УДК 615.322
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120

Обзор | Review

Check for updates

CC BY 4.0

Эффективность и безопасность лекарственных растительных препаратов: требования при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор)

Н.Г. Оленина ✉

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

✉ **Оленина Надежда Геннадьевна** olenina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Лекарственные растительные препараты (ЛРП) широко применяются в современной медицинской практике. Требования к объему исследований по эффективности и безопасности ЛРП в различных странах имеют особенности, что отражено в документах, регулирующих процедуру регистрации. В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в настоящее время отсутствует руководство, регламентирующее объем доклинических и клинических исследований для ЛРП.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования международных методических подходов для подготовки руководства ЕАЭС по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности ЛРП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Особенности регистрации ЛРП связаны с содержанием в их составе сложных комплексов биологически активных веществ. Результаты анализа действующих в Европейском союзе, США и ЕАЭС подходов к оценке эффективности и безопасности препаратов растительного происхождения показали, что требования в определенной степени гармонизированы. Термины «лекарственное растительное сырье» и «лекарственный растительный препарат» во всех рассмотренных документах практически идентичны. Имеются различия в классификации типов ЛРП в документах Европейского союза и США, но принципы определения объемов предоставляемых библиографических и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП сходны и определяются в первую очередь наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, наличием/отсутствием проведенных доклинических и клинических исследований, типом препарата (оригинальный/воспроизведенный), планируемым способом применения (традиционным или с использованием нового пути введения) и показаниями (известные/новые). В регуляторных документах ЕАЭС некоторые из указанных подходов присутствуют лишь частично.

ВЫВОДЫ. Рассмотренные подходы могут быть учтены при создании руководства ЕАЭС по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности ЛРП, что позволит обеспечить население препаратами широкого спектра действия, отвечающими современному уровню требований.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат; эффективность; безопасность; регистрация лекарственных препаратов; гармонизация требований; Российская Федерация; Евразийский экономический союз

Для цитирования: Оленина Н.Г. Эффективность и безопасность лекарственных растительных препаратов: требования при регистрации в ЕАЭС и других регионах мира (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):108–120. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120

© Н.Г. Оленина, 2025

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and Safety of Herbal Medicinal Products: Registration Requirements in the EAEU and Other Regions of the World (Review)

Nadezhda G. Olenina ✉

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

✉ **Nadezhda G. Olenina** olenina@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Herbal medicinal products are widely used in medical practice. Special considerations apply to the extent of safety and efficacy studies required for herbal medicinal products in different countries, as documented in their marketing authorisation frameworks. Currently, the Eurasian Economic Union (EAEU) lacks guidelines on the extent of preclinical and clinical studies required for herbal medicinal products.

AIM. This study aimed to analyse the possibility of using international standards and approaches in the development of the EAEU guidelines for preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of herbal medicinal products.

DISCUSSION. First of all, marketing authorisation of herbal medicinal products involves special considerations because these medicinal products contain complex mixtures of bioactive substances. According to the analysis of the regulatory approaches of the European Union (EU), the United States of America (USA), and the EAEU, the safety and efficacy testing requirements for herbal medicinal products are harmonised to a certain degree. The terms used for herbal substances and herbal medicinal products have almost identical definitions in all the studied documents. Despite the differences in their typological classifications of herbal medicinal products, the EU and USA documents provide similar principles for determining the required extent of published data and original studies on the safety and efficacy of herbal medicinal products. Mainly, the extent depends on the herbal medicinal product's history of previous human use and completed preclinical and clinical studies (if any), type (original/generic), intended administration route (traditional/new), and indications (established/new). Some of the approaches presented in the article are only partially included in the current EAEU regulatory documents.

CONCLUSIONS. The discussed approaches can be considered in the development of the EAEU guidelines for preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of herbal medicinal products. Such guidelines will contribute to providing the population with broad-spectrum herbal medicinal products that meet current safety and efficacy standards.

Keywords: herbal substance; botanical raw material; herbal medicinal product; botanical product; efficacy; safety; marketing authorisation; harmonisation of requirements; Russian Federation; Eurasian Economic Union

For citation: Olenina N.G. Efficacy and safety of herbal medicinal products: Registration requirements in the EAEU and other regions of the world (review). *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2025;13(1):108–120. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в современной медицине сохраняет свою актуальность: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 70% мирового населения использует

лекарственные растения и препараты на их основе в качестве дополнительной и/или альтернативной терапии различных заболеваний [1]. Сохранение роли фитотерапии связано в том числе с ростом количества нежелательных реакций (НР) при применении синтетических лекарственных препаратов. По данным анализа зарубежной литературы за период 2015–2023 гг. госпитализации, связанные с развитием серьезных побочных эффектов от назначенных синтетических лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, составили от 2,4 до 16,2% всех госпитализаций [2]. Частота развития НР на фоне проводимой лекарственной терапии у пациентов с COVID-19 составила от 37,8 до 74,2% [3]. НР отмечаются у 5–10% амбулаторных пациентов и 10–20% — в стационаре. В ряде случаев НР могут стать причиной летального исхода [4, 5].

