

ANEXA 7

FABRICAȚIA PRODUSELOR MEDICINALE DE ORIGINE VEGETALĂ

Principiu

Datorită naturii lor adesea complexe și variabile, controlul materiilor prime, depozitarea și procesarea prezintă o importanță specială în fabricația produselor medicinale de origine vegetală.

„Materia primă” pentru fabricația unui produs medicinal de origine vegetală poate fi o plantă medicinală¹, o substanță de origine vegetală² sau un preparat de origine vegetală¹. Substanța de origine vegetală trebuie să aibă calitate adecvată iar fabricantului de preparate/produse medicinale de origine vegetală trebuie să i se furnizeze date de susținere. Pentru asigurarea unei calități consistente a substanței vegetale pot fi cerute mai multe informații detaliate referitoare la producția sa agricolă. Selecția semințelor, condițiile de cultivare și recoltare reprezintă aspecte importante ale calității substanței de origine vegetală și pot influența consistența produsului finit. Recomandări pentru un sistem adecvat de asigurare a calității pentru buna practică agricolă și de colectare sunt date de ghidul HMPC „Ghidul de bună practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală”

Prezenta anexă se aplică tuturor materiilor prime vegetale: plante medicinale, substanțe de origine vegetală sau preparate de origine vegetală.

¹ Pe parcursul acestei anexe, dacă nu este specificat altfel, termenul “produs medicinal/preparat de origine vegetală” include “medicament tradițional de origine vegetală”.

² Termenul substanță de origine vegetală sau preparat de origine vegetală așa cum sunt definite în Directiva 2004/24.EC sunt considerate a fi echivalente cu termenii folosiți de Farmacopeea europeană

Tabel care ilustrează aplicarea Bunelor practici în fabricația de produse medicinale de origine vegetală³

Activitate	Bune practici agricole și de colectare (BPAC) ⁴	Partea II a ghidului BPF†	Partea I a ghidului BPF†
Cultivarea, colectarea și recoltarea de plante, alge, fungi și licheni și colectarea de exudate			
Tăierea și uscarea plantelor, algelor, fungilor, lichenilor și exudatelor*			
Presarea plantelor și distilarea**			
Pulverizarea, procesarea exudatelor, extracția din plante, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea substanțelor de origine vegetală			
Procesarea ulterioară într-o formă dozată inclusiv ambalarea ca medicament			

† Notă explicativă

Clasificarea BPF a materialului de origine vegetală este dependentă de utilizarea care îi este dată de către deținătorul autorizației de fabricație. Materialul poate fi clasificat ca substanță activă, produs intermediar sau produs finit. Este responsabilitatea fabricantului produsului medicinal să se asigure că se aplică clasificarea BPF adecvată.

* Fabricanții trebuie să se asigure că aceste etape sunt efectuate în acord cu autorizația de punere pe piață. Pentru acele etape inițiale care au loc pe câmp, așa cum se justifică în autorizația de comercializare, sunt aplicabile standardele de Bună practică agricolă și de colectare (BPAC). BPF este aplicabil etapelor ulterioare de tăiere și uscare.

** Referitor la presarea plantelor și distilare, dacă este necesar ca aceste activități să fie o parte integrală a recoltării pentru a menține calitatea produsului conform specificațiilor aprobate, este acceptabil ca acestea să se realizeze pe câmp, cu condiția ca această cultivare să se desfășoare în acord cu BPAC. Aceste circumstanțe trebuie considerate excepționale și trebuie justificate în documentația relevantă pentru autorizarea comercializării. Pentru activitățile desfășurate pe câmp, trebuie asigurate o documentare corespunzătoare, control și validare în acord cu principiile BPF. Autoritățile de reglementare pot efectua inspecții BPF pentru a evalua conformitatea acestor activități.

³ Acest tabel dezvoltă în detaliu secțiunea privind produsele de origine vegetală din Tabelul 1 din partea II a ghidului BPF.

⁴ așa cum a fost publicat de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)

Spații și echipamente

Zone de depozitare

1. Plantele brute (neprelucrate) trebuie să fie depozitate în zone separate. Zona de depozitare trebuie să fie dotată astfel încât să ofere protecție împotriva pătrunderii insectelor sau a altor animale, în special a rozătoarelor. Trebuie să fie luate măsuri eficiente pentru a preveni răspândirea oricăror animale și microorganisme aduse de plantele brute și pentru a preveni fermentarea sau creșterea mucegaiului și a contaminării încrucișate. Trebuie utilizate zone delimitate pentru carantina substanțelor de origine vegetală care intră și pentru substanțele de origine vegetală aprobate.
2. Zona de depozitare trebuie să fie bine ventilată iar recipientele trebuie poziționate astfel încât să permită libera circulație a aerului.
3. O atenție deosebită trebuie să se acorde curățeniei și bunei întrețineri a zonelor de depozitare, în mod special atunci când se produce praf.
4. Depozitarea substanțelor și preparatelor de origine vegetală poate să necesite condiții speciale de umiditate, temperatură sau de protecție împotriva luminii; aceste condiții trebuie să fie asigurate și monitorizate.

Zona de fabricație

5. Trebuie luate măsuri specifice în timpul operațiilor de prelevare, cântărire, amestecare și procesare a substanțelor și preparatelor de origine vegetală, ori de câte ori se produce praf, pentru a ușura curățarea și a evita contaminarea încrucișată, ca de exemplu extracția prafului, localuri dedicate etc.

