

30 років національній системі стандартизації, метрології і контролю якості лікарських засобів в Україні: основні досягнення, проблеми і перспективи розвитку

30 Years of The National System of Standardization, Metrology and Quality Control of Medicinal Products in Ukraine: Main Achievements, Problems and Development Prospects

Олександр Гризодуб (Oleksandr Gryzodub)¹ (Doctor of Chemical Sciences, Professor)

Received: August 25, 2022
Published: September 15, 2022

¹ Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна (State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopeial Center for Quality of Medicines", Kharkiv, Ukraine)

*Corresponding author: Oleksandr Gryzodub

Abstract. Provision to every citizen, patient, and person in the system of legal relationship "doctor-patient-pharmacist" the right to life, health, and safety during the circulation of vital medicinal products of all clinical and pharmacological, nomenclature and legal, classification and legal groups, guaranteed by created in in Ukraine the system of standardization and quality control of medicines. The system of standardization and quality control of medicines includes the National System of Standardization of Medicines in Ukraine (1992); The system of state control of the quality of medicinal products (1992); Programs for the development of generic drugs in Ukraine (1995); The school of standardization and quality control of medicinal products; Center for standardization, metrology, and quality control in Ukraine. Ukraine got observer status in the European Pharmacopoeia in 1998. The National Pharmacopoeia of Ukraine (2001) appeared 6-7 years earlier than other countries (Belarus, Kazakhstan, Russian Federation). Two editions of the State Pharmacopoeia of Ukraine, totaling thirteen volumes and 7,208 pages, was developed as of 2022 and put into effect. The State Pharmacopoeia of Ukraine is fully harmonized with the European Pharmacopoeia and is the basis of the entire system of standardization and quality control of medicinal products in Ukraine. A pharmacopeial language (Ukrainian terminological apparatus), which did not exist before, was developed, and implemented. The State Pharmacopoeia of Ukraine is an important reference-informational and educational-methodical material for pharmaceutical enterprises, health care institutions, pharmacies, universities of medical and pharmaceutical profiles. The national system of pharmacopeial standard samples largely meets the

needs of national control laboratories, and ranks the 6th in the world in terms of the number of pharmacopeial standard samples. The State Pharmacopoeia of Ukraine is the only pharmacopoeia in the world in which standardized validation procedures have been introduced, which has turned validation into an ordinary routine procedure. Ukraine acquired the status of a full member of the European Pharmacopoeia in 2013. European standards for the quality of medicinal products are in force in Ukraine. The State Pharmacopoeia of Ukraine acquired voting membership in the Pharmacopoeia of the United States in 2010. In order to develop texts that are not in the European Pharmacopoeia (in particular, monographs on ready medicines), the State Pharmacopoeia of Ukraine concluded Agreements with the leading pharmacopoeias of the world – the USA in 2010 and Great Britain in 2013. A powerful market, world- and European-level pharmaceutical industry was created, which was included in the field of health care, which provided the pharmacy network and health care institutions with modern, effective, safe, high-quality, and economically available drugs. The system of legal relations "doctor-patient-pharmacist" is based on the principles of pharmaceutical law, the Constitution of Ukraine, laws, and regulatory acts, timely ensures the right of a person, citizen, and patient suffering from various health disorders in accordance with the ICD-11, on life and health.

Keywords: the system of legal relations "doctor-patient-pharmacist", essential drugs, standardization, metrology, quality control, State Pharmacopoeia of Ukraine, validation, pharmaceutical law, pharmacopeial standard samples.

Вступ. Державному підприємству «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (Фармакопейний центр, ФЦ) у 2022 р. виповнюється 30 років з дня утворення. Професорсько-науковий склад лабораторії стандартизації і метрології (ЛСТМ) є

засновником вітчизняної системи стандартизації, метрології і контролю якості лікарських засобів (ЛЗ).

Зазначимо, що ЛСТМ працювала у структурі Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту, який був заснований 21 квітня 1920р. як хіміко-фармацевтичний інститут Наркомздрава. З 18 жовтня 2002р. його перейменовано в Державний науковий центр лікарських засобів (ДНЦЛЗ) Міністерства охорони здоров'я України та Національної Академії Наук України.

Втілення правових норм у систему правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт» під час обігу життєво необхідних ЛЗ, зазначених у статтях 3 і 49 Конституції України (Відомості Верховної Ради України, 1996, № 30, ст. 141), фактично визначило про необхідність створення Фармакопейного центру в Україні. Правові норми:

- Людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю. Права і свободи людини та їх гарантії визначають зміст і спрямованість діяльності держави. Держава відповідає перед людиною за свою діяльність. Утвердження і забезпечення прав і свобод людини є головним обов'язком держави.
- Кожен має право на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування. Охорона здоров'я забезпечується державним фінансуванням відповідних соціально-економічних, медико-санітарних і оздоровчо-профілактичних програм. Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування. У державних і комунальних закладах охорони здоров'я медична допомога надається безоплатно; існуюча мережа таких закладів не може бути скорочена. Держава сприяє розвитку лікувальних закладів усіх форм власності. Держава дбає про розвиток фізичної культури і спорту, забезпечує санітарно-епідемічне благополуччя.

За 30 років українська система стандартизації пройшла багато випробувань і, за думкою більшості фахівців та вчених, на сьогодні є найкращою на пострадянському просторі, є складовою світової системи та країн Європейського Союзу (ЄС) [1-28].

За участю провідних вчених Фармакопейного центру створена інформаційна база перекладів Директив та положень ЄС, документів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), PIC – PIC/S і ICH. Завдяки проведеній роботі у фармацевтичному секторі, який є складовою медичній галузі України, був обраний європейський вектор розвитку, впроваджені міжнародні та європейської Директиви, нормативно-правові акти GMP, GDP, GCP, GLP, GPvP, GRP, GSP створена сучасна система реєстрації ЛЗ та фармаконагляду щодо організації розробки, технології ліків, стандартизації, аналізу і дослідження ЛЗ всіх клініко-фармакологічних груп (КФГ), номенклатурно-правових груп (НПГ) та класифікаційно-правових (КПГ), що базується на принципах фармацевтичного права (автори розробки напряму – д. фарм. н., професор Вікторія Шаповалова, д. фарм. н., професор Валентин Шаповалов, д. фарм. н., професор Валерій Шаповалов).

Згідно до Закону України «Про лікарські засоби» (Відомості Верховної Ради України, 1996, №22, ст. 86) було встановлено, що:

- ❖ ЛЗ – це будь-яка речовина або комбінація речовин, одного або декількох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу;
- ❖ До ЛЗ належать: АФІ, продукція "in bulk"; готові ЛЗ (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів;

- ❖ Готові ЛЗ (лікарські препарати, ліки, медикаменти) – дозовані ЛЗ у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування;
- ❖ АФІ (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві ЛЗ і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини, у складі готових форм ЛЗ їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів;
- ❖ Допоміжна речовина (ексципієнт) – будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим ЛЗ та відповідно не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до лікарського засобу та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування.

Завдяки активній роботі керівництву держави, вчених ДНЦЛЗ у 1998 р. Україна отримала статус спостерігача у Європейській Фармакопеї. Відповідно до Рішення Ради Європи від 18 березня 2013 р. Україна стала 38-м членом Європейської Фармакопеї. Представники Фармакопейного центру відповідно до Указу Президента України №504/2020 входять до складу української делегації для участі у засіданнях Європейської комісії з фармакопеї.

Разом з тим, 20.11.2012 р. набув чинності Закон України від 16.10.2012 р. №5441-VI «Про приєднання України до Конвенції про розробку Європейської фармакопеї із поправками, внесеними Протоколом до неї», за яким Україна отримала статус члена Європейської фармакопейної комісії з правом голосу.

Розвиток національної системи стандартизації, метрології і контролю якості лікарських засобів в Україні пов'язаний із роботою Фармакопейного центру та прийняттям Державної Фармакопеї України (ДФУ), яка гармонізована з Європейською Фармакопеєю, що відповідає курсу України на інтеграцію до ЄС. Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються із двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, а містить додаткові вимоги до ЛП, які не випускаються за умовами належної виробничої практики (GMP), встановленими у ЄС. У національну частину включені також додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи: «Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти», «Загальні статті на лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії», «Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ. Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання (ДФУ 1.1) введено в дію з 1 квітня 2004 р., 1.2 – з 1 лютого 2008 р.; ДФУ 1.3 – з 1 січня 2010 р. Робота над доповненнями до ДФУ постійно триває, станом на 2022 р., розроблено і введено до ДФУ 372 монографії на ЛРСП, з них 61 – національні

Підставою для створення національної системи стандартизації, метрології і контролю якості під час обігу ЛЗ в Україні є вимоги ВООЗ щодо **критеріїв якості та безпеки ліків** в ланцюзі правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт», до яких належать: ефективність, безпека застосування, перевага над близькими за дією ЛЗ, відсутність домішок, відповідність вимогам специфікацій якості, стійкість при зберіганні, стабільність фізико-хімічних властивостей, доступність тощо. До елементів системи забезпечення якості, що мають міжнародне визнання віднесено саме:

1. Ліцензування – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил, щодо засобів регулюючого впливу держави на діяльність суб'єктів господарювання з метою контролю за додержанням ліцензіатом вимог законодавства у сфері обігу ЛЗ (виробництво, оптовий збут або відпуск, роздрібна торгівля, експорт/імпорт тощо);

2. Належна лабораторна практика (GLP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил, що пов'язані з організаційним процесом та умовами, за яких доклінічні дослідження ЛЗ щодо безпеки для здоров'я людини і пацієнта та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформляються у вигляді звіту і зберігаються в архіві;
3. Належна клінічна практика (GCP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту та документального оформлення клінічних випробувань ЛЗ, а також обробки та подання їх результатів до державних органів;
4. Належна виробнича практика (GMP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил з організації виробництва під час обігу ЛЗ і забезпечення контролю якості, яка є елементом системи забезпечення якості, що забезпечує стабільну промислову технологію виробництва ЛЗ відповідно до вимог технічно-нормативної документації та проведення контролю якості згідно з встановленими та затвердженими методами контролю якості;
5. Належна практика дистрибуції (GDP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо дистрибуції, дотримання яких забезпечує якість ЛЗ в процесі управління та організації їх оптового обігу (торгівлі);
6. Належна фармацевтична практика (GPP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо роздрібного обігу ЛЗ (торгівлі, реалізації, зберігання, обліку, виготовлення в умовах аптеки, контролю якості, відпуску згідно до НПГ, КПГ і КФГ);
7. Належна практика з фармаконагляду (GPvP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил, що стосуються збору, моніторингу, інформування, аудиту, зберігання, аналізу і публікації даних з фармаконагляду за обігом ЛЗ з метою гарантії їх якості та достовірності, а також того, що права, недоторканість і конфіденційність пацієнтів і повідомника захищені усіма зацікавленими сторонами;
8. Належна регуляторна практика (GRP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо регуляторної діяльності, які застосовуються МОЗ України, уповноваженими органами та експертними установами з метою забезпечення під час обігу ЛЗ ефективності, безпеки, якості та доступності;
9. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції (GSP) – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо забезпечення спеціальних заходів, які необхідні для належного зберігання й транспортування ЛЗ. Зазначені заходи при необхідності можна адаптувати до конкретної ситуації за умови дотримання всіх стандартів якості. Зберігання й транспортування ЛЗ, охоплює всіх учасників фармацевтичного ринку, які повинні забезпечити виконання законодавства України щодо якості, безпеки та ефективності ЛЗ, що базується на національному або внутрішньому (аптеці, підприємстві) стандарту зберігання ЛЗ, що відповідає вимогам GSP, якого слід дотримуватися на практиці;
10. Сертифікація ЛЗ – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо встановлення процедури, за допомогою якої уповноважений орган із сертифікації підтверджує, що виробництво ЛЗ відповідає встановленим вимогам та регулярно інспектується. Сертифікат ЛЗ – документ, що видається виробником і підтверджує відповідність виробленої серії ЛЗ;
11. Стандартизація ЛЗ – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил щодо діяльності по встановленню правил, норм і характеристик для загального і багаторазового використання реально існуючих або потенційних завдань з метою досягнення оптимального ступеня упорядкування в галузі обігу ЛЗ (створення, виробництво, виготовлення, зберігання, контролю якості, реєстрації, відпуску, продажу, реалізації, знищення тощо).
12. Система якості – нормативно-правовий акт щодо принципів та правил сукупності організаційно-правової структури та контрольної-дозвільної системи, встановлених методик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення управління якістю. Система якості в організації призначена, насамперед, для задоволення внутрішніх потреб управління організацією. Система якості має два основні взаємопов'язані напрямки функціонування: - задоволення потреб та очікувань споживача. Споживач повинен бути впевнений у здатності організації постачати продукцію необхідної якості та постійно підтримувати якість на належному рівні; - забезпечення потреб та інтересів організації. Виробничі та економічні потреби організації

полягають у досягненні необхідного рівня якості та підтриманні його при оптимальних витратах;

13. Вимоги до якості – вираження певних потреб чи їх переведення у набір кількісно чи якісно установлених вимог до характеристик об'єкта для того, щоб зробити можливими їх використання та перевірку;

14. Система управління якістю – це сукупність взаємопов'язаних нормативно-правових актів щодо принципів та правил, що дають змогу встановлювати політику та цілі щодо їх досягнення, а також спрямовувати та контролювати діяльність організації щодо якості ЛЗ у відповідності до:

- Закону України «Про лікарські засоби»;
- Державної Фармакопеї України (ДФУ) – це нормативно-правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). Вимоги ДФУ, висунуті до ЛЗ, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, які виробляють, зберігають, контролюють і реалізують ЛЗ;
- наказу МОЗ України від 29.09.2014 р. №677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»;
- наказу МОЗ України від 16.12.2003 р. №584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах»;
- наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. №812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»).

Мета роботи. Дослідити та підвести основні підсумки, досягнення, проблеми і перспективи розвитку національній системі стандартизації, метрології і контролю якості лікарських засобів в Україні.

Матеріали та методи дослідження. Система управління якістю з надання послуг з атестації фармакопейних стандартних зразків Державної Фармакопеї України та проведення науково-дослідних робіт, що пов'язані зі стандартизацією та якістю лікарських засобів, сертифікована на відповідність вимогам ДСТУ ISO 9001:2009 (сертифікат №UA2.003.08911-15 від 11.03.2015 р.).

Лабораторія фармакопейного аналізу ФЦ працює відповідно до вимог ДСТУ ISO/IES 17025:2006 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» (за винятком вимог до компетентності калібрувальних лабораторій), рекомендаціями PIC/ S PH 2/95 «Рекомендації щодо системи якості для офіційних лабораторій по контролю ліків» і вимогами, які викладені в рекомендаціях ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів» (WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories, WHO TRS №957, 2010).

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження свідчать про те, що відбулося народження школи стандартизації ЛЗ в Україні, яка є провідною на пострадянському просторі і інтегрована в Європейську та світову систему якості ліків.

Народження школи стандартизації ЛЗ в Україні.

У 2022р. виповнюється також 50 років створення школи стандартизації ЛЗ в Україні. Зараз важко в це повірити, але до 1972 р. якість кінцевої продукції (ЛЗ) на фармацевтичних підприємствах в СРСР та Україні контролювалась за внутрішніми документами, які не регламентувалися центральними регулюючими органами. Тому під час обігу якість одного і того ж ЛЗ (АФІ) значно відрізнялася на різних підприємствах. В якійсь мірі це можна пояснити тим, що більшість ЛЗ вироблялися тоді в аптеках за рецептами лікарів. Але стрімкий розвиток фармацевтичної промисловості, як в Україні, СРСР, так і в країнах світу та Європи, вимагав якнайшвидшої стандартизації якості ЛЗ під час їх обігу на підприємствах, аптеках і закладах охорони здоров'я. Передусім, специфікації на один і той же кінцевий продукт (ЛЗ, АФІ та ін.) на всіх підприємствах мали бути стандартними (однаковими) і затверджуватися Фармакопейним комітетом (ФК) СРСР.

Ситуація, що склалася, вимагала системних наукових досліджень. Галузева фармацевтична наука в СРСР та УРСР спиралася на низку головних науково-дослідних інститутів. Найбільшим з них був Харківський науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут (ХНДХФІ), який в 1967-1977 рр. очолювала канд. хім. наук, старший науковий співробітник Надія Дзюба. В 1977-1988 рр. інститут очолив доктор фарм. наук, професор Федір Конєв, який понад 50 років працював в інституті на різних посадах, у тому числі: заступник з наукової роботи (1973-1977 рр.), завідувач відділу ін'єкційних ЛП (1980 р.), директор (1977-1988 рр.), провідний науковий співробітник (1989 р.); науковий консультант (1992–2002 р.); генеральний директор НВХФО «Здоров'я» (1986–1988 рр.). За успішну діяльність ХНДХФІ який перетворився на найпотужнішу в СРСР та УРСР науко-дослідну установу в галузі фармації, як головному інституту підгалузі Мінмедпрому СРСР в 1978 р. присвоєно першу категорію, що було підставою для перейменування його в 1981р. во Всесоюзний науково-дослідний інститут хімії і технології лікарських засобів (ВНДІХТЛЗ). Виконуючи функції головного інституту країни, на базі ВНДІХТЛЗ під керівництвом Федора Конєва систематично проводилися координаційні наради за участю представників заводів фармгалузі, інститутів АМН СРСР та УРСР, а також вищих навчальних (ВИШів), на яких обговорювалися результати наукових розробок, намічалися перспективні напрямки робіт зі створення ЛЗ всіх КФГ, НПП та КПП. Велику увагу Федір Андрійович Конєв приділяв підготовці наукових кадрів. У 1978 р. при ВНДІХТЛЗ була створена спеціалізована Рада із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата і доктора фармацевтичних наук, яку очолював Федір Конєв, завдяки чому науково-педагогічний склад Харківського фармацевтичного інституту (перейменовано в Національний фармацевтичний університет) зміг готувати кандидатів та докторів фармацевтичних і хімічних наук. За ініціативою ВНДІХТЛЗ під його керівництвом в 1986 р. було створено перше в Україні науково-виробниче об'єднання «НВО «Здоров'я», до якого увійшли ХФЗ «Здоров'я трудящим», ХФЗ «Червона зірка», Луганський ХФЗ, Дніпропетровський ХФЗ, Харківський завод медпластмас і стоматологічних матеріалів, а також Дослідний завод «ДНЦЛЗ» (з огляду на збільшений обсяг розробок 17 червня 1958р. експериментально-виробнича лабораторія інституту була реорганізована в Дослідний завод ХНДХФІ). Перший крок ринкової економіки та застосування світового досвіду щодо об'єднання у великі національні корпорації сприяв підготовці кадрів. У світі завдяки науковим і виробничим потужностям окремих компаній відбувався процес об'єднання багатьох з них. правонаступником НВО «Здоров'я» стало НВО «Укрмедпром», а потім Комітет з медичної і мікробіологічної промисловості.

