



Особенности экспертизы «польза/риск» лекарственных растительных препаратов: анализ регистрационных досье

* Н. Г. Оленина, Н. С. Михеева, Н. М. Крутикова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Резюме. Применение лекарственных растений в лечебных целях (фитотерапия) остается актуальным и в настоящее время. Целью работы является анализ поступивших на экспертизу регистрационных досье на лекарственные растительные препараты в соответствии с требованиями, предъявляемыми к их формированию на основе действующего российского законодательства и методологических подходов к экспертизе отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных растительных препаратов. Представлены особенности структуры общего технического документа, формируемого для регистрации лекарственных растительных препаратов, в отношении документации по доклиническим и клиническим исследованиям. Рассмотрены современные требования, предъявляемые к оценке безопасности и эффективности лекарственных растительных препаратов в Российской Федерации. Проанализированы особенности проведения доклинических (токсикологических, фармакокинетических и фармакологических) и клинических исследований препаратов. На основании результатов анализа выявлены основные ошибки в подготовке необходимых документов при формировании регистрационного досье на лекарственный растительный препарат, а именно: отсутствие полной информации по доклиническому токсикологическому изучению заявляемого препарата; наличие несоответствий в отражении состава препарата, указанного в различных документах; отсутствие статистического анализа результатов проведенных исследований; ошибки в разработке проектов инструкции по медицинскому применению лекарственного растительного препарата. Представленные материалы являются актуальными и будут способствовать надлежащему формированию заявителями регистрационных досье на лекарственные растительные препараты.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат; регистрационное досье; безопасность; эффективность; доклинические исследования; клинические исследования

Для цитирования: Оленина НГ, Михеева НС, Крутикова НМ. Особенности экспертизы «польза/риск» лекарственных растительных препаратов: анализ регистрационных досье. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018;8(2):84–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-84-91>

* **Контактное лицо:** Оленина Надежда Геннадьевна; Olenina@expmed.ru

Specific Aspects of Benefit-Risk Evaluation of Herbal Medicinal Products: Analysis of Registration Dossiers

* N. G. Olenina, N. S. Mikheeva, N. M. Krutikova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The use of medicinal plants for therapeutic purposes (herbal medicine) is still popular nowadays. The aim of the present paper was to analyse registration dossiers for herbal medicines submitted for expert evaluation in accordance with the current national legal requirements for dossier compilation and methodological approaches to the examination of the benefit-risk ratio of herbal medicinal products. The article describes specific features of the preclinical and clinical sections of the common technical document for herbal medicinal products. The article also considers current national requirements for safety and efficacy evaluation of herbal medicinal products. It analyses specific aspects of preclinical (toxicological, pharmacokinetic and pharmacological) and clinical trials of medicines. Based on the results of the analysis the authors elucidate the main mistakes in the preparation of the necessary documents for registration dossiers for herbal medicinal products, namely: lack of complete information on the pre-clinical toxicological study of the product; inconsistencies in the product composition as specified in different documents; lack of statistical analysis of the results of studies; errors in draft patient information leaflets for herbal medicinal products. The materials presented in the article are high on the agenda and will help applicants properly compile registration dossiers for herbal medicinal products.

Key words: herbal drug; herbal medicinal product; registration dossier; safety; efficacy; preclinical studies; clinical studies

For citation: Olenina NG, Mikheeva NS, Krutikova NM. Specific Aspects of Benefit-Risk Evaluation of Herbal Medicinal Products: Analysis of Registration Dossiers. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018;8(2):84–91. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-84-91>

* **Contact person:** Nadezhda G. Olenina; Olenina@expmed.ru

Лекарственные растения служили целям практической медицины с древних времен. Применение лекарственных растений в лечебных целях (фитотерапия) остается актуальным и в настоящее время. В России препараты растительного происхождения составляют приблизительно 40 % общего количества используемых в практической медицине лекарственных средств [1]. Каждый третий лекарственный препарат (ЛП) на мировом рынке — растительного происхождения. В странах Евросоюза препараты на основе лекарственных растений составляют до 10 % общего объема рынка лекарственных средств. В Японии и странах Юго-Восточной Азии этот показатель достигает 40 % [2]. В таких государствах, как Индия, Китай, Пакистан, Шри-Ланка, Мали, Танзания, лекарственные растительные препараты (ЛРП) имеют даже большее распространение, чем лекарственные средства синтетического происхождения.

