

Anhang 7

Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit
zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Stoffherstellungsverordnung
vom 6. August 2009 (BAnz. S. 2890)

**Anhang 7
zum
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis**

Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln

Grundsatz

Wegen der oft komplexen und wechselnden Beschaffenheit der Ausgangsmaterialien sind ihre Kontrolle, Lagerung und Verarbeitung von besonderer Bedeutung für die Herstellung pflanzlicher Arzneimittel.

Das „Ausgangsmaterial“ bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel kann eine Arzneipflanze, ein pflanzlicher Stoff¹ oder eine pflanzliche Zubereitung² sein. Der pflanzliche Stoff muss eine angemessene Qualität aufweisen, für die dem Hersteller der pflanzlichen Zubereitung / des pflanzlichen Arzneimittels entsprechende, Unterlagen vorgelegt werden sollten. Zur Sicherstellung gleich bleibender Qualität des pflanzlichen Stoffes können detailliertere Informationen über seine landwirtschaftliche Produktion erforderlich sein. Die Auswahl des Saatmaterials, der Anbau und die Erntebedingungen stellen wichtige Aspekte für die Qualität des pflanzlichen Stoffes dar und können die Einheitlichkeit des Fertigarzneimittels beeinflussen. Empfehlungen für ein geeignetes Qualitätssicherungssystem für die gute Anbau- und Erntepraxis befinden sich in dem HMPC Dokument „Guidance on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin“.

Dieser Anhang gilt für alle pflanzlichen Ausgangsmaterialien: Arzneipflanzen, pflanzliche Stoffe oder pflanzliche Zubereitungen.

¹ Die Begriffe pflanzliche Stoffe und pflanzliche Zubereitungen der Richtlinie 2004/24/EG werden als gleichbedeutend mit den Begriffen des Europäischen Arzneibuchs pflanzliche Arzneimittel und pflanzliche Arzneizubereitungen gesehen

² Für diesen Anhang und soweit nicht anders bestimmt, beinhaltet der Begriff „pflanzliche Arzneimittel/Zubereitungen“ die „traditionellen pflanzlichen Arzneimittel/Zubereitungen“

Anhang 7

Tabelle zur Veranschaulichung der Anwendung der Guten Praxis bei der Herstellung pflanzlicher Arzneimittel³

Tätigkeit	Good Agricultural and Collection Practice (GACP)⁴	Teil II des EG-GMP Leitfadens[†]	Teil I des EG-GMP Leitfadens[†]
Anbau Sammlung und Ernte von Pflanzen, Algen, Pilzen und Flechten, und Gewinnung von Ausscheidungen / Absonderungen			
Zerschneiden und Trocknen von Pflanzen, Algen, Pilzen, Flechten, und von Ausscheidungen / Absonderungen*			
Auspressen von Pflanzen und Destillation**			
Zerkleinerung, Verarbeitung von Ansonderungen, Extraktion von pflanzen, Fraktionierung, Aufreinigung, Konzentrierung oder Fermentation von pflanzlichen Stoffen			
Weitere Verarbeitung in eine Darreichungsform, einschließlich der Verpackung als Arzneimittel			

[†]Erläuterungen

Die GMP Klassifizierung des pflanzlichen Materials hängt von dessen Verwendung durch den Inhaber der Herstellungserlaubnis ab. Das Material kann als Wirkstoff, als Zwischenprodukt oder als Arzneimittel klassifiziert werden. Es obliegt der Verantwortung des Arzneimittelherstellers, die geeignete GMP-Klassifizierung sicher zu stellen.

** Die Hersteller sollten sicherstellen, dass diese Schritte in Übereinstimmung mit der Zulassung / Registrierung durchgeführt werden. Für solche initialen Schritte, die entsprechend der Zulassung / Registrierung auf dem Feld vorgenommen werden, sind die Standards der „Good Agricultural and Collection practice for starting materials of herbal origin (GACP)“ anwendbar. GMP gilt für die weiteren Zerkleinerungs- und Trocknungsschritte.*

*** Es ist akzeptabel, dass das Auspressen der Pflanzen und die Destillation auf dem Feld durchgeführt werden, soweit diese Aktivitäten zur Aufrechterhaltung der Produktqualität innerhalb der genehmigten Spezifikationen als integrierter Teil des Erntevorgangs durchgeführt werden müssen und die Anbaubedingungen in Übereinstimmung mit GACP durchgeführt werden. Diese Umstände sollten als Ausnahme gelten und von der entsprechenden Zulassung / Registrierung erfasst sein. Für die auf dem Feld durchgeführten Aktivitäten sollten eine geeignete Dokumentation, Kontrolle und Validierung gemäß der GMP*

³ Diese Tabelle erweitert und detailliert den Abschnitt über pflanzliche Stoffe in der Tabelle 1 in Teil II des EG-GMP Leitfadens.

