

З ІСТОРІЇ ФАРМАЦІЇ

УДК 929

О. І. ГРИЗОДУБ, директор ДП «Фармакопейний центр», д-р хім. наук, професор

В. П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ, директор ДП «Фармакопейний центр» з 1992 по 2005 рр.,

чл.-кор. НАН України

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків

20 РОКІВ ФАРМАКОПЕЙНОМУ ЦЕНТРУ: ПІДСУМКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ (I-А ЧАСТИНА)

Ключові слова: ДП «Фармакопейний центр», ДНЦЛЗ, Державна Фармакопея України

Створення Фармакопейного Комітету

Після розпаду СРСР і утворення незалежної України гостро постало питання про створення національної системи стандартизації лікарських засобів (ЛЗ). Вже восени В. П. Георгієвський, директор Державного наукового центру лікарських засобів (ДНЦЛЗ) – найбільшого в колишньому СРСР Головного інституту готових ЛЗ, який здійснював науково-технічну експертизу більшої частини аналітичної нормативної документації на готові ЛЗ, виступив з пропозицією створити на базі ДНЦЛЗ Фармакопейний комітет МОЗ України. Цьому сприяли наявність в ДНЦЛЗ кваліфікованих спеціалістів у галузі стандартизації, що входили до складу Фармакопейного комітету СРСР, великих архівів аналітичної нормативної документації та регламентів виробництва, а також найсильніша в Україні школа фармацевтичного аналізу і стандартизації, створена В. П. Георгієвським і його учнями: О. І. Гризодубом, А. Г. Піотровською, А. Л. Литвиненко, Н. П. Хованською, Н. М. Скакун, О. І. Рибаченко, Ю. В. Подпружніковим, М. О. Казаріновим, М. О. Ляпуновим, О. П. Безуглою, Л. Г. Алмакаєвою, О. А. Зінченко та ін. Слід зазначити величезну роль ДНЦЛЗ у створенні та становленні Фармакопейного центру на початковому етапі, коли практично всі співробітники ФК (в тому числі і вище керівництво) працювали на постійній основі в ДНЦЛЗ, а всі приміщення та обладнання ДНЦЛЗ безкоштовно передавав у користування Фармакопейному центру.

Питання створення Фармакологічного і Фармакопейного комітетів, а також Держінспекції активно дискутувалося в МОЗ України. У ДНЦЛЗ була створена ініціативна група по розробленню нормативних документів, що регулюють діяльність Фармакопейного комітету МОЗ України, до складу якої, крім її керівника В. П. Георгієвського, увійшли О. І. Гризодуб, А. Г. Піотровська, Н. П. Хованська і А. Л. Литвиненко. Даною групою був розроблений необхідний комплект документів, який був представлений в МОЗ України. Слід зазначити винятково доброзичливу, конструктивну і творчу обстановку, що панувала в МОЗ при обговоренні шляхів створення національної системи реєстрації ЛЗ в Україні. З боку тогочасного Міністра охорони здоров'я Ю. П. Спіженка і особливо його заступника В. І. Мальцева була надана всіляка підтримка.

19 березня 1992 р. наказом № 50 МОЗ України на базі ДНЦЛЗ був створений Фармакопейний комітет (ФК) при МОЗ України. Головою його призначили директора ДНЦЛЗ В. П. Георгієвського, який швидко сформував команду: заступник директора

по науці – О. І. Гризодуб (з 2005 р. – Д. А. Леонт'єв), заступник директора з економіки – З. С. Рудик, вчений секретар – А. Г. Піотровська (з 2007 р. – Є. К. Товмасян), завідувач лабораторією фармакопейного аналіза – Н. П. Хованська (з 2004 р. – Зінченко О. А.).

За час свого існування ФК, не змінюючи своїх функцій, кілька разів змінював назву і підпорядкування. В даний час це Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (Фармакопейний центр – ФЦ) в структурі Державної служби України з лікарських засобів.

У роботі Фармакопейного комітету (центру) можна виділити три основні етапи:

1. Початковий етап (1992–1993 рр.) – робота в рамках концепції стандартизації ЛЗ колишнього СРСР.

2. Формування національної концепції стандартизації ЛЗ (1993–1998 рр.).

3. Створення Державної Фармакопеї України та інтеграція в Європу (з 1998 р.).

Для кожного етапу характерні свої завдання і способи їх вирішення.

