

# VYR-32 POKYNY PRO SPRÁVNOU VÝROBNÍ PRAXI – DOPLNĚK 7, verze 1 VÝROBA ROSTLINNÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Tento pokyn nahrazuje pokyn VYR-32 Doplněk 7 (prosinec 2003)

## Úvod

Tento pokyn je překladem The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice (EU GMP Guide), Annex 7 Manufacture of Herbal Medicinal Products (dokument Evropské komise z 1.9.2008). Revidovaný Doplněk 7 vchází v platnost k 1.9.2009.

Anglická verze tohoto dokumentu je dostupná na

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/vol4\\_an7\\_2008\\_09.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/vol4_an7_2008_09.pdf)

## Zásady

Vzhledem ke komplexnímu a proměnlivému charakteru rostlinných léčivých přípravků mají v jejich výrobě zvláštní význam kontrola výchozích látek, skladování a zpracování.

„Výchozí látkou“ při výrobě rostlinného léčivého přípravku<sup>1</sup> může být léčivá rostlina, rostlinná látka<sup>2</sup> nebo rostlinný přípravek<sup>1</sup>. Rostlinná látka má mít potřebnou jakost a výrobci rostlinného přípravku /rostlinného léčivého přípravku mají být o ní poskytnuty podpůrné údaje. Zabezpečování stálé jakosti rostlinných látek může vyžadovat bližší informace o jejich zemědělské výrobě. Výběr osiva, podmínky pěstování a sklizně představují důležité faktory jakosti rostlinné látky a mohou ovlivnit stálost konečného produktu. Doporučení vhodného systému jistění jakosti pro správnou zemědělskou praxi a správnou praxi při sběru poskytuje dokument HMPC „Pokyn pro správnou zemědělskou praxi a správnou praxi při sběru pro výchozí látky rostlinného původu“.

Tento Doplněk se vztahuje na všechny výchozí rostlinné látky: Léčivé rostliny, rostlinné látky i rostlinné přípravky.

## Tabulka znázorňující použití SVP ve výrobě rostlinných léčivých přípravků<sup>3</sup>

Činnost	Správná zemědělská praxe a správná praxe při sběru (GACP) <sup>4</sup>	EU GMP Guide, část II †	EU GMP Guide, část I †
Pěstování, sběr a sklizeň rostlin, řas, hub a lišejníků, a získávání exsudátů			
Řezání, a sušení rostlin, řas, hub, lišejníků a exsudátů*			
Lisování rostlin a destilace**			
Rozdrobňování, zpracování exsudátů, extrakce z rostlin, frakcionace, přečišťování, zahušťování nebo fermentace rostlinných látek			
Další zpracování do lékové formy včetně balení léčivého přípravku			

†Vysvětlivka

Zatřídění rostlinného materiálu podle SVP závisí na tom, k čemu je držitelem povolení k výrobě použit. Materiál může být klasifikován jako léčivá látka, meziprodukt nebo konečný produkt. Použití odpovídajícího zatřídění podle SVP je v odpovědnosti výrobce léčivého přípravku.

\* Výrobci mají zajistit, že tyto kroky jsou prováděny v souladu s registrací. Na počáteční kroky, které, pokud je to zdůvodněno v registraci, probíhají v místě pěstování, se vztahují zásady správné zemědělské praxe a správné praxe při sběru (GACP). Na další kroky, řezání a sušení, se vztahují zásady SVP.

<sup>1</sup> V tomto doplňku, pokud není specifikováno jinak, výraz „rostlinný léčivý přípravek/rostlinný přípravek“ zahrnuje „tradiční rostlinný léčivý přípravek/tradiční rostlinný přípravek“.

<sup>2</sup> Výrazy „rostlinná látka“ a „rostlinný přípravek“, jak jsou uvedeny ve Směrnici 2004/24/ES, jsou považovány za rovnocenné výrazům Evropského lékopisu „rostlinná droga“ a „přípravek z rostlinné drogy“.

<sup>3</sup> Tato tabulka rozepisuje podrobně část týkající se rostlin v Tabulce 1 v Části II EU GMP Guide.

