

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО по минимизации рисков микробной контаминации препаратов из лекарственного растительного сырья

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит единые подходы к минимизации рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов.

2. Настоящее Руководство может использоваться при производстве и экспертизе качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов при их обращении на территории стран Евразийского экономического Союза (далее – Союз).

3. Настоящее Руководство содержит указания по:

особенностям оценки качества по микробиологическим показателям лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата в различных лекарственных формах;

критическим аспектам (стадиям) производства лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции

(препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата, которые необходимо учитывать для обеспечения их микробиологической чистоты;

способам снижения микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата.

4. Для целей настоящего Руководства используются понятия, установленные Правилами надлежащей практики выращивания сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15, руководством по качеству лекарственных растительных препаратов и руководством по выбору тестов и критериев приемлемости в спецификациях на препараты из лекарственного растительного сырья, рекомендуемых Евразийской экономической комиссией.

II. Особенности оценки качества лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов

5. Ввиду своего природного происхождения лекарственное растительное сырье и растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья), входящие в состав лекарственного растительного препарата, как правило, характеризуются более высоким уровнем микробной контаминации в сравнении с субстанциями химического происхождения, и сама микробная популяция, присутствующая в растительном материале, может иметь различные количественные и качественные характеристики.

Поэтому необходимо уделять особое внимание микробиологической чистоте лекарственного растительного препарата.

6. При рутинном микробиологическом анализе лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата проводят количественное определение аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов, а также выделение отдельных видов патогенных бактерий. Требования к качеству лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата, а также методы их анализа представлены в общих фармакопейных статьях (монографиях) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопейных статьях (монографиях) фармакопей государств – членов Союза.

7. Иные нормативные требования к микробиологическим показателям качества лекарственного растительного препарата устанавливаются в зависимости от качества исходных материалов, производственного процесса, их назначения и должны быть обоснованы в ходе валидационного исследования.

III. Контаминанты лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата

1. Микроорганизмы-контаминанты

8. Лекарственные растения являются естественной средой обитания микроорганизмов. Их микрофлору подразделяют на ризосферную, эпифитную и фитопатогенную. Состав ризосферной или прикорневой

микрoфлоры специфичен для различных растений, основная масса представлена микобактериями, *Pseudomonas spp.*, спорообразующими, азотфиксирующими и нитрифицирующими бактериями, актиномицетами и грибами. Вокруг корней растений находится зона интенсивного роста и повышенной активности микроорганизмов. Поверхность корневой системы колонизируют преимущественно псевдомонады и грибы, образующие с растениями микоризу.

К эпифитным относят микроорганизмы, развивающиеся на поверхности растения и не наносящие ему вреда. Такие микроорганизмы не проникают внутрь тканей, развиваются за счет обычных выделений и органических загрязнений поверхности растения, обладают повышенной устойчивостью к фитонцидам, высушиванию, ультрафиолетовому облучению.

Микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы), вызывающие заболевания растений, называются фитопатогенными. Они обладают различной степенью патогенности и относятся к различным родам: *Erwinia*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Agrobacterium*, *Pectobacterium*, *Rhizobium*, *Ascomycetes*, *Corynebacterium* и др.

9. К признакам поражения лекарственного растительного сырья микроорганизмами можно отнести гниль (сухую и мокрую), белый налет, пожелтение, пятнистость, чернь, ожоги, деформацию органов растения, опухоли, мозаику листьев и др. У пораженного растения происходят изменения клеточных структур и химического состава тканей, содержание биологически активных веществ снижается. Использование такого лекарственного растительного сырья недопустимо.

10. Кроме представителей эпифитной и фитопатогенной микрoфлоры, в лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного

растительного сырья) могут попадать посторонние микроорганизмы на всех стадиях его производства. Повышенная влажность (> 60 %) и температура (> 20 °С) при хранении лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) способствуют размножению микроорганизмов.

