

FABRICAGE VAN KRUIDENGENEESMIDDELEN

Beginsel

Door de dikwijls ingewikkelde en veranderlijke aard is de controle van de grondstoffen, de opslag en de verwerking ervan van bijzonder belang bij de fabricage van kruidengeneesmiddelen.

De "grondstof" gebruikt bij de fabricage van kruidengeneesmiddelen¹ kan zijn: een geneeskrachtig plant, een kruidensubstantie² of kruidenpreparaat¹. Kruidensubstanties dienen van een geschikte kwaliteit te zijn en ondersteunende gegevens dienen te worden verstrekt aan de fabrikant van het kruidenpreparaat/kruidengeneesmiddel. Om een constante kwaliteit van een kruidensubstantie te kunnen waarborgen, kan het nodig zijn om gedetailleerde informatie te verstrekken over de gevolgde landbouwproductiemethode. De selectie van zaden, alsook teelt- en oogstomstandigheden, zijn belangrijke aspecten voor de kwaliteit van een kruidensubstantie en kunnen het constante karakter van het eindproduct beïnvloeden. Aanbevelingen voor een geschikt kwaliteitsborgingssysteem voor goede landbouw- en verzamelpraktijken worden verschaft in de HMPC leidraad verschaft: „Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin” (GACP). HMPC staat voor Herbal Medicinal Product Committee/e het Comité voor kruidengeneesmiddelen.

Deze bijlage is van toepassing op alle kruidengrundstoffen: geneeskrachtige planten, kruidensubstanties en kruidenpreparaten.

¹ In de hele bijlage wordt onder de term „kruidengeneesmiddel/-preparaat” ook „traditioneel kruidengeneesmiddel/-preparaat” verstaan, tenzij het uitdrukkelijk anders is aangegeven.

² De begrippen „kruidensubstantie” en „kruidenpreparaat” zoals gedefinieerd in Richtlijn 2004/24/EG worden respectievelijk beschouwd als equivalenten voor de termen „kruidengeneesmiddel” en „geneeskrachtig kruidenpreparaat” uit de Europese Farmacopee.

Tabel ter illustratie van de toepassing van goede praktijken op de vervaardiging van kruidengeneesmiddelen³

Activiteit	Goede landbouw en verzamelpraktijken (GACP)⁴	Deel II van de GMP gids†	Deel I van de GMP gids†
Teelt, verzameling en oogst van planten, algen, fungi en korstmossen, alsook inzameling van afscheidingen			
Snijden en drogen van planten, algen, fungi, korstmossen en afscheidingen*			
Uitpersen van planten en destillatie**			
Vermalen, bewerking van exsudaten, extractie uit planten, fractionering, zuivering, concentratie of fermentatie van kruidensubstanties			
Verdere verwerking tot een doseringsvorm, met inbegrip van verpakking als geneesmiddel			

†Toelichting

De GMP classificatie van het kruidenmateriaal hangt af van het gebruik ervan door de houder van de fabricagevergunning. Het materiaal kan worden ingedeeld als werkzame stof, tussenproduct of eindproduct. Het is de verantwoordelijkheid van de fabrikant van het geneesmiddel om ervoor te zorgen dat je juiste GMP classificatie wordt toegepast.

* Fabrikanten dienen ervoor te zorgen dat deze stappen overeenkomstig de vergunning voor in de handel brengen (VHB)/registratie worden uitgevoerd. Voor de initiële stappen die plaatsvinden op het veld, overeenkomstig de motivering in de VHB/registratie, zijn de GACP-normen van toepassing. GMP is van toepassing voor verdere versnijdings- en droogstappen.

**Met betrekking tot uitpersen van planten en destillatie, wanneer het voor deze handelingen noodzakelijk is als integraal onderdeel voor het oogsten om de kwaliteit van het product binnen de goedgekeurde specificaties te houden, is het aanvaardbaar dat deze worden uitgevoerd op het veld, op voorwaarde dat de teelt in overeenstemming is met GACP. Deze omstandigheden dienen te worden gezien als een uitzondering en gerechtvaardigd in het relevante registratiedossier/vergunning voor het in de handel brengen. Voor handelingen die op het veld worden uitgevoerd, dient er te worden gezorgd voor passende documentatie, controle en validatie overeenkomstig de beginselen inzake GMP. De regelgevende instanties kunnen GMP inspecties uitvoeren van de voornoemde handelingen teneinde de naleving ervan te beoordelen.