Це пояснює, чому в 1972 р. (який був об'явлений роком стандартизації в фармацевтичній галузі) саме на базі ХНДХФІ була створена перша і найбільша в СРСР та УРСР Лабораторія стандартизації і метрології (ЛСТМ). Керівником її призначили Віктора Георгієвського (канд. фарм. наук, пізніше доктор фарм. наук, професор, член-кор. НАН України) – майбутнього директора ДНЦЛЗ (1989-2006 рр.) і Фармакопейного центру (1992-2005 рр.) і заступника голови концерну «Укрмедбіопром» (1989-2005 рр.).

День створення ЛСТМ (01.01.1972р.) можна вважати днем народження школи стандартизації, метрології і контролю якості ЛЗ в Україні, яка мала величезний вплив на розвиток вітчизняної фармацевтичної промисловості. За короткий термін ЛСТМ вийшла на провідні позиції в СРСР з питань стандартизації: вона встановила тісне співробітництво з Фармакопейним комітетом СРСР і здійснювала поточну координацію підприємств галузі з питань стандартизації, приймала участь в розробці основних нормативних документів зі стандартизації ЛЗ, а також в розробці Державної Фармакопеї СРСР XI видання (1987-1989 рр.).

Символічно, що першим співробітником ЛСТМ став майбутній науковий керівник створення Державної Фармакопеї України (ДФУ) – Олександр Гризодуб, який на той час щойно закінчив хімічний факультет Харківського державного університету.

У своїй роботі ЛСТМ (пізніше Відділ дослідження якості лікарських препаратів – ВДЯЛП) спиралася на потужну школу провідних науковців, яка сформувалася у ВНДІХТЛЗ-

ДНЦЛЗ під керівництвом Федора Конєва і Віктора Георгієвського. Зокрема, при ВНДІХТЛЗ-ДНЦЛЗ була створена спеціалізована Вчена рада з захисту дисертацій зі спеціальності 15.00.03 – «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів» (Голова – Віктор Георгієвський). За період з 1990 по 2017 роки при ДНЦЛЗ для ВИШів та фармацевтичних підприємств Україна були підготовлені десятки кандидатів та докторів фармацевтичних і хімічних наук, а також провідних фахівців зі стандартизації, метрології, фармакології, промислової технології ліків, організації фармацевтичної справи, промислової фармації, аптечної технології ліків та контролю якості ЛЗ. Це в значній мірі і забезпечило Україні провідні позиції у фармацевтичній галузі на пострадянському просторі, серед країн ЄС та світу.

Створення Фармакопейного центру України.

Вчені та спеціалісти ЛСТМ ДНЦЛЗ тісно співпрацювали з Фармакопейним комітетом СРСР, МОЗ УРСР і хіміко-фармацевтичними підприємствами фармацевтичної галузі. Саме через співпрацю вирішувалася переважна більшість питань зі стандартизації ЛЗ, зокрема, практично всі готові ЛЗ. Це значно полегшило створення майбутньої національної системи стандартизації ЛЗ в незалежній Україні. Так, в жовтні 1991 р. в ДНЦЛЗ з'явилася ініціативна група у складі: Віктора Георгієвського, Олександра Гризодуба, Алли Піотровської, Наталі Хованської і Алли Литвиненко, яка підготувала необхідні документи, і 18 березня 1992 р. Наказом МОЗ України №50 за підписом Міністра Юрія Спіженко (д.мед.н., професор, академік АМН України) був створений Фармакопейний комітет (ФК) України з безпосереднім підпорядкуванням Заступнику міністра МОЗ України Володимиру Мальцеву (д.мед.н., професор). З 1991 р. Володимир Мальцев – заступник, а потім міністр Міністерства охорони здоров'я України, в подальшому з 1994р. по 1997 р. – заступник Голови фармакологічного комітету МОЗ України-завідувач відділом клінічної апробації ЛЗ, а в період з 1999р. по 2008р. очолював відділ координації клінічних випробувань Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Пізніше ФК був перейменований на «Науково-експертний фармакопейний центр», а потім на Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (Фармакопейний центр, далі ФЦ). Зазначимо, що за статутом Фармакопейний центр (ФЦ) є незалежним госпрозрахунковим державним підприємством, створений саме на базі Лабораторії стандартизації і метрології (ЛСТМ), яка була одним із засновників стандартизації ЛЗ в СРСР, що не викликало жодних проблем в організації його роботи. На початковому етапі переважна більшість співробітників ФЦ (у тому числі, все керівництво) працювала за сумісництвом в ДНЦЛЗ. На той час така практика дозволила ФЦ швидко взяти під державний контроль стандартизацію і контроль якості ЛЗ, що знаходилися в обігу в Україні, а потім і вийти на провідні позиції в країнах СНД, а також на світовому і європейському рівні.

Керівництво ФЦ.

Директор: 1992-2005: доктор фарм. наук, професор, член-кор. НАН України Віктор Георгієвський; з 2005 – доктор хім. наук, професор Олександр Гризодуб.

Заступник з наукових питань: 1992-2005 – доктор хім. наук, професор Олександр Гризодуб; з 2005 та до теперішнього часу – доктор фарм. наук, старший науковий співробітник Дмитро Леонтєв.

Заступник з економічних питань – Зухра Рудик.

Вчений секретар:

1992-2007 – Алла Піотровська;

2007-2014 – канд. біол. наук, старший науковий співробітник Єрануї Товмасян; 2014 та до теперішнього часу – канд. фарм. наук, старший науковий співробітник Марина Дмитрієва.

Завідувач лабораторії фармацевтичного аналізу (ЛФА): 1992-2005 – канд. фарм. наук Наталя Хованська; з 2005 та до теперішнього часу – канд. фарм. наук, старший науковий співробітник Олександр Зінченко.

Діяльність ФЦ можна умовно поділити на такі етапи:

1. Робота в межах неринкової концепції стандартизації ЛЗ колишнього СРСР (1992-1993 рр.).
2. Формування ринкової національної концепції стандартизації ЛЗ (1993-1998 рр.). Дофармакопейний період.
3. Створення Державної Фармакопеї України (ДФУ) і інтеграція в Європейську Фармакопею (ЄФ) в якості спостерігача (1998-2013 рр.).
4. Розвиток національної системи стандартизації в якості повноправного члена ЄФ.

1. Робота в межах неринкової концепції стандартизації ЛЗ колишнього СРСР (1992-1993 рр.).

У СРСР всі керівні органи знаходились в м. Москві. Тому, після утворення незалежної держави, спочатку необхідно було створити свої аналогічні структури в Україні (м. Харків), а потім вже їх реформувати. Відповідно, на цьому етапі розвитку вітчизняної системи стандартизації ЛЗ ставилися такі задачі: 1 – взяти під контроль України експертизу і затвердження аналітичної нормативної документації (АНД) в традиціях колишнього СРСР; 2 – створити в Україні систему державного контролю якості ЛЗ під час їх обігу; 3 – накопичити досвід для формування національної концепції стандартизації ЛЗ.

2. Створення вітчизняної системи експертизи і затвердження аналітично-нормативної документації (АНД).

В неринковій економіці СРСР та УРСР всі хіміко-фармацевтичні підприємства були державними. Тому, згідно концепції стандартизації колишнього СРСР, якість ЛЗ забезпечувалася уніфікацією всіх етапів обігу (розробки, виробництва, зберігання, перевезення, продажу, введення і контролю якості) ЛЗ, тобто: один єдиний для всіх підприємств склад ЛЗ, одна єдина для всіх підприємств технологія виробництва ЛЗ, одна єдина для всіх підприємств АНД, якою була тимчасова фармакопейна стаття (ТФС), яка затверджувалася ФК СРСР на 3 роки, а потім або подовжувалася, або переходила в ранг постійної фармакопейної статті (ФС). Ключовою ланкою цієї системи була (Т)ФС, яка узгоджувалася всіма виробниками ЛЗ і затверджувалася ФК СРСР. Будь які зміни до (Т)ФС мали узгоджуватися всіма підприємствами і затверджуватися ФК СРСР. Оскільки всі керівні органи знаходилися в м. Москві, то для побудови національної системи стандартизації ЛЗ необхідно було створити ФК України (м. Харків) і передати йому усі повноваження по затвердженню АНД.

