

2024

№ 4
No. 4

Том 14,
Vol. 14,

ISSN 3034-3062 (Print)
ISSN 3034-3453 (Online)

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



Regulatory research and medicine evaluation

ГЛАВНАЯ ТЕМА

Аптечное изготовление: задачи, проблемы, пути решения

www.vedomostincesmp.ru

QR-гид: документы в мгновенном доступе

Нормативные правовые акты



Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями)



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»



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»



Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»

Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. 2023



ОФС.1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления



ОФС.1.8.0002 Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей



ОФС.1.8.0003 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм



ОФС.1.8.0004 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм



ОФС.1.8.0005 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твердых лекарственных форм



ОФС.1.8.0006 Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления



ОФС.1.8.0007 Гомеопатические лекарственные препараты аптечного изготовления



ОФС.1.8.0008 Стабильность и сроки годности лекарственных препаратов аптечного изготовления



ОФС.1.11.0004 Радиофармацевтические лекарственные препараты экстенпорального изготовления

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru/activity/normativnye-pravovye-akty-ls/>





Уважаемые читатели!

Производственные аптеки – необходимое звено лекарственного обеспечения. Во-первых, они позволяют удовлетворить потребности здравоохранения в лекарственных формах, не имеющих промышленных аналогов; во-вторых, обеспечить индивидуальное дозирование лекарственных веществ; в-третьих, изготовить лекарственные формы без консервантов и других неиндифферентных добавок, когда это необходимо для пациента. Лекарственные препараты аптечного изготовления в индивидуальных дозировках особенно востребованы в педиатрии и гериатрии, а также пациентами с орфанными заболеваниями.

Сеть производственных аптек была широко развита в советское время, но в современной России, в условиях стремительного развития «большой фармы», резко сократилась. Современные вызовы, ориентация на персонализированную медицину, нарушение цепочек поставок в связи с изменением структуры мировых экономических связей актуализируют вопрос расширения сектора экстермпорально-го изготовления и возрождения системы российских производственных аптек.

Возрождение производственных аптек обуславливает необходимость разработки и актуализации существующих нормативных требований к обеспечению и контролю качества лекарственных форм аптечного изготовления, современных подходов к подготовке кадров и организации труда производственного персонала аптечных организаций, изучения современной экстермпоральной рецептуры.

В данный выпуск журнала включены статьи, отражающие различные аспекты аптечного изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ международного опыта нормативно-правового регулирования аптечного изготовления, современные подходы к обеспечению качества экстермпоральных лекарственных препаратов, вопросы подготовки кадров для производственных аптек и проблемы в деятельности персонала, современную экстермпоральную рецептуру и разработку методик внутриаптечного контроля качества.

Надеюсь, что материалы, представленные в данном выпуске, будут полезны специалистам, задействованным в изготовлении экстермпоральных лекарственных препаратов.

*Искренне ваша,
главный редактор*

**Косенко
Валентина Владимировна**

Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,
канд. фарм. наук

Шеф-редактор:

Федотова Ольга Федоровна
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Ответственный редактор:

Гойкалова Ольга Юрьевна, канд. биол. наук, доц.

Ответственный редактор тематического выпуска:

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф.

Научные редакторы:

Молчан Нина Валерьевна, канд. фарм. наук
Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук

Редактор:

Калиничев Сергей Анатольевич, канд. фарм. наук

Редактор перевода:

Балтина Любовь Александровна

Менеджер по развитию:

Мжельский Александр Анатольевич

Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
тел.: +7 (499) 190-18-18
(доб. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Журнал основан в 1999 году.

Предыдущее название журнала:
Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств (до мая 2024 г.)

Выходит шесть раз в год.

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI), RUSMED, его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, ЭБС ЛАНБ, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 0,571.

Входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (категория К1).

В журнале освещаются передовые достижения в сфере стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологические методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует медицинским, фармацевтическим и химическим отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств;
- Фармацевтическая химия, фармакогнозия;
- Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 (CC BY 4.0)

Подписано в печать:	29.08.2024
Дата выхода в свет	04.09.2024
Подписной индекс	в каталоге «Пресса России» – 57942
	в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942

© Оформление, составление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2024

Редакционная коллегия

Главный редактор

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Гравель Ирина Валерьевна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Рождественский Дмитрий Анатольевич, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Хрущева Мария Леонидовна, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Астапенко Елена Михайловна, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Глаголев Сергей Владимирович, Минздрав России (Москва, Россия)

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурина Наталия Сергеевна, д-р биол. наук, проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Республика Беларусь)

Дмитриев Виктор Александрович, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

Дурнев Андрей Дмитриевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва, Россия)

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Елизарова Ольга Сергеевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Звартау Эдвин Эдуардович, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кайтель Сьюзан, Ph.D. (Бонн, Германия)

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Кодина Галина Евгеньевна, канд. хим. наук, доцент (Москва, Россия)

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

Ордабаева Сауле Кутымовна, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

Потанина Ольга Георгиевна, д-р фарм. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Сычев Дмитрий Алексеевич, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Ягудина Роза Исмаиловна, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Регистрация	Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г.
Исполнитель	ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5
Типография	ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514
Тираж	150 экз. Цена свободная

Regulatory Research and Medicine Evaluation

Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Editor-in-Chief:

Valentina V. Kosenko,
Cand. Sci. (Pharm.)

Managing Editor:

Olga F. Fedotova
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)
Fedotovaof@expmed.ru

Executive Editor:

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Guest Editor for the Special Issue:

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof.

Science Editors:

Nina V. Molchan, Cand. Sci. (Pharm.)
Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.)

Editor:

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor:

Liubov A. Baltina

Development Manager:

Alexander A. Mzhelsky

Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051
tel.: +7 (499) 190-18-18
(ext. 63-41, 63-65)
vedomosti@expmed.ru

www.vedomostincesmp.ru

Founded in 1999.

The journal was named Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation until May 2024.

Published six times per year.

This is an open access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Index of Science Citation (RISC), Russian Science Citation Index (RSCI), and RUSMED, with the archive included in major aggregator databases, such as WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Scholar, CyberLeninka, BASE, Dimensions, Open Archives Initiative, ResearchBib, Lan' ELS, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal's two-year impact factor is 0.571.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees (Category K1).

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, and approaches to the evaluation of medicinal products, including assessment of medicine interchangeability. It discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology and clinical medicine, and rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing;
- Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy;
- Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript
The content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International licence (CC BY 4.0)

Passed for printing: 29.08.2024

Date of publication: 04.09.2024

Subscription codes Pressa Rossii catalogue: 57942

Ural-Press agency catalogue: 57942

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2024

Editorial Board

Editor-in-Chief

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Vladimir I. Petrov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Irina V. Gravel, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Rozhdestvensky, Cand. Sci. (Med.), Technical Regulation and Accreditation Department of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Maria L. Khrushcheva, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board Members

Elena M. Astapenko, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Sergey V. Glagolev, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dmitry V. Goryachev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Natalia S. Gurina, Dr. Sci. (Biol.), Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Victor A. Dmitriev, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

Andrey D. Durnev, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan Medical University (Kazan, Russia)

Olga S. Elizarova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Edwin E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Susanne Keitel, Ph.D. (Bonn, Germany)

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Galina E. Kodina, Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof. (Moscow, Russia)

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Research-and-manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

Saule K. Ordabaeva, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

Olga G. Potanina, Dr. Sci. (Pharm.), Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Roza I. Yagudina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Registration	The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022
Contract publisher	NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114
Printing office	Triada Publishing House: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034
Print run	150 copies. Free price

Содержание

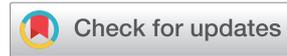
Том 14, №4 2024

ГЛАВНАЯ ТЕМА:		АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ: ЗАДАЧИ, ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ РЕШЕНИЯ
А.З. Фаррахов	380	Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения
Л.И. Шишова, А.В. Яруткин, В.Л. Багирова	386	Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстемпоральных лекарственных препаратов: обзор регуляторных подходов
Г.Н. Ковальская, Н.В. Верлан, Е.Н. Михалевиц	400	Факторы роста деятельности по аптечному изготовлению на примере аптечных организаций г. Иркутска: анализ регионального опыта
А.С. Сутайкина, Н.А. Криштанова, Е.В. Вишняков, Т.Д. Синева	411	Оценка качества экстемпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик
М.А. Мандрик, И.А. Садковский, Л.А. Король, С.Н. Егорова, И.И. Краснюк, А.В. Быков	419	Развитие экстемпорального изготовления лекарственных препаратов как иницирующий фактор трансформации фармацевтического образования: международный опыт и современные тренды
Е.А. Воронина, М.Г. Елисеева, А.Е. Потапова, Н.В. Воробьева, С.Н. Егорова	437	Анализ рисков производственной деятельности санитарки-мойщицы при аптечном изготовлении лекарственных препаратов
		ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
М.В. Мирошников, К.Т. Султанова, М.Н. Макарова, Н.М. Фаустова, С.О. Хан, Е.А. Лосева	448	Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 2. Маркеры нефротоксичности (обзор)
		КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Е.А. Герасимец, Н.А. Румянцев, Р.С. Ильин, Д.В. Горячев	463	Планирование клинических исследований препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам
		КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
А.А. Турундаева, Е.А. Мамашина, С.И. Кулешова, С.Е. Григорьева, А.А. Рыжова	474	Метрологическая оценка методик определения воды полумикрометодом и микроопределением в лекарственной форме «Лиофилизаты»
		МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
О.В. Гунар, Н.Г. Сахно, О.С. Тынчерова	483	Сравнение условий выделения микроорганизмов-контаминантов при микробиологическом мониторинге

Contents

Volume 14, No. 4 2024

MAIN TOPIC:		PHARMACY COMPOUNDING: TASKS, PROBLEMS, SOLUTIONS
A.Z. Farrakhov	380	Compounding Pharmacy Restoration as a Current Healthcare Priority
L.I. Shishova, A.V. Yartukin, V.L. Bagirova	386	Current and Future Pharmacopoeial Requirements for the Quality of Extemporaneous Medicinal Products: A Review of Regulatory Standards
G.N. Kovalskaya, N.V. Verlan, E.N. Mikhalevich	400	Drivers of Pharmaceutical Compounding: Regional Experience Analysis Using Irkutsk Pharmacy Organisations as a Case Study
A.S. Sutaykina, N.A. Krishtanova, E.V. Vishnyakov, T.D. Sineva	411	Assessment of the Quality of a Compounded Multivitamin Syrup for Children: Development of Analytical Procedures
M.A. Mandrik, I.A. Sadkovskii, L.A. Korol, S.N. Egorova, I.I. Krasnyuk, A.V. Bykov	419	Development of Extemporaneous Compounding as an Initiating Factor in the Transformation of Pharmaceutical Education: International Experience and Current Trends
E.A. Voronina, M.G. Eliseeva, A.E. Potapova, N.V. Vorobyova, S.N. Egorova	437	Analysis of the Risks Associated with the Functions of a Pharmacy Cleaner in Pharmaceutical Compounding
		NON-CLINICAL STUDIES
M.V. Miroshnikov, K.T. Sultanova, M.N. Makarova, N.M. Faustova, S.O. Khan, E.A. Loseva	448	Complex Assessment of the Functional State of the Urinary System in Preclinical Studies. Part 2. Markers of Nephrotoxicity (Review)
		CLINICAL TRIAL
E.A. Gerasimets, N.A. Rumyantsev, R.S. Ilin, D.V. Goryachev	463	Planning a Clinical Development Programme for Medicinal Products for Irritable Bowel Syndrome: An Analysis of the European Medicines Agency's Recommendations
		QUALITY CONTROL
A.A. Turundaeva, E.A. Mamashina, S.I. Kuleshova, S.E. Grigorieva, A.A. Ryzhova	474	Metrological Assessment of Analytical Procedures Used for Semi-micro and Micro Determination of Water in Lyophilisates
		MICROBIOLOGICAL TESTING
O.V. Gunar, N.G. Sakhno, O.S. Tyncherova	483	Comparison of Incubation Conditions for Microbial Contaminant Isolation in Microbiological Environmental Monitoring



Айрат ФАРРАХОВ:
«Возрождение производственных аптек на новом качественном уровне — один из факторов устойчивости отечественного здравоохранения»

Ayrat Z. Farrakhov:
“Transformative restoration of compounding pharmacies is a factor contributing to the sustainability of the Russian healthcare system”

А.З. Фаррахов

Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения

*Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации,
ул. Охотный ряд, д. 1, Москва, 103265, Российская Федерация*

✉ **Фаррахов Айрат Закиевич;** farrakhov@duma.gov.ru

РЕЗЮМЕ

Вопросы возрождения производственных аптек активно обсуждаются как в медицинском и фармацевтическом сообществах, так и на разных уровнях государственного управления. Своим мнением делится руководитель рабочей группы по возрождению производственных аптек при Комитете по охране здоровья Государственной Думы РФ, депутат Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации VIII созыва, член Комитета Госдумы по бюджету и налогам, вице-президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач Республики Татарстан Айрат Закиевич Фаррахов.