³ In deze tabel worden de rijen, betreffende kruidengeneesmiddelen van tabel 1 in deel II van de GMP gids verder uitgewerkt.

⁴ Zoals bekendgemaakt door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA)

Gebouwen en apparatuur

Opslagruimten

1. Kruidensubstanties dienen in aparte ruimten te worden opgeslagen. De opslagruimte dient zodanig te zijn uitgerust dat deze bescherming biedt tegen het binnendringen van insecten of andere dieren, voornamelijk knaagdieren. Er dienen doeltreffende maatregelen te worden getroffen ter voorkoming van de verspreiding van dit gedierte en van micro-organismen die met de kruidensubstantie mee naar binnen worden gebracht, alsmede ter voorkoming van gisting, schimmelgroei en kruiscontaminatie. Er dient gebruik te worden gemaakt van verschillende afgesloten zones voor binnenkomende kruidensubstanties in quarantaine en voor deze die reeds werden goedgekeurd.
2. De opslagruimte dient goed te zijn geventileerd en de containers dienen zodanig te worden opgesteld dat de lucht vrij kan circuleren.
3. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de reinheid en het onderhoud van de opslagruimten, in het bijzonder op die plaatsen waar stof vrijkomt.
4. Voor de opslag van kruidensubstanties en -preparaten kunnen bijzondere omstandigheden zijn vereist wat betreft vochtigheid, temperatuur of afscherming tegen licht; deze omstandigheden dienen te worden gedefinieerd en te worden gecontroleerd.

Productieruimte

5. Er dienen specifieke maatregelen te worden getroffen, bijv. stofafzuiging en het gebruik van daarvoor bestemde ruimten, etc., wanneer tijdens het bemonsteren, wegen, mengen en verwerken van kruidensubstanties en -preparaten stof vrijkomt, teneinde het schoonmaken te vergemakkelijken en kruiscontaminatie te voorkomen.

Uitrusting

6. De uitrusting, filtermaterialen enz. die worden gebruikt bij het fabricageproces dienen verenigbaar te zijn met het extractiesolvens om te voorkomen dat er stoffen vrijkomen of ongewenst worden geabsorbeerd die het product kunnen aantasten.

Documentatie

Specificaties voor grondstoffen

7. Fabrikanten van kruidengeneesmiddelen dienen er zich van verzekeren dat zij uitsluitend kruidengrundstoffen gebruiken die zijn gefabriceerd in overeenstemming met GMP en de VHB. Er dient uitgebreide documentatie beschikbaar te worden gesteld over de door of namens de kruidengeneesmiddelenfabrikant uitgevoerde audits van de leveranciers van de kruidengrundstoffen. Traceerbaarheid voor de werkzame stof is van fundamenteel belang voor de kwaliteit van de grondstof. De fabrikant dient ervoor te zorgen dat de leveranciers van de kruidensubstanties/-preparaten voldoen aan de GACP.
8. Om te beantwoorden aan de vereisten met betrekking tot de specificaties beschreven in hoofdstuk 4 van de GMP gids, dient documentatie over kruidensubstanties/-preparaten de volgende gegevens bevatten:

