

## До 20-річчя заснування Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

*На адресу Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» у зв'язку із 20-річчям від дня заснування надійшли привітання від Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів, Національної академії наук України, Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України, Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського директорату якості лікарських засобів, Фармакопеї США, Фармакопейного центру Республіки Казахстан, Фармакопейного центру Російської Федерації, організацій, установ і підприємств України.*

*Щиро дякуємо всіх, хто привітав нас зі святом. Сподіваємось, що своєю плідною працею ми і надалі сприятимемо забезпеченню високих стандартів якості лікарських засобів, підвищенню якості життя українського народу, розвитку та процвітанню фармацевтичної галузі України.*

### 20 лет Фармакопейному центру: итоги и перспективы

Гризодуб А.И., директор Фармакопейного центра (2005-2012)

Георгиевский В.П., директор Фармакопейного центра (1992-2005)

#### *Создание Фармакопейного Комитета*

После распада СССР и образования независимой Украины остро встал вопрос о создании национальной системы стандартизации лекарственных средств. Уже осенью 1991 года В.П. Георгиевский, директор ГНЦЛС - крупнейшего в бывшем СССР Головного института по готовым лекарственным средствам, который осуществлял научно-техническую экспертизу большей части аналитической нормативной документации на готовые лекарственные средства, выступил с предложением создать на базе ГНЦЛС Фармакопейный комитет МЗ Украины. Этому способствовали наличие в ГНЦЛС квалифицированных специалистов в области стандартизации, входивших в состав Фармакопейного комитета СССР, обширных архивов аналитической нормативной документации и регламентов производства, а также самая сильная в Украине школа фармацевтического анализа и стандартизации, созданная В.П. Георгиевским и его учениками А.И. Гризодубом, А.Г. Пиотровской, А.Л. Литвиненко, Н.П. Хованской, Н.Н. Скакун, А.И. Рыбаченко, Ю.В. Подпрудниковым, Н.А. Казариновым, Н.А. Ляпуновым, Е.П. Безуглой, Л.Г. Алмакаевой, А.А. Зинченко и др.

Следует отметить огромную роль ГНЦЛС в создании и становлении Фармакопейного центра на начальном этапе, когда практически все сотрудники ФК (в том числе и высшее руководство) работали на постоянной основе в ГНЦЛС, а все помещения и оборудование ГНЦЛС бесплатно передавал в пользование ФК.

Вопросы создания Фармакологического и Фармакопейного комитетов, а также Госинспекции оживленно дискутировались в Минздраве. В ГНЦЛС была создана инициативная группа по разработке нормативных документов, регулирующих деятельность Фармакопейного комитета МЗ Украины, в состав которой, кроме ее руководителя В.П. Георгиевского, вошли А.И. Гризодуб, А.Г. Пиотровская, Н.П. Хованская и А.Л. Литвиненко. Этой группой был разработан необходимый комплект документов, который был представлен в Минздрав. Следует отметить исключительно благожелательную, конструктивную и творческую обстановку, царившую в Минздраве при обсуждении путей создания национальной системы регистрации лекарственных средств в Украине. Со стороны Министра здравоохранения Ю.П. Спиченко и особенно его Заместителя В.И. Мальцева была оказана всемерная поддержка.

19 марта 1992 года приказом № 50 Министра здравоохранения Украины на базе ГНЦЛС был создан Фармакопейный комитет при Минздраве Украины. Председателем его назначили директора ГНЦЛС В.П. Георгиевского, который быстро сформировал команду: зам. по науке — А.И. Гризодуб (с 2005 года — Д.А. Леонтьев), зам. по экономике — З.С. Рудык, ученый секретарь — А.Г. Пиотровская (с 2007 года — Е.К. Товмасян), зав. лабораторией фарманализа — Н.П. Хованская (с 2004 года — Зинченко А.А.).

За время своего существования Фармакопейный комитет, не меняя своих функций, несколько раз менял название и подчинение. В настоящее время это Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (Фармакопейный центр) в структуре Государственной службы Украины лекарственных средств.

В работе Фармакопейного комитета (центра) можно выделить три основных этапа:

1. Начальный этап (1992-1993 гг.): работа в рамках концепции стандартизации ЛС бывшего СССР.

2. Формирование национальной концепции стандартизации ЛС (1993-1998 гг.).

3. Создание Государственной Фармакопеи Украины и интеграция в Европу (с 1998 года).

Для каждого этапа характерны свои задачи и способы их решения.

#### *Работа в рамках концепции стандартизации лекарственных средств бывшего СССР (1992-1993 гг.)*

После распада СССР практически все регистрирующие и центральные контролирующие структуры остались в России. В Украине отсутствовала система экспертизы и утверждения аналитической нормативной документации (АНД), не было Института государственного контроля, и поэтому отсутствовал государственный контроль ЛС. Основными задачами Фармакопейного комитета на этом этапе были:

1. Создание национального органа, проводящего экспертизу и утверждение АНД в традициях СССР, т.е. воссоздание в условиях независимой Украины системы стандартизации бывшего СССР. Это был оправданный шаг, поскольку на тот момент вся фармацевтическая промышленность Украины была государственной и замкнутой на себя.

2. Создание в Украине системы государственного контроля лекарственных средств.

3. Накопление опыта для формирования национальной концепции стандартизации ЛС.

#### *1.1. Создание отечественной системы экспертизы и утверждения АНД*

В СССР было лишь два разрешительных документа, которые утверждало государство — это АНД, роль которой играла фармакопейная или временная фармакопейная статья, и Инструкция по применению. Фактически, все требования к качеству ЛС концентрировались в АНД, роль которой поэтому была чрезвычайно велика.

