

Granični biljni proizvodi

KRISTINA JANEKOVIĆ PETRAS¹, JOSIPA CVEK², ZDENKA KALOĐERA³

¹Belupo d.d., 48 000 Koprivnica

²Agencija za lijekove i medicinske proizvode, 10 000 Zagreb

³Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zavod za farmakognoziju, 10 000 Zagreb

UVOD

U razvijenom svijetu u porastu je primjena biljnih proizvoda kao prvi izbor pri samoliječenju i prevenciji bolesti. Mnogi proizvodi koje danas nalazimo na tržištu sadrže sastojke koji se, ovisno o načinu prikazivanja proizvoda i vezanim tvrdnjama, mogu svrstati u skupinu lijekova, hrane, medicinskih proizvoda ili kozmetike. U Hrvatskoj se za navedene proizvode primjenjuje zakonodavstvo Europske unije. Međutim, stvari biljnog podrijetla možemo pronaći i u proizvodima za koje nije uvijek jednostavno odrediti kojoj od navedenih regulatornih skupina pripadaju jer imaju karakteristike najmanje dvije skupine istodobno te ih stoga zovemo graničnim biljnim proizvodima.

Za granične biljne proizvode još uvijek nisu donesena jasna pravila niti su usklađeni stavovi o razvrstavanju u državama članicama EU te je moguće da je isti proizvod u nekoj članici svrstan u lijek, dok se u drugoj nalazi u skupini hrane i slično. Direktiva 2004/27/EC (članak 2.2) prepoznaje mogućnost da proizvod ima karakteristike lijeka, ali ujedno odgovara i definiciji drugih regulatornih skupina zbog čega je potrebno primijeniti zakonske odredbe propisane za registraciju lijeka (stroža kategorizacija proizvoda). Nadalje, prema Direktivi 2001/83/EC svaki proizvod za koji prosječno informirana osoba smatra da ima učinak liječenja ili prevencije bolesti, iako se navedeno možda niti ne ističe, mora se razmatrati kao lijek. Unatoč svemu, danas na tržištu nalazimo u različitim regulatornim skupinama brojne biljne proizvode s istom djelatnom tvari u jednakoj količini, što upućuje da se spomenute direktive (te prateće regulative) još uvijek u potpunosti ne primjenjuju.

Zbog široke primjene, a u interesu zaštite javnog zdravlja zakonskim je rješenjima potrebno posvetiti više pažnje kako bi se poboljšala kakvoća, djelotvornost i sigurnost primjene graničnih biljnih proizvoda. Osim toga, potrošačima bi bili dostupni u potpunosti sigurni i provjereni proizvodi za odobrenu namjenu.

PREGLED REGULATORNIH SKUPINA

Lijekovi

Lijekovi dolaze u različitim farmaceutskim oblicima, uključujući i složene terapijske sustave poput oblika s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem djelatne tvari. Ovisno o bolesti i putu primjene svrha različitih oblika je dovesti djelatnu tvar u područje organizma gdje je potrebno liječenje, a da se istodobno pokušaju izbjeći ili na najmanju moguću mjeru smanjiti negativne posljedice na druge organe ili dijelove tijela.

Osnovne karakteristike lijekova su:

- Interferencija s normalnim fiziološkim funkcijama
- Liječenje ili prevencija bolesti
- Dijagnostička svrha
- Raznolikost farmaceutskih oblika

U većini je slučajeva svrstavanje proizvoda u kategoriju lijeka jednostavno, s obzirom na vrstu djelatne tvari, učinak lijeka, terapijsku indikaciju, kontraindikacije te način na koji se lijek prikazuje. Sve od navedenog regulirano je europskim zakonodavstvom lijekova.

Članak 1 (2) europske Direktive 2001/83/EC (1) donosi dvije definicije lijeka od kojih je jedna vezana uz prikazivanje (*presentation*), dok se druga veže uz učinak lijeka (*function*). Dakle, proizvod se smatra lijekom ukoliko odgovara bilo kojoj od sljedećih definicija:

1. Lijek je svaka tvar ili mješavina tvari namijenjena liječenju ili sprječavanju bolesti kod ljudi;
2. Lijek je svaka tvar ili mješavina tvari koja se može primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem te postavljanja medicinske dijagnoze.

Biljni lijekovi

Pojam biljnog lijeka po svom značenju obuhvaća široki raspon proizvoda, od jednostavnih čajeva, tinktura i kapsula s praškastom biljnom drogom do čvrstih farmaceutskih oblika koji sadržavaju koncentrirane i pročišćene suhe ekstrakte, dobivenih složenim tehnološkim postupcima. **Biljni lijek** je lijek koji sadržava djelatne tvari biljnog podrijetla odnosno jednu ili više biljnih droga/tvari (engl. *herbal drugs/substances*), jedan ili više biljnih pripravaka (engl. *herbal preparations*) ili njihovu mješavinu. **Biljne tvari** (biljne droge prema Ph. Eur.) su cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi i gljive, u osušenom (rjede svježem) obliku te neobrađene izlučine biljaka. **Biljni pripravci** se dobivaju iz biljnih droga usitnjavanjem, ekstrakcijom, fermentacijom, destilacijom i dr. postupcima te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne droge, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine

biljaka (2). Iznimno, podskupina tradicionalnog biljnog lijeka uz biljne tvari/pripravke može sadržavati vitamine i/ili minerale s tim da oni nisu glavni nosioci djelotvornosti već imaju potpornu ulogu (3). **Tradicionalni biljni lijek** (slika 1.) je biljni lijek čiju je sigurnost primjene i djelotvornost moguće prepoznati na temelju njegove tradicionalne uporabe i koji ispunjava određene uvjete vezane uz indikaciju, put primjene, doziranje i sastav (2). Pojam tradicionalan označava da se biljni lijek nalazi u medicinskoj primjeni najmanje 30 godina, uključujući najmanje 15 godina u Europskoj uniji. Direktiva za tradicionalne biljne lijekove omogućava da se biljnim proizvodima s dugotrajnom primjenom omogući pristup tržištu unatoč nedostatku kliničkih podataka o djelotvornosti. Ova podskupina biljnih lijekova po djelovanju ne odgovara definiciji lijeka, ali je lijek po svojoj namjeni te u tom smislu ima dodirne značajke s biljnim dodacima prehrani i kozmetikom. No, za razliku od tih proizvoda kakvoća i sigurnost primjene tradicionalnih biljnih lijekova razmatra se sa stanovišta lijeka čime je osigurana bolja zaštita pacijenta. Indikacija tradicionalnog biljnog lijeka treba biti tradicionalna indikacija, u skladu s njegovim sastavom i namjenom. Budući da ne zahtijeva nadzor liječnika tradicionalni biljni lijek smije se primijeniti kod blažih stanja, a ne kod težih bolesti poput malignih, metaboličkih, psihijatrijskih, kardiovaskularnih i sl. Primjena tradicionalnih biljnih lijekova treba biti u skladu s navedenom dozom i/ili jačinom i registracija je ograničena na pripravke za oralnu primjenu, vanjsku primjenu i inhaliranje (4).



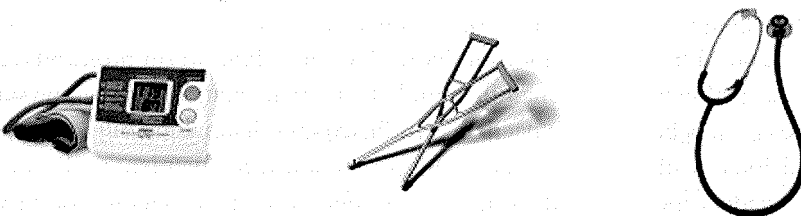
Slika 1. Priprava tradicionalnog kineskog biljnog lijeka u pekinškoj Sveučilišnoj bolnici za tradicionalnu kinesku medicinu

Medicinski proizvodi

Članak 1(2) (a) Direktive 93/42/EEC o medicinskim proizvodima (5) i Zakon o medicinskim proizvodima (NN 76/13) (6), medicinske proizvode (slika 2.) definiraju kao:

»instrument, naprava, uređaj, program, materijal ili drugi proizvod koji se upotrebljava samostalno ili u kombinaciji s programskom podrškom neophodnom za njegovu pravilnu uporabu, a namijenjen je za primjenu kod ljudi radi:

- dijagnosticiranja, sprječavanja, praćenja, liječenja i ublažavanja bolesti,
- dijagnosticiranja, praćenja, liječenja, kontrole, ublažavanja ili otklanjanja tjelesnog oštećenja ili nedostatka,
- ispitivanja, otklanjanja ili nadomještanja ili preinake anatomskih ili fizioloških funkcija organizma,
- kontrole začeća«.



Slika 2. Primjeri medicinskih proizvoda

U prometu smiju biti samo medicinski proizvodi koji ispunjavaju zahtjeve, nose oznaku sukladnosti i upisani su u očevidnik medicinskih proizvoda kao što je propisano u Zakonu (NN 76/13) (6). Medicinski proizvodi moraju biti propisno proizvedeni, postavljeni, održavani i upotrebljavani te ne smiju ugrožavati zdravlje i sigurnost korisnika.

Pri odlučivanju o svrstavanju proizvoda u skupinu medicinskih proizvoda posebno se treba obratiti pažnja na način na koji proizvod postiže svoju osnovnu namjenu. Za medicinske proizvode je značajno da svoj učinak postižu na fizički način (primjerice mehaničkim učinkom, kao fizička barijera, zamjena ili podupiranje uloge nekog organa ili tjelesnih funkcija). Osobito važan čimbenik za svrstavanje u skupinu medicinskih proizvoda su tvrdnje vezane uz način na koji proizvod ostvaruje svoju namjenu.

Potrebno je spomenuti i **kombinirane medicinske proizvode** koji su također regulirani Direktivom o medicinskim proizvodima (7). To su medicinski proizvodi koji u sebi imaju integrirane tvari s određenim učinkom čija je namjena isključivo pomoćna glavnoj naznačenoj namjeni medicinskog proizvoda. Kod takvih se slučajeva uglavnom radi o tvarima koje bi ukoliko bi se samostalno upotrebljavale, odgovarale definiciji lijeka u skladu s opisanom u Direktivi o lijekovima (1).

Hrana i dodaci prehrani

Odredbe o proizvodnji, distribuciji, prezentiranju, nadzoru i zahtjevima kakvoće hrane propisane su Zakonom o hrani (NN 81/13) (8). Istim su zakonom obuhvaćene

dvije podskupine hrane, dodaci prehrani i hrana za posebne prehrambene potrebe (dijetetski proizvodi), koje svoje mjesto nalaze u području prehrane u cilju očuvanja zdravlja.

Dodaci prehrani regulirani su Pravilnikom o dodacima prehrani (9) kojim su preuzete odredbe Direktive 2002/46/EC (10). Dodaci prehrani su pripravnici proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom te sirovina biljnog podrijetla. Svrha im nije liječenje, nego dodatno obogaćenje uobičajene prehrane radi očuvanja zdravlja. Primjenjuju se u obliku čajeva, čajnih mješavina te različitih čvrstih i tekućih farmaceutskih oblika za oralnu primjenu. Kod dodataka prehrani s biljnim tvarima obvezatno je uz hrvatski naziv navesti i latinski naziv biljke te naziv biljnog organa (biljne droge). U hrani i dodacima prehrani ne smiju se upotrebljavati biljne vrste navedene na Listi zabranjenih biljnih vrsta u Prilogu III. Pravilnika (11).

