

## Aneks 7

### PROIZVODNJA BILJNIH LJEKOVA

#### **Princip**

Zbog njihovog često složenog i promjenljivog sastava, kontrola prolaznih materijala, njihovo skladištenje i proces proizvodnje zauzimaju posebno značajno mjesto u proizvodnji lijekova biljnog porijekla.

Polazni materijal u proizvodnji biljnih lijekova<sup>1</sup> može da bude biljna droga<sup>2</sup> ili biljni preparat<sup>1</sup> nastao obradom biljne droge. Biljna droga treba da bude odgovarajućeg kvaliteta i prateće podatke o kvalitetu je potrebno dostaviti proizvođaču biljnog preparata/biljnog lijeka. Obezbeđivanje konzistentnog kvaliteta biljne droge može da zahtijeva detaljnije informacije o njenoj poljoprivrednoj proizvodnji. Izbor sjemena, uslovi gajenja i berbe predstavljaju važne aspekte kvaliteta biljne droge i mogu da utiču na konzistentnost gotovog proizvoda. Preporuke za odgovarajući sistem obezbjeđenja kvaliteta za dobru poljoprivrednu i praksu sakupljanja su date u smjernici *HPMC* "Smjernice dobre poljoprivredne i prakse u sakupljanju polaznog materijala biljnog porijekla".

Ovaj aneks se primjenjuje i na sve polazne materijale biljnog porijekla: biljke, biljne droge i biljne preparate.

---

<sup>1</sup> Osim ako nije drugačije navedeno, u ovom aneksu termin "biljni lijek/preparat" obuhvata i "tradicionalni biljni lijek/preparat"

<sup>2</sup> Termini biljna droga i biljni preparat, kao što je definisano u Direktivi 2004/24/EC, ekvivalentni su terminima biljni lijek i biljni preparat iz Evropske farmakopeje.

**Tabela koja ilustruje primjenu Dobrih praksi u proizvodnji biljnih lijekova<sup>3</sup>**

Aktivnost	Dobra poljoprivredna i praksa sakupljanja (GACP) <sup>4</sup>	II dio GMP smjernice <sup>†</sup>	I dio GMP smjernice <sup>†</sup>
gajenje, sakupljanje i berba biljaka, algi, gljivica i lišajeva i sakupljanje eksudata			
siječenje i sušenje biljaka, algi, gljivica, lišajeva i eksudata *			
izdvajanje iz biljaka i destilacija**			
mljevenje, obrada eksudata, ekstrakcija iz biljaka, frakcionisanje, prečišćavanje, koncentrovanje ili fermentacija biljnih droga			
dalja obrada u farmaceutski oblik, uključujući postupak pakovanja lijeka			

<sup>†</sup> GMP klasifikacija biljnog materijala zavisi od upotrebe koju je odredio nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet. Materijal može da se klasifikuje kao aktivna supstanca, međuproizvod ili gotov proizvod. Odgovornost je proizvođača lijeka da se obezbijedi primjena odgovarajuće GMP klasifikacije

\* Proizvođači treba da obezbijede da se ovi koraci izvršavaju u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet/registracijom, Za početne korake koji se odvijaju na mjestu berbe, kako je navedeno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet/registraciji, primjenjuju se standardi dobre poljoprivredne i prakse sakupljanja biljnih materijala biljnog porijekla (GACP), dobra proizvođačka praksa se primjenjuje za dalje korke rezanja i sušenja.

\*\* U pogledu izdvajanja iz biljaka i destilacije, ako je za ove aktivnosti neophodno da bude sastavni dio berbe da bi se održao kvalitet proizvoda u okviru odobrene specifikacije, prihvatljivo je da se one obavljaju na mjestu berbe pod uslovom da je gajenje u skladu sa standardima dobre poljoprivredne i prakse sakupljanja materijala biljnog porijekla (GACP). Ove okolnosti treba posmatrati kao izuzetke koji su opravdani u dokumentaciji dozvole za stavljanje lijeka u promet/registraciji. Za aktivnosti koje se obavljaju na mjestu berbe treba da se obezbijedi odgovarajuća dokumentacija, kontrola i validacija u skladu sa principima dobre proizvođačke prakse. Nadležni organi mogu izvršiti inspekcije ovih aktivnosti u cilju utvrđivanja usaglašenosti sa Dobrom proizvođačkom praksom.