За короткое время ФК руководством В.П. Георгиевского, обладающего 20-летним опытом работы в ФК СССР, наладил систематическую экспертизу и утверждение АНД, что позволило восстановить контроль над ее уровнем и не допустить снижения требований к качеству ЛС. Работу экспертных комиссий курировал зам. по науке А.И. Гризодуб, а весь документооборот осуществлял Секретариат ФК под руководством Ученого секретаря А.Г. Пиотровской. При этом широко использовался огромный опыт ГНЦЛС по экспертизе АНД и технологических регламентов в рамках бывшего СССР.

Первое заседание специализированной экспертной комиссии Фармакопейного комитета состоялось 15 мая 1992 года (председатель — А.И. Гризодуб, секретарь — Н.А. Крупа). Первый утвержденный нормативный документ — Разрешение ФФ «Здоровье» на временный выпуск таблеток «Силибор, 0,04 г» и «Сенадексин» с измененной упаковкой. Эти документы можно считать началом создания отечественной системы АНД в Украине.

#### *1.2. Создание государственного контроля качества лекарственных средств*

В Украине на тот момент не было Госинспекции, отсутствовал ГНИИСКЛС (Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля лекарственных средств), оставшийся в России, и не было ни одной уполномоченной лаборатории. Это не позволяло осуществлять предварительный и последующий контроль ЛС (без которого они не могли быть выпущены на рынок).

Учитывая трудности создания Госинспекции Украины и большой потенциал ГНЦЛС в области стандартизации ЛС, директор ФК В.П. Георгиевский предложил (и это предложение нашло поддержку в Минздраве) временно возложить на ФК все функции ГНИИСКЛС, в том числе и осуществление предварительного государственного контроля лекарственных средств.

При ФК стараниями Н.П. Хованской, а затем А.А. Зинченко, на базе отдела стандартизации и метрологии ГНЦЛС — отраслевого отде-

ла Минмедпрома СССР, была создана первая и самая крупная в Украине Государственная лаборатория по контролю качества лекарственных средств - Лаборатория фармакопейного анализа (ЛФА). Лаборатория фармакопейного анализа достаточно долго была единственной государственной лабораторией в Украине. На основе ее заключения ФК уже 26 мая 1992 года выдал Славянскому солевыварочному комбинату разрешение на первый промышленный выпуск субстанции и таблеток натрия хлорида. Этот день (26 мая 1992 года) можно считать днем рождения государственного контроля в независимой Украине.

Работа Фармакопейного комитета по осуществлению предварительного государственного контроля в этот переходной период позволила сохранить контроль государства над качеством лекарственных средств и выиграть время для создания и становления Госинспекции и других уполномоченных лабораторий, которым Фармакопейный комитет постепенно передал функции предварительного государственного контроля.

На этом этапе работа Фармакопейного комитета проводилась в русле советской системы стандартизации ЛС, виднейшими представителями которой являлись М.Д. Машковский, А.Н. Обоймакова, А.П. Арзамасцев, Н.Г. Федоров, В.П. Георгиевский, В.Л. Багирова, К.С. Шаназаров и другие. Накопленный при этом опыт сотрудников отраслевых отделов ГНЦЛС позволил начать формирование украинской национальной системы стандартизации ЛС, создание которой стало необходимым в связи с массовой приватизацией фармацевтических предприятий Украины.

## *2. Формирование концепции стандартизации лекарственных средств в Украине*

Для разработки национальной системы стандартизации ЛС в Украине Фармакопейный комитет имел хорошие стартовые возможности. Он опирался на ВНИИХТЛС (ГНЦЛС) - крупнейший в бывшем СССР отраслевой институт по ЛС, располагающий мощными кадрами технологов, аналитиков, стандартизаторов и фармакологов и соответствующими архивами аналитической и технологической нормативной документации. Это позволило комплексно решать поставленную проблему.

Учитывая неразвитость рыночных отношений на начальном этапе независимости Украины, предприятия невозможно было сразу перевести на систему регистрационных досье, как это принято в развитых фармацевтических

странах. Отечественные фармацевтическая промышленность была закрытой — она замыкалась на страны бывшего СССР. Необходимо было создавать открытую фармацевтическую промышленность, интегрированную в мировой фармацевтический рынок. Поэтому создание национальной системы стандартизации ЛС шло параллельно с созданием и становлением отечественной фармацевтической промышленности, которая проводилась ФК в тесном взаимодействии с ГНЦЛС, Фармакологическим комитетом, Укрмедбиопромом и Госинспекцией. Можно выделить несколько этапов этой работы.

### *2.1. Согласование регламента производства*

Для создания регистрационного досье необходимо было, прежде всего, создать регистрационную технологическую документацию. Для этого было необходимо увязывать утверждение АНД и проведение предварительного государственного контроля с наличием регламента производства. Уже с 1 апреля 1993 года, в соответствии с разработанными сотрудниками ГНЦЛС и ФК под руководством В.П. Георгиевского согласно плану Укрмедбиопрома утвержденными ОСТ 42У-1-92 и ОСТ 42У-2-92, впервые в странах СНГ утверждение АНД и проведение предварительного государственного контроля проводилось только при наличии согласованного с Головной организацией по стандартизации (ГНЦЛС) регламента производства. Сейчас трудно даже представить, сколько нервов стоило Фармакопейному комитету выдержать тот шквал недовольства, который обрушился на него со стороны предприятий. Сегодня вряд ли у кого возникает сомнение в необходимости данной меры.

Согласование регламентов позволило в то время навести порядок в технологической документации, что создало предпосылки для систематического повышения требований к условиям производства, последующего перехода на требования GMP и повышения качества украинских препаратов.

