

## Системи якості у фармації: мультидисциплінарний контекст державної фармакопеї України

### Quality Systems in Pharmacy: Multidisciplinary Context of the State Pharmacopoeia of Ukraine

**Oleksandr Gryzodub** (Doctor of Chemical Sciences, Professor, Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine)

Received: January 31, 2023

Published: March 14, 2023

**Valentyn Shapovalov** (Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, State Enterprise "Luhansk State Medical University", Rivne, Ukraine, Advocates Company "Apotheosis", Public Organization "Association of medical and pharmaceutical law", both – Kharkiv, Ukraine)

\*Corresponding author: Valentyn Shapovalov

**Abstract.** The multidisciplinary context of the State Pharmacopoeia of Ukraine in drug quality systems was justified through an interdisciplinary study of pharmaceutical business organization, quality control, standardization, drug technology, management, marketing, forensic pharmacy, medical and pharmaceutical law in the system of legal relations "doctor-patient-pharmacist-lawyer" during state formation and implementation of Ukraine's integration processes into the WTO and the EU. Noted that the State Pharmacopoeia of Ukraine was from the first of the CIS countries, fully harmonized with the European Pharmacopoeia, takes into

account national specificities, the Constitution of Ukraine, legislation on normative legal acts of Ukraine. Proven that, according to international assessments, the State Pharmacopoeia of Ukraine is the best National Pharmacopoeia in the post-Soviet space concerning the modern requirements of the WTO and WHO regarding quality and safety systems of medicines.

**Keywords:** State Pharmacopoeia of Ukraine, systems of quality, pharmacopoeia standards, interdisciplinary, multidisciplinary, organization of pharmaceutical business, standardization, drug technology, forensic pharmacy, pharmaceutical and medical law.

**Вступ.** В теперішній час міжнародна торгівля фармацевтичною продукцією є динамічною, активно розвивається після прийняття Світовою організацією торгівлі (СОТ) Фармацевтичної угоди у 1994 році, яка переглядалася у 1996 р., 1998 р., 2007 р. та 2010 р.

Державотворення та імплементація міжнародного законодавства сприяла тому, що Україна 16.05.2008 р. в якості 152 держави вступила у СОТ. Насамперед це спростило доступ для експорту українських товарів, готової фармацевтичної продукції до світових ринків. З іншого боку, спростило імпорту до України ліків іноземного виробництва, надавши можливості державі розпочати з Європейським Союзом (ЄС) переговори про укладення Угоди про асоціацію [1].

Імпорт-експорт готової фармацевтичної продукції (ліків, упакованих для роздрібної торгівлі та ліків у розфасовці) за останні 20 років зріс майже на 14,0%, а в 2018 р. імпорту лікарських засобів (ЛЗ) оцінювався у понад 350 мільярдів доларів США [2]. Обіг на етапі торгівлі активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) та хімічними речовинами (ХР), що є компонентами для виробництва ЛЗ, також стабільно зростає. Отримання тарифної та імпортової статистики для цих товарів може бути складною справою: АФІ та ХР, які

використовуються у виробництві готової фармацевтичної продукції, не мають єдиних кодів HS (понад 270 під позицій HS з'являються принаймні один раз у чотирьох додатках Фармацевтичної угоди). Крім того, такі ХР, як вуглець або хлор, можуть торгувати та використовуватися для різноманітних цілей, а не лише для фармацевтичного виробництва. Незважаючи на це, глобальний імпорт цих речовин постійно зростає протягом останніх 25 років.

Так, до кінця 2021 р. доходи світових фармацевтичних компаній, що пов'язані із промисловістю (виробництвом ЛЗ), перевищили приблизно 1,40 трильйона доларів. Тобто очікується, що глобальний ринок фармацевтичної логістики зросте з 89,66 мільярда доларів у 2021 р. до 98,31 мільярда доларів у 2022 р. при середньорічному темпі зростання 9,6% [3].

Всі країни світу визначили важливість координації роботи сфери охорони здоров'я та фармацевтичної галузі, коли питання стосується боротьби із сучасними захворюваннями (COVID-19, інфекційні, коморбідні). Сфера охорони здоров'я виходить із руйнівних наслідків пандемії, а фармацевтична галузь і, зокрема, фармацевтична промисловість, за оцінками експертів, до кінця 2029 р., зросте до понад 2,4 трильйона доларів [4, 5].

Глобальна пандемія на COVID-19 мала глибокий вплив на фармацевтичний ринок та сферу охорони здоров'я. Очікується, що її наслідки будуть відчутні як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі [6, 7].

У найближчі роки провідні країни світу на новому якісному рівні планують організувати сферу охорони здоров'я і фармації з урахуванням змін попиту на ЛЗ і товари аптечного асортименту, перегляду нормативних актів, удосконалення систем якості ЛЗ на етапах обігу, впровадження телемедицини та онлайн-консультацій з фахівцями фармації і медицини [8-10].

Сучасні захворювання (COVID-19, вірус мавпячої віспи, ВІЛ/СНІД, серцево-судинні, психо-неврологічні, адиктивні, туберкульоз, онкологічні, коморбідні та інш.) [11-19], з якими зітнулися всі без винятку країни світу, вимагають від сфери охорони здоров'я і фармації нових схем фармакотерапії. Забезпечення пацієнтів ефективними, безпечними, доступними, якісними ЛЗ ґрунтується на системах контролю якості відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ).

**Мета дослідження.** Обґрунтування мультидисциплінарного контексту ДФУ у системах якості ЛЗ шляхом міждисциплінарного вивчення організації фармацевтичної справи, контролю якості, стандартизації, технології ліків, менеджменту, маркетингу, судової фармації, медичного і фармацевтичного права в системі правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт (провізор)-адвокат» під час державотворення і здійснення інтеграційних процесів України до СОТ та ЄС.

**Матеріали та методи дослідження.** Використано міжнародні та державні нормативні документи за темою роботи. Системи якості з надання послуг по атестації фармакопейних стандартних зразків ДФУ, проведенню науково-дослідних робіт, пов'язаних зі стандартизацією та якістю ЛЗ, сертифіковані на відповідність вимогам ДСТУ ISO 9001:2009 (сертифікат № UA 2.003.08911-15 від 11.03.2015 р.). Лабораторія фармакопейного аналізу фармакопейного центру 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, викладеним в рекомендаціях ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів» (WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories, WHO TRS №957, 2010).

Окремі фрагменти дослідження виконано за ініціативною НДДКР Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Концептуальні міждисциплінарні підходи до системи обігу ліків з урахуванням організаційно-правових, технологічних, біофармацевтичних, аналітичних, фармакогностичних, судово-фармацевтичних, клініко-фармакологічних, фармакоекономічних, фармакотерапевтичних аспектів» (державний реєстраційний номер 0123U100468, терміни 2023-2028 роки).

Для вирішення поставлених задач використано наступні методи дослідження:

- ❖ документальний, порівняльний, нормативно-правовий, ретроспективний, історичний, судово-фармацевтичний аналіз;
- ❖ математичний та графічний методи; статистична оцінка і математична обробка даних проводилася з використанням сучасних комп'ютерних технологій;
- ❖ фармакоекономічний аналіз (індексний та АВС-аналіз – для вивчення ефективності та доступності ЖНЛЗ з метою включення їх у фармакотерапію каннабіноїдної залежності);
- ❖ аналітико-дескриптивний аналіз та статистичний аналіз (для визначення достовірності отриманих результатів).

**Результати дослідження та їх обговорення.** ДФУ сприяла створенню інформаційної бази перекладів Директив та положень ЄС, документів ВООЗ, PIC–PIC/S і ІСН. Завдяки проведеній роботі у сфері фармації, був обраний європейський вектор розвитку, впроваджені міжнародні та європейські Директиви, нормативно-правові акти GMP, GDP, GCP, GLP, GPvP, GRP, GSP. Створені сучасні систем якості, стандартизації, сертифікації, фармаконагляду ЛЗ, що розроблялися на засадах медичного і фармацевтичного права.

Провідні вчені України розробляли системи якості ЛЗ у фармації у мультидисциплінарному контексті: Георгієвський В.П., Гризодуб О.І., Конев В.Ф., Сур С.В., Литвиненко В.І., Казарінов М.О., Діхтярьов С.І., Ляпунов М.О., Леонт'єв Д.А., Котов А.Г., Левін М.Г., Стефанов О.В., Спіженко Ю.П., Чайка Л.О., Оболенцева Г.В., Алмакаєва Л.Г., Даниленко В.С., Мальцев В.І., Пономаренко М.С., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В. та багато інших.

