učinkovito sporočanje sta ključna za dobro sporazumevanje. Vsekakor pa mora farmacevt znati razlikovati med manjšimi zdravstvenimi težavami in resnejšimi, ki zahtevajo obisk zdravnika.

Tudi pacienti se med sabo zelo razlikujejo. Veliko pacientov zaupa le kemičnim zdravilom, na drugi strani pa je vse več pacientov, zlasti mladih staršev, ki iščejo oziroma želijo čim bolj naravne izdelke, kamor sodijo zdravila rastlinskega izvora in nekatera prehranska dopolnila.

Obravnava pacienta v lekarni obsega pogovor s pacientom, oceno stanja in svetovanje (3).



3.1 POGOVOR LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA S PACIENTOM

Prvi korak je temeljit pogovor s pacientom, da ugotovimo, kakšna je pravzaprav njegova težava in njegovo zdravstveno stanje. Zato je pomembno od pacienta pridobiti zlasti podatke o njegovem trenutnem zdravstvenem stanju, ali ima katero od kroničnih bolezni, ali je kadilec, ocenimo tudi njegovo telesno in duševno stanje (na primer večja izguba telesne mase, depresija) (3).

Vsekakor povprašamo po konkretnih težavah in koliko časa trajajo, ali je že uporabil zdravila ali druge izdelke za lajšanje te težave in kakšen je bil učinek. Seveda pa moramo vedeti tudi, ali jemlje zdravila na recept ali brez recepta oziroma prehranska dopolnila.

V primeru, da pacient želi točno določen izdelek, ga vprašamo še, ali izdelek pozna in ga je že uporabljal, ali je bil učinkovit in ali so sedaj težave enake kot so bile, ko ga je uporabljal.

3.2 OCENA PACIENTOVEGA STANJA

Na osnovi pogovora in opazovanja pacienta oziroma po pridobitvi potrebnih informacij, ocenimo resnost zdravstvenega stanja. Glede na oceno svetujemo samozdravljenje ali pa pacienta napotimo k zdravniku. Po potrebi dodatno preverimo, če obstaja še kakšen dejavnik, povezan s pacientom (starost, uporaba zdravil, trajanje težav...), ki bi preprečeval samozdravljenje. Lahko pa tudi ugotovimo, da gre le za posledice neuravnotežene prehrane ali za povečane potrebe organizma po določenih hranilih ali vitaminih (otroci v obdobju intenzivne rasti, nosečnice in doječe matere, starostniki, športniki, kadilci) in dejansko potrebuje pacient le prehransko dopolnilo. Uporabo tega svetujemo tudi v primeru preventive, za ohranjanje zdravja (3).

3.3 SVETOVANJE LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PACIENTU

Glede na oceno pacientovega stanja se odločimo in odsvetujemo uporabo zdravil, samozdravljenje z uporabo zdravil brez recepta ali pa pacienta napotimo k zdravniku.

V primeru samozdravljenja svetujemo uporabo zdravila, ki je lahko tudi zdravilo rastlinskega izvora. Izberemo ustrezno zdravilo v farmacevtski obliki, ki je najbolj primerna za pacienta. Sledi svetovanje glede pravilne uporabe, da zagotovimo čim boljši učinek zdravila. Za pacienta je tudi zelo pomemben podatek, kako dolgo naj zdravilo uporablja. Vsekakor je treba pacientu svetovati tudi, kako ukrepati, če se stanje v določenem času ne izboljša ali se celo poslabša. Največkrat ga v tem primeru napotimo k osebnemu zdravniku (3).

4 MEDSEBOJNO DELOVANJE ZDRAVILNIH RASTLIN IN ZDRAVIL

Med zdravili in izdelki iz zdravilnih rastlin, tako zdravili rastlinskega izvora kot prehranskimi dopolnili, lahko nastopijo številne interakcije, nas pa seveda zanimajo klinično pomembne. Ker zdravilne rastline vsebujejo veliko število bioaktivnih spojin oziroma učinkovin, je pogosto težko ugotoviti, katere spojine medsebojno delujejo (2).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*) je zdravilna rastlina z dolgo tradicijo uporabe in ena od najbolj temeljito in vsestransko raziskanih (1). Pri večjih odmerkih šentjanževke je sočasna uporaba imunosupresivov, nekaterih zdravil za zdravljenje HIV in raka ter varfarina kontraindicirana (Preglednica 1). Pri nižjih odmerkih (odmerki pod 1 mg hiperforina dnevno) interakcije niso klinično pomembne (7).

Grenivka (*Citrus paradisi*), tako sok kot izvleček, lahko vstopa v interakcije z nekaterimi zdravili (Preglednica 1). Objavljene so bile številne raziskave, vendar interakcije naj ne bi bile klinično pomembne. Kljub temu previdnost ni odveč (1).

Enako velja za sladki koren (*Glycyrrhiza glabra*), ki se v zadnjem času vse več uporablja tudi za zdravljenje želodčne razjede oziroma eradikacijo *Helicobacter pylori*. Uporaba je kontraindicirana pri holestatskih jetrnih boleznih in cirozi, hipertenziji, motnjah srčnega ritma, hipokalemiji ter hudi ledvični insuficienci (1).

Tudi česen (*Allium sativum*), ginseng (*Panax ginseng*) in ingver (*Zingiber officinale*) vstopajo v interakcije z različnimi skupinami zdravil (Preglednica 1).

Zdravilna špajka ali baldrijan (*Valeriana officinalis*) naj se ne jemlje skupaj s sinteznimi pomirjevali, saj pride do ojačanega sedativnega učinka na centralni živčni sistem (1). Glog (*Crataegus* spp.) lahko potencira učinek digoksina (1, 4), ginko (*Ginkgo biloba*) zmanjša strjevanje krvi, zato ga ni priporočljivo uživati skupaj z antiagregacijskimi zdravili in antikoagulantami (1).

Tudi številne druge zdravilne rastline lahko vstopajo v interakcije z nekaterimi zdravili, zato moramo biti previdni zlasti pri bolnikih, ki prejemajo več zdravil hkrati (2, 4).

4.1 INTERAKCIJE ZDRAVILNIH RASTLIN PRI BOLNIKI S SRČNO-ŽILNIMI BOLEZNIMI

Bolniki s srčno-žilnimi boleznimi prejemajo več zdravil, zato je pri njih večja verjetnost za nastanek interakcij. Znale so

Preglednica 1: Primeri interakcij zdravilnih rastlin z zdravili (1, 2, 4, 7)

Table 1: Examples of interactions of medicinal plants with medicines (1, 2, 4, 7)

ZDRAVILNA RASTLINA	UČINKOVINA ALI TERAPEVTSKA SKUPINA	MOŽNA POSLEDICA INTERAKCIJE
šentjanževka (Hypericum perforatum)	ciklosporin, takrolimus	zavrnitev presajenega organa
	amprenavir, indinavir	zmanjšan učinek
	irinotekan	zmanjšan učinek irinotekana
	varfarin	zmanjšan učinek varfarina
	simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin	znižanje plazemskih koncentracij hipolipemikov
	sertralin, paroksetin, nefazodon	serotoninski sindrom
grenivka (Citrus paradisi)	diazepam, midazolam	večja zaspanost
	terfenadin	prekatna tahikardija
	zaviralci kalcijevih kanalčkov (felodipin, nimodipin)	večje znižanje krvnega tlaka
	ciklosporin	zvečanje plazemskih koncentracij ciklosporina
	simvastatin, atorvastatin, lovastatin	zvečanje plazemskih koncentracij hipolipemikov
sladki koren (Glycyrrhiza glabra)	peroralni kontraceptivi	hipertenzija, edemi
	kortikosteroidi	hipokaliemija, hipertenzija, edemi
	kardiotonični glikozidi	pojav aritmij, palpitacij, slabosti in bolečin v trebuhu
	tiazidni diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke	hipokaliemija
česen (Allium sativum)	antikoagulanti, hipoglikemiki, acetilsalicilna kislina, NSAR, tiklopidin	podaljšanje protrombinskega časa, krvavitve
	eikozapentanoenska kislina v ribjem olju	sinergistično delovanje
	sakvinavir	za 50% zmanjšana biološka uporabnost
ginseng (Panax ginseng)	fenelzin, zaviralci MAO, triazolam, lorazepam	pojav nespečnosti, glavobola, drhtenja, manije
	varfarin	povečanje učinka varfarina
ingver (Zingiber officinale)	antikoagulanti, nifedipin	podaljšan čas strjevanja krvi

NSAR - nesteroidni antirevmatik, MAO - mono amino oksidaza

interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z antikoagulanti (varfarinom), inhibitorji agregacije trombocitov (acetilsalicilno kislino), kardiotoničnimi glikozidi (digoksinom), zaviralci kalcijevih kanalčkov, zaviralci HMG-CoA-reduktaze (statini) ter

nekaterimi drugimi učinkovinami z delovanjem na srce in ožilje (4).

Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin, odsvetujemo sočasno uporabo zdravilnih rastlin, ki so navedene v preglednici 2.



