



Л.И. Шишова ✉ 
А.В. Яруткин 
В Л. Багирова 

Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстемпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шишова Лидия Ивановна; Shishova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Организация надлежащего изготовления лекарственных препаратов в аптечных организациях в настоящее время рассматривается как одна из приоритетных задач отечественного здравоохранения. Применяемые пациентами экстемпоральные лекарственные препараты (ЭЛП) должны быть качественными, эффективными и безопасными. Установление единых научно обоснованных фармакопейных требований к качеству лекарственных средств, в том числе изготавливаемых в аптечных организациях, является актуальным вопросом стандартизации.

ЦЕЛЬ. На основании анализа международного опыта определить направления совершенствования подходов Государственной фармакопеи Российской Федерации к стандартизации качества лекарственных препаратов аптечного изготовления.

ОБСУЖДЕНИЕ. Рассмотрены общие и отличительные признаки экстемпоральных (не подлежащих регистрации) и готовых лекарственных препаратов. Проведен анализ требований и рекомендаций регуляторных и фармакопейных органов России, Республики Беларусь, стран Европейского союза, Великобритании, США, Канады к аптечному изготовлению лекарственных препаратов и обеспечению их качества. Отмечено, что в Фармакопею США включены около 150 частных монографий на нестерильные ЭЛП конкретного состава и более 20 частных монографий на стерильные ЭЛП. Согласно Европейской фармакопее изготовление ЭЛП должно быть организовано в рамках системы обеспечения качества аптечной организации после соответствующей оценки уровня риска. В Республике Беларусь изготовление ЭЛП осуществляется в соответствии с правилами Надлежащей аптечной практики и фармакопейными требованиями, включающими описание методов экспресс-анализа ЭЛП.

ВЫВОДЫ. Перспективными направлениями развития требований к качеству лекарственных препаратов аптечного изготовления являются: определение подходов к экспресс-анализу препаратов; разработка фармакопейных статей на фармацевтические субстанции для изготовления ЭЛП с дополнительным подразделом в разделе «Идентификация», содержащим доступные для аптечных организаций методики; разработка фармакопейных статей на часто встречающиеся прописи ЭЛП.

Ключевые слова: общие фармакопейные статьи; фармакопейные статьи; экстемпоральные лекарственные препараты; аптечное изготовление; лекарственные препараты аптечного изготовления; обеспечение качества лекарственных средств; контроль качества лекарственных средств; регуляторные исследования

Для цитирования: Шишова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстермпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):386–399. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lidiya I. Shishova 
Aleksei V. Yartukin 
Valeria L. Bagirova 

Current and Future Pharmacopoeial Requirements for the Quality of Extemporaneous Medicinal Products: A Review of Regulatory Standards

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Lidiya I. Shishova;** Shishova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The organisation of extemporaneous compounding in pharmacies is currently considered to be a priority for the national healthcare system. Extemporaneous medicinal products used by patients should meet high quality, safety, and efficacy standards. Provision of consistent and science-based requirements for the quality of medicines, particularly those compounded in pharmacies, is a key area of concern for standardisation.

AIM. This study aimed to analyse international experience and determine areas for the improvement of standardisation approaches of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation to the quality of medicinal products compounded in pharmacies.

DISCUSSION. The study investigated the common and distinctive properties of extemporaneous preparations compounded in pharmacies (exempt from marketing authorisation) and medicinal products manufactured by pharmaceutical companies. The authors analysed the requirements and recommendations for compounding and quality assurance of extemporaneous medicinal products provided by the regulatory and pharmacopoeial authorities of the Russian Federation, the Republic of Belarus, the European Union, the United Kingdom, the USA, and Canada. The United States Pharmacopoeia includes circa 150 individual monographs for non-sterile compounded drug products with particular compositions and over 20 individual monographs for sterile compounded drug products. The European Pharmacopoeia requires that extemporaneous preparation should be organised within the quality assurance framework of a pharmacy after a proper risk assessment. In the Republic of Belarus, extemporaneous medicinal products are compounded in line with the requirements of the Good Compounding Practices and the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, which provide rapid testing procedures for extemporaneous medicinal products.

CONCLUSIONS. The study identified the following areas for the development of requirements for the quality of medicinal products compounded in pharmacies: the determination of rapid testing approaches; the development of pharmacopoeial monographs for active pharmaceutical substances used in extemporaneous compounding, with the Identification section supplemented with an additional subsection on pharmacy-specific analytical procedures; and the development of pharmacopoeial monographs for frequently used compounding formulae.

Keywords: general chapters; general monographs; individual monographs; extemporaneous preparations; extemporaneous medicinal products; compounded drug products; pharmacy compounding; quality assurance; quality control; regulatory studies

For citation: Shishova L.I., Yarutkin A.V., Bagirova V.L. Current and future pharmacopoeial requirements for the quality of extemporaneous medicinal products: A review of regulatory standards. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):386–399. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-386-399>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Применение лекарственных препаратов аптечного изготовления / экстермпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП) призвано способствовать решению отдельных вопросов лекарственного обеспечения населения, в том числе:

- обеспечению пациентов и медицинских организаций лекарственными препаратами (ЛП), которые не выпускаются фармацевтической промышленностью, что позволит удовлетворить потребность в ЛП подходящих дозировок и лекарственных форм, предназначенных для применения в педиатрической, гериатрической, дерматологической, онкологической практике [1–3];
- созданию возможности подбора для конкретного пациента ЛП индивидуального состава и дозировки в удобной для применения лекарственной форме, исключив при этом из состава ЛП вспомогательные вещества, которые пациент не переносит или которые ему не рекомендуются, например из-за возраста [4].

В России с расширением номенклатуры ЛП промышленного производства / готовых лекарственных препаратов (ГЛП) значительно сократилось количество производственных аптек, изготавливающих ЭЛП. В настоящее время в связи с переходом на персонализированную медицину, решить задачи которой может именно аптечное изготовление, значительное внимание к ЭЛП уделяется со стороны Правительства Российской Федерации, Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации¹, Министерства здравоохранения Российской Федерации [5–7]. Возрождение отрасли изготовления ЛП в аптечных организациях России рассматривается как одна из актуальных социальных задач отечественного здравоохранения².

