

Usporedni pregled zahteva Evropske farmakopeje 6.0 i Jugoslovenske farmakopeje 2000 za kvalitet biljnih droga i preparata biljnih droga

Dragana Pavlović¹, Gordana Vuleta², Nada Kovačević³

¹ Odsek za farmaciju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu,
Bulevar dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš

² Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,

³ Katedra za farmakognoziju,
Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Vojvode Stepe 450,
11000 Beograd

Kratak sadržaj

Biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi, kao aktivne sastojke, sadrže biljne droge i/ili preparate biljnih droga, pojedinačne ili u kombinaciji. Osnovni elementi i zahtevi za kvalitet, pogotovo aktivnih komponenti, definisani su u farmakopejama.

Evropska farmakopeja, šesto izdanje (Evropska farmakopeja 6.0; Ph.Eur.6.0) sadrži opšte monografije za biljne droge, preparate biljnih droga i ekstrakte (sa podelom na tinkture, tečne, meke i suve ekstrakte). Takođe, Ph.Eur.6.0 sadrži monografiju o biljnim čajevima. Jugoslovenska farmakopeja 2000 (Ph.Jug.V) sadrži opšte monografije samo za ekstrakte i za tinkture.

Obe farmakopeje, kroz uvodni deo i u opštim monografijama, definišu određene postupke i metode za ispitivanje biljnih droga i preparata biljnih droga. Vrednosti za određene parametre dati su ili kroz opšte monografije ili u okviru svake pojedinačne monografije za konkretnu biljnu drogu ili preparat biljne droge. U obe farmakopeje, bez značajnijih razlika, sam postupak određivanja vrednosti parametara je definisan u delu 2. Metode analize u okviru poglavlja 2.1. Aparature, 2.2. Fizičke i fizičko-hemijske metode, 2.4. Ispitivanja dozvoljenih graničnih vrednosti, 2.5. Određivanja, 2.6.0 Biološki testovi i 2.8. Metode u farmakognoziji.

Sa aspekta zdravstvene ispravnosti, Ph.Eur.6.0 i Ph.Jug.V zahtevaju proveru mikrobiološkog kvaliteta i ostataka pesticida, kao i određivanje sadržaja teških metala.

Ph.Eur.6.0 zahteva i testove na prisustvo mikotoksina (aflatoksina) i virusa (kada se kao sirovina koristi materijal životinjskog porekla).

Uvođenjem opštih monografija za biljne droge, preparate biljnih droga, ekstrakte i biljne čajeve, Ph.Eur.6.0 daje bolju osnovu i pristup kontroli biljne sirovine, međuproizvoda i finalnih proizvoda, što olakšava rad tokom procesa proizvodnje i kontrolu uzoraka na tržištu.

Evropska farmakopeja omogućuje upotrebu i kontrolu značajno većeg broja prirodnih sirovina, odnosno i biljnih droga koje nisu oficinalne. Na ove biljne droge se mogu primeniti parametri definisani kroz opšte monografije, ali i pristup identifikaciji (preko definisanja njihovih makroskopskih, mikroskopskih i hemijskih karakteristika) i kontrola kvaliteta što je preciznije definisano u pojedinačnim monografijama biljnih droga i preparata.

Ključne reči: biljne droge, preparati biljnih droga, biljni preparat, ekstrakti, Ph.Jug.V, Ph.Eur.6.0

Uvod

Primena biljaka i biljnih lekova u terapijske svrhe ima dugu tradiciju u evropskim zemljama, kao i u drugim delovima sveta. U nekim siromašnijim i manje razvijenim državama, tradicionalni lekari/terapeuti, tradicionalne dijagnostičke i metode lečenja kao i primena tradicionalnih lekova, sastavni su deo primarne zdravstvene zaštite. Kod nas su tradicionalni (biljni) lekovi i alternativne metode lečenja po prvi put definisani u Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima iz 2004. godine.

Prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (Službeni glasnik RS 30/2010) – u daljem tekstu Zakon, „lek je proizvod koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci za koje se pokazalo da ima svojstvo da leči ili sprečava bolesti kod ljudi, odnosno životinja, kao i supstancu, odnosno kombinaciju supstanci koje se mogu koristiti ili primenjivati na ljudima, odnosno životinjama, bilo sa namerom da se ponovo uspostavi, poboljša ili izmeni fiziološka funkcija putem farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog dejstva ili da se uspostavi medicinska dijagnoza”.

Supstanca koja predstavlja aktivnu komponentu leka može biti, između ostalog, i biljnog porekla (mikroorganizmi, cele biljke, delovi biljaka, biljni sekreti, ekstrakti - podgrupa 3), kada se govori o *lekovima sa aktivnom komponentom biljnog porekla*.

Po prvi put, Zakon u članu 20. definiše pojam *biljni lek*. „Biljni lek je svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna ili više supstanci biljnog porekla u kombinaciji sa jednim ili više biljnih preparata”.

Članom 21. Zakona definisani su „*Tradicionalni lek i tradicionalni biljni lek*“. „Tradicionalni lek je lek koji može biti zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa“.

Tradicionalni biljni lek je lek koji ispunjava sledeće uslove:

- ima indikacije koje su karakteristične isključivo za tradicionalne biljne lekove koji su po svom sastavu i nameni predviđeni za primenu bez lekarskog nadzora radi postavljanja dijagnoze ili izdavanja recepta ili praćenja toka lečenja;
- predviđen je isključivo za primenu u skladu s propisanom jačinom i doziranjem;
- namenjen je za oralnu upotrebu, za spoljnu upotrebu, odnosno inhalaciju;
- istekao mu je period tradicionalne upotrebe, odnosno proteklo je najmanje 30 godina pre datuma podnošenja zahteva za izdavanje dozvole za lek, a od čega najmanje 15 godina na teritoriji Evropske unije;
- postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj upotrebi leka, odnosno pokazano je da nije štetan pri propisanim uslovima primene, kao i da se mogu očekivati njegovi farmakološki efekti ili njegova efikasnost na osnovu njegove dugotrajne upotrebe i iskustva.

Ako u biljnom leku ima vitamina i minerala, a čija je terapijska bezbednost dobro dokumentovana, on se može smatrati tradicionalnim biljnim lekom, ako je dejstvo tih vitamina ili minerala, samo pomoćno u odnosu na dejstvo aktivnih biljnih sastojaka u pogledu deklarisanе indikacije (ili indikacija).” (1).

