



Ministry of Health and Care Services in Norway

Mr. Jan Berg
Mrs. Katrine S. Edvardsen Espantaleón
Einar Gerhardsens plass 3 (S-blokken)
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo
Norway

ksee@hod.dep.no and to postmottak@hod.dep.no

Arlenheim, 19th of October 2016

Dear Mr. Jan Berg,
dear Mrs. Katrine S. Edvardsen Espantaleón,

General remarks

The Ministry of Health and Care Services sent out a consultation for proposed amendments for regulation relating to medicines, especially concerning the registration system for homeopathic medicines. First of all we would like to thank you for the opportunity to comment on this document. We welcome these amendments for the registration for homeopathic medicines because they enforce the will of a harmonized regulatory frame in Europe which supports a strong common economic zone with less trade barriers. Moreover, the recognition of already granted registrations in another country in Europe (EU/EEA) being compliant with the EU Directive 2001/83 saves resources within the national authorities and industry. It also leads to a better cooperation between the national authorities.

Specific Topics

- **Simplified Registration of homeopathic medicinal products**

We do welcome very much the fact, that for the simplified registration procedure companies can chose between a simplified registration procedure based on a national submission of a set of data strictly in line with Art. 15 of Directive 2001/83 and a simplified registration based on the acceptance of an existing simplified registration according to Directive 2001/83 in case the medicinal products is already registered in an EU country. In the latter only a limited set of information including the homeopathic application form needs to be submitted:

- Who is responsible for the product on the Norwegian market*
- Where the product and the homeopathic stock is manufactured*



-Where the raw material is from

-The composition of the product

The Department of health is even proposing to use the application form for homeopathic medicinal products from the commission, http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/applicationformhomeo_2005_12_en.pdf

We do agree that this would be a great help and would simplify the procedure.

- **Labeling**

In our last comments in November 2015 we also stated that due to our company's assortment and the sales numbers in Norway we wouldn't be able to register preparations and make for them special Norwegian packaging. We thank the Health Ministry for taking this problem seriously and for having foreseen a package in English or a multilingual package with Swedish and/or, Danish and/or English language. That can facilitate the process fundamentally. Nevertheless we fear that the period between October 20 and January 12 is too short to make the mock-ups and the real package in these / or one of these languages. Therefore we suggest a transition period till end 2017.

- **Fees**

We are also very glad that as a consequence of this simplified procedure the authority has not to revise or check a complete dossier, and therefore the fees could be lowered to 1000 NOK.

- **Prescription**

The decision to revise the rule for prescription only is very wise. Art. 14 of the Directive 2001/83 is a simplified procedure which takes already into account a risk assessment on those products, therefore it is full in line with it to make the products available without prescription having of course some exceptions when there are potential toxicological concerns where the authority can define that the degree of Dilution without prescription should be another as D6.

All the above mentioned topics are very encouraging. On the other hand we also want to draw your attention to some topics which are not solve and which could be regulated adequately.

- **Approval exemption**

The possibility to import medicinal products without a marketing authorization with a special permit from the Norwegian Agency called approval exemption is essential for doctors and patients to choose the therapy they consider the adequate. The ministry



proposes for homeopathic medicinal products, which are approved in another country in the EEA, that they should be covered by this approval exemption. We welcome this decision. What is not acceptable is that the Ministry wants to establish a negative list for the products that cannot be notified in this way including injections, which have been under this exemption for the last thirty years. This leads to a very time consuming procedure in which doctors have to explain the reasons for their prescription. This procedure leads to a delay for delivering the medicinal product to the patient. Considering that these medicinal products have been imported with the approval exemption without any special declaration of the doctors till now and there is no incident to assume a higher risk we advocate no to change the procedure for homeopathic injections which are a very effective application form for doctors.

- **Registration for external application**

Concerning the statement that eye drops are not external application we would like to point out that in the Guideline 2004/24/EG for traditional herbal products the application forms mentioned are oral, external use and preparations for inhalations. The discussion about what external exactly means is not new, but in the discussion held for the traditional herbal medicinal products the statement was that external means that it concerns the intention of a local action. Of course local action can cause systemic actions as side effects but local applied crèmes, ointments, products of inhalation, nasal products, ear drops, vaginal applied products or rectal applied products can have a systemic action but can be meant to have a local action. If latter is the case then they should be consider as external (see Note for Guidance CPMP list for allowed terms III/3593/91). See also the Positon paper of ECHAMP on oral and external use (see Annex).

- **Registration for anthroposophic medicinal products**

Unfortunately we could not see any steps foreseen towards recognition of the general Monograph “Anthroposophic preparations” and “Manufacturing Methods for anthroposophic preparations” of the Swiss Pharmacopoeia. That would be the basis for an equivalent simplified registration for those products which are not produced exactly according to an homeopathic manufacturing method but have the same safety like those according to an homeopathic manufacturing method and are registered in another European country. We wonder why being Norway member of the EFTA states the Ministry would not have the freedom to do so. Again we would like to encourage the Ministry to recognize other traditions which are treated in some countries similar to the homeopathic medicinal products knowing that the risk assessment is equivalent to homeopathic medicinal products. We would like to encourage to define Anthroposophic medicinal products in medicines law in Norway as it is in Germany or Switzerland (see German Drug Law, APC (Anthroposophic Pharmaceutical Codex www.iaap.org.uk) or Swiss Pharmacopoeia Ph. Helv 11.1.)



- **Marketing authorisation**

Finally we also want to point out that a possibility for companies to get a marketing authorisation with an indication rather in form of a marketing authorisation in the sense of Art. 16.2. or 10.a with specific requirements adapted to the tradition of homeopathic or anthroposophic medicinal products is missing. This represents in fact a big economical obstacle for companies to get into the Norwegian market because they cannot sell products in a bigger scale if they cannot market them with an indication and get into the OTC market. As mentioned already in our correspondence from November 2015 there are several countries which implemented 16.2 for homeopathic products and we want to encourage the Norwegian authorities to also include a 16.2. submission for companies to be able to get into the Norwegian Market with high qualitative OTC's which are wanted by patients and doctors. Since there are several products authorised in the last years according to Directive 2001/83, Art. 16.2. in several EU countries, we think that the acceptance of these authorisations would be a further step towards a harmonized European market.

We are confident that the decided amendments are very constructive and will lead to a good solution, nevertheless if the authorities are opening the law for amendments we would like to encourage the Health ministry to include the missing topics.

Kind regards,

Dr. Mónica Mennet-von Eiff
Head International Regulatory Affairs
Weleda AG

Dr. Astrid Sprenger
Head Drug Regulatory affairs International
Weleda AG

Annex:

- Swiss Pharmacopoeia Monograph: „Anthroposophic Preparations“ Ph. Helv 11.1
- “Manufacturing methods for anthroposophic preparations” Ph. Helv. 11.1.
- Unofficial English translation from the monograph “Anthroposophic preparations” Ph. Helv 10.2
- ECHAMP Position paper on oral en external use

Anthroposophische Zubereitungen

Praeparationes anthroposophicae

Alle Allgemeinen Texte und anderen Monographien der Europäischen Pharmakopöe, der Schweizerischen Pharmakopöe und der anerkannten Arzneibücher⁽¹⁾ sind – falls für anthroposophische Arzneimittel relevant – anwendbar.

Definition

Anthroposophische Zubereitungen werden nach den Prinzipien der anthroposophischen Menschen-, Tier-, Substanz- und Naturerkenntnis entwickelt, zusammengesetzt und hergestellt. Sie sind zur Anwendung nach diesen Prinzipien geeignet.

Eine anthroposophische Zubereitung kann einen oder mehrere Wirkstoffe sowie Arzneiträger und weitere Hilfsstoffe enthalten.

Bei den Wirkstoffen kann es sich entsprechend den anthroposophischen Prinzipien um direkt verwendete Ausgangsstoffe oder um Ausgangsstoffe handeln, welche nach den in der anthroposophischen Pharmazie angewendeten Herstellungsverfahren zu Wirkstoffen verarbeitet wurden.

Arzneiträger sind zur Herstellung von Wirkstoffen eingesetzte Hilfsstoffe (zum Beispiel für den Vorgang der Potenzierung eingesetzte Stoffe wie Wasser, Ethanol, Molke, Lactose, Reisstärke oder Glycerol). Weitere Hilfsstoffe werden für die Herstellung der Darreichungsformen eingesetzt.

Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe für die Herstellung anthroposophischer Zubereitungen können natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein.

Die verwendeten Ausgangsstoffe sind insbesondere:

- Mineralien, Gesteine, Metalle, natürliche Wasser (zum Beispiel Meerwasser)
- Ausgangsstoffe pflanzlichen Ursprungs, üblicherweise aus biologisch-dynamischem oder biologischem Anbau oder aus nachhaltiger Wildsammlung: getrocknete oder frische Pflanzen oder Pflanzenteile, inklusive Algen, Pilze und Flechten; pflanzliche Sekrete, Säfte, extrahierte Produkte (Fraktionen), Harze, ätherische Öle oder Destillationserzeugnisse. Pflanzen können durch besondere Verfahren vorbehandelt werden.
- Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs: ganze Tiere, Teile davon (zum Beispiel Organpräparate), Drüsensekrete von Tieren, Extrakte (zum Beispiel *lecoris oleum*), Kalkabscheidungen (zum Beispiel *Conchae*)

Organpräparate sind Ausgangsstoffe von gesunden warmblütigen Tieren aus artgerechter und üblicherweise biolo-

gisch-dynamischer Haltung: frische oder getrocknete Organe oder Organteile (einschliesslich Knochen, Drüsen), Organextrakte, Gewebe oder Gewebeteile, Zubereitungen aus frischem Blut

- Ausgangsstoffe, die chemisch beschrieben werden können (zum Beispiel *Cuprum metallicum*, *Aesculinum*).