По сравнению с синтетическими препаратами ЛРП обладают рядом преимуществ, в том числе[1] [6–8]:

- относительно низкая токсичность;
- широкий спектр фармакологического действия и комплексное воздействие на организм вследствие содержания сложной смеси биологически активных веществ (БАВ);
- возможность длительного применения большинства ЛРП без возникновения серьезных НР;
- эффективность применения для профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе хронических и в период ремиссии, а также у пациентов старших возрастных групп и в педиатрической практике;
- возможность применения при некоторых вирусных заболеваниях (включая инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2) на разных стадиях их развития;
- возможность применения в комбинации с синтетическими препаратами для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии, в том числе за счет возможности назначения минимальных дозировок синтетических препаратов;
- широкий ассортимент лекарственных форм (для перорального, местного и наружного применения).

Однако, несмотря на высокую эффективность и относительную безопасность применения большинства ЛРП, они также могут стать причиной возникновения НР [8]. Развитие НР обусловлено преимущественно повышенной чувствительностью организма к БАВ лекарственных растений (аллергические реакции), но может быть связано и с содержанием в ЛРП отдельных групп БАВ (например, алкалоиды) [9]. Так, нефротоксическое действие оказывают препараты багульника болотного, нейротоксическое действие описано для препаратов полыни горькой, петрушки кудрявой [1]. Некоторые ЛРП могут вызывать гормональные изменения в организме. Так, ЛРП с преимущественно кортикостероидной активностью (препараты солодки голой) повышают артериальное давление и вызывают дисбаланс электролитов; ЛРП с преимущественно эстрогенной активностью (анис обыкновенный, хмель обыкновенный, цимицифуга кистевидная) могут способствовать возникновению нарушений микроциркуляции и тромбоэмболическим осложнениям [1]. БАВ некоторых лекарственных растений являются индукторами (зверобой продырявленный, эхинацея пурпурная, розмарин лекарственный) или ингибиторами (расторопша пятнистая, лимонник китайский, дудник даурский) микросомальной системы цитохрома Р450, что может иметь клиническое значение при совместном применении ЛРП с лекарственными препаратами-субстратами различных изоформ цитохрома Р450 [1, 9, 10].

К развитию НР при применении ЛРП могут привести нарушения режима дозирования, длительности приема, загрязненность лекарственного растительного сырья (ЛРС) и ЛРП потенциально токсичными веществами (пестициды, радионуклиды, тяжелые металлы) [8, 9]. ЛРП в основном отпускаются без рецепта, в связи с чем используются населением бесконтрольно, в целях самолечения.

В последние десятилетия проводится работа по гармонизации и взаимному признанию нормативных документов и законодательных актов, направленных на обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств [11]. Регистрация ЛРС и ЛРП

[1] Инструкция по проведению клинических исследований лекарственных средств природного происхождения. В кн.: Хабриев РУ, ред. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств. М.: Русский врач; 2005. С. 298–319.

Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств, разрабатываемых на основе природного сырья. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 829–33.

Планирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств растительного происхождения. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-Плюс; 2014. С. 179–216.

в различных странах имеет ряд особенностей, что отражено в документах, регулирующих эту процедуру. В настоящее время в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) отсутствует руководство, регламентирующее требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП. Подобные руководства разработаны в Европейском союзе (ЕС)[2] и США[3]. Анализ требований, предъявляемых к ЛРП в Российской Федерации и в других странах, необходим для уточнения актуальной ситуации, обеспечения максимальной эффективности и безопасности этих препаратов, гармонизации требований и поддержания конкурентоспособности ЛРП на мировом фармацевтическом рынке.

Цель работы — оценка возможности использования международных методических подходов для подготовки руководства Евразийского экономического союза по доклиническому и клиническому изучению эффективности и безопасности лекарственных растительных препаратов.

Поиск информации проводили в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и поисковой системе Google Scholar. В анализ включали полнотекстовые статьи на английском и русском языках. Проанализированы статьи, опубликованные с 01.01.2010 по 30.09.2024. Повторяющиеся статьи были исключены из данного обзора. Для поиска зарубежных руководств по проведению исследований для оценки безопасности и эффективности ЛРП использовали официальные сайты регуляторных органов ЕС и Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Также проведен обзор подходов к регистрации ЛРП, принятых нормативными актами ЕАЭС.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Терминология

Основные термины и определения, которые используются в ЕАЭС для ЛРС и ЛРП, приведены в «Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее — Правила ЕАЭС)[4]; в государствах — членах ЕС — в Директиве Совета ЕС 2001/83/ЕС и дополняющей ее Директиве Совета ЕС 2004/24/ЕС[5], в США — в руководстве «Разработка растительных лекарств. Указания для отрасли» (далее — Руководство FDA)[6] (*табл. 1,* опубликована на сайте журнала[7]).

