

Приложение 7

Производство лекарственных средств из растительного сырья

Общие положения

Лекарственные средства из растительного сырья имеют сложную природу и разнообразные характеристики, в связи с чем при их производстве особую роль играет контроль исходных материалов, условий хранения и переработки.

Исходными материалами при производстве лекарственных средств из растительного сырья¹ могут быть необработанные растения, растительное сырье² или промежуточные продукты. Растительное сырье должно иметь требуемое качество и сопровождаться документацией для производителя промежуточных продуктов и лекарственных средств из растительного сырья. Для того чтобы убедиться в однородности состава растительного сырья, может потребоваться более подробная информация о способе его получения (выращивания). Важными факторами, влияющими на качество растительного сырья, являются выбор семян, условия выращивания и сбора. Эти факторы могут оказать влияние на стабильность готового продукта. Рекомендации в отношении системы обеспечения качества при выращивании и заготовке растений приведены в руководстве HMPC* «Руководство по выращиванию и сбору исходных материалов растительного происхождения (Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin).

Данное приложение распространяется на все исходные материалы растительного происхождения: лекарственные растения, растительное сырье и промежуточные продукты из растительного сырья.

Иллюстрация применения настоящего стандарта (правил GMP) к производству лекарственных средств из растительного сырья приведена в таблице³.

| Стадия производства | Правила выращивания и сбора растений (GACP) ⁴ | Часть II стандарта | Часть I Стандарта |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Выращивание, сбор и заготовка растений, морских водорослей, грибов и лишайников и сбор экссудатов (выделений) | | | |
| Резка и сушка растений, водорослей, грибов, лишайников и экссудатов (выделений)* | | | |
| Отжим из растений и перегонка** | | | |
| Измельчение, переработка экссудатов, экстракция из растений, разделение на фракции, очистка, концентрация или ферментация субстанций из растительного сырья | | | |
| Дальнейшая переработка в готовую продукцию, включая упаковывание готового лекарственного средства | | | |

Примечание – Классификация исходных материалов по GMP зависит от их использования производителем лекарственного средства (держателем регистрационного досье). Материал может быть классифицирован как активная фармацевтическая субстанция, промежуточный или готовый продукт. Ответственность за классификацию несет производитель лекарственного средства.

* Производитель должен убедиться, что эти стадии соответствуют требованиям, установленным при госу-

¹ В данном приложении под лекарственным средством из растительного сырья понимаются и традиционные лекарственные средства из растительного сырья.

² Термины «растительное сырье» и «промежуточный продукт из растительного сырья» даны по Директиве 2004/24/ЕС и эквивалентны терминам Европейской фармакопеи.

Растительное сырье (Herbal substances) – в основном, целое, разделенное и разрезанное растение, части растения, морских водорослей, грибов, лишайников в необработанной, обычно высушенной форме, но иногда и в свежем виде. Некоторые экссудаты (выделения) из растений, которые не прошли специальную обработку, также относятся к растительному сырью. В наименовании растительного сырья должны быть точно указаны используемая часть растения и ботаническое наименование по биномиальной системе.

Промежуточный продукт из растительного сырья (Herbal preparations) – продукт, полученный путем переработки растительного сырья, например, экстракцией, перегонкой, отжимом, разделением на фракции, очисткой, концентрацией или ферментацией. К промежуточным продуктам относятся измельченное или превращенное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла и вещества, выделенные в процессе переработки.

³ Данная таблица детализирует таблицу 1 Части II в отношении растительного сырья.

⁴ Опубликованы Европейским Агентством по лекарственным средствам (EMA).

*HMPC – комитет по лекарственным средствам из растительного сырья (Committee on Herbal Medicinal Products) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA – European Medicinal Agency).

Правила GMP ЕС 2019

дарственной регистрации. Для стадий, выполняемых в полевых условиях (в соответствии с указанными выше требованиями), следует, при необходимости, руководствоваться Правилами выращивания и сбора растений (GACP). На последующих стадиях резки и сушки следует руководствоваться правилами GMP.

** Экстракцию из растений и дистилляцию, если они входят в перечень заготовительных операций для обеспечения соответствия продукции требованиям спецификаций, допускается проводить в полевых условиях. При этом растения должны быть выращены в соответствии с требованиями GACP. Это допускается в исключительных случаях и должно быть отражено в требованиях, установленных при государственной регистрации. Для операций, выполняемых в полевых условиях, должно быть обеспечено ведение документации, контроль и аттестация в соответствии с требованиями GMP. Контролирующие органы могут осуществлять надзор за этими операциями.

Помещения и оборудование

Складские зоны

1 Растительное сырье следует хранить в отдельных зонах. Эти зоны должны быть защищены от проникания в них насекомых и животных, особенно грызунов. Следует предусмотреть эффективные меры против распространения животных и микроорганизмов, привносимых с растительным сырьем, для предотвращения ферментации или роста плесени, а также против перекрестного загрязнения. Карантинное хранение поступившего растительного сырья и допущенного к использованию должно быть организовано в различных выгороженных зонах.

2 Зоны хранения должны хорошо проветриваться. Порядок размещения упаковок не должен препятствовать свободной циркуляции воздуха.

3 Особое внимание следует уделять обслуживанию и чистоте складских зон, в которых может образовываться пыль.

4 Для хранения растений, экстрактов, настоек и другой продукции могут потребоваться особые условия по влажности, температуре и освещенности, которые необходимо обеспечить и контролировать.

