

Лекция. Требования, предъявляемые к созданию новых лекарственных средств. Система доклинического и клинического исследований лекарственных средств растительного происхождения

Деятельность различных международных и региональных организаций, в том числе ВОЗ, направлена на поддержку безопасных и эффективных лекарственных средств растительного происхождения, предназначенных для использования в национальных системах здравоохранения. Существует ряд опубликованных документов, способствующих развитию соответствующей регуляторной практики. В них рассмотрены общие вопросы, касающиеся выбора исследовательского проекта, основных задач доклинических и клинических исследований, подходов к оценке безопасности и эффективности. Для выбора проекта исследования рекомендовано учитывать основные факторы: потенциальную ценность результатов исследования для улучшения здоровья общества с учетом распространенности болезней и практической возможности использования альтернативного метода лечения (фитотерапии), медицинскую ценность местных растений, промышленные и финансовые аспекты. Для оценки безопасности лекарственных средств растительного происхождения рекомендовано проводить токсикологические исследования, которые требуются в дополнение к документально зафиксированному опыту использования человеком этих растительных объектов, заключающихся в дополнительных исследованиях общей и острой токсичности. Обычно обязателен тест на мутагенность. Если для препарата предусмотрены новое применение, новая технология получения, новый способ введения или более длительный период назначения, могут быть рекомендованы дополнительные исследования, такие как канцерогенность, тератогенность и репродуктивная токсичность. Для оценки эффективности лекарственных средств растительного происхождения следует применять соответствующие фармакодинамические и общие фармакологические методы с использованием моделей на животных или биологические исследования,

которые тесно соотносятся с заболеванием человека. Следует точно определять или охарактеризовывать фармакологические и клинические эффекты действующих активных веществ и, если известно, их элементы с терапевтической активностью. Основными задачами клинического исследования лекарственных средств растительного происхождения являются определение безопасности и эффективности традиционно используемых лекарственных средств растительного происхождения, создание новых лекарственных средств растительного происхождения, изучение новых показаний для существующих лекарственных средств растительного происхождения, изменение дозы лекарственного препарата или способа приема. В проведении исследований приветствуется консультирование со специалистами, практикующими традиционную медицину. Оценка безопасности в клинических исследованиях должна охватывать все соответствующие аспекты оценки безопасности лекарственного средства. При оценке безопасности, как правило, следует принять во внимание документированный опыт, полученный за длительный период использования. Также рекомендовано учитывать тот факт, что в случае использования лекарственных средств растительного происхождения в течение длительного периода есть вероятность возникновения хронического токсикологического риска, который может быть не определен, в связи с чем одна из основных целей исследований 4 фазы – обнаружение крайне редко встречающихся случаев токсичности, не установленных ранее. Новые данные экспериментов требуют пересмотра оценки соотношения польза/риск. Также отмечен ряд сложностей, связанных с контролем безопасности растительных лекарственных препаратов: ошибочное использование вредных растений, фальсификация, загрязненность токсическими или вредными веществами, передозировка, неправильное применение, использование лекарственных средств растительного происхождения одновременно с другими фармакотерапевтическими средствами. Отмечено, что условия и методы изучения, оценка безопасности и эффективности лекарственных средств

растительного происхождения более сложны, чем для «стандартных» (общепринятых) фармацевтических препаратов. Одно лекарственное растение может содержать сотни природных компонентов, комбинированное лекарственное средство растительного происхождения может превышать это количество в несколько раз. Если из лекарственного растения будет выделено каждое действующее вещество, то значительно возрастет потребность в необходимом времени и ресурсах для изучения каждого из них. В странах Европейского Союза нормативно-правовое регулирование осуществляется на основании Директивы Совета ЕС 2001/83/ЕС и дополняющей ее Директивы Совета ЕС 2004/24/ЕС и сопутствующих руководств. В апреле 2011 г. завершился переходный период, установленный Директивой 2004/24/ЕС. Эта директива предусматривает новые требования к регистрации лекарственных средств растительного происхождения и гармонизирует процесс лицензирования, информирования и обеспечение безопасности по лекарственному растительному сырью и препаратам в Европейском Союзе. В настоящее время по законодательству ЕС лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья должны находиться в пределах одной из следующих категорий.

