

Научные аспекты разработки Государственной фармакопеи Украины

А. И. Гризодуб

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр
качества лекарственных средств», 61085, Харьков, Украина

Статья поступила 20.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Разработка Государственной фармакопеи Украины основана на следующих принципах: гармонизация с Европейской фармакопеей, учет национальной специфики, самодостаточность, Национальная система фармакопейных стандартных образцов, обратная связь с пользователями. Для реализации этих принципов развиваются 4 основные научные направления: разработка собственно текстов Государственной фармакопеи Украины, Национальная система фармакопейных стандартных образцов, Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества лекарственных средств, метрологическое обеспечение (в частности, валидация аналитических методик). Рассмотрена специфика разработки текстов Государственной фармакопеи Украины I издания (2001 г.) и II издания (2016 г.): общих статей, монографий на субстанции, готовые лекарственные средства, лекарственное растительное сырье, экстенпоральные препараты и т.д. Обсуждается также концепция дальнейшего развития Государственной фармакопеи Украины.

Ключевые слова: Государственная фармакопея Украины; лекарственные средства; фармакопейные стандартные образцы; Программы профессионального тестирования лабораторий; метрологическое обеспечение; общие и частные фармакопейные статьи.

Библиографическое описание: Гризодуб АИ. Научные аспекты разработки Государственной фармакопеи Украины. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 19–25.

В декабре 1997 г. (29.12.1997) Украина стала наблюдателем в Европейской фармакопее (ЕФ) и взяла курс на постоянное членство в ЕФ. С 1998 г. началась разработка Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), гармонизированной с ЕФ.

Государственная фармакопея — это конституция качества лекарственных средств (ЛС). Она устанавливает тот минимальный уровень требований к их качеству, который государство гарантирует своим гражданам. С другой стороны, этот уровень требований к качеству ЛС должен быть доступен отечественным фармацевтическим предприятиям, иначе Государственная фармакопея превращается просто в декларацию о намерениях.

I. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ ГФУ

Статус наблюдателя в ЕФ открывал широкие возможности для разработки ГФУ. С одной стороны, он снимал проблему авторских прав и открывал доступ для использования материалов ЕФ в разработке ГФУ. С другой стороны, Украина имела право включать в ГФУ тексты ЕФ, но не была обязана это делать. На этапе перехода украинской фармацевтической промышленности на требования GMP это позволяло постепенно вводить в ГФУ те требования ЕФ, которые предприятия реально могли выполнить. Кроме того, отсутствие GMP можно было в некоторой степени компенсировать ужесточением требований к качеству ЛС (национальные нормы).

Были сформулированы следующие требования к разработке ГФУ:

- ГФУ гармонизована с ЕФ;
- ГФУ учитывает национальные особенности Украины и уровень развития ее промышленности и контрольно-разрешительной системы;
- ГФУ не ссылается на другие нормативные документы (кроме, естественно, ЕФ), а также на еще не опубликованные статьи. Тексты ГФУ не противоре-

чат друг другу. Каждый том ГФУ, вместе с предыдущими томами, образует единую непротиворечивую и самодостаточную нормативную базу;

- ГФУ опирается на собственную систему фармакопейных стандартных образцов;

- Для своего развития и усовершенствования ГФУ имеет обратную связь с ее пользователями;

Учитывая это, работа над ГФУ проводится по четырем основным направлениям:

- 1) разработка собственно текстов ГФУ;
- 2) разработка Национальной системы фармацевтических стандартных образцов (ФСО);
- 3) разработка Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (ППТ);
- 4) метрологическое обеспечение вышеперечисленных направлений.

II. ПРОБЛЕМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

i. Фармакопейные стандартные образцы

Частные статьи (монографии) ГФУ опираются на использование ФСО. Поскольку ГФУ гармонизована с ЕФ, то ФСО ЕФ автоматически применяются во всех монографиях ГФУ, гармонизованных с ЕФ. В общем случае, однако, ФСО ЕФ применимы только к монографиям, описанным в ЕФ. Их применение к другим объектам пользователь должен обосновывать сам. Учитывая, что в ЕФ пока еще не описаны монографии на готовые лекарственные средства (ГЛС), прямое применение ФСО ЕФ к анализу ГЛС, содержащих одноименные субстанции, не имеет правовой базы и вызывает поэтому сомнения. Имеется также немало случаев, когда необходимые ФСО отсутствуют в ЕФ. Кроме того, ФСО ЕФ достаточно дороги, и их стоимость для отечественных производителей и контрольных лабораторий прямо зависит от курса национальной валюты. Это создает сильную за-

висимость отечественной фармацевтической отрасли от внешних политических и экономических факторов.