Ключевые слова: производственные аптеки; экстенпоральное изготовление; система здравоохранения; изготовление лекарственных препаратов

Для цитирования: Фаррахов А.З. Возрождение производственных аптек как актуальная задача здравоохранения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(4):380–385. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385>

Ayrat Z. Farrakhov

Compounding Pharmacy Restoration as a Current Healthcare Priority

*State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation,
1 Okhotny Ryad St., Moscow 103265, Russian Federation*

✉ **Ayrat Z. Farrakhov;** farrakhov@duma.gov.ru

ABSTRACT

The matter of restoring the system of compounding pharmacies is actively discussed by members of the medical and pharmaceutical communities as well as government officials at various levels. This interview presents the views of Ayrat Z. Farrakhov, Head of the Working Group for the Restoration of Compounding Pharmacies

of the State Duma Committee on Health Protection, representative to the 8th State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation, member of the State Duma Committee on Budget and Taxes, Vice-President of the National Medical Chamber Medical Community Union, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, and Honoured Doctor of the Republic of Tatarstan.

Keywords: compounding pharmacies; extemporaneous preparation; healthcare system; pharmaceutical compounding

For citation: Farrakhov A.Z. Compounding pharmacy restoration as a current healthcare priority. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):380–385. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-380-385>

Экстемпоральное изготовление лекарственных средств последовательно теряло свою активность на протяжении двух последних десятилетий. Массовое заводское производство свело на нет этот сегмент деятельности. Между тем аптечное изготовление лекарственных средств не конкурирует с промышленным производством, а дополняет его в тех случаях, когда препарат не имеет промышленных аналогов. Для таких групп пациентов, как дети, особенно новорожденные и дети до 1 года, пожилые пациенты, пациенты с орфанными заболеваниями и нуждающиеся в паллиативной помощи, изготовление лекарственных препаратов по индивидуальным прописям, учитывающим реакции организма, возраст, сопутствующие заболевания и другие индивидуальные особенности человека, нередко более предпочтительно.

Вступление в силу Федерального закон от 5 декабря 2022 г. № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств”» в части аптечного изготовления лекарственных препаратов придало новый импульс развитию этого направления. Инициатором принятия этого закона и руководителем рабочей группы по возрождению производственных аптек при Комитете по охране здоровья Государственной Думы РФ является Айрат Закиевич ФАРРАХОВ – депутат Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации VIII созыва, член Комитета Госдумы по бюджету и налогам, вице-президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач Республики Татарстан.

– Айрат Закиевич, вопрос возрождения производственных аптек в настоящее время активно обсуждается как в медицинском и фармацевтическом сообществах, так и на разных уровнях государственного управления. Почему это актуально именно сегодня?

На самом деле этот вопрос был актуальным всегда. Работая в Государственной Думе,

я чувствовал огромный запрос на его решение со стороны профессионального сообщества и специалистов.

В 2010-х годах произошел всплеск развития «большой фармы». Но любые масштабные положительные изменения имеют и свои отрицательные стороны. В этой сфере отрицательной стороной стали барьеры для работы производственных аптек. Сегодня вопрос возрождения производственных аптек приобретает особую значимость. Посмотрите, какими стремительными темпами во всем мире развивается персонализированная медицина. Но она по определению не может существовать без производственных аптек. Если мы принимаем развитие персонализированной медицины как вектор формирования устойчивости всей системы отечественного здравоохранения, то мы во что бы то ни стало должны возродить производственные аптеки.

Идею о необходимости принятия соответствующего федерального закона высказали специалисты ГУП «Таттехмедфарм» (Республика Татарстан). Ранее в Татарстане существовало до 50 производственных аптек, в настоящее время они сохранились, но в значительно меньшем количестве. Кроме того, как врач я всегда чувствовал, что законодательством и действующим правоприменением эта деятельность была незаслуженно существенно ограничена. Представьте, после того как мы приняли в первом чтении закон от 5 декабря 2022 г. № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств”» в части аптечного изготовления лекарственных препаратов, одна очень опытный фармацевт написала мне: «Господи, я думала, что уже не доживу...».

– В последние два года был принят ряд нормативных правовых актов в области регулирования аптечного изготовления. Как вы считаете, что еще требуется сделать в области нормотворчества для дальнейшего развития аптечного изготовления лекарственных препаратов?

Процесс рассмотрения законодательной инициативы, автором которой я был, проходил более трех лет назад. И надо сказать, что первое обсуждение с руководством Минздрава России, Росздравнадзором было не самое благоприятное, сторонников у меня тогда было мало. Это и понятно, потому что любая законодательная инициатива нередко является спорной, и задача инициатора в том и заключается, чтобы найти убедительные аргументы в пользу ее поддержки. Но в дальнейшем ситуация стала развиваться позитивно. Я очень благодарен коллегам по отрасли, а также предпринимателям, руководителям московских, казанских, нижегородских, красноярских производственных аптек, которые активно поддержали инициативу и продемонстрировали ее потенциал.

Некоторое время назад при Комитете по охране здоровья Государственной Думы РФ была создана рабочая группа по возрождению производственных аптек в рамках реализации норм Федерального закона № 502-ФЗ, которой я руковожу. Это экспертная и аналитическая площадка, на которой сегодня выполняется огромный объем работы. Состоялось уже четыре заседания этой рабочей группы. За это время нам удалось сформировать векторы развития на ближайшую перспективу и наметить основные шаги, которые необходимо выполнить в части возрождения экстенпорального изготовления лекарственных препаратов.

Во-первых, конечно, это кадры и образование. С одной стороны, необходимы квалифицированные многопрофильные специалисты со специфическими компетенциями в области фармацевтической химии и фармацевтического анализа, которых сегодня явно недостаточно. С другой стороны, необходимо повышение квалификации медицинского персонала по вопросам назначения персонализированных экстенпоральных препаратов – врачи попросту разучились выписывать рецепты на индивидуальное изготовление лекарств. Поэтому одним из первых продуктов рабочей группы стала программа по подготовке кадров в фармацевтических вузах страны, которая уже направлена в адрес Минздрава России. Эту программу готовила очень уважаемая наша коллега, депутат Государственной Думы ФС РФ Татьяна Соломатина при участии ведущих экспертов и ректоров фармацевтических вузов России. Надеюсь, что реакция министерства на эту программу будет положительной.

Во-вторых, необходимо формировать запрос самих врачей на этот вид деятельности. На сегодня даже некоторые главные внештатные специалисты Минздрава России до конца не понимают предназначение и потенциал производственных аптек – то, каким образом экстенпоральные лекарственные препараты могут быть включены в протоколы лечения и клинические рекомендации и как вообще формировать это отраслевое развитие и обеспечивать персональные подходы к лечению. В геронтологии, персональном обезболивании, мужской и женской гормональной терапии – практически во всех сферах используются продукты производственных аптек для персонализированной терапии. И этот вопрос медицинскому, фармацевтическому сообществу и законодателям необходимо прорабатывать совместно.

В-третьих, если мы говорим о возрождении производственных аптек, необходимо решить вопрос оплаты за произведенную продукцию. В первую очередь, оплаты за счет средств обязательного медицинского страхования. Как это должно оцениваться – как услуга или должна быть иная форма оплаты? В рамках 223-ФЗ или 44-ФЗ? В общем, вопросов много, и все они требуют ответа. Понимая необходимость интеграции экстенпоральных лекарственных препаратов в госпитальное и амбулаторное звено, мы вместе с тем испытываем технические сложности при оплате и назначении лекарственных препаратов аптечного изготовления, которые ограничивают их доступность в сегменте государственного заказа.

И конечно же, необходимы меры государственной поддержки. Руководители всех работающих производственных аптек постоянно ставят вопрос о мерах господдержки, в том числе за счет льгот по налогообложению, и хотя работа в этом направлении по большому счету только начинается, мы уже видим первые результаты.

– Вы не могли бы привести конкретные примеры?

Хорошим положительным примером могут служить производственные аптеки Департамента здравоохранения Москвы. Это единственные аптеки, где сегодня изготавливаются орфанные лекарственные препараты, налажена система контроля качества и система финансового обеспечения, установлены льготы и другие формы государственной поддержки. И такая организация работы должна стать примером для всех. Могу также отметить Республику Татарстан, где на уровне правительства республики оказываются меры поддержки для развития

производственных аптек, потому что важная функция таких аптек – способствовать решению социальных проблем граждан.

Мы должны создать необходимые условия для того, чтобы производственные аптеки могли выполнять важную социальную функцию – изготовление орфанных лекарственных препаратов. Чтобы матери не были вынуждены завозить в страну незарегистрированные орфанные лекарственные препараты для своих детей-инвалидов, становясь фигурантами уголовных дел. Сейчас фонд «Круг добра» берет на себя эту заботу. На сегодня 108 лекарственных препаратов на сумму почти 170 млрд рублей фонд «Круг добра» приобретает за рубежом, причем существенная часть этих препаратов изготавливается производственными аптеками стран Европейского союза и США, законодательное регулирование которых обеспечивает поддержку и развитие этого сегмента аптечной деятельности. Чтобы окончательно не превратиться в спонсоров западной «фармы», мы могли бы сами изготавливать по крайней мере какую-то часть из этих лекарств и начать с производства незарегистрированных лекарственных препаратов, 28 из которых входят в перечень препаратов, приобретаемых фондом «Круг добра». Тем более что сегодня для этого есть все технические и технологические возможности. Я считаю, что мы могли бы изменить положение о фонде «Круг добра» и принять все необходимые законодательные решения для того, чтобы приобрести отечественные препараты.

– Скажите, пожалуйста, возможно ли в ближайшей перспективе изменение нормы о запрете изготовления лекарственных препаратов, зарегистрированных в РФ?

Включение в закон нормы, запрещающей изготовление аптечными организациями зарегистрированных лекарственных препаратов, изначально было компромиссным решением для принятия самого закона. Но сейчас представители Минздрава понимают, что в сегодняшней ситуации производство лекарственных препаратов, в том числе зарегистрированных, будет способствовать повышению устойчивости отечественной системы здравоохранения. Сейчас этот вопрос активно обсуждается, и мне кажется, что мы могли бы прописать в законодательстве создание отдельного перечня зарегистрированных лекарственных препаратов для экстенпорального изготовления. Пусть даже будут прописаны отдельные случаи, когда можно было бы оперативно задействовать эти

механизмы. Мы к этому постепенно идем, и я думаю, что этот вопрос будет решен.

– В сфере промышленного производства обеспечение качества лекарственных средств осуществляется путем внедрения в производство требований GMP. Как будет решаться этот вопрос в отношении производственных аптек?

Если мы говорим о формировании доверия к деятельности производственных аптек как основе стабильного спроса, то качество изготавливаемой продукции – это вопрос первостепенной важности.

За последнюю пару десятилетий сегмент аптечного изготовления лекарственных препаратов прошел глобальную трансформацию в наиболее развитых системах здравоохранения. В настоящее время невозможно рассматривать деятельность по аптечному изготовлению лекарственных препаратов в отрыве от процессных принципов и рекомендаций надлежащих практик. Дальнейшее развитие фармацевтической деятельности с правом изготовления лекарственных препаратов может рассматриваться с точки зрения различных способов классификации и организации системы лицензирования.

Приведу примеры. В структуре североамериканского регулирования организации, занимающиеся изготовлением лекарственных препаратов, разделены на два типа: аптеки типа 503A и аутсорсинговые предприятия типа 503B, где первые должны обладать лицензией на фармацевтическую деятельность, а вторые дополнительно пройти сертификацию на соответствие правилам надлежащей производственной практики. Одновременно ряд положений и требований GMP неприменим по отношению к деятельности производственных аптек в связи с особенностями аптечных технологий, применяемыми методиками контроля качества и индивидуализацией фармакотерапии под потребности конкретного пациента.

В Европейском союзе был выбран иной организационный подход. Их действующие положения надлежащей практики имеют существенное отличие – изготавливаемые лекарственные препараты разделены на группы риска, и исходя из них устанавливаются различные уровни требований к процессам, помещениям, оборудованию, аналитическим методикам, системе обеспечения качества, в том числе сопоставимые с положениями GMP. Данный подход наиболее близок к тому, как выстроены требования российских правил изготовления и отпуска

лекарственных препаратов, утвержденные приказом Минздрава России от 22 мая 2023 г. № 249н.