Definicije različitih grupa lekova u važećem Zakonu, usklađene su sa evropskim direktivama o lekovima (Direktive 65/65 EEC; 2001/83/EC), kao i sa Direktivom 2004/24/EC koja detaljnije obrađuje *tradicionalne biljne lekove*. Takođe, postoji visok stepen usaglašenosti i sa drugim evropskim propisima koji regulišu postupak proizvodnje i stavljanja u promet biljnih i tradicionalnih biljnih lekova. Neki od dokumenata koji su važni za pripremu nacionalne zakonske regulative, ali i za sve one koji se bave proizvodnjom i regulisanjem statusa biljnih lekova/tradicionalnih biljnih lekova su:

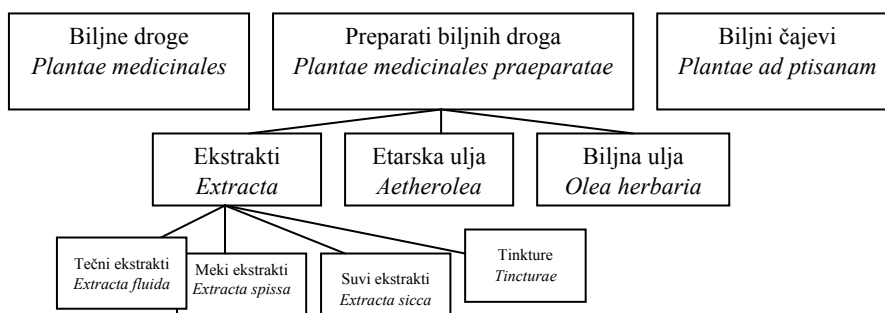
- EudraLex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union; Vol.4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Annex 7. Manufacture of Herbal Medicinal Products
(Odgovara našem dokumentu „Smernice dobre proizvođačke prakse“)
- Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products;
(Pravilnik o kvalitetu biljnih lekova/tradicionalnih biljnih lekova)

- Guideline on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Herbal Substances, Herbal Preparations and Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products;
(Pravilnik o specifikacijama: procedura provere i prihvatljivi kriterijumi za biljne supstance; biljne preparate i biljne lekove/tradicionalne biljne lekove)
- Guideline on Non-clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Application for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Application for Simplified Registration;
[Pravilnik o nekliničkoj dokumentaciji za biljne lekove u dosijeu koja se podnosi za dobijanje dozvole za stavljanje u promet (bibliografska i kombinovana dokumentacija) i za pojednostavljenu registraciju]
- Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparation in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products in the SPC);
(Pravilnik o deklarisanju biljnih supstanci i biljnih preparata u biljnim lekovima/tradicionalnim biljnim lekovima u sažetku karakteristika leka)

Navedena dokumenta, ali i mnoga druga koja se primenjuju u Evropi u oblasti lekova donosi: Evropski parlament, Evropska komisija i Evropska agencija za lekove. Elektronske verzije mogu se preuzeti sa web strana ovih institucija (http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal_medicines; <http://eur-lex.europa.eu>; www.ema.europa.eu/ema).

Dokumenta EMEA (European Medicines Agency) i naš važeći Zakon, aktivne sastojke biljnih i tradicionalnih biljnih lekova nazivaju „biljna supstanca” i „biljni preparat”. Kada se uporede definicije, vidi se da ti pojmovi odgovaraju „biljnoj drogi” i „preparatu biljne droge” koji se koriste u dokumentima Svetske zdravstvene organizacije i u farmakopejama, uključujući Ph.Eur.6.0 i u Ph.Jug.V (2,3,4). U nastavku teksta, koji i predstavlja detaljnije poređenje farmakopejskih monografija, biće korišćeni ovi oficinalni pojmovi.

U okviru opšteg dela Ph.Eur.6.0 date su opšte monografije o biljnim drogama, preparatima biljnih droga i, posebno, o ekstraktima. Takođe, pripremljena je i opšta monografija o biljnim čajevima (Slika 1). Na taj način Ph.Eur.6.0 daje mnogo detaljnije podatke o aktivnim komponentama podgrupa lekova, vezanih za biljke, u odnosu na prethodna izdanja evropske farmakopeje i Ph.Jug.V (Tabela I); koja sadrži samo monografije o ekstraktima i tinkturama (3,4).



Slika 1. Opšte monografije Ph.Eur.6.0 koje se odnose na biljne droge, preparate biljnih droga i biljne čajeve

Figure 1. General monographs of Ph.Eur.6.0 deals with herbal drugs, herbal drug preparations and herbal teas

Tabela I Usporedni pregled opštih monografija u Ph.Eur.6.0 i Ph.Jug.V

Table I Comparative review of general monographs of Ph.Eur.6.0 and Ph.Jug.V

	Ph.Eur.6.0	Ph.Jug.V
Tečni ekstrakti	+	+
Tinkture	+	+
Meki ekstrakti	+	+
Suvi ekstrakti	+	+
Preparati biljnih droga	+	-
Biljne droge	+	-
Biljni čajevi	+	-

Biljne droge (*Plantae medicinales*)

Biljne droge su, uglavnom, cele ili sečene, suve, ređe sveže biljke ili delovi biljaka, algi, gljiva, lišajeva, kao i neki eksudati koji nisu podvrgnuti specifičnom postupku prerade. Biljne droge su definisane delom biljke koji se koristi i botaničkim naučnim nazivom prema binarnom sistemu (rod, vrsta, varijetet i autor) (1, 3).

Biljne droge se dobijaju od gajenih ili samoniklih biljaka. Da bi se garantovao kvalitet biljnih droga od suštinske važnosti su pravilno sakupljanje samoniklih biljaka, gajenje, branje, sušenje, usitnjavanje i uslovi čuvanja.

Biljne droge su, koliko god je to moguće, oslobođene od nečistoća i stranih primesa (zemlja, prašina, gljivice, insekti, primese životinjskog porekla). Takođe, droga ne sme da sadrži izmenjene i oštećene delove.

Ako se pre skladištenja vrši sterilizacija biljne sirovine, neophodno je proveriti da li su prisutni štetni ostaci primenjenih hemijskih sredstava i postupaka. Takođe, važno je da postupak sterilizacije nije uticao na smanjenje sadržaja aktivne komponente i/ili da se nisu hemijski promenile. Danas je korišćenje etilen-oksida za sterilizaciju biljnih droga zabranjeno, a primenjuju se druge tehnike i sredstva (2,5-8).

Identifikacija biljnih droga vrši se na osnovu provere makroskopskih i mikroskopskih karakteristika i korišćenjem drugih testova koji su propisani u opštoj, odnosno u pojedinačnoj monografiji konkretne biljne droge (npr. tankoslojna hromatografija).