Робота в рамках концепції стандартизації ЛЗ колишнього СРСР (1992–1993 рр.)

Після розпаду СРСР практично всі реєструючі і центральні контролюючі структури залишилися в Росії. В Україні була відсутня система експертизи та затвердження аналітичної нормативної документації (АНД), не було інституту державного контролю, і тому був відсутній державний контроль ЛЗ. Тому основними завданнями ФК на цьому етапі були такі. Створення національного органу, що проводить експертизу і затвердження АНД в традиціях СРСР, тобто відтворення, в умовах незалежної України, системи стандартизації колишнього СРСР. Це був виправданий крок, оскільки на той момент вся фармацевтична промисловість України була державною і замкнутою на себе. Створення в Україні системи державного контролю лікарських засобів.

Накопичення досвіду для формування національної концепції стандартизації ЛЗ.

Створення вітчизняної системи експертизи та затвердження АНД. В СРСР було лише два дозвільних документа, які затверджувала держава – це АНД, роль якої відігравала фармакопейна або тимчасова фармакопейна стаття, і інструкція по застосуванню. Фактично, всі вимоги до якості ЛЗ концентрувалися в АНД, роль якої тому була надзвичайно велика.

За короткий час Фармакопейний комітет під керівництвом В. П. Георгієвського, що мав 20-річний досвід роботи в ФК СРСР, налагодив систематичну експертизу та затвердження АНД, що дало змогу відновити контроль над її рівнем і не допустити зниження вимог до якості ЛЗ. Роботу експертних комісій курирував заступник по науці О. І. Гризодуб, а весь документообіг здійснював Секретаріат Фармакопейного комітету під керівництвом Вченого секретаря А. Г. Піотровської. При цьому широко використовувався величезний досвід ДНЦЛЗ в експертизі АНД та технологічних регламентів в рамках колишнього СРСР.

Перше засідання спеціалізованої експертної комісії Фармакопейного комітету відбулося 15 травня 1992 р. (голова – О. І. Гризодуб, секретар – Н. О. Крупа). Перший затверджений нормативний документ – дозвіл ВАТ «Фармацевтична фірма» «Здоров'я» на тимчасовий випуск таблеток Силібор, 0.04 г і Сенадексин зі зміненою упаковкою. Ці документи можна вважати початком створення вітчизняної системи АНД в Україні.

Створення державного контролю якості лікарських засобів. В Україні на той момент не було Державної інспекції, був відсутній ДНДІСКЛЗ (Державний науково-

дослідний інститут стандартизації і контролю лікарських засобів), що залишився в Росії, і не було жодної уповноваженої лабораторії. Це не давало можливості здійснювати попередній і наступний контроль ЛЗ (без якого вони не могли бути випущені на ринок).

Враховуючи труднощі створення Державної інспекції України та великий потенціал ДНЦЛЗ в галузі стандартизації ЛЗ, директор ФК В. П. Георгієвський запропонував (і ця пропозиція знайшла підтримку у МОЗ) тимчасово покласти на ФК всі функції ДНДСКЛЗ, в тому числі й здійснення попереднього державного контролю ЛЗ.

При ФК стараннями Н. П. Хованської, а потім О. А. Зінченко, на базі відділу стандартизації та метрології ДНЦЛЗ, галузевого відділу Мінмедпрома СРСР, була створена перша і найбільша в Україні Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів – Лабораторія фармакопейного аналізу, яка досить довго була єдиною державною лабораторією в Україні. На основі її створення ФК вже 26 травня 1992 видав Слов'янському солевиворочному комбінату дозвіл на перший промисловий випуск субстанції та таблеток Натрію хлориду. Цей день (26 травня 1992 р.) можна вважати днем народження державного контролю ЛЗ в незалежній Україні.

Робота ФК по здійсненню попереднього державного контролю в цей перехідний період дала змогу зберегти контроль держави над якістю ЛЗ і виграти час для створення і становлення Державної інспекції та інших уповноважених лабораторій, яким ФК поступово передав функції попереднього державного контролю.

На цьому етапі робота ФК здійснювалась у руслі радянської системи стандартизації ЛЗ, найвизначнішими представниками якої були М. Д. Машковський, А. М. Обоймакова, О. П. Арзамасцев, М. Г. Федоров, В. П. Георгієвський, В. Л. Багірова, К. С. Шаназаров та інші. Накопичений при цьому досвід співробітників галузевих відділів ДНЦЛЗ уможливив початок формування української національної системи стандартизації ЛЗ, створення якої стало необхідним у зв'язку з масовою приватизацією фармацевтичних підприємств України.