Pokazatelj kakvoće dodataka prehrani je njihova zdravstvena ispravnost koja se od nadležnog laboratorija (u nas najčešće Zavodi za javno zdravstvo) provjerava analizom organoleptičkih svojstava, mikrobiološke čistoće, dopuštene količine aditiva, metala i nemetala, mikotoksina, ostataka pesticida i drugih štetnih tvari. Nekada je analiza zdravstvene ispravnosti bila sastavni dio postupka stavljanja dodatka prehrani na tržište, a sada je obuhvaćena inspekcijskim nadzorom u prometu dodataka prehrani.

Za stavljanje dodatka prehrani na tržište potrebno je proizvod uvrstiti u program monitoringa prema Pravilniku (12). Postupak se provodi pri Ministarstvu zdravlja unutar kojeg djeluje interdisciplinarno *Povjerenstvo za dodatke prehrani*. Ono što dodatke prehrani čini drukčijim od uobičajene hrane su sastojci koji imaju određeni utjecaj na zdravlje. Taj utjecaj navodi se kroz razne tvrdnje (engl. *claims*). Tvrdnja označava svaku poruku ili izjavu, uključujući i slikovno, grafičko ili simboličko predstavljanje u bilo kojem obliku, kojom se izjavljuje, sugerira ili naznačuje da ta hrana ima određena svojstva. Ona je istaknuta na deklaraciji i upućuje da proizvod može biti prehrambeno ili zdravstveno koristan kod određenih stanja organizma. Stoga se tvrdnje dijele na prehrambene i zdravstvene i kao takve su definirane posebnim Zakonom (13). Prehrambene i zdravstvene tvrdnje moraju se temeljiti i potkrijepiti općeprihvaćenim znanstvenim dokazima, a uvjet je da ih prosječni potrošač dobro razumije. Kada se navode zdravstvene tvrdnje obvezna je izjava kojom se ukazuje na važnost uravnotežene i raznovrsne prehrane i zdravog načina života, dok nisu dopuštene one koje sugeriraju da bi zdravlje moglo biti pogoršano ako se ne konzumira ta hrana. Dozvoljene prehrambene i zdravstvene tvrdnje regulirane su Zakonom o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama (13), te Europskim uredbama koje su direktno primjenjive. Primjerice uredba Commission Regulation EU No 432/2012.

Kozmetika

Do ulaska Hrvatske u EU, proizvodi koji su se nalazili na granici između lijeka i kozmetičkog proizvoda bili su razvrstani u posebnu skupinu – kozmetike s posebnom

namjenom. Ulaskom u Europsku uniju, kategorija graničnih proizvoda između kozmetike i medicinskih proizvoda prestaje važiti s obzirom da europsko zakonodavstvo ne poznaje navedenu regulatornu skupinu. Upravo radi toga proizvodi koji su bili razvrstani kao kozmetika s posebnom namjenom morali su se razvrstati u već postojeće i zakonski regulirane kategorije (kozmetički proizvodi, medicinski proizvodi, tradicionalni biljni lijekovi, biocidi i dr.), te prema tome prilagoditi svoju dokumentaciju, kakvoću i prikazivanje. Pri razvrstavanju proizvoda u skupinu kozmetike potrebno je imati na umu priloge za dozvoljene i nedozvoljene tvari Uredbe 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima, te voditi brigu o tome da tvrdnje na proizvodu moraju biti kozmetičke, također u skladu s Uredbom.

Kozmetički proizvodi prema Uredbi 1223/2009 predstavljaju svaku tvar ili pripravak namijenjen za stavljanje u doticaj s različitim vanjskim dijelovima ljudskog tijela (koža, kosa, nokti, usnice i vanjski spolni organi) ili sa zubima i sluznicom usne šupljine.

Svrha kozmetike je isključivo ili pretežito čišćenje, parfimiranje, i/ili zaštita i održavanje u dobrom stanju, mijenjanje njihova izgleda i/ili korekcije tjelesnih mirisa.

Svi distributeri kozmetičkih proizvoda moraju postupiti sukladno članku 13. Uredbe 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima te proizvode preko portala *Cosmetic products notification portal* (CPNP) notificirati elektronskim putem direktno Europskoj komisiji te pri stavljanju na tržište voditi računa da su tvrdnje na proizvodu kozmetičke. U slučaju da proizvođač na tržište stavlja granični proizvod za koji nije siguran u koju bi ga regulatornu skupinu razvrstao, može zatražiti pomoć *Stručnog povjerenstva za granične proizvode* pri Ministarstvu zdravlja koje će na osnovu stručnih znanja i dokumentacije o proizvodu svrstati proizvod u kozmetički ili proizvođača uputiti na tijelo državne uprave koje je nadležno za druge regulatorne skupine proizvoda.

Definicija kozmetičkog proizvoda ne uključuje proizvode koji imaju dokazano djelovanje u smislu pomoći kod određenih zdravstvenih tegoba.

Primjerice, u SAD-u se paste za zube i proizvodi za njegu usne šupljine smatraju bezreceptnim (OTC) lijekovima, a u EU kozmetikom. U Švicarskoj su proizvodi za intimnu njegu tijela regulirani zakonodavstvom o lijekovima, a dopuštene tvari s farmakološkim djelovanjem ograničene su ovisno o mjestu i vremenu djelovanja, a ne o količini. U EU proizvodi za intimnu njegu svrstavaju se u kozmetiku. Granični kozmetički proizvodi u Njemačkoj se često deklariraju kao medicinska kozmetika, ali se ne svrstavaju u lijekove niti medicinske proizvode, već u kozmetiku.

EU zakonodavstvo za kozmetičke proizvode ne ograničava količinu djelatnih tvari biljnog podrijetla, a upravo o njoj nerijetko ovisi definicija i razvrstavanje proizvoda u kozmetičke ili »ljekovite«.

