Φυτοθεραπευτικά και συμπληρώματα διατροφής: νομοθεσία και κίνδυνοι

Αναστασία Καριώτη Επίκ. Καθηγήτρια

Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Υπάγονται στον EMA

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Παραδοσιακά φάρμακα φυτικής προέλευσης -HMP

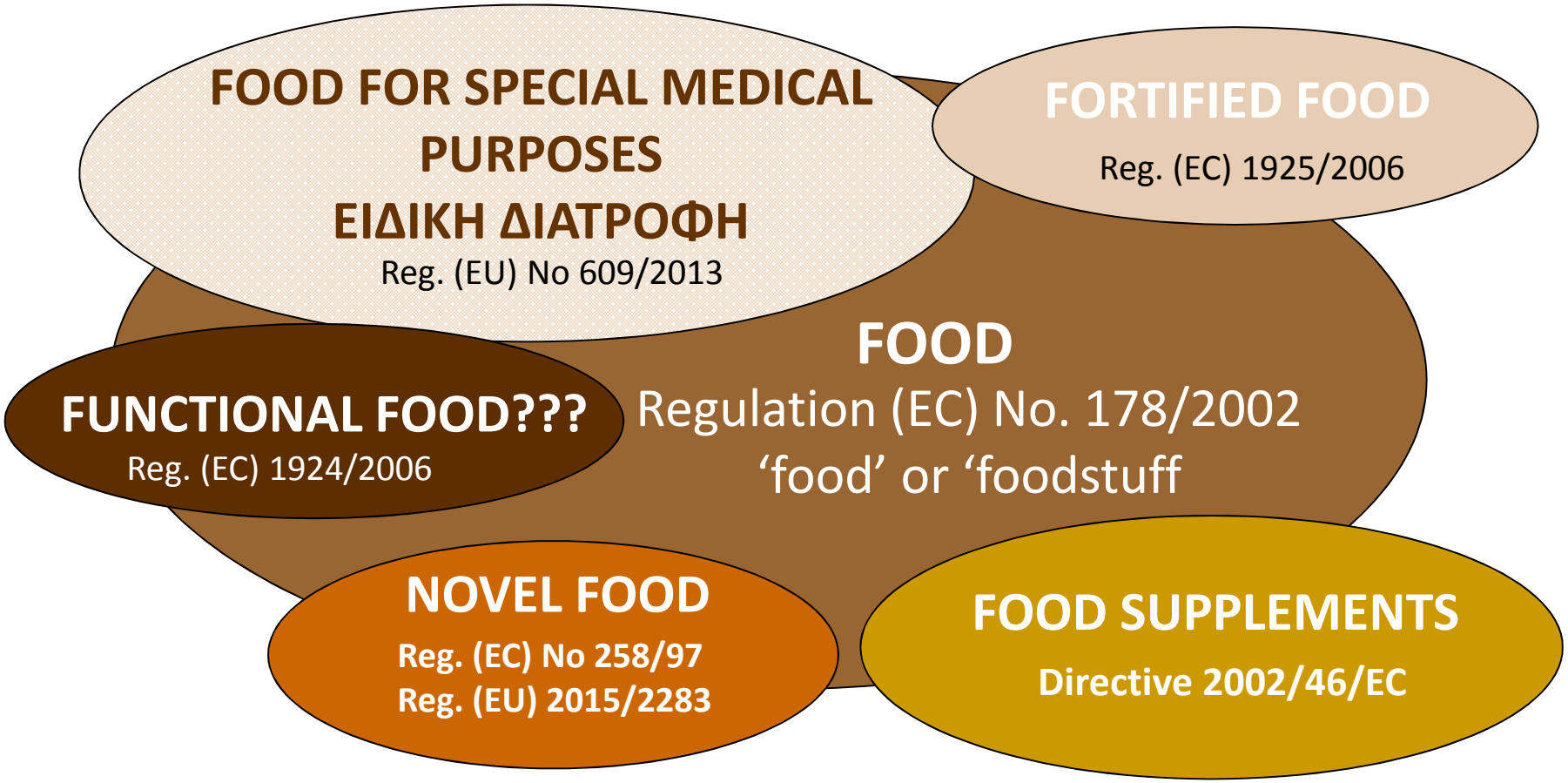
Ομοιοπαθητικά

Φυτοθεραπευτικά (Φάρμακα Φυτικής προέλευσης)

Directive 2001/83/EC
Directive 2004/24/EC

Υπάγονται στον EFSA

fortification of foods with vitamins, minerals, aminoacids, essential fatty acids, fibre, various plants&herbal extracts



Novel Food is defined as food that has not been consumed to a significant degree by humans in the EU prior to 1997, when the first Regulation on novel food came into force.

COM(2008) 824 REPORT FROM THE COMMISSION TO THE COUNCIL AND THE EUROPEAN PARLIAMENT on the use of substances other than vitamins and minerals in food supplements

Superfoods: marketing tool, with little scientific basis to it.
2007: απαγορεύθηκε ο όρος Superfoods από την ΕΕ εκτός αν υπάρχουν επαρκείς επιστημονικές μελέτες

Ο όρος «βιολειτουργικά τρόφιμα» **επίσης δεν είναι ακόμα πλήρως νομοθετημένος** στην ΕΕ, παρά το γεγονός ότι ο **EFSA** [=European Food Safety Authority] με την κοιν. Οδηγία του 2006 Reg. (EC) 1924/2006 απλώς νομοθέτησε τους ισχυρισμούς υγείας

Στην Ελλάδα – Συμπληρώματα Διατροφής

Ως «**συμπληρώματα διατροφής**» ορίζονται τα διατροφικά προϊόντα **αρμοδιότητας ΕΟΦ** με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους δίαιτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές **θρεπτικών συστατικών**.
ως «**θρεπτικά συστατικά»** ορίζονται:
οι **βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία** (μετάλλα, ιχνοστοιχεία) ή/και άλλες ουσίες (όπως αμινοξέα, απαραίτητα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, καθώς και **διάφορα φυτικά εκχυλίσματα**).

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υπόκεινται σε έγκριση, δηλαδή προηγούμενη αξιολόγηση και αδειοδότηση, αλλά σε ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ και κατασταλτικό έλεγχο.

Συμπληρώματα Διατροφής

Σύμφωνα με τον νόμο δεν απαιτείται η ακριβής περιγραφή της δράσης τους, ούτε η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών ή των αλληλεπιδράσεων με άλλες ουσίες: συνθετικά φάρμακα, φυτικά φάρμακα, τροφή

Όμως:
Τα Συμπληρώματα Διατροφής έχουν σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους δίαιτας και
ΔΕΝ προορίζονται για περιπτώσεις που γίνεται παράλληλη λήψη φαρμάκων
ΔΕΝ προορίζονται για τις ευαίσθητες κατηγορίες του πληθυσμού

Valeriana officinalis (Valerianaceae)

Ήπια κατασταλτική και ηρεμιστική δράση

ΟΧΙ συγχορήγηση με βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά

Φυτά με κουμαρίνες δρουν συνεργικά με **αντιαιμοπεταλικά** ή άλλα **αντιπηκτικά** φάρμακα

Ginkgo biloba (Ginkgoaceae), **Σκόρδο** (*Allium sativum* Liliaceae)

Απορρόφηση

ΔΡΟΓΕΣ ΜΕ ΠΗΚΤΙΝΕΣ &/ή ΒΛΕΝΝΗ : σε προβλήματα του πεπτικού συστήματος

Στο λεπτό έντερο σχηματίζουν προστατευτική μεμβράνη στο βλεννογόνο.

