**ДВАДЦАТЬ ЛЕТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ УКРАИНЫ: ОПЫТ СОЗДАНИЯ ПЕРВОЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОПЕИ НА ПОСТСОВЕТСКОМ ПРОСТРАНСТВЕ**

**TWENTY YEARS OF THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE: THE EXPERIENCE OF ESTABLISHING THE FIRST NATIONAL PHARMACOPOEIA IN THE POST-SOVIET AREA**

|  |  |
| --- | --- |
| **Олександр Гризодуб (Oleksandr Grizodoub)1****1 Державне підприємство «Фармакопейний центр», Харків, Україна (Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine)****\***Corresponding author: Oleksandr Grizodoub, affiliated to Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine | Received: October 05, 2021Published: October 14, 2021  |

**Abstract.** The 1st October, 2021 marks 20 years since the introduction of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The purpose of the study was to experience of creating the first national pharmacopoeia in the post-Soviet space. Ukraine, the first in the post-Soviet space, managed to create its own State Pharmacopoeia, which is fully harmonized with the European Pharmacopoeia and takes into account national specifics. The State Pharmacopoeia of Ukraine relies on its own National system of Pharmacopoeial standard samples and Pharmacopoeial program of professional testing of control laboratories as feedback from users. The State Pharmacopoeia of Ukraine is not funded by the state, and the Pharmacopoeia Center is a completely self-supporting structure. In general, the State Pharmacopoeia of Ukraine can be considered the best National Pharmacopoeia in the post-Soviet space.

**Keywords:** State Pharmacopoeia of Ukraine, pharmacopoeial standards, good pharmacopoeial practice.

**Вступление.** Слово «[фармакопея](https://toolbox.eupati.eu/glossary/%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D1%8F/?lang=ru)» происходит от греческого слова φαρμακοποιΐα, которое в буквальном переводе означает «изготовление лекарства» и обозначает книгу, содержащую рецепты разных лекарств [1].

Глобализация и расширение международной торговли вызвали растущую потребность в разработке стандартов качества для осуществления оборота лекарственных средств (ЛС) и исключения судебно-фармацевтических рисков, которой является Европейская фармакопея (Ph. Eur.). Поскольку фармакопейные стандарты являются жизненно важным инструментом для выдачи разрешений на оборот (продажу, надзора за рынком и свободного перемещения, торговли) ЛС между странами в мире. Ph. Eur. активно участвует в ряде международных инициатив по гармонизации, что включает в себя [2, 3, 4]:

* -двусторонние усилия по гармонизации с другими фармакопеями;

-работа с Американской фармакопеей (USP) и Японской фармакопеей (JP);

* -разработка и поддержка «Надлежащей фармакопейной практики» Всемирной Организации Здоровья (ВОЗ), которая служит основой для распределения работы и сотрудничества между фармакопеями стран мира.

С целью ускорения вступления Украины во Всемирную торговую организацию (ВТО), реализации положений Соглашения о партнёрстве и сотрудничестве между Украиной и Европейским Союзом (ЕС), повышения качества и конкурентоспособности украинской продукции, подготовки программ внедрения в Украине стандартов для конкурентоспособной продукции по отраслям экономики Украины, гармонизированных с международными и европейскими стандартами Кабинетом Министров Украины был утверждён план мероприятий на 1997-1998 г. направленных на внедрение в стране требований директив ЕС, санитарных, экологических, ветеринарных, фитосанитарных норм, международных и европейских стандартов Министерствам и другим центральным органам исполнительной власти, с целью обеспечения подготовки законодательных и других нормативных актов для поэтапного внедрения.

Во исполнение Указа Президента от 11.06.1998 г. N615/98 (615/98) «Об утверждении Стратегии интеграции Украины в Европейский Союз» [5] и распоряжения Премьер-министра Украины от 05.05.2000 г. N26402/23 «О выполнении Плана мероприятий по обеспечению реализации Стратегии интеграции Украины в Европейский Союз на 2000 год», раздел 1, подраздел 2, п. 9, приказом Министерства Здравоохранения Украины от 12.03.2001 №95 «Об утверждении и введении в действие Государственной Фармакопеи Украина (1 издание)» [6], заместителю Министра – Председателю Государственного департамента по контролю за качеством, безопасностью и производством лекарственных средств и изделий медицинского назначения Короткую А.Ш. в срок до 01.05.2001 г. поручено разработать и представить на утверждение план мероприятий по внедрению и ведению Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), а также порядок разработки и внедрения приложений к Государственной Фармакопеи Украины [7].

Таким образом, 1 октября 2021 г. исполняется 20 лет со дня введения в действие Государственной Фармакопеи Украины.

**Цель исследования.** Изучить опыт создания первой Национальной фармакопеи Украины на постсоветском пространстве.

**Результаты работы и их обсуждение.** ГФУ – первая Национальная Фармакопея Украины на постсоветском пространстве.

Другие Национальные Фармакопеи (Республики Беларусь, Республики Казахстан и Российской Федерации) были созданы на 6 лет позже, так:

- положения, касающиеся Государственной фармакопеи Белоруссии, содержатся в Законе Республики Беларусь от 20 июля 2006 года № 161-З «О лекарственных средствах»;

- положения, закрепляющие статус Государственной фармакопеи Казахстана установлены в Кодексе Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения»;

- положения о Государственной фармакопее Российской Федерации, определяющие её официальный статус, закреплены в Федеральном законе от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Первая официальная государственная фармакопея в России была издана в 1778 году на латинском языке.

Поэтому разработчикам ГФУ первыми пришлось решать многочисленные проблемы перехода от централизованной Государственной Фармакопеи СССР к рыночной ГФУ. Анализ способов решения этих проблем представляет интерес для последовательности проведения фармакопейного процесса.

ГФУ 1 издания была разработана Государственным предприятием «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (Фармакопейный центр - ФЦ) по поручению Кабинета Министров Украины при участии МЗ Украины и Госкоммедбиопрома Украины, в настоящее время Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками (Гослекслужба) и утверждена Приказом Министра здравоохранения Украины от 12 марта 2001 г. № 95 «Об утверждении и введении в действие Государственной Фармакопеи Украины (1 издание)**»**. Тем же Приказом МЗ Украины ГФУ была введена в действие с 1 октября 2001 г. [7, 8].

За прошедшие 20 лет ГФУ прошла большой путь и уже можно подвести определенные итоги её разработки и функционирования в Украине.