### *2.2. Концепция контроля качества импортных субстанций*

Вторая важная проблема, без которой невозможно обеспечить качество ЛС — это проблема стандартизации зарубежных субстанций. В СССР подавляющее большинство субстанций производились в России. Поэтому, чтобы не остановить производство, заводы начали ввозить в Украину субстанции со всего мира, и качество их было нередко весьма со-

мнительным. Дело осложнялось тем, что, как правило, продавец не представлял каких-либо данных о технологии производства субстанций и профиле примесей, поэтому непонятно было, какие примеси они содержат и как их контролировать и регламентировать. Кроме того, субстанции данных производителей были просто не разрешены к медицинскому применению в Украине. Необходимо было найти какой-то выход. Учитывая незаинтересованность на тот момент зарубежных производителей субстанций в украинском рынке, невозможно было заставить их провести регистрацию субстанций в Украине. Был найден компромисс.

Уже 3 декабря 1992 года Фармакопейный комитет, на основе исследования качества субстанции АТФ натриевой соли японской фирмы «Proiskra», закупленной фирмой «Лекхим», выдал Одесскому предприятию по производству бактериальных препаратов разрешение на использование данной субстанции для изготовления инъекций АТФ. Поэтому 3 декабря 1992 года можно считать днем начала широкого использования импортных субстанций предприятия-ми Украины.

Сотрудниками ФК и ГНЦЛС (руководитель разработки В.П. Георгиевский) совместно с Госинспекцией, была подготовлена и уже 4 февраля 1993 года впервые в СНГ утверждена Минздравом «Временная инструкция о порядке контроля качества импортных лекарственных средств (субстанций), которые используются при изготовлении лекарственных средств, разрешенных к использованию в Украине». Согласно данной Инструкции, каждая серия незарегистрированной в Украине субстанции должна была пройти контроль в Лаборатории фармакопейного анализа (других аккредитованных лабораторий еще просто не существовало) и получить разрешение Фармакопейного комитета на использование для изготовления лекарственных средств. В этом случае Фармакопейный комитет брал на себя ответственность за возможность использования такой незарегистрированной субстанции.

На тот момент Временная инструкция позволила открыть украинский рынок для импортных субстанций и подготовить почву для массовой разработки препаратов-генериков. Впоследствии, по мере создания регистрационных досье и разработки Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), качество субстанций стало регламентироваться соответствующими спецификациями, требования к которым определяются монографиями ГФУ.

### *2.3. Утверждение АНД на конкретного производителя*

Третьим важнейшим шагом по переходу на регистрационные досье было решение Фармакопейного комитета о переходе на утверждение фармакопейных статей на конкретного производителя. 23 мая 1995 года, впервые в СНГ, фармфирме «Здоровье» была утверждена первая такая фармакопейная статья - ВФС 42У-7-100-95 на «Эмульсию бензилбензоата 20 %». Совместно с согласованным регламентом и медико-биологической документацией она составила первое в Украине регистрационное досье производителя. Так в Украине появились разные АНД на один и тот же препарат, у предприятий появилась возможность проводить самостоятельную политику (в том числе и экспортную) в области качества своих препаратов, а их регистрационные досье стали коммерческой тайной (как и во всех развитых странах).

### *2.4. Разработка препаратов-генериков в Украине*

В СССР отсутствовало производство важнейших препаратов-генериков - лекарственных средств, на которые истек срок патентной защиты. Главной причиной этого была исключительно долгая процедура их разработки и внедрения — 10-15 лет. Открытие отечественного рынка для импортных субстанций создало предпосылки для массовой разработки и производства генериков в Украине. Необходимо было разработать процедуру, обеспечивающую ускоренную разработки генериков без ухудшения их качества. Такая процедура была разработана В.П. Георгиевским, А.И. Гризодубом, А.П. Пиотровской и Н.П. Хованской, что дало возможность ФК, совместно с Фармакологическим комитетом и Госинспекцией, разработать и утвердить положение о годичной регистрации вновь разрабатываемых отечественных препаратов-генериков («Требования относительно применения приказа МЗ Украины от 18.08.95 г. за N 152 «Об утверждении Порядка выдачи разрешения на использование и внедрение в производство лекарственных средств» относительно временной регистрации отечественных лекарственных средств (пункт 2-п 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14)»). Данное Положение оказало огромное влияние на развитие нашей фармацевтической промышленности, поскольку позволило в 5-10 раз сократить сроки разработки препаратов-генериков.

На основе данного Положения под руководством директора ФК-ГНЦЛС В.П. Георгиевского в Госкоммедбиопроеме была разра-

ботана государственная программа создания препаратов-генериков в Украине, утвержденная постановлением Кабинета Министров № 573 от 08.10.1992 года. Это дало возможность менее чем за 2 года разработать (в основном, ГНЦЛС) около 100 новых препаратов-генериков, что позволило насытить недорогими современными лекарственными средствами отечественный рынок и решительно обновить номенклатуру наших заводов, приблизив ее к потребностям рынка. В дальнейшем производство генериков было поставлено на поток, что в значительной степени определяет лицо современной отечественной фармацевтической промышленности и способствовало ее возрождению.

Перечисленные 4 важнейших решения Фармакопейного комитета сформировали концепцию стандартизации лекарственных средств в Украине, учитывающую ее национальные особенности. Они помогли существенно повысить качество отечественных лекарственных средств и сделать их конкурентоспособными на рынках ближнего зарубежья.

### *3. Создание отечественной школы фармацевтического анализа*

Параллельно с развитием концепции национальной системы стандартизации Фармакопейный комитет проводил коренное повышение качества АНД с целью приближения их к европейскому уровню (где широко применяются хроматографические, физико-химические методы) и подготовки введения ГФУ, гармонизованной с Европейской Фармакопеей (ЕФ).