Вместе с тем разработка аптечных технологий изготовления и методик контроля качества, включая экспресс-методики анализа экстемпоральных лекарственных препаратов, концептуально не отличается от принципов фармацевтической разработки лекарственных средств в целом. То есть все процессы производственных аптек должны отвечать требованиям фармацевтической науки с поправкой на масштаб деятельности. Конечно же, для того чтобы аптеки смогли изготавливать современные и востребованные лекарственные препараты, в том числе с использованием опасных веществ, необходим переход от действующих правил на надлежащую практику изготовления и отпуска лекарственных препаратов, что можно реализовать посредством внесения изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

В рамках надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов целесообразно устанавливать как необходимые требования к безопасности, качеству, помещениям при изготовлении различных классов лекарственных препаратов, так и требования к разработке технологий и аналитических методов. Важно отметить, что данные требования должны быть достаточными, не избыточными, прежде всего с точки зрения объемов качественного и количественного анализа, что будет напрямую определять темпы и скорость расширения ассортимента экстемпоральных лекарственных средств, а также количество и объем инвестиций производственных аптек в НИОКР и разработку новых рецептур.

– То есть расширение ассортимента экстемпоральных лекарственных средств и разработка новых рецептур предполагаются. А скажите, рассматривается ли возможность создания и утверждения единого федерального перечня унифицированных прописей лекарственных препаратов аптечного изготовления?

Мы считаем, что подходы в виде «списочного» или номенклатурного принципа при формировании экстемпоральной рецептуры не в полной мере способствуют эффективному развитию деятельности производственных аптек и существенно ограничивают возможности реальной клинической практики, так как изготовление лекарственных препаратов и внутриаптечная фасовка — это деятельность, которая обеспечивает рационализацию применения и реализацию

принципов персонализированной медицины. На сегодня реестр зарегистрированных лекарственных средств насчитывает более 4000 МНН, поэтому, учитывая скорость появления новых видов фармакотерапии, невозможно сформировать исчерпывающий перечень экстемпоральных лекарств с унифицированными составами. Безусловно, существуют прописи, в соответствии с которыми врачи регулярно назначают и выписывают препараты. К примеру, изготовление индивидуальных дозировок в форме порошков или суспензий по широкой номенклатуре действующих веществ, в том числе установленных в клинических рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи по профилям детской кардиологии. Назначение осуществляется как в рамках механизма «вне инструкции», так и посредством проведения врачебных комиссий.

Не исключая возможности формирования единого федерального перечня унифицированных прописей лекарственных препаратов аптечного изготовления, в целом можно отметить, что такой принцип уже реализуется на уровне Государственной фармакопеи. Мы неоднократно обсуждали этот вопрос на заседаниях рабочей группы по возрождению производственных аптек. В частности, в различных зарубежных фармакопеях выделяются порядка 200 различных и условно «стандартных» рецептур, которые могут быть включены в такой реестр. С точки зрения требований к качеству лекарственного препарата это целесообразно осуществлять в рамках Государственной фармакопеи XV издания, но с точки зрения принципов организации здравоохранения — и это очень важно — не должно существовать какого-либо ограничительного списка.

– Айрат Закиевич, вашу инициативу по возрождению аптечного производства, но уже на новом качественном уровне, фармацевтическому и медицинскому сообществам еще только предстоит осмыслить в полной мере. А что придает лично вам уверенности в этой работе?

Осознание того, что это необходимо сделать. Что при разумной организации этого процесса изготовление лекарственного препарата под индивидуальные потребности пациента нередко становится единственной альтернативой в его лечении. Наконец, это мощный стимул к развитию фармацевтической науки и один из факторов формирования устойчивости отечественного здравоохранения. Это будет действительно новый качественный уровень деятельности производственных аптек, создание

которого займет немало времени, но кто-то же должен сделать первый шаг.

Понятно, что все не так просто. Экстемпоральное изготовление требует больших материальных затрат и ресурсов, обеспечения аптек лабораторными и производственными помещениями, оборудованием и упаковкой, исходными реактивами и материалами, в том числе субстанциями действующих веществ в малых фасовках. Все эти барьеры на пути развития аптечного производства лекарственных средств необходимо постепенно устранять.

В 2023 г. мы с Росздравнадзором провели совместный мониторинг производственных аптек и собрали мнения практиков — заведующих производственными аптеками, провизоров-аналитиков, провизоров-технологов и их предложения о дальнейшем развитии этого направления. Часть этих предложений уже находится в стадии реализации.

Принимая любые нормативные правовые акты, формируя стратегию возобновления деятельности производственных аптек и их развития, мы в первую очередь имеем в виду формирование доверия к их деятельности. А это невозможно без качественного материального обеспечения, правильно работающих законов,

грамотных специалистов, задействованных в этом сегменте, и, конечно же, без четких стандартов качества.

Если продолжить тему обеспечения качества лекарственных средств аптечного изготовления, а также обеспечения безопасности пациентов и фармацевтических работников, задействованных в изготовлении лекарственных препаратов, то нам предстоит очень масштабная работа по внедрению принципов процессного подхода в форме надлежащей практики. Ее положения должны как учитывать развитие действующих производственных аптек, так и предоставлять возможность создания новой современной, высокотехнологичной инфраструктуры здравоохранения в сфере изготовления лекарственных препаратов, которая будет способна изготовить препараты любого уровня сложности, в любой дозировке, комбинации и лекарственной форме в соответствии с запросом врача — рецептом на лекарственный препарат, требованием медицинской организации и органа государственной власти в сфере здравоохранения.

Для того чтобы развить этот сегмент, требуется очень серьезная работа как на уровне законодательства, так и на уровне правоприменения, и мы последовательно и максимально открыто движемся в этом направлении.

Беседовала Ольга ФЕДОТОВА



Л.И. Шишова 
А.В. Яруткин 
В Л. Багинова 

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: Шилова Л.И., Яруткин А.В., Багирова В.Л. Современные и перспективные фармакопейные требования к качеству экстреморальных 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. Yarutkin 
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., Yaruskin 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 / экстенпоральных 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 экстенпоральных 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, суппозиториев, 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) нелецензированные 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 нелецензированное ЛС должно соответствовать требованиям общей монографии на ЛП (Pharmaceutical Preparations), общей монографии на нелецензированные ЛС (Unlicensed Medicines) и частной монографии на нелецензированный ЛП в конкретной лекарственной форме, если такая монография имеется в ВР. Серийное получение нелецензированных ЛС в Великобритании должно осуществляться организациями, имеющими специальную лицензию «Specials». Изготовление и отпуск нелецензированных 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 нелецензированных 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 нелецензированных ЛС: все серии нелецензированных 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 antimicrobial 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 помещениям, 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=1zh17z85f6193955265>

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: текущие 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, Ряженов ВВ, Лысков НБ, Алехина НА, Кузнецова ММ. Новая роль экстремпорального 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 manufacture 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 экстремпоральных 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 экстремпорального 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/10.30906/0023-1134-2017-51-8-61-64>
<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



Г.Н. Ковальская 
Н.В. Верлан 
Е.Н. Михалевич  

Факторы роста деятельности по аптечному изготовлению на примере аптечных организаций г. Иркутска: анализ регионального опыта

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, мкр-н Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Российская Федерация

✉ Михалевич Екатерина Николаевна; giuvfarm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Изготовление лекарственных препаратов (ЛП) аптечными организациями Российской Федерации является одним из приоритетных направлений лекарственной помощи населению, в том числе при выявлении дефицита или отсутствия лекарственного препарата в обращении. В связи с развитием индивидуального подхода при лечении пациентов, расширением практики изготовления орфанных препаратов и задачами импортозамещения актуальным остается изучение возможности совершенствования деятельности производственных аптек в Российской Федерации.

ЦЕЛЬ. Выявление факторов развития деятельности производственных аптек в современных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектами исследования являлась российская нормативная база регулирования аптечного изготовления, а также номенклатура лекарственных форм и путей введения лекарственных препаратов, изготовленных и расфасованных производственными аптеками г. Иркутска в 2021–2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отмечена востребованность лекарственных препаратов аптечного изготовления у врачей и пациентов, в том числе традиционного ассортимента, включая мануальные прописи; лекарственные препараты для применения в педиатрии и гериатрии; лекарственные препараты, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки и фасовки. Ежегодный объем изготовления лекарственных препаратов в аптечных организациях г. Иркутска в 2021–2023 гг. составил в среднем ~500 тыс. единиц продукции в различных дозах и лекарственных формах, ~100 наименований фармацевтических субстанций и более 20 зарегистрированных лекарственных препаратов. Показаны эволюционные изменения российского законодательства, касающегося деятельности по аптечному изготовлению лекарственных препаратов: разработана система качества ЛП; увеличены сроки годности на некоторые лекарственные формы; разрешено использование в аптечном изготовлении лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории стран Евразийского экономического союза. Основными факторами роста деятельности производственных аптек являются текущее изменение нормативной правовой базы и переход от стандартизированной к персонализированной медицине. К факторам, тормозящим развитие производственных аптек, можно отнести отсутствие мер поддержки производственных аптек со стороны государства; запрет на изготовление ЛП по номенклатуре промышленности; недостаточный кадровый потенциал; низкий уровень оснащенности аптек оборудованием, в первую очередь технологическим; проблемы с доступностью малых фасовок фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ; сложности при проведении государственного контроля и надзора за качеством изготавливаемых ЛП.

ВЫВОДЫ. Для интенсификации развития деятельности производственных аптек целесообразно продолжение изучения деятельности производственных аптек в различных регионах для разработки правовых мер поддержки аптечного производства на федеральном и региональном уровнях, создания современной материально-технической базы и подготовки квалифицированных специалистов для производственных аптек.

Ключевые слова: производственные аптеки; аптечное изготовление; номенклатура; лекарственный препарат; лекарственная форма; внутриаптечная заготовка; педиатрия; гериатрия; экстреморальное изготовление; персонализированная медицина

Для цитирования: Ковальская Г.Н., Верлан Н.В., Михалеви́ч Е.Н. Факторы роста деятельности по аптечному изготовлению на примере аптечных организаций г. Иркутска: анализ регионального опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):400–410. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Galina N. Kovalskaya 
Nadezhda V. Verlan 
Ekaterina N. Mikhalevich  

Drivers of Pharmaceutical Compounding: Regional Experience Analysis Using Irkutsk Pharmacy Organisations as a Case Study

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 100 Yubileyny Microdistrict, Irkutsk 664079, Russian Federation

 Ekaterina N. Mikhalevich; giuvfarm@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. National pharmacy compounding is a priority for providing the population with medicinal products, particularly the medicinal products lacking in the Russian Federation. Investigating opportunities to improve the operation of compounding pharmacies in the Russian Federation remains essential, especially in the context of the developing personalised approach to treatment, growing practice of orphan drug development, and import substitution needs.

AIM. This study aimed to identify the factors driving the development of compounding pharmacies under the current conditions.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on the Russian regulatory framework for pharmacy compounding, as well as the range of dosage forms and administration routes of the medicinal products that had been produced and packaged by the compounding pharmacies in Irkutsk in 2021–2023.

RESULTS. The study showed a demand for compounded medicinal products among both healthcare providers and patients. These medicinal products covered a traditional range of compounded medicines, including custom formulae, medicines for paediatrics and geriatrics, stock preparations, and pharmacy-packaged items. In 2021–2023, the mean annual production of Irkutsk pharmacy organisations amounted to ~500,000 units of compounded medicinal products, with a variety of doses and dosage forms. The medicinal products were compounded using ~100 different active substances and over 20 approved medicinal products. This study examined the evolution of Russian pharmacy compounding legislation. The key aspects included the establishment of a pharmaceutical quality system for compounded medicinal products, the extension of shelf life for specific dosage forms, and the authorisation to use medicinal products approved in the Eurasian Economic Union in compounding. The study showed that the main factors driving the operation of compounding pharmacies were the ongoing regulatory framework transformation and the transition from standardised treatment to personalised medicine. The main impediments for compounding pharmacies included the lack of state support, the ban on compounding medicinal products produced by pharmaceutical

companies, the shortage of skilled staff, the inadequate supply of equipment (first of all, production machinery), the poor availability of active substances and excipients in small packages, and the challenges associated with regulatory control and oversight over the quality of compounded medicinal products.

CONCLUSIONS. Further stimulation of the active development of compounding pharmacies requires further investigation into their operation in other regions, which will help to develop legal arrangements for the federal and regional state support of compounding pharmacies, procure up-to-date materials and equipment, and train the staff for compounding pharmacies.