Построение независимой отечественной системы контроля качества ЛС требует создания Национальной системы ФСО. Такая система разработана Фармакопейным центром Украины (ФЦ) [3, 4]. Банк Национальной системы ФСО насчитывает около 650 наименований, что в значительной степени обеспечивает потребности отечественных потребителей. Данные ФСО аттестуются ФЦ как первичные стандартные образцы и в применении эквивалентны ФСО ЕФ.

В соответствии с разработанной концепцией, в монографиях ГФУ во всех случаях для анализа применяются ФСО ГФУ, в качестве которых (это записано в ГФУ) можно использовать (по усмотрению пользователя) ФСО ЕФ или ФСО, аттестованные ФЦ. В определенных случаях, когда для разработки монографий на ГЛС используются (в соответствии с заключенными договорами) тексты фармакопей США (USP) или Великобритании (BP), для контроля вместо ФСО ЕФ используются (наряду с ФСО ФЦ) также химические стандартные образцы (CRS) USP или CRS BP, о чем указывается в тексте этих монографий.

Подобный подход не создает монополии каким-то определенным ФСО и позволяет развивать Национальную систему ФСО, не создавая проблем для пользователей ГФУ.

ii. Рабочие стандартные образцы предприятий

Для рутинного анализа на предприятиях использование ФСО ГФУ (даже аттестованных ФЦ) слишком дорого. Мировая практика — использование для этого рабочих стандартных образцов (РСО), аттестованных предприятиями по ФСО как вторичные стандартные образцы. Это обеспечивает прослеживаемость и стандартизацию контроля качества ЛС. ФЦ разработал необходимые положения об РСО и внедрил их на всех крупных предприятиях Украины [13].

Системы ФСО и РСО формируют в Украине Национальную систему фармацевтических стандартных образцов.

III. ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ (ППТ) ЛАБОРАТОРИЙ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛС

Участие во внешнем тестировании является обязательным условием для аттестации контрольных лабораторий, поэтому ППТ широко распространены в мире. Разработана такая ППТ и ФЦ [6, 14, 18]. Однако, наряду с обычными целями ППТ, данная программа ставит и другую, гораздо более важную для развития ГФУ задачу. ППТ разработана ФЦ таким образом, что она проводится на промышленных сериях ЛС (аттестованных необходимым образом) с использованием фармакопейных методик, т.е. она является обратной связью ГФУ с пользователями [6, 18]. По результатам раундов ППТ выявляются проблемы, намечаются пути их решения и вводятся, при необходимости, необходимые коррективы в фармакопейные методы и методики анализа, описанные в общих и частных статьях.

Кроме того, результаты ППТ позволяют оценить способность всей отечественной контролирующей системы корректно применять фармакопейные методы анализа (спектрофотометрия, ТСХ, ВЭЖХ и т.д.).

Это дает возможность проводить необходимые корректирующие действия с целью повышения квалификации контрольных лабораторий. Разработанная Фармакопейным центром ППТ успешно применяется в Украине и не имеет аналогов в других фармакопеях.

IV. МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

В соответствии с требованиями ЕФ–ГФУ, все методики анализа, включаемые в ГФУ и спецификации производителей, должны быть валидированы. Общие принципы валидации описаны в соответствующих документах ИСН (Валидация аналитических методик и испытаний — 2.2.N.2 [2] и 5.3.N.2 [3]). Однако критерии приемлемости валидационных характеристик необходимо разрабатывать самостоятельно. Для этого необходимо, прежде всего, сформулировать требования к максимально допустимой неопределенности методик анализа.

Кроме того, необходимо сформулировать требования к используемому оборудованию, мерной посуде и персоналу (чтобы они были в состоянии обеспечить необходимые валидационные характеристики), а также разработать процедуру их квалификации.

Аттестация ФСО и проведение ППТ также требовали создания необходимого метрологического обеспечения. Такая метрологическая база была разработана ФЦ, основные рекомендации внесены в ГФУ [2, 3, 5, 10, 11, 17] и в настоящее время является одним из основных научных направлений ФЦ.

Валидация аналитических методик. Как уже упоминалось, в документах ИСН указаны только общие принципы валидации аналитических методик. Критериальная база валидации была разработана ФЦ в рамках создания метрологического обеспечения ГФУ [2, 3, 5, 10, 11, 17]. Однако введение валидированных методик в ГФУ и спецификации требовало стандартизации процедуры валидации этих методик. В противном случае могли получаться разные выводы по результатам валидации при использовании разных процедур ее проведения.