Ausgangsstoffe für die Herstellung anthroposophischer Zubereitungen entsprechen, wo anwendbar:

- den Anforderungen an Ausgangsstoffe der Pharmakopöe (Ph. Eur. und Ph. Helv.), sowie des Deutschen Homöopathischen Arzneibuchs (HAB) oder der *Pharmacopée Française* (Ph. F.)
- den Anforderungen an homöopathische Zubereitungen der Pharmakopöe, insbesondere den Anforderungen der Monographie **Homöopathische Zubereitungen (Praeparationes homoeopathicae)** der Ph. Eur.
- den Anforderungen der jeweiligen Einzelmonographie der Pharmakopöe, des HAB oder der Ph. F. oder, sofern dort keine Einzelmonographie vorliegt, der entsprechenden Qualitätsmonographie der Herstellerin. Diese Qualitätsmonographie muss den Anforderungen, die im Anhang 1 Teil II C 2 der Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV; SR 812.212.24) beschrieben sind, entsprechen.

Für Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs müssen geeignete Massnahmen getroffen werden, die das Risiko durch Vorhandensein infektiöser Agenzien, einschliesslich Viren in der anthroposophischen Zubereitung minimieren.

Zu diesem Zweck muss gezeitigt werden,

- dass die Herstellungsverfahren einen Schritt oder mehrere Schritte umfassen, der/die erwiesenermassen infektiöse Agenzien eliminiert/en oder inaktiviert/en
- dass, wo anwendbar, Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs den Anforderungen des Kapitels 5.1.7 Virussicherheit der Ph. Eur. entsprechen
- dass, wo anwendbar, Ausgangsstoffe tierischen Ursprungs den Anforderungen der Allgemeinen Monographie **Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs (Producta cum possibili transmissione vectorium encephalopathiarum spongiformium animalium)** der Ph. Eur. entsprechen
- dass, wo anwendbar, Tiere und Gewebe zur Gewinnung der Ausgangsstoffe die lebensmittelrechtlichen Bestimmungen der zuständigen Behörden an Tiere erfüllen, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind.

Für Zellen, Gewebe und Organe muss ausserdem belegt werden, dass sie durch das Herstellungsverfahren im Sinne von Art. 2 Abs. 2 Bst. a des Transplantationsgesetzes (SR 810.21) devitalisiert werden.

Ausgangsstoffe pflanzlichen Ursprungs müssen den Anforderungen der Monographie **Pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen (Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas)** der Ph. Eur. entsprechen.

Herstellung

Für Anthroposophische Zubereitungen kommen homöopathische und anthroposophische Herstellungsmethoden zur Anwendung, namentlich:

⁽¹⁾ Anhang der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über den Erlass der Pharmakopöe und die Anerkennung von Arzneibüchern (SR 812.214.11)

- in der Ph. Eur., im HAB oder in der Ph. F. beschriebene homöopathische Herstellungsverfahren oder Herstellungsverfahren
- in der Ph. Helv., im HAB oder in der B.Hom.P. beschriebene anthroposophische Herstellungsverfahren oder Herstellungsverfahren
- andere, von der zuständigen Behörde genehmigte, anthroposophische Herstellungsverfahren oder Herstellungsverfahren.

Das Kapitel **17.7 Herstellungsmethoden für anthroposophische Zubereitungen** gibt einen Überblick über die für anthroposophische Zubereitungen verwendeten Herstellungsverfahren und beschreibt zudem einzelne spezielle anthroposophische Herstellungsverfahren.

Darreichungsformen

Eine anthroposophische Zubereitung kann in allen in der Pharmakopöe oder im HAB beschriebenen Darreichungsformen, die dem anthroposophischen Arzneimittelverständnis entsprechen, angewendet werden.

Ausser in begründeten Fällen müssen Darreichungsformen anthroposophischer Zubereitungen den diesbezüglichen, in den jeweiligen Monographien zu «Darreichungsformen» der Ph. Eur. enthaltenen Angaben und Anforderungen entsprechen.

11.1/17.07.00

17.7 Herstellungsmethoden für anthroposophische Zubereitungen

Das vorliegende Kapitel gibt einen Überblick über die für anthroposophische Zubereitungen verwendeten Herstellungsverfahren und beschreibt zudem spezielle anthroposophische Herstellungsverfahren, die auf diesen Verfahren basieren, jedoch weder in der Ph. Eur. noch in einem anerkannten Arzneibuch (HAB, Ph. F., B.Hom.P.) aufgeführt sind.

Das Kapitel gibt zudem an, ob die nach den beschriebenen Verfahren beziehungsweise Vorschriften hergestellten Zubereitungen direkt angewendet beziehungsweise weiter verarbeitet werden können. Findet bei dieser Weiterverarbeitung eine Potenzierung statt, erfolgt diese bei konzentrierten anthroposophischen Zubereitungen in der Regel im Dezimal-Verhältnis (1+9), selten auch im Vicesimal- (1+19) oder im Centesimal-Verhältnis (1+99).

Bei der Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen wird zusätzlich das Verfahren des gemeinsamen Potenzierens angewendet.

11.1/17.07.01

17.7.1 Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Vegetabilisierung

Die Vegetabilisierung von Substanzen kann als eine besondere Art der Potenzierung von Metallen bzw. deren Salzen oder Mineralien betrachtet werden. Dabei übernehmen bestimmte Pflanzen den Prozess dieser Potenzierung. Der Prozess erfolgt über drei Entwicklungszyklen. Ein Entwicklungszyklus bedeutet für einjährige Pflanzen eine Vegetationsperiode und für zweijährige Pflanzen zwei Vegetationsperioden.

Für die Vegetabilisierung werden die Pflanzen des ersten Entwicklungszyklus mit einem verdünnten, metall- oder mineralhaltigen Stoff gedüngt. Diese Pflanzen werden geerntet und mit reifer Komposterde versetzt. Daraus entsteht Kompost, der zur Düngung der Pflanzen des zweiten Entwicklungszyklus verwendet wird. Für die Aufzucht von Pflanzen des dritten Entwicklungszyklus wird dieser Prozess des Düngens mit den wiederum geernteten und kompostierten Pflanzen des zweiten Entwicklungszyklus wiederholt.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsverfahren weiter verarbeitet werden.

Die Beschriftung gibt an:

- die behandelte Pflanzen-Spezies
- das verwendete Metall resp. Mineral
- die Bezeichnung «cultum», «culta»

Beispiele: Taraxacum Stanno cultum; Equisetum arvense Silicea cultum

17.7.1.1 Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Vegetabilisierung von Metallen

Herstellung des verdünnten, metallhaltigen Stoffs

Das Rohmaterial für die Herstellung des metallhaltigen Stoffs ist ein metallhaltiges Mineral (Erz).

In mehreren Schritten wird das Rohmaterial mit mineralischen Säuren und anderen Reagenzien behandelt. Dabei entsteht ein komplex zusammengesetzter metallhaltiger Stoff. Anschliessend wird aus diesem metallhaltigen Stoff mit Lactose-Monohydrat eine Verreibung mit einem Metall-Gehalt von 8 bis 12 Prozent hergestellt.

Diese Verreibung wird mit einem neutralen Material, wie zum Beispiel Cellulose oder Saccharose, zum verdünnten, metallhaltigen Stoff verdünnt. Dieser wird als gebrauchsfertiger Dünger verwendet.

Der berechnete Metallgehalt dieses verdünnten, metallhaltigen Stoffs ist aufgrund der physiologischen Bedeutung des jeweiligen Metalls für die Pflanze sowie des natürlichen Gehalts dieses Metalls im Boden festgelegt:

- Ag, Au, Hg, Pb, Sn: höchstens 100 ppm
- Cu, Fe: höchstens 1'000 ppm

Vegetabilisierung von Metallen

Für die Aufzucht von Pflanzen des ersten Entwicklungszyklus wird die Erde, in welche Samen ausgesät oder junge Pflanzen gepflanzt werden, zuvor mit dem verdünnten, metallhaltigen Stoff gedüngt. Bei der Aussaat oder Auspflanzung ins Freiland werden 50 bis 200 g des verdünnten, metallhaltigen Stoffs pro m² eingesetzt. Bei Aussaat in Töpfen werden 5 bis 20 g des verdünnten, metallhaltigen Stoffs pro Liter Anzuchterde zugegeben. Geerntet werden die oberirdischen, nicht verholzten Pflanzenteile, bei blühenden Pflanzen nur Blüten und Blätter. Zu diesen frischen Pflanzenteilen wird eine kleine, für jede Pflanze festgelegte Menge reifer Komposterde zugegeben, welche keine nach den Prinzipien der vorliegenden Vorschriften zur Vegetabilisierung aufgezogene Pflanzen beziehungsweise zu deren Düngung verwendete Stoffe enthält. Daraus bildet sich bis zum darauffolgenden Frühjahr ein Kompost.

Dieser Kompost wird zur Düngung der Erde für die Aufzucht der Pflanzen des zweiten Entwicklungszyklus verwendet. Dazu werden neue Samen oder Setzlinge derselben Pflanzen-Spezies in die gedüngte Erde ausgesät beziehungsweise ausgepflanzt. Bei Aussaat oder Auspflanzung ins Freiland wird je m² Boden eine definierte Menge Kompost eingesetzt, die aus dem Pflanzenmaterial des ersten Entwicklungszyklus gewonnen wird. Bei Aussaat in Töpfen wird der Erde 10 bis 30 Volumenprozent Kompost zugesetzt.

Für die Aufzucht von Pflanzen des dritten Entwicklungszyklus wird dieser Prozess des Düngens mit den wiederum geernteten und kompostierten Pflanzen des zweiten Entwicklungszyklus wiederholt.

Die frischen Pflanzen des dritten Entwicklungszyklus werden entweder nach Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe, des HAB, der Ph. F. oder der B.Hom.P. zu Urtinkturen verarbeitet oder getrocknet.

17.7.1.2 Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Vegetabilisierung von mineralischen Bestandteilen

Herstellung des verdünnten, mineralhaltigen Stoffs

Das Rohmaterial für die Herstellung des mineralhaltigen Stoffs ist ein pulverisiertes Mineral (z.B. Quarz).

