

## **ANEKS 7 WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH ROŚLINNYCH**

### **Reguła**

Kontrola materiałów wyjściowych, sposób ich przechowywania i przetwarzania ma ogromne znaczenie w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych z powodu często ich złożonej i zmiennej natury.

Materiałem wyjściowym w wytwarzaniu produktów leczniczych roślinnych<sup>1)</sup> może być roślina lecznicza, substancja roślinna<sup>2)</sup> lub przetwór roślinny. Substancja roślinna powinna być odpowiedniej jakości. Wytwórca przetworu roślinnego/ produktu leczniczego roślinnego powinien otrzymać odpowiednie dane potwierdzające jakość substancji roślinnej. Zapewnienie stałej jakości substancji roślinnej może wymagać bardziej szczegółowych informacji o jej produkcji rolniczej. Istotnymi aspektami jakości substancji roślinnej i mogącymi w konsekwencji wpływać na jakość produktu końcowego są: selekcja nasion oraz warunki uprawy i zbioru. Zalecenia dotyczące właściwego systemu zapewnienia jakości dla dobrej praktyki uprawy i zbiorów przedstawia przewodnik HMPC „Wytyczne dla Dobrej Praktyki Uprawy i Zbioru dla materiałów wyjściowych ziół pochodzenia roślinnego” .

Niniejszy Aneks ma zastosowanie do wszystkich ziołowych materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego: roślin leczniczych, substancji roślinnych oraz ziołowych przetworów roślinnych.

---

<sup>1)</sup> W całym aneksie, jeżeli inaczej nie określono „produkt leczniczy roślinny” zawiera „tradycyjny roślinny produkt leczniczy”.

<sup>2)</sup> Terminy roślina i ziołowy przetwór roślinny tak jak definiuje je Dyrektywa 2004/24/EC są uznawane za równorzędne z odnośnymi terminami Farmakopei Europejskiej herbal drug i herbal drug preparation.

**Tabela ilustrująca zastosowanie Dobrej Praktyki do wytwarzania produktów leczniczych roślinnych<sup>3)</sup>.**

<b>Działanie</b>	<b>Dobra Praktyka Uprawy i Zbioru (GACP)<sup>4)</sup></b>	<b>Część II załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania</b>	<b>Część I załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania</b>
Uprawa oraz zbiór ze stanu naturalnego i plantacji roślin, alg, grzybów i porostów oraz zbiór wydzielin			
Cięcie i suszenie roślin, alg, grzybów, porostów i wydzielin *			
Tłoczenie i destylacja **			
Rozdrabnianie, przetwarzanie wydzielin, ekstrakcja substancji roślinnej, frakcjonowanie, oczyszczanie, koncentracja lub fermentacja substancji roślinnej			
Dalsze przetwarzanie do uzyskania postaci farmaceutycznej włącznie z pakowaniem produktu leczniczego			

#### Wyjaśnienia

Klasyfikacja materiału roślinnego według GMP zależy od tego, jak materiał taki jest wykorzystywany przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie. Materiał taki może być sklasyfikowany jako substancja czynna, jako produkt pośredni lub produkt końcowy. Odpowiedzialność za zapewnienie, że została wybrana właściwa klasyfikacja GMP spoczywa na wytwórcy produktu leczniczego.

\*Wytwórcy powinni zapewnić, że czynności są prowadzone zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu/rejestracją produktu. W przypadku etapów początkowych przeprowadzanych jeszcze na polu, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu/rejestracją, mają zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Upraw i Zbioru. GMP ma zastosowanie dla późniejszych etapów cięcia i suszenia.

\*\* Tłoczenie substancji roślinnej i destylacja, jeżeli to konieczne aby te czynności stanowiły integralną część zbioru w celu utrzymania jakości produktu w zgodności z zatwierdzoną specyfikacją, mogą być prowadzone na polu (w terenie) pod warunkiem, że uprawa jest prowadzona zgodnie z GACP. Dla czynności

<sup>3)</sup> Tabela ta szczegółowo oddaje sekcje ziół z Tabeli 1 w części II załącznika do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania.