Проблема разработки стандартизованных процедур валидации аналитических методик всегда была актуальна. Дополнительные доводы в пользу их разработки дает новая концепция ЕФ для формата описания фармакопейных методик анализа, в соответствии с которой, в тексте частных статей (монографий) для синтетических субстанций (так называемых «простых молекул») часто не указывается пробоподготовка (если только она не является какой-то особенной), а приводятся просто целевые концентрации испытуемого и стандартного растворов. Пробоподготовка, т.е. выбор колб, пипеток, навесок и т.д. отдается на усмотрение пользователей. При этом для пользователя возникают проблема квалификации мерной посуды и весов для данной методики (см. выше), а также проблема валидации такой методики с разработанной им пробоподготовкой.

Разработка стандартизованных процедур валидации фармакопейных методик становится важным элементом системы метрологического обеспечения качества результатов, получаемых по этим методикам. Такие стандартизованные процедуры разработаны ФЦ для всех основных фармакопейных методов анализа [8, 12] и внесены соответствующие рекомендации в ГФУ [2, 3]. Данные стандартизованные про-

цедуры валидации в настоящее время являются общепринятыми на предприятиях Украины.

V. РАЗРАБОТКА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ I ИЗДАНИЯ

ГФУ I издания (ГФУ I) введена в действие 1 октября 2001 г. Приказом Министра здравоохранения Украины от 12 марта 2001 г. № 95. За период 2001–2011 гг. были разработаны и введены в действие также Дополнения 1 (2004 г.), 2 (2008 г.), 3 (2009 г.) и 4 (2011 г.) [2].

На момент разработки ГФУ I ситуация в Украине характеризовалась следующими особенностями:

- производство, контроль качества и дистрибуция ЛС в Украине не соответствовали требованиям надлежащих практик (GMP, GDP, GPP). Такая же ситуация была и для многих импортных ЛС — ввести для них требования GMP было невозможно, так как эти требования не предъявлялись к отечественным ЛС;

- уровень приборного оснащения многих отечественных предприятий не позволял им в ряде случаев проводить полный анализ по ЕФ. В частности, это касалось хроматографических методов, бактериальных эндотоксинов и так далее;

- на предприятиях отсутствовали системы качества. Учитывая, что подавляющая часть субстанций импортировалась, это приводило к необходимости государственного контроля их качества в аккредитованных лабораториях и создавало потребность в фармакопейных монографиях на субстанции;

- отсутствие обязательности требований GMP и систем качества на предприятиях требовало в ряде случаев введения дополнительных, более жестких по сравнению с ЕФ, требований к качеству субстанций. Например, требования разделов «Описание» и «Цветность» были обязательными, чтобы хоть как-то компенсировать отсутствие систем качества.

а. Формат статей

Учитывая вышесказанное, был принят следующий формат статей. Общие и частные статьи (монографии) ГФУ состоят из двух частей, имеющих одинаковую силу: европейской (перевод соответствующей статьи ЕФ) и национальной (индекс N), не противоречащей европейской, но отражающей национальные особенности Украины. Кроме того, имеются и чисто национальные статьи, например, 5.3.N.1. «Статистический анализ результатов химического эксперимента» [2, 3].

Данный формат статей аналогичен Британской фармакопее и является очень гибким на переходном этапе разработки ГФУ. Национальные требования (в качестве которых часто выступали требования ГФ СССР XI [1]), позволяли смягчить или ужесточить требования ЕФ, а также отсрочить их введение. В качестве примера можно привести общую статью 2.9.7. «Истираемость таблеток без оболочки». Требования ЕФ — 1 % истираемости и 1-лопастный барабан. Требования ГФ СССР XI [1] — 3 % истираемости и 12-лопастный барабан. В национальной части ГФУ 1.0 (2001 г.) было введено разрешение использовать 12-лопастный барабан, а в ГФУ 1.1 (2004 г.) эта национальная часть была исключена.

б. Монографии на растительное сырье

На момент введения ГФУ I в Украине отсутствовали (они и сейчас не являются обязательными) требования Good Agricultural and Collection Practices (GACP) на лекарственное растительное сырье (ЛРС). ЛРС контролировалось по ГФ СССР XI [1], требования которой существенно отличаются от ЕФ. Было совершенно неясно, в какой мере отечественное ЛРС отвечает требованиям ЕФ. Кроме того, медицинское применение многих ЛРС в Украине существенно отличается от европейской практики. Например, шиповник в ЕФ — это источник аскорбиновой кислоты, а в Украине шиповник — это источник получения каротиноидов («Каротолин»), масла шиповника и полифенолов («Холосас»).