In mehreren Schritten wird das Rohmaterial mit mineralischen Säuren und anderen Reagenzien behandelt. Dabei entsteht ein komplex zusammengesetzter mineralhaltiger Stoff. Anschließend wird aus diesem mineralhaltigen Stoff mit Lactose-Monohydrat eine Verreibung mit einem Gehalt an zu vegetabilisierendem mineralischen Bestandteil (z.B. Siliciumdioxid) von 8 bis 12 Prozent hergestellt.

Diese Verreibung wird mit einem neutralen Material wie zum Beispiel Cellulose oder Saccharose zum verdünnten, mineralhaltigen Stoff mit einem berechneten Gehalt von höchstens 1 Prozent an mineralischem Bestandteil verdünnt. Dieser wird als gebrauchsfertiger Dünger verwendet.

Vegetabilisierung von mineralischen Bestandteilen

Die Vegetabilisierung von mineralischen Bestandteilen erfolgt wie im Kapitel 17.7.1.1 beschrieben, wobei anstelle des verdünnten, metallhaltigen Stoffs der verdünnte mineralhaltige Stoff verwendet wird.

11.1/17.07.02

17.7.2 Herstellung von Metallspiegel für anthroposophische Zubereitungen

Metallspiegel werden durch die Umwandlung eines Metalls in seine verschiedenen Aggregatzustände hergestellt.

Die Metalle oder, falls erforderlich ihre Salze können

- in den flüssigen Zustand,
- in den gasförmigen Zustand
- oder in den Plasma-Zustand

überführt werden, um anschliessend als das reine Metall zu kondensieren. Metallspiegel sind an einer Oberfläche abgelagerte Metalle in reduziertem Zustand.

Die Beschriftung gibt an:

- das verwendete Metall
- die Bezeichnung «metallicum praeparatum»
Beispiel: Argentum metallicum praeparatum
oder
im Fall der über den plasmatischen Zustand hergestellten
Metallspiegel «Metallspiegelfolien»
Beispiel: Cuprum Metallspiegelfolie

17.7.2.1 Durch Reduktion gewonnene Metallspiegel zur Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen

Durch Reduktion gewonnene Metallspiegel werden durch Reduktion von Metallsalzen hergestellt.

Eine Lösung des Metallsalzes wird mit dem vorgeschriebenen Reduktionsmittel und Zusatzstoffen (Reagenzien) versetzt. Das reine Metall scheidet sich als Metallspiegel auf der Oberfläche des Reaktionsgefässes ab. Der Metallspiegel wird mechanisch von der Oberfläche entfernt, aus der Lösung abfiltriert und mit gereinigtem Wasser und Ethanol, resp. Mischungen daraus, gewaschen. Anschliessend wird das Metall getrocknet.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.2.2 Durch Destillation gewonnene Metallspiegel zur Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen

Durch Destillation gewonnene Metallspiegel werden aus dem reinen Metall hergestellt.

Das reine Metall wird in einer geeigneten Apparatur unter Vakuum erhitzt bis es verdampft. Die Parameter Temperatur und Vakuum werden so gewählt, dass sie für das verwendete Metall geeignet sind. Das gasförmige Metall kondensiert auf der Oberfläche des Kühlers der Destillationsapparatur und bildet dadurch einen Metallspiegel. Nach dem Erkalten wird der Metallspiegel mechanisch von der Oberfläche entfernt.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.2.3 Durch chemische Gasphasenabscheidung gewonnene Metallspiegel zur Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen

Durch chemische Gasphasenabscheidung (Chemical Vapor Deposition, CVD) gewonnene Metallspiegel werden aus einer flüchtigen Metallverbindung hergestellt.

Eine flüchtige Metallverbindung wird unter Vakuum in einer geeigneten Apparatur destilliert. Die Parameter Temperatur und Vakuum werden so gewählt, dass sie für das verwendete Metall geeignet sind. Das Gas wird weiter bis zur Zersetzung der Metallverbindung erhitzt. Als Folge davon kondensiert das reine Metall auf der Oberfläche der Destillationsapparatur und bildet dadurch einen Metallspiegel. Nach dem Erkalten wird der Metallspiegel mechanisch von der Oberfläche entfernt.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.2.4 Herstellung von Metallspiegelfolien zur Verwendung als anthroposophische Zubereitungen

Metallspiegelfolien werden durch die Magnetroneinstäubung, eine Sputter-Technik, hergestellt. Dabei wird das zu verarbeitende Metall in seinen Plasmazustand überführt und anschliessend als Metallspiegel auf einem Substrat kondensiert.

Bei diesem Plasmabeschichtungsverfahren wird das Metall zur Abscheidung nicht durch Erhitzen verdampft, sondern die Atome werden durch Beschuss mit hochenergetischen Ionen aus dem festen Metallgitter herausgelöst und direkt in die Gasphase

überführt. Der so erzeugte Metaldampf kondensiert auf einem Substrat (z.B. Kunststoff-Folie aus PET) als dünne Metallschicht, die mit einer Schichtdicke von 45 bis 60 nm ein hohes Reflexionsvermögen hat und somit als Metallspiegel eingesetzt werden kann. Die Metallspiegelfolie wird anschliessend mit einer Baumwoll-Auflage versehen.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen werden direkt äusserlich angewendet.

11.1/17.07.03

17.7.3 Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Komposition

Bei der Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Komposition werden zwei oder mehr verschiedene Ausgangsstoffe und/oder Zubereitungen gemeinsam, mit oder ohne Hilfsstoffe resp. Medium, durch einen oder mehrere pharmazeutische Prozesse zu einer neuen Zubereitung verarbeitet.

Die Beschriftung kann eine auf die gemeinsame Verarbeitung hinweisende Bezeichnung angeben.

Beispiele:

- Calcium carbonicum cum Quercu
- Equisetum cum Sulfure tostum
- Viscum Querci cum Argento
- Compositio Mineralis cum Saccharo
- Ferrum-Quarz
- Anis-Pyrit
- Viscum Mali praeparatum

Folgende Varianten von Kompositionen sind möglich:

Komposition von Ausgangsstoffen

Zwei oder mehr in einem bestimmten Verhältnis eingesetzte Ausgangsstoffe werden mit einem oder mehreren pharmazeutischen Prozessen (wie zum Beispiel spezifische Mischprozesse oder Wärmeprozesse) verarbeitet.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Komposition von flüssigen Zubereitungen aus derselben Pflanzenart

Von einer Pflanzenart wird zu verschiedenen Jahreszeiten (z.B. im Sommer und Winter), d.h. in verschiedenen Entwicklungsstadien, Pflanzenmaterial geerntet und daraus werden jeweils flüssige Zubereitungen hergestellt. Diese werden in einem vorgeschriebenen Verhältnis durch einen bestimmten pharmazeutischen Prozess (wie zum Beispiel spezifische Mischverfahren) gemeinsam verarbeitet.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Komposition von Ausgangsstoffen und flüssigen Zubereitungen

In einem bestimmten Verhältnis werden ein oder mehrere Ausgangsstoffe mit einer oder mehreren flüssigen Zubereitungen durch einen bestimmten pharmazeutischen Prozess (wie zum Beispiel spezifische Mischverfahren) gemeinsam verarbeitet.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Komposition von zwei oder mehreren flüssigen Zubereitungen und/oder flüssigen Verdünnungen

In einem bestimmten Verhältnis werden zwei oder mehrere flüssige Zubereitungen und/oder Verdünnungen durch einen bestimmten pharmazeutischen Prozess gemeinsam verarbeitet.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.04

17.7.4 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Hitze

Zubereitungen durch Anwendung von Hitze werden durch direkte Anwendung von Hitze auf feste Ausgangsstoffe tierischer oder pflanzlicher Herkunft ohne Zugabe von Hilfsstoffen gewonnen. Die Hitze kann auch unter reduziertem Luftzutritt angewendet werden.

Daraus entstandene Zubereitungen sind geröstete Zubereitungen (Tosta), Kohlen (Carbones) oder Aschen (Cineres).

17.7.4.1 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Rösten

Bei der Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Rösten wird getrocknetes pflanzliches oder tierisches Ausgangsmaterial geröstet. Die gerösteten Zubereitungen sind trocken, bräunlich und besitzen einen intensiven charakteristischen Geruch.

Das getrocknete Ausgangsmaterial wird auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinert und anschliessend für das Rösten in einem Gefäss unter Aufschütteln oder Rühren schonend erhitzt (bei einer Temperatur von 170 bis 250 °C). Während des Röstens entweichen Wasserdampf und andere flüchtige Verbindungen. Ist das Material durch den Röstprozess bräunlich oder braun gefärbt, wird die Wärmezufuhr unterbrochen. Der Endpunkt der Röstung als Farbintensität oder Gewichtsverlust in Prozent ist zu definieren.

Die Beschriftung gibt an:

- das geröstete Ausgangsmaterial, gefolgt von der Bezeichnung «tostus»/«tosta»/«tostum»

Beispiel: «Coffea tosta»

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.4.2 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Verkohlen

Bei der Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Verkohlen wird getrocknetes pflanzliches oder tierisches Ausgangsmaterial zu spröden, schwarzgrauen bis schwarzen Stoffen verkohlt.

Das getrocknete Ausgangsmaterial wird unter Ausschluss von Luftsauerstoff auf 200 bis 600 °C erhitzt, bis das Ausgangsmaterial vollständig verkohlt ist.

Die Beschriftung gibt an:

- Die Bezeichnung «Carbo», gefolgt vom verkohltem Ausgangsmaterial (im Genitiv)

Beispiel: «Carbo Betulae»

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.4.3 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Veraschen

Bei der Herstellung von anthroposophischen Zubereitungen durch Veraschen wird getrocknetes pflanzliches oder tierisches Ausgangsmaterial durch Verbrennen in feine, amorphe, nicht gesinterte, weisse, graue, beige oder braune, oft hygroskopische Pulver verascht.