Повышение доли фитопрепаратов в современной терапии целого ряда заболеваний в последние десятилетия обусловлено прежде всего тем, что с появлением в двадцатом столетии лекарственных препаратов синтетического происхождения и не всегда обоснованным их назначением появилась и новая нозологическая форма заболевания, получившая название «лекарственная болезнь». В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2,5–5 % госпитализированных составляют пациенты с осложнениями, вызванными применением ЛП.

Преимуществами большинства лекарственных растений являются их малая токсичность, комплексность воздействия, обусловленная широким спектром фармакологического действия, возможность длительного применения без существенных побочных явлений, наблюдаемых при длительной терапии лекарственными средствами синтетического происхождения. Наиболее эффективно фитотерапия может быть использована для профилактики и лечения хронических, рецидивирующих заболеваний, особенно при патологии желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, органов дыхания, кожи, при функциональных нарушениях нейроэндокринной системы. Фитотерапия с успехом может также применяться для лечения многих хронических заболеваний у пациентов пожилого возраста, для лечения детей, а также в восстановительный период после тяжелых истощающих заболеваний, обширных хирургических вмешательств. Рациональное комбинированное применение ЛРП с синтетическими препаратами позволяет повысить эффективность и безопасность проводимой терапии, в том числе за счет возможности назначения минимальных дозировок препаратов, полученных методами химического синтеза [2].

Цель работы — анализ регистрационных досье на ЛРП в соответствии с требованиями, предъявляемыми к их формированию на основе действующего российского законодательства и методологических подходов к экспертизе отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛРП.

Государственная регистрация ЛП для медицинского применения в России осуществляется на основании Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ) по результатам экспертизы его качества и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску его применения [3].

Регистрационное досье на ЛП для медицинского применения должно быть представлено в форме общего технического документа (ОТД), включающего следующие разделы:

- 1) раздел документации административного характера (содержащий, в том числе инструкцию по медицинскому применению ЛП);
- 2) раздел химической, фармацевтической и биологической документации;
- 3) раздел фармакологической, токсикологической документации;
- 4) раздел клинической документации.

Экспертиза ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП осуществляется на основании анализа разделов фармакологической, токсикологической, клинической документации ОТД и инструкции по медицинскому применению ЛП [4].

Согласно Федеральному закону № 61-ФЗ к ЛРП относятся монокомпонентные или многокомпонентные (сборы) препараты, произведенные или изготовленные из одного вида лекарственного растительного сырья (ЛРС) или нескольких видов такого сырья и реализуемые в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке. К ЛРС относят свежие или высушенные растения либо их части, используемые для промышленного производства лекарственных средств или изготовления ЛП аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность [3].

Регистрационное досье для ЛРП формируется по общим требованиям, так как законодательством не предусмотрены особые процедуры регистрации данной группы ЛП.

Однако по сравнению с препаратами синтетического происхождения ЛРП обладают рядом отличительных особенностей. ЛРП содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), определяющий широту их фармакологического действия. Для ЛРС характерна определенная вариабельность химического состава, в том числе основных действующих веществ. Качество и эффективность ЛРП во многом определяются технологией их получения, в том числе условиями заготовки (сбор, сушка) и хранения ЛРС и дальнейшей его обработкой (измельчение, фасовка и упаковка). Стандартизация, в том числе по действующим веществам, позволяет обеспечить воспроизводимость заявляемых фармакологических эффектов и уровня безопасности ЛРП [5, 6]. Конечный продукт (отвар, настой) потребитель готовит из ЛРП самостоятельно, поэтому особое значение приобретает наличие соответствующего

ющей информации в инструкции по медицинскому применению ЛРП.