Testovi kojima se kontroliše kvalitet biljne droge su sledeći: prisustvo stranih primesa, gubitak sušenjem, količina vode, određivanje ostataka pesticida, mikrobiološki kvalitet, ukupni pepeo, sulfatni pepeo, pepeo nerastvorljiv u hlorovodoničnoj kiselini, ekstraktibilne materije, broj bubrenja, vrednost gorčine, teški metali, aflatoksin i radioaktivnost. U zavisnosti od biljne droge, a i na osnovu zahteva pojedinačne monografije, u kontroli uzorka se rade određeni testovi koji su već navedeni ili neki dodatni, specifični za konkretnu drogu. U nastavku su prevedeni delovi teksta iz Ph.Eur.6.0 koji se odnose na ispitivanje nekih specifičnih parametara, definisanih u okviru opšte monografije biljnih droga.

Test na strane primese se izvodi ukoliko nije drugačije propisano u pojedinačnoj monografiji. Sadržaj stranih primesa ne sme biti veći od 2 % (m/m), ukoliko nije drugačije propisano ili opravdano i dozvoljeno. Specifični prateći testovi se mogu primeniti za biljne droge koje su često predmet falsifikovanja.

Biljne droge ne smeju da sadrže plesni, insekte, delove insekata i druge primese životinjskog porekla. Stranim primesama se smatraju:

1. strani organi: drugi delovi iste biljke koji nisu definisani kao droga
2. strani elementi: delovi drugih biljaka ili materije mineralnog porekla.

Test gubitka sušenjem se izvodi na osnovu opšte monografije, ukoliko nije drugačije propisano u pojedinačnoj monografiji biljne droge i izražava se u % (m/m).

Određivanje sadržaja vode se izvodi umesto testa gubitka sušenjem za biljne droge sa visokim sadržajem etarskih ulja.

Biljne droge se moraju kontrolisati na prisustvo **ostataka pesticida**. Pod ovim pojmom se podrazumevaju i hemijski nepromenjeni pesticidi, ali i poznate

rezidue. Obično u zvaničnim dokumentima postoje tabelarni prikazi sa hemijskim nazivima i dozvoljenim vrednostima definisanih supstanci. Propisi o dozvoljenim vrednostima ostataka pesticida uzimaju u obzir prirodu biljne sirovine koja se koristi za proizvodnju droge, ali i krajnje proizvode za čiju izradu se biljna droga može koristiti (postoje razlike u dozvoljenim granicama ostataka pesticida ako se droga koristi za izradu lekova, kozmetičkih proizvoda, začina i sl.). Korisno je i potrebno proveriti i dokumentaciju o protokolu gajenja i primarne prerade biljne sirovine. Ph.JugV i Ph.Eur.6.0 sadrže i opšte monografije o propisu za test kojim se određuje sadržaj pesticida i njihovih ostataka, kao i odgovarajući aneks kojim su definisane maksimalne, granične vrednosti dozvoljene u lekovima. Sadržaj ostataka pesticida se može određivati metodom opisanom u aneksu opšte metode (3).

Po definiciji, pesticidi obuhvataju svaku supstancu ili mešavinu supstanci namenjenih za sprečavanje, uništavanje ili kontrolisanje, bilo parazita, neželjenih vrsta biljaka ili životinja koje mogu da oštete ili na drugi način utiču na proizvodnju, preradu, čuvanje, transport ili prodaju biljnih droga. Takođe, uključuje i supstance namenjene za regulisanje rasta, defolijante i desikante, kao i sve supstance koje se primenjuju na usevima bilo pre ili nakon žetve, u cilju zaštite od propadanja tokom čuvanja i transporta.

Ukoliko nisu drugačiji zahtevi u pojedinačnoj monografiji, podaci o dozvoljenoj vrsti i graničnim vrednostima pesticida/rezidua u biljnim drogama prikazani su u Tabeli II. Pesticidi koji nisu uključeni u ovu tabelu i na čije prisustvo se sumnja, iz bilo kog razloga, moraju biti u granicama propisanim Direktivama Evropskog komiteta (European Community Directives 76/895 i 90/642), uključujući i njihove anekse i nove dopune. Granične vrednosti za pesticide koje se ne nalaze u Tabeli II i u Direktivama Evropskog komiteta, računaju se na osnovu sledećeg izraza:

$$(ADI \times M) / (MDD \times 100)$$

ADI = prihvatljiv dnevni unos, na osnovu publikacija FAO-WHO, u miligramima po kilogramu telesne mase

M = telesna masa u kilogramima (60 kg)

MDD = dnevna doza droge u kilogramima.

Ukoliko se droga koristi za pripremu ekstrakata, tinktura ili farmaceutskih oblika, gde postupci pripreme utiču na sadržaj pesticida u gotovom proizvodu, limiti se računaju na osnovu sledećeg izraza:

$$(ADI \times M \times E) / (MDD \times 100)$$

E = ekstrakcioni faktor metode pripreme određen eksperimentalno.

Više granične vrednosti mogu biti dozvoljene u pojedinačnim slučajevima, posebno kada biljka zahteva određene specifičnosti gajenja ili poseduje specifičan metabolizam ili strukturu koja dozvoljava nivo pesticida viši od uobičajenog.

Kompetentno lice može odobriti potpuno ili delimično oslobađanje od testiranja, kada je čitava istorija (priroda i količina korišćenih pesticida, vreme svakog tretmana u toku i nakon žetve) tretiranja serije poznata i može biti precizno proverena (3).

