

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.322:615.072

Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом

Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, Ю.К. Малкина, М.Н. Лякина, Н.А. Постоюк

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Для профилактики и лечения различных заболеваний, наряду с широким спектром синтетических лекарственных средств, применяются лекарственные средства растительного происхождения. При этом в качестве лекарственных средств растительного происхождения используются не только лекарственные растения и сборы, но и различные галеновые и новогаленовые препараты, индивидуальные биологически активные соединения, выделенные из растений. Рост востребованности лекарственных растительных препаратов, меняющиеся требования регуляторной системы к их эффективности и безопасности при прохождении процедуры регистрации ставят определенные задачи по ее совершенствованию. Проведен обзор данных литературы, посвященных современным требованиям, предъявляемым к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения. Анализ подходов к проведению доклинических и клинических испытаний лекарственных средств растительного происхождения в России и странах мирового сообщества позволил сделать определенные выводы по степени их гармонизации и возможности унификации.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения; лекарственный препарат; безопасность; эффективность; доклинические исследования; клинические исследования; регистрация.

Библиографическое описание: Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Малкина ЮК, Лякина МН, Постоюк НА. Современные подходы к оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в России и за рубежом. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 35–39.

MODERN APPROACHES TO HERBAL PREPARATIONS EFFICACY AND SAFETY ASSESSMENT IN RUSSIA AND ABROAD

E.I. Sakanyan, T.B. Shemeryankina, Yu.K. Malkina, M.N. Lyakina, N.A. Postoyuk
Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: For the purpose of prevention and treatment of various diseases, herbal medicinal products are used along with a wide range of small molecule drugs. Herewith herbal preparations are not only herbs and combined herbal products, but also various galenic and new galenic preparations and individual biologically active compounds derived from plants. The growth of demand for herbal medicinal product, the changing requirements of the regulatory system to their safety and effectiveness during the procedure of registration puts certain tasks to improve this procedure. The article provides an overview of the literature data on contemporary requirements for safety and efficacy assessment of herbal preparations. Analysis of approaches to conducting preclinical and clinical studies of herbal preparations in Russia and the international community led to certain conclusions on the degree of their harmonization and possible unification.

Keywords: herbal preparations; medicinal product; safety; efficacy; preclinical studies; clinical studies; marketing authorization.

Bibliographic description: Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Malkina YuK, Lyakina MN, Postoyuk NA. Modern approaches to herbal preparations efficacy and safety assessment in Russia and abroad. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 35–39.

В современном мире для профилактики и лечения различных заболеваний, наряду с широким спектром синтетических лекарственных средств, применяются лекарственные средства растительного происхождения. В последние десятилетия отмечен рост их использования не только в странах Азии и Африки, где они традиционно применялись в течение многих столетий, но также в Европе, США и других странах мирового сообщества. При этом в качестве лекарственных средств растительного происхождения используются не только лекарственные растения и сборы, но и различные галеновые и новогаленовые препараты, индивидуальные биологически активные соединения, выделенные из растений.

В настоящее время существуют различные подходы к терминологии лекарственных средств растительного происхождения. Следует отметить некоторые различия в самом определении лекарственного растительного пре-

парата, продукта и т.д. с принятыми в Российской Федерации, однако смысл их одинаков.

Популярность лекарственных средств растительного происхождения объясняется, прежде всего, их относительной безопасностью по сравнению с препаратами синтетического или биотехнологического происхождения, однако, несмотря на кажущуюся безвредность применения лекарственных растений и их препаратов, оценка их эффективности и безопасности достаточно актуальна.

В связи с этим, деятельность различных международных и региональных организаций, в том числе ВОЗ, направлена на поддержку безопасных и эффективных лекарственных средств растительного происхождения, предназначенных для использования в национальных системах здравоохранения. Существует ряд опубликованных документов, способствующих развитию соответствующей регуляторной практики. В них рассмотрены общие вопросы, касающиеся выбора исследователь-

ского проекта, основных задач доклинических и клинических исследований, подходов к оценке безопасности и эффективности [1, 2].

Для выбора проекта исследования рекомендовано учитывать основные факторы: потенциальную ценность результатов исследования для улучшения здоровья общества с учетом распространенности болезней и практической возможности использования альтернативного метода лечения (фитотерапии), медицинскую ценность местных растений, промышленные и финансовые аспекты.