Das getrocknete Ausgangsmaterial wird bei Temperaturen über 500 °C verbrannt.

Die Beschriftung gibt an:

- die Bezeichnung «Cinis», gefolgt vom veraschten Material (im Genitiv)

Beispiel: «Cinis Equiseti arvensis»

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.05

17.7.5 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Antrocknung von Frischpflanzen, Presssäften oder flüssigen Auszügen

Pflanzliche Antrocknungen werden durch Antrocknen von Frischpflanzen, Presssäften oder flüssigen Auszügen an einen festen Arzneiträger gewonnen.

17.7.5.1 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Antrocknung von Frischpflanzen

Bei der Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Antrocknung von Frischpflanzen wird frisches Pflanzenmaterial in einem vorgeschriebenen Verhältnis an einen festen Arzneiträger, z.B. Lactose-Monohydrat, angetrocknet.

Das frische pflanzliche Ausgangsmaterial wird fein zerkleinert und anschliessend mit dem Arzneiträger gemischt. Das Gemisch wird vorsichtig getrocknet und in der Regel gemahlen.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.5.2 Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Antrocknung von Presssäften oder flüssigen Auszügen

Bei der Herstellung von festen anthroposophischen Zubereitungen durch Antrocknung von Presssäften oder flüssigen Auszügen wird der Presssaft oder der flüssige Auszug aus frischem oder getrocknetem Pflanzenmaterial in einem vorgeschriebenen Verhältnis an einen festen Arzneiträger, z.B. Lactose-Monohydrat, angetrocknet. Als Auszugsmittel werden Wasser und Wasser-Ethanol-Mischungen verwendet.

Der Presssaft oder der flüssige Auszug wird in einem vorgeschriebenen Verhältnis an den Arzneiträger angetrocknet. Das Gemisch wird vorsichtig getrocknet und in der Regel gemahlen.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.06

17.7.6 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Kälte

Bei der Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Kälte wird frisches, gefrorenes oder getrocknetes Pflanzenmaterial bei einer Temperatur von 2 bis 8 °C mit gereinigtem Wasser, Wasser für Injektionszwecke oder mit einer isotonischen Lösung mazeriert.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.07

17.7.7 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen bei Raumtemperatur

Bei der Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen bei Raumtemperatur wird frisches, gefrorenes oder ge-

17.7 Herstellungsmethoden für anthroposophische Zubereitungen

trocknetes pflanzliches oder tierisches Ausgangsmaterial durch Mazeration, Perkolation oder Fermentation bei Raumtemperatur extrahiert. Als Extraktionsflüssigkeit werden Wasser, Wasser-Ethanol-Mischungen, Wasser-Ethanol-Saccharose-Mischungen oder Glycerol eingesetzt. Für die Fermentation werden auch Presssäfte sowie als Extraktionsflüssigkeit Molke verwendet.

17.7.7.1 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Mazeration

Das auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinerte getrocknete oder fein zerkleinerte frische pflanzliche oder tierische Ausgangsmaterial wird im vorgeschriebenen Verhältnis mit Extraktionsflüssigkeit gemischt. Das Gemisch wird in einem gut verschlossenen, vor Licht schützenden Gefäss während der vorgeschriebenen Zeit, bei 15 bis 25 °C unter gelegentlichem Umrühren stehen gelassen. Anschliessend wird der Rückstand von der Flüssigkeit abgetrennt und, falls erforderlich, ausgepresst. Die erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und filtriert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.7.2 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Perkolation

Das getrocknete pflanzliche Ausgangsmaterial wird auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinert. Das Ausgangsmaterial wird mit einem Anteil der Extraktionsflüssigkeit gemischt und die vorgeschriebene Zeit lang stehen gelassen. Das Verhältnis zwischen Ausgangsmaterial und Extraktionsflüssigkeit liegt in der Regel zwischen 1:3 und 1:20. Für die äusserliche Anwendung können Zubereitungen auch auf ein Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) von 1:1 eingestellt werden. Im Perkolator wird die Extraktionsflüssigkeit bei Raumtemperatur langsam durch das Pflanzenmaterial fließen gelassen, wobei sichergestellt werden muss, dass die zu extrahierende Pflanzenmasse immer mit Extraktionsflüssigkeit bedeckt ist. Sobald der Auszug aus dem Perkolator abzutropfen beginnt, wird der Auslauf verschlossen, der Perkolator bedeckt und höchstens 3 Tage lang stehen gelassen. Danach wird das Perkolat abtropfen gelassen. Der Rückstand wird, falls erforderlich, ausgepresst und die erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt. Falls erforderlich, wird auf einen vorgeschriebenen Wert eingestellt. Der Extrakt wird, falls erforderlich, stehen gelassen und anschliessend filtriert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.7.3 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Fermentation

Das Ausgangsmaterial wird fein zerkleinert und mit der vorgeschriebenen Menge Extraktionsflüssigkeit gemischt. Presssäfte werden ohne zusätzliche Flüssigkeit fermentiert. Zur Initiierung der Fermentation kann ein Fermentationsreagenz zugegeben werden. Die Fermentation findet in einem dicht verschlossenen, vor Licht schützenden Behältnis statt. Die Fermentation wird während 3 bis 21 Tagen unter gelegentlichem Umrühren

durchgeführt. Anschliessend wird der Rückstand von der Flüssigkeit abgetrennt und ausgepresst. Die erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und anschliessend filtriert. Die Einstellung auf einen vorgeschriebenen Gehalt kann mit der Extraktionsflüssigkeit erfolgen oder indem der Rückstand mit Extraktionsflüssigkeit versetzt und die Pressflüssigkeit verwendet wird.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.08

17.7.8 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Wärme

Bei der Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Wärme wird frisches oder getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial während einer vorgeschriebenen Zeit mit Wasser, Ethanol, Wasser-Ethanol-Mischung, Glycerol oder Öl als Extraktionsflüssigkeit erwärmt oder erhitzt.

Der Auszug wird mit Wärme, einer Temperatur zwischen 35 °C und der Siedetemperatur, behandelt. Dabei entsteht eine Digestion, ein Infus, Dekokt oder Destillat oder eine bei 60–70 °C behandelte wässrige, glycerolische oder ölige Zubereitung.

17.7.8.1 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Digestion

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Digestion wird für frisches und getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial Wasser oder Wasser-Ethanol-Mischung, für getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial werden auch pflanzliche Öle als Extraktionsflüssigkeit verwendet.

Das auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinerte getrocknete Ausgangsmaterial oder das fein zerkleinerte frische Ausgangsmaterial wird mit einer vorgeschriebenen Menge Extraktionsflüssigkeit gemischt. Blüten können auch unzerkleinert eingesetzt werden.

Der Ansatz wird während 30 Minuten bis 7 Tagen bei 35 bis 39 °C digeriert.

Digestion mit Temperaturführung und Stabilisierung mit Ethanol

Zur Digestion mit Temperaturführung und ethanolischer Stabilisierung (bezeichnet als «ethanol. stab. Digestio») wird frisches pflanzliches Material mit Wasser als Extraktionsflüssigkeit gemischt, auf 48 bis 52 °C erwärmt und während 6 h bei dieser Temperatur gehalten. Der Ansatz wird während 20 bis 24 h auf 35 bis 39 °C abgekühlt und 72 h bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird die abgepresste Flüssigkeit durch Mischen mit einer vorgeschriebenen Menge Ethanol stabilisiert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.8.2 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Wärme bei 60 bis 70 °C

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Anwendung von Wärme bei 60 bis 70 °C wird frisches oder getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial verwendet. Als Extraktionsflüssigkeit werden Wasser, Glycerol oder Mischungen davon sowie pflanzliche Öle und Mineralöle (wie Paraffinum liquidum) verwendet.

Das auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinerte Ausgangsmaterial wird mit der vorgeschriebenen Menge Extraktionsflüssigkeit gemischt. Bei Extraktion mit einem pflanzlichen Öl wird das Ausgangsmaterial mit einer vorgeschriebenen Menge Ethanol angefeuchtet. Das Gemisch wird in einem gut verschlossenen Gefäss auf 60 bis 70 °C erhitzt und bei dieser Temperatur, für wässrige und glycerolische Extraktion, 1 h lang, für ölige Zubereitungen 2 bis 4 h lang stehen gelassen. Die Extraktion mit einem pflanzlichen Öl kann unter Inertgas erfolgen. Anschliessend wird der Rückstand von der Flüssigkeit abgetrennt. Bei Extraktion mit einem pflanzlichen Öl wird das Gemisch, falls erforderlich, abgepresst, mit der abgetrennten Flüssigkeit vereinigt und anschliessend filtriert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Zubereitungen mit pflanzlichen Ölen oder Mineralölen werden direkt angewendet.

17.7.8.3 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Infusion

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Infusion wird auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinertes, getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial verwendet. Als Extraktionsflüssigkeit wird Wasser oder Wasser-Ethanol-Mischung verwendet. Das Wasser wird siedend zugesetzt. Bei Extraktion mit Wasser-Ethanol-Mischung werden die Anteile Wasser und Ethanol getrennt zugesetzt. Der Anteil Ethanol wird in der Regel zuerst zum Befeuchten des Ausgangsmaterials verwendet oder nach dem Erkalten des Infuses zugesetzt.

Herstellung durch Infusion und Stabilisierung mit Ethanol

Zur Infusion mit ethanolischer Stabilisierung wird Wasser-Ethanol-Mischung als Extraktionsflüssigkeit verwendet. Der Anteil Wasser wird dem Ausgangsmaterial siedend zugesetzt und das Gemisch in einem gut verschlossenen Gefäss erkalten gelassen. Der Anteil Ethanol wird dem Gemisch nach dem Erkalten zur Nachmazeration und Stabilisierung zugesetzt. Das Gemisch wird während 10 bis 30 Tagen unter gelegentlichem Umrühren stehen gelassen. Anschliessend wird der Rückstand von der Flüssigkeit abgetrennt und, falls erforderlich, ausgepresst. Die erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und filtriert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.8.4 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Dekoktion

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Dekoktion wird als Ausgangsmaterial auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinertes getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial oder fein zerkleinertes frisches pflanzliches Ausgangsmaterial und als Extraktionsflüssigkeit Wasser oder Wasser-Ethanol-Mischung verwendet.