Цель работы — на основании анализа международного опыта определить направления совершенствования подходов Государственной фармакопеи Российской Федерации к стандар-

тизации качества лекарственных препаратов аптечного изготовления.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Краткая характеристика экстермпоральных лекарственных препаратов

Под ЭЛП понимают ЛП, изготавливаемые и отпускаемые *ex tempore* (тотчас, по мере необходимости, по мере необходимости) аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления ЛП, по рецептам для конкретного пациента или по требованиям медицинских организаций³.

К ЭЛП также относят заранее изготовленные аптечной организацией ЛП в виде внутриаптечной заготовки по часто встречающимся прописям. Такие ЛП хранят в течение установленного срока годности и отпускают из аптеки непосредственно по мере получения рецептов или требований без выполнения каких-либо дополнительных технологических операций.

ЭЛП не подлежат государственной регистрации, в отличие от ГЛП⁴, но характеризуются аналогичными с ГЛП признаками. ЭЛП, как и ГЛП, содержат одно или несколько действующих веществ и, как правило, могут содержать одно или несколько вспомогательных веществ или основу, представляющую собой носитель для действующего вещества/веществ, состоящую из одного или нескольких вспомогательных веществ. В ряде случаев ЛП могут изготавливаться без использования вспомогательных веществ, что особенно характерно именно для ЭЛП.

При изготовлении ЭЛП применяют фармацевтические субстанции, обладающие различной фармакологической активностью, и ЛП. Наряду с ЭЛП синтетического, минерального или природного происхождения распространение получили гомеопатические и радиофармацевтические ЭЛП. Изготовление ЭЛП также осуществляется из лекарственного растительного

¹ <https://gxpnews.net/2022/11/ajrat-farahov-moya-zadacha-vernut-proizvodstvennym-aptekam-ih-dostojnoe-mesto>

² <https://minzdrav.gov.ru/news/2023/08/28/20472-minzdrav-utverdil-obschie-farmakopeynye-stati-ustanavlivayushchie-trebovaniya-k-kachestvu-lekarstv>

³ ОФС.1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». П. 5.1, ст. 13.

сырья или лекарственных препаратов растительного происхождения.

Обеспечение качества экстемпоральных лекарственных препаратов согласно требованиям Фармакопеи США, Европейской и Британской фармакопей

Обеспечение качества ЛП включает в себя реализацию мер, направленных на достижение заданных требований на всех этапах обращения ЛП. Обеспечение качества ЭЛП зависит от уровня регулирования деятельности на фармацевтическом рынке того или иного государства или региона, включая лицензирование деятельности аптек по изготовлению ЭЛП, утверждение правил изготовления, контроля качества, исследования стабильности, хранения, маркировки, отпуска и других этапов жизненного цикла ЭЛП.

В документах США, Канады и некоторых других стран для ЭЛП используется термин «компаундинг» (compounding), сопоставимый в России и других государствах — членах ЕАЭС с понятием «изготовление». В Фармакопее США (USP) термину «compounding» для нестерильных ЛП дано следующее определение: «Процесс комбинирования, смешивания, разбавления, объединения, восстановления, отличный от того, который указан на этикетке производителя, или иное изменение лекарственного препарата или нерасфасованной фармацевтической субстанции для создания нестерильного препарата»⁵.

Основными законодательными документами, регламентирующими деятельность по изготовлению ЭЛП и обеспечению качества «компаундирования» ЭЛП, в США являются нормативно-правовые акты и руководства, издаваемые Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA).

Разработку руководящих документов для аптечных организаций Канады осуществляет Национальная ассоциация регулирую-

ющих органов фармации (National Association of Pharmacy Regulatory Authorities, NAPRA). Оценку деятельности сотрудников аптечных организаций, осуществляющих изготовление ЛП, контроль качества и безопасности изготовленных ЛП, проводят на основании типовых стандартов аптечного изготовления: безопасных стерильных ЛП⁶, опасных стерильных ЛП⁷, нестерильных ЛП⁸. Многие положения документов NAPRA, характеризующих ЭЛП, аналогичны фармакопейным требованиям по изготовлению, обеспечению качества, контролю качества ЭЛП, изложенным в общих и частных монографиях USP.

В общих монографиях USP приведены характеристики соответствующих групп ЛП и указаны требования к персоналу, помещениям и оборудованию, санитарно-гигиеническому режиму, документации, правилам изготовления, контролю качества, обеспечению качества, установлению сроков использования, маркировке, выполнению которых необходимо в процессе изготовления нестерильных, стерильных и радиофармацевтических ЛП⁹.

В соответствии с USP обеспечение качества ЭЛП — это система процедур, действий и контроля, обеспечивающая постоянное соответствие процесса компаундирования стандартам качества. Обеспечение качества неразрывно связано с контролем качества, который включает отбор проб, тестирование и документирование результатов, в совокупности обеспечивающих соблюдение спецификаций до выпуска нестерильного, стерильного или радиофармацевтического ЛП. Должны быть официально установлены и задокументированы программы обеспечения качества и контроля качества, гарантирующие, что все аспекты подготовки ЛП выполняются в соответствии с требованиями соответствующих монографий, законов и правил.

Безопасность, качество и эффективность ЭЛП зависят от правильно составленной прописи ЛП

⁵ General chapters (795) Pharmaceutical compounding — non-sterile preparations. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99595_06_01

⁶ National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of non-hazardous sterile preparations. Ottawa, ON: NAPRA; 2015. <http://napra.ca/general-practice-resources/model-standards-pharmacy-compounding-non-hazardous-sterile-preparations>

⁷ National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of hazardous sterile preparations. Ottawa, ON: NAPRA; 2016. <http://napra.ca/general-practice-resources/model-standards-pharmacy-compounding-hazardous-sterile-preparations>

⁸ National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model standards for pharmacy compounding of hazardous non-sterile preparations. Ottawa, ON: NAPRA; 2016 <http://napra.ca/general-practice-resources/model-standards-pharmacy-compounding-hazardous-non-sterile-preparations>

⁹ General chapters (797) Pharmaceutical compounding — sterile preparations. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99925_08_01

General chapters (825) Radiopharmaceuticals — preparation, compounding, dispensing and repackaging. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNF_M11915_05_01

(рецептуры), используемых ингредиентов, необходимых расчетов, точных измерений, оборудования и процедур¹⁰.