Preglednica 2: Zdravilne rastline, ki vplivajo na učinek varfarina (1, 2)

Table 2: Medicinal plants that affect the effect of warfarin (1, 2)

UČINKOVINA	ZDRAVILNA RASTLINA	MOŽNA POSLEDICA INTERAKCIJE
varfarin	česen (<i>Allium sativum</i>), ginko (<i>Ginkgo biloba</i>), ginseng (<i>Panax ginseng</i>), vražji krepelj (<i>Harpagophytum procumbens</i>), goji (<i>Lycium barbarum</i>), mango (<i>Mangifera indica</i>), papaja (<i>Carica papaya</i>)	povečanje učinka varfarina
	šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>), zeleni čaj (<i>Camellia sinensis</i>), soja (<i>Glycine max</i>)	zmanjšanje učinka varfarina

5 SVETOVANJE PRI NEKATERIH POGOSTEJŠIH ZDRAVSTVENIH TEŽAVAH

5.1 NESPEČNOST IN VZNEMIRJENOST

To sta pogosti težavi, ki ju lahko uspešno blažimo z zdravilnimi rastlinami. Baldrijan (*Valeriana officinalis*) ima med zdravilnimi rastlinami s pomirjevalnim delovanjem najbolj raziskano in najbolj dokazano učinkovitost (1). Odsvetovana je sočasna uporaba s sintezni pomirjevali, saj lahko pride do ojačanega učinka, previdnost je potrebna pri vožnji. Uporabljajo se še hmelj (*Humulus lupulus*) in melisa (*Melissa officinalis*), ki sta zelo varni rastlini ter sivka (*Lavandula angustifolia*) in pasijonka (*Passiflora incarnata*). Pri pasijonki moramo biti pazljivi pri večjih odmerkih, saj lahko povzročijo depresijo centralnega živčnega sistema (1).

5.2 DEPRESIJA

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*) je edina rastlina s kliničnimi študijami, ki se uporablja za zdravljenje depresij. Pri nas je že dolgo brez recepta na voljo zdravilo z izvlečkom šentjanževke, vendar ga zdravniki le redko svetujejo v nasprotju z nemškimi zdravniki (1). Šentjanževka je v primerem dnevnem odmerku in ob upoštevanju možnosti interakcij z drugimi zdravili ter ob primerni izbiri bolnika varna in učinkovita alternativa sinteznim antidepresivom v primeru blage in srednje hude depresije (1).

5.3 KREPITEV IMUNSKEGA SISTEMA

Najpogosteje se za krepitev imunskega sistema uporablja ameriški slamniki (*Echinacea spp.*), ki deluje imunomodu-

latorno. Poleg tega ima še blago antibiotično, protivirusno, protiglivno in protivnetno delovanje. Ameriški slamniki je kontraindiciran pri progresivnih sistemskih in avtoimunskih boleznih (1).

5.4 HIPERPLAZIJA PROSTATE

Uporaba zdravilnih rastlin za samozdravljenje in dopolnilno zdravljenje benigne hiperplazije prostate je v stalnem porastu. Vse več je znanstveno podprtih dokazov o klinični učinkovitosti, prisoten pa je tudi trend vračanja k naravnim pristopom zdravljenja (1, 8). Simptome te bolezni lahko učinkovito izboljšajo žagastolistna palma (*Serenoa repens*), afriški pigej (*Prunus africana*) in velika kopriva (*Urtica dioica*). Najnovejšo odkritje je južnoafriška rastlina hipoksis (*Hypoksis rooperi*). Navadna buča (*Cucurbita pepo*) in drobnocvetni vrbovec (*Epilobium parviflorum*) sta še vedno del tradicionalne ljudske medicine, saj njune klinične učinkovitosti še niso nedvoumno potrdili (8).

5.5 KLIMAKTERIJ

Večina žensk se v času klimakterija ali mene sreča s težavami telesne in duševne narave, pogosto se prepletajo, lahko jih blažimo na različne načine, tudi z uporabo zdravilnih rastlin. Že dalj časa so na voljo pripravki z grozdnato svetliko (*Cimicifuga racemosa*), ki jo uporabljamo za zdravljenje psihičnih in nevrovegetativnih klimakteričnih simptomov, kot so vročinski valovi, čezmerno potenje, nespečnost in občutki strahu (1). Optimalni učinki se pokažejo po treh mesecih zdravljenja. Druga pomembna skupina so fitoestrogeni, ki so alternativa uporabi steroidnih hormonov. Najdemo jih v soji (*Glycine max*) in lanenem semenu (*Linum usitatissimum*), prisotni so tudi v živilih, zlasti v rži, arašidih in stročnicah. Od zdravilnih rastlin uporabljamo še

standardizirane izvlečke iz črne detelje (*Trifolium pratense*) in hmelja (*Humulus lupulus*) (1).

5.6 ZAPRTJE

Zaprtje je lahko posledica nepravilne prehrane, jemanja nekaterih zdravil in bolezenskih stanj (1). Svetujemo spremembo prehrane z veliko vlaknin, pitje dovolj velikih količin tekočine in večjo telesno aktivnost. Od zdravilnih rastlin svetujemo najprej mehanska odvajala, to so indijski trpotec (*Plantago psyllium*), lan (*Linum usitatissimum*) in namočeno suho sadje. Nato posežemo po osmognih odvajalih, sladkorje vsebujeta jesen (*Fraxinus excelsior*) in jerebika (*Sorbus aucuparia*). V redkih primerih svetujemo močno delujoče droge z antrakini, kot so krhlika (rod *Rhamnus*), sena (rod *Cassia*), rabarbara (rod *Rheum*) in aloja (rod *Aloe*) (1).

6 SVETOVANJE POSEBNIM SKUPINAM PACIENTOV

6.1 UPORABA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN V NOSEČNOSTI IN MED DOJENJEM

Nosečnice in doječe matere pestijo številne zdravstvene težave, ki jih želijo lajšati s čim bolj naravnimi izdelki, tudi z izdelki iz zdravilnih rastlin, saj veljajo med laično javnostjo za »bolj varne«. Vendar se moramo zavedati, da je uporaba zdravilnih rastlin v nosečnosti in med dojenjem malo raziskana, zato naj bi se prav v nosečnosti in med dojenjem ženske izogibale nepotrebnim oziroma strokovno neutemeljeni uporabi zdravilnih rastlin (2, 9).

Zelo pomembno je, v katerem trimesečju in v kakšni količini nosečnica uživa zdravilno rastlino. Pomembno je vedeti ali gre za zunanjo uporabo, ali je pripravek vodni ali alkoholni izvleček. Možno je tudi, da pripravek, ki nima negativnega učinka na plod oziroma nosečnost v prvem trimesečju, v tretjem trimesečju povzroči resne težave (9).

Za varno samozdravljenje moramo od nosečnice pridobiti dovolj informacij, da ji lahko svetujemo optimalno rešitev za njeno težavo. Pri svetovanju moramo nosečnico povprašati v katerem mesecu nosečnosti je, če jemlje zdravila na recept, posebej vprašamo še za zdravila zeliščnega izvora oziroma druge pripravke iz zdravilnih rastlin. Spomnimo jo, da se določenim težavam lahko izogne tudi z nemedicinskimi ukrepi, kot so uravnoteženo prehranjevanje, izogibanje hrani neposredno pred spanjem, sproščanje in zadosten spanec (10).

6.1.1 Zdravljenje najpogostejših težav v nosečnosti

V nosečnosti se pogosto pojavlja jutranja slabost, zaprtje, nespečnost, utrujenost, okužbe sečil in prehlad (11).

Za zdravljenje slabosti in bruhanja v nosečnosti svetujemo ingver (*Zingiber officinale*), saj je njegova uporaba varna in učinkovita ter primerljiva z učinkovitostjo vitamina B6 (1). Zaprtje je v nosečnosti največkrat posledica povečanega pritiska maternice s plodom na črevo in hormonskih sprememb (1). Med nosečnostjo je varna uporaba mehanskih odvajal, med katere prištevamo laneno seme (*Linum usitatissimum*) in indijski trpotec (*Plantago psyllium*) (opozorimo, da je pri obeh treba obenem piti veliko vode) ter osmognih odvajal, kot je laktuloza. Za druge prebavne težave se lahko uporabi komarček (*Foeniculum vulgare*), janež (*Pimpinella anisum*) ali poprova meta (*Mentha piperita*), vendar le vodni izvlečki (1).

Za lajšanje nespečnosti lahko svetujemo kamilico (*Chamomilla recutita*), meliso (*Melissa officinalis*) ali sivko (*Lavandula angustifolia*), vendar velja opozorilo, da imamo o varnosti teh rastlin v nosečnosti in med dojenjem malo podatkov (1).

Pri uporabi brusnice za preventivno zdravljenje okužb sečil v izvedenih kliničnih študijah niso poročali o neželenih učinkih, vendar je uporaba bolj koncentriranih izdelkov z ameriško brusnico (*Vaccinium macrocarpon*) še vedno neraziskana med populacijo nosečnic in doječih mater (10).

Za zdravljenje okužb zgornjih dihalnih poti se lahko uporablja ameriški slamniki (*Echinacea* spp.), za katerega so s kliničnimi študijami dokazali, da ne poveča tveganja za spontani splav ali malformacije ploda (9).

Uporabo janeža (*Pimpinella anisum*) in komarčka (*Foeniculum vulgare*) priporočamo med dojenjem, saj spodbujata izločanje mleka in blažita črevesne krče. V nosečnosti in med dojenjem svetujemo le uporabo vodnih izvlečkov teh rastlinskih drog, ne smejo pa se uporabljati eterična olja in alkoholni izvlečki, saj ti vsebujejo anetol, ki ima šibko estrogensko in antifertilno delovanje (1).