ДФУ стала джерелом щодо:

- ❖ забезпечення сфери охорони здоров'я України якісними, ефективними, доступними, безпечними ЛЗ всіх класифікаційно-правових груп (КПГ), номенклатурно-правових груп (НПГ) і клініко-фармакологічних груп (КФГ);
- ❖ впровадження міжнародних та європейських Директив, нормативно-правових актів, належних практик GxP;

❖ удосконалення системи правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт (провізор)-адвокат» на засадах міжгалузевої, міждисциплінарної і мультидисциплінарної співпраці в межах нормативних дисциплін (організація і економіка фармацевтичної справи, контроль якості, технологія ліків, судова фармація, медичне та фармацевтичне право, клінічна фармація, фармацевтична хімія, фармакогнозія та ін.).

Глобалізація економіки призвела до міжнародної трансформації фармацевтичної промисловості при здійсненні міжнародної торгівлі, розширення виробничих зв'язків. Виникла зростаюча потреба у розробці міжнародних стандартів якості та безпеки при здійсненні обігу ЛЗ на основі Європейської фармакопеї (Ph. Eur.) [20-22]. В процесі розробки систем якості ЛЗ виникають медико-фармацевтичні, кримінально-правові, судово-фармацевтичні, соціально-економічні ризики у сфері охорони здоров'я, фармації у системі правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт (провізор)-адвокат». Тому, у системі правовідносин включено адвоката для реалізації прав і обов'язків фахівців як членів суспільства.

Кабінет Міністрів України і Верховна Рада України вжили низку заходів, спрямованих на вирішення питань щодо:

- ✚ прискорення вступу України у Світову організацію торгівлі (СОТ);
- ✚ реалізації положень Угоди про партнерство та співробітництво між Україною та ЄС;
- ✚ підвищення якості та конкурентоспроможності української фармацевтичної продукції, підготовки програм впровадження в Україні стандартів для конкурентоспроможної фармацевтичної продукції, гармонізованих з міжнародними та європейськими стандартами.

Раніше для реалізації поставлених завдань Кабінет Міністрів України затвердив план заходів на 1997-1998 р., який був спрямований на впровадження державою, Міністерствами, центральними органами виконавчої влади та місцевого самоврядування вимог СОТ та Директив ЄС, пов'язаних із санітарними, екологічними, ветеринарними, фітосанітарними нормами з урахуванням міжнародних та європейських стандартів.

У системах якості ЛЗ у світі та між окремими країнами фармакопейні стандарти є життєво важливим інструментом для надання дозволів на окремі етапи обігу ЛЗ. Тому експерти Ph. Eur. беруть активну участь у низці міжнародних ініціатив з питань гармонізації обігу ЛЗ [23-25]. Серед них двосторонні зусилля щодо гармонізації з іншими фармакопеями; робота з Американською фармакопеєю (USP) та Японською фармакопеєю (JP); розробка та підтримка «Належної фармакопейної практики» ВООЗ, яка є основою для розподілу роботи та співробітництва між фармакопеями країн світу. Зазначимо, що термін «фармакопея» походить від грецького слова *фармакопейя* (в буквальному перекладі «виготовлення ліків»), означає книгу, що містить рецепти різних ліків [24].

На виконання Указу Президента України від 11.06.1998 р. N 615/98 (615/98) "Про затвердження Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу" [26], розпорядження Прем'єр-міністра України від 05.05.2000 р. N

26402/23 «Про виконання Плану заходів щодо забезпечення реалізації Стратегії інтеграції України до Європейського Союзу на 2000 рік», розділ 1, підрозділ 2, п. 9, наказом МОЗ України від 12.03.2001 № 95 «Про затвердження та введення в дію Державної Фармакопеї України (1 видання)» [27], заступнику Міністра - Голові Державного департаменту контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів та виробів медичного призначення Коротку О.Ш. у строк до 01.05.2001 р. було доручено розробити та подати на затвердження план заходів щодо впровадження та ведення в дію ДФУ, а також порядок розроблення та впровадження додатків до ДФУ [27], яка є 1-ою Національною Фармакопеєю України та 1-ою на пострадянському просторі. Національні Фармакопеї Республіки Білорусь, Республіки Казахстан були створені на 6 років пізніше. Положення, що стосуються Державної фармакопеї Білорусії, містяться в Законі Республіки Білорусь від 20 липня 2006 року № 161-З «Про лікарські засоби». Положення, що закріплюють статус Державної фармакопеї Казахстану, встановлені в Кодексі Республіки Казахстан від 18.09.2009 року № 193-IV «Про здоров'я народу та систему охорони здоров'я». Розробникам ДФУ першим довелося вирішувати серйозні та численні проблеми переходу від централізованої до ринкової ДФУ. Аналіз способів вирішення цих проблем в історичному та ретроспективному сенсі становить інтерес для послідовності проведення фармакопейного процесу.

ДФУ 1 видання було розроблено Державним підприємством «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (далі ФЦ) за дорученням Кабінету Міністрів України, за участю МОЗ України, Держкоммедбіопрому України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (далі Держлікслужба). Затверджено Наказом Міністра охорони здоров'я України від 12 березня 2001 р. № 95 «Про затвердження та введення в дію Державної Фармакопеї України (1 видання)». Тим же Наказом МОЗ України ДФУ було введено в дію з 1 жовтня 2001 р. [27].

За минулий час ДФУ пройшла великий шлях і вже можна визначити певні підсумки її розробки та функціонування в Україні. Законодавчий та нормативно-правовий статус ДФУ забезпечено відповідно до статті 2 Закону України «Про лікарські засоби» [28]. ДФУ – правовий акт, що містить загальні вимоги до ЛЗ, фармакопейні статті та методики контролю якості ЛЗ. ДФУ розробляє ФЦ як структурний підрозділ Держлікслужби, погоджує з Держлікслужбою та затверджує МОЗ України. ДФУ – конституція систем якості ЛЗ, основа всіх нормативно-правових актів та інструктивно-методичних документів, що регламентують якість ЛЗ. Її вимоги є обов'язковими для всіх ЛЗ, що перебувають у легальному обігу на фармацевтичному ринку України (аптеки, заклади охорони здоров'я, фармацевтичні підприємства та ін.).

ДФУ може бути як національною, так і наднаціональною (наприклад, Європейська Фармакопея). Можуть використовуватись також фармакопеї інших держав (зазвичай це Американська Фармакопея або Британська Фармакопея). Європейська фармакопея (Ph. Eur.) – це єдиний довідник для систем контролю якості ЛЗ [29]. Офіційні стандарти, які містить Європейська фармакопея, забезпечують наукову основу систем контролю якості на всіх етапах обігу ЛЗ.

Так, 10 видання Ph. Eur. опубліковано у липні 2019 року та оновлюватиметься вісьмома періодичними доповненнями протягом наступних трьох років (з 10.1 по 10.8). Ці стандарти мають обов'язкову юридичну силу, як зазначено у Конвенції Ради Європи щодо розробки Ph. Eur., а також у законодавстві ЄС та національному фармацевтичному праві [30-33]. Ph. Eur. визначено стандарти якості:

- має обов'язкову юридичну силу у 39 європейських країнах та застосовується більш ніж у 120 країнах світу;
- надає нові та виправлені тексти;
- надає важливу інформацію для європейських ринків раніше, ніж будь-яка інша фармакопея;
- 10-те видання (включаючи Додаток 10.7) містить 2463 монографії (включаючи лікарські форми), 383 загальних тексту (включаючи загальні монографії та методи аналізу) та близько 2850 описів реагентів.

Необхідність розробки ДФУ виникла на момент розпаду СРСР. В Україні діяли монографії на рослинну сировину, загальні статті Державної Фармакопеї СРСР XI видання 1987-1989 років (ДФ XI), приватні статті (монографії) ДФ X СРСР 1968 р. Усі фармацевтичні підприємства у СРСР були державними, що дозволяло уніфікувати технологію виробництва та вимоги до якості ЛЗ.

Основу принципів розробки ДФ СРСР склали:

- єдиний для всіх виробників склад ЛЗ;
- єдині для всіх виробників доклінічні та клінічні дослідження ЛЗ;
- єдині для всіх виробників технології виробництва ЛЗ;
- єдині промислові регламенти ЛЗ;
- єдині вимоги до систем якості, що закріплювалися спочатку у тимчасових, а в подальшому - у постійних фармакопейних статтях;
- дотримання принципів фармацевтичного та медичного права;
- виключення судово-фармацевтичних ризиків.