Wird getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial verwendet, wird es vor der Dekoktion mit der Extraktionsflüssigkeit während einer vorgeschriebenen Zeit eingeweicht. Die Dekoktion wird bei Siedetemperatur während der vorgeschriebenen Zeit (in der Regel 30 min) durchgeführt.

Herstellung durch Dekoktion von getrockneten Pflanzen und Stabilisierung mit Ethanol

Ein Gemisch von getrocknetem pflanzlichem Ausgangsmaterial und Wasser wird zum Sieden erhitzt und 30 min lang unter Rückfluss im Sieden gehalten. Anschliessend wird der noch heisse Rückstand durch Auspressen von der Flüssigkeit getrennt. Die erhaltene Flüssigkeit wird auf eine vorgeschriebene Menge eingeeengt und nach dem Erkalten durch Mischen mit einer vorgeschriebenen Menge Ethanol stabilisiert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Herstellung durch Dekoktion von Frischpflanzen und Stabilisierung mit Glycerol 85%

Ein Gemisch von fein zerkleinertem pflanzlichem Ausgangsmaterial und Wasser wird auf 100 °C erhitzt und 30 min lang bei dieser Temperatur gehalten. Anschliessend wird der Rückstand durch Auspressen von der Flüssigkeit getrennt. Die erhaltene Flüssigkeit wird auf eine vorgeschriebene Menge eingeeengt und nach dem Erkalten durch Mischen mit einer vorgeschriebenen Menge Glycerol 85% stabilisiert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

17.7.8.5 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Destillation

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Destillation wird ein Gemisch aus frischem oder getrocknetem pflanzlichem Material und Wasser oder Wasser-Ethanol-Mischung in einer geeigneten Apparatur mit Wasserdampf destilliert.

Das frische oder das auf eine vorgeschriebene Grösse zerkleinerte getrocknete pflanzliche Ausgangsmaterial wird mit der vorgeschriebenen Menge Wasser oder Wasser-Ethanol-Mischung gemischt und, falls erforderlich, für eine vorgeschriebene Zeit stehen gelassen. Anschliessend wird eine Wasserdampfdestillation durchgeführt. Das Destillat wird in einer vorgeschriebenen Menge Ethanol oder Wasser-Ethanol-Mischung aufgefangen. Die Destillation wird so lange fortgesetzt, bis die gewünschte Destillatmenge übergegangen ist. Wird die vorgeschriebene Menge Ethanol beziehungsweise Wasser-Ethanol-Mischung nicht verwendet, um darin das Destillat aufzufangen, so wird sie nachträglich dem Destillat zugesetzt. Die erhaltene Flüssigkeit wird filtriert.

Durch diese Vorschrift hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.09

17.7.9 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Fermentation unter rhythmischem Wechsel von Temperatur, Licht und Bewegung

Bei der Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen durch Fermentation unter rhythmischem Wechsel von Temperatur, Licht und Bewegung werden frisches oder getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial oder Pflanzensäfte unter Anwendung eines vorgeschriebenen tageszeitlichen Temperatur-, Licht- und Bewegungsrhythmus fermentiert.

Anwendung von rhythmischen Verfahren bei Presssäften

Presssäfte von frischen Pflanzen werden tagsüber bei einer Temperatur von $37 \pm 2^\circ\text{C}$ und nachts bei $4 \pm 2^\circ\text{C}$ im Dunkeln stehen gelassen. Die Temperaturwechsel finden morgens und abends zu einem vorgeschriebenen Zeitpunkt und über eine vorgeschriebene Dauer statt. Während den Temperaturveränderungsphasen wird der Ansatz über eine vorgeschriebene Dauer dem natürlichen Licht ausgesetzt und unter Durchmischen bewegt. Die übrige Zeit wird der Ansatz im Dunkeln stehen gelassen.

Bei Pflanzen, die in der Regel weniger als 50% Presssaft ergeben, wird der Presssaft aus fein zerkleinertem frischem Ausgangsmaterial gewonnen, das vor dem Auspressen über eine vorgeschriebene Dauer dem vorstehend beschriebenen tageszeitlichen Temperatur- und Lichtrhythmus ausgesetzt, jedoch nicht unter Durchmischen bewegt wurde. Anschliessend wird der Presssaft wie vorstehend beschrieben fermentiert.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Anwendung von rhythmischen Verfahren bei frischem oder getrocknetem pflanzlichem Ausgangsmaterial

Frisches oder getrocknetes pflanzliches Ausgangsmaterial wird mit Wasser und dem vorgeschriebenen Substrat, das Molke, Honig und Lactose oder Gemische davon enthält, versetzt und während einer vorgeschriebenen Dauer einem Temperatur-, Licht- und Bewegungsrhythmus ausgesetzt. Der Ansatz wird tagsüber und nachts während vorgeschriebenen Zeitperioden zuerst bei etwa 37°C und anschliessend bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Morgens eine Stunde vor bis eine Stunde nach Sonnenaufgang und abends eine Stunde vor bis eine Stunde nach Sonnenuntergang wird der Ansatz dem natürlichen Licht ausgesetzt und gleichzeitig in einer Eis-Wasser-Mischung abgekühlt. Jeweils zu Beginn und am Ende der Lichteinwirkungs- und Kühlzeit wird der Ansatz unter Durchmischen bewegt. Die übrige Zeit wird er im Dunkeln stehen gelassen. Nach der vorgeschriebe-

nen Dauer wird der Ansatz abgepresst. Der Pressrückstand wird verascht. Eine vorgeschriebene Menge der Asche wird dem Auszug zugesetzt.

Varianten des Verfahrens sind:

- den Ansatz während einer vorgeschriebenen Dauer jeden Tag abzupressen, dem Extrakt neues pflanzliches Ausgangsmaterial zuzugeben und die Pressrückstände vor der Veraschung zu vereinigen
- dem Ansatz bei der Fermentation eine geringe Menge einer anorganischen Substanz, z.B. eines Metalls oder Minerals, zuzugeben

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

11.1/17.07.10

17.7.10 Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen unter Einbezug des Tagesrhythmus

Zur Herstellung von flüssigen anthroposophischen Zubereitungen unter Einbezug des Tagesrhythmus wird frisches pflanzliches Ausgangsmaterial mit Wasser, Molke oder pflanzlichem Öl während der Sommerzeit dem Tagesrhythmus mit seinen Licht- und Temperaturbedingungen ausgesetzt.

Das fein zerkleinerte frische pflanzliche Ausgangsmaterial wird mit der vorgeschriebenen Menge Extraktionsflüssigkeit gemischt. Blüten können auch unzerkleinert eingesetzt werden.

Das Gemisch wird in einem dicht verschlossenen Behältnis 10 Tage lang unter gelegentlichem Rühren dem Tagesrhythmus ausgesetzt. Die Extraktion mit pflanzlichem Öl kann unter Inertgas erfolgen.

Anschliessend wird der Rückstand von der Flüssigkeit abgetrennt und ausgepresst. Die erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und filtriert.

Durch dieses Verfahren hergestellte Zubereitungen können direkt angewendet oder mittels einer homöopathischen oder anthroposophischen Herstellungsvorschrift weiter verarbeitet werden.

Zubereitungen mit einem pflanzlichen Öl werden direkt angewendet.

This is an unofficial translation of a monograph in the Swiss Pharmacopoeia, published in Supplement 10.2. It is not legally binding.

Anthroposophic Preparations

Definition

Anthroposophic preparations are developed and composed according to the principles of anthroposophic cognition of humans, animals, substances and nature and are appropriate to be used in accordance with these principles.

They are produced according to methods used in anthroposophic pharmacy.

An anthroposophic preparation may contain one or more active substances as well as vehicles and other excipients.

According to anthroposophic principles, active substances may be starting materials which are used as such or starting materials which have been transformed into active substances by a process of anthroposophic pharmacy, including compositions.

Compositions are active substances which are obtained, when two or more starting materials or preparations, with or without excipients, are processed together in a pharmaceutical process of anthroposophic pharmacy (e.g. Ferrum-Quarz).

Vehicles are excipients, which are used to produce active substances (e.g. in the process of potentiation, substances as water, alcohol, whey, lactose, rice starch or glycerine are used). Further excipients are used in the preparation of dosage forms.

Starting Materials

Starting materials for the production of anthroposophic preparations are substances of natural or synthetic origin, in particular :

- Minerals, rocks, metals, natural waters (e.g. sea water)
- Starting materials of botanical origin are usually from certified biodynamic or organic cultivation or sustainable wild plant harvesting: dried or fresh plants or parts of plants, including algae, fungi and lichens; plant secretions, juices, extracts (fractions), oleoresins, essential oils or distillation products (e.g. Pix betulae). Plants may be treated by fertilizing them specially with metal preparations or minerals during cultivation;
- Starting materials of zoological origin: whole animals, parts of animals (e.g. organ preparations), glandular secretions from animals, extracts (e.g. Iecoris oleum), calcareous deposits (e.g. Conchae);

Organ preparations are starting materials taken from healthy warm-blooded animals raised according to adequate and suitable, usually biodynamic standards: fresh or dried organs or parts of organs (including bones, glands), organ extracts, tissue or parts of tissue, preparations from fresh blood;

- Starting materials which can be characterised chemically (e.g. Cuprum metallicum, Aesculinum);

Starting materials used for the production of anthroposophic preparations must comply with the following requirements, where applicable:

- the general requirements for starting materials of the Pharmacopoeia (Ph.Eur. and Ph.Helv.), the German Homoeopathic Pharmacopoeia (GHP/HAB), the French Pharmacopoeia (Ph.F.) or the British Homoeopathic Pharmacopoeia (B.Hom.P.);
- the general requirements for homoeopathic preparations of the Pharmacopoeia, in particular the requirements of the general monograph **Homoeopathic preparations** of the European Pharmacopoeia;
- specific requirements of particular monographs of the Pharmacopoeia, the GHP (HAB), the Ph.F. or, or an appropriate quality monograph of the manufacturer, when there is no particular monograph in a pharmacopoeia. This quality monograph must comply with the requirements listed in Appendix 1 part II C 2 of the Ordinance for complementary and phytochemical Medicines (Komplementär – und Phytoarzneimittelverordnung, KPAV), SR 812.212.24.

