

Europski regulatorni okvir za ocjenu kakvoće biljnih lijekova

Galović, Mirna

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:243226>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Galović

**EUROPSKI REGULATORNI OKVIR ZA OCJENU
KAKVOĆE BILJNIH LIJEKOVA**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Galović

**EUROPSKI REGULATORNI OKVIR ZA OCJENU
KAKVOĆE BILJNIH LIJEKOVA**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: “Razvoj lijekova“

Mentor rada: prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Specijalistički rad obranjen je dana 27.09.2024. u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Biljana Blažeković
2. Prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. Dr. sc. Maja Lusina Kregar

Rad ima 64 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je izrađen pod mentorstvom prof. dr. sc. Sande Vladimir-Knežević, redovite profesorice u trajnom zvanju i predstojnice Zavoda za farmakognoziju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova.

Iskreno zahvaljujem mentorici prof. Sandi Vladimir-Knežević na pruženoj pomoći, posvećenom vremenu i konstruktivnim savjetima tijekom pisanja ovog rada. Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom studiranja. Zahvalu upućujem i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode koja mi je omogućila studij.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati sadržaj i postupak ocjene dokumentacije o kakvoći biljnog lijeka i svih uvjeta koje je potrebno ispuniti kako bi se ustanovila odgovarajuća kakvoća, uzimajući u obzir primjenjive smjernice za kemijske lijekove i specifične smjernice za biljne lijekove te farmakopejske propise na razini Europske unije.

Materijali i metode

Istraživanje u okviru ovog rada je teorijskog karaktera i uključuje pregled dostupne znanstvene i stručne literature o predloženoj temi, zakonske akte koji reguliraju područje biljnih lijekova te smjernice dostupne na stranicama nadležnih regulatornih tijela koje se odnose na biljne lijekove. Dostupni podatci su kritički razmotreni i sistematično prikazani u obliku preglednog rada.

Rezultati

Sukladno Europskoj regulativi, u Republici Hrvatskoj biljni lijekovi mogu biti odobreni postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao biljni lijekovi, ili pojednostavljenim postupkom registracije kao tradicionalni biljni lijekovi. U dokumentaciji za davanje odobrenja za kakvoću se prilaže jednaka dokumentacija, bez obzira na zakonsku osnovu odobrenja. U HALMED-u se lijekovi ocjenjuju i odobravaju uzimajući u obzir sve relevantne zakone i pravilnike te smjernice i farmakopejske propise. Ispitivanjem kakvoće svake serije lijeka nakon davanja odobrenja, osiguravaju se sigurni i djelotvorni biljni lijekovi u prometu.

Zaključak

Postupak prikupljanja i prilaganja dokumentacije od strane podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja odnosno registraciju biljnog lijeka, kao i njezina ocjena, kompleksni su procesi. Kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena biljnih lijekova temeljem odgovarajuće kakvoće, potrebno je poštivati zakonske akte i smjernice te ih pratiti i implementirati tijekom cijelog životnog ciklusa.

SUMMARY

Objectives

The aim of this work is to describe the content and the evaluation procedure of the documentation on the quality of the herbal medicinal products and all the conditions that must be met to establish the corresponding quality, taking into account the current guidelines for chemical medicinal products, the specific guidelines for herbal medicinal products and the provisions of the pharmacopeia at European Union level.

Materials and methods

The research in this work is theoretical in nature and includes a detailed review of the available technical data on the subject, the legal acts regulating the field of herbal medicinal products and the guidelines available on the websites of the competent regulatory authorities for herbal medicinal products. The available data were critically reviewed and systematically presented in the form of an overview.

Results

In accordance with European regulations, herbal medicinal products can be authorized in the Republic of Croatia as herbal medicinal products within the procedure for granting a marketing authorization or through a simplified registration procedure as traditional herbal medicinal products. The quality standards of herbal medicinal products are independent from their legal status. At HALMED, herbal medicinal products are evaluated and authorized taking into account all relevant laws and regulations as well as guidelines and pharmacopoeial regulations. By testing the quality of each batch after approval, safe and effective herbal medicinal products are guaranteed.

Conclusions

The collection and provision of documentation by the applicant for the authorization of herbal medicinal products and their evaluation are complex processes. In order to ensure the safe and effective use of herbal medicinal products based on adequate quality, it is necessary to comply with legal requirements and guidelines and to monitor and implement these during the life cycle of the herbal medicinal product.

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	V
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	5
3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O	6
TEMI.....	6
3.1. DEFINICIJA BILNOG LIJEKA	6
3.2. KAKVOĆA BILJNIH LIJEKOVA.....	6
3.2.1. Polazne biljne tvari.....	7
3.2.2. Biljni pripravci	9
3.2.2.1. Ekstrakti.....	9
3.2.3. Biljni lijek.....	13
3.3. PARAMETRI KAKVOĆE BILJNE TVARI, BILNOG PRIPRAVKA I BILNOG LIJEKA	14
3.3.1. Ispitivanje biljnih tvari	16
3.3.2. Ispitivanje biljnih pripravaka	18
3.3.3. Ispitivanja biljnih lijekova.....	19
3.4. KONTROLNA STRATEGIJA BILNOG LIJEKA	20
3.5. ODOBRAVANJE BILJNIH LIJEKOVA U HALMED-u	23
3.5.1. Struktura dokumentacije za biljni lijek	23
3.5.2. Zahtjevi za sadržaj dokumentacije u Modulu 3	26
3.5.2.1 Podatci o kakvoći biljne droge	26
3.5.2.2 Podatci o kakvoći biljnog pripravka.....	26
3.5.3. Ocjena kakvoće biljnog lijeka u HALMED-u.....	43
4. RASPRAVA.....	46
5. ZAKLJUČAK.....	49

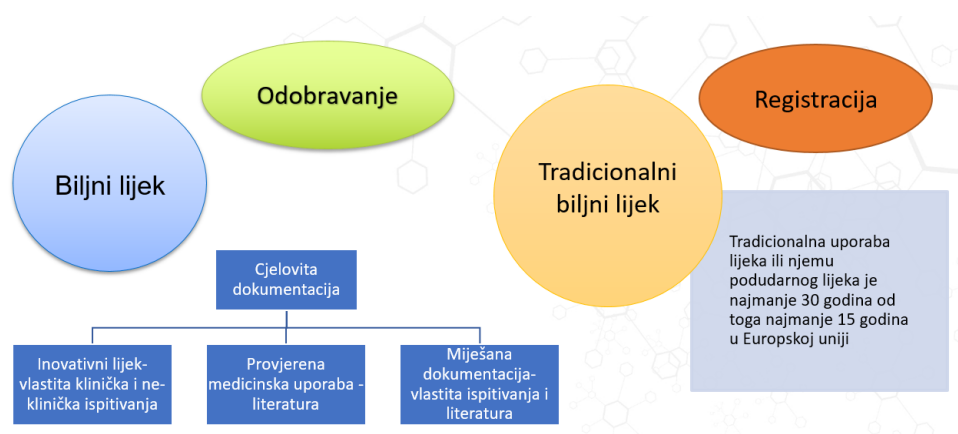
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Farmaceutska kakvoća lijeka je temelj za osiguranje sigurnih i učinkovitih lijekova u prometu uključujući i biljne lijekove (1). Odobravanje biljnih i ostalih lijekova u Europskoj uniji regulirano je zahtjevima direktive 2001/83/EC (2) i dopunom direktive 2004/24/EC (3) za tradicionalne biljne lijekove. U Republici Hrvatskoj su odredbe predmetnih direktiva ugrađene u Zakon o lijekovima (4) i Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (5). Zbog varijabilnosti biljnih tvari, u ocjeni kakvoće biljnih lijekova tijekom davanja odobrenja, osim smjernica za ocjenu kemijskih lijekova primjenjuju se dodatne specifične smjernice za biljne lijekove (1).

Sukladno europskoj regulativi, biljni lijekovi u Republici Hrvatskoj mogu biti odobreni postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao biljni lijek na temelju cjelovite dokumentacije za inovativni lijek s vlastitim kliničkim i nekliničkim ispitivanjima, zatim iscrpnih znanstvenih literaturnih podataka o kliničkim i nekliničkim ispitivanjima za provjerenu medicinsku uporabu djelatne tvari i lijeka u Europskoj uniji (EU) tijekom najmanje deset godina (*Well established use*), te miješane dokumentacije koja se sastoji od kombinacije vlastitih ispitivanja i znanstvenih podataka iz literature (4).

Tradicionalni biljni lijekovi, odnosno biljni lijekovi čija tradicionalna uporaba (*Traditional use*) ili njemu podudarnog lijeka je najmanje 30 godina, od toga najmanje 15 godina u Europskoj uniji, mogu se odobriti pojednostavljenim postupkom registracije (4, 6). Bez obzira na zakonsku osnovu odobravanja (tradicionalnog) biljnog lijeka, u zahtjevu za davanje odobrenja potrebno je prilaganje istih podataka u dokumentaciji o kakvoći u obliku elektroničkog zajedničkog tehničkog dokumenta (Modul 2 i 3) te administrativnih podataka u Modulu 1 (1).

Na slici 1. shematski su prikazane zakonske osnove odobravanja / registracije biljnog lijeka / tradicionalnog biljnog lijeka.



Slika 1. Shematski prikaz zakonskih osnova odobravanja biljnog lijeka / registracije tradicionalnog biljnog lijeka

U radu će se koristiti sljedeće kratice:

ASMF – *Active Substance Master File* (Glavna dokumentacija o djelatnoj tvari)

BSE/TSE – *Bovine Spongiform Encephalopathy/Transmissible Spongiform Encephalopathy* (Goveđa spongiformna encefalopatija / Prijenosna spongiformna encefalopatija)

CEP – *Certificate of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia* (Ovjernica o prikladnosti Europske farmakopeje)

CP – *Centralised procedure* (Centralizirani postupak)

DCP – *Decentralised procedure* (Decentralizirani postupak)

DER – *Drug extract ratio* (Omjer biljne droge i dobivenog ekstrakta)

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (Deoksiribonukleinska kiselina)

DPP – Dobra proizvođačka praksa

DPSP – Dobra poljoprivredna i skupljačka praksa

EC – *European Commission* (Europska komisija)

EEA – *European Economic Area* (Europski ekonomski prostor)

EI – *Elemental impurities* (Onečišćenja elementima/metalima)

EMA – *European Medicines Agency* (Europska agencija za lijekove)

EU – *European Union* (Europska unija)

GACP – *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin* (Smjernica o dobroj poljoprivrednoj i skupljačkoj praksi za polazne tvari biljnog porijekla)

GC – *Gas Chromatography* (Plinska kromatografija)

GMP – *Good manufacturing practice* (Dobra proizvođačka praksa)

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMPC – *The Committee on Herbal Medicinal Products* (Povjerenstvo za biljne lijekove)

HPLC – *High-Performance liquid chromatography* (Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti)

ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu)

MRA – *Mutual recognition agreement* (Ugovor o međusobnom priznavanju)

MRP – *Mutual recognition procedure* (Postupak međusobnog priznavanja)

MS – *Mass spectrometry* (Masena spektrometrija)

NN – Narodne novine

PA – Pirolizidinski alkaloidi

PDE – *Permitted daily exposure* (Dopuštena dnevna izloženost)

Ph. Eur. – *Pharmacopoeia Europaea* (Europska farmakopeja)

QP – *Qualified person* (Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet)

RH – Republika Hrvatska

TLC – *Thin layer chromatography* (Tankoslojna kromatografija)

UV – *Ultraviolet spectroscopy* (Ultravioletna spektroskopija)

ZTD – Zajednički tehnički dokument

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je opisati sadržaj i postupak ocjene dokumentacije o kakvoći biljnog lijeka i svih uvjeta koje je potrebno ispuniti da bi se ustanovila odgovarajuća kakvoća biljnog lijeka, prikladnost predloženog proizvodnog postupka i kontrolne strategije, uzimajući u obzir primjenjive smjernice za kemijske lijekove i specifične smjernice za biljne lijekove te farmakopejske propise na razini Europske unije. Nadalje, ovim radom se želi ukazati na kompleksnost i važnost ocjene kakvoće kao poveznice između ispitane djelotvornosti i sigurnosti biljnog lijeka prikazanih u dokumentaciji za davanje odobrenja i osigurane djelotvornosti i sigurnosti biljnog lijeka nakon puštanja u promet.

3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. DEFINICIJA BILJNOG LIJEKA

Biljni lijek je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka (4). Izrazi “biljna tvar” i “biljni pripravak” se smatraju jednakovrijednima izrazima “biljna droga” i “pripravak biljne droge” kako je definirano u Europskoj farmakopeji (7).

Biljne tvari jesu cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive, u osušenom ili svježem obliku, neobrađene izlučine biljaka. Označavaju se korištenim dijelom biljke i botaničkim nazivom biljke u skladu s binomnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor) (4).

Biljni pripravci jesu pripravci dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (usitnjavanje, ekstrakcija, fermentacija, destilacija, pročišćavanje, koncentriranje, tiještenje) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka (4).

3.2. KAKVOĆA BILJNIH LIJEKOVA

Kakvoća biljnih lijekova ovisna je o kakvoći polazne biljne tvari, proizvodnom postupku, uvjetima i kontrolama tijekom proizvodnog postupka i pridržavanju načela dobre proizvođačke prakse a utvrđuje se ispitivanjima prema odobrenim zahtjevima kakvoće za biljni lijek kod puštanja u promet i u roku valjanosti (5).

3.2.1. Polazne biljne tvari

Konzistentna kakvoća lijeka biljnog porijekla kao biološke tvari može se osigurati samo ako su biljne tvari podrobno definirane te ako je omogućena specifična botanička identifikacija biljne tvari. Identifikacijom se osigurava sprječavanje zamjene i krivotvorenja biljne tvari. Važno je poznavati geografsko porijeklo (na razini zemlje porijekla) i uvjete proizvodnje biljne tvari (7).