α. σε δυσκοιλιότητα όταν απαιτούνται μαλακής υφής κενώσεις π.χ. σε ευερέθιστο έντερο, αιμορροϊδες, εγχείρηση πρωκτού, εγκυμοσύνη

β. σε ήπια διάρροια

***Plantago ovata* Forsk. (Ispaghula Seed)-Plantaginaceae**

***Plantago afra* L. *Plantago indica* L.(Psyllium Seed)**

Αλόη Aloe sp.

***Linum usitatissimum* - Linaceae**

(λιναρόσπορος flaxseed)

Αλληλεπιδράσεις:

καθυστέρηση ή μείωση απορρόφησης φαρμάκων, κουμαρινών, καρδιοτονωτικών, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται ½ -1 ώρα προηγουμένως. Να ρυθμίζεται η δόση των αντιδιαβητικών.
Άτομα ινσουλινο-εξαρτώμενα πρέπει να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόσης στο αίμα.

Γενικώς, **τα πλούσια σε βλέννη φυτά μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση των συμβατικών φαρμάκων μεταβάλλοντας το pH του στομάχου. Επίσης, παρεμποδίζουν την απορρόφηση ιχνοστοιχείων.**

Μεταβολισμός

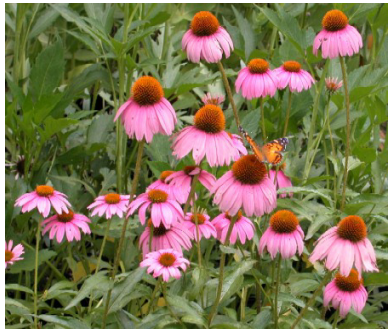
Φυτά που αναστέλλουν ή επάγουν τη λειτουργία ηπατικών ενζύμων, οπότε μεταβάλλουν τη συγκέντρωση στο αίμα του συμβατικού φαρμάκου

Γλυκύρριζα
Υπερικό
Σκόρδο
Σίλυβο
Ginkgo
Ginseng

Πραγματικά Περιστατικά Τοξικότητας από Συμπληρώματα Διατροφής

Λήψη συμπληρώματος διατροφής από «ευαίσθητη ομάδα πληθυσμού»

<u>Περίπτωση 1η</u>:
Λήψη Echinacea από ασθενή με αυτοάνοσο νόσημα → Νοσοκομείο – επιδείνωση αυτοάνοσου νοσήματος



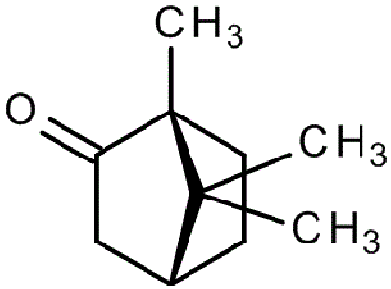
Αγορά από το διαδίκτυο
Δεν είχε ερωτηθεί ο θεράπων ιατρός ούτε ο φαρμακοποιός

Λήψη συμπληρώματος διατροφής από «ευαίσθητη ομάδα πληθυσμού»

Χορήγηση σκευάσματος με καμφορά και ευκάλυπτο (τύπου Vicks) σε βρέφη → Νοσοκομείο – επιδείνωση – σπασμός γλωττίδας

Cinnamomum camphora Lauraceae

EMEA/H/A-1284



Καμφορά βήχας, διέγερση μικροκυκλοφορίας

ΟΧΙ ΣΕ ΒΡΕΦΗ!!!

Ο ΕΜΑ έχει καταρτίσει δύο κόκκινες λίστες με αιθ. έλαια και ενώσεις που περιέχονται σε αυτά που θα πρέπει να αποφεύγονται σε παιδικά υπόθετα

Ομάδα Α: **ΌΧΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ < 30 μηνών**

Καμφορά, ευκαλυπτόλη, μενθόλη

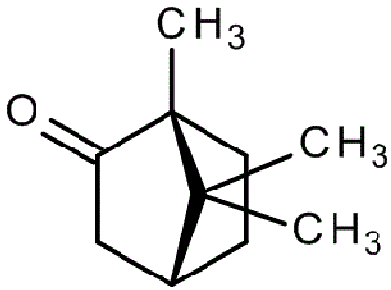
Αιθ. Έλαιο ευκαλύπτου, μέντας, νιαουλι

Ομάδα Β:

Τερπινεόλη, θυμόλη, α-πινένιο/β-πινένιο, ευγενόλη λιναλοόλη, καρβακρόλη

Αιθ. Έλαιο πεύκου, τερεβινθίνης, γλυκάνισος, γαρυφαλέλαιο

EMEA/H/A-1284 καμφορά σε υπόθετα



30 περιπτώσεις με **νευρολογικές** διαταραχές (σπασμοί, επιληπτική κρίση, κώμα)
47 περιπτώσεις κακής χρήσης φαρμάκου

Ηπατοτοξικότητα σε βρέφος 2 μηνών όταν χορηγήθηκε στο **δέρμα** αλοιφή με καμφορά (Sputh. Med. J. 2000, 93(6)

Σπασμοί μετά από παρατεταμένη **εισπνοή** προϊόντος με καμφορά (Skoglund et al., Clin. Pediatr. 1977, 16, 901-902).

Pediatric Neurology 45 (2011) 259–260

Contents lists available at ScienceDirect

Pediatric Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnu

Case Report

Toxicity of *Salvia officinalis* in a Newborn and a Child: An Alarming Report

Oya Halicioglu MD [a,*], Gorkem Astarcioglu MD [a], Isin Yaprak MD [a], Halil Aydinlioglu MD [b]

[a] *Department of Pediatrics, Tepecik Teaching and Training Hospital, Izmir, Turkey*
[b] *Pediatric Emergency Care, Tepecik Teaching and Training Hospital, Izmir, Turkey*

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Received 26 March 2011
Accepted 28 May 2011

ABSTRACT

Although it is widely believed that herbal products are beneficial to the health, some herbal products can result in serious adverse effects, such as epileptic seizures, especially in children who are particularly susceptible. Sage oil contains well-known convulsant substances such as thujone, camphor, and cineole in different proportions. We report 2 cases, those of a newborn and a toddler, who experienced generalized tonic-clonic seizures after accidental exposure to sage oil. No other causes of seizure were detected by our clinical inquiries in either of the patients. The seizures occurred as an isolated event in the toddler, but in a repeated manner in the newborn; both patients experienced good outcomes. In any case of a first seizure of unexplained origin, the possibility of exposure to a herbal product should be kept in mind. Parents should be informed about the pros and cons of these untested remedies, which are presented as an alternative to conventional medicine.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Σε βρέφος 33 μηνών χορηγήθηκε αιθ. έλαιο φασκόμηλου και 20 λεπτά μετά εμφάνιζε σπασμούς. Μετά από 3 ημέρες στο νοσοκομείο επέστρεψε σπίτι.

