

Обоснование безопасности гомеопатических лекарственных средств в регистрационном досье

*Р. Д. Сюбаев, Г. Н. Енгальчева, Д. В. Горячев

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

Резюме. Регуляторные подходы к оценке безопасности гомеопатических препаратов в Российской Федерации и за рубежом формируются в соответствии с нормативно-правовыми актами, национальными и международными правилами и методическими рекомендациями. Для обоснования безопасности гомеопатических лекарственных препаратов особое значение имеет использование данных научной литературы. Цель работы: анализ требований и порядка представления в регистрационном досье обоснования безопасности гомеопатических лекарственных средств на основании данных научной литературы в соответствии с документами Евразийского экономического союза и Европейского союза. В соответствии с существующими в Российской Федерации и за рубежом регуляторными подходами при регистрации гомеопатических препаратов, имеющих подтвержденный многолетний опыт применения, а также по упрощенному досье без показаний к применению, их безопасность может быть подтверждена данными научной литературы об использовании в гомеопатии и обоснованием выбора дозировок гомеопатических субстанций. При этом не требуется предоставления результатов собственных доклинических или клинических исследований препарата. Такой подход отражает специфические особенности группы гомеопатических лекарственных средств. Показано, что объективным критерием безопасности гомеопатических лекарственных средств является оценка дозы действующих веществ с учетом первого безопасного разведения гомеопатических субстанций. Формальное обоснование безопасности с использованием данных о регистрации аналогичных препаратов или косвенных сведений о применении данных фармацевтических субстанций в гомеопатии допускается, однако может оказаться недостаточным. Полнота и документированность данных научной литературы являются основными критериями корректности обоснования безопасности гомеопатических лекарственных средств.

Ключевые слова: гомеопатические лекарственные средства; обоснование безопасности; данные научной литературы; первое безопасное разведение

Для цитирования: Сюбаев РД, Енгальчева ГН, Горячев ДВ. Обоснование безопасности гомеопатических лекарственных средств в регистрационном досье. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):200–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-200-215>

***Контактное лицо:** Сюбаев Рашид Даутович; Subaev@expmed.ru

Justification of Safety of Homeopathic Medicines in a Registration Dossier

*R. D. Subaev, G. N. Engalicheva, D. V. Goryachev

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

Abstract. Regulatory approaches to assessing the safety of homeopathic medicines in the Russian Federation and abroad are formed in accordance with regulatory acts, national and international rules and guidelines. Scientific literature is particularly important for justification of safety of homeopathic medicines. The purpose of this study was to determine the requirements and procedure for presenting justification of homeopathic medicines safety in the registration dossier in accordance with the documents of the Eurasian Economic Union and the European Union. According to the current Russian and foreign regulatory approaches the safety may be justified by scientific literature data on homeopathic use and by substantiation of the dosage in the case of medicines that have long experience of safe use and those that are authorized under a simplified procedure based on a dossier with a product instruction that does not establish indications for use. In both cases, there is no need to provide the results of preclinical or clinical studies of the drug. This approach reflects specific features of homeopathic medicines. An objective criterion of the safety of homeopathic medicines is the assessment of the dosage of active substances, taking into account the «first safe dilution» of homeopathic substances. A formal safety justification using registration data for similar drugs or additional information on the

use of these pharmaceutical substances in homeopathy is also possible, but may be insufficient. The completeness and proper documentation of bibliographic data are the main criteria for an appropriate rationale for the safety of homeopathic products.

Key words: homeopathic medicines; safety justification; bibliographic data; first safe dilution

For citation: Subaev RD, Engalycheva GN, Goryachev DV. Justification of safety of homeopathic medicines in a registration dossier. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):200–215. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-200-215>

*Corresponding author: Rashid D. Subaev; Subaev@expmed.ru

В документах, регламентирующих процедуру регистрации лекарственных средств (ЛС) в России и за рубежом, предусмотрены различные требования к объему предоставляемой информации о качестве, эффективности и безопасности отдельных групп препаратов с учетом их специфических особенностей. В соответствии с Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и правилами проведения экспертизы лекарственных средств (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 558н)¹ в Российской Федерации законодательно определена возможность регистрации гомеопатических лекарственных препаратов (ГомЛП) без представления в регистрационном досье результатов собственных исследований. По аналогии с регистрационными требованиями Европейского Союза² (ЕС), в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) используется подход³, допускающий косвенное подтверждение эффективности и безопасности ГомЛП. При этом документы ЕС и ЕАЭС конкретизируют регистрационную процедуру и требования к оформлению полного или упрощенного регистрационного досье на ГомЛП в формате общего технического документа (ОТД). В процессе регистрационной экспертизы в ЕС применяют критерии и методические рекомендации, детально разработанные Рабочей группой по гомеопатиче-

ским лекарственным средствам Ассоциации руководителей национальных регуляторных агентств ЕС (Homeopathic Medicinal Products Working Group of the Heads of Medicines Agencies, НМА/НМРПГ), которые представляют собой научно обоснованную систему доклинической оценки качества и безопасности ГомЛП⁴. Вместе с тем, в Российской Федерации и ЕАЭС отсутствует специализированная методическая база регистрационной экспертизы ГомЛП. В настоящее время на основе указанных рекомендаций в ЕАЭС разрабатываются документы, регламентирующие содержание и форму регистрационного досье на ГомЛП, в том числе проект «Рекомендаций по представлению полного и упрощенного регистрационного досье в формате общего технического документа на гомеопатические лекарственные средства, включая правила по подтверждению применения субстанций в гомеопатии, расчету первого безопасного разведения».

Принципиальное сходство регуляторных подходов к регистрации ГомЛП в Российской Федерации, ЕС и ЕАЭС обуславливает необходимость унификации критериев экспертизы и применения общей научно обоснованной методической базы для оценки безопасности ГомЛП.

Цель работы — анализ требований и порядка представления в регистрационном досье обоснования безопасности гомеопатических лекарственных

¹ Приказ Министерства здравоохранения 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».

² 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. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁴ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). April 2016.

Assessment report template first safe dilution. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

Structure of the list of first safe dilutions. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

Consolidated list of first safe dilutions (FSD) LIST 1-4. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). November 2018.

Consolidated list of stocks for which homeopathic use is justified. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2018.

средств на основании данных научной литературы в соответствии с документами ЕАЭС и ЕС.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В Российской Федерации при регистрации ГомЛП так же, как и при регистрации аллопатических препаратов, проводится экспертиза их качества, эффективности и безопасности. Особенности регистрации ГомЛП обусловлены специфическими фармацевтическими и терапевтическими свойствами данной группы ЛС. Гомеопатический метод лечения является альтернативным по отношению к конвенциональной (аллопатической) фармакотерапии. Наиболее значимой особенностью ГомЛП является использование низких (гомеопатических) доз и концентраций действующих веществ. Технология изготовления ГомЛП предполагает применение гомеопатических разведений, соответствующих концентрациям материального (до $1:10^{24}$) и нематериального диапазона (ниже $1:10^{24}$). По этой причине безопасность ГомЛП оценивается опосредованно, как правило, по показателям качества субстанции и значению степени разведения, достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность препарата (первое безопасное разведение, ПБР).

В связи с этим для оценки безопасности ГомЛП особое значение имеют подтверждение применения субстанции в гомеопатии и определение ПБР гомеопатической субстанции.