Keywords: compounding pharmacies; pharmacy compounding; range of medicinal products; medicinal product; dosage form; stock preparation; paediatrics; geriatrics; extemporaneous compounding; personalised medicine

For citation: Kovalskaya G.N., Verlan N.V., Mikhalevich E.N. Drivers of pharmaceutical compounding: regional experience analysis using Irkutsk pharmacy organisations as a case study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):400–410. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты аптечного изготовления (ЛПАИ) являются важным элементом фармакотерапии. Такие препараты способствуют оказанию полного спектра фармацевтической помощи населению в части лекарственного обеспечения, снижая риск возникновения дефектуры, в том числе при установлении факта дефицита или отсутствия лекарственных препаратов (ЛП) в обращении в Российской Федерации [1, 2].

На протяжении последних трех десятилетий в Российской Федерации проводилась политика, направленная на значительное сокращение номенклатуры и объемов ЛПАИ. Среди основных причин такой политики назывались следующие: установление запрета на изготовление в производственных аптеках ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации; низкая рентабельность аптечного изготовления; ограниченные сроки годности изготавливаемых ЛП; низкий уровень механизации технологических процессов; проблемы доступности фасовок фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ (ВВ) в малых объемах. Основной акцент фармацевтической помощи населению был сделан на ЛП, производимые фармацевтической промышленностью, которые выгодно отличаются удобством применения, наличием четкой инструкции по медицинскому применению, длительными сроками годности и гарантиями сохранения качества при надлежащем хранении.

В результате произошло значительное сокращение количества производственных аптек во всех регионах страны [3]. Исключением не стала Восточная Сибирь, из 166 производственных аптек Иркутской области, в том числе 35 производственных аптек г. Иркутска, действовавших в 1990-х годах, к текущему моменту изготовление ЛПАИ осуществляют 19 областных производственных аптек, из них – 5 аптек г. Иркутска, причем 1 аптека изготавливает только гомеопатические ЛП. Практически полностью прекращено изготовление ЛП в большинстве районных центров Иркутской области, за исключением таких, как города Братск, Ангарск, Шелехов и некоторых других [4]. Несмотря на это, Иркутская область по оценке экспертов занимает 7-е место среди субъектов Российской Федерации по наличию производственных аптек с правом изготовления ЛП [5]¹.

Опыт работы производственных аптек в зарубежных странах показывает, что аптечное изготовление ЛП не конкурирует с промышленным производством, достаточно полноценно дополняет его и отвечает интересам охраны здоровья граждан большинства стран мира. Например, на одном из самых развитых в Европейском союзе немецком фармацевтическом рынке ЛПАИ занимают ключевую позицию в лекарственном обеспечении населения. Необходимо отметить, что позитивное отношение специалистов и пациентов к работе производственных аптек в Федеративной Республике Германия

¹ Доклад об осуществлении Федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств Территориальным органом Росздравнадзора по Иркутской области в 2021 г. <https://38reg.roszdravnadzor.gov.ru/about/plans/documents/76335>

Доклад об осуществлении Федерального государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств Территориальным органом Росздравнадзора по Иркутской области в 2022 г. <https://38reg.roszdravnadzor.gov.ru/about/plans/documents/80582>

базируется на высоком качестве и доступности ЛПАИ, включая экстемпоральную рецептуру, внутриаптечную заготовку и фасовку. Дальнейшее успешное развитие немецких производственных аптек в первую очередь определяется совершенным нормативным правовым регулированием и хорошей материально-технической базой [6–9].

В Российской Федерации также обратили внимание на необходимость развития системы экстемпорального изготовления лекарственных препаратов. В 2021–2023 гг. в России произошли существенные изменения в нормативном правовом регулировании аптечного изготовления. Основные приоритеты национальной системы здравоохранения Российской Федерации – развитие персонализированной медицины и, следовательно, индивидуализация лекарственной терапии при оказании медицинской помощи населению². Одним из направлений, отвечающих принципам персонализированной медицины, является экстемпоральное изготовление ЛП в аптечных организациях, а также восстановление (разведение) и внутриаптечная фасовка зарегистрированных ЛП. Индивидуализация лекарственной терапии благодаря аптечному изготовлению может повысить доступность ЛП, обеспечить широкий спектр их дозировок, лекарственных форм (ЛФ), комбинаций ФС в разных ЛФ (растворы, капли, микстуры, порошки, свечи и др.).

ЛПАИ могут быть использованы в педиатрии, гериатрии, хирургии, терапии, онкологии, неврологии, дерматовенерологии, при оказании паллиативной помощи, в том числе при лечении жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни или инвалидности [10–12]. К ЛПАИ относятся препараты, которые не производятся фармацевтической промышленностью по причине ограниченных сроков годности, ограниченного спроса и, соответственно, низкой рентабельности, однако такие препараты обеспечивают возможность принимать ЛП в назначенной врачом индивидуальной дозировке и ЛФ, соблюдать кратность приема в течение суток и при этом содержат минимальное количество или вообще не содержат в составе ВВ.

Использование ЛПАИ способствует повышению комплаентности (приверженности) к лечению: пациенту нет необходимости соблюдать

сложную схему приема нескольких отдельных компонентов, кроме того, индивидуальная комбинированная форма ЛП изготавливается с учетом взаимодействия составляющих ее компонентов. Для пациентов с аллергией на отдельные компоненты ЛП промышленного производства, детей и пациентов старше 60 лет ЛПАИ являются максимально приемлемыми, поскольку представляют персонализированный вариант терапии [13].

Таким образом, исследование проблем аптечного изготовления в современных условиях, изучение опыта и результатов работы производственных аптек различных регионов Российской Федерации является актуальным с научной и практической точек зрения.

Цель работы – выявление факторов развития деятельности производственных аптек в современных условиях.

Задачи исследования:

- анализ нормативных документов, регулирующих деятельность по аптечному изготовлению лекарственных препаратов;
- анализ ассортимента препаратов аптечного изготовления, производимых аптеками г. Иркутска;
- выявление тенденций изменения ассортимента препаратов аптечного изготовления на примере производственных аптек г. Иркутска;
- выявление факторов, влияющих на эволюцию деятельности по аптечному изготовлению, на примере производственных аптек г. Иркутска;
- оценка возможности развития производственных аптек в современных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ нормативных правовых актов Российской Федерации, касающихся правоотношений в области аптечного изготовления лекарственных препаратов.

С использованием методов группировки, сравнения, а также ретроспективного, логического, графического и структурного методов анализа была проанализирована информация баз данных четырех производственных аптек за 2021–2023 гг.: трех структурных подразделений МУФП «Иркутская аптека», осуществляющих розничную торговлю ЛП населению, а также одной аптеки – структурного подразделения медицинской организации (в составе

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.02.2012 № 2580 «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.».

ГБУЗ «Иркутская областная ордена “Знак Почета” клиническая больница»). Право изготовления асептических ЛП из упомянутых аптек имели две аптеки: МУФП «Иркутская аптека» и аптека, являющаяся структурным подразделением ГБУЗ «Иркутская областная ордена “Знак Почета” клиническая больница».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ факторов развития и торможения деятельности по аптечному изготовлению.

Изготовление ЛП аптечными организациями г. Иркутска, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на ЛП и по требованиям медицинских организаций г. Иркутска в соответствии с правилами изготовления и отпуска ЛП. Значимыми для осуществления деятельности производственных аптек в современных условиях являются следующие законодательные акты (и их новации) отраслевого законодательства Российской Федерации:

- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- с 01.09.2023 изменена ч. 1 Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в ст. 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств”»;
- с 30.01.2024 изменена ч. 2 Федерального закона от 30.01.2024 № 1-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” и ст. 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””»;
- с 01.09.2023 изменена ч. 3 Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств”»;
- с 01.09.2023 изменена ч. 4 Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона “Об обращении лекарственных средств”».

Основные правила изготовления ЛП для медицинского применения представлены в общих фармакопейных статьях (ОФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд., которая вступила в силу с 01.09.2023. Перечень ОФС обозначен в приказе Минздрава России от 20.07.2023 № 377 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей» и приказе Минздрава России от 25.08.2023

№ 448 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и внесении изменений в приказ Минздрава России от 20.07.2023 № 377 “Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей”» (далее – Приказ № 448). Приказ № 448 впервые ввел блок ОФС, которые предназначены для нормативного регулирования аптечного изготовления ЛП: ОФС.1.8.0001 «Лекарственные препараты аптечного изготовления»; ОФС.1.8.0002 «Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей»; ОФС.1.8.0003 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм»; ОФС.1.8.0004 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде мягких лекарственных форм»; ОФС.1.8.0005 «Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде твердых лекарственных форм»; ОФС 1.8.0006 «Стерильные лекарственные препараты аптечного изготовления»; ОФС 1.8.0007 «Гомеопатические лекарственные препараты аптечного изготовления»; ОФС 1.11.0004 «Радиофармацевтические лекарственные препараты экстемпорального изготовления».

С 01.09.2023 также вступил в силу Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», который утвердил целый ряд изменений и дополнений, касающихся ЛПАИ для медицинского применения.

Изменения в нормативном правовом регулировании деятельности в сфере изготовления ЛПАИ позволили решить ряд важных проблем: разработана система качества при изготовлении ЛПАИ; увеличены сроки годности на некоторые ЛФ; разрешено использование при изготовлении ЛПАИ зарегистрированных ЛП, включенных в Государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения, Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза, Единый реестр зарегистрированных ветеринарных лекарственных препаратов Евразийского экономического союза в установленном порядке.

Несмотря на актуализацию и развитие правовой базы деятельности производственных аптек, материально-техническая и организационная базы все еще находятся не на должном уровне.

Производственные аптеки г. Иркутска располагаются в помещениях недостаточной площади, используют устаревшее технологическое оборудование, выпущенное до 1990 г., что тормозит рост объемов изготовления ЛПАИ.

Значительные изменения произошли за последние десятилетия и в области кадрового обеспечения фармацевтической отрасли. Наблюдается отсутствие мотивации у молодого поколения работать на производстве, значительно снизился уровень подготовки специалистов, связанных с изготовлением лекарственных препаратов (провизоров-технологов, провизоров-аналитиков, провизоров-организаторов, фармацевтов). Причиной стали устаревшая нормативная база, условия труда, уровень заработной платы, недостаточное количество бюджетных мест в образовательных учреждениях высшего и среднего образования, особенности реализации дополнительных профессиональных программ повышения квалификации, допуск к осуществлению фармацевтической деятельности [14].

Таким образом, эффективность работы производственных аптек г. Иркутска ограничивают:

- отсутствие мер поддержки производственных аптек со стороны государства;
- запрет на изготовление ЛП по номенклатуре промышленности;
- недостаточный кадровый потенциал и отсутствие мотивации у молодых специалистов работать в производственных аптеках;
- низкий уровень оснащения аптек оборудованием, в первую очередь технологическим;
- доступность малых фасовок фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ;
- сложности при проведении государственного контроля и надзора за качеством изготавливаемых ЛПАИ со стороны аккредитованных лабораторий и центров контроля качества ЛПАИ, включая осуществление поставок реактивов, стандартных и титрованных растворов для выполнения внутриаптечного контроля качества ЛПАИ.

Анализ номенклатуры и объема продукции производственных аптек. Традиционный ассортимент производственных аптек состоит из ЛПАИ в форме порошков, растворов для внутреннего и наружного применения, микстур, суспензий, эмульсий, мазей, суппозиториев, стерильных ЛФ, полуфабрикатов (концентрированные растворы, тритурации, разведения этилового спирта), а также мануальных прописей, к которым

относятся стандартные клинически проверенные рецептуры, названные по имени врачей, разработавших составы, описание которых не приводится в ГФ РФ, но публикуется в специальных сборниках прописей³. Мануальные прописи составляются с учетом симптомов и течения заболеваний, не имеют аналогов по составу и действию среди ЛП промышленного производства и обеспечивают проведение индивидуальной фармакотерапии. Допускается вариативность мануальных прописей ЛПАИ по составу и количественному содержанию компонентов, что позволяет врачу выбрать в каждом конкретном случае оптимальный вариант. Назначают ЛПАИ по мануальным прописям для индивидуального изготовления, как правило, неврологи, психиатры, дерматологи, косметологи.

Общее количество единиц ЛПАИ традиционного ассортимента, изготовленных в аптеках г. Иркутска в 2021–2023 гг., составило около 500 тыс. в год, из них в производственной аптеке медицинской организации – более 217 тыс. единиц ЛПАИ. Одна из крупнейших в г. Иркутске производственных аптек (МУФП «Иркутская аптека») является лидером в этой области и изготавливает в год около 240 тыс. единиц ЛПАИ (из них 96,5 тыс. для 64 государственных и частных медицинских организаций).