Таким чином, ФК був створений 18 березня 1992 р., і вже 15 травня 1992 р. відбулося перше засідання експертної комісії ФК (Голова – Олександр Гризодуб, секретар – Наталя Крупа). На ньому була затверджена перша вітчизняна АНД – Дозвіл ДП Фармфірма «Здоров'я» на тимчасовий випуск таблеток “Сілібор, 0.04 г” і “Сенадексин” зі зміненою упаковкою. Цей день можна вважати днем народження першої української АНД.

Створення Державної інспекції з якості ЛЗ.

В Україні не було власної Державної інспекції з якості ЛЗ (Держінспекції) і Інституту контролю, не було жодної уповноваженої лабораторії. Це не дозволяло проводити попередній і послідовний контроль якості ЛЗ, на підставі якого дається дозвіл на обіг – реалізацію ЛЗ. Тому функції Держінспекції були тимчасово покладені на ФК. При ФК була створена перша і найбільша в Україні Державна лабораторія з контролю ЛЗ – Лабораторія фармацевтичного аналізу (ЛФА), яка досить довго була єдиною державною лабораторією в Україні. Вже 26 травня 1992 р., на підставі позитивного висновку ЛФА, ФК видав Слов'янському солевиварювальному комбінату дозвіл на реалізацію субстанції і таблеток натрію хлориду. Цей день можна вважати днем народження державного контролю якості ЛЗ в Україні. В подальшому, 15 вересня 1992 р. була створена Держінспекція (пізніше вона була перетворена в Держлікслужбу, в теперішній час Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками), якій ФК передав функцію державного контролю.

Лабораторія фармакопейного аналізу (ЛФА) створена і працює в сфері державного контролю якості лікарських засобів з березня 1992 р, наказ МОЗ України від 19 березня 1992 р. №50, згідно з якого ЛФА складається з таких підрозділів:

- Група управління якістю;
- Група реєстрації;
- Група хімічних і фізико-хімічних методів аналізу;
- Група біологічних методів аналізу;
- Група віварію.

Лабораторія працює відповідно до вимог ДСТУ ISO/IES17025:2006 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» (за винятком вимог до компетентності калібрувальних лабораторій), рекомендаціями PIC/S PH2/95 «Рекомендації щодо системи якості для офіційних лабораторій по контролю ліків» і вимогами, які викладені в рекомендаціях ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів» (WHO Good practices for pharmaceutical quality control laboratories, WHO TRS №957, 2010). Лабораторія забезпечена засобами вимірювальної техніки і допоміжним обладнанням, необхідними для проведення вимірювань (випробувань), які визначені областю атестації лабораторії в державній метрологічній системі. Засоби вимірювальної техніки та допоміжне обладнання відповідають вимогам експлуатаційної документації та нормативної документації на методи вимірювань (випробувань).

Разом з тим, лабораторія проводить весь комплекс наукових досліджень, пов'язаних з валідацією методів контролю бактеріальних ендотоксинів в готових лікарських препаратах і фармацевтичних субстанціях. Встановлена процедура валідації дозволяє експериментально виявляти чинники (фізико-хімічної або біохімічної природи), які заважають коректному визначенню бактеріальних ендотоксинів, усувати ці фактори і верифікувати розроблений метод ЛАЛ-тесту. В результаті цих робіт розроблена і стандартизована методика, яка дозволяє в умовах фармацевтичного підприємства просто і надійно контролювати продукцію за показником «Бактеріальні ендотоксини». Стадії і обсяг наукових досліджень можуть також включати заміну випробування на пірогени на кроликах випробуванням на бактеріальні ендотоксини, валідацію технологічного процесу, в т. ч. Біологічну оцінку процесів депірогенізації (сухожарові стерилізація) з використанням термостабільних ендотоксинів.

Метрологічний нагляд за діяльністю Лабораторії згідно з чинним законодавством здійснює територіальний орган Держспоживстандарту України (ДП «Харківстандартметрологія»). Лабораторія атестована в Державній службі України з лікарських засобів (в даний час $\frac{3}{4}$ Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками) на право проведення контролю якості та безпеки лікарських засобів відповідно до галузі атестації. Свідчення про атестацію: реєстраційний №253, діє до 26.06.2018 р., в теперішній час продовжено у відповідності до законодавства і нормативно-правових актів України.

Формування ринкової національної концепції стандартизації ЛЗ (1993-1998 рр.). Дофармакопейний період.

В цей період проводилась масова приватизація фармацевтичних підприємств і перехід до ринкової економіки. В ринковій економіці вся реєстраційна документація на ЛЗ (склад, технологія, контроль якості, медико-біологічна документація тощо) є комерційною таємницею підприємств. Це вимагало повної реорганізації системи стандартизації ЛЗ, яка проводилася за такими напрямками:

1. Стандартизація технології виробництва ЛЗ.
2. Сучасна концепція стандартизації і контролю якості імпортованих субстанцій.
3. Затвердження АНД (специфікації) на конкретного виробника.
4. Розробка препаратів-генериків в Україні.
5. Створення вітчизняної школи фармацевтичного аналізу.

Стандартизація технології виробництва ЛЗ.

Наявність технологічного регламенту виробництва ЛЗ не була обов'язковою в СРСР та України, і на більшості хіміко-фармацевтичних підприємств виробництво проводилося за технологічними інструкціями. За таких умов годі було й думати про створення повноцінного реєстраційного доосьє на ЛЗ і про впровадження Належної практики виробництва (GMP) і

систем якості на виробництві. Необхідно було стандартизувати технологію виробництва ЛЗ і створити реєстраційну технологічну документацію. Ці роботи проводились в ДНЦЛЗ під науковим керівництвом д.фарм.н, професора Миколи Ляпунова і заклали основи стандартизації технології в Україні, що привело потім до впровадження вимог GMP.

Тому ФК і ДНЦЛЗ розробили і затвердили 2 ключових нормативних документи, а саме:

- ❖ ОСТ 42-1-92 «Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську рослинну сировину»;
- ❖ ОСТ 42-2-92 «Технологічні регламенти виробництва. Зміст, порядок розробки, узгодження і затвердження».

Згідно цим документам, в Україні, вперше на пострадянському просторі, затвердження АНД і проведення державного контролю якості ЛЗ мало проводитися тільки за умови попереднього узгодження регламенту виробництва. Разом з програмою розвитку препаратів-генериків, це оказало величезний вплив на розвиток всієї фармацевтичної галузі України.

Узгодження регламенту виробництва вимагало створення цього регламенту, що, у свою чергу, вимагало проведення фармацевтичної розробки і створення повноцінного реєстраційного досьє.

Таким чином, вітчизняна фармацевтична наука і фармацевтична галузь сфери охорони здоров'я отримала дуже потужне постійне джерело фінансування, а підприємства галузі підготувались до впровадження GMP.

Сучасна концепція стандартизації і контролю якості імпортованих субстанцій.

В Україні практично відсутнє виробництво фармацевтичних субстанцій, а процедура реєстрації імпортованих субстанцій (як спадщина СРСР) була на той час дуже складною і тривала понад 10-15 років, що фактично закривало їм доступ на наш ринок. Субстанції колишнього СРСР були дуже нечисленні і практично всі не вироблялися в Україні, тобто були імпортованими. Як результат, вітчизняні підприємства були на грані закриття. Необхідно було терміново розробити прискорену процедуру дозволу до застосування імпортованих субстанцій з гарантуванням їх якості, ефективності і безпеки.

Світова практика стандартизації якості субстанцій – це їх відповідність вимогам провідної Фармакопеї і, якщо необхідно, додаткових вимог, які ураховують конкретні обставини. Тому Україна взяла курс на членство в юдиній Європі, тому всі імпортовані субстанції мали відповідати вимогам ЄФ. На той час вміст залишкових кількостей органічних розчинників не контролювався ЄФ, тому необхідно було також розробити і впровадити методику щодо їх контролю і стандартизації.

Приймаючи це до уваги, вчені та фахівці ФК разом з вченими та фахівцями Державного експертного центру (раніше – Державний фармакологічний центр) розробили прискорену (приблизно 1 місяць) процедуру, і вже 3 грудня 1992р., на підставі висновку ЛФА про якість субстанції АТФ-На (Японія), що закупило фармпідприємство «Лекхім», ФЦ видав Одеському підприємству бактерійних препаратів дозвіл на використання її для виготовлення ін'єкцій АТФ.

Ця процедура, вперше на пострадянському просторі, була затверджена Міністерством охорони здоров'я України 04.02.1993р. як «Тимчасова інструкція про порядок контролю якості імпортованих ЛЗ (субстанцій), які використовуються при виготовленні ЛЗ, дозволених до використанню в Україні». Вона відкрила доступ імпортованих субстанцій на вітчизняний фармринок і підготувала розробку та впровадження у промислове виробництво та медичну практику препаратів-генериків.

Затвердження АНД (специфікації) на конкретного виробника.