- de wetenschappelijke naam van de plant (geslacht, soort, ondersoort/variëteit en naam van de samensteller van de indeling (bijv. Linnaeus)); andere relevante informatie, zoals de cultivarnaam en het chemotype, waar van toepassing;
- details omtrent de oorsprong van de plant (land of streek van herkomst en, waar van toepassing, de teelt, de oogsttijd, de verzamelprocedures, eventueel gebruikte pesticiden, mogelijke radioactieve besmetting enz.);
- welk deel (of delen) van de plant word(t)(en) gebruikt;
- de specificatie van het droogstelsel indien er gebruik wordt gemaakt van gedroogde planten;
- een beschrijving van de kruidensubstantie en de desbetreffende macro- en microscopisch onderzoeken ervan;
- de geschikte identificatietesten met inbegrip, indien van toepassing, van de identificatietesten voor bestanddelen met een gekende therapeutische activiteit of "markers". In geval van kruidensubstanties die vatbaar zijn voor vervalsing of vervanging, dienen er specifieke onderscheidende tests te worden uitgevoerd. Voor identificatiedoeleinden dient een authentiek referentiemonster beschikbaar te zijn;
- het watergehalte van kruidensubstanties, bepaald in overeenstemming met de Europese Farmacopee;
- indien van toepassing, een gehaltebepaling van de bestanddelen met een bekende therapeutische werkzaamheid of van "markers"; de geschikte methoden om mogelijke verontreiniging met pesticiden vast te stellen en de toegestane grenswaarden volgens de methoden van de Europese Farmacopee of, bij gebrek daarvan, volgens een geschikte, gevalideerde methode, tenzij anders gerechtvaardigd;
- testen ter bepaling van contaminatie door schimmels en/of microben, waarbij inbegrepen aflatoxinen, andere mycotoxinen, parasieten en de aanvaarde limieten, al naargelang het geval;
- testen naar toxische metalen en mogelijke aanwezige contaminanten en vervalsingen, waar nodig;
- testen op vreemde materialen, waar nodig;
- elke andere bijkomende test overeenkomstig de algemene monografie inzake kruidensubstanties van de Europese Farmacopee of de specifieke monografie van de kruidensubstantie, naargelang het geval.

Elke toegepaste behandeling ter vermindering van contaminatie door schimmels/microben of andere plagen, dient te worden gedocumenteerd. Er dienen specificaties en procedures beschikbaar te worden gesteld die bijzonderheden bevatten over het gehanteerde procedé, de testen en de voor de residuen gestelde grenswaarden.

Instructies voor verwerking

9. In de verwerkingsinstructies dienen de verschillende handelingen te worden beschreven die op de kruidensubstantie worden toegepast, zoals schoonmaken, drogen, verpulveren en zeven met inbegrip van de droogtijden en -temperaturen en de bij de controle van de fragment- of deeltjesgrootte toe te passen methode.

10. In het bijzonder dienen er schriftelijke instructies te worden opgesteld en registers te worden bijgehouden om te verzekeren dat elke recipiënt met een kruidensubstantie zorgvuldig wordt onderzocht om deze substantie te controleren op vervalsing/vervanging, de aanwezigheid van vreemde stoffen (zoals metaal of stukken glas, delen of uitwerpselen van dieren, stenen, zand enz.) of verrotting en tekenen van bederf.

11. De verwerkingsinstructies dienen ook uitzeef- of andere methoden te beschrijven ter verwijdering van vreemde materialen en geschikte procedures voor het schoonmaken/selecteren van plantenmateriaal vóór de opslag van de goedgekeurde kruidensubstantie of vóór de aanvang van de fabricage.

12. Voor de productie van een kruidenpreparaat dienen de instructies bijzonderheden te bevatten omtrent het gebruikte solvens, extractietijd en temperatuur, alsmede bijzonderheden van eventuele concentratiestappen en de toegepaste methoden.

Kwaliteitscontrole

Bemonstering

13. Aangezien geneeskrachtige planten-/kruidensubstanties heterogeen van aard zijn, dient de bemonstering bijzonder zorgvuldig te worden uitgevoerd door personeelsleden die over een speciale deskundigheid beschikken. Elk lot dient door de erbij horende documentatie te worden geïdentificeerd.

14. Er dient een referentiemonster van het plantenmateriaal te worden afgenomen, vooral wanneer de kruidensubstantie niet in de Europese Farmacopee of in een andere farmacopee van een lidstaat is beschreven. Bij gebruik van poeders dienen er monsters te worden bijgehouden van het ongemalen plantenmateriaal.

15. Personeel dat zorgt voor de kwaliteitscontroles dient te beschikken over bijzondere deskundigheid en ervaring op het gebied van kruidensubstanties, -preparaten en/of -geneesmiddelen om identificatietests te kunnen uitvoeren en vervalsing, schimmelgroei, plagen, gebrek aan uniformiteit binnen een levering van ruw materiaal enz. te kunnen herkennen.

16. De identiteit en de kwaliteit van kruidensubstanties, -preparaten en -geneesmiddelen dienen te worden vastgesteld overeenkomstig de toepasselijke actuele Europese richtsnoeren betreffende de kwaliteit van en de specificaties voor kruidengeneesmiddelen en traditionele kruidengeneesmiddelen en, in voorkomend geval, overeenkomstig de specifieke monografieën van de Europese Farmacopee.