В Руководстве FDA, в отличие от документов ЕАЭС и ЕС, дополнительно отмечено, что термин ЛРП не включает:

- препараты, содержащие животных или части животных (например, насекомых) и/или минералы, за исключением таковых, являющихся второстепенными компонентами традиционного растительного препарата (например, препараты традиционной китайской медицины, аюрведической медицины);
- материалы из растений, генетически модифицированных с целью получения одной молекулярной структуры (например, с помощью технологии рекомбинантной ДНК или клонирования);
- препараты, получаемые ферментацией дрожжевых, бактериальных, растительных клеток или других микроскопических организмов, включая растения, используемые в качестве субстратов, если целью процесса ферментации является получение одной молекулярной структуры (например, антибиотиков, аминокислот и витаминов);
- высокоочищенные вещества, полученные либо из природного источника (например, паклитаксел), либо химически модифицированные (например, эстрогены, синтезируемые из стероидных сапонинов некоторых видов диоскореи).

Гармонизация системы стандартных терминов и определений является неотъемлемой частью упрощения международного взаимодействия в области обращения лекарственных препаратов [12], в том числе ЛРП.

[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.
Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of 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.

[3] FDA-2000-D-0103. Botanical drug development: Guidance for industry. FDA; 2016.

[4] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

[5] 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.
Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of 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.

[6] FDA-2000-D-0103. Botanical drug products: Guidance for industry. FDA; 2004.

[7] https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl

Анализ представленных данных свидетельствует о практически полном соответствии определений ЛРС и ЛРП в документах ЕАЭС и ЕС; определения в документах США имеют некоторые отличия, в основном уточняющего характера (например, в отношении макроскопических грибов).

Особенности лекарственных растительных препаратов

ЛРП обладают рядом особенностей по сравнению с синтетическими препаратами[8] [13, 14]:

- содержат комплекс БАВ, определяющих фармакологическую активность и терапевтическую эффективность препарата;
- БАВ некоторых видов ЛРС недостаточно изучены и/или не установлены;
- содержание действующих веществ в ЛРС может существенно варьировать в зависимости от места произрастания производящего растения, фазы вегетации, времени сбора и др.;
- качество, воспроизводимость заявленных фармакологических эффектов и уровень безопасности ЛРП во многом зависят от технологии получения препаратов и методов их стандартизации;
- современные методы стандартизации ЛРП должны быть одними и теми же в ряду ЛРС → фармацевтическая субстанция растительного происхождения → ЛРП (сквозная стандартизация);
- большинство ЛРП отпускается без рецепта и широко используется населением для самолечения, в связи с чем качество ЛРП, безопасность и эффективность их применения должны контролироваться с особой тщательностью.

В связи с вышеизложенным требования к оценке эффективности и безопасности при доклинических (ДКИ) и клинических исследованиях (КИ) ЛРС и препаратов на его основе имеют ряд отличий от таковых для синтетических лекарственных средств.

Требования к лекарственным растительным препаратам в Европейском союзе

Для нормативного правового регулирования обращения лекарственных препаратов в государствах — членах ЕС основополагающими являются Директива Совета ЕС 2001/83/ЕС[9], дополняющая ее (в том числе в отношении традиционных лекарственных препаратов) Директива Совета ЕС 2004/24/ЕС[10] и соответствующие руководства.

Для регистрации ЛРП с новой активной фармацевтической субстанцией растительного происхождения и ЛРП с новым растительным компонентом в соответствии со ст. 8(3) Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС необходимо представление доклинической и клинической документации в полном объеме.

Представляемое регистрационное досье не всегда должно содержать результаты ДКИ и КИ в полном объеме. ЛРП может быть зарегистрирован в соответствии со ст. 10 Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС в качестве воспроизведенного препарата. В этом случае представление результатов ДКИ и КИ не обязательно, если имеются доказательства того, что препарат является воспроизведенным препаратом зарегистрированного в ЕС в течение не менее 8 лет референтного препарата; воспроизведенный препарат не допускается на рынок раньше, чем по истечении 10 лет от первой регистрации референтного препарата. Однако для ЛРП в большинстве случаев необходимо дополнить досье результатами собственных дополнительных исследований эффективности и безопасности.

ЛРП с хорошо изученным медицинским применением

В соответствии со ст. 10a Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС проводится регистрация препаратов с хорошо изученным медицинским применением (well established medicinal use, WEU). Для регистрации ЛРП данная процедура используется наиболее часто. В этом случае заявитель не обязан представлять результаты ДКИ и КИ, если он может доказать, что активная фармацевтическая субстанция в составе препарата на протяжении не меньше 10 лет в ЕС имеет WEU с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (должно быть подтверждено подробной библиографией). При этом данные библиографических источни-

[8] Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств, разрабатываемых на основе природного сырья. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 829–33.
Планирование доклинических и клинических исследований лекарственных средств растительного происхождения. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-Плюс; 2014. С. 179–216.

[9] 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.

[10] Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of 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.

ков могут служить доказательством эффективности и безопасности ЛРП только при условии, что в регистрационном досье надлежащим образом объяснено и обосновано использование этих источников информации.