11. Нередко лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) могут быть контаминированы бактериальными спорами, которые образуют определенные виды грамположительных бактерий, например, виды *Bacillus* и *Clostridium*, когда бактерии попадают в неблагоприятные условия окружающей среды (высокие температуры, засуха, радиация или истощение питательного субстрата). Как правило, в высушенном лекарственном растительном сырье содержание спор более высокое, чем в свежем сырье, особенно при применении ненадлежащих процедур высушивания. Бактериальные споры имеют высокую устойчивость к воздействию низких и высоких температур, повышенного давления, УФ-излучения, различных химических веществ и другим физическим и химическим факторам. При изменении условий среды на благоприятные споры могут прорасти и переходить в вегетативное состояние.

Плесневые грибы также образуют споры (конидии). Однако они, как правило, менее устойчивы к неблагоприятным условиям окружающей среды, чем бактериальные споры.

12. Использование контаминированного лекарственного растительного сырья крайне опасно и нежелательно, так как микроорганизмы могут попасть в растительную фармацевтическую субстанцию (препарат на основе лекарственного растительного сырья) и

лекарственный растительный препарат. Наличие контаминантов может оказывать влияние на физико-химические свойства образцов, приводить к деструкции активных и вспомогательных веществ, снижению или отсутствию фармакологической активности препарата, уменьшению антимикробной активности консервантов и т. д. Применение пациентами лекарственных препаратов, содержащих микроорганизмы свыше допустимых пределов, крайне опасно для здоровья.

13. Микроорганизмы также могут приводить к изменению органолептических свойств (внешнего вида, запаха или вкуса) и изменению уровня pH лекарственного растительного препарата за счет образования продуктов метаболизма. При значительном изменении уровня pH в лекарственном растительном препарате, содержащем химически ионизируемый консервант, эффективность которого зависит от уровня pH (например, бензойная или сорбиновая кислоты), эффективность этого консерванта может снижаться.

14. Все указанные выше риски необходимо принимать во внимание при производстве и анализе качества лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата.

2. Микотоксины

15. В результате развития и размножения отдельных видов плесневых грибов образуются вторичные метаболиты – микотоксины, обладающие выраженными токсическими свойствами. Микотоксины могут присутствовать в лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственном растительном

препарате даже без видимого роста плесневых грибов. Рутинный анализ микотоксинов не требуется проводить для всех морфологических групп лекарственного растительного сырья поскольку риску контаминации подвержены только некоторые морфологические группы лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья), такие как: корневища, корни, плоды, семена. Вывод о целесообразности выполнения анализа может быть сделан на основании проведенного анализа рисков.

16. Микотоксины обладают канцерогенным, мутагенным действием, подавляют иммунитет организма, поражают печень, почки, нервную и кровеносную системы, желудочно-кишечный тракт, вызывают заболевания крови, септическую ангину, дерматиты, судороги, острые боли, гормональные нарушения и функции воспроизводства. Для здоровья человека наиболее опасными являются афлатоксин В₁ и охратоксин А, относящиеся к производными дифуранкумарина.

17. Различные группы микромицетов продуцируют обширный набор микотоксинов. Например, афлатоксины являются метаболитами, главным образом, *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*. Охратоксин А продуцируют плесневые грибы родов *Aspergillus* (*Aspergillus ochraceus*) и *Penicillium* (*Penicillium verrucosum*) и некоторые другие представители.

18. Микотоксины устойчивы к действию физических и химических факторов. Высокая температура (свыше 200 °С), замораживание, высушивание, воздействие ионизирующего и ультрафиолетового излучений не приводит к их разрушению. Эти вещества обладают липофильными (например, афлатоксины и охратоксин А) или гидрофильными свойствами.

19. Как правило, афлатоксины продуцируют только отдельные виды грибов, поражающие определенные виды и (или) части растений. Для их образования необходимы определенные условия роста плесневых грибов. Географическое происхождение растения может существенно влиять на количество образующихся афлатоксинов, поскольку для грибов – продуцентов наиболее благоприятными являются условия повышенной температуры и влажности. Как правило, лекарственное растительное сырье, полученное от растений, произрастающих в субтропических (тропических) регионах, может содержать значительно более высокие уровни афлатоксинов, чем сырье, полученное из растений, произрастающих в более прохладных и сухих климатических условиях.