Формування концепції стандартизації лікарських засобів в Україні

Для розроблення національної системи стандартизації ЛЗ в Україні ФК мав добрі стартові можливості. Він опирався на ВПНХТЛС (ДНЦЛЗ) – найбільший в колишньому СРСР галузевий інститут по готовим ЛЗ, що мав потужні кадри технологів, аналітиків, стандартизаторів і фармакологів та відповідні архіви аналітичної та технологічної нормативної документації. Це дало змогу комплексно вирішувати поставлену проблему.

Враховуючи нерозвиненість ринкових відносин на початковому етапі незалежності України, підприємства неможливо було відразу перевести на систему реєстраційних досє, як це прийнято в розвинених фармацевтичних країнах. Вітчизняні фармацевтична промисловість була закритою – вона замикалася на країнах колишнього СРСР. Необхідно було створювати відкриту фармацевтичну промисловість, інтегровану у світовий фармацевтичний ринок.

Тому створення національної системи стандартизації ЛЗ йшло паралельно зі створенням і становленням вітчизняної фармацевтичної промисловості, яка виконувалась ФК в тісній взаємодії з ДНЦЛЗ, Фармакологічним комітетом, Укрмедбіопромом та Держінспекцією. Можна виділити кілька етапів.

Узгодження регламенту виробництва. Для створення реєстраційного дос'є необхідно було, перш за все, створити реєстраційну технологічну документацію. Для цього необхідно було погоджувати АНД та здійснення попереднього державного контролю з наявністю регламенту виробництва. Вже з 1 квітня 1993 р., відповідно до розроблених співробітниками ДНЦЛЗ і ФК під керівництвом В. П. Георгієвського згідно з планом Укрмедбіопроба затвердженими ОСТами 42У-1-92 та 42У-2-92, вперше в країнах СНД твердження АНД та виконання попереднього державного контролю здійснювалось тільки за наявності погодженого з Головною організацією по стандартизації (ДНЦЛЗ) регламенту виробництва. Зараз важко навіть уявити, скільки сил коштувало ФК витримати той шквал невдоволення, який навалився на нього з боку підприємств. Сьогодні навряд чи у когось виникають сумніви в необхідності даної міри.

Узгодження регламентів уможливило в той час наведення порядку в технологічній документації, що створило передумови для систематичного підвищення вимог до умов виробництва, наступний перехід на вимоги GMP і підвищення якості українських препаратів.

Концепція контролю якості імпортованих субстанцій. Друга найважливіша проблема, без якої неможливо забезпечити якість ЛЗ – це проблема стандартизації зарубіжних субстанцій. В СРСР переважна більшість субстанцій вироблялися в Росії. Тому, щоб не зупинити виробництво, заводи почали ввозити в Україну субстанції зі всього світу, і якість їх була нерідко вельми сумнівною. Справа ускладнювалася тим, що, як правило, продавець не мав уявлень про технологію виробництва субстанцій і профілю домішок, тому незрозуміло було, які домішки вони містять і як їх контролювати і регламентувати. Крім того, деякі субстанції визначених виробників були просто не дозволені до медичного застосування в Україні. Необхідно було знайти якийсь вихід. Враховуючи незацікавленість на той момент зарубіжних виробників субстанцій в українському ринку, неможливо було змусити їх здійснювати реєстрацію субстанцій в Україні.

Був знайдений компроміс. Вже 3 грудня 1992 р. ФК на основі дослідження якості субстанції АТФ натрієвої солі японської фірми «Proiskra», закупленої фірмою «Лекхім», видав Одеському підприємству по виробництву бактерійних препаратів дозвіл на використання даної субстанції для виготовлення розчинів АТФ для ін'єкцій. Тому 3 грудня 1992 р. можна вважати днем початку широкого використання імпортованих субстанцій підприємствами України.