Κορίτσι 5½ χρόνων έφτασε στο νοσοκομείο με σπασμούς. Έγινε πλύση στομάχου και χορηγήθηκε ενεργός άνθρακας. Μετά από 48 επέστρεψε σπίτι.

[case report • étude de cas]

HEPATITIS AFTER THE USE OF GERMANDER, A HERBAL REMEDY

Lyne Laliberté, MD, FRCPC; Jean-Pierre Villeneuve, MD

26 περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας στη **Γαλλία** από κατανάλωση τσαγιού ***Teucrium polium* L.**για αδυνάτισμα

Στην Ελλάδα

Λήψη τσαγιού *T. polium* για την υπερλιπιδαιμία για 6 μήνες. Κατανάλωση έως και 2 λίτρα/ημέρα κατά τον τελευταίο μήνα!

Phytomedicine

Phytomedicine 11: 83–84, 2004
http://www.elsevier-deutschland.de/phymed

Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* L.

E. Mazokopakis[1], S. Lazaridou[1], M. Tzardi[2], J. Mixaki[1], I. Diamantis[1], and E. Ganotakis[1]

[1]Division of Internal Medicine, University General Hospital of Heraklion Crete, Greece
[2]Division of Pathology, University General Hospital of Heraklion Crete, Greece

Teucrium polium, Τεύκριο το πόλιο, Αγαποβότανο

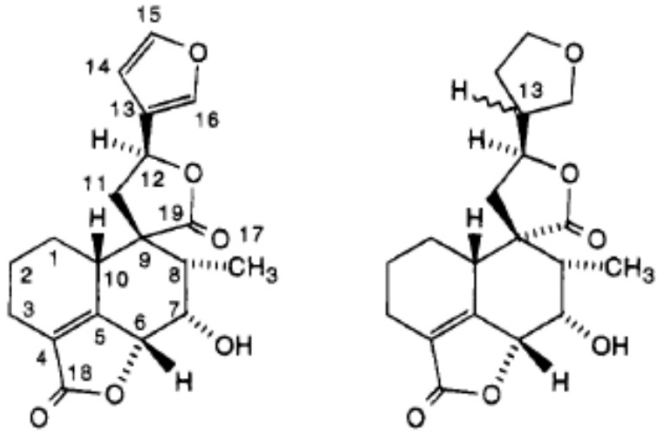
Στο διαδίκτυο…

καλλιεργείται το τεύκριο και να είναι πάντα πρόχειρο για δαγκωματιές από φίδια και διάφορα άλλα δηλητήρια.
Το κοινό Ελληνικό όνομα για το τεύκριο «Παναγιόχορτο» – χορτάρι της Παναγίας – δείχνει πόσο πολύτιμο το θεωρούσαν. Στην Ελλάδα σήμερα χρησιμοποιείται για το **ζάχαρο**,το βήχα, το κρυολογήμα, ως επουλωτικό του έλκους και κατά της **χοληστερίνης**. Θεωρείται επίσης άριστο τονωτικό .

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ:

Οι **αντικαρκινικές** ιδιότητες του φυτού μελετήθηκαν με θετικά αποτελέσματα από το Walker Cancer Research Institute, Florida, USA

Η ικανότητα του φυτού να μειώνει τον πόνο στους **διαβητικούς** μελετήθηκε από το Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran



016/07/teucrium-polium_1501.jpg

Η **αντιφλεγμονώδεις** και **αντιβακτηριακές** δράσεις του φυτού τεκμηριώθηκαν από το Πανεπιστήμιο University of Naples, Napoli, Ιταλία

Οι **αντισπασμωδικές** δράσεις του φυτού τεκμηριώθηκαν από το Πανεπιστήμιο *Shiraz University of Medical Sciences, Iran*

Σε σχετικές μελέτες του Πανεπιστημίου University of Tehran, Iran το εκχύλισμα του φυτού μπορεί **να μειώσει τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης** στο αίμα μέσω της ενίσχυσης της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας.

Σε άλλες μελέτες του ίδιου Πανεπιστημίου από το φυτό απομονώθηκαν τερπενοειδή και φλαβονοειδή που διαθέτουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών αποτελεσμάτων ως **αντιοξειδωτικό, αντικαρκινικό, αντιφλεγμονώδες, υπογλυκαιμικό, ηπατοπροστατευτικό, υπολιπιδαιμικό, αντιβακτηριακό και αντιμυκητιακό.**

Προβλήματα

1. Κακή Ταυτοποίηση του «βοτάνου»
Με φυτό που έχουμε συλλέξει μόνοι μας ή το έχουμε προμηθευτεί από τον «ειδικό βοτανολόγο-θεραπευτή» του βοτανοπωλείου

2. Κακή Παρασκευή Ροφημάτων (στο σπίτι – με μη ενδεδειγμένες διαδικασίες όπως παρατεταμένος βρασμός)

3.Κακή ενημέρωση του καταναλωτικού κοινού
Μετά από παρότρυνση της φίλης, γειτόνισσας…
Από το διαδίκτυο…

4. Άλλα προβλήματα: παρουσία βαρέων μετάλλων, μυκοτοξινών (GAP, WHO)

Πώς συμβουλεύουμε τους πελάτες:

1. Τα Συμπληρώματα Διατροφής ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ για ανθρώπους με προβλήματα υγείας ή που παίρνουν άλλα φάρμακα

2. Τα Συμπληρώματα Διατροφής ΔΕΝ ΠΡΟΟΡΙΖΟΝΤΑΙ για εγκύους, γαλουχούσες, παιδιά, σε αλλεργίες

3. Δεν αγοράζουμε «βοτάνια» από το διαδίκτυο, το βοτανοπώλη

4. Δεν συλλέγουμε μόνοι μας τα φυτά, αλλά από **πιστοποιημένες καλλιέργειες** (βαρέα μέταλλα, φυτοφάρμακα, μύκητες, βοτανική αναγνώριση)

5. Δεν ακούμε τη γειτόνισσα ή το Διαδίκτυο, αλλά το ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟ & το ΓΙΑΤΡΟ μας τους οποίους και ενημερώνουμε για τυχόν φυτικά, φάρμακα που λαμβάνουμε.

Απαιτείται συνεχής ενημέρωση των επιστημόνων υγείας

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Site-wide search GO

Advanced document search

Home | Find medicine | Human regulatory | Veterinary regulatory | Committees | News & events | Partners & networks | About us

- Overview
- Research and development
- Marketing authorisation
- Post-authorisation
- Herbal products
  - EU monographs and list entries
  - Regulatory and scientific support
  - Scientific guidelines
  - Q&A: Herbal medicines
  - Procedures

Home > Human regulatory > Herbal products

Herbal medicinal products

Email Print Help Share

The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) issues scientific opinions on herbal substances and preparations, along with information on recommended uses and safe conditions, on behalf of the European Medicines Agency (EMA). This gives companies and national competent authorities a clear reference point when preparing or assessing an application for marketing authorisation or registration of herbal medicinal products in European Union (EU) Member States.