В регистрационном досье ЛРП с WEU должны быть представлены следующие основные документы и данные:

1) подтверждение того, что прошло не менее 10 лет с момента первого систематического и задокументированного применения данного вещества/препарата как лекарственного в ЕС, а также подтверждение того, что в этот 10-летний период вещество/препарат применялось часто;

2) подробная научная библиография, содержащая подробные сведения о результатах ДКИ (фармакологических, токсикологических, фармакокинетических (если применимо)) и КИ (контролируемых, когортных, наблюдательных, эпидемиологических и др.);

3) результаты анализа качества и согласованности представленных библиографических данных, позволяющие подтвердить достаточный уровень безопасности и эффективности WEU;

4) анализ всех аспектов исследований как с положительными, так и с отрицательными результатами;

5) особое внимание уделяют любой отсутствующей информации, при этом должно быть дано обоснование того, почему приемлемый уровень безопасности и/или эффективности может быть подтвержден, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

6) материалы доклинических и/или клинических обзоров должны объяснять актуальность любых представленных данных в отношении препаратов, отличающихся от представляемого к регистрации препарата;

7) поскольку условием отнесения препарата к WEU является срок применения в ЕС не менее 10 лет, для оценки безопасности учитываются данные фармаконадзора.

Ограничения по показаниям к применению для препаратов с WEU отсутствуют. При этом результаты КИ должны соответствовать характеру показаний и рискам, связанным с ЛРП. Следует учитывать риски несвоевременного или недостаточного лечения. Препараты могут применяться под наблюдением врача или для самолечения.

Следует подчеркнуть, что WEU относится только к использованию препарата по определенному терапевтическому назначению. Если ЛРП с WEU представлен для применения по совершенно новому показанию, то регистрационное досье необходимо дополнить соответствующей информацией с достоверными данными по всем аспектам доклинической и клинической оценки безопасности и эффективности. Документация должна содержать обзор релевантной литературы, причем принимаются во внимание результаты исследований до и после выведения ЛРП на рынок, а также публикации в специальной литературе, в том числе данные эпидемиологических исследований (главным образом компаративных). Следует предоставить всю информацию — как с положительными, так и с отрицательными результатами.

Если в досье представлены данные, относящиеся к ЛРП, отличающемуся от представленного к регистрации, в доклиническом и клиническом обзоре следует разъяснить их релевантность для ЛРП, который является предметом заявки (т.е. обосновать их эквивалентность, несмотря на существующие различия). Для подтверждения WEU можно использовать только публикации в специальной литературе. Наряду с обзором литературы в регистрационном досье также должны быть представлены полные оригинальные документы (статьи, отчеты и др.), в том числе в переводе (если язык документа отличается от официального в данном государстве — члене ЕС) или на английском языке.

В качестве основных или дополнительных материалов при составлении регистрационного досье можно использовать (вместе с полными текстами публикаций, на которые приводится ссылка) научные монографии, издаваемые Комитетом по лекарственным средствам из растительного сырья (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), ВОЗ, Европейским научным объединением по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP). Такие научные монографии содержат стандартизированную информацию о качестве, составе и терапевтическом применении биологически активных (действующих) веществ ЛРС или ЛРП, научно обоснованную информацию о терапевтической эффективности растительных субстанций или лекарственных средств растительного происхождения. В них включены также данные о безопасности и информация о потенциальных рисках, связанных с использованием растительных субстанций или лекарственных средств растительного происхождения, об известных видах НР, противопоказаниях, взаимодействии с другими лекарственными средствами и мерах

предосторожности для определенных групп пациентов, а также перечень опубликованной специальной литературы[11] [15, 16].

Традиционные лекарственные растительные препараты

В соответствии со ст. 16a–16i Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС регистрация традиционных ЛРП (используемых только перорально, наружно и ингаляционно) проводится по упрощенной процедуре. Традиционными ЛРП считаются препараты, которые имеют продолжительную традицию медицинского применения (часто намного более длительную, чем необходимые 30 лет), но заявители не могут подтвердить с помощью ссылок на специальную литературу тот факт, что активные компоненты этих ЛРП характеризуются хорошо изученным медицинским применением с признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности. Упрощенная регистрация традиционных ЛРП допускает, что ЛРП может быть зарегистрирован без подробного представления результатов оценки безопасности и эффективности, если его медицинское применение достаточно подтверждено. Тем не менее следует представить библиографические данные, подтверждающие, что при данных условиях применение традиционного ЛРП не приносит вреда здоровью. Традиционный ЛРП наряду с растительными компонентами может содержать витамины и минералы, если действие последних при применении по данному показанию дополняет эффект растительных компонентов и если подтверждена их безопасность.

Для традиционного ЛРП основным требованием является отсутствие токсичности при стандартных условиях использования, соответствие фармакопейным требованиям, а доказательством эффективности служит его длительное применение. В регистрационном досье традиционного ЛРП представляют следующие библиографические и/или экспертные данные[12]:

1) библиографические материалы или отчеты экспертов, подтверждающие, что данный или подобный ему ЛРП (содержащий одинаковые активные фармацевтические субстанции независимо от задействованных вспомогательных веществ, с одинаковым или подобным назначением, эквивалентной активностью и одинаковым или подобным путем введения) на момент подачи заявки применялся для медицинских целей не меньше чем 30 лет, в том числе не меньше 15 лет в ЕС;

2) копии разрешений на продажу или свидетельств о регистрации, полученных в других государствах — членах ЕС или в третьих странах (с указанием деталей по возможному отказу в регистрации);

3) результаты всестороннего поиска данных литературы, особенно в медицинских и токсикологических базах данных, с акцентом на аспекты безопасности;

4) информация из справочников по медицине, фармации, фармакологии, фармакогнозии, фитотерапии и др.;

5) официальные отчеты комитета экспертов или монографии научных обществ, таких как HMPC, ВОЗ, ESCOP, а также информация из национальных формуляров/сборников и др.;

6) монографии в Европейской или национальной фармакопеях;

7) документация, связанная с продуктом: данные постмаркетинговых исследований, брошюры с информацией о продукте, статистика продаж и др.

