The top of the slide features a stylized, wavy representation of the Ukrainian national flag, with a blue upper half and a yellow lower half, set against a white background.

Второе издание Государственной Фармакопеи Украины: настоящее и будущее

*Александр Гризодуб, профессор
Директор ГП «Фармакопейный центр»*

**ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И ПРОИЗВОДСТВА В ФАРМАЦИИ
11-12 ноября 2014 г**

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

ГФУ2 – первая национальная фармакопея Украины в качестве полноправного члена Европейской Фармакопеи

Регуляторные последствия членства в ЕФ

- К ЛС, соответствующим ЕФ и GMP, не должны предъявляться дополнительные требования на стадии регистрации
- Национальные дополнения к европейским монографиям (национальные части ГФУ) имеют только рекомендательный и информационный характер
- ЛС (как отечественные, так и импортные), стандарты качества которых ниже требований ЕФ и GMP, не должны допускаться на рынок Украины
- В регистрационных досье допустимы ссылки только на ГФУ/ЕФ. При отсутствии аналогов - на фармакопеи PDG (BP-ЕФ, USP, JP)

Соответствующие изменения введены в Закон Украины о ЛС

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

*Работа над ГФУ2 проводилась по двум
основным направлениям*

- **Актуализация общих статей и монографий ГФУ 1**
- **Разработка новых статей и монографий**

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

➤ Актуализация общих статей и монографий ГФУ 1

Около 800 статей ГФУ1 подлежали актуализации в соответствии с действующей редакцией ЕФ и современным уровнем фармакопейных требований

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)



Актуализация общих статей и монографий ГФУ 1

Национальные части многих статей исключены из ГФУ2

- Новый статус Украины как полноправного члена ЕФ предполагает отсутствие дополнительных требований, не приведенных в ЕФ
- Утраченная актуальность - национальные части общих статей на дозированные лекарственные формы (устаревшие требования ГФ XI)
- Гармонизованные в рамках **PDG** общие статьи. Исключена национальная часть статьи "2.9.6. Однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства" в связи с введением гармонизованной статьи "2.9.40 "Однородность дозированных единиц". Однако, утратившие актуальность статьи 2.9.6 и 2.9.5, не исключены из ГФУ 2 - по аналогии с ЕФ.
- Нецелесообразность размещения в ГФУ. После вступления Украины в ЕФ национальная статья «5.N.2. Исследование биодоступности и биоэквивалентности генерических ЛС», сыгравшая значительную роль в стандартизации генерических препаратов в Украине, стала ненужной, поскольку дублирует другие европейские нормативные документы.

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

➤ Актуализация общих статей и монографий ГФУ 1

Оставленные национальные части ГФУ2 имеют рекомендательный и информационный характер

Членство в ЕФ допускает наличие национальных статей, если они не противоречат требованиям других статей ЕФ.

Статус подобных статей такой же, как и соответствующих разделов, гармонизованных с ЕФ, если нет других указаний, например:

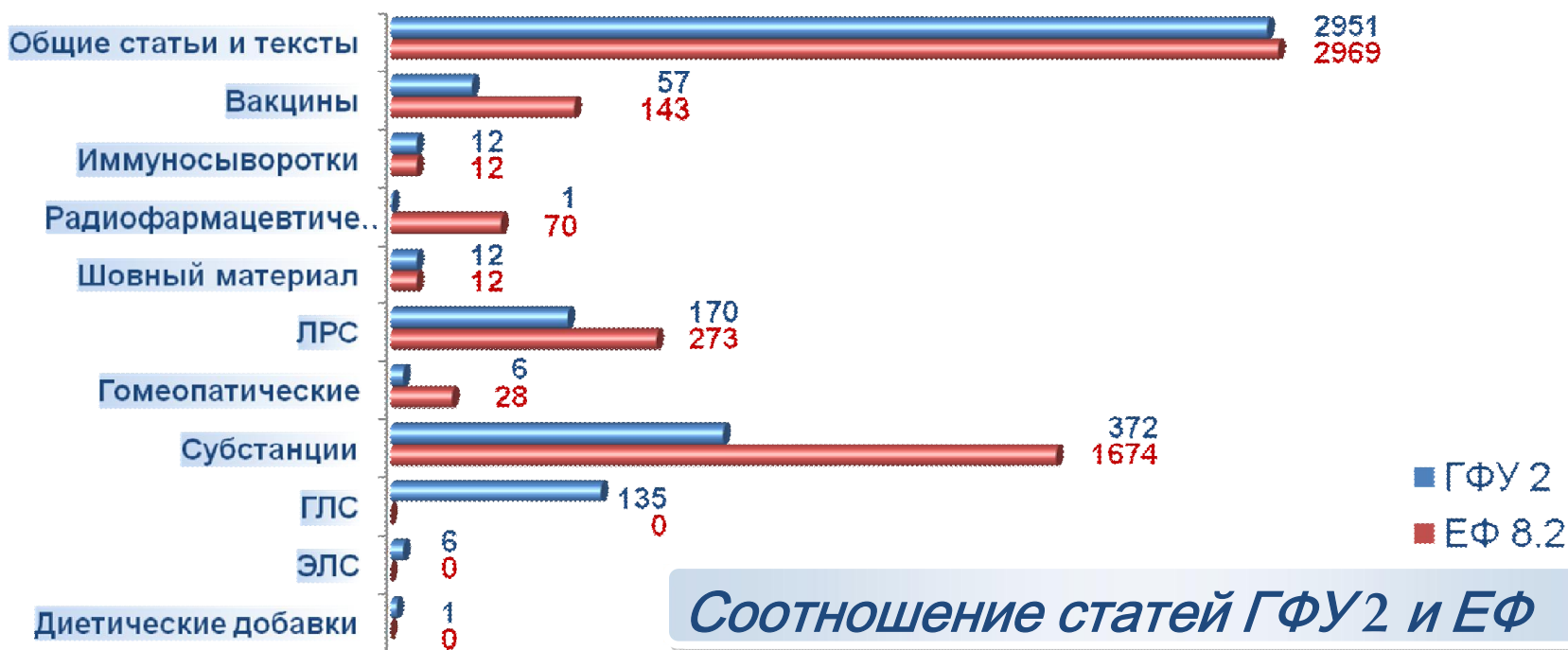
- требования монографий на ГЛС имеют обязательный характер;
- весь раздел ГФУ по диетическим добавкам имеет информационный и рекомендательный статус.

Значительные изменения внесены в монографии на субстанции и лекарственное растительное сырье ГФУ2

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

➤ Разработка новых статей и монографий

При выборе новых статей (более 300) основное внимание уделено общим статьям и монографиям, необходимым для отечественной фармацевтической отрасли, а также общим статьям ЕФ на методы анализа.



Соотношение статей ГФУ2 и ЕФ

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

Разработка новых статей и монографий

*Украина занимает первое место в Европе по производству меда. Апитерапия хорошо развита в Украине. Поэтому в ГФУ2.0-3 (с. 436) введена **монография «Мед»**. В национальную часть данной монографии введены дополнительные испытания «Диастазное число» и «Пролин», которые отражают национальный опыт стандартизации меда.*

Особенности разработки Государственной Фармакопеи Украины 2-ого издания (ГФУ 2)

➤ Формат и объем ГФУ 2

ГФУ2 издается в трех томах общим объемом около 2200 страниц

1-й том

Общие статьи по методам анализа; реактивы, контейнеры, общие тексты, общие статьи на дозированные ЛФ, общие монографии

2-й том

Монографии на субстанции. **Опубликован.**

3-й том

Вакцины, иммуносыворотки, шовный материал; монографии на ЛРС, ГЛС, гомеопатические и экстемпоральные ЛС, диетические добавки. **В редакции.**

Концепция дальнейшего развития ГФУ

Какая фармакопея нужна Украине в современных условиях процессов фармакопейной гармонизации и ассоциации с ЕС?