Производственная зона

5 При отборе проб, взвешивании, смешивании и других технологических операциях с растительным сырьем и промежуточным продуктом, сопровождающихся пылеобразованием, следует принимать особые меры по поддержанию чистоты, а также по предотвращению перекрестного загрязнения (удаление пыли, выделение специальных помещений и т. п.).

Оборудование

6 Используемое в технологическом процессе оборудование, фильтрующие материалы и пр. должны быть совместимы с растворами экстрактов, чтобы не допустить выделение и нежелательную абсорбцию веществ, которые могут оказать влияние на продукт.

Документация

Спецификации на исходные материалы

7 Производители лекарственных средств из растительного сырья должны убедиться в том, что они используют только исходные материалы растительного происхождения, соответствующие требованиям GMP и требованиям, установленным при государственной регистрации.

Следует в полном объеме вести документацию о проведении аудитов поставщиков исходных материалов растительного происхождения, выполненных производителем лекарственного средства или по его поручению. Контрольный анализ активных субстанций имеет исключительно важное значение в оценке качества исходных материалов. Производитель должен убедиться, что поставщики растительного сырья или промежуточной продукции из лекарственного сырья выполняют требования Правил выращивания и сбора растений (GACP).

8 Помимо данных, приведенных в настоящем стандарте (Часть I, раздел 4), в спецификации на растительное сырье и промежуточные продукты, используемые для производства лекарственных средств, следует включать:

- биномиальное наименование, принятое в ботанике с указанием, при необходимости, соответствующего классификатора (например, «Классификатор растений и животных» Карла Линнея); другую информацию, например, наименование культурного сорта растения и его хемотипическую разновидность;

- подробную информацию о происхождении растения (страна или местность, и при необходимости, культура, время и способ заготовки, использование пестицидов, возможность загрязнения радиоактивными веществами и т.д.);

- указание о том, какие части растения об использованы;

- данные о методе сушки, если используются высушенные растения;

- описание растения, а также данные его макро- и микроскопического исследований;

- результаты испытаний на подлинность, в т. ч. испытания на подлинность ингредиентов с из-

вестной фармакологической активностью или маркеров. Следует провести специальные тесты, если возникает подозрение о фальсификации или подмене лекарственного сырья; для определения подлинности необходимо иметь соответствующие образцы сравнения;

- влажность растительного сырья, определенную в соответствии с нормативным документом*;
- по возможности, описание основных ингредиентов, обладающих установленной фармакологической активностью, или маркеров;
- методы определения содержания пестицидов и их допустимые концентрации в соответствии с нормативными документами или, при их отсутствии, аттестованным методом, если не предусмотрено иное*;
- испытания на загрязнение грибами и/или бактериями (в т. ч. афлатоксинами, другими микотоксинами и пест-инфестациями) и предельные значения допустимого загрязнения;
- испытания на содержание токсичных металлов и других возможных посторонних примесей;
- испытания на включение инородных материалов;
- другие виды контроля в соответствии с нормативными документами**.

Любая обработка, обеспечивающая уменьшение загрязнений грибами, бактериями и пр., должна быть оформлена документально и включать в себя подробную информацию о процессе обработки, проводимых испытаниях и предельных значениях остаточного загрязнения.

Технологические инструкции

9 Технологические инструкции должны содержать описание различных операций, проводимых с растительным сырьем (очистка, сушка, измельчение, просеивание и пр.), а также данные о времени и температуре сушки и методах, используемых для контроля размеров фрагментов или частиц.

10 Особое внимание следует обратить на наличие инструкций и протоколов, удостоверяющих, что каждая упаковка тщательно осмотрена на предмет определения фальсификации, подмены или присутствия посторонних веществ (частиц металла или стекла, остатков или экскрементов животных, камней, песка и т.д.) или следов гниения или разложения.

11 Технологические инструкции должны также содержать порядок или способ удаления посторонних веществ и методы очистки (отбора) растительных материалов до помещения растительного сырья на хранение или до начала производства.

12 Инструкции по приготовлению должны содержать подробное описание растворителей, времени и температуры экстракции, стадий концентрации и методов работы.

Контроль качества

Отбор проб

13 Так как необработанное лекарственное сырье получают из отдельных растений, оно является неоднородным. Отбор проб должен проводить специально обученный персонал с соблюдением особой предосторожности. Подлинность каждой серии продукции должна быть подтверждена отдельным документом.

14 Следует сохранять контрольные образцы растительного материала, особенно, если растительное сырье не описано в нормативных документах***. При изготовлении порошков следует сохранять образцы неразмолотого растительного материала.

15 Персонал, выполняющий контроль качества, должен иметь специальную подготовку и опыт работы с растительным сырьем, промежуточными продуктами или лекарственными средствами из растительного сырья для проведения испытаний поставляемого растительного сырья на подлинность и наличие примесей, выявления роста колоний грибов, заражения паразитами, неоднородности и т. п. в полученном сырье.

16 Подлинность и качество растительного сырья, промежуточных продуктов и лекарственных средств из растительного сырья должны контролироваться в соответствии с нормативной документацией****.

* В правилах GMP ЕС указано «в соответствии с Европейской Фармакопеей».

** В правилах GMP ЕС указано «в соответствии с общей или специальной статьей на растительное сырье Европейской Фармакопеи».

*** В правилах GMP ЕС указано «если оно не описано в Европейской Фармакопее и Фармакопее страны – члена ЕС».

**** В правилах GMP ЕС указано на необходимость соответствия Европейскому руководству по качеству и спецификациям на лекарственные средства из растительного сырья и традиционные лекарственные средства из растительного сырья и, при необходимости, Европейской Фармакопее.