In this section

Bringing herbal medicinal products to market within the EU	Establishing EU standards for national procedures
Scientific guidelines Regulatory and scientific support Questions and answers	EU monographs and list entries Procedures for monograph and list establishment (including calls for scientific data and public consultations)

Related content

- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
- Find herbal medicines

Related EU legislation

- Directive 2004/24/EC
- Directive 2001/83/EC
- Regulation (EC) No 726/2004

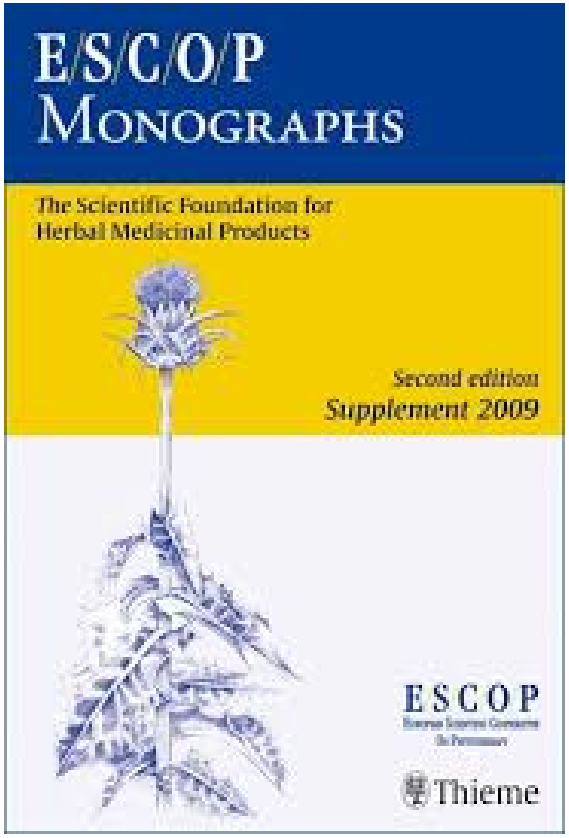
External links

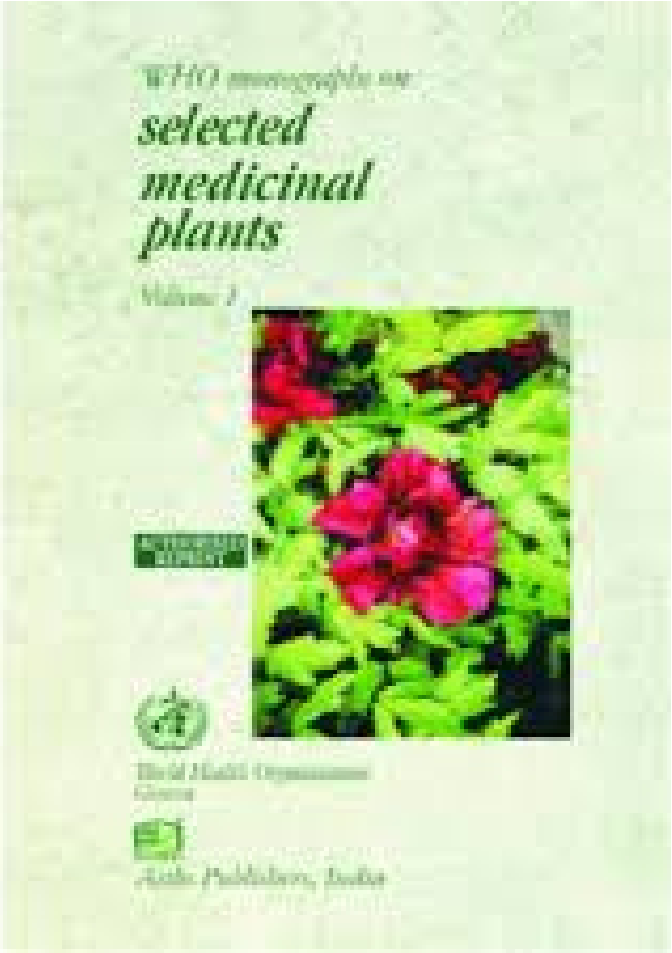
- European Commission: herbal medicinal products

Activate Winc
Go to PC settings

Bringing herbal medicinal products to market within the EU

Μονογραφίες ESCOP & WHO





Το 2004 θεσπίστηκε η Επιτροπή του EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) με σημαντικότερο έργο την **κατάρτιση των Μονογραφιών της Κοινότητας (Community Monographs**) μέσα στις οποίες θεσπίζονται κριτήρια για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φυτοθεραπευτικών.

Οι Μονογραφίες αυτές βασίζονται στα μέχρι στιγμής δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

TABLE 9.1 Scientific Committees at the EMA

CHMP	Committee on Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee on Orphan Medicinal Products
PDCO	Paediatric Committee
HMPC	Committee on Herbal Medicinal Products
CAT	Committee on Advanced Therapies
CVMP	Committee on Medicinal Products for Veterinary Use
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Werner Knöss. Harmonization of Regulatory Requirements in Europe to Ensure Quality, Safety and Efficacy of Herbal Medicinal Products . In book: Evidence-Based Validation of Herbal Medicine, pp.201-216.
Ioanna Chinou, Werner Knöss., Gioacchino Calapai. Regulation of herbal medicinal products in the EU: an up-to-date scientific review. Phytochem Rev, 2014, 13, 539-545.

Directive 2001/83/EC & Directive 2004/24/EC

Με την παραπάνω οδηγία ορίστηκαν σε Ευρωπαϊκό επίπεδο και κάποιες έννοιες, που αποτελούν την κοινή γλώσσα μεταξύ των ευρωπαϊκών κρατών

Herbal Medicinal Products
Herbal Substances
Herbal Preparations

Βασικές έννοιες

Herbal Medicinal Products-Φάρμακα Φυτικής προέλευσης
κάθε φάρμακο το οποίο περιέχει αποκλειστικά ως δραστικά συστατικά μία ή περισσότερες φυτικές ουσίες ή ένα ή περισσότερα φυτικά παρασκευάσματα ή συνδυασμό μιας ή περισσοτέρων φυτικών ουσιών με ένα ή περισσότερα φυτικά παρασκευάσματα

Herbal Substances (Synonym "**Herbal Drug**" According to the European Pharmacopeia) – **Φυτική ουσία**

Ως **Φυτική ουσία** ορίζονται όλα τα κατά κύριο λόγο ακέραια, τεμαχισμένα ή κομμένα φυτά, μέρη φυτών, φύκη, μύκητες και λειχήνες, τα οποία είναι αμεταποίητα, συνήθως αποξηραμένα ή ενίοτε νωπά. Ως φυτικές ουσίες θεωρούνται επίσης ορισμένα εξιδρώματα τα οποία δεν έχουν υποστεί ειδική επεξεργασία. Οι φυτικές ουσίες προσδιορίζονται επακριβώς από το χρησιμοποιούμενο μέρος του φυτού και τη βοτανική ονομασία κατά το διωνυμικό σύστημα (γένος, είδος, ποικιλία και συγγραφέας)

Herbal Preparations (Synonym “Herbal Drug Preparation” According to the European Pharmacopeia) – **Φυτικά Παρασκευάσματα**

These are preparations obtained by subjecting herbal substances to treatments such as extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation. These include comminuted or powdered herbal substances, tinctures, extracts, essential oils, expressed juices, and processed exudates.