IV. Особенности производства лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата, позволяющие минимизировать микробиологическую контаминацию

20. Микробная контаминация лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата может быть как первичной, так и вторичной. Первичная контаминация представляет собой естественную микробную флору собираемого растительного сырья. Вторичная контаминация происходит в процессе обработки, а также перевозки сырья. Минимизации контаминации микроорганизмами и микробными токсинами можно добиться путем мониторинга и ограничения вероятности первичной и вторичной контаминации, то есть предпочтительно путём предотвращения, а не с помощью методов деконтаминации.

21. Производство качественных растительных фармацевтических субстанций и препаратов на их основе достигается за счет соблюдения Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики). Лекарственное растительное сырье и растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) могут быть получены от культивируемых и (или) дикорастущих растений. Качество получаемых продуктов в значительной степени зависит от соблюдения правил культивирования, заготовки, сушки, переработки и условий хранения.

22. В целях предотвращения микробной контаминации культивируемых растений, необходимо подбирать правильные условия выращивания и обеспечивать их контроль. Следует избегать непосредственного использования при культивации растений в качестве удобрения экскрементов человека, а также сточных вод.

23. Как для культивируемых, так и для дикорастущих растений необходимо выбирать время сбора таким образом, чтобы присутствие внешней влаги на растениях было минимальным, то есть избегать сбора растений во время или сразу после дождя или обильной утренней (вечерней) росы. Выращивание растений в теплицах позволяет в некоторой степени контролировать контаминацию микроорганизмами, переносимыми по воздуху или животными.

24. После сбора лекарственное растительное сырье, не требующее заморозки, предназначенное для использования в свежем виде, должно быть немедленно обработано. Если растительное сырье необходимо высушить перед применением, должен быть описан процесс сушки с указанием метода и длительности. Следует учитывать, что этап сушки

является критическим для роста микроорганизмов и образования микотоксинов плесневыми грибами. Недостаточное высушивание, ведущее к увеличению уровня микробной контаминации, не должно устраняться исключительно методами деконтаминации продукции.

25. В случае, если очистка лекарственного растительного сырья осуществляется путем промывания водой, ее качество также следует учитывать и фиксировать для снижения возможного риска микробной контаминации продукта.

26. Выбор материалов упаковки и условий хранения лекарственного растительного сырья следует обосновывать, учитывая необходимость предотвращения микробного роста и вторичной контаминации. Хранение при низких температурах может привести к образованию конденсата, что также представляет собой риск контаминации.

27. Принципы быстрой, эффективной и равномерной обработки лекарственного растительного сырья должны также применяться к растительной фармацевтической субстанции (препарату на основе лекарственного растительного сырья). Важными этапами и контролируемыми характеристиками производственного процесса являются температура и время экстракции, в особенности для водных экстрактов, вакуумное испарение экстрактов, дистилляция эфирных масел и время выдержки.

28. Отжатые соки и экстракты, получаемые из лекарственного растительного сырья путем экстракции водой или спиртами низких концентраций, особенно сильно подвержены риску микробной контаминации. Добавление консервантов к экстрактам и отжатым сокам может рассматриваться как решение данной проблемы. Однако выбор консерванта и его концентрации необходимо в полной мере обосновать путем доказательного экспериментального подтверждения

эффективности используемого консерванта и безопасности его применения.

29. Помимо микробной контаминации, источником которой является само лекарственное растительное сырье, также необходимо контролировать качество используемых для технологических целей воды, экстрагентов, вспомогательных веществ.

30. Микробиологическая чистота вспомогательных веществ, используемых для производства определенных лекарственных форм, должна контролироваться методами и в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих общих фармакопейных статьях (монографиях) Фармакопеи Союза, или фармакопей государств-членов.

31. Принципы предотвращения микробной контаминации лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) распространяются также на производство, транспортирование и хранение лекарственного растительного препарата.