Среднее количество ЛПАИ в производственных аптеках г. Иркутска по ассортиментным позициям составило в среднем за 3 года более тысячи позиций номенклатуры по показателям: международное непатентованное, группировочное, химическое наименование ФС, дозировка ЛП, объем и масса фасовки, комбинирование в одном препарате двух и более ФС, наименование входящих в состав ВВ, вид ЛФ и стерильность ЛП. При изготовлении ЛПАИ использовано около 100 международных непатентованных, группировочных, химических наименований ФС, более 10 ВВ. В аптеках изготавливали твердые (порошки), жидкие (растворы, капли, суспензии, эмульсии, микстуры, настои и отвары), мягкие (мази, кремы, линименты, пасты) ЛФ, стерильные ЛП в виде различных ЛФ (для парентерального применения; офтальмологического применения; для новорожденных детей и детей до 1 года; для нанесения на раневые и ожоговые поверхности; растворы для орошения; содержащие антибиотики).

В номенклатуру ФС входили натрия хлорид (17,06%), водорода пероксид (14,01%), хлоргексидин (13,35%), нитрофураол (12,95%), серебра протеинат (8,89%), формальдегид (6,68%).

³ Волкинд ИВ, Гуревич ИЯ, Урюпов ОЮ. Рецептурный справочник для врачей и фармацевтов. М.: Медицина, 1976.

Прочие ФС (аминофиллин, аскорбиновая кислота, борная кислота, калия йодид, калия перманганат, калия хлорид, кальция хлорид, магния сульфат, натрия бромид, цинка сульфат) составляли 27,06% в общем объеме ЛПАИ. Из ВВ наиболее часто использовались вода очищенная, сахароза, декстроза, вазелин, ланолин, парафин жидкий, подсолнечное масло, оливковое масло, гидроксиэтилкрахмал, спирт этиловый в концентрации 70, 90 и 95%.

Наиболее востребуемыми ЛФ являлись порошки, капли, растворы для внутреннего и наружного применения, мази, микстуры, суспензии, мази, растворы для парентерального применения. По количеству наименований ЛПАИ растворы для инъекций составили 17%, растворы для инфузий – 83%, преимущественно это раствор натрия хлорида 0,9% объемом 90; 190; 390 мл; раствор натрия хлорида 10% объемом 10; 50; 100; 200; 400 мл; раствор калия хлорида 10% объемом 100 мл; раствор натрия гидрокарбоната 4% объемом 100; 150 мл. В наиболее широком ассортименте представлены мази и порошки (130 и 101 наименование прописей) (рис. 1). Комбинированные ЛПАИ составили 110 наименований (12% от общего количества позиций), стерильные ЛПАИ – 52 наименования (5,8%). Доля лекарственных препаратов, изготовленных по мануальным прописям, составила 3,1% от общего количества ассортиментных

позиций с учетом их различной массы и объемов (табл. 1. «Лекарственные препараты, изготавливаемые по мануальным прописям в производственных аптеках г. Иркутска в период 2021–2023 гг.», опубликована на сайте журнала⁴). Из 11 ЛПАИ, изготавливаемых по мануальным прописям, 8 предназначены для наружного применения, 3 – для внутреннего употребления.

Назначение и изготовление ЛПАИ при оказании педиатрической лекарственной помощи требуется по причине отсутствия промышленно произведенных ЛП в назначаемых ЛФ и дозах, которые довольно часто используются для лечения детей в возрасте до 3 лет, особенно для новорожденных и детей до 1 года. ЛПАИ для детей, изготавливаемые в производственных аптеках г. Иркутска в 2021–2023 гг., составили от 16% в аптеках, осуществляющих розничную реализацию ЛП населению, до 35% в аптеке медицинской организации, в составе которой работает отделение детской кардиохирургии и к которой прикреплен областной перинатальный центр. Значительные объемы изготовления ЛПАИ широкого ассортимента для педиатрии подтверждают их высокую востребованность при оказании лекарственной помощи детям.

Ассортиментные позиции ЛПАИ, изготавливаемых в аптеках г. Иркутска для педиатрии, представлены различными ЛФ (порошки, растворы

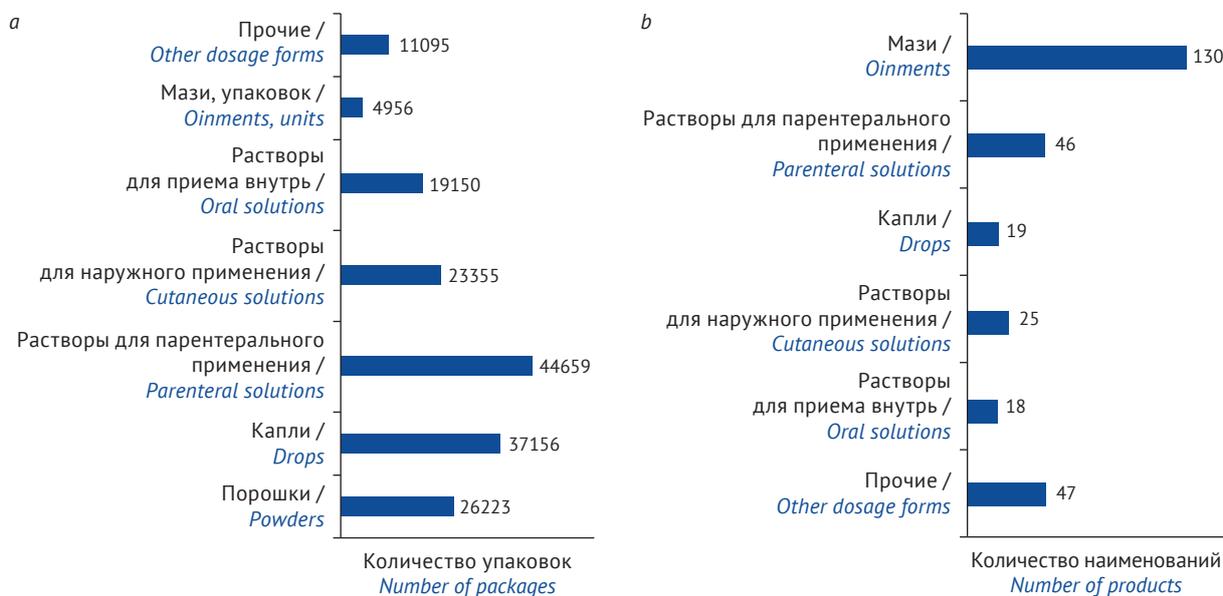


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Номенклатура лекарственных форм, изготавливаемых в производственных аптеках г. Иркутска в 2021–2023 гг. а – упаковок в год; б – количество наименований в базах данных

Fig. 1. Dosage forms produced by compounding pharmacies in Irkutsk in 2021–2023. a, number of packages per year; b, number of medicinal products in databases

⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table1>

для внутреннего и наружного применения, микстуры, капли, мази) в фасовке, отличающейся от фасовки ЛП промышленного производства (табл. 2 «Лекарственные препараты для детей, изготавливаемые в производственных аптеках г. Иркутска в период 2021–2023 гг.» опубликована на сайте журнала⁵). Изготовление ЛПАИ для новорожденных и детей до 1 года проводится в асептических условиях в соответствии с утвержденными правилами⁶.

В педиатрии широко применяется практика назначения ЛП по показаниям, которые не указаны в инструкции по медицинскому применению (off-label), этот термин не применим к ЛПАИ ввиду отсутствия их государственной регистрации. Но при таком нозологическом состоянии, как врожденные пороки сердца, назначение ЛПАИ, например порошков из зарегистрированных ЛП промышленного производства в форме таблеток и капсул, распространено особенно широко, что связано с полным отсутствием ЛП в необходимой для детей дозировке. Назначение проводится врачами на основании клинических рекомендаций Минздрава России «Легочная гипертензия у детей»⁷. Применяют такие группы ЛП, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, блокаторы β-адренергических рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты и др. [15].

По данным аптеки ГБУЗ «Иркутская областная ордена “Знак Почета” клиническая больница» и производственных аптек МУФП «Иркутская аптека» для лечения хронической сердечной недостаточности у детей чаще всего назначались порошки в микродозах (0,000015–0,005 г), изготовленные из зарегистрированных ЛП в ЛФ таблетки: анаприлин, атенолол, каптоприл, метопролол, амиодарон, пропранолол, карведилол, дигоксин, дифенин, фуросемид, спиринолактон, силденафил, гидрохлоротиазид + триамтерен, ацетилсалициловая кислота, фенобарбитал и др. В качестве ВВ использовалась сахароза в количестве 0,1 г на один порошок. Несмотря на то что в соответствии с инструкцией по медицинскому применению эти ЛП противопоказаны детям до 18 лет, безопасность и эффективность их применения у педиатрических пациентов

не установлены, отсутствуют альтернативные варианты лекарственной помощи. Анализ состава ЛПАИ, изготовленных производственными аптеками г. Иркутска, показал корреляцию назначений перечисленных ЛП детскими кардиологами медицинских организаций стационарного и поликлинического уровня.

Пациентам в возрасте 60 лет и старше при проведении фармакотерапии также может быть необходим индивидуальный подход, который учитывает терапевтическое действие и противопоказания, совместимость с другими действующими веществами в составе ЛП, повышенный риск возможных осложнений из-за полиморбидности и полипрагмазии и позволяет выбрать в каждом конкретном случае рациональную дозировку ЛП, лекарственную форму и путь введения. В гериатрической практике наиболее часто использовались мануальные прописи для внутреннего и наружного применения: капли Морозова, микстура Кватера, микстура Павлова, жидкость Андриасяна, жидкость Сладковича, паста Лассара (табл. 1⁸), а также жидкие ЛФ для наружного применения и мази аптечного изготовления (табл. 3 «Лекарственные препараты для пациентов пожилого и старческого возраста, изготавливаемые в производственных аптеках г. Иркутска в период 2021–2023 гг.», опубликована на сайте журнала⁹).

Жидкие ЛФ в основном представлены растворами для наружного применения, включая водные растворы для электрофореза в различных концентрациях: магния сульфата, натрия бромида, калия йодида, прокаина, цинка сульфата, дифенгидрамина, кальция хлорида, аминофиллина, аскорбиновой кислоты и никотиновой кислоты. Также в ассортименте присутствовали противовоспалительные и анальгезирующие средства в виде аппликаций (растворы диметилсульфоксида в сочетании с анальгетиками, спазмолитиками и местными анестетиками) и полоскания для полости рта (водные растворы борной кислоты и натрия гидрокарбоната).

Номенклатура мазей представлена средством против геморроя (мазь дилтиаземовая 2%, мазь нитроглицериновая 0,2%, мазь нифедипиновая 2%); подсушивающим средством против

⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table2>

⁶ Приказ Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

⁷ Легочная гипертензия у детей. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России»; Российское общество неонатологов; Союз педиатров России; 2017. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/ljogochnaya-gipertenziya-u-detej_14054/

⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table1>

⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table3>

пролежней (мазь фурацилиновая 0,2%); анти-септическими средствами (мазь борная 5%, мазь борно-салициловая, мазь с нафталаном); средством для облегчения боли и зуда при незначительных раздражениях кожи и сыпи (мазь димедроловая 2%); а также средством с противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом (мазь с ихтиолом 10%), применяемым против пролежней, трофических язв, старческой экземы и пиодермии.

Внутриаптечная заготовка – это предварительно изготовленные ЛПАИ по наиболее часто встречающимся прописям, имеющие достаточно длительный срок годности (до 14 сут). При проведении исследования за один ЛПАИ, изготовленный в аптеке в порядке внутриаптечной заготовки, принимали ЛПАИ в единичной упаковке в готовом для отпуска виде, оформленный в соответствии с установленными правилами. В качестве внутриаптечной заготовки учитывали также воду очищенную стерильную объемом 400 мл.

Внутриаптечная заготовка в производственных аптеках г. Иркутска в 2021–2023 гг. составила 3,5% от общего количества ассортиментных позиций ЛП. Данные по группам ЛФ приведены в таблице 4 «Номенклатура лекарственных препаратов для внутриаптечной заготовки, изготавливаемой в производственных аптеках г. Иркутска в период 2021–2023 гг.» (опубликована на сайте журнала¹⁰). Количественно номенклатура ЛФ в объеме внутриаптечной заготовки иркутских аптек за период 2021–2023 гг. представлена на рисунке 2.

