

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

ТРЕБОВАНИЯ **к исследованию стабильности растительных фармацевтических** **субстанций и лекарственных растительных препаратов**

I. Общие положения

1. Настоящие Требования разработаны в соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года в целях установления порядка исследования стабильности лекарственных растительных препаратов и растительных фармацевтических субстанций в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз) в дополнение к положениям Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

2. Настоящие требования дополняют Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденных решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2018 г. № _____ положениями, специфическими для растительных фармацевтических субстанций и лекарственных растительных препаратов.

3. Настоящие Требования связаны с Руководством по качеству лекарственных растительных препаратов (далее – Руководство по качеству),

утвержденном решении Коллегии Евразийской экономической комиссии от 2018 г. № и Руководством по спецификациям: испытания и критерии приемлемости для растительного сырья, продуктов на его основе и лекарственных растительных препаратов (лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье) (далее – Руководство по спецификациям), утвержденном решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 20 г. № .

4. Настоящие Требования также описывают исследования стабильности смесей растительной фармацевтической субстанции с витаминами и (или) минералами. При этом качество, спецификации и документация на каждый витамин и минерал должны удовлетворять установленным требованиям.

5. Настоящие Требования не распространяются на препараты, содержащие отдельные компоненты или смесь компонентов с четко установленным химическим составом, поскольку они не рассматриваются в качестве лекарственных растительных препаратов.

6. Настоящие Требования применяются при планировании и проведении исследований стабильности растительных фармацевтических субстанций и лекарственных растительных препаратов на их основе, а также при составлении регистрационного досье.

7. Цель проведения испытаний стабильности – получение данных об изменении качества растительной фармацевтической субстанции или лекарственного растительного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), а также установление рекомендуемых условий хранения и срока хранения лекарственного растительного препарата.

II. Исследование стабильности растительных фармацевтических субстанций

8. Стабильность растительных фармацевтических субстанций необходимо определять на основании Требований к исследованию

стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций с учетом следующих положений.

9. Если лекарственный растительный препарат производится в результате взаимосвязанного производственного процесса, включающего производство растительной фармацевтической субстанции и производство готового лекарственного растительного препарата, испытание на стабильность проводится только для растительного лекарственного препарата.

10. Если лекарственный растительный препарат состоит из смеси растительных фармацевтических субстанции, находящихся в многодозовой упаковке, то при использовании соответствующего материала упаковки испытания на стабильность растительных фармацевтических субстанций необязательны, если каждая из них может быть определена с помощью соответствующего метода анализа в готовом лекарственном растительном препарате в течение всего срока годности. Альтернативно, в особых случаях, когда имеются данные о стабильности каждой растительной фармацевтической субстанции, входящей в готовую лекарственную форму, и отсутствие взаимодействия между растительными фармацевтическими субстанциями доказано, испытания на стабильность конечной лекарственной формы препарата можно заменить данными о стабильности отдельных растительных фармацевтических субстанций.

11. При составлении спецификаций на лекарственное растительное сырье и растительные фармацевтические субстанции необходимо применять Руководство по спецификациям.

12. Начальной точкой исследования стабильности лекарственного растительного сырья считается период после 3 месяцев от даты заготовки. Начальной точкой исследования стабильности растительных фармацевтических субстанций считается период после 3 месяцев от даты производства. Однако 3 месяца после даты изготовления неприемлемы в случае наличия значительной деградации в течение первых трех месяцев.

13. Для растительных фармацевтических субстанций допускается в ходе изучения стабильности ограничить частоту испытаний в случае, если производитель располагает достаточными данными, полученными на ранее произведенных сериях.

14. Для растительных фармацевтических субстанций допускается в ходе изучения стабильности проводить ускоренные и промежуточные испытания в случае, если производитель располагает достаточными данными, полученными на ранее произведенных сериях, и имеется такая необходимость для установления условий и срока их хранения.

III. Исследование стабильности лекарственных растительных препаратов

15. При составлении спецификаций на лекарственные растительные препараты следует применять Руководство по спецификациям.

16. Следует контролировать биологически активные вещества (БАВ), обуславливающие действие каждой растительной фармацевтической субстанции, которые можно обнаружить в готовой форме лекарственного растительного препарата.

17. В случае с лекарственными растительными препаратами, для которых неизвестны составляющие с известной терапевтической активностью, нельзя применять в качестве критерия стабильности в конце срока годности (срока хранения) минимальное содержание аналитического маркера, указанное для растительной фармацевтической субстанции в монографии Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей государств-членов Союза, поскольку окончание срока годности (срока хранения), указанное в спецификации, связано с исходным значением содержания аналитического маркера.

Однако в некоторых случаях (лекарственные растительные препараты в форме порошков, содержащих эфирные масла), в которых установлено уменьшение содержания эфирного масла на 20 % или более, его можно принимать до тех пор, пока определенное значение на конец срока годности (срока хранения) соответствует монографии Фармакопеи ЕАЭС, фармакопей

государств-членов союза. Значение содержания для серии должно быть рассчитано на основе данных по стабильности и должно быть выше минимального содержания, указанного в монографии.

18. Если аналитический маркер, приведенный в Фармакопее ЕАЭС, фармакопеех государств-членов Союза, стабилен в растительной фармацевтической субстанции и в твердых лекарственных формах, но нестабилен в некоторых жидких лекарственных формах (например, актеозид в качестве аналитического маркера подорожника ланцетолистного), фармакопейный маркер для растительной фармацевтической субстанции может быть заменен маркером, подходящим для выбранной лекарственной формы растительного препарата.

19. Для лекарственных растительных препаратов на основе измельченных (порошкообразных) растительных субстанций, содержащих ацилированные гликозиды (характеризующиеся своей высокой нестабильностью), в которых при хранении возможно образование более стабильных гидролизованных гликозидов, при исследовании стабильности допустимость количественного определения растительной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата на основе суммы ацилированных и гидролизованных гликозидов должна определяться в каждом конкретном случае с использованием аналитических данных и всестороннего учета последствий для эффективности и безопасности. Для определения гликозидов и продуктов их деградации должен использоваться подходящий метод определения стабильности, в достаточной мере не обосновано иное.

20. Требования к использованию характеристических хроматограмм при исследовании стабильности лекарственных растительных препаратов приведены в Руководстве по качеству.

21. Допустимые отклонения содержания в лекарственных растительных препаратах, в том числе комбинированных, компонентов с известной и неизвестной терапевтической активностью приведены в Руководстве по качеству.

22. В случае лекарственных растительных препаратов с упрощенным регистрационным досье, содержащих витамины и (или) минералы, следует подтвердить стабильность витаминов и (или) минералов на протяжении срока годности (срока хранения) согласно Руководству по качеству.

23. На основании анализа рисков для конкретного лекарственного препарата можно использовать данные ускоренных и промежуточных испытаний для оценки влияния краткосрочных условий транспортировки (например, при отгрузке), превышающих обозначенные в маркировке условия хранения.