Однак навіть у централізованій економіці СРСР така проста схема була недосконалою. Умови і рівень виробництва у південних і західних республіках СРСР істотно різнилися і не піддавалися уніфікації. Тому у ДФ XI так і не змогли включити монографії (приватні статті) на субстанції та готові ЛЗ. Отже, навіть за умов централізованої економіки СРСР неможливо було розробити адекватну ДФ. В подальшому Україна перейшла на ринкову економіку, що стало абсолютно несумісним із викладеними вище принципами.

Вибір моделі розвитку ДФУ, систем контролю якості та безпеки ЛЗ було покладено на Держкоммедбіопром МОЗ України та Держспоживзахист України відповідно до Постанови Кабінету Міністрів від 19.03.1997 р. № 244 «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних органів. міжнародних та європейських стандартів». Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського Союзу [31].

Прийнята Директива 22.08.1998 № 98/34/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС про процедуру надання інформації в галузі технічних стандартів та регламентів, а також правил надання послуг в інформаційному суспільстві [32]

має бути консолідовано з огляду на прагнення до ясності та раціональності понять у Європі економічне співтовариство.

Відповідно, Україна отримала статус спостерігача (з 1998 р.), а згодом і постійного члена (18.03.2013) у Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.). Це потребувало розробки ДФУ, гармонізованої з Ph. Eur. Основною метою ДФУ є впровадження в Україні європейських стандартів та систем якості і безпеки на всіх етапах обігу ЛЗ.

Проте, Ph. Eur. не могла вирішити всі питання забезпечення якості ЛЗ. Серед ризиків слід визначити такі: описано невелику кількість монографій на готові ЛЗ; відсутність режиму контролю за обігом ЛЗ, на які немає монографій. Маємо одночасно національну специфіку у системах якості лікарської рослинної сировини (ЛРС). Існує величезна кількість національних текстів, що мають рекомендаційний та інформаційний характер. Проблемою стало поєднання всіх текстів, монографій та гармонізація з ЄС.

Подібна проблема успішно була вирішена Британською Фармакопеею (БФ) [33]. БФ включає тексти Ph. Eur., які не суперечать, а доповнюють їх. Саме така гармонізована модель і була прийнята за основу розробки ДФУ. БФ 2020 замінює БФ 2019. Включає близько 4000 монографій (за речовинами, препаратами і виробами, що використовуються в медичній практиці). Включає монографії (ветеринарія). всі ФС Ph. Eur., що робить БФ зручним та повністю всеосяжним набором стандартів, який можна використовувати у країнах ЄС. БФ 2020 робить значний внесок у системи якості ЛЗ, що знаходяться в обігу, використовуються у фармакотерапії. БФ 2020 містить загальнодоступні, юридично обов'язкові стандарти, які забезпечують авторитетну заяву про якість ЛЗ. У БФ 2020 стандарти розроблені для доповнення та допомоги процесам ліцензування та інспекції, а також є частиною загальної системи захисту здоров'я пацієнтів від фальсифікованих ЛЗ. БФ 2020 складається з 6-ти томів: Т.1 та Т. 2 – лікарські речовини; Т. 3 – сформульовані препарати; загальні монографії; конкретні монографії; Т. 4 – трав'яні препарати на основі трав; рослинні лікарські препарати; лікарські препарати на травах; матеріали для використання у виробництві гомеопатичних препаратів; продукти, пов'язані із кров'ю; імунологічні продукти; радіофармацевтичні препарати; хірургічні матеріали; Т. 5 - інфрачервоні стандартні діапазони; програми; додаткові розділи; Т. 6 - ветеринарія.

Згідно до Закону України «Про лікарські засоби» регламентовано, що:

❖ ЛЗ – це будь-яка речовина або комбінація речовин, одного або декількох 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 (ГЛЗ, 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.

Приведемо основні принципи розробки та розвитку ДФУ. Відповідно до обраної моделі, були сформульовані основні принципи розробки ДФУ:

1. Гармонізація ДФУ з Ph. Eur. (містить переклади основних текстів Ph. Eur).

2. Самодостатність тексту кожного тому ДФУ, становить єдиний документ, посилається на інші, не опубліковані ДФУ, тексти.

3. Нормативно-правовий акт, що містить національні тексти, які не суперечать Ph. Eur, але доповнюють її, враховують національні особливості України. Такими текстами, зокрема, є монографії на ГЛЗ, які поки ще дуже мало представлені в Ph. Eur.

4. Нормативно-правовий акт, що спирається на власну Національну систему стандартних фармакопейних зразків (СФЗ). Забезпечує незалежність національних систем якості ЛЗ. ДФУ має використовувати ФСО Ph. Eur. для контролю якості об'єктів, описаних у Ph. Eur. Однак це, як правило, лише субстанцій. Для контролю якості ГЛС можливість застосування СФЗ Ph. Eur. не декларується. Крім цього, СФЗ потрібні не тільки для контролю якості ЛЗ, але і для дослідницьких цілей, наприклад, для вивчення стабільності, де застосування СФЗ Ph. Eur. не гарантовано.

5. Нормативно-правовий акт, що базується на власній фармакопейній програмі професійного тестування контрольних лабораторій, що забезпечує зворотний зв'язок із користувачами ДФУ.

6. Методики аналізу, що вводяться до національних текстів ДФУ, мають бути валідовані. Відповідно до цього, ДФУ розробляє стандартизовані процедури валідації аналітичних методик.

7. Методики аналізу, що запроваджуються у ДФУ, мають бути метрологічно обґрунтовані та вивірені згідно із Законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність (Відомості Верховної Ради, 2014, №30, ст.1008. Редакція від 01.01.2022 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1314->



[18#Text](#)). ДФУ розвиває систему метрологічного забезпечення якості результатів аналізу АФІ, ЛЗ та ін.

Принципи медичного та фармацевтичного права у сфері охорони здоров'я і фармації базуються на статті 4 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»:

☎ визнання охорони здоров'я пріоритетним напрямом діяльності суспільства і держави, одним з головних чинників виживання та розвитку народу України;

☎ дотримання прав і свобод людини і громадянина в сфері охорони здоров'я та забезпечення пов'язаних з ними державних гарантій;

☎ гуманістична спрямованість, забезпечення пріоритету загальнолюдських цінностей над класовими, національними, груповими або індивідуальними інтересами, підвищений медико-соціальний захист найбільш вразливих верств населення;

☎ рівноправність громадян, демократизм і загальнодоступність медичної і реабілітаційної допомоги та інших послуг в сфері охорони здоров'я;

☎ відповідність завданням і рівню соціально-економічного та культурного розвитку суспільства, наукова обґрунтованість, матеріально-технічна і фінансова забезпеченість;

☎ орієнтація на сучасні стандарти здоров'я, медичної та реабілітаційної допомоги, поєднання вітчизняних традицій і досягнень із світовим досвідом в сфері охорони здоров'я;

☎ комплексний мультидисциплінарний підхід до сфери охорони здоров'я і фармації на основі організаційно-правового, соціального, судово-фармацевтичного, екологічного, медико-фармацевтичного, попереджувального, профілактичного, реабілітаційного, персоналізованого аспектів;

☎ багатокладність економіки у сфері охорони здоров'я і фармації, багатоканальність фінансування, поєднання державних гарантій з демонополізацією та заохоченням підприємництва і конкуренції на партнерських засадах;

☎ децентралізація державного управління, розвиток самоврядування закладів (установ) та самостійності фахівців сфери охорони здоров'я і фармації на правовій і договірній основі.

Процес створення національної української фармакопейної мови має на увазі те, що ДФУ як нормативно-правовий акт має бути написаний відповідною законодавчою та нормативно-правою мовою, яка не допускає подвійного тлумачення. Така мова прийнята у всіх фармакопях світу. При розробці ДФУ було створено українську фармакопейну мову, якої раніше просто не існувало у науковому просторі України. Переклад звичайних текстів українською мовою, хоч і вимагав високої фармакопейної кваліфікації, але не викликав принципових труднощів. Тому проблеми виникли під час перекладу хімічних текстів. Справа в тому, що саме в цей час йшло формування української хімічної мови, і пропонувалися різні варіанти, в тому числі, і абсолютно неприйнятні для фармакопейної мови (наприклад, ртуть = «живе срібло», хлор = «зеленець» тощо). Хімічний і фармацевтичний термінологічний апарат ДФУ широко

використовуються по всьому тексту. Зміна термінів вимагає фактично повного перегляду всієї ДФУ, що тягне за собою величезні витрати. Враховуючи це, при перекладі з англійської на українську мову було прийнято «дзеркальний» принцип – український переклад при зворотному перекладі англійською мовою має давати вихідний англійський текст. Такий підхід дозволяв легко співвідносити український та англійський тексти, що є дуже важливим, оскільки Україна є членом Ph. Eur. Фармакопейна мова збігалася з традиційним українським хімічним та фармацевтичним термінологічним апаратом і мовою. Після численних дискусій український хімічний та фармацевтичний термінологічний апарат і мова набули сучасного вигляду і не викликають жодних професійних заперечень. Однак не завжди відповідає заявленому вище принципу "дзеркальності" перекладу. Так, «sulphuric acid» ДФУ перекладає як «сірчана кислота» (як і традиційну українську хімічну мову), а сучасний український хімічний та фармацевтичний термінологічний апарат і мова - як «сульфатна кислота». Однак при зворотному перекладі англійською мовою «сульфатна кислота» дає неіснуючу «sulphate acid». На відміну від цього, «сірчана кислота» перекладається англійською мовою як «sulphuric acid», тобто витримується принцип дзеркальності. Такі проблеми виникають для азотної кислоти та інших речовин.