Nekatere zdravilne rastline so med nosečnostjo varne za uporabo v zmernih količinah kot dodatek k hrani, medtem ko so v večjih odmerkih lahko škodljive za razvijajoči se plod. Takšne rastline so na primer korenje (*Daucus carota*), peteršilj (*Petroselinum crispum*), luštrek (*Levisticum officinale*), rožmarin (*Rosmarinus officinalis*), česen (*Allium sativum*), žajbelj (*Salvia officinalis*) in kurkuma (*Curcuma longa*) (1, 10).

6.1.2 Zdravilne rastline, ki se v nosečnosti ne smejo uporabljati

Zdravilne rastline, ki se jih v nosečnosti ne sme uporabljati, so navedene v Preglednici 3. Navedene zdravilne rastline



Preglednica 3: Seznam pri nas pogosto uporabljenih zdravilnih rastlin, katerih uporaba je kontraindicirana v nosečnosti (1, 2, 4)

Table 3: List of commonly used medicinal plants, whose use is contraindicated in pregnancy (1, 2, 4)

ZDRAVILNA RASTLINA	UČINEK V NOSEČNOSTI	DRUGI UČINKI
aloja (Aloe sp.) - smola	abortiv	močno odvajalo
bela omela (Viscum album)	uterotonik	citotoksičnost
beli vratič (Tanacetum parthenium)	abortiv	
brin (Juniperus communis)	abortiv	vpliv na menstrualni cikel
črna detelja (Trifolium pratense)	hormonsko delovanje	
ginseng (Panax ginseng)	hormonsko delovanje	
glog (Crataegus sp.)	uterotonik	
grozdnata svetlika (Cimicifuga racemosa)	prezgodnji porod	hormonsko delovanje
kamilica (Chamomilla recutita)	uterotonik pri velikih odmerkih	vpliv na menstrualni cikel
kolmež (Acorus calamus)		genotoksičnost
kopriva (Urtica dioica)	abortiv	učinek na metabolizem estrogenskih in androgenskih hormonov
korenje (Daucus carota) – plod, list	hormonsko delovanje	
kosmatinec (Pulsatilla sp.)	uterotonik	vpliv na menstrualni cikel
koruza (Zea mays) - laski	uterotonik	
krhlika (Frangula alnus)	abortiv	močno odvajalo, genotoksičnost (antrakinoni)
kurkuma (Curcuma longa)	emenagog, abortiv	
luštrek (Levisticum officinale)	abortiv	
malina (Rubus idaeus) – listi	uterotonik	
močvirski oslad (Filipendula ulmaria)	uterotonik	
mrzličnik (Menyanthes trifoliata)	draženje	odvajalo
navadna črna meta (Marrubium vulgare)	abortiv	vpliv na menstrualni cikel
navadna konopljika (Vitex agnus castus)	hormonsko delovanje	
navadni vratič (Tanacetum vulgare)	abortiv	
ognjič (Calendula officinalis)	uterotonik	vpliv na menstrualni cikel
plešec (Capsella bursa-pastoris)	abortiv	vpliv na menstrualni cikel
pasijonka (Passiflora incarnata)	uterotonik	
pelin (Artemisia absintium)	emenagog, abortiv	
peteršilj (Petroselinum crispum)	abortiv pri velikih odmerkih	
poprova meta (Mentha piperita)	emenagog	
rabarbara (Rheum sp.)	abortiv	močno odvajalo
rimska kamilica (Chamaemelum nobile)	uterotonik pri velikih odmerkih	vpliv na menstrualni cikel
rman (Achillea millefolium)	emenagog, abortiv	vpliv na menstrualni cikel
rumeni svišč ali košutnik (Gentiana lutea)	emenagog	mutageno delovanje
sena (Cassia sp.)	abortiv	močno odvajalo
sladki koren (Glycyrrhiza glabra)	abortiv	hormonsko delovanje
vednozeleni gornik (Arctostaphylos uva-ursi)	sprožitev popadkov pri velikih odmerkih	
žajbelj (Salvia officinalis)	abortiv	

lahko povzročijo splav ali prezgodnji porod zaradi vpliva na krčenje mišic maternice oziroma uterotoničnega učinka, nekatere od teh imajo tudi hormonsko (estrogeno) delovanje. V nosečnosti se je treba izogibati tudi zdravilnim rastlinam, ki se sicer uporabljajo le zunanje, na primer krvavi mlečnik (*Chelidonium majus*), navadni gabez (*Symphytum officinale*), navadni lapuh (*Tussilago farfara*) in navadni repuh (*Petasites hybridus*). Odsvetujemo tudi uporabo zdravilnih rastlin, ki delujejo adaptogeno, to pomeni, da izboljšujejo imunsko odpornost ter psihične in fizične zmogljivosti. To sta na primer ginseng (*Panax ginseng*) in elevterokok (*Eleutherococcus senticosus*) (1).

Benediktinka (*Cnicus benedictus*) in navadna konopljika (*Vitex agnus castus*) stimulatивно vplivata na izločanje materinega mleka, vendar ni jasnih dokazov, ali vplivata tudi na sestavo mleka, zato je njuna uporaba med dojenjem in nosečnostjo odsvetovana (1, 2, 9, 10).

6.2 UPORABA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN PRI MAJHNIH OTROCIH

Uporaba zdravilnih rastlin pri otrocih zahteva pozornost, saj se telesni organi po razvitosti in delovanju razlikujejo od odraslih. Otroci so zato lahko bolj dovzetni za neželene učinke in toksičnost zdravilnih rastlin. Vsekakor moramo pretehtati smiselnost uporabe izdelkov iz zdravilnih rastlin, predvsem v smislu kakovosti, varnosti in učinkovitosti (2). Uporaba zdravilnih rastlin in zdravil rastlinskega izvora pri otrocih je primerna za blažje zdravstvene težave, kot so kašelj, blažje prebavne težave, neješčnost in drugo. Poleg izbire zdravilnih rastlin, primernih za otroke, je pomembno tudi ustrezno odmerjanje. Če težave trajajo dalj časa, svetujemo obisk zdravnika. Po evropskih priporočilih o primernosti uporabe izdelkov rastlinskega izvora, tako zdravil kot prehranskih dopolnil, pri otrocih velja, da tudi nekatere zdravilne rastline in izdelki iz njih, ki so tradicionalno v uporabi že vrsto let tudi pri otrocih, niso primerni za uporabo v vseh starostnih obdobjih (12).

Sok iz nadzemnih delov škrlatnega ameriškega slamnika (*Echinacea purpurea*) je učinkovit za kratkotrajno preprečevanje in zdravljenje prehlada, vendar se zaradi pomanjkanja dokazov o učinkovitosti uporaba ne priporoča pri otrocih, mlajših od 12 let. Sicer je uporaba ameriškega slamnika pri otrocih, mlajših od štirih let, prepovedana (1).

Kašelj pri otrocih blažimo z izdelki, ki vsebujejo slez (*Althaea officinalis*), trpotec (*Plantago lanceolata*), komarček (*Foeniculum vulgare*), jeglič (*Primula veris*), bršljan (*Hedera helix*) ali timijan (*Thymus vulgaris*). Starše opozorimo na previd-

nost pri uporabi eteričnih olj za zunanjo uporabo, saj lahko na primer nanašanje eteričnega olja timijana na obraz, prsi ali hrbet pri majhnih otrocih privede do čezmernega izločanja sluzi in posledično do zadušitve (1).

Zaprteje pri otrocih je največkrat povezano z nepravilno prehrano. Svetujemo uporabo mehanskih odvajal, na primer trpotca (*Plantago psyllium*) ali namočeno suho sadje, ali osmotskih odvajal (laktuloza). V primeru driske je primeren čaj iz suhih borovnic (*Vaccinium myrtillus*). Pri krčih svetujemo uporabo komarčka (*Foeniculum vulgare*), janeža (*Pimpinella anisum*) ali kumine (*Carum carvi*) (1).

6.3 UPORABA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN PRI STAROSTNIKI

Uporaba zdravilnih rastlin raste tudi pri starejši populaciji, vendar o tem neradi govorijo s svojim zdravnikom (2). Zdravila rastlinskega izvora imajo lahko pri njih številne koristne učinke. Ker pa imajo običajno predpisanih več zdravil hkrati, obstaja večja verjetnost za medsebojno delovanje med zdravilom in izdelkom iz zdravilnih rastlin. Prav tako počasi peša delovanje organov, zato moramo pri svetovanju upoštevati tudi možnost ledvične ali jetrne insuficience (2).

Ena od zdravilnih rastlin, ki je lahko hepatotoksična, je grozdnata svetlika (*Cimicifuga racemosa*). Tudi zelo veliki odmerki islandskega lišaja (*Lichen islandicus*) pri dolgotrajnem jemanju lahko privedejo do motenj v delovanju jeter. Uporaba divjega kostanja (*Aesculus hippocastanum*) in žagastolistne palme (*Serenoa repens*) je odsvetovana pri boleznih jeter (1).

Pri ledvičnih bolnikih moramo biti previdni pri uporabi breze (*Betula pendula*), divjega kostanja (*Aesculus hippocastanum*), brina (*Juniperus communis*) in luštreka (*Levisticum officinale*). Velike količine eteričnega olja peteršilja (*Petroselinum crispum*) povečajo tveganje za nefritis in odpoved ledvic, preveliko odmerjanje pelina (*Artemisia absinthium*) povzroči zadrževanje urina in poškodbe ledvic (1).