Для оценки безопасности лекарственных средств растительного происхождения рекомендовано проводить токсикологические исследования, которые требуются в дополнение к документально зафиксированному опыту использования человеком этих растительных объектов, заключающихся в дополнительных исследованиях общей и острой токсичности. Обычно обязательен тест на мутагенность. Если для препарата предусмотрены новое применение, новая технология получения, новый способ введения или более длительный период назначения, могут быть рекомендованы дополнительные исследования, такие как канцерогенность, тератогенность и репродуктивная токсичность.

Для оценки эффективности лекарственных средств растительного происхождения следует применять соответствующие фармакодинамические и общие фармакологические методы с использованием моделей на животных или биологические исследования, которые тесно соотносятся с заболеванием человека. Следует точно определять или охарактеризовывать фармакологические и клинические эффекты действующих активных веществ и, если известно, их элементы с терапевтической активностью.

Основными задачами клинического исследования лекарственных средств растительного происхождения являются определение безопасности и эффективности традиционно используемых лекарственных средств растительного происхождения, создание новых лекарственных средств растительного происхождения, изучение новых показаний для существующих лекарственных средств растительного происхождения, изменение дозы лекарственного препарата или способа приема. В проведении исследований приветствуется консультирование со специалистами, практикующими традиционную медицину.

Оценка безопасности в клинических исследованиях должна охватывать все соответствующие аспекты оценки безопасности лекарственного средства. При оценке безопасности, как правило, следует принять во внимание документированный опыт, полученный за длительный период использования. Также рекомендовано учитывать тот факт, что в случае использования лекарственных средств растительного происхождения в течение длительного периода есть вероятность возникновения хронического токсикологического риска, который может быть не определен, в связи с чем одна из основных целей исследований 4 фазы – обнаружение крайне редко встречающихся случаев токсичности, не установленных ранее. Новые данные экспериментов требуют пересмотра оценки соотношения польза/риск.

Также отмечен ряд сложностей, связанных с контролем безопасности растительных лекарственных препаратов: ошибочное использование вредных растений, фальсификация, загрязненность токсическими или вредны-

ми веществами, передозировка, неправильное применение, использование лекарственных средств растительного происхождения одновременно с другими фармакотерапевтическими средствами.

Отмечено, что условия и методы изучения, оценка безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения более сложны, чем для «стандартных» (общепринятых) фармацевтических препаратов. Одно лекарственное растение может содержать сотни природных компонентов, комбинированное лекарственное средство растительного происхождения может превышать это количество в несколько раз. Если из лекарственного растения будет выделено каждое действующее вещество, то значительно возрастет потребность в необходимом времени и ресурсах для изучения каждого из них.

В случае традиционного использования лекарственных средств растительного происхождения, трактаты традиционных медицинских систем, такие как классические тексты Аюрведы, традиционной китайской медицины, Унани, Сидха и опыт их использования могут служить доказательством эффективности.

В странах Европейского Союза нормативно-правовое регулирование осуществляется на основании Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС и дополняющей ее Директивы Совета ЕС 2004/24/ЕС и сопутствующих руководств.

В апреле 2011 г завершился переходный период, установленный Директивой 2004/24/ЕС. Эта директива предусматривает новые требования к регистрации лекарственных средств растительного происхождения и гармонизирует процесс лицензирования, информирования и обеспечение безопасности по лекарственному растительному сырью и препаратам в Европейском Союзе [3, 4].

В настоящее время по законодательству ЕС лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья должны находиться в пределах одной из следующих категорий [5].

1. Традиционные лекарственные средства растительного происхождения, которые находятся в медицинском применении более чем 30 лет, имеют доказанную безвредность в заданных условиях использования, и их фармакологическое действие или эффективность достоверны на основании длительного применения и опыта. Данная категория, как правило, имеет достаточные данные по безопасности и убедительной эффективности, в связи с чем проведение доклинических исследований не требуется.

2. Лекарственные средства растительного происхождения с признанным использованием, которые имеют признанную эффективность и допустимый уровень безопасности и разрешены в течение более чем 10 лет в стране ЕС, что подтверждается научной литературой.