На формирование концепции дальнейшего развития ГФУ оказывают влияние следующие составляющие

- **Опыт национальных фармакопей стран членов Европейского Союза**
- **Процессы глобальной фармакопейной гармонизации**

➤ Фармакопеи стран членов Европейского Союза

Согласно базы данных ВОЗ 2012 г., в настоящее время в мире существует **2** региональные фармакопеи - Европейская и Африканская – и **46** национальных фармакопей.

Из **38** стран членов ЕФ свою фармакопею имеют только **16** стран, в том числе и Украина.

Многие страны ЕС отказались от практики создания национальной фармакопеи и перешли на прямое введение в действие ЕФ на английском или французском языках (Финляндия, Швеция, Нидерланды, Румыния).

Ряд стран издают исключительно перевод ЕФ на своем государственном языке (Италия, Испания), а в других странах, помимо ЕФ, действуют национальные фармакопеи, в которые введены национальные статьи.

Концепция дальнейшего развития ГФУ



Фармакопеи стран членов Европейского Союза

Франция с 1997 г не публикует гармонизованные с ЕФ тексты, поскольку есть французское издание ЕФ. В стране действуют ЕФ и Французская Фармакопея, в которой особый акцент сделан на специфическое ЛРС и препараты (около 115), гомеопатические матричные настойки (около 320) и специфические монографии национального формуляра (более 30).

В Германии официальными являются ЕФ, переведенная на немецкий язык, Немецкая Фармакопея (DAB), куда входят специфические, национальные статьи, и Немецкая Гомеопатическая Фармакопея (HAB).

Британская Фармакопея, помимо гармонизованных с ЕФ статей, содержит дополнительные требования и статьи на ГЛС, являющиеся основой стандартов качества многих стран мира.

Большое влияние на фармакопейный процесс оказывают страны **PDG** группы, в состав которой входят Фармакопеи **США (USP)**, **Японии (JP)** и **Европы (ЕФ)**, что учитывается при развитии ГФУ.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ **Процессы глобальной фармакопейной гармонизации**

В мире особо остро встает вопрос об унификации и гармонизации требований национальных, региональных и международных Фармакопей и регуляторных органов.

Разработка национальных стандартов - дорогостоящее мероприятие, как в плане материальных, так и интеллектуальных ресурсов.

В ускорении процессов гармонизации заинтересованы как производители лекарственных средств, регистрирующие и контролирующие структуры, так и фармакопейные органы.

Поэтому развитие ГФУ должно обязательно находиться в русле глобальной фармакопейной гармонизации.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Процессы глобальной фармакопейной гармонизации

Крупные инициативы в современном процессе гармонизации

- «Надлежащая фармакопейная практика» (GPhP). Устанавливает общие требования и стандарты по разработке монографий на субстанции, готовые ЛС, ЛРС, экстенпоральные ЛС, механизмы обмена информацией между фармакопеями и регулирующими органами, взаимного признания и гармонизации стандартов.
- Проект USP по созданию доступных для всех пользователей компендиумов на субстанции и ГЛС, ЛРС сырье и т.д., в которых методы анализа основаны на соответствующих методах USP, а частные статьи основаны на характеристиках приемлемости методик контроля.
- Инициатива Фармакопеи Китая по созданию единой базы стандартов/требований, приведенных в существующих фармакопеях. Создан Индекс показателей качества жизненно важных ЛС, который обновляется/дополняется данными национальных фармакопей. ФЦ планирует внести требования монографий ГФУ в Индекс