Препарат должен применяться только перорально, наружно или ингаляционно. Показания к применению возможны только такие, применение по которым в целях профилактики и лечения безопасно для пациента без назначения и наблюдения врача. Предпочтительно, чтобы показания к применению четко определяли целевое заболевание или состояние.

Таким образом, в ЕС разработана система требований к объему ДКИ и КИ для разных типов ЛРП. Для регистрации оригинальных ЛРП необходимо предоставление результатов собственных ДКИ и КИ в полном объеме. При регистрации воспроизведенных ЛРП предоставляются обзоры по результатам ДКИ и КИ референтного препарата, при необходимости (что связано с особенностями ЛРП) — результаты собственных дополнительных исследований. Если препарат относится к категории WEU или является традиционным ЛРП, то в регистрационном досье

[11] 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.
Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of 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.
Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of EU herbal monographs for well-established and traditional herbal medicinal products. EMA/HMPC/104613/2005 Rev. 1. EMA; 2017.
[12] Там же.

представляются подробные обзоры по его эффективности и безопасности; результаты собственных ДКИ и КИ не требуются.

Требования к лекарственным растительным препаратам в США

В США основным документом, регламентирующим объем ДКИ и КИ для ЛРП, является изданное FDA в 2016 г. (взамен предыдущей версии 2004 г.) руководство «Разработка растительных лекарств. Указания для отрасли»[13]. Для регулирования обращения ЛРП принципиальную роль играет отнесение препарата либо к средствам безрецептурного отпуска (over the counter, OTC) с имеющейся научной монографией, либо к новым лекарственным средствам (new drug application, NDA), либо к новым лекарственным средствам, исследуемым в КИ (investigational new drug application, IND). Правила отнесения препаратов к категориям IND, NDA и OTC подробно объяснены, приведены требования к документации и объему исследований. Особое внимание обращается на необходимость обеспечения воспроизводимости фармакотерапевтического эффекта ЛРП, для чего необходимы:

- контроль ЛРС (включая агротехнику и заготовку);
- контроль качества растительной субстанции/препарата с помощью разработанных показателей качества в нормативном документе и производственный контроль;
- проведение ДКИ и КИ растительной субстанции/препарата.

Объем необходимых исследований ЛРП определяется рядом факторов, основными из которых являются наличие предшествующего опыта применения у человека, наличие проведенных КИ, наличие известных и подозреваемых рисков, фаза разработки препарата.

В частности, объем ДКИ для обоснования возможности проведения КИ I и II фаз ЛРП зависит от широты его предыдущего применения у человека:

1) если ЛРП ранее продавался на территории США в качестве биологически активной добавки к пище, допускается проведение КИ без проведения дополнительных ДКИ при условии, что предлагаемые показания к применению аналогичны предыдущему опыту его применения. Необходимо представление данных литературы и других доступных сведений, касающихся безопасности ЛРП;

2) если имеется опыт применения ЛРП у человека только за рубежом, при этом ЛРП предлагается применять местно или перорально по показаниям, соответствующим предыдущему опыту применения, объем доступных сведений может быть достаточен для обоснования проведения КИ без дополнительных ДКИ. Необходимо представление данных литературы и других доступных сведений, касающихся безопасности ЛРП;

3) если путь введения ЛРП отличается от традиционного, может потребоваться проведение дополнительных ДКИ, подтверждающих фармакологическую эффективность и безопасность применения при новом пути введения;

4) в случае нового ЛРП, для которого отсутствует предшествующий опыт длительного применения у человека, требуется более глубокая доклиническая фармакологическая/токсикологическая оценка (аналогично таковой для синтетических лекарственных средств).

Для получения разрешения на проведение КИ III фазы, учитывая большое количество пациентов в исследовании, требуются дополнительные токсикологические данные для обоснования безопасного применения у человека. Такие дополнительные сведения представляются независимо от объема предыдущего опыта применения ЛРП у человека.

Структура Руководства FDA отличается от таковой в аналогичных документах ЕС. В этом документе отсутствуют термины «традиционный ЛРП» и «препарат с WEU», тогда как в документах ЕС нет отнесения лекарственных препаратов к категориям IND, NDA и OTC. В Руководстве FDA, в отличие от документов ЕС, приведен перечень веществ/препаратов, которые не относятся к ЛРП. С другой стороны, и в ЕС, и в США разрабатываются научные монографии для ЛРС и препаратов на его основе. В США необходимым условием для перевода лекарственных препаратов в категорию OTC является наличие монографий, устанавливающих условия, при которых безрецептурные препараты признаются безопасными и эффективными. Эффективность и безопасность должны быть подтверждены прежде всего опубликованными результатами исследований.

Объем предоставляемых данных литературы и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП в ЕС и США определяется наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, результатами проведенных ДКИ и КИ, а также особенностями

[13] FDA-2000-D-0103. Botanical drug development: Guidance for industry. FDA; 2016.