В ринковій економіці, реєстраційне досьє є власністю фармкомпанії, що є виробником, яка, за погодженням з реєстраційними органами (сьогодні Державний експертний центр – ДЕЦ), може вводити туди будь-які вимоги і зміни. Критеріями прийнятності є вимоги ДФУ і ДЕЦ. Тому важливо було ліквідувати єдину для всіх фармакопейну статтю і затверджувати АНД (специфікацію) на кожного конкретного виробника. Тому 23 травня 1995р., вперше на

пострадянському просторі, ФК затвердив першу ВФС 42У-7-100-95 на «Емульсію бензилбензоату 20%» на конкретного виробника – Фармацевтичну фірму «Здоров'я».

Разом з узгодженим регламентом і медико-біологічною документацією, ця ВФС склала перше в Україні реєстраційне досьє виробника.

Розробка препаратів-генериків в Україні.

В СРСР та Україні було відсутнє виробництво генеричних препаратів, оскільки процедура їх розробка займало 10-15 років. В той же час, на світовому фармацевтичному ринку генерики складають переважну більшість ЛЗ що знаходяться в обігу. Для завантаження Українських підприємств фармацевтичної галузі і насичення фармринку (аптек і закладів охорони здоров'я) необхідно було терміново створити прискорену програму щодо процедури розробки генериків.

Приймаючи це до уваги, ФЦ опрацював прискорену процедуру розробки ЛЗ-генериків за 6-12 місяці і разом з ДЕЦ і Держінспекцією підготував, а МОЗ України затвердив (Наказ від 18.08.95 р. №152), «Положення про тимчасову реєстрацію препаратів-генериків».

На підставі даного Положення, ФЦ і ДНЦЛЗ створили для Держкоммедбіопрому **Державну Програму розробки ЛЗ-генериків.**

Прийнята Програма мала важливе місце для збереження життя і здоров'я хворих що страждали на різні розлади здоров'я щодо підвищення якості і тривалості їх життя, контроль за втіленням цієї Програми МОЗ України поклав персонально на член-кор. НАН України Віктора Георгієвського. Саме Віктор Георгієвський ніс персональну відповідальність за втілення Програми та реалізації на фармацевтичних підприємствах, тобто реалізація Програми здійснювалася під його загальним керівництвом, фактично створила сучасну вітчизняну фармацевтичну галузь. На її основі за декілька років були розроблені сотні ЛЗ-генериків (тільки в перший рік – 70, а у всьому колишньому СРСР за рік створювали та впроваджували у промислове виробництво і медичну практику до 15 препаратів) завдяки чому була надана своєчасна лікарська допомога сотням тисяч-мільйонам хворих, що страждали на різні розлади здоров'я.

Це дозволило наситити фармринок (аптеки, лікарні), а підприємствам отримати кошти, необхідні для переоснащення виробництва і переходу на вимоги GMP. Одночасно, підприємства змогли витратити значні кошти на необхідні науково-маркетингові дослідження, що фактично створило сучасну вітчизняну фундаментальну і прикладну галузеву фармацевтичну науку.

Можна без перебільшення сказати, що жодна інша державна програма не мала такого організаційно-правового, медико-фармацевтичного і соціально-економічного впливу на розвиток вітчизняної фармацевтичної галузі у складі медичної сфери, як програма розробки ЛЗ-генериків.

Створення вітчизняної школи фармацевтичного аналізу.

В нові АНД масово вводилися хроматографічні (газова, рідина, тонкошарова), а також інші сучасні, методики аналізу, які практично не застосовувалися в колишньому СРСР. Це вимагало розробки відповідної теоретичної бази.

Дослідження ФЦ створили найпотужнішу в Україні школу стандартизації, фармацевтичного аналізу і технологічного процесу серед основних досягнень якої можна відзначити такі:

- ФЦ розробив теоретичну базу для впровадження хроматографічних методів. На початковому етапі створення національної системи стандартизації ЛЗ і генериків практично всі хроматографічні методики аналізу, які вводилися до АНД, розроблялися ФЦ і ДНЦЛЗ.
- Розробка препаратів-генериків вимагало додаткового контролю вмісту залишкових кількостей органічних розчинників (ЗКОР) в вихідних субстанціях. Приймаючи це до уваги, ФЦ розробив і ввів в дію (1996 г.) загальну статтю майбутньої Державної Фармакопеї України (ДФУ) «Залишкові кількості органічних розчинників», яка вперше серед світових фармакопей регламентувала вміст 26 залишкових органічних

розчинників в субстанціях. Системні теоретичні дослідження і вагомі практичні результати створили в ФЦ і ДНЦЛЗ провідну школу хроматографічного аналізу в Україні.

- ФК розробив методичні засади і запровадив системне застосування ЛАЛ-тесту для контролю якості вітчизняних ЛЗ.
- ФК розробив і запровадив методичні засади контролю мікробної чистоти й ефективності дії консервантів у вітчизняних ЛЗ.

Основні підсумки роботи експертних комісій ФЦ в дофармакопейний період 1992-1998 рр.

Узагальнення роботи свідчать про те, що:

- Проведено понад 1000 засідань спеціалізованих експертних комісій ФЦ;
- Розглянуто понад 7500 АНД на ЛЗ і змін до них (з них 1841 на закордонні);
- Затверджено 1234 ФС, 1747 ВФС, 728 змін до АНД (58 до закордонних АНД);
- Проведена експертиза II частини реєстраційного дос'є на 108 препаратів (27 закордонні);
- Видано 1928 дозволів на зміну упаковки і маркування до чинних АНД;
- Рекомендовано до реєстрації 1609 закордонних ЛЗ;
- Опрацьовано і видано 312 висновків з технології.

Створення Державної Фармакопеї України (ДФУ) і інтеграція в Європейську Фармакопею (ЄФ) в якості спостерігача (1998-2013 рр.)

За період 1992-1998рр. ФЦ повністю взяв під контроль стандартизацію ЛЗ в Україні і накопичив необхідний досвід, який дозволяв приступити до створення власної концепції стандартизації ЛЗ.

Слід відзначити, що до 2001р. вся система стандартизації в Україні (як і на всьому пострадянському просторі) спиралася на застарілу Державну Фармакопею СРСР X (1968р.) і XI (1987-1989р.) видань. Для того, щоб відірватися від неї, необхідно було створити власну Державну Фармакопею України (ДФУ). Ввести в Україні вимоги провідних Фармакопей (Європейської, Американської або Британської) було неможливо, бо всі вони спиралася на вимоги GMP, які переважна більшість вітчизняних підприємств на той час не витримувала. В той же час, Державна Фармакопея має відображати той рівень якості ЛЗ, який держава гарантує своїм громадянам, бо інакше це буде просто декларації про наміри. Необхідна була власна ДФУ, яка б ураховувала фактичний стан вітчизняної економіки з поступовим переходом до повної імплементації вимог провідних Фармакопей.

Відповідно до Указу Президента ДФУ розроблялась в рамках Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу. Концепція створення ДФУ – це гармонізація з ЄФ з перспективою отримання статусу спочатку спостерігача, а потім і постійного члена. Це визначало й основні напрями робіт над ДФУ.

Основні напрями роботи над створенням ДФУ.

- Розробка загальної концепції ДФУ;
- Розробка загальних і окремих статей ДФУ;
- Розробка стандартизованої процедури валідації методик контролю якості ЛЗ;
- Метрологічне забезпечення фармацевтичного аналізу;
- Створення Національної системи фармацевтичних стандартних зразків (ФСЗ) ЛЗ;
- Розробка Програми професіонального тестування лабораторій контролю якості ЛЗ (ППТ).

Вибір моделі розвитку ДФУ.

Постановою Кабміну №244 від 19.03.1997 р. Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського Союзу. Відповідно до цього, Україна отримала статус спостерігача (з 1998 р.), а потім і постійного члена (18.03.2013) в Європейській Фармакопеї (ЄФ).

Це вимагало розробки ДФУ, яка б була гармонізована з ЄФ. Таким чином, основне завдання розвитку ДФУ – це гармонізація з ЄФ, тобто встановлення в Україні європейських стандартів якості ліків.

Відповідно до Технічного завдання Держлікслужби, починаючи з 2001р., Фармакопейний центр розробив і ввів у дію 5 томів ДФУ 1 вид. і 8 томів ДФУ 2 вид. загальним обсягом 7208 стор.

Недостатність ЄФ для забезпечення якості ліків в Україні.

ЄФ не може вирішити всі питання забезпечення якості ліків. Зокрема, вона містить поки що дуже невелику кількість монографій на фармацевтичні препарати, що не може забезпечити контроль їх на ринку. Є також національна специфіка з якістю лікарської рослинної сировини (ЛРС). Плюс величезна кількість національних текстів, які відображають вітчизняний досвід контролю ЛЗ, що знаходяться в обігу. Як їх узгодити з ЄФ?

Така проблема на той час вже була успішно вирішена Британською Фармакопеею (ВР), яка містить тексти ЄФ і тексти ВР, що не суперечать ЄФ, а доповнюють їх. Така модель і була прийнята за основу при розробці ДФУ.

Основні принципи розробки і розвитку ДФУ.