Анализ данных научных публикаций свидетельствует о том, что в настоящее время существует дефицит доказательной базы эффективности и безопасности ГомЛП, и это вызывает научные и общественные дискуссии как в России, так и за рубежом. Показательным в этом отношении является постановление Научного консультативного совета европейских академий наук (European Academies Science Advisory Council, EASAC), опубликованное в 2017 г., в котором подчеркивается необходимость предъявления высоких требований к подтверждению эффективности и безопасности ГомЛП⁵. Публикации в специальной гомеопатической литературе содержат сведения о результатах новых исследований по выяснению механизма биологического действия ГомЛП, их клинического применения по различным показаниям, а также экономической эффективности [1–4]. Это указывает на развитие гомеопатии как самостоятельного направления современной медицины и на необходимость совершенствования регуляторных и методических подходов для адекватной оценки терапевтической эффективности и безопасности ГомЛП.

Приемлемость обоснования эффективности и безопасности ГомЛП с помощью косвенных данных отчасти обусловлена незначительным риском токсического действия препаратов, содержащих заведомо безопасные гомеопатические разведения субстанций, а также умеренно выраженной или сравнимой с плацебо эффективностью, что нередко затрудняет или делает невозможной однозначную интерпретацию результатов клинических исследований [5–11].

Специфический характер технологии производства и особенности применения ГомЛП определяют принципиальное значение достоверности данных, подтверждающих их безопасность. Необходимо учитывать, что экспертная оценка безопасности ЛС имеет относительный характер, так как зависит от соотношения ожидаемой пользы и возможного риска. Баланс польза/риск, как правило, обеспечивается пропорциональностью этих характеристик. Так, высокому уровню ожидаемой пользы может соответствовать весьма высокий уровень допустимого риска. Подобный баланс свойственен, например, препаратам, применяемым по жизненным показаниям или для лечения онкологических заболеваний. Напротив, у препаратов, используемых в основном для вспомогательной терапии, как и у ГомЛП, фармакологическая активность не является критичным фактором, поэтому относительно невысокий уровень баланса польза/риск для таких препаратов предполагает недопустимость существенного риска. В связи с этим достоверность обоснования безопасности ГомЛП имеет первостепенное значение, особенно для препаратов, приготовленных с использованием высокоактивных или токсичных гомеопатических субстанций.

В соответствии с Правилами проведения экспертизы лекарственных средств (приказ Минздрава России от 24 августа 2017 г. № 558н) «экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения гомеопатических лекарственных препаратов для медицинского применения проводится с учетом отсутствия необходимости представления разработчиками лекарственных средств информации о проведенных фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях таких лекарственных препаратов. Эффективность и (или) безопасность гомеопатического лекарственного препарата могут быть подтверждены данными по применению гомеопатического лекарственного препарата того же состава либо обзором научных данных об эффективности и безопасности фармацевтических субстанций, входящих в состав гомеопатического лекарственного препарата, в том числе произведенных в соответствии

⁵ Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU. EASAC; 2017. https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/EASAC_Homeopathy_statement_web_final.pdf

с требованиями фармакопеи страны производителя такого лекарственного препарата».

Аналогичный подход предусмотрен Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее — Правила ЕАЭС), утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии⁶ в отношении ГомЛП, имеющих многолетний опыт применения и включенных в гомеопатические фармакопеи. Для таких ГомЛП предоставляется обзор данных научной литературы об их эффективности и безопасности в заявляемой области применения (раздел 14.3 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС).

Правилами ЕАЭС предусматривается также возможность регистрации ГомЛП с предоставлением упрощенного досье для препаратов, которые выводятся на рынок без закрепленных в инструкции показаний к применению и в лекарственной форме и дозе, не представляющих риска для пациента. При этом упрощенное регистрационное досье должно содержать данные литературы, которые обосновывают применение субстанции препарата в гомеопатии и подтверждают ее качество и безопасность (раздел 14.4 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС). В то же время к ГомЛП, выводимым на рынок с одобренными показаниями к применению или в лекарственной форме, которая может представлять риски, требующие баланса с желаемым терапевтическим эффектом (например, для инъекционных препаратов), упрощенная процедура не применяется.

Регистрация с предоставлением упрощенного досье предусматривает соблюдение определенных условий, обеспечивающих безопасность ГомЛП (раздел 14.4 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС):

- препарат предназначен для приема внутрь или наружного, местного, ингаляционного применения;

- на упаковке препарата, в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) или инструкции по медицинскому применению не приведено конкретное терапевтическое показание к применению;

- степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность препарата. В частности, ГомЛП считается безопасным, если содержит не более 1/10 000 частей гомеопатической субстанции (настойки матричной гомеопатической) или не более 1/100 минимальной терапевтической дозы рецептурного аллопатического ЛС.

При соблюдении указанных условий следует учитывать, что достаточная степень разведения, гарантирующая безопасность препарата, соответ-

ствует ПБР конкретной гомеопатической субстанции, то есть может быть выше 1/10 000. Критерий безопасности 1/100 минимальной терапевтической дозы применим к ЛС, которые не обладают генотоксическими, канцерогенными и тератогенными свойствами. Доказательства терапевтической эффективности для таких ГомЛП не требуется.

В Правилах ЕАЭС подчеркивается, что отсутствие любой информации необходимо обосновать. Например, следует обосновать, как может быть подтвержден допустимый уровень безопасности при отсутствии некоторых исследований (раздел 14.2 части III приложения № 1 к Правилам ЕАЭС).

Таким образом, регистрация и экспертиза ГомЛП имеют следующие особенности.

1. Возможность обоснования безопасности на основании данных научной литературы для препаратов, имеющих многолетний опыт применения, или для препаратов без закрепленных в инструкции по медицинскому применению терапевтических показаний, проходящих процедуру регистрации с предоставлением упрощенного досье. В обоих случаях результаты собственных доклинических или клинических исследований ГомЛП не требуются. Обоснование безопасности включает:

- а) подтверждение применения препарата/субстанции в гомеопатии (монография в гомеопатической фармакопее, описание в Материя Медика, регистрация аналога, другие данные литературы);

- б) обоснование выбора дозировок гомеопатических субстанций (опыт применения в гомеопатии, определение ПБР).

2. Возможность косвенной оценки безопасности ГомЛП по ПБР гомеопатической субстанции позволяет оценивать безопасность однокомпонентных и комбинированных препаратов (в том числе новых комбинаций), содержащих гомеопатические субстанции с установленными токсикологическими характеристиками.

3. Гарантированная безопасность ГомЛП, содержащих разведения гомеопатических субстанций от D24 (C12) и выше, позволяет не проводить доклинические токсикологические исследования любых субстанций, в том числе не имеющих установленных токсикологических характеристик.