<sup>4)</sup> Jak opublikowane przez Europejską Agencję Leków.

wykonywanych w polu należy zapewnić odpowiednią dokumentację, kontrolę i walidację zgodnie z zasadami GMP. Organy kompetentne mogą przeprowadzić inspekcje GMP w zakresie tych czynności w celu oceny ich zgodności.

## **Pomieszczenia i wyposażenie**

### **Magazyny**

1. Substancje roślinne powinny być magazynowane w wydzielonych obszarach. Obszary przechowywania powinny być tak wyposażone, aby chronić przed możliwością dostępu insektów lub innych zwierząt, szczególnie gryzoni. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się jakichkolwiek zwierząt i mikroorganizmów wnoszonych z substancjami roślinnymi, w celu zapobieżenia fermentacji lub rozrostowi pleśni a także zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym. Kwarantanna przychodzących substancji roślinnych powinna mieć miejsce w wydzielonym pomieszczeniu, innym niż magazynowanie zwolnionych substancji roślinnych.
2. Obszary magazynowania powinny być dobrze wentylowane, a pojemniki powinny być ustawione w sposób zapewniający swobodne krążenie powietrza.
3. Należy zwrócić specjalną uwagę na czystość i prawidłową konserwację magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.
4. Jeśli magazynowanie substancji i przetworów roślinnych wymaga specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, wówczas należy takie warunki zapewnić i kontrolować.

### **Obszar produkcji**

5. Należy przedsięwziąć szczególne środki, gdy podczas pobierania próbek, ważenia, mieszania i przetwarzania substancji ziołowych oraz przetworów roślinnych powstaje pył. Środki takie (np. usuwanie pyłu, dedykowane pomieszczenia) mają ułatwiać czyszczenie oraz unikanie zanieczyszczeń krzyżowych.

### **Wyposażenie**

6. Wyposażenie, materiały filtrujące używane w procesie wytwarzania muszą być tak dobrane do rozpuszczalników ekstrakcyjnych, aby zapobiegać uwalnianiu lub niepożądaną absorpcji substancji, co mogłoby mieć wpływ na produkt.

### **Dokumentacja**

#### **Specyfikacja materiałów wyjściowych**

7. Wytwórcy produktów leczniczych roślinnych muszą zapewnić, że używają tylko materiałów wyjściowych wytworzonych zgodnie z GMP i dokumentacją rejestracyjną. Powinna być dostępna wyczerpująca dokumentacja dotycząca audytów u dostawców materiałów wyjściowych pochodzenia roślinnego, przeprowadzanych przez wytwórcę lub w jego imieniu. Zapisy z audytów substancji czynnych mają zasadnicze znaczenie dla jakości materiału wyjściowego. Wytwórca powinien zapewniać, że dostawcy substancji roślinnych/ przetworów roślinnych działają zgodnie z Dobrą Praktyką Uprawy i Zbioru.
8. Aby wypełniać wymagania specyfikacji opisane w części 1 tego załącznika (rozdział 4), dokumentacja dla substancji roślinnych/przetworów roślinnych powinna zawierać:

- 1) dwuczłonową naukową nazwę rośliny (rodzaj, gatunek, podgatunek/odmiana) i autora (np. Linneusz); jeśli ma to zastosowanie również inne ważne informacje, takie jak nazwa odmiany uprawnej i chemotyp, powinny być podane;
- 2) szczegółowe informacje dot. pochodzenia rośliny (kraj lub region oraz tam, gdzie ma to zastosowanie również uprawa, czas zbiorów, procedury zbierania, stosowane pestycydy, możliwość zanieczyszczenia radioaktywnego);
- 3) stosowana część/części rośliny;
- 4) sposób suszenia gdy stosowana jest roślina wysuszona;
- 5) opis substancji roślinnej oraz jej cech makro- i mikroskopowych ;
- 6) odpowiednie badania tożsamości, zawierające, tam gdzie ma to zastosowanie, badania identyfikujące składniki o znanej aktywności terapeutycznej, lub markery. Specyficzne badania tożsamości są wymagane tam, gdzie substancja roślinna może być zafałszowana /lub zastąpiona inną substancją. W celu oznaczenia tożsamości powinien być dostępny egzemplarz wzorcowy rośliny;
- 7) zawartość wody w substancji roślinnej, określona zgodnie z Farmakopeą Europejską;
- 8) badania składników o znanej aktywności terapeutycznej lub, gdy ma to zastosowanie, markerów; odpowiednie metody dla określenia możliwego zanieczyszczenia pestycydami i akceptowalne limity, zgodnie z metodami Farmakopei Europejskiej lub, przy braku takowych, z odpowiednimi zwalidowanymi metodami, chyba że uzasadnione jest inne postępowanie;
- 9) badania określające zanieczyszczenia odnoszące się do grzybów i/lub zanieczyszczenia bakteryjne, włączając alfatoksyny, inne mykotoksyny, szkodniki i odpowiednio akceptowalne limity, tam gdzie to ma zastosowanie;
- 10) badania metali szkodliwych dla zdrowia oraz możliwych zanieczyszczeń i zafałszowań tam, gdzie ma to zastosowanie;
- 11) badania zawartości substancji obcych tam, gdzie to ma zastosowanie;
- 12) wszelkie inne dodatkowe badania zgodnie z ogólnymi monografiami Farmakopei Europejskiej dotyczącymi substancji ziołowych lub innymi szczegółowymi monografiami dla substancji ziołowych tam, gdzie to ma zastosowanie;