применения препарата: традиционным способом или с использованием нового пути введения, по известным или новым показаниям, и др.

Анализ представленных материалов подтверждает тенденцию к гармонизации международных требований к оценке эффективности и безопасности ЛРП.

Требования к лекарственным растительным препаратам в ЕАЭС

В настоящее время регистрация ЛРП в Российской Федерации и других государствах — членах ЕАЭС проводится в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения[14] (раздел 15 «Лекарственный растительный препарат» Приложения № 1). В регистрационном досье должны быть представлены результаты ДКИ (токсикологических и фармакологических) и КИ. Для комбинированных ЛРП (в том числе комбинации с витаминами и/или минералами) при недостаточной изученности отдельных компонентов представляются данные по каждому отдельному компоненту комбинации.

Возможно предоставление упрощенного регистрационного досье при регистрации ЛРП в лекарственных формах настойки, экстракты и др., а также для измельченных или порошкообразных, резано-прессованных частей растения и других ЛРП при соблюдении всех условий и требований, указанных в п. 15.2 «Упрощенное регистрационное досье лекарственных растительных препаратов» раздела 15 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС, а именно:

1) показания к применению соответствуют общеизвестным свойствам и составу лекарственного растения, ЛРП предназначен для профилактики или лечения без необходимости врачебного контроля;

2) способы применения и дозы определены общей характеристикой лекарственного препарата;

3) ЛРП предназначены для приема внутрь, наружного, местного и/или ингаляционного применения;

4) безопасность ЛРП подтверждается длительным опытом его применения (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения не менее чем в 3 государствах — членах ЕАЭС);

5) маркировка и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) ЛРП должны содержать указания о том, что:

- препарат представляет собой ЛРП для применения по указанному назначению, основывающемуся на опыте продолжительного применения;
- потребитель должен проконсультироваться с врачом или квалифицированным медицинским специалистом, если при применении лекарственного средства сохраняются симптомы заболевания или развиваются НР, не указанные в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

При наличии в составе ЛРП витаминов или минералов упрощенная процедура регистрации проводится при условии представления обоснованных данных, подтверждающих, что действие витаминов и минералов является вспомогательным к действию активных растительных ингредиентов при применении по заявленным показаниям.

В части II «Определения» Правил ЕАЭС дано определение для лекарственного препарата с хорошо изученным медицинским применением (ХИМП): «лекарственный препарат, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными библиографическими ссылками на опубликованные данные о пострегистрационных и (или) эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного лекарственного препарата не менее чем в 3 государствах-членах». Требования к регистрации ХИМП приведены в разделе 8 «Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением» Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС.

ЛРП может быть представлен к регистрации в качестве ХИМП (то есть как препарат с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности) при условии соблюдения всех условий и требований, указанных в разделе 8 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС. Следует отметить, что определение понятия ХИМП и предъявляемые требования к регистрации данного типа препаратов в ЕАЭС практически не отличаются от таковых для WEU в Директиве Совета ЕС 2001/83/ЕС.

[14] Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

В разделе 15 Приложения № 1 к Правилам ЕАЭС отсутствуют сведения об объеме необходимых ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП. При характеристике документов и данных, необходимых для предоставления упрощенного регистрационного досье для ЛРП (п. 15.2 раздела 15 Приложения № 1), не приведен подробный перечень необходимых библиографических данных. Отсутствие указанных сведений создает определенные трудности для заявителя при формировании регистрационного досье (а для эксперта — при проведении экспертизы предоставляемых материалов) на указанные типы ЛРП.

Таким образом, анализ представленных материалов свидетельствует о целесообразности разработки руководства ЕАЭС, регламентирующего требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП.

Направления гармонизации требований

Анализ регуляторных требований ЕАЭС, ЕС и США в сфере регистрации ЛРП выявил как определенное сходство, так и отличия нормативной правовой базы в отношении регистрации ЛРП *(табл. 2)*.

Проведенный анализ показал, что определения «лекарственное растительное сырье» и «лекарственный растительный препарат» во всех рассмотренных документах практически идентичны, имеются различия уточняющего характера. Отличительной особенностью руководства FDA является наличие перечня веществ/препаратов, которые не включает термин ЛРП. Данное указание имеет важное значение, поскольку способствует правильности определения типа препарата как «лекарственный растительный препарат».

Несмотря на то что классификация типов ЛРП в документах ЕС и США различна, общие принципы определения объемов предоставляемых библиографических и собственных исследований по эффективности и безопасности ЛРП близки и определяются в первую очередь наличием/отсутствием предшествующего опыта применения препарата у человека, проведенными ДКИ и КИ, применением препарата традиционным способом или с использованием нового пути введения, по известным или новым показаниям, и др.

В ЕС и США регуляторными органами разработаны научные монографии на ЛРП, содержащие стандартизированную информацию о его качестве, фармакологических свойствах, эффективности и безопасности при применении. В ЕАЭС подобные научные монографии отсутствуют.

Определение понятия ХИМП и предъявляемые требования к регистрации данного типа препаратов практически не отличаются в документах ЕАЭС и ЕС.