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

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

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

Руководящие документы в отношении эффективности и безопасности в целом придерживаются основных принципов, регламентированных ВОЗ. На основании существующих законодательных документов, результаты доклинических испытаний и клинических исследований не требуются для лекарственных средств из растительного сырья с признанным опытом использования, они заменяются соответствующими научными данными, доказывающими общепризнанную эффективность и достаточный уровень безопасности. Как правило, документальный опыт является основой доклинической оценки традиционных и признанных лекарственных средств из растительного сырья. Во всех случаях, когда опубликованные данные недостаточны, необходимо проведение дополнительных испытаний, в неясных или сомнительных случаях требуются повторные испытания. В отношении исследований токсичности, при наличии достаточных данных испытаний на людях, не требуется проведение исследований токсичности однократной дозы, токсичности многократных доз, иммунотоксичности, а также испытаний местной непереносимости традиционных и признанных лекарственных средств растительного происхождения. Фармакологические испытания обычно не требуются, но при возможном фармакокинетическом взаимодействии с другими лекарственными средствами должна быть рассмотрена возможность исследования фармакокинетического взаимодействия в условиях *in vitro*. Репродуктивные токсикологические исследования фертильности необходимы в случаях, когда средство показано к применению при беременности или имеются данные о гормоноподобном действии или о традиционном применении для регулирования фертильности. Испытания репродуктивной токсичности на животных не являются

необходимыми, оценка результатов изучения научной литературы и постмаркетингового опыта не указывает на наличие репродуктивной токсичности и лекарственное средство не подразумевает применение в период беременности и лактации, представлены результаты исследований у беременных женщин и новорожденных, лекарственное средство не применяется у женщин с репродуктивным потенциалом. Исследования генотоксичности рекомендовано начинать с испытаний *in vitro* и при положительных результатах – проводить исследованиями *in vivo*. Результаты, не выявляющие генотоксичность одного специфического химического класса, могут распространяться на другие лекарственные препараты из растительного сырья без необходимости дальнейших испытаний. При подозрении наличия канцерогенного потенциала проводятся исследования канцерогенности с оценкой причин возможных канцерогенных эффектов, включая следующие аспекты: связь с исследованиями генотоксичности и возможность уточнения в дальнейших исследованиях генотоксичности *in vivo*, возможность эпигенетического механизма, объем и качество имеющихся научных данных для положительной оценки соотношения польза/риск. Токсикокинетические данные необходимы для исследований новых лекарственных средств растительного происхождения. Для признанных лекарственных средств растительного происхождения в фиксированных комбинациях оцениваются данные по отдельным компонентам, такие как улучшение соотношения польза/риск вследствие усиления или потенцирования терапевтической активности действующих веществ с высоким уровнем эффективности и лучшим профилем безопасности в комбинации, или более высокий уровень эффективности по сравнению с применением только одной субстанции и сокращение терапии (например, сокращение дозировки). Также оцениваются потенциальные недостатки, такие как увеличение различных побочных реакций, специфичных для каждого биологически активного вещества, значительное различие в продолжительности действия этих веществ, возможность фармакодинамического взаимодействия между биологически

активными веществами. Согласно положениям Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», безопасность лекарственного средства определена как характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью, а эффективность лекарственного препарата – как характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности. В целях получения доказательств безопасности и эффективности лекарственного средства проводят его доклиническое и клиническое исследование. В Российской Федерации доклинические испытания лекарственных средств растительного происхождения проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, в которых детально описаны объем требований к документации и комплекс процедур, гарантирующих всестороннее изучение нового лекарственного средства природного происхождения в соответствии с современными требованиями, сопоставимыми с мировым уровнем. Так, аналогично международной практике, закреплена возможность медицинского применения без проведения доклинических и клинических испытаний для традиционных препаратов, которые не содержат токсичных ингредиентов в опасных дозах и хорошо изученного и официального растительного сырья или сборов, которые не содержат биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия. Не являются необходимыми доклинические исследования для хорошо изученного и официального растительного сырья или растительного сбора в соответствующих дозах и по соответствующим показаниям, несмотря на наличие в его составе биологически активных соединений с высокой вероятностью развития токсического действия; для традиционного препарата, широко применяемого