32. При выборе материалов упаковки и условий хранения растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата следует учитывать необходимость предотвращения микробного роста и вторичной контаминации.

33. В тех случаях, когда в процессе производства применяется обеззараживание, необходимо доказать, что выбранный способ деконтаминации не оказывает влияния на биологические активные вещества растений – действующие вещества лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и не приводит к накоплению вредных для здоровья человека соединений

в случае применения произведенных из них лекарственного растительного препарата.

V. Способы снижения микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата

34. Согласно Правилам производственной практики, надлежащее качество лекарственного растительного препарата должно обеспечиваться на всех этапах производственного процесса, включая изначальное качество лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья). Минимизация микробной обсемененности лекарственного растительного сырья на этапах культивирования, сбора, хранения и обработки является исключительно важным аспектом, поскольку возможность снижения контаминации лекарственного растительного препарата путем последующей обработки очень ограничена.

35. Все продукты растительного происхождения подвержены ухудшению качества в процессе обработки, но при этом должна быть полностью решена проблема удаления опасных остаточных продуктов. При использовании любых процедур обработки необходимо подтвердить, что качество каких-либо компонентов растения не было нарушено, и опасные остаточные продукты отсутствуют.

36. Не следует использовать методы стерилизации для полного уничтожения всех микроорганизмов в отдельно взятом лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) в случае, если в готовом лекарственном растительном препарате наличие

микроорганизмов не превышает допустимые пределы, а патогенные микроорганизмы отсутствуют.

37. Выбор процедуры деконтаминации и ее обоснованность должны полностью зависеть от морфологической группы и состава лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата, его предполагаемого использования и пути введения пациенту. Оценку рисков проводит производитель растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) или готового лекарственного препарата на основании данных об изначальном уровне микробной контаминации, учитывая рекомендованные критерии приемлемости для нестерильных лекарственных препаратов, принимая во внимание последующие этапы производственного процесса и факторы, влияющие на рост микроорганизмов, такие как влажность, предполагаемые срок и условия хранения продукта.

38. Процедура деконтаминации не заменяет соблюдение Правил производственной практики и не может быть применена для маскировки низкой микробиологической чистоты необработанного лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья).

39. Качество деконтаминированного лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата существенно зависит от условий хранения и транспортирования, что связано с ростом микроорганизмов, выживших после процесса снижения степени микробного загрязнения.

40. При использовании метода деконтаминации в процессе разработки препарата необходимо продемонстрировать, что материал растительного происхождения никак не изменился в ходе процедуры. Такое доказательство проводят с помощью различных физико-химических методов, например, хроматографии. Обнаруженные изменения в химическом составе, должны быть рассмотрены. При этом необходимо доказать влияние выявленных изменений на безопасность и эффективность лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата.

41. Существует ряд различных методов, используемых для снижения микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции в процессе производства готового лекарственного препарата. Деконтаминацию целесообразно применять на более ранних этапах технологического процесса. Это гарантирует поддержание микробиологической чистоты продукта на надлежащем уровне на протяжении всего производственного цикла и минимизации роста микроорганизмов в процессе производства, хранения и использования препарата.

42. Выбираемый метод снижения степени микробного загрязнения должен быть максимально щадящим, чтобы не повлечь за собой нежелательные изменения в химическом составе и физических свойствах, влияющие на качество готового препарата. Кроме того, необходимо доказать отсутствие опасных остаточных продуктов после применения того или иного способа деконтаминации.

43. Необходимо учитывать присутствие патогенных бактерий и принимать меры по удалению или контролю таких организмов. Микроорганизмы, способные вырабатывать токсины, такие как

Clostridium botulinum или грибы безвредны при условиях предотвращающих их рост; вместе с тем, если токсины образовались, их очень тяжело элиминировать. Следовательно, возможное присутствие микробных метаболитов требует тщательной оценки, поскольку большинство методов микробной деконтаминации приводят к снижению жизнеспособных микроорганизмов, но не снижению содержания микотоксинов и эндотоксинов.