For starting materials of zoological origin, adequate measures must be taken to minimise the risk of the presence of agents of infection, including viruses, in the anthroposophic preparation (see Ph.Eur. **Viral safety** (5.1.7)).

For this purpose it must be demonstrated, that

- the method of production includes a step or steps that have been shown to remove or inactivate agents of infection.
- where applicable, starting materials of zoological origin comply with the monograph of the Ph.Eur. **Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies (Producta cum possibili transmissione vectorium encephalopathiarum spongiformium animalium)**.
- where applicable, the animals and tissues used to obtain raw materials comply with the food law requirements of the competent authorities for animals for human consumption.

In addition, for cells, tissue and organs, it must be demonstrated that the used production methods devitalise the material (devitalisation in the sense according to article 2, paragraph 2, letter a of the law relating to transplantation, SR 810.21).

Starting materials of botanical origin must comply with the monograph of the Ph.Eur. **Herbal drugs for homoeopathic preparations (Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas)**.

Methods of Preparation

Methods of preparation used in anthroposophic pharmacy include:

- homoeopathic preparation methods of the Pharmacopoeia (Ph.Eur. and Ph.Helv.), the GHP/HAB or the Ph.F.
- anthroposophic methods of preparation described in the GHP/HAB or the B.Hom.P., (methods 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 8a and 12)
- Specific anthroposophic production processes⁽¹⁾

Specific anthroposophic production processes are methods, based on an anthroposophic understanding of medicinal products, such as:

- heat and cold treatments (wet and dry processes, including rhythmic treatments and specific fermentation processes)
- specific methods used for manufacturing products from plants, minerals and metals
- comminuting, dissolving or surface-drying of starting material without further processing
- specific mixing processes

Dilutions and triturations can be produced by potentisation from concentrated preparations by applying an anthroposophic production process.

Anthroposophic pharmacy mainly uses decimal attenuation, rarely centesimal or vicesimal attenuation.

Dosage forms

An anthroposophic preparation may be used in all dosage forms described in the Pharmacopoeia or the GHP/HAB, which correspond to the perception of anthroposophic medicinal products.

All dosage forms of anthroposophic preparations must comply with the monograph of the relevant dosage form of the European Pharmacopoeia, unless otherwise justified.

⁽¹⁾ See for example "Anthroposophic Pharmaceutical Codex" of the International Association of Anthroposophic Pharmacists (IAAP) (www.iaap.org.uk/downloads/codex.pdf)



What is the meaning of "administered orally or externally" as given in Art. 14 of Directive 2001/83/EC for simplified registration of homeopathic medicinal products?

Contents

1. Background
2. European Guidelines and Guidance - external use and local use
3. Excerpts from literature
 - 3.1 Classification systems
 - 3.1.1 Intravascular and extravascular application
 - 3.1.2 Local and systemic application
 - 3.2 Oral application
4. Discussion, conclusion and recommendation
5. Literature

1. Background

The Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 states in Article 14(1). "Only homeopathic medicinal products which satisfy all of the following conditions may be subject to a special, simplified registration procedure:

- they are **administered orally or externally**,
-"

The same directive amended in 2004 by Directive 2004/24/EC states in Art 16a an amendment which led in 2004 to the Directive 2004/24/EC, in Article 16a(1). "A simplified registration procedure (hereinafter "traditional- use registration") is hereby established for herbal medicinal products which fulfil all of the following criteria:

...

(c) they are an **oral, external and/or inhalation preparation**;

..."

For assignment of terminology, as German literature has been used for compiling this discussion, the text from the directive is also given here in German:

"Die Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Rates und des Rates vom 6. Nov. 2001 legt in Artikel 14 (1) fest "Einem besonderen Registrierungsverfahren können nur homöopathische Arzneimittel unterliegen, die alle nachstehend aufgeführten Bedingungen erfüllen:

- **orale und äußerliche Anwendung**;

-"



Diese Richtlinie aus der durch eine Änderung im Jahr 2004 die Richtlinie 2004/24/EG hervor ging, legt hinsichtlich traditioneller pflanzlicher Arzneimittel in Artikel 16a(1) folgendes fest. "Hiermit wird ein vereinfachtes Registrierungsverfahren (nachfolgend "Registrierung als traditionelles Arzneimittel" genannt) für pflanzliche Arzneimittel festgelegt, die allen nach stehenden Anforderungen genügen:

...

c) Sie sind eine Zubereitung, die zur **oralen, äußerlichen Anwendung und/oder zur Inhalation** bestimmt ist."

It is worth mentioning that also the precursor directive, Council Directive 92/73/EEC, gives no further information. The text given in Article 7 "they are administered orally or externally" is identical to the text in Article 14(1) of Directive 2001/83/EC as quoted above.

Different opinions regarding the definition of "oral application" [in German: "orale Anwendung"] and "external application" [in German: "äußerliche Anwendung"] exist, and this is obviously the reason why the HMPWG in their 20th meeting on 4-5 December 2014 in Rome, Italy, dealt with the definition of "administered orally or externally". The member states were asked to express their point of view and cast their vote on one of the proposals:

"Three different proposals were put forward:

(I) Considering the interpretation of the term "administered orally or externally" by excluding all the routes of administration but cutaneous use, or

(II) delete any reference to the routes of administrations in the Notice to Applicants or

(III) whether the requirement "administered orally or externally" mentioned in article 14 in the Directive 2001/83/EC, where appropriate could include routes of administration other than cutaneous use such as "nasal, rectal, vaginal, ocular or auricular use" on a case by case basis provided that the safety of the application is ensured. Injectables are excluded.

A new letter to the European Commission will be drafted taking into account all the different positions expressed by the MSs."

In the meantime the HMPWG has informed in a public report about the outcome of their 21th meeting held on 28-29 May 2015 in Strasbourg, France:

"The contents of an official letter to the European Commission regarding the interpretation of "homeopathic medicinal products administered orally or externally", as it was discussed in Rome, were agreed. The document is going to be handed over directly to the European Commission"

It is noted, that it remains unclear what the intention was, when choosing the terms "orally" and "externally" in Article 14 (Directive 2001/83/EC). Were the application forms restricted because of safety concerns or was it writing down, what was commonly used in homeopathy?

The following compilation and discussion of different statements from the text of regulatory directives, guidelines and guidance, as well as pharmaceutical, pharmacological, clinical and medical literature is meant to illuminate the question of which application forms are included in the term "administered orally or externally", or "oral and external application". For the consulted references see chapter "5. Literature".



2. European Guidelines and Guidance - external use and local use

Firstly, definitions and statements given in directives, guidelines and guidance are looked at.

Notes are given in **"Public statement on the interpretation of the term "external use" for use in the field of traditional herbal medicinal products" from 12 May 2006** of the HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products):

Although the HMPC clearly states that the term "external use" should be interpreted as "application to the skin", in the same sentence it also allows other application forms for the traditional use registration if there are no safety concerns and if local action is intended:

"For the purpose of traditional use registration, the term 'external use' shall be interpreted as "application to the skin"; however if the traditional use of a herbal substance, preparation or medicinal product refers to the delivery to the oral, nasal, rectal, vaginal mucosae or to ocular or auricular use, such use may be acceptable if no safety concerns exist and if local action is intended."

In order to describe more exactly the term "local action" (see above), the following definition is given in the **"Note for guidance on the clinical requirement for locally applied, locally acting products containing known constituents" from November 1995 (CPMP/EWP/239/95)** of the CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products): *"Locally acting products are products which are applied locally and are assumed to exert their effect at the site of application; systemic action, if any, would be considered as an undesired effect. Examples are dermatological products (e.g. creams, ointments), inhalatory products like powders or aerosols for inhalation, eye drops, ear drops, nasal products but also orally, vaginally, or rectally applied products which act locally (see also: Note for Guidance CPMP list for allowed terms III/3593/91)".*

Also the more recent **"Guideline on the investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**)" from 20 January 2010** confirms this definition (on page 24 of 27) below the heading "Locally acting locally applied products":

"For products for local use (after oral, nasal, pulmonary, ocular, dermal, rectal, vaginal etc. administration) intended to act at the site of application, recommendations can be found in other guidelines (CPMP/EWP/4151/00 rev 1, CPMP/EWP/239/95)." [...]

"Whenever systemic exposure resulting from locally applied, locally acting medicinal products entails a risk of systemic adverse reactions, systemic exposure should be measured."

The recently published **"Concept paper on the development of a guideline on quality and equivalence of topical products (EMA/CHMP/QWP/558185/2014)" from 2 December 2014**, gives on page 2 the following "Problem Statement":

"Topical products are exemplified by medicines for cutaneous use; but in broadest scope, they are locally applied, locally acting products. They can be applied to any of the diverse external surfaces of the body that may present a physiological barrier to drug absorption e.g. skin, eye, ear.

The site of local action for topical products may be:

- *External - on the surface of the physiological barrier;*
- *Internal - at and about the physiological barrier; and*
- *Regional - beyond the physiological barrier in adjacent tissues."*



The underlined lines of the above text translate into German as: "Topische Produkte sind beispielhaft durch Arzneimittel zur kutanen Anwendung veranschaulicht, aber in umfassenderem Rahmen sind sie lokal angewandte, lokal wirkende Produkte. Sie können auf jede der zahlreichen äußerlichen Oberflächen des Körpers angewandt werden, die eine physiologische Barriere zur Arzneimittelabsorption bilden, wie z.B. Haut, Auge und Ohr."