В новые АНД массово вводились газовая (ГХ) и высокоэффективная жидкостная (ВЭЖХ), не говоря уже о тонкослойной хроматографии и других современных методах анализа, которые недостаточно применялись в СССР для контроля качества ЛС.

Повсеместное введение в АНД хроматографических методов анализа потребовало соответствующей научной базы, которая была разработана сотрудниками ФК-ГНЦЛС под руководством В.П. Георгиевского и А.И. Гризодуба, что обеспечило решение практических задач. На начальном этапе создания национальной системы стандартизации ЛС фактически все хроматографические методики анализа, которые вводились в АНД, были разработаны сотрудниками ФК-ГНЦЛС.

Широкий ввоз в Украину импортных субстанций и массовая разработка препаратов-генериков потребовали надежного контроля в субстанциях остаточных растворителей. Поэтому уже в середине 1996 года (за 5 лет до введе-

ния в действие Государственной Фармакопеи Украины), впервые в СНГ, Фармакопейный комитет (авторы — А.И. Гризодуб и А.А. Зинченко) разработал и ввел в действие общую статью будущей ГФУ «Остаточные количества органических растворителей», которая регламентировала содержание 26 остаточных органических растворителей в субстанциях. Следует отметить, что ни одна фармакопея мира на тот момент не регламентировала и не контролировала такой большой набор органических растворителей.

Длительное время почти все ГХ-методики контроля органических растворителей, вводимые в АНД предприятий, разрабатывались в ФК под руководством А.А. Зинченко.

Учитывая масштабы ввоза в Украину импортных субстанций с неизвестным профилем примесей, значение данной общей статьи (которая затем практически без изменений вошла в первый том ГФУ) в обеспечении качества ЛС трудно переоценить.

Только за период 1992-1997 гг. под руководством В.П. Георгиевского сотрудниками ФК А.И. Гризодубом, М.Г. Левиным, Н.П. Хованской, А.Г. Пиотровской, А.А. Зинченко, Д.А. Леонтьевым, А.Ю. Куликовым было опубликовано свыше 50 научных трудов по хроматографии. Обширные теоретические исследования и важные практические результаты создали в ФК-ГНЦЛС школу физико-химического и хроматографического анализа, которая занимает ведущие позиции в Украине.

Следует также отметить, что в ЛФА создана сильнейшая в Украине школа микробиологического контроля ЛС под руководством А.И. Кобзарь и Е.Г. Жемеровой.

ЛФА провел обширные научные исследования и является, фактически, монополистом в Украине в использовании бактериальных эндотоксинов (Л.А. Чайка, О.Н. Гомон и Ю.В. Меркулова).

Огромное количество научных работ по контролю качества, технологии и стандартизации лекарственных средств позволили создать при ФК-ГНЦЛС научный журнал «ФАРМАКОМ» (главный редактор — В.П. Георгиевский) и научную специальность по защите кандидатских и докторских диссертаций 15.00.03 — Стандартизация и организация производства лекарственных средств, по которой было защищено более 150 докторских и кандидатских диссертаций сотрудниками НИИ, вузов и предприятий Украины, России, Азербайджана, Белорусии и Литвы.

Заслуги аналитической школы ФК-ГНЦЛС под руководством В.П. Георгиевского были столь значительными, что его избрали первым член-корреспондентом НАН Украины по специальности «Аналитическая химия».

#### 4. Краткие итоги работы ФК перед разработкой ГФУ

Поскольку разработка Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) открывала совершенно новый этап в работе ФК, то целесообразно привести краткие итоги его работы:

- проведено 215 заседаний специализированных экспертных комиссий Фармакопейного комитета;
- рассмотрено около 2800 документов (из них 765 иностранных);
- утверждено 405 новых фармакопейных статей;
- пересмотрено 220 действующих;
- утверждено 645 изменений и разрешений к действующим АНД;
- продлено действие 1045 АНД;
- выдано 312 заключений о соответствии технологии;
- утверждено 748 АНД на иностранные препараты;
- исследовано качество 469 серий импортных субстанций, из которых выдано разрешение на использование 417 серий, а 52 забракованы;
- выдано заключение о качестве 1450 серий лекарственных средств 290 наименований.

#### 5. Разработка Государственной Фармакопеи Украины

Начиная с 1998 года ФК приступил к систематической разработке Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), что стало его основной задачей. Общее руководство данными работами осуществлял директор ФК профессор В.П. Георгиевский, научное руководство — зам. директора по научной работе профессор А.И. Гризодуб, экономическую поддержку — зам. директора по экономике З.С. Рудык. Для разработки ГФУ в ФЦ был создан отдел «Государственная Фармакопея Украины» под руководством доктора химических наук М.Г. Левина (с 2002 года — А.И. Гризодуб).

Презентация ГФУ состоялась в 2001 году в г. Киеве. С докладом от коллектива разработчиков выступил руководитель проекта — В.П. Георгиевский. Поздравили разработчиков Премьер-Министр Украины А.К. Кинах, Президент Национальной Академии наук Б.Е. Патон, Министр Здравоохранения В.Ф. Мо-

скаленко и Президент Академии Медицинских Наук А.Ф. Возианов.

Учитывая масштабность стоящих задач, разработка ГФУ велась по нескольким основным научным направлениям:

- Разработка общей концепции ГФУ.
- Разработка общих и частных статей ГФУ.
- Разработка стандартизированной процедуры валидации методик контроля качества ЛС.
- Метрологическое обеспечение фармацевтического анализа.
- Разработка национальной системы стандартных образцов ЛС.
- Разработка Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (ППТ).

Разработка ГФУ осложнялась коренным изменением экономической ситуации в ФК, которое произошло в 2003-2005 гг. и которое потребовало коренного изменения экономической концепции его существования.