Данная ситуация с ЛРС сохранится в обозримом будущем и требует больших экспериментальных исследований [7]. Значительные проблемы возникают и с валидацией методик контроля качества ЛРС [15]. Фармакопейным центром были проведены обширные системные исследования [16], что позволило вводить в ГФУ, начиная с 2008 г. [3], монографии на ЛРС.

с. Монографии на готовые лекарственные средства

В ЕФ отсутствуют монографии на готовые лекарственные средства (ГЛС), поэтому в ГФУ они могут быть только национальными. Поскольку использовать для разработки монографий на ГЛС материалы других фармакопей (прежде всего, Американской (USP) и Британской (BP)) не позволяет авторское право, первоначально были разработаны несколько монографий на ГЛС на основе соответствующих монографий на субстанции. Однако данный подход оказался нежизненным. Дело в том, что предприятия традиционно разрабатывают свои спецификации на ГЛС на основе соответствующих монографий USP и BP — признанных мировых лидеров фармакопейного процесса (предприятия на это имеют право, в отличие от ГФУ). Поэтому разработанные монографии становились просто ненужными.

Учитывая это, было принято решение заключить договоры с ведущими фармакопеями на разрешение использовать их тексты для разработки монографий ГФУ на ГЛС. Такие договоры были заключены с USP (02.06.2010) и BP (02.05.2013), что позволило после их заключения гораздо свободнее решать проблемы разработки монографий ГФУ на ГЛС. Без таких договоров систематическая разработка Фармакопейным центром монографий на ГЛС, востребованных отечественными производителями, вряд ли возможна.

Отдельная проблема — монографии на готовые гомеопатические препараты (ГГП). Модель качества аллопатических ЛС — концентрационная, то есть заключение об их качестве делается на основе определения концентраций основного вещества, примесей, консервантов и т.д. В то же время, для гомеопатии в настоящее время не существует модели качества ГГП. Для них невозможно контролировать примеси, продукты распада, степень растворения, однородность содержания, срок годности и т.д., т.е. все то, что является естественным для аллопатических ЛС. Спецификации на ГГП не позволяют, как правило, отличить препарат надлежащего качества от некачественного. Поэтому разработка монографий на ГГП

невозможна [9]. Упор надо делать на технологию, надлежащие практики и системы качества.

д. Экстемпоральные лекарственные средства

После начала массового производства в Украине препаратов-дженериков роль и необходимость препаратов, изготавливаемых в аптеках (экстемпоральных ЛС — ЭЛС), резко снизилась. Соответственно, резко упала и их доля в общем объеме ГЛС. Этому способствовало также значительное повышение фармакопейных требований к качеству ЛС (соответствие которых аптеки были не в состоянии обеспечить), нерешенность проблемы субстанций и т.д. Как следствие, ЭЛС «выпали» из фармакопейного процесса. Поэтому на первом этапе ставилась задача вернуть ЭЛС в ГФУ с тем, чтобы затем сформировать фармакопейную концепцию их качества. Первые общие статьи на ЭЛС были разработаны на основе действовавших на тот момент требований и введены в ГФУ в 2008 г. (5.N.1) [2].

е. Основные достижения ГФУ I издания (2001–2015 гг.)

1) ГФУ стала краеугольным камнем всей системы стандартизации ЛС в Украине. Все остальные документы, регулирующие качество ЛС и их контроль, опираются на ГФУ.

2) Создана двухуровневая Национальная система фармацевтических стандартных образцов — система ФСО ГФУ и РСО предприятий.

3) Создана эффективно работающая Национальная ППТ как обратная связь ГФУ с пользователями.

4) ГФУ стала обязательным справочным пособием и учебным материалом для университетов фармацевтического и медицинского профилей.

5) ГФУ I создала украинский «фармакопейный язык», которого ранее не существовало.

6) ГФУ I установила в Украине европейские стандарты качества ЛС и подготовила вступление Украины в ЕФ.

VI. РАЗРАБОТКА ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ II ИЗДАНИЯ

ГФУ II вступила в действие 1 января 2016 г. в соответствии с приказом Министра здравоохранения Украины от 08.12.2015 № 830.

На момент разработки ГФУ II ситуация в Украине характеризовалась следующими особенностями:

— 18.03.2013 г. Украина приобрела статус полноправного члена ЕФ. В соответствии с этим, требования ЕФ (т.е. европейской части статей) стали обязательными, а требования национальной части стали носить только рекомендательный характер. Импортные ЛС, не соответствующие требованиям ЕФ, не должны импортироваться в Украину;

— требования надлежащих практик (GxP) стали обязательными в Украине. Большинство предприятий соответствует этим требованиям и имеет системы качества;

— в связи с наличием GMP и систем качества на предприятиях, необходимость в государственном контроле субстанций отпала. Контроль их качества проводится, как правило, только на предприятиях.