## Prostorije i oprema

### Skladišni prostori

1. Biljne droge treba da se skladište u odvojenim prostorima. Skladišni prostor treba da bude tako opremljen da pruža zaštitu od ulaska insekata i drugih životinja, naročito glodara. Treba

<sup>3</sup> Ovo je detaljna tabela koja se odnosi na biljne preparate iz Drugog dijela smjernice dobre proizvođačke prakse

<sup>4</sup> Kao što je objavila EMA (Evropska agencija za lijekove)

da se preduzmu efektivne mjere, kako bi se spriječilo razmnožavanje spomenutih životinja ili mikroorganizama unijetih u skladište sa biljnim drogama i biljnim sirovinama i da bi se onemogućila fermentacija ili razvoj plijesni, kao i unakrsna kontaminacija. Treba koristiti različite zatvorene prostore za karantin primljenih biljnih droga i za odobrene biljne droge.

2. Skladišni prostor treba da bude dobro provjetren, a kontejneri treba da budu raspoređeni tako da vazduh nesmetano cirkuliše.
3. Posebna pažnja treba da se obrati na čistoću i dobro održavanje prostora za skladištenje, naročito tamo gdje se stvara prašina.
4. Skladištenje biljnih droga i biljnih preparata može zahtijevati specifične uslove u pogledu vlage, temperature ili zaštite od svjetla. Propisani uslovi treba da se obezbijede, održavaju i kontrolišu.

### **Proizvodni prostor**

5. Kad se stvara prašina tokom uzorkovanja, mjerenja, mješanja ili sl. u toku prerade biljnih droga i postupka proizvodnje biljnog lijeka, da bi se olakšalo čišćenje i izbjegla unakrsna kontaminacija, treba da se preduzmu posebne mjere, kao što su uklanjanje prašine, korišćenje namjenskih prostorija itd.

### **Oprema**

6. Oprema, materijal za filtriranje i dr. koji se koriste u procesima proizvodnje moraju da budu kompatibilni sa rastvaračima za ekstrakciju, kako bi se spriječilo bilo kakvo otpuštanje ili neželjena apsorpcija supstanci koje mogu da utiču na proizvod.

### **Dokumentacija**

#### **Specifikacije za polazne materijale**

7. Proizvođači biljnih lijekova moraju da obezbijede upotrebu samo onih biljnih polaznih materijala koji su proizvedeni u skladu sa Dobrom proizvođačkom praksom i dozvolom za stavljanje lijeka u promet. Treba da bude dostupna sveobuhvatna dokumentacija o provjerama (*audit*) proizvođača biljnih polaznih materijala koje je izvršio proizvođač lijeka ili su u njegovo ime izvršene. Sljedljivost provjera aktivnih supstanci su ključni za kvalitet polaznih materijala. Proizvođač treba da obezbijedi da su dobavljači biljnih droga/preparata usaglašeni sa Dobrom poljoprivrednom i praksom sakupljanja materijala biljnog porijekla (*GACP*).

8. Da bi se ispunili zahtjevi za specifikacije koji su opisani u Osnovnim zahtjevima Smjernice Dobre proizvođačke prakse (Poglavlje 4), dokumentacija za biljne droge/preparate treba da obuhvati:

- binominalni naučni naziv biljke (botanički naziv) rod, vrsta, podvrsta/sorta, sa imenom izvora klasifikacije - Linnaeus i sl.);
- po potrebi treba obezbijediti i druge značajne podatke kao što su sorta i hemotip; pojedinosti o porijeklu biljke (zemlja ili region u kom je biljka prikupljena, a kad je moguće, treba navesti način gajenja, vrijeme berbe, postupke prikupljanja,

eventualno upotrijebljene pesticide pri gajenju, moguću radioaktivnu kontaminaciju i sl.);