Tabela II Granične vrednosti sadržaja pesticida za biljne droge i preparate biljnih droga (3)

Table II Limits for pesticides in herbal drugs and herbal drugs preparations

Supstanca	Granična vrednost (mg/kg)
Alahlor	0,02
Aldrin i dieldrin (ukupno)	0,05
Azonfos-metil	1,0
Bromopropilat	3,0
Hlordan (suma <i>cis</i> -, <i>trans</i> - i oksihlordana)	0,05
Hlorfenvinfos	0,5
Hlorpirifos	0,2
Hlorpirifos-metil	0,1
Cipermetrin (i izomeri)	1,0
DDT (ukupno p,p' DDT, o,p' DDT, o,p' DDE i p,p' TDE)	1,0
Deltametrin	0,5
Diazinon	0,5
Dihlorvos	1,0
Ditiokarbamat (kao CS ₂)	2,0
Endosulfan (suma izomera i endosulfan-sulfata)	3,0
Endrin	0,05
Etion	2,0
Fenitrotion	0,5
Fenvalerat	1,5

Nastavak Tabele II

Fonofos	0,05
Heptahlor (suma heptahloro i heptahlorepoksida)	0,05
Heptahlorobenzen	0,1
Heptahlorocikloheksanovi izomeri (izuzev γ izomera)	0,3
Lindan (γ -heptahlorocikloheksan)	0,6
Malation	1,0
Metidation	0,2
Paration	0,5
Paration-metil	0,2
Permetrin	1,0
Fosalon	0,1
Piperonil butoksid	3,0
Pirimifos-metil	4,0
Piretrini (ukupno)	3,0
Kvintozen (ukupno kvintozena, pentahloroanilina i metil pentahlorofenil sulfida)	1,0

Mikrobiološka čistoća. Zahtev za mikrobiološku čistoću biljnih droga, ali i preparata biljnih droga, biljnih čajeva i drugih proizvoda, definisan je u delu "Mikrobiološki kvalitet farmaceutskih preparata". Svi biljni proizvodi pripadaju kategoriji 4. Biljni medicinski proizvodi koji sadrže samo jednu ili više biljnih droga (celih, usitnjenih ili sprasjenih), a podeljeni su u dve potklase u zavisnosti od načina pripreme i primene.

- A.** Biljni medicinski proizvodi koji se pre upotrebe prelivaju ključalom vodom
- ukupan broj živih mikroorganizama: ne više od 10^7 bakterija i ne više od 10^5 gljivica po gramu ili po mililitru.
 - ne više od 10^2 *Escherichia coli* po gramu ili po mililitru
- B.** Biljni medicinski proizvodi koji se pre upotrebe ne prelivaju ključalom vodom
- ukupan broj živih mikroorganizama: ne više od 10^5 bakterija i ne više od 10^4 gljivica po gramu ili po mililitru.
 - ne više od 10^3 enterobakterija i određenih drugih gram-negativnih bakterija po gramu ili po mililitru
 - odsustvo *Escherichia coli* po gramu ili po mililitru
 - odsustvo *Salmonella* vrsta u 10 grama ili u 10 mililitara (3,4).

Teški metali. Mora se uzeti u obzir da često postoji rizik onečišćenja biljnih droga teškim metalima. Ako pojedinačna monografija ne propisuje granične vrednosti za teške metale ili specifične elemente, onda treba primenjivati opšte zahteve (3,4). WHO propisuje gornju granicu za sadržaj olova (10 ppm) i kadmijuma (0,3 ppm) (2), dok se u farmakopeji SAD dozvoljava do 20 ppm ukupnog sadržaja teških metala u biljnom ekstraktu (8). U Nemačkoj je propis za maksimalan dozvoljen sadržaj teških metala nešto stroži i iznosi: 5 ppm za olovo, 0,2 ppm za kadmijum i 0,1 ppm za živu (7).

Aflatoksini. Granice za prisustvo i sadržaj aflatoksina mogu da se zahtevaju, kada se proceni da je to potrebno.

Aflatoksini su veoma toksični i kancerogeni. Svi postupci ispitivanja na prisustvo aflatoksina se izvode u specijalno opremljenim laboratorijama i po određenim protokolima. Postupci određivanja aflatoksina i kasnija dekontaminacija laboratorijskog otpada su razvijene od strane Međunarodne agencije za istraživanje karcinoma *International Agency for Research on Cancer* – IARC (2).

Aflatoksini su prirodni mikotoksini koje proizvode, uglavnom, vrste *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*. Ove gljivice su široko rasprostranjene u prirodi i najčešće se nalaze u određenim žitaricama koje rastu u uslovima stresa, kao što je suša. Plesni se javljaju u zemljištu raspadanjem vegetacije, sena i žitarica koje su kontaminirane gljivicama i zagađuju sve tipove organskih supstrata, kada god i gde god su pogodni uslovi za njihov rast. Pogodni uslovi su, pre svega, visoka vlažnost i visoka temperatura. Najmanje 13 različitih tipova aflatoksina se javlja u prirodi i većina njih su visoko toksični i kancerogeni. Aflatoksin B₁ se smatra najtoksičnijim. Biljne droge za koje postoji sumnja da su kontaminirane aflatoksinima testiraju se validiranim metodama. Ukoliko nije drugačije propisano u pojedinačnoj monografiji, ograničenje je **2 µg/kg aflatoksina B₁** u biljnim drogama. Regulatorna tela mogu da dozvole i maksimalni limit od **4 µg/kg ukupnih aflatoksina B₁, B₂, G₁ i G₂** (3).

Radioaktivna kontaminacija. U nekim specifičnim slučajevima, biljne droge treba da budu kontrolisane na radioaktivnu kontaminaciju. Prisustvo određenog intenziteta radioaktivnog zračenja u uzorcima biljnih droga se ne može izbeći, pošto postoji mnogo njegovih izvora, uključujući i one koji se prirodno javljaju u zemljištu i atmosferi. Međutim, ozbiljnije kontaminacije se javljaju kao posledica nuklearnih katastrofa. Značajniji rizik po zdravlje se javlja tek pri godišnjem unosu preko 20 kg biljnog materijala kontaminiranog najopasnijim radionuklidima i to u najvišim zabeleženim nivoima. Radioaktivna ispravnost se procenjuje u skladu sa preporukama Međunarodne agencije za atomsku energiju (*International Atomic Energy Agency, IAEA*) (2). Uglavnom

se i za biljne droge, preparate i proizvode u čiji sastav ulaze, primenjuju iste dozvoljene vrednosti radioaktivnosti kao i za hranu i prehrambene proizvode, a to je 370-600 Bq/kg (^{134}Cs i ^{137}Cs) (2,3,5,6,9,10,11).

Kao što je već rečeno, za razliku od Ph. Eur. 6.0, Ph.Jug.V ne sadrži opštu monografiju biljnih droga, nego samo monografije pojedinačnih droga. Monografije oficinalnih droga su slično koncipirane u obe farmakopeje. Sastoje se iz delova: Definicija, Opis, Ispitivanja, Određivanja, Čuvanje, Označavanje. Podaci iz monografije svake pojedinačne droge omogućavaju njenu identifikaciju, kontrolu kroz izvođenje određenih testova i određivanje količine aktivnih/marker supstanci. Ukoliko nije drugačije propisano, postupak i metodologija za svaki test su opisani u opštoj monografiji u uvodnom delu farmakopeje.