⁴ EMEA/HMPC/2468 16/2005 vom 20. Februar 2005

Grundsätze sichergestellt werden. Die Behörden können bezüglich dieser Aktivitäten GMP Inspektionen zur Feststellung der Compliance durchführen.

Räumlichkeiten und Ausrüstung

Lagerbereiche

1. Pflanzliche Stoffe sollten in gesonderten Bereichen gelagert werden. Der Lagerbereich sollte so ausgerüstet sein, dass ein Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren, vor allem Nagern, gewährleistet ist. Es sollten wirksame Maßnahmen getroffen werden, die eine Ausbreitung solcher Tiere und von Mikroorganismen, die mit dem Pflanzenmaterial eingeschleppt wurden, sowie Fermentation oder Schimmelwachstum und Kreuzkontamination verhindern. Verschiedene und abgeschlossene Bereiche sollten für einkommendes Quarantänematerial und für akzeptierte pflanzliche Stoffe genutzt werden.
2. Der Lagerbereich sollte gut belüftet sein und die Behältnisse sollten so gelagert sein, dass eine ungehinderte Luftzirkulation möglich ist.
3. Der Sauberkeit und der ordnungsgemäßen Wartung der Lagerbereiche sollte vor allem bei Arbeitsgängen mit Staubbildung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.
4. Die Lagerung von pflanzlichen Stoffen und pflanzlichen Zubereitungen kann besondere Feuchtigkeits-, Temperatur- oder Lichtschutzbedingungen erforderlich machen; diese Bedingungen sollten geschaffen und überwacht werden.

Produktionsbereich

5. Besondere Vorkehrungen sollten getroffen werden bei der Probenahme, beim Wägen, Mischen und Verarbeiten von pflanzlichen Stoffen, wann immer Staub gebildet wird, um die Reinigung zu erleichtern und eine Kreuzkontamination zu vermeiden.

Ausrüstung

6. Die Ausrüstung, Filtermaterialien usw., die im Herstellungsprozess verwendet werden, müssen mit dem Extraktionsmittel kompatibel sein, um evtl. Freisetzungen oder unerwünschte Absorptionen von Substanzen, die das Produkt beeinflussen können, zu verhindern.

Dokumentation

Spezifikationen für Ausgangsstoffe

7. Die Hersteller pflanzlicher Arzneimittel müssen sicherstellen, dass sie nur solche pflanzlichen Ausgangsstoffe verwenden, die in Übereinstimmung mit GMP und dem Zulassungsdossier hergestellt wurden. Ausführliche Dokumentationen über Audits der Lieferanten des pflanzlichen Ausgangsmaterials, die durch oder im Auftrag des Herstellers der pflanzlichen Arzneimittels durchgeführt wurden, sollten zur Verfügung stehen. Audit Trails über Wirkstoffe sind von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität des Ausgangsmaterials. Der Hersteller sollte sicherstellen, dass die Lieferanten des pflanzlichen Stoffes / der pflanzlichen Zubereitung mit den GACP Regeln übereinstimmen.
8. Die Dokumentation für pflanzliche Stoffe / pflanzliche Zubereitungen sollte folgendes beinhalten, um die Anforderungen an die Spezifikationen zu erfüllen, die in den allgemeinen Anforderungen des GMP-Leitfadens (Kapitel 4) beschrieben sind:
 - Binomischer wissenschaftlicher Name der Pflanze (Gattung, Art, Unterart/Varietät und Autor (z.B. Linné); weitere relevante Informationen, soweit vorhanden, wie Name des Züchters und des Chemotyps;
 - nähere Angaben zur Herkunft der Pflanze (Herkunftsland oder -region und ggf. Anbau, Zeitpunkt der Ernte, Sammlungsverfahren, eventuell verwendete Pestizide, evtl. radioaktive Kontamination usw.);
 - welcher Teil / welche Teile der Pflanze verwendet wird / verwendet werden;
 - bei Verwendung von getrocknetem Pflanzenmaterial Angabe des verwendeten Trocknungsverfahrens;
 - Beschreibung des pflanzlichen Stoffes und seiner makro- und mikroskopischen Untersuchung;
 - geeignete Identitätsprüfungen, darunter ggf. solche auf bekannte wirksame Bestandteile oder Leitsubstanzen. Spezifische Tests zur Unterscheidung sind erforderlich, wenn damit zu rechnen ist, dass der pflanzliche Stoff gefälscht / ersetzt wird. Für die Identifizierungszwecke sollte eine authentische Referenzprobe zur Verfügung stehen;
 - Wassergehalt der pflanzlichen Stoffe, der in Übereinstimmung mit dem Europäischen Arzneibuch bestimmt wird;