3. Другие лекарственные средства растительного происхождения, которые не попадают под эти две категории. Для них необходимо получение данных о безопасности и эффективности от компании или комбинации собственных исследований и библиографических данных.

Руководящие документы в отношении эффективности и безопасности в целом придерживаются основных принципов, регламентированных ВОЗ.

На основании существующих законодательных документов, результаты доклинических испытаний и клинических исследований не требуются для лекарственных

средств из растительного сырья с признанным опытом использования, они заменяются соответствующими научными данными, доказывающими общепризнанную эффективность и достаточный уровень безопасности. Как правило, документальный опыт является основой доклинической оценки традиционных и признанных лекарственных средств из растительного сырья. Во всех случаях, когда опубликованные данные недостаточны, необходимо проведение дополнительных испытаний, в неясных или сомнительных случаях требуются повторные испытания.

В отношении исследований токсичности, при наличии достаточных данных испытаний на людях, не требуется проведение исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, иммунотоксичности, а также испытаний местной переносимости традиционных и признанных лекарственных средств растительного происхождения.

Фармакологические испытания обычно не требуются, но при возможном фармакокинетическом взаимодействии с другими лекарственными средствами должна быть рассмотрена возможность исследования фармакокинетического взаимодействия в условиях *in vitro*.

Репродуктивные токсикологические исследования фертильности необходимы в случаях, когда средство показано к применению при беременности или имеются данные о гормоноподобном действии или о традиционном применении для регулирования фертильности. Испытания репродуктивной токсичности на животных не являются необходимыми, оценка результатов изучения научной литературы и постмаркетингового опыта не указывает на наличие репродуктивной токсичности и лекарственное средство не подразумевает применение в период беременности и лактации, представлены результаты исследований у беременных женщин и новорожденных, лекарственное средство не применяется у женщин с репродуктивным потенциалом [6].

Исследования генотоксичности рекомендовано начинать с испытаний *in vitro* и при положительных результатах — проводить исследованиями *in vivo*. Результаты, не выявляющие генотоксичность одного специфического химического класса, могут распространяться на другие лекарственные препараты из растительного сырья без необходимости дальнейших испытаний.

При подозрении наличия канцерогенного потенциала проводятся исследования канцерогенности с оценкой причин возможных канцерогенных эффектов, включая следующие аспекты: связь с исследованиями генотоксичности и возможность уточнения в дальнейших исследованиях генотоксичности *in vivo*, возможность эпигенетического механизма, объем и качество имеющихся научных данных для положительной оценки соотношения польза/риск.

Токсикокинетические данные необходимы для исследований новых лекарственных средств растительного происхождения.

Для признанных лекарственных средств растительного происхождения в фиксированных комбинациях оцениваются данные по отдельным компонентам, такие как улучшение соотношения польза/риск вследствие усиления или потенцирования терапевтической активности действующих веществ с высоким уровнем эффективности и лучшим профилем безопасности в комбинации, или более высокий уровень эффективности по сравнению с применением только одной субстан-

ции и сокращение терапии (например, сокращение дозировки). Также оцениваются потенциальные недостатки, такие как увеличение различных побочных реакций, специфичных для каждого биологически активного вещества, значительное различие в продолжительности действия этих веществ, возможность фармакодинамического взаимодействия между биологически активными веществами [7].

Согласно положениям Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», *безопасность лекарственного средства* определена как характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью, а *эффективность лекарственного препарата* — как характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности. В целях получения доказательств безопасности и эффективности лекарственного средства проводят его доклиническое и клиническое исследование.

В Российской Федерации доклинические испытания лекарственных средств растительного происхождения проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств [8] и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9], в которых детально описаны объем требований к документации и комплекс процедур, гарантирующих всестороннее изучение нового лекарственного средства природного происхождения в соответствии с современными требованиями, сопоставимыми с мировым уровнем.

Так, аналогично международной практике, закреплена возможность медицинского применения без проведения доклинических и клинических испытаний для традиционных препаратов, которые не содержат токсичных ингредиентов в опасных дозах и хорошо изученного и официального растительного сырья или сборов, которые не содержат биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия.