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Общие статьи

- ГФУ 2 уже практически полностью охватывает принципиально важные общие статьи ЕФ. Это статьи являются основой всей системы стандартизации и обеспечения качества ЛС в Украине и широко используются при регистрации, на стадии государственного и арбитражного контроля, при производстве и обращении ЛС, как справочный и учебный материал.
- Общие статьи часто содержат национальные части, которые, хотя и имеют информационное и рекомендательное значение, но являются важным дополнительным материалом, учитывающим специфику отечественной фармации.
- Общие статьи, особенно на фармако-технологические испытания, дозированные формы и биологические методы, в значительной степени определяют фармакопейную политику в области качества ЛС, поэтому в состав соответствующих экспертных комиссий ЕФ входят сотрудники и эксперты ФЦ. Это позволяет Украине участвовать в разработке стратегических вопросов ЕФ.

➤ Общие статьи

- Общие статьи, как правило, не поддаются стандартизации по формату и стилю, поскольку они очень индивидуальны, содержат сложные узкопрофессиональные термины и обороты, для которых возможны неоднозначные трактовки исходного текста ЕФ. Отсутствие официального перевода ФЦ на государственный язык, может приводить к разным заключениям о качестве ЛС.
- Учитывая важность, сложность и консервативность общих статей, на обозримое будущее целесообразно поддерживать и далее в ГФУ их актуализованный перевод из ЕФ с национальными добавлениями.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ **Монографии на субстанции**

Вопрос дальнейшего расширения номенклатуры монографий на субстанции в ГФУ является дискуссионным

Количество монографий на субстанции в ГФУ 2 значительно меньше, чем в ЕФ (более, чем в 4 раза). Это связано, прежде всего, с тем, что подавляющее большинство субстанций не производится в Украине, а импортируются из-за рубежа. Кроме того, далеко не все субстанции ЕФ востребованы украинскими производителями ГЛС. Тот перечень субстанций, который приведен в ГФУ, в основном, соответствует потребностям отечественных производителей.

Импортируемые же в Украину ГЛС в разделе «Состав» должны содержать для ингредиентов ссылки на соответствующие монографии ЕФ (или ГФУ) на субстанции и вспомогательные вещества, что в большинстве случаев вполне достаточно (без их перевода).

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Монографии на субстанции

Актуализация

ЕФ переиздается каждые 3 года, и 2 раза в год издаются Дополнения. В каждое Дополнение вводится много новых монографий на субстанции и актуализуется, причем нередко достаточно серьезно, значительное количество уже существующих.

Учитывая объемы изменений и отсутствие государственного финансирования разработки ГФУ, проводить своевременную актуализацию на государственном языке такого большого числа монографий на субстанции не представляется возможным.

Однако после введения в Украине обязательности GMP, вступления ее в PIC/S и в постоянные члены ЕФ, необходимость такого перевода для субстанций стала вызывать сомнения.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Монографии на субстанции

Актуализация

В отличие от общих статей, проблема наличия официального перевода на государственный язык монографий на субстанции не является актуальной, т.к.:

- Такие монографии, как правило, не содержат национальных частей.
- Подавляющее большинство субстанций в Украине, импортируется. При этом, как правило, выставляются текущие требования ЕФ.
- Контроль качества субстанций, как правило, проводится только на предприятиях-изготовителях ГЛС.. При этом нередко используют монографии ЕФ на субстанции на языке оригинала.
- На стадии регистрации/перерегистрации, как правило, достаточно просто ссылки на монографию на субстанцию текущего издания ЕФ

Поэтому целесообразно отказаться от перевода на государственный язык и перманентной актуализации монографий ЕФ на субстанции и перейти на прямое действие оригинального текста монографий ЕФ на субстанции.

Исключение - монографии на субстанции, которые описаны в национальных монографиях на ГЛС.

Это соответствует европейской практике и упростит актуализацию ГФУ.

➤ **Монографии на ГЛС**

В ЕФ пока отсутствуют монографии на ГЛС, но начат процесс их разработки.