**1. Правовой статус ГФУ**

В соответствии со статьёй 2 Закона Украины «О лекарственных средствах» [9]:

«Государственная Фармакопея Украины – правовой акт, который содержит общие требования к лекарственным средствам, фармакопейные статьи, а также методики контролю качества лекарственных средств».

ГФУ разрабатывает Фармакопейный центр как структурное подразделение Гослекслужбы, согласовывает с Гослекслужбой и утверждает в Министерстве здравоохранения (МЗ) Украины.

ГФУ – конституция качества лекарственных средств (ЛС) и основа всех нормативно-правовых документов, регламентирующих качество лекарств. Её требования являются обязательными для всех ЛС, находящихся в легальном обороте на рынке Украины (аптеках, учреждениях здравоохранения, фармацевтических фирмах и др.).

Следует отметить, что без ГФУ невозможно даже в принципе обеспечить оборот, т.е. изготовление и реализацию качественных, безопасных и эффективных готовых ЛС. При этом ГФУ может быть как национальной, так и наднациональной (например, Европейская Фармакопея). Могут использоваться также фармакопеи других государств (обычно это Американская или Британская Фармакопеи).

Европейская фармакопея (Ph. Eur.) – это единый справочник по контролю качества ЛС [10]. Официальные стандарты, которые он содержит, обеспечивают научную основу для контроля качества в течение всего жизненного цикла продукта.

10-е издание Ph. Eur. был выпущен в июле 2019 года и будет обновляться восемью периодическими дополнениями в течение следующих трех лет (с 10.1 по 10.8). Эти стандарты имеют обязательную юридическую силу, как указано в Конвенции Совета Европы о разработке Ph. Eur., а также в законодательстве ЕС и национальном фармацевтическом праве [1-3].

Вместе с тем, Ph. Eur. стандарты качества становятся обязательными с того же дня во всех государствах-участниках конвенции:

* - имеет обязательную юридическую силу в 39 европейских странах и применяется более чем в 120 странах мира;
* - предоставляет новые и исправленные тексты;
* - предоставляет важную информацию для европейских рынков раньше, чем любая другая фармакопея;
* - 10-е издание (включая Приложение 10.7) содержит 2463 монографии (включая лекарственные формы), 383 общих текста (включая общие монографии и методы анализа) и около 2850 описаний реагентов.

**2. Необходимость разработки Государственной Фармакопеи Украины**

На момент распада СССР в Украине действовали монографии на растительное сырье и общие статьи Государственной Фармакопеи СССР XI издания 1987-1989 гг. (ГФ XI) и частные статьи (монографии) ГФ Х СССР 1968 г.

Все фармацевтические предприятия в СССР были государственными, что, казалось бы, позволяло, унифицировать технологию производства и требования к качеству ЛС.

Основе принципы разработки ГФ СССР:

* единый для всех производителей состав препарата,
* единые для всех производителей доклинические и клинические исследования,
* единая для всех производителей технология производства,
* единый промышленный регламент,
* единые требования к качеству, которые закреплялись во временной (ВФС), а потом и постоянной (ФС) Государственной Фармакопеи СССР.

Однако даже в централизованной экономике СССР такая простая схема была несовершенной. Причин много. Например, условия и уровень производства в южных и западных республиках СССР существенно различаются и не поддаются унификации. Поэтому в ГФ XI так и не смогли включить монографии (частные статьи) на субстанции и готовые ЛС.

Как видно, даже в условиях централизованной экономики СССР невозможно было разработать адекватную Государственную Фармакопею. А Украина перешла на рельсы рыночной экономики, которая абсолютно несовместима с изложенными выше принципами.

**3. Выбор модели развития ГФУ**

Обеспечение безопасности лекарственных средств было положено на Госкоммедбиопром МОЗ Украины и Госпотребзащиту Украины в соответствии сПостановлением Кабинета Министров 19.03.1997 г. № 244 «О мерах по поэтапному внедрению в Украине требований директив Европейского Союза, санитарных, экологических, ветеринарных, фитосанитарных норм и международных и европейских стандартов» Украина взяла курс на интеграцию в Европейский Союз [11].

Принятая Директива 22.08.1998 № 98/34/ЕС Європейського парламента и Совета ЕС о процедуре предоставления информации в области технических стандартов и регламентов, а также правил оказания услуг в информационном обществe [12] должна быть консолидирована ввиду стремления к ясности и рациональности понятий в Европейском экономическом сообществе.

В соответствии с этим, Украина получила статус *наблюдателя* (с 1998 р.), а потом и *постоянного члена* (18.03.2013) в Европейской Фармакопее (Ph. Eur.).

Это требовало разработки ГФУ, гармонизованной с ЕФ. Таким образом, основная цель разработки ГФУ – это установление в Украине европейских стандартов качества при обороте ЛС.

В то же время, ЕФ не может решить все вопросы обеспечения качества ЛС. В частности, в ней описано пока ещё очень небольшое количество монографий на готовые ЛС, которое не может обеспечить контроль их на рынке. Имеется также национальная специфика с качеством лекарственного растительного сырья (ЛРС). Плюс огромное количество национальных текстов, имеющих рекомендательный и информационный характер. Как их совместить с текстами ЕФ?

Подобная проблема успешно была решена Британской Фармакопеей (БФ) [13], которая включает в себя тексты Ph. Eur. и тексты БФ, которые не противоречат Ph. Eur., а дополняют их. Такая модель и была принята за основу при разработке ГФУ.

БФ 2020 заменяет БФ 2019, включает в себя около 4000 монографий (по веществам, препаратам и изделиям, используемым в практика медицины), включая монографии (Ветеринария) и все Ph. Eur., что делает БФ удобным и полностью всеобъемлющим набором стандартов, который можно использовать в странах ЕС.

Британская фармакопея 2020 вносит значительный вклад в контроль качества лекарственных средств для использования людьми. БФ содержит общедоступные, юридически обязательные стандарты, которые обеспечивают авторитетное заявление о качестве, которому продукт, материал или изделие должны соответствовать в любое время в течение периода его оборота (использования, хранения). В БВ стандарты разработаны для дополнения и помощи процессам лицензирования и инспекции и являются частью общей системы защиты здоровья покупателей/пациентов и лиц (врачей, провизоров и др.) имеющих доступ к обороту ЛС в Великобритании.

БФ 2020 состоит из 6-ти томов:

Т.1 и Т. 2 – Лекарственные вещества;

Т. 3 - Сформулированные препараты; общие монографии; конкретные монографии;

Т. 4 – Травяные препараты на основе трав; растительные лекарственные препараты; лекарственные препараты на травах. Материалы для использования в производстве гомеопатических препаратов. Продукты, связанные с кровью. Иммунологические продукты. Радиофармацевтические препараты. Хирургические материалы;

Т. 5 – Инфракрасные эталонные спектры. Приложения. Дополнительные главы. Показатель;

Т. 6 – Британская фармакопея (ветеринария) 2020.