Ph.Eur.6.0 i Ph.Jug.V opisuju metode i postupak za izvođenje konkretnih testova u opštim monografijama, u okviru uvodnog dela (4). U obe farmakopeje, bez značajnijih razlika, sam postupak određivanja vrednosti parametara je definisan u delu 2. Metode analize u okviru poglavlja 2.1. Aparature, 2.2. Fizičke i fizičko-hemijske metode, 2.4. Ispitivanja dozvoljenih graničnih vrednosti, 2.5. Određivanja, 2.6.0 Biološki testovi i 2.8. Metode u farmakognoziji (3,4).

Količina aktivnih principa, kada su oni poznati, odnosno količina nekog marker jedinjenja, određuje se konkretnim analitičkim postupkom koji je, najčešće, opisan u posebnoj monografiji biljne droge (3,4).

U zaključku se može reći da je značajna novina da Ph.Eur.6.0 sadrži opštu monografiju za biljne droge. Ovaj dodatak olakšava rad i kontrolu uzoraka na tržištu i u proizvodnji; proširuje mogućnosti rada sa prirodnim sirovinama, pošto se u praksi sreće puno biljnih droga koje nisu oficinalne. Na njih se mogu primeniti opšti postupci identifikacije i kontrole kvaliteta, koji su dati u Ph.Eur.6.0.

Preparati biljnih droga (*Plantae medicinales praeparatae*)

Preradom biljnih droga primenom jednostavnih tehnoloških postupaka dobijaju se preparati biljnih droga/biljni preparati. Pojam „jednostavni tehnološki postupci” podrazumeva: ekstrakciju, destilaciju, ceđenje, razdvajanje, prečišćavanje, koncentrisanje ili fermentaciju. Preparati biljnih droga obuhvataju sprašene biljne droge, tinkture, ekstrakte, etarska ulja, masna ulja, cedene sokove i prerađene eksudate. Oni se smatraju poluproizvodima za izradu biljnih i tradicionalnih biljnih lekova (3).

Ph.Eur.6.0 pored opšte monografije (Preparati biljnih droga), ima i opšte monografije pojedinačnih preparata (etarska ulja, produkti fermentacije, biljna masna ulja, ekstrakti) i monografije konkretnog preparata (npr. *Menthae piperitae aetheroleum*).

Ph.Jug.V sadrži samo opšte monografije ekstrakata, tinktura, etarskih i biljnih masnih ulja i kasnije i monografije konkretnog preparata biljne droge (npr. *Menthae piperitae aetheroleum*).

Monografije pojedinačnih preparata biljnih droga u obe farmakopeje sadrže delove: Definicija, Proizvodnja, Karakteristike, Identifikacija, Testovi, Ispitivanje, Čuvanje i Obeležavanje.

U daljem tekstu će detaljnije biti obrađene monografije posvećene ekstraktima i tinkturama.

Ekstrakti (*Extracta*)

Ekstrakti su tečni (tečni ekstrakti i tinkture), polučvrsti (meki ekstrakti) ili čvrsti (suvi ekstrakti) preparati, koji se obično izrađuju iz osušenih biljnih droga ili životinjskog materijala (3,4).

Kada se za izradu ekstrakta koriste sirovine životinjskog porekla, neophodno je da ispune zahteve u pogledu odsustva virusa. Opšte poglavlje o „bezbednosti od virusa” je prvi put objavljeno (u saradnji sa EMEA-om) u poslednjem dodatku Ph.Eur.5. Uvedena je potreba pažljive kontrole svih supstanci humanog ili životinjskog porekla na prisustvo virusa, što se postiže kontrolom ulaznih materijala i uslova u procesu proizvodnje (3).

U monografiji Ph.Eur.6.0 se navode različiti tipovi ekstrakata:

- Standardizovani ekstrakti su oni kod kojih je sadržaj aktivne komponente, poznate terapijske aktivnosti, podešen u okviru dozvoljenog odstupanja; standardizacija se vrši dodavanjem inertne materije ekstraktu ili mešanjem različitih proizvodnih serija ekstrakta.
- Kvantifikovani ekstrakti su oni kod kojih je sadržaj sastojaka podešen u okviru jednog definisanog opsega; podešavanje se vrši mešanjem različitih serija istog ekstrakta.
- Ostali ekstrakti se u osnovi razlikuju po procesu proizvodnje (stanje biljne droge ili životinjskog materijala koji se koristi za ekstrakciju, rastvarač, uslovi ekstrakcije) i njihovim specifikacijama.

Za izradu ekstrakata primenjuju se različiti postupci. Najčešće se kao rastvarač koristi etanol, različitih koncentracija, ali mogu se koristiti i drugi pogodni rastvarači. Za ekstrakciju se mogu koristiti uzorci biljnih droga ili

životinjskog materijala različitog porekla, ali se prvo moraju dobro homogenizovati. Biljna droga ili životinjski materijal može, ali i ne mora, pre ekstrakcije proći kroz neki prethodni postupak, npr. inaktivaciju enzima, mlevenje ili odmašćivanje.

Po svom kvalitetu, biljne droge, životinjski materijali i organski rastvarači koji se koriste za izradu ekstrakata, moraju odgovarati zahtevima farmakopejskih monografija. Za meke i suve ekstrakte, gde se organski rastvarač uklanja uparavanjem, može se koristiti „recikliran” rastvarač. Procesi prečišćavanja i rafinacije već korišćenog rastvarača, moraju biti obavljani po definisanoj proceduri i kontrolisani, da bi se osiguralo da rastvarači ispunjavaju odgovarajuće standarde pre ponovnog korišćenja ili mešanja sa drugim materijama. Voda koja se koristi za pripremanje ekstrakata mora biti odgovarajućeg kvaliteta. Pored testa na bakterijske endotoksine, voda koja se koristi treba da odgovara propisu za prečišćenu vodu iz monografije „Prečišćena voda”. Za izradu određenih ekstrakata, može biti korišćena i pijaća voda, ako njen kvalitet odgovara određenim propisima.

Kada je potrebno odstraniti višak rastvarača i postići odgovarajuću gustinu ekstrakta, obično se koriste metode uparavanja pod sniženim pritiskom i na temperaturi koja obezbeđuje stabilnost i nepromenljivost sastojaka ekstrakta. Ukoliko je to potrebno, u određenim fazama proizvodnog procesa, ekstraktima mogu biti dodata etarska ulja ili neke pomoćne materije (npr. da bi obezbedili tehnološke karakteristike kao što su homogenost ili konzistencija). Dozvoljeno je i dodavanje odgovarajućih stabilizatora i konzervansa.