Учитывая это, а также из-за утраченной актуальности, многие национальные требования общих статей (представлявшие, в основном, требования ГФ СССР XI) были исключены. В частности, исключены

практически все дополнительные национальные испытания и требования к допускам содержания в таблетках, инъекциях и других лекарственных формах.

В ГФУ I сознательно, из-за отсутствия возможности имплементации их на тот момент в Украине, не включалась значительная часть статей на биологические тесты, в частности, те, которые относятся к методам контроля препаратов крови. Так, из 25 статей раздела ЕФ «2.6. Биологические испытания» в ГФУ I были введены только 16, а из 35 статей раздела ЕФ «2.7. Биологические методы количественного определения» в ГФУ I были введены только 15. Сейчас ситуация изменилась, и в ГФУ II были введены практически все эти статьи и особо актуальные частные монографии на плазму крови, иммуноглобулины и факторы крови. Это позволило существенно увеличить охват ГФУ статей ЕФ (таблица 1). Значительно расширен список национальных статей (ГЛС, ЭЛС), а также национальные части ЛРС.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что в целом ГФУ II в значительной степени охватывает требования ЕФ, особенно по общим статьям и текстам. Основное отставание идет по субстанциям. Следует, однако, отметить, что монографии, введенные в ГФУ II, охватывают наиболее значимые субстанции, используемые отечественными производителями.

а) Общие статьи и монографии на лекарственные средства для применения в ветеринарии. В ГФУ II введены гармонизованные с ЕФ общие статьи на дозированные лекарственные формы (6), общие монографии (2), монографии на иммуносыворотки (4) и шовный материал (7) для применения в ветеринарии. В целом, заложена общая основа фармакопейной стандартизации ЛС для применения в ветеринарии, но пока еще не охвачено значительное количество частных монографий ЕФ по ветеринарным вакцинам (81). В настоящее время перед ФЦ стоит проблема разработки концепции введения требований на ветеринарные ЛС в ГФУ, т.е. проблема соотношения европейской и национальной частей статей. Эта работа требует более активного сотрудничества с соответствующими отечественными уполномоченными органами.

Таблица 1

СООТНОШЕНИЕ ТЕКСТОВ ЕФ И ГФУ II

Наименование раздела	ЕФ 8.2	ГФУ II [3]	% охвата
Общие статьи и тексты	2969	2951	99.4
Вакцины	143	57	39.9
Иммуносыворотки	12	12	100.0
Радиофармацевтические препараты	70	1	1.4
Шовный материал	12	12	100.0
Лекарственное растительное сырье	273	170	62.3
Гомеопатия	28	6	21.4
Субстанции	1674	372	22.2
Готовые лекарственные средства	—	135	—
Экстемпоральные лекарственные средства	—	6	—
Диетические добавки	—	1	—

б) Диетические добавки. Большой проблемой для Украины является качество диетических добавок (ДД), которые занимают пограничную область между ЛС и пищевыми продуктами. В USP включено большое количество текстов, посвященных качеству ДД. Данные тексты носят рекомендательный характер. Однако они устанавливают фармакопейный стандарт качества ДД, который оказывает существенное влияние на рынок ДД.

Членство в ЕФ допускает наличие национальных статей, если они не противоречат требованиям монографий ЕФ. Статус подобных статей такой же, как и соответствующих разделов, гармонизованных с ЕФ, если нет других указаний.

Учитывая это, по согласованию с Академией медицинских наук Украины, в ГФУ II впервые введена общая статья «Диетические добавки», носящая рекомендательный характер. Основная ее цель — ввести ДД в фармакопейный процесс с последующим формированием национальной концепции их качества.

в) Основные достижения ГФУ второго издания:

— ГФУ II — это первая фармакопея Украины в качестве постоянного члена ЕФ;

— ГФУ II отражает достаточно высокий уровень развития фармацевтической отрасли Украины, опирающейся на надлежащие практики GxP;

— ГФУ II является платформой для дальнейшего развития отечественной фармацевтической отрасли в рамках Ассоциации с ЕС.

VII. КОНЦЕПЦИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ГФУ

С 1 января 2016 г. Украина вступила в Ассоциацию с Европейским союзом. Для формирования концепции дальнейшего развития ГФУ следует четко ответить на основной вопрос: какая фармакопея нужна Украине в условиях членства в ЕФ и Ассоциации с ЕС в современных условиях глобальных мировых процессов фармакопейной гармонизации.