ДАННЫЕ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ В РЕГИСТРАЦИОННОМ ДОСЬЕ НА ГОМЕОПАТИЧЕСКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Обоснование безопасности и эффективности ГомЛП по данным научной литературы, как правило, используется для препаратов, имеющих многолетний опыт применения в гомеопатии

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

и включенных в гомеопатические фармакопей. Особенностью регуляторного подхода ЕС и ЕАЭС является применение двух вариантов регистрации ГомЛП: регистрация без определенных показаний к медицинскому применению и регистрация по конкретным показаниям, указанным в инструкции. В первом случае формируется упрощенное регистрационное досье, содержащее подтверждение применения препарата в гомеопатии (ссылки на монографию в гомеопатической фармакопее, Материю Медика, научные публикации), которое одновременно является косвенным подтверждением его безопасности, и фактические данные, подтверждающие фармацевтическое качество препарата (модули 1, 2, 3 регистрационного досье в формате ОТД⁷). В упрощенном досье приводится обоснование безопасности препарата (в том числе обоснование качественного и количественного состава, используемых разведений субстанции, их дозировки, способа применения); при этом не требуется представлять результаты доклинических и клинических исследований эффективности (модули 4, 5). Во втором случае оформляется полное регистрационное досье, содержащее все модули (1–5), включающие оценку качества, результаты доклинических и клинических исследований безопасности и эффективности препарата. В обоих случаях приводится подробное обоснование безопасности препарата на основании данных научной литературы, которое заменяет экспериментальную и клиническую оценку эффективности и безопасности препаратов.

Возможность не предоставлять результаты собственных исследований при регистрации ГомЛП с использованием упрощенного досье и при регистрации препаратов, имеющих многолетний опыт применения, обуславливает жесткие экспертные требования к качеству предоставляемых данных научной литературы. Полнота и документированность сведений (ссылки на базы данных, публикации в научной литературе, отписки статей, подробные протоколы исследований и результаты исследований) являются основными критериями корректности представленного обоснования.

В соответствии с Правилами ЕАЭС⁸ обоснование безопасности ГомЛП в регистрационном досье включается в модуль 2 «Резюме общего технического документа» — в общее резюме по качеству (раздел 2.3), обзор доклинических данных (раздел 2.4), обзор клинических данных (раздел 2.5), резюме токсикологических данных в текстовом

формате (раздел 2.6.5) и резюме по клинической безопасности (раздел 2.7.4). Отчеты (при наличии) и копии документов могут быть размещены также в соответствующих разделах модуля 3 «Качество», модуля 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и модуля 5 «Отчеты о клинических исследованиях». Копии использованных источников литературы представляются в разделах 2.7.5, 3.3, 4.3, 5.4.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Основной токсикологической характеристикой гомеопатических субстанций является показатель ПБР, который используется для оценки безопасности ГомЛП. Оптимальным вариантом обоснования безопасности ГомЛП является определение ПБР по результатам полноценного изучения токсических свойств гомеопатической субстанции, поскольку в этом случае устанавливается максимально возможный диапазон безопасных концентраций (гомеопатических разведений) субстанции. Вместе с тем алгоритм определения ПБР предполагает возможность определения безопасного разведения и при отсутствии достаточных токсикологических данных, если их отсутствие компенсируется применением высоких гомеопатических разведений — от D24 (C12) и выше. Подробные методические рекомендации по оценке ПБР и подтверждению использования фармацевтических субстанций в гомеопатии с помощью данных научной литературы, как было указано выше, разработаны в Европейском союзе НМА/НМРВГ. Методика определения ПБР включает выбор соответствующего критерия безопасности препарата с учетом происхождения субстанции, наличия достаточных сведений о ее химическом составе и токсических свойствах (рис. 1).

Согласно алгоритму оценки ПБР (рис. 1) гомеопатическое разведение субстанции от D24 (C12) и выше обеспечивает практически абсолютную ее безопасность; для большинства субстанций разведение от D9 (соответствующее ТТС) и выше гарантирует отсутствие мутагенного действия (за исключением отдельных групп высокотоксичных веществ). Условно безопасными субстанциями являются пищевые вещества, малотоксичные субстанции в разведениях от D4 и выше, рецептурные аллопатические ЛС в разведениях, соответствующих 1/100 от их минимальных терапевтических доз.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (ред. от 14 июня 2018 г.) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 4 «Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД)».

⁸ Там же.

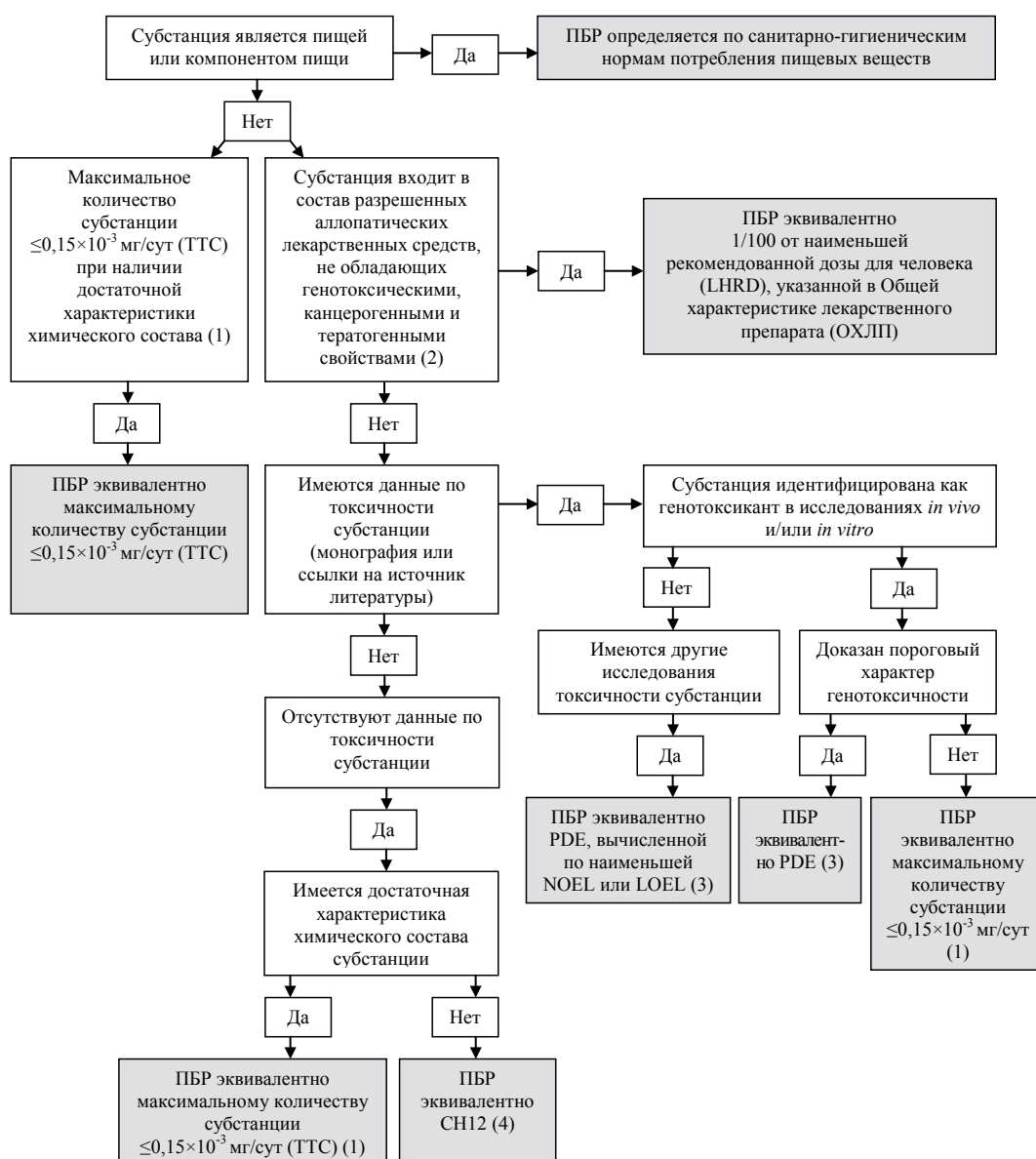


Рис. 1. Схема принятия решений по выбору критерия для определения первого безопасного разведения (ПБР)⁹. ТТС — порог токсикологического значения; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека; NOEL — нетоксические дозы; LOEL — минимальные токсические дозы; PDE — допустимая суточная экспозиция.

