

# Kakvoća homeopatskih proizvoda

---

**Cvek, Josipa; Biondić Fučkar; Kosalec, Ivan**

*Source / Izvornik:* **Farmaceutski glasnik, 2012, 68, 151 - 176**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:992592>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



## Kakvoća homeopatskih proizvoda

JOSIPA CVEK<sup>1</sup>, VEDRAN BIONDIĆ FUČKAR<sup>1</sup>, IVAN KOSALEC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Ksaverska cesta 4,  
10 000 Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za mikrobiologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,  
Schrottova 39, 10 000 Zagreb

### UVOD

Homeopatski se proizvodi razlikuju od kemijskih lijekova po svojem sastavu i načinu proizvodnje zbog čijih je posebitosti udovoljavanje propisanim zahtjevima kakvoće daleko složenije. Osim u Europi, porast primjene homeopatskih proizvoda zapažen je i u zemljama južne Azije te Sjeverne i Južne Amerike. Zbog svega je toga za sigurnu primjenu homeopatskih proizvoda njihova kakvoća postala iznimno važna kako za nadležna tijela tako i za proizvođače (1).

Budući da se homeopatski proizvodi općenito primjenjuju u visokom razrjeđenju te nerijetko pojedine sastavnice nije moguće identificirati, uvriježeno je mišljenje da su oni sigurni proizvodi. No, homeopatski se proizvodi pripremaju od polaznih sirovina različitog podrijetla, od kojih neke mogu biti štetne i u visokom razrjeđenju. Primjerice, biljne i životinjske droge mogu sadržavati otrovne spojeve, a sve sirovine ljudskog i životinjskog podrijetla mogući su izvor patogenih mikroorganizama. Ako se prirodni materijal upotrebljava u svježem stanju, postoji mogućnost raspadanja i mikrobiološkog onečišćenja. Biljna sirovina dodatno može biti onečišćena pesticidima i teškim metalima, a sadržaj njenih otrovnih sastavnica znatno se razlikuje ovisno o staništu, sezonskim i drugim čimbenicima iz okoliša. Stoga su brojne tehničke smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) o osiguranju i provjeri kakvoće biljnih lijekova primjenjive i za homeopatske proizvode (2–7). Ponekad se homeopatski proizvodi primjenjuju kao pripravci niskog razrjeđenja ili kao matične tinkture te stoga sadrže molekule koje u biokemijskom smislu mogu biti aktivne. Osim toga, količina polazne sirovine u homeopatskom proizvodu ovisi o primijenjenom postupku proizvodnje pa zanemarivanje prisutnih razlika u načinu pripreme može utjecati na sigurnost primjene proizvoda. Primjer navedenog, prikazan je u tablici 1. gdje su uspoređene monografije za otrovnu biljnu drogu *Aconitum napellus* (plavi jedić)<sup>1</sup> različitih farmakopeja. Pripravak *Aconitum napellus* 1DH (=1X)

<sup>1</sup> biljna vrsta *Aconitum napellus* L., Ranunculaceae

pripremljen prema propisu Njemačke homeopatske farmakopeje (8) udjelom polazne sirovine bliži je matičnoj tinkturi pripravljenoj prema propisu Francuske farmakopeje nego njenom razrjeđenju 1DH (=1X) (9). Monografija Indijske homeopatske farmakopeje (10) ne navodi sadržaj alkaloida u matičnoj tinkturi. Razlog tomu je stav da homeopatski proizvod djeluje kvalitativno na nefiziološkoj razini, a ne kvantitativno ili o dozi ovisno, te stoga manje razlike u količini fiziološki aktivnih alkaloida ne utječu na djelotvornost konačnog proizvoda<sup>2</sup>. U proizvodnji homeopatskih proizvoda primjenjiva su jednaka načela dobre proizvođačke prakse (engl. *Good manufacturing practice*, GMP) kao i za lijekove. Proizvodnji homeopatskih proizvoda svojstvena je posebna oprema te djelatnici osposobljeni za postupanje sa svježim sirovinama sklonim raspadanju, otrovnim materijalom i proizvodima biološkog podrijetla. Nepridržavanje propisanih mjera GMP-a može dovesti do nezgoda, poput pogrešne identifikacije sirovina, unakrsne ili slučajne kontaminacije, koje će nepoželjno utjecati na kakvoću i sigurnost primjene homeopatskog proizvoda.

Upravo su navedeni čimbenici, odnosno kakvoća polaznih sirovina i kakvoća primijenjenog proizvodnog postupka, odlučujući za kakvoću homeopatskih proizvoda (1).

**Tablica 1.** Monografija za *Aconitum napellus* u različitim farmakopejama (1)

Svojstvo	Francuska farmakopeja (PhF)	Njemačka homeopatska farmakopeja (HAB)	Američka homeopatska farmakopeja (HPUS)	Indijska homeopatska farmakopeja (HPI)
Maseni udio alkaloida, izražen kao akonitin, u matičnoj tinkturi	0,02–0,05 %	0,08–0,16 %	0,025–0,075 %	nije navedeno
Omjer matične tinkture i vehikula za pripremu razrjeđenja 1DH=1X	1:9	1:4 (2+8)	1:1	matična tinktura = 1X
Maseni udio matične tinkture u 1DH=1X razrjeđenju	10 %	20 %	100 %	100 %
Dobiveni udio alkaloida, izražen kao akonitin, u 1DH=1X	0,002–0,005 %	0,016–0,032 %	0,025–0,075 %	/

PhF – *Pharmacopoeie Française*; HAB – *Homöopathisches Arzneibuch*; HPUS – *Homeopathic Pharmacopoeia of the United States*; HPI – *Homeopathic Pharmacopoeia of India*; 1DH ili 1X – prvo decimalno razrjeđenje

<sup>2</sup> upravo navedeni stav homeopatije odjeljuje mehanizam djelovanja homeopatskih proizvoda od uvriježene školske molekularne paradigme

## Sastavnice homeopatskog proizvoda

Homeopatski je proizvod pripremljen u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u važećoj farmakopeji, a sadrži jedan ili više homeopatskih pripravaka (11). U okviru ovog rada za homeopatski pripravak rabi se i izraz homeopatska djelatna tvar s istim značenjem. Homeopatska djelatna tvar može biti tekući ili čvrsti homeopatski pripravak, odnosno tekuće ili čvrsto razrjeđenje homeopatskog izvora. Za tekući homeopatski pripravak uvriježeni je izraz razrjeđenje, dok je čvrsti homeopatski pripravak triturat. Naziv homeopatske djelatne tvari najčešće je latinski naziv homeopatskog izvora sa stupnjem razrjeđenja. Primjerice, »Aconitum D3 trituriatio« je čvrsti pripravak izvorno dobiven od matične tinkture svježe cvatuće biljke plavog jedića *Aconitum napellus* L., a »Cinnabaris D3 trituriatio« je čvrsti pripravak izvorno dobiven od sulfidnog minerala cinabarita čiji je sastav najmanje 90 % živinog(II) sulfida.

Homeopatski izvor (engl. *stock*) je tvar ili proizvod koji se upotrebljava za pripremu homeopatske djelatne tvari u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje. Homeopatski je izvor najčešće matična tinktura ili glicerolni macerat od sirovine biljnog, životinjskog ili ljudskog podrijetla, dok je kemijska ili mineralna sirovina ujedno i homeopatski izvor (12).

Matična ili izvorna tinktura (lat. *tinctura materna*) je tekući ekstrakt dobiven djelovanjem otapala na polaznu sirovinu koja je najčešće u svježem, ali može biti i u osušenom stanju. Također se pripremlja miješanjem istisnutih biljnih sokova, sa ili bez dodatka vehikula. Naziv matične tinkture latinski je naziv polazne sirovine prema monografiji važeće farmakopeje, uz oznaku TM prema Francuskoj farmakopeji (fran. *teinture mère*) ili Ø (slovo nordijske abecede koje se u jezikoslovlju koristi kao simbol nule, a u homeopatiji ima jednostavno značenje »bez potenciranja«) prema Njemačkoj homeopatskoj farmakopeji (njem. *Urtinktur* ili »pratinktura«). Ponekad matična tinktura odgovara prvom decimalnom razrjeđenju (oznake D1 ili 1X), najčešće kada je polazna sirovina osušena biljna droga (1). Primjerice, »Turnera diffusa Ø (= D1)« je matična tinktura iz osušenih listova, cvjetova i mladih izdanaka stabljike damijane *Turnera diffusa* Willd. ex Schult. (Passifloraceae) i njenih varijeteta, pripravljena prema postupku Njemačke homeopatske farmakopeje sa 62 % m/m alkoholom u omjeru 1:10 (8). Pri označavanju matične tinkture uz naziv je potrebno navesti oznaku homeopatskog postupka pripreme (primjerice, HAB metoda 4a), volumni udio ekstrakcijskog otapala, omjer polazne sirovine prema tinkturi i uvjete čuvanja (najčešće zaštićeno od svjetla) (12).

Glicerolni macerat je tekući pripravak dobiven od sirovine biljnog, životinjskog ili ljudskog podrijetla primjenom glicerola ili smjese glicerola i etanola odgovarajuće koncentracije ili smjese glicerola i otopine natrijevog klorida odgovarajuće koncentracije (12).

Otapanjem tvari mineralnog ili kemijskog podrijetla u etanolu određene koncentracije ili pročišćenoj vodi dobiva se (matična) otopina koja se zatim dalje razrjeđuje prema homeopatskom postupku proizvodnje (1). Primjerice, »Kalium bichromicum sol. D2« je otopina 1 dijela kalijeveg dikromata u 99 dijelova pročišćene vode (8).

**Polazne sirovine** za pripremu homeopatskih izvora i/ili pripravaka mogu biti prirodnog ili sintetskog podrijetla te obuhvaćaju:

- biljne tvari/droge: cjelovite ili usitnjene biljke, dijelove biljaka, alge, lišajeve, gljive, najčešće u svježem obliku i neobrađene izlučine biljaka;
- mikroorganizme: gljivice, bakterije, viruse i parazite biljaka;
- životinjske tvari: cijele životinje, životinjske organe, zdrava ili bolesna tkiva i ekstrakte (nozode), izlučevine, životinjske stanične linije, toksine, proizvode krvi, parazite;
- ljudski materijal: zdrava tkiva i tekućine, izlučevine, ljudske stanične linije, nozode poput ljudskih lezija/inficiranog materijala i endogene molekule poput hormona;
- mineralne i kemijske tvari.

Sirovine biljnog, životinjskog ili ljudskog podrijetla mogu biti u svježem ili osušenom stanju. Rabi li se svježa ili osušena tvar navedeno je u pojedinačnoj monografiji važeće farmakopeje. U okviru ovog rada, mikroorganizmi, životinjski i ljudski materijal smatraju se polaznim sirovinama biološkog podrijetla. Sirovine dobivene ili obrađene biotehnološkim postupkom (ljudske, životinjske ili biljne stanične linije, mikroorganizmi, genetski modificirani organizmi, proizvodi fermentacije) ujedno su biotehno- loške polazne sirovine.

**Nozode** (grč. *nosos*, bolest) su homeopatski pripravci dobiveni od kulture mikroorganizama, produkata raspadanja životinjskih organa, produkata bolesti ljudi ili životinja te patogenih organizama ili njihovih metabolita. **Sarkode** (grč. *sarx*, tijelo) su homeopatski pripravci dobiveni od tkiva ili izlučevina zdravih životinja (1).

**Vehikul** (lat. *vehiculum*, engl. *diluent*) je tvar koja se upotrebljava za pripremu homeopatskog izvora ili za homeopatski postupak proizvodnje djelatne tvari (potenciranje). To su otapala (pročišćena voda, etanol odgovarajuće koncentracije, glicerol, i dr.) i punila (najčešće laktoza). **Pomoćna tvar** (lat. *excipiens*) u homeopatskoj farmaciji je tvar potrebna za proizvodnju farmaceutskog oblika (nakon postupka potenciranja) poput, primjerice, škroba i magnezijevog stearata za izradbu tablete (1).

### Homeopatski postupak proizvodnje

Biljne droge za homeopatske pripravke dobivaju se uzgojem biljke ili skupljanjem samoniklog bilja u prirodi. Odgovarajući uvjeti uzgoja, skupljanja ili sabiranja, razvrstavanja, sušenja, usitnjavanja i čuvanja osnovni su preduvjet za kakvoću biljne sirovine. Biljni materijal ne smije biti onečišćen zemljom, prašinom i drugim onečišćenjima poput insekata i životinja niti smije pokazivati znakove raspadanja. Kod primjene postupaka za uklanjanje onečišćenja, sastavnice biljke moraju ostati očuvane, dok je



prisutnost ostataka primjenjenih štetnih sredstava u biljnom materijalu potrebno izbjeći. Primjena plina etilen-oksida kao fumigacijskog sredstva za uklanjanje štetočina je zabranjena. Svježa biljna droga obrađuje se neposredno nakon sabiranja ili se zbog potrebe prijevoza do mjesta obrade može prethodno zamrznuti ili čuvati u etanolu prikladne koncentracije koji će se upotrebljavati za daljnju obradu. Količina etanola za čuvanje mora se uzeti u obzir pri izračunu količine etanola za obradu biljne droge (12). Potrebno je poduzeti sve mjere da bi mikrobiološka čistoća homeopatskih pripravaka s jednom ili više biljnih droga odgovarala zahtjevima propisanim Europskom farmakopejom za mikrobiološku čistoću nesterilnih farmaceutskih pripravaka (13).

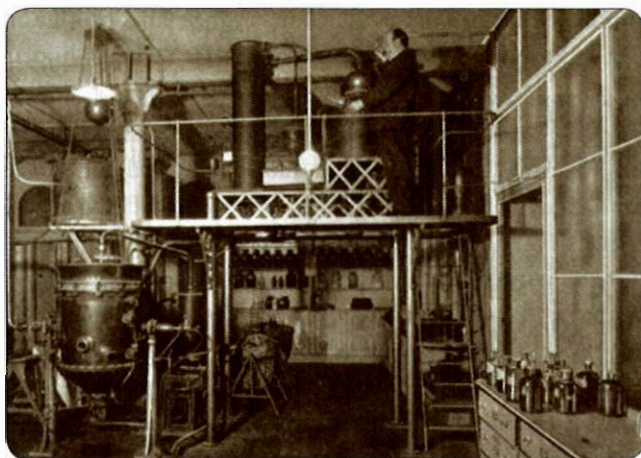
Za polazne sirovine životinjskog ili ljudskog podrijetla potrebno je poduzeti prikladne mjere kojima se smanjuje opasnost onečišćenja homeopatskih pripravaka zaraznim (infektivnim) tvarima (14). Primjerice, ljudski materijal poput ekstrakta hipofize ili jetre može biti zaražen bakterijama, virusima ili prijenosnicima Creutzfeldt-Jacobove bolesti. Sam postupak razrjeđivanja nije dovoljan za uklanjanje navedenih patogena. Stoga se u proizvodnji homeopatskih proizvoda biološkog podrijetla provode validirani postupci uklanjanja ili inaktivacije zaraznih tvari (filtracija, pasterizacija, sterilizacija, precipitacija), a biološki materijal mora odgovarati određenim zahtjevima poput onih propisanih monografijom Ph. Eur. za proizvode s rizikom od prijenosne spongiformne encefalopatije životinja (engl. *Transmissible spongiform encephalopathy*, TSE) (15). Ako je primjenjivo, životinje i njihova tkiva moraju odgovarati zdravstvenim zahtjevima za životinje za ljudsku prehranu. Pri odabiru životinjske sirovine prednost treba dati mlađim životinjama i životinjskim vrstama koje nisu pogođene bolešću TSE. Kod sirovina ljudskog porijekla potrebno je slijediti preporuke za donatore ljudske krvi i doniranu krv (16).

Sa životinjama se postupa u skladu s trenutno važećim odredbama o zaštiti životinja. Niže životinje (beskralješnjaci) se žrtvuju neposredno prije obrade uranjanjem u jednaku količinu etanola 94 % *m/m* ili gušenjem ugljičnim dioksidom u zatvorenom spremniku. Više životinje se anesteziraju eterom ili kloroformom. Toplokrvne životinje i dijelovi njihova tijela obrađuju se odmah nakon žrtvovanja (8).

Polazne sirovine za pripravu nozoda prethodno se steriliziraju u autoklavu zasićenom parom 20 minuta pri temperaturi 133 °C, a po potrebi se prije sterilizacije suspendiraju u glicerolu (8). Prije daljnje obrade sterilizirani materijal mora odgovarati zahtjevima Europske farmakopeje za sterilnost (17).

Matične tinkture se pripremaju maceracijom, perkolacijom, digestijom, fermentacijom, kao infuzi (oparci) i dekokti (uvarci) ili prema propisu pojedinačne monografije važeće farmakopeje, najčešće s etanolom odgovarajuće koncentracije (slika 1.). Pri tome se rabi točno određeni omjer polazne sirovine i otapala, uzimajući u obzir sadržaj vlage u sirovini. Ponekad se polazna sirovina za pripravu matične tinkture obrađuje prije ekstrakcije. Kod pripreme maceracijom, polazna se sirovina usitni do prikladne veličine i ekstrahira propisanim ekstrakcijskim postupkom s propisanim ekstrakcijskim

otapalom u zatvorenoj posudi, obično 10 do 30 dana, ako nije drugačije propisano. Ostatak se zatim odvaja od dobivenog macerata i po potrebi protiskuje pri čemu se istisnuta tekućina dodaje osnovnom maceratu. Ako je potrebno, provodi se podešavanje sadržaja glavnih sastavnica dodatkom ekstrakcijskog otapala odgovarajuće koncentracije ili druge matične tinkture iste polazne sirovine. Dobivene tinkture su bistre otopine uz moguću pojavu nešto taloga stajanjem (12).



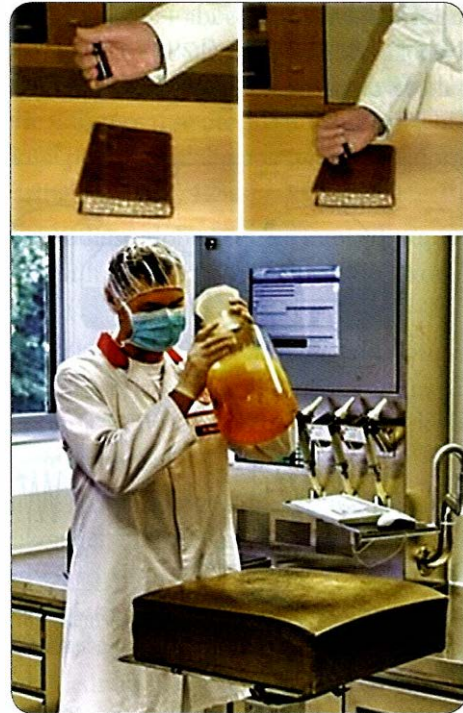
**Slika 1.** Pogon za destilaciju središnje homeopatske ljekarne »Dr Willmar Schwabe, Leipzig«, krajem 19. stoljeća (18)

Razrjeđenja i triturati pojedinih koncentracija pripravlja se od homeopatskog izvora ili pripravka prethodne (više) koncentracije različitim homeopatskim postupcima važeće farmakopeje, koji uključuju potenciranje. **Potenciranje** (lat. *potentia*, *potens*, moćan) je postupak uzastopnog razrjeđivanja tekućeg izvora/pripravka s tekućim vehikulom popraćen ritmičkim protresanjem (**sukusija**; lat. *succutio*, *succutere*, protresti), ili postupak uzastopnog razrjeđivanja čvrstog izvora/pripravka s čvrstim vehikulom uz miješanje/sitnjenje (**trituriranje**; lat. *trituro*, *triturare*, drobiti), ili kombinacija oba navedena postupka (12). Budući da se navedenim postupcima koncentracija homeopatskog izvora smanjuje, za potenciranje se upotrebljava i izraz **razrjeđivanje**. Prema načelu homeopatije potenciranje je postupak kojim se razvija djelotvornost homeopatskog proizvoda u dinamičkom, energetskom obliku pa se rabi i izraz **dinamizacija** (grč. *dýnamis*, sila, snaga) (1). Koraci potenciranja najčešće se provode u jednoj od sljedećih logaritamskih skala razrjeđenja:

- decimalnoj od 1 dijela homeopatskog izvora i 9 dijelova vehikula (razrjeđenje omjera 1:10), označenoj s D (grč. deka, deset) ili DH u kontinentalnoj Europi te s X (rimski broj deset);
- centezimalnoj od 1 dijela homeopatskog izvora i 99 dijelova vehikula (razrjeđenje omjera 1:100), označenoj sa C (lat. centum, sto) ili CH.

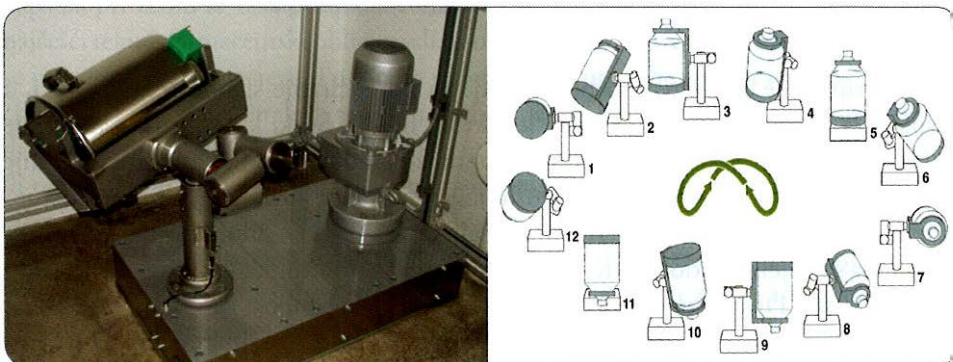
Ako nije drukčije propisano, izraz »dio/dijelovi« odnosi se na »maseni dio/dijelove« (12). **Stupanj razrjeđenja** ili **potencija** označava se brojem provedenih koraka potenciranja i slovom primijenjene skale razrjeđenja. Primjerice, stupanj D3 (3DH, 3X) označava 3 decimalna koraka potenciranja, a C3 (3CH, 3C) označava 3 centezimalna koraka potenciranja.

Sukusija ili snažno potresanje tekućih pripravka provodi se ručno (obično pokretima desne ruke gore-dolje uz udar o lijevi dlan ili čvrstu, ali elastičnu podlogu; (slika 2.) ili mehanički (slika 3.), najmanje deset puta nakon svakog razrjeđivanja (8). Za ručnu sukusiju koristi se staklena bočica ili boca (volumena 10 ml do 10 litara), a za mehaničku sukusiju posuda od nehrđajućeg čelika volumena i do 500 litara. Pri pripravi razrjeđenja radi sukusije gornja se trećina posude ostavi praznom.



**Slika 2.** Ručna sukusija ili ritmičko potresanje homeopatskog razrjeđenja

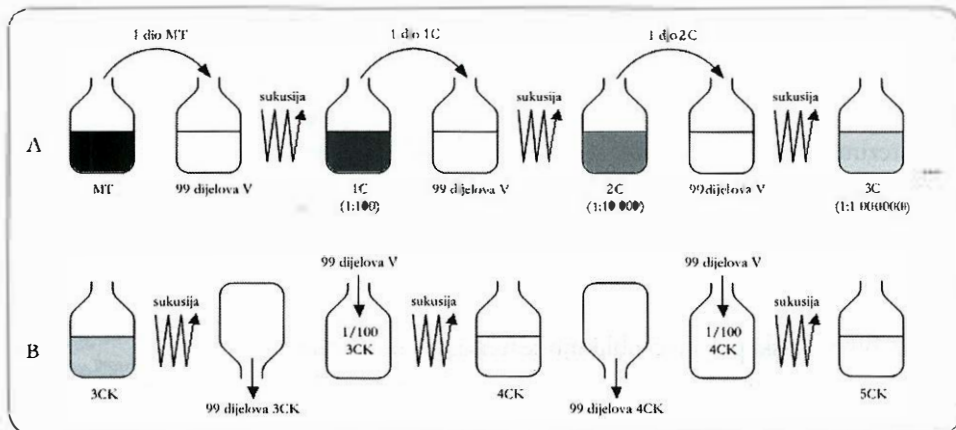
U pravilu se za pripravu svake potencije rabi zasebna posuda što je poznato kao Hahnemannova metoda razrjeđivanja ili »metoda više posuda« (engl. *multi-flask method*) oznake **H** (8). Kod centezimalnog potenciranja moguće je primijeniti i »metodu jedne posude« (engl. *single-flask method*) kada se pri uzastopnom razrjeđivanju



**Slika 3.** Mehanička sukusija homeopatskog razrjeđenja u posudi od nehrđajućeg čelika čiji su pokreti frekvencijom i jačinom usporedivi s ljudskom rukom (ljubaznošću dr. Monike Teusch iz tvrtke Phönix Laboratorium GmbH, Bondorf, Njemačka)



upotrebljava ista posuda (slika 4. i 5.). Tu je metodu uveo ruski homeopat Semen Nikolajevič Korsakov (1787.–1853.) u prvoj polovini 19. stoljeća te se stoga zove Korsakova centezimalna metoda, a tako dobivena potencija označava se sa **CK** ili **K** (1).



**Slika 4.** Postupak potenciranja »metodom više posuda« (A) i »metodom jedne posude« (B); MT – matična tinktura, V – vehikul, C – centezimalno razrjeđenje, CK – Korsakovo centezimalno razrjeđenje



**Slika 5.** Automatizirana Korsakova metoda potenciranja primjenom stlačenog zraka: punjenje bočica i priprava razrjeđenja u omjeru 1:99 (a), deset snažnih potresanja o čvrstu podlogu (b), pražnjenje 99 % sadržaja bočice (c) nakon čega slijedi ponavljanje cijeloga postupka

Trituriranje se uglavnom primjenjuje za potenciranje slabo topljivih tvari, a vehikul za pripremu triturata obično je laktoza hidrat. Svaki korak trituiranja traje najmanje jedan sat, jer se sastoji od tri faze u trajanju od 20 minuta. Ručno trituiranje provodi se u porculanskom tarioniku miješanjem jedne trećine vehikula s čvrstom sirovinom/pripravkom tijekom 6 minuta nakon čega slijedi 4 minuta struganja smjese špatulom sa stijenki tarionika te ponavljanje cijeloga postupka u ukupnom trajanju od 20 minuta. Drugi i treći dio vehikula postupno se primiješa kao što je prethodno opisano. Mase veće od 1 kg trituriraju se mehanički u uređaju (trituratoru) koji svojom izvedbom oponaša ručni postupak. U prvom decimalnom ili centezimalnom razrjeđenju veličina čestica homeopatskog izvora mora biti manja ili jednaka 100  $\mu\text{m}$ , što ovisi o jačini trituiranja. Triturati se također pripremaju iz matičnih tinktura, otopina,

tekućih smjesa i njihovih razrjeđenja postupnim umiješavanjem u čvrsti vehikul. Dobi-vena vlažna smjesa blago se osuši, po potrebi usitni i prosije te zatim triturira do određenog homogenog razrjeđenja kao što je prethodno opisano. Triturati određenog stupnja razrjeđenja (od najmanje D4 do najviše C6) mogu se otopiti u tekućem vehikulu u omjeru 1:10 ili 1:100 te se dobiveni tekući pripravak dalje potencira sukusijom s tekućim vehikulom prema propisu važeće farmakopeje (8, 12).

U homeopatskoj proizvodnji također se provodi istodobno potenciranje ili **supotenciranje** smjese jednakih dijelova dva ili više čvrstih ili tekućih homeopatskih izvora/ pripravaka u jednom ili više koraka razrjeđivanja (12).

Potencije oznaka LM (rimski brojevi 50 i 1000) ili Q (lat. *quingquaginta mille*, pedeset tisuća) proizvode se posebnim postupkom razrjeđivanja. Homeopatski izvor je otopina 1 dijela C3 triturata u 500 dijelova vehikula (voda : alkohol = 4 : 1), koja se zatim razrjeđuje u omjeru 1:100 uz potresanje sto puta (19).

Homeopatski pripravci oblikuju se u različite farmaceutske oblike koji su većinom opisani općim monografijama Europske farmakopeje. Globule (pilule ili pelete, ovisno o veličini) i tablete za homeopatsku primjenu čvrsti su oblici dobiveni od saharoze, laktoze ili drugih prikladnih pomoćnih tvari, namijenjeni za uporabu kroz usta ili pod jezik (sublingvalno). Globule su kuglastog oblika, a uglavnom se izrađuju natapanjem (lat. *impraegnare*) prethodno oblikovanih globula s jednim ili više tekućih homeopatskih pripravaka (razrjeđenjem ili izravno s matičnom tinkturom) te prirodnim sušenjem. Tablete se izrađuju komprimiranjem jednog ili više triturata s pomoćnim tvarima ili natapanjem prethodno oblikovanih tableta s jednim ili više tekućih homeopatskih pripravaka (12). Uz saharozu i laktozu, pomoćne tvari za izradbu tablete su škrob u udjelu do 10 %, magnezijev stearat u udjelu do 7,5 % i bezvodni koloidni silicijev dioksid u udjelu do 3 %. Ukoliko izradba tablete uključuje fazu granulacije, kao tekućina za granulaciju upotrebljava se zasićena otopina laktoze hidrata, škrobna pasta ili etanol prikladne koncentracije. Triturati se mogu primijeniti i u obliku tvrdih kapsula pri čemu se rabi bezbojna želatinska kapsula (8). U homeopatskoj primjeni najčešći tekući farmaceutski oblici su alkoholne otopine ili oralne tekućine (1). Također se primjenjuju tekući sterilni oblici za parenteralnu uporabu, poput otopine za injekciju. Pri izradbi parenteralnih oblika u posljednja dva koraka decimalnog potenciranja ili u zadnjem koraku centezimalnog potenciranja kao vehikul se rabi voda za injekcije ili otopina izotonizirajuće tvari (obično natrijev klorid) u vodi za injekcije. Za potenciranje u vodi slabo topljivih tvari može se rabiti vehikul s 85 %-tnim glicerolom u udjelu do 30 %. Parenteralni oblici opremaju se u jednodozne staklene ampule, a za veterinarsku primjenu i u višedozne staklene bočice. Kapi za oči i nos su vodena razrjeđenja s udjelom ostatnog etanola do najviše 1 %. Kapi za oči izrađuju se kao što je opisano za parenteralne oblike, dok se za izradbu kapi za nos umjesto vode za injekcije rabi pročišćena voda. Uz tinkture za vanjsku uporabu primjenjuju se i uljni pripravci za kožu, izrađeni najčešće od biljne sirovine (primjerice, eteričnog ulja) te

biljnog ulja kao vehikula (rafinirano kikirikijevo i sezamovo ulje, djevičansko maslinovo ulje) (8).

Sve faze proizvodnog postupka provode se u uređajima od inertnog materijala i uz izbjegavanje gubitka isparavanjem, porasta temperature i izlaganja izravnom sunčevom svjetlu. U pravilu nije dopušteno dodavanje boja, korigensa mirisa i okusa te tvari za povećanje viskoznosti koje su jedino dozvoljene u proizvodnji homeopatskih masti. Dodatak konzervansa dopušten je jedino ako je tako propisano određenim postupkom proizvodnje u važećoj farmakopeji, primjerice za izradbu emulzija ulje-u-vodi (8).

### Dokumentacija o kakvoći homeopatskog proizvoda

Sastavni dio zahtjeva za davanje odobrenja ili registraciju homeopatskog proizvoda je dokumentacija o kakvoći homeopatske djelatne tvari i gotovog homeopatskog proizvoda, odnosno Modul 3 zajedničkog tehničkog dokumenta (20). Zajednički tehnički dokument ili CTD (engl. *Common Technical Document*) je usklađeni oblik tehničkog prikaza podataka o kakvoći, sigurnosti i djelotvornosti lijeka za njegovo stavljanje u promet u državama Europske unije (EU), Sjedinjenim Američkim Državama i Japanu. Zakonodavna tijela i predstavnici proizvođača lijekova navedenih zemalja dogovorili su oblik CTD-a posredstvom »Međunarodne konferencije za usklađivanje tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu primjenu« (engl. *International conference of harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*, ICH) te on postaje obavezan od srpnja 2003. godine (21).

Pri kreiranju sadržaja dokumentacije o kakvoći homeopatskog proizvoda uputno je slijediti smjernice Radne grupe za homeopatske lijekove (engl. *Homeopathic Medicinal Product Working Group*, HMPWG), ali i smjernice ICH i Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) koje opisuju opća načela kakvoće kemijskih (22, 23), biljnih (24, 25, 26) i biotehnoloških/bioloških lijekova (27, 28, 29) te su ovisno o prirodi homeopatskog izvora na odgovarajući način primjenjive i za homeopatski proizvod.

Homeopatski proizvod može sadržavati više homeopatskih djelatnih tvari kao i kombinaciju djelatnih tvari biološkog, kemijskog i biljnog podrijetla. Nadalje, djelatna tvar može biti ili homeopatski izvor ili njegovo razrijeđenje, a homeopatski izvor može biti obrađena ili neobrađena polazna sirovina. Osim toga, gotov homeopatski proizvod može biti i sama homeopatska djelatna tvar u pakovanju za primjenu. Zbog navedenih posebnosti, radna grupa HMPWG pripremila je nacrt dokumentacije o kakvoći homeopatskih proizvoda (30) koji se temelji na posebnim propisima za sadržaj Modula 3 za tu skupinu proizvoda opisanih u Dodatku I Direktive 2003/63/EC (31). Podaci o kakvoći polaznih sirovina, homeopatskih izvora, međuproizvoda do konačnih razrjeđenja i triturata moraju se priložiti u dijelu Modul 3.2.S, a podaci o kakvoći gotovog homeopatskog proizvoda u dijelu Modul 3.2.P.

**Modul 3.2.S** obuhvaća opće podatke (nazivlje, strukturu, opća svojstva), podatke o proizvodnji, karakterizaciji, provjeri kakvoće, poredbenim tvarima za provjeru kakvoće, spremniku i stabilnosti homeopatske djelatne tvari. Latinski naziv homeopatskog izvora mora biti usklađen s latinskim naslovom monografije u Europskoj farmakopeji ili, u odsutnosti iste, u farmakopeji države članice EU. Ako je primjenjivo, navode se i tradicionalni/uvriježeni nazivi koji se koriste u pojedinoj državi članici. Za homeopatske izvore biljnog podrijetla potrebno je navesti znanstveni naziv biljke (rod, vrsta, podvrsta i autor) i kemotip (ako je primjenjivo), stanje (svježa ili osušena) i dio biljke, druge nazive (sinonime, homeopatske nazive) te opis uporabljenih vehikula. Također je potrebno opisati farmakološki djelatne i toksične sastavnice ili marker spojeve. Za sirovine biološkog podrijetla navodi se znanstveni naziv životinje (rod, vrsta), tkiva, tekućine, organa ili dijela organa i drugi nazivi. Ako je primjenjivo, potrebno je navesti podatke o fizičkom i/ili anatomskom i histološkom stanju biološkog materijala. Za mineralne ili kemijske tvari navodi se međunarodni nezaštićeni naziv (engl. *International non-proprietary name*, INN) te drugi primjenjivi nazivi. Također se navodi fizički oblik, molekulska i strukturna formula te relativna molekulska masa.

U podacima o proizvodnji potrebno je navesti naziv, adresu i odgovornost svih proizvođača (uključujući suradne) homeopatskih izvora, razrjeđenja i/ili triturata te svakog predloženog mjesta sabiranja, proizvodnje i provjere kakvoće. Potrebno je u cijelosti opisati svaku fazu proizvodnje od polazne sirovine do konačnog razrjeđenja koje se ugrađuje u gotov proizvod. Koraci razrjeđivanja moraju biti u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u odgovarajućoj monografiji Europske farmakopeje ili, u odsutnosti iste, u farmakopeji države članice EU. Opis proizvodnje mora uključiti količinu polaznih sirovina, vehikula i reagensa, dijagram tijeka proizvodnje te parametre kojima se provjeravaju kritične faze proizvodnje radi postizanja konzistentnosti proizvodnog postupka. Iz opisa proizvodnje mora biti vidljiv način obrade polazne sirovine (primjerice, maceracija ili perkolacija), primijenjeni sustav potenciranja (decimalni, Hahnemannov, Korsakov i slično) i farmakopejska metoda pripreme, broj sukusija tijekom svakog koraka potenciranja, vrijeme trituiranja, i dr. Također je potrebno opisati primjenu posebnih mjera opreza vezanih uz svjetlo, temperaturu, vlagu i različita onečišćenja. Za sirovine biljnog podrijetla dodatno je potrebno priložiti opis staništa (nalazišta), uzgoja, skupljanja, tretiranja prije i nakon skupljanja, obrade i uvjeta čuvanja. Za sirovine životinjskog podrijetla potrebno je navesti dob i zdravstveno stanje životinje, opis mjesta ulova životinje u divljini, opis uzgoja i prehrane životinje, metodu cijepjenja s opisom antigena, uvjete klanja i disekcije (rasijecanja) životinje; veličinu organa, tkiva i tekućina; podrijetlo, način nabave, tretiranja, prijenosa i čuvanja organa, kulture mikroorganizama ili seruma te ocjenu rizika od infektivnosti. Za sirovine ljudskog podrijetla potrebno je navesti podrijetlo donacije, opis biološke tekućine, tkiva i stanica, volumen uzorka, način skupljanja, prijenosa i čuvanja te ocjenu rizika od infektivnosti. Za mineralne ili



kemijske tvari potrebno je navesti podatke o geografskom podrijetlu, sintezi ili dobivanju te postupku pročišćavanja od mogućih onečišćenja (teški metali i druge toksične sastavnice).

Unutar karakterizacije homeopatske djelatne tvari potrebno je, ukoliko je primjenjivo, priložiti podatke o potvrdi strukture (primjerice, temeljem spektralne analize), fitokemijskim karakteristikama, biološkoj aktivnosti i onečišćenjima (razgradni produkti, strane primjese, pesticidi, i slično) uz opis metoda analize.

Kakvoća polaznih sirovina, homeopatskih izvora i konačnih razrjeđenja/triturata ocjenjuje se na osnovu rezultata ispitivanja niza parametara propisanih njihovim zahtjevom kakvoće. Predložena ispitivanja za provjeru kakvoće moraju se prikladno obrazložiti. Kadgod je to moguće, zahtjev kakvoće se mora temeljiti na propisima Europske farmakopeje opisanima u pojedinačnim i općim monografijama te općim poglavljima, a u njihovoj odsutnosti primjenjive su i monografije drugih važećih farmakopeja država EU. Ako je primjenjivo, potrebno je provesti određivanje sadržaja prisutnih glavnih i/ili toksičnih sastavnica te ispitivanje onečišćenja (mikroorganizmi i njihovi toksini, metali, ostaci pesticida, razgradni produkti). Analitički postupci za provjeru kakvoće polaznih sirovina, homeopatskih izvora i konačnih razrjeđenja moraju biti opisani uz podatke o provedenoj validaciji (30). Primjer zahtjeva za provjeru kakvoće sirovine biljnog porijekla prikazan je u tablici 2.

**Tablica 2.** Parametri kakvoće biljne sirovine za pripremu homeopatskog proizvoda

<b>Identifikacija polazne sirovine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– znanstveni naziv biljke</li> <li>– razvojni stadij biljke</li> <li>– rabljeni dio biljke</li> <li>– mjesto uzgoja ili nalazište</li> <li>– usporedba makroskopskih i mikroskopskih karakteristika s ilustriranim opisom autentične vrste</li> <li>– analitička identifikacija i određivanje marker spojeva (ako je primjenjivo)</li> </ul>
<b>Određivanje graničnih vrijednosti (»limit« ispitivanja)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pesticidi</li> <li>– teški metali (olovo, živa, arsen i kadmij)</li> <li>– gljivice, bakterije, mikotoksini (aflatoksini)</li> <li>– druga onečišćenja kao, primjerice, posljedica primjenjenog postupka dekontaminacije (radiolitički produkti ionizirajućeg zračenja i slično)</li> </ul>
<b>Dodatna ispitivanja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– strane primjese (zemlja, insekti, životinje, drugi dijelovi biljke i slično)</li> <li>– ukupni pepeo</li> <li>– sadržaj vode</li> <li>– broj gorčine</li> <li>– gubitak sušenjem</li> <li>– radioaktivno onečišćenje</li> </ul>

Prikladnost spremnika za čuvanje i prijenos homeopatskog izvora može biti potvrđena zahtjevom kakvoće spremnika i podacima o stabilnosti homeopatskog izvora. U slučaju njihova čuvanja, potrebno je opisati i spremnik polazne sirovine, među-proizvoda i konačnog razrjeđenja/triturata.

Za polazne sirovine koje ne ulaze u postupak obrade odmah nakon provjere njihove kakvoće potrebno je priložiti podatke o stabilnosti ili razdoblju do ponovnog ispitivanja (poznatijeg kao period retestiranja). Ispitivanje stabilnosti homeopatskog izvora nije potrebno provesti ako se kakvoća homeopatskog izvora provjerava prema monografiji važeće farmakopeje neposredno prije daljnje obrade, uz poznati vremenski razmak između proizvodnje izvora i daljnje obrade. Podaci o stabilnosti homeopatskog izvora uglavnom su prenosivi na njegova razrjeđenja/triturate, ako se ne čuvaju dulje od homeopatskog izvora ili odmah ulaze u proizvodnju gotovog proizvoda. Pri ispitivanju stabilnosti prate se parametri podložni promjeni tijekom čuvanja (primjerice, analiza »otiska prsta« kromatografskim tehnikama), a izostavljanje određivanja sadržaja mora biti opravdano (30).

**Modul 3.2.P** mora sadržavati opis i sastav homeopatskog proizvoda, podatke o farmaceutskom razvoju formulacije, proizvodnom postupku, provjeri kakvoće pomoćnih tvari i gotovog homeopatskog proizvoda, korištenim poredbenim tvarima za provjeru kakvoće, spremniku i stabilnosti homeopatskog proizvoda.

Za provjeru kakvoće gotovog homeopatskog proizvoda primjenjivi su opći zahtjevi monografija Europske farmakopeje za pojedine farmaceutske oblike (primjerice, ujednačenost mase, tvrdoća, rastročljivost i raspadljivost za tablete). Zahtjevom kakvoće homeopatskog proizvoda potrebno je propisati identifikaciju i određivanje sadržaja sastavnica od toksikološkog značenja. Ako zbog visokog razrjeđenja navedena ispitivanja nije moguće provesti, kakvoću homeopatskog proizvoda treba potvrditi cjelovitom validacijom postupka proizvodnje kao i postupaka razrjeđivanja. Također je potrebno propisati ispitivanje prisutnosti ostatnih otapala, reagensa ili drugih onečišćenja iz postupka proizvodnje. Analitički postupci za provjeru kakvoće homeopatskog proizvoda moraju biti detaljno opisani da bi se u slučaju potrebe mogli provesti u ovlaštenom laboratoriju (30). Kakvoća vehikula i pomoćnih tvari mora biti u skladu s monografijom važeće farmakopeje ili drugim službeno priznatim dokumentima (1).

Ispitivanje stabilnosti homeopatskih proizvoda u osnovi podliježe istim zahtjevima opisanima u »Smjernici o ispitivanju stabilnosti djelatnih tvari i gotovih lijekova« (32). Zbog posebitosti sastava homeopatskih proizvoda moguća su odstupanja od navedene smjernice, uz odgovarajuće obrazloženje. Namjera ispitivanja stabilnosti je dobivanje podataka o promjeni kakvoće gotovog proizvoda tijekom određenog vremena pod utjecajem vanjskih faktora (temperature, vlage, svjetla) te utvrđivanje roka valjanosti i uvjeta čuvanja. Postupak ispitivanja stabilnosti gotovog proizvoda temelji se na podacima o ponašanju i svojstvima djelatne tvari i farmaceutskog oblika. Stoga se pri ispitivanju stabilnosti homeopatskog proizvoda prate opći parametri propisani monografijom

Ph. Eur. za određeni farmaceutski oblik i parametri svojstveni za stabilnost homeopatske djelatne tvari kao i sadržaj homeopatske djelatne tvari, ovisno o njenom stupnju razrjeđenja i/ili količini u gotovom proizvodu. U osnovi se identifikacija (ili identifikacija i kvantifikacija) djelatne tvari provodi tijekom praćenja stabilnosti homeopatskog proizvoda koji sadrži matične tinkture ili pripravke niskog razrjeđenja, dok se stabilnost homeopatskog proizvoda s djelatnim tvarima visokog razrjeđenja i/ili niskog sadržaja može temeljiti na općim i za stabilnost važnim svojstvima farmaceutskog oblika. Izostavljanje identifikacije i određivanja sadržaja homeopatskih djelatnih tvari potrebno je opravdati odgovarajućom dokumentacijom (rezultati analize, podaci o interakciji sastavnica). Ukoliko je razrjeđenje homeopatske djelatne tvari u gotovom proizvodu veće ili jednako stupnju D4 ( $10^{-4}$ ), rok valjanosti moguće je temeljiti na rezultatima ispitivanja stabilnosti usporednog proizvoda koji je istog farmaceutskog oblika, ima isti zahtjev kakvoće, usporednog je sastava pomoćnih tvari i postupka proizvodnje, od usporedne polazne sirovine (primjerice, biljna sirovina), istog proizvođača, opremljen u isti primarni spremnik i raspolaže rezultatima praćenja stabilnosti dvije pokusne (pilotne) ili proizvodne serije u skladu sa smjernicom za ispitivanje stabilnosti (32). Za standardne farmaceutske oblike (primjerice tablete) sa stabilnom djelatnom tvari stabilnost se ispituje na najmanje dvije pokusne serije. Za kritične oblike doziranja i s nestabilnom djelatnom tvari praćenje stabilnosti provodi se na tri primarne serije od kojih su najmanje dvije veličine pokusne serije. Učestalost dugoročnog ispitivanja (pri  $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$  ili  $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 65\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$ ) je najčešće svaka tri mjeseca tijekom prve godine, svakih šest mjeseci tijekom druge godine te jedanput godišnje tijekom predloženog roka valjanosti. Ispitivanje pri ubrzanim uvjetima čuvanja (pri  $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \text{ RV} \pm 5\% \text{ RV}$ ) preporučljivo je ako se određuje sadržaj homeopatske djelatne tvari u homeopatskom proizvodu. Ako je homeopatski proizvod opremljen u višedozni spremnik, potrebno je priložiti i podatke o ispitivanju stabilnosti nakon prvog otvaranja te naznačiti rok valjanosti u primjeni u tekstu označavanja homeopatskog proizvoda (33, 34).

### Homeopatska farmacija u farmakopeji

Homeopatski se proizvodi izrađuju prema točno određenim postupcima pripreme opisanim u farmakopeji, pri čemu je za države EU (i Republiku Hrvatsku) mjerodavna Europska farmakopeja (fran. *Pharmacopée Européenne*, Ph. Eur.).

U prvom volumenu važećeg izdanja Europske farmakopeje nalazi se poglavlje »Homoeopathic preparations« (12) s općim i pojedinačnim monografijama koje opisuju zahtjeve kakvoće polaznih sirovina te pripravaka za primjenu u homeopatiji, kao i različite postupke njihove pripreme (tablica 3.). Monografija Ph. Eur. za homeopatske tvari u osnovi prati strukturu monografije tvari za proizvodnju ostalih lijekova. Svojestveno je da u naslovu monografije nakon uobičajenog engleskog naziva te latinskog naziva kemijske tvari, biljne ili životinjske vrste slijedi naznaka »za homeopatske pripravke«.

**Tablica 3.** Monografije općeg poglavlja Ph. Eur. »Homoeopathic preparations« (12, 35)

	<b>Hrvatski naslov</b>	<b>Latinski naslov</b>	<b>Značajka</b>
<b>OPĆE MONOGRAFIJE</b>	Biljne droge za homeopatske pripravke	Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas	propisuje opća ispitivanja za biljnu polaznu sirovinu
	Homeopatski pripravci	Praeparationes homoeopathicas	opisuje pojmove vezane uz polazne sirovine, vehikul, homeopatski izvor, potenciranje i homeopatske farmaceutske oblike
	Metode pripreme homeopatskih izvora i potenciranje	Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi	opisuje metode pripreme matičnih tinktura, glicerolnih macerata, triturata, supotenciranih smjesa i njihovih razrjeđenja
	Matične tinkture za homeopatske pripravke	Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas	propisuje opća ispitivanja za matičnu tinkturu
<b>POJEDINAČNE MONOGRAFIJE</b>	Arsenov trioksid za homeopatske pripravke	Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas	99,5–100,5 % $As_2O_3$
	Bakar za homeopatske pripravke	Cuprum ad praeparationes homoeopathicas	99,0–101,0 % Cu
	Bakrov(II) acetat hidrat za homeopatske pripravke	Cupri acetat monohydricus ad praeparationes homoeopathicas	99,0–101,0 % $Cu(C_2H_3O_2)_2 \cdot H_2O$
	Barijev klorid dihidrat za homeopatske pripravke	Barii chloridum dihydricum ad praeparationes homoeopathicas	99,0–101,0 % $BaCl_2 \cdot 2H_2O$
	Kadmijev sulfat hidratizirani za homeopatske pripravke	Cadmii sulfas hydricus ad praeparationes homoeopathicas	98,0–102,0 % $CdSO_4$
	Kalcijev jodid tetrahidrat za homeopatske pripravke	Calcii iodidum tetrahydricum ad praeparationes homoeopathicas	97,0–102,0 % $CaI_2$
	Željezo za homeopatske pripravke	Ferrum ad praeparationes homoeopathicas	97,5–101,0 % Fe, dobiven destilacijom ili sublimacijom sitnog crnkasto-sivog praška



Tablica 3. – nastavak

Hrvatski naslov	Latinski naslov	Značajka
Bršljan za homeopatske pripravke	<i>Hedera helix</i> ad praeparationes homoeopathicas	svježi, mladi, potpuno razvijeni, neodrvljeni ogranci vrste <i>Hedera helix</i> L., skupljeni neposredno prije ili početkom cvatnje; matična tinktura sadrži: najmanje 0,15 % <i>m/m</i> hederakozida C
Bunika za homeopatske pripravke	<i>Hyoscyamus niger</i> ad praeparationes homoeopathicas	cijela, svježa biljka u cvatu vrste <i>Hyoscyamus niger</i> L.; matična tinktura sadrži: 0,002–0,01 % <i>m/m</i> ukupnih alkaloida izraženo kao hiosciamin
Češnjak za homeopatske pripravke	<i>Allium sativum</i> ad praeparationes homoeopathicas	svježa lukovica vrste <i>Allium sativum</i> L.
Gospina trava za homeopatske pripravke	<i>Hypericum perforatum</i> ad praeparationes homoeopathicas	cijela, svježa biljka vrste <i>Hypericum perforatum</i> L., na početku cvatnje
Kanadska žutika za homeopatske pripravke	<i>Hydrastis canadensis</i> ad praeparationes homoeopathicas	cijeli ili rezani, osušeni podanak i korijen vrste <i>Hydrastis canadensis</i> L.; sadrži: – hidrastin: najmanje 2,5 % – berberin: najmanje 3,0 %
Orijentalni oraščić za homeopatske pripravke	<i>Semecarpus anacardium</i> ad praeparationes homoeopathicas	osušeni plod vrste <i>Semecarpus anacardium</i> L. ( <i>Anacardium orientale</i> L.); sadrži najmanje 6,0 % <i>m/m</i> ukupnih fenolnih derivata izraženo kao eugenol
Šafran za homeopatske pripravke	<i>Crocus stigma</i> ad praeparationes homoeopathicas	osušene njuške tučka vrste <i>Crocus sativus</i> L.
Velika kopriva za homeopatske pripravke	<i>Urtica dioica</i> ad praeparationes homoeopathicas	cijela, svježa biljka u cvatu vrste <i>Urtica dioica</i> L.
Medonosna pčela za homeopatske pripravke	<i>Apis mellifera</i> ad praeparationes homoeopathicas	živa medonosna pčela radilica <i>Apis mellifera</i> L.

Monografija kemijske tvari za homeopatske pripravke navodi molekulsku formulu i relativnu molekulsku masu, a za provjeru kakvoće propisuje identifikaciju (kemijskom reakcijom boje ili taloženja), određivanje sadržaja titrimetrijskom metodom te druga ispitivanja poput sadržaja vode, kiselosti i onečišćenja (nitrati, kloridi, sulfati, cink, teški metali i slično).

Za biljne droge kao polazne sirovine za homeopatske pripravke propisana je identifikacija opisom makroskopskih i mikroskopskih svojstava, a moguća je primjena i drugih metoda identifikacije poput tankoslojne kromatografije. U svježih biljnih droga sadržaj stranih primjesa (Ph. Eur. 2.8.2) mora biti što niži, a u osušenih biljnih droga dozvoljena je granica od najviše 2 % *m/m* ako nije drukčije propisano pojedinačnom monografijom. Gubitak sušenjem (Ph. Eur. 2.2.32) obvezatno se ispituje u osušenih biljnih droga te u svježih droga koje se obrađuju nakon više od 24 sata od skupljanja. Sadržaj vode (Ph. Eur. 2.2.13) određuje se u biljnih droga s visokim udjelom eteričnog ulja. Ako je primjenjivo, potrebno je ispitati ukupni pepeo (Ph. Eur. 2.4.16), broj gorčine (Ph. Eur. 2.8.15), prisutnost patvorina, teških metala (Ph. Eur. 2.4.27), mikotoksina (Ph. Eur. 2.8.18 i 2.8.22), pesticida (Ph. Eur. 2.8.13) i radioaktivnog onečišćenja te odrediti sadržaj glavnih sastavnica. Ako nije drukčije propisano pojedinačnom monografijom ili drukčije opravdano, propisane granice za sadržaj teških metala su: najviše 1,0 ppm kadmija, najviše 5,0 ppm olova i najviše 0,1 ppm žive. Ako je primjenjivo zbog podrijetla biljne droge, određuje se i sadržaj drugih toksičnih elemenata poput arsena i nikla.

Unutar monografije za biljne i životinjske droge nalaze se podaci o pripravi (obično maceracijom s etanolom odgovarajuće koncentracije) i provjeri kakvoće matične tinkture. Za provjeru kakvoće matične tinkture propisana je identifikacija barem jednom kromatografskom tehnikom (ako je primjenjivo), određivanje relativne gustoće (Ph. Eur. 2.2.5) i/ili sadržaja etanola (Ph. Eur. 2.9.10), suhog ostatka (Ph. Eur. 2.8.16), ispitivanje prisutnosti pesticida i teških metala (ako nije provedeno na polaznoj biljnoj drogi što mora biti obrazloženo) te metanola i 2-propanola (onečišćenja iz etanola s dozvoljenom granicom od najviše 0,05 % *V/V*, ako nije drukčije propisano; Ph. Eur. 2.9.11). Ako je primjenjivo, propisano je i određivanje sadržaja glavnih sastavnica.

Kakvoća farmaceutske oblika koji se upotrebljava u homeopatskoj farmaciji mora odgovarati zahtjevima opće monografije Ph. Eur. za taj oblik (12).

Ako pojedine metode priprave ili monografije pojedinih homeopatskih tvari nisu obuhvaćene Europskom farmakopejom, primjenjive su službene nacionalne farmakopeje članica EU. Na području homeopatske farmacije to su Njemačka homeopatska farmakopeja (njem. *Homöopathisches Arzneibuch*, HAB), Britanska homeopatska farmakopeja (engl. *British Homeopathic Pharmacopoeia*, B.Hom.P) i Francuska farmakopeja (fran. *Pharmacopée Française*, PhF; poglavlje »préparations homéopathiques«) (8, 9, 36). Njemačka homeopatska farmakopeja službeno je dio nacionalne Njemačke

farmakopeje (njem. *Deutsches Arzneibuch*, DAB). HAB se sastoji od općeg dijela te približno 600 monografija homeopatskih tvari složenih abecednim redom čime je olakšano pretraživanje. Uvez s mehanizmom za vađenje/umetanje listova omogućava obnavljanje monografije važećim izdanjem (trenutno HAB 2009). Naslov monografije na latinskom jeziku je uobičajeni homeopatski i/ili znanstveni naziv polazne sirovine. Zatim slijedi:

- podrijetlo polazne sirovine (znanstveni naziv biljne ili životinjske vrste, udio glavnih sastavnica, molekulska struktura kemijske tvari i slično);
- opis polazne sirovine (primjerice, mikroskopske i makroskopske karakteristike biljne droge);
- osobine, identifikacija, sadržaj (ako je primjenjivo) i druga odgovarajuća ispitivanja polazne sirovine (obično za kemijske/mineralne tvari);
- metoda proizvodnje matične tinkture, otopine ili triturata D1 kao osnovnog farmaceutskog oblika te njihovih razrjeđenja;
- osobine, identifikacija, sadržaj (ako je primjenjivo) i druga odgovarajuća ispitivanja te uvjete čuvanja osnovnog farmaceutskog oblika.

U općem dijelu opisano je šezdesetak homeopatskih metoda proizvodnje iz područja Hahnemannove homeopatije, antropozofije, organoterapije (primjena nozoda i sarkoda) i spagirije (grč. *spao*, razdvojiti i *ageiro*, spojiti). Spagirijski način proizvodnje temelji se na načelima alkemije, a obično uključuje destilaciju ili ekstrakciju prethodno fermentiranog biljnog materijala (najčešće djelovanjem kvasca vrste *Saccharomyces cerevisiae*), spaljivanje biljnog ostatka čiji se pepeo zatim dodaje dobivenom destilatu ili ekstraktu i filtrira. Također se provodi perkolacija biljnog ostatka s odgovarajućim otapalom, a dobiveni perkolat se zatim primiješa osnovnom ekstraktu. Spagirijski način proizvodnje uključuje i kombinirane postupke maceracije i destilacije macerata ili otapanja i destilacije otopine (8). U Njemačkoj homeopatskoj farmakopeji primjenjive su opće napomene (iskazi, odredbe za opća poglavlja i monografije, kratice, znakovi, mjerne jedinice i slično) i opće analitičke metode Europske i Njemačke farmakopeje te zahtjevi Ph. Eur. za homeopatske pripravke, spremnike, reagense, poredbene, puferske i volumetrijske otopine. HAB također sadrži propise koji nisu obuhvaćeni Europskom farmakopejom, ali su od nacionalnog interesa. Pod pokroviteljstvom Britanskog homeopatskog udruženja, Njemačka homeopatska farmakopeja prevedena je na engleski jezik (engl. *German Homoeopathic Pharmacopoeia*, GHP).

Kao rezultat rada Povjerenstva Europske farmakopeje na usklađivanju Njemačke homeopatske farmakopeje i Francuske farmakopeje najvažnije metode homeopatske proizvodnje tih nacionalnih farmakopeja uključene su u Ph. Eur. (tablica 4.).

Homeopatske djelatne tvari koje se primjenjuju u određenom farmaceutskom obliku pripremaju se isključivo određenim homeopatskim postupkom kao što je navedeno u tablici 5.

Tablica 4. Poveznice metoda homeopatske priprave opisanih u Ph. Eur., HAB i PhF

Ph. Eur.	HAB	PhF	Polazna sirovina/pripravak	Postupak priprave homeopatskog izvora
MATIČNE TINKTURE	1.1.1	1a	svježe biljne droge koje sadrže općenito više od 70 % istisnutog soka, a ne sadrže eterično ulje ili smolu ili sluz	miješanje jednakih dijelova istisnutih sokova i etanola 90 % V/V
	1.1.2	1b	biljne gume	miješanje svježe biljne gume s etanolom 36 % V/V
	1.1.3	2a	svježe biljne droge koje sadrže općenito manje od 70 % istisnutog soka i više od 60 % vlage, a ne sadrže eterično ulje ili smolu	maceracija s etanolom 50 % V/V
	1.1.4	2b	svježe biljne droge koje sadrže općenito manje od 60 % vlage, a ne sadrže eterično ulje ili smolu	maceracija s etanolom 36 % V/V
	1.1.5	3a	svježe biljne droge koje sadrže eterično ulje ili smolu ili općenito manje od 60 % vlage	maceracija s etanolom 68 % V/V
	1.1.6	3b	svježe biljne droge koje sadrže eterično ulje ili smolu ili općenito manje od 60 % vlage	maceracija s etanolom 50 % V/V
	1.1.7	3c	svježe biljne droge koje sadrže općenito manje od 60 % vlage	maceracija s etanolom 36 % V/V
	1.1.8	4a	osušene biljne droge	maceracija ili perkolacija s etanolom prikladne koncentracije u omjeru 1:10
	1.1.9	4b	životinjske tvari	maceracija s etanolom prikladne koncentracije (omjer polazne sirovine i matične tinkture 1:10)
	1.1.10	PhF	biljne droge općenito (svježe ili osušene), uz prethodno određeni sadržaj vode ili gubitak sušenjem	maceracija s etanolom prikladne koncentracije (omjer polazne sirovine i matične tinkture 1:20)
	1.1.11	PhF	životinjske tvari općenito	maceracija s etanolom prikladne koncentracije (omjer polazne sirovine i matične tinkture 1:20)
GLICEROLNI MACERATI	2.1.1	42a	svježe žrtvovane životinje ili njihovi dijelovi	maceracija 1 dijela mljevenog životinjskog materijala u 9 ili 99 dijelova 85 % glicerola
	2.1.2	42b	svježe žrtvovane životinje ili njihovi dijelovi	maceracija 1 dijela mljevenog životinjskog materijala u 2,1 dijelova 85 % glicerola



Tablica 4. – nastavak

Ph. Eur.	HAB	PhF	Polazna sirovina/pripravak	Postupak pripreve homeopatskog izvora
2.1.3		PhF	sirovine biljnog ili životinjskog porijekla, uz prethodno određeni sadržaj vode ili gubitak sušenjem	maceracija sa smjesom etanola i glicerola prikladne koncentracije (omjer polazne sirovine i macerata 1:20)
2.2.1	41a		svježe žrtvovane životinje ili njihovi dijelovi ili izlučevine	maceracija 1 dijela mljevenog životinjskog materijala, izlučevine ili suspenzije krvnih stanica sa 5 dijelova otopine natrijevog klorida prikladne koncentracije i 95 dijelova glicerola
2.2.2	41b			
2.2.3	41c			
2.2.4	41d		suspenzija krvnih stanica iz uzorka krvi živih konja	
OTOPINE	3.1.1	5a	anorganske ili organske tvari (pr. minerali, otrovi)	otapanje 1 dijela polazne sirovine u 9 ili 99 dijelova etanola prikladne koncentracije ili pročišćene vode ili glicerola 85 %; dozvoljeni aditivi za bolju stabilnost ili topljivost: – acetatna kiselina, ledena; – kloridna kiselina, koncentrirana; – laktatna kiselina; – natrijev hidroksid.
	3.1.2	5b		otapanje 1 dijela polazne sirovine u 9 ili 99 dijelova vode za injekcije ili pročišćene vode
	3.1.3			otapanje 1 dijela polazne sirovine u 9 ili 99 dijelova etanola prikladne koncentracije, glicerola ili pročišćene vode ili njihove smjese

Tablica 4. – nastavak

Ph. Eur.	HAB	PhF	Polazna sirovina/pripravak	Postupak pripreme homeopatskog izvora
3.2.1	8a		triturati D4, D5 i D6 ili C4, C5 i C6, pripremljeni u najmanje 2 koraka potenciranja metodom 4.1.1	otapanje 1 dijela triturata u 9 ili 99 dijelova pročišćene vode za pripravu 1. razrjeđenja (etanola 36 % V/V za 2. razrjeđenje; etanola 50 % V/V za slijedeća razrjeđenja)
3.2.2	8b			otapanje 1 dijela triturata u 9 ili 99 dijelova vode za injekcije ili pročišćene vode za pripravu svih razrjeđenja
3.2.3			triturati D2 i nadalje ili C1, C2, C3 i C4, pripremljeni metodom 4.1.2	otapanje 1 dijela triturata u 9 ili 99 dijelova etanola prikladne koncentracije ili pročišćene vode
4.1.1	6		vrlo slabo topljive do gotovo netopljive polazne sirovine ili triturati pripremljeni metodom 4.2.1 ili 4.2.2	trituiranje 1 dijela sirovine s 9 ili 99 dijelova vehikula (laktoza hidrat) kroz tri faze; nakon D4, D5 i D6 ili C4, C5 i C6 triturata moguća je promjena na tekući vehikul kao što je opisano u metodi 3.2.1 i 3.2.2
4.1.2		PhF		trituiranje 1 dijela sirovine s 9 ili 99 dijelova vehikula (laktoza hidrat) postupno dodavanog u malim količinama; nakon D7 ili C3 triturata moguća je promjena na tekući vehikul kao što je opisano u metodi 3.2.3
4.2.1	7		matične tinkture pripremljene metodom 1.1.1, 1.1.3 i 1.1.4	D1 ili C1 triturat se pripremlja od 2 dijela matične tinkture i najviše 10 ili 100 dijelova vehikula (laktoza hidrat), uzimajući u obzir masu suhog ostatka
			matične tinkture pripremljene metodom 1.1.2, 1.1.5, 1.1.6 i 1.1.7	D1 ili C1 triturat se pripremlja od 3 dijela matične tinkture i najviše 10 ili 100 dijelova vehikula (laktoza hidrat), uzimajući u obzir masu suhog ostatka

TRITURATI

Tablica 4. – nastavak

Ph. Eur.	HAB	PhF	Polazna sirovina/pripravak	Postupak pripreme homeopatskog izvora
4.2.1	7		matične tinkture pripremljene metodom 1.1.8 i 1.1.9 ( $\emptyset = D1$ )	D2 ili C1 triturat se pripremlja od 1 dijela matične tinkture i najviše 10 ili 100 dijelova vehikula (laktoza hidrat), uzimajući u obzir masu suhog ostatka
4.2.2			otopine pripremljene metodom 3.1.1 ili tekuća razrjeđenja, smjese i supotencirane smjese	Dn+1 ili Cn+1 triturat se pripremlja od 1 dijela razrjeđenja (Dn ili Cn) i najviše 10 ili 100 dijelova vehikula (laktoza hidrat), uzimajući u obzir masu suhog ostatka
4.2.2			matične tinkture pripremljene metodom 1.1.10 i 1.1.11	D1 ili C1 triturat se pripremlja od 1 dijela matične tinkture i 10 ili 100 dijelova vehikula (laktoza hidrat)
5.1.1	40a		homeopatski izvori, otopine, triturati, tekuća razrjeđenja i matične tinkture (koncentracije 1/10 ili 1/100)	supotenciranje u jednom ili više koraka razrjeđivanja; vehikul: etanol prikladne koncentracije, pročišćena voda (za 1. korak razrjeđivanja iz triturata, ako je opravdano)
5.1.2	40b		vodeni pripravci, glicerolni macerati i njihova vodena razrjeđenja, triturati	supotenciranje u jednom ili više koraka razrjeđivanja; vehikul: voda za injekcije, pročišćena voda, šećerni sirup (saharoza i pročišćena voda u omjeru 64:36)
5.1.3	40c		triturati	supotenciranje u jednom ili više koraka razrjeđivanja; vehikul: laktoza hidrat
5.1.4				potenciranje se provodi kao što je opisano za metode 5.1.1, 5.1.2 ili 5.1.3; vehikul: etanol prikladne koncentracije, pročišćena voda, laktoza hidrat

OSTALI PRIPRAVCI

Tablica 4. – nastavak

Ph. Eur.	HAB	PhF	Polazna sirovina/pripravak	Postupak pripreme homeopatskog izvora
5.1.5				za supotenciranje decimalnog ili centezimalnog razrjeđenja, svako razrjeđenje (Dn-1 ili Cn-1) čini 1 % konačnog pripravka i količina vehikula smanjena je za udio djelatnih tvari [pr. 100 % – (1 % x broj djelatnih tvari)]; vehikul: etanol prikladne koncentracije, pročišćena voda, laktoza hidrat

Tablica 5. Metode pripreme homeopatskih djelatnih tvari za proizvodnju određenih farmaceutskih oblika (12)

Metoda pripreme	Farmaceutski oblik
2.1.2	kapi za oko otopina za injekciju pripravci za nos
2.2.1, 2.2.2, 2.2.3	kapi za oko pilule ( <i>globuli velati</i> ) otopina za injekciju pripravci za nos masti, kreme i gelovi oralni prašci (triturati) čepići
2.2.4	otopina za injekciju
3.1.2, 3.2.2	kapi za oko pilule ( <i>globuli velati</i> ) otopina za injekciju pripravci za nos masti, kreme i gelovi čepići

## ZAKLJUČAK

Homeopatski proizvod je svaki proizvod proizveden u skladu s homeopatskim postupkom proizvodnje opisanim u važećoj farmakopeji ili drugim službeno prepoznatim dokumentima. Polazeći od različitih sirovina (tvari biljnog, životinjskog, ljudskog, mineralnog i sintetskog podrijetla kao i patogene tvari), homeopatska proizvodnja uključuje potenciranje ili razrjeđivanje pripravka do različitih stupnjeva ili potencija.

Sada je upotreba homeopatskih proizvoda za samoliječenje raširena ne samo u europskim zemljama, nego i u zemljama južne Azije te Sjeverne i Južne Amerike. S brzim širenjem na globalnom tržištu, sigurnost i kakvoća homeopatskih proizvoda postali su od iznimne važnosti za javno zdravstvo.

Sigurnost homeopatskih proizvoda jako ovisi o njihovoj kakvoći. Za kakvoću homeopatskih proizvoda ključno je utvrditi izvornost (autentičnost) i podrijetlo polaznih sirovina u skladu s homeopatskom tradicijom, ali i postupak proizvodnje. Zbog raznih načina obrade i postupaka proizvodnje opisanih u pojedinim farmakopejama, gotovi homeopatski proizvodi mogu biti znatno različiti. Nadalje, zbog njihovih posebitosti neke od metoda za provjeru kakvoće i neki sustavi ispitivanja koji su obvezatni za lijekove, nisu uvijek primjenjivi za homeopatske proizvode. To uključuje identifikaciju i određivanje sadržaja djelatne tvari visokog razrjeđenja (potencije) u gotovom homeopatskom proizvodu. U takvim je slučajevima kakvoću potrebno prikazati cjelokupnom validacijom postupaka proizvodnje i razrjeđivanja, ali i provjerom kakvoće polazne sirovine i najmanje razrijeđenog pripravka upotrijebljenog za potenciranje (primjerice, matične tinkture).

S utvrđenim identitetom i čistoćom sirovina te reproducibilnošću proizvodnog postupka osigurana je dosljednost kakvoće homeopatskih proizvoda, čime je zajamčena i njihova sigurna primjena.

## Quality of homeopathic medicinal products

by J. Cvek, V. Biondić Fučkar, I. Kosalec

### Abstract

Homeopathic medicinal product is any medicine prepared in accordance with a homeopathic manufacturing procedure described by a pharmacopoeia in official use or other officially recognized documents. Starting from variety of source materials (medicinal plants, animal and human materials, pathogens as well as minerals and chemicals), the homeopathic manufacturing procedure includes potentization or dilution of the product into different grades or potencies.

Nowdays, the use of homeopathic medicines for self-healing is widespread not only in the European region but also in south Asian countries and North and South American countries. With the rapid expansion of their global market, the safety and the quality of homeopathic medicines has become a major concern for the public health.

The safety of the homeopathic medicines largely depends on their quality. Two issues are decisive for the quality of homeopathic medicine: determining the authenticity and the origin of the starting materials according to the homeopathic tradition, and defining the manufacturing procedure. Because of the wide range of processing techniques and manufacturing methods in the different pharmacopoeias, the final homeopathic products may show marked variability. Second, the specific nature of



homeopathic medicines have as consequence that some of the methods for quality control and some test systems that are mandatory in pharmaceutical regulation, may at times be inapplicable or irrelevant. These include identification and quantification of active substance contained in the final homeopathic product at high potency. In such cases the quality should be demonstrated by complete validation of the manufacturing and dilution process, and also by quality control of the starting material and of the least diluted source employed for potentization (e.g. mother tincture).

As long as the identity and purity of starting materials and the reproducibility of the manufacturing process are given, the consistency of quality of homeopathic medicines is assured allowing their safe use.

*Zahvala* – Iskreno se zahvaljujemo Nevenu Milčiću, mr. pharm. spec. ispit. i kontr. lijekova (HALMED) na pomoći pri utvrđivanju podrijetla stranih riječi.

## Literatura – References

1. World Health Organization (WHO). Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. Geneva: WHO, 2009.
2. WHO. Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva: WHO, 1998.
3. WHO. Basic tests for drugs – Pharmaceutical substances, medicinal plant materials and dosage forms. Geneva: WHO, 1998.
4. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva: WHO, 2000.
5. WHO. WHO Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva: WHO, 2003.
6. WHO. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva: WHO, 2007.
7. WHO. WHO guidelines on assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva: WHO, 2007.
8. Medpharm Scientific Publishers. German Homoeopathic Pharmacopoeia. Vol. 1–2. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 2006.
9. Agence Medicame. Pharmacopée Française, Refondue + Mise A Jour 2003 + Liste Des Plantes Medicinale. 10. ed. Vol. 3. Saint-Denis: Agence Medicame, 2003.
10. Controller of Publications. Homoeopathic Pharmacopoeia of India. Vol. 1–8. Delhi: Controller of Publications, 1970–2001.
11. 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. L136/36. Official Journal of the European Union, 2004.
12. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia, Homoeopathic preparations. 7. ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 1273–1297.
13. EDQM. European Pharmacopoeia, 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use. 7. ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 507.
14. EDQM. European Pharmacopoeia, 5.1.7. Viral safety. 7. ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 518–519.
15. EDQM. European Pharmacopoeia, Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies. 7. ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 686.

16. EDQM. European Pharmacopoeia, Human plasma for fractionation. 7. ed. Vol. 2. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 2181.
17. EDQM. European Pharmacopoeia, 2.6.1. Sterility. 7. ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2010; 153–156.
18. <http://www.homeoint.org/books4/kotok/index.htm> (Kotok A, The history of homeopathy in the Russian Empire until World War I as compared with other European countries and the USA: similarities and discrepancies, on-line version of the Ph.D. thesis, 2001), datum pristupa: 15.9.2011.
19. <http://www.homeoint.org/books/hahorgan/index.htm> (Organon of Medicine by Hahnemann Samuel, 6. izdanje, prijevod Boericke), datum pristupa: 15.9.2011.
20. Narodne novine. Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Broj 113/08. Zagreb: Narodne novine, 2008.
21. <http://www.ich.org>, datum pristupa: 15.9.2011.
22. International Conference on Harmonisation (ICH). Chemistry of Active Substances 3AQ5a. Geneva: ICH, 1987.
23. European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. CPMP/ICH/367/96. London: EMA, 2000.
24. EMA. Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products. CPMP/QWP/2819/00 Rev 1. London: EMA, 2006.
25. EMA. Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products. CPMP/QWP/2820/00 Rev 1. London: EMA, 2006.
26. EMA. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin. EMEA/HMPC/246816/2005. London: EMA, 2006.
27. EMA. Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. CPMP/ICH/365/96. London: EMA, 1999.
28. EMA. Note for Guidance on Virus Validation Study: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses. CPMP/BWP/268/95. London: EMA, 1996.
29. EMA. Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal Products, CPMP/BWP/269/95 Rev 3. London: EMEA, 2001.
30. Homeopathic Medicinal Product Working Group (HMPWG). Guidance on Module 3 of the Homeopathic Medicinal Products Dossier. Heads of Medicines Agency, 2007.
31. Official Journal of the European Union. Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. L159/85–86. Official Journal of the European Union, 2003.
32. EMA. Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products. CPMP/QWP/122/02 Rev 1 corr. London: EMA, 2003.
33. EMA. Note for Guidance on In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products. CPMP/QWP/2934/99. London: EMEA, 2001.
34. HMPWG. Points to consider on stability testing of homeopathic medicinal products. Heads of Medicines Agency, 2009.
35. EDQM. European Pharmacopoeia, Homoeopathic preparations, 7.3 ed. Vol. 1. Strasbourg: Council of Europe, 2011; 3883–3885.
36. British Homoeopathic Society. British Homeopathic Pharmacopoeia. London: British Homoeopathic Society, 1876.

*Primljeno 28. studenoga 2011.*