<sup>4</sup> jak bylo zveřejněno Evropskou lékovou agenturou EMEA

\*\* Pokud jde o lisování rostlin a destilaci, lze akceptovat jejich provedení v místě pěstování za předpokladu, že pěstování je v souladu se správnou zemědělskou praxí a správnou praxí při sběru a že tyto činnosti jsou nedílnou součástí sklizně proto, aby byla udržena kvalita produktu v rámci schválených specifikací. Tyto okolnosti mají být považovány za výjimečné a mají být zdůvodněny v příslušné registrační dokumentaci. Pro činnosti prováděné v místě pěstování je třeba zajistit odpovídající dokumentaci, kontrolu, a validaci podle zásad SVP. Regulační autority mohou provádět kontroly SVP těchto činností za účelem posouzení shody

## **Prostory a zařízení**

### **Skladové prostory**

1. Rostlinné látky mají být skladovány ve vyhrazených prostorách. Skladový prostor má být vybaven tak, aby poskytoval ochranu proti vnikání hmyzu nebo jiných živočichů, zvláště hlodavců. Mají být přijata účinná opatření proti šíření jakýchkoli živočichů a mikroorganismů zanesených v rostlinných látkách, k prevenci fermentace nebo růstu plísní a k prevenci křížové kontaminace. Pro rostlinné látky v karanténě a pro rostlinné látky, které již byly schváleny k dalšímu použití, mají být použity samostatné uzavřené prostory.

2. Skladový prostor má být dobře větratelný a obalové jednotky mají být umístěny tak, aby byla umožněna volná cirkulace vzduchu.

3. Zvláštní pozornost má být věnována čistotě a vhodné údržbě skladových prostor, především dochází-li k uvolňování prachových částic.

4. Skladování rostlinných látek a rostlinných přípravků může vyžadovat specifické podmínky vlhkosti, teploty nebo ochrany před světlem; takové podmínky mají být vytvořeny a monitorovány.

### **Výrobní prostory**

5. Všude tam, kde při vzorkování, navažování, míchání a zpracovávání rostlinných látek a rostlinných přípravků vzniká prach, mají být zavedena zvláštní opatření usnadňující čištění a omezující křížovou kontaminaci, např. odsávání prachu, vyčlenění prostor aj.

### **Zařízení**

6. Výrobní zařízení, filtrační materiály aj., které se používají ve výrobě, musí být kompatibilní s extrakčním rozpouštědlem, aby se zabránilo jakémukoli uvolňování nebo nežádoucí absorpci látky, které by mohly ovlivnit produkt.

## **Dokumentace**

### **Specifikace pro výchozí suroviny**

7. Výrobci rostlinných léčivých přípravků musí zajistit, že budou používat pouze výchozí rostlinné suroviny vyrobené v souladu s SVP a registrační dokumentací. Je třeba, aby byla dostupná úplná dokumentace o auditech provedených výrobcem rostlinných léčivých přípravků nebo jeho zástupcem u dodavatelů vstupních surovin. Pro jakost vstupních surovin má zásadní význam dohledatelnost záznamů týkajících se výchozích materiálů. Výrobce má zajistit, že dodavatelé rostlinných látek/rostlinných přípravků jsou v souladu se správnou zemědělskou praxí a správnou praxí při sběru.

8. Aby byly splněny požadavky na specifikace uvedené v základních požadavcích EU GMP Guide (kap. 4), má dokumentace pro rostlinné látky/rostlinné přípravky obsahovat:

- binomický vědecký název rostliny (rod, druh, poddruh/odrůda a autor (např. Linnaeus); kde je to vhodné, mohou být poskytnuty další důležité informace jako je název kultivaru a chemotypu,
- podrobnosti o původu rostliny (země nebo oblast původu, případně způsob pěstování, doba sklizně, technologie sběru, případně použití pesticidů, možné znečištění radioaktivními látkami aj.)
- jaká část/části rostliny je/jsou použita/y
- je-li použita sušená rostlina, má být popsán způsob sušení
- popis rostlinné látky a její makroskopické a mikroskopické zkoušení