Izbor sjemena, uvjeti uzgoja i skupljanja važni su čimbenici kakvoće biljne tvari jer mogu utjecati na kakvoću biljnog lijeka. Potrebno je osigurati higijensku proizvodnju biljnih tvari (svesti mikrobiološko opterećenje na minimum) i spriječiti štetni utjecaj tijekom uzgoja, skupljanja, prerade i skladištenja biljnih tvari. Biljke se mogu skupljati na prirodnim staništima ili uzgajati na plantažama primjenom vanjskog ili unutarnjeg uzgoja (na primjer medicinska konoplja). S obzirom da se biljke skupljene na prirodnim staništima mogu lako zamijeniti s drugim biljnim vrstama, od osobitog je značaja odgovarajućom identifikacijom spriječiti zamjenu s drugom biljnom vrstom (8).

Potporni podatci o kakvoći biljne tvari moraju biti na raspolaganju proizvođaču biljnog pripravaka/biljnog lijeka s dokazima odgovarajuće primjene Dobre poljoprivredne i sakupljačke prakse (8). U predmetnoj HMPC smjernici *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin* (GACP) navedene su preporuke za uspostavu odgovarajućeg sustava kakvoće u uzgoju i skupljanju, preradi i skladištenju polaznih tvari. GACP smjernicu potrebno je primjenjivati uvijek zajedno sa smjernicom Dobre proizvođačke prakse za djelatne tvari (9).

Dobra proizvođačka praksa (DPP) odnosno *Good manufacturing practice* (GMP) dio je sustava osiguranja kakvoće koji osigurava da su proizvodi ujednačeno proizvedeni i nadzirani

do standarda kakvoće koji je prikladan za njihovu primjenu prema važećim propisima (10). U proizvodnji biljnih lijekova primjenjuju se i načela DPP-a za lijekove (dio I) (10) te Dodatak 7 koji regulira specifične zahtjeve u proizvodnji biljnih lijekova u odnosu na kemijske lijekove prvenstveno na području polaznih tvari budući da se kod kemijskih lijekova polazne tvari dobivaju sintezom a kod biljnih lijekova su polazne tvari biljke odnosno prirodnog porijekla (11). Dodatak 7 navodi da se u proizvodnom postupku biljne tvari GACP primjenjuje kod uzgoja, žetve i skupljanja biljaka. Kod rezanja i sušenja se primjenjuju oba standarda, dok se za proizvodne postupke istiskivanja soka, destilacije, usitnjavanja i daljnje prerade primjenjuje standard Dobre proizvođačke prakse (9).

Proizvođač treba navesti u kojem koraku proizvodnje biljne tvari počinje primjenjivati GMP standard jer je za tu fazu proizvodnje potrebno priložiti Izjavu odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet o usklađenosti proizvodnje djelatne tvari s načelima i DPP smjernicama (1, 9).

Proizvodnja biljne tvari prema načelima i smjernicama GACP standarda potvrđuje se Izjavom o sukladnosti svakog proizvođača biljne droge s GACP standardom i GACP upitnikom za svakog proizvođača biljne droge koji sadrži podatke o uzgoju, korištenim pesticidima i fertilizatorima te uvjetima skupljanja i žetve, sušenja, dekontaminacije, čuvanja i transporta. U slučaju provođenja postupka dekontaminacije potrebno je opravdati izabrani postupak i pokazati da biljna droga ne sadrži ostatke sredstva za dekontaminaciju. Korištenje etilenoksida za dekontaminaciju je zabranjeno (7).

U dokumentaciju za davanje odobrenja ne prilaže se potpuna dokumentacija o primjeni GACP standarda, međutim, proizvođač mora imati potpune informacije i na temelju njih predlagati kontrolnu strategiju biljne tvari. Biljne tvari mogu biti djelatne tvari ili polazne tvari za pripremu djelatne tvari odnosno biljnog pripravka, primjerice, konopljin cvijet se može

primjenjivati kao lijek ili biti polazna tvar za ekstrakt konoplje (7).

Zbog svojstvene varijabilnosti sastavnica biljnih lijekova, općenito je teško uspostaviti parametar kontrole kakvoće i održavati konzistentnu kakvoću od serije do serije. Varijacije u nedostatku referentnih standarda za identifikaciju svih sastavnica mogu započeti od polaznih tvari i povećati se tijekom skladištenja i daljnje obrade (12). Ujednačenost kakvoće biljne tvari, odnosno ujednačenost sadržaja biljnih sastavnica, postiže se standardizacijom. Jedan od postupaka standardizacije je i proizvodnja biljnog pripravka u obliku ekstrakta i prilagodba ekstrakta na točno određenu količinu sastavnice s terapijskim djelovanjem ili na jedan ili više djelatnih markera (7).

3.2.2. Biljni pripravci

Pripravci biljnih droga su homogeni proizvodi dobiveni obradom biljnih droga postupcima kao što su ekstrakcija, destilacija, tiještenje, fracioniranje, pročišćavanje, koncentriranje ili fermentacija (13). Velik dio biljnih pripravaka koji su trenutačno na tržištu su u obliku ekstrakta, tj. prerađenog ili koncentriranog pripravka tekuće, guste ili čvrste konzistencije koji se obično proizvodi od biljne droge (osušeni botanički materijal). To rezultira složenom mješavinom sastavnica koje variraju ovisno o sastavu polazne biljne tvari (koja ovisi o uvjetima uzgoja, početnoj obradi, čistoći materijala), preradi biljne tvari (vrsti ekstrakcije i daljnjem proizvodnom postupku) i formulaciji ekstrakta u biljni lijek (14).

3.2.2.1. Ekstrakti

Ovisno o vrsti ekstrakta, nakon usitnjavanja biljne tvari na odgovarajuću veličinu, slijedi ekstrakcija, a zatim ako je prikladno, isparavanje, koncentriranje i standardizacija ili kvantifikacija ekstrakta. Prema Europskoj farmakopeji (Ph. Eur.) razlikuju se tekući (tekući

ekstrakti i tinkture) polu-čvrsti (gusti ekstrakti i uljne smole) i čvrsti pripravci (suhi ekstrakti).

Tekući ekstrakti se dobivaju ekstrakcijom 1 dijela biljne droge i 1-2 dijela otapala, dok se tinkture dobivaju ekstrakcijom 1 dijela biljne droge i 5-10 dijelova otapala. Tekući ekstrakti se proizvode postupkom maceracije ili perkolacije (13). Maceracija je najjednostavniji postupak iscrpljivanja djelatnih tvari iz droga. To je jednokratna ekstrakcija propisano usitnjene droge s propisanim otapalom na sobnoj temperaturi. Perkolacija je ekstrakcija propisano usitnjene droge kontinuiranim i jednakomjernim protjecanjem propisanog ekstrakcijskog sredstva kroz stupac droge u perkolatoru pri sobnoj temperaturi (15). U biljnom pripravku koji sadrži tekuće ekstrakte ekstrakcijsko otapalo je sastavni dio djelatne tvari, primjerice, 50 %-tni etanol (V/V) je korišteno ekstrakcijsko otapalo za dobivanje tekućeg ekstrakta (1 : 1,5 – 2,1) iz mješavine zlatničine zeleni, zeleni guščarskog petoprsta i zeleni poljske preslice u omjeru 4,2 : 1,4 : 1. Iako je etanol sastavni dio djelatne tvari, potrebno je navesti odgovarajuća upozorenja za pomoćne tvari s poznatim učinkom u informacijama o lijeku. Tekući ekstrakti se često koriste izravno u polučvrstim pripravcima (masti) ili tekućim pripravcima (kapi, otopine) (16).

Gusti ekstrakti su vrlo viskozni ekstrakti koji se dobivaju djelomičnim isparavanjem ekstrakcijskog otapala. Zbog slabe stabilnosti i podložnosti mikrobiološkom onečišćenju gotovo su u potpunosti zamijenjeni suhim ekstraktima. Suhi ekstrakti su praškaste tvari koji se dobivaju potpunim uklanjanjem ekstrakcijskog otapala. Većinom se koriste u čvrstim i polučvrstim formulacijama biljnih lijekova (16).

S obzirom na fitokemijski sastav, razlikuju se normirani, kvantificirani i ostali ekstrakti. Normirani ekstrakti prilagođeni su na definiran sadržaj jedne ili više sastavnica poznatoga terapijskog djelovanja. Sastavnice s poznatim terapijskim djelovanjem su kemijski definirane tvari ili skupine tvari za koje je općenito prihvaćeno da značajno doprinose terapijskoj aktivnosti biljne droge, biljnog pripravka ili biljnog lijeka. Ova se prilagodba postiže dodatkom inertnih pomoćnih tvari ili miješanjem serija ekstrakta (13). Kvantificirani ekstrakti prilagođeni

su na jedan ili više djelatnih markera, čiji se sadržaj provjerava unutar ograničenog, specificiranog područja. Marker (biljezi) su karakteristične sastavnice ili skupine sastavnica koji su kemijski definirane tvari ili grupe tvari koji su specifični za biljku i mogu služiti u identifikacijske svrhe, neovisno o tome imaju li ili nemaju terapijsku aktivnost. Djelatni markeri su sastavnice ili grupe sastavnica za koje je općenito prihvaćeno da doprinose terapijskoj aktivnosti. Prilagodba se postiže miješanjem serija ekstrakta. Ostali ekstrakti nisu prilagođeni na neki određen sadržaj sastavnica. U svrhu provjere kakvoće ekstrakta, kao analitički markeri koriste se jedna ili više sastavnica. Analitički markeri su sastavnice ili skupine sastavnica koje služe u analitičke svrhe, a nemaju terapijsko djelovanje. Zahtjev za njihov najmanji sadržaj naveden je u pojedinačnoj monografiji biljne droge ili biljnog pripravka (13). Kod kombinacije nekoliko ostalih ekstrakata ili kombinirane ekstrakcije nekoliko biljnih tvari potrebno je sve biljne tvari identificirati i kvantificirati. Zbog pojačane kemijske kompleksnosti takvih kombinacija analitičke mogućnosti su smanjene (17).

Ključni parametri pri ekstrakciji koji utječu na fitokemijski sastav su omjer biljne droge i otapala, vrsta i koncentracija otapala te proizvodni postupak ekstrakcije i standardizacije. Poglavlja o biljnim drogama, pripravcima biljnih droga i ekstraktima biljnih droga u Ph. Eur. propisuju postupke za njihovu proizvodnju i kontrolu kakvoće (13).

U različitim fazama proizvodnog postupka, samo iz tehnoloških razloga, mogu se dodati odgovarajuće pomoćne tvari (primjerice, kao dio postupka sušenja ili za poboljšanje homogenosti ili konzistentnosti ekstrakta). Odgovarajuće inertne pomoćne tvari mogu se također dodati u normirane ekstrakte za podešavanje jedne ili više sastavnica na definiran sadržaj. Za kvantificirane i „ostale“ ekstrakte, nije dopušteno dodavanje inertnih pomoćnih tvari u svrhu prilagodbe sadržaja sastavnica koje se određuju. Proizvođač mora deklarirati sadržaj takvih pomoćnih tvari kao nepromjenjiv postotak. U nekim slučajevima, pomoćna tvar može se dodati u uskom rasponu koncentracija, primjerice, silicijev dioksid u rasponu 0,1-0,5

% za poboljšanje sposobnosti tečenja ekstrakta, a proizvođač mora opravdati predloženi raspon. Kad je to opravdano i odobreno, ekstraktima se mogu dodati prikladni stabilizatori, antioksidansi i konzervansi (13).

Omjer biljne droge i nativnog ekstrakta (bez pomoćnih tvari) potrebno je deklarirati u sastavu lijeka (18). U većini slučajeva taj omjer izražen je kao raspon. U razvoju proizvodnog postupka, predloženi raspon može se opravdati na temelju podataka o razvojnim serijama ili usklađenošću s EU monografijom biljne droge. Ukoliko se omjer biljne droge i nativnog ekstrakta mijenja potrebno je zatražiti proširenje odobrenja (*Line extension*) (19).

Sve proizvodne korake potrebno je validirati da se dobije ekstrakt ponovljive kakvoće unutar definiranog zahtjeva kakvoće (7). Procesna provjera pojedinih proizvodnih koraka je značajni dio kontrolne strategije u proizvodnji biljnih ekstrakata i osiguranju kakvoće biljnog lijeka. Potrebno je također navesti vrijeme čuvanja poluproizvoda i međuproizvoda te sve potkrijepiti stabilitetnim podacima (7). Za razdoblje do tri mjeseca između proizvodnje djelatne tvari i proizvodnje lijeka nije potrebno provesti ispitivanje stabilnosti djelatne tvari u slučaju međusobno povezanih proizvodnih postupaka, primjerice, mljevenja biljne tvari za proizvodnju djelatne tvari i punjenja u kapsule (20).

Za djelatne tvari/biljne pripravke koji su opisani u Ph. Eur. ispitivanja se provode prema važećoj farmakopejskoj monografiji (13). Ukoliko biljna tvar i/ili biljni pripravak nisu obuhvaćeni u okviru Ph. Eur., njegova kakvoća mora odgovarati farmakopeji koja je priznata u EU ili drugim međunarodnim priznatim normama (13, 21, 22). U tom slučaju, potrebno je priložiti presliku monografije i validaciju analitičkih metoda. Identifikacija i određivanje sadržaja biljnih tvari i biljnih pripravaka provodi se preko karakterističnih sastavnica. Osim općih ispitivanja (identifikacija, sadržaj karakterističnih sastavnica, čistoća), provode se i ispitivanja specifična za pojedinu vrstu biljne tvari/biljnog pripravka (7).