В настоящее время ситуация в Украине характеризуется следующими особенностями.

— Украина является членом ЕФ. Поэтому требования ЕФ являются обязательными в Украине.

— Национальные требования не должны устанавливать дополнительные, по сравнению с ЕФ, требования к качеству ЛС. Данное положение не относится к объектам, не описанным в ЕФ (ГЛС, ЭЛС, ДД и т.д.).

— ЕФ выпускает три Дополнения в год. Большую часть актуализированного материала составляют монографии на субстанции. Общие статьи актуализируются в гораздо меньшей степени.

— В настоящее время в ГФУ входит лишь 22 % действующих монографий ЕФ, и актуализация их в ЕФ проходит достаточно часто. Учитывая это, а также реальные финансовые и кадровые ресурсы ФЦ, следует признать, что ФЦ не в состоянии обеспечивать своевременную актуализацию монографий ЕФ в ГФУ. В условиях обязательности требований ЕФ в Украине это может привести к заметному отставанию уровня ГФУ от ЕФ.

— В настоящее время требования GMP в Украине являются обязательными. Учитывая это, а также наличие систем качества на фармацевтических предприятиях, контроль качества субстанций производится практически исключительно на предприятиях, то есть фармакопейные монографии на субстанции

уже потеряли актуальность для государственного контроля. При этом передовые предприятия уже работают в режиме онлайн по текущим монографиям ЕФ. Принимая во внимание также практически полное отсутствие национальных частей в монографиях на субстанции, это приводит к тому, что переводы монографий ЕФ на субстанции в ГФУ становятся, в перспективе, ненужными.

— В отличие от монографий на субстанции, общие статьи ЕФ широко используются и для государственного контроля, а также часто содержат национальные части (носящие в ГФУ II рекомендательный характер), поэтому необходимость их перевода в ГФУ на ближайшую перспективу сохранится.

— Особое значение имеют монографии ЕФ на ЛРС. Учитывая отсутствие обязательности GACP, а также специфику медицинского применения ЛРС в Украине, для нормального функционирования отечественных фитопроизводств необходимы значительные национальные части в дополнение к монографиям ЕФ на ЛРС (или полностью национальные статьи). Поэтому переводы монографий ЕФ на ЛРС, если они имеют национальные части, сохранятся в обозримом будущем.

Учитывая вышесказанное, разработана следующая стратегическая концепция дальнейшего развития ГФУ:

1) в ближайшем будущем предполагается отказаться от перевода монографий ЕФ на субстанции в ГФУ и перейти на прямое их действие на английском языке;

2) в перспективе предполагается полностью отказаться от перевода гармонизованных с ЕФ текстов и перейти на публикацию только национальных текстов (национальных частей и чисто национальных статей). Такая практика довольно характерна для ряда стран-членов ЕФ, например, Франции. Безусловно, такой подход потребует решения, кроме научных, ряда юридических вопросов (например, о статусе языка) и займет длительное время;

3) ГФУ ставит целью разработку национальных статей. К ним относятся:

- a) монографии на ГЛС;
- b) национальные требования к ЛРС;
- c) экстенпоральные лекарственные средства;
- d) диетические добавки;
- e) медицинская косметика;
- f) медицинская техника;

g) «поддерживающие» статьи (стандартные образцы, метрология, валидация и т.д.);

4) поскольку разработка национальных статей требует обширных научных исследований, предполагается широкое привлечение волонтеров, прежде всего, сотрудников Национального фармацевтического университета и других научных и образовательных учреждений Украины.

Монографии на ГЛС. Предполагается расширить номенклатуру монографий на ГЛС с тем, чтобы они охватывали большую часть рынка ЛС. В перспективе предполагается перейти к контролю ГЛС на рынке не по спецификациям производителя, а по монографиям ГФУ на ГЛС. При разработке этих монографий предполагается и далее широко использовать монографии USP и BP, с которыми у ФЦ есть соответствующие договоры, а также Належащую фармакопейную практику (GPP), которая разрабатывается

под эгидой ВОЗ и в настоящее время близка к завершению.

Экстемпоральные лекарственные средства (ЭЛС). Анализ практики использования ЭЛС в разных странах показал, что она опирается на национальные традиции и отражает уровень развития отечественного аптечного производства ЛС. Это предполагает формирование национальной фармакопейной концепции качества ЭЛС. Основные проблемы при этом следующие:

- как требования общих статей ГФУ к качеству ЛС должны обеспечиваться для ЭЛС? Прежде всего, это относится к таким испытаниям, как «Однородность содержания», «Растворение» и биологическим испытаниям;

- что такое валидация производства ЭЛС?