В USP включены монографии на ЭЛП конкретного состава, в том числе около 150 частных монографий на нестерильные ЭЛП и более 20 частных монографий на стерильные ЭЛП. Монографии на нестерильные ЭЛП представлены тремя составами жидких основ-носителей, предназначенных для последующего изготовления растворов для приема внутрь или суспензий для приема внутрь; несколькими составами ЭЛП в виде сиропов, суппозитория, мягких лекарственных форм, а также большим перечнем составов суспензий и растворов для приема внутрь, изготавливаемых, как правило, из ГЛП, выпущенных в виде таблеток, капсул, эмульсий для парентерального применения и предназначенных для последующего растворения или диспергирования в жидкой среде основы-носителя фармакопейного качества. Монографии на стерильные компаундированные ЛП охватывают растворы для парентерального применения, офтальмологического применения и растворы для орошения.

Структура частных монографий на ЭЛП состоит, как правило, из следующих разделов: наименование, определение, состав (если необходимо, указывают наименование производителя используемого ГЛП), пошаговая технология изготовления, тестирование (включающее количественное определение действующих веществ с использованием, как правило, физико-химических методов анализа, наиболее часто — метода высокоэффективной жидкостной хроматографии), определение pH, упаковка и хранение, срок годности для применения (beyond use date, BUD), маркировка.

Согласно USP для каждого ЭЛП должен быть указан BUD (на русский язык может быть переведено как «срок годности для применения», или «срок использования», или «дата истечения срока использования» и др.) — это дата или час и дата, после которой изготовленный ЛП запрещается использовать, хранить или транспортировать, его следует утилизировать. BUD определяют по дате или времени изготовления ЭЛП и рассчитывают в часах, сутках или месяцах. Подробная информация об установлении

BUD для нестерильных и стерильных ЭЛП приведена в соответствующих разделах общих монографий.

В странах Европейского союза (ЕС) и Великобритании ЭЛП включены в категорию нелецензированных ЛП. В монографии Европейской фармакопеи (Ph. Eur.) выделены две категории таких ЛП:

- экстенпоральные препараты (extemporaneous preparations) — ЛП, индивидуально изготовленные для конкретного пациента или группы пациентов, отпускаемые после изготовления;
- заранее изготовленные препараты (stock preparations) — ЛП, изготовленные заранее и хранящиеся до получения запроса на отпуск¹¹.

В соответствии с Ph. Eur. при рассмотрении вопроса об изготовлении ЭЛП должна быть проведена оценка уровня риска, определяющего критическое влияние различных аспектов на качество ЛП (например, качество фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, упаковки, особенности процесса изготовления, объем и значимость испытаний, стабильность препарата), а также риска, который ЛП может представлять для определенной группы пациентов. На основании оценки риска лицо, ответственное за изготовление, должно гарантировать, что ЛП на протяжении всего срока годности будет иметь надлежащее качество и соответствовать своему назначению. Условия хранения и срок годности заранее изготовленных препаратов (stock preparations) должны быть обоснованы, например на основе аналитических данных или профессионального суждения, с указанием ссылок на источники литературы.

Таким образом, согласно Ph. Eur., изготовление ЭЛП должно осуществляться в рамках соответствующей системы обеспечения качества, с учетом установленного уровня риска. При изготовлении нестерильных ЭЛП должны быть приняты меры по обеспечению их микробиологической чистоты. Стерильные ЭЛП должны быть произведены с использованием материалов и методов, разработанных для обеспечения стерильности и предотвращения попадания загрязняющих веществ и роста микроорганизмов. Для контроля

¹⁰ General chapters {1160} Pharmaceutical calculations in pharmacy practice. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNE_M99873_07_01

General chapters {1176} Prescription balances and volumetric apparatus used in compounding. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNE_M99890_02_01

General chapters {1191} Stability considerations in dispensing practice. USP–NF. Rockville, MD; 2023. https://doi.org/10.31003/USPNE_M99910_03_01

¹¹ General monograph 07/2024:2619 Pharmaceutical preparations. European Pharmacopeia 11.5. Strasbourg: EDQN; 2024.

качества ЭЛП рекомендовано использовать тесты по идентификации, определению внешнего вида, чистоты, количественного содержания действующих веществ. В тех случаях, когда нецелесообразно проводить испытания ЭЛП, должны быть применены другие методы, обеспечивающие надлежащее качество ЛП в соответствии с проведенной оценкой риска и локальными руководящими указаниями или требованиями законодательства. Заранее изготовленные препараты (stock preparations) обычно подвергаются испытаниям по большему количеству показателей по сравнению с ЭЛП.

Также в Ph. Eur. описаны подходы к обеспечению и контролю качества гомеопатических и радиофармацевтических ЭЛП. Требования, положения, рекомендации в отношении гомеопатических ЛП, указанные в общих монографиях Ph. Eur., относятся как к гомеопатическим ЭЛП, так и к гомеопатическим ГЛП. В монографии на экстермпоральные радиофармацевтические ЛП (ЭРФП) перечислены документы, регламентирующие изготовление ЭРФП, и указаны необходимые элементы системы качества¹².

Частные монографии на конкретные рецептуры (составы) ЭЛП в Ph. Eur. отсутствуют. Но Европейским комитетом по фармацевтическим препаратам и фармацевтической помощи и Европейской фармакопейной комиссией разработан сайт Европейского педиатрического формуляра (European Paediatric Formulary)¹³, на котором размещены монографии на ЭЛП, изготавливаемые в виде жидких лекарственных форм для приема внутрь для детей. Данный формуляр является общедоступным европейским сборником рецептов ЭЛП, которые в настоящее время описаны в национальных формулярах и которые уже хорошо зарекомендовали себя в странах ЕС. Цель формуляра состоит в том, чтобы предоставить фармацевтам и клиницистам доступ к рецептурам надлежащего качества для применения при изготовлении ЭЛП в случае отсутствия на фармацевтическом рынке зарегистрированных ГЛП необходимой дозировки и лекарственной формы. Формуляр задуман как удобный в использовании, научно обоснованный онлайн-инструмент, обеспечивающий доступ к перечню ЭЛП в лекарственных формах для приема внутрь, подходящих для детей.