Furthermore the Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products (FAGG-AFMS) states in its Guidance for Labelling of medicinal products from 2010 on page 9 the following (translated from French into English):

If a pharmaceutical product is intended to be used parentally or topically (i.e. not only those medicaments intended for an external dermal application but also all medicaments applied via the oral, nasal, rectal and vaginal mucosa), an ocular product or is used for inhalation, ...

3. Excerpts from Literature

3.1 Classification systems

3.1.1 Intravascular and extravascular application

A different approach to looking at the application forms, is the classification into *intravascular* (direct application into the bloodstream via injection or infusion) and *extravascular* application (all forms of application which are not intravascular; outside a blood or lymph vessel) as laid down in several references (Hunnus, 2014; Hänsel / Sticher, 2004; Mutschler, 2001; and Hauschild, 1961):

Intravascular application: intravenous (i.v.), intra-arterial (i.a.), intracardiac.

Extravascular application: e.g. intramuscular (i.m.), subcutaneous (s.c.), oral, sublingual, rectal, vaginal, dermal, pulmonary, and nasal.

3.1.2 Local and systemic application

The classification into "local" and "systemic" is not diametrically opposed to "oral", and it is important to understand it. The term "external use" is not really handled in literature and where it is mentioned, it is done so in a way that is not helpful for the discussed question.

When searching through the regulations and guidance, the question of whether a product is acting locally or systemically becomes apparent. In principle this topic has to be answered case by case, but the following general statements have been compiled from literature (see list in chapter 5).

Information regarding this topic is also found in an official document of the EDQM (presented on the next page).

According to Kuschinsky, Lüllmann, Mohr (1993) a characteristic of local therapy is that the concentration of the drug is high enough to have an effect only at the site of application, but the amount of drug resorbed into the whole organism at the same time stays subtherapeutic.

EDQM Standard Terms

(Internal controlled vocabularies for pharmaceutical dose forms)

Excerpts from the table "**Intended site**"

Name	Definition
Auricular	Relating to the ear as the intended site of administration, usually where the pharmaceutical product is intended <u>for action in the auditory canal</u> (external auditory meatus).



Cutaneous/ Transdermal	Relating to the skin or its appendages (e.g. hair, nails) as the intended site of administration, including where the pharmaceutical product is intended <u>for action on the surface of the skin, within the skin, or systemically after passing through</u> the skin.
Nasal	Relating to the nose as the intended site of administration, including where the pharmaceutical product is intended <u>for local action</u> in the nasal cavity <u>or for systemic action after absorption</u> through the mucous membrane; the lower respiratory tract is excluded.
Ocular	Relating to the eye as the intended site of administration, including where the pharmaceutical product is intended <u>for action on the surface</u> of the eye or conjunctiva, around the eye, or within the eye.
Oral	Relating to the mouth as the intended site of administration, but where the pharmaceutical product is administered with the intention of passing <u>into the stomach</u> via the oesophagus; the mucosa of the mouth itself is not the intended site of action (see oromucosal).
Oromucosal	Relating to the mouth as the intended site of administration, where the pharmaceutical product is administered with the intention of acting <u>on the mucosa of the mouth, whether for local or systemic use</u> .
Parenteral	Relating to the internal body as the intended site of administration, other than the natural openings and cavities such as the gastrointestinal tract, auditory canal, nasal cavity, lungs, etc.; the pharmaceutical product is <u>usually administered by breaking the skin</u> , such as by injection, infusion, and implantation.
Pulmonary	Relating to the lungs as the intended site of administration, where the pharmaceutical product is administered, usually by inhalation, <u>for local action</u> in the lower respiratory tract <u>or for systemic action</u> after absorption via the lower respiratory tract.
Rectal	Relating to the rectum as the intended site of administration, where the pharmaceutical product is administered via the anal canal, <u>for local action</u> in the rectum <u>or for systemic action</u> after absorption via the rectum.
Vaginal	Relating to the vagina as the intended site of administration, where the pharmaceutical product is administered via the vaginal opening, usually <u>for local action</u> in the vagina <u>but sometimes for systemic action after absorption via the vagina</u> .

The table shows that most of the application forms act locally, and after absorption can also act systemically, whereas "auricular" and "ocular" applied medicines solely act locally. The text for "oral" gives a differentiation between "into the stomach" (for "oral") and "oromucosal" where the mouth is the intended site of application. For "oromucosal" application local and systemic are equally mentioned ("*acting on the mucosa of the mouth, whether for local or systemic use*").

The following table represents a summary of information mainly taken from Griffin, Posner, Barker, 2013; Aktories et al, 2005; Aulton, 2002; Ritschel, Bauer-Brandl, 2002; Kuschinsky, Lüllmann, Mohr, 1993:



Main wording of the application form is taken from EDQM standard terms; (in brackets other terms used e.g. in literature or FDA guidance).

Application form	local	comment	systemic	comment
oral	+	e.g. local treatment in the gastrointestinal tract (e.g. kaolin, laxatives, contrast agents)	+++	

Application form	local	comment	systemic	comment
Cutaneous (topical, dermal)	+++	e.g. Arnica ointment for bruises	(+)	e.g. transdermal systems, e.g. homeopathic dilutions, especially for deep-rooted chronic conditions in addition to internal application (Genneper, 2004 ¹)
Pulmonary (inhaled)	+++	e.g. broncholytic drugs	(+)	e.g. insulin; explored for the delivery of peptides
Nasal (intranasal)	+++		(+)	explored for the delivery of peptides
Ocular (ophthalmic)	+++		-	solely used for local treatment, although some systemic exposure occur
Auricular (aural, otic)	+++		-	solely used for local treatment, although some systemic exposure occur
Vaginal	+++		-	solely used for local treatment, although some systemic exposure occur
Rectal	++	mostly used for local treatment	+	e.g. paracetamol, diazepam

¹ Remark: For chronic conditions high potencies are used, with no substantial amount of active present.



Application form: injectables	local	comment	systemic	comment
intravenous (i.v.)	-		+++	the most prompt onset of action
Intramuscular (i.m.)	+	e.g. Ruta or Rhus injection in painful muscles	++	injection of depot preparations
subcutaneous (s.c.)	?		++	injection of depot preparations
intra-articular (into the joint)	+++		(+)	
intra-dermal	+++	e.g. diagnostic tests as allergy tests	(+)	
intrathecal	+++	e.g. local anaesthetics into the spinal	(+)	

Legend:+++ Mainly or solely "local" OR "systemic" effect
 ++ Mostly "... " effect
 + Sometimes "... " effect
 (+) Rarely "... " effect
 - Not "... " effect
 ? Use is unclear

It appears that the application forms from cutaneous up to rectal (i.e. cutaneous, pulmonary, nasal, ocular, auricular, vaginal, rectal) act solely, mainly or mostly locally in contrast to oral, intravenous and intramuscular applications which mainly act systemically.

3.2 Oral application

"Oral" (or in German: "peroral") derives from the Latin "per os" meaning "by way of the mouth", "by mouth", "through the mouth". Many different medications are taken orally (are swallowed) but the active ingredient can partly already be absorbed in the mouth and therefore oral administration of medication includes buccal and sublingual administration (Actories, 2005; IOWiG, oral medication, 2012; Mosby's Medical dictionary, 2009).

"Homeopathic medicines [e.g. homeopathic pillules, homeopathic tablets] are thought to be absorbed in the mouth (Kayne, 2006). Homeopathic preparations demonstrate their activity through the mucous membranes of the tongue and mouth" (Genneper, 2004).



In German-language literature there is a differentiation between (German:) "orale" administration meaning sublingual or buccal application (e.g. lozenges) and (German:) "perorale" administration, meaning administration through the mouth (throat) into the gastrointestinal tract (GI-tract) and achieving absorption or local effect in the GI-tract (e.g. "standard" or coated tablets) (Ritschel, Bauer-Brandl, 2002; Meier, Rettig, Hess, 1981). The advantages given by the "orale" application are (a) onset of action can be fast; (b) the first pass effect through the liver is avoided, because this application route can be regarded as parenteral route; (c) better absorption of non-ionic substances.

The EDQM Standard Terms gives in the chapter "intended site" the following definition for "oral": "*Relating to the mouth as the intended site of administration, but where the pharmaceutical product is administered with the intention of passing into the stomach via the oesophagus; the mucosa of the mouth itself is not the intended site of action (see oromucosal)*" and for "oromucosal": "*Relating to the mouth as the intended site of administration, where the pharmaceutical product is administered with the intention of acting on the mucosa of the mouth, whether for local or systemic use.*"

In the European Pharmacopeia (Ph. Eur.) "Oromucosal preparations" ("Praeparationes buccales") are listed in the section "dosage forms". They are defined:

"Oromucosal preparations are solid, semi-solid or liquid preparations, containing one or more active substances intended for administration to the oral cavity and/or the throat to obtain a local or systemic effect. Preparations intended for a local effect may be designed for application to a specific site within the oral cavity such as the gums (gingival preparations) or the throat (oropharyngeal preparations).

Preparations intended for a systemic effect are designed to be absorbed primarily at one or more sites on the oral mucosa (e.g. sublingual preparations). Mucoadhesive preparations are intended to be retained in the oral cavity by adhesion to the mucosal epithelium and may modify systemic drug absorption at the site of application. For many oromucosal preparations, it is likely that some proportion of the active substance(s) will be swallowed and may be absorbed via the gastrointestinal tract."