Окрема важлива проблема стосується перекладу хімічних та фармацевтичних назв субстанцій. Використання різної номенклатури призводить до найрізноманітніших хімічних і фармацевтичних назв. Тому було використано принцип «кальки» – англійські назви були дослівно (буквено) перекладені українською мовою, що дозволяє легко знайти їх у англійській версії Ph. Eur. Зазначимо, що і в інших провідних фармакопеях (Європейській, Американській, Британській), фармакопейний термінологічний апарат також відрізняється від хімічної та фармацевтичної термінології, що створює певну специфіку фармакопейного аналізу. Таким чином, було створено український фармакопейний термінологічний апарат та мову, якою вже написано 13 томів ДФУ. За весь час свого існування цей термінологічний апарат і мова не викликав якихось нарікань з боку філологів.

Основне завдання розробки ДФУ – це створення законодавчої та нормативно-правової бази для створення систем якості і безпеки на всіх етапах обігу препаратів ЛЗ. До створення ДФУ такої законодавчої та нормативно-правової бази була ДФ СРСР. Потрібно було якнайшвидше замінити вимоги ДФ СРСР на вимоги Ph. Eur. Їх паралельне існування створювало технічні проблеми. Наприклад, назви реактивів та їх якість у ДФ СРСР та Ph. Eur. різні. Якість субстанцій або не регулювалася взагалі, або регулювалася за допомогою (тимчасових) фармакопейних статей з неясним рівнем вимог. В цей час в Україні почалося масове виробництво ЛЗ-generics. В країну ринув потік імпортованих субстанцій, якість та безпеку яких для пацієнтів необхідно було терміново регламентувати та контролювати. Тому на першому етапі розробки ДФУ особливо важливим було переведення блоку основних загальних статей Ph. Eur. та монографій на субстанції.

ДФУ – член Ph. Eur., яка враховує специфіку сфери охорони здоров'я та фармації. У ДФУ запроваджуються національні тексти, які не суперечать європейським текстам, але доповнюють їх. Зокрема, у Ph. Eur. дуже мало представлени монографії на ГЛЗ, не вирішено проблему забезпечення стандартними зразками контролю якості ГЛЗ, не враховується специфіка медичного застосування рослинних препаратів, відсутні тексти, присвячені метрологічному забезпеченню якості результатів аналізу тощо. Без їх вирішення ДФУ не може виконувати свою основну функцію щодо забезпечення систем якості та безпеки ЛЗ для пацієнтів.

При розробці ДФУ було використано досвід Американської Фармакопеї (USP) [34] з урахуванням національної специфіки. З 01.05.2011 р. набрав чинності USP 34 – NF 29 X (Фармакопея США – Національний формуляр), який у листопаді 2010 р. вже було опубліковано. Чергове видання Фармакопея США – Національний формуляр виходить щороку, оновлення – щокварталу. Це фармакопейний стандарт, що найбільш динамічно розвивається. Цей нормативно-правовий акт, як випливає з його назви, насправді є збіркою, що включає два різні стандарти: фармакопею та національний формуляр. Останній визначає вимоги до допоміжних та інших речовин, що не є ЛЗ. Тобто Національний формуляр США не є формулярним (обмежувальним) списком ЛЗ, як можна було б припустити з назви. Фармакопея США – Національний формуляр випускається єдиною у світі недержавною фармакопейною організацією – Фармакопейною конвенцією США. Однак вимоги цього стандарту визнаються на державному рівні та визначають мінімальний рівень в системах якості та безпеки, обов'язковий для фармацевтичних компаній (установ та підприємств), що здійснюють обіг ЛЗ на всіх етапах.

Основним інструментом розробки ДФУ є наукові напрями, що визначаються та координуються науковим керівником ДФУ. До керівництва та участі у наукових напрямках ДФУ залучаються фахівці на волонтерських засадах. Кількість наукових напрямів та їх повноваження визначає науковий керівник ДФУ. Керівники наукових напрямів ДФУ призначаються директором ФЦ за поданням наукового керівника ДФУ із співробітників ФЦ і волонтерів. Вони розробляють тексти ДФУ, які рецензуються, виставляються для громадського обговорення на сайті ФЦ із зазначенням розробників та рецензентів. Список наукових напрямів та їх керівників, які брали участь у розробці кожного тому ДФУ, наведено у розділі «Відповідальні особи». Перелічені організації (установи, підприємства), конкретні незалежні експерти, які брали участь у розробці цього тому ДФУ. Така персоналізація є дуже важливою, оскільки забезпечує престиж і відповідальність розробників.

Деякі наукові напрями (наприклад, переклади текстів Ph. Eur.) надто великі. Тому розбиваються на кілька піднаправлень («методи аналізу», «лікарські форми», «реактиви» тощо). Поєднання жорсткої структури офісу ДФУ, гнучкої системи наукових напрямів із значним внеском волонтерів, дозволяє оперативно та на високому рівні розробляти тексти ДФУ. Остаточне рішення про включення текстів до ДФУ приймає науковий керівник ДФУ за поданням керівника відділу ДФУ.

З урахуванням описаних вище принципів, розробку ДФУ можна представити у вигляді кластерної моделі, яка наочно демонструє той величезний обсяг робіт, який виконується в рамках проекту ДФУ. Європейські тексти - наукові напрями за розділами; національні тексти - наукові напрями за розділами; монографії на лікарську рослинну сировину та препарати рослинного походження; монографії на ГЛЗ; фармацевтичні препарати, що виготовляються в аптеках (екстемпоральні ЛЗ); національна система фармакопейних стандартів; валідація аналітичних методик; зворотній зв'язок із користувачами фармакопейних програм професійного тестування контрольних лабораторій; метрологічне забезпечення.

Зазначимо, що Ph. Eur. видається двома мовами – англійською та французькою. Найбільш використовується англійська. Основні тексти ДФУ із Ph. Eur. мають бути перекладені на державну мову, що становить основу систем якості, стандартизації та безпеки ЛЗ в Україні. Ph. Eur. – це величезний документ, що постійно оновлюється, особливо монографії на субстанції. Повний своєчасний переклад Ph. Eur. вимагає величезних матеріальних та інтелектуальних ресурсів, яких Україна (і, зокрема, ФЦ) просто не має. Затримка з перекладами текстів Ph. Eur. може створити правові проблеми: у Ph. Eur. вже нові вимоги, а у ДФУ ще старі. Простим способом вирішення цієї проблеми є той шлях, яким пішли багато країн-учасниць Ph. Eur.: європейські тексти є частиною Національних фармакопей без перекладу, а національні тексти просто додаються. Такий підхід полегшується тим, що країни-учасниці Ph. Eur. – це члени Європейського Союзу, в якому англійська та французька є офіційними мовами. В Україні юридичну силу мають тексти лише державною мовою. У перспективі, коли Україна стане членом Ph. Eur., перехід на пряму дію Ph. Eur. цілком можливий. Однак це потребує вирішення нормативно-правових питань, що не може бути швидким. У той самий час, можливість протиріч між вже діючими текстами Ph. Eur. і старими, але ще чинними текстами ДФУ вимагає швидкого компромісного рішення. Таким рішенням є відмова від перекладу монографій Ph. Eur. на субстанції (які найчастіше зазнають змін) державною мовою. Передумовою для цього є запровадження (з 08.02.2013 р.) вимог GMP до ліцензійних умов. Це призвело до того, що контроль якості субстанцій проводиться лише на фармацевтичних підприємствах (за рідкісним винятком). Великі фармацевтичні підприємства давно використовують для цього тексти Ph. Eur. on line. Переклади монографій ДФУ відстають і суперечать новим редакціям Ph. Eur. З огляду на це, починаючи з ДФУ 2.1, було вирішено відмовитися від перекладу монографій на субстанції та перейти на пряму дію текстів Ph. Eur. Виняток робиться лише для особливих випадків – заявки фармацевтичних підприємств та Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. У перспективі реальною є поступова відмова від перекладу державною мовою та інформаційних (тобто необов'язкових) текстів Ph. Eur. У майбутньому, використовуючи як основу європейських текстів, ДФУ зосередиться на розробці національних текстів, що доповнюють Ph. Eur. та враховують специфіку України.