44. Выбор метода и определение параметров процесса (временных интервалов, температур, давления, концентраций, дозы и т. д.) должны основываться на данных, полученных в ходе разработки и валидации препарата.

1. Некоторые методы деконтаминации

Экстракция

45. Во многих случаях непосредственно производственный процесс может в некоторой степени обеспечивать уменьшение количества микроорганизмов. Например, экстракция лекарственного растительного сырья с помощью спиртового раствора может рассматриваться, как метод сокращения количества патогенных микроорганизмов. Более высокие концентрации этанола (от 60 до 95 %) дают бактерицидный и фунгицидный эффект в отношении вегетативных форм, однако некоторое консервирующее действие отмечается и при более низких концентрациях (выше примерно 20 %). Кроме концентрации этанола противомикробное действие также зависит от продолжительности воздействия, температуры и присутствующих видов микроорганизмов.

46. Вегетативные клетки, особенно грамотрицательных видов очень чувствительны к нагреванию и действию спиртовых растворов. Остаточная микробная контаминация после подобных процессов

экстракции представляет собой преимущественно бактериальные эндоспоры, устойчивые к воздействию, например, этанола. Водно-спиртовая экстракция с нагреванием, как правило, эффективна в отношении препаратов с общим количеством аэробных микроорганизмов менее 10^4 КОЕ/мл.

47. Производство сухого экстракта, как правило, включает этап тщательного выпаривания органического растворителя в вакуумном испарителе. В большинстве случаев получающийся густой экстракт, в котором остается некоторое количество влаги, смешивают с подходящими вспомогательными веществами, а затем еще раз выпаривают до высушивания с помощью, например, распылительной или ленточной сушилки. После выпаривания спирта общее содержание микроорганизмов может увеличиться, поскольку содержащаяся в густом экстракте вода может спровоцировать микробный рост. Этот аспект необходимо принимать во внимание при разработке производственного процесса.

48. Согласно ряду исследований эффективности использования кипящей воды для получения водных извлечений из лекарственных сборов, экстракция кипящей водой позволяет сократить общее количество аэробных микроорганизмов и дрожжевых и плесневых грибов в среднем более чем на 2 порядка. Количество неспорообразующих бактерий (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumonia* и *Enterobacter cloacae*), инокулированных в лекарственном растительном сырье значительно снижалось, в то время как спорообразующие виды микроорганизмов (*Bacillus cereus*) сохраняли жизнеспособность после экстракции кипящей водой.

49. Так как вода представляет собой питательный субстрат для микроорганизмов, срок хранения как жидких, так и густых водных экстрактов без консервантов не может превышать 24 часа при температуре холодильника от 2 до 8 °С. Другие условия хранения должны быть обоснованы и подтверждены данными по стабильности.

50. Экстракция углерода диоксидом позволяет сократить общее количество аэробных микроорганизмов и дрожжевых и плесневых грибов за счет сочетания действия растворителя с воздействием высокого давления, которые в равной степени сокращают уровень содержания микроорганизмов.

51. В процессе дистилляции эфирных масел микробная контаминация, как правило, очень низка, что связано с особенностями самого процесса (высокая температура и фазовый переход), и, кроме того, с присущими многим эфирным маслам противомикробными свойствами.

52. Экстракция этанолом помогает уменьшить микробную контаминацию, поэтому для минимизации микробной обсемененности может проводиться многократная обработка экстрактов этанолом с последующим выпариванием.

Термическая обработка

53. Для минимизации микробной контаминации перед высушиванием лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата при необходимости возможно проведение краткосрочной термической обработки (сверхвысокотемпературной или высокотемпературной) или пастеризации. Подобная обработка, как правило, не применима к

экстрактам с высоким содержанием смолистых веществ, высоковязким экстрактам с сухим остатком свыше 50 % или экстрактам с термолабильными или летучими компонентами.

