

О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 года № 24.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза для устранения различий в требованиях, предъявляемых к контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при производстве и экспертизе качества лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов применять Руководство по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 6 августа 2019 г. № 24

РУКОВОДСТВО

по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано в целях описания единых подходов к контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов (далее – растительные продукты и лекарственные растительные препараты).

2. Настоящее Руководство применяется при производстве и экспертизе качества растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов допущенных к обращению на территориях государств – членов Евразийского экономического союза (далее – Союз).

3. Настоящее Руководство содержит разъяснения по:

особенностям контроля риска микробной контаминации растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов;

критическим аспектам (стадиям) произрастания, выращивания, сбора, обработки, производства, хранения и транспортировки растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов, которые следует учитывать для обеспечения их микробиологической чистоты;

способам снижения микробной контаминации растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов.

4. Понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях определенных 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 (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 6) и Руководством по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственные растительные препараты (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 г. № 6).

II. Особенности микробиологического контроля растительных продуктов 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 веществами химического происхождения, и сама микробная популяция, присутствующая в растительном материале, может иметь различные количественные и

качественные характеристики, поэтому микробной контаминации лекарственного растительного препарата следует уделять особое внимание.

6. При рутинном микробиологическом анализе растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов проводят количественное определение аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов, а также выделение отдельных видов патогенных бактерий. Требования к качеству растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов, а также методы их анализа представлены в общих фармакопейных статьях (монографиях) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях) фармакопей государств – членов Союза.

7. Иные нормативные требования к оценке микробной контаминации лекарственного растительного препарата устанавливаются в зависимости от качества исходных материалов, производственного процесса, их назначения и обосновываются в ходе валидационного исследования.

III. Анализ рисков микробной контаминации растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов

8. Повышенная влажность ($> 60\%$) и температура ($> 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) при хранении лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) способствуют размножению микроорганизмов. Наличие таких микроорганизмов может оказывать влияние на физико-химические свойства образцов.

9. При значительном изменении значения pH в лекарственном растительном препарате, содержащем химически ионизируемый консервант, зависящий от значения pH (например, бензойная или сорбиновая кислоты), эффективность такого консерванта может снижаться.

10. Такие риски принимают во внимание при контроле микробной контаминации в процессе произрастания, выращивания, сбора, обработки, производства, хранения и транспортировки растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов.

11. Рутинный анализ микотоксинов не проводится для всех морфологических групп лекарственного растительного сырья, поскольку риску контаминации подвержены только такие морфологические группы лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья), как корневища, корни, плоды, семена. Вывод о целесообразности выполнения такого анализа может быть сделан на основании проведенного анализа рисков.

12. Микотоксины устойчивы к действию физических и химических факторов. Высокая температура (свыше 200 °С), замораживание, высушивание, воздействие ионизирующего и ультрафиолетового излучений не приводят к их разрушению.

13. 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 растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов, позволяющие минимизировать микробную контаминацию

14. Микробная контаминация растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов может быть как первичной, так и вторичной. Первичная микробная контаминация представляет собой естественную микробную флору собираемого растительного сырья. Вторичная микробная контаминация происходит в процессе обработки, а также перевозки сырья. Минимизации контаминации микроорганизмами и микробными токсинами можно добиться путем проведения мониторинга и ограничения вероятности первичной и вторичной микробной контаминации, то есть предпочтительно путем предотвращения, а не с помощью методов деконтаминации.

15. Производство качественных растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) достигается при соблюдении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики).

16. Лекарственное растительное сырье и растительная фармацевтическая субстанция (препарат на основе лекарственного растительного сырья) могут быть получены из культивируемых и (или) дикорастущих растений. Качество таких продуктов в значительной степени зависит от соблюдения правил культивирования, заготовки, сушки, переработки и условий хранения.

17. В целях предотвращения микробной контаминации культивируемых растений следует подбирать правильные условия выращивания и обеспечивать их контроль. Не допускается непосредственное использование при культивации растений в качестве удобрения экскрементов человека, а также сточных вод.

18. Как для культивируемых, так и для дикорастущих растений следует 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.