в традиционной медицинской практике и содержащего неофициальные в Российской Федерации растительные объекты, в том числе в токсичных дозах; для сбора, содержащего в своем составе лекарственное растительное сырье, разрешенное к применению в качестве лекарственного средства из «Списка лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев», в дозах, не превышающих безопасные (например, трава ландыша, листья ландыша, цветки ландыша, листья красавки, трава донника аптечного). В остальных случаях объем доклинических испытаний зависит от дозы токсичного ингредиента и характера проявляемого им фармакологического действия или наличия нового биологически активного соединения, входящего в официальное или неофициальное лекарственное растительное сырье монокомпонентного или комплексного лекарственного средства растительного происхождения. В Российской Федерации испытания могут включать в себя изучение общей и специфической фармакологической активности лекарственного растительного сырья и препаратов, изучение острой, подострой, субхронической и хронической токсичности, специфических видов возможного токсического действия (канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие, эмбриотоксичность, аллергизирующие и местнораздражающие свойства и др.), а также экспериментальное изучение схем лечения, связанных с передозировкой, отравлениями и наличием сведений о влиянии на иммунную систему. К примеру, изучение фармакологической активности в полном объеме проводят для новых оригинальных монокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения на основе нового биологически активного соединения, выделенного из разрешенных видов лекарственного растительного сырья или на основе нового (неофициального в Российской Федерации) вида лекарственного растительного сырья, а также для новых комплексных лекарственных средств растительного происхождения, имеющих в своем составе неофициальные виды лекарственного растительного сырья или полученные на их основе

субстанции. Фармакокинетические исследования проводят для новых лекарственных средств растительного происхождения, представляющих собой индивидуальное биологически активное соединение. В настоящее время продолжен поиск подходов в отношении особенностей доклинического изучения лекарственных средств растительного происхождения. Так, в литературе принято выделять группы лекарственных растительных препаратов в зависимости от содержащихся в них биологически активных веществ: лекарственные растительные препараты, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества, и лекарственные растительные препараты на основе растений, не содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Они имеют ряд особенностей в отношении состава, фармакокинетических параметров, спектра лечебных эффектов, диапазона доз, прогнозируемых побочных эффектов. Также предложено классифицировать средства растительного происхождения по разнообразию и степени выраженности лечебных и побочных эффектов. В случаях изучения лекарственного растительного сырья, реализуемого в виде измельченного сырья в пачках или фильтр-пакетах, объем доклинических токсикологических исследований определяется сведениями о безопасности применения данного растительного сырья в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы), химическим составом, регистрацией в зарубежных странах, наличием в фармакопеях. Клинические испытания препаратов растительного происхождения в Российской Федерации проводятся в соответствии с Методическими указаниями о порядке доклинического и клинического изучения препаратов природного происхождения и гомеопатических лекарственных средств и Руководству по проведению клинических исследований лекарственных средств, с учетом основополагающих этических принципов Хельсинской Декларации, Правил GCP и действующими нормативными требованиями, на основании проведенных ранее доклинических исследований. В целом подходы к изучению клинической эффективности и безопасности не отличаются от таковых для синтетических

лекарственных средств. Оценка эффективности осуществляется на основании выбранных показателей эффективности и критериев ее оценки, включающих клиническую и лабораторно-инструментальную оценку. Для оценки безопасности используются непредвиденные и ожидаемые нежелательные явления/реакции. Согласно методическим указаниям, могут быть разрешены к медицинскому применению без клинических испытаний: лекарственные растительные препараты, которые традиционно использовались в одной или нескольких странах мира и не содержат токсичных биологически активных веществ; зарубежные препараты растительного происхождения, содержащие только официальные компоненты и предлагаемые по соответствующим показаниям; отечественные препараты, в которых растительное сырье или растительный сбор не содержит биологически активных веществ с высокой вероятностью развития токсического действия, хорошо изучены и официальные в Северной Америке или Европе; растительные сборы из разрешенного к применению в качестве лекарственного средства лекарственного растительного сырья по соответствующим показаниям. Проведение клинических испытаний является обязательным для любых препаратов в лекарственных формах для парентерального применения, препаратов с неофициальными в Российской Федерации компонентами или содержащими биологически активные вещества с высокой и средней вероятностью развития токсического действия, препаратов в новых лекарственных формах или по новым показаниям, отечественных препаратов в виде сборов из лекарственного растительного сырья, относящегося к «Списку лекарственного растительного сырья, не разрешенного к медицинскому и пищевому использованию в составе сборов и чаев». Таким образом, существует определенная регуляторная практика в отношении оценки безопасности и эффективности лекарственных средств растительного происхождения. Исследователи растительных лекарственных средств придерживаются основных принципов, используемых для оценки синтетических лекарственных препаратов. Требования и подходы к изучению