Ekstrakcija propisanim rastvaračem treba da obezbedi odgovarajući sadržaj aktivnih sastojaka u ekstraktu. Takođe, tokom procesa standardizacije i kvantifikacije ekstrakta mogu se primeniti procesi prečišćavanja, da bi se sadržaj aktivnih sastojaka povećao, u skladu sa očekivanim vrednostima. Ovakvi ekstrakti se prema Ph.Eur.6.0 smatraju „prečišćenim”(3).

Za identifikaciju i ispitivanje ekstrakata primenjuju se zahtevi opštih i posebnih farmakopejskih monografija.

U zavisnosti od kvaliteta biljnih droga i životinjskog materijala koji se koriste za izradu ekstrakata, ali i zbog kritičnih mesta tokom proizvodnog procesa, može se javiti potreba za kontrolom mikrobiološkog kvaliteta, prisustva teških metala, aflatoksina i ostataka pesticida i međufaznih proizvoda, a ne samo gotovog ekstrakta (3).

Ph.Eur.6.0 definiše i obeležavanje ekstrakata. Na spoljnom pakovanju treba da postoje informacije o:

- biljnoj drogi ili životinjskom materijalu koji je korišćen;
- da li se radi o tečnom, mekom, suvom ekstraktu ili o tinkturi;

- za standardizovane ekstrakte, sadržaj sastojaka sa poznatom terapijskom aktivnošću;
- za kvantifikovane ekstrakte, sadržaj sastojaka ili marker jedinjenja koji su korišćeni za kvantifikaciju;
- odnos mase polaznog materijala i ekstrakta;
- rastvarač ili rastvarači koji su korišćeni za ekstrakciju;
- ako je korišćena sveža biljna droga ili svež životinjski materijal, to treba da bude naznačeno;
- ako je ekstrakt „prečišćen”, to treba da bude naznačeno;
- naziv, količina i oznaka svake pomoćne supstance koja je korišćena u izradi ekstrakta, uključujući stabilizatore i konzervanse;
- kada je potrebno, količina (%) suvog ostatka.

Tečni ekstrakti – *Extracta fluida*

Tečni ekstrakti su preparati tečne konzistencije kod kojih obično 1 deo mase ili zapremine ekstrakta odgovara 1 delu mase suve biljne droge ili životinjskog materijala, upotrebljenog za ekstrakciju. Specifikacija ovog tipa ekstrakta vrši se preko sadržaja rastvarača, a sve češće, preko sadržaja određenog sastojka ili grupe sastojaka.

Tečni ekstrakti se pripremaju korišćenjem etanola odgovarajuće koncentracije, retko samo vode za ekstrakciju biljnih droga ili životinjskih materijala. Ovaj tip ekstrakata se može proizvesti i rastvaranjem mekih ili suvih ekstrakata (koji su proizvedeni korišćenjem istih rastvarača koji se koriste i za izradu tečnog ekstrakta, direktnom ekstrakcijom) biljne droge ili životinjskog materijala. Tečne ekstrakte po potrebi treba filtrirati. Ukoliko tokom stajanja počne da se izdvaja slab talog, to se smatra prihvatljivim, sve dok se sadržaj sastojaka tečnog ekstrakta značajnije ne promeni.

Propisana su sledeća ispitivanja za tečne ekstrakte (3):

Relativna gustina. Mora da odgovara zahtevima koji su propisani u monografiji tečnog ekstrakta.

Sadržaj etanola. Za tečne alkoholne ekstrakte određuje se sadržaj etanola. Procenat etanola mora odgovarati propisanom sadržaju.

Metanol i 2-propanol. Tečni alkoholni ekstrakt može da sadrži najviše 0,05% (V/V) metanola i ne više od 0,05% (V/V) 2-propanola, ukoliko nije drugačije propisano.

Suvi ostatak. Treba da odgovara zahtevima propisanim u monografiji, korigovanim ako je neophodno, uzimajući u obzir sve korišćene rastvarače (3).

U Ph.Jug.V je precizno objašnjen postupak određivanja suvog ostatka ekstrakta koji se izražava kao maseni procenat (% m/m) ili g/l (11).

Na spoljnom pakovanju, pored svega navedenog u opštoj monografiji o ekstraktima, treba da postoje informacije o:

- kada je propisano, sadržaju etanola u % (V/V) u gotovom ekstraktu(7).

Tinkture – *Tincturae*

Tinkture su tečni preparati koji se obično dobijaju korišćenjem osušenih biljnih i životinjskih droga. Najčešće se pripremaju iz 1 dela droge i 10 delova rastvarača za ekstrakciju ili iz 1 dela droge i 5 delova rastvarača za ekstrakciju.

Tinkture se pripremaju postupkom maceracije ili perkolacije, korišćenjem etanola odgovarajuće koncentracije za ekstrakciju. Mogu se pripremiti i rastvaranjem suvih, odnosno razblaživanjem tečnih ekstrakata biljne droge ili životinjskog materijala korišćenjem etanola odgovarajuće koncentracije.

Tinkture se mogu filtrirati, ako je to potrebno. Obično su to bistre tečnosti, a obrazovanje slabog taloga tokom čuvanja se smatra prihvatljivim, sve dok se sastav tinkture značajno ne promeni (3,4).

Izrada postupkom maceracije. Ukoliko nije drugačije propisano, biljna droga ili životinjski materijal se usitne do određenog stepena usitnjenosti, dobro izmešaju sa propisanim rastvaračem za ekstrakciju i smeša ostavi da stoji određeno vreme u zatvorenom sudu. Ostatak se odvoji od ekstrahovane tečnosti i, kada je potrebno, ispresuje. Ako se primeni presovanje, dobijena tečnost se sjedini sa ekstrahovanom tečnošću dobijenom maceracijom.

Izrada postupkom perkolacije. Kada je neophodno, biljna droga ili životinjski materijal se usitne do odgovarajućeg stepena usitnjenosti. Usitnjena droga se dobro izmeša sa određenom količinom propisanog rastvarača za ekstrakciju i ostavi da stoji određeno vreme. Smeša se prenese u perkolator i omogući postupak spore perkolacije na sobnoj temperaturi, koji obezbeđuje da biljna droga ili životinjski materijal budu ekstrahovani tako što su uvek prekriveni slojem preostalog rastvarača za ekstrakciju. Ostatak iz perkolatora se može ispresovati i dobijena tečnost se sjedini sa prethodno dobijenim perkolatom (3).