На момент набуття чинності ДФУ (01.10.2001 р.) вимоги GMP не були обов'язковими в Україні, а Україна мала у Ph. Eur. лише статус спостерігача. Вітчизняна сфера фармації була на той час ще готова повністю виконувати вимоги Ph. Eur. Національні вимоги, які мали обов'язковий характер, дозволяли пом'якшити вимоги Ph. Eur. Зазвичай вони запроваджувалися як доповнення до європейських текстів. Ці пом'якшення вводилися тимчасово в черговому томі (додатку) ДФУ і зазвичай виключалися в наступному томі, відновлюючи обов'язкові вимоги Ph. Eur. Такий підхід дозволяв плавно підготувати вітчизняну сферу фармації до повного переходу до вимог Ph. Eur. Статус спостерігача Ph. Eur. це допускав. Водночас з 08.02.2013 р. в Україні вимоги GMP є обов'язковими. Це дозволило Україні з 15.01.2013 р. набути статусу повноправного члена Ph. Eur., що суттєво змінило статус національних текстів ДФУ. З цього моменту національні тексти можуть запроваджуватися як доповнення до текстів Ph. Eur. тільки у тому випадку, якщо вони не суперечать їм. При цьому вони мають лише рекомендаційний та інформаційний характер. Обов'язковий характер вони мають лише для об'єктів, не описаних в Ph. Eur. Наприклад, для ГЛС (за умови обов'язкової відповідності загальним статтям Ph. Eur.). У ДФУ описано значну кількість національних текстів, які відсутні у Ph. Eur. Наприклад, тексти, присвячені хімічній статистиці та стандартизованим процедурам валідації аналітичних методик. Всі вони мають рекомендаційний характер. Їхнє пряме застосування не вимагає для користувачів доказів. Застосування інших підходів потребує відповідного обґрунтування.

У Ph. Eur. описано значну кількість монографій на ЛЗ рослинного походження. Проте вони не охоплюють усі ЛЗ рослинного походження, які використовуються в Україні. Крім того, в Україні часто використовують інші частини рослин. Подібні випадки вимагають розробки національних монографій на ЛЗ рослинного походження з урахуванням вимог загальних статей Ph. Eur. Це вимагає залучення великих матеріальних та інтелектуальних ресурсів, водночас є потужним фактором проведення наукових фармакогностичних досліджень.

Набагато більше проблем виникає з монографіями на ЛЗ рослинного походження, що описані в Ph. Eur. Це пов'язано насамперед зі специфікою медичного застосування їх в Україні, яка в деяких випадках суттєво відрізняється від європейської. Так, плоди шипшини в країнах ЄС застосовують як вітамінний засіб. В них контролюється вміст тільки аскорбінової кислоти (не менше 0,3%). В Україні плоди шипшини – одна з найпопулярніших лікарських рослин і традиційно широко застосовується у медицині. Використовуються різні частини плодів шипшини: холосас – водний екстракт м'якоті шипшини (кислоти та фенольні сполуки); каротолін – ліпофільний екстракт м'якоті шипшини (каротиноїди); олія шипшини – насіння (ліпофільний екстракт). Такі випадки не поодинокі та характерні не лише для України. Крім того, в Україні широко застосовується дикоросла сировина, яка важко піддається стандартизації.

Для вирішення проблеми сумісності європейських вимог та фактичної якості ЛЗ рослинного походження запропоновано різні підходи: 1-й – розробка національних монографій на ЛЗ рослинного походження; 2-й – розробка національних доповнень до європейських текстів, які мають рекомендаційний

характер. За рішенням регулюючих органів, можуть застосовуватися окремі способи для стандартизації ЛЗ рослинного походження за певного їх конкретного використання (наприклад, для отримання тих самих каротиноїдних препаратів шипшини). На момент виходу ДФУ 2.5 у ДФУ введено 372 монографії на ЛЗ рослинного походження, з них 61 – національних.

У Ph. Eur. описано дуже мало монографій на ГЛЗ. Розробка таких національних монографій для ДФУ є дуже витратною справою. Має сенс лише в тому випадку, якщо розроблені монографії відповідатимуть вимогам світових фармакопей, насамперед Фармакопеям США та Великобританії. В іншому випадку вітчизняні препарати не зможуть за рівнем якості реалізовуватись на світовому ринку.

ФЦ уклав (першим серед інших фармакопей) два договори з Фармакопеями США (02.06.10 р.) та Великобританії (08.05.13 р.), які дозволяють ДФУ використовувати тексти цих провідних світових фармакопей для розробки текстів ДФУ. Це дало можливість розробити та запровадити у ДФУ 203 національні монографії на ГЛЗ, які відповідають вимогам провідних світових фармакопей.

Вимоги до екстемпоральних ЛЗ (ЕЛЗ, фармацевтичних препаратів, що виготовляються в аптеках) кожна з країн-учасниць Ph. Eur. розробляє самостійно, виходячи із загальних вимог ЄФ та національної специфіки.

На момент виходу ДФУ 2.5 у ДФУ введено комплект із 12 статей, які дають можливість виготовляти ЕЛЗ відповідно до фармакопейних вимог. Подальші дослідження щодо системи якості та стандартизації ЕЛЗ тривають. В умовах воєнного стану ЕЛЗ відіграють роль для забезпечення воєнних життєво необхідними ЛЗ [35].

Стандартизація якості дієтичних добавок (ДД) є дуже складною проблемою, оскільки в Україні ДД не підпорядковані МОЗ. У той же час, до контролю якості ДД залучено Держлікслужбу. За підтримки Держлікслужби, ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. А.М. Марзєєва НАМН України», ФЦ були розроблені та введені до ДФУ 2.4 загальна стаття та монографія на ДД (інулін). Концепція ролі ДФУ у стандартизації ДД перебуває у стадії формування. Основна ідея – якщо в ДД вводяться ЛЗ рослинного походження або ЛЗ, то вони мають відповідати вимогам ДФУ.

Відповідно до заявлених вище принципів, ДФУ має спиратися на власну Національну систему фармакопейних стандартів. Це забезпечує незалежність вітчизняних систем якості та безпеки ЛЗ [36, 37].

Створення Національної системи фармакопейних стандартів коштує великі гроші, що можуть дозволити собі лише багаті країни. Тому ФЦ розробив нову наукову базу атестації фармакопейних статей, яка не має аналогів у світі. Вона спирається на принцип прозорості та послідовного застосування концепції невизначеності. Для контролю якості об'єктів, описаних у фармакопеї (наприклад, фармацевтичних субстанцій у Ph. Eur.), повинні використовуватися ті фармакопейні стандарти, які зазначені у відповідних монографіях. Необхідна якість фармакопейних стандартів гарантується фармакопейним органом.

Застосування фармакопейних стандартів для нефармакопейних об'єктів (наприклад, для Ph. Eur. – це аналіз ГЛЗ, вивчення стабільності, вивчення біоеквівалентності *in vitro* тощо) кожен користувач повинен обґрунтувати самостійно з урахуванням специфіки своїх завдань. Однак розробка критеріїв прийнятності фармакопейних стандартів утрудняється відсутністю принципів встановлення цих критеріїв та закритістю інформації про якість фармакопейних стандартів більшості фармакопей.

Відповідно до проголошеного ДФУ принципу прозорості фармакопейних стандартів, рішення про не фармакопейне використання фармакопейних стандартних зразків ДФУ приймає сам користувач. Для цього йому надається вся необхідна інформація: атестоване значення, його невизначеність, вміст домішок, мінімальна навішування, вище за яку ефекти неоднорідності фармакопейних стандартів є незначними, термін придатності, критерії прийнятності невизначеності аналітичних методик, що використовують фармакопейні стандарти тощо. Це уможливило використання фармакопейних стандартних зразків ДФУ для будь-яких аналітичних завдань, а не лише для аналізу об'єктів, описаних у ДФУ. Цим фармакопейні стандарти ДФУ вигідно відрізняються від фармакопейних стандартів інших фармакопей. Маючи потужну вітчизняну школу органічного синтезу, ФЦ налагодив також синтез фармакопейних стандартних зразків домішок необхідної чистоти та його атестацію (близько 100 найменувань). Розроблена наукова база дозволила створити в Україні банк фармакопейних стандартів, який за кількістю найменувань (понад 900) входить до десятки провідних фармакопей світу.