Vsekakor je pri starostnikih pomembno skrbno izbrati kakovosten, varen in učinkovit izdelek, če gre za zdravilo rastlinskega izvora. Pred tem pa dobro pretehtati, ali zdravilo oziroma prehransko dopolnilo sploh potrebuje.

6.4 UPORABA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN PRI BOLNIKI Z RAKOM

Bolniki z rakom pogosto posegajo po zdravilih rastlinskega izvora in številnih prehranskih dopolnilih, o tem pa redkokdaj

govorijo s svojim zdravnikom. V večini primerov je vpliv teh izdelkov na uveljavljeno zdravljenje neznan. Bolnika z rakom moramo opozoriti, da ne opusti zdravljenja z zdravili in svojemu zdravniku oziroma onkologu pove, katera prehranska dopolnila ali zdravila zeliščnega izvora jemlje. Povprašamo ga, kakšna so njegova pričakovanja glede izdelka, ki ga uporablja, in ga opozorimo na morebiten vpliv izdelka na učinkovitost zdravil, ki jih jemlje (13).

Večina študij o učinkovitosti zdravilnih rastlin, ki naj bi imele zdravilni učinek pri rakavih obolenjih, je narejena *in vitro*, le malo je kliničnih raziskav. Po eni strani smo v dvomih glede varnosti uporabe in interakcij zdravilnih rastlin z zdravili, po drugi strani pa je na voljo le malo podatkov o njihovem dejanskem kliničnem vplivu (13).

6.4.1 Rastline, ki se kažejo kot koristne pri zdravljenju rakavih bolezni

Kurkuma (*Curcuma longa*) ima dokazano antioksidativno, protimikrobno, protitumorno, protivnetno, imunomodulatorno in antiangiogeno delovanje. Je močan induktor citokroma P450 (predvsem CYP-1A1), zato lahko vpliva na delovanje zdravil. Ima pa slabo biološko uporabnost – le 15% (1).

Za zdravljenje rakavih bolezni predklinične ali klinične raziskave potekajo za ginseng (*Panax ginseng*) in kurkumo (*Curcuma longa*) (1), raziskujejo pa tudi rastlinske lektine na primer iz bele omele (*Viscum album*), ki naj bi delovali pri rakah prebavnega trakta (13, 14).

6.4.2 Zdravilne rastline za lajšanje neželenih učinkov onkoloških zdravil

Bolnikom z rakom največkrat svetujemo zdravila ali druge izdelke iz zdravilnih rastlin za lajšanje neželenih učinkov zdravil, ki jih prejemajo kot kemoterapijo.

Pri suhih ustih in vnetjih ustne sluznice lahko priporočimo uporabo čajev za izpiranje ustne votline, ki delujejo protivnetno, kot je kamilica (*Chamomilla recutita*), ali adstringentno, kot je virginski nepozebnik (*Hamamelis virginiana*). Bolniki lahko uporabljajo tudi tablete za raztapljanje v ustih, ki vsebujejo islandski lišaj (*Lichen islandicus*) (1).

Za lajšanje driske svetujemo uporabo čaja iz suhih borovnic (*Vaccinium myrtillus*) ali čajevca (*Camellia sinensis*) (1).

V primeru zaprtja svetujemo mehanska in osmозна odvajala. V primeru neučinkovitosti le-teh svetujemo močno delujoče droge z antrakini, kot sta krhlika (rod *Rhamnus*) in sena (rod *Cassia*) (1).

Pri slabosti lahko bolniki uporabijo izdelke z ingverjem (*Zingiber officinale*), ki se je izkazal kot zelo varna in učinkovita zdravilna rastlina (1).

6.5 UPORABA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN PRI BOLNIKI PRED OPERACIJO IN PO NJEJ

Mnogo ljudi redno jemlje zdravila rastlinskega izvora ali druge izdelke, ki vsebujejo zdravilne rastline in niti ne pomislijo, da bi to lahko vplivalo na potek operacije (2). Zato o tem ne poročajo niti svojemu osebemu zdravniku niti kirurgu ali anesteziistu, ko se pripravljajo na operacijo (15). Pred operativnim posegom je treba prekiniti jemanje izdelkov rastlinskega izvora, saj ti lahko povzročijo zaplete med operacijo, kot na primer pospešijo ali upočasnijo srčni ritem, zavirajo strjevanje krvi, spremenijo trajanje in učinkovitost anestezije, vplivajo na imunski sistem (2, 15).

Gre lahko za neposredne farmakološke učinke ter farmakodinamične in farmakokinetične interakcije zdravil, ki vsebujejo česen (*Allium sativum*), ginko (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), ameriški slamnik (*Echinacea spp.*), šentjanževko (*Hypericum perforatum*) in baldrijan (*Valeriana officinalis*) (2). Česen (*Allium sativum*), ginko (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*) in ingver (*Zingiber officinale*) lahko povečajo tveganje za krvavitve (glej preglednico 2). Spremembe srčnega ritma in krvnega tlaka se lahko pojavijo pri bolnikih, ki jemljejo ginko (*Ginkgo biloba*), ginseng (*Panax ginseng*) ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Šentjanževka tudi podaljša čas splošne anestezije (15).

7 SKLEP

Svetovanje pacientom je zelo zahteven proces. Zlasti ob dejstvu, da je na voljo veliko izdelkov iz zdravilnih rastlin, ki se razlikujejo po kakovosti, varnosti in predvsem učinkovitosti in jih kupujejo pacienti tudi izven lekarn, pogosto kar preko spleta. Lekarniški farmacevti lahko za varnost poskrbimo z izbiro izdelkov iz zdravilnih rastlin, ki jih uvrstimo v svoj prodajni nabor in z ustreznim individualnim svetovanjem. Zato je pomembno, da se lekarniški farmacevti kontinuirano strokovno izobražujemo tudi na področju zdravil rastlinskega izvora in prehranskih dopolnil.

6 LITERATURA

1. Kreft S, Kočevar Glavač N. *Sodobna fitoterapija – z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevtsko društvo Ljubljana 2013.*

2. Janeš D. Samozdravljenje z zdravili naravnega izvora. *Farmacevtski vestnik* 2011; 62: 233–239.
3. Pisk N. Samozdravljenje – priročnik za bolnike. *Slovensko farmacevtsko društvo Ljubljana* 2011; 22–27.
4. Kac J., Mlinarič A. Pomembne interakcije nekaterih zdravilnih rastlin z zdravili. *Zdravniški vestnik* 2004; 73: 667–671.
5. Zakon o zdravilih (ZZdr-2). Uradni list RS, št. 17/2014.
6. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh. *Strokovno vodilo Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, različica marec 2018*.
7. Kreft S. Varni in učinkoviti: nova spoznanja o izvlečkih šentjanževke (*Hypericum perforatum*). *Farmacevtski vestnik* 2014; 65: 349–353.
8. Janeš D., Kočevar Glavač N. Benigna hiperplazija prostate. si lahko pomagamo z zdravilnimi rastlinami? *Farmacevtski vestnik* 2014; 65: 344–348
9. Dugoua J-J. Herbal Medicines and Pregnancy. *Drugs in pregnancy and lactation symposium; J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010; Vol 17(3): 370–378.
10. Harris J. Be Cautious with Herbal Therapy in Pregnancy. *International Journal of Childbirth Education* 2012; Volume 27(3): 95–98.
11. Holst L et al. The Use and the User of Herbal Remedies During Pregnancy *The Journal of alternative and complementary medicine* 2009. Volume 15 (7): 787–792.
12. Tomassoni AJ, Simone K. Herbal medicines for children: an illusion of safety? *Curr Opin Pediatr.* 2001 Apr; 13(2): 162–169.
13. Ben-Arye E., Attias S., Tadmor T., Schiff E. Herbs in hematological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions. *Leukemia & Lymphoma*, August 2010; 51(8): 1414–1423.
14. Estrada-Martínez LE et al. Plant Lectins as Medical Tools against Digestive System Cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 1403.
15. Guidelines Caution against Presurgery Herbal Medicine Use. *Access sept-oct 2001: 12.*



OSTANKI ANTIBIOTIKOV IN DRUGIH ZDRAVIL V ŽIVILIH ŽIVALSKEGA IZVORA

RESIDUES OF ANTIMICROBIALS AND OTHER DRUGS IN FOOD OF ANIMAL ORIGIN

AVTOR / AUTHOR:

Izr. prof. dr. Ksenija Šinigoj Gačnik, univ. dipl. kem.

*Univerza v Ljubljani, Veterinarska fakulteta,
Inštitut za varno hrano krmu in okolje,
Gerbičeva 60, Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ksenija.gacnik@vf.uni-lj.si

1 UVOD

V primeru bolezni je potrebno zdraviti rejne in proizvodne živali (govedo, konje, ovce, koze, prašiče, kunce, perutnino, gojene ribe in drugo akvakulturo, čebele, gojeno divjad) ter ljubiteljske živali (pse, mačke, ptice, razne plazilce itd.). V veterinarski medicini poznamo poleg samega zdravljenja

POVZETEK

Uporabi zdravil se v veterinarski medicini ne moremo izogniti. Kadar zbolijo, je potrebno zdraviti tako rejne in proizvodne živali (govedo, konje, ovce, koze, prašiče, kunce, perutnino, gojene ribe in drugo akvakulturo, čebele, gojeno divjad) ter ljubiteljske živali (pse, mačke, ptice, razne plazilce itd.). Pogosto uporabljamo veterinarska zdravila tudi v preventivne namene, npr. antihelmintike. Posledica vsake uporabe zdravil v veterinarski medicini so rezidua, t.j. njihovi ostanki v živilih živalskega izvora, ki se vključujejo v prehransko verigo ljudi. Najdemo jih v užitnih tkivih živali, na primer v mišičnem tkivu, v jetrih, v ledvicah, v maščobnem tkivu, v maščobi s kožo pri prašičih ali perutnini in v mišičnini s kožo pri ribah, pa tudi v mleku, v jajcih in v medu.

Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini moramo vedeti, kako se farmakološko aktivne učinkovine kopičijo in zadržujejo v različnih tkivih in kako se iz njih izločajo. Pomembno pa je tudi njihovo zaostajanje v mleku, v jajcih ali v medu. Zato mora proizvajalec pri registraciji veterinarskega zdravila, za razliko od humanega zdravila, poleg druge dokumentacije predložiti še rezultate tako imenovane rezidualne študije, s katero je mogoče določiti pravila uporabe pripravkov brez tveganja za zdravje ljudi. Kadar uporabljamo zdravila pri rejnih in proizvodnih živalih, je treba upoštevati karenco, to je čas, ki mora preteči od zadnjega dajanja zdravila do uporabnosti živila. Ta nam namreč zagotavlja, da je ostankov zdravil in njihovih presnovkov v živilih živalskega izvora manj od največje dovoljene količine.

KLJUČNE BESEDE:

veterinarska zdravila, ostanki v živilih, karenca

ABSTRACT

The use of drugs cannot be avoided in veterinary medicine. If they fall ill, food producing animals (cattle, horses, sheep, goats, pigs, rabbits, poultry, farmed fish and other aquaculture, bees, farmed game) as well as pets (dogs, cats, birds, various reptiles, etc.) must be treated. Veterinary medicines are often used also for preventative purposes, for example antihelmintics. Each use of drugs in veterinary medicine results in residues - the residues of drugs in food of animal origin, which are intro-

duced in the human food chain. They are found in edible animal tissue, such as in muscle tissue, in liver, in kidneys, in fat tissue, in fat with skin from pigs or poultry, and in muscle tissue with skin from fish, as well as in milk, eggs, and honey.

For veterinary drugs, we must know how the residues of pharmacologically active ingredients accumulate and stay in various tissues, and how they are removed from them. But also important is their accumulation in milk, eggs, or honey. That is why when registering a veterinary medicinal product, unlike a human drug, the manufacturer must, along with other documentation, also compile a so-called residual study, with which the manner of use of the drug without risk to human health may be determined. When drugs are used in food producing animals, the withdrawal period must be taken into account - the time that must elapse from the last drug administration before the food may be consumed. That is what guarantees that the drug residues and their metabolites in food of animal origin are at levels below the maximum permitted limits.

KEY WORDS:

veterinary drugs, residues in food, withdrawal period

še preventivno obravnavo živali z namenom preprečevanja izbruhov bolezni. Poudariti moramo, da je v Evropski uniji prepovedana uporaba pripravkov za izboljšanje izrabe krme, in s tem pospeševanje rasti. Pri zdravljenju rejnih in proizvodnih živali se postavlja vprašanje zdravstvene neoporečnosti tako proizvedenih živil živalskega izvora. Posledica vsake uporabe zdravil v veterinarski medicini so namreč rezidua, t.j. njihovi ostanki v živilih živalskega izvora, ki se vključujejo v prehransko verigo ljudi. Najdemo jih v užitnih tkivih živali, to so mišično tkivo, jetra, ledvice, maščobno tkivo, maščoba s kožo pri prašičih in perutnini ter mišičnina s kožo pri ribah. Iščemo pa jih tudi v živalskih proizvodih na primer v mleku, v jajcih in v medu. Z uporabo zdravil za zdravljenje rejnih in proizvodnih živali torej lahko vnesemo zdravila ali njihove metabolite v hrano za ljudi, zato je potrebno ukrepati tako, da ti ostanki ne bodo vplivali na zdravje potrošnikov.

Po definiciji, ki so jo postavili v Evropski uniji najprej z Uredbo Sveta (EGS) št. 2377/90 (1) in ponovno z Uredbo (ES) št. 470/2009 (2), so »rezidua veterinarskih zdravil vse farmakološko aktivne substance, ki izhajajo iz izhodnega pripravka

ali njegovih razpadnih produktov in njihovih metabolitov, ter ostanejo v živilih, ki jih dobimo od živali, tretiranih z veterinarskim pripravkom«. V večini primerov metaboliti teh pripravkov niso tako toksični kot izhodna substanca, so pa tudi primeri, ko so njihovi metaboliti bolj toksični.

Problematika reziduuov veterinarskih zdravil je področje, ki spada v sklop veterinarsko-sanitarnega nadzora nad živilih živalskega izvora. S tem naj bi za varovanje zdravja potrošnikov zagotavljali zdravstveno neoporečno hrano. Nadzor pa lahko opravljamo zgolj z objektivnimi in nepristranskimi raziskavami in s ti. dobro veterinarsko prakso.

Zavedati se moramo, da ima pri reji živali uporaba veterinarsko-medicinskih pripravkov za posledico njihove ostanke v živalskih tkivih (v mišičnem tkivu, v maščobnem tkivu in v organih), v mleku, v jajcih, pa tudi v sladkovodnih ali morskih ribah in v medu.

Za preprečevanje pojavljanja reziduuov veterinarskih zdravil v živilih živalskega izvora je nujno potrebno dobro poznavanje »obnašanja« farmakološko aktivne učinkovine v živalskem organizmu, se pravi farmakokinetiko in farmakodinamiko; za vsako učinkovino je potrebno vedeti, v katerih organih se zadržuje najdlje, nujno pa je tudi poznavanje časa izločanja preparata iz organizma glede na različne možne poti vnosa.

Da bi zaščitili potrošnike, so določene mejne vrednosti ostankov učinkovin (angl. *maximum residue limit*, MRL) za mleko, jajca in različna tkiva klavnih živali, perutnine in rib (3). Primarno so določene vrednosti MRL na osnovi toksikoloških meril, pri tem se uporablja načelo sprejemljivega dnevnega vnosa (angl. *acceptable daily intake*, ADI). Poleg toksikoloških podatkov je potrebno upoštevati tudi mikrobiološke in farmakološke lastnosti učinkovin. Končno določanje največje še dovoljene količine reziduuov pa je še nekoliko zahtevnejše, kar je razvidno iz omenjenih parametrov oziroma izvedene toksikološke študije. Nekatere učinkovine, pri katerih ni mogoče določiti za človeka še varne količine reziduuov v živilih, so prepovedane za uporabo pri rejnih in proizvodnih živalih, torej pri živalih, namenjenih za prehrano ljudi (kloramfenikol, dietilstilbestrol, nitrofurani, beta-agonisti in drugi).

2 UPORABA PROTIMIKROBNIH IN DRUGIH ZDRAVIL ZA REJNE IN PROIZVODNE ŽIVALI

Danes pridobivamo največ živil živalskega izvora z intenzivno farmsko rejo. Vsak izbruh bolezni pri taki proizvodnji



pomeni veliko ekonomsko škodo. Da bi to preprečili, je potrebno zagotoviti dobro upravljanje kmetij, predvsem glede zootehnike in higiene. Velikokrat je potrebno tudi preventivno tretirati oz. cepiti živali. Tudi izbira primernih pasem živali za rejo in skrb za kakovostno in neoporečno krmo vplivata na zdravje živali.

Ne glede na vse povedano pa je uporaba veterinarskih zdravil nujna. Lahko jih dajemo posameznim živalim, ali pa kar vsem živalim v čredi. V tem primeru govorimo o masovnem zdravljenju.

Ko gre za velike živali, dajemo zdravila najpogosteje posamezni živali, na primer pri zdravljenju mastitisov pri kravah. Zdravila dajemo parenteralno ali peroralno. Posamezno najpogosteje zdravimo tudi prašiče ali teleta zaradi respiratornih težav ali zaradi prizadetih prebavil. Omeniti je potrebno tudi dajanje pomirjeval prašičem in govedu pred prevozom v klavnico. S tem preprečimo izgube zaradi stresa, ki ga doživljajo živali, kar se kaže v slabi kakovosti mesa.

Pri tako imenovanem masovnem zdravljenju pa naenkrat zdravijo vse živali v čredi, ali v hlevu. Tokrat je pot vnosa zdravila peroralna; zdravilo je lahko raztopljeno v vodi ali v mleku, ali pa je primešano krmi. Med podobne postopke prištevamo tudi dajanje sredstev proti zajedavcem v čredah goved, ovc ali koz. Razlikovati moramo med dajanjem manjših količin zdravil zdravim živalim in dajanjem večjih količin zdravil bolnim živalim. Pri zdravih živalih naj omenimo dajanje kokcidiostatikov piščancem brojlerjem, za kar ne potrebujemo veterinarskega recepta. Pri zdravljenju bolnih živali pa mora biti vedno vključen lečeči veterinar. Poudariti moramo, da je v Evropski uniji prepovedano dajanje pripravkov za povečanje izrabe krme in za pospeševanje prirasta živali.