3.2.3. Biljni lijek

Proizvodnja/izrada biljnog lijeka je često jednostavnija od proizvodnje kemijskog lijeka, pogotovo za tradicionalne biljne lijekove, a mora se odvijati u okviru prikladnog sustava kakvoće i udovoljavati standardima odgovarajućim za tu vrstu proizvoda (13). Opis proizvodnog postupka treba obuhvatiti pojedinosti proizvodnog postupka biljnog lijeka zajedno s procesnim kontrolama, uz razvoj proizvodnog postupka ako je primjenjivo (7). Kao i kod kemijskih lijekova, potrebno je uskladiti opis proizvodnog postupka sa Smjernicom o proizvodnji gotovih farmaceutskih oblika (*Guideline on manufacture of the finished dosage form*) (23).

Kontrolna ispitivanja biljnog lijeka omogućuju kvalitativne i kvantitativne analize djelatne tvari, kao i određivanje karakterističnih svojstava dozirnog oblika i biljnog lijeka u cjelini, uključujući karakteristike primarnog spremnika. To se postiže korištenjem kromatografskih „fingerprinta“ ili profila na temelju odgovarajućih kromatografskih metoda. U zahtjev kakvoće potrebno je uključiti ispitivanja svih relevantnih parametara. U slučaju biljnih lijekova koji sadrže biljne tvari/biljne pripravke kao djelatne tvari, a u kojima nisu poznate sastavnice odgovorne za terapijsku aktivnost, potrebno je navesti i odrediti djelatne ili analitičke markere. Općenito, granice prihvatljive za količinu biljnog pripravka u biljnom lijeku u trenutku puštanja u promet su deklarirana vrijednost $\pm 5\%$. Ako je opravdano, povećanje do $\pm 10\%$ deklarirane vrijednosti moglo bi biti prihvatljivo (7).

Ako biljni lijek i tradicionalni biljni lijek sadrže kombinaciju nekoliko biljnih tvari i/ili pripravaka kao djelatnih tvari te ako nije moguće provesti kvantitativno određivanje svake djelatne tvari, može se provesti ukupno određivanje nekoliko djelatnih tvari. Takav pristup treba biti opravdan prema Smjernici o kakvoći kombiniranih biljnih lijekova/tradicionalnih biljnih

lijekova (*Guideline on quality of combination herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products*) (17). Ukoliko tradicionalni biljni lijekovi sadrže vitamine i/ili minerale, vitamine i/ili minerale je potrebno identificirati i odrediti njihov sadržaj (7). Biljni lijek mora odgovarati zahtjevima Ph. Eur. da se osigura mikrobiološka kakvoća. Učestalost ispitivanja mikrobiološke čistoće treba opravdati (7).

3.3. PARAMETRI KAKVOĆE BILJNE TVARI, BILJNOG PRIPRAVKA I BILJNOG LIJEKA

Regulativa na području biljnih lijekova usmjerena je na posebnosti biljnih lijekova u odnosu na kemijske lijekove. Na kakvoću biljnih lijekova mogu negativno utjecati vanjski i unutarnji čimbenici. Negativni utjecaji izvana mogu biti kontaminacija (npr. otrovni metali, ostaci pesticida, mikrobiološka kontaminacija), krivotvorenje i zamjena. Složenost i neujednačenost sastojaka u biljnim lijekovima su mogući unutarnji čimbenici neujednačene kakvoće. Dosljedna primjena GACP-a i GMP-a smanjuje rizik od vanjskih negativnih utjecaja, dok se mogućnosti unutarnjih negativnih utjecaja na kakvoću smanjuju primjenom suvremenih analitičkih metoda i farmaceutske tehnologije (12).

Parametri kakvoće biljnog lijeka krovno su regulirani znanstvenom smjernicom o zahtjevima kakvoće (tradicionalnih) biljnih lijekova koju propisuje EMA (*Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products*) (24) te kakvoći biljnih lijekova s više djelatnih tvari (17). U navedenoj smjernici pojašnjeno je da se biljne tvari i biljni pripravci u cijelosti smatraju djelatnom tvari uključujući i otapala koja se koriste za pripremu ekstrakta. Posljedično, samo određivanje sadržaja karakterističnih markera nije dovoljno za kontrolu kakvoće biljnog lijeka. Zbog ostalih sastavnica u biljnoj tvari ili

biljnom pripravku koje se također utječu na kakvoću tvari/pripravka, kontrola kakvoće treba uključiti analizu kromatografskog profila (24).

Ako ne postoji monografija biljne tvari/pripravka potrebno je razviti sveobuhvatni zahtjev kakvoće, na temelju recentnih znanstvenih podataka sa specifičnostima obilježja, identifikacije, određivanja sadržaja i ispitivanja čistoće. Potrebno je koristiti kromatografski profil temeljen na prikladnim kromatografskim metodama. Za praćenje sadržaja koristi se određivanje udjela sastavnica s poznatim terapijskim djelovanjem ili ako oni nisu poznati određuje se sadržaj djelatnih ili analitičkih markera (7). U razvoju metoda analize za biljne lijekove odabire se karakteristična sastavnica ili skupina karakterističnih sastavnica (markera) temeljem kojih se vrši identifikacija, određuje sadržaj i prati stabilnost od biljne droge do lijeka, uz primjenu separacijskih kromatografskih tehnika (24, 25). Izbor markera, odnosno prikladnost za namijenjenu uporabu u analizi parametara identifikacije, analitičke kontrole i stabilnosti, te predložene kriterije prihvatljivosti potrebno je obrazložiti u skladu sa znanstvenim dokumentom o markerima koji se koriste za kvantitativnu i kvalitativnu analizu biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova (*Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products*) (26).

Od proizvođača se očekuje da dostavi rezultate analiza za više uzastopnih serija ekstrakta tijekom više godina koji potvrđuju propisane granice/raspone za analitičke markere za praćenje biljnih droga. Sastavnice poznatog terapijskog djelovanja te djelatni i analitički markeri služe kao poveznica kakvoće polazne biljne droge, biljnog pripravka i biljnog lijeka u cijelom roku valjanosti te ukazuju na odgovarajuću i konzistentnu kakvoću lijeka (27).

3.3.1. Ispitivanje biljnih tvari

Biljne droge su uglavnom cijele, usitnjene ili izlomljene biljke ili dijelovi biljaka u neobrađenom stanju, obično u suhom obliku ali ponekad i svježe. Pojmom „cijela“ (engl. *whole*) opisuje se biljnu drogu kojoj nije smanjena veličina i pojavljuje se kao suha ili neosušena, kako je ubrana, primjerice, šipkov plod, plod gorkog ili slatkog komorača, cvijet rimske kamilice. Pojmom „usitnjena“ (fragmentirana) (engl. *fragmented*) opisuje se biljna droga kojoj je smanjena veličina nakon sabiranja da se omogući lakše rukovanje, sušenje i/ili pakiranje, primjerice, kininovčeva kora, rabarbarin korijen, pasiflorova zelen. Pojam „izlomljena“ (engl. *broken*) opisuje biljnu drogu kojoj su krhkiji dijelovi polomljeni tijekom sušenja, pakiranja ili transporta, primjerice, list velebilja, kamiličin cvijet, hmeljov cvijet. Pojmom „narezana“ (engl. *cut*) opisuje se biljna droga koja je usitnjena drugim načinom, a koji nije usitnjavanje u prašak do veličine kod koje makroskopski opis u monografiji biljne droge nije više primjenjiv. Kad je biljna droga narezana da se postigne homogenost i ima specifičnu svrhu, primjerice, kad je narezana za biljne čajeve, tada je to pripravak biljne droge. Određene narezane biljne droge, koje su na ovakav način obrađene, mogu se opisati pojedinačnom monografijom. Biljna droga koja udovoljava svojoj monografiji i naknadno je narezana za ekstrakciju, udovoljavat će u svom narezanom obliku zahtjevima monografije za biljnu drogu, izuzev makroskopskom opisu, ako nije drugačije propisano (13).

Opća ispitivanja za biljne tvari uključuju definiciju, odnosno navođenje botaničkog izvora, binominalnog znanstvenog imena, dijela i oblika biljke (primjerice, cijela ili usitnjena biljka, svježa, osušena), zatim navođenje organoleptičkih obilježja, karakterističnih makroskopskih i mikroskopskih botaničkih obilježja biljne tvari kroz makroskopsku i mikroskopsku identifikaciju. Ujedno je potrebno priložiti i karakteristični kromatografski profil koji se koristi za identifikaciju ili otkrivanje zamjene s ostalim biljkama (krivotvorenje ili

slučajna zamjena) (7).

Kao opće pravilo kod biljnih tvari je također potrebno ispitati mikrobiološku kakvoću, mikotoksine (aflatoksin, okratoksin A), ostatke pesticida i fumigansa, toksične metale i moguća onečišćenja (uključujući teške metale koji nisu navedeni u monografiji Biljne tvari u Ph. Eur. i onečišćenja prisutna u specifičnoj okolini), strane primjese, krivotvorine i dr. Ako su ograničeni podatci o mjestu skupljanja, potrebno je evaluirati potencijalne ostatke pesticida i ostalih onečišćenja te ako je potrebno, primijeniti prikladne tehnike ispitivanja. Nadalje, ispituju se ukupni pepeo, pepeo netopljiv u solnoj kiselini, ekstrakti topljivi u vodi, tvari koje se mogu ekstrahirati, sadržaj vode, radioaktivnost, razgradni produkti, toksične sastavnice, ostali prikladni testovi (npr. indeks bubrenja) i sadržaj karakterističnih sastavnica (7, 13).

Nadalje, potrebno je razmotriti mogućnost zagađenja pirolizidinskim alkaloidima (PA) zbog biljaka koje sadrže pirolizidinske alkaloidne ili mogućeg zagađenja korovima koji ih sadrže (7). PA su sekundarni metaboliti koji se nalaze u više od 6000 biljnih vrsta, najčešće u porodicama *Boraginaceae*, *Asteraceae* i *Fabaceae*. Opisano je više od 350 PA (isključujući N-oksidi), od kojih polovica ima hepatotoksična svojstva. Sastav i količina PA variraju ovisno o okolišnim i klimatskim uvjetima, starosti i dijelovima biljaka te godišnjem dobu. Te su toksične tvari uobičajeno koncentrirane u sjemenkama i cvatućim dijelovima biljke, a manje ih je u listovima, stabljici i korijenu. Hepatotoksična i kancerogena svojstva pokazuju 1,2–nezasićeni PA (28). U dokumentu Javno priopćenje o uporabi biljnih lijekova koji sadrže toksične, nezasićene pirolizidinske alkaloidne (*Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids*) (28) su također navedene preporuke o dopuštenim količinama 1,2 nezasićenih PA u biljnim lijekovima. Metode analize za 28 PA navedene su u Ph. Eur. u poglavlju 2.8.26. (13).

Ocjenjuje se i potreba uspostave kontrole ostalih potencijalno toksičnih onečišćenja iz

vanjskih izvora ili specifičnih uvjeta proizvodnje, primjerice, onečišćenje policikličkim aromatskim ugljikovodicima (29). Za kontrolu potencijalnih onečišćenja potrebno je koristiti validirane metode i obrazložiti kriterije prihvatljivosti, odnosno izostavljanje ispitivanja iz zahtjeva kakvoće. Za onečišćenja poput aflatoksina, pesticida i teških metala prihvatljivo je da se ispituju na biljnoj drogi, uvažavajući postojeću monografiju i granice koje propisuje Ph. Eur. te ih nije potrebno ispitivati na ekstraktu ukoliko se ista ne prenose u ekstrakt tijekom proizvodnog postupka (24).

3.3.2. Ispitivanje biljnih pripravaka

U osnovi, ekstrakt je određen kakvoćom biljne droge, proizvodnim postupkom (otapalo/otapala za ekstrakciju, metoda obrade itd.) te zahtjevima kakvoće. Opći testovi za biljne pripravke uključuju identifikaciju, sadržaj i čistoću. U zahtjev kakvoće potrebno je navesti i botanički izvor, vrstu pripravka (npr. suhi ili tekući ekstrakt), ekstrakcijsko otapalo, omjer između količine biljne tvari korištene u ekstrakciji i dobivenog ekstrakta. Potrebno je navesti podatke o pomoćnim tvarima u konačnom ekstraktu te organoleptička obilježja ekstrakta (7).

Identifikacijski testovi moraju biti specifični. Identifikacija samo pomoću retencijskog vremena ne smatra se specifičnom. Prihvatljiva je kombinacija kromatografskih testova HPLC/TLC ili HPLC/UV, HPLC/MS ili GC/MS. Potrebno je uspostaviti karakteristični fingerprint kromatogram koji se koristi za identifikaciju. Parametar je potrebno ispitati kod puštanja u proizvodnju i u periodu čuvanja. Tijekom stabilnosti fingerprint kromatogram treba ostati usporediv s inicijalnom vrijednošću kako bi pokazao konzistentnu kakvoću (7, 13, 24).

Nadalje se ispituju parametri kao što su sadržaj vode, veličina čestica, onečišćenja (ostatna otapala u suhim ili gustim ekstraktima, pesticidi, fumigansi, mikotoksini i teški

metali/ostaci toksičnih elemenata), mikrobiološka kakvoća, toksične sastavnice (pulegon, estragol, tujon), razgradni produkti, onečišćenja iz vanjskih izvora i sadržaj karakterističnih sastavnica (7, 13, 24).

U slučaju biljnih pripravaka sa sastavnicama s poznatim terapijskim djelovanjem ili s djelatnim markerima, potrebno je navesti detalje analitičkih postupaka ispitivanja njihovog sadržaja. Gdje je to moguće, potrebno je izabrati stabilitetno indikativne postupke. Ako nisu poznate sastavnice s terapijskim djelovanjem ili djelatni markeri, određuje se sadržaj analitičkih markera. Prikladnost odabranih markera je potrebno opravdati (24).