Співробітниками ФК і ДНЦЛЗ (керівник розробки В. П. Георгієвський) спільно з Держінспекцією була підготовлена і вже 4 лютого 1993 р. вперше в СНД затверджена Мінздравом «Тимчасова інструкція про порядок контролю якості імпортованих лікарських засобів (субстанцій), які використовуються при виготовленні лікарських засобів, дозволених до використання в Україні». Згідно з цією тимчасовою Інструкцією, кожна серія незареєстрованої в Україні субстанції повинна була пройти контроль у Лабораторії фармакопейного аналізу (інших акредитованих лабораторій ще просто не існувало) і отримати дозвіл Фармакопейного комітету на використання для виготовлення лікарських засобів. У цьому випадку ФК брав на себе відповідальність за можливість використання такої незареєстрованої субстанції. На той момент Тимчасова інструкція дала можливість відкрити український ринок для імпортованих субстанцій і підготувати ґрунт для масового розроблення препаратів-дженериків. Згодом, по мірі створення реєстраційних дос'є та розроблення Державної Фармакопеї України

(ДФУ), якість субстанцій стала регламентуватися відповідними специфікаціями, вимоги до яких визначаються монографіями ДФУ.

Затвердження АНД на конкретного виробника ЛЗ. Третім найважливішим кроком по переходу на реєстраційні досьє було рішення ФК про перехід на затвердження фармакопейних статей на конкретного виробника. 23 травня 1995 р., вперше в СНД, ВАТ «Фармацевтична фірма «Здоров'я» була затверджена перша така фармакопейна стаття – ВФС 42У-7-100-95 на «Емульсію бензилбензоату 20%». Спільно з узгодженим регламентом та медико-біологічного документацією, вперше в Україні було створено реєстраційне досьє виробника. Так в Україні з'явилися різні АНД на один і той же препарат, у підприємств з'явилася можливість здійснювати самостійну політику (в тому числі, і експортну) в області якості своїх препаратів, а їх реєстраційні досьє стали комерційною таємницею (як і в усіх розвинених країнах).

Розробка препаратів-дженериків в Україні. В СРСР було відсутнє виробництво найважливіших препаратів-дженериків – лікарських засобів, на які закінчився термін патентного захисту. Головною причиною цього була виключно довга процедура їх розроблення та впровадження – 10–15 років. Відкриття вітчизняного ринку для імпорتنих субстанцій створило передумови для масового розроблення і виробництва дженериків в Україні. Необхідно було розробити процедуру, що забезпечує прискорене розроблення дженериків без погіршення їх якості. Така процедура була розроблена В. П. Георгієвським, О. І. Гризодубом, А. Г. Піотровською і Н. П. Хованською, що дало можливість ФК, спільно з Фармакологічним комітетом і Держінспекцією, розробити і затвердити положення про річну реєстрацію вітчизняних препаратів-дженериків, що розробили знову в незалежній Україні («Вимоги щодо застосування наказу МОЗ України від 18. 08. 95 р. за № 152 «Про затвердження Порядку видачі дозволу на використання і впровадження у виробництво лікарських засобів щодо тимчасової реєстрації вітчизняних лікарських засобів (пункт 2-п 4, 5, 8, 10, 11, 12, 14)»). Дане Положення мало величезний вплив на розвиток нашої фармацевтичної промисловості, оскільки дозволило в 5–10 разів скоротити терміни розроблення препаратів-дженериків.

На основі цього Положення, під керівництвом директора ФК-ДНЦЛЗ В. П. Георгієвського, в Держкоммедбіопромі була розроблена державна програма створення препаратів-дженериків в Україні, затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 08.10.1992 р. № 573. Це дало можливість менш ніж за 2 роки розробити (в основному, ДНЦЛЗ) близько 100 нових препаратів-дженериків та наситити недорогими сучасними ЛЗ вітчизняний ринок і рішуче оновити номенклатуру наших заводів, наблизивши її до потреб ринку. Надалі виробництво дженериків було поставлено на потік, що в значній мірі визначає обличчя і сучасної вітчизняної фармацевтичної промисловості, а тоді сприяло її відродженню.

Перераховані 4 найважливіших рішення ФК сформували концепцію стандартизації ЛЗ в Україні, що враховує її національні особливості. Вони дали змогу істотно підвищити якість вітчизняних ЛЗ та зробити їх конкурентоспроможними на ринках ближнього зарубіжжя.

Створення вітчизняної школи фармацевтичного аналізу

Паралельно з розвитком концепції національної системи стандартизації, ФК здійснював корінне підвищення якості АНД з метою наближення їх до європейського

рівня (де широко застосовують хроматографічні, фізико-хімічні методи) і підготовки введення ДФУ, гармонізованою з Європейською Фармакопеею (ЄФ). У нові АНД масово запроваджували газову (ГХ) та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), не кажучи вже про тонкошарову, та інші сучасні методи аналізу, які недостатньо застосовували в СРСР для контролю якості ЛЗ.