**4. Основные принципы разработки и развития ГФУ**

В соответствии с выбранной моделью развития, были сформулированы основные принципы разработки ГФУ:

1. ГФУ полностью гармонизована с Ph. Eur., т.е. содержит переводы основных текстов ЕФ («европейские тексты»).

2. ГФУ – самодостаточный документ. Текст каждого тома ГФУ, вместе с предыдущими томами, составляет единый документ и не ссылается на другие, не опубликованные в ГФУ, тексты.

3. ГФУ содержит национальные тексты, которые не противоречат ЕФ, но дополняют её и учитывают национальные особенности Украины. Такими текстами, в частности, являются монографии на ГЛС, которые, пока ещё, очень мало представлены в Ph. Eur.

4. ГФУ опирается на собственную Национальную систему фармакопейных стандартных образцов (ФСО), что обеспечивает независимость национальной системы контроля качества ЛС. Как член Ph. Eur., ГФУ обязана использовать ФСО Ph. Eur. для контроля качества объектов, описанных в ЕФ. Однако это, как правило, только субстанции. Для контроля качества ГЛС возможность применения ФСО Ph. Eur. не декларируется. Кроме того, ФСО нужны не только для контроля качества ЛС, но и для исследовательских целей, например, изучения стабильности, где применимость ФСО Ph. Eur. также не гарантируется.

5. ГФУ опирается на собственную фармакопейную программу профессионального тестирования контрольных лабораторий (ППТ), которая обеспечивает обратную связь с пользователями ГФУ.

6. Все методики анализа, вводимые в национальные тексты ГФУ, должны быть валидированы. В соответствии с этим, ГФУ разрабатывает стандартизованные процедуры валидации аналитических методик.

7. Все методики анализа, вводимые в ГФУ, должны быть метрологически обоснованы. В соответствии с этим, ГФУ развивает систему метрологического обеспечения качества результатов анализа.

**5. Создание украинского фармакопейного языка**

ГФУ – это правовой документ, который должен быть написан соответствующим нормативным языком, не допускающим двойного толкования. Такой язык принят во всех фармакопеях, в частности, в ГФ СССР. Для разработки ГФУ необходимо было создать украинский фармакопейный язык, которого ранее просто не существовало (поскольку в этом не было необходимости).

Перевод обычных текстов на украинский язык, хотя и требовал высокой фармакопейной квалификации, но не вызывал принципиальных затруднений.

Проблемы появились при переводе химических текстов. Дело в том, что именно в это время шло формирование украинского химического языка, и предлагались самые разные варианты, в том числе, и абсолютно неприемлемые для фармакопейного языка (например, ртуть = «живе срібло», хлор = «зеленець» и т.д.).

Химические термины ГФУ широко используются по всему тексту, поэтому их изменение требует, фактически, полного пересмотра всей ГФУ, что требует огромных затрат. Учитывая это, при переводе с английского на украинский язык был принят «зеркальный» принцип – украинский перевод при обратном переводе на английский язык должен давать исходный английский текст. Такой подход позволял легко соотнести украинский и английский тексты, что является очень важным, поскольку Украина – член ЕФ. Данный язык, в целом, совпадал с традиционным украинским химическим языком.

После многочисленных дискуссий украинский химический язык приобрел современный вид и не вызывает никаких профессиональных возражений. Однако он не отвечает заявленному выше принципу «зеркальности» перевода. Так, «sulphuric acid» ГФУ переводит как «сірчана кислота» (как и традиционный украинский химический язык), а современный украинский химический язык как «сульфатна кислота». Однако при обратном переводе на английский язык «сульфатна кислота» даёт несуществующую «sulphate acid». В отличие от этого, «сірчана кислота» переводится на английский язык как «sulphuric acid», т.е. выдерживается принцип зеркальности.

Такие же проблемы возникают для азотной кислоты и др.

Другая важная проблема – перевод химических названий субстанций. Использование разной номенклатуры приводит к самым разным химическим названиям. Поэтому был использован принцип «кальки» – английские названия были дословно (побуквенно) переведены на украинский язык. Это позволяет легко найти их в английской версии Ph. Eur.

Следует отметить, что и в других ведущих фармакопеях (Европейской, Американской, Британской) фармакопейная терминология также отличается от химической, что создаёт определенную специфику фармакопейного анализа.

Таким образом, был создан украинский фармакопейный язык, на котором уже написано 13 томов ГФУ. За все время своего существования данный язык не вызывал каких-то нареканий со стороны филологов.

**6. Европейские тексты**

Основная задача разработки ГФУ – это создание законодательной базы обеспечения качества ЛС, гармонизованной с Ph. Eur. До создания ГФУ такой законодательной базой была Государственная Фармакопея СССР. Нужно было как можно скорее заменить требования ГФ СССР на требования Ph. Eur. Их параллельное существование создавало большие проблемы. Например, названия реактивов и само их качество в ГФ СССР и Ph. Eur. разные. Качество же субстанций либо не регулировались вообще, либо регулировались с помощью (временных) фармакопейных статей (В)ФС с неясным уровнем требований. А в это время в Украине началось массовое производство препаратов-джинериков, и в страну хлынул поток импортных субстанций, качество которых, при осуществлении их оборота, необходимо было срочно регламентировать и контролировать. Поэтому на первом этапе разработки ГФУ особенно важен был перевод блока основных общих статей Ph. Eur. и монографий на субстанции.

**7. Национальные тексты**

ГФУ – член Ph. Eur., однако это независимая Национальная Фармакопея, которая учитывает специфику отечественной фармацевтической отрасли и способствует её развитию. Для этого в ГФУ вводятся национальные тексты, которые не противоречит европейским текстам, но дополняют их.

В частности, в Ph. Eur. очень мало представлены монографии на ГЛС, не решена проблема обеспечения стандартными образцами контроля качества ГЛС, не учитывается специфика медицинского применения растительных препаратов, отсутствуют тексты, посвящённые метрологическому обеспечению качества результатов анализа, и т.д. Без их решения ГФУ не может выполнять свою основную функцию – конституции качества ЛС.