##### 5.1. Новая экономическая модель ФЦ

Фармакопейный комитет (центр) создавался как экспертно-контролирующий орган, работающий на условиях хозрасчета. Подавляющая доля его средств поступала от экспертизы АНД, которая обеспечивала все аспекты деятельности ФЦ.

Лаборатория фармакопейного анализа могла обеспечивать только свою работу (исследования по разработке АНД для предприятий). Это было связано с тем, что для поднятия общего (невысокого на тот момент) уровня государственного контроля ЛФА целенаправленно применяла современные (и потому дорогостоящие) хроматографические методы, а также микробиологические исследования, которые предприятия (не говоря уже о региональных отделениях Госинспекции) на тот момент просто не могли оплатить в полном объеме.

Научные исследования по созданию физико-химических и хроматографических методик также не были прибыльными, однако без них невозможны были ни создание современного государственного контроля, ни тем более ГФУ.

Экспертиза АНД опиралась на работу экспертных комиссий ФЦ, которые работали по принципу Фармакопейного комитета СССР. Работа экспертов оплачивалась из средств, полученных ФЦ за экспертизу АНД.

Такая система позволила профинансировать обширные научные исследования по созданию первого (2001) и частично второго (2004) томов ГФУ. Однако, начиная с 2002 года, экспертиза АНД начала передаваться Фармакологическому

(ныне Экспертному) центру. К 2005 году объем экспертизы упал почти до нуля, что поставило ФЦ на грань банкротства, поскольку финансировать работы по созданию ГФУ и содержанию отдела ГФУ было нечем. К тому времени расценки за контроль качества ЛС уже вышли на уровень самоокупаемости, но финансировать в одиночку дорогостоящие работы по созданию ГФУ ЛФА была явно не в состоянии. Продажа ГФУ покрывает не более 10 % всех затрат на ее создание (такая же ситуация и, например, в Фармакопее США). По разным причинам государство (в отличие от Казахстана, Белоруси и России) не сочло возможным оказать реальную финансовую помощь в финансировании работ над ГФУ.

Необходимы были как решительное ускорение и удешевление работ по созданию ГФУ, так и поиск новых источников финансирования.

Реорганизация ФЦ началась еще в 2004 году, когда из-за отсутствия финансирования были ликвидированы все экспертные комиссии, а в отделе ГФУ вместо групп были назначены руководители научных направлений с широкой свободой деятельности в рамках своих полномочий. Учитывая, что основные теоретические вопросы создания ГФУ были решены на начальном этапе (работа над первым томом), работа над ГФУ была полностью перестроена. Руководители научных направлений сами готовили проекты статей, рассылали их заинтересованным организациям, дорабатывали с учетом замечаний, согласовывали с другими руководителями направлений и научным руководителем создания ГФУ. Подготовленный проект печатался в журнале «ФАРМАКОМ» и после доработки с учетом замечаний утверждался директором ФЦ. Подготовленный проект очередного тома ГФУ согласовывался с Госслужбой и после учета всех замечаний утверждался Министром здравоохранения.

По данной системе были разработаны следующие три тома ГФУ (2008, 2009 и 2011 гг.). Она позволила в несколько раз сократить длительность и стоимость работ над очередным томом ГФУ, повысить личную ответственность руководителей научных направлений за качество своих разделов ГФУ. За все время функционирования ГФУ не было ни единого заметного возражения со стороны как предприятий, так и контролирующих органов на качество и адекватность представленного материала.

Параллельно проводилась разработка новых источников финансирования, среди которых особое место занимает аттестация фармакопейных стандартных образцов (ФСО). За

период 2006-2012 гг. объем их продаж вырос почти в 100 раз. В совокупности с научными разработками, а также с помощью Госслужбы это позволило стабилизировать финансовое состояние ФЦ.

Экономическая модель ФЦ, окончательно сформировавшаяся в 2010-2011 гг., имеет в мире одного единственного аналога - Фармакопею США, которая также разрабатывает Фармакопею без участия бюджетных средств.

### 5.2. Разработка общей концепции ГФУ

Данное научное направление на начальном этапе было основным и определяло все остальные направления. Ведущие специалисты ФК, ГНЦЛС, Национального фармацевтического университета (НФаУ) и других организаций заседали по нескольку раз в неделю в течение нескольких месяцев, пока не была сформирована простая концепция ГФУ: монографии и общие статьи ГФУ состоят из двух частей – европейской (точный перевод соответствующей статьи Европейской Фармакопеи) и национальной, не противоречащей европейской, но учитывающей особенности Украины. Данная концепция не исключает включение в ГФУ чисто национальных статей, а также информационных и рекомендательных материалов.

Формулирование научной концепции ГФУ позволило четко определить формат и идеологию ГФУ, что обеспечило в дальнейшем ее стабильное развитие.

### 5.3. Разработка общих и частных статей ГФУ

Создание научных направлений в отделе ГФУ позволило существенно упростить и стандартизировать разработку общих и частных статей, гармонизированных с Европейской Фармакопеей (ЕФ), учитывая, что большая часть чисто национальных статей ГФУ уже была создана ранее. Этому способствовала и четкая координация работ над ГФУ Учеными секретарями ФК А.Г. Пиотровской и Е.К. Товмасын. Национальные части общих статей в значительной степени формируются за счет обширных межлабораторных исследований в рамках ППТ. Основная проблема состояла в разработке монографий на готовые лекарственные средства (ГЛС) и лекарственное растительное сырье (ЛРС), поскольку это требовало обширных экспериментальных исследований, связанных с валидацией и апробацией методик.