- vhodné zkoušky totožnosti včetně zkoušek totožnosti látek se známým léčebným účinkem nebo markerů, kde je to vhodné. Jestliže u rostlinné látky přichází v úvahu falšování/záměna, pak jsou požadovány specifické rozlišovací zkoušky. Pro účely ověření totožnosti má být k dispozici autentický srovnávací vzorek
- obsah vody v rostlinných látkách stanovený v souladu s Evropským lékopisem
- stanovení obsahu látek se známým léčebným účinkem nebo, kde je to vhodné, markerů; metody vhodné ke stanovení možné kontaminace pesticidy, včetně přijatých limitů, v souladu s postupy Evropského lékopisu nebo, pokud nejsou dány, v souladu s vhodnou validovanou metodou, není-li zdůvodněno jinak
- zkoušky ke stanovení kontaminace houbami a/nebo mikroorganismy, včetně aflatoxinů, jiných mykotoxinů, napadení škůdci a přijatých limitů, kde je to vhodné
- zkoušky na toxické kovy a další pravděpodobné kontaminanty a příměsi, kde je to vhodné
- zkoušky na cizí příměsi, kde je to vhodné
- každá další dodatečná zkouška podle obecného článku Evropského lékopisu pro rostlinné látky nebo zkouška podle monografie dané rostlinné látky, kde je to vhodné

Má být dokumentován každý postup použitý k potlačení kontaminace houbami a mikroorganismy nebo jiného druhu napadení. Mají být k dispozici příslušné specifikace a postupy včetně podrobností o postupech, zkouškách a limitech reziduí.

### **Instrukce pro zpracování**

9. Instrukce pro zpracování mají popisovat různé výrobní operace prováděné s rostlinnou látkou, jako jsou čištění, sušení, rozdrobňování, síťování, a mají zahrnovat dobu a teplotu sušení a postupy použité pro kontrolu velikosti řezu nebo velikosti částic.

10. Obzvláště je třeba popsat postupy a vést záznamy zajišťující, že každá obalová jednotka rostlinné látky je pečlivě prohlédnuta, aby byly zjištěny falšování/záměna nebo přítomnost cizích příměsí, jako jsou úlomky skla, části živočichů nebo exkrementy, kamínky, písek aj., nebo hniloba či známky rozkladu.

11. Instrukce pro zpracování mají rovněž popisovat síťování z bezpečnostních důvodů nebo jiné metody odstraňování cizích příměsí a vhodné postupy čištění/třídění rostlinného materiálu před uskladněním schválené rostlinné látky nebo před zahájením dalšího zpracování.

12. Instrukce pro výrobu rostlinného přípravku mají zahrnovat podrobnosti o rozpouštědle, době a teplotě extrakce, všech fázích zahušťování a použitých postupech.

## **Kontrola jakosti**

### **Vzorkování**

13. Vzhledem k tomu, že léčivé rostliny/rostlinné látky jsou heterogenní povahy, má být jejich vzorkování prováděno zvláště pečlivě, a to osobami se zvláštními odbornými znalostmi. Každá šarže má být charakterizována vlastní dokumentací.

14. Srovnávací vzorek rostlinného materiálu je nutný, zejména v těch případech, kdy rostlinná látka není popsána v Evropském lékopise nebo v lékopise některého členského státu. Jsou-li použity práškované rostlinné látky, pak jsou požadovány vzorky nerozdrobněného rostlinného materiálu.

15. Pracovníci kontroly jakosti mají mít zvláštní odborné znalosti a zkušenosti v oblasti rostlinných látek, rostlinných přípravků a/nebo rostlinných léčivých přípravků, aby mohli provádět zkoušky totožnosti a mohli rozpoznat případné falšování, přítomnost plísní, napadení a nestejnorožnost dodané suroviny atd.

16. Totožnost a jakost rostlinných látek, rostlinných přípravků a rostlinných léčivých přípravků má být stanovována v souladu s příslušným aktuálním evropským pokynem na jakost a specifikace rostlinných léčivých přípravků a tradičních rostlinných léčivých přípravků a, kde je to relevantní, s příslušnými monografiemi Evropského lékopisu.