Не являются необходимыми доклинические исследования для хорошо изученного и официального растительного сырья или растительного сбора в соответствующих дозах и по соответствующим показаниям, несмотря на наличие в его составе биологически активных соединений с высокой вероятностью развития токсического действия; для традиционного препарата, широко применяемого в традиционной медицинской практике и содержащего неофициальные в Российской Федерации растительные объекты, в том числе в токсичных дозах; для сбора, содержащего в своем составе лекарственное растительное сырье, разрешенное к применению в качестве лекарственного средства из «Списка лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев», в дозах, не превышающих безопасные (например, трава ландыша, листья ландыша, цветки ландыша, листья красавки, трава донника аптечного).

В остальных случаях объем доклинических испытаний зависит от дозы токсичного ингредиента и харак-

тера проявляемого им фармакологического действия или наличия нового биологически активного соединения, входящего в официальное или неофициальное лекарственное растительное сырье монокомпонентного или комплексного лекарственного средства растительного происхождения. В Российской Федерации испытания могут включать в себя изучение общей и специфической фармакологической активности лекарственного растительного сырья и препаратов, изучение острой, подострой, субхронической и хронической токсичности, специфических видов возможного токсического действия (канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие, эмбриотоксичность, алергизирующие и местнораздражающие свойства и др.), а также экспериментальное изучение схем лечения, связанных с передозировкой, отравлениями и наличием сведений о влиянии на иммунную систему. К примеру, изучение фармакологической активности в полном объеме проводят для новых оригинальных монокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения на основе нового биологически активного соединения, выделенного из разрешенных видов лекарственного растительного сырья или на основе нового (неофициального в Российской Федерации) вида лекарственного растительного сырья, а также для новых комплексных лекарственных средств растительного происхождения, имеющих в своем составе неофициальные виды лекарственного растительного сырья или полученные на их основе субстанции. Фармакокинетические исследования проводят для новых лекарственных средств растительного происхождения, представляющих собой индивидуальное биологически активное соединение.

В настоящее время продолжен поиск подходов в отношении особенностей доклинического изучения лекарственных средств растительного происхождения. Так, в литературе принято выделять группы лекарственных растительных препаратов в зависимости от содержащихся в них биологически активных веществ: лекарственные растительные препараты, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества, и лекарственные растительные препараты на основе растений, не содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Они имеют ряд особенностей в отношении состава, фармакокинетических параметров, спектра лечебных эффектов, диапазона доз, прогнозируемых побочных эффектов [10]. Также предложено классифицировать средства растительного происхождения по разнообразию и степени выраженности лечебных и побочных эффектов.

В случаях изучения лекарственного растительного сырья, реализуемого в виде измельченного сырья в пачках или фильтр-пакетах, объем доклинических токсикологических исследований определяется сведениями о безопасности применения данного растительного сырья в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы), химическим составом, регистрацией в зарубежных странах, наличием в фармакопеях [11].

Клинические испытания препаратов растительного происхождения в Российской Федерации проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических

лекарственных средств [8] и Руководству по проведению клинических исследований лекарственных средств [12], с учетом основополагающих этических принципов Хельсинской Декларации, Правил GCP и действующими нормативными требованиями, на основании проведенных ранее доклинических исследований.

В целом подходы к изучению клинической эффективности и безопасности не отличаются от таковых для синтетических лекарственных средств. Оценка эффективности осуществляется на основании выбранных показателей эффективности и критериев ее оценки, включающих клиническую и лабораторно-инструментальную оценку. Для оценки безопасности используются непредвиденные и ожидаемые нежелательные явления/реакции.

Согласно методическим указаниям, могут быть разрешены к медицинскому применению без клинических испытаний: лекарственные растительные препараты, которые традиционно использовались в одной или нескольких странах мира и не содержат токсичных биологически активных веществ; зарубежные препараты растительного происхождения, содержащие только официальные компоненты и предлагаемые по соответствующим показаниям; отечественные препараты, в которых растительное сырье или растительный сбор не содержит биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия, хорошо изучены и официальные в Северной Америке или Европе; растительные сборы из разрешенного к применению в качестве лекарственного средства лекарственного растительного сырья по соответствующим показаниям.

Проведение клинических испытаний является обязательным для любых препаратов в лекарственных формах для парентерального применения, препаратов с неофициальными в Российской Федерации компонентами или содержащими биологически активные вещества с высокой и средней вероятностью развития токсического действия, препаратов в новых лекарственных формах или по новым показаниям, отечественных препаратов в виде сборов из лекарственного растительного сырья, относящегося к «Списку лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев».