Ostala ispitivanja ovise o vrsti ekstrakta, primjerice, kod tekućih ekstrakata ispituje se relativna gustoća, etanol, metanol i suhi ostatak, dok se kod suhih ekstrakata ispituje gubitak sušenjem, voda i ostatna otapala. Metode analize biljnih tvari i biljnih pripravaka opisane su u općem poglavlju Ph. Eur. 2.8 (13).

3.3.3. Ispitivanja biljnih lijekova

Ispitivanja farmaceutskih pripravaka definirana su Ph. Eur. općom monografijom 2619. Osim što farmaceutski pripravci moraju odgovarati monografijama farmaceutskih oblika, ispituju se izgled, identitet djelatne tvari i specifičnih pomoćnih tvari (konzervansi i vitamini), čistoća (razgradni produkti, ostatna otapala, N-nitrozamini, elementarna onečišćenja, pirolizidinski alkaloidi, mikrobiološka čistoća i dr.) i sadržaj djelatne tvari (preko sastavnica s poznatim terapijskim djelovanjem, djelatnih ili analitičkih markera) i specifičnih pomoćnih tvari (7, 13).

3.4. KONTROLNA STRATEGIJA BILJNOG LIJEKA

Zahtjevi kakvoće za biljnu tvar, biljni pripravak i biljni lijek su zakonski obvezujući standardi kakvoće koje predlaže i obrazlaže podnositelj u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, a davanje odobrenja je u nadležnosti regulatornih tijela (24).

Znanstvenom smjernicom o zahtjevima kakvoće definirani su parametri i kriteriji prihvatljivosti koje mora obuhvatiti zahtjev za kakvoću biljne tvari, biljnog pripravka i biljnog lijeka kod puštanja u promet i u roku valjanosti (24). Općom monografijom (1433) za biljne droge u Ph. Eur. definirani su zahtjevi za opće parametre: opis, proizvodnju, identifikaciju, ispitivanja (strane primjese, gubitak sušenjem, vodu, pesticide, teški metale, ukupan pepeo, pepeo netopiv u solnoj kiselini, tvar koja se može ekstrahirati, broj bubrenja, broj gorčine, aflatoksin B1, okratoksin A, radioaktivno onečišćenje, mikrobiološku čistoću), sadržaj djelatne tvari (preko sastavnica s poznatim terapijskim djelovanjem, djelatnih ili analitičkih markera) i čuvanje (13). Sadrže popis primjenjivih parametara s prikladnim kriterijima prihvatljivosti koji mogu biti brojčane vrijednosti, raspon brojčanih vrijednosti ili ostali kriteriji. Svaki parametar i svaki kriterij prihvatljivosti je potrebno obrazložiti (24).

Zahtjevi kakvoće su dio ukupne kontrolne strategije za biljnu tvar/biljni pripravak i biljni lijek, a trebaju se postaviti na način da osiguraju konzistentnu kakvoću lijeka. Prvenstveno su namijenjeni određivanju kakvoće biljne tvari/pripravka i biljnog lijeka, a ne punoj karakterizaciji koja uključuje detaljnu evaluaciju botaničkih i fitokemijskih aspekata biljne tvari, proizvodnje biljnog pripravka i biljnog lijeka a provodi se u razvoju lijeka ili u slučaju značajne promjene proizvodnog postupka. Odnose se na karakteristike koje osiguravaju sigurnost i djelotvornost biljnog lijeka. Ostali dijelovi kontrolne strategije uključuju karakterizaciju lijeka kroz razvoj na kojem se temelje zahtjevi kakvoće, sukladnost uzgoja i skupljanja biljne tvari s Dobrom poljoprivrednom i skupljačkom praksom (DPSP) i proizvodnje

djelatne tvari i lijeka s Dobrom proizvođačkom praksom (DPP), validirane proizvodne postupke, validirane postupke ispitivanja polaznih materijala, procesne kontrole, završne kontrole i ispitivanje stabilnosti.

Kriterije prihvatljivosti je potrebno postaviti i opravdati na temelju podataka serija korištenih u predkliničkim/kliničkim studijama ili opisanim u relevantnim literaturnim podacima, i ako je primjenjivo objavljenim podacima o biološkoj varijabilnosti. Nadalje, uzimaju se podatci serija za pokazivanje konzistentnosti proizvodnje, odgovarajući razvojni podatci, poput onih nastalih iz razvoja analitičkih postupaka ili studija ispitivanja stabilnosti, te povijesni podatci serija.

Kod puštanja lijeka u promet, zahtjevi kakvoće moraju osigurati da lijek odgovara zahtjevu kakvoće u roku valjanosti kroz cijeli rok valjanosti. Ispitivanje kod puštanja u promet provodi proizvođač biljnog lijeka za svaku seriju biljnog lijeka. U bilo kojem trenutku ispitivanja lijek mora odgovarati zahtjevu kakvoće u roku valjanosti. Ispitivanje stabilnosti provodi proizvođač lijeka za ispitivanje ubrzane i dugoročne stabilnosti te službeni laboratorij nadležnog regulatornog tijela tijekom kontrole lijeka iz prometa. Zahtjev kakvoće lijeka obuhvaća opis lijeka (izgled kakav se očekuje do kraja roka valjanosti), identifikaciju (pomoću specifične metode ili dvije metode identifikacije različitim tehnikama), određivanje sadržaja djelatne tvari u lijeku (preko karakterističnih sastavnica), onečišćenja i razgradne produkte, mikrobiološku čistoću, ispitivanja specifična za pojedini farmaceutski oblik.

Najčešći oblici za oralnu primjenu su tablete, kapsule, pastile, sirupi i oralne otopine, dok su masti i kreme najčešći oblici za vanjsku primjenu. Osim općih ispitivanja, za tablete i tvrde kapsule, provode se i specifična ispitivanja oslobađanja djelatne tvari ili raspadljivost, čvrstoća i rastrošljivost, ujednačenost masa i sadržaj vode. Za oralne tekućine ispituju se ujednačenost masa (variranje masa, volumen punjenja i/ili ujednačenost punjenja). Ispitivanja

se mogu provoditi i u sklopu procesne kontrole. Kod prašaka za rekonstituciju ispituje se ujednačenost masa. Nadalje, ispituju se pH vrijednost, sadržaj konzervansa i antioksidansa te tvari koje se mogu ekstrahirati ili otpustiti, sadržaj etanola, oslobađanje djelatne tvari za oralne suspenzije i praške za rekonstituciju, raspodjela veličine čestica za oralne suspenzije, redisperzibilnost, reološka svojstva, specifična težina, vrijeme rekonstitucije i sadržaj vode. U čajevima se, osim općih ispitivanja, provode ispitivanja gubitaka sušenjem, ujednačenosti mase/srednja masa vrećice, sadržaj i veličina čestica (24).

Za vitamine i minerale u tradicionalnim biljnim lijekovima općenito su primjenjivi testovi identifikacije, sadržaja i onečišćenja. Ispitivanje stabilnosti uključuje provjeru svojstava biljnog lijeka koja su podložna promjeni tijekom čuvanja, a utječu na kakvoću, sigurnost i djelotvornost lijeka. Na temelju dostavljenih podataka u skladu sa smjernicama Međunarodnog vijeća za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) odobrava se rok valjanosti i uvjeti čuvanja te potvrđuje prikladnost odabranog primarnog spremnika. Iz ocjene kakvoće biljnog lijeka proizlaze podatci koji se navode u informacijama o lijeku prema znanstvenoj smjernici o deklaraciji biljnih tvari i biljnih pripravaka u biljnim lijekovima i tradicionalnim biljnim lijekovima (*Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products*) (18). Ispitivanja se provode prema farmakopejskim metodama ili validiranim metodama proizvođača uz odgovarajuće poredbene tvari (24).

3.5. ODOBRAVANJE BILJNIH LIJEKOVA U HALMED-u

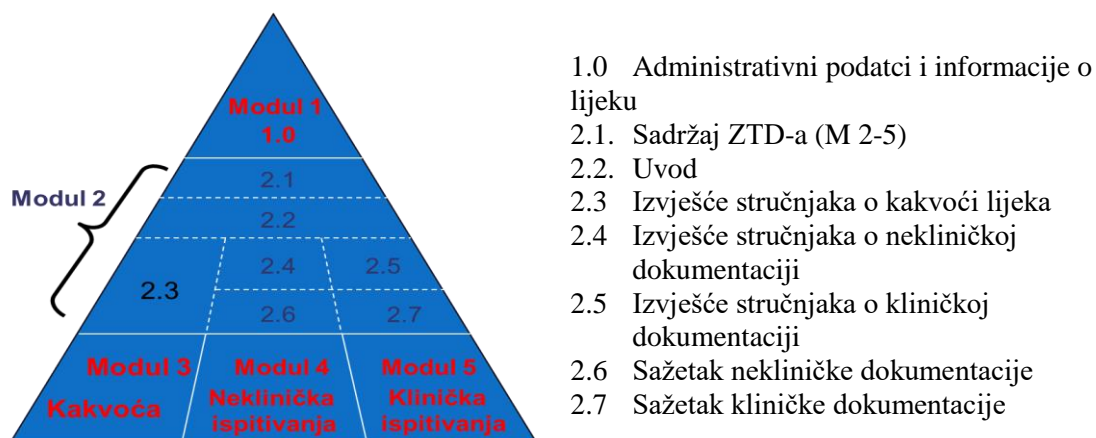
U Republici Hrvatskoj (RH) u prometu može biti samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet dano od Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) ili Europske komisije (*European Commission*, EC). Postupci odobravanja mogu biti nacionalni, centralizirani (CP), decentralizirani (DCP) te postupci međusobnog priznavanja (MRP). Biljni lijekovi se mogu odobriti svim navedenim postupcima, uz izuzetak tradicionalnih biljnih lijekova koji se ne mogu registrirati centraliziranim postupkom. Tradicionalni biljni lijekovi mogu sadržavati vitamine i minerale, dobro poznate sigurnosti primjene, čije djelovanje potpomaže djelovanju sadržanih biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačenu indikaciju (2, 3). Tradicionalnim biljnim lijekom ne smatra se proizvod koji sadrži kemijski definirane djelatne tvari (sintetske spojeve ili tvari izolirane iz biljnog materijala, primjerice kamfor, mentol, cineol i slično) niti tvari biološkog i životinjskog podrijetla (primjerice riblje ulje, pčelinji proizvodi i slično) (4).

HALMED daje odobrenje za stavljanje lijeka u promet nacionalnim postupkom i zajedničkim europskim postupcima odobravanja lijekova, postupkom međusobnog priznavanja i decentraliziranim postupkom, dok EC daje odobrenja za lijekove centraliziranim postupkom. Podatci o kakvoći koje je potrebno priložiti u dokumentaciji za davanje odobrenja za biljni lijek prije stavljanja na tržište u EU propisani su Direktivom 2001/83/EC (2), dok su za kategoriju tradicionalnih biljnih lijekova uvjeti propisani Direktivom 2004/24/EC (3).

3.5.1. Struktura dokumentacije za biljni lijek

Bez obzira na zakonsku osnovu odobravanja biljnog lijeka (biljni lijek ili tradicionalni biljni lijek), u zahtjevu za davanje odobrenja potrebno je priložiti iste podatke u dokumentaciji o kakvoći u obliku elektroničkog zajedničkog tehničkog dokumenta (Modul 1, 2 i 3) (1). Na

slici 2 shematski je prikazana struktura tehničke dokumentacije za biljne lijekove.



Slika 2. Prikaz strukture zajedničke tehničke dokumentacije za biljni lijek

U Modulu 1, koji sadrži administrativne podatke i informacije o lijeku, prilažu se proizvodna dozvola i potvrda o provođenju dobre proizvođačke prakse te izjava odgovorne osobe za puštanje serije lijeka u promet kojom se potvrđuje za predmetno mjesto proizvodnje djelatne tvari sukladnost s načelima i GMP smjernicama. Svi proizvođači uključeni u postupak proizvodnje biljnog lijeka moraju raspolagati važećom proizvodnom dozvolom te potvrdom o provođenju DPP-a (GMP certifikatom). Proizvođač odgovoran za puštanje lijeka u promet mora biti unutar EU ili Europskog ekonomskog prostora (*European Economic Area*, EEA), a mjesto provjere kakvoće mora biti unutar EU, EEA ili u zemlji s kojom je potpisan ugovor o međusobnom priznavanju (*Mutual Recognition Agreement*, MRA) (30). U Modulu 1 se također prilaže prijedlog informacija o lijeku koji sadrži Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputu o lijeku te Označivanje.

U Modulu 2 prilažu se sažeci dokumentacije o kakvoći djelatne tvari i biljnog lijeka s konačnim zaključkom o kakvoći. Sažetak dokumentacije o kakvoći ne smije sadržavati informacije, podatke ili obrazloženja koji već nisu uključeni u Zajednički tehnički dokument

(ZTD) – Modul 3. U sažetku je potrebno naglasiti ključne parametre i obrazloženja u slučaju odstupanja od smjernica.

Modul 3 osigurava standardiziran prikaz informacija o lijeku olakšavajući pregled podataka i postupak ocjene. Obuhvaća podatke o djelatnoj tvari (Modul 3.2.S) i lijeku (Modul 3.2.P). Podatci o djelatnoj tvari mogu biti priloženi u 3.2.S dijelu dokumentacije, Glavnoj dokumentaciji o djelatnoj tvari (*Active Substance Master File, ASMF*) ili zamijenjeni Ovjernicom o prikladnosti Europske farmakopeje (*Certificate of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia, CEP*). Podatci o djelatnoj tvari nalaze se u dijelu 3.2.S dokumentacije kada je vlasnik dokumentacije o lijeku ujedno i vlasnik dokumentacije o djelatnoj tvari. To je najčešće slučaj za nove djelatne tvari/novi lijek. Kod ASMF procedure otvoreni dio sadržava dovoljno podataka o djelatnoj tvari temeljem kojih nositelj odobrenja za lijek može preuzeti potpunu odgovornost za kakvoću djelatne tvari koja se koristi u proizvodnji lijeka, a zatvoreni dio sadrži povjerljive podatke koji nisu na raspolaganju nositelju odobrenja za lijek. To su podatci koji regulatornom tijelu omogućuju potpun uvid u dokumentaciju o djelatnoj tvari u svrhu potvrde odgovarajuće kakvoće. U tom slučaju proizvođač treba predložiti dio 3.2.S koji je u skladu s otvorenim dijelom ASMF-a (4).