19. После сбора лекарственное растительное сырье, не требующее заморозки, предназначенное для использования в свежем виде, следует немедленно обработать. Если растительное сырье подлежит высушиванию перед применением, следует описать процесс сушки с указанием метода и длительности. Следует учитывать, что стадия сушки является критической для роста микроорганизмов и образования микотоксинов плесневыми грибами. Недостаточное высушивание, ведущее к увеличению уровня микробной контаминации, не должно устраняться исключительно методами деконтаминации продукции.

20. В случае если очистка лекарственного растительного сырья осуществляется путем промывания водой, качество воды также следует учитывать как фактор возможного риска микробной контаминации продукта.

21. 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 микробной контаминации.

22. 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 экстрагирования, в особенности для водных экстрактов, вакуумное испарение экстрактов, дистилляция эфирных масел и время выдержки.

23. Отжатые соки и экстракты, получаемые из лекарственного растительного сырья путем экстракции водой или спиртами низких концентраций, особенно сильно подвержены риску микробной контаминации. Добавление консервантов может рассматриваться как решение данной проблемы. Однако выбор консерванта и его концентрации следует в полной мере обосновать путем доказательного экспериментального подтверждения эффективности используемого консерванта и безопасности его применения.

24. Помимо микробной контаминации, источником которой является само лекарственное растительное сырье, также подлежит контролю качество используемых для технологических целей воды, экстрагентов и вспомогательных веществ.

25. Микробная контаминация вспомогательных веществ, используемых для производства определенных лекарственных форм, должна контролироваться в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих общих

фармакопейных статьях (монографиях) Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях) фармакопей государств – членов Союза.

26. 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.

27. 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.

28. В тех случаях, когда в процессе производства применяется обеззараживание, следует 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 для производства лекарственного растительного препарата такого лекарственного растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья).

V. Способы снижения микробной контаминации растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов

29. 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 микробной контаминации лекарственного растительного препарата путем последующей обработки очень ограничена.

30. Все продукты растительного происхождения подвержены ухудшению качества в процессе обработки, но при этом следует полностью решить проблему удаления опасных продуктов деградации, образующихся в процессе обработки. При использовании любых процедур обработки следует подтвердить, что качество каких-либо компонентов растения не было нарушено и опасные остаточные продукты отсутствуют.

31. Не следует использовать методы стерилизации для полного уничтожения всех микроорганизмов в отдельно взятом лекарственном растительном сырье, растительной фармацевтической субстанции (препарате на основе лекарственного растительного сырья) в случае, если в готовом лекарственном растительном препарате наличие микроорганизмов не превышает допустимые пределы, а патогенные микроорганизмы отсутствуют.

32. Выбор процедуры деконтаминации и обоснованность ее проведения зависят от морфологической группы и состава лекарственного растительного сырья, растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственного растительного препарата, его планируемого применения и пути введения пациенту. Оценку рисков проводит производитель растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов 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.

33. Процедура деконтаминации не отменяет необходимости соблюдения Правил производственной практики и не применяется для того, чтобы скрыть низкую микробиологическую чистоту необработанного лекарственного растительного сырья или растительной фармацевтической субстанции (препарата на основе лекарственного растительного сырья).

34. Качество деконтаминированных растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов существенно зависит от условий хранения и транспортировки, что связано с ростом микроорганизмов, выживших после процесса снижения степени микробного загрязнения.

35. При использовании метода деконтаминации в процессе разработки препарата следует подтвердить с помощью различных физико-химических методов (например, хроматографии), что материал растительного происхождения не изменился после такой процедуры. В случае обнаружения изменений в химическом составе они должны быть рассмотрены. При этом следует доказать влияние выявленных изменений на безопасность и эффективность растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов.

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

микроорганизмов в процессе производства, хранения и применения лекарственного растительного препарата.

37. Выбираемый метод снижения микробной контаминации должен оказывать минимальное воздействие, чтобы не повлечь за собой нежелательных изменений в химическом составе и физических свойствах, влияющих на качество готового лекарственного препарата. Кроме того, следует доказать отсутствие опасных продуктов деградации, образующихся в процессе обработки после применения того или иного способа деконтаминации.