Izrada tinktura iz ekstrakta. Tinktura se priprema rastvaranjem ili razblaživanjem ekstrakta, uz korišćenje etanola odgovarajuće koncentracije. Sadržaj etanola i komponenata ili, gde je potrebno, sadržaj etanola i suvog ostatka, treba da odgovara sadržaju u tinkturi dobijenoj postupkom maceracije ili perkolacije.

Podešavanje sadržaja komponenata. Podešavanje sadržaja komponenata može da se izvede, ako je potrebno, ili dodavanjem rastvarača za

ekstrakciju odgovarajuće koncentracije ili dodavanjem druge tinkture dobijene iz biljne ili životinjske droge (4).

Propisani su sledeći testovi za tinkture (3,4):

Relativna gustina. Mora odgovarati zahtevima koji su definisani u monografiji tinkture.

Sadržaj etanola. Sadržaj etanola odgovara propisanom sadržaju.

Metanol i 2-propanol. Najviše 0,05% (V/V) metanola i ne više od 0,05% (V/V) 2-propanola, osim ako nije drugačije propisano.

Suvi ostatak. Treba da odgovara zahtevima propisanim u monografiji, korigovanim ako je potrebno, uzimajući u obzir sve korišćene ekscipijense.

Na spoljnom pakovanju, pored svega navedenog u opštoj monografiji, treba da postoje informacije o:

- za tinkture koje nisu standardizovane ili kvantifikovane, navesti odnos početnog materijala i rastvarača ili odnos početnog materijala i gotove tinkture
- sadržaj etanola u % (V/V) u gotovoj tinkturi (3).
- U Ph.Jug.V se zahteva da na signaturi tinkture stoji i:
- biljna ili životinjska droga koja je korišćena
- ako je korišćena sveža biljna ili životinjska droga, to treba da bude naznačeno (4).

Meki ekstrakti – *Extracta spissa*

Meki ekstrakti su polučvrsti preparati dobijeni uparavanjem ili delimičnim uparavanjem rastvarača koji je korišćen za ekstrakciju (3,4).

U Ph.Jug.V je propisano da meki (žitki, polučvrsti) ekstrakti moraju da imaju suvi ostatak koji nije manji od 70 %, kao i to da mogu da sadrže pogodan konzervans (4).

Propisana su sledeća ispitivanja za meke ekstrakte (4):

Suvi ostatak. Treba da odgovara zahtevima propisanim u monografiji.

Rastvarači. U monografiji mekog ekstrakta su propisane granične vrednosti za rastvarače koji se koriste za ekstrakciju.

Suvi ekstrakti – *Extracta sicca*

Suvi ekstrakti su čvrsti preparati dobijeni uparavanjem rastvarača koji je korišćen za njihovo dobijanje. Kod suvih ekstrakata gubitak sušenjem obično iznosi 5 % ili sadržaj vlage ne treba da bude veći od 5 % (m/m) (3,4).

Ph.Jug.V propisuje da kod suvih ekstrakata, suvi ostatak ne treba da bude manji od 95 % (m/m) (4), što se svodi na isti zahtev.

Prema Ph.Eur.6.0 propisani su sledeći testovi:

Količina vode u suvom ekstraktu treba da odgovara zahtevima koji su propisani u monografiji.

Suvi ostatak/gubitak sušenjem. Gubitak sušenjem suvog ekstrakta treba da odgovara zahtevima koji su propisani u monografiji.

Rastvarači. U monografiji suvog ekstrakta je propisana granična vrednost za rastvarač koji je korišćen za ekstrakciju (3).

Ph.Jug.V u opštoj monografiji Ekstrakti propisuje izradu ekstrakata postupkom perkolacije i maceracije (11). U okviru ove monografije, takođe su razdvojene tri vrste ekstrakata na osnovu konzistencije. Mnogo su manje razrađeni testovi koji se koriste za definisanje ispravnosti i kvaliteta svakog pojedinačnog tipa ekstrakta.

Biljni čajevi (*Plantae ad ptisanam*)

Biljni čajevi se sastoje isključivo od jedne ili više biljnih droga. Namenjeni su za pripremu vodenih preparata za peroralnu primenu, postupcima dekocije, infuzije ili maceracije. Preparat se priprema neposredno pre primene (3).

Biljni čajevi su obično pakovani u većem, višedoznom pakovanju ili u pojedinačnim, jednodoznim vrećicama.

Biljne droge koje se koriste kao čajevi moraju odgovarati zahtevima pojedinačnih monografija ili opšte monografije Biljnih droga u Ph.Eur.6.0 (ukoliko biljna droga nije oficinalna).

Preporuke farmakopeje za mikrobiološki kvalitet biljnih čajeva (kategorija 4) uzimaju u obzir metodu pripreme, odnosno činjenicu da li se upotrebljava ključala ili voda koja nije proključala.

Identitet biljnih droga prisutnih u biljnim čajevima se proverava organoleptičkim ispitivanjem i proverom mikroskopskih i makroskopskih karakteristika droge.

Propisani su sledeći testovi (3):

Količina biljnih droga prisutnih u biljnom čaju se proverava odgovarajućim metodama.

Masa višedoznog ili pojedinačnog pakovanja čaja, mora odgovarati **testu ujednačenosti mase**. Odabere se 20 pojedinačnih pakovanja čaja (kesica). Izmeri se pojedinačno pakovanje, pažljivo otvori i istrese celokupan sadržaj,

izmeri se masa prazne kesice. Postupak se ponovi sa svih dvadeset pakovanja. Ukoliko nije drugačije propisano, masa najviše 2 od 20 uzoraka pojedinačnih pakovanja može da odstupa od prosečne mase sadržaja za iznos prikazan u Tabeli III, a masa ni jednog uzorka, ne treba da odstupa za dva puta veći iznos od onog prikazanog u tabeli.

Tabela III Procenat odstupanja mase biljnih čajeva u vrećicama (3)

Table III Percentage deviation from the average mass for herbal teas in sachets (3)

Prosečna masa	% odstupanja
manje od 1,5 g	15 %
1,5 – 2,0 g	10 %
više od 2,0 g	7,5 %

Instant biljni čajevi se sastoje od praška ili granula jednog ili više preparata biljnih droga, namenjenih za pripremu rastvora za peroralnu primenu, neposredno pre upotrebe (3).

Ph.Jug.V ne sadrži opštu monografiju Biljni čajevi. Takođe, ni jedna fiksna kombinacija biljnog čaja nije oficinalna po Ph.Jug.V i Ph.Eur.6.0.