54. Сушка при высоких температурах в течение нескольких минут, например, в промышленных сушильных барабанах, в целом, сокращает микробную нагрузку. Сушка при более низких температурах в статичных сушилках в течение более длительного периода может оказывать меньшее влияние на отдельные химические компоненты, но менее результативна в сокращении количества жизнеспособных микроорганизмов, чем сушильные барабаны, и не эффективна в отношении спор грамположительных бактерий, устойчивых к нагреванию. Воздействие температур, требующихся для их уничтожения, может вести к физико-химическим, химическим и фиксируемым органами чувств изменениям лекарственного препарата.

55. Обработка водяным паром при температуре 65 °С может уничтожить некоторые нежелательные виды микроорганизмов (например, рода *Salmonella*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Однако, после проведения подобной обработки необходимо произвести удаление остаточной влаги и тщательно контролировать ее содержание во избежание нежелательного микробного роста.

Введение консерванта

56. Добавление антимикробного консерванта не рассматривается как метод деконтаминации. Однако такой способ целесообразно применять для предотвращения микробного роста при хранении препарата на протяжении всего срока годности, если без использования консерванта в препарате наблюдается микробный рост.

57. При этом консерванты не должны использоваться в качестве замены положений Правил производственной практики или для маскировки препаратов с изначально высоким содержанием микроорганизмов.

58. Выбор антимикробных консервантов производят на основании данных об их эффективности, полученных экспериментально.

59. Добавление консервантов должно быть минимизировано. В определенных случаях такой прием снижения контаминации допустим для лекарственных препаратов, состав которых способствуют росту микроорганизмов при отсутствии консервантов и при упаковке в контейнеры для многократного приема.

60. Антимикробная эффективность используемых консервантов подтверждается в каждом конкретном случае.

61. Испытание на содержание консервантов (качественный и количественный анализ химическими и (или) физико-химическими методами), как правило, включают в нормативную документацию.

Фумигация

62. Фумигация лекарственного растительного сырья для контроля вредителей и заболеваний растений также способна снижать микробную контаминацию. Как правило, фумигация с помощью пестицидов применяется при выращивании культивируемых видов лекарственных растений. Рекомендуется, насколько возможно, ограничить использование фумигантов, используя их только при действительной необходимости. Фумигацию необходимо осуществлять только на самой ранней стадии из возможных, а выбор фумиганта, его концентрацию и условия использования (температуру, влажность, время экспозиции) необходимо тщательно оценить для минимизации остаточного

содержания фумигантов в растительном материале. Потенциальный перенос остаточных содержаний фумигантов в препарат на основе лекарственного растительного сырья и лекарственный растительный препарат необходимо всесторонне проанализировать и использовать, при необходимости, методы контроля. При этом, для деконтаминации лекарственного растительного сырья применение этиленоксида недопустимо.

Облучение

63. Облучение ограничено или не разрешено в ряде государств-членов, но, в случае допустимости, его разрешается использовать только при обоснованной необходимости и невозможности применения других методов.

64. Облучение следует осуществлять при заранее определенных условиях, а безопасность облученных продуктов необходимо оценивать в соответствии с документами по радиационной безопасности государств-членов.

65. Эффективность обработки зависит от нескольких факторов, включая состав субстрата, число и вид микроорганизмов и используемую дозу. Летальная доза облучения варьирует в зависимости от вида излучения и вида микроорганизмов. Вегетативные формы бактерий, в целом, более чувствительны к ионизирующему излучению, нежели грибы. Рентгеновские лучи и гамма-излучение также способны снижать число спор.

66. Необходимо указать требуемую для препарата облучающую дозу, включая обоснованные пределы, с указанием ссылки на документы по радиационной безопасности государств-членов.

67. Производителям, использующим ионизирующее излучение в производстве лекарственных препаратов, следует обратиться к приложению № 12 к Правилам производственной практики.

Новые альтернативные методы деконтаминации

68. Перечень методов, изложенный выше, не является исчерпывающим. Допустимо использовать другие методы деконтаминации при соответствующем обосновании (например, представлении результатов валидационного исследования).