В случае ГЛС проблема была частично решена путем заключения в 2010 году Договора с Фармакопеей США, который предоставлял ФЦ право использовать ее статьи для разра-

ботки ГФУ. Частичное согласие получено и от Британской Фармакопеи. Однако в случае монографий на ЛРС и для многих монографий на ГЛС все равно необходимы обширные систематические экспериментальные исследования. В первую очередь, используется огромный опыт и экспериментальный материал ЛФА (руководитель — Зинченко А.А.), но этого недостаточно. Данная проблема в настоящее время решается подключением к данным работам сотрудников Национального фармацевтического университета (НФаУ). В частности, именно таким образом, под руководством А.Г. Котова, была разработана значительная часть монографий на лекарственное растительное сырье (ЛРС), а под руководством Г.В. Георгиевского — требования к экстемпоральной рецептуре.

Следует отметить еще один важный аспект ГФУ: в процессе работы над ГФУ был создан украинский фармакопейный язык, которого раньше просто не существовало. Большая заслуга в этом кандидата филологических наук, доцента Л.Г. Быковой.

#### *5.4. Метрологическое обеспечение фармацевтического анализа*

Данное направление вначале развивалось в рамках разработки стандартизированной процедуры валидации, поскольку ни о какой валидации без квалификации оборудования, мерной посуды и персонала не может быть и речи. В последующем, учитывая его важность для перехода предприятий на требования GMP, оно выделилось в отдельное направление под руководством Д.А. Леонтьева. Большая часть всех научных подходов этого направления разработаны ФК.

#### *5.5. Разработка стандартизированной процедуры валидации методик контроля качества ЛС*

Аттестация стандартных образцов и введение монографий на ГЛС в ГФУ требовали разработки стандартизированной процедуры валидации методик контроля качества ЛС. Такая процедура была разработана А.И. Гризодубом, Д.А. Леонтьевым и другими сотрудниками ФЦ для всех основных фармакопейных методов анализа и впервые в мире введена в ГФУ. В виде Руководства (Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств) она используется и в Российской Федерации.

В настоящее время разработанная стандартизированная процедура валидации является общепризнанной в Украине и широко применяется не только ФЦ, но и высшими учебными заведениями и предприятиями отрасли. Значи-

тельная часть методик анализа, включенных в спецификации предприятий, разработаны сотрудниками ФЦ под руководством Д.А. Леонтьева и А.А.Зинченко.

#### *5.6. Разработка национальной системы стандартных образцов ЛС*

Функционирование ГФУ невозможно без фармакопейных стандартных образцов (ФСО). Поэтому, опираясь на опыт создания стандартных фармакопейных образцов СССР отделом стандартизации и метрологии ГНЦЛС (руководители — В.П.Георгиевский и В.И. Литвиненко) и учитывая комплексность данной проблемы, интенсивные научные разработки в этой области проводились, параллельно созданию ГФУ, по нескольким направлениям:

- создание теоретической аттестации стандартных образцов (СО). Данные работы проводились под руководством А.И. Гризодуба, начиная с 1999 года и завершились созданием теоретической базы аттестации СО, не имеющей аналогов в мире и позволяющей создать в Украине Национальную систему СО ЛС;
- разработка, на основе созданной теоретической базы, процедуры аттестации ФСО, учитывающей реальные возможности Украины. Такая процедура была разработана Д.А. Леонтьевым и Н.В. Денисенко и позволила превратить аттестацию СО в рутинный процесс;
- разработка документооборота и системы качества аттестации СО. Данные работы проводились под руководством Д.А. Леонтьева и опирались на разработки в области метрологического обеспечения фармацевтического анализа;
- разработка процедуры аттестации рабочих стандартных образцов предприятий (РСО), которая является обязательной по требованиям GMP. Данная процедура, единственная в СНГ, была разработана А.И. Гризодубом и Д.А. Леонтьевым и опиралась на процедуру аттестации ФСО.

Благодаря данным разработкам, к моменту выпуска первого тома ГФУ (2001 год) ФК уже аттестовал несколько десятков ФСО. В дальнейшем была создана группа, а затем и отдел Валидации и стандартных образцов под руководством Д.А. Леонтьева, что позволило в настоящее время довести банк ФСО до 500 наименований.

Параллельно с созданием системы аттестации ФСО, А.И. Гризодубом, Д.А. Леонтьевым и другими сотрудниками ФЦ была разработа-



на и внедрена на всех ведущих фармацевтических предприятиях отрасли единственная в СНГ система аттестации рабочих стандартных образцов (PCO) предприятий, которая является обязательной по требованиям GMP.

Данные разработки позволили создать в Украине единственную в СНГ Национальную систему стандартных образцов ЛС. Украина — одна из немногих государств, имеющих такую систему.

Главные достижения Фармакопейного центра Украины за 20 лет существования - создание Лаборатории фармакопейного анализа, ГФУ и Национальной системы стандартных образцов ЛС.

#### *5.7. Разработка Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (ППТ)*

Внешнее тестирование является обязательным для контрольных лабораторий согласно требованиям GLP. Поэтому создание в Украине своей собственной Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС (ППТ) является актуальной задачей как для государственного контроля, так и для контрольных лабораторий предприятий. Инициатором создания ППТ в Украине является С.В. Сур (НФаУ), который на тот момент был заместителем главы Госинспекции. Под его руководством Центральной лабораторией были проведены два раунда ППТ, в результате которых были выявлены ряд серьезных проблем, связанных с отсутствием теоретической базы аттестации тестовых образцов и оценкой полученных результатов.