Pored biljnih čajeva, biljni i tradicionalni biljni lekovi proizvode se u većem broju farmaceutskih oblika. Tinktura i tečni ekstrakti se primenjuju u obliku peroralnih kapi ili ulaze u sastav sirupa. Kapsule se izrađuju sa sprasenom biljnom drogom ili suvim ekstraktima, a tablete uobičajeno sadrže suve ekstrakte (9,10,11). Takođe, ekstrakti i tinkture mogu ulaziti u sastav tečnih farmaceutskih oblika za peroralnu primenu i primenu na koži, polučvrstih oblika za lokalnu, rektalnu, vaginalnu ili primenu na sluzokoži usne duplje. Kontrola biljnih lekova, uz specifičnosti kontrole koje uslovljava poreklo aktivne supstance u domenu farmaceutskih ispitivanja, odgovara opštim zahtevima za farmaceutski oblik u kome se proizvode.

Zaključak

Biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi kao aktivne sastojke sadrže biljne droge i/ili preparate biljnih droga.

Ph.Jug.V sadrži samo monografiju za ekstrakte i tinkture, kao i posebne monografije oficinalnih biljnih droga. Ph.Eur.6.0 uvodi opšte monografije za biljne droge, preparate biljnih droga, ekstrakte i biljne čajeve, što značajno olakšava rad u proizvodnji i kontrolu uzoraka na tržištu. Ova novina proširuje mogućnosti rada sa prirodnim sirovinama, pošto se u praksi sreće puno biljnih

droga koje nisu oficinalne. Na njih se mogu primeniti opšti postupci identifikacije i kontrole ispravnosti i kvaliteta.

Na ovaj način Ph.Eur.6.0 obezbeđuje bolju mogućnost kontrole sirovina, međuproizvoda i gotovih proizvoda biljnih lekova i tradicionalnih biljnih lekova ili galenskih lekova, što je preduslov za kvalitetne i bezbedne lekove na tržištu. Ovo je naročito značajno, ako se zna da se ove kategorije lekova, u apoteci izdaju bez lekarskog recepta i, uglavnom, koriste se za samolečenje.

Literatura

1. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Službeni glasnik RS, 30/2010.
2. World Health Organization, Quality control methods for medical plant material, Geneva, 1998.
3. The European Pharmacopoeia, 6th ed. (Ph.Eur.6.0) Strasbourg: Council of Europe, 2007.
4. Jugoslovenska farmakopeja 2000, 5. izd. (Ph.Jug.V) Beograd: Savremena Administracija, 2000. The European Pharmacopoeia, 5th ed. (Ph.Eur.5.) Strasbourg: Council of Europe, 2004.
5. Kovačević N. Parametri kvaliteta i kontrola kvaliteta biljnih droga, ekstrakata i fitopreparata: Lekovite sirovine (2001) 20, 57-68
6. Kovačević N. Biljne droge i status biljnih lekova u Jugoslaviji. Arhiv za farmaciju (2003), 53, 83-98.
7. Cvek J., Borić A., Medić-Šarić M., Tomić S.: Kakvoća biljnog lijeka. Farm. Glas (2006) 62, 187-204.
8. Pharmacopeial Forum, United States 30th revision of Pharmacopoeia (USP 30) and the 25th edition of the National Formulary (NF 25), Dietary supplements – Botanical Extracts (565), 2007.
9. Kovačević N. Đurović D. Biljni lekovi i njihova bezbedna primena u samomedikaciji. Arh. farm (2005) 56, 526-539.
10. Đurović D. Farmaceutska regulativa – značajna osnova za klasifikaciju proizvoda. Arh. farm (2007) 57, 178-91.
11. Petrović S., Kukić-Marković J. Biljni i tradicionalni lekovi u terapiji oboljenja srca i krvnih sudova. Arh. farm (2008) 58, 419-431.
12. Vasiljević D., Krajišnik D., Grbić S., Đorđević Lj.: Farmaceutska tehnologija I, Praktikum. Beograd: Farmaceutski fakultet, 2009.

Comparative review of the requirements of the European Pharmacopoeia 6.0 and the Pharmacopea Yugoslavica 2000 for herbal drugs and herbal drug preparations

Dragana Pavlović¹, Gordana Vuleta², Nada Kovačević³

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Niš,
Bulevar Dr Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Serbia

² Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,

³ Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, University of
Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Serbia

Summary

Herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products consist of one or more herbal drugs (substances) and/or herbal drug preparations (herbal preparations). The main request for the quality of herbal drugs and herbal drug preparations are given in the pharmacopoeias. This paper deals with comparative analyses of the monographs for the active constituents of herbal products/traditional herbal products which are presented in the European Pharmacopoeia sixth edition (Ph.Eur.6.0) and Yugoslav pharmacopoeia 2000. (Ph.Jug.V).

Ph.Eur.6.0 contains general monographs for *Herbal drugs*, *Herbal drug preparations* and *Extracts (Tinctures, Liquid extracts, Dry extracts and Soft extracts)*. Further, Ph.Eur.6.0 contains monographs about *Herbal teas*. Ph.Jug.V contains only general monographs for *Extracts* and *Tinctures*.

Both pharmacopoeias, in the first part and through the general monographs define some methods and procedures for the herbal drugs/herbal drugs preparations testing and assessment. The values of different parameters are given in the general monographs of herbal drugs/herbal drugs preparations or in the individual monographs. In both documents, without some important differences, procedures for some test and parameters are given in the part 2. *Methods of analyses* within chapters 2.1. *Apparatus*, 2.2. *Physical and physicochemical methods*, 2.4. *Limit tests*, 2.5. *Assays*, 2.6. *Biological test* and 2.8. *Methods in pharmacognosy*.

Regarding health safety, in addition to microbiological safety, Ph.Eur.6.0 as well as Ph.Jug.V requires testing on heavy metals, pesticides and radioactivity. Further, Ph.Eur.6.0 requests confirmation that starting material is free from myco-toxins (aflatoxin) and viruses (for animal drugs).

The presence of general monographs for *Herbal drugs*, *Herbal drug preparations*, *Extracts* and *Herbal teas* in the Ph.Eur.6.0 enable quality control during the process of production of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products: control of raw material, interphase control and control of final products. General monographs in the Ph.Eur.6.0 can be applied for the control of the un-official herbal drugs.

This is very important for improvement of the production process and quality of products, as well as for the inspection of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products taken from the market.

Key words: *herbal drug preparations, extracts, herbal drugs,*
Ph.Jug.V, Ph.Eur.6.0