Ukoliko za biljnu tvar ili biljni pripravak postoji CEP, potrebna dokumentacija za djelatnu tvar propisana je javnim dokumentom Europskog ravnateljstva za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*) (31). U slučaju korištenja CEP-a, ocjenjuju se dodatni podatci podnositelja o djelatnoj tvari (sekcije 3.2.S.4 i 3.2.S.5) i ako u CEP-u nisu navedeni podatci o retest periodu sekcije 3.2.S.6 i 3.2.S.7 (32).

3.5.2. Zahtjevi za sadržaj dokumentacije u Modulu 3

Dokumentacija o kakvoći biljnog lijeka sadržava opsežne podatke proizvođača o kakvoći biljne djelatne tvari i kakvoći biljnog lijeka. Potrebna dokumentacija o biljnoj tvari i biljnom lijeku propisana je regulatornom smjernicom EMA-e o upotrebi Zajedničkog tehničkog dokumenta u pripremi zahtjeva za davanje odobrenja tradicionalnom biljnom lijeku (*Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products*) (33).

3.5.2.1 Podatci o kakvoći biljne droge

Podatci o kakvoći biljne droge uključuju naziv (latinski, engleski/hrvatski), opis i sastav te podatke o dobavljačima/proizvođačima, porijeklu (samoniklo ili uzgojeno bilje), uvjetima uzgoja (korištenje pesticida, fertilizatora i sl.), uvjetima sakupljanja (ručno ili strojno), sušenja, čuvanja i transporta, GACP upitnik i GACP izjavu od svakog dobavljača/proizvođača, botaničku, makroskopsku, mikroskopsku i fitokemijsku karakterizaciju, podatke o provjeri kakvoće, podatke o čuvanju i stabilnosti (33).

3.5.2.2 Podatci o kakvoći biljnog pripravka

Podatci o kakvoći biljnog pripravka obuhvaćaju naziv, vrstu i opis biljnog pripravka najčešće ekstrakta (suhi, tekući i gusti ekstrakt, tinktura i uljna smola) ili eteričnih ulja, usitjenih/praškastih biljnih droga i sl. Za ekstrakte se navodi omjer količine biljne droge prema dobivenoj količini ekstrakta (*Drug extract ratio*, DER) te ekstrakcijsko otapalo. Ekstrakt kojem se ne dodaju pomoćne tvari je nativni ili izvorni ekstrakt. U sastavu djelatne tvari navode se sastavnice poznatog terapijskog djelovanja ili djelatni odnosno analitički markeri te druge sastavnice prisutne u ekstraktu. Potrebno je priložiti opis proizvodnog postupka (uvjeti

ekstrakcije poput trajanja postupka, temperature i sl.), provjeru kakvoće djelatne tvari (zahtjev kakvoće, analitički postupak i validaciju metoda analize, poredbene tvari) te podatke o čuvanju i stabilnosti djelatne tvari (re-test period) (33).

Podatci o stabilnosti/re-test periodu ekstrakta sadrže TLC i HPLC fingerprint kromatograme (kromatografske profile) koji moraju biti usporedni s početnim kromatogramima. Prihvatljivost odstupanja sadržaja praćenih sastavnica tijekom re-test perioda od početne vrijednosti ocjenjuje se od slučaja do slučaja – isto nije propisano smjernicama niti navedeno u Ph. Eur. već se ocjenjuje obrazloženje proizvođača (5).

Tablice 1-5 prikazuju dijelove Zajedničkog tehničkog dokumenta koji su primjenjivi za djelatnu tvar. Uključuju sljedeća poglavlja: Opći podatci, Proizvodni postupak, Karakterizacija djelatne tvari, Provjera kakvoće djelatne tvari, Referentni standardi ili tvari, Unutarnje pakiranje i Stabilnost. Kod tradicionalnih biljnih lijekova koji sadrže više od jedne biljne tvari potrebno je priložiti informacije u cijelosti o svakoj biljnoj tvari (33).

Tablica 1. Poglavlje 3.2.S.1. Opći podatci

	Navođenje	Glavni sadržaj dokumentacije
OPĆI PODATCI	3.2.S.1.1 Nomenklatura	Biljna tvar (biljna droga) <ul style="list-style-type: none"> – Botaničko znanstveno ime (rod, vrsta, podvrsta i autor), i kemotip (gdje je primjenjivo) – Dijelovi biljke – Definicija biljnih tvari – Ostala imena (sinonimi navedeni u ostalim farmakopejama) Biljni pripravak <ul style="list-style-type: none"> – Botaničko znanstveno ime (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (gdje je primjenjivo) – Dijelovi biljke – Definicija biljnog pripravka – Omjer biljne droge i biljnog pripravka – Ekstrakcijsko otapalo – Ostala imena (sinonimi navedeni u ostalim farmakopejama) – Potencijalno dodane pomoćne tvari (npr. konzervansi, nosači)
	3.2.S.1.2 Struktura	Biljna tvar/biljni pripravak <ul style="list-style-type: none"> – Fizički oblik – Ostale sastavnice s poznatim terapijskim djelovanjem ili markeri (molekularna formula, relativna molekularna masa, strukturna formula, uključujući relativnu i apsolutnu stereokemiju) – Ostale sastavnice (pogotovo toksične sastavnice)
	3.2.S.1.3 Osnovna svojstva	Biljni pripravak <ul style="list-style-type: none"> – Popis organoleptičkih i fizikalno – kemijskih karakteristika (npr. topljivost, gustoća, veličina čestica, protočnost) i ostalih relevantnih karakteristika biljnog pripravka

Tablica 2. Poglavlje 3.2.S.2 Proizvodni postupak

	Navođenje	Glavni sadržaj dokumentacije
PROIZVODNI POSTUPAK	3.2.S.2.1 Proizvođač(i)	<p>Biljna tvar</p> <ul style="list-style-type: none"> – Naziv, adresa, odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače i svako predloženo mjesto uključeno u proizvodnju/skupljanje i ispitivanje biljne droge <p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Naziv, adresa, odgovornost svakog dobavljača, uključujući ugovorne dobavljače, i svako predloženo mjesto uključeno u proizvodnju i ispitivanje biljnog pripravka
	3.2.S.2.2 Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole	<p>Biljna tvar</p> <ul style="list-style-type: none"> – Podatci koji odgovarajuće opisuju skupljanje i proizvodnju biljnih tvari uključujući geografsko porijeklo biljke, uzgoj tretiranje prije i poslije skupljanja, uvjeti sušenja i čuvanja te veličinu serije <p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Opis postupka proizvodnje (uključujući dijagram tijeka) – Otapala, reagensi – Koraci pročišćavanja – Standardizacija/kvantifikacija – Veličina serije
	3.2.S.2.3 Provjera kakvoće sirovina	<p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polazne tvari, otapala, pomoćne tvari – potrebno je navesti gdje se koriste u procesu. Podatci o njihovoj kakvoći i kontroli uključujući rezultate analize – Pomoćne tvari – kontrola pomoću Ph. Eur monografija ili vlastitih propisa
	3.2.S.2.4 Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda	<p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kritične faze: Testovi i kriteriji prihvatljivosti (s obrazloženjem uključujući eksperimentalne podatke) – Za kritične korake identificirane u 3.2.S.2.2 potrebno je navesti procesne kontrole – Međuproizvodi: informacije o kakvoći i kontroli međuproizvoda
	3.2.S.2.5 Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka	<p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Validaciju ili evaluaciju je potrebno priložiti posebno ako je u pitanju ne-standardni proizvodni postupak
	3.2.S.2.6 Razvoj proizvodnog postupka	<ul style="list-style-type: none"> – Kratki sažetak razvoja proizvodnje biljne droge i biljnog pripravka uzimajući u obzir predloženi put primjene i upotrebu – Usporedivost fitokemijskih sastava biljne droge/biljnog pripravka korištenih u literaturnim podacima i pripravka (dio) 3.2.S.1.2 treba obrazložiti gdje je primjenjivo

Tablica 3. Poglavlje 3.2.S.3 Karakterizacija djelatne tvari

	Navođenje	Glavni sadržaj dokumentacije
KARAKTERIZACIJA DJELATNE TVARI	3.2.S.3.1 Potvrda strukture i druga svojstva	Biljna tvar <ul style="list-style-type: none"> – Podatci o botaničkoj, makroskopskoj, mikroskopskoj, fitokemijskoj karakterizaciji i biološkoj aktivnosti ako je potrebno Biljni pripravak <ul style="list-style-type: none"> – Podatci o fito i fizikalno-kemijskoj karakterizaciji i ako je potrebno o biološkoj aktivnosti
	3.2.S.3.2 Onečišćenja	Biljna tvar <ul style="list-style-type: none"> – Potencijalna onečišćenja koja potječu iz proizvodnje biljne tvari i tretiranja nakon skupljanja kao što su ostaci pesticida i fumigansa, toksični metali, aflatoksin (i okratoksin A za biljne droge podložne kontaminaciji), mikrobiološku kontaminaciju kao i moguća krivotvorenja je potrebno raspraviti – Potrebno je razmotriti rizik radioaktivne kontaminacije – Potrebno je proučiti razgradne produkte npr. moguće razgradne produkte koji nastaju čuvanjem ili one koji mogu nastati kao rezultat postupaka dekontaminacije Biljni pripravak <ul style="list-style-type: none"> – Potencijalna onečišćenja navedena gore za biljnu tvar te moguća onečišćenja koja potječu iz proizvodnog postupka ili razgradnje s naznakom njihovog porijekla (moguće razgradne produkte koji nastaju čuvanjem ili one koji mogu nastati kao rezultat postupaka dekontaminacije) – Ostatna otapala

Tablica 4. Poglavlje 3.2.S.4 Provjera kakvoće djelatne tvari

	Navođenje	Glavni sadržaj dokumentacije
PROVJERA KAKVOĆE DJELATNE TVARI	3.2.S.4.1 Zahtjevi kakvoće	<p>Biljna tvar</p> <ul style="list-style-type: none"> – Za svaku biljnu tvar uključujući i biljnu tvar koja je je polazni materijal za ekstrakt s najvećim dozvoljenim granicama za toksične sastavnice i onečišćenja <p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Za svaki biljni pripravak s najvećim dozvoljenim granicama za toksične sastavnice i onečišćenja
	3.2.S.4.2 Analitički postupci/metode	<ul style="list-style-type: none"> – Monografija Europske farmakopeje ili vlastita metoda analize, dodatni testovi
	3.2.S.4.3 Validacija analitičkih postupaka/metoda	<p>Biljna tvar/biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Za vlastite metode analize je potrebno priložiti validaciju – Za onečišćenja, kvantitativnu analizu ostataka pesticida se mora validirati na prikladnom biljnom matriksu (prema indikaciji danoj u Ph. Eur. 2.8.13) – Za određivanje aflatoksina (i okratoksina A kod biljnih droga podložnih kontaminaciji) – Prikladnost Ph. Eur. metoda (2.8.18 i 2.8.22) se mora provjeriti za ispitani biljni matriks – Za mikrobiološko ispitivanje potrebno je ispitati prikladnost mikrobiološke metode (prema indikaciji danoj u 2.6.31)
	3.2.S.4.4 Rezultati analize proizvodnih serija	<ul style="list-style-type: none"> – Za biljnu tvar i biljni pripravak barem dvije serije (veličina serije, datum proizvodnje, datum analize) – Za dodatna mjesta proizvodnje biljne tvari po jedan dodatan certifikat – Za svako mjesto proizvodnje biljnog pripravka – TLC identifikacija (slike ploča)
	3.2.S.4.5 Obrazloženje zahtjeva kakvoće	<ul style="list-style-type: none"> – Biljna tvar/biljni pripravak osim ako nisu farmakopejske kakvoće

Tablica 5. Ostala poglavlja 3.2.S. (5-7)

REFERENTNI STANDARDI ILI TVARI	Navođenje	Glavni sadržaj dokumentacije
	3.2.S.5	<ul style="list-style-type: none"> – Sastav nefarmakopejskih standarda za sadržaj s određenom čistoćom – Ime dobavljača, broj serije i uvjeti čuvanja
UNUTARNJE PAKIRANJE	3.2.S.6	<p>Biljna tvar</p> <ul style="list-style-type: none"> – Opis i sukladnost s regulativom najmanje za hranu <p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Opis primarnog spremnika uključujući identifikaciju materijala i zahtjev kakvoće – Metode i validacije koje nisu opisane u farmakopeji – Propisi o prikladnosti za hranu ako nema materijala u farmakopeji
	<p>3.2.S.7.1 Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti</p>	<p>Biljni pripravak</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tip studije, protokoli, rezultati, uvjeti čuvanja i re-test period
3.2.S.7 STABILNOST	<p>3.2.S.7.2 Protokol i planirana ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Potrebno je priložiti protokol
	<p>3.2.S.7.3 Podatci o ispitivanju stabilnosti</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Rezultati studija stabilnosti se moraju prikazati u odgovarajućem formatu – tabularno, grafički ili opisno – Opis serija (veličina serije, datum proizvodnje, datum analize) treba priložiti

3.5.2.3. Podatci o kakvoći biljnog lijeka

Podatci o kakvoći biljnog lijeka obuhvaćaju kvalitativan i kvantitativan sastav biljnog lijeka, razvoj farmaceutskog oblika, uz obrazloženje odabira pomoćnih tvari, zatim podatke o proizvodnom postupku (proizvodna formula, opis postupka proizvodnje i protokol validacije, procesna kontrola, kritični koraci), kakvoću pomoćnih tvari, provjeru kakvoće lijeka kod puštanja u promet i u roku valjanosti, podatke o korištenim poredbenim tvarima, pakiranje

lijeka (blister, bočica, mjerna čašica, žličica) i prikladnost pakiranja te podatke o stabilnosti lijeka (rok valjanosti i uvjeti čuvanja) (33). Kod opisa i sastava biljnog lijeka potrebno je koristiti pravilne nazive za farmaceutski oblik, put primjene i primarni spremnik prema bazi Normirani izrazi (*Standard Terms*) (34).