Введення в АНД хроматографічних методів аналізу потребувало відповідної наукової бази, яка була розроблена співробітниками ФК-ДНЦЛЗ під керівництвом В. П. Георгієвського і О. І. Гризодуба та забезпечила вирішення практичних завдань. На початковому етапі створення національної системи стандартизації ЛЗ фактично всі хроматографічні методики аналізу, які вводили в АНД, були розроблені співробітниками ФК-ДНЦЛЗ.

Широке ввезення в Україну імпорتنих субстанцій і масове розроблення препаратів-джереників потребувало надійного контролю в субстанціях залишкових розчинників. Тому вже в середині 1996 р. (за 5 років до введення в дію ДФУ), вперше в СНД, ФК (автори – О. І. Гризодуб і О. А. Зінченко) розробив і ввів в дію загальну статтю майбутньої ДФУ «Залишкові кількості органічних розчинників», яка регламентувала зміст 26 залишкових органічних розчинників в субстанціях. Слід зазначити, що жодна фармакопея світу на той момент не регламентувала і не контролювала такий великий набір органічних розчинників. Тривалий час майже всі ГХ-методи контролю органічних розчинників, що вводилися в АНД підприємств, розробляли в ФК під керівництвом О. А. Зінченко. Враховуючи масштаби ввезення в Україну імпорتنих субстанцій з невідомим профілем домішок, значення даної загальної статті (яка потім практично без змін увійшла в перший том ДФУ) в забезпеченні якості ЛЗ важко переоцінити.

Тільки за період 1992–1997 рр. під керівництвом В. П. Георгієвського співробітниками ФК – О. І. Гризодубом, М. Г. Левіним, Н. П. Хованською, А. Г. Піотровською, О. А. Зінченко, Д. А. Леонтьєвим, А. Ю. Куліковим було опубліковано понад 50 наукових праць з хроматографії. Значні теоретичні дослідження і важливі практичні результати створили в ФК-ДНЦЛЗ школу фізико-хімічного та хроматографічного аналізу, яка займає провідні позиції в Україні. Слід також зазначити, що в ЛФА створена найсильніша в Україні школа мікробіологічного контролю ЛЗ під керівництвом А. І. Кобзар і К. Г. Жемерова.

Колектив лабораторії фармацевтичного аналізу здійснив великі наукові дослідження і є, фактично, монополістом в Україні у використанні бактеріальних ендотоксинів (Л. О. Чайка, О. М. Гомон і Ю. В. Меркулова).

Величезна кількість наукових робіт з контролю якості, технології і стандартизації ЛЗ уможливила створення при ФК-ДНЦЛЗ наукового журналу «ФАРМАКОМ» (головний редактор – В. П. Георгієвський) та наукової спеціальності по захисту кандидатських і докторських дисертацій 15.00.03 – Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів, по якій було захищено більше 150 докторських і кандидатських дисертацій співробітниками науково-дослідних інститутів, вищих навчальних закладів та підприємств України, Росії, Азербайджану, Білорусії та Литви.

Заслуги аналітичної школи ФК-ДНЦЛЗ під керівництвом В. П. Георгієвського були настільки значущими, що його обрали першим член-кореспондентом НАН України за спеціальністю «Аналітична хімія».

Короткі підсумки роботи ФК перед розробкою ДФУ

Оскільки розроблення ДФУ відкривало зовсім новий етап в роботі ФК, то доцільно навести короткі підсумки його роботи:

- проведено 215 засідань спеціалізованих експертних комісій ФК;
- розглянуто близько 2 800 документів (з них 765 іноземних);
- затверджено 405 нових фармакопейних статей;
- переглянуто 220 діючих фармакопейних статей;
- затверджено 645 змін і дозволів до діючих АНД;
- продовжено дію 1 045 АНД;
- видано 312 висновків про відповідність технології;
- затверджено 748 АНД на іноземні препарати;
- досліджено якість 469 серій імпортованих субстанцій, з яких видано дозвіл на використання 417 серій, а 52 забраковані.

Продовження в наступному номері.

Надійшла до редакції 24.09.2012.