(1) Исключая афлотоксины, нитрозо- и азокси-соединения, тяжелые металлы, полигалогенизированные дибензодиоксин, дибензофуран или бифенил, из растительных препаратов — все виды рода *Aristolochia*.

(2) Включая разрешенные и зарегистрированные лекарственные растительные препараты.

(3) PDE вычисляются по методу, описанному в ICH Q3C (R6)¹⁰.

(4) При наличии обоснования возможно использование более низкого разведения.

Серым цветом выделены принятые решения (критерии для расчета ПБР).

Fig. 1. Decision tree on the criteria for the establishment of a first safe dilution (FSD)⁹. TTC — threshold of toxicological concern; LHRD — lowest human recommended dose; NOEL — no observable effect level; LOEL — lowest observable effect level; PDE — permitted daily exposure.

(1) Excluding aflatoxins, nitroso- and azoxycompounds, heavy metals, polyhalogenated dibenzodioxin, dibenzofuran or biphenyl, from herbal drugs — all species of *Aristolochia* genus.

(2) Including authorized and registered herbal drugs.

(3) PDEs are calculated according to the method described by ICH Q3C (R6)¹⁰.

(4) If justified, a lower dilution is possible.

Decisions made are highlighted in gray (criteria for calculating FSD).

⁹ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

¹⁰ ICH harmonized guideline Q3C (R6) Impurities: guideline for residual solvents. October 2019. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

Для определения ПБР используют токсикологические и другие параметры, характеризующие безопасный уровень длительного воздействия вещества на организм человека, такие как:

- допустимая суточная экспозиция (permitted daily exposure, PDE), рассчитываемая по результатам доклинических токсикологических исследований;
- порог токсикологического значения (threshold of toxicological concern, TTC) для потенциально генотоксических субстанций — 0,15 мкг/сут;
- 1/100 доля от наименьшей рекомендуемой дозы, применяемой у человека (lowest human recommended dose, LHRD) для аллопатических ЛС, не обладающих мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами.

Для веществ, употребляемых человеком в качестве компонентов пищи, показатели безопасности определяются по санитарно-гигиеническим нормам для пищевых веществ. ПБР субстанций, для которых отсутствуют достаточные сведения о химическом или фитохимическом составе и токсических свойствах, соответствует заведомо безопасному разведению — D24 (1:10²⁴) или C12 (1:100¹²).

Согласно рекомендациям НМА/НМРПГ¹¹, сведения об оценке ПБР гомеопатических фармацевтических субстанций представляются в регистрационном досье в виде отчета об оценке первого безопасного разведения. При необходимости представляются результаты токсикологических исследований, позволяющие определить PDE субстанции для человека на основании экстраполяции экспериментальных параметров безопасности, соответствующих уровню нетоксических доз (no observable effect level, NOEL) или минимальных токсических доз (lowest observable effect level, LOEL). PDE определяют по методике, описанной в руководстве ICH Q3C(R6)¹², исходя из значения экспериментально установленных уровней нетоксических доз (NOEL) или минимальных токсических доз (LOEL) при отсутствии NOEL, полученных в наиболее релевантных исследованиях на животных, по следующей формуле:

$$PDE = \frac{NOEL \times (\text{Масса тела}^*)}{F_1 \times (F_2 = 10) \times F_3 \times F_4 \times F_5}, \quad (1)$$

где PDE — допустимая ежедневная экспозиция субстанции (мг/сут), безопасная для человека; NOEL — максимальная нетоксическая доза (мг/кг) для экспериментального животного; * — условная масса тела человека — 50 кг; F₁...F₅ — факторы неопределенности (uncertainty factor, UF), модифицирующие значение PDE.

Системная экспозиция принимается за 100 % во всех вычислениях независимо от пути введения препарата. Используются следующие UF.

F₁ — фактор межвидовой экстраполяции:

F₁ = 5 для экстраполяции данных с крысы на человека;

F₁ = 12 для экстраполяции данных с мыши на человека;

F₁ = 2 для экстраполяции данных с собаки на человека;

F₁ = 2,5 для экстраполяции данных с кролика на человека;

F₁ = 3 для экстраполяции данных с обезьяны на человека;

F₁ = 10 для экстраполяции данных с других животных на человека.

F₂ — фактор варибельности индивидуумов:

F₂ = 10 учитывает индивидуальную варибельность человека и применяется в отношении всех субстанций.

F₃ — варибельный фактор, используемый для токсикологических исследований с краткосрочной экспозицией:

F₃ = 1 для исследований с продолжительностью не меньше половины жизненного цикла (1 год — для грызунов или кроликов; 7 лет — для кошек, собак или обезьян);

F₃ = 1 для исследований репродуктивной функции, в которых экспозиция покрывает весь период органогенеза;

F₃ = 2 для 6-месячного исследования на грызунах или 3,5-летнего исследования на негрызунах;

F₃ = 5 для 3-месячного исследования на грызунах или 2-летнего исследования на негрызунах;

F₃ = 10 для исследований меньшей продолжительности.

Для исследований, продолжительность которых оказывается между обозначенными временными интервалами, используют большее значение фактора. Например, для 9-месячного исследования на грызунах используют значение фактора, равное 2.

F₄ — фактор, который может применяться в случаях выявления опасных токсических свойств, таких как негенотоксическая канцерогенность, нейротоксичность, тератогенность.

Например, для исследований репродуктивной токсичности:

F₄ = 1 для фетотоксичности, связанной с материнской токсичностью;

F₄ = 5 для фетотоксичности без материнской токсичности;

F₄ = 5 для тератогенности с материнской токсичностью;

¹¹ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

¹² ICH harmonized guideline Q3C (R6) Impurities: guideline for residual solvents. October 2019.

$F_4 = 10$ для тератогенности без материнской токсичности.

F_5 — *вариабельный фактор, который может быть использован, когда не определен уровень NOEL.*

В тех случаях, когда имеется только LOEL, используют разные значения F_5 (максимальное — 10) в зависимости от характера токсического действия.

Для расчета ПБР по PDE (мг/сут), TTC (мг/сут) или LHRD/100 (мг/сут) условно принимается, что установленная безопасная доза гомеопатической субстанции содержится в 10 мл раствора или 10 г тритурации. При этом концентрация субстанции, выраженная в виде десятичного разведения по Ганеману $D = -\log PDE$, или $-\log TTC$, или $-\log(LHRD:100)$, используется как основной показатель в последующих вычислениях.

Для корректного преобразования ПБР субстанции (десятичного разведения по Ганеману) с учетом использованного метода гомеопатического разведения и дозировки субстанции в лекарственной форме используют конверсионные коэффициенты разведения ($K_{\text{разведения}}$) (табл. 1). Так, например, ПБР субстанции D12

(по Ганеману) для растворов и тритураций эквивалентно D12, C6, K6, LM1; для 1 % импрегнированных лекарственных форм эквивалентно D10, C5, K5, LM1; для 10 % импрегнированных лекарственных форм эквивалентно D11, C6, CK6, LM1.