По его просьбе, к организации и проведению ППТ подключился ФЦ, имеющий уже опыт аттестации ФСО. В результате С.В. Суром, А.И. Гризодубом и Д.А. Леонтьевым была разработана новая концепция проведения ППТ, опирающаяся на принципиально иную (по сравнению с уже известной) теоретическую модель. Применение данной теоретической модели позволило успешно проводить все последующие раунды ППТ. В дальнейшем, организация и проведение ППТ (в настоящее время их уже 9) перешли к ФЦ (руководитель - М.В. Дмитриева), который, кроме внешнего тестирования лабораторий, широко использует его как обратную связь при разработке ГФУ. Научная обработка результатов обширного (около 60 лабораторий Украины и стран СНГ) межлабораторного эксперимента в рамках ППТ позволило внести существенные рекомендации в ряд общих и частных статей ГФУ.

Создание ППТ и использование его в качестве обратной связи при разработке ГФУ не имеет аналогов среди других фармакопей.

#### *6. Международное сотрудничество*

##### *6.1. Гармонизация требований к качеству лекарственных средств со странами СНГ*

Для гармонизации требований к качеству лекарственных средств Фармакопейный комитет Минздрава Украины, совместно с Государственным Фармакопейным комитетом России разработали и утвердили МУ СНГ 42-01-97 «Индивидуальные лекарственные вещества и готовые лекарственные средства. Основные показатели качества и методы контроля, включаемые в аналитическую нормативную документацию (методические указания для разработчиков проектов аналитической нормативной документации)», которые в настоящее время приняты как обязательные в странах СНГ.

Следует отметить, что Фармакопейный комитет является одним из авторов «Соглашения о сотрудничестве в области стандартизации, регистрации и контроля качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, производимых на территории государств-участников СНГ» (1993 год) и всех последующих его Протоколов. Это позволило создать нормативную базу стандартизации для товарооборота лекарств в СНГ.

##### *6.2. Сотрудничество с Европейской Фармакопеей*

Поскольку Президентом Украины было принято решение об интеграции в Европейский Союз (ЕС), то в 1997 году Председателем ФК В.П. Георгиевским и Зам. министра Здравоохранения А.М. Сердюком было направлено письмо к Директору Европейской Фармакопеи Агнесс Артиж о сотрудничестве и получении Украиной в лице ФК статуса наблюдателя в ЕФ. Такой статус (первый в СНГ) был получен 29 декабря 1997 года, и в июне 1998 года А.И. Гризодуб и М.Г. Левин впервые представляли Украину на Сессии ЕФ.

В ноябре 1998 года делегация ФК (В.П. Георгиевский, М.Г. Левин и Г.В. Георгиевский) приняла участие в Сессии ЕФ, где В.П. Георгиевский сделал сообщение о работе ФК Украины, акцентировав внимание на проведении работ по созданию ГФУ и гармонизации ее требований с требованиями ЕФ. От руководства ЕФ было получено разрешение использовать для разработки ГФУ материалы ЕФ. Это дало возможность сформулировать концепцию и начать интенсивную работу над ГФУ. ЕФ всегда

оказывала и оказывает ФЦ всю необходимую помощь. 5 сотрудников ФЦ являются экспертами ЕФ.

В феврале 1999 года делегация ФК в составе В.П. Георгиевского, А.Г. Пиотровской, Н.П. Хованской и Г.В. Георгиевского по приглашению ЕФ приняла участие в конференции по вопросу качества субстанций и регистрации их в ЕС.

В 1999 году сотрудники ФЦ Н.В. Долейко и С.А. Харченко проходили трехмесячную стажировку в лаборатории ЕФ.

В 2009 году сотрудница ФЦ Н.И. Тихоненко выиграла конкурс (45 стран) на место помощника секретаря групп экспертов ЕФ, где и работает по контракту в 2009-2012 гг.

### *6.3. Сотрудничество с Фармакопеей США*

В 1997 году во время пребывания правительственной делегации в США в FDA состоялась встреча Председателя ФК В.П. Георгиевского и Директора Фармакопеи США (USP) Джерома Гальперина. Эта встреча положила начало сотрудничеству двух Фармакопей. На встрече Д. Гальперин изложил историю создания Фармакопеи США (USP), ее юридический статус, ознакомил с процессом разработки и хранения документов по созданию и пересмотру монографий, разработки стандартных образцов и их ролью при контроле качества лекарственных средств.

В 2000 году по приглашению Директора Фармакопеи США (USP) Джерома Гальперина Председатель ФК В.П. Георгиевский принял участие в Сессии, посвященной юбилею Фармакопеи США (USP), где на заседании круглого стола участников сессии им было сделано сообщение о работе ФК Украины по созданию ГФУ и выходе 1-го тома в 2001 году.

В 2009 году ФЦ в лице его директора А.И. Гризодуба получил статус члена Фармакопеи США с правом голоса (первый из стран СНГ) и в том же году присутствовал на Сессии Фармакопеи США в Торонто (Канада). В июне 2010 года было подписано Соглашение между Фармакопеей США (в лице генерального директора Роджера Вильямса) и ФЦ (в лице директора А.И. Гризодуба), которое впервые предоставляло право ФЦ использовать материалы Фармакопеи США для разработки ГФУ. Данное Соглашение имеет огромное значение для разработки монографий ГФУ на ГЛС, поскольку последние отсутствуют в ЕФ.

В 2011 году сотрудник ФЦ М.В. Дмитриева работала в течение 3 месяцев в Фармакопее США по программе «Visiting Scientist». В 2012 году по такой же программе в Фармако-

пее США работает Е.К. Товмасын. М.В. Дмитриева в 2012 года получила статус эксперта Фармакопеи США.