Внутриаптечная фасовка – это дозирование зарегистрированных ФС (порошков), ЛП (раство-

ров, мазей) и ВВ (растворителей, мазевых основ) в количествах, необходимых для отпуска населению и медицинским организациям. В виде внутриаптечной фасовки наиболее часто изготавливали (с учетом различных позиций по массе и объему) бензокаин (8,85%), декстрозу (11,51%), глицерол (3,26%), сульфаниламид (4,15%), воду очищенную (8,86%), триодметан (2,25%), висмута трибромфенолят и висмута оксида комплекс (2,14%), цинка оксид (3,98%), серу (7,84%), формальдегид (9,15%), водорода пероксид (9,95%), лимонную кислоту (2,01%), тальк (9,63%), вазелин (6,30%), парафин жидкий (3,15%). Широкий ассортимент внутриаптечной заготовки говорит о востребованности среди населения Иркутской области ЛПАИ различных фармакотерапевтических групп, форм выпуска и дозировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2021–2023 гг. производственные аптеки г. Иркутска ежегодно изготавливали около 500 тыс. единиц продукции в различных дозах и ЛФ с использованием большого ассортимента ФС. Номенклатура ЛПАИ состояла преимущественно из ЛПАИ традиционного ассортимента, включающего мануальные прописи, а также ЛПАИ для педиатрии и гериатрии, внутриаптечной заготовки и фасовки. Полученные данные свидетельствуют о востребованности ЛПАИ врачами и пациентами.

Основными факторами роста деятельности производственных аптек в настоящее время являются изменения нормативной правовой базы, а также планомерный переход от стандартизированной к персонализированной медицине. К факторам, тормозящим развитие

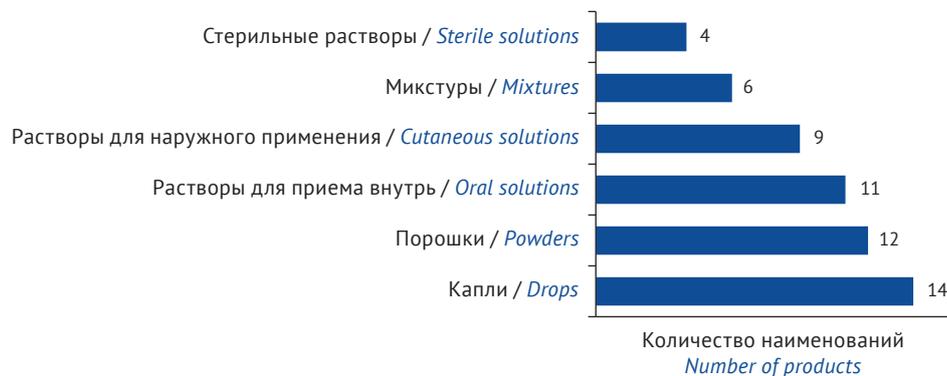


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Номенклатура лекарственных форм в объеме внутриаптечной заготовки, изготавливаемой в производственных аптеках г. Иркутска в период 2021–2023 гг. (количество наименований в ассортименте)

Fig. 2. Dosage forms (number of products in pharmacy databases) in the volume of stock preparations produced in compounding pharmacies in Irkutsk in 2021–2023

¹⁰ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table4>

производственных аптек, можно отнести отсутствие мер поддержки производственных аптек со стороны государства; запрет на изготовление ЛПАИ по номенклатуре промышленности; недостаточный кадровый потенциал; низкий уровень оснащенности аптек оборудованием, в первую очередь технологическим; проблемы с доступностью малых фасовок фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ; сложности при проведении государственного контроля и надзора за качеством ЛПАИ.

Для дальнейшего совершенствования деятельности по аптечному изготовлению лекарственных препаратов необходимо продолжение изучения опыта работы производственных аптек Российской Федерации с учетом специфики отдельных регионов, изменение нормативного правового регулирования этой деятельности на федеральном и региональном уровнях, формирование современной материально-технической базы и кадрового потенциала для производственных аптек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мамедов ДД, Юрочкин ДС, Голант ЗМ, Фисенко ВС, Алехин АВ, Наркевич ИА. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):176–92. Mamedov DD, Yurochkin DS, Golant ZM, Fisenko VS, Alekhin AV, Narkevich IA. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy and Pharmacology*. 2023;11(3):176–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192>
2. Наркевич ИА, Фисенко ВС, Голант ЗМ, Юрочкин ДС, Мамедов ДД, Эрдни-Гаряев СЭ, Лешкевич АА. *Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями*. СПб.: Медиапепир; 2023. Narkevich IA, Fisenko VS, Golant ZM, Yurochkin DS, Mamedov DD, Erdni-Garyaev SE, Leshkevich AA. *Basis for forming a unified harmonized system of regulation in the field of compounding pharmacies*. St Petersburg: Mediapapier; 2023 (In Russ.). EDN: PZEYDF
3. Смахова ИЕ, Ладутко ЮМ, Калинина ОВ. Экстемпоральное 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>
4. Мороз ТЛ, Рыжова ОА. Проблема доступности лекарственных препаратов внутриаптечного изготовления (на примере Иркутской области). *Ремедиум*. 2020;(10):54–7. Moroz TL, Ryzhova OA. The problem of the availability of intra-pharmaceutical drugs (on the example of the Irkutsk region). *Remedium*. 2020;(10):54–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2020-10-54-57>
5. Фисенко ВС, Фаррахов АЗ, Соломатина ТВ, Алехин АВ, Юрочкин ДС, Эрдни-Гаряев СЭ, Мамедов ДД, Голант ЗМ. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2023;(3):22–33. Fisenko VS, Farrakhov AZ, Solomatina TV, Alekhin AV, Yurochkin DS, Erdni-Garyaev SE, Mamedov DD, Golant ZM. Monitoring of compounding pharmacies in the Russian Federation. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2023;(3):22–33 (In Russ.). EDN: XZJUT
6. Эрдни-Гаряев СЭ, Мамедов ДД, Юрочкин ДС, Зеликова ДД, Голант ЗМ, Фисенко ВС, Наркевич ИА. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):91–109. Erdni-Garyaev SE, Mamedov DD, Yurochkin DS, Zelikova DD, Golant ZM, Fisenko VS, Narkevich IA. Pharmacy compounding regulation in the German pharmaceutical market. Part 1. Basic regulatory provisions (review). *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):91–109 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109>
7. Алехин АВ, Эриванцева ТН, Ряженев ВВ, Лысков НБ, Алехина НА, Кузнецова ММ. Новая роль экстемпорального 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 and Pharmacology*. 2023;11(2):161–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172>
8. Watson CJ, Whitedge JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical compounding: a history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors. *J Med Toxicol*. 2021;17(2):197–217. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00814-3>
9. van der Schors T, Amann S, Makridaki D, Kohl S. Pharmacy preparations and compounding. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(4):190–2. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002559>
10. Daniels R, Thoma K. *Apothekenrezeptur und -defektur. Herstellung von Arzneimitteln und Körperpflegemitteln*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2021.
11. Король ЛА, Егорова СН, Кудлай ДА, Краснюк ИИ, Сологова СС, Король ВА, Смолярчук ЕА, Садковский ИА, Мандрик МА. Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие 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, Smolyarchuk EA, Sadkovskii IA, Mandrik MA. Modern extemporaneous formulation 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>
12. Синева ТД, Наркевич ИА. *Детские лекарственные формы: международные требования по разработке и качеству*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Sineva TD, Narkevich IA. *Pediatric dosage forms: international requirements for the development and quality*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5255-4-DLF-2019-1-144>

13. Сотникова ЛИ, Лоскутова ЕЕ, Курашов ММ, Егиазарян ЕА, Лагуткина ТП. Структурный анализ и оценка рациональности назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2023;25(5):89–95.
Sotnikova LI, Loskutova EE, Kurashov MM, Egiazarian EA, Lagutkina TP. Structural analysis and assessment of the rationality of prescribing drugs in pediatric practice. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2023;25(5):89–95 (In Russ.).
<https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-5-89-95>
14. Фисенко ВС, Соломатина ТВ, Фаррахов АЗ, Юрочкин ДС, Мамедов ДД, Голант ЗМ. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2023;(4):29–42.
Fisenko VS, Solomatina TV, Farrakhov AZ, Yurochkin DS, Mamedov DD, Golant ZM. Analysis of the conditions and development of ways to improve the system of training of pharmaceutical and medical workers aimed at developing the potential of compounding pharmacies in the Russian Federation. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2023;(4):29–42 (In Russ.).
EDN: [CYOTYR](https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62)
15. Кочкина ЕО, Верлан НВ, Ковальская ГН, Толстикова ТВ. Назначение лекарственных препаратов off-label в детской кардиологии: регуляторные аспекты и оценка безопасности методом спонтанных сообщений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):52–62.
Kochkina EO, Verlan NV, Kovalskaya GN, Tolstikova TV. Off-label prescribing in paediatric cardiology: regulatory aspects and safety assessment by spontaneous reporting. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(1):52–62 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-52-62>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 1–4.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table1>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table2>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table3>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table4>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад авторов распределен следующим образом: Г.Н. Ковальская – идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Н.В. Верлан – сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах; Е.Н. Михалевич – систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка рукописи.

Additional information. Tables 1–4 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table1>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table2>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table3>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-400-410-table4>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Galina N. Kovalskaya conceived the idea of the work, collected and systematised the study data, analysed and summarised literature data, and approved the final version of the manuscript for publication. Nadezhda V. Verlan collected, systematised, and summarised the data set forth in regulatory documents. Ekaterina N. Mikhalevich systematised the study data; analysed and summarised literature data; designed, edited, and revised the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ковальская Галина Николаевна, д-р фарм. наук, профессор / Galina N. Kovalskaya, Dr. Sci. (Pharm.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Верлан Надежда Вадимовна, доктор мед. наук, профессор / Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Professor
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>

Михалевич Екатерина Николаевна, канд. фарм. наук / Ekaterina N. Mikhalevich, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8568-1372>

Поступила 05.03.2024

После доработки 17.04.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Received 5 March 2024

Revised 17 April 2024

Accepted 18 June 2024



А.С. Сутайкина ✉ 
Н.А. Криштанова 
Е.В. Вишняков 
Т.Д. Синева 

Оценка качества экстемпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет»,
ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197376,
Российская Федерация

✉ Сутайкина Арина Сергеевна; sutajkina.arina@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Ассортимент жидких поливитаминных средств промышленного изготовления для детей младшего возраста, разрешенных для применения на территории Российской Федерации, представлен всего двумя сиропами иностранного производства. Аптечное изготовление сиропа с витаминами позволит обеспечить потребность фармацевтического рынка в поливитаминных средствах в оптимальной лекарственной форме. Необходимым этапом введения в медицинскую практику таких препаратов является разработка и валидация методик оценки качества такого лекарственного средства.

ЦЕЛЬ. Подбор и адаптация аналитических методик для оценки качества экстемпорального поливитаминного средства для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования: сироп аптечного изготовления с витаминами С, РР, В₁, В₂, В₆ (дозировки компонентов сиропа соответствуют нормам потребления для детей от года до трех лет) на сорбитоле. Для оценки подлинности проводили качественные реакции и спектрофотометрию. Для количественного определения компонентов использовали следующие методы: для определения аскорбиновой кислоты – прямая йодометрия без индикатора, для никотиновой кислоты – алкалиметрия с индикатором бромтимоловым синим, для тиамин гидрохлорида и пиридоксин гидрохлорида в сумме – прямая аргентометрия по Фаянсу в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим, для рибофлавина – спектрофотометрия в видимой области при длине волны 445 нм и спектрофлуориметрия. Определение содержания сорбитола проводили рефрактометрически, при расчете учитывали содержание других компонентов сиропа. Методика спектрофлуориметрического определения рибофлавина была валидирована по требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Подобраны методики оценки качества поливитаминного сиропа, содержащего пять водорастворимых витаминов (С, РР, В₁, В₂, В₆) и сорбитол. Адаптированы методики анализа ингредиентов с учетом совместного присутствия рибофлавина, аскорбиновой и никотиновой кислот, тиамин гидрохлорида и пиридоксин гидрохлорида. Разработаны методики определения рибофлавина методом спектрофлуориметрии и спектрофотометрии, а также селективного определения тиамин гидрохлорида методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке. Выполнена валидация методики спектрофлуориметрического определения рибофлавина по следующим характеристикам: специфичность, правильность, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность), аналитическая область.

ВЫВОДЫ. Предложены методики оценки подлинности поливитаминного сиропа. Методика спектрофлуориметрического количественного определения рибофлавина валидирована и может быть использована в аналитических лабораториях для количественного анализа рибофлавина в поливитаминных смесях, а также для оценки стабильности сиропа.