Należy udokumentować każde działanie zastosowane w celu zredukowania skażenia grzybami/bakteriami lub szkodnikami. Należy udostępnić procedury i specyfikacje zawierające szczegóły dotyczące procesu i badań oraz limitów dla pozostałości.

### **Instrukcje przetwarzania**

9. Instrukcje przetwarzania powinny opisywać różnorakie operacje, którym poddawane są substancje roślinne, takie jak: czyszczenie, suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie, uwzględniające czas i temperaturę suszenia, oraz metody kontroli rozdrobnienia lub wielkości cząstek.

10. W szczególności, powinny istnieć pisemne instrukcje i zapisy, które zapewniają że zawartość każdego pojemnika substancji roślinnej została dokładnie przebadana w celu wykrycia jakiegokolwiek zafałszowania/zamiany innym składnikiem lub obecności substancji obcej, takiej jak metal lub szkło, części lub ekskrementy zwierząt, kamienie, piasek albo oznaki gnicia i rozkładu.

11. Instrukcje przetwarzania powinny także opisywać prewencyjne przesiewanie lub inne metody usuwania substancji obcych i właściwe procedury

czyszczenia/sortowania materiału roślinnego przed magazynowaniem zwolnionej substancji roślinnej lub przed rozpoczęciem wytwarzania.

12. Instrukcje dotyczące produkcji przetworów roślinnych powinny zawierać szczegóły dotyczące rozpuszczalników, czasu i temperatury ekstrakcji, szczegóły dotyczące każdego etapu zagęszczania i stosowanych metod.

## **Kontrola jakości**

### **Pobieranie prób**

13. Ponieważ rośliny lecznicze/substancje roślinne są z natury niejednorodne, pobieranie ich prób powinno być prowadzone ze szczególną uwagą przez personel posiadający szczególne umiejętności i odpowiednie doświadczenie. Każda seria powinna być zidentyfikowana i opisana w przypisanej jej dokumentacji.

14. Egzemplarz wzorcowy rośliny jest konieczny, szczególnie w tych przypadkach gdy substancja roślinna nie jest opisana w Farmakopei Europejskiej ani innych farmakopeach państw członkowskich. Próby niezmielonego materiału roślinnego są wymagane w przypadku stosowania sproszkowanych substancji roślinnych.

15. Personel kontroli jakości powinien posiadać szczegółową wiedzę specjalistyczną, umiejętności i doświadczenie z zakresu badania substancji roślinnych, przetworów roślinnych i/lub produktów leczniczych roślinnych, tak aby mógł przeprowadzić badania identyfikujące i rozpoznać zafałszowania, wzrost grzybów, zanieczyszczenie pasożytami, niejednorodność w ramach dostawy roślin w stanie surowym.

16. Tożsamość i jakość substancji, przetworów roślinnych i produktów leczniczych roślinnych powinna być określona zgodnie z odpowiednimi aktualnymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi jakości i specyfikacji produktów leczniczych roślinnych oraz tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych, a tam gdzie ma to zastosowanie także ze szczegółowymi monografiami Farmakopei Europejskiej.