В Британской фармакопее (BP) нелицензированные лекарственные средства (unlicensed medicines) определены как «лекарственные

средства (ЛС), приготовленные по просьбе уполномоченного медицинского работника для удовлетворения лекарственных потребностей пациента, не удовлетворяемых существующими зарегистрированными ЛС». Согласно ВР каждое нелицензированное ЛС должно соответствовать требованиям общей монографии на ЛП (Pharmaceutical Preparations), общей монографии на нелицензированные ЛС (Unlicensed Medicines) и частной монографии на нелицензированный ЛП в конкретной лекарственной форме, если такая монография имеется в ВР. Серийное получение нелицензированных ЛС в Великобритании должно осуществляться организациями, имеющими специальную лицензию «Specials». Изготовление и отпуск нелицензированных ЛС, относящихся к категории ЭЛП, может осуществляться в зарегистрированной аптеке, больнице, доме престарелых или медицинском центре фармацевтом или под наблюдением фармацевта на основании рецепта, выданного уполномоченным специалистом в области здравоохранения; при этом изготовление ЭЛП не подразумевает наличия лицензии «Specials».

Определенные элементы информации, указываемые в маркировке нелицензированных ЛС, считаются критически важными для их безопасного использования, например должны располагаться вместе и находиться в одном поле зрения такие элементы маркировки ЛП, как наименование, концентрация, способ применения, дозировка и предупредительные обозначения.

Особое внимание в ВР обращается на обеспечение и контроль стерильности нелицензированных ЛС: все серии нелицензированных ЛС «Specials», получаемых в асептических условиях, должны проходить испытание на стерильность. Если срок годности ЛП менее срока получения результатов испытания по показателю «Стерильность», то испытание будет иметь ретроспективный характер и станет непрерывной гарантией процесса выпуска последующих серий данной продукции. Испытание не должно задерживать выпуск ЛП с коротким сроком годности (менее 90 сут.). Если в асептических условиях был изготовлен индивидуальный ЭЛП для конкретного пациента, т.е. размер серии фактически равен единице, то подразумеваемая серия для этой цели определяется как «все ЛП, приготовленные в течение одного сеанса», понимая под «сеансом» «непрерывный период работы с одними и теми же операторами,

¹² General monograph 5.19 Extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals in compounding. European Pharmacopoeia 11.5. Strasbourg: EDQN; 2024.

¹³ Pharmeuropa PaedForm. <https://paedform.edqm.eu/home>

окружающей средой, оборудованием и материалами».

В ВР включены частные монографии на нелицензированные ЛП обеих категорий. Более 70 монографий устанавливают фармакопейные требования к конкретным составам ЭЛП в различных лекарственных формах. Структура монографий на ЭЛП, позиционируемых как *Extemporaneous preparations*, может включать следующие разделы: определение ЛП; сведения о том, что «применяются следующие формулы и указания»; состав (пропись, формула); особенности технологии; требование о соответствии лекарственной формы ЭЛП общей монографии ВР на лекарственную форму; критерии приемлемости содержания действующих веществ ЛП; методики определения идентификации и количественного содержания действующих веществ ЛП и, если применимо, других показателей качества; особенности хранения и маркировки, если применимо.

В ВР указано, что если ЭЛП изготавливают в относительно небольших количествах для отпуска и использования пациентом в течение короткого времени, то в этом случае при изготовлении ЭЛП не допускается никаких отклонений от приведенного в монографии состава (формулы) и инструкций. Если же по указанной прописи ЭЛП изготавливается в больших количествах с целью хранения до отпуска в течение определенного времени, то отклонение от указанных требований (инструкций) допускается только при условии, что конечный продукт будет соответствовать монографии по составу, по всем требованиям, по сохранению основных характеристик ЛП, изготовленного строго в соответствии с формулой и указаниями фармакопеи. В этом случае, в дополнение к соблюдению всех указаний частной монографии, необходимо убедиться в том, что ЛП сохраняет стабильность (физическую, химическую, микробиологическую, фармакологическую) в течение предполагаемого срока годности. Для поддержания микробиологической чистоты в состав ЛП может быть включен подходящий антимикробный консервант, наименование и концентрация которого должны быть указаны на этикетке¹⁴.

Должны быть определены и указаны на этикетке ЭЛП соответствующие условия хранения и дата (срок годности), после которой ЭЛП не должен использоваться. Если в монографии на ЭЛП срок годности указан как «Freshly prepared», то ЛП должен быть свежеприготовленным и выдан пациенту для использования не позднее 24 ч после изготовления. Если срок годности ЭЛП указан как «Recently prepared», то ухудшение качества ЛП возможно при хранении ЛП при температуре от 15 до 25 °C в течение более 4 недель¹⁵.

Анализ подходов к качеству экстермпоральных лекарственных препаратов в странах Евразийского экономического союза

В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) на основании международных документов качество ЛС определено как «совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, обеспечивающая их соответствие целевому назначению согласно требованиям актов органов Союза»¹⁶.

На территории ЕАЭС особый интерес представляет комплексная система регулирования изготовления, контроля качества и отпуска ЛП в Республике Беларусь (РБ). Аптечное изготовление ЛП в РБ регламентируется законом¹⁷, в соответствии с которым:

- аптечное изготовление ЛП осуществляется в аптеках с использованием фармацевтических субстанций, включенных в Государственный реестр ЛС РБ, а также вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья;
- ЛП изготавливаются в аптеках по рецептам врачей либо требованиям (заявкам) организаций здравоохранения или их структурных подразделений;
- аптечное изготовление ЛП осуществляется в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики¹⁸, а также Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ)¹⁹ на основании лицензии на осуществление фармацевтической деятельности. Требования Надлежащей аптечной практики

¹⁴ British Pharmacopoeia. Vol. II. London; 2022.

¹⁵ Regulating medicines and medical devices. Best practice guidance on the labelling and packaging of medicines. 2012. <https://www.gov.uk/government/publications/best-practice-in-the-labelling-and-packaging-of-medicines>

¹⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁷ Закон Республики Беларусь от 20.07.2006 «Об обращении лекарственных средств». Ст. 22.

¹⁸ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики».

¹⁹ Государственная фармакопея Республики Беларусь. Изд. 2. Т. 1–2. 2012–2016 гг.

представляют собой совокупность правил по аптечному изготовлению, контролю качества, контролю за сроками годности, упаковке и маркировке, условиям хранения, фармацевтическому консультированию и реализации, отпуску ЛП, включая требования к помещению, оборудованию и классификации аптек в зависимости от их категории.

Деятельность, связанную с изготовлением ЛС по рецептам врачей и требованиям, с фасовкой, контролем качества изготовленных ЛС в РБ, могут осуществлять производственные (больничные) аптеки, имеющие необходимый комплекс производственных помещений, включая помещения (зоны) проведения контроля качества ЛС. В производственной (больничной) аптеке должна быть разработана и внедрена система обеспечения качества, направленная на реализацию комплекса мероприятий согласно утвержденному пакету документов, регламентирующему, в том числе, изготовление и контроль качества ЭЛП.