и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения в Российской Федерации закреплены в соответствующих руководствах и гармонизированы с международной практикой. Ведется непрерывная работа, направленная на продолжение гармонизации отечественных законодательных требований с международной практикой и в первую очередь – с Европейским Союзом. В частности, предложено внести изменение в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» по проведению регистрации и экспертизы определенных категорий лекарственных растительных препаратов в упрощенном порядке.

Разработка новых лекарственных средств

1. Разработка новых лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, а также доклинические исследования.

2. Финансирование разработки новых лекарственных средств осуществляется из:

1) средств федерального бюджета;

2) средств организаций - разработчиков лекарственных средств;

3) средств предприятий - производителей лекарственных средств в рамках научно - исследовательских работ, выполняемых по договору между организацией - разработчиком лекарственных средств и предприятием - производителем лекарственных средств;

4) иных источников финансирования, включая средства благотворительных фондов и целевые вклады физических и юридических лиц.

3. Права организации - разработчика нового лекарственного средства охраняются патентным законодательством Российской Федерации и

законодательством Российской Федерации об авторском праве и о смежных правах.

Доклинические исследования лекарственных средств

1. Целью доклинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств.

2. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся организациями - разработчиками лекарственных средств по правилам лабораторной практики, утвержденным федеральным органом контроля качества лекарственных средств.

3. Доклинические исследования лекарственных средств проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в которые заносятся результаты доклинических исследований лекарственных средств. Организация - разработчик лекарственных средств выдает заключение о возможности проведения в дальнейшем клинических исследований лекарственных средств.

4. Доклинические исследования лекарственных средств на животных проводятся в соответствии с международными правилами. Контроль за соблюдением правовых и этических норм использования животных при проведении доклинических исследований лекарственных средств осуществляется соответственно федеральным органом контроля качества лекарственных средств и территориальными органами контроля качества лекарственных средств.

Решение о проведении клинических исследований лекарственных средств

1. Целью клинических исследований лекарственных средств является получение научными методами оценок и доказательств эффективности и

безопасности лекарственных средств, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения лекарственных средств и эффектах взаимодействия с другими лекарственными средствами.

2. Решение о проведении клинических исследований конкретного лекарственного средства принимается федеральным органом контроля качества лекарственных средств на основании следующих документов:

- 1) заявления организации - разработчика лекарственного средства;
- 2) положительного заключения комитета по этике при федеральном органе контроля качества лекарственных средств;
- 3) отчета и заключения о доклинических исследованиях лекарственного средства;
- 4) инструкции по применению лекарственного средства.

3. Клинические исследования лекарственных средств проводятся в учреждениях здравоохранения, имеющих лицензии на проведение клинических исследований лекарственных средств.

4. Лицензии на проведение клинических исследований лекарственных средств выдает федеральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения учреждениям здравоохранения, обеспечивающим проведение клинических исследований лекарственных средств в соответствии с правилами клинической практики, разработанными и утвержденными федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения.

5. Перечень учреждений здравоохранения, имеющих право проводить клинические исследования лекарственных средств, составляется и публикуется федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения.

Правовая основа проведения клинических исследований лекарственных средств и финансирование клинических исследований лекарственных средств

1. Правовую основу проведения клинических исследований лекарственного средства составляют следующие документы:

1) решение федерального органа контроля качества лекарственных средств о проведении клинических исследований лекарственного средства;

2) договор о проведении клинических исследований лекарственного средства между учреждением здравоохранения и организацией - разработчиком лекарственного средства.