τα παρασκευάσματα που λαμβάνονται διά της υποβολής φυτικών ουσιών σε επεξεργασία, όπως εκχύλιση, απόσταξη, έκθλιψη, κλασματοποίηση, καθαρισμό, συμπύκνωση ή ζύμωση. Στα φυτικά παρασκευάσματα συγκαταλέγονται οι τεμαχισμένες ή κονιοποιημένες φυτικές ουσίες, τα βάμματα, τα εκχυλίσματα, τα αιθέρια έλαια, οι χυμοί που προέρχονται από έκθλιψη και τα μεταποιημένα εξιδρώματα.

Βασικές έννοιες

Directive 2004/24/EC

Ορίστηκαν δύο κατηγορίες φυτοθεραπευτικών

(a) well-established use (WEU) - καλώς καθιερωμένης χρήσης

(b) Traditional Use (TU) - παραδοσιακής χρήσης

WEU: επαρκή κλινικά δεδομένα που να δείχνουν αποτελεσματικότητα σε συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις (κλινικές και φαρμακολογικές μελέτες) και κατάλληλα δεδομένα που να από δείχνουν ένα θετικό προφίλ κινδύνου/οφέλους. Επιπλέον, τα φυτοθεραπευτικά καλώς καθιερωμένης χρήσης θα πρέπει να έχουν εφαρμοστεί στην ιατρική πράξη τουλάχιστον για 10 χρόνια εντός της ΕΕ.

Traditional Use (TU) - παραδοσιακής χρήσης

Φυτοθεραπευτικά φάρμακα/προϊόντα που έχουν μακρά παράδοση στη θεραπευτική. Η αποτελεσματικότητά τους βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία μακράς περιόδου ιατρικής χρήσης η οποία ορίζεται ως τουλάχιστον 30 χρόνια, εκ των οποίων τα 15 είναι εντός της Κοινότητας.

Traditional Use (TU) - παραδοσιακής χρήσης

Επιπλέον Κριτήρια

- Βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία μπορούν να προστεθούν, εφόσον η προσθήκη τους είναι βοηθητική του φυτοθεραπευτικού
- Ενδείξεις κατάλληλες/ανάλογες του παραδοσιακού φυτ. Φαρμάκου.
- Χρήση χωρίς την επίβλεψη ιατρού για διάγνωση, συνταγογράφηση, παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής
- Καθορισμένη περιεκτικότητα και δοσολογία
- χορηγούνται από το στόμα, για εξωτερική χρήση ή εισπνοή
- Επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια χρήσης του προϊόντος
- Αποδεκτή φαρμακολογική αποτελεσματικότητα με βάση τη μακρά χρήση και εμπειρία

Η Επιτροπή του EMA, Herbal Medicinal Products (HMPC) Committee ασχολείται με θέματα που αφορούν την ποιότητα με την έννοια της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας.
Βιβλιογραφικές μονογραφίες

Η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία μέσω της επιτροπής EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) καθορίζει τα βασικά ποιοτικά κριτήρια (προδιαγραφές και μέθοδοι ελέγχου) για φυτικές ουσίες και επιλεγμένα φυτικά παρασκευάσματα.
Πειραματικές μονογραφίες

Μονογραφίες Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας

European Pharmacopoeia:
΄Ελεγχοι ποιότητας φαρμάκων φυτικής προέλευσης

- Βοτανική ταυτοποίηση
- Έλεγχοι ταυτότητας
- Έλεγχοι καθαρότητας
- Ξένες προσμίξεις
- Ξένες ύλες
- Βαρέα μέταλλα
- Παρασιτοκτόνα
- Μυκοτοξίνες
- Απολύμανση με καπνιστικά
- Μικροβιολογική μόλυνση
- Υπολείμματα διαλυτών
- Τέφρα (ολική, αδιάλυτα σε HCl)
- Δείκτης διόγκωσης
- Απώλεια κατά την ξήρανση
- Προσδιορισμός νερού

ΚΑΙ

Μέθοδοι ανάλυσης συστατικών με γνωστή θεραπευτική δράση (active principal) ή δείκτες δραστικοί (active markers) ή αναλυτικοί (analytical markers)

Έλεγχος ποιότητας δρογών-φυτικού υλικού

Ορισμός -δρόγη

Πλήρης βοτανική περιγραφή

Λατινική ονομασία -διωνυμικό σύστημα

Χαρακτηριστικά

Φυσικοί έλεγχοι: **οσμή, χρώμα γεύση**

SENNA LEAF

Sennae folium

DEFINITION

Senna leaf consists of the dried leaflets of *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile), known as Alexandrian or Khartoum senna, or *Cassia angustifolia* Vahl, known as Tinnevelly senna, or a mixture of the two species. It contains not less than 2.5 per cent of hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B ($C_{42}H_{38}O_{20}$; M_r 863) with reference to the dried drug.

CHARACTERS

Senna leaf has a slight characteristic odour.

It has the macroscopic and microscopic characters described under identification tests A and B.

Έλεγχος ποιότητας δρογών-φυτικού υλικού

Ταυτοποίηση

Μακροσκοπικά βοτανικά χαρακτηριστικά

Μικροσκοπικά βοτανικά χαρακτηριστικά: της κονιοποιημένης δρόγης

A. *C. senna* occurs as greyish-green to brownish-green, thin, fragile leaflets, lanceolate, mucronate, asymmetrical at the base, usually 15 mm to 40 mm long and 5 mm to 15 mm wide, the maximum width being at a point slightly below the centre; the lamina is slightly undulant with both surfaces covered with fine, short trichomes. Pinnate venation is visible mainly on the lower surface, with lateral veins leaving the midrib at an angle of about 60° and anastomosing to form a ridge near the margin.

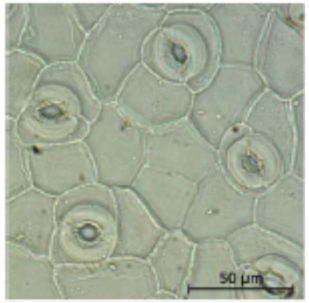
Stomatal index (*2.8.3*): 10-12.5-15.

C. angustifolia occurs as yellowish-green to brownish-green leaflets, elongated and lanceolate, slightly asymmetrical at the base, usually 20 mm to 50 mm long and 7 mm to 20 mm wide at the centre. Both surfaces are smooth with a very small number of short trichomes and are frequently marked with transverse or oblique lines.