Echipament

6. Echipamentul, materialele de filtrare etc. utilizate în procesul de fabricație trebuie să fie compatibile cu solventul utilizat la extracție, pentru a preveni orice eliberare sau absorbție nedorită a unei substanțe care poate afecta produsul.

Documentație

Specificații pentru materiile prime

7. Fabricanții de medicamente de origine vegetală trebuie să se asigure că utilizează numai materii prime de origine vegetală fabricate în acord cu BPF și dosarul de Autorizare de punere pe piață. Trebuie să fie disponibilă o documentație cuprinzătoare cu privire la auditurile efectuate la furnizorii de materii prime de

origine vegetală efectuate de către, sau în numele fabricantului medicamentului de origine vegetală. Trasabilitatea substanței active este fundamentală pentru calitatea materiei prime. Fabricantul trebuie să se asigure că furnizorii de substanțe/preparate de origine vegetală sunt în conformitate cu BPAC.

8. În afara datelor descrise în ghidul general (Cap. 4, pct. 4.11.), specificațiile pentru plantele medicinale brute trebuie să includă, pe cât posibil:

- numele științific binar al plantei (gen, specie, subspecie/varietate cu numele autorului clasificării de exemplu Linnaeus); alte informații relevante cum ar fi numele cultivatorului și chemotipul trebuie de asemenea furnizate dacă este cazul

- detalii asupra provenienței plantei (țara sau regiunea de origine și, unde este cazul, cultivarea, timpul de recoltare, procedurile de colectare, posibile pesticide folosite etc.);

- dacă se folosește planta întreagă sau numai o parte;

- când se cumpără o plantă uscată, trebuie specificat sistemul de uscare;

- descrierea plantei și examinarea sa macro- și microscopică;

- teste de identificare adecvate, incluzând, unde este cazul, teste de identificare pentru substanțele active cunoscute sau pentru markeri; sunt necesare teste specifice distinctive atunci când o substanță de origine vegetală este posibil să fie modificată/substituită. Trebuie să fie disponibilă o probă de referință autentică în scopul identificării;

- conținutul de apă pentru substanțele de origine vegetală, determinat în acord cu Farmacopeea Europeană;

- dozarea, unde este cazul, a constituenților cu activitate terapeutică cunoscută sau a markerilor; metodele adecvate pentru a determina o eventuală contaminare cu pesticide în acord cu metodele din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestora, cu o metodă adecvată validată, dacă nu se justifică altfel;

- testele de determinare a contaminării fungice și/ sau microbiene, incluzând aflatoxinele și infestările cu dăunători, și limitele admise;

- testele pentru metale toxice și pentru eventualii contaminanți și falsificanți;

- testele pentru materiale străine;

- orice alt test adițional în acord cu monografia generală pentru substanțe de origine vegetală din Farmacopeea Europeană sau cu monografia specifică pentru substanța de origine vegetală, după caz.

Orice tratament folosit pentru reducerea contaminării fungice/ microbiene sau a altei infestări trebuie să fie documentat. Specificațiile pentru astfel de procedee trebuie să fie disponibile și trebuie să includă detalii despre proces, teste și limite pentru reziduuri.

Instrucțiuni de procesare

9. Instrucțiunile de procesare trebuie să descrie diferitele operații la care sunt supuse substanțele de origine vegetală, cum sunt uscarea, mărunțirea și cernerea și

să includă timpul și temperaturile de uscare și metodele folosite pentru controlul mărimii fragmentelor sau particulelor.

10. Trebuie să existe mai ales instrucțiuni și înregistrări scrise, care să asigure că fiecare recipient de substanțe de origine vegetală este examinat cu atenție pentru a detecta orice modificare/substituție sau prezența de materii străine, cum ar fi metale sau bucăți din sticlă, părți de animale sau excremente, pietre, nisip etc sau mușgai și semne de putrezire.

11. Instrucțiunile de procesare trebuie de asemenea, să descrie cernerea de siguranță sau alte metode folosite pentru eliminarea materiilor străine și procedurile corespunzătoare pentru curățarea/selectarea plantelor înainte de depozitarea substanțelor de origine vegetală aprobate sau înainte de începerea fabricației.

12. Pentru producția de preparate de origine vegetală, instrucțiunile trebuie să includă detalii cu privire la materialul vegetal sau solventul, timpul și temperaturile de extracție, detalii despre fazele de concentrare și metodele folosite .

Controlul calității

Prelevare

13. Datorită faptului că plantele medicinale/substanțele de origine vegetală sunt un complex de plante individuale și conțin un element de heterogenitate, prelevarea lor trebuie să se realizeze cu grijă deosebită de către personal cu experiența necesară. Fiecare serie trebuie să fie identificată prin documentația sa proprie.

14. Este necesar să se păstreze o probă de referință a plantelor, în special în acele cazuri în care substanța de origine vegetală nu este descrisă în Farmacopeea Europeană sau într-o altă Farmacopee a unui stat membru. Dacă se utilizează pulberi, sunt necesare probe de plante nemăcinate.

15. Personalul implicat în controlul calității trebuie să aibă experiență specifică în domeniul substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală și/sau medicamentelor de origine vegetală, pentru a putea efectua testele de identificare și a recunoaște falsificarea, prezența proliferării fungilor, infestările, neuniformitatea la o livrare de plante brute etc.

16. Identitatea și calitatea substanțelor de origine vegetală, preparatelor de origine vegetală trebuie determinată în acord cu ghiduri relevante europene cu privire la calitatea și specificațiile medicamentului de origine vegetală și, unde este relevant, cu monografiile specifice din Farmacopeea Europeană.