Перечисленные особенности ЛРП определяют требования к объему необходимой информации, содержащейся в соответствующих разделах регистрационного досье на препарат. Объем доклинических и клинических исследований, необходимых для регистрации ЛРП, зависит от того, к какой группе относится ЛРП.

1. Новые (оригинальные) монокомпонентные ЛРП, созданные на основе нового (неофициального) вида лекарственного растительного сырья.

2. Новые (оригинальные) комплексные ЛРП:

а) имеющие в своем составе неофициальные виды ЛРС;

б) имеющие в своем составе официальные виды ЛРС (новые комбинации);

3. Известные моно- и комплексные ЛРП:

а) заявленные по новым показаниям;

б) заявленные при новом пути введения;

в) заявленные для применения в новой дозе;

г) препараты-аналоги (воспроизведенные ЛРП).

РАЗДЕЛ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ, ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Данный раздел включает в себя отчеты о результатах доклинических исследований лекарственного средства для медицинского применения, в том числе:

1) отчет о фармакодинамических исследованиях;

2) отчет о фармакокинетических исследованиях;

3) отчет о токсикологических исследованиях.

Правовой основой проведения доклинических исследований являются Федеральный закон № 61-ФЗ, Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н, «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [3, 7, 8].

В отличие от ЛП синтетического происхождения, ЛРП содержат в своем составе сложный комплекс БАВ, что делает невозможным проведение фармакокинетических исследований. В связи с этим в регистрационном досье на ЛРП вместо отчетов по результатам фармакокинетического доклинического исследования обычно заявители представляют обоснование невозможности проведения данного исследования.

В настоящее время доклиническое изучение нового ЛРП включает проведение фармакологических и токсикологических исследований, объем которых определяется прежде всего его происхождением, химическим составом, наличием сведений об эффективности и безопасности применения ЛРС в мировой медицинской практике, видом заявляемой специфической активности.

Обязательным условием при проведении доклинических фармакологических и токсикологических исследований ЛРП является соблюдение всех правил приготовления изучаемого образца готового продукта (настоя или отвара) в соответствии со способом приготовления, который в дальнейшем будет вклю-

чен в инструкцию по медицинскому применению, или в соответствии с общей фармакопейной статьей 1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания [9]. Данное условие позволяет получить образец, в котором содержание БАВ в виде сухого остатка и/или количества экстрактивных (действующих) веществ соответствует норме, регламентируемой нормативно-технической документацией [10].

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проведение доклинических исследований по изучению фармакологической активности ЛП необходимо осуществлять после разработки методов их стандартизации. Фармакологическую активность (общую и специфическую) новых ЛРП изучают в соответствии с действующими методическими рекомендациями для отдельных фармакотерапевтических групп. Исследования проводят на различных видах лабораторных животных с использованием моделей патологических состояний, а также в условиях *in vitro* [6].

Изучение общей фармакологической и специфической активности в полном объеме проводят:

- для новых монокомпонентных ЛРП на основе ранее не зарегистрированных в России видов ЛРС;

- для новых комплексных ЛРП на основе ранее не зарегистрированных в России видов ЛРС.

Изучение фармакологической активности в ограниченном объеме с использованием основных методов, подтверждающих заявляемое фармакологическое действие препарата, проводят:

- для новых композиций, имеющих в своем составе официальные виды ЛРС;

- для ЛРП на основе неофициального ЛРС, но широко используемого в народной медицине или пищевой промышленности;

- для моно- и комплексных зарегистрированных ЛРП, заявляемых по новым показаниям, при новом пути введения, для применения в новых дозировках.