Stomatal index (*2.8.3*): 14-17.5-20

B. Reduce to a powder (355). The powder is light green to greenish-yellow. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows the following diagnostic characters: polygonal epidermal cells showing paracytic stomata (*2.8.3*); unicellular trichomes, conical in shape, with warted walls, isolated or attached to fragments of epidermis; fragments of vascular bundles with a crystal sheath of prismatic crystals of calcium oxalate; cluster crystals isolated or in fragments of parenchyma.

1 2 3



1 2 3

Έλεγχος ποιότητας δρογών-φυτικού υλικού

Άλλοι Έλεγχοι

Foreign materials

Loss on drying

Total ash

Heavy metals

Pesticides

Mycotoxins

Fumigation agents

Microbiological contamination

TESTS

Foreign matter (*2.8.2*). Not more than 3 per cent of foreign organs and not more than 1 per cent of foreign elements.

Loss on drying (*2.2.32*). Not more than 12.0 per cent, determined on 1.000 g of the powdered drug (355) by drying in an oven at 100-105 °C for 2 h.

Total ash (*2.4.16*). Not more than 12.0 per cent.

Ash insoluble in hydrochloric acid (*2.8.1*). Not more than 2.5 per cent.

Έλεγχος ποιότητας δρογών-φυτικού υλικού

HPTLC

C. Examine by thin-layer chromatography (*2.2.27*), using *silica gel G R* as the coating substance.

Test solution. To 0.5 g of the powdered drug (180) add 5 ml of a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R* and heat to boiling. Centrifuge and use the supernatant liquid.

Reference solution. Dissolve 10 mg of *senna extract CRS* in 1 ml of a mixture of equal volumes of *alcohol R* and *water R* (a slight residue remains).

Apply to the plate as bands 20 mm by 2 mm 10 µl of each solution. Develop over a path of 10 cm using a mixture of 1 volume of *glacial acetic acid R*, 30 volumes of *water R*, 40 volumes of *ethyl acetate R* and 40 volumes of *propanol R*. Allow the plate to dry in air, spray with a 20 per cent *V/V* solution of *nitric acid R* and heat at 120 °C for 10 min. Allow to cool and spray with a 50 g/l solution of *potassium hydroxide R* in *alcohol (50 per cent V/V) R* until the zones appear. The principal zones in the chromatogram obtained with the test solution are similar in position (sennosides B, A, D and C in the order of increasing R_f value), colour and size to the principal zones in the chromatogram obtained with the reference solution. Between the zones corresponding to sennosides D and C a red zone corresponding to rhein-8-glucoside may be visible.

Έλεγχος ποιότητας δρογών-φυτικού υλικού

Δοκιμασία (χημική) για τα συστατικά με γνωστή θεραπευτική δράση ή για συστατικά δείκτες αυτής

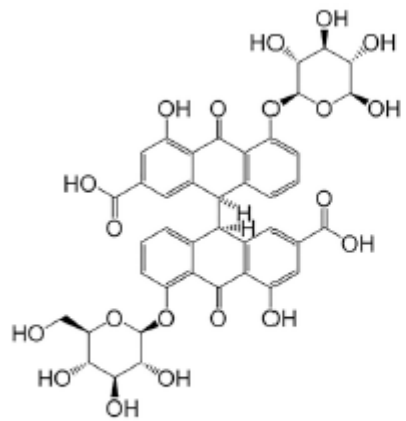
ASSAY

Carry out the assay protected from bright light.

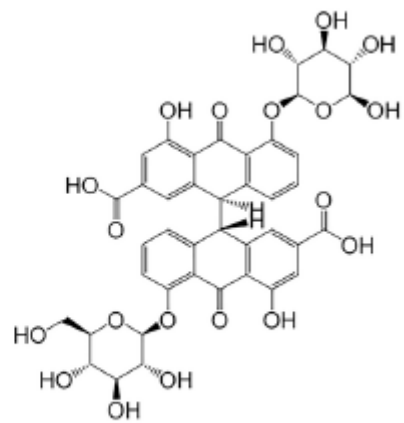
Place 0.150 g of the powdered drug (180) in a 100 ml flask. Add 30.0 ml of *water R*, mix, weigh and place in a water-bath. Heat under a reflux condenser for 15 min. Allow to cool, weigh and adjust to the original mass with *water R*. Centrifuge and transfer 20.0 ml of the supernatant liquid to a 150 ml separating funnel. Add 0.1 ml of *dilute hydrochloric acid R* and shake with three quantities, each of 15 ml, of *chloroform R*. Allow to separate and discard the chloroform layer. Add 0.10 g of *sodium hydrogen carbonate R* and shake for 3 min. Centrifuge and transfer 10.0 ml of the supernatant liquid to a 100 ml round-bottomed flask with a ground-glass neck. Add 20 ml of *ferric chloride solution R1* and mix. Heat for 20 min under a reflux condenser in a water-bath with the water level above that of the liquid in the flask; add 1 ml of *hydrochloric acid R* and heat for a further 20 min, with frequent shaking, to dissolve the precipitate. Cool, transfer the mixture to a separating funnel and shake with three quantities, each of 25 ml, of *ether R* previously used to rinse the flask. Combine the ether layers and wash with two quantities, each of 15 ml, of *water R*. Transfer the ether layers to a volumetric flask and dilute to 100.0 ml with *ether R*. Evaporate 10.0 ml carefully to dryness and dissolve the residue in 10.0 ml of a 5 g/l solution of *magnesium acetate R* in *methanol R*. Measure the absorbance (2.2.25) at 515 nm, using *methanol R* as the compensation liquid.

Calculate the percentage content of sennoside B from the expression:

$$\frac{A \times 1.25}{m}$$



sennoside A



sennoside B

Ορισμοί…

Δραστικά Συστατικά (με γνωστή θεραπευτική δράση): είναι χημικές ενώσεις ή κατηγορία ενώσεων που συμβάλλουν ουσιαστικά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα μιας δρόγης, ενός φυτικού/γαληνικού παρασκευάσματος ή φυτοθεραπευτικού

Δείκτες (marker constituents): είναι χημικές ενώσεις ή κατηγορία ενώσεων μιας δρόγης, ενός φυτικού/γαληνικού παρασκευάσματος ή φυτοθεραπευτικού που είναι σημαντικές για λόγους ποιοτικού ελέγχου, ανεξάρτητα από το εάν έχουν θεραπευτική ή φαρμακολογική δράση

Οι δείκτες χρησιμεύουν για να υπολογίζουμε την ποσότητα μιας δρόγης ή των φυτικών παρασκευασμάτων εντός ενός φυτοθεραπευτικού προϊόντος, εφόσον ο δείκτης έχει προηγουμένως κατάλληλα υπολογιστεί.

Ορισμοί...

Υπάρχουν δύο κατηγορίες δεικτών:

Δραστικοί δείκτες (active markers): ενώσεις ή ομάδες ενώσεων που είναι αποδεκτό ότι συνεισφέρουν στη θεραπευτική δράση.
Αναλυτικοί δείκτες (analytical markers): χρησιμοποιούνται μόνο για αναλυτικούς σκοπούς.