Соответствующая рабочая экспертная группа EDQM уже представила на обсуждение Руководство по разработке и первые монографии.

Данная работа тесно связана с разработкой Руководства по Надлежащей Фармакопейной Практике, которую проводят члены ЕФ (в том числе и ФЦ Украины), USP, Фармакопеи Японии, Китая, Индии, России, Казахстана, Бразилии, ВОЗ и т.д.

Поэтому разработка монографий на ГЛС, гармонизованных с Фармакопеями Великобритании и США (в рамках ранее подписанных совместных Договоров), позволяет ГФУ быть в русле глобальной фармакопейной гармонизации.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Монографии на ЛРС и ЛРСр

Из 170 монографий на ЛРС и ЛРСр ГФУ 2

- 27 имеют значительные национальные части,
- 19 монографий являются полностью национальными.

Монографии на ЛРС учитывают текущее состояние выращивания и производства ЛРС в Украине, опыт ведущих фармакопей мира, а также **практику медицинского применения** этих ЛРС, которая зачастую существенно отличается от европейской.

ЕФ – 2 вида боярышника

01/2008:1220
corrected 6.0

HAWTHORN BERRIES

Crataegi fructus

DEFINITION

Dried false fruits of *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), or *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (synonym: *Crataegus oxyacantha* L.) or their hybrids or a mixture of these false fruits.

Content: minimum 1.0 per cent of procyanidins, expressed as cyanidin chloride (C₁₅H₁₁ClO₆; M_r 322.7) (dried drug).

ГФУ – 12 видов боярышника

N

Допускається використання висушених несправжніх плодів *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.) або *Crataegus laevigata* (Poir.) D.C. (синонім: *Crataegus oxyacantha* L.), *C. sanguinea* Pall., *C. korolkowii* L. Henry; *C. chlorocarpa* Lenne et C. Koch; *C. dahurica* Koehne ex Schneid.; *C. alemanniensis* Cin.; *C. pentagyna* Waldst et Kit., *C. orientobaltica* Cin.; *C. curvisepala* Lindm.; *C. ×curonica* Cin.; *C. ×dunensis* Cin. або їх гібридів, або суміші цих несправжніх плодів. Сировина містить не менше 0.05 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид (C₂₁H₂₀O₁₂; М.м. 464.4) і суху сировину.

20

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Монографии на ЛРС и ЛРСр

Значительная часть растительных препаратов прошла клинику на ЛРС, которое стандартизовалось по показателям качества, которые отличны от ЕФ, но которые согласуются с требованиями спецификаций на эти препараты. Введение для них требований ЕФ означает разрыв связи между качеством ЛРС и качеством конечного продукта. Поэтому в ГФУ 2.0 введены параллельные ЕФ 7 национальных монографий на ЛРС с тем же названием, но с национальными требованиями (*Валеріани корені, Глоду листя та квітки, Глоду плоди, Ехінацеї пурпурової корені, Нагідок квітки, Ромашки квітки, Чебрець повзучий*). Данный подход предполагается развивать и далее.

Учитывая, что разное медицинское применение требует стандартизации в ЛРС разных групп соединений, в ГФУ 2.0 в национальные части монографий на ЛРС вводятся рекомендации по их стандартизации для разного вида медицинского применения. Это направление является очень важным и будет развиваться дальше.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Общие статьи и монографии на ЛС для ветеринарии

В ГФУ 2 были введены гармонизованные с ЕФ общие статьи на дозированные лекарственные формы (6), общие монографии (2), монографии на иммуносыворотки (4) и шовный материал (7) для применения в ветеринарии.

Заложена общая основа фармакопейной стандартизации ЛС для применения в ветеринарии, но не охвачены частные монографии ЕФ на ветеринарные вакцины (81).