В документах ЕАЭС в настоящее время отсутствуют сведения об объеме необходимых ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП; отсутствует подробный перечень

Таблица 2. Требования к оценке эффективности и безопасности лекарственных растительных препаратов в документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), Европейского союза (ЕС) и США

Table 2. Requirements for efficacy and safety evaluation of herbal medicinal products in regulatory documents of the Eurasian Economic Union (EAEU), the European Union (EU), and the United States of America (USA)

Параметр / *Parameter*	ЕАЭС / *EAEU**	ЕС / *EU***	США / *USA****
Формулировка термина «ЛРС» *Definitions for HS*	Имеются отличия уточняющего характера *With some clarifying differences*		
Формулировка термина «ЛРП» *Definitions for HMP*	Имеются отличия уточняющего характера *With some clarifying differences*		
Перечень веществ/препаратов, которые не включает термин «ЛРП» *Substances/preparations not included in HMPs*	Отсутствует *Not listed*	Отсутствует *Not listed*	Имеется *Listed*
Научные монографии на ЛРС/ЛРП**** *Monographs on HSs/HMPs****	Отсутствуют *No monographs*	Разработаны EMA *EMA monographs*	Разработаны FDA *FDA monographs*
Объем исследований для оригинальных ЛРП *Extent of studies required for original products*	Сведения отсутствуют *Not specified*	В полном объеме *Full extent*	В полном объеме *Full extent*

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Параметр / *Parameter*	ЕАЭС / *EAEU**	ЕС / *EU***	США / *USA****
Объем исследований для воспроизведенных ЛРП *Extent of studies required for generic products*	Сведения отсутствуют *Not specified*	Обзор литературы по результатам доклинических и клинических исследований референтного ЛРП; при необходимости — дополнительно собственные исследования *A review of published preclinical and clinical studies on the reference HMP; if needed, additional original studies*	Термин отсутствует *No term*
Объем исследований для лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением *Extent of studies required for HMPs with well-established medicinal use*	Вместо собственных исследований представляются библиографические данные. Перечень библиографических данных имеет отличия уточняющего характера *Published data instead of original studies (with some clarifying differences in the required extent of published data)*		Термин отсутствует *No term*
Объем исследований для упрощенного регистрационного досье традиционного ЛРП *Extent of studies required for traditional HMPs*	Вместо собственных исследований представляются библиографические данные *Published data instead of original studies*		Термин отсутствует *No term*
	Перечень библиографических данных не представлен *Required published data not listed*	Имеется подробный перечень библиографических данных *Required published data listed*	
Объем исследований для ЛРП безрецептурного отпуска *Extent of studies required for over-the-counter HMPs*	Термин отсутствует *No term*	Термин отсутствует *No term*	Необходимо наличие научной монографии на ЛРС/ЛРП. Собственные исследования не требуются *HS/HMP monographs required, original studies not required*
Объем исследований для новых лекарственных средств / лекарственных средств, изучаемых в клинических исследованиях *Extent of studies for new medicinal products / investigational new medicinal products*	Термин отсутствует *No term*	Термин отсутствует *No term*	Определяется наличием/отсутствием предшествующего опыта применения ЛРП у человека, проведенных доклинических и клинических исследований. Зависит от пути введения, показаний к применению и других факторов *Depends on the extent of previous human use, completed preclinical and clinical studies, administration route, indications, and other factors*

Таблица составлена автором по данным нормативных документов / The table is prepared by the author using the regulatory documents

Примечание. ЛРС — лекарственное растительное сырье; ЛРП — лекарственный растительный препарат; EMA — Европейское медицинское агентство; FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств.
Note. HS, herbal substance; HMP, herbal medicinal product; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration.
* Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Eurasian Economic Commission Council Resolution No. 78 of November 03, 2016 on the Rules of marketing authorisation and assessment of medicinal products for human use).
** 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; Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of 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.
*** Botanical drug development: Guidance for industry. FDA-2000-D-0103. FDA; 2016.
**** Научные монографии, издаваемые Комитетом по лекарственным средствам из растительного сырья (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), Всемирной организацией здравоохранения, Европейским научным объединением по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy, ESCOP) и др. (Monographs published by the Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), the World Health Organisation (WHO), the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), etc.).

библиографических данных для ЛРП, представляемых к регистрации по упрощенной процедуре. Это свидетельствует о целесообразности разработки руководства ЕАЭС, регламентирующего требования к объему исследований эффективности и безопасности ЛРП с учетом международного опыта в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что имеется тенденция к гармонизации требований ЕАЭС, ЕС, США к оценке эффективности и безопасности ЛРП. При подготовке руководства ЕАЭС целесообразно учесть международный опыт по определению объема ДКИ и КИ для оригинальных и воспроизведенных ЛРП, по формированию перечня библиографических данных для ЛРП, представляемых к регистрации по упрощенной процедуре, внести уточнения в перечень необходимых сведений для регистрационного досье ХИМП. Важное значение будет иметь указание в руководстве ЕАЭС перечня веществ/препаратов, которые не включает термин ЛРП, что облегчило бы процесс определения типа препарата как «лекарственный растительный препарат». При составлении библиографических обзоров на ЛРП целесообразно включать в них информацию из научных монографий на ЛРП, разработанных регуляторными органами ЕС и США.