Производственные (больничные) аптеки для обеспечения качественного и своевременного обслуживания населения и организаций здравоохранения РБ организуют также внутриаптечную заготовку и фасовку ЛП часто встречающихся прописей. Перечень ЛП внутриаптечной заготовки и фасовки должен быть согласован с территориальной лабораторией, включенной в перечень испытательных лабораторий, осуществляющих контроль качества ЛС, изготовленных в аптеках, аккредитованных в Национальной системе аккредитации РБ для испытаний ЛС²⁰.

Качество фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, используемых для аптечного изготовления ЛС, должно соответствовать требованиям соответствующей фармакопейной статьи ГФ РБ и (или) нормативного документа по качеству. ЛП, изготовленные по рецептам врачей и не востребованные в течение 5 рабочих дней, изымаются из реализации и уничтожаются в соответствии с законодательством РБ об обращении с отходами. Правилами Надлежащей аптечной практики РБ установлены также требования к маркировке (оформлению), внутриаптечному контролю, упаковке и хранению ЛП, изготовленных в аптеках (больничных аптеках).

Более подробно подходы к обеспечению контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках

РБ, указаны в «Инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках». Для проведения контроля качества используются методы и реактивы, указанные в ГФ РБ. Контроль качества проводится ежедневно провизорами-специалистами аптек в соответствии с их должностными обязанностями, а также испытательными лабораториями²³. В аптеках применяются следующие виды внутриаптечного контроля: письменный, органолептический, физический, химический, микробиологический. Испытательными лабораториями ежеквартально проводится химический и микробиологический контроль. При этом испытательные лаборатории осуществляют отбор из аптек образцов ЛС с составлением соответствующего акта. Результаты контроля, проведенного испытательными лабораториями, оформляются протоколом испытаний, который в трехдневный срок после окончания испытаний направляется юридическому лицу или индивидуальному предпринимателю, а в случае признания ЛС некачественным – в государственное учреждение «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор».

Химический контроль качества ЛС аптечного изготовления заключается в оценке их качества по показателям «Подлинность» и (или) «Примеси» (качественный анализ) и «Количественное содержание» (количественный анализ) с использованием методов, указанных в ГФ РБ. Химический контроль осуществляется провизором-специалистом, а также специалистами испытательных лабораторий. При отсутствии подходящих методов качественного или количественного анализа ЛС применяется метод «изготовление под наблюдением», при котором фармацевтический работник осуществляет изготовление ЛС в присутствии и под наблюдением провизора-специалиста, а затем данное ЛС подвергается иным предусмотренным видам контроля качества²³.

Требования к ЭЛП в ГФ РБ указаны в фармакопейной статье № 6 «Экстемпоральные лекарственные средства (ЭЛС)», согласно которой: «нормы и требования главы № 6 применимы к экстемпоральным лекарственным средствам, т.е. приготовленным в условиях аптек по рецептам врачей либо требованиям учреждений здравоохранения, а также в порядке внутриаптечной заготовки»²¹. В разделе «Приготовление экстемпоральных лекарственных средств» ГФ РБ

²⁰ Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 № 49 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках».

²¹ Государственная фармакопея Республики Беларусь. № 6. Экстемпоральные лекарственные средства. Т. 1. Минск; 2012.

приведена подробная технология изготовления ЭЛС в виде жидких, твердых и мягких лекарственных форм, а также режимы стерилизации для стерильных ЭЛС. Химический контроль качества ЭЛС, который в оценке качества ЭЛС играет основную роль, в соответствии с требованиями ГФ РБ проводят методами экспресс-анализа. Раздел «Экспресс-анализ экстенпоральных лекарственных средств» содержит методики качественного, количественного экспресс-анализа и, если применимо, определение pH для 79 часто встречающихся прописей ЭЛС.

Методы экспресс-анализа ЭЛС, рекомендуемые для выполнения в условиях аптек, отличаются быстротой проведения, простотой используемых методик, требуют минимального количества испытуемого образца и реактивов. В ГФ РБ приведены методики экспресс-анализа в основном однокомпонентных, реже — двух- и многокомпонентных ЭЛС. Структура методик экспресс-анализа состоит из разделов: состав, описание (свойства), подлинность (идентификация), количественное определение. Для подтверждения подлинности (идентификации) используют в основном качественные реакции, для количественного определения — титриметрические методы анализа и рефрактометрический метод. ЭЛС должны выдерживать требования, указанные в соответствующих таблицах норм допустимых отклонений в разделе «Оценка качества экстенпоральных лекарственных средств». В настоящее время подготовлена новая редакция рассматриваемой фармакопейной статьи с ее новым наименованием «№ 6. Экстенпоральные лекарственные препараты», соответствующие изменения внесены в терминологию.

Требования ГФ РБ наряду с правилами Надлежащей аптечной практики позволяют обеспечить надлежащий уровень стандартизации ЭЛП в РБ. На основании этого опыта представляются целесообразными разработка отечественной надлежащей практики аптечного изготовления лекарственных препаратов, а также включение в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) методов экспресс-анализа ЭЛП.

Анализ требований к качеству экстенпоральных лекарственных препаратов в России

В Российской Федерации при отсутствии единого федерального перечня/реестра прописей и при различной оснащенности аптечных организаций оборудованием одним из перспективных направлений развития отечественной фармакопеи по вопросам стандартизации качества изготавливаемых ЛП является разработка фармакопейных статей на конкретные прописи ЭЛП, в первую очередь на наиболее часто встречающиеся прописи. При этом структуру фармакопейных статей на прописи ЭЛП представляется целесообразным приблизить к структуре монографий на ЭЛП зарубежных фармакопей для гармонизации с международными требованиями. Для составления перечня показателей качества и выбора методов контроля качества перспективным представляется подход Ph.Eur., частные монографии которой включают два набора методов идентификации. Первый используется по умолчанию во всех случаях, в том числе производителями ЛС, второй предназначен только для применения в условиях аптек для контроля ЭЛП.

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ФЗ-61) качеством ЛС является соответствие ЛС требованиям фармакопейной статьи либо, в случае ее отсутствия, нормативной документации или нормативного документа. ФЗ-61 устанавливает приоритет государственного регулирования безопасности, качества и эффективности ЛС при их обращении. Согласно ФЗ-61 к ЛС в России относят фармацевтические субстанции и ЛП²². Уполномоченными федеральными органами исполнительной власти утверждены правила изготовления и отпуска ЛП для медицинского²³ и ветеринарного применения²⁴.