Для ЛРП, содержащих новую, ранее не применявшуюся комбинацию видов ЛРС, необходимо проводить доклиническое исследование, доказывающее оптимальность новой комбинации по сравнению с активностью отдельных компонентов, зарегистрированных ранее в виде монопрепаратов.

При воспроизводстве известных, в том числе зарубежных, ЛРП должна быть документально подтверждена идентичность сырья и лекарственной формы воспроизведенного ЛРП референтному препарату и представлен обзор научных работ, содержащий все аспекты фармакологической активности референтного препарата [11].

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

При оценке безопасности представляемых на регистрацию ЛРП, содержащих неофициальные виды ЛРС или их комбинации, токсиколо-

гическое изучение предусматривает проведение исследований в полном объеме в соответствии с действующим законодательством и методическими рекомендациями. При этом проводится изучение общетоксического действия ЛРП в условиях острых, подострых и хронических экспериментов на различных видах лабораторных животных, а также специфических видов токсичности: возможные мутагенные, алергизирующие, иммунотоксические свойства, канцерогенность, репродуктивная и онтогенетическая токсичность. Для комплексного ЛРП представляются также сведения о токсических свойствах отдельных компонентов (общая и специфическая токсичность входящего в его состав ЛРС) с учетом возможного токсикологического взаимодействия [6].

Для ЛРП на основе неофициального ЛРС, но широко используемого в народной медицине или пищевой промышленности, необходимо:

- изучение общетоксических свойств;
- представление результатов исследований специфической токсичности препарата или сведений и данных об изучении токсичности, опубликованных в специализированных печатных изданиях.

При оценке безопасности ЛРП на основе официальных видов ЛРС допустим ограниченный объем токсикологических исследований при условии, что дозы основных действующих веществ, входящих в состав препаратов, не превышают доз, ранее разрешенных к медицинскому применению, и имеются данные научной литературы об изучении специфических видов токсичности ЛРП. Для таких ЛРП объем необходимых токсикологических исследований включает изучение острой, хронической токсичности, алергизирующих и местнораздражающих свойств; при необходимости — исследование других специфических видов токсичности (при отсутствии информации в научной литературе) и изучение на молодых развивающихся животных (при разработке лекарственных препаратов для детей).

Для ЛРП, содержащих новую, ранее не применявшуюся комбинацию официальных видов ЛРС, необходимый объем токсикологических исследований включает изучение острой, хронической токсичности, алергизирующих и местнораздражающих свойств, репродуктивной токсичности.

Для ЛРП, заявляемых на регистрацию по новым показателям, необходимо представлять анализ результатов ранее проведенных токсикологических исследований при условии отсутствия изменений ранее разрешенного способа применения и режима дозирования. Для ЛРП, заявляемых при новом пути введения, в досье должны быть представлены результаты изучения острой и хронической токсичности, алергизирующего и местнораздражающего действия с учетом нового пути введения препарата. Для ЛРП, заявляемых для применения в новых дозировках, необходимо представить токсикологическое обоснование безопасности применения ЛРП в рекомендуемой дозе, в том числе, при необходимости, результаты дополнительных токсикологических исследований.

Для воспроизведенных ЛРП целесообразно изучение острой и подострой токсичности в сравнении с референтным препаратом, представление сведений и данных об изучении специфической токсичности референтного ЛРП, опубликованных ранее в научной литературе [11].

ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ ВЫПУСКА ПОРОШОК В ФИЛЬТР-ПАКЕТАХ

В настоящее время ЛРП выпускаются в цельном, измельченном виде и в виде порошка в фильтр-пакетах. Преимуществом формы выпуска порошок в фильтр-пакетах является более точное дозирование препарата (одна доза препарата содержится в одном фильтр-пакете), удобство использования (для получения настоя фильтр-пакет заливают необходимым количеством кипятка и настаивают 15–20 минут вместо традиционного достаточно долговременного и трудоемкого приготовления водного извлечения из измельченного сырья на водяной бане).