3 VARNOST OSTANKOV

3.1 SPREJEMLJIV DNEVNI VNOS

Enako kot v humani medicini, je potrebno registrirati tudi pripravke za uporabo v veterinarski medicini. V ta namen moramo temeljito poznati lastnosti učinkovin v pripravkih, torej njihovo farmakokinetiko in farmakodinamiko ter njihovo toksičnost, poznati moramo njihovo učinkovitost in to za tisto živalsko vrsto, za katero so namenjeni. Pri zdravljenju za uporabo v veterinarski medicini pa moramo dobro poznati tudi kopičenje in zadrževanje učinkovin v različnih živalskih

tkivih ter tudi njihovo izločanje iz tkiv, pa tudi njihov pojav v mleku, v jajcih ali v medu. Proizvajalec mora, poleg vse druge dokumentacije, izdelati še tako imenovano rezidualno študijo, s katero je možno določiti pravila uporabe pripravkov brez tveganja za zdravje ljudi, kar smo že zapisali.

Z izjemo nekaterih substanc, katerim ni potrebno določiti mejne vrednosti ostankov, moramo za vse učinkovine poznati največji sprejemljiv dnevni vnos, se pravi vrednost ADI (angl. *acceptable daily intake*, ADI), ki ga ne smemo preseči. Torej, ostanki veterinarskih zdravil v živilih pomenijo potencialno tveganje za ljudi. Velikost tveganja je odvisna od nevarnosti zaradi ostankov učinkovin skupaj z njihovimi metaboliti in razkrojnimi produkti, zaužitimi s hrano, v našem primeru z živilih živalskega izvora.

Vrednost ADI določimo preko poznavanja količine, ki ne povzroča opaznih učinkov, (angl. *no-observed effect level*, NOEL). Pri izračunu upoštevamo povprečno telesno maso odrasle osebe, za potrebe veterinarskih zdravil vzamemo maso 60 kg. ADI torej izračunamo po enačbi:

$$ADI = NOEL * 60 / SF \text{ mg/osebo/dan}$$

Vrednost varnostnega faktorja (angl. *safety factor*, SF) je običajno 100. Dobimo ga zaradi upoštevanja variabilnosti med posameznimi osebkami in zaradi prenosa podatkov od živali na ljudi. Varnostni faktor je lahko tudi večji, na primer če so podatki pomanjkljivi. Pri substancah, ki imajo pomembne farmakološke učinke (pomirjevala, anestetiki, beta-agonisti), je potrebno poznati količino, ki nima farmakoloških vplivov. Za protimikrobne učinkovine pa moramo poznati še najmanjšo zaviralno koncentracijo (angl. *minimal inhibitory concentration*, MIC₅₀). Ostanki protimikrobnih snovi v živilih so nezaželeni, saj lahko vplivajo na bakterije v debelem črevesu. Oslabijo namreč obrambni učinek gastrointestinalne mikroflore, kar ima za posledico vstop in rast potencialnih patogenih mikrobov. Nastanejo tudi razmere, ki omogočajo pojav odpornosti bakterij proti antibiotikom.

Vsekakor pri določanju vrednosti ADI izberemo tisto, ki je najmanjša od treh možnih: toksikološke, farmakološke ali mikrobiološke. Kadar ne moremo določiti NOEL, to je predvsem v primerih rakotvornih in teratogenih substanc, takih učinkovin ne smemo uporabljati pri rejnih in proizvodnih živalih.

3.2 MEJNE VREDNOSTI OSTANKOV V ŽIVILIH ŽIVALSKEGA IZVORA

Podrobnosti določanja mejnih vrednosti ostankov, ali na kratko vrednosti MRL, so natančno opisane v Volumnu 8

Preglednica 1: Dnevna prehrabena košarica živil živalskega izvora (4)

Table 1: Daily food basket of food of animal origin (4)

Sesalci		Perutnina		Ribe		Čebele	
mišičnina	0,3 kg	mišičnina	0,3 kg	mišičnina/ koža ²	0,3 kg	med	0,02 kg
maščoba ¹	0,05 kg	maščoba/ koža ²	0,09 kg				
jetra	0,1 kg	jetra	0,1 kg				
ledvice	0,05 kg	ledvice	0,01 kg				
mleko	1,5 kg	jajca	0,1 kg				

¹ pri prašičih koža z maščobo

² v naravnem razmerju

(4). Določene so tako, da smemo vsak dan s hrano, ki vsebuje ostanke zdravil na ravni MRL, zaužiti neko učinkovino največ na vrednosti ADI ali pa manj. Dnevna količina zaužitih živil živalskega izvora pa je tudi predpisana in je prikazana v Preglednici 1 (4). Za tako imenovano košarico dnevnega vnosa se upošteva 0,5 kg mesa, ki je sestavljeno iz 0,3 kg mišičnine, 0,1 kg jeter, 0,05 kg ledvic in 0,05 kg maščobe. Dodamo pa ji lahko še 1,5 litra mleka, če gre za sesalce. Če jemo perutnino, je razmerje nekoliko drugačno, še vedno pa je osnova 0,5 kg mesa (0,3 kg mišičnine, 0,1 kg jeter, 0,01 kg ledvic in 0,09 kg kože z maščobo) ter 0,1 kg jajc. Pri uživanju rib se upošteva 0,3 kg mišičnine s kožo v naravnem razmerju. K dnevni količini zaužite hrane lahko prištejemo še 0,02 kg medu čebel, ki so jih zdravili z dovoljenimi pripravki.

Poleg vrednosti MRL je potrebno določiti tudi obliko učinkovine, na katero se vrednost MRL nanaša. V večini primerov je to kar osnovna oblika učinkovine, včasih pa se MRL nanaša na vsoto matične oblike in njenega najpomembnejšega metabolita. Tak primer je enrofloksacin, kinolon ki se uporablja zgolj za zdravljenje živali, in se v veliki meri presnovi v ciprofloksacin. Pri določanju vrednosti MRL je potrebno poznati tudi delež tiste oblike učinkovine, na katero se MRL nanaša glede na skupno količino vseh možnih oblik te učinkovine v tkivih. Omenjene oblike so vsi metaboliti, vezani ostanki in razpadni produkti. Tovrstne preiskave opravimo z radioaktivno označenimi spojinami. V preglednici, ki sledi, so prikazani primeri vrednosti MRL (Preglednica 2) (3).

Preglednica 2: Nekaj primerov predpisanih vrednosti MRL (3).

Table 2: Some examples of MRLs prescribed (3).

Učinkovina	Vrsta živali	MRL	Tkiva/živila
Amoksicilin Ampicilin Benzilpenicilin	vse rejne živali	50 µg/kg 4 µg/kg	meso, maščoba, jetra, ledvice mleko
Cefacetril	govedo (samo za intramamarno dajanje)	125 µg/kg	mleko
Amitraz	govedo	200 µg/kg 10 µg/kg	maščoba, jetra, ledvice mleko
	ovce	400 µg/kg 100 µg/kg 200 µg/kg 10 µg/kg	maščoba jetra ledvice mleko
	koze	200 µg/kg 100 µg/kg 10 µg/kg	maščoba, ledvice jetra mleko
	prašiči	400 µg/kg 200 µg/kg	maščoba s kožo jetra, ledvice
	čebele	200 µg/kg	med

4 DOLOČANJE KARENČNEGA OBDOBJA

Karenca je čas, ki mora preteči od zadnjega dajanja zdravila do zakola živali, ali ponovne uporabe jajc, mleka in medu. Karenco predlagajo proizvajalci zdravil za uporabo v veterinarski medicini in s tem zagotovijo, da po preteku določenega obdobja ostanki v tkivih ne bodo presežali vrednosti MRL. Proizvajalci pripravka morajo dokazati primernost predlagane karence s kliničnim poskusom na živalih, ki jim je pripravek namenjen.

Poskuse opravijo praviloma na zdravih živalih. Le izjemoma lahko poskus izvedejo tudi na bolnih živalih, vendar je v tem primeru potrebno točno navesti vrsto bolezni z vsemi podrobnostmi. Pripravek aplicirajo živalim v skladu z navodili, npr. peroralno ali parenteralno. Pomembno je, da se časi izločanja pri različnih načinih dajanja zdravila razlikujejo. Pri samem poskusu mora proizvajalec vedno izbrati največje predvidene odmerke in najdaljši predviden čas dajanja zdravila. Po končanem dajanju je potrebno ugotoviti vsebnost ostankov v tkivih živali ali njihovih produktih v izbranih časovnih intervalih. Ugotavljanje vsebnosti morajo opraviti najmanj v treh časovnih intervalih, ki naj bi bili ena-

komerno razporejeni. Število živali v časovnem intervalu mora biti dovolj veliko, da lahko pravilno ocenimo rezultate. V Preglednici 3 prikazujemo predpisano število živali za posamezno vzorčenje in tkiva, v katerih je potrebno določiti ostanke proučevane učinkovine (4).