2. Особенности применения методов деконтаминации в зависимости от вида лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе растительного лекарственного сырья)

69. Методы сокращения микробной контаминации лекарственного растительного сырья зависят от последующего его применения. Если растительное сырье предназначено для последующей переработки, может быть достаточно сушки или заморозки растительного материала для предотвращения микробного роста и ухудшения качества до момента последующей переработки.

70. Если для сокращения микробной контаминации растительного материала используется паровая обработка, материал необходимо немедленно высушить, поскольку остатки влаги могут повлиять на его качество на последующих этапах обработки.

71. Процесс экстракции может непосредственно способствовать значительному сокращению микробной контаминации при использовании высоких концентраций этанола. Однако необходимо отметить, что экстракция холодной водой, как в случае с вымачиванием (мацерацией), может привести к существенному увеличению уровня

содержания микроорганизмов. Данный аспект необходимо учитывать при разработке технологии производства, проверять в ходе оценки качества и контролировать для установления срока годности.

72. Термическая обработка (например, сверхвысокотемпературная обработка густых экстрактов) или обработка под высоким давлением допустима, однако, требуется выбор и валидация специфических условий для возможности оценки их влияния на состав субстанции. Возможные изменения должны быть изучены и обоснованы.

73. Микробиологическая чистота лекарственного растительного препарата зависит от качества исходного сырья (растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья)), условий производственного процесса и санитарных условий. Желательно, чтобы случаи микробной деконтаминации готового лекарственного растительного препарата были минимизированы. Например, для лекарственных сборов допустимы относительно высокие показатели общего количества аэробных микроорганизмов и плесневых и дрожжевых грибов с учетом метода обработки кипящей водой (заваривание). Однако, ненадлежащая обработка лекарственных сборов горячей водой взамен кипящей, не позволяет достигнуть высокого уровня микробиологической чистоты, которая удовлетворяет современным требованиям.

74. Чувствительные к нагреванию лекарственных растительных препаратов в таких лекарственных формах, как эмульсии и суспензии, могут проходить обработку под высоким давлением без нарушения их физико-химических свойств.

75. Поскольку анализ микробиологической чистоты является частью производственного процесса, начиная от сырья и заканчивая готовым препаратом, результаты подобных испытаний призваны

подтвердить качество готового продукта, и гарантировать стабильность и стандартность всех технологических параметров производства. Проведение испытаний, осуществление мониторинга и минимизация микробиологической контаминации лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата должны основываться на анализе рисков, проводимом для каждого случая отдельно.

76. Необходимо рассматривать и учитывать ряд критических точек, среди которых: источник растительного сырья, информация о географическом происхождении, данные о микроорганизмах, применяемые производственные процессы и любые процедуры деконтаминации, микробиологическая чистота вспомогательных веществ, защитная способность выбранного материала упаковки, лекарственная форма, путь введения, нозология и популяционные группы пациентов.

77. Соответствие Правилам производственной практики на протяжении всех технологических операций от лекарственного растительного сырья до готового лекарственного растительного препарата является исключительно важным аспектом обеспечения надлежащей микробиологической чистоты лекарственного растительного препарата.

78. Если на основании анализа рисков установлено, что в процессе производства лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) или лекарственного растительного препарата требуется применение деконтаминационной обработки, эта необходимость должна быть в полной мере обоснована. При выборе

метода снижения степени микробного загрязнения необходимо учитывать изначальный и желаемый конечный уровень содержания микроорганизмов. Кроме того, необходимо доказать, что процесс деконтаминации не изменяет химический состав образца, и после обработки в материале отсутствуют какие-либо остаточные токсичные компоненты.

79. Нормативная документация на растительную фармацевтическую субстанцию (препарат на основе растительного лекарственного сырья) должна содержать показатель «Микробиологическая чистота» с указанием методов оценки и требований согласно соответствующей общей фармакопейной статье (монографии) фармакопеи Союза, а также показатель «Остаточное содержание пестицидов» с указанием методов контроля и допустимых норм в случае их применения для фумигации культивируемых видов лекарственных растений.