На качество водных извлечений оказывает влияние ряд факторов, в том числе измельченность сырья, морфологическая группа сырья, его химический состав, соотношение количества сырья и экстрагента, режим настаивания. Для фильтр-пакетов важным фактором является также сорт материала (бумаги), используемого для их производства. В связи с этим исследования по разработке оптимального способа получения водных извлечений из фильтр-пакетов необходимо проводить в каждом конкретном случае индивидуально.

С целью подтверждения эквивалентности содержания количества действующих веществ в водных извлечениях, полученных традиционным способом из измельченного сырья и из порошка в фильтр-пакетах, заявителем при регистрации ЛРП в форме выпуска порошок в фильтр-пакетах должны быть предоставлены результаты сравнительного экспериментального изучения содержания действующих веществ в водных извлечениях, полученных из сырья в этих формах выпуска. Данные исследования должны проводиться только после разработки нормативной документации на препарат в указанной лекарственной форме [12]. Отчет помещается в раздел доклинической документации.

РАЗДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Данный раздел включает в себя отчеты о результатах клинических исследований ЛРП для медицинского применения, в том числе:

- 1) отчеты об исследованиях биодоступности и биоэквивалентности, исследованиях, устанавливающих корреляцию результатов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*;
- 2) отчеты о фармакокинетических исследованиях;
- 3) отчеты о фармакодинамических исследованиях;
- 4) отчеты о клинических исследованиях эффективности и безопасности;
- 5) отчет о пострегистрационном опыте применения (при наличии).

Проведение клинических исследований биоэквивалентности (фармакокинетических исследований) для ЛРП, как было указано выше, невозможно. Для данной группы препаратов могут быть проведены только клинические исследования терапевтической эквивалентности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Правовой основой проведения клинических исследований являются Федеральный закон № 61-ФЗ, Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» и Приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» [3, 13, 14].

Проведение клинических исследований эффективности и безопасности ЛРП возможно после получения разрешения на проведение данного клинического исследования, выдаваемого Минздравом России на основании результатов экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата на основе документов и данных, представляемых в регистрационном досье: результатов доклинического экспериментального изучения, проекта протокола клинического исследования и брошюры исследователя.

Клинические исследования новых моно- или многокомпонентных ЛРП, содержащих неофициальные виды сырья, проводят поэтапно в установленном порядке в соответствии с общими принципами проведения клинических исследований, включая определение переносимости ЛРП на здоровых добровольцах, определение терапевтических доз на ограниченном контингенте пациентов на начальных этапах клинических исследований и клинические исследования на достаточно большом количестве пациентов на конечном этапе перед регистрацией препарата [6].

Для новых ЛРП, представляющих собой композиции из известного растительного сырья, уже применяющегося в медицинской практике, возможно проведение последнего этапа предрегистрационных клинических исследований эффективности и безопасности.

Для воспроизведенных ЛРП, разрешенных к медицинскому применению и находящихся на фармацевтическом рынке в России более 20 лет, клинические исследования эффективности и безопасности не проводятся.

Для доказательства наличия терапевтической эффективности применения заявляемого к регистрации ЛРП оптимальным считается проведение «плацебо-контролируемого» исследования при условии соблюдения этических норм в отношении пациентов контрольной группы. В случае включения исследуемого ЛРП в состав стандартной комплексной терапии при лечении заболевания в качестве контроля для оценки фармакодинамических параметров могут быть использованы стандартная комплексная терапия или плацебо на фоне стандартной терапии.

Обязательно проведение клинических исследований зарегистрированных ЛРП при изменении состава, включая активные компоненты и применение новых, ранее незарегистрированных вспомогательных компонентов; расширение возрастных границ для применения препарата (проводятся клинические исследования в педиатрии); при новом пути введения препарата; при применении ЛРП в новой дозировке. Данные клинические исследования проводятся в рамках II–III или III фазы клинических исследований [6].