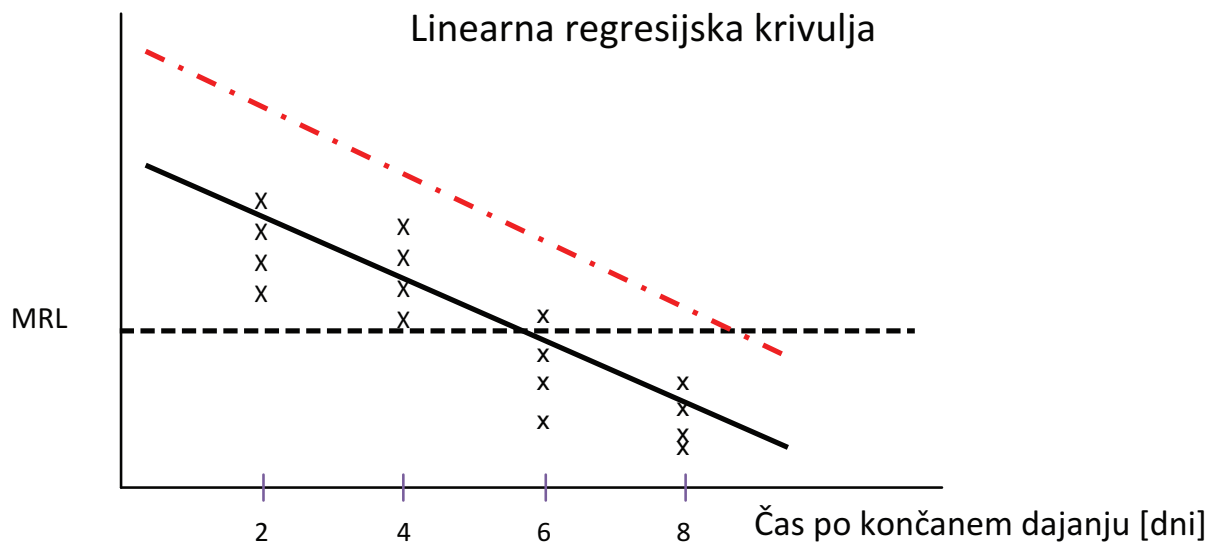
Na sliki 1 je prikazan primer dinamike izločanja zdravila in določitev karence (5). Kot je razvidno iz slike, se pri končni določitvi karence upošteva tudi tako imenovano sipanje, do katerega pride zaradi individualnih razlik med posameznimi živalmi, kar ima za posledico daljšo karenco. Na Evropski agenciji za zdravila (EMA) oziroma njenem Komiteju za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (*Committee for medicinal products for veterinary use, CVMP*) so izdali navodila za izpeljavo in obdelavo podatkov, ki jih dobimo pri omenjenih kliničnih poskusih. Namenjena so objektivnemu določanju karence in enotnemu načinu dela. Navodila so pripravljena posebej za tkiva (5) in posebej za mleko (6). Karenco določimo s statističnim modelom, zato pa moramo zagotoviti med seboj neodvisne podatke in sicer tako, da analiziramo tkiva vsake živali posebej in rezultate korigiramo z izkoristkom analitske metode. Dobljena krivulja, ki nam prikazuje $\log_e C = f(t)$, mora biti linearna. Sledi konstruiranje gornje, 95 % tolerančne meje s 95 % zaupanjem. Karenca je obdobje, po katerem bodo koncentracije na gornji tolerančni meji manjše od vrednosti MRL.

Preglednica 3: Število živali potrebnih za vzorčenje in tkiva za določitev karence (4)

Table 3: Number of animals required for sampling and tissues to determine the withdrawal period (4)

Vrsta živali	Število živali v časovnem intervalu	Vrsta vzorca
Krave v laktaciji	8 (19) živali, vključno z živalmi v drugem obdobju laktacije; polovica živali v zgodnjem in polovica v poznem laktacijskem obdobju ¹	mleko
Velike živali	4 živali / čas vzorčenja	mišično tkivo, jetra, ledvice, maščoba, koža (pri prašičih), injekcijsko mesto
Perutnina	6 živali / čas vzorčenja	mišično tkivo, jetra, ledvice, koža z maščobo, injekcijsko mesto
Ribe	10 živali / čas vzorčenja	meso s kožo
Nesnice	10 jajc / čas vzorčenja	cela jajca

¹ Količina mleka se pri kravah v laktaciji spreminja. Po telitvi približno dva meseca strmo narašča, nato pa začne upadati do približno 305 dneva po telitvi. Sledi obdobje presušitve ko so krave ponovno breje.



Slika 1: Prikaz določitve karenčnega časa z uporabo statističnega modela (5).
Figure 1: Determination of the withdrawal period using the statistical model (5).

5 URADNI NADZOR NAD OSTANKI

V vseh državah članicah Evropske unije je potrebno izvajati nadzor nad ostanki nevarnih snovi v živalih in živilih živalskega izvora. Obseg nadzora je določen z Direktivo Sveta 96/23/ES (7) pa tudi z novo Uredbo o uradnem nadzoru, Uredbo (EU) 2017/625 Evropskega parlamenta in Sveta (8). S tem imamo predpisan obseg tako imenovanega monitoringa za živila živalskega izvora.

V tej direktivi so kontrolirane substance razdeljene v skupino A in skupino B. V skupino A so uvrščene vse prepovedane učinkovine, torej substance določene z Direktivo Sveta 96/22/ES (9) in nedovoljene učinkovine iz Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010 (3). Prepovedane snovi so stilbeni, antitiroidna sredstva, steroidi, laktone rezorcilne kisline, beta-agonisti in aristolohična kislina, kloramfenikol, kloroform, kolhicin, dapson, klorpromazin, dimetridazol, metronidazol, ronidazol in nitrofurani. Substanc iz skupine A ne smemo dajati živalim, namenjenim za proizvodnjo živil. V skupini B so dovoljene učinkovine za uporabo v veterinarski medicini in onesnaževala iz okolja kot so pesticidi, poliklorirani bifenili, dioksini, toksične kovine, mikotoksini, razna barvila in drugo.

Monitoring ostankov pri živalih za proizvodnjo živil izvaja Uprava Republike Slovenije za varno hrano, veterinarstvo

in varstvo rastlin. Vzorčijo se tista tkiva, v katerih pričakujemo največjo koncentracijo iskane učinkovine, posebej pa mleko, jajca in med. Prepovedane substance, stilbene, antitiroidna sredstva, steroide, laktone rezorcilne kisline in beta-agoniste pa določamo tudi pri živih živalih; v ta namen se vzorčita urin in/ali krvna plazma, na kmetijah pa tudi voda za pitje in krma.

6 ANALITSKE METODE

Tudi glede izbire analitskih metod, ki se uporabljajo pri določanju ostankov veterinarskih zdravil v živilih, imamo kar nekaj posebnosti. Zaradi hitrega razvoja analitskih tehnik, povezanih z novimi in občutljivejšimi aparati, nimamo predpisanih uradnih metod. Zavedati se moramo tudi, da vsi laboratoriji ne razpolagajo z enako analitsko opremo. Zaradi vsega navedenega lahko laboratoriji izberejo ali razvijejo svoje postopke, ki pa morajo slediti zahtevam opredeljenim v Odločbi Komisije 2002/657/ES (10), ki se nanašajo na validacijo izbrane metode. Pod pojmom validacija razumemo sistematično preverjanje karakteristik analitske metode glede na zahteve analiznega problema. Parametri, ki so pomembni pri vrednotenju tovrstnih metod so: selektivnost/specifičnost, meja zaznave, meja določanja, de-

lovno in linearno območje, pravilnost, natančnost, točnost, ponovljivost, obnovljivost, merska negotovost, občutljivost, robustnost in izkoristek.

Pri izbiri metod za določanje ostankov veterinarskih zdravil stremimo k izbiri metod za sočasno analizo več analitov, to je postopkov, s katerimi lahko določamo več različnih učinkovin hkrati. Vzorce najprej analiziramo s tako imenovanimi presejalnimi metodami, tem pa sledi ponovna analiza pozitivnih vzorcev s potrditvenimi metodami. Uporabljene metode morajo določiti vsebnosti učinkovin na najmanj polovici vrednosti MRL.

Kako pa je s prepovedanimi substancami? V tem primeru nimamo vrednosti MRL, ampak imamo za nekatere učinkovine predpisane vrednosti MRPL, to so meje najmanjše zahtevane učinkovitosti postopka (angl. *minimum required performance limit*). To pomeni, da morajo laboratoriji uporabljati tak postopek, s katerim lahko določijo vsaj vsebnost na MRPL nivoju z dovolj veliko gotovostjo. V Odločbah Komisije 2003/181/ES (11) in 2004/25/ES (12) imamo predpisane vrednosti MRPL za kloramfenikol, medroksiprogesteron acetat, metabolite nitrofurantoinov in malahit zeleno (Preglednica 4). Pri določanju prepovedanih substanc navedenih v Direktivi Sveta 96/22/ES (9) (stilbeni, derivati stilbenov, njihove soli in estri, antitiroidna sredstva, steroidi, laktoni rezorcilne kisline vključno z zeranoli, beta-agonisti) in prepovedanih substanc brez določene vrednosti MRPL iz Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010 (3) (aristolohična kislina, kloroform, kolhicin, dapson, klorpromazin, dimetridazol,

metronidazol, ronidazol), pa tudi nekaterih pomirjeval, nesteroidnih protivnetnih zdravil, in še karbadoksa in olakvindoksa, si pomagamo z navodilom, ki so ga izdali Evropski referenčni laboratoriji za rezidua (13).