Ключевые слова: экстенпоральное изготовление; поливитаминный сироп; детские лекарственные формы; рибофлавин; тиамин гидрохлорид; аскорбиновая кислота; никотиновая кислота; пиридоксина гидрохлорид; методики оценки качества; подлинность; спектрофлуориметрия; спектрофотометрия; качественные реакции; валидация

Для цитирования: Сутайкина А.С., Криштанова Н.А., Вишняков Е.В., Синева Т.Д. Оценка качества экстенпорального поливитаминного сиропа для детей: разработка аналитических методик. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649>

Финансирование. Работы выполнены без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Arina S. Sutaykina 
Nadezhda A. Krishtanova 
Evgeniy V. Vishnyakov 
Tatiana D. Sineva 

Assessment of the Quality of a Compounded Multivitamin Syrup for Children: Development of Analytical Procedures

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,
14A Professor Popov St., St Petersburg 197376, Russian Federation

✉ Arina S. Sutaykina; sutajkina.arina@pharminnotech.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. The range of liquid multivitamins for toddlers approved in the Russian Federation comprises no more than two imported syrups. Pharmacy compounding of vitamin syrups will meet the demand for optimally formulated multivitamins in the pharmaceutical market. Their introduction into medical practice requires a step of development and validation of analytical procedures for assessing the quality of compounded multivitamin products.

AIM. This study aimed to select and adapt analytical procedures for assessing the quality of a compounded multivitamin product for children.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on a compounded sorbitol syrup containing vitamins C, PP, B₁, B₂, and B₆. The quantities of vitamin components in the syrup corresponded to the recommended daily intake for children aged 1–3 years. For identification, the authors used qualitative reactions and spectrophotometry. Indicator-free direct iodometry was selected for the quantitative determination of ascorbic acid. Alkalimetry with bromothymol blue was used to quantitate nicotinic acid in the presence of ascorbic acid, pyridoxine hydrochloride, and thiamine hydrochloride. The sum of thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride was determined by direct argentometry (Fajans method) with bromophenol blue in an acetic acid medium. Riboflavin quantification involved visible spectrophotometry at 445 nm and spectrofluorometry. The sorbitol content was measured by refractometry, and the calculations accounted for the content of other syrup components. The validation was conducted in line with the applicable pharmacopoeial requirements (State Pharmacopoeia of the Russian Federation).

RESULTS. The authors selected analytical procedures for the quality evaluation of the multivitamin syrup containing five water-soluble vitamins (C, PP, B₁, B₂, B₆) and sorbitol. These analytical procedures were adapted to the simultaneous presence of riboflavin, ascorbic acid, nicotinic acid, thiamine hydrochloride, and pyridoxine hydrochloride. The authors developed analytical procedures for the determination of riboflavin by spectrofluorometry and spectrophotometry and for the selective determination of thiamine hydrochloride by photometry after a precipitation reaction with Reinecke's salt. The analytical procedure for the determination of riboflavin by spectrofluorometry was validated for specificity, accuracy, linearity, precision (repeatability and intermediate precision), and range.

CONCLUSIONS. The authors suggested analytical procedures for multivitamin syrup identification. The analytical procedure for the quantitative determination of riboflavin by spectrofluorometry was validated and considered suitable for use in analytical laboratories for riboflavin quantification in multivitamin mixtures and for syrup stability testing.

Keywords: compounding; multivitamin syrup; paediatric dosage forms; riboflavin; thiamine hydrochloride; ascorbic acid; nicotinic acid; pyridoxine hydrochloride; quality assessment methods; identification; spectrofluorimetry

For citation: Sutaykina A.S., Krishtanova N.A., Vishnyakov E.V., Sineva T.D. Assessment of the quality of a compounded multivitamin syrup for children: development of analytical procedures. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):411–418. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Экстемпоральная рецептура – лекарственный препарат, изготавливаемый в аптечных организациях для особых потребностей пациента [1]. Одной из групп пациентов, для которых экстемпоральные лекарственные препараты являются наиболее предпочтительными, являются дети, особенно новорожденные и дети до 1 года [2]. Фармацевтическая промышленность не позволяет в полной мере обеспечить таких пациентов лекарственными препаратами в необходимой лекарственной форме и (или) дозировке, поэтому аптечное изготовление в таких случаях играет важную роль в лекарственном обеспечении.

Одним из ключевых достоинств экстемпоральной рецептуры является возможность индивидуального подбора дозировок фармацевтических субстанций с учетом возраста, особенностей организма, наличия сопутствующих заболеваний. При аптечном изготовлении в одной лекарственной форме можно сочетать несколько действующих веществ. Также экстемпоральная рецептура позволяет решить вопросы персонализированной медицины, когда промышленности невыгодно выпускать небольшие партии необходимых лекарственных препаратов [1–3].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации зарегистрировано 65 торговых наименований поливитаминных лекарственных средств, 95% которых представлено твердыми лекарственными формами, 5% – жидкими. Поливитаминные препараты для детей от 1 года до 3 лет, для которых жидкие лекарственные формы наиболее предпочтительны, представлены сиропами иностранного производства (два наименования). В инструкции

по медицинскому применению этих препаратов указано, что при их употреблении возможно развитие аллергических реакций. При использовании экстемпоральных поливитаминных средств, имеющих промышленные аналоги, но, в отличие от них, не содержащих в составе консервантов, красителей и других добавок, риск развития нежелательных реакций уменьшается. Оптимизация технологии многокомпонентного сиропа с витаминами для аптечного мелкосерийного изготовления позволит удовлетворить потребность фармацевтического рынка в детских жидких поливитаминных средствах, а разработка методик его анализа – установить сроки годности.

Цель работы – подбор и адаптация аналитических методик для оценки качества экстемпорального поливитаминного средства для детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. В качестве объекта исследования использовали поливитаминный препарат, содержащий пять водорастворимых витаминов: тиамин гидрохлорид (0,016 г), рибофлавин (0,018 г), пиридоксин гидрохлорид (0,018 г), аскорбиновую кислоту (0,9 г) и никотиновую кислоту (0,16 г) в 100 г сиропа на сорбитоле. Дозировки компонентов сиропа соответствуют нормам потребления для детей от года до трех лет¹. При изготовлении препарата² использовались субстанции водорастворимых витаминов, соответствующие требованиям нормативной документации: тиамин гидрохлорида³ (Хубей Максфарм Индастриз Ко.), пиридоксин гидрохлорида⁴ (Хубей Максфарм Индастриз Ко.), аскорбиновой кислоты⁵ (Норсисст Фармасьютикал

¹ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М.; 2021.

² Соответствует требованиям ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления; ФС 1.8.0002 Лекарственные препараты аптечного изготовления для детей; ФС 1.8.0003 Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ Соответствует требованиям ФС 2.1.0188 Тиамин гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁴ Соответствует требованиям ФС 2.1.0159 Пиридоксин гидрохлорид. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁵ Соответствует требованиям ФС 2.1.058 Аскорбиновая кислота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Групп Ко), никотиновой кислоты⁶ (Дж. Амфрей Лабораториз), рибофлавина⁷ (ДСМ Нутришн Продактс ГмБХ). Субстанция сорбитола (ООО «Компания «Сладкий мир»). Изготовленный сироп представлял собой прозрачную жидкость желтого цвета.

Методы исследования. Оценку подлинности проводили с использованием качественных реакций и спектрофотометрическим методом. Количество аскорбиновой кислоты определяли методом прямой йодометрии без индикатора. Расчет содержания никотиновой кислоты проводили по результатам алкалометрического титрования с индикатором бромтимоловым синим с учетом присутствия кислоты аскорбиновой, пиридоксина гидрохлорида и тиамин гидрохлорида. Количество тиамин гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида определяли в сумме методом прямой аргентометрии по Фаянсу в уксуснокислой среде с индикатором бромфеноловым синим. Расчет проводили через титр средний ориентировочный⁸. Рибофлавин определяли двумя методами: спектрофотометрия в видимой области при длине волны 445 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр») и спектрофлуориметрия на люминесцентном спектрометре FL 6500 (PerkinElmer) (стандартный образец рибофлавина, Merck, кат. номер 83885). Определение содержания сорбитола проводили рефрактометрически на приборе ИРФ-452Б2М (АО «Казанский оптико-механический завод»), при расчете учитывали содержание других компонентов сиропа⁹.

Валидацию методики спектрофлуориметрического определения рибофлавина по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность), аналитическая область проводили в соответствии с ОФС 1.1.0012 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) XV изд.

Статистическую обработку данных проводили по методике ОФС 1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» ГФ РФ XV изд. с использованием Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения качественного анализа поливитаминного сиропа нами подобраны методы, посредством которых определялась подлинность отдельных компонентов лекарственного препарата. Рибофлавин идентифицировали по флуоресценции в ультрафиолетовом свете, другие компоненты сиропа – по химическим качественным реакциям (табл. 1). Все предложенные методики идентификации оценены по показателю «Специфичность»¹⁰.

Количественное определение аскорбиновой кислоты осуществляли прямым йодометрическим титрованием без индикатора до желтого окрашивания. При титровании можно не использовать индикатор крахмал: избыточная капля титранта хорошо заметна в реакционной массе исходно желтого сиропа. На титрование 2 мл сиропа затрачивалось 2,05–2,10 мл 0,05 М раствора йода.

Для количественного определения никотиновой кислоты был выбран метод прямой алкалометрии с индикатором бромтимоловым синим до зеленого окрашивания. Алкалометрически оттитровываются также аскорбиновая кислота, тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид, поэтому расчет содержания никотиновой кислоты проводили по разнице результатов титрований. На навеску в 2 мл сиропа затрачивалось 1,30–1,40 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида.

Тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид за счет наличия ионно-связанных хлоридов могут быть определены путем аргентометрического титрования по методу Фаянса в уксуснокислой среде, для их совместного определения в сиропе использовали данный метод с индикатором бромфеноловым синим до серо-зеленого окрашивания. На навеску в 10 мл сиропа затрачивалось 1,80–2,00 мл 0,01 М раствора серебра нитрата.

Результаты количественного определения компонентов поливитаминного сиропа представлены в таблице 2.

Аргентометрическим титрованием тиамин гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид возможно определить только совместно, поэтому было предложено использовать методику селективного определения тиамин гидрохлорида

⁶ Соответствует требованиям ФС 2.1.0144.18 Никотиновая кислота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. М.; 2018.

⁷ Соответствует требованиям ФС 2.1.0559 Рибофлавин. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ Арзамасцев АП, Печеников ВМ, Родионова ГМ, Дорофеев ВЛ, Аксенова ЭН. Анализ лекарственных смесей. М.: Спутник+; 2000.

⁹ Там же.

¹⁰ ОФС 1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Таблица 1. Реакции определения подлинности компонентов поливитаминного сиропа

Table 1. Identification reactions for multivitamin syrup components

Компонент <i>Component</i>	Методика проведения реакции <i>Reaction procedure</i>	Эффект <i>Effect</i>
Тиамин гидрохлорид <i>Thiamine hydrochloride</i>	К 5 мл сиропа приливают 2 мл 5% раствора калия феррицианида, 1 мл раствора гидроксида натрия и 5 мл хлороформа, смесь хорошо встряхивают и дают отстояться <i>Add 2 mL of 5% potassium ferrocyanide, 1 mL of sodium hydroxide solution, and 5 mL of chloroform to 5 mL of syrup, mix well, and allow to equilibrate</i>	Синяя флюоресценция органического слоя в УФ-свете <i>Blue fluorescence of the organic layer under UV light</i>
Пиридоксин гидрохлорид <i>Pyridoxine hydrochloride</i>	К 2 мл сиропа прибавляют 2 мл 3% раствора железа(III) хлорида <i>Add 2 mL of 3% iron(III) chloride solution to 2 mL of syrup</i>	Красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении разведенной серной кислоты <i>Reddish-brown colouring that disappears upon addition of diluted sulphuric acid</i>
Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	К 2 мл сиропа добавляют 0,5 мл 2% раствора нитрата серебра по каплям <i>Add 0.5 mL of 2% silver nitrate solution dropwise to 2 mL of syrup</i>	Образование творожистого осадка белого цвета (тиамина гидрохлорид и пиридоксин гидрохлорид), который постепенно темнеет (кислота аскорбиновая) <i>Formation of white curdy precipitate (thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride) followed by slow darkening (ascorbic acid)</i>
	К 1 мл сиропа добавляют 0,5 мл раствора натрия гидрокарбоната и 0,02 г железа(II) сульфата <i>Add 0.5 mL of sodium hydrocarbonate solution and 0.02 g of iron(II) sulfate to 1 mL of syrup</i>	Светло-фиолетовое окрашивание <i>Light-violet colouring</i>
Никотиновая кислота <i>Nicotinic acid</i>	2 мл сиропа упаривают на водяной бане до густой консистенции, добавляют несколько крупинки меди(II) сульфата. Затем к реакционной смеси добавляют 10% раствор гидроксида натрия до щелочной реакции среды и 1–2 капли 1% раствора аммония роданида <i>Evaporate 2 mL of syrup on a water bath to a thick consistency and add several grains of copper(II) sulfate. Adjust pH to alkaline with 10% sodium hydroxide solution and add 1–2 drops of 1% ammonium thiocyanate solution</i>	Изумрудно-зеленое окрашивание <i>Emerald-green colouring</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке. Спектр тиамин гидрохлорида после осаждения солью Рейнеке имеет максимум при длине волны 525 нм (рис. 1). Результаты спектрометрии смеси пиридоксин гидрохлорида и тиамин гидрохлорида после их осаждения солью Рейнеке в аналогичных условиях показали, что при длине волны 525 нм поглощает только тиамин.