**8. Принципы разработки ГФУ**

Решение поставленных задач требовало огромных материальных и интеллектуальных ресурсов, которые невозможно было решить без привлечения волонтёров. Для этого был использован опыт Американской Фармакопеи (USP) [14], с учётом национальной специфики. С 1 мая 2011 г. вступает в силу USP 34 – NF 29, которое уже опубликовано в ноябре 2010 г. Сейчас очередное издание выходит каждый год, обновления – ежеквартально. Это наиболее динамично развивающийся фармакопейный стандарт. Данный документ, как следует из его названия, на самом деле является сборником, включающим два разных стандарта: фармакопею и национальный формуляр. Последний определяет требования к ряду вспомогательных веществ и к другим веществам, не являющимся лекарственными. То есть Национальный формуляр США не является формулярным (ограничительным) списком ЛС, как можно было бы предположить из названия. Фармакопея США – Национальный формуляр выпускается единственной в мире негосударственной фармакопейной организацией – Фармакопейной конвенцией США. Однако требования этого стандарта признаются на государственном уровне и определяют минимальный уровень качества, обязательный для организаций, производящих или поставляющих ЛС в США.

**8.1. Руководство и координация работ над проектом**

**«Государственная Фармакопея Украины»**

За разработку ГФУ несёт персональную ответственность директор Фармакопейного центра (ФЦ), который осуществляет общее руководство проектом «Государственная Фармакопея Украины». Научное руководство осуществляет Научный руководитель ГФУ, который назначается директором ФЦ и курирует все научные вопросы, связанные с разработкой ГФУ. Ему подотчётен Отдел ГФУ (ОГФУ), который осуществляет текущую координацию всех работ над ГФУ. Конкретные лица перечислены ниже.

Общее руководство **-** директор ФЦ:

* -1998 - 2005 гг. – чл.-кор. НАН Украины, д.ф.н., проф. Георгиевский Виктор Петрович;
* -с 2006 г. по н.в. – д.х.н., проф. Гризодуб Александр Иванович.

Научное руководство:

* **-** 1998 – 2020 гг. – Гризодуб Александр Иванович
* - с 2020 г. по н.в.– PhD, д.ф.н., ст.науч.сотр. Котов Андрей Георгиевич

Общая координация работ **=** Начальник Отдела ГФУ:

* - 1998 – 2002 гг. – д.х.н. Левин Михаил Григорьевич
* - 2003 – 2016 гг. – Гризодуб Александр Иванович
* с 2017 г. по н.в.– Котов Андрей Георгиевич

**8.2. Научные направления**

Основным инструментом разработки ГФУ являются научные направления. Они создаются и координируются Научным руководителем ГФУ. К руководству и участию в научных направлениях ГФУ привлекаются сотрудники ОГФУ, других структурных подразделений, а также ведущие специалисты фармацевтической отрасли на волонтёрских началах. Количество научных направлений и их полномочия определяет Научный руководитель ГФУ.

Руководители научных направлений ГФУ (РНН) назначаются директором ФЦ по представлению Научного руководителя ГФУ и могут быть как сотрудниками ФЦ, так и волонтёрами. Они разрабатывают тексты ГФУ, которые через ОГФУ рецензируются и выставляются для общественного обсуждения на сайте ФЦ с указанием разработчиком и рецензентов. Список научных направлений и их руководителей, принимавших участие в разработке каждого тома ГФУ, приводится в разделе «Ответственные лица». Здесь же перечислены организации, предприятия и конкретные независимые эксперты, принимавшие участие в разработке данного тома ГФУ. Такая персонализация является очень важной, поскольку обеспечивает как престиж, так и ответственность разработчиков.

В рамках своих полномочий РНН подчиняется только Научному руководителю ГФУ и является совершенно независимым: для организации работ он сам налаживает сотрудничество с необходимыми специалистами. В развития научного направления, все сотрудники ФЦ подотчётные РНН (но не подчиняются ему административно).

Некоторые направления (например, переводы текстов ЕФ) слишком велики и поэтому разбиваются на несколько поднаправлений («Методы анализа», «Лекарственные формы», «Реактивы» и т.д.

Сочетание жёсткой структуры ОГФУ и гибкой системы научных направлений, со значительным вкладом волонтёров, позволяет оперативно и на высоком уровне разрабатывать тексты ГФУ. Окончательное решение о включении текстов в ГФУ принимает Научный руководитель ГФУ по представлению руководителя Отдела ГФУ.

**8.3. Кластерная модель разработки ГФУ**

С учётом описанных выше принципов, разработку ГФУ можно представить в виде кластерной модели, которая достаточно наглядно демонстрирует тот огромный объем работ, который выполняется в рамках проекта «Государственная Фармакопея Украины».

*Европейские тексты*

* 1. - … научные направления по разделам

*Национальные тексты*

* 1. - … научные направления по разделам
	2. - Монографии на лекарственное растительное сырье и препараты (ЛРСП)
	3. - Монографии на ГЛС
	4. - Фармацевтические препараты, изготовляемые в аптеках

*Национальная система ФСО*

*Валидация аналитических методик*

*Обратная связь с пользователями (ППТ)*

*Метрологическое обеспечение*

**9. Основные проблемы развития ГФУ**

**9.1. Европейские тексты. Правовые аспекты**

ЕФ издаётся на двух языках – английском и французском. Наиболее используемым обычно является английский вариант. ГФУ – член ЕФ, поэтому все основные тексты ЕФ должны быть переведены на государственный язык, включены в ГФУ и составить основу всей системы стандартизации и контроля качества ЛС в Украине. Однако ЕФ – это огромный документ, который непрерывно обновляется, особенно монографии на субстанции. Полный своевременный перевод ЕФ требует огромных материальных и интеллектуальных ресурсов, которыми Украина (и, в частности, ФЦ) просто не располагает. Задержка же с переводами текстов ЕФ может создать правовые проблемы – в ЕФ уже новые требования, а в ГФУ еще старые.

Простым способом решения данной проблемы является тот путь, по которому пошли многие страны-участницы ЕФ: европейские тексты являются частью Национальных фармакопей без перевода, а национальные тексты просто добавляются. Такой подход облегчается тем, что страны-участницы ЕФ – это, прежде всего, члены Европейского Союза, в котором английский и французский языки являются официальными языками.

В Украине юридическую силу имеют тексты только на государственном языке. В перспективе, когда Украина станет членом Ph. Eur., переход на прямое действие Ph. Eur. вполне возможно. Однако это требует решения правовых вопросов, что не может быть быстрым. В то же время, возможность противоречий между уже действующими текстами Ph. Eur. и старыми, но еще действующими, текстами ГФУ требует быстрого компромиссного решения.