Обеспечение качества ЭЛП в соответствии с Приказом Минздрава России от 22.05.2023 № 249н (Приказ 249н)²⁵ определяется как комплекс мероприятий по внедрению в аптечной организации системы менеджмента качества (управления качеством), согласованной

²² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ст. 4.

²³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (введен с 01.09.2023 взамен Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2015 № 751н).

²⁴ Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 10.04.2023 № 353 «Об утверждении Правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для ветеринарного применения ветеринарными аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

²⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», раздел «Система качества изготовления лекарственных препаратов».

с Правилами надлежащей аптечной практики²⁶. Однако в России Правила надлежащей аптечной практики регламентируют только осуществление розничной торговли аптечными организациями, но, в отличие от аналогичных правил РБ, не касаются деятельности аптек по изготовлению ЛП.

Для организации системы качества изготовления ЛП аптечной организации ее руководителем должны быть утверждены документы по основной деятельности (приказы, распоряжения), по выполнению производственных операций (стандартные операционные процедуры, СОП), по контролю качества ЛП (документы в области контроля качества). Такие документы должны содержать требования и методы определения качества изготовленного ЛП, учитывая, что качество определяется его соответствием требованиям общей фармакопейной статьи (ОФС) и фармакопейной статьи (ФС) либо в случае их отсутствия – требованиям документа в области контроля качества.

Приказом 249н установлены требования к изготовлению ЛП из фармацевтических субстанций и из ГЛП, гомеопатических ЛП, а также определен порядок изготовления радиофармацевтических ЛП и введены требования к контролю качества, срокам годности, правилам отпуска и маркировке ЭЛП. Дополнительные нормативы, используемые в процессе аптечного изготовления ЛП (коэффициенты увеличения объема ЛС, значения плотности жидкостей, размеры аптечных ступок, стабилизаторы для эмульсий и суспензий, режимы стерилизации и сроки годности ЛП, включая гомеопатические и др.) и в ходе внутриаптечного контроля качества ЛП (допустимые отклонения при физическом и химическом контроле), в настоящее время утверждены и внесены в ГФ РФ XV изд.²⁷ Фармакопейные требования к качеству ЛС, находящихся в обращении на отечественном фармацевтическом рынке, являются обязательными для всех субъектов обращения ЛС,

включая аптечные организации, осуществляющие изготовление ЭЛП [8].

В ГФ РФ XV изд. впервые включен раздел «1.8. Лекарственные препараты аптечного изготовления», объединяющий введенные в действие с 01.09.2023 восемь ОФС, устанавливающих требования к различным группам ЭЛП²⁸: нестерильным в виде жидких, твердых и мягких лекарственных форм, стерильным, для детей, гомеопатическим, радиофармацевтическим, а также к ЭЛП в виде настоев и отваров. Приведен понятийный аппарат, указаны общие подходы к технологии изготовления ЭЛП и испытаниям (контролю качества) в аптечных организациях, упаковке, маркировке, хранению, отпуску, сроку годности и оценке качества различных групп ЭЛП.

Одним из основных вопросов обеспечения качества ЭЛП является надлежащее качество применяемых исходных веществ. При изготовлении ЛП аптечными организациями должны использоваться фармацевтические субстанции и (или) ГЛП, включенные в Государственный реестр ЛС для медицинского применения или Единый реестр зарегистрированных ЛС ЕАЭС. Качество используемых для изготовления ЭЛП фармацевтических субстанций и ГЛП должно соответствовать общим требованиям ГФ РФ XV изд.²⁹ и требованиям ФС на конкретную фармацевтическую субстанцию или ГЛП (при наличии). Общие требования к вспомогательным веществам, используемым при производстве и изготовлении ЛП, указаны в ОФС «Вспомогательные вещества»³⁰. На основании принятых дополнений к ФЗ-61³¹ разработаны ФС на ряд вспомогательных веществ, применяемых в том числе для изготовления ЭЛП. Данные ФС в ГФ РФ XV издания выделены в отдельный раздел. Продолжается систематизация и анализ номенклатуры фармацевтических субстанций, ГЛП и вспомогательных веществ, рекомендуемых для изготовления ЭЛП.

Важной задачей аптечного изготовления лекарственных, безопасных и эффективных ЭЛП

²⁶ Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

²⁷ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.08.2023 № 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

²⁹ ОФС.1.1.0006. Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

ОФС.1.1.0025. Лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³⁰ ОФС.1.1.0041. Вспомогательные вещества. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³¹ Федеральный закон Российской Федерации от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и статьи 1 и 4 Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»».

на современном уровне является также анализ и актуализация их рецептуры. Из приложений утратившего силу Приказа 751н в ГФ РФ XV изд. перенесено после их актуализации более 140 часто встречающихся прописей на стерильные, нестерильные и предназначенные для детей ЭЛП с указанием режима их стерилизации, продолжительности и особенностей хранения. Из ранее действовавшего перечня прописей часто встречающихся ЛП были исключены те, состав которых являлся аналогичным зарегистрированным ГЛП, наименования фармацевтических субстанций в прописях были изменены на международные непатентованные наименования. Дальнейшее развитие аптечного изготовления в России предполагает актуализацию фармакопейных требований не только к «возрожденным», т.е. ранее использовавшимся составам ЭЛП, но и разработку ФС на рецептурные прописи ЭЛП, содержащие современные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, способные удовлетворить потребности отечественной системы здравоохранения в тех ЛП, которые не выпускаются фармацевтической промышленностью.

При разработке ГЛП в ходе доклинических и клинических исследований ЛП подтверждают качество, безопасность и эффективность ГЛП с целью его государственной регистрации. При этом пропись рецепта или требования медицинской организации на ЭЛП может быть составлена в лучшем случае на основании прописей, включенных в утвержденные ранее или действующие нормативные, фармакопейные, методические документы или справочники, с надеждой, что безопасность и эффективность таких востребованных прописей ЭЛП подтверждены временем. Отсутствие выписанного в рецепте/требовании состава ЭЛП в справочной литературе потребует от сотрудника аптечной организации проведения тщательного анализа указанных в рецепте/требовании наименований и доз фармацевтических субстанций, ГЛП, вспомогательных веществ, в отношении безопасности и эффективности (фармакологической, физико-химической и других совместимостей) прописи, выбора технологии изготовления, метода контроля качества, установления сроков годности, условий хранения и др. мероприятий и процедур, чтобы обеспечить надлежащее качество изготавливаемого ЛП. Во многих случаях предполагается взаимодействие сотрудников медицинской и аптечной организаций по разработке и утверждению прописей ЭЛП.