Особые требования предъявляются к проведению клинических исследований в педиатрии. Как правило, клинические исследования ЛРП с участием пациентов детского возраста проводят только после получения положительных результатов проведенных клинических исследований эффективности и безопасности ЛРП у взрослых пациентов. При этом планирование и проведение клинического исследования начинают с пациентов старшей возрастной группы. В случае предназначения препарата для применения только у детей проведение клинических исследований начинают с пациентов старшей возрастной группы.

Для зарегистрированных ЛРП проводятся пост-регистрационные клинические исследования. Применение препарата в таких исследованиях проводят в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению (ИМП) данного ЛРП [6].

В соответствии с ч. 9 ст. 18 Федерального закона № 61-ФЗ в отношении ЛРП, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет, допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований ЛРП обзора научных работ о результатах доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований данных ЛРП, в том числе, включая опыт их пост-регистрационного применения [3].

Согласно положениям Приказа Минздрава России от 12 июля 2017 г. № 409н, при государственной регистрации воспроизведенных ЛРП допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтного ЛРП и представление вместо клинических исследований в полном объеме, установленном разделом клинической документации, отчета о результатах клинических исследований терапевтической эквивалентности воспроизведенного ЛРП [15].

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В настоящее время требования к инструкции по медицинскому применению ЛРП регламентированы Приказом Минздрава России от 21 сентября 2016 г. № 724н [16].

Основными отличиями инструкций по медицинскому применению ЛРП являются:

1. В заголовке ИМП на монокомпонентные ЛРП после торгового наименования в скобках указывается его латинское название.

2. Отсутствие международных непатентованных наименований. В обязательном разделе инструкции «Международное непатентованное или группировочное наименование» должно быть указано группировочное наименование ЛРП.

3. Группировочные наименования ЛРП формируются из научных названий производящего лекарственного растения, как правило, из родового и видового названий и указываются на русском языке. При этом если при производстве ЛРП используется только один вид производящего растения, то группировочное наименование (ГН) формируется из родового и видового наименований производящего растения на русском языке в сочетании с названием морфологической группы сырья. Если предусмотрено использование нескольких видов одного и того же рода производящего растения, ГН формируется только из его родового названия и названия морфологической группы сырья. Для многокомпонентных ЛРП группировочное наименование составляется из ГН отдельных компонентов, расположенных по алфавиту, с символом «+» между ними.

4. Для монокомпонентных ЛРП в ИМП должен быть включен раздел «Характеристика», содержащий информацию о химическом составе ЛРС.

5. Сведения по фармакокинетике основных действующих веществ ЛРП указываются только при наличии данной информации. В связи с этим в большинстве ИМП ЛРП отсутствует раздел «Фармакокинетика» или в разделе указано «Данные отсутствуют» с/без обоснования отсутствия сведений по изучению фармакокинетических свойств препарата.

6. В связи с тем что водные извлечения на основе ЛРП готовятся пациентом в домашних условиях, в разделе «Способ применения и дозы» подробно указывается способ приготовления настоя/отвара из ЛРС, с учетом морфологических особенностей ЛРС, его химического состава и формы выпуска (порошок, цельное или измельченное сырье).

7. В разделе «Условия хранения» дополнительно указываются условия хранения приготовленного водного извлечения (настоя/отвара) из ЛРС [16, 17].

ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ, ДОПУСКАЕМЫЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Проведенный анализ поступивших на экспертизу регистрационных досье на ЛРП с учетом особенностей оценки ожидаемой пользы к возможному риску их применения позволил выявить основные ошибки, допускаемые заявителем при формировании регистрационных досье на ЛРП.

1. Доклиническое токсикологическое исследование выполнено не в полном объеме: отсутствуют научные данные по ряду специфических видов токсичности ЛРП, таких как репродуктивная и онтогенетическая токсичность, канцерогенность,

аллергизирующее действие, местнораздражающее действие, иммунотоксичность.