"Several categories of preparations for oromucosal use may be distinguished:

- gargles,
- mouthwashes,
- gingival solutions,
- oromucosal solutions and oromucosal suspensions,
- semi-solid oromucosal preparations (including for example gingival gel, gingival paste, oromucosal gel, oromucosal paste),
- oromucosal drops, oromucosal sprays and sublingual sprays (including oropharyngeal sprays),
- lozenges and pastilles,
- compressed lozenges,
- **sublingual tablets and buccal tablets,**
- oromucosal capsules,
- mucoadhesive preparations
- orodispersible films."



Ph. Eur. monograph "Homoeopathic preparations" states: "Homoeopathic dosage form 'pillule' and ... homoeopathic dosage form 'tablet' are intended for sublingual or oral use."

Looking at the official US-FDA page "Route of administration" the term "oral" is explained as "Administration to or by way of the mouth". "Oromucosal" does not appear in the list, but instead "Oropharyngeal" with the definition "Administration directly to the mouth and pharynx".

4. Discussion, conclusion and recommendation

The Directive 2001/83/EC as amended states "administered orally or externally" but it gives no definitions for these terms.

More than 40 references from European Guidance and from published literature in German and English have been examined to seek definitions and explanations regarding the terms "oral use" and "external use". Different classification systems were found in literature: "local and systemic", and "intravascular and extravascular" application (explained in the paper). The classification "external" and "oral" as given in the Directive 2001/83/EC does not exist in the literature.

There does not seem to be one truth.

The definitions for "oral application" in the literature differ from each other which gives potential for misunderstanding. Oral medication in English literature is mainly seen as a swallowed medication including application within the mouth as a smaller part and acts therefore mainly systemically. The term "oromucosal" is missing. Is "oromucosal" a subtype of oral? In English literature and as well in the Directive 2001/83/EC it could be answered with yes.

Since oromucosal application is a traditional application in homeopathy e.g. for sublingual pillules, it is logical, that this application is included in the term "oral" of Article 14 of the Directive 2001/83/EC as Article 14 was explicitly written for homeopathic preparations.

The same should apply to the term "external". As in the term "oral" the "oromucosal" application is included, it seems logical to include application forms as nasal, ocular, auricular, vaginal, and rectal in the term "external (use)". Not doing it would be seen as applying double standards.

With excerpts from guidelines, guidance and literature, the current status of the term "external use" has been highlighted and explored. It seems likely that products applied topically, pulmonarily, nasally, ocularly, auricularly, and vaginally would fulfil the requirements for "external use", and accordingly "local use". Also some injections (into the joint, intra-dermal and intrathecal) would fall into the category "local use".

The rectal application might require more investigation and argumentation based on the specific product, case by case.



Recommendation:

Although there are different definitions and subcategories of the term "oral" administration it is clear that all of these are applicable with regard to the simplified registration procedure of homeopathic medicinal products according to Article 14(1) of Directive 2001/83/EC.

Taking it all together and in consideration of the lack of clarity of the definition of "external" use it is recommended to apply for homeopathic medicinal products undergoing simplified registration procedure the principles of the statement of the HMPC laid down for traditional herbal medicinal products in **"Public statement on the interpretation of the term "external use" for use in the field of traditional herbal medicinal products" from 12 May 2006** of the HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products):

"For the purpose of traditional use registration, the term 'external use' shall be interpreted as "application to the skin"; however if the traditional use of a herbal substance, preparation or medicinal product refers to the delivery to the oral, nasal, rectal, vaginal mucosae or to ocular or auricular use, such use may be acceptable if no safety concerns exist and if local action is intended."

We recommend the following exceptions:

- For rectal use a case by case assessment and decision seems appropriate
- Certain injections such as "into the joint", "intra-dermal" and "intrathecal", should be included as they are for local use. Beside these, other types of injections might also be regarded as exceptions, as long as they are foreseen to act locally due to their therapeutic intention. A case-by-case decision is to be taken here.
- Although some homeopathic solutions for deep-rooted chronic conditions are applied to the skin (in addition to the internal application), in order to reach a systemic effect, they are regarded as acceptable, as for chronic conditions high potencies/dilutions are used, with no substantial amount of active ingredient present. As long as no safety concern exist.

With this approach we believe that the intentions of Article 14 of Directive 2001/83/EC laid down in the Council Directive 92/73/EEC are fulfilled:

"Whereas, having regard to the particular characteristics of these medicinal products, such as the very low level of active principles they contain and the difficulty of applying to them the conventional statistical methods relating to clinical trials, it is desirable to provide a special, simplified registration procedure for those traditional homeopathic medicinal products which are placed on the market without therapeutic indications in a pharmaceutical form and dosage which do not present a risk for the patient."



5. Literature

1. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 9. Auflage, 2005.
2. Ammon. Hunnius – Pharmazeutisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin, 9. Auflage, 2004.
3. Ammon HPT; Schubert-Zsilavec M. Hunnius – Pharmazeutisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin, 11. aktualisierte Auflage, 2014.
4. Aulton ME. Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design. Churchill Livingstone, Edinburgh. Second Edition, 2002.
5. Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. BAH um Vier. Ausgabe 75 – 23.04.2015.
6. Council Directive 92/73/EEC of 22 September 1992. Online available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31992L0073>, 15.08.2015
7. Damodharan, N. Dosage Forms Unit I. Online available: http://www.srmuniv.ac.in/downloads/Dosage_forms.pdf, 18.02.2015
8. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the European Council of 6 November 2001, amended and consolidated until 2012. Online available: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf, 01.06.2015.
9. Human Medicines Regulations. Part 7, Traditional herbal registrations. TSO (The Stationery Office), United Kingdom, 2012.
10. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare / Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé). Standard Terms – Pharmaceutical dosage forms, Routes of administration, Containers. 5th Edition, December 2004. Online available: <https://standardterms.edqm.eu>, 26.03.2015.
11. EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare / Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé). European Pharmacopoeia 8.0. Oromucosal preparations. 2014.
12. EMA (European medicines agency – Science, Medicines, Health). Concept paper on the development of a guideline on quality and equivalence of topical products. 2 December 2014. Online available: http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500186088&menu=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc, 01.06.2015.
13. EMA (European medicines agency - CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. 20 December 2010. Online available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf, 01.06.2015.



14. EMA (European medicines agency - CPMP). Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents. CPMP/EWP/239/95 final. June 1996. Online available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003687.pdf , 01.06.2015.
15. FAGG-AFMPS (Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products): "Etiquetage des médicaments". 2010. Online available: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/verpakking-finaal%20fr-2010-08_tcm291-106539.pdf , 23.10.2015.
16. Genneper T. Homöopathische Gabenlehre. In: Genneper T, Wegener A (Hrsg.). Lehrbuch der Homöopathie. Haug Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 2004.
17. Griffin JP, Posner J, Barker GR. The Textbook of Pharmaceutical Medicine. Wiley-Blackwell, 7th Edition, 2013.
18. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie – Phytopharmazie. Springer Verlag, Heidelberg. 7. Auflage, 2004.
19. Hauschild F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. VEB Georg Thieme, Leipzig, 1961.
20. HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products). Public statement on the interpretation of the term 'External use' for use in the field of traditional herbal medicinal products. EMEA (European Medicines Agency – Evaluation of Medicines for Human Use), London, 12.05.2006.
21. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). 20th meeting, 4-5 December 2014, Rome, Italy; HMA (Heads of Medicines Agencies); Public Report.
22. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). 21th meeting, 28-29 May 2015, Strasbourg, France; HMA (Heads of Medicines Agencies); Public Report.
23. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin. EMEA (European Medicines Agency – Evaluation of Medicines for Human Use), London, January 2015.
24. IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). Oral medications. PubMed Health. Informed Health Online [Internet]. Cologne, Germany, 2006, last update: 2012. Online available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0005195/>
25. IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). Topical medications. PubMed Health. Informed Health Online [Internet]. Cologne, Germany, 2006, last update: 2012. Online available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0005203/>
26. Kayne SB. Homeopathic Pharmacy – Theory and Practice. Elsevier, Churchill Livingstone, Edinburgh 2006
27. Kuschinsky G, Lüllmann H, Mohr K. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993.
28. Le J. Drug Absorption. [see Merck Manuals]
29. List PH. Arzneiformenlehre – Ein Lehrbuch für Pharmazeuten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1976.



30. Meier J, Rettig H, Hees H. Biopharmazie, Theorie und Praxis der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981. Pages 16,17,35.
31. Merck Manuals. Professional Version. Drug Absorption by Le J. Online available: <http://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-absorption>, 01.06.2015.
32. Møller KO. Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie. Schwabe & Co Verlag, Basel/Stuttgart, 5. Auflage, 1966.
33. Mosby's Medical Dictionary. Oral administration of medication. TheFreeDictionary. Elsevier, 8th edition, 2009. Online available: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/oral+administration+of+medication>
34. Müller RH, Hildebrand GE. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1998.
35. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 8. Auflage, 2001.
36. Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter, Berlin, 260. Auflage, 2004.
37. Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Rates und des Rates vom 6. November 2001, unter Einarbeitung der Ergänzungen, konsolidiert bis 2014. Online available: http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/gesetze/richtlinie-2001-83-eg-gemeinschaftskodex-humanarzneimittel-2001-11-06.pdf;jsessionid=7A5926F0245706B75D9CF84649449A9D.1_cid329?_blob=publicationFile&v=2, 01.06.2015.
38. Ritschel WA, Bauer-Brandl A. Die Tablette – Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2. Auflage, 2002. Pages 30,32.
39. Römpf – Online-Lexikon Chemie. Thieme Verlag, Stuttgart. Online available: <https://www.thieme.de/de/thieme-chemistry/roempp-54843.htm>, 5.3.2015.
40. Scheler W. Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1980.
41. Schmid B, Hartmeier C, Bannert C. Arzneimittellehre für Krankenpflegeberufe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 8. Auflage, 2007.
42. U.S. Food and Drug Administration. Drugs – Dosage Form. Online available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071666.htm>, 17.02.2015.
43. U.S. Food and Drug Administration. Route of Administration. Online available: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographs/ucm071667.htm>, 17.02.2015.