Відповідно до обраної моделі, були сформульовані основні принципи розробки ДФУ:

1. ДФУ повністю гармонізована з ЄФ, тобто містить переклади основних текстів ЄФ («європейські тексти»).
2. ДФУ – самодостатній документ. Текст кожного тому ДФУ, разом з попередніми томами, складає єдиний документ і не посилається на інші тексти ДФУ, які ще не опубліковані.
3. ДФУ містить національні тексти, які не суперечать ЄФ, але доповнюють її й ураховують національні особливості України. Такими текстами, зокрема, є ті монографії на фармпрепарати, які поки що не описані в ЄФ.
4. ДФУ спирається на власну Національну систему фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ). Це забезпечує незалежність національної системи контролю якості ліків. Як член ЄФ, ДФУ зобов'язана використовувати ФСЗ ЄФ для контролю якості об'єктів, описаних в ЄФ. Однак це, як правило, тільки субстанції. Для контролю якості фармпрепаратів (а саме їх переважна більшість на ринку) можливість застосування ФСЗ ЄФ не декларується. Крім того, ФСЗ потрібні не тільки для контролю якості ліків, але й для досліджень, наприклад, вивчення стабільності, де застосовність ФСЗ ЄФ також не гарантується.
5. ДФУ спирається на власну фармакопейну програму професійного тестування контрольних лабораторій (ППТ), яка забезпечує зворотний зв'язок з користувачами ДФУ.
6. Всі методики аналізу, що вводяться до національних текстів ДФУ, мають бути валідовані. Відповідно до цього, ДФУ розробляє стандартизовані процедури валідації аналітичних методик.
7. Всі методики аналізу, що вводяться до ДФУ, мають бути метрологічно обґрунтовані. Відповідно до цього, ДФУ розвиває систему метрологічного забезпечення якості результатів аналізу.

Економічна модель фінансування робіт по створенню ДФУ.

Продаж ДФУ покриває не більше 10% загальних витрат на її розробку. Тому всі держави, крім України і США, фінансують розробку національних фармакопей.

В Україні розробку першого видання ДФУ-2001 ФЦ фінансував за рахунок коштів, отриманих їм за експертизу АНД. Однак к 2004 р. експертиза АНД була практично повністю передана ДЕЦ. Необхідно було розробити нову модель фінансування ДФУ.

Розробка ДФУ – дуже матеріально й інтелектуально витратна справа. Приймаючи до уваги обмеженість (краще сказати «відсутність») державних коштів, за зразок розробки ДФУ була прийнята фінансова модель Фармакопеї США (USP), членом якої з правом голосу є ДФУ.

Фінансування ДФУ здійснюється за рахунок співробітництва Відділу ДФУ з іншими структурними підрозділами ФЦ, які зайняті атестацією ФСЗ, проведенням ППТ, контролю якості ЛЗ тощо. Як і USP, розробка ДФУ не фінансується державою. Але, на відміну від USP (яка звільнена від усіх податків і має можливість приймати благодійні внески), ФЦ сплачує всі податки.

Фінансова модель, яка розроблена заступником з економіки Зухри Рудик, не має аналогів у світі.

Загальна концепція створення ДФУ: модель наукових напрямів.

Приймаючи до уваги відсутність державного фінансування, ФЦ не міг більше утримувати експертні комісії. Єдиним виходом з ситуації, яка склалася, було використання досвіду Фармакопеї США (USP) і залучення наукових волонтерів з делегуванням їм широких повноважень. Ключовим елементом є заміна постійних експертних комісій на наукові напрями. Відповідно змінювалася і концепція робіт над ДФУ.

Створення і підтримка ДФУ є сферою відповідальності Держлікслужби, яка делегує її розробку ФЦ. Персональну відповідальність перед Держлікслужбою за розробку і якість ДФУ несе директор ФЦ. Директор ФЦ призначає Наукового керівника ДФУ, якому підпорядкований Відділ ДФУ, що здійснює всю поточну координацію робіт над створенням ДФУ. Науковий керівник ДФУ несе персональну відповідальність за створення ДФУ перед директором.

Модель наукових напрямів.

Розробка ДФУ вимагає величезних матеріальних і інтелектуальних ресурсів, що неможливо без широкого залучення волонтерів. Для цього був використаний досвід Фармакопеї США, з урахуванням національної специфіки.

Основним інструментом розробки ДФУ є концепція наукових напрямів. Вони створюються і координуються Науковим керівником ДФУ.

До керівництва і участі в наукових напрямках залучаються співробітники Відділу ДФУ, інших структурних підрозділів ФЦ, а також провідні науковці і фахівці фармацевтичної галузі на волонтерських засадах. Кількість наукових напрямів і повноваження їх керівників визначає Науковий керівник ДФУ.

Керівники наукових напрямів (КНН) призначаються директором ФЦ за поданням Наукового керівника ДФУ і можуть бути як співробітниками ФЦ, так і волонтерами. Вони розробляють тексти ДФУ, які через Наукового керівника і ВДФУ рецензуються і викладаються для суспільного обговорення на сайті ФЦ із зазначенням розробників і рецензентів.

Перелік наукових напрямів і їх керівників, які беруть участь в розробці кожного тому ДФУ, зазначається в розділі «Відповідальні особи». Там же перераховані організації, підприємства і конкретні незалежні експерти, які приймали участь в розробці даного тому ДФУ. Така персоналізація є дуже важливою, оскільки забезпечує як престиж, так і відповідальність розробників.

В межах своїх повноважень КНН є підзвітним тільки Науковому керівнику ДФУ і є незалежним щодо організації робіт – він сам налагоджує співробітництво з необхідними фахівцями. В межах розвитку наукового напрямку, всі співробітники ФЦ підзвітні КНН (але не підпорядковані йому адміністративно).

Модель наукових напрямів є дуже гнучкою і дозволяє розвивати ті напрями, які на зараз є найбільш актуальними з точки зору наукового керівника ДФУ.

Поєднання жорсткої структури Відділу ДФУ і гнучкої системи наукових напрямів із значним вкладом волонтерів, дозволяє оперативно і на необхідному науковому рівні розробляти тексти ДФУ.

Остаточне рішення щодо включення текстів в ДФУ приймає директор ФЦ за поданням наукового керівника ДФУ.

Модель наукових напрямів не має аналогів у світі і доказала свою ефективність – саме за нею були створені всі томи, починаючи з Доповнення 2 ДФУ 1 видання (2008 р.).

Кластерна модель створення ДФУ.

З урахуванням наукових напрямів, модель створення ДФУ має кластерний характер:

- Європейські тексти
... наукові напрями
- Національні тексти.
... наукові напрями.
- Монографії на лікарську рослину сировину і препарати (ЛРСП).

- Монографії на ГЛЗ.
- Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках.
- Дієтичні добавки.
- Національна система ФСЗ.
- Валідація аналітичних методик.
- Оборотний зв'язок з користувачами (ППТ).
- Метрологічна підтримка.

В якості наукових напрямів спочатку вибиралися відповідні розділи Європейської Фармакопеї, до яких потім добавляли національні тексти, зокрема:

- Методи аналізу.
- Реактиви, Матеріали та контейнери.
- Лікарські форми, Фармако-технологічні випробування, Гомеопатія.
- Субстанції.
- Лікарська рослинна сировина і лікарські рослинні препарати.
- Біологічні продукти.
- Фармацевтичні препарати (Готові ЛЗ).
- Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках (екстемпоральні препарати).
- Валідація і ФСЗ.
- Лінгвістика.

Безумовно, діяльність наукових напрямів в принципі неможлива без координуючої ролі Відділу ДФУ, який подає всю необхідну допомогу КНН, узагальнює їх роботу і доводить її до текстів ДФУ.

Керівництво і загальна координація робіт над ДФУ.

Загальне керівництво розробки ДФУ – директор ФЦ:

1998 - 2005 рр. – Віктор Георгієвський

2006 – 2022 рр. – Олександр Гризодуб

Наукове керівництво:

1998 – 2020 рр. – Олександр Гризодуб

2020 – 2022 рр. - Андрій Котов

Загальна координація робіт – Начальник Відділу ДФУ:

1998 – 2002 рр. – Михайло Левін

2003 – 2016 рр. – Олександр Гризодуб

2017 – 2022 рр. – Андрій Котов

Основні наукові проблеми створення ДФУ.

Монографії на ЛРС і ЛРП.

Оскільки ДФУ має бути гармонізована з ЄФ, то загальні і окремі статті ДФУ складають з «європейської» частини (переклад відповідної статті ЄФ) і «національної» частини, яка не суперечить європейській, але ураховує національну специфіку. Така схема побудови текстів запозичена з Британської Фармакопеї, де вона показала свою ефективність.

На етапі, коли Україна мала статус спостерігача в ЄФ (1998-2013 рр.), вимоги національної частини були обов'язковими. Після отримання Україною статусу постійного члена ЄФ, національна частина текстів ДФУ має інформаційний і рекомендаційний характер (обов'язкова умова членства в ЄФ).

Основні теоретичні питання ДФУ були успішно вирішені, і імплементація в ДФУ текстів ЄФ звичайно не викликала серйозних проблем.