Общие подходы к организации технологических процессов изготовления разных видов ЭЛП в различных лекарственных формах указаны в Приказе 249н и соответствующих ОФС ГФ РФ XV изд. Следует обратить внимание, что в аптечных организациях России по-прежнему не допускается изготовление зарегистрированных ЛП.

Использование для изготовления ЭЛП не только фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, но и ГЛП может иметь место в прописях ЭЛП, предназначенных для детей, при изготовлении комплексных дерматологических ЭЛП и других ЛП, если необходимая фармацевтическая субстанция отсутствует на фармацевтическом рынке или недоступна ее необходимая (по массе) фасовка. Основные требования к изготовлению порошков из ГЛП, представляющих собой таблетки или капсулы с обычным высвобождением, указаны в Приказе 249н. Информация о возможном использовании ГЛП для изготовления ЭЛП в виде других лекарственных форм приведена в разделе «модификация лекарственных форм» ОФС «Выбор лекарственных форм для детей»³².

Технологические процессы изготовления ЭЛС в аптечной организации, имеющей лицензию на фармацевтическую деятельность по изготовлению ЛП, связаны с процессами подготовки воды очищенной, воды для инъекций, подготовки и стерилизации вспомогательных материалов, упаковки и укупорочных средств, обработки и мойки посуды, с выполнением санитарно-гигиенического режима и т.д., но нормативные документы, рекомендации или методические указания, устанавливающие требования/рекомендации к составу помещений, оснащению, оборудованию, санитарному режиму и другим производственным операциям в аптечных организациях в большинстве своем утратили силу. Включение в действующие Правила надлежащей аптечной практики требований к необходимым при изготовлении ЛП в аптечных организациях технологическим процессам и процедурам позволило бы обеспечить правильное функционирование системы качества изготовления ЭЛП, соответствующих своему назначению, и исключить риски, связанные с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью ЭЛП. Такие изменения способствовали бы гармонизации с аналогичными правилами надлежащей практики аптечного изготовления, принятыми в других странах.

³² ОФС.1.4.1.0043. Выбор лекарственных форм для детей. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

В аптечной организации на всех этапах жизненного цикла ЭЛП должны осуществляться различные виды внутриаптечного контроля качества, включая: приемочный, письменный, опросный, органолептический, физический, химический, контроль при отпуске.

В ГФ РФ регламентированы перечни показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы ЛП, лекарственного растительного сырья, вспомогательного вещества, приведены описания методов анализа ЛС (биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и др.), указаны требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам, в частных ФС представлен обязательный перечень показателей качества конкретного ЛС, лекарственного растительного сырья, вспомогательного вещества с указанием валидированных методик контроля качества и допустимых критериев приемлемости.

Анализ применимости существующих фармакопейных требований для определения качества ЭЛП показал, что в некоторых случаях для анализа ЭЛП представляется возможным использование требований ГФ РФ к лекарственным формам и технологическим испытаниям лекарственных форм ЛП, к методам анализа ЛС, к титрованным растворам, реактивам и индикаторам, но чаще всего при этом требуется внесение в действующие ОФС корректирующих указаний, касающихся ЭЛП. Фармакопейные требования, определяющие качество изготовленного в аптеке ЛП конкретного состава, т.е. ФС на ЭЛП, в настоящее время в России отсутствуют, а использование для контроля качества ЭЛП фармакопейных аналитических методик, указанных в ФС на ГЛП аналогичного состава, не представляется целесообразным, поэтому особенно актуальной является разработка ФС на конкретные составы ЭЛП.

Среди регламентированных видов внутриаптечного контроля качества ЭЛП наиболее точные результаты позволяет получить химический контроль, который заключается в оценке качества ЛП по показателям «Подлинность/Идентификация» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ). Химический контроль качества воды очищенной и воды для инъекций заключается в оценке содержания примесей (качественный анализ). Для оценки качества ЭЛП по показате-

лям «Подлинность» и «Количественное определение» рекомендуется использовать фармакопейные методы/методику, но в настоящее время аптечные организации в России, как правило, традиционно используют методы экспресс-анализа, рекомендованные ранее действующими документами Минздрава России, применяя аналитические методики, указанные в изданных ранее учебных пособиях, руководствах и методических рекомендациях по контролю качества ЭЛП.

Для гармонизации методов экспресс-анализа, используемых в России при внутриаптечном контроле качества ЭЛП, с фармакопейными методами подготовлен проект ОФС «Экспресс-анализ лекарственных препаратов аптечного изготовления, воды очищенной и воды для инъекций в аптечных организациях»³³. К фармакопейным методам определения подлинности фармацевтических субстанций относятся, как правило, высокотехнологичные инструментальные методы инфракрасной спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и т.п., а также качественные реакции. Определение подлинности действующих веществ (фармацевтических субстанций) ЭЛП качественными реакциями является более доступным в условиях аптечных организаций. Для возможности проведения химического качественного анализа в проекты ФС на фармацевтические субстанции, применяемые для изготовления ЭЛП, (введенные впервые и актуализированные) включен дополнительный подраздел «вторая идентификация» с доступными для аптечных организаций методиками. Для качественного экспресс-анализа ЭЛП предложено использовать адаптированные фармакопейные методики, указанные в ОФС «Общие реакции на подлинность»³⁴. Для количественного экспресс-анализа ЭЛП предложено использовать фармакопейные титриметрические и некоторые физико-химические (рефрактометрический, спектрофотометрический) методы количественного определения, адаптированные к условиям экспресс-анализа в аптечных организациях. В проект ОФС также включены методики внутриаптечного контроля качества воды очищенной и воды для инъекций по определению примесей, перечисленных в Приказе № 249н и контролируемых ежедневно в производственных аптеках.

Наличие фармакопейных требований к методам экспресс-анализа ЭЛП необходимо для использования при разработке аптечной организацией методик и документов в области контроля качества.