ПБР гомеопатической субстанции из лекарственного растительного сырья (ЛРС) рассчитывают по условной концентрации в субстанции высушенного сырья (сырье/субстанция), которую определяют с помощью конверсионных коэффициентов метода ($K_{\text{метода}}$). Значение $K_{\text{метода}}$ зависит от использованного метода получения субстанции — настойки гомеопатической матричной (НГМ) или ее разведения D1 и влажности свежего сырья (табл. 2). Так, например, при получении гомеопатической субстанции по методу 4 из высушенного сырья для субстанции, представляющей собой НГМ, $K_{\text{метода}}$ равен 1/10 (10 %), для субстанции в форме разведения D1 — 1/100 (1 %); по методу 4d для НГМ $K_{\text{метода}}$ равен 1/20 (5 %), для D1 — 1/200 (0,5 %). При получении субстанции по методу 1 из выжатого сока (при влажности

Таблица 1. Расчет первого безопасного разведения и конверсионного коэффициента разведения с учетом лекарственной формы и метода разведения¹³

Table 1. Calculation of the first safe dilution and the conversion factor for dilution taking into account the pharmaceutical form and the type of dilution¹³

Первое безопасное разведение (nD)	Конверсионный коэффициент разведения для тритурации или раствора			Конверсионный коэффициент разведения для 1 % импрегнированных лекарственных форм			Конверсионный коэффициент разведения для лекарственных форм, содержащих ≤10 % разведения или тритурации		
nD	xD	xC/K	xLM	xD	xC/K	xLM	xD	xC/K	xLM
n = четное	x = n	x = n/2	x = (n - 6)/5*	x = n - 2	x = (n - 2)/2	x = (n - 8)/5*	x = n - 1	x = n/2	x = (n - 7)/5*
n = нечетное	x = n	x = (n+1)/2	x = (n - 6)/5*	x = n - 2	x = (n - 1)/2	x = (n - 8)/5*	x = n - 1	x = (n - 1)/2	x = (n - 7)/5*
В случае применения критерия TTC, n = 9	Применимо для: - пероральных препаратов — жидких лекарственных форм; - пероральных препаратов — твердых лекарственных форм (тритурации)			Применимо для: - импрегнированных пероральных препаратов и твердых лекарственных форм			Применимо для: - наружных и трансдермальных препаратов; - ушных препаратов; - глазных препаратов; - вагинальных препаратов; - ректальных препаратов		

Примечание. D — десятичное разведение по Ганеману (1:10ⁿ); C — сотенное разведение по Ганеману (1:100ⁿ); K — разведение по Корсакову (1:100ⁿ); LM — LM-разведение (1:50 000ⁿ); TTC — порог токсикологического значения; n = -log (концентрации PDE, LHRD/100, TTC в 10 мл раствора или 10 г тритурации); PDE — допустимая суточная экспозиция; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека.

* Округленное до большего целого числа.

Note. D — decimal Hahnemannian dilution (1:10ⁿ); C — centesimal Hahnemannian dilution (1:100ⁿ); K — Korsakovian dilution (1:100ⁿ); LM — LM dilution (1:50 000ⁿ); TTC — threshold of toxicological concern; n = -log (concentration of PDE, LHRD/100, TTC in 10 ml of oral solution or in 10 g of trituration); PDE — permitted daily exposure; LHRD — lowest human recommended dose.

* Round up to the higher whole number.

¹³ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

Таблица 2. Расчет конверсионного коэффициента метода для различных методов получения гомеопатической субстанции из лекарственного растительного сырья¹⁴

Table 2. Calculation of conversion factor for different manufacturing methods of obtaining homeopathic substance from medicinal plant materials¹⁴

Метод получения	Содержание высушенного лекарственного растительного сырья в настойке гомеопатической матричной и первом десятичном разведении	
	Соотношение высушенное лекарственное растительное сырье / НГМ	Соотношение высушенное лекарственное растительное сырье / D1
Метод 4 (1/10), 4с*	1 часть высушенного ЛРС + 9 частей этанола, эквивалентно 1/10 часть высушенного ЛРС / часть НГМ	1 часть НГМ + 9 частей этанола = 1/10 НГМ, эквивалентно 1/100 часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 1, 1а*	1 часть выжатого сока + 1 часть этанола = 1/2 части сока / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/2W]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	2 части НГМ + 8 частей этанола = 2/10 НГМ, эквивалентно $2/10 \times [(100-W)/2W]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
1б*	1 часть свежего растительного латекса + 2 части этанола = 1/3 часть сока / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/3W]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	3 части НГМ + 7 частей этанола = 3/10 часть НГМ / часть D1, эквивалентно $3/10 \times [(100-W)/3W]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 2, 2а*, 2б*	1 часть свежего ЛРС + $(1 \times W/100)$ частей этанола = $(100/100 + W)$ части свежего ЛРС / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/(100+W)]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	2 части НГМ + 8 частей этанола = 2/10 НГМ, эквивалентно $2/10 \times [(100-W)/(100+W)]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 3, 3а*, 3б*	1 часть свежего ЛРС + $(2 \times W/100)$ частей этанола = $[100/(100+2W)]$ части свежего ЛРС / часть НГМ, эквивалентно $[(100-W)/(100+2W)]$ часть высушенного ЛРС / часть НГМ	3 части НГМ + 7 частей этанола = 3/10 НГМ, эквивалентно $3/10 \times [(100-W)/(100+2W)]$ часть высушенного ЛРС / часть D1
Метод 4а*, 4б*	1 часть высушенного ЛРС + 10 частей этанола = 1/11 часть высушенного ЛРС / часть НГМ, т.е. соответствует D1	D1 эквивалентно НГМ
Метод 4д* (1/20)	1 часть высушенного ЛРС + 19 частей этанола, эквивалентно 1/20 часть высушенного ЛРС / часть НГМ	1 часть НГМ + 9 частей этанола = 1/10 НГМ, эквивалентно 1/200 часть высушенного ЛРС / часть D1

Примечание. ЛРС — лекарственное растительное сырье; НГМ — настойка гомеопатическая матричная; W — влажность, потеря массы при высушивании (%); D1 — первое десятичное разведение. Значения конверсионных коэффициентов можно применять только в отношении тех же частей растения и концентраций спирта, которые использовались при изготовлении НГМ.

* Методы получения НГМ и/или D1, описанные в Европейской фармакопее¹⁵. Рабочая гипотеза для методов 1: содержание сока/латекса (%) эквивалентно W.

Note. LRC — plant raw materials; НГМ — mother tincture; W — loss on drying (%); D1 — first decimal dilution. Conversion factor is only valid if the same part(s) of the plant and similar alcohol strength are used for the manufacturing of mother tincture.

* Manufacturing methods for mother tincture and/or D1 described in the European Pharmacopoeia¹⁵. Working hypothesis for methods 1: the % of juice/latex is equivalent to W.

свежего сырья 50 %) $K_{\text{метода}}$ для НГМ будет равен 1/2 (50 %), для D1 — $2/10 \times 1/2 = 1/10$ (10 %). При получении субстанции по методу 2 из свежего сырья (при влажности свежего сырья 50 %) $K_{\text{метода}}$ для НГМ будет равен 1/3 (33 %), для D1 — $2/10 \times 1/3 = 1/15$ (6,6 %).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ ДЛЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ИЗ СЫРЬЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Качество и безопасность ГомЛП биологического происхождения обеспечивается контролем

¹⁴ Там же.