Однак ці проблеми виникають для монографій на лікарську рослинну сировину (ЛРС) і лікарські рослинні препарати (ЛРП), що пов'язано з такими національними особливостями України у порівнянні з ЄФ:

1. Вимоги GACP поки що не є обов'язковими в Україні.
2. Широко застосовується дика рослинна сировина, яка важко піддається стандартизації.
3. Використовуються інші частини рослин, які описані в ЄФ.
4. Медичне застосування ЛРСП в Україні інколи суттєво відрізняється від європейського.

Приймаючи до уваги відсутність в Україні GACP, введення європейських текстів в ДФУ вимагає попередньої апробації методик контролю якості. Без вирішення проблеми сумісності європейських вимог і фактичної якості вітчизняної ЛРС неможлива нормальна робота вітчизняних підприємств.

Розробка національної концепції фармакопейної стандартизації ЛРСП (*КНН – Еліна Котова, Андрій Котов*) вимагає проведення значних системних наукових досліджень з залученням величезних матеріальних і інтелектуальних ресурсів, у тому числі, для навчання волонтерів з провідних вузів України і керівництва ними.

За матеріалами цих досліджень були захищені десятки кандидатських і докторських дисертацій.

Таким чином, станом на 2022р., розроблено і введено до ДФУ 372 монографії на ЛРСП, з них 61 – національні.

Монографії на фармацевтичні препарати (Готові ЛЗ).

В ЄФ описана дуже незначна кількість монографій на ГЛЗ. У той же час, саме вони встановлюють державний стандарт для контролю якості ліків на ринку – як для вітчизняних, так і імпортованих. Розробка таких національних монографій для ДФУ – дуже витратна справа і має сенс тільки тоді, коли розроблені монографії відповідають вимогам світових фармакопей.

Приймаючи це до уваги, ФЦ уклав (вперше в світі) дві Угоди – з Фармакопесю США (02.06.2010 р.) і Великою Британією (08.05.2013 р.), які дозволяють ДФУ використовувати тексти цих провідних світових фармакопей для розробки текстів ДФУ.

Це дало можливість розробити і ввести до ДФУ 202 національні монографії на ГЛЗ, які відповідають вимогам провідних світових фармакопей (*КНН – Марина Дмитрієва*).

Стандартизована процедура валідації методик контролю якості ЛЗ.

Всі методики, описані в фармакопях, мають бути валідовані. Але як це робити і які мають застосовуватися при цьому критерії, ЄФ і інші фармакопеї відповіді не дають, покладаючи все на плечі розробників.

ДФУ – єдина фармакопея в світі, в якій опублікована національна стаття 5.3.N.2. *Валідація аналітичних методик і випробувань*. Вона відображає 20-річний науково-практичний досвід Фармакопейного центру з валідації аналітичних методик. В ній представлені стандартизовані процедури валідації з відповідними критеріями прийнятності для практично всіх фармакопейних методів з прикладами «від наважок», що значно полегшує роботу підприємств.

В питаннях валідації аналітичних методик і процесів ДФУ випереджає інші фармакопеї світу (*КНН – Олександр Гризодуб*).

Метрологічне забезпечення фармацевтичного аналізу.

Згідно положенню про ЄФ, національні фармакопеї країн-учасниць не можуть виставляти додаткові вимоги до об'єктів, описаних в ЄФ. Розроблені національні статті і їх вимоги мають тільки інформаційний і рекомендаційний характер. Сенс таких рекомендацій є в тому, що їх використання не потребує обґрунтування. Це значно полегшує роботу користувача.

Однією з таких найважливіших національних статей в ДФУ є 5.3.N.1. *Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту*, яка багато в чому випереджає аналогічні статті інших світових фармакопей (*КНН – Олександр Гризодуб*). Вона є основою всієї метрологічної системи обґрунтування критеріїв і забезпечення якості результатів в ДФУ.

За рівнем і якістю метрологічної підтримки результатів аналізу (*КНН – Дмитро Леонтьєв*) ДФУ випереджає інші Фармакопеї.

Видання Державної Фармакопеї України.

В результаті проведених досліджень були розроблені і опубліковані два видання ДФУ загальною кількістю 13 томів і 7208 сторінок. Підготовлено до видання Доповнення 2.6.

ДФУ є першою національною фармакопесю на пострадянському просторі. Інші держави (Білорусь, Казахстан і Росія) опублікували свої фармакопеї на 6-7 років пізніше.

Розробка ДФУ є найбільшим досягненням всієї системи стандартизації України за всі 30 років незалежності.

Таблиця 1. Хронологія видання Державної Фармакопеї України.

Дата	Наказ №	Номер ДФУ	Кількість сторінок
Перше видання			
12.03.2001	95 / МОЗ	1.0	531
31.12.2003	637 / МОЗ	1.1	520
29.01.2008	33 / МОЗ	1.2	617
16.09.2009	455 / Держлікслужба	1.3	280
23.03.2011	162 / МОЗ	1.4	540
		Всього ДФУ 1	2488
Друге видання			
08.12.2015	830 / МОЗ	2.0/1	1128
2014		2.0/2	724
2014		2.0/3	732
05.12.2016	1308 / МОЗ	2.1	360
14.03.2018	476 / МОЗ	2.2	336
20.06.2018	1178 / МОЗ	2.3	416
22.05.2020	1239 / МОЗ	2.4	600
16.03.2021	477 / МОЗ	2.5	424
		Всього ДФУ 2	4720
		Всього ДФУ 1 + ДФУ 2	7208

Розробка Національної системи фармацевтичних стандартних зразків (ФСЗ).

Згідно заявленим вище принципам, розробка ДФУ має спиратися на Національну систему ФСЗ. Це забезпечує незалежність державної системи контролю якості ЛЗ, оскільки функціонування ДФУ неможливо без ФСЗ.

Приймаючи до уваги комплексний характер даної проблеми, інтенсивні наукові дослідження в цій сфері ФЦ проводив паралельно створенню ДФУ за такими основними напрямками:

- Створення теоретичної бази атестації ФСЗ. Розроблені підходи не мають аналогів у світі.
- Розробка процедури атестації ФСЗ, яка дозволяє стандартизувати цей процес.
- Розробка документообігу і системи якості для атестації ФСЗ.
- Розробка системи атестації робочих СЗ (РСЗ) підприємств, яка є обов'язковою згідно вимог GMP.

Національна система ФСЗ – дуже витратна справа, яку можуть дозволити собі тільки заможні країни. ФЦ розробив наукову базу атестації ФСЗ, яка не має аналогів у світі. Це дозволило створити в Україні банк ФСЗ, який за кількістю ФСЗ (понад 1000 найменувань) займає 6 місце серед інших Фармакопей.

Розроблена система РСЗ є єдиною на пострадянському просторі і впроваджена на всіх провідних фармацевтичних підприємствах України.

Поєднання ФСЗ і РСЗ створило в Україні єдину на пострадянському просторі Національну систему ФСЗ, яка не має аналогів у світі. Україна – одна з небагатьох країн, яка має таку систему.

Створення, під керівництвом *Дмитра Леонтьєва*, Національної системи ФСЗ, вслід за створенням ДФУ, є другим найбільшим досягненням України в галузі стандартизації ЛЗ за всі 30 років незалежності.

Розробка Програми професійного тестування лабораторій (ППТ).

Програму професійного тестування (ППТ) для контрольних лабораторій як обов'язковий елемент GLP започаткував в 2001р. д.фарм.н. Сергій Сур (Заступник Голови Держінспекції), який сприяв впровадженню Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі, затвердженою наказом МОЗ України № 436 від 30 січня 2001р.). У 2004р. організацію ППТ передали до ФЦ, що суттєво змінило її концепцію.

Відповідно до чого саме ППТ стала оборотним зв'язком з користувачами ДФУ. Мета фармакопейної ППТ – це не тільки зовнішнє тестування лабораторій, але й оцінка їх спроможності виконувати вимоги ДФУ. Результати ППТ обговорюються на підсумкових семінарах, за результатами яких ФЦ розробляє рекомендації, які, при необхідності, вводяться до ДФУ (*КНН - Марина Дмитрієва*).

На сьогодні вже проведено 17 раундів ППТ, які стали важливим елементом розвитком ДФУ. Україна – єдина країна в світі, яка має фармакопейну ППТ.

Міжнародне співробітництво.

Цей напрям є дуже важливим як для розвитку ДФУ, так і для її статусу серед інших фармакопей. Традиційно цей напрям курує Вчений секретар ФЦ:

1992-2007 рр.: Алла Піотровська.

2007-2014 рр.: Єрануї Товмасян.

2014-2022 рр. : Марина Дмитрієва.

Співробітництво з пострадянськими країнами.

ФЦ – один із авторів «Соглашения о сотрудничестве в области стандартизации, регистрации и контроля качества ЛС, изделий медназначения и медтехники, производимых на территории государств-участников СНГ» (1993 г.) і всіх послідовуючих його Протоколів.

ФЦ є одним із авторів розробки МУ СНГ 42-01-97 «... Основные показатели качества и методы контроля, включаемые в АНД», які були прийняті як обов'язкові в пострадянських країнах.

Співробітництво з Європейською Фармакопеею.

Співробітництво з ЄФ є наріжним камінням розробки ДФУ, оскільки вона гармонізована з ЄФ. Тому:

- 29.12.97 р. ФЦ – спостерігач в ЄФ.

- Червень 1998 р. – перша участь ФЦ в ЄФ.

- 1999 р. – стажування 2 співробітників ФЦ в ЄФ.

- 5 співробітників ФЦ є експертами ЄФ.

- 2009-2012 – співробітниця ФЦ виграла конкурс серед пошукувачів із 45 країн на посаду помічника секретаря експертної комісії ЄФ і працювала там за контрактом.

- Два співробітника ФЦ є членами делегації України для участі в засіданнях ЄФ (Указ Президента України № 504/2020 від 18.11.2020).

Співробітництво з Фармакопейним центром Республіки Казахстан.

- ФЦ приймав участь в розробці Державної Фармакопеї Республіки Казахстан (ДФ РК)

- Низка співробітників ФЦ є членами Редакційної колегії ДФ РК.

- Делегації ФЦ України і ФЦ РК неодноразово обмінювалися візитами.

- Співробітництво ФЦ України і Республіки Казахстан сприяє гармонізації вимог ДФУ і ДФ РК, що є важливим для фармацевтичних підприємств.

Співробітництво з Фармакопеею США.

Так, у 2010р. – ФЦ отримала статус члена USP с правом голосу.

Крім того, 2.06.2010р. заключено Угоду між ФЦ і USP, згідно з яким ФЦ має право використовувати USP для розробки ДФУ.

В подальшому, 17.09.2021р. – Угода подовжена ще на 10 років.

Співробітництво з Британською Фармакопеею.

- Договір про організацію взаємодії між MHRA і ФЦ (2 травня 2013 р).
- Меморандум про взаєморозуміння між MHRA і ФЦ (6 березня 2017р).

Співробітництво в рамках ВООЗ.

- Листопад 2011р.: ФЦ бере участь в Першому Глобальному Саміті Світових Фармакопей (Пекін, Китай) і підписує Сумісну Заяву про Якість ЛЗ.

- Лютий 2012р.: ФЦ бере участь в Нараді Світових Фармакопей в рамках ВОЗ (Женева) і включена в склад комісії з розробки Належної Фармакопейної Практики.

Основні досягнення ФЦ за 30 років роботи включають:

1. Створення Національної системи стандартизації ЛЗ в Україні (1992 р.).
2. Створення в Україні системи державного контролю якості ЛЗ (1992 р.).
3. Створення Програми розробки препаратів - генериків в Україні (1995 р.).
4. Створення найпотужнішої в Україні і на пострадянському просторі школи стандартизації і контролю якості ЛЗ. Фактично ФЦ перетворився на Центр стандартизації, метрології і контролю якості в Україні.
5. Отримання статусу спостерігача в Європейській Фармакопеї (1998 р.).
6. Створення першої на пострадянському просторі Національної Фармакопеї України (2001 р.). Вона з'явилася на 6-7 років раніше інших пострадянських країн (Білорусь, Казахстан, РФ).
- 6.1. Розроблено (станом на 2022 р.) та введено в дію два видання ДФУ, загальним обсягом 13 томів і 7208 с. ДФУ повністю гармонізована з ЄФ і є основою всієї системи стандартизації і контролю якості ЛЗ в Україні.
- 6.2. Вперше в Україні створена українська фармакопейна мова, тобто український термінологічний апарат, якої раніше не існувало.
- 6.3. ДФУ є важливим довідково-учбовим матеріалом для університетів фармацевтичного і медичного профілів.
7. Створена в Україні Національна система ФСЗ, яка в значній мірі забезпечує потреби національних контрольних лабораторій. Ця система є єдиною на пострадянському просторі і займає 6 місце у світі за кількістю ФСЗ.
8. ДФУ – єдина в світі фармакопея, в якій введені стандартизовані процедури валідації, що перетворило валідацію на звичайну рутинну процедуру.
9. Створена в Україні єдина в світі фармакопейна ППТ.
10. Набуття Україною статус повноправного члена в ЄФ (2013 р.). В Україні діють європейські стандарти якості ЛЗ.
11. Набуття ДФУ членства в Фармакопеї США з правом голосу (2010 р.).
12. Для розробки текстів, які відсутні в ЄФ (зокрема, монографій на ГЛЗ), ДФУ уклала Угоди з провідними фармакопеями світу - США (2010 р.) і Великої Британії (2013 р.) про використання їх текстів.

Висновки. За 30 років свого існування ФЦ створив в Україні сучасну систему стандартизації, метрології і контролю якості ЛЗ, яка інтегрована у світовий і європейський фармакопейний процес, але урахує національну специфіку і є найкращою на пострадянському просторі. Завдяки роботі вчених і фахівців ФЦ в Україні створено потужну ринкову, світового і європейського рівня фармацевтичну галузь. Фармація забезпечила аптечну мережу і заклади охорони здоров'я сучасними, ефективними, безпечними, якісними та економічно доступними ЛЗ всіх КФГ, НПП та КПП. Система правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт» базується на принципах фармацевтичного права, Конституції України, законах та нормативно-правових актах. Система правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт» своєчасно забезпечує право людини, громадянина і пацієнта, що страждають на різні розлади здоров'я у відповідності до МКХ-11, на життя і здоров'я.

Фінансування. Автор заявляє, що жодні державні чи приватні установи не фінансували це дослідження.

Література (Основні документи, розроблені ФЦ).

1. ОСТ 42У-1-92. Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье. УДК 658.51.012.224.
2. ОСТ 42-2-92 «Технологічні регламенти виробництва. Зміст, порядок розробки, узгодження і затвердження»
3. ГСТУ 42-3-93. Лекарственные средства. Порядок установления срока годности.
4. МУ ФК-1-96. Индивидуальные лекарственные вещества и готовые лекарственные средства. Основные показатели качества и методы контроля, включаемые в аналитическую нормативную документацию (методические указания для разработчиков проектов аналитической нормативной документации). *Фармаком*. 1996. N4/5. С.2-19.
5. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств. В кн.: "Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов". Харьков: ООО "Рирег". 1996. С. 412-519 (776 с.).
6. МВ 64У-1-97. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества. Госкоммедбиопрот Украины. Киев. 1997. 220с.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. (Под редакцией Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.Р. Безуглой). Киев: «Морион». 1999. 894 с.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S. (Под редакцией Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.Р. Безуглой). Киев: «Морион». 2001. 471 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» (наукове керівництво). 1-е вид. Харків: РІРЕГ. 2001. 556 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: РІРЕГ. 2001. Доповнення 1. 2004. 520 с. (наукове керівництво).
11. Настанови з якості. Лікарські засоби. Контрольні випробування та критерії прийнятності. Настанова 42-3.2. 2004. Київ: Міністерство охорони здоров'я. 2004. 38 с.
12. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3. 2004. Київ: Міністерство охорони здоров'я. 2004. 59 с.
13. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр (научное руководство)». – 1 издание (на русском языке). Харьков: ОАО «Харьковская книжная фабрика «Глобус». 2004. 671 с.
14. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств *Введено в действие* решением общего собрания членов АРФП от 10 августа 2007 г., протокол № 55. *Рекомендовано к использованию*: Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Москва: 2007. 57 с.
15. Методичні рекомендації «Судово-фармацевтичне дослідження особливо небезпечних наркотичних засобів і психотропних речовин» /Черних В.П., Гризодуб О.І., Шаповалов В.В. (мл.), Бондаренко В.В., Косьміна Н.М. Харків. 2007. 59 с.
16. Аналитическое обеспечение создания, стандартизации и контроля качества лекарственных средств /Под редакцией член-кор. НАН Украины В.П. Георгиевского. Харьков: изд. «НТМТ», 2011, в 3-х томах. 1449 с.
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. Доповнення 1. 2004. Доповнення 2. 2008. 620 с. Доповнення 3. 2009. 285 с. Доповнення 4. 2011. 538 с.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. У трьох томах. Харків: Державне підприємство «Український

- науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів ». Том 2. 2014. 724 с. Том 3. 2014. 732 с.
19. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1.
 20. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». 2016. 396 с.
 21. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Доповнення 1. 2016. 360 с. ISBN 978-966-97390-2-5.
 22. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Доповнення 2. 2018. 336 с. ISBN 978-966-97390-3-2.
 23. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Доповнення 3. 2018. 416 с. ISBN 978-966-97390-4-9.
 24. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Доповнення 4. 2020. 600 с. ISBN 978-966-97390-4-9.
 25. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Доповнення 5. 2021. 424 с. ISBN 978-966-97390-6-3.
 26. Котов А.Г., Котова Е.Е., Соколова А.А. «Атлас ілюстрацій до методів ідентифікації лікарської рослинної сировини в національних монографіях ДФУ» /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків. 2021. 256 с.
 27. Grizodoub O. Twenty Years of The State Pharmacopoeia of Ukraine: The Experience of Establishing the First National Pharmacopoeia in The Post-Soviet Area. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1 No. 2. P. 1–20. <https://doi.org/10.53933/sspmppm.v1i2.22>.
 28. Гризодуб О.І. Друге видання Державної Фармакопеї України: досягнення, проблеми, перспективи розвитку. *Фармаком*. 2016. №3, додаток. С.144-148.