Таким образом, существует определенная регуляторная практика в отношении оценки безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения. Исследователи растительных лекарственных средств придерживаются основных принципов, используемых для оценки синтетических лекарственных препаратов. Требования и подходы к изучению и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в Российской Федерации закреплены в соответствующих руководствах и гармонизированы с международной практикой. Ведется непрерывная работа, направленная на продолжение гармонизации отечественных законодательных требований с международной практикой и в первую очередь – с Европейским Союзом. В частности, предложено внести изменение в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» по проведению регистрации и экспертизы определенных категорий лекарственных растительных препаратов в упрощенном порядке.

ЛИТЕРАТУРА

1. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/>.
2. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila: WHO Regional office for the Western Pacific; 1993. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611103.pdf>.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use with amendments. Official Journal L-311, 28.11.2004; 67-128.
4. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-136, 30.04.2004; 85-90.
5. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp.
6. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. London, 7 September 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf.
7. Guideline on clinical assessment of fixed combination of herbal substances/ herbal preparations. London, 11 January 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/166326/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003645.pdf.
8. Методические указания о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств. Министерство здравоохранения и медицинской промышленности РФ, Управление государственного контроля качества лекарственных средств и медицинской техники. М.; 1994.
9. Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К; 2012.
10. Лесювская ЕЕ, Верстакова ОЛ, Арзамасцев ЕВ, Пасхина ОЕ и др. Критерии оценки эффективности и безопасности препаратов растительного происхождения на этапе доклинических испытаний и предрегистрационной фармакотоксикологической экспертизы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2007; (4): 77-83.
11. 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. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001465.
12. Хабриев РУ, ред. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: Медицина; 2005.

ОБ АВТОРАХ:

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

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, д-р фарм. наук.

Шемерянкина Татьяна Борисовна. Начальник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.

Малкина Юлия Константиновна. Младший научный сотрудник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа.

Лякина Марина Николаевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 3, д-р фарм. наук.

Постюк Наталья Александровна. Старший научный сотрудник отдела государственной фармакопей и фармакопейного анализа, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Малкина Юлия Константиновна; Malkina@exrmed.ru

Статья поступила 10.10.2014 г.

REFERENCES

1. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva: WHO; 2000. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/>.
2. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines. Manila: WHO Regional office for the Western Pacific; 1993. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/wpro/-1993/9290611103.pdf>.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community Code relating to Medicinal Products for Human Use with amendments. Official Journal L-311, 28.11.2004; 67-128.
4. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-136, 30.04.2004; 85-90.
5. European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp.
6. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations. London, 7 September 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf.
7. Guideline on clinical assessment of fixed combination of herbal substances/ herbal preparations. London, 11 January 2006. Doc. Ref. EMEA/HMPC/166326/2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003645.pdf.
8. Methodical instructions on the procedure for pre-clinical and clinical study of drugs of natural origin and homeopathic medicines. Ministry of Health and Medical Industry of the Russian Federation, Office of the State quality control of medicines and medical equipment. Moscow; 1994.
9. Mironov AN, ed. Guidelines for pre-clinical trials of drugs. Part I. Moscow: Grif i K; 2012.
10. Lesiovskaya EE, Verstakova OL, Arzamastsev EV, Paskhina OE, et al. Criteria for assessing the efficacy and safety of herbal drugs on the stage of pre-clinical trials and pre-registration pharmacotoxicological examination. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya 2007; (4): 77-83.
11. Krepkova LV, Bortnikova, Sokolskaya TA. Some aspects of the toxicological study of drugs based on medicinal plants. Fundamentalnye issledovaniya 2013; 9(2): 256-8. Available from: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10001465.
12. Habriev RU, ed. Guidelines for clinical trials of new drugs. Moscow: Meditsina; 2005.

AUTHORS:

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

Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Shemeryankina TB. Head of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Malkina YK. Junior researcher of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis.

Lyakina MN. Deputy head of Expertise office of medicines № 3. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Postoyuk NA. Senior researcher of the Department of State Pharmacopoeia and pharmacopoeia analysis. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 30.10.2014 г.