¹⁵ Methods of preparation of homeopathic stocks and potentisation (2371). European Pharmacopoeia. 9th ed. Supplement 9.2.



Рис. 2. Схема принятия решений по оценке безопасности гомеопатических лекарственных препаратов, полученных из сырья биологического происхождения и определению первого безопасного приготовления¹⁶

Fig. 2. Decision tree on the evaluation of safety of homeopathic medicinal products manufactured from raw material of human, animal or microbiological origin and establishment of the first safe preparation¹⁶

производственного процесса, исходного сырья, гомеопатической фармацевтической субстанции и конечного продукта с оценкой первого безопасного приготовления¹⁶ (ПБП) (рис. 2).

Оценка рисков для ГомЛП, содержащего субстанцию биологического происхождения, осуществляется с учетом:

- видовой принадлежности биологического сырья;
- используемых органов, тканей;
- потенциального загрязнения исходного сырья;
- потенциального загрязнения продукта в процессе производства из материалов риска (например, ферментов, питательных сред);
- контагиозности и патогенности потенциальных контаминантов для пациента при предусмотренном способе применения препарата;
- результатов контроля исходного материала и ПБП.

Особое внимание должно быть уделено микробиологической, вирусной, прионовой безопасности сырья, а также оценке возможного нежелательного действия примесей и вспомогательных

веществ. ПБП может быть получено на любой стадии производственного процесса, начиная от исходного сырья или промежуточного продукта до готовой лекарственной формы ГомЛП. Если промежуточный продукт не является безопасным, необходимо рассмотреть дополнительные меры для инактивации или удаления посторонних примесей и инфекционных агентов. Если эти меры оказываются неэффективными или не могут быть включены в технологический процесс, продукт признается небезопасным и непригодным к использованию.

Согласно рекомендациям НМА/HMPWG, сведения об оценке ПБР гомеопатических фармацевтических субстанций представляются при необходимости в регистрационном досье в виде отчета¹⁷, форма которого предусматривает корректное обоснование безопасности дозировки субстанций в препарате по данным научной литературы. Шаблон отчета представлен в Приложении 1.

По состоянию на 30 октября 2019 г. на сайте НМА/HMPWG опубликованы 4 части пополняемого списка, содержащего научно обоснованные

¹⁶ Points to consider on safety of homeopathic medicinal products from biological origin. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). April 2016.

¹⁷ Assessment report template first safe dilution. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010. https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/HMPWG/2010_05_FSD_assessment_report_list.pdf

Таблица 3. Пример расчета первого безопасного разведения Acidum arsenicosum

Table 3. Example of calculation of the first safe dilution of Acidum arsenicosum

Матричная настойка / сырье / исходное вещество (научное название, ссылки на фармакопейные монографии)	Метод приготовления (ссылка на фармакопейную монографию)	Концентрация токсичного компонента (международная номенклатура, CAS#)	Параметр для первого безопасного разведения	Допустимое количество (мг/кг/сут; на основании PDE/TTC/(LHRD/100))	Ссылка	Метод расчета	Первое безопасное разведение	Примечания
Acidum arsenicosum As ₂ O ₃ HAB/Ph. Eur.	Ph. Eur. 3.1.1 (HAB 5a) Ph. Eur. 4.1.2 (Ph. Franç.)	As ₂ O ₃ : 0,95 — 1,06 % в D2 Mr = 197,84. Относительное содержание As в настойке = 75,76 %	PDE	0,3 мкг As/сут → 0,9 мкг As/сут (для новорожденного с массой тела 3 кг)	ICH guideline Q3D on elemental impurities (EMA/CHMP/ICH/353369/2013)	10 г D2 = 106 мг As ₂ O ₃ = 80,31 мг As → 10 г D7 = 0,8031 мкг As	D7	Вычисление PDE см. ICH Q3D. Вычисление PDE мышьяка: MRL = 0,0003 мг As/кг/сут × 3 кг (масса тела новорожденного) → 0,9 мкг As/сут (UF отсутствует)

Примечание. CAS# — уникальный численный идентификатор веществ, внесенных в реестр Chemical Abstracts Service; HAB — Немецкая гомеопатическая фармакопея; ICH Q3D (ICH guideline Q3D on elemental impurities) — гармонизированное руководство ICH Q3D по элементным примесям; Ph. Eur. — Европейская фармакопея; Ph. Franç. — Французская фармакопея; PDE — допустимая суточная экспозиция; TTC — порог токсикологического значения; LHRD — наименьшая рекомендуемая доза, применяемая у человека; MRL — максимальное допустимое содержание примеси; UF — факторы неопределенности (F_1-F_5) используются для расчета PDE.

Note. CAS# — the unique numerical identifier for substances listed in the Chemical Abstracts Service registry; HAB — German Homoeopathic Pharmacopoeia (Homöopathisches Arzneibuch); ICH Q3D — ICH guideline Q3D on elemental impurities; Ph. Eur. — European Pharmacopoeia; Ph. Franç. — French Pharmacopoeia; PDE — permitted daily exposure; TTC — threshold of toxicological concern; LHRD — lowest human recommended dose; MRL — maximum residue limit; UF — uncertainty factors (F_1-F_5) are used to calculate the PDE.

ПБР более 100 фармакопейных гомеопатических субстанций¹⁸. Разработанный формат предоставления данных предусматривает наличие сведений, подтверждающих корректность определения значений ПБР с учетом конкретного фармакопейного метода получения гомеопатической субстанции, обоснования выбора параметра безопасности и детализированного метода расчета ПБР, что позволяет провести расчет ПБР для человека любого возраста, в том числе новорожденных с массой тела от 3 кг. Пример расчета ПБР Acidum arsenicosum, входящего в первую часть этого списка, выполненный по установленному HMA/HMPWG образцу¹⁹, представлен в таблице 3.

ПРАВИЛА ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СУБСТАНЦИЙ В ГОМЕОПАТИИ²⁰

Косвенной характеристикой безопасности ГомЛП является подтверждение применения в гомеопатии матричных настоек и разведений на основании документов, прилагаемых к нижеследующим разделам. Документы (монография в гомеопатической фармакопее, описание в Материя Медика) должны быть представлены на языке оригинала и в переводе на русский язык.

(Документ, оформленный в рекомендуемом формате, размещается в модуле 2 регистрационного досье).

¹⁸ Consolidated list of first safe dilutions (FSD) LIST 1-4. November 2018.

¹⁹ Structure of the list of first safe dilutions. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). May 2010.

²⁰ Points to consider on the justification of homeopathic use of the stock. Heads of Medicines Agencies (HMA). Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). June 2012.

I. Активная фармацевтическая субстанция (название)²¹

I.1. Номенклатура (название)²²

Научное или иное название гомеопатической матричной настойки и гомеопатического сырья в соответствии с официальной фармакопейной монографией (при наличии).

Использование специфических названий гомеопатических субстанций должно быть подтверждено соответствующей ссылкой на источник литературы в разделе II.1.

I.2. Монография, регламентирующая метод получения матричной настойки или гомеопатического лекарственного препарата (название)

Метод изготовления препарата по гомеопатической технологии, описанный в Европейской фармакопее или, при отсутствии, в фармакопее, официально признанных в государствах-членах ЕС, должен быть указан с приложением монографии в разделе II.1.