RASPRAVA

Granični biljni proizvodi

Na području proizvoda za samoliječenje osnovni problem predstavlja razvrstavanje onih proizvoda koji se nalaze na granici između lijekova i drugih srodnih regulatornih skupina, poput dodataka prehrani. Iako za svaku pojedinu regulatornu skupinu postoje zasebni zakonski okviri, nije rijetkost da se na tržištu nalaze gotovo identični proizvodi, ali svrstani u dvije različite regulatorne skupine. Navedeno je osobito izraženo kod biljnih proizvoda.

Biljni proizvod se često može naći na granici između lijeka i dodatka prehrani ili između lijeka i kozmetike jer na neki način zadovoljava obje definicije (engl. »border-line product«). Direktiva 2004/27/EEC (članak 2.2.) (14) za takav proizvod propisuje primjenu zakonskih odredbi važećih za registraciju lijeka (14). No, u većini slučajeva je Podnositelj zahtjeva ili proizvođač proizvoda onaj koji odlučuje na koji će način staviti svoj proizvod na tržište te se često zbog nepotpune dokumentacije i visokih troškova za dobivanje Odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne odlučuje svrstati proizvod u kategoriju lijeka.

Danas na tržištu možemo pronaći brojne biljne proizvode koji sadrže istu djelatnu tvar jednake jačine, a registrirani su u različitim regulatornim skupinama, iz čega je vidljivo da se još uvijek u praksi ne primjenjuje Direktiva 2004/27/EC (14).

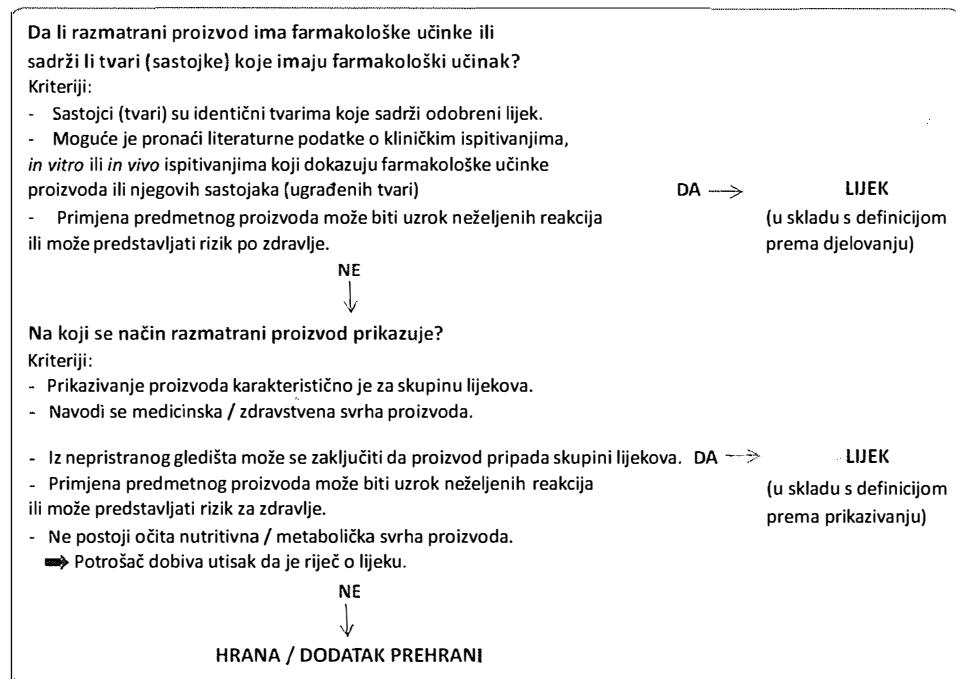
Svjedoci smo nekritičkog zanimanja javnosti za prirodne metode liječenja te »poplave« tržišta različitim »čudotvornim« proizvodima od kojih mnogi dolaze do pacijenta izvan legalnog distribucijskog sustava. U ovakvom okružju izostaje savjetovanje sa zdravstvenim djelatnikom, pripisano svojstvo liječenja ne temelji se na dokazanoj djelotvornosti, upitna je kakvoća i time sigurnost primjene proizvoda, a mogući neželjeni učinci otkriju se tek kada je učinjena šteta prevelika. A ako se i nađu na policama ljekarni, nedostatno je znanje struke da u šarolikoj paleti proizvoda prepoznaju koji od njih doista liječi bolest ili samo služi očuvanju zdravlja, ima li biljni sastojak u flasteru glavnu ili samo potpurnu ulogu, djeluje li proizvod na koži lokalno u svrhu njege ili pokazuje sistemski i farmakološki učinak. Ima li razlike između terapijske indikacije lijeka i zdravstvene tvrdnje dodatka prehrani ili pak specifične namjene kozmetičkog proizvoda?

Proizvodi koji se koriste kao toaletni proizvodi, dezinfekcijska sredstva, hrana i piće ne smatraju se lijekovima i stoga ne moraju biti registrirani u skladu sa Zakonom o lijekovima (2). Dodaci prehrani koji sadrže vitamine, aminokiseline ili minerale regulirani su Zakonom o hrani (NN 81/13) (8) i Pravilnikom o dodacima prehrani (NN 126/13) (9), dok je kozmetika regulirana Zakonom o predmetima opće uporabe (NN 39/13) (15) i Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje (16). I dodaci prehrani i kozmetika u nadležnosti su Ministarstva zdravlja koje donosi konačnu odluku o njihovom stavljanju u promet.

Velik utjecaj na definiranje mjerila razvrstavanja graničnih proizvoda imali su postupci koji su vođeni na Europskom sudu (engl. *European Court of Justice*, ECJ). Rizik za zdravlje ECJ ubraja u jedan od glavnih kriterija koji definiraju proizvod kao lijek. Također, proizvodi za koje je to izričito navedeno ili se preporučuju kao terapijska ili profilaktička sredstva moraju se kategorizirati kao lijekovi (po definiciji »*presentation*«) čak i ako za njih nije dokazan terapijski učinak. Prema Direktivi 2001/83/EC (1) svaki proizvod za koji prosječno informirana osoba smatra da ima učinak u liječenju ili prevenciji bolesti, iako se navedeno možda ni ne ističe, mora se smatrati lijekom. To se također odnosi i na farmaceutski oblik proizvoda, njegovo pakiranje i informacije o proizvodu koje su dostupne javnosti.

Direktiva 2004/27/EC (14) naglašava da se u svim slučajevima u kojima proizvod zadovoljava definiciju lijeka i definiciju neke druge regulatorne skupine, a uzevši u obzir sve njegove karakteristike, primjenjuje stroža kategorizacija proizvoda (kategorija lijeka).

U dokumentu Njemačkog udruženja za regulatorne poslove *Demarcation of herbal borderline products – medicinal products or food supplements* (17) dan je shematski prikaz postupka razvrstavanja graničnog proizvoda između lijeka i dodatka prehrani (slika 3.). Iz prikaza je moguće vidjeti da se za neki proizvod najprije procjenjuje odgovara li on definiciji lijeka prema njegovom djelovanju (*medicinal product by*



Slika 3. Shematski prikaz postupka svrstavanja graničnog proizvoda između lijeka i dodatka prehrani (17)

function). Ako odgovara, svrstava se u skupinu lijeka. Ako se proizvod ne uklapa u navedenu definiciju, potrebno je sagledati odgovara li definiciji lijeka prema njegovom prikazivanju (*medicinal product by presentation*). Ako proizvod ne odgovara niti drugoj definiciji lijeka, proizvod će se svrstati u skupinu dodataka prehrani.

Pojedina nadležna tijela, poput Britanske agencije za lijekove (MHRA), imaju organizacijske cjeline za razvrstavanje graničnih proizvoda, koje se često provodi »od slučaja do slučaja« pri čemu se u obzir uzima i regulatorni status razmatranog proizvoda u drugoj članici EU. Nedostatak je ovakvog pristupa da osobe s različitim profesionalnim iskustvom mogu imati različite poglede te posljedično donijeti različite odluke što je u konačnici vidljivo kroz različiti status istog proizvoda u pojedinim državama EU. Kod donošenja odluke o razvrstavanju proizvoda najvažnije je sagledati zadovoljava li promatrani proizvod kriterije propisane zakonodavstvom za lijekove. Ako se proizvod nalazi na granici između lijeka i neke druge regulatorne skupine, općenito je pravilo primijeniti strožu klasifikaciju.

Europski sud i mjerila razvrstavanja graničnih biljnih proizvoda

Važan utjecaj na definiranje mjerila za razvrstavanje graničnih proizvoda imala su suđenja Europskog suda. Tako su u zakonodavstvo implementirani sljedeći kriteriji: farmakološko djelovanje (svojstva), fiziološki učinak i terapijska svrha. Međutim, još uvijek ne postoji jasna i općeprihvaćena definicija pojma farmakološkog djelovanja i ponekad je teško definirati razliku između fiziološkog i farmakološkog učinka. Nadalje, ostaje otvoreno pitanje jesu li za dokaz terapijskog djelovanja potrebne isključivo kliničke studije jer su za mnoge proizvode dostupni samo laboratorijski testovi ili ispitivanja na životinjskim modelima.

Godine 2009. ECJ donio je odluku prema kojoj je količina djelatnih tvari (doza) glavno mjerilo razlikovanja lijekova od dodataka prehrani. Navedena odluka donesena je nakon dvaju suđenja – »Garlic Judgement« i »Hecht Pharma« (18, 19).

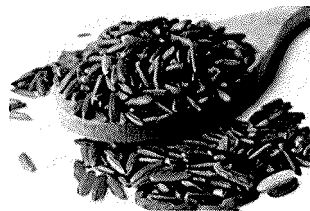
»**Garlic Judgement**« – njemačko regulatorno tijelo za lijekove BfArM razvrstalo je kapsule sa ekstraktom češnjaka (slika 4.) u skupinu lijekova (u skladu s definicijom lijeka prema djelovanju) ne uzimajući u obzir opseg terapijskog djelovanja proizvoda. Europski sud je donio zaključak da se proizvodi koji, bez obzira na sastav, ne utječu značajno na metabolizam niti u strogom smislu ne mijenjaju način na koji metabolizam funkcionira, ne bi trebali svrstati u lijekove prema djelovanju (*medicinal by function*). Istaknuto je da fiziološki učinak nije svojstven samo lijekovima, već je i jedan od kriterija koji se koristi u definiciji dodataka prehrani. Stav ECJ je da se takav proizvod ne može svrstati u skupinu lijekova jer njegovi fiziološki učinci nisu ništa veći od onih koje može izazvati hrana ukoliko se konzumira u



Slika 4. Češnjak ili bijeli luk
(lat. *Allium sativum*)

određenoj količini. Time je ECJ ukazao da je definiciju lijeka prema njegovom djelovanju (*medicinal by function*) potrebno strože interpretirati, osobito ako se u obzir uzme činjenica da dodaci prehrani također imaju pozitivan učinak na zdravlje.

»Hecht-Pharma« – proizvod tvrtke Hecht-Pharma koji je u sastavu sadržavao fermentiranu crvenu rižu na njemačkom se tržištu nalazio kao dodatak prehrani (slika 5.) (19). No, s obzirom na visoku koncentraciju sadržanog monakolina K (tvari slične lovastatinu), otvorilo se pitanje o svrstavanju proizvoda u skupinu lijeka. Nakon što je 2004. izmijenjena definicija lijeka (Direktivom 2004/27/EC (14)), detaljnije je definiran fiziološki učinak (farmakološki, imunološki ili metabolički) te je otvoreno pitanje može li se proizvod smatrati lijekom prema definiciji o djelovanju (*medicinal by function*) iako njegov sastav i doza ne dovode do farmakološkog učinka. Slučaj je u konačnici završio na Europskom sudu gdje je pojašnjena svrha članka 2.2 Direktive 2004/27/EC (14):



Slika 5. Crvena riža
(eng. red yeast rice)

In cases of doubt, where, taking into account all its characteristics, a product may fall within the definition of a 'medicinal product' and within the definition of a product covered by other Community legislation the provisions of this Directive shall apply.

Stav ECJ bio je da se kod proizvoda koji odgovaraju definiciji lijeka prema djelovanju (*medicinal by function*) te ujedno i nekoj drugoj definiciji (osobito dodataka prehrani), ovaj članak može primijeniti samo ako je moguće znanstveno dokazati da je sporni proizvod doista djelotvoran. ECJ je donio zaključak prema kojem se proizvodi s tvarima koje mogu izazvati fiziološki učinak ne mogu automatski svrstavati u lijekove (*medicinal by function*), već se u obzir mora uzeti i doza. Prema tome, proizvod se ne može smatrati lijekom ako njegov sastav, uključujući sastav djelatne tvari ne pomaže u obnavljanju ili ne mijenja fiziološke procese vršeći pritom farmakološki, imunološki ili metabolički učinak.

Sporni proizvod koji sadrži crvenu rižu, prema odluci ECJ, u konačnici je svrstan u dodatak prehrani.

Godine 2011. nakon zahtjeva Europske komisije, EFSA (*European Food Safety Authority* – Europska agencija za sigurnost hrane) je donijela mišljenje o dozvoljenim zdravstvenim tvrdnjama na temelju znanstvenih spoznaja o vezi između monakolina K iz crvene riže i održavanja normalne koncentracije LDL kolesterola u krvi. EFSA smatra da se zdravstvene tvrdnje mogu vezivati samo uz monakolin K, ali ne i za namirnicu, crvenu rižu. Zdravstvene tvrdnje koje su se isticale bile su vezane uz kolesterol i razinu kolesterola / zdravlje srca. Ciljana populacija su općenito odrasle osobe. EFSA je pretpostavila da se kontekst predloženih tvrdnji odnosio na održavanje normalne koncentracije LDL kolesterola u krvi, što je zapravo pozitivan fiziološki učinak.

Pri donošenju mišljenja EFSA je uzela u obzir dvije randomizirane kontrolirane studije kod kojih je ispitivan učinak pripravka crvene riže čija je dnevna doza sadržavala 10 mg monakolina K na koncentraciju LDL kolesterola u krvi u osoba s hiperkolesterolemijom. Studije su pokazale da utvrđene koncentracije monakolina K pokazuju učinak na LDL kolesterol te da monakolin K ima dobro poznati mehanizam djelovanja.

Na temelju navedenih podataka, EFSA je zaključila da postoji veza između unosa monakolina K iz crvene riže i održavanja normalne koncentracije LDL kolesterola u krvi. Da bi se postigao takav učinak EFSA smatra da je svakodnevno potrebno uzimati 10 mg monakolina K iz crvene riže. S obzirom na sličnost monakolina K lovastatinu, za kontraindikacije EFSA se poziva na one koje su navedene u Sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže lovastatin. (20).

Primjeri razvrstavanja graničnih biljnih proizvoda

Niže su navedeni pojedini primjeri graničnih biljnih proizvoda koje možemo pronaći i na hrvatskom tržištu te su ukratko objašnjeni razlozi njihovog svrstavanja u određenu skupinu proizvoda, kao i mogućnosti za njihovu drugačiju klasifikaciju.

Između biljnog lijeka i medicinskog proizvoda

Medicinski proizvodi se od lijekova razlikuju prvenstveno u načinu kojim postižu svoje osnovno djelovanje. Medicinskim proizvodima je svojstveno da djelovanje na ili u ljudskom tijelu postižu fizikalnim putem, dok farmakološki, imunološki ili metabolički mehanizam koji je svojstven lijeku može imati samo potpornu ulogu.

Islandski lišaj (*Lichen islandicus*) (slika 6.) sadrži sluzi i gorke tvari (lihenske kiseline). Posjeduje antimikrobno i protuupalno djelovanje, omekšava sluz kod produktivnog kašlja (sekretolitik) i olakšava iskašljavanje (ekspektorans). Primjenjuje se kao vodeni ekstrakt kod upala ždrijela i kod kašlja. Kao blago gorko sredstvo povoljno djeluje na želučanu sekreciju.

Proizvodi koji sadrže ekstrakt islandskog lišaja u nekim su državama EU svrstani u klasu I medicinskih proizvoda jer prisutni polisaharidi oblažu oštećenu sluznicu dišnog sustava i tako ubrzavaju njen oporavak što je fizikalno djelovanje. No s obzirom da ekstrakt islandskog lišaja sadržava i lihenatne kiseline s antibakterijskom aktivnošću može se zaključiti da proizvod odgovara i definiciji lijeka.

Proizvodi namijenjeni primjeni kod akutne grlobolje s nadraženom sluznicom uz islandski lišaj obično sadrže i benzokain. Islandski lišaj kao droga sa sluzi djeluje zaštitno na sluznicu usne šupljine i ždrijela, dok



Slika 6. Islandski lišaj
(*Lichen islandicus*)

benzokain pomaže u smanjenju daljnje osjetljivosti. No, islandski lišaj može se smatrati djelatnom tvari jer pokazuje farmakološki učinak, uključujući protuupalni, antibakterijski i antivirusni učinak. Benzokain je djelatna tvar s lokalno anestetičkim farmakološkim djelovanjem, a u ovom slučaju namjena mu je smanjenje osjeta boli kod grlobolje.

Iz svega navedenog može se zaključiti da se ne može zanemariti farmakološki učinak islandskog lišaja, a i ukoliko bi se pokušalo prikazati da on samo djeluje kao fizička barijera, benzokain se nikako ne može promatrati kao tvar čija je namjena samo potpora glavnom djelovanju. Prema tome, ovaj proizvod svoje djelovanje postiže preko farmakološkog učinka i stoga ne zadovoljava definiciju medicinskog proizvoda već lijeka.

Između biljnog lijeka i dodatka prehrani

U dokumentu »Demarcation of herbal borderline products – medicinal products or food supplements« izdanom od Njemačkog udruženja za regulatorne poslove *Deutsche Gesellschaft für Regulatorische Angelegenheiten*, (DGRA) (17) navedeno je kako se proizvodi koji sadrže biljne ekstrakte često nalaze u »sivoj« zoni s obzirom da zadovoljavaju i zahtjeve lijekova i zahtjeve dodataka prehrani.

Fitoestrogeni soje

Hormonska terapija estrogenima sve je više pod povećalom jer može uzrokovati ozbiljne nuspojave (moždani udar, srčani udar, kardiovaskularne bolesti, tromboze i rak dojke). Jedna od alternativnih terapija problema u menopauzi (poput navala vrućine) je primjena fitoestrogena (kao što su izoflavoni iz soje) koji imaju sposobnost vezanja na estrogenske receptore. Primijećeno je da žene s područja Azije, u čijoj su prehrani zastupljeni proizvodi fermentirane soje, imaju manje klimakterijskih tegoba od žena u zapadnim zemljama. Stoga je na tržištu sve više proizvoda koji sadrže ekstrakt soje s namjenom smanjenja tegoba menopauze. Nadalje je kod Azijatkinja zamijećena niža pojavnost lomova kostiju zbog osteoporoze, manje kardiovaskularnih bolesti, postmenopauzalnih simptoma te nekih vrsta karcinoma. Prihvaćanjem prehrambenih navika sa zapada navedeni pozitivni zdravstveni učinci više nisu bili toliko izraženi. Upravo zbog takvih podataka, istraživanja su bila usmjerena na soju. Iz brojnih su kliničkih studija proizašli različiti rezultati – neke su pokazale umjereni poboljšanje tegoba koje se javljaju u klimakteriju u usporedbi s placebom, dok druge nisu pokazale učinak fitoestrogena.

Proizvodi koji sadrže fitoestrogene na tržištu se uglavnom nalaze kao dodaci prehrani. Međutim, klasifikacija u kategoriji dodataka prehrani je upitna s obzirom na tanku granicu između stanja koje je potrebno



Slika 7. Soja
(*Glycine max*)

liječiti sintetskim lijekovima i stanja u kojem je dovoljno za ublažavanje tegoba uzimati neki od proizvoda koji sadrži fitoestrogene. Za analizu i raspravu kao primjer naveden je proizvod »Alsifemin Klima Aktiv Kapseln mit Soja-Isoflavonen«. Za procjenu je li razmatrani proizvod dodatak prehrani ili biljni lijek potrebno je sagledati ekstrakt soje.

Način djelovanja:

Soja (slika 7.) sadrži izoflavone, najviše genistein i daidzein u obliku glikozida. Njihova je struktura slična hormonu estradiolu te stoga mogu ući u interakciju s estrogenim receptorima. No, pokazalo se da je aktivnost izoflavona 100–10 000 puta manja od aktivnosti estradiola. Fitoestrogeni mogu izazvati i estrogene i antiestrogene učinak, a konačni će učinak ovisiti o hormonalnom statusu osobe i tkivu kod kojeg se želi postići učinak. Između ostaloga, fitoestrogeni mogu utjecati na enzimatsku aktivnost, iskazivati antioksidativni i antiandrogeni učinak te antitiroidalna svojstva.

Mogući rizici:

Mogući rizici primjene pripravaka soje su pojave alergijskih reakcija. Također, mogući je prokarcinogeni učinak na o estrogenima ovisne tumore, iako se u nekim studijama pojavljuju tvrdnje o protektivnom učinku na o hormonima ovisne tumore. Zbog navedenih kontradiktornih zaključaka dobivenim *in vitro* i u studijama provedenim na životinjama još nije donesena konačna ocjena sigurnosti proizvoda koji sadrže izoflavone te je stoga potrebno izbjegavati njihovu dugotrajnu primjenu.

Prikazivanje proizvoda:

Na proizvodu nisu istaknute nikakve tvrdnje koje bi upućivale na lijek ili ljekovita svojstva proizvoda. No, na nekim se internetskim stranicama uspoređuje učinak izoflavona s učinkom sintetskih estrogena uz pozivanje na kliničke studije, čime se upućuje na ljekovita svojstva djelatne tvari.

Rasprava:

Odluku o svrstavanju proizvoda koji sadrže izoflavone soje nije jednostavno donijeti. S jedne strane, navedeni proizvodi sadrže tvari koje su sastavni dio prehrane, dok je s druge strane klimakterij definiran kao prirodno stanje.

ECJ definira lijek kao svaki proizvod koji mijenja fiziološke funkcije organizma te koji stoga može imati utjecaj na zdravlje općenito, čak i u odsustvu bolesti. Prema toj definiciji za razvrstavanje proizvoda u kategoriju lijeka presuđujući faktor nije namjena liječenja određene bolesti. Svrha proizvoda koji sadrže izoflavone soje je dopuna prehrani u određenom životnom periodu, pa se prema tome svrstavaju u dodatke prehrani. No, vjerojatni farmakološki učinak i rizici po zdravlje te terapija pojedinih tegoba upućuje na potrebu da se takvi proizvodi svrstaju u skupinu lijeka.

Većina proizvoda s ekstraktom soje sadrži 50 mg izoflavona (dnevna doza) što je uobičajena količina u prehranbenim navikama Azijatkinja, ali ne i Europljanki. Stoga

ova činjenica ukazuje da navedena količina izoflavona premašuje prehrambene i fiziološke učinke, barem što se tiče Europe, te bi takvi proizvodi nedvojbeno trebali biti svrstani u skupinu lijekova, a ne dodatka prehrani.

ZAKLJUČAK

Iz svega navedenog može se zaključiti da još uvijek nalazimo određeni proizvod u različitim državama članicama EU registriran u različitim regulatornim skupinama što dovodi do niza problema – nije se moguće osloniti na slobodno kretanje robe unutar EU, farmaceutske tvrtke ne mogu pri registraciji određenog proizvoda koristiti europske postupke međusobnog priznavanja ako neke zemlje ne prihvaćaju status proizvoda u kategoriji lijeka i sl. Nadalje, svrstamo li proizvod koji ima poznato farmakološko djelovanje u hranu ili drugu regulatornu skupinu dostupnu široj populaciji, često bez ograničenja i upozorenja za primjenu, upitna će biti sigurnost primjene takvog proizvoda. Pripisemo li svojstvo liječenja bolesti proizvodu iz skupine koja kroz postupak registracije ne podliježe ocjeni djelotvornosti, dovest ćemo u zabludu pacijenta kojemu će biti uskraćena prikladna i pravodobna terapija uz manje ili veće posljedice po zdravlje.

Jedan od koraka u poboljšanju postojeće situacije napravljen je donošenjem uredbе »Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council on Nutrition and health claims made on foods« u kojem su postavljena jasna pravila vezana uz zdravstvene tvrdnje o proizvodu. Ukoliko proizvođači dodatka prehrani slijede navedenu Uredbu u prikazivanju svojih proizvoda, neće doći u rizik da prijeđu granicu prema definiciji lijeka.

I uz sve navedene mjere, još uvijek postoje proizvodi koji se trebaju zasebno evaluirati. Upravo stoga velika je potreba za donošenjem usklađenog zakonskog okvira za granične proizvode ne razini Europske unije. Zakonodavstvo za granične proizvode omogućilo bi uspostavljanje jednakog prikazivanja proizvoda u svim državama članicama te olakšanu registraciju proizvoda s obzirom da bi ocjena regulatornog tijela jedne države članice mogla biti oslonac ostalim članicama pri donošenju odluke o stavljanju proizvoda u promet. Time bi se tržištu omogućio pristup provjerenim i sigurnim proizvodima za odobrenu namjenu.

Herbal borderline products

by K. Janeković Petras¹, J. Cvek², Z. Kalodera³

Abstract

Given that herbal products can have medical, food (nutritional) and cosmetic purposes, the aim of this paper is to show the complexity of their regulatory classification into groups, and the importance of setting harmonized legal framework. Many

herbal products due to their characteristics belong to various regulatory groups so we consider them to be herbal borderline products. Both at European and national level, there are still no clear standards or equal access to herbal products and their classification is not unambiguous since there is still no harmonized legal framework that would allow the same criteria for herbal borderline products. In this paper the examples of classification for some herbal borderline products are shown: herbal medicine – food supplement, herbal medicine – medical device. Also, this paper points out the importance of implementing a harmonized approach to herbal borderline products, so that all of them are released to the market having proven quality and safety for a presented purpose.

It can be concluded that since a particular herbal product can be found on the EU market registered in various regulatory groups there is a need for adoption of harmonized legal framework for borderline products on European Union level. Harmonized legal framework for borderline products would define common criteria for classification and therefore facilitate the registration of borderline products. Also, only products of acceptable quality, safety and purpose would be available to consumers and patients.

(¹Belupo Inc., Quality Management, 48 000 Koprivnica, Croatia, ²Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, 10 000 Zagreb, Croatia and ³University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Department of Pharmacognosy, 10 000 Zagreb, Croatia)

1. Official Journal of the European Communities: 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. L311/67. Official Journal of the European Communities, 2001.
2. Narodne novine: Zakon o lijekovima. Broj 76/13. Narodne novine, 2013.
3. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf, datum pristupa: 18.09.2012.
4. Official Journal of the European Union: 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. L136/36. Official Journal of the European Union, 2004.
5. European Commission: Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. L169/1. Official Journal of the European Communities, 1993.
6. Narodne novine: Zakon o medicinskim proizvodima. Broj 76/13. Narodne novine, 2013.
7. http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm, datum pristupa: 17.08.2012.
8. Narodne novine: Zakon o hrani. Broj 81/13. Narodne novine, 2013.
9. Narodne novine: Pravilnik o dodacima prehrani. Broj 126/13. Narodne novine, 2013.
10. Official Journal of the European Union: Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. L183/51. Official Journal of the European Union, 2002.

11. Narodne novine: Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno. Broj 160/13. Narodne novine, 2013.
12. Narodne novine: Pravilnik o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodatka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama. Broj 83/2013. Narodne novine. 2013.
13. Narodne novine: Zakon o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima. Broj 39/13. Narodne novine. 2013.
14. Official Journal of the European Union: Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. L136/34. Official Journal of the European Union, 2004.
15. Narodne novine: Zakon o predmetima opće uporabe. Broj 39/13. Narodne novine, 2013.
16. Narodne novine: Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje. Broj 125/09. Narodne novine, 2009.
17. Deutsche Gesellschaft für Regulatorische Angelegenheiten e.V. (DGRA): Demarcation of herbal borderline products – medicinal products or food supplements. DGRA, 2006.
18. Romero MS, Timmermans L. It's the Dosage stupid: The ECJ clarifies the Border between Medicines and Botanical Food Supplements. European Food and Feed Law Review. 2009;3:185–191.
19. <http://www.nortonrose.com/knowledge/publications/20035/borderline-between-foods-and-drugs>. datum pristupa: 18.09.2012.
20. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2304.htm>. datum pristupa: 13.10.2012.

Primljeno 15. siječnja 2014.