Anhang 7

- Gehaltsbestimmungen von Bestandteilen mit bekannter therapeutischer Wirksamkeit oder, sofern angezeigt, von Leitsubstanzen; geeignete Methoden zur Bestimmung einer möglichen Pestizidkontamination und dafür festgesetzte Grenzwerte in Übereinstimmung mit den Methoden des Europäischen Arzneibuchs, oder, sofern nicht vorhanden, mit einer geeigneten validierten Methode, sofern nichts anderes bestimmt wird;
- Tests zur Bestimmung einer Pilzkontamination und/oder einer mikrobiellen Kontamination, einschließlich Aflatoxine und anderer Pilztoxine, Schädlingsbefall, und, soweit angezeigt, dafür festgesetzte Grenzwerte;
- Prüfungen auf toxische Metalle und mögliche Verunreinigungen sowie Verfälschungen, soweit angebracht;
- Prüfungen auf fremde Bestandteile, soweit angebracht;
- Weitere zusätzliche Tests nach dem allgemeinen Monographien des Europäischen Arzneibuchs oder nach speziellen Monographien pflanzlicher Stoffe, soweit angebracht.

Jede Behandlung zur Verminderung der Pilzkontamination, der mikrobiellen Kontamination oder eines anderen Befalls sollte dokumentiert werden. Die Spezifikationen für diese Verfahren sollten verfügbar sein und die Details des Vorgehens, die Tests und die Grenzwerte für die Rückstände enthalten.

Verarbeitungsanweisungen

9. Die Verarbeitungsanweisungen sollten die verschiedenen an dem pflanzlichen Stoff vorgenommenen Bearbeitungsschritte beschreiben, wie das Säubern, Trocknen, Zerkleinern und Sieben, einschließlich der Trocknungsdauer und -temperaturen, sowie die zur Größenbestimmung von Fragmenten oder Partikeln verwendeten Methoden.
10. Insbesondere sollten schriftliche Anweisungen und Protokolle vorhanden sein, die sicherstellen, dass jeder Behälter mit pflanzlichen Stoffen sorgfältig untersucht wurde, um Fälschungen/ Austausch oder Anwesenheit fremder Materialien, wie Metall oder Glasstücke, Tierteile oder – exkremente, Steine, Sand usw. oder Fäulnis und Anzeichen von Zersetzung festzustellen.
11. Die Verarbeitungsanweisungen sollten auch Sieb- oder andere Sicherheitsverfahren zur Entfernung von Fremdbestandteilen sowie geeignete Verfahren zur Reinigung / Selektion von Pflanzenmaterial vor der Lagerung des akzeptierten pflanzlichen Stoffes oder vor Beginn der Herstellung beschreiben.

12. Die Anweisungen zur Herstellung der pflanzlichen Zubereitung sollten Angaben zum Lösungsmittel, zur Extraktionszeit und -temperatur sowie zu allen Konzentrierungsschritten und -verfahren enthalten.

Qualitätskontrolle

Probenahme

13. Da das unbehandelte Pflanzenmaterial/ die pflanzlichen Stoffe von Natur aus eine gewisse Heterogenität aufweisen, ist die Probenahme hier mit besonderer Sorgfalt und von besonders ausgebildetem Personal vorzunehmen. Jede Charge sollte durch eine eigene Dokumentation identifizierbar sein.
14. Eine Referenzprobe der Pflanzenmaterials ist erforderlich, insbesondere in solchen Fällen, in denen der pflanzliche Stoff nicht im Europäischen Arzneibuch oder in dem Arzneibuch eines anderen Mitgliedstaates beschrieben ist. Proben ungemahlener Pflanzenmaterials sind erforderlich, wenn Pulver verwendet wird.
15. Das in der Qualitätskontrolle beschäftigte Personal sollte über besondere Sachkenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet pflanzlicher Stoffe, pflanzlicher Zubereitungen und / oder pflanzlicher Arzneimittel verfügen, um Identitätsprüfungen durchzuführen und Fälschungen, Pilz- und Schädlingsbefall sowie mangelnde Gleichförmigkeit innerhalb einer Rohmateriallieferung usw. erkennen zu können.
16. Die Identität und Qualität von pflanzlichen Stoffen, pflanzlichen Zubereitungen und pflanzlichen Arzneimitteln sollten entsprechend der Beschreibung in den Europäischen Leitlinien zu Qualität und Spezifikationen pflanzlicher und traditionell pflanzlicher Arzneimittel und, soweit zutreffend, spezieller Monographien des Europäischen Arzneibuchs festgestellt werden.