- podatak da li se koristi cijela biljka ili samo jedan njen dio;
- kad se nabavlja propisno osušena droga, opis metode sušenja;
- opis biljne droge i odgovarajuća makroskopska i mikroskopska ispitivanja;
- odgovarajuće metode identifikacije koje uključuju, kada je moguće, ispitivanje i identifikaciju poznatih aktivnih supstanci ili karakterističnih sastojaka. Specifični originalni testovi su potrebni kada je biljna droga podložna zloupotrebi/falsifikovanju. Referentan originalan uzorak treba da bude sačuvan i dostupan za potrebe identifikacije;
- sadržaj vlage za biljne droge u skladu sa Evropskom farmakopejom;
- postupak određivanja sadržaja aktivne supstance koja je nosilac terapijskog dejstva ili karakterističnog sastojka; metode pogodne za određivanje moguće kontaminacije pesticidima i granice prihvatljivosti, u skladu sa metodama Evropske farmakopeje, ili ako nema farmakopejskih, drugim odgovarajućim validiranim metodama, osim ako drugačije nije opravdano;
- metode ispitivanja moguće kontaminacije gljivicama, odnosno mikroorganizmima (ispitivanja mikrobiološke čistoće), uključujući aflatoksine, druge mikotoksine, prisutne parazite, kao i dozvoljene limite;
- metode ispitivanja na prisustvo teških metala i druge potencijalne kontaminante ili falsifikate droga;
- metode ispitivanja na prisustvo stranih materija;
- bilo koji drugi dodatni test u skladu sa opštim monografijama o biljnim drogama ili specifičnim monografijama biljnih droga Evropske farmakopeje, ako je odgovarajuće.

Svaki postupak upotrijebljen za smanjenje gljivične, odnosno mikrobiološke kontaminacije ili nekih drugih zaraza, treba da bude dokumentovan. Dokumentacija treba da sadrži sve pojedinosti o postupku, metodama ispitivanja i limitima za rezidue.

### **Uputstva za proizvodnju**

9. Uputstvo za proizvodnju treba da sadrži opis različitih proizvodnih postupaka koji se sprovode na biljnoj drogi, kao što su čišćenje, sušenje, usitnjavanje ili prosijavanje, podatke o vremenu trajanja i temperaturi sušenja, kao i o metodama za određivanje veličine dijelova biljke ili čestica.

10. Naročito treba da postoje pisana uputstva i zapisi koji potvrđuju da je svaki kontejner biljne droge pažljivo provjeren u cilju otkrivanja bilo kakve zloupotrebe/zamjene ili prisustva stranih

materija kao što su čestice metala, stakla, djelovi životinja ili njihovih izlučevina, kamena, pijeska itd, ili znakova truljenja ili raspadanja.

11. Uputstvima za proizvodnju treba da se opišu bezbjedonosna prosijavanja ili druge metode uklanjanja stranih materijala i odgovarajuće procedure čišćenja/selekcije biljnog materijala prije skladištenja odobrene biljne droge ili prije početka proizvodnje.

12. U proizvodnji biljnih preparata uputstva treba da sadrže i detalje o ekscipijensima i rastvaraču, o trajanju i temperaturi ekstrakcije, kao i podatke i metode eventualno primjenjenog postupka uparavanja i koncentrovanja.

## **Kontrola kvaliteta**

### **Uzorkovanje**

13. Zbog velike heterogenosti ljekovitih biljaka/biljnih supstanci njihovo uzorkovanje treba vrlo pažljivo da izvodi samo stručno osoblje. Svaku seriju treba da prati dokumentacija.

14. Neophodan je referentni uzorak biljne droge, posebno u slučajevima kada biljna droga nije opisana u Evropskoj farmakopeji ili drugoj farmakopeji zemlje članice. Ako se koriste praškovi, potrebni su uzorci nemljevene biljne droge.

15. Osoblje koje sprovodi ispitivanja i kontrolu kvaliteta treba da posjeduje stručna znanja i iskustvo u oblasti biljnih droga, biljnih preparata i/ili biljnih lijekova, kako bi bilo u stanju da sprovodi identifikaciju, prepozna falsifikate, kao i da utvrdi prisustvo gljivica i drugih štetoina, ili neujednačenost u samoj isporuci biljaka, i sl.

16. Identifikacija i kvalitet biljnih droga, preparata i biljnih lijekova treba da se odredi prema odgovarajućem važećem Evropskom uputstvu o kvalitetu i specifikacijama biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova i kada je odgovarajuće, prema specifičnim monografijama Evropske farmakopeje.