- какой должен быть формат частных статей (монографий) на ЭЛС и на каком этапе их требования должны применяться?

- как проводить валидацию методик анализа ЭЛС?

- как решать проблему качества субстанций для ЭЛС и сроков их годности в аптеках?

- реальные сроки годности ЭЛС.

Значительная часть данных проблем уже решена, что позволяет в ближайшем будущем сформировать фармакопейную концепцию качества ЭЛС и приступить к публикации в ГФУ монографий на ЭЛС.

Диетические добавки (ДД). Вопросы качества ДД наиболее полно отражены в USP. В соответствии с Договором с USP, ФЦ Украины имеет право использовать тексты USP для разработки ГФУ. Однако критический анализ текстов USP, посвященных ДД, показал, что данные статьи мало применимы к ДД, производимыми предприятиями Украины, поскольку номенклатура их существенно отличается. Существенно отличаются также уровень производства, реализации и законодательного регулирования ДД в США и Украине. Поэтому необходима национальная концепция качества ДД, которая позволит сформировать формат общих и частных статей ГФУ на ДД. Работы в данном направлении проводятся совместно с Институтом гигиены и медицинской экологии им. О. М. Марзеева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1 и 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
2. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. Доповнення 1. 2004. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»; 2008. Доповнення 3. 2009. Доповнення 4. 2011.
3. Державна Фармакопея України. В 3-х томах. 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Том 1. 2015. Том 2. 2014. Том 3. 2014.
4. Гризодуб АИ, Левин МГ, Леонтьев ДА. и др. Аттестация стандартных образцов. Аттестация вторичных стандартных образцов для количественного хроматографического анализа лекарственных средств. Фармаком 1999; (2): 46–51.
5. Гризодуб АИ, Леонтьев ДА, Левин МГ. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 1. Методики ВЭЖХ. Фізіологічно активні речовини 2001; 1(31): 32–44.
6. Гризодуб АИ, Архипова НН, Кожушко ГИ. и др. Аттестация промышленных таблеток в качестве тестовых образцов для профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств: учет факторов неоднородности. Фармаком 2003; (3): 5–19.
7. Гризодуб АИ, Георгиевский ГВ, Тихоненко ТМ, Георгиевский ВП. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины. Фармаком 2004; (4): 3–17.
8. Гризодуб АИ. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Фармаком 2006; (1–2): 35–44.
9. Гризодуб АИ, Товмасын ЕК. Проблемы стандартизации гомеопатических готовых лекарственных средств. Фармаком 2007; (1): 13–18.
10. Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Метрологический контроль качества результатов измерений. Фармаком 2007; (2): 16–25.
11. Гризодуб АИ. Применение спектрофотометрии в контроле качества лекарственных средств. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 1. Харків: НТМТ; 2011. С. 96–202.
12. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»; 2016.
13. Леонтьев ДА. Фармацевтические стандартные образцы. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3. Харків: НТМТ; 2011. С. 1064–1117.
14. Сур СВ, Зволинская НН. Программы профессионального тестирования как средство стандартизации работы лабораторий контроля качества лекарственных средств. В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3. Харків: НТМТ; 2011. С. 1178–1219.
15. Гризодуб АИ, Евтифеева ОА, Проскурина КИ. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственного растительного сырья и суммарных фитопрепаратов. Фармаком 2012; (3): 7–30.
16. Котов АГ. Фармакопейні аспекти стандартизації якості лікарської рослинної сировини і препаратів на її основі: дис. ... д-ра фарм. наук. Харків; 2013.
17. Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Метрологический контроль результатов анализа. Специфика применения концепции неопределенности в фармацевтическом анализе. Разработка и регистрация лекарственных средств 2013; 4(5): 68–75.
18. Дмитриева МВ, Лукьянова ИС, Леонтьев ДА, Гризодуб АИ. Идентификация действующего вещества методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области в рамках 10 раунда Программы профессионального тестирования лабораторий: аттестация тестовых образцов, критерии оценивания, анализ результатов. Фармаком 2014; (4): 5–12.

ОБ АВТОРАХ

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Украина, 61085, Харьков, ул. Астрономическая, 33.