U farmaceutskom razvoju biljnog lijeka definira se niz karakteristika lijeka kao i njegovog proizvodnog postupka, kojim će se osigurati odgovarajuća i konzistentna kakvoća biljnog lijeka i koji će biti djelotvoran i siguran za pacijenta. Podatci o razvoju lijeka potvrđuju da je izabran odgovarajući farmaceutski oblik, sastav, proizvodni postupak, primarno pakiranje, mikrobiološka svojstva biljnog lijeka, upute za primjenu sukladno namjeni biljnog lijeka odnosno predmetnom zahtjevu za davanje odobrenja. Za djelatnu tvar potrebno je navesti svojstva djelatne tvari koja mogu utjecati na svojstva biljnog lijeka (sadržaj vode, topljivost, veličina čestica, pH) te je potrebno ispitati kompatibilnost djelatne tvari s pomoćnim tvarima ili drugim djelatnim tvarima ako se nalaze u formulaciji. Izbor pomoćnih tvari u formulaciji, količina i uloga odnosno obilježja koja mogu utjecati na svojstva biljnog lijeka je potrebno obrazložiti (uključujući odbačene pomoćne tvari). Ukoliko je biljni lijek namijenjen za pedijatrijsku primjenu – potrebno je uzeti u obzir moguću osjetljivost različitih dobnih skupina djece npr. pri izboru boje, zaslađivača i sl. (35).

Detaljan opis proizvodnog postupka s procesnom kontrolom treba sadržavati dijagram tijeka proizvodnog postupka (tijek procesa po fazama, uključivanje sastojaka po fazama, kritični dijelovi procesa s procesnom/završnom kontrolom). Gdje je potrebno, primjerice, šumeće tablete, opisuju se uvjeti u proizvodnji (vlaga, temperatura), prikazuju se faze u kojima se provodi procesna kontrola s definiranim granicama (brojčane vrijednosti), kritične faze proizvodnje, parametri procesne kontrole i njihove granice (s opisom analitičkih metoda), mogući međuproizvod (intermedijer) u proizvodnji te eventualna ispitivanja koja se na njemu provode. Zahtjevi za validaciju proizvodnog postupka opisani su u smjernici o validaciji

(Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions) (36).

Rezultatima ispitivanja potrebno je potvrditi vrijeme čuvanja (engl. *holding time*) pojedinog intermedijera između pojedinih faza proizvodnog postupka. Računanje roka valjanosti lijeka je potrebno provesti u skladu sa Smjernicom o početku roka valjanosti gotovih farmaceutskih oblika (*Note for Guidance on Start of Shelf Life of the finished dosage form*) (37).

Kakvoća pomoćnih tvari u formulaciji može biti deklarirana prema Ph. Eur. ili drugoj farmakopeji priznatoj u EU, uz dodatna ispitivanja funkcionalnih karakteristika tvari bitnih za biljni lijek/formulaciju (veličina čestica, viskoznost, stvaranje gela, specifična površina, protočnost i dr.). Zahtjev kakvoće gotovog biljnog lijeka treba propisivati ispitivanje parametara koji čine osnovu za njegovu sigurnost i djelotvornost (38).

Kod zahtjeva kakvoće kod puštanja u promet i u roku valjanosti provjeravaju se parametri ispitivanja, uz određene granice prihvatljivosti, koji se ispituju određenom analitičkom metodom u svrhu potvrde unaprijed definirane kakvoće biljnog lijeka. Zahtjevi kakvoće kod puštanja lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka su odvojeni, zahtjev kakvoće u roku valjanosti lijeka dozvoljava šire granice koje moraju biti obrazložene i potkrijepljene rezultatima analiza serija lijeka (24).

Zahtjev kakvoće treba biti propisan u skladu Ph. Eur. monografijom za farmaceutski oblik a navedeni parametri obavezno uključeni u zahtjev kakvoće (minimalni zahtjevi). Opća ispitivanja biljnog lijeka obuhvaćaju opis, identifikaciju (jedna specifična ili dvije nespecifične metode), sadržaj djelatne tvari i onečišćenja (organska i anorganska, ostatna otapala, pirolizidinski alkaloidi, nitrozamini, mikrobiološku čistoću i dr.). Dodatni zahtjevi definirani u skladu sa Smjernicom o zahtjevu kakvoće: metode ispitivanja i kriteriji prihvatljivosti za biljne

tvari, biljne pripravke i biljne i tradicionalne biljne lijekove. (*Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3.*) (24).

Za anorganska onečišćenja (onečišćenja metalima) utvrđene su dopuštene dnevne izloženosti (*Permitted daily exposure, PDE*) za 24 onečišćenja elementima (*Elemental impurities EI*) za lijekove s oralnim, parenteralnim i inhalacijskim putem primjene (38). Za ostatna otapala preporučeno je korištenje manje toksičnih otapala u proizvodnji djelatnih tvari i lijekova i postavljene su granice za ostatna otapala (organska hlapiva onečišćenja) u biljnom lijeku (40). Genotoksična onečišćenja (uključujući nitrozamine) je također potrebno procijeniti i kontrolirati DNA reaktivna (mutagena) onečišćenja u biljnim lijekovima kako bi se ograničio potencijalni karcinogeni rizik (41).

Specifična ispitivanja se provode ovisno o farmaceutskom obliku. Metode moraju biti detaljno opisane i validirane a mogu biti farmakopejske ili vlastite metode proizvođača. U slučaju farmakopejskih metoda, nije potrebna validacija, već samo verifikacija metoda analize. Validacija analitičkih metoda je niz postupaka kojim se dokazuje da je analitička metoda prikladna za namijenjenu svrhu a parametri validacije propisani su smjernicom o validaciji analitičkih metoda (42). Validacija metode u slučaju normiranih ekstrakata obuhvaća i ispitivanje uzoraka koji su podvrgnuti stresnim uvjetima (kisela i bazična razgradnja, razgradnja pri povišenoj temperaturi, vlazi, svjetlu i sl.). Forsiranom razgradnjom potiče se brzo stvaranje onečišćenja lijeku i ispituje prikladnost metode da se odrede sva takva onečišćenja. Kada onečišćenja nastaju u duljem razdoblju, potrebna je potvrda prikladnosti metoda za ispitivanje stabilnosti lijeka (7, 42).

Na rezultatima analize proizvodnih serija (3 serije) provjerava se je li kakvoća biljnog

lijeka ujednačena za predloženi proizvodni postupak. Potrebno je navesti sve korištene standarde (za rutinske analize i za validaciju analitičkih metoda), karakterizirati ih i priložiti certifikate analize (33).

Za primarni spremnik potrebno je priložiti zahtjev kakvoće (opis, identifikacija, dimenzije, crtež), izjave proizvođača o prikladnosti materijala, certifikate analize i opisati pribor za doziranje lijeka ako je primjenjivo (33).

Svrha ispitivanja stabilnosti je utvrditi kako se mijenja kakvoća biljnog lijeka u različitim uvjetima čuvanja (43). Za ispitivanje stabilnosti, lijek treba biti opremljen u pakiranje namijenjeno za tržište, uključujući i sekundarno pakiranje. Kroz ispitivanje stabilnosti se također potvrđuje da nema interakcije djelatne tvari s pomoćnim tvarima i lijeka s primarnim spremnikom. Potrebno je također definirati uvjete transporta i stabilnost prilikom primjene lijeka. Lijek mora imati definiran rok valjanosti odnosno razdoblje u kojem lijek mora odgovarati prihvaćenom zahtjevu kakvoće ako se čuva u propisanim uvjetima čuvanja (33).

U tablicama 6-10 prikazani su primjenjivi dijelovi Zajedničkog tehničkog dokumenta za biljni lijek koji sadrže poglavlja Opis i sastav lijeka, Farmaceutski razvoj, Proizvodni postupak, Provjera kakvoće pomoćnih tvari, Provjera kakvoće lijeka, Referentni standardi ili tvari, Unutarnje pakiranje, Stabilnost, Regionalni podatci i Literaturne reference (33).

Tablica 6. Poglavlja 3.2.P.1 Opis i sastav lijeka i 3.2.P.2 Farmaceutski razvoj

OPIS I SASTAV LIJEKA I FARMACEUTSKI RAZVOJ	Navođenje	Napomena
	3.2.P.1 Opis i sastav lijeka	<ul style="list-style-type: none"> – Opis dozirnog oblika i sastav, popis svih tvari i njihovih količina na dozirnu jedinicu (uključujući predoziranje), funkcija sastojaka i poveznica na standard kakvoće – Tip primarnog spremnika
	3.2.P.2.1 Sastav lijeka 3.2.P.2.1.1 Djelatna tvar	<ul style="list-style-type: none"> – Kompatibilnost s pomoćnim tvarima – Ključne fizikalno kemijske karakteristike za učinak lijeka – Za kombinirane lijekove međusobna kompatibilnost djelatnih tvari pokazana je dokazom o tradicionalnoj primjeni
	3.2.P.2.1 Sastav lijeka 3.2.P.2.1.2 Pomoćne tvari	<ul style="list-style-type: none"> – Izbor, koncentracija i karakteristike pomoćnih tvari koje mogu utjecati na učinak lijeka
	3.2.P.2.2 Lijek	<ul style="list-style-type: none"> – Podatci (uključujući potporne podatke) o razvojnim ispitivanjima na temelju kojih se je ispitalo da je dozirni oblik, formulacija, proizvodni postupak, primarni spremnik, mikrobiološka svojstva i informacije o upotrebi su prikladne za svrhu iz zahtjeva – Potrebno je identificirati i opisati kritične parametre formulacije i procesa koji mogu utjecati na ponovljivost serija, učinak lijeka i kakvoću – Potrebno je opravdati klasifikaciju ekstrakta prema monografiji Europske farmakopeje „Ekstrakti“ kao i izbor markera
	3.2.P.2.2.1 Razvoj formulacije	<ul style="list-style-type: none"> – Potrebno je priložiti kratki sažetak koji opisuje razvoj biljnog lijeka uzimajući u obzir predloženi put primjene i upotrebu – Usporedivost fitokemijskih sastava lijeka korištenih u literaturnim podacima i lijeka opisanog u dijelu 3.2.P.1 je potrebno obrazložiti gdje je potrebno (tradicionalna uporaba)
	3.2.P.2.2.2 Predoziranje	<ul style="list-style-type: none"> – Obrazloženje predoziranja
	3.2.P.2.2.3 Fizičko-kemijska i biološka svojstva	<ul style="list-style-type: none"> – Obrazloženje parametara važnih za učinak lijeka (raspadljivost i/ili oslobađanje djelatne tvari, raspodjela veličine čestica, reološka svojstva, biološka aktivnost)
	3.2.P.2.3 Razvoj proizvodnog postupka	<ul style="list-style-type: none"> – Obrazloženje izbora i optimizacije proizvodnog postupka uključujući kritične korake
	3.2.P.2.4 Unutarnje pakiranje	<ul style="list-style-type: none"> – Obrazloženje prikladnosti primarnog spremnika za čuvanje transport i upotrebu – Izbor materijala, zaštita od vlage i svjetla, kompatibilnost materijala s dozirnim oblikom, sigurnost i funkcionalnost
3.2.P.2.5 Mikrobiološka svojstva	<ul style="list-style-type: none"> – Obrazloženje mikrobioloških svojstava lijeka uključujući učinkovitost konzervansa ako ga lijek sadrži 	
3.2.P.2.6 Podatci o kompatibilnosti	<ul style="list-style-type: none"> – Kompatibilnost s otopinom za rekonstitucijom i ambalažom (taloženje lijeka u otopini, stabilnost) kako bi se lijek pravilno označio 	

Tablica 7. Poglavlje 3.2.P.3 Proizvodni postupak

	Navođenje	Napomena
PROIZVODNI POSTUPAK	3.2.P.3.1 Proizvođač(i)	<ul style="list-style-type: none"> – Naziv, adresa i odgovornost svakog proizvođača, uključujući ugovorne proizvođače, i svako predloženo mjesto proizvodnje ili dijela proizvodnje ili ispitivanja
	3.2.P.3.2 Proizvodna receptura	<ul style="list-style-type: none"> – Proizvodna formula za prijavljenu veličinu serije (ukoliko se primjenjuje raspon veličina serija ili alternativna veličina serija potrebno ju je opravdati) treba uključiti sve sastavnice koje se koriste u proizvodnom postupku, količine ugrađene u seriju uključujući predoziranje kao i referencu na standard kakvoće
	3.2.P.3.3 Opis proizvodnog postupka i procesne kontrole	<ul style="list-style-type: none"> – Slijed koraka u proizvodnji uključujući pakiranje – Dijagram tijeka s navedenim koracima gdje polazne tvari ulaze u proces s naznačenim kritičnim koracima i procesnom kontrolom. – Navođenje vrste proizvodne opreme – Definirani procesni parametri (vrijeme, temperatura ili pH, čvrstoća ili rastrošljivost tabletnih jezgri prije oblaganja) – Kriterije u obliku raspona je potrebno opravdati
	3.2.P.3.4 Kontrola kritičnih faza i međuproizvoda	<ul style="list-style-type: none"> – Potrebno je navesti ispitivanja i kriterije prihvatljivosti sa opravdanjem koje uključuje eksperimentalne podatke kako bi se osigurala kontrolna strategija postupka – Međuproizvodi: detalji ispitivanja međuproizvoda uključujući kriterij prihvatljivosti i metode analize su neophodni pogotovo ako se ti testovi ne mogu izvoditi na lijeku – Gdje se međuproizvod ne koristi odmah potrebno je navesti uvjete čuvanja (pakiranje, temperature, vrijeme čuvanja...) i priložiti potpurnu dokumentaciju
	3.2.P.3.5 Validacija i/ili evaluacija proizvodnog postupka	<ul style="list-style-type: none"> – Opis, dokumentaciju i rezultate validacije i/ili evaluacije je potrebno priložiti za kritične korake ili kritične sadržaje proizvodnog postupka samo za nestandardne postupke proizvodnje, za standardne postupke je dovoljan validacijski protokol u dijelu 3.2.R