Ποσοτικοποίηση: προσαρμογή ενός φυτοθεραπευτικού προϊόντος σε ένα ορισμένο **εύρος συστατικών** και επιτυγχάνεται με συνδυασμό διαφορετικών παρτίδων φυτικών ενώσεων και/η φυτικών παρασκευασμάτων (Quantified extract).

Τυποποίηση - Standardization: είναι η προσαρμογή μιας φυτικής ένωσης /παρασκευάσματος σε μία **καθορισμένη ποσότητα** ενός συστατικού ή ομάδας συστατικών με γνωστή θεραπευτική δράση είτε προσθέτοντας έκδοχα ή αναμιγνύοντας διαφορετικές παρτίδες φυτικής ένωσης/φυτ. παρασκευάσματος (standardized extracts).

WHAT'S
ON THE
LABEL
FOR ME?

MANDATORY
LABELLING
CONTROVERSIES
DEBATES
INGREDIENTS
POPULATION
INCREASED
TOPICS
PRODUCTS
SPELLING
COMMODITY
DESIRABLE
INTEREST
APPROVAL
STRICT
REGARD
STANDARDIZED
LABELLED
EFFECTIVELY

A.Vogel
Atrogel
Arnica Gel

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 March 2010
EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
Committee for medicinal products for human use (CHMP)
Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP)

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations [1] in herbal medicinal products [2] /traditional herbal medicinal products

Final

Μόνο για τα φυτοθεραπευτικά
Για τα συμπληρώματα διατροφής η νομοθεσία δεν το επιβάλλει…

5. Declaration of herbal substances in the SmPC

Δηλ. δρόγες

The following characteristics have to be stated in the declaration:

1. Name of the herbal substance.
2. Quantity of the genuine herbal substance.
3. Name and quantity of the constituent(s) with known therapeutic activity (standardised herbal substances), if applicable.
4. Name and quantity (given as a range) of the active markers (quantified herbal substances), if applicable.

SmPC: Summary of Product Characteristics

Παραδείγματα…

5.1. Standardised herbal substances

(…a given content of constituents) Senna leaf, cut.

Τί περιέχει το τελικό προϊόν

Constituents with known therapeutic activity: 2.55 % hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B.
Quantity of the genuine herbal substance as a range: 85 - 96 %.
Excipients for adjustment: 4 - 15 %.
Quantity of the standardised herbal substance (herbal substance and excipients for adjustment) in the herbal medicinal product: 1.3 g/tea sachet.

Τί πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα για τυποποιημένο σκεύασμα που περιέχει φυτικές ουσίες:

Each tea sachet contains 1.10 g - 1.25 g Cassia senna L. (*C. acutifolia* Delile) and/or *Cassia angustifolia* Vahl, folium (Senna leaf), corresponding **to 33 mg** hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B.

Παραδείγματα…

5.2. Quantified herbal substances (ποσοτικοποιημένο σκεύασμα) (…adjusted to a defined range of constituents) δίνεται το εύρος των συστατικών

Τί περιέχει το τελικό προϊόν

Example: Where a herbal medicinal product contains: Willow bark (*Salix* various species including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L.), cut.
Quantification: 1.5 - 1.7 % of total salicylic derivatives calculated as salicin.
Quantity of the herbal substance in the herbal medicinal product: 3.0 g/tea sachet.

Τί πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα για ποσοτικοποιημένο σκεύασμα που περιέχει φυτικές ουσίες :

Each tea sachet contains 3 g of various species of genus *Salix* including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. and *S. fragilis* L., cortex (Willow bark), corresponding to **45 mg to 51** mg of total salicylic derivatives, calculated as salicin

Παραδείγματα…

5.3. Other herbal substances

For other herbal substances neither constituents with known therapeutic activity nor active markers are generally known.

Όταν δεν ξέρουμε τα δραστικά συστατικά…

Therefore these herbal substances are essentially defined by their production process and their specifications. For other herbal substances the name and content of the analytical marker(s) should not be stated. The quantity of the genuine herbal substance should be given.

Example: Where a herbal medicinal product contains: 100 g Linseed. Quantity of the herbal substance in the herbal medicinal product: 1 g/g.

Τί αναγράφεται στην ετικέτα:

1 g herbal medicinal product contains 1 g *Linum usitatissimum* L., semen (Linseed).

6. Declaration of herbal preparations in the SmPC - φυτικά παρασκευάσματα

The declaration of a herbal preparation should cover
the **name** of the herbal substance (όνομα φυτού) and
the definition of the **herbal preparation** (παρασκεύασμα) including the

- **physical state** (φυσική κατάσταση, υγρό στερεό)
- **ratio** of herbal substance to genuine herbal preparation (**DER** genuine, also named native DER- λόγος φυτικού υλικού-παρασκευάσματος), and
- **extraction solvent(s)** if appropriate (διαλύτες που έχουν χρησιμοποιηθεί)

The name of the herbal substance is the <u>scientific Latin name of the plant species according to the binomial system (genus, species, variety and author) with the Latin term of the **plant part**</u>, followed by the [translated] **common name** of the monograph of the European Pharmacopoeia if available, or else of the Pharmacopoeia of a Member State, if available, or else the common name of the herbal substance (in brackets).

Το όνομα του φυτού δίνεται με το πλήρες επιστημονικό, λατινικό όνομα όπως ορίζεται με βάση το διωνυμικό σύστημα (γένος, είδος , ποικιλία, όνομα βοτανικού) και το μέρος του φυτού με λατινική ονομασία. Ακολουθεί το κοινόχρηστο όνομα σύμφωνα με την Ευρ. Φαρμακοποιία

6.1. Παρασκευάσματα που προέρχονται από θρυμματισμένες ή κονιοποιημένες δρόγες (χορηγούνται ως κόνεις)

6.1. Herbal preparations consisting of comminuted or powdered herbal substances

The following characteristics have to be stated in the declaration:

1. Name of the herbal substance used.
2. Physical state of the herbal preparation, if relevant.
3. Quantity of the genuine herbal preparation.
4. Name and quantity of the constituent(s) with known therapeutic activity (standardised herbal preparations), if applicable.
5. Name and quantity (given as a range) of the active markers (quantified herbal preparations), if applicable.

6.1.1. Standardised herbal preparations

Παραδείγματα…

Example a): Standardisation by adding excipients for adjustment **τυποποιημένο σκεύασμα με προσθήκη εκδόχων**

Το τελικό προϊόν περιέχει:
Senna leaf, powdered. Tinnevelly Senna pods, powdered.
Constituents with known therapeutic activity: 3.5 % hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B.
Quantity of the genuine herbal preparation as a range: 70 - 95 % (mixture of both senna preparations).
Excipients for adjustment: 5 - 30 %. Other excipients: 0 %.
Quantity of the standardised herbal preparation (genuine herbal preparation + excipients for adjustment) in the herbal medicinal product: 1 g/g (200 mg Senna leaf, 500 mg - 750 mg Tinnevelly Senna pods and 50 mg - 300 mg excipients for adjustment).