Крім того, ФЦ розробив та впровадив на всіх провідних вітчизняних підприємствах процедуру атестації вторинних стандартних зразків, що суттєво зменшує витрати підприємств на стандартні зразки. Функціонування фармакопейних стандартів ДФУ вимагало також створення системи документації, упаковки, відпустки, реалізації тощо. Фармакопейні стандарти ДФУ функціонують в Україні з 1996 р. (ще до виходу ДФУ) і за весь свій 25-річний період не отримали жодних суттєвих реклаमाцій.

Важливий момент – паралельне функціонування фармакопейних стандартів ДФУ та фармакопейних стандартів Ph. Eur. Україна – член Ph. Eur. і має використовувати фармакопейні стандартні зразки Ph. Eur. при аналізі об'єктів, описаних у Ph. Eur. (наприклад, субстанції). Фармакопейні стандартні зразки ДФУ застосовуються для об'єктів, які не описані в Ph. Eur. (ГЛЗ, дослідження стабільності тощо). Використання принципу прозорості фармакопейних стандартів ДФУ дозволяє користувачеві прийняти обґрунтоване рішення щодо їх застосування у будь-яких випадках.

Процес валідації - це задокументовані докази, які забезпечують високий ступінь гарантії бажаного результату з попередньо визначеною відповідністю [38, 39]. Термін валідація широко використовується у сфері фармації. Термін походить від слова «дійсний» або «валідність», що означає «юридично визначений». Концепцію валідації вперше запропонувало Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) США у середині 1970-х років для покращення якості фармацевтичної продукції. Валідація

аналітичного методу є перевірка того, що вибрана аналітична процедура дасть надійні результати, адекватні запланованій меті у відповідності наступних параметрів: точність, повторюваність, відтворюваність, специфікація, лінійність, діапазон, межа виявлення, межа кількісного визначення тощо. Описані у ДФУ методики мають бути валідованими. Однак, як це робити і які повинні використовуватися критерії прийнятності, Ph. Eur. та інші фармакопеї відповіді не дають. Передбачається, що користувачі фармакопеї мають вирішувати ці питання самостійно. Зазначимо, що розробка монографій ДФУ на ГЛЗ просто неможлива без стандартизації процесу валідації.

ДФУ (єдина серед інших фармакопей) розробила та ввела до загальної статті 5.3.N.1. Валідація аналітичних методик та випробувань розділ «С. Рекомендації Державної фармакопеї України. Стандартизовані процедури валідації кількісних методик контролю якості лікарських засобів», що відбиває 20-річний науково-практичний досвід ФЦ. Дані стандартизовані процедури представлені, разом із відповідними критеріями прийнятності, практично всім фармакопейним методів разом із прикладами їх реалізації «від наважок». Стандартизовані процедури спираються на систематичне застосування принципу незначущості, лінійної статистичної моделі понять, що доводить і підтверджує підходи, а також понять статистичної та практичної незначущості. Розроблені стандартизовані процедури валідації вже багато років є загальноприйнятими в Україні. У питаннях валідації аналітичних методик ДФУ посідає провідні позиції серед інших фармакопей світу.

Перехід фармацевтичної галузі України від вимог ДФ СРСР до набагато вищих вимог Ph. Eur. вимагав оцінки здатності контрольних лабораторій забезпечити адекватний аналіз відповідно до вимог Ph. Eur. Разом з тим, ДФУ містить значну кількість національних текстів, які потребують експериментальної підтримки. Для цілей такого контролю з 2004 р. при ФЦ функціонує єдина у світі фармакопейна Програма професійного тестування контрольних лабораторій (ППТ). Окрім звичайних цілей перевірки професійної компетентності, ППТ є інструментом зворотного зв'язку ДФУ з користувачами. Використовуючи досвід атестації фармакопейних стандартів та стандартизованих процедур валідації аналітичних методик, було розроблено підходи до атестації тестових зразків (які розсилаються учасникам ППТ) та оцінки результатів учасників. Результати кожного раунду ППТ (а їх проведено вже 17) обробляються та обговорюються на підсумковому семінарі. Проведені раунди ППТ дозволили виявити слабкі місця у здатності лабораторій (як окремих, так і всієї фармацевтичної галузі в цілому) виконувати вимоги ДФУ, розробити відповідні рекомендації та, при необхідності, внести їх до ДФУ. априклад, всупереч усталеній думці, найскладнішим методом аналізу є не високоефективна рідкожидкісна хроматографія, а спектрофотометрія. Причина – людський чинник під час пробопідготовки. Підготовка та проведення ППТ, оцінка результатів учасників, їх обговорення та вироблення рекомендацій щодо усунення недоліків є невід'ємним елементом розвитку ДФУ.

Створення Національної системи фармакопейних стандартів, розробка стандартизованих процедур валідації аналітичних методик, підготовка,



проведення та оцінка результатів ППТ вимагали створення відповідної метрологічної бази. Вона спирається на національну статтю 5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту, що є основою всієї метрологічної системи обґрунтування критеріїв у ДФУ. Крім того, у 5.3.N.1 значна увага приділяється забезпеченню якості результатів аналізу. Для цього розроблено принципи кваліфікації обладнання та лабораторного посуду для фармакопейного аналізу, оцінка кваліфікації персоналу, рекомендації щодо гарантуючих допусків у специфікаціях, облік факторів неоднорідності тощо. За рівнем та якістю метрологічної підтримки результатів аналізу ДФУ займає провідні позиції серед інших фармакопей у світі.

У сучасних умовах розробка ДФУ потребує дуже великих матеріальних та інтелектуальних ресурсів. Враховуючи складність економічної ситуації в країні, воєнний стан, сподіватися на державне фінансування не доводиться, тому за зразок було прийнято Фармакопею США, членом якої з правом голосу є ДФУ. При цьому основним джерелом фінансування Фармакопеї США є реалізація фармакопейних стандартів (близько 90%). Головним джерелом фінансування розробки ДФУ також було обрано реалізацію фармакопейних стандартів ДФУ. На розробку нової теоретичної бази атестації фармакопейних стандартів було спрямовано потужні наукові сили. Так, лише за початковий період 1996-2008 років було опубліковано 20 наукових статей у спеціалізованих наукових журналах та 13 тез доповідей на з'їздах, конференціях та конгресах, присвячених теоретичним та прикладним аспектам атестації фармакопейних стандартів. Одночасно зростають і структури, що займаються атестацією та реалізацією фармакопейних стандартів ДФУ. Сьогодні доходи від реалізації фармакопейних стандартів ДФУ становлять близько 70,0% всіх доходів ФЦ. Отже, було вирішено питання фінансування розробки ДФУ за рахунок самофінансування. Розробка ДФУ, як і розробка Фармакопеї США, фінансується не державою, а самим ФЦ переважно за рахунок реалізації фармакопейних стандартів ДФУ. На відміну від Фармакопеї США, ФЦ виплачує всі належні податки як державне госпрозрахункове підприємство, що свідчить про те, що інших таких аналогів серед світових фармакопей більше немає.

На основі викладених вище принципів було розроблено та видано 5 томів ДФУ 1 видання та 8 томів ДФУ 2 видання загальним обсягом 7208 ст. (Табл. 1).

**Таблиця 1.** Хронологія видання ДФУ.

№	Нумерація томів ДФУ	Дата введення в дію	Кількість сторінок
<b>Перше видання</b>			
1	ДФУ 1.0	01.10.2001	531
2	ДФУ 1.1	01.04.2004	520
3	ДФУ 1.2	01.02.2008	617
4	ДФУ 1.3	01.11.2009	280
5	ДФУ 1.4	01.05.2011	540
Загальна кількість сторінок у першому виданні			<b>2488</b>

<b>Друге видання</b>			
6	ДФУ 2.0/1	08.12.2015	1128
7	ДФУ 2.0/2	2014	724
8	ДФУ 2.0/3	2014	732
9	ДФУ 2.1	01.01.2017	360
10	ДФУ 2.2	14.03.2018	336
11	ДФУ 2.3	20.06.2018	416
12	ДФУ 2.4	22.05.2020	600
13	ДФУ 2.5	16.03.2021	424
Загальна кількість сторінок у другому виданні			<b>4720</b>
Загальна кількість сторінок в обох виданнях			<b>7208</b>

Для реалізації Конституції України, Закону України «Про звернення громадян» та Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [40] у ФК створено всі умови для обміну досвідом між керівниками Держлікслужби, лабораторій, науковцями, представниками фармацевтичних виробників, фахівцями медицини, фармації, студентами, волонтерами та громадянами. Обмін досвідом сприяє покращенню розуміння норм ДФУ, принципів систем якості та безпеки ЛЗ, формує мультидисциплінарний контекст професійних складових організації фармацевтичної справи, технології ліків аптечного та промислового виробництва, судової фармації, фармацевтичної хімії та фармакогнозії, належних практик GxP, клінічної фармації з фармацевтичною опікою, фармакоєкономіки, фармакотерпії, фармацевтичного права та ін. [41-57].

**Висновки.** Обґрунтовано мультидисциплінарний контекст ДФУ у системах якості ЛЗ шляхом міждисциплінарного вивчення організації фармацевтичної справи, контролю якості, стандартизації, технології ліків, менеджменту, маркетингу, судової фармації, медичного і фармацевтичного права в системі правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт (провізор)-адвокат» під час державотворення і здійснення інтеграційних процесів України до СОТ та ЄС. В історичному та ретроспективному масштабі приведено зростаючу потребу у розробці національних систем якості та безпеки при здійсненні обігу ЛЗ усіх КФГ, НПГ та КПП на основі Ph. Eur. Зазначено, що розробка систем якості ЛЗ профілакувала медико-фармацевтичні, кримінально-правові, судово-фармацевтичні та соціально-економічні ризики у сфері охорони здоров'я та фармації. Зазначено про необхідність включення адвоката у систему правовідносин «лікар-пацієнт-фармацевт-адвокат» для реалізації прав і обов'язків фахівців фармації і медицини. Доведено, що ДФУ сприяла створенню інформаційної бази перекладів Директив та положень ЄС, документів ВООЗ, PIC – PIC/S і ICH, впровадженню правил належної практики GMP, GDP, GCP, GLP, GPvP, GRP, GSP на засадах принципів фармацевтичного і медичного права.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують, що не мають конфлікту інтересів та/або конкуруючих інтересів.

**Фінансування.** Автори зазначають, що жодні державні чи приватні установи не фінансували це дослідження.

### **Література.**

1. Prymachenko Y. Accession of Ukraine to the World Trade Organization. *This day in history*. 11.05.2018 URL: <https://www.jnsm.com.ua/h/0516Q/>.
2. The WTO's Pharma Agreement. *WTO*. 30.12.2022 URL: [https://www.wto.org/english/tratop\\_e/pharma\\_ag\\_e/pharma\\_agreement\\_e.htm](https://www.wto.org/english/tratop_e/pharma_ag_e/pharma_agreement_e.htm).
3. Pharmaceutical Logistics Global Market Report 2022: Ukraine-Russia War Impact. *ReportLinker*. November 2022. URL: <https://www.reportlinker.com/p06364861/Pharmaceutical-Logistics-Global-Market-Report-Ukraine-Russia-War-Impact.html>.
4. Analyzing the Global Pharmaceutical Industry 2022. *Research and Markets*. November 2022. URL: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5680874/analyzing-the-global-pharmaceutical-industry-2022>.
5. Analyzing the \$1.4 Trillion Global Pharmaceutical Industry 2022 - ResearchAndMarkets.com. *BusinessWire*. 30.11.2022. URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20221130005610/en/Analyzing-the-1.4-Trillion-Global-Pharmaceutical-Industry-2022---ResearchAndMarkets.com>.
6. Dmytro D., Karakuts A., Shchedrin Yu. Impact of COVID-19 and quarantine restrictions on the economy of Ukraine. Office study. *Non-governmental organization "Center of Applied Research"*. Representation of the Konrad Adenauer Foundation in Ukraine. July 2020. 55 p. URL: <https://www.kas.de/documents/270026/8703904/%D0%92%D0%BF%D0%BB%D0%B8%D0%B2+COVID-19>.
7. Impact of the pandemic on socio-economic processes in Ukraine and the world. *Materials of the university scientific student internet conference*. Chernivtsi, April 14, 2022. Chernivtsi: CHTEI DTEU, 2022. 101 p.
8. Krasnianska T., Ponomarenko M. Organization of the pharmaceutical business, drug technology and forensic pharmacy: modern trends in the development of the science of pharmaceutical law during the COVID-19 pandemic. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. No.3. P.1-15. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmp.v2i3.59>.
9. Shapovalova V., Shapovalov V., Shapovalov Valentyn et al. The COVID-19 pandemic (strains "Delta", "Omicron"): particularities of study on the thematic cycle "General Pharmacy based on pharmaceutical law". *Actual problems of medicine and pharmacy*. 2022. Vol.3. N.1. P.1–18. URL: <https://doi.org/10.52914/apmp.v3i1.36>.
10. Zbrozgek S. Reform of the healthcare system as a basis for streamlining the organization of circulation and availability of medicines for patients in the context of the COVID-19 pandemic. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1. N.2. P.1-32. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmp.v1i2.31>.

11. Shapovalova V. An Innovative multidisciplinary study of the availability of coronavirus vaccines in the world. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. N.2. P.1–17 URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v2i2.45>.
12. Shapovalova V. Monkeypox virus – new challenges of modernity: experimental organizational and legal, clinical and pharmacological studies. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. N.3. P.1–15. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v2i3.54>.
13. Shapovalova V.A., Zbrozhek S.I., Shapovalov V.V. et al. Coronavirus disease pandemic 2019: growth of epidemic dangers. *Acta scientific pharmaceutical sciences*. 2020. Vol. 4. Iss. 7. P. 61–68. URL: <https://www.actascientific.com/ASPS/ASPS-04-0559.php>.
14. Shapovalov (Jr.) V., Zbrozhek S., Gudzenko A. et al. Organizational and legal analysis of the pharmaceutical provision for the most common diseases of society. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2018. Vol.51. N.1. P.118-124. URL: <http://globalresearchonline.net/journalcontents/v51-1/18.pdf>.
15. Shapovalov V.V. (Jr.), Zbrozhek S.I., Shapovalova V.O. et al. Organizational and legal evaluation of availability of medicines' circulation for cancer patients. *Pharmacia*. 2018. Vol. 65. N.2. P.17-22. URL: <http://bsphs.org/?magazine=organizational-and-legal-evaluation-of-availability-of-medicines-circulation-for-cancer-patients>.
16. Shapovalova V.A., Shapovalov V.V. The clinical efficacy of the combined drug agent Valcophen in children. *Likars'ka sprava*. 1999. N. 1. P. 124–126.
17. Shapovalov V. (Jr.), Gudzenko A., Shapovalova V. et al. Forensic and pharmaceutical study of the presence of a causal link between the degree of alcohol abuse and qualification level of the respondents. *Pharmacia*. 2017. Vol.66. No.3. P. 31–39. URL: <http://bsphs.org/wp-content/uploads/2017/11/Shapovalov.pdf>.
18. Tukhar I., Shapovalova V., Shapovalov V. et al. Pharmacological view on the problem of comorbidity in the pharmacotherapy of chronic pancreatitis. *Science Review*. 2021. Vol.3. No.38. P.1-5. URL: [http://10.31435/rsglobal\\_sr/30072021/7591](http://10.31435/rsglobal_sr/30072021/7591).
19. Zbrozhek S.I., Shapovalova V.O., Shapovalov V.V. (Jr.) et al. Processing of the control regime of medicines for pharmacotherapy of chronic pain syndrome in the field of palliative aid. *Likars'ka sprava*. 2019. No.5-6. P.111-118. DOI: 10.31640/JVD.5-6.2019 (15).
20. 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. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v1i2.22>.
21. Gryzodub A.I., Sur. S.V. Problems of quality and falsification of medicinal products. *Apteka.ua*. 21.05.2007. No. 20 (591). URL: <https://www.apteka.ua/article/4880>.
22. European pharmacopoeia: Quality standards for medicines. *EUPATI*. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/european-pharmacopoeia-quality-standards-for-medicines/>.
23. International harmonisation. *Council of Europe*. 2021. URL: <https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation>.

24. Wiggins J. M., Albanese J. A. A Brief History of Pharmacopoeias: A Global Perspective. *BioPharm.* 15.09.2019. URL: <https://www.biopharminternational.com/view/brief-history-pharmacopoeias-global-perspective-2>.
25. USP 43-NF 38. Last Print Edition. *USP-NF.* 04.10.2019. URL: <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>.
26. Decree of the President of Ukraine dated 11.06.1998 No. 615/98 "On approval of the Strategy for Ukraine's integration into the European Union". The decree became invalid on the basis of Presidential Decree No. 398/2015 dated 07.07.2015. *Verkhovna Rada of Ukraine.* 07.07.2015. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/615/98#Text>.
27. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 12.03.2001 N 95 "On approval and implementation of the State Pharmacopoeia of Ukraine (1 edition)". *Verkhovna Rada of Ukraine.* 12.03.2001. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-01#Text>.
28. Law of Ukraine "On Medicinal Products". *Verkhovna Rada of Ukraine.* 1996. No. 22, Art. 86. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
29. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). *10<sup>th</sup> Edition. Council of Europe.* 01.01.2021. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition/>.
30. Report on the implementation of the Association Agreement between Ukraine and the EU in 2018. *The Government Office for the Coordination of European and Euro-Atlantic Integration with the support of the EU Representation in Ukraine and the Association4U project funded by the European Union.* Kyiv. 2019. 44 p. URL: [https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/55-GOEEI/AA\\_report\\_UA.pdf](https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/55-GOEEI/AA_report_UA.pdf).
31. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated March 19, 1997 No. 244 "On measures for the phased implementation in Ukraine of the requirements of the directives of the European Union, sanitary, environmental, and veterinary bodies. international and European standards". *Verkhovna Rada of Ukraine.* URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/244-97-%D0%BF/conv#Text>.
32. Директива від 22.08.1998 №98/34/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про процедуру надання інформації в галузі технічних стандартів та регламентів, а також правил надання послуг в інформаційному суспільстві». *Люксембург.* 22.06.1998. Ред. 20.11.2006. 33 с.
33. British Pharmacopoeia 2020. *Pharmacopoeia.* 2020. URL: <https://www.pharmacopoeia.com/downloads/bp/2020/>.
34. Dorofeev V.L. Pharmacopoeias of different countries: review of quality standards of medicinal products. *Remedy.* 2011. No. 3. URL: <https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/1331>.
35. Shapovalov V.V., Zbrozhek S.I., Shapovalova V.O. et al. Organizational and legal regulation procedure for circulation of extemporal medicines based on pharmaceutical law. *Annals of Mechnikov Institute.* 2017. No. 4. P. 33-37. DOI: 10.5281/zenodo.1133771. URL: [http://www.imiamn.org.ua/journal/4\\_2017/zmist4\\_2017.html](http://www.imiamn.org.ua/journal/4_2017/zmist4_2017.html).

36. Shapovalov V.V., Komar L.O. International standards of quality management as a basis for preventing the distribution of low-quality and falsified products: an educational and methodological guide for independent work. *Kharkiv. KhMAPE*. 2016. 90 p.
37. Shapovalova V.O., Shapovalov V.V., Vasina Yu.V. et al. Copyright No. 69375, Ukraine. Organization of quality control of medicinal products: educational method. manual No. 70018; statement 26.10.2016; published 22.12.16.
38. Jindal D., Kaur H., Patil R. et al. In pharmaceutical industry: equipment validation: a brief review. *AUJMSR*. 2020. Vol. 2. No. 2 P. 94-98 [https://aujmsr.com/validation-in-pharmaceutical-industry-equipment-validation-a-brief-review/#:~:text=Validation%20is%20the%20procedure%20which,expected%20result%20\(predetermined%20requirements\)](https://aujmsr.com/validation-in-pharmaceutical-industry-equipment-validation-a-brief-review/#:~:text=Validation%20is%20the%20procedure%20which,expected%20result%20(predetermined%20requirements).).
39. Tovmasyan E.K., Gryzodub A.I., Krupa N.A. et al. Monographs on finished medicinal products of the State Pharmacopoeia of Ukraine. *Pharmacom*. 2010. No. 3. P. 5-14.
40. Law of Ukraine "Basics of Ukrainian legislation on health care". *Verkhovna Rada of Ukraine*. No. 4, Article 19. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
41. Shapovalov V., Osyntseva A., Shapovalov V. Organization of pharmaceutical business, drug technology, forensic and clinical pharmacy: multidisciplinary innovative nanotechnologies in the development and implementation of new medical products to medical and pharmaceutical practice. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. No.3. P.1-18. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v2i3.61>.
42. Shapovalova V., Shapovalov V., Osyntseva A. et al. Organization of the pharmaceutical business, industrial pharmacy and forensic pharmacy concerning the competences of quality management during the circulation of medical products: GxP standards. *Actual problems of medicine and pharmacy*. 2022. Vol.3. N. 2. P.1–20. URL: <https://doi.org/10.52914/apmp.v3i2.44>.
43. Ivanishyn-Hayduchok L., Shapovalova V., Shapovalov V. ICD-11: Organizational and legal, medical and pharmaceutical, social and economic issues of implementation of the program of state guarantees of medical care in 2022 in Ukraine, based on the fundamental principles of the European Union. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. No.2. P.1-14. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v2i2.53>.
44. Shapovalova V. The ICD-11 for the twenty-first century: the first view from the organizational, legal, clinical and pharmacological aspects. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. N.1. P.1-13. URL: <https://doi.org/10.53933/ssppmpm.v2i1.37>.
45. Galatsan O.V., Shapovalova V.O., Shapovalov V.V. Pharmaceutical law in the state system of minimizing legal and pharmaceutical risks in the circulation of medicinal products in rural areas. *Ukraine Journal of Psychoneurology*. 2013. T. 21. Issue 2 (75). P. 96-100. URL: <https://uvnnpn.com.ua/arkhiv-nomeriv/2013/tom-21-vipusk-2-75/farmatsevtichne-pravo-v-derzhavn-y-sistem-m-n-m-zats-sudovo-farmatsevtichnikh-rizik-v-pri-ob-gu-l-ka>.

46. V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov et al. Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy. Study book (series: Pharmaceutical law, 3<sup>rd</sup> ed. Kharkiv. 2011. 160 p.
47. Shapovalova V. Alcoholic Hepatitis: An Experimental Meta-Analysis. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2023. Vol.3. No.1. P.1-11.URL: <https://doi.org/10.53933/sspmmpm.v3i1.77>.
48. Ryabukha O. COVID-19 Pandemic encourages to deepen the study of the thyroid gland: correlation portraits as a means of research in different directions of follicular thyrocytes activities. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2022. Vol.2. No.1. P.1-21. URL: <https://doi.org/10.53933/sspmmpm.v2i1.40>.
49. Gudzenko A., Shapovalov V. (Jr.), Shapovalov V. et al. Forensic pharmacy: analysis of complaints about the pharmaceutical provision for privileged categories of patients in Ukraine (experimental research). *Science Review*. 2021. Vol. 2. Iss. 37. P.1-6. URL: [https://doi.org/10.31435/rsglbal\\_sr/30042021/7517](https://doi.org/10.31435/rsglbal_sr/30042021/7517).
50. Shapovalova V.A., Sosin I.K., Butenko H.M. et al. Pharmaceutical law in narcology. 4<sup>th</sup> ed. Kharkiv. FAKT. 2004. 800 p.
51. Shapovalova V.A., Stefanov A.V., Trakhtenberg I.M. et al. Pharmaceutical law in safe self-treatment: drugs dispensed without a doctor's prescription. 2<sup>nd</sup> ed. Kharkiv. FAKT. 2005. 800 p.
52. Shapovalova V.A., Shapovalov V.V. Handbook of legal and forensic pharmacy. Kharkiv. Torsing, 1997. 656 p.
53. Shapovalova V.A., Voloshin P.V., Stefanov A.V. et al. Drugs in neurology, psychiatry and narcology. Kharkav. Fakt, 2003. 770 p.
54. Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Vyrva E.E. et al. Pharmaceutical law in gynecology. Kharkiv. Fakt, 2004. 287 p.
55. Shapovalov V. (Jr.), Gudzenko A., Shapovalova V. et al. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients' accessibility to medicines. *Pharmacia*. 2017. Vol.65. No.2. P.23–29. URL: <http://bsphs.org/wp-content/uploads/2017/07/Shapovalov.pdf>.
56. Shapovalova V.O., Mikhailov V.S., Shapovalov V.V. Peculiarities of the development of cataleptic phenomena under the action of a new domestic neuroleptic –aderivative of butyrophenone in an experiment on mice. *Physiol. Journal*. 1999. No. 3. P. 114-117.
57. Shapovalov V.V., Shapovalova V.O., Bondarenko V.V. Evidential pharmacy regarding the forensic support of modified substances removed from illegal circulation as a measure to combat the spread of drug addiction. *Zaporozhye medical journal*. 2007. No. 3. P. 175-177.