Гармонизация требований к исследованиям ЛРП в ЕАЭС и ведущих зарубежных странах позволит обеспечить население препаратами, отвечающими современному уровню требований к эффективности и безопасности, для терапии широкого спектра заболеваний.

Литература / References

1. Коротаева МС, Сидоров АВ, Тихонова ИГ. Этические аспекты фитотерапии. *Медицинская этика*. 2022;10(4):38–42.
   Korotaeva MS, Sidorov AV, Tikhonova IG. Ethical aspects of phytotherapy. *Medical Ethics*. 2022;10(4):38–42 (In Russ.).
   https://doi.org/10.24075/medet.2022.064
2. Махонько МН. Осложнения при лечении и побочные действия лекарственных препаратов в клинической фармакологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(5):101.
   Makhonko MN. Complications in the treatment and side effects of drugs in clinical pharmacology. *Modern Problems of Science and Education*. 2023;(5):101 (In Russ.).
   https://doi.org/10.17513/spno.32979
3. Крюков АВ, Жирякова АС, Шевчук ЮВ, Матвеев АВ, Вечорко ВИ, Аверков ОВ и др. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):326–44.
   Kryukov AV, Zhiryakova AS, Shevchuk YuV, Matveev AV, Vechorko VI, Averkov OV, et al. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: A literature review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):326–44 (In Russ.).
   https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344
4. Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–95.
   Asetskaya IL, Polivanov VA, Zyryanov SK. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–95 (In Russ.).
   https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395
5. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;(6):113–26.
   Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, et al. Drug-induced diseases: Approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. *Farmateka*. 2020;(6):113–26 (In Russ.).
   https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126
6. Оленина НГ, Михеева НС, Крутикова НМ. Особенности экспертизы «польза/риск» лекарственных растительных препаратов: анализ регистрационных досье. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):84–91.
   Olenina NG, Mikheeva NS, Krutikova NM. Specific aspects of benefit-risk evaluation of herbal medicinal products: Analysis of registration dossiers. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):84–91 (In Russ.).
   https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-84-91
7. Таубэ АА. Аспекты безопасного применения лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья при COVID-19. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2(1):28–35.
   Taube AA. Aspects of the safe use of medicinal products based on medicinal plant materials in COVID-19. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(1):28–35 (In Russ.).
   https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-9
8. Демидова ОА, Архипов ВВ, Журавлева МВ, Александрова ТВ, Александров АА. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):165–77.
   Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, Alexandrova TA, Alexandrov AA. Safety of herbal medicines: Clinical and pharmacological aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):165–77 (In Russ.).
   https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177
9. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014;4:177.
   https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177
10. Ших ЕВ, Булаев ВМ, Демидова ОА, Сокова ЕА. Взаимодействие биологически активных веществ лекарственных растительных препаратов с другими фармакотерапевтическими лекарственными средствами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(4):48–52.
    Shikh EV, Bulaev VM, Demidova OA, Sokova EA. Interactions of bioactive substances in herbal medicinal products with other pharmacotherapeutics. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):48–52 (In Russ.). EDN: XDRUKB
11. Спасов АА. Переход к принципам и правилам Евразийского экономического союза по неклинической разработке лекарственных средств – изменения, проблемы и перспективы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(3):246–51.
    Spasov AA. Transition to the non-clinical drug development principles and rules of the Eurasian Economic Union: Changes, challenges, and prospects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(3):246–51 (In Russ.).
    https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-3-246-251
12. Шпрах ЗС. Гармонизация стандартных терминов, используемых в отечественной и зарубежной фармакопейной практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):184–91.

Shprakh ZS. Harmonisation of Russian and foreign pharmacopoeial standard terms. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):184–91 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-184-191
13. Куркин ВА. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):127–41.
Kurkin VA. Relevant aspects of standardisation of plant raw materials and herbal medicinal products containing phenolic compounds. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):127–41 (In Russ.). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141
14. Косман ВМ, Облучинская ЕД, Пожарицкая ОН, Макарова МН, Шиков АН. Сквозная стандартизация субстанции фукоидана и препаратов на ее основе. *Фармация*. 2017;66(6):20–4.
Kosman VM, Obluchinskaya ED, Pozharitskaya ON, Makarova MN, Shikov AN. Through standardization of the substance fucoidan and its based preparations. *Pharmacy*. 2017;66(6):20–4 (In Russ.). EDN: ZGZTGN
15. Gatt AR, Bonanno P, Zammit R. Ethical considerations in the regulation and use of herbal medicines in the European Union. *Front Med Technol*. 2024;6:1358956. https://doi.org/10.3389/fmedt.2024.1358956
16. Knöss W, Chinou I. Regulation of medicinal plants for public health — European community monographs on herbal substances. *Planta Med*. 2012;78(12):1311–6. https://doi.org/10.1055/s-0031-1298578

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-108-120-tabl

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Authors' contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Оленина Надежда Геннадьевна
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2976-4256

Nadezhda G. Olenina
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2976-4256

Поступила 31.10.2024
После доработки 13.02.2025
Принята к публикации 21.03.2025

Received 31 October 2024
Revised 13 February 2025
Accepted 21 March 2025