Если статья на гомеопатическую матричную настойку включена в Европейскую фармакопею и/или в фармакопеи, официально признанные в государствах-членах ЕС, должна быть приведена ссылка на соответствующую монографию в фармакопее с приложением копии монографии в разделе II.2.

I.3. Материя Медика (название)

Информация этого раздела (при ее наличии) должна быть представлена в табличном формате (шаблон 1).

Детализированные сведения для каждого компонента, указанного в таблице, должны быть включены в приложение II.3.

Шаблон 1

Название Материя Медика издание/издатель/дата	Автор	Номера параграфа и страниц

Шаблон 2

Вид данных научной литературы	Поисковая система (если применимо)	Автор	Ссылка
Р: неофициальные фармакопеи Союза Н: документированная гомеопатическая традиция Л: другие ссылки на источник литературы Р: новые публикации (например, результаты экспериментальных исследований) Т: токсикологические данные, относящиеся к субстанции и сырью Ф: данные патологии Д: монографии Комиссии D С: монографии Комиссии С (только если субстанция изготовлена в соответствии с гомеопатическим методом, описанным в Европейской фармакопее или других фармакопеех, официальных на территории Евросоюза)			

²¹ Название должно соответствовать данным, представленным в модуле 3 (в т.ч. Справочнику наименований гомеопатического материала (проект)).

Распоряжение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.07.2019 № 114 «О плане мероприятий по формированию и совершенствованию единой системы нормативно-справочной информации Евразийского экономического союза на 2019–2020 годы».

²² То же.

I.4. Другие данные научной литературы (название)

Дополнительные данные нужно предоставлять лишь при отсутствии релевантных данных и убедительных доказательств в предыдущих разделах документа.

Соответствующие данные научной литературы могут, например, содержать классические гомеопатические тексты и документированные гомеопатические традиции, иные ссылки на литературу, новые публикации (например, результаты доступных экспериментальных исследований), описание симптомов интоксикации, относящихся к данной гомеопатической субстанции или сырью, результаты прувинга ГомЛП и др.

Соответствующая информация (со ссылкой на источники данных и метод поиска) должна быть представлена в табличном формате (шаблон 2).

Детализированные сведения, относящиеся к каждому компоненту, указанному в таблице, должны быть включены в раздел II.4.

II. Копии библиографических источников

Документы (монография в гомеопатической фармакопее, Материя Медика) должны быть представлены на языке оригинала с переводом на русский язык.

II.1. Номенклатура.

II.2. Монография, регламентирующая метод производства субстанции или гомеопатического препарата.

II.3. Материя Медика.

II.4. Другие библиографические источники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сходные регуляторные подходы в Российской Федерации, ЕАЭС и ЕС обуславливают необходимость использования единой научно-методической базы и унификации критериев экспертной оценки безопасности ГомЛП. Обоснование безопасности ГомЛП по данным научной литературы включает надлежащим образом документированное подтверждение применения фармацевтической субстанции в гомеопатии и подтверждение безопасности используемых дозировок действующих веществ (гомеопатических разведений). Оптимальным вариантом обоснования безопасности ГомЛП является определение ПБР по результатам полноценного изучения токсических свойств гомеопатической субстанции. Вместе с тем алгоритм оценки ПБР гомеопатической субстанции позволяет определить условия безопасного применения ГомЛП в зависимости от происхождения субстанции и способа ее применения у человека, в том числе при отсутствии достаточной токсикологической характеристики субстанции. Для ГомЛП, имеющих многолетний опыт применения, и в со-

став которых входят фармацевтические субстанции, включенные в фармакопеи, предоставляется обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности препарата в заявляемой области применения. При отсутствии необходимой информации требуется обосновать, каким образом может быть подтвержден допустимый профиль эффективности и безопасности ГомЛП.

Представленное в регистрационном досье обоснование безопасности ГомЛП по данным научной литературы, вследствие его особого значения для регистрации таких препаратов, требует тщательной экспертной оценки. Полнота и документированность данных научной литературы являются основными критериями корректности обоснования безопасности гомеопатических ЛС. Внедрение в отечественную регуляторную практику специализированной методической базы регистрационной экспертизы ГомЛП на основе принятых и разрабатываемых документов ЕАЭС и ЕС позволит обеспечить надлежащую оценку качества, эффективности и безопасности этой группы ЛС с учетом специфики их производства и особенностей медицинского применения.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

ОТЧЕТ ОБ ОЦЕНКЕ ПЕРВОГО БЕЗОПАСНОГО РАЗВЕДЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

1. Общие сведения.

1.1. Название НГМ / сырья / исходного материала.

1.2. Описание НГМ / сырья / исходного материала.

Например, для гомеопатической фармацевтической субстанции растительного происхождения указывают:

- название растения (биномиальное название и синонимы);
- используемую часть (части) растений;
- состояние растительного сырья (высушенное или свежее);
- метод получения;
- токсичные компоненты, включая их процентное содержание в гомеопатической фармацевтической субстанции / исходном сырье (необходимо привести библиографические ссылки).

1.3. Фармакопейные статьи/монографии, приведенные в Европейской фармакопее или национальных фармакопеях.

1.4. Прочие характеристики.

2. Критерии для определения первого безопасного разведения гомеопатической субстанции.

Необходимо выбрать критерий согласно алгоритму принятия решений.

- Субстанция разрешена в качестве пищи или компонента пищи (*перейти к разделу 3 отчета*).
- Максимальное количество субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/60 кг массы тела/сут (ТТС), доступны сведения о фитохимических или химических свойствах.

- Субстанция зарегистрирована как аллопатическое ЛС, для которого установлено отсутствие генотоксиче-

ских, канцерогенных и тератогенных свойств (*перейти к разделу 4 отчета*).

- Представлены сведения об изучении токсичности (токсикологическая монография, фармакопейная монография, научная литература), в том числе:

- PDE;

- ТТС

(*перейти к разделу 5 отчета «Токсикологические данные»*).

- Информация о токсичности недоступна при наличии достаточных сведениях о фитохимическом или химическом составе:

- ТТС.

- Информация о токсичности недоступна, отсутствует достаточная фитохимическая или химическая характеристика состава:

- C12/D24.

3. Субстанция разрешена в качестве пищи или компонента пищи.

Представить ссылки. Если это экстракт из пищевых продуктов или компонент пищи, должно быть установлено отсутствие токсикологического риска. В противном случае должна быть предоставлена максимальная разрешенная доза (со ссылкой), или следует перейти к разделу 5 «Токсикологические данные».

4. Субстанция зарегистрирована как аллопатический лекарственный препарат, для которого установлено отсутствие генотоксических, канцерогенных и тератогенных свойств.

Представить действующую версию ОХЛП (Summary of product characteristics, SmPC) для определения наименьшей рекомендуемой дозы для человека (LHRD).

5. Токсикологические данные.

Раздел содержит руководство по составлению обзора научной литературы о токсических свойствах сырья /

исходного материала / матричной настойки и/или основных компонентов сырья и компонентов, которые по данным научной литературы являются токсичными. Если заявитель не располагает информацией об отдельных видах токсичности, для подтверждения недостаточности опубликованных данных необходимо указать базы данных, в которых проводился поиск²³.

5.1. Острая токсичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 1.

5.2. Токсичность при повторном введении.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 2.

5.3. Генотоксичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 3.

Если вещество идентифицируется как генотоксикант без доказательства порогового характера генотоксического действия, применяется ТТС (максимальное количество субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/сут).