Достаточно остро стоит проблема разработки национальной концепции введения ветеринарных текстов в ГФУ, т.е. проблема соотношения европейской и национальной частей статей. Эта работа требует более активного сотрудничества с соответствующими отечественными уполномоченными органами по регистрации и контролю ветеринарных препаратов.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ **Монографии на гомеопатические препараты**

Из 28 статей на гомеопатические матричные настойки и субстанции ЕФ в ГФУ введены только 6, которые можно отнести к категории общих статей.

Включение в ГФУ европейских и особенно национальных монографий по данному разделу требует формирования национальной концепции фармакопейного качества гомеопатических препаратов, которая находится в настоящее время в стадии обсуждения. Поступает много предложений по введению в ГФУ национальных текстов по гомеопатии. Трудность состоит в том, что концепции качества аллопатических и гомеопатических препаратов существенно различаются, и общие статьи на аллопатические лекарственные формы, как правило, не применимы в гомеопатии.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Монографии на радиофармацевтические ЛС

Ситуация в ГФУ с монографиями на радиофармацевтические лекарственные средства полностью укладывается в вышеприведенную концепцию с монографиями на субстанции, поскольку большая часть их импортируются в Украину.

Введенная в ГФУ 2 единственная монография на "Натрия пертехнетат (^{99m}Tc) раствор для инъекции (полученный не путем распада)" была разработана по заказу и непосредственном сотрудничестве с Харьковским научно исследовательским комплексом "Ускоритель», на базе которого выпускается данный препарат.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

Монографии на вакцины, иммуносыворотки и шовный материал

Стратегия по переводу и поддержке монографий на вакцины и иммуносыворотки остается под вопросом.

Большая часть этих препаратов Украина импортирует и к ним применимы те же подходы, что и к монографиям на субстанции.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ **Национальные статьи на лекарственные средства, приготовленные в аптеках**

Разработка фармакопейных стандартов качества экстемпоральных лекарственных средств (ЭЛС) является одним из приоритетных направлений дальнейшего развития ГФУ. Национальная фармакопейная концепция качества ЭЛС находится в настоящее время в стадии формирования. Разработка ее проводится в тесном сотрудничестве с Национальным фармацевтическим университетом. При этом учитывается опыт ведущих национальных фармакопей (BP и USP), а также отечественная практика применения этих препаратов.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ Национальные статьи на диетические добавки

Учитывая ситуацию с качеством диетических добавок (ДД) в Украине, разработка их фармакопейных стандартов качества является важным направлением дальнейшего развития ГФУ.

Также как и в случае ЭЛС, необходима разработка национальной концепции введения рекомендаций к качеству ДД в ГФУ.

Разработка данной концепции проводится в тесном сотрудничестве с Институтом гигиены и медицинской экологии и Национальным фармацевтическим университетом. При этом широко используется опыт USP с учетом отечественной специфики применения ДД.

➤ Разделы, которые предлагается ввести в ГФУ

1. Общие статьи на изделия медицинского назначения.

Проблема качества изделий медицинского назначения стоит достаточно остро – были случаи тяжелых травм от их неадекватного качества

2. Общие статьи на медицинскую косметику.

Учитывая большие масштабы ее применения, проблема качества стоит достаточно остро.

3. Общие статьи на тест-системы

Поступают предложения по фармакопейной стандартизации тест-систем.

Все три направления требуют формирования фармакопейной концепции качества этих объектов. По аналогии с диетическими добавками, требования ГФУ предполагаются как рекомендательные.

Концепция дальнейшего развития ГФУ

➤ **Сотрудничество в разработке ГФУ**

1. Разработка ГФУ не финансируется государством, поэтому Фармакопейный центр очень заинтересован в привлечении волонтеров.
2. Ярким примером успешности использования волонтеров является Фармакопея США, однако и другие мировые фармакопеи (в частности, ЕФ) также широко это используют.
3. Фармакопейный центр намерен серьезно расширить привлечение волонтеров к работе над ГФУ, связав ее с научной деятельностью по подготовке кадров высшей квалификации.