Таким решением является отказ от поддержки перевода монографий Ph. Eur. на субстанции (которые наиболее часто подвергаются изменениям) на государственный язык. Предпосылкой для этого является введение (с 08.02.2013 г.) требований GMP в лицензионные условия. Это привело к тому, что контроль качества субстанций проводится только на предприятиях (за редким исключением). Крупные фармацевтические предприятия давно уже используют для этого тексты Ph. Eur. on line. Переводы монографий ГФУ отстают и противоречат уже новым редакциям Ph. Eur. Учитывая это, начиная с ГФУ 2.1, было решено отказаться от перевода монографий на субстанции и перейти на прямое действие текстов Ph. Eur. Исключение делается только для особых случаев – заявки предприятий и Держлекслужбы.

В перспективе, реальным является постепенный отказ от перевода на государственный язык и информационных (т.е. необязательных) текстов Ph. Eur. В будущем, используя как основу европейские тексты, ГФУ сосредоточится на разработке национальных текстов, дополняющих Ph. Eur. и учитывающих специфику Украины.

**9.2. Особенности функционирования национальных текстов ГФУ**

На момент введения в действие ГФУ (01.10.2001 г.) требования GMP не были обязательными в Украине, а Украина имела в Ph. Eur. только статус наблюдателя. Отечественная фармацевтическая отрасль была в то время еще не готова полностью выполнять требования Ph. Eur. Национальные требования, которые имели обязательный характер, позволяли смягчить требования Ph. Eur. Обычно они вводились как дополнения к европейским текстам. Эти смягчения вводились временно в очередном томе (Дополнении) ГФУ и обычно просто исключались в следующем томе, восстанавливая обязательные требования Ph. Eur. Такой подход позволял плавно подготовить отечественную фармацевтическую отрасль к полному переходу на требования Ph. Eur. Статус наблюдателя Ph. Eur. это допускал.

Вместе с тем с 08.02.2013 г. в Украине требования GMP являются обязательными. Это позволило Украине с 15.01.2013 г. получить статус полноправного члена Ph. Eur., что существенно изменило статус национальных текстов ГФУ. С этого момента национальные тексты могут вводиться как дополнения к текстам Ph. Eur. только в том случае, если они не противоречат им. При этом они имеют только рекомендательный и/или информационный характер. Обязательный характер они имеют только для объектов, не описанных в Ph. Eur., например, для ГЛС (при условии обязательного соответствия общим статьям Ph. Eur.).

В ГФУ описано значительное количество национальных текстов, которые отсутствуют в Ph. Eur., например, тексты, посвященные химической статистике и стандартизованным процедурам валидации аналитическим методик. Все они носят рекомендательный характер, но их прямое применение не требует для пользователей доказательств. Применение других подходов требует соответствующего обоснования.

**9.3. Проблема качества лекарственного растительного**

**сырья и растительных препаратов (ЛРСП)**

Хотя в Ph. Eur. описано значительное количество монографий на ЛРСП, однако они не охватывают все ЛРСП, используемые в Украине. Кроме того, в Украине часто используют другие части растений. Подобные случаи требуют разработки национальных монографий на ЛРСП и препараты с учетом требований общих статей Ph. Eur. Это требует привлечения больших материальных и интеллектуальных ресурсов и одновременно являются мощным фактором проведения научных фармакогностических исследований.

Гораздо больше проблем возникает с монографиями на ЛРСП, описанные в Ph. Eur. Это связано, прежде всего, со спецификой медицинского применения их в Украине, которая в некоторых случаях существенно отличается от европейской.

Так, плоды шиповника в Европе применяются как витаминное средство, и в них контролируется содержание только аскорбиновой кислоты (не менее 0.3%). В Украине плоды шиповника – одно из самых популярных лекарственных растений и традиционно широко применяется в медицине.

При этом используются разные части плодов шиповника: холосас – водный экстракт мякоти шиповника (кислоты и фенольные соединения), каротолин – липофильный экстракт мякоти шиповника (каротиноиды), масло шиповника - семена (липофильный экстракт). Такие случаи не единичны и характерны не только для Украины.

Кроме того, в Украине требования GACP пока ещё не являются обязательными, и широко применяется дикорастущее сырье, которое с трудом поддаётся стандартизации.

Для решения проблемы совместимости европейских требований и фактического качества ЛРСП предложены разные подходы:

* 1-й – разработка национальных монографий на другие части ЛРС;
* 2-й – разработка национальных дополнений к европейским текстам, которые носят рекомендательный характер и, по решению регулирующих органов, могут применяться для стандартизации ЛРСП при каком-то их конкретном использовании (например, для получения тех же каротиноидных препаратов шиповника).

На момент выхода ГФ 2.5 в ГФУ введено 372 монографий на ЛРСП, из них 61 – национальных.

**9.4. Монографии на ГЛС**

В Ph. Eur. описано очень небольшое количество монографий на ГЛС. В то же время, именно по ним проводится контроль качества ЛС на рынке. Разработка таких национальных монографий для ГФУ – очень затратное дело и имеет смысл только в том случае, если разработанные монографии будут отвечать требованиям мировых фармакопей, прежде всего Фармакопеям США и Великобритании. В противном случае отечественные препараты не смогут, по уровню качества, реализовываться на мировом рынке.

Учитывая это, ФЦ заключил (первым среди других фармакопей) два Договора – с Фармакопеями США (02.06.10 г.) и Великобритании (08.05.13), которые позволяют ГФУ использовать тексты этих ведущих мировых фармакопей для разработки текстов ГФУ.

Это дало возможность разработать и ввести в ГФУ 203 национальные монографии на ГЛС, которые отвечают требованиям ведущих мировых фармакопей.

**9.5. Фармацевтические препараты, изготовляемые в аптеках**

Требования к экстемпоральным препаратам (фармацевтическим препаратам, изготовляемым в аптеках) каждая из стран-участниц Ph. Eur. разрабатывает самостоятельно, исходя из общих требований ЕФ и национальной специфики.

На момент выхода ГФУ 2.5 в ГФУ введён комплект из 12 статей, разработанный при участии Национального фармацевтического университета (НФаУ), которые дают возможность изготовлять эти препараты в соответствии с фармакопейными требованиями. Однако это, фактически, только начало формирования концепции стандартизации этого типа ЛС.

Основная проблема – низкий спрос на экстемпоральные препараты в Украине [15].

**9.6. Диетические добавки**

Стандартизация качества диетических добавок (ДД) – очень сложная проблема, поскольку в Украине ДД не подчинены Министерству здравоохранения (МЗ). В то же время, к контролю качества ДД привлечена Гослекслужба. Поэтому, при поддержке Гослекслужбы, ГУ «Институт общественного здоровья им. А.М. Марзеева НАМН Украины» и Национального фармацевтического университета, Фармакопейным центром были разработаны и введены в ГФУ 2.4 общая статья и монография на диетическую добавку (инулин).