38. Следует учитывать присутствие патогенных бактерий и принимать меры по их удалению или контролю. Микроорганизмы, способные вырабатывать токсины, такие как *Clostridium botulinum* или грибы, безвредны в условиях, исключающих возможность их роста. Вместе с тем если токсины образовались, их трудно элиминировать. Следовательно, возможное присутствие микробных метаболитов требует тщательной оценки, поскольку большинство методов микробной деконтаминации приводят к снижению содержания жизнеспособных микроорганизмов, но не к снижению содержания микотоксинов и эндотоксинов.

39. 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 процесса производства лекарственного растительного препарата.

1. Некоторые методы деконтаминации

Экстрагирование

40. Во многих случаях сам производственный процесс может в некоторой степени обеспечивать уменьшение количества микроорганизмов. Например, экстрагирование 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 (от 20 %). Помимо концентрации этанола, противомикробное действие также зависит от продолжительности воздействия, температуры и присутствующих видов микроорганизмов.

41. Вегетативные клетки, особенно грамотрицательных видов, очень чувствительны к нагреванию и действию спиртовых растворов. Остаточная микробная контаминация после подобных процессов экстрагирования представляет собой преимущественно бактериальные эндоспores, устойчивые к воздействию антибактериальных средств, например этанола. Водно-спиртовое экстрагирование с нагреванием, как правило,

эффективно в отношении препаратов с общим количеством аэробных микроорганизмов менее 10^4 КОЕ/мл.

42. Производство сухого экстракта, как правило, предусматривает стадию 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 например, с помощью распылительной или ленточной сушилки. После выпаривания спирта общее содержание микроорганизмов может увеличиться, поскольку содержащаяся в густом экстракте вода может спровоцировать микробный рост. Этот аспект принимается во внимание при разработке производственного процесса.

43. На основании данных полученных в результате 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*) в лекарственном растительном сырье, значительно снижалось, в то время как спорообразующие виды микроорганизмов (*Bacillus cereus*) сохраняли жизнеспособность после экстракции кипящей водой.

44. Так как вода является средой для роста и размножения микроорганизмов, срок хранения жидких и густых водных экстрактов без консервантов не может превышать 24 часов при температуре холодильника от 2 до 8 °С. Другие условия хранения следует обосновать и подтвердить данными по стабильности.

45. Экстрагирование с помощью углерода диоксида 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.

46. 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.

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

Термическая обработка

48. Для минимизации микробной контаминации перед высушиванием растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов при необходимости возможно проведение краткосрочной термической обработки (сверхвысокотемпературной или высокотемпературной) или пастеризации. Подобная обработка, как правило, не проводится в отношении экстрактов с высоким содержанием смолистых веществ, высоковязких экстрактов с сухим остатком свыше 50 % или экстрактов с термолабильными или летучими компонентами.

49. 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 является менее результативной в отношении сокращения количества жизнеспособных микроорганизмов, чем сушильные барабаны, и неэффективна в отношении спор грамположительных бактерий, устойчивых к нагреванию. Воздействие температур, требующихся для их уничтожения, может вести к физико-химическим, химическим и органолептическим изменениям лекарственного препарата.

50. Обработка водяным паром при температуре 65 °C может уничтожить некоторые нежелательные виды микроорганизмов. После проведения подобной обработки проводят удаление остаточной влаги и тщательный контроль ее содержания во избежание микробной контаминации.

Введение консерванта

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

52. При этом введение консервантов не отменяет необходимости соблюдения Правил производственной практики и не применяется для того, чтобы скрыть низкую микробиологическую чистоту лекарственных препаратов с изначально высоким содержанием микроорганизмов.

53. Выбор противомикробных консервантов производят на основании данных об их эффективности, полученных экспериментально.

54. Добавление консервантов следует минимизировать. В определенных случаях такой прием снижения микробной контаминации допустим для лекарственных препаратов, состав которых способствуют росту микроорганизмов при отсутствии консервантов и при упаковке в многодозные контейнеры.

55. Противомикробная эффективность используемых консервантов подтверждается в индивидуальном порядке.

56. Испытание на содержание консервантов (качественный и количественный анализ химическими и (или) физико-химическими методами), как правило, включается в спецификацию.

Фумигация

57. 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 в случае необходимости. Фумигация осуществляется только на самой ранней стадии из возможных, а выбор фумиганта, его концентрации и условий использования (температуры, влажности, времени экспозиции) тщательно оценивается для минимизации остаточного содержания фумиганта в растительном материале. Потенциальный перенос остаточных содержаний фумиганта в препарат на основе лекарственного растительного сырья и лекарственный растительный препарат следует всесторонне проанализировать, используя (при необходимости), методы контроля присутствия остатков фумиганта в продукте. Для деконтаминации лекарственного растительного сырья этиленоксид не применяется.