V Odločbi Komisije 2002/657/EC (10) najdemo podrobna navodila, kako izvajati in validirati kvantitativne metode, predpisani pa so tudi kriteriji, ki jih moramo dosegati. Za validacijo analiznih postopkov sta dopuščena dva pristopa. Pri prvem klasičnem pristopu je potrebno trikrat neodvisno analizirati po šest paralelnih vzorcev na treh koncentracijskih nivojih. Dobljeni validacijski parametri veljajo za testirane učinkovine v izbrani matrici. Potreben je dodaten eksperiment, s katerim potrdimo ali ovržemo veljavnost istih parametrov v drugi matrici, pri čemer se kot druga matrica obravnava tudi samo sprememba živalske vrste (npr. meso goveda ali meso perutnine). Drugi alternativni pristop s statističnim načrtovanjem eksperimentov omogoča hkratno validacijo teh spremenljivk. V Odločbi Komisije 2002/657/EC (10) je podana tudi zahteva, da mora laboratorij, ki uporablja v kakem drugem laboratoriju razvito in validirano metodo dokazati, da izpolnjuje zahteve, v skladu z zahtevanimi parametri analiznega določanja. Ne glede na način validacije se zmeraj omejimo na tri koncentracijske nivoje. Izbira le-teh pa je odvisna od učinkovine, njene vrednosti MRL oz. MRPL oz. priporočenih koncentracij.

Poleg glavnih parametrov pri validaciji metod sta za določanje ostankov veterinarskih zdravil pomembna še dva

Preglednica 4: Zahtevane MRPL-vrednosti za prepovedane učinkovine (11, 12).

Table 4: Required MRPL values for banned active ingredients (11, 12).

Učinkovina ali metabolit	Vrsta vzorca	MRPL
Kloramfenikol (11)	meso jajca mleko urin proizvodi iz ribogojstva med	0,3 µg/kg
Medroksiprogesteron acetat (11)	ledvična maščoba prašičev	1 µg/kg
Metaboliti nitrofurantoinov furazolidon furaltadon nitrofurantoin nitrofurazon	perutninsko meso proizvodi iz ribogojstva	1 µg/kg
Vsota malahitzelene in levko-malahit zelene (12)	meso proizvodov iz ribogojstva	2 µg/kg

parametra. Vsaki učinkovini moramo določiti mejo odločitve CC α (angl. *Decision Limit*, CC α) in sposobnost določitve CC β (angl. *Detection Capability*, CC β). Prva je definirana kot vrednost, pri kateri in nad katero se lahko sklepa z verjetnostjo α -napake, da je vzorec neskladen. V primeru prepovedanih učinkovin je vrednost α 1 %, v primeru učinkovin z določeno vrednostjo MRL pa 5 %. Sposobnost določitve pa je tista koncentracija, nad katero lahko s 95 % verjetnostjo trdimo, da je učinkovina prisotna v vzorcu v izmerjeni koncentraciji oziroma, da presega vrednost MRL. Za učinkovine, ki imajo predpisano vrednost MRL, določimo CC α tako, da vrednosti MRL prištejemo 1,64-kratnik standardne deviacije obnovljivosti, ki smo jo dobili z analizo osemnajstih vzorcev obogatenih na nivoju vrednosti MRL. Sposobnost določitve CC β pa tako, da k CC α prištejemo 1,64-kratnik standardne deviacije obnovljivosti, ki smo jo dobili z analizo vzorcev obogatenih na nivoju CC α (10, 14).

Večina dovoljenih učinkovin ima določene vrednosti MRL. V tem primeru metodo validiramo na nivoju 0,5, 1 in 1,5 MRL-vrednosti. V primeru prepovedanih učinkovin moramo torej metodo validirati na meji zaznave, ki mora biti vsaj enaka vrednosti MRPL ali pa nižja in meji določitve, ter 2- in 3-kratniku slednje vrednosti. To pomeni, da morata biti dobljena CC α in CC β manjša od zahtevanih minimalnih mej učinkovitosti postopka.

7 SKLEP

Z upoštevanjem navodil proizvajalcev in veterinarske doktrine o uporabi zdravil pri rejnih in proizvodnih živalih zagotavljamo varnost in neoporečnost živil živalskega izvora. V državah Evropske unije imamo zelo natančen načrt veterinarsko-sanitarnega nadzora nad ostanki zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora, tako imenovani državni monitoring. Omenjena živila redno preiskujemo glede na prepovedane substance (stilbene, steroide, tireostatike, laktone rezorcilne kisline, beta-agoniste, kloramfenikol, kloroform, klorpromazin, dapson, nitroimidazole, nitrofurane, kolhicin in aristolohijsko kislino) in ugotavljamo dovoljena zdravila (antibiotike, antihelmintike, kokcidostatike, pomirjevala, nesteroidna protivnetna zdravila, barvila in drugo). Monitoring z vsakoletnim programom omogoča pregled statistično dovolj velikega števila vzorcev za pridobitev potrebnih podatkov.

8 LITERATURA

1. Uredba Sveta (EGS) št. 2377/90 z dne 26. junija 1990 o določitvi postopka Skupnosti za določanje najvišjih mejnih vrednosti ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini v živilih živalskega izvora. UL L 224, 18.8.1990, str. 1-11.
2. Uredba (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o določitvi postopkov Skupnosti za določitev mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi v živilih živalskega izvora in razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 in spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ter Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta. UL L 152, 16.6.2009, str. 11-22.
3. Uredba Komisije (EU) št. 37/2010 z dne 22. decembra 2009 o farmakološko aktivnih snoveh in njihovi razvrstitvi glede mejnih vrednosti ostankov v živilih živalskega izvora. UL L 15, 20.1.2010, str. 1-72.
4. Volume 8, Notice to applicants and Guideline, Veterinary medicinal products, Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. The rules governing medicinal products in the European Union, October 2005. [internet] [cited 2018 May 8]. 78 p. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-8_en
5. EMEA/CVMP/036/95 »Approach towards harmonization of withdrawal periods«. [internet] [cited 2018 May 8]. 37 p. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf
6. EMEA/CVMP/473/98. »Notes for guidance for the determination of withdrawal periods for milk«. [internet] [cited 2018 May 8]. 26 p. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004496.pdf
7. Direktiva Sveta 96/23/ES z dne 29. aprila 1996, o ukrepih za spremljanje nekaterih snovi in njihovih ostankov v živih živalih in v živalskih proizvodih. UL L 125, 23.5.1996, str. 10-32.
8. Uredba (EU) 2017/625 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 15. marca 2017 o izvajanju uradnega nadzora in drugih uradnih dejavnosti, da se zagotovi uporaba zakonodaje o živilih in krmi, pravil o zdravju in dobrobiti živali ter zdravju rastlin in fitofarmaceutskih sredstvih, ter o spremembi uredb (ES) št. 999/2001, (ES) št. 396/2005, (ES) št. 1069/2009, (ES) št. 1107/2009, (EU) št. 1151/2012, (EU) št. 652/2014, (EU) 2016/429 in (EU) 2016/2031 Evropskega parlamenta in Sveta, uredb Sveta (ES) št. 1/2005 in (ES) št. 1099/2009 ter direktiv Sveta 98/58/ES, 1999/74/ES, 2007/43/ES, 2008/119/ES in 2008/120/ES ter razveljavitvi uredb (ES) št. 854/2004 in (ES) št. 882/2004 Evropskega parlamenta in Sveta, direktiv Sveta 89/608/EGS, 89/662/EGS, 90/425/EGS, 91/496/EGS, 96/23/ES, 96/93/ES in 97/78/ES ter sklepa Sveta 92/438/EGS (Uredba o uradnem nadzoru). UL L 95, 7.4.2017, str. 1-142.
9. Direktiva Sveta 96/22/ES z dne 29. aprila 1996 o prepovedi uporabe v živinoreji določenih snovi, ki imajo hormonalno ali tirostatično delovanje, in beta-agonistov ter o razveljavitvi direktiv 81/602/EGS, 88/146/EGS in 88/299/EGS. UL L 125, 23.5.1996, str. 3-9.
10. Odločba Komisije 2002/657/ES z dne 14. avgusta 2002 o izvajanju Direktive Sveta 96/23/ES glede opravljanja analitskih metod in razlage rezultatov. UL L 221, 17.8.2002, str. 8-36.



11. Odločba Komisije 2003/181/ES z dne 13. marca 2003 o spremembi Odločbe 2002/657/ES glede določitve zahtevane spodnje meje zaznavanja (MRPL) za nekatere ostanke škodljivih snovi v hrani živalskega izvora. UL L 71, 15.3.2003, str. 17-18.
12. Odločba Komisije 2004/25/ES z dne 22. decembra 2003 o spremembi Odločbe 2002/657/ES glede določitve meje najmanjše zahtevane učinkovitosti (MRPL) za nekatere ostanke v hrani živalskega izvora. UL L 6, 10.1.2004, str 38-39.
13. CRL guidance paper (7 december 2007) CRLs view on state of the art analytical methods for national residue control plans. [internet] [cited 2018 May 8]. 8 p. Available from: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/09_Untersuchungen/EURL_Empfehlungen_Konzentrationsauswahl_Methodenvalidierungen_EN.pdf?__blob=publicationFile&v=2
14. Van Loco J, Jànosi A, Impens S, Fraselle S, Cornet V, Degroodt JM: Calculation of the decision limit (CC α) and the detection capability (CC β) for banned substances: The imperfect marriage between the quantitative and the qualitative criteria. *Analytica Chimica Acta*. 2007;586:8-12.



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovska družba za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si





SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

Izdelki iz zdravilnih rastlin

Zdravilo je učinkovito in varno le, če ga pravilno uporabite.
Posvetujte se s svojim farmacevtom v lekarni, če želite storiti več za svoje zdravje.



LEKARNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE