

LEK. SIROV.	God. XX	BROJ 20	Str. 57-68	Beograd 2001.
LEK. SIROV	Vol. XX	No. 20	PP. 57-68	Belgrade 2001.

Stručni rad - Professional Paper
UDC 615.322.07

KVALITET I KONTROLA KVALITETA BILJNIH DROGA, EKSTRAKATA I FITOPREPARATA

Nada Kovačević

Institut za farmakognoziju, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, Beograd

UVOD

U svetu je na različit način regulisan status biljnih droga i fitopreparata, a samim tim i njihova distribucija i primena. U većini zemalja Evropske Unije, prema Direktivama 65/65 EEC, 75/318 ECC, 75/319 ECC i svim kasnijim pratećim aktima, fitopreparati su prihvaćeni kao lekovi (najčešće, kao lekovi koji mogu biti izdavani bez lekarskog recepta *Over the Counter lekovi* - OTC). Njihova registracije je zasnovana na potvrđenom kvalitetu, neškodljivosti i efikasnosti. U Holandiji, Velikoj Britaniji i naročito u Sjedinjenim Američkim Državama samo mali broj biljnih droga je registrovan kao OTC preparati. Na osnovu donošenja *The Dietary Supplement Health and Education Act of 1994* (DSHEA) i formiranja *Commission on Dietary Supplement Labels* (CDSL) 1995. god., najveći broj ovih preparata se na tržištu distribuira kao *Diethary supplement*. Bez obzira na različit status u SAD, Nemačkoj i Velikoj Britaniji (kao najznačajnijim primerima) uvek postoje zahtevi da ovi preparati moraju zadovoljiti osnovne zahteve kvaliteta i neškodljivosti (1,2,3,4).

Kvalitet svakog finalnog proizvoda, obezbeđuje se standardnim kvalitetom sirovine, primenom standardizovanih proizvodnih procesa i standardizovane opreme. Slično je i sa biljnim drogama, ekstraktima i fitopreparatima. Znači da je u osnovi kvalitetnog fitopreparata, biljna sirovina standardnog kvaliteta. Iz ovoga proizilaze najmanje tri nove grupe problema: kako organizovati proizvodnju (sakupljanjem i gajenjem biljaka) droga standardnog kvaliteta; kako definisati kvalitet biljnih droga i kako kontrolisati kvalitet biljnih droga.

Mnogi faktori utiču na kvalitet biljne sirovine. Genetski faktori su svakako najvažniji (vrsta, varijetet, hemotip, sorta i kultivar), slede ekološki faktori (najšire posmatrano to su faktori klime, zemljišta, vazduha), zatim agrotehničke mere koje se primenjuju tokom procesa plantažne proizvodnje. Posle sakupljanja ili žetve, svi naredni procesi, kao što su

primarna prerada (transport i prečišćavanje), sekundarna prerada (sušenje, usitnjavanje, pakovanje, skladištenje), dužina i uslovi čuvanja utiču na kvalitet droge i posredno na kvalitet ekstrakata koji se od nje proizvode i fitopreparata kao finalnih proizvoda. Zato bi kontrolu kvaliteta biljne droge, trebalo raditi posle svake od navedenih faza prerade.

Cilj ovog rada je da se prikaže pregled parametara na osnovu kojih se može sagledati kvalitet biljne droge, ekstrakta i fitopreparata. Određivanjem ovih parametara za više uzoraka, određuju se njihove granične vrednosti za svaki pojedinačnu drogu ili proizvod i na taj način definiše njihov kvalitet. Pored popisa parametara kvaliteta, neophodno je i ujednačiti i odrediti metode njihovog određivanja. Sve ovo omogućava i olakšava kasniju kontrolu u smislu provere zahteva kvaliteta.

PARAMETRI KVALITETA I KONTROLA KVALITETA

Najviše opštih podataka o parametrima kvaliteta biljnih droga i prerađevina, može se naći u Direktivama Evropske Unije (sada EU, ranije EEC Direktive), odnosno više ili manje usklađenim nacionalnim zakonima o proizvodnji i prometu lekova i medicinskih sredstava i odgovarajućim pratećim pravilnicima. Za "Kvalitet biljnih droga i fitopreparata" najvažnija je Direktiva 75/318 EEC i delovi aneksa ove direktive iz novembra 1988. i jula 1998. Najdetaljnije podatke o identifikaciji, kvalitetu i primeni sadrže monografije droga u okviru nacionalnih farmakopeja i različiti standardi (ISO i JUS standardi, npr.). Veoma su korisni i interni podaci proizvođača za specifikaciju određene droge ili ekstrakta (naročito kada se radi o neoficinalnim drogama). Danas su od ogromnog značaja i podaci o kvalitetu pojedinih droga objedinjeni kroz monografije Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines*) i EMEA monografije (*European Medicines Evaluation Agency - Ad hoc Working Group on Herbal Medicinal Products*). Ovde treba spomenuti i monografije *Kommission E*, osnovane 1978. u okviru *Bundesgesundheitsamt* (od 1994. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*) kao i monografije *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP). U njima su objedinjeni podaci o neškodljivost, efikasnost i dozama biljnih droga, ali ne i o njihovom kvalitetu (1,2,3,4,5).

Kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih droga

Pre nego što se upotrebi za izradu nekog preparata ili se preradi, identitet svake droge mora biti potvrđen, bez obzira na deklarisan sastav na ambalaži. Prilikom prijema droge i pre početka njenog korišćenja treba sprovesti proceduru identifikacije i kontrole kvaliteta.

Identifikacija droga se može uraditi kombinacijom podataka dobijenih:

- makroskopskom analizom (organoleptički pregled),
- mikroskopskom analizom (pregled pod lupom x 6-10, scanning mikroskopija i pregled histoloških preseka),
- hemijskom analizom (hemijske reakcije i primena hromatografije na tankom sloju).

U Tabeli 1. dat je popis parametara na osnovu čije vrednosti može biti sagledan kvalitet droge. Svi nabrojani parametri su dobro poznati kao veličine koje se određuju za biljne droge. Do sada je najveći problem bio što čak ni u farmakopejama nisu bile date vrednosti za svaki od ovih parametara za svaku oficinalnu drogu. Na primer, ne sadrže sve monografije jedne farmakopeje podatke o količini ukupnog pepela u drogi, negde su dati

podaci o količini ekstrabilnih materija negde ne, nema kod svih droga tačne konzistencije podataka o relativnoj gustini i sl. Međutim, u novijim farmakopejama i drugim propisima monografije droga su sve kompletnije i podaci o kvalitetu droga postaju sve ujednačeniji. Mnogo je teže rešiv problem kvaliteta brojnih neoficinalnih droga koje imaju veliki tržišni značaj i široku primenu. U takvim slučajevima, najvažniji su propisi kao što su ISO i JUS, odnosno interne specifikacije proizvođača.

Ranije se kvalitet droga sagledavao na osnovu nekih opštih parametara. Postepeno, sa novim saznanjima o hemijskoj prirodi aktivnih sastojaka, mehanizmima delovanja, zatim, razvojem analitičkih tehnika, stvorena je potreba, ali i mogućnost da se odredi količina aktivnih sastojaka, kao najvažnije i suštinsko merilo kvaliteta droge.

Vrednosti opštih parametara kroz koje može biti sagledan kvalitet (ili ispravnost) biljnih droga, ekstrakata i fitopreparata date su u monografijama pojedinačnih droga u farmakopejama ili nekim drugim standardima (JUS ili ISO standardi). Ovi podaci se najčešće nalaze u okviru poglavlja Definicija, Osobine, Identifikacija i Ispitivanja. Međutim, metode i propisi za određivanje ovih parametara su zajednički (retko su specifični za određenu drogu) i dati su u okviru opšteg dela farmakopeje ili kao posebni standardi. Primer za ovo može se navesti iz Treće evropske farmakopeje: Strane primese 2.8.2; Ukupni pepeo 2.4.16; Pepeo nerastvorljiv u hlorovodoničnoj kiselini 2.8.1; Broj bubrenja 2.8.4; Gubitak sušenjem 2.2.32; Relativna gustina 2.2.5; Mikrobiološka čistoća 5.1.4 i td. Slični su primeri sagledani kroz JUS za etarska ulja; Priprema uzorka za ispitivanje JUS/ISO 356:1999, Opšte uputstvo za određivanje tačke paljenja JUS/ISO 11018:1999; Kvantitativna procena ostatka nakon uparavanja JUS/ISO 4715:1994; Ocenjivanje sposobnosti mešanja u etanolu JUS/ISO 578:1994; Ispitivanje gasnom hromatografijom na kapilarnim kolonama JUS/ISO 7609:1994; Opšta pravila za etiketiranje i obeležavanje kontejnera JUS/ISO 211:1996, Opšta pravila za pakovanje, kondicioniranje i skladištenje JUS/ISO 1279:1999 i td.

Za neka opšta ispitivanja, na primer za određivanje parametara zdravstvene ispravnosti (količina teških metala, rezidue pesticidi, radioaktivnost, mikrobiološka čistoća ili prisustvo mikotoksina) u odgovarajućim propisima (farmakopejama, drugim standardima i pravilnicima) date su opšte vrednosti (Tabela 2.). Međutim, već sada se i za neke od ovih parametara definišu granice za svaku pojedinačnu drogu; tako će u budućnosti i oni biti sastavni deo svake pojedinačne monografije. Primer za ovo su definisane granične vrednosti mnogo većeg broja teških metala u pojedinačnim monografijama droga u *The National Formulary* (8). Kod nas se ova ispitivanja rade na osnovu propisa preuzetih iz drugih farmakopeja, odnosno na osnovu *Pravilnika o uslovima u pogledu zdravstvene ispravnosti predmeta opšte upotrebe koji se mogu stavlјati u promet* (Službeni list 26/83).

Suštinsko merilo za kvalitet droge predstavlja prisustvo i količina sastojaka odgovornih za njenu aktivnost i terapijsku primenu. Kada nisu poznati sastojci odgovorni za delovanje, ako postoje problemi i teškoće sa metodama za njihovo dokazivanje i određivanje, onda se količina nekog drugog sastojka prisutnog u drogi (marker supstanca), koristi za praćenje konstantnosti njenog kvaliteta.

Za dokazivanje prisustva aktivnih sastojaka (i identifikaciju) droge, ekstrakta ili sastojka fitopreparata koriste se: hemijske metode, hromatografske tehnike, fizičke metode, organoleptičke metode i fiziološki screening. Većina savremenih farmakopeja i drugih propisa u okviru monografija droga (poglavlje Identifikacija i Ispitivanja) daje kao primer izgled tipičnog hromatograma na tankom sloju, zapisa tačne ili gasne hromatografije (metoda fingerprint).

Danas se sve više teži potpunoj standardizaciji (potpunom definisanju) kvaliteta biljnih droga, ekstrakata i fitopreparata. Kao što je već rečeno, to znači da se odredi količina aktivnih sastojaka (vidi Tabelu 1). Još uvek postoje različiti načini definisanja količine aktivnih sastojaka, naročito kada se radi o ekstraktima i fitopreparatima. Nekada je za određivanje količine aktivnih sastojaka droge, ekstrakta i fitopreparata moguće koristiti sofisticiranije analitičke metode (EPR i NMR tehnike npr.), ali se za rutinsku kontrolu najčešće koriste: elektrohemijske metode, volumetrijske metode, spektroskopske metode, hromatografske metode, kapilarna elektroforeza, imunološke metode (RIA; ELISA), biološke metode, destilacija vodenom parom, određivanje fizičkih i hemijskih konstanti. U farmakopejama i drugim standardima ovakva kontrola kvaliteta je najčešće opisana u delu Određivanje. Za analizu se primenjuju metode koje ako nisu farmakopejske, moraju biti validirane po CPMP/ICH/281/95.

Tabela 1. Kvalitet biljnih droga
Table 1. Quality of herbal drugs

	KVALITET	
	Opšta ispitivanja	Posebna ispitivanja
Osušeni delovi biljaka i životinja (<i>in toto</i> , sečeni ili sprášeni)	<ul style="list-style-type: none"> • organoleptičke osobine • količina stranih primesa • stepen usitnjenosti • količina vlage • količina pepela • količina u kiselini nerastvornog pepela • količina sulfatnog ostatka • količina ekstraktivnih materija • zdravstvena ispravnost 	<ul style="list-style-type: none"> prisustvo aktivnih sastojaka količina aktivnih sastojaka ukupna količina aktivnih sastojaka preračunato kao dominantno ili najaktivnije jedinjenje količina pojedinačnih komponenata u okviru kompleksa aktivnih sastojaka količina neke marker supstance
Droge praškaste konzistencije	<ul style="list-style-type: none"> + • veličina čestica • ujednačenost veličine čestica 	
Droge tečne konzistencije ili one koje mogu da postanu tečne konzistencije	<ul style="list-style-type: none"> + • fizičke konstante • hemijske konstante • rastvorljivost • temperatuta ključanja • temperatura očvršćavanja • temperatura topljenja 	

Tabela 2. Parametri zdravstvene ispravnosti
Table 2. Residues in herbal drugs

Parametar	Vrednosti preuzete iz referenci 4, 5, 6, 7	
Količina teških metala	Referenca 5: Olovo max. 5 mg/kg Kadmijum max. 0.2 mg/kg (seme lana, cvet gloega, herba hajdučice max. 0,3 mg/kg) (list breze, kora vrbe, herba kantariona max 0,5 mg/kg) Živa max. 0,1 mg/kg	
	Referenca 4: Preuzete su vrednosti za voće, povrće i žitarice: Olovo max. 0,5 ppm (voće, krtalosto povrće, žitarice) max. 1,2 ppm (lisnato povrće). Kadmijum max. 0,1 ppm (lisnato povrće, žitarice) max. 0,05 ppm (krtolasto povrće). Živa max. 0,035 ppm (žitarice)	
Fumiganti	Rezidue etilen oksida	
Doza radioaktivnosti	370-600 Bq /kg (¹³⁴ Cs i ¹³⁷ Cs)	
Količina rezidua pesticida	Alahlor 0,02 mg/kg Aldrin 0,05 mg/kg Azinqos-metil 1,0 mg/kg Brompropilat 3,0 mg/kg Cipermetrin 1,0 mg/kg DDT 1,0 mg/kg Deltametrin 0,5 mg/kg Diazinon 0,5 mg/kg Dihlorvos 1,0 mg/kg Ditiokarbamat 2,0 mg/kg Endosulfan 3,0 mg/kg Endrin 0,05 mg/kg Etion 2,0 mg/kg Fenitrothion 0,5 mg/kg Fonofos 1,5 mg/kg Fosalon 0,1 mg/kg	Heptahlor 0,05 mg/kg Heksahlorbenzol 0,1 mg/kg Heksahlorcikloheksan 0,3 g/kg Hlordan 0,05 mg/kg Hloropirifos 0,2 mg/kg Hlorpirifos-metil 0,1 mg/kg Kvintozeni 1,0 mg/kg Lindan 0,6 mg/kg Malation 1,0 mg/kg Metidation 0,2 mg/kg Paration 0,5 mg/kg Paration-metil 0,2 mg/kg Permetrin 1,0 mg/kg Pirimifos-metil 4,0 mg/kg Piretrini 3,0 mg/kg

Mikrobiološka čistoća	<p>Referenca 4.</p> <p>Za droge i preparate koje se termički obrađuju pre upotrebe ili se koriste eksterno:</p> <p>Aerobne bakterije max. 10^7/g Kvasci i plesni max. 10^4/g <i>Escherichia coli</i> max. 10^2 /g <i>Enterobacter</i> max. 10^4/g <i>Salmonella</i> ne smeju biti prisutne</p> <p>Za droge i preparate koji se primenjuju oralno, bez prethodne obrade:</p> <p>Aerobne bakterije max. 10^5/g Kvasci i plesni max. 10^3/g <i>Escherichia coli</i> max. 10^1 /g <i>Enterobacter</i> max. 10^3/g <i>Salmonella</i> ne smeju biti prisutne</p>
	<p>Referenca 6.</p> <p>Biljni preparati su svrstani u kategoriju 4.</p> <p>a, Biljni preparati kojima se dodaje ključala voda pre upotrebe</p> <p>Aerobne bakterije max. 10^7/g, ml Kvasci i plesni max. 10^5/g, ml <i>Escherichia coli</i> max. 10^2 /g, ml</p> <p>b. Ostali biljni preparati</p> <p>Aerobne bakterije max. 10^5/g, ml Kvasci i plesni max. 10^4/g, ml <i>Enterobacter</i> max. 10^3/g, ml <i>Escherichia coli</i> ne smeju biti prisutne u 1,0 g, ml <i>Salmonella</i> ne smeju biti prisutne u 10,0 g,ml</p>
Količina mikotoksina	<p>Aflatoksin B1: 2 mg/kg Ukupni aflatoksini B1, B2, G1, G2: 4mg/kg</p>
Prisustvo insekata, jaja ili larvi	<p>Ne treba da budu prisutni insekti, jaja i larve</p>

Kvalitet i kontrola ekstrakata

Ekstrakti predstavljaju koncentrovane pripravke tečne, polučvrste ili čvrste konzistencije. Najčešće se pripremaju od suvog i usitnjenog biljnog materijala. Pre procesa ekstrakcije sirovina može biti obrađena u smislu inaktivacije enzima, obezmašćivanja ili uklanjanja hlorofila.

Za proizvodnju ekstrakata se primenjuju procesi maceracije, perkolacije i slične tehnike. Kao ekstragens najčešće se koristi etanol, ali i neki drugi odgovarajući rastvarači. Izbor rastvarača zavisi od prirode sastojaka koji treba da pređu u ekstrakt. U deklaraciji proizvoda uvek mora biti naveden odnos komponenata smeše rastvarača koja se koristi za ekstrakciju. Danas se sve više koristi postupak ekstrakcije biljnog materijala super kritičnim fluidima (azot, ugljen dioksid, vodena para).

Kvalitet proizvedenog ekstrakta zavisi od: biljnog materijala, rastvarača, odnosa droga/rastvarač, tehnologije procesa ekstrakcije i kasnijeg postupanja sa ekstraktom. Zahteva se da proces ekstrakcije, kasnije obrade, skladištenja i čuvanja ekstrakata odvija u skladu sa opštim principima "dobre proizvođačke prakse", da svi postupci budu standardizovani i da je izvršena njihova validacija.

Postupak standardizacije ekstrakata je uobičajen. Posle kvantitativne analize ekstrakt se podešava da sadrži određenu količinu aktivnog jedinjenja ili grupe jedinjenja (ili marker jedinjenja) korišćenjem nekog inertnog materijala ili drugog ekstrakta. U zavisnosti od farmakološke aktivnosti sastojaka, pristup standardizaciji je različit. Ove razlike se odnose na granice odstupanja od deklarisanog sadržaja. Tako, pod standardizovanim ekstraktom kore krušine (*Frangulae extractum siccum standardisatus*) smatra se svaki ekstrakt koji sadrži između 15 % i 30 % ukupnih glukofrangulina, ali deklarisan sadržaj na signaturi može da odstupa ± 10 %. Kada se radi o sastojcima jakog farmakološkog delovanja i male terapijske širine, standardizovan ekstrakt mora da sadrži tačno definisanu količinu sastojaka bez dozvoljenih odstupanja; *Belladonnae folium extractum siccum standardisatus* sadrži od 0,95 % do 1,05 % ukupnih alkaloida izraženih kao hiosciamin. Primena savremenih analitičkih tehnika omogućava određivanje količine svakog pojedinačnog sastojka ekstrakta, što predstavlja još jedan novi kvalitet u standardizaciji ekstrakta i kasnije fitopreparata.

Kontrola kvaliteta krajnjeg proizvoda (ekstrakta) kao i međufazne kontrole tokom procesa ekstrakcije i prerade ekstrakta je neophodna. Takođe, sve su češći zahtevi ispitivanja stabilnosti biljnih ekstrakata. Podaci na osnovu kojih može biti sagledan kvalitet ekstrakta su navedeni u Tabeli 3. Možda ovde treba istaći da je neophodno, uz uobičajene parametre, dobro definisati nečistoće koje mogu da sadrži ekstrakt. Najčešće su to zaostali rastvarači koji su korišćeni za ekstrakciju, a nekada i onečišćenje koji rastvarači sami sadrže. Po internom standardu jednog proizvođača, dozvoljene granice zaostalih rastvarača u ekstraktu su sledeće: etanol 0,5 %, metanol 0,05 %, aceton 0,02 %, n-butanol 0,02 % i heptan 0,02 % (3).

Kao i kod biljnih droga i za ekstrakte treba kontrolisati parametre zdravstvene ispravnosti. Interesantno je da se sada i zvanično za proizvodnju ekstrakta može koristiti biljna sirovina koja, na primer, sadrži veću količinu glijivica nego što je to dozvoljeno za droge; mikrobiološka čistoća ekstrakta je u dozvoljenim granicama (3, 5). Ovakav pristup se ne može imati kod nekih drugih onečišćenja. Ovo se naročito odnosi na pesticide i teške metale jer oni mogu biti ekstrahovani rastvaračem, preći u ekstrakt i u njemu se pojaviti u većoj koncentraciji nego u samoj sirovini.

U Tabeli 3. je prikazano nekoliko različitih načina iskazivanja posebnog kvaliteta biljnih ekstrakata. Ipak, danas se uglavnom određuje količina aktivnog jedinjenja, grupe jedinjenja, odnosno nekog marker jedinjenja. Za ovu analizu se primenjuju slične (ili adekvatno modifikovane) metode kao i za određivanje sastojaka u biljnim drogama (ako nisu farmakopejske metode moraju biti validirane po CPMP/ICH/281/95).

Tabela 3. Kvalitet biljnih ekstrakata
Table 3. Quality of herbal extracts

	KVALITET	
	Opšta ispitivanja	Posebna ispitivanja
Extractum fluidum (1:1)	<p>organoleptičke osobine ostatak posle uparavanja i sušenja relativna gustina sadržaj etanola sadržaj metanola sadržaj 2-propanola zdravstvena ispravnost</p>	<p>1. prisustvo aktivnih sastojaka 2. količina aktivnih sastojaka A. odnos droga : ekstrakt B. odnos droga : vehikulum C. količina ostatka posle uparavanja i sušenja D. ukupna količina aktivnih sastojaka računato na dominantno ili najaktivnije jedinjenje E. količina pojedinačnih komponenata u okviru kompleksa aktivnih sastojaka F. količina marker supstance</p>
Extractum spissum (najmanje 70% ostatka posle uparavanja i sušenja)	<p>organoleptičke osobine ostatak posle uparavanja i sušenja zdravstvena ispravnost</p>	
Extractum siccum (najmanje 95% ostatka posle uparavanja i sušenja)	<p>organoleptičke osobine ukupna količina ekstraktivnih materija gubitak sušenjem zdravstvena ispravnost</p>	
Tinctura 1:10; 1:5	<p>organoleptičke osobine ostatak posle uparavanja i sušenja relativna gustina sadržaj etanola sadržaj metanola sadržaj 2-propanola zdravstvena ispravnost</p>	

Potrebno je naglasiti da se biljni ekstrakti danas ne koriste samo za izradu fitopreparata; velike količine se upotrebe u prehrambenoj industriji u okviru različitih kategorija preparata: kao klasična namirnica u ishrani, dodatak hrani, dopuna ishrani, terapijska hrana i sl. Nije zanemarljiva ni njihova primena u industriji alkoholnih i bezalkoholnih pića, u preradi duvana, kozmetičkoj industriji i sl. U zavisnosti od krajnje namene biljnih ekstrakata, zahtevi za njihovim kvalitetom se razlikuju (slično kao kod etarskih ili masnih ulja, balzama, guma, smola i sl.) i o tome treba voditi računa prilikom definisanja parametara kvaliteta, njihove vrednosti, kao i kasnije kod kontrole.

Na kraju, treba još jednom istaći da deklaracija jednog ekstrakta treba da sadrži sve podatke vezane za identitet biljne vrste, relevantne činjenice vezane za proizvodni proces i kvalitet proizvoda; naučno ime biljke, biljni organ koji se koristi, rastvarač koji se koristi za ekstrakciju, koncentraciju rastvarača, uslove ekstrakcije, vrstu ekstrakta, odnos droga: ekstrakt ili količina aktivnog sastojka.

Kvalitet i kontrola fitopreparata

Kada se radi o monokomponentnim čajevima, njihov kvalitet odgovara onom definisanom za pojedinačne droge. Kontrola se svodi na proveru deklarisanane mase pakovanja i na određivanje parametara koji definišu kvalitet droge.

Ukoliko se radi o višekomponentnim mešavinama po propisu usitnjenih droga (čajne mešavine), njihova kontrola se svodi na proveru deklarisanane mase pakovanja, identifikaciju deklarisanih sastojaka i proveru deklarisanog masenog odnosa sastojaka.

Interesantno je da fitopreparati koji su formulisani kao viši dozirani farmaceutski oblici imaju na različit način izražen sadržaj aktivnog dela (Tabela 4). Kontrola ovih oblika fitopreparata obuhvata proveru deklarisanane mase pakovanja, odnosno pojedinačne doze preparata, kao i proveru svih parametara koji definišu jedan farmaceutski oblik (farmakopejske metode i *Eudra/Q/91/020*). Svakako da je neophodno uraditi kvalitativnu i kvantitativnu analizu aktivnih sastojaka preparata, odnosno nekog marker jedinjenja. Za ovu analizu se primenjuju slične (ili adekvatno modifikovane) metode kao i za određivanja u biljnim drogama odnosno ekstraktivnim preparatima (ako nisu farmakopejske metode moraju biti validirane po *CPMP/ICH/281/95*).

Kada fitopreparat predstavlja mešavinu biljnih ekstrakata, najčešće je teško uraditi kvantitativnu analizu aktivnih sastojaka svakog pojedinačnog ekstrakta. Za ovakve preparate se sve više primenjuje princip da proizvođač priloži tipičan fingerprint hromatograma, spektra ili neki fizički parametar ekstrakta koji ulazi u sastav preparata, koji može kontrolnoj laboratoriji poslužiti za identifikaciju. Ovakav pristup se može iskoristiti i za kvantitativnu analizu preparata.

Danas je uobičajeno da i pomoćne materije, koje se koriste za formulaciju preparata, budu navedene kroz deklaraciju sastava. Kontrola fitopreparata obuhvata i dokazivanje njihovog prisustva, nekada i određivanje količine.

Takođe, sve više se radi na ispitivanju stabilnosti biljnih droga, ekstrakata i fitopreparata. Za ovakva ispitivanja se često koristi metoda fingerprinta. Kod višekomponentnih fitopreparata se, za sada, zahteva praćenje stabilnosti proizvoda kao takvog, a ne pojedinačnih komponenti preparata. Ova ispitivanja su regulisana serijom Direktiva EU (*Eudra/Q/92/021*; *CPMP/QWP/556/96*).

Tabela 4. Kvalitet fitopreparata
Table 4. Quality of phytomedicines

			KVALITET	
			Opšta ispitivanja	Posebna ispitivanja
Kapsula, tableta, dražeja, granulat, prašak, sprej, mast, krema, gel. tečni oblici	deklarisana masa pakovanja ili pojedinačne doze parametri koji karakterišu određeni farmaceutski oblik parametri zdravstvene ispravnosti stabilnost preparata			1. prisustvo aktivne komponente 2. količina aktivne komponente a. količina standardizovanog ekstrakta ili drugog biljnog pripravka b. ukupna količina aktivnih sastojaka (npr. flavonoida, valepotrijata, ili fenola u etarskom ulju) c. količina aktivne komponente (npr. hipericina, senozida B) količina marker supstance 3. prisustvo i količina pomoćnih materija

Na kraju treba reći da se sve više obraća pažnja na moguće interakcije sastojaka biljnih ekstrakata sa podlogom, odnosno drugim pomoćnim materijama koje se koriste za formulaciju preparata. Pored toga, sve više se proučava delovanje i moguće interakcije (sinergizam i antagonizam) različitih aktivnih sastojaka biljaka, kao i interakcije sa sintetskim lekovima do kojih može doći tokom kombinovane terapije. O ovim problemima se mora voditi računa prilikom formulacije preparata, njegove kontrole i terapijske primene.

LITERATURA

1. Blumental M., ed.(1998): The Complete German Commission E Monographs, American Botanical Council, Austin
2. Foster S., Tyler V.E. (1998): Tyler's Honest Herbal, The Haworth Herbal Press, New York-London
3. Life Sciences IBC UK Conferences Limited: Utilising & Capitalising on the Benefits of Herbal Extracts as Food Ingredients, Medicines & Dietary Supplements, Sheraton Frankfurt Hotel, Germany, 1999
4. Bisset N.G., ed. (1994): Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, Medpharm, Stuttgart,
5. Gaedcke F., Blasius H., Steinhoff B. (2000): Phytopharmaka, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
6. European Pharmacopoeia, Third Edition (1996) Council of Europe, Strasbourg
7. Society for Medicinal Plant Research, Workshop: Storage of Medicinal Plants, Halle/Saal, Germany, september, 1995
8. The National Formulary (NF 19), The United States Pharmacopoeia (USP-24), (2000), United States Pharmacopoeial Convention, ICN, Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852.

QUALITY AND QUALITY CONTROL OF HERBAL DRUGS, EXTRACTS AND PHYTOMEDICINES

Nada Kovačević

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade, Yugoslavia

Summary

This article deals with quality criteria of the herbal drugs (starting material), extracts and phytomedicines (finished products). Besides, the main aspects of control procedure are given (identity, purity and content of active or marker constituents). Identity of herbal drug can be verified by macroscopical and microscopical examinations. Additionally, chemical reactions and TLC-fingerprints are used to confirm the identity. Purity of the samples can be control trough the determination of foreign matter, total ash, acid insoluble ash, sulfated matter, loss of drying... The present of pesticides, fumigation agents, heavy metals, radioactive contamination, mycotoxines as well as microbiological quality must be determinated. The determination of residual solvents are important for extracts. For the examination of active constituents of herbal drugs, extracts of phytomedicines mostly spectrophotometric or chromatographic methods are applied.