2. В отчетах по доклиническому изучению ЛРП не представлен состав изученного в эксперименте препарата.

3. В брошюре исследователя, проекте протокола клинического исследования и отчете по доклиническому изучению состав препарата изложен в разной редакции, имеет качественные и количественные отличия.

4. В проекте протокола клинического исследования препарата отсутствует статистическое обоснование мощности исследования.

5. В отчетах по клиническому изучению эффективности и безопасности ЛРП отсутствуют фактические данные по результатам исследования заданных протоколом параметров, не указаны методы статистической обработки полученных результатов, отчет носит описательный характер.

6. Обзоры литературы, представленные в досье на ЛРП, разрешенные для медицинского применения в России более 20 лет, подготовлены на основе научно-популярных изданий, а не научной литературы, и/или не содержат фактических научных данных по результатам доклинических и клинических исследований препаратов.

7. Проект инструкции по применению ЛРП не соответствует современным требованиям к оформлению инструкции (название инструкции, наличие необходимых разделов, названия разделов) и содержанию актуальной информации по эффективности и безопасности применения препарата (применение у особых групп пациентов, включая возрастные ограничения, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрационное досье на ЛРП имеет ряд особенностей, обусловленных специфическими характеристиками ЛРС, в том числе: сложный комплекс БАВ, определенная вариабельность химического состава, широкий спектр фармакологической активности, технология получения и значимость стандартизации ЛРП для воспроизводства заявляемых фармакологической эффективности и уровня безопасности.

Объем необходимых доклинических и клинических исследований ЛРП определяется в зависимости от официальной ЛРС, на основе которого они разрабатываются и наличия научных данных, позволяющих наиболее полно оценить фармакотерапевтическую эффективность и безопасность ЛРП.

На основании проведенного анализа поступивших на экспертизу регистрационных досье на ЛРП, особенностей методологических подходов к их изучению и оценке безопасности и эффективности в свете требований действующего российского законодательства выделены основные ошибки в формировании регистрационного досье на ЛРП.

*Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорян ЭР. Методический подход к оптимизации ассортимента лекарственных растительных препаратов, используемых в условиях санаторно-курортного реабилитационного комплекса Кавказских Минеральных Вод: дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск; 2015. [Grigoryan ER. Methodical Approach to Optimization of Assortment of the Medicinal Plant Preparations Used in the Conditions of Sanatorium and Resort Rehabilitation Complex of the Caucasian Mineral Waters. Cand. Pharm. Sci. [dissertation]. Pyatigorsk; 2015 (In Russ.)]
2. Миронов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Корсун ЛВ, Мочикина ОА. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013;(2):52–6. [Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Korsun LV, Mochikina OA. Current Approaches to Standardization of Herbal Substances. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2013;(2):52–6 (In Russ.)]
3. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation, April 12, 2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines» (In Russ.)]
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 558н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов) форм заключений комиссии экспертов». [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, August 24, 2017, No. 558n «On Approval of Rules of Carrying out Examination of Medicines for Medical Use and Features of Examination of Separate Types of Medicinal Preparations for Medical Application (Reference Medicinal Preparations, the Reproduced Medicinal Preparations, Biological Medicinal Preparations, Bioanalogue (Biosimilar) Medicinal Preparations (Bioanalogues), Homeopathic Medicinal Preparations, Medicinal Vegetable Preparations, Combinations of Medicinal Preparations) of forms of the conclusions of the commission of experts» (In Russ.)]
5. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств, разрабатываемых на основе природного сырья. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 829–33. [Guidelines for Preclinical Study of Drugs Derived from Natural Raw Materials. In: Guideline on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Moscow: Grif i K; 2012. P. 829–33 (In Russ.)]
6. Планирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств растительного происхождения. В кн.: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 3. М.: Полиграф-Плюс; 2014. С. 179–216. [Planning Preclinical and Clinical Trials of Drugs of Plant Origin. In: Guideline on Examination of Medicines. V. 3. Moscow: Poligraf-Plus; 2014. P. 179–216 (In Russ.)]
7. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ; 2014. [Interstate Standard GOST 33044–2014. Principles of Good Laboratory Practice. Moscow: Standartinform; 2014 (In Russ.)]
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». [The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, April 1, 2016, No. 199n «On the Approval of the Rules of Good Laboratory Practice» (In Russ.)]
9. Общая фармакопейная статья 1.4.1.0018.15 Настои и отвары. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015. [General Monograph 1.4.1.0018.15 Infusions and Broths. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 2. Moscow; 2015 (In Russ.)] Available from: <http://www.femb.ru/feml>
10. Крепкова ЛВ, Бортникова ВВ, Сокольская ТА. Некоторые аспекты токсикологического изучения лекарственных препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья. Фундаментальные исследования 2013;(9–2):256–8. [Krepkova LV, Bortnikova VV, Sokolskaya TA. Some Aspects of Toxicological Study of Medicinal Preparations Based on Medicinal Plants. Fundamental Research 2013;(9–2):256–8 (In Russ.)]
11. Дополнение № 1. Рекомендуемый объем изучения фармакологической активности и токсикологических свойств лекарственных средств природного происхождения в зависимости от инновационности. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 834–7. [Supplement No. 1. The Recommended Amount of the Study of Pharmacological Activity and Toxicological Properties of Drugs of Natural Origin, Depending on the Innovation. Guidelines on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Moscow: Grif i K; 2012. P. 834–7 (In Russ.)]
12. Дополнение № 2. Особенности доклинического изучения новой лекарственной формы, разрабатываемой из лекарственного растительного сырья, — сырье растительное порошок в фильтр-пакетах. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 838–41. [Supplement No. 2. Features of Preclinical Study of a New Dosage Form, Developed From Medicinal Plant Raw Materials, Raw Vegetable Powder in Filter Bags. Guidelines on Preclinical Evaluation of Medicines. Part 1. Moscow: Grif i K; 2012. P. 838–41 (In Russ.)]
13. ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика. М.: Стандартинформ; 2005. [State Standard R 52379–2005. Good Clinical Practice. Moscow: Standartinform; 2005 (In Russ.)]
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». [The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, April 1, 2016, No. 200n «On Approval of the Rules of Good Clinical Practice» (In Russ.)]
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 июля 2017 г. № 409н «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, July 12, 2017, No. 409n «On Approval of Procedure of Formation of the Registration Dossier of the Medicinal Product and Document Requirements into it Requirements for the Amount of Information Provided as Part of the Registration Dossier, for Certain Types of Medicines for Medical Application and Submission of Documents From which it is Generated the Registration Dossier of the Medicinal Product for Medical Use for its State Registration» (In Russ.)]
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 сентября 2016 г. № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, September 21, 2016, No. 724n «On Approval of Requirements to Instructions for Medical Use of Drugs» (In Russ.)]
17. Лякина МН, Ковалева ЕЛ, Николаева ОБ, Крутикова НМ, Оленина НГ, Колганов ЛА. Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения, рациональность формирования. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016;(3):9–11. [Lyakina MN, Kovaleva EL, Nikolaeva OB, Krutikova NM, Olenina NG, Kolganov LA. Group Names for Herbal Remedies: the Need for Introduction and Rationale for Establishing. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016;(3):9–11 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Оленина Надежда Геннадьевна. Ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

Михеева Наталья Сергеевна. Ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. фарм. наук

Крутикова Наталья Макарьевна. Ведущий эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. биол. наук

Статья поступила 12.10.2017

Принята к печати 14.05.2018

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Nadezhda G. Olenina. Leading Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products

Natalia S. Mikheeva. Leading Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Pharmaceutical Sciences

Natalia M. Krutikova. Leading Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Biological Sciences

Article was received 12 October 2017

Accepted for publication 14 May 2018