Tablica 8. Poglavlja 3.2.P.4 i 3.2.P.5 Provjera kakvoće pomoćnih tvari i lijeka

	Navođenje	Napomena
PROVJERA KAKVOĆE POMOĆNIH TVARI	3.2.P.4.1 Zahtjevi kakvoće	– Monografije Ph. Eur. ili interni propisi
	3.2.P.4.2 i 3.2.P.4.3 Analitički postupci/metode i Validacije analitičkih postupaka/metoda	– Samo u slučaju internih propisa
	3.2.P.4.4 Obrazloženje zahtjeva kakvoće	– Funkcionalne karakteristike pomoćnih tvari – Za biljne pomoćne tvari (npr. u kombinacijama čajeva) potrebno je priložiti detalje o proizvodnji, karakterizaciji i kontrolnoj strategiji kako bi se opravdao zahtjev kakvoće
	3.2.P.4.5 Pomoćne tvari ljudskog ili životinjskog porijekla	– Npr. magnezijev stearat, laktoza, želatina, BSE/TSE
	3.2.P.4.6 Nove pomoćne tvari	– Puni detalji o proizvodnji, karakterizaciji, kontroli s poveznicama na potporne podatke o sigurnoj primjeni (ne-kliničke i kliničke podatke)
	PROVJERA KAKVOĆE LIJEKA	3.2.P.5.1 Zahtjevi kakvoće
3.2.P.5.2 Analitički postupci/metode		– Analitički postupci
3.2.P.5.3 Validacije analitičkih postupaka/metoda		– Eksperimentalni podatci validacije metoda
3.2.P.5.4 Rezultati analize proizvodnih serija		– Veličina, datum proizvodnje, datum analize i rezultati za barem tri serije lijeka za sva mjesta proizvodnje – Snimka u boji za TLC identifikaciju
3.2.P.5.5 Karakterizacija onečišćenja		– Može biti referenca na "3.2.S.3.2 Impurities".
3.2.P.5.6 Obrazloženje postavljenih zahtjeva kakvoće		– Obrazloženje za svaki parametar i svaki kriterij prihvatljivosti zahtjeva kakvoće

BSE/TSE - Goveđa spongiformna encefalopatija / prijenosna spongiformna encefalopatija (engl. *Bovine Spongiform Encephalopathy / Transmissible Spongiform Encephalopathy*)

Tablica 9. Ostala poglavlja 3.2.P. (6-8)

	Navođenje	Napomena
3.2.P.6	Referentni standardi ili tvari	– Može biti referenca na poglavlje 3.2.S.5 <i>Reference standards or materials</i>
3.2.P.7	Unutarnje pakiranje	– Opis primarnog spremnika uključujući identifikaciju materijala i zahtjev kakvoće – Metode i validacije koje nisu opisane u farmakopeji – Propisi za hranu ako nema u farmakopeji
3.2.P.8 STABILNOST	3.2.P.8.1 Sažetak i zaključak ispitivanja stabilnosti	– Vrste studija, protokoli, rezultati – Zaključak o predloženim uvjetima čuvanja i roku valjanosti ako je primjenjivo primjena tijekom roka valjanosti
	3.2.P.8.2 Protokol i obaveze ispitivanja stabilnosti nakon dobivanja odobrenja	– U slučaju kad nije ispitana dugoročna stabilnost
	3.2.P.8.3 Rezultati ispitivanja stabilnosti	– Rezultati ispitivanja stabilnosti se moraju prikazati u odgovarajućem formatu – tabelarno, grafički ili opisno – Opis serija (veličina serije, datum proizvodnje, datum analize)

Tablica 10. 3.2.R. Regionalni podatci i 3.3. Literaturne reference

	Navođenje	Napomena
Regionalni podatci	3.2.R	– Potrebno je priložiti shemu validacije proizvodnog postupka u slučaju standardnog proizvodnog postupka – Podatci o medicinskom proizvodu ako je primjenjivo – Priložiti CEP ukoliko se koristi ta vrsta procedure – Podatci o tvarima životinjskog porijekla (BSE/TSE izjave)
Literaturne reference	3.3	– Potrebno je priložiti ključne literaturne reference ako je primjenjivo

Osim kemijskih smjernica za ocjenu poglavlja Modula 3, koriste se sljedeće specifične smjernice za područje biljnih lijekova prikazane u tablici 11.

Tablica 11. Specifične najčešće korištene smjernice za ocjenu kakvoće biljnih lijekova

Naziv smjernice	Oznaka	Važeća od
Regulatorne smjernice		
Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal product	EMA/HMPC/71049/2007	10. 01. 2008.
Regulatorna pitanja i odgovori		
Regulatory Q&A on herbal medicinal products	EMA/HMPC/345132/2010 - Rev.5	05. 05. 2021.
Q & A on the EU framework for (traditional) herbal medicinal products, including those from a 'non-European' tradition	EMA/HMPC/402684/2013 Rev. 1	22. 11. 2023.
Znanstvene smjernice		
Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/CHMP/CVMP/28753 9/2005 Rev.1	01. 10. 2010.
Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin	EMA/HMPC/246816/2005	01. 08. 2006.
Quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/CHMP/CVMP/2148 69/2006	01. 11. 2008.
Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/CHMP/CVMP/20111 6/2005 Rev. 3	18. 01. 2022.
Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/CHMP/CVMP/16224 1/20051 Rev. 3	18. 01. 2022.
Pitanja i odgovori		
Questions and answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/41500/2010 Rev.7	22. 11. 2023.

Nastavak tablice 11.

Naziv smjernice	Oznaka	Važeća od
Reflection papers		
Level of purification of extracts to be considered as herbal preparations	EMA/HMPC/186645/2008	16. 09. 2010.
Markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/253629/2007	15. 07. 2008.
Microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/95714/2013	04. 06. 2015.
Quality of essential oils as active substances in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/84789/2013	25. 03. 2014.
Stability testing of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/3626/2009	21. 10. 2010.
Use of fumigants	EMA/HMPC/125562/2006	26. 10. 2006.
Reflection paper on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (safety)	EMA/HMPC/300551/2015	31. 05. 2016.
Use of recovered/recycled solvents in the manufacture of herbal preparations for use in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products	EMA/HMPC/453258/2013	03. 12. 2013.
Public statement		
Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs	EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1	07. 07. 2021.

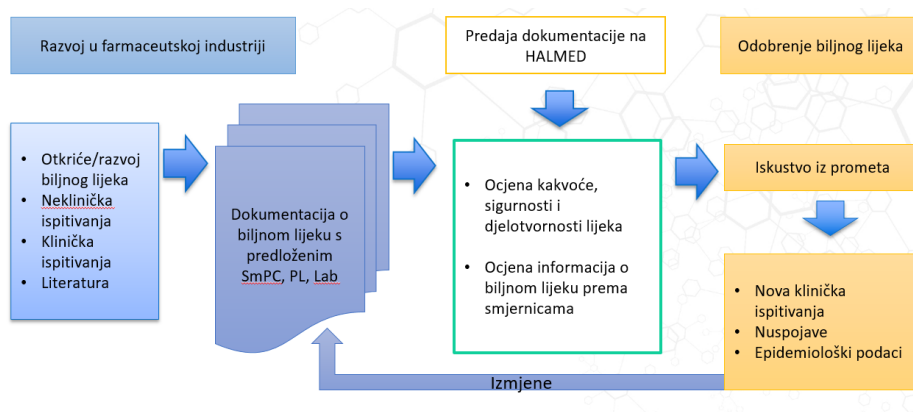
Kod ocjene biljnog lijeka, ovisno o vrsti biljne tvari, pripravka i biljnog lijeka, koriste se opće monografije Europske farmakopeje prikazane u tablici 12.

Tablica 12. Opće monografije Europske farmakopeje za ocjenu kakvoće biljnih tvari, pripravka i lijeka

Hrvatski naslov	Engleski naslov	Latinski naslov	Broj monografije u Ph. Eur.
Biljna masna ulja	Vegetable fatty oils	Olea herbaria	01/2008:1579
Biljne droge	Herbal drugs	Plantae medicinales	07/2017:1433
Biljni čajevi	Herbal teas	Plantae ad ptisanam	01/2013:1435
Ekstrakti biljnih droga	Herbal drug extracts	Plantarum medicinalium extracta	04/2019:0765
Eterična ulja	Essential oils	Aetherolea	04/2022:2098
Instant biljni čajevi	Herbal teas, instant	Praeparationes celeres ad ptisanam	01/2013:2620
Pripravci biljnih droga	Herbal drug preparations	Plantae medicinales praeparatae	07/2010:1434

3.5.3. Ocjena kakvoće biljnog lijeka u HALMED-u

Postupak davanja odobrenja biljnog lijeka, odnosno registracije tradicionalnog biljnog lijeka započinje zahtjevom podnositelja zahtjeva HALMED-u za davanje odobrenja biljnog lijeka/tradicionalnog biljnog lijeka (30). Uz zahtjev je potrebno dostaviti zakonski propisanu dokumentaciju ovisno o vrsti zahtjeva, odnosno zakonskoj osnovi prema kojoj je podnesen zahtjev za davanje odobrenja/registraciju.



Slika 3. Shematski prikaz postupka odobravanja biljnog lijeka u HALMED-u

Ocjena kakvoće biljnog lijeka u HALMED-u provodi se u skladu s Zakonom o lijekovima (4) i Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (5) prema znanstvenim i regulatornim smjernicama EMA-e, zatim ICH, GACP i GMP smjernicama (8-11) te poglavljima i monografijama Europske farmakopeje (13).

Svrha ocjene kakvoće je ustanoviti, kroz ocjenu kritičnih dijelova dokumentacije podnositelja, da je biljni lijek prikladan za predviđenu namjenu, odnosno da biljni lijek ima prihvatljivu kakvoću za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Odgovarajućom kakvoćom osigurava se poveznica između razvojnih i komercijalnih serija biljnog lijeka. Kod ocjene kakvoće je regulatorno obvezna primjena direktiva Europske farmakopeje i GMP standarda. Ne postoji zakonska obveza primjena smjernica, ali se smjernice smatraju harmoniziranim stavom EU koje, ako se slijede, ubrzavaju ocjenu dokumentacije, odobravanje i provjeru kakvoće u EU (1). Smjernice navode preporuke podnositelju zahtjeva/nositelju odobrenja, regulatornom tijelu o najboljem/najprikladnijem načinu ispunjavanja obveza navedenih u zakonskim propisima u EU. Svako odstupanje od smjernica potrebno je odgovarajuće obrazložiti (5).

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet (u nastavku: odobrenje) može se dati samo za lijek za koji je temeljem stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku utvrđeno da je lijek

odgovarajuće farmaceutске kakvoće te da je korist njegove primjene veća od rizika (4, 5). Ocjenitelj kakvoće provodi stručno znanstvenu ocjenu dokumentacije o kakvoći biljnog lijeka i izrađuje izvješće o ocjeni. Izvješće uključuje pregled sadržaja svake cjeline dokumentacije uz kritički osvrt na priložene podatke. Izvješće je dokaz ocjene i zakonska obveza nadležnog regulatornog tijela prema Direktivi 2001/83/EC. U izvješću su navedene činjenice (sažetak informacija podnositelja i glavni zaključci ispitivanja), mišljenje ocjenitelja na temelju smjernica s listom pitanja i zaključak da li su podatci prihvatljivi za odobravanje. Pitanja podnositelju zahtjeva mogu biti veći nedostaci (engl. *major objections*) koji predstavljaju mogući ozbiljni rizik za javno zdravlje i/ili manji nedostaci (engl. *other concerns*) za koje su potrebna dodatna pojašnjenja (44).

4. RASPRAVA

Stručno-znanstvena ocjena kakvoće provodi se prema unaprijed definiranim kriterijima te normama i standardima utvrđenim u hrvatskim i europskim propisima za lijekove, regulatornim i stručnim smjernicama za lijekove te najnovijim znanstvenim spoznajama.

U ocjeni Modula 1 provjeravaju se podaci navedeni na proizvodnoj dozvoli i potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse (GMP certifikatu) te izjava kojom odgovorna osoba za puštanje serija lijeka u promet daje garanciju za proizvođača djelatne tvari da se ista odvija u skladu s GMP odnosno QP izjavom (*Qualified person declaration, QP declaration*). Sustav proizvodnih dozvola je postavljen sa svrhom da svi lijekovi na europskom tržištu budu proizvedeni/uvezeni od odobrenih proizvođača koje redovito (svake 3 godine) nadzire nadležno EU regulatorno tijelo. Odredbe zakonodavstva osiguravaju da se kao polazni materijali koriste samo djelatne tvari koje su proizvedene u skladu s GMP-om za djelatne tvari i da su proizvođači uspostavili sljedivost lanca opskrbe za djelatne tvari (1). Najčešća odstupanja prilikom ocjene dokumentacije o kakvoći u HALMED-u kod proizvodnih dozvola/GMP certifikata i QP izjava su istek roka valjanosti GMP certifikata i QP izjave tijekom postupka odobravanja. Često je i odstupanje da QP izjavom nisu obuhvaćena sva mjesta proizvodnje djelatne tvari.