Облучение

58. Облучение ограничено или не разрешено в ряде государств – членов Союза. В случае допустимости применения такого метода разрешается использовать его только при наличии обоснований и невозможности применения других методов.

59. Облучение следует осуществлять при заранее определенных условиях, а безопасность облученных продуктов следует оценивать в соответствии с документами по радиационной безопасности государств – членов Союза.

60. Эффективность обработки зависит от нескольких факторов, в том числе состава субстрата, числа и вида микроорганизмов и используемой дозы облучения. Летальная доза облучения варьируется в зависимости от вида излучения и вида микроорганизмов. Вегетативные формы бактерий в целом более чувствительны к ионизирующему излучению, чем грибы. Рентгеновские лучи и гамма-излучение также способны уменьшать число спор.

61. Следует указать требуемую для препарата дозу облучения, включая обоснованные пределы, с указанием ссылки на документы по радиационной безопасности государств – членов Союза.

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

Новые альтернативные методы деконтаминации

63. Перечень методов, предусмотренный пунктами 40 – 62 настоящего Руководства, не является исчерпывающим. Допускается использовать другие методы деконтаминации при соответствующем обосновании (например, при 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)

64. 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.

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

66. Процесс экстракции может непосредственно способствовать значительному сокращению микробной контаминации при использовании высоких концентраций этанола. Следует отметить, что экстракция холодной водой, как в случае с вымачиванием (мацерацией), может привести к существенному увеличению содержания микроорганизмов, что следует учитывать при разработке технологии производства лекарственного растительного препарата, проверять в ходе оценки качества и контролировать для установления срока годности лекарственного растительного препарата.

67. Термическая обработка (например, сверхвысокотемпературная обработка густых экстрактов) или обработка под высоким давлением допустима, однако следует выбрать и валидировать специфические условия для возможности оценки ее влияния на состав материала. Возможные изменения следует изучить и обосновать.

68. Микробная контаминация 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, а также 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.

69. Чувствительные к нагреванию лекарственные растительные препараты в формах эмульсии и суспензии могут проходить обработку под высоким давлением без нарушения их физико-химических свойств.

70. Поскольку анализ микробиологической чистоты проводится на всех стадиях производственного процесса, результаты подобных испытаний призваны подтвердить качество готового продукта и гарантировать стабильность и стандартность всех технологических параметров производства. Проведение испытаний, осуществление мониторинга и минимизация микробной контаминации растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов должны основываться на анализе рисков, проводимом отдельно для каждого случая.

71. Следует рассматривать и учитывать ряд критических факторов:

- источник растительного сырья;
- информация о его географическом происхождении;
- данные о микроорганизмах;
- производственные процессы и процедуры деконтаминации;
- микробиологическая чистота вспомогательных веществ;
- защитная способность выбранного материала упаковки;
- лекарственная форма;
- путь введения;
- нозология и популяционные группы пациентов.

72. Соответствие технологических операций Правилам производственной практики на всех стадиях производства лекарственного растительного препарата является исключительно важным аспектом обеспечения минимизации риска микробной контаминации лекарственного растительного препарата.

73. Следует обосновать применение деконтаминационной обработки если на основании анализа рисков микробной контаминации установлено, что в процессе производства растительных продуктов и лекарственных растительных препаратов требуется применение такой обработки. При выборе метода снижения степени микробного загрязнения следует учитывать изначальное и желаемое конечное содержание микроорганизмов. Кроме того, следует доказать, что процесс деконтаминации не изменяет химический состав образца и после обработки в материале отсутствуют какие-либо остаточные токсичные компоненты.

74. Спецификация на растительные продукты и лекарственные растительные препараты содержит показатель "Микробиологическая чистота" с указанием методов оценки и критериев приемлемости согласно соответствующей общей фармакопейной статье (монографии) фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – согласно соответствующей общей фармакопейной статье (монографии) фармакопей государств – членов Союза, а также показатель "Остаточное содержание пестицидов" с указанием методов контроля и критериев приемлемости в случае их применения для фумигации культивируемых видов лекарственных растений.