### *6.4. Сотрудничество с Центром Фармакопеи Российской Федерации*

Началом сотрудничеством с Фармакопейным Комитетом РФ следует считать с письма Председателя ФК России М.Д. Машковского в адрес Министра Здравоохранения Украины Ю.П. Спиженко от 20.01.1992 с поддержкой создания ФК Украины на базе ГНЦЛС. Сотрудничество Фармакопейных Центров находит свое отражение во встречах делегаций стран СНГ в Харькове, Москве, Кишиневе, Минске, Алма-Ате.

В октябре 1992 года Председателем ФК В.П. Георгиевским и начальником Инспекции государственного контроля лекарств и медтехники Минздрава РФ Р.У. Хабриевым в Москве было подписано соглашение о взаимном признании нормативных документов РФ и Украины, что позволило производителям РФ и Украины проводить торговый обмен лекарственными средствами.

Первая встреча по обмену опытом работы состоялась в 1993 году в Москве. В состав делегации от Украины входили — В.П. Георгиевский, А.И. Гризодуб, А.Г. Пиотровская, Н.П. Хованская, М.Г. Левин, от России — А.П. Арзамасцев, В.Л. Багирова, А.Н. Тенцова, К.С. Шаназаров. Были обсуждены вопросы регистрации, контроля качества, в т.ч. разработка новых методик анализа и их валидация, оформление АНД и создание архива АНД.

Сотрудничество с Центром Фармакопеи Российской Федерации (ЦФ РФ) осложнялось отсутствием устоявшейся структуры фармакопейного органа РФ. После создания ЦФ РФ в апреле 2012 года в Москве прошли переговоры директора ФЦ А.И. Гризодуба с генеральным директором Федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) «Научный центр экспертизы средств медицинского назначения «Минздравсоцразвития России» А.Н. Мироновым, его заместителем Н.Д. Бунатян и директором ЦФ РФ Е.И. Саканян. Достигнуто соглашение о сотрудничестве в разработке фармакопейных стандартных образцов.

### *6.5. Сотрудничество с Фармакопейным центром Республики Казахстан*

Двустороннее сотрудничество с Фармакопейным центром Республики Казахстан началось во время разработки Государственной Фармакопеи Республики Казахстан (ГФРК) (с 2005 года). Ряд сотрудников ФЦ являются

членами Редакционной коллегии ГФРК и принимали самое активное участие в разработке ГФРК (2008 год). Директор ФЦ РК профессор А.У. Тулегенова с сотрудниками неоднократно посещали ФЦ Украины, а руководство ФЦ (А.И. Гризодуб, З.С. Рудык) неоднократно выступали с докладами в ФЦ РК. Тесное сотрудничество ФЦ Украины и РК позволили поставить вопрос о гармонизации требований ГФУ и ГФРК.

#### 6.6. Сотрудничество с Международными организациями

В ноябре 2011 года А.И. Гризодуб, Е.К. Товмасын и М.И. Борщевская присутствовали в Пекине на Первом Глобальном Саммите Мировых Фармакопей, где было подписано Совместное Заявление Мировых Фармакопей о качестве ЛС. Впервые Украина присутствовала на равных на фармакопейном форуме такого уровня.

В феврале 2012 года в Женеве, в главном зале заседаний ВОЗ состоялось Сопровождение Мировых Фармакопей, на котором ФЦ представляли А.И. Гризодуб, Е.К. Товмасын и В.А. Георгиянц (НФаУ). На Сопровождении было принято, в частности, решение о разработке Надлежащей фармакопейной практике. В состав рабочей комиссии вошел и ФЦ.

#### 6.7. Сотрудничество с Британской Фармакопеей

В течение нескольких последних лет ведутся переговоры с Британской Фармакопеей (БФ) о подписании Соглашения, аналогичного Соглашению с Фармакопеей США, которое предоставляло бы право использовать материалы БФ для разработки ГФУ. К настоящему времени получено разрешение на частичное использование таких материалов.

#### 7. Планы на будущее

Основная задача ФЦ на ближайшее время — это выпуск 2-го издания ГФУ, который планируется на конец 2013 года. Это потребует больших интеллектуальных и финансовых ресурсов.

Планируется, по примеру Фармакопеи США, ввести в ГФУ требования к биологически активным добавкам, что существенно улучшит ситуацию со стандартизацией их качества.

#### 8. Итоги

Подводя итоги 20-летней работы Фармакопейного центра, к основным достижениям его можно отнести (в хронологическом порядке):

- создание системы стандартизации в Украине.
- создание государственного контроля качества ЛС в Украине.
- разработку программы создания препаратов-генериков в Украине.
- создание сильнейшей в Украине школы стандартизации и контроля качества лекарственных средств.
- получение статуса наблюдателя в Европейской Фармакопее.
- разработку Государственной Фармакопеи Украины.
- создание украинского фармакопейного языка.
- разработку Национальной системы стандартных образцов ЛС.
- разработку Национальной Программы профессионального тестирования лабораторий контроля качества ЛС.
- получение статуса делегата в Фармакопее США с правом голоса.
- подписание Договора с Фармакопеей США об использовании ее материалов для разработки ГФУ.
- выход Государственной Фармакопеи Украины на международный уровень.

Большая часть всех научных разработок в области стандартизации и контроля качества ЛС в Украине за последние 20 лет разработаны либо непосредственно ФЦ, либо с его участием. За это время сотрудники ФЦ опубликовали сотни научных статей, сделали сотни докладов, разработали десятки отраслевых документов.

Осенью 1991 года Фармакопейный комитет был небольшой инициативной группой в 5 человек, созданной В.П. Георгиевским. За 20 лет Фармакопейный комитет превратился в ведущий научный центр стандартизации ЛС в Украине с коллективом квалифицированных специалистов около 100 человек, имеющий глубоко развитую структуру, направленную на контроль качества лекарственных средств и создание Государственной Фармакопеи.