2. Договор о проведении клинических исследований лекарственного средства должен содержать сведения:

1) о сроках и об объемах клинических исследований лекарственного средства;

2) об общей стоимости программы клинических исследований лекарственного средства;

3) о форме представления результатов клинических исследований лекарственного средства в федеральный орган контроля качества лекарственных средств;

4) об условиях страхования здоровья пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственного средства.

3. Финансирование клинических исследований лекарственного средства осуществляется из:

1) средств федерального бюджета;

2) средств организации - разработчика лекарственного средства в соответствии с условиями договора о проведении клинических исследований лекарственного средства;

3) иных источников.

4. Финансирование клинических исследований лекарственного средства из средств организации - разработчика лекарственного средства осуществляется в форме оплаты счета, составленного учреждением здравоохранения, производящим клинические исследования лекарственного средства, в соответствии с договором о проведении клинических исследований лекарственного средства.

5. Запрещается оплата труда специалистов учреждения здравоохранения, проводящего клинические исследования лекарственного средства, непосредственно организацией - разработчиком лекарственного средства, иными юридическими, а также физическими лицами, финансирующими клинические исследования лекарственного средства.

Клинические исследования лекарственных средств

1. Руководитель учреждения здравоохранения, проводящего клинические исследования лекарственного средства, утверждает программу клинических исследований лекарственного средства и назначает ее руководителя. Руководителем программы указанных исследований может быть назначен врач со стажем работы по программам клинических исследований лекарственных средств не менее двух лет. Программа клинических исследований лекарственного средства разрабатывается с участием этического комитета при учреждении здравоохранения, проводящем клинические исследования лекарственного средства.

2. Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства должен быть ознакомлен с результатами доклинических

исследований данного лекарственного средства и имеет право на получение любой дополнительной информации, относящейся к доклиническим исследованиям указанного лекарственного средства.

3. Руководитель программы клинических исследований лекарственного средства осуществляет выбор пациентов, которые по медицинским показаниям могут быть привлечены к участию в клинических исследованиях данного лекарственного средства.

4. Отчет о результатах клинических исследований лекарственного средства составляется руководителем программы клинических исследований лекарственного средства.

5. Клинические исследования лекарственного средства могут быть прерваны, если в процессе их проведения обнаружена опасность для здоровья пациентов. Решение о прекращении клинических исследований лекарственного средства может принять руководитель программы указанных исследований.

6. Нарушение правил клинической практики, а также фальсификация результатов клинических исследований лекарственных средств влекут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Права пациентов, участвующих в клинических исследованиях лекарственных средств

1. Участие пациентов в клинических исследованиях лекарственных средств является добровольным.

2. Пациент дает письменное согласие на участие в клинических исследованиях лекарственного средства.

3. Пациент должен быть информирован:

- 1) о лекарственном средстве и сущности клинических исследований указанного лекарственного средства;
- 2) об ожидаемой эффективности, о безопасности лекарственного средства, степени риска для пациента;
- 3) о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов влияния лекарственного средства на состояние его здоровья;
- 4) об условиях страхования здоровья пациента.

4. Пациент имеет право отказаться от участия в клинических исследованиях лекарственного средства на любой стадии проведения указанных исследований.

5. Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних.

6. При проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей.

7. Запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на:

- 1) несовершеннолетних, не имеющих родителей;
- 2) беременных женщинах, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для

беременных женщин, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях лекарственных средств на беременных женщинах и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;

3) военнослужащих;

4) лицах, отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также на лицах, находящихся под стражей в следственных изоляторах.

8. Допускаются клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для лечения психических заболеваний, на лицах с психическими заболеваниями и признанных недееспособными в порядке, установленном Законом Российской Федерации "О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании". Клинические исследования лекарственных средств в этом случае проводятся при наличии письменного согласия законных представителей указанных лиц.

9. Договор страхования здоровья пациента, участвующего в клинических исследованиях лекарственного средства, заключается между организацией - разработчиком лекарственного средства и медицинской страховой организацией.

Обязанность субъектов обращения лекарственных средств сообщать о случаях побочных действий и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами

1. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать федеральному органу исполнительной власти в сфере здравоохранения, органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств о всех случаях побочных действий лекарственных средств и об

особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению.

2. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных пунктом 1 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.