Za ocjenu informacija o biljnom lijeku značajni su podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka, farmaceutskom obliku, izgledu, načinu primjene, pomoćnim tvarima, inkompatibilnosti, roku valjanosti biljnog lijeka i roku valjanosti biljnog lijeka nakon prvog otvaranja, posebnim mjerama pri čuvanju lijeka te vrsti i sadržaju spremnika. Podacima iz kakvoće u informacijama o biljnom lijeku se osigurava identifikacija lijeka te pravilno čuvanje lijeka i primjena tijekom roka valjanosti. Najčešća odstupanja kod Sažetka opisa svojstava lijeka su neusklađenost farmaceutskog oblika s Normiranim izrazima (*Standard Terms*) (34), nepotpuno navođenje izgleda farmaceutskog oblika (primjerice, nisu navedene

dimenzije tableta), neodgovarajući navodi upozorenja za tvari s poznatim djelovanjem, neusklađenost naziva pomoćnih tvari s Ph. Eur. Osim navedenih nedostataka koji se odražavaju i na uputu i označivanje, često se ne navodi naziv djelatne tvari koji može biti i u skraćenom obliku. Navođenje svih pomoćnih tvari umjesto navođenja samo tvari s poznatim učinkom u dijelu 3 česti je nedostatak u označavanju.

Modul 2 donosi ocjenu jesu li obuhvaćeni svi potrebni parametri kakvoće te je li osvrta na priloženu dokumentaciju potpun i prihvatljiv. Prema uočenim nedostacima u Modulu 3, slijedom postavljenih pitanja, potrebno je odgovarajuće obnoviti i Modul 2.

U Modulu 3 ocjenjuju se priloženi podaci o kakvoći djelatne tvari i lijeka s naglaskom na kritične dijelove. Kritični dijelovi dokumentacije o djelatnoj tvari su proizvodnja djelatne tvari (polazne biljne tvari, procesna kontrola i validacija), dokazivanje strukture /fizikalno-kemijska svojstva/ onečišćenja (3.2.S.3.1 i 3.2.S.3.2), zahtjev kakvoće i metode ispitivanja te stabilnost. Najčešća zabilježena odstupanja u GACP podacima za biljne tvari ukazuju da nisu navedeni svi dobavljači, zemlja porijekla, podaci o uzgoju, skupljanju, tretiranju, sušenju i pakiranju zatim, podaci o validaciji analitičkih metoda određivanja teških metala, ostataka pesticida i aflatoksina, ispitivanju mikrobiološke čistoće i nedostatak ili nepotpuni rezultati analize. Kod biljnih pripravaka najčešća su odstupanja u razvoju proizvodnog postupka, neodgovarajućem obrazloženju zahtjeva kakvoće, neodgovarajućem obrazloženju odabira analitičkih markera (ako nisu navedeni u Ph. Eur. monografiji) i podacima o primarnom pakiranju gdje nisu dostavljeni potrebni dokazi da pakiranje ne izaziva rizik za zdravlje.

U Modulu 3 kod ocjene lijeka kritični dio je dokumentacija o razvoju lijeka iz koje proizlazi proizvodni postupak i kontrolna strategija odnosno zahtjev kakvoće za lijek. Najčešća manja odstupanja u dokumentaciji kod biljnih lijekova su neodgovarajuće obrazloženje granica za sadržaj djelatnih i analitičkih markera u zahtjevu kakvoće kod puštanja lijeka u promet i u

roku valjanosti, postavljene preširoke granice obzirom na rezultate stabilnosti (voda, sadržaj u roku valjanosti), nedostatni podatci o validaciji proizvodnog postupka, razvoj formulacije, primjerice nema obrazloženja izabраних pomoćnih tvari i njihovih količina, nenavođenje kvalitativnog sastava aroma. Često je i odstupanje kod lijekova koje primjenjuju i djeca da granica pirolizidinskih alkaloida nije izračunata prema tjelesnoj masi djeteta. Najčešća veća odstupanja su vezana uz onečišćenja, odnosno utjecaj na sigurnost lijeka (nitrozamini, onečišćenja metalima). Primjer takvog odstupanja je da rizik nastajanja nitrozamina nije dobro ocijenjen, odnosno nije opravdano izostavljanje nitrozamina iz kontrolne strategije lijeka.

Nakon svih odgovarajuće riješenih pitanja u kakvoći, dokaza sigurnosti i djelotvornosti za biljni lijek odnosno dokaza tradicionalne primjene za tradicionalni biljni lijek, daje se odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Nakon odobrenja tijekom životnog ciklusa lijeka, proizvođač je dužan pratiti najnovija znanstvena i tehnička postignuća za postupke proizvodnje i provjere kakvoće lijeka te uvoditi potrebne izmjene kako bi osigurao da se lijek proizvodi i da mu se kakvoća provjerava u skladu s općeprihvaćenim znanstvenim metodama (4) te prijavljivati predmetne izmjene HALMED-u. Ocjenitelji kakvoće ocjenjuju manje izmjene koje se razvrstavaju kao tip I B i veće izmjene koje se razvrstavaju kao tip II a koje obuhvaćaju izmjene u djelatnoj tvari ili biljnom lijeku u bilo kojem dijelu odobrene dokumentacije (primjerice u proizvodnji, kontroli kakvoće, stabilnosti, pakirnim materijalima, pomoćnim tvarima, opisu i sastavu biljnog lijeka) prema smjernici o klasifikaciji izmjena koja propisuje razvrstavanje izmjena i dokumentaciju koju je potrebno priložiti uz prijavljenu izmjenu (19).

5. ZAKLJUČAK

U ovom specijalističkom radu opisan je sadržaj i postupak ocjene dokumentacije o kakvoći koji prethode davanju odobrenja za stavljanje biljnog lijeka u promet, uz analizu najčešćih nedostataka u dokumentaciji, odnosno uvjeta koje je potrebno ispuniti da bi biljni lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet.

Postupak prikupljanja i prilaganja dokumentacije od strane podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja biljnog lijeka i registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, kao i njezina ocjena, kompleksni su procesi. Kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena biljnih lijekova temeljem odgovarajuće kakvoće, potrebno je poštivati zakonske akte i smjernice te ih pratiti i implementirati tijekom životnog ciklusa biljnog lijeka.

Sigurnost i učinkovitost biljnih lijekova izravno ovisi o kakvoći koja je poveznica između ispitane djelotvornosti i sigurnosti biljnog lijeka prikazane u dokumentaciji za davanje odobrenja i osigurane djelotvornosti i sigurnosti lijeka nakon puštanja u promet.

Za ocjenu kakvoće biljnih lijekova, osim smjernica za kemijske lijekove, potrebno je slijediti i smjernice za biljne lijekove. Kritični dijelovi ocjene su vezani uz sigurnost (parametri koji potvrđuju čistoću biljne droge/pripravka/lijeka) i učinkovitost lijeka, odnosno da su primjenom suvremene farmaceutske tehnologije formulirani biljni lijekovi ujednačene i odgovarajuće kakvoće te da je predložen prikladan proizvodni postupak i odgovarajuća kontrolna strategija za utvrđivanje kakvoće lijeka.

Ocjenom dokumentacije o kakvoći biljnog lijeka u HALMED-u, uz ocjenu kliničkog i nekliničkog dijela dokumentacije, osigurava se da u promet dođu kvalitetni, sigurni i djelotvorni lijekovi.

6. LITERATURA

1. Kroes BH. The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the European Union. *J Ethnopharmacol* 2014;158:449-453.
2. European Commission. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version:26/07/2019). Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20220101>. Pristupljeno: 28.07.2024.
3. European Commission. Directive 2004/24/EC of the European parliament and of the council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj>. Pristupljeno: 28.07.2024.
4. Narodne novine (br. 76/13., 90/14. i 100/18.). Zakon o lijekovima. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>. Pristupljeno: 28.07.2024.
5. Narodne novine (br. 83/13., 28/20 i 32/21). Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/cms.htm?id=47860>. Pristupljeno: 28.07.2024.
6. Peschel W. The Traditional Herbal Medicine Directive within the European regulatory framework for Herbal Products. *Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromaticas* 2007;6(4):102-111.
7. European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/20051 Rev. 3. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
8. European Medicines Agency. Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin, EMEA/HMPC/246816/2005. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-and-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.

9. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part II Basic requirements for Active Substances used as Starting Materials. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/document/download/bd537ccf-9271-4230-bca1-2d8cb655fd83_en?filename=2014-08_gmp_part1.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
10. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Part I Basic Requirements for Medicinal Products, Chapter 1, Pharmaceutical Quality System. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en. Pristupljeno: 28.07.2024.
11. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 7 – Manufacture of herbal medicinal products, revision September 2009. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/vol4_an7_2008_09_en_0.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
12. Ghosh D. Quality issues of herbal medicines: internal and external factors. *Int J Complement Alt Med* 2018;11:67-69.
13. Council of Europe. The European Pharmacopeia online 11.3-11.6. Dostupno na: <https://pheur.edqm.eu>. Pristupljeno 28.07.2024.
14. Heinrich M. Quality and safety of herbal medicinal products: regulation and the need for quality assurance along the value chains. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(1):62-66.
15. Senjković R. Osnove oblikovanja lijekova. Školska knjiga; 1994, str. 43-46.
16. Vlietinck A, Pieters L, Apers S. Legal requirements for the quality of herbal substances and herbal preparations for the manufacturing of herbal medicinal products in the European Union. *Planta Med* 2009;75(7):683-688.
17. European Medicines Agency. Guideline on quality of combination herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products, EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-combination-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1. Dostupno na:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-and-herbal-preparations-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
19. European Commission. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF>. Pristupljeno: 28.07.2024.
 20. European Medicines Agency (EMA). Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/41500/2010 Rev.6. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-quality-herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
 21. Bouin A-S, Wierer M. Quality standards of the European Pharmacopoeia. J Ethnopharmacol 2014;158:454-457.
 22. Peschel W, Monedero Alvarez B. Harmonised European standards as a basis for the safe use of herbal medicinal products and their marketing authorisation in European Union member states. Pharm Med 2018;32:275-293.
 23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on manufacture of the finished dosage form, EMA/CHMP/QWP/245074/2015. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-manufacture-finished-dosage-form-revision-1_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024
 24. European Medicines Agency. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations-and->

- herbal-medicinal-productstraditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf.
Pristupljeno: 28.07.2024.
25. Klein-Junior LC, de Souza MR, Viaene J, Bresolin TMB, de Gasper AL, Henriques AT, Heyden YV. Quality control of herbal medicines: From traditional techniques to state-of-the-art approaches. *Planta Med* 2021;87:964-988.
 26. European Medicines Agency. Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/253629/2007). Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-markers-used-quantitative-and-qualitative-analysis-herbal-medicinal-products-and-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
 27. Wang H, Chen Y, Wang L, Liu Q, Yang S, Wang C. Advancing herbal medicine: enhancing product quality and safety through robust quality control practices. *Front Pharmacol* 2023;14:1265178.
 28. European Medicines Agency (EMA). Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1 Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids-pas-including-recommendations-regarding-contamination-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
 29. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on polycyclic aromatic hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products EMA/HMPC/300551/2015 Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-polycyclic-aromatic-hydrocarbons-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
 30. Trumbetić D, Kosalec I. Europska regulativa biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova. *Farm Glas* 2019;75:207-218.
 31. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Content of the dossier for herbal drugs and herbal drug preparations quality evaluation, PA/PH/CEP (02) 6 1R

- Dostupno na: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/cep_content_of_the_dossier_for_herbal_drugs_herbal.pdf
f. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
32. European Medicines Agency. Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier, CHMP/QWP/297/97 Rev 1 corr
Dostupno na: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-07/corrrequirements_for_active_substances_in_the_quality_part_of_the_dossier.pdf.
Pristupljeno: 04.08.2024.
33. European Medicines Agency. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products, EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-ctd-format-preparation-registration-application-traditional-herbal-medicinal-products-revision-2_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
34. Council of Europe. Standard terms. Dostupno na: <https://standardterms.edqm.eu/>.
Pristupljeno: 28. 07. 2024
35. European Medicines Agency (EMA). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2. Dostupno na: [Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf).
Pristupljeno: 28. 07 2024.
36. European Medicines Agency (EMA). Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1,Corr.1 Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-and-data-be-provided-regulatory-submissions-revision-1_en.pdf. Pristupljeno: 28.07.2024.
37. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on start of shelf life of the finished dosage form CHMP/QWP/072/96. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-start-shelf-life-finished-dosage-form-annex-note-guidance-manufacture-finished-dosage-form_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.

38. Cvek J, Medić-Šarić M, Tomić S. Kakvoća biljnog lijeka. Farm Glas 2006;62:187-204.
39. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for elemental impurities, final version adopted on 26 April 2022. Dostupno na: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
40. ICH Harmonised Tripartite Guideline. ICH Q3C (R9) Guideline on impurities: guideline for residual solvents, Current Step 5 5 April 2024. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q3c-r9-guideline-impurities-guideline-residual-solvents-step-5_en.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
41. ICH M7. ICH M7(R2) Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk Step 5 EMA/CHMP/ICH/83812/2013. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5_en.pdf. Pristupljeno 28.07.2024.
42. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures Q2(R2), Final Version Adopted on 1 November 2023. Dostupno na: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf. Pristupljeno: 28. 07. 2024.
43. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2), Current Step 4 version dated 6 February 2003. Dostupno na: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf> Pristupljeno: 28. 07. 2024.
44. HALMED. Davanje odobrenja. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/> Pristupljeno: 04.08.2024.