Концепция роли ГФУ в стандартизации ДД находится сейчас в стадии формирования. Основная идея – если в ДД вводятся ЛРСП и/или ЛС, то они должны отвечать требованиям ГФУ.

**10. Национальная система ФСО**

В соответствии с заявленными выше принципами, ГФУ должна опираться на собственную Национальную систему ФСО. Это обеспечивает независимость отечественной системы контроля качества ЛС [16, 17].

Создание Национальной системы ФСО – очень дорогостоящее мероприятие, которое могли позволить себе только богатые страны. Поэтому ФЦ разработал новую научную базу аттестации ФСО, которая не имеет аналогов в мире. Она опирается на «принцип прозрачности ФСО» и последовательное применение концепции неопределённости.

Для контроля качества объектов, описанных в фармакопее (например, фармацевтических субстанций в Ph. Eur.), должны использоваться только те ФСО, которые указаны в соответствующих монографиях. Необходимое качество данных ФСО в этом случае гарантируется фармакопейным органом.

Применение данных ФСО для не фармакопейных объектов и целей (например, в случае Ph. Eur. это: анализ ГЛС, изучение стабильности, изучение биоэквивалентности in vitro и т.д.) каждый пользователь должен обосновывать самостоятельно с учётом специфики своих задач. Однако разработка критериев приемлемости ФСО затрудняется отсутствием принципов установления этих критериев и закрытостью информации о качестве ФСО большинства фармакопей.

В соответствии с провозглашённым ГФУ «принципом прозрачности ФСО», решение о не фармакопейном использовании ФСО ГФУ принимает сам пользователь. Для этого ему предоставляется вся необходимая информация: аттестованное значение, его неопределённость, содержание примесей, минимальная навеска, выше которой эффекты неоднородности ФСО являются незначимыми, срок годности, критерии приемлемости неопределённости аналитических методик, использующих ФСО и т.д. Это делает возможным использование ФСО ГФУ для любых аналитических задач, а не только для анализа объектов, описанных в ГФУ. Этим ФСО ГФУ выгодно отличаются от ФСО других фармакопей.

Опираясь на мощную отечественную школу органического синтеза, ФЦ наладил также синтез ФСО примесей необходимой чистоты и их аттестацию (около 100 наименований).

Разработанная научная база позволила создать в Украине банк ФСО, который по количеству наименований (свыше 900) входит в десятку ведущих фармакопей мира.

Кроме того, ФЦ разработал и внедрил на всех ведущих отечественных предприятиях процедуру аттестации вторичных (рабочих) стандартных образцов (РСО), что существенно уменьшает затраты предприятий на стандартные образцы.

Функционирование ФСО ГФУ потребовало также создание системы документации, упаковки, отпуска и реализации и т.д. Весь этот огромный объем работ, выполненный под руководством д.ф.н. Леонтьева Дмитрия Анатольевича, позволил создать в Украине единственную на постсоветском пространстве Национальную систему ФСО и РСО. Наряду с созданием ГФУ, она является главным достижением фармацевтической отрасли Украины в области стандартизации ЛС за все 30 лет независимости.

ФСО ГФУ функционируют в Украине с 1996 г. (ещё до выхода ГФУ) и за весь свой 25-летний период не получили каких-либо существенных рекламаций.

Важный момент – параллельное функционирование ФСО ГФУ и ФСО Ph. Eur. Украина – член Ph. Eur. и обязана использовать ФСО Ph. Eur. при анализе объектов, описанных в Ph. Eur. (это, прежде всего, субстанции). Поэтому ФСО ГФУ применяются для объектов, не описанных в Ph. Eur. Это анализ ГЛС, исследования стабильности и т.д. Использование «принципа прозрачности» ФСО ГФУ позволяет пользователю принять обоснованное решение об их применении в любых случаях.

**11. Валидация аналитических методик**

Все методики, описанные в фармакопее, должны быть валидированы. Однако, как это делать и какие должны при этом использоваться критерии приемлемости, Ph. Eur. и другие фармакопеи ответа не дают. Предполагается, что пользователи фармакопеи должны сами решать эти вопросы. В то же время, например, разработка монографий ГФУ на ГЛС просто невозможна без стандартизации процесса валидации.

Учитывая это, ГФУ (единственная среди других фармакопей) разработала и ввела в общую статью *5.3.N.1. Валидация аналитических методик и испытаний* раздел «*С. Рекомендации Государственной Фармакопеи Украины. Стандартизованные процедуры валидации количественных методик контроля качества лекарственных средств*», отражающий 20-летний научно-практический опыт ФЦ. Данные стандартизованные процедуры представлены, вместе с соответствующими критериями приемлемости, практически для всех фармакопейных методов вместе с примерами их реализации «от навесок».

Стандартизованные процедуры опираются на систематическое применение принципа незначимости, линейной статистической модели, понятий «доказывающего» и «подтверждающего» подходов, а также понятий статистической и практической незначимости.

Разработанные стандартизованные процедуры валидации уже много лет являются общепринятыми в Украине.

В вопросах валидации аналитических методик ГФУ занимает ведущие позиции среди других фармакопей.

**12. Фармакопейная программа профессионального тестирования**

Переход фармацевтической отрасли Украины от требований ГФ СССР к гораздо более высоким требованиям ЕФ требовал оценки способности контрольных лабораторий обеспечить адекватный анализ в соответствии с требованиями Ph. Eur. Кроме того, ГФУ содержит значительное количество национальных текстов, нуждающихся в экспериментальной поддержке. Для целей такого контроля, с 2004 г. при ФЦ функционирует единственная в мире фармакопейная Программа профессионального тестирования контрольных лабораторий (ППТ).

Кроме обычных целей проверки профессиональной компетентности, ППТ является инструментом обратной связи ГФУ с пользователями. Используя опыт аттестации ФСО и стандартизованных процедур валидации аналитических методик, были разработаны подходы к аттестации тестовых образцов (которые рассылаются участникам ППТ) и оценки результатов участников. Результаты каждого раунда ППТ (а их проведено уже 17) обрабатываются и обсуждаются на итоговом семинаре.

Проведённые раунды ППТ позволили выявить слабые места в способности лабораторий (как отдельных, так и всей отрасли в целом) выполнять требования ГФУ, разработать соответствующие рекомендации и, при необходимости, внести их в ГФУ. Например, вопреки устоявшемуся мнению, самым сложным методом анализа является не ВЭЖХ, а спектрофотометрия. Причина – человеческий фактор при пробоподготовке.

Подготовка и проведение ППТ, оценка результатов участников, их обсуждение и выработка рекомендаций по устранению недостатков проводится под руководством к.ф.н. Дмитриевой Марины Васильевны и является неотъемлемым элементом развития ГФУ.

**13. Метрологическое обеспечение**

Создание Национальной системы ФСО, разработка стандартизованных процедур валидации аналитических методик, подготовка, проведение и оценка результатов ППТ и т.д. потребовали создания соответствующей метрологической базы. Она опирается на национальную статью *5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента*, которая является основой всей метрологической системы обоснования критериев в ГФУ.

Кроме того, в *5.3.N.1* значительное внимание уделяется обеспечению качества результатов анализа. Для этого разработаны принципы квалификации оборудования и лабораторной посуды для фармакопейных анализа, оценка квалификации персонала, рекомендации по гарантирующим допускам в спецификациях, учёт факторов неоднородности и т.д. Все это иллюстрируется примерами «от навесок».

По уровню и качеству метрологической поддержки результатов анализа ГФУ занимает ведущие позиции среди других фармакопей.

**14. Финансирование разработки ГФУ**

Разработка ГФУ требует очень больших материальных и интеллектуальных ресурсов. Реализация ГФУ ни в коей мере не может это обеспечить. Учитывая сложность экономической ситуации в стране, надеяться на государственное финансирование не приходится. Поэтому за образец была принята Фармакопея США, членом которой с правом голоса является ГФУ. Основным источником финансирования Фармакопеи США является реализация ФСО (около 90%).

Учитывая ее опыт, главным источником финансирования разработки ГФУ была также выбрана реализация ФСО ГФУ. Именно поэтому на разработку новой теоретической базы аттестации ФСО были брошены большие научные силы. Так, только за начальный период 1996-2008 гг. было опубликовано 20 научных статей в специализированных журналах и 13 тезисов докладов, посвящённых теоретическим аспектам аттестации ФСО. Одновременно растут и структуры, занимающиеся аттестацией и реализацией ФСО ГФУ. В настоящее время доходы от реализации ФСО ГФУ составляют около 70% всех доходов ФЦ. Это позволило решить вопрос финансирования разработки ГФУ

Таким образом, разработка ГФУ, как и разработка Фармакопеи США, финансируется не государством, а самим ФЦ, преимущественно за счёт реализации ФСО ГФУ. Однако, в отличие от Фармакопеи США, ФЦ выплачивает все положенные налоги в качестве государственного хозрасчетного предприятия. Других таких аналогов среди мировых фармакопей больше нет.

**15. Хронология издания ГФУ**

На основе изложенных выше принципов были разработаны и изданы, в общей сложности, 5 томов ГФУ 1 издания и 8 томов ГФУ 2 издания общим объемом 7208 стр. (Табл. 1)

**Таблица 1.** Хронология изданий Государственной Фармакопеи Украины.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Нумерация томов ГФУ** | **Дата введения в действие** | **Количество страниц** |
| **Первое издание** |
| 1 | ГФУ 1.0 | 01.10.2001 | 531 |
| 2 | ГФУ 1.1 | 01.04.2004 | 520 |
| 3 | ГФУ 1.2 | 01.02.2008 | 617 |
| 4 | ГФУ 1.3 | 01.11.2009 | 280 |
| 5 | ГФУ 1.4 | 01.05.2011  | 540 |
| Общее количество страниц в первом издании | **2488** |
| **Второе издание** |
| 6 | ГФУ 2.0/1 | 08.12.2015 | 1128 |
| 7 | ГФУ 2.0/2 | 2014  | 724 |
| 8 | ГФУ 2.0/3 | 2014  | 732 |
| 9 | ГФУ 2.1 | 01.01.2017 | 360 |
| 10 | ГФУ 2.2 | 14.03.2018  | 336 |
| 11 | ГФУ 2.3  | 20.06.2018 | 416 |
| 12 | ГФУ 2.4 | 22.05.2020 | 600 |
| 13 | ГФУ 2.5 | 16,03,2021  | 424 |
| Общее количество страниц во втором издании | **4720** |
| Общее количество страниц в обоих изданиях | **7208** |

Для обмена мнениями между руководителями лабораторий, научными работниками, провизорами, врачами, студентами и представителями фармацевтических компаний, направленных на улучшение контроля качества ЛС, а также возможностью ознакомления с организацией фармацевтического дела, судебно-фармацевтическими и фармакоэкономическим исследованиями, контролем качества препаратов, современным оборудованием, которое используется для технологии создания и промышленного производства ЛС, которые используются врачами в лечении заболеваний (орфанных и др.), можно осуществить в рамках [18 – 25]:

* -ХVІІІ Мультидисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Медицинское и фармацевтическое право Украины: организация фармацевтического дела, технология, фармацевтический анализ и фармакология лекарств, судебная фармация», которая состоится 18-19 ноября 2021 в г. Львове (регистрационное удостоверение УкрИНТЭИ№ 403 от 24.12.2020 р.) на базе Львовского медицинского института при участии Харьковской медицинской академии последипломного образования и Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (в смешанном формате) <https://medinstytut.lviv.ua/konferentsiya-med-i-farm-pravo/>;
* **-**научно-практической дистанционной конференции «Государственная Фармакопея Украины - Европейское качество отечественных лекарственных средств», посвящённой 20-летию введения в действие Государственной Фармакопеи Украины, которая состоится 25-26 ноября 2021 в г. Харькове (регистрационное удостоверение УкрИНТЭИ№781) на базе Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (в дистанционном формате) <http://sphu.org/>.

**Выводы.** Украине, первой на постсоветском пространстве, удалось создать свою Государственную Фармакопею, которая полностью гармонизована с Европейской Фармакопеей и учитывает национальную специфику. ГФУ опирается на собственную Национальную систему ФСО и фармакопейную ППТ как обратную связь с пользователями. ГФУ не финансируется государством, а ФЦ является полностью хозрасчетной структурой. В целом, ГФУ можно считать лучшей Национальной Фармакопеей на постсоветском пространстве.

**Литература.**

1. European pharmacopoeia: Quality standards for medicines // EUPATI, URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/european-pharmacopoeia-quality-standards-for-medicines/>.
2. International harmonisation //**Council of Europe, 2021.** URL: https://www.edqm.eu/en/international-harmonisation
3. [Wiggins](https://www.biopharminternational.com/authors/j-mark-wiggins-1) J. M., [Albanese](https://www.biopharminternational.com/authors/joseph-albanese-0) 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>.
4. USP 43-NF 38. Last Print Edition // USP-NF, 04.10.2019. URL: <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>.
5. Ukaz Prezydenta Ukrainy vid 11.06.1998 r. N 615/98 (615/98) «Pro zatverdzhennia Stratehii intehratsii Ukrainy do Yevropeiskoho Soiuzu». URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show.
6. Ukaz Prezydenta N 398/2015 398/2015 vid 07.07.2015 / Verkhovna Rada Ukrainy, 07.07.2015 URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/615/98#Text.
7. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 12.03.2001 N 95 «Pro zatverdzhennia i vvedennia v diiu Derzhavnoi Farmakopei Ukrainy (1 vydannia)» // Verkhovna Rada Ukrainy, 12.03.2001 URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-01#Text.
8. Zvit pro vykonannia Uhody pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu ta YeS u 2018 rotsi //Uriadovyi ofis koordynatsii yevropeiskoi ta yevroatlantychnoi intehratsii za pidtrymky Predstavnytstva YeS v Ukraini ta proektu Association4U, shcho finansuietsia Yevropeiskym Soiuzom. Kyiv, 2019. 44 s. URL: https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/55-GOEEI/AA\_report\_UA.pdf.
9. Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» // Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy (VVR), 1996, № 22, st. 86 (Iz zminamy, vnesenymy zghidno iz Zakonamy – ostannii № 1668-IX vid 15.07.2021). URL: https://zakon.rada.gov.ua/
10. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 10th Edition. // Council of Europe, 01.01.2021. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition/>
11. Postanovleniye Kabineta Ministrov 19.03.1997 g. №244 «O merakh po poetapnomu vnedreniyu v Ukraine trebovaniy direktiv Evropeyskogo Soyuza. sanitarnykh. ekologicheskikh. veterinarnykh. fitosanitarnykh norm i mezhdunarodnykh i evropeyskikh standartov» // Verkhovna Rada Ukraїni. 19.03.1997. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/244-97-%D0%BF/conv#Text.
12. Direktiva №98/34/ES Evropeyskogo parlamenta i Soveta ES o protsedure predostavleniya informatsii v oblasti tekhnicheskikh standartov i reglamentov. a takzhe pravil okazaniya uslug v informatsionnom obshchestve //Lyuksemburg. 22.06.1998 (red. 20.11.2006). URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\_b11#Text.
13. [British Pharmacopoeia 2020](https://www.webofpharma.com/2021/02/british-pharmacopoeia-2020-bp-2020.html) // Pharmacopoeia. 2020. URL: <https://www.pharmacopoeia.com/downloads/bp/2020/>
14. Dorofeyev V.L. Farmakopei raznykh stran: obzor standartov kachestva lekarstvennykh sredstv. Remedium. 2011. № 3. URL: https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/1331
15. Organizational and legal regulation procedure for circulation of extemporal medicines based on pharmaceutical law / V.V. Shapovalov, S.I. Zbrozhek, V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov. *Annals of Mechnikov Institute*. 2017. № 4. P. 33-37. URL: http://www.imiamn.org.ua/journal/4\_2017/zmist4\_2017.html DOI: 10.5281/zenodo.1133771.
16. Concerning the importance of forensic and pharmaceutical researches to improve patients’ accessibility to medicines / V. Shapovalov (Jr.), А. Gudzenko, L. Komar, et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 65. N.2. P. 23–29.
17. Forensic pharmacy: some risk factors in the formation of addictive health disorders / V. A. Shapovalova, S. I. Zbrozhek, V. V. Shapovalov, V. V. Shapovalov. *Acta Scientific Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 4. Iss. 1. P. 7 – 12. DOI: 10.3180 / ASPS.2020.05.0651
18. Shapovalova V.O., Zbrozhek S.I., Shapovalov V.V., Shapovalov V.V. Sudovo-farmatsevtychni doslidzhennia prychynno-naslidkovykh zviazkiv mizh sotsialnymy ta medychnymy faktoramy ryzyku pry formuvanni adyktyvnykh rozladiv zdorovia. Zdorovia suspilstva. 2020. T. 9. № 6. S. 236 – 242. DOI: https://doi.org/10.22141/2306-2436.9.6.2020.226954.
19. Organizational and legal analysis of the pharmaceutical provision for the most common diseases of society / V. Shapovalov (Jr.), S. Zbrozhek, A. Gudzenko, V. Shapovalova, V. Shapovalov. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2018. Vol. 51. N. 1. P. 118-124.
20. Mizhnarodni standarty upravlinnia yakosti yak osnova dlia zapobihannia rozpovsiudzhennia neiakisnoi ta falsyfikovanoi produktsii: navchalno-metodychnyi posibnyk dlia samostiinoi roboty / V.V. Shapovalov, L.O. Komar – Kharkiv: KhMAPO, 2016. – 90 s.
21. Avtorske pravo № 69375, Ukraina. Orhanizatsiia kontroliu yakosti likarskykh zasobiv : navch.-metod. posibn. / V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov, Yu.V. Vasina, S.I. Zbrozhek (Ukraina). - №70018; zaiavl. 26.10.2016 ; opubl. 22.12.16.
22. Legislation in pharmacy, forensic pharmacy and evidence-based pharmacy: Study book (series: Pharmaceutical law) / V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), V.V. Shapovalov, et al. [3-rd ed.]. Kharkiv, 2011. 160 p.
23. Farmatsevtychne pravo: navch. posib. / V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov, V.V. Shapovalov (mol.), et al. [Elektronnyi resurs]: interakt. pidruch. [3-ye vyd.]. Kh., 2011. 1 elektron. optyk. dysk (CD-ROM). – System. vymohy: Windows XP, Vista, 7, Mac OS X, Ubuntu, 512 Mb RAM, CD-ROM. – Nazva z tytul. ekranu.
24. Farmatsevtychne zakonodavstvo: navch. posib. z hryfom MON Ukrainy (seriia: Farmatsevtychne pravo) / V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov, V.V. Shapovalov (ml.), et al. [2-e vyd.]. Kharkiv, 2010. 142 s.
25. Slobozhansky chytannya. Medical and pharmaceutical law of Ukraine: materials of the XIII International scientific and practical conference. Kharkiv, Ukraine, 17-18 November 2016. Eds. V.O. Shapovalova, V.V. Shapovalov, V.V. Shapovalov, A.O. Osyntseva. 200 p.