³³ <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/izdanie-15/ekspress-analiz-lekarstvennykh-preparatov-vody-ochishchennoy-i-vody-dlya-inektsiy-v-aptechnykh-organ/?vers=6528&ysclid=izh17z85f6193955265>

³⁴ ОФС.1.2.2.0001. Общие реакции на подлинность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Качество ЭЛП обеспечивается надлежащими условиями хранения в течение установленного срока годности. Общие рекомендации по установлению сроков годности ГЛП на основании исследований стабильности³⁵ могут быть применимыми и для ЭЛП, но поскольку ЭЛП предназначены для немедленного использования пациентом или кратковременного хранения до отпуска, то критерии установления срока годности ЭЛП³⁶ отличаются от критериев для ГЛП. Стабильность ЭЛП необходимо оценивать на основании данных, полученных в реальном времени в условиях долгосрочных исследований, которые должны охватывать весь предполагаемый период срока годности ЭЛП. Установленный срок годности и условий хранения ЭЛП указывают в маркировке.

При определении предполагаемого срока годности ЭЛП рекомендуется учитывать данные соответствующих нормативных правовых актов или иных документов о действующих сроках годности ЭЛП, а также руководствоваться сведениями, указанными в Приказе 249н. Не рекомендуется устанавливать срок годности ЭЛП более 90 сут.

Требования по выбору системы упаковки/упорки и условиям хранения ЭЛП в России определены Приказом 249н и ГФ РФ XV изд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Российской Федерации в настоящее время происходит процесс пересмотра действующих

и разработки новых документов, устанавливающих требования к аптечному изготовлению и качеству экстермпоральных лекарственных препаратов. При этом одним из ключевых инструментов стандартизации качества экстермпоральных лекарственных препаратов является Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд., в которой уже содержится ряд общих фармакопейных статей, разработанных с учетом международного опыта и определяющих правила изготовления экстермпоральных лекарственных препаратов в условиях аптек.

Проведенный анализ отечественных и международных подходов к стандартизации качества экстермпоральных лекарственных препаратов показал, что перспективными направлениями, необходимыми для успешного возрождения отрасли аптечного изготовления ЛП, являются:

- определение методов и методик экспресс-анализа экстермпоральных лекарственных препаратов;
- включение в фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции для изготовления экстермпоральных лекарственных препаратов дополнительного подраздела «Вторая идентификация», содержащего доступные для аптечных организаций методики подтверждения подлинности;
- разработка фармакопейных статей на часто встречающиеся прописи экстермпоральных лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Смехова ИЕ, Ладутко ЮМ, Калинина ОВ. Экстермпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения. *Вестник фармации*. 2021;(1):48–52. Smekhova IE, Ladutko YuM, Kalinina OV. Extemporal manufacture of medicines: problems and solutions. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;(1):48–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.48>
2. Егорова СН, Кондаков СЭ, Гордеев ВВ, Белецкий СО, Хаятов АР, Ихалайнен ЕС. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(4):220–8. Egorova SN, Kondakov SE, Gordeev VV, Belezky SO, Hayatov AR, Ikhalaynen ES. Recent problems of children pharmaceutical dosage formulation in Russian Federation. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(4):220–8 (In Russ.). EDN: [FLQJCB](#)
3. Король ЛА, Егорова СН, Кудлай ДА, Краснюк ИИ, Сологова СС, Король ВА и др. Современная экстермпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: теку-
- щие возможности и будущие задачи. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):1020–7. Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, Krasnyuk II, Sologova SS, Korol VA, et al. Modern extemporaneous formulations in the geriatric care management: current opportunities and future challenges. A review. *Therapeutic Archive*. 2022;94(8):1020–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201805>
4. Петров АЮ, Айро ИН, Бережная ЕС, Кинев МЮ, Гончарова ЮМ. Проблемы экстермпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022;(6):77–84. Petrov AYU, Airo IN, Berezhnaya ES, Kinev MYU, Goncharova YuM. Problems of extemporal manufacture of dosage forms in pharmacy organizations as a form of personalized pharmacy in the Russian Federation and abroad. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2022;(6):77–84 (In Russ.). EDN: [JUHZVI](#)

³⁵ ОФС.1.1.0009. Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.05.2024 № 223 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2024 № 120 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

5. Алехин АВ, Эриванцева ТН, Ряженев ВВ, Лысков НБ, Алехина НА, Кузнецова ММ. Новая роль экстермпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):161–72.
Alekhin AV, Erivantseva TN, Ryazhenov VV, Lyskov NB, Alekhina NA, Kuznetsova MM. New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):161–72 (In Russ.).
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172>
6. Наркевич ИА, Голант ЗМ, Юрочкин ДС, Лешкевич АА, Эрдни-Гаряев СЭ. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстермпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;25(4):14–29.
Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS, Leshkevich AA, Erdni-Garyayev SE. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal drugs and regulation of prescription and production activities of pharmaceutical organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;25(4):14–29 (In Russ.).
<https://doi.org/10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29>
7. Петров АЛ, Канторович АЯ, Андрианова ГН. Оценка потенциала кооперационного взаимодействия фармацевтической промышленности и аптечных организаций с правом изготовления лекарственных препаратов в Уральском федеральном округе. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(9):82–6.
Petrov AL, Kantorovich AY, Andrianova GN. Assessment of the pharmaceutical industry and manufacture pharmacies cooperation potential in the Ural Federal District. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2020;22(9):82–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-9-82-86>
8. Шишова ЛИ, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Губарева ОН. Фармакопейные требования к качеству лекарственных препаратов экстермпорального изготовления: настоящее и будущее. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):61–4.
Shishova LI, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Gubareva ON. Pharmacopoeial quality requirements for compounded pharmaceuticals: Present and future. *Pharm Chem J*. 2017;51(8):731–4.
<https://doi.org/10.1007/s11094-017-1683-3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.И. Шишова — сбор, обобщение и анализ данных литературы, написание текста рукописи; А.В. Яруткин — формулировка выводов, редактирование и переработка текста рукописи; В.Л. Багирова — формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Lidiya I. Shishova* collected, collated, and analysed data and drafted the manuscript. *Aleksei V. Yarutkin* formulated the conclusions, edited and revised the manuscript. *Valeria L. Bagirova* formulated the conclusions and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шишова Лидия Ивановна / *Lidiya I. Shishova*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7918-193X>

Яруткин Алексей Викторович / *Aleksei V. Yarutkin*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3156-5958>

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, профессор / *Valeria L. Bagirova*, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Поступила 13.06.2024

После доработки 31.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 13 June 2024

Revised 31 July 2024

Accepted 21 August 2024