Στην ετικέτα αναγράφεται:
1 g powder contains 200 mg *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile) and/or *Cassia angustifolia* Vahl, folium (Senna leaf) and 500 mg - 750 mg *Cassia angustifolia* Vahl, fructus (Tinnevelly Senna pods), corresponding to **35 mg hydroxyanthracene** glycosides, calculated as sennoside B .

Παραδείγματα…

Example b): Standardisation by mixing herbal preparations –
τυποποιημένα σκευάσματα με μίξη φυτ. σκευασμάτων χωρίς έκδοχα

Το τελικό προϊόν περιέχει:
Senna leaf, powdered. Tinnevelly Senna pods, powdered. Alexandrian Senna pods, powdered.
Constituent(s) with known therapeutic activity: 2.7 % hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B.
Quantity of the genuine herbal preparation (as a range): 100 % genuine herbal preparation (mixture of all three senna preparations). Other excipients: 0 %.
Quantity of the genuine standardised herbal preparation in the herbal medicinal product: 1 g/g (200 mg Senna leaf, 500 mg - 750 mg Tinnevelly Senna pods, and 50 mg - 300 mg Alexandrian Senna pods).

Στην ετικέτα αναγράφεται:
1 g powder contains 200 mg *Cassia senna* L. (*C. acutifolia* Delile) and/or *Cassia angustifolia* Vahl, folium (Senna leaf), 500 mg - 750 mg *Cassia angustifolia* Vahl, fructus (Tinnevelly Senna pods) and 50 mg - 300 mg *Cassia senna* L. (C. *acutifolia* Delile), fructus (Alexandrian Senna pods), corresponding **to 27 mg** hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B.

Παραδείγματα…

6.1.2. Quantified herbal preparations

Ποσοτικοποιημένο φυτικό παρασκεύασμα

Τι περιέχει:
Willow bark, powdered. Quantification: **1.5 - 1.7 % of total salicylic** derivatives, calculated as salicin.
Other excipients: 0 %.
Quantity of the genuine herbal preparation in the herbal medicinal product: 2.5 g/tea sachet.

<u>Τι αναγράφεται</u>:
1 tea sachet contains 2.5 g of various species of genus Salix including *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. and *S. fragilis* L, cortex (Willow bark), corresponding to **37.5 mg to 42.5** mg of total salicylic derivatives, calculated as salicin.

Παραδείγματα…

6.1.3. Other herbal preparations
Με άγνωστα δραστικά συστατικά…

Τι περιέχει: Where a herbal medicinal product contains: Valerian root, powdered.
Other excipients: 0 %.
Quantity of the genuine herbal preparation in the herbal medicinal product: 300 mg/capsule.

<u>Τι πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα</u>: Each capsule contains 300 mg of *Valeriana officinalis* L. s.l., radix (Valerian root).

6.2. Herbal preparations produced by steps which exceed comminution/powdering (e.g. extracts) Παρασκευάσματα με περισσότερα στάδια (πχ. εκχυλίσματα, βάμματα)

The following characteristics have to be stated in the declaration:

1. **Name** of the herbal substance used (όνομα/τα φυτού/των).
2. **Type/physical state** of the herbal preparation (φυσική κατάσταση υγρό στερεό).
3. **Quantity** of the genuine herbal preparation (ποσότητα επιμέρους παρασκευασμάτων).
4. **Name** and **quantity** of the **constituent(s**) with known therapeutic activity (standardised herbal preparations), if applicable. (δραστικά συστατικά και ποσότητες αυτών εάν είναι τυποποιημένα παρασκευάσματα)
5. Name and quantity (given as a range) of the **active markers** (quantified herbal preparations), if applicable. Όνομα και ποσότητα ως εύρος συστατικών, των δραστικών παραγόντων εάν είναι ποσοτικοποιημένα φυτ. παρασκευάσματα
6. Drug extract ratio (**DER genuine**) or equivalence in the quantity of the herbal substance (as a range) (quantified and other herbal preparations).
7. Name and composition of **extraction solvent(s)**. Διαλύτες

Παραδείγματα…

Standardised extracts

Each capsule contains 140 mg - 190 mg of extract (as dry extract) from *Aesculus hippocastanum* L., semen (Horse chestnut seed) corresponding to **38 mg** triterpene glycosides, calculated as anhydrous ß-aescin.
Extraction solvent: Methanol 80 % V/V

Quantified extracts

Each capsule contains 60 mg of extract (as dry extract, refined) from *Ginkgo biloba* L., folium (Ginkgo leaf) (35 – 67 : 1), corresponding to: **13.2 mg to 16.2** mg of flavonoids expressed as flavone glycosides **1.68 mg to 2.04 mg** of ginkgolides A, B and C **1.56 mg to 1.92** mg of bilobalide.
First extraction solvent: Acetone 60 % m/m.

Other extracts

Each capsule contains 160 mg of extract (as dry extract) from *Valeriana officinalis* L. s.l., radix (Valerian root) (3 – 6 : 1). Extraction solvent: Ethanol 70 % V/V.

1 ml [corresponding to ... g] of oral liquid contains 1 ml of liquid extract from *Matricaria recutita* L. (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert), flos (Matricaria flower) (1 : 1). Extraction solvent: Ammonia solution 10 % m/m / ethanol 96 % V/V / water (2.5/50/47.5).

Εκχυλίσματα από μίγματα φυτών

Παραδείγματα…

Where a herbal medicinal product contains:
Dry extract from 3 parts Valerian root
2 parts Hop strobile
2 parts Melissa leaf
Quantity of the genuine extract: 80 % genuine extract.
DER genuine: 4 – 7 : 1.
Other excipients: 20 %.
Extraction solvent: Ethanol 70 % V/V.
Quantity of the dry extract (genuine herbal preparation and other excipients) in the herbal medicinal product: 200 mg/capsule.

The declaration in section 2 of the SmPC of the herbal medicinal product is:
Each capsule contains 160 mg of extract (as dry extract) (4 – 7 : 1) from *Valeriana officinalis* L. s.l., radix (Valerian root) / *Humulus lupulus* L., flos (Hop strobile) / *Melissa officinalis* L., folium (Melissa leaf) (3/2/2).
Extraction solvent: Ethanol 70 % V/V.

Παραδείγματα…

Αιθέριο έλαιο
1 ml [corresponding to … g] of oral liquid contains 81 mg of *Mentha* × *piperita* L., aetheroleum (peppermint oil).

Χυμοί προερχόμενοι από έκθλιψη
1 ml [corresponding to ... g] of oral liquid contains 1 ml of expressed juice from *Echinacea purpurea* (L.) Moench, herba (fresh purple coneflower herb) (1.2 - 1.5 : 1)

Βάμμα
1 ml [corresponding to ... g] of oral liquid contains 25 mg of tincture from *Commiphora molmol* Engler and/or other species of Commiphora (Myrrh) (1 : 4.0 - 4.5). Extraction solvent: Ethanol 90 % V/V.