Гризодуб Александр Иванович. Директор, научный руководитель проекта «Государственная фармакопея Украины», д-р хим. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гризодуб Александр Иванович; Gryzodub@phukr.kharkov.ua

SCIENTIFIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

A. I. Gryzodub

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center
for Quality of Medicines», 61085, Kharkov, Ukraine

Abstract: The development of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) is based on the following principles: harmonization with the European Pharmacopoeia (EP); consideration of national specificity, self-sufficiency, National System of Pharmacopoeial Reference Standards (PhRS), feedback from users. For implementing the mentioned principles 4 main scientific areas of activity have been developed: proper elaboration of SPU texts, the National System of the PhRS, Proficiency Testing Scheme for medicines control laboratories (PTS), metrological support (in particular the validation of analytical procedures). The specificity of developing texts for SPU 1 (2001) and 2 editions (2016) have been analyzed for the following sections: general chapters, monographs for pharmaceutical substances, finished drug products, herbal medicinal products, compounded preparations, etc. The concept of further development of SPU has also been discussed.

Key words: State Pharmacopoeia of Ukraine; medicines; pharmacopoeial reference standards; Professional Testing Schemes; metrological support; general chapters and specific monographs.

For citation: Gryzodub AI. Scientific aspects of the development of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 19–25.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Vol. 1 and 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of Ukraine. State Enterprise «Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre». 1st ed. Kharkov: RIREH, 2001. Appendix 1. 2004. Appendix 2. Kharkov: State Enterprise «Scientific and Expert Pharmacopoeial Center»; 2008. Appendix 3. 2009. Appendix 4. 2011 (in Ukrainian).
3. State Pharmacopoeia of Ukraine. In 3 vols. 2nd ed. Kharkov: SE «Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality». Volume 1. 2015. Volume 2. 2014. Volume 3. 2014 (in Ukrainian).
4. Gryzodub AI, Levin MG, Leontiev DA, et al. Certification of standard samples. Certification of secondary reference materials for the quantitative chromatographic analysis of drugs. Farmakom 1999; (2): 46–51 (in Russian).
5. Gryzodub AI, Leontiev DA, Levin MG. Metrological aspects of formal methods of quality control of medicines. 1. HPLC Methodology. Fiziologichno aktivni rehoviny; 1(31): 32–44 (in Russian).
6. Gryzodub AI, Arhipova NN, Kozhushko GI, et al. Certification of industrial pellets as test samples for professional testing laboratories for quality control of drugs: managing the heterogeneity. Farmakom 2003; (3): 5–19 (in Russian).
7. Gryzodub AI, Georgievsky GV, Tihonenko TM, Georgievsky VP. Problems of introduction of monographs on herbal drugs in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Farmakom 2004; (4): 3–17 (in Russian).
8. Gryzodub AI. Standard procedures for the validation of methods of quality control of medicines. Farmakom 2006; (1–2): 35–44 (in Russian).
9. Gryzodub AI, Tovmasyan EK. Problems of standardization of homeopathic finished drugs. Farmakom 2007; (1): 13–18 (in Russian).
10. Leontiev DA, Gryzodub AI. Metrological control of the quality of the measurement results. Farmakom; (2): 16–25 (in Russian).
11. Gryzodub AI. Application of spectrophotometry in the quality control of medicines. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 1. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 96–202 (in Russian).
12. Gryzodub O. Standardized validation schemes for drug quality control procedures. Kharkov: State enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines»; 2016 (in Russian).
13. Leontiev DA. Pharmaceutical standard samples. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 3. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 1064–1117 (in Russian).
14. Sur SV, Zvolinskaya NN. Vocational testing as a means of standardization of laboratories quality control of medicines. In: Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of medicines. V. 3. Kharkiv: NTMT; 2011. P. 1178–1219 (in Russian).
15. Gryzodub AI, Evtifeeva OA, Proskurina KI. Features of pharmacopoeia approaches to quantification of medicinal plants and summary herbal remedies. Farmakom 2012; (3): 7–30 (in Russian).
16. Kotov AG. Pharmacopoeial aspects of standardization of medicinal plants and drugs based on it. Dr. Pharm. Sci [dissertation]. Kharkiv; 2013 (in Ukrainian).
17. Leontiev DA, Gryzodub AI. Metrological control of analytical results. The specificity of the concept of uncertainty of pharmaceutical analysis. Razrobotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv 2013; 4(5): 68–75 (in Russian).
18. Dmitrieva MV, Lukianova IS, Leontiev DA, Gryzodub AI. Identification of active substance by absorption spectrophotometry in the infrared region in the 10th round of the Programme of professional testing laboratories: certification of test samples, evaluation criteria, analysis of the results. Farmakom 2014; (4): 5–12 (in Russian).

AUTHORS

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines», Astronomicheskaya street 33, Kharkov 61085, Ukraine.
Gryzodub AI. Director, scientific director of the project «State Pharmacopoeia of Ukraine». Doctor of Chemical Sciences, professor.