5.4. Канцерогенность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 4.

В некоторых случаях требуется также указать NOAEL/NOEL.

5.5. Репродуктивная токсичность.

Для каждого исследования необходимо указать данные по образцу 5.

5.6. Прочие исследования.

В данном разделе приводятся значимые результаты, полученные при проведении прочих доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*.

Образец 1

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы	Тестируемое вещество	Вид животных / пол / количество / группа	Доза / путь введения	Расчетная летальная доза (ЛД ₅₀) / максимальная нелетальная доза	Основные токсические эффекты

Образец 2

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Вид животных / пол / количество / группа	Доза / путь введения	Продолжительность	NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL (мг/кг/сут)	Основные токсические эффекты

Образец 3

Вид исследования / идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Тест-система	Концентрации / диапазон концентраций / доза / время экспозиции / использование (+/-) системы метаболизма	Результат: положительный / отрицательный / неоднозначный
Генные мутации в бактериях		Штаммы сальмонеллы	+/- S9	
Генные мутации в клетках млекопитающих		CHO-клетки, HGPRT-локус	+/- S9	
Хромосомные aberrации <i>in vivo</i>		Мыши, образование микро ядер в костном мозге	+/- S9	
Прочие				

Образец 4

Идентификационный номер исследования / ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Доза / путь введения	Вид животных / количество животных	Основные токсические эффекты	Обнаруженные опухоли	Комментарии

²³ Рекомендуемые базы данных (неисчерпывающий перечень):

TOXNET. <http://toxnet.nlm.nih.gov>

PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

INCHEM. <http://www.inchem.org>

National Toxicology Program. <http://ntp.niehs.nih.gov>

Образец 5.

Идентификационный номер исследования, ссылка на источник литературы / соответствие надлежащей лабораторной практике	Тестируемое вещество	Вид животных; количество самок / группы	Доза / путь введения	Сроки введения	Основные токсические эффекты	NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL (мг/кг/сут)

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, тест-систему, дозу(ы)/концентрацию(и), путь введения, продолжительность эксперимента/экспозиции, основные результаты, установленные дозы, соответствующие отсутствию наблюдаемого эффекта или наименьшему наблюдаемому эффекту (NOAEL/NOEL/LOAEL/LOEL).

5.7. Токсикокинетические данные.

В разделе приводится информация о всасывании, распределении, метаболизме и выведении вещества.

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, тест-системы (*in vivo*, *in vitro*), дозу(ы)/концентрацию(и), продолжительность эксперимента, фармакокинетические параметры: максимальная концентрация вещества в крови (C_{max}), время достижения пиковой концентрации (T_{max}), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), объем распределения; сведения о метаболитах и т.д.

5.8. Данные по безопасности для человека.

В разделе приводятся все опубликованные данные по безопасности для человека НГМ и исходных материалов и/или основных компонентов и компонентов, токсические свойства которых были описаны в литературе.

Для каждого исследования необходимо указать: тестируемое вещество, дозу(ы), длительность приема, способ введения, основные выводы.

5.9. Заключение.

Для расчета PDE (мг/сут) может быть использована формула:

$$PDE = \frac{n \times 50}{F_1 \times (F_2 = 10) \times F_3 \times F_4 \times F_5}, \quad (2)$$

где n — дозы, соответствующие уровню NOEL или LOEL (если значение NOEL неизвестно).

В отчете должны быть приведены значения факторов (F_1-F_5), которые определяются, как указано выше, в соответствии с методикой расчета PDE и зависят от характера используемых экспериментальных данных²⁴:

$$\begin{aligned} F_1 &= (...) \\ F_2 &= 10 \\ F_3 &= (...) \\ F_4 &= (...) \\ F_5 &= (...) \end{aligned}$$

Должны быть представлены ссылки на результаты доклинического исследования, выбранного для расчета PDE.

Если вещество идентифицируется как генотоксикант, для которого отсутствуют доказательства порогового характера генотоксического действия, в качестве условно безопасной дозы используют порог токсикологического значения (ТТС), соответствующий дозе субстанции $\leq 0,15 \times 10^{-3}$ мг/сут.

6. Интегральная оценка риска НГМ / сырья / исходного материала и/или основных компонентов и компонентов, токсичных по данным научной литературы.

Необходимо представить анализ информации, изложенной в разделах 3, 4 и 5.

Доклинические данные должны быть оценены с учетом популяции пациентов: дети (0–12 лет), женщины детородного возраста, беременные и кормящие женщины, пожилые люди и т. д.

7. Приемлемое количество (мг/кг/сут) НГМ / сырья / исходного материала / соединения.

Указываются:

- санитарно-гигиенические нормы потребления пищевых веществ;
- LHRD/100;
- PDE (мг/сут);
- ТТС;
- C12/D24.

8. Первое безопасное разведение.

Приводится расчет ПБР согласно вышеописанной методике²⁵.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

²⁴ ICH harmonized guideline Q3C (R6). Impurities: guideline for residual solvents. ICH; 2019. https://database.ich.org/sites/default/files/Q3C-R6_Guideline_ErrorCorrection_2019_0410_0.pdf

²⁵ Points to consider on non-clinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin. Homeopathic medicinal product working group (HMPWG). July 2007.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Relton C, Cooper K, Viksveen P, Fibert P, Thomas K. Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review. *Homeopathy*. 2017;106(2):69–78. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2017.03.002>
2. Dossett ML, Davis RB, Kaptchuk TJ, Yeh GY. Homeopathy use by US adults: results of a National Survey. *Am J Public Health*. 2016;106(4):743–5. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.303025>
3. Colas A, Danno K, Tabar C, Ehreth J, Duru G. Economic impact of homeopathic practice in general medicine in France. *Health Econ Rev*. 2015;5:18. <https://doi.org/10.1186/s13561-015-0055-5>
4. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: a nanoparticulate perspective. *Homeopathy*. 2010;99(4):231–42. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2010.05.006>
5. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, Clausen J, Moss S, Davidson JRT, Ford I. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014;3:142. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-142>
6. Mathie RT, Fok YYY, Viksveen P, To AKL, Davidson JRT. Systematic review and meta-analysis of randomised, other-than-placebo controlled, trials of non-individualised homeopathic treatment. *Homeopathy*. 2019;108(2):88–101. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677481>
7. Lüdtke R, Rutten ALB. The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1197–204. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.015>
8. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(5):376–81. <https://doi.org/10.1159/000355916>
9. Vithoulkas G. Serious mistakes in meta-analysis of homeopathic research. *J Med Life*. 2017;10(1):47–9.
10. Goossens M, Laekeman G, Aertgeerts B, Buntinx F, ARCH study group. Evaluation of the quality of life after individualized homeopathic treatment for seasonal allergic rhinitis. A prospective, open, non-comparative study. *Homeopathy*. 2009;98(1):11–6. <https://doi.org/10.1016/j.homp.2008.11.008>
11. Witt CM, Lüdtke R, Baur R, Willich SN. Homeopathic treatment of patients with chronic low back pain: a prospective observational study with 2 years' follow-up. *Clin J Pain*. 2009;25(4):334–9. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31819050bb>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук. *Rashid D. Subaev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук. *Galina N. Engalycheva*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitriy V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 22.05.2019

После доработки 23.09.2019

Принята к печати 29.11.2019

Article was received 22 May 2019

Revised 23 September 2019

Accepted for publication 29 November 2019