Для количественного определения тиамин гидрохлорида брали аликвоту сиропа, осаждали 2% раствором соли Рейнеке, после чего фильтровали, осадок на фильтре растворяли смесью ацетона и спирта (1:1 об.) и измеряли оптическую плотность фильтрата при длине волны 525 нм. Раствор сравнения – ацетон и спирт (1:1 об.).

Для определения рибофлавина был использован метод спектрофотометрии. УФ-спектры компонентов сиропа (тиамин гидрохлорида, пиридоксин гидрохлорида, рибофлавина, аскорбиновой кислоты и никотиновой кислоты) схожи, в интервале длин волн от 200 до 350 нм

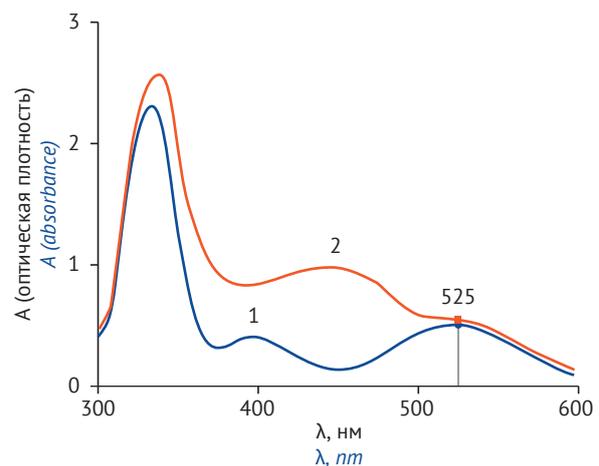


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Спектры: 1 – стандартного образца тиамин гидрохлорида; 2 – поливитаминного сиропа после осаждения солью Рейнеке

Fig. 1. Spectra: 1, the reference standard for thiamine hydrochloride; 2, the multivitamin syrup after a precipitation reaction with Reinecke's salt

Таблица 2. Результаты количественного определения компонентов поливитаминного сиропа

Table 2. Results of quantitative determination of multivitamin syrup components

Наименование компонента <i>Component</i>	Дозировка действующих веществ (\bar{x} , г \pm норма допустимого отклонения, % ¹¹) и допустимое отклонение [], г <i>Dosage of active substances (\bar{x}, g \pm normal acceptable tolerance¹¹) and acceptable tolerance [interval], g</i>		Содержание действующего вещества в сиропе, г/100 мл сиропа* <i>Active substance content, g/100 mL of syrup*</i>	Метрологические характеристики <i>Metrological characteristics</i>
Тиамин гидрохлорид <i>Thiamine hydrochloride</i>	0,016 \pm 20% [0,0128–0,0192]	0,034** \pm 15% [0,0289–0,0391]	0,0382** \pm 0,0002	$S^2=0,00000002$ $S=0,0001$ $S_{\bar{x}}=0,00004$ $RSD, \%=1,05\%$
Пиридоксин гидрохлорид <i>Pyridoxine hydrochloride</i>	0,018 \pm 20% [0,0144–0,0216]			
Аскорбиновая кислота <i>Ascorbic acid</i>	0,9 \pm 6% [0,846–0,954]		0,909 \pm 0,009	$S^2=0,000074$ $S=0,0086$ $S_{\bar{x}}=0,0035$ $RSD, \%=0,39\%$
Никотиновая кислота <i>Nicotinic acid</i>	0,16 \pm 10% [0,144–0,176]		0,170 \pm 0,004	$S^2=0,000012$ $S=0,0035$ $S_{\bar{x}}=0,0014$ $RSD, \%=0,83\%$

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. \bar{x} – среднее значение; S^2 – среднеквадратическое отклонение; S – стандартное отклонение; $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение среднего результата; RSD – относительное стандартное отклонение среднего значения.

* Данные в формате $\bar{x} \pm \Delta x$ – граничные значения доверительного интервала среднего результата; Δx – полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата.

** Совместное определение тиамина гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида.

Note. \bar{x} , mean; S^2 , variance; S , standard deviation; $S_{\bar{x}}$, standard deviation of the mean; RSD , relative standard deviation of the mean.

* Data are presented as $\bar{x} \pm \Delta x$, threshold values of the confidence interval of the mean result, where Δx stands for the half-width of the confidence interval corresponding to the uncertainty of the mean result.

** The content of thiamine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride was determined as a sum.

происходит наложение спектров поглощения всех ингредиентов сиропа. В интервале длин волн 350–600 нм наблюдается только одна полоса поглощения рибофлавина, остальные

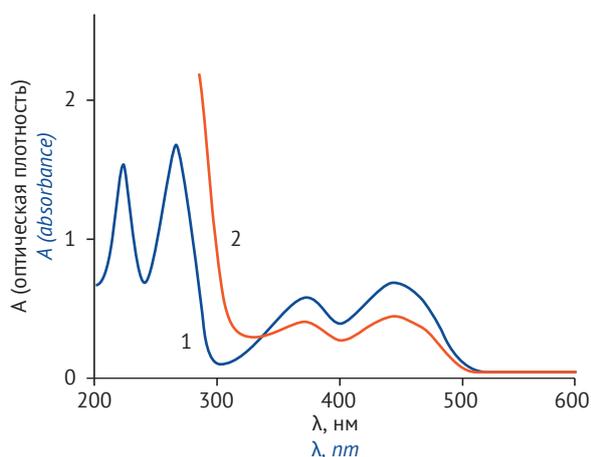


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. УФ-спектры: 1 – раствора рибофлавина (0,016 мг/мл); 2 – поливитаминного сиропа (разведение с водой 2:25)

Fig. 2. UV spectra: 1, the riboflavin solution (0.016 mg/mL); 2, the multivitamin syrup solution (2:25 syrup/water)

компоненты сиропа в этом диапазоне длин волн не поглощают. Аналогичная полоса поглощения при длине волны 445 нм наблюдается в УФ-спектре водного раствора сиропа в разведении 2:25 (рис. 2). Оптическая плотность рибофлавина в сиропе варьировала в пределах от 0,450 до 0,530.

Рибофлавин обладает флуоресцентными свойствами, что позволяет использовать при определении метод спектрофлуориметрии. Был зарегистрирован спектр испускания флуоресценции субстанции рибофлавина и определены длины волн (λ) возбуждения и эмиссии, 450 и 530 нм соответственно.

Пробоподготовку осуществляли следующим образом: сироп разбавляли в 10000 раз, для чего 1 мл исходного сиропа помещали в мерную колбу на 100 мл, доводили водой очищенной до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу на 100 мл и доводили водой очищенной до метки. Измеряли интенсивность спектрофлуоресценции полученного раствора, содержание рибофлавина определяли по градуировочному графику.

¹¹ ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

Критерием приемлемости параметра «специфичность» является отсутствие влияния сопутствующих компонентов на количественное определение исследуемого действующего вещества. Оценку специфичности проводили, сравнивая спектры испускания модельных сиропов с рибофлавином и без него (рис. 3). В отсутствие рибофлавина образец не флуоресцирует.

Открываемость разработанной методики составляет 98,6–99,4% (табл. 3 «Результаты определения правильности методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹²), что соответствует критерию правильности ($100 \pm 5\%$). Оценку валидационного показателя «Повторяемость» осуществляли по результатам 6 определений для образцов с содержанием определяемого образца, близким к номинальному (табл. 4 «Результаты оценки повторяемости методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹³). Относительное стандартное отклонение среднего результата RSD составило 1,34%, что не превышает критерия приемлемости – 2%. Для исследования внутрилабораторной прецизионности проводили шесть параллельных определений в условиях одной лаборатории двумя аналитиками (табл. 5 «Результаты определения внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹⁴). Расчетное значение критерия Фишера меньше табличного, что свидетельствует о прецизионности методики в варианте внутрилабораторной воспроизводимости. Валидационные параметры «линейность» и «аналитическая область» оценивали путем оценки концентрации в 6 растворах, содержащих СО рибофлавина в диапазоне от 80 до 120% (от количества рибофлавина в сиропе, принятого за 100%) (табл. 6 «Результаты определения линейности и аналитической области методики количественного определения рибофлавина в поливитаминном сиропе», опубликована на сайте журнала¹⁵). Зависимость интенсивности флуоресценции от содержания рибофлавина имеет линейный характер. Критерием приемлемости параметра «Линейность» является коэффициент корреляции (r), который должен быть не ниже 0,99. Коэффициент корреляции

в эксперименте составил 0,9974, следовательно, данную методику можно использовать для определения рибофлавина в поливитаминном сиропе в указанном диапазоне концентраций.

Для определения содержания сорбитола применяли метод рефрактометрии. Навеску сиропа растворяли в 1 мл воды очищенной и измеряли показатель преломления. В качестве параметра сравнения использовали показатель преломления растворителя (воды очищенной) n_0 . Расчет количества сорбитола в сиропе проводили с учетом содержания всех компонентов, которые определяли по методикам, адаптированным в этой работе из [4]. Вкладом тиамин гидрохлорида, рибофлавина, пиридоксина гидрохлорида в значение показателя преломления можно пренебречь, так как содержание этих веществ мало, и прирост показателя преломления за счет этих компонентов меньше ошибки измерения на рефрактометре. Результаты количественного определения сорбитола в поливитаминном сиропе представлены в таблице 7 «Результаты количественного определения сорбитола в поливитаминном сиропе» (опубликована на сайте журнала¹⁶). Результаты количественного определения всех компонентов поливитаминного сиропа находились в пределах норм допустимого отклонения для экстемпорально изготовленной лекарственной формы¹⁷.

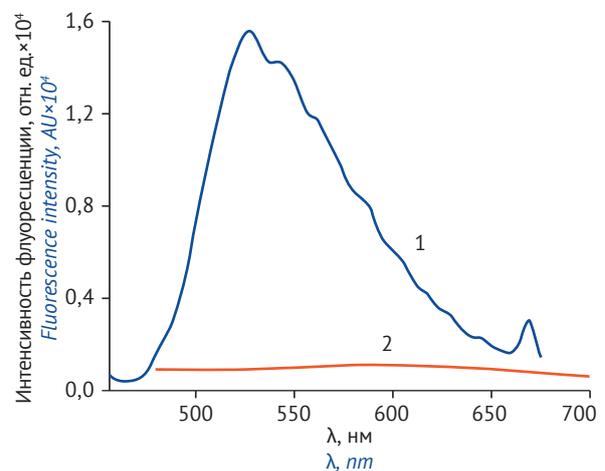


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. Спектры испускания флуоресценции сиропа: 1 – с рибофлавином; 2 – без рибофлавина

Fig. 3. Fluorescence emission spectra of the syrup. 1, with riboflavin; 2, without riboflavin

¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>

¹³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>

¹⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>

¹⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

¹⁷ ФС 1.8.0001 Лекарственные препараты аптечного изготовления. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подобраны методики для оценки качества (подлинности) поливитаминного сиропа экстемпорального изготовления. Адаптированы методики количественного определения компонентов поливитаминного сиропа: рибофлавина, аскорбиновой и никотиновой кислот, тиамин гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида с учетом их совместного присутствия. Разработаны методики для определения рибофлавина методом спектрофлуориметрии и спектрофотометрии, а также селективного определения тиамин гидрохлорида методом фотометрии после осаждения солью Рейнеке.

По результатам проведения валидационных испытаний был сделан вывод, что методика

спектрофлуориметрического количественного определения рибофлавина дает приемлемые результаты и является пригодной для использования в аналитических лабораториях.

Обсуждаемые в статье методики анализа могут применяться для оценки качества многокомпонентного поливитаминного сиропа в условиях производственных аптек с использованием титриметрии и рефрактометрии. Современные высокочувствительные физико-химические методы анализа, такие как спектрофотометрия, спектрофлуориметрия, позволяют определить стабильность и установить срок годности лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кугач ВВ. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом. *Вестник фармации*. 2021;(2):64–79.
Kugach VV. Pharmacy manufacturing and quality control of medicines abroad. *Bulletin of Pharmacy*. 2021;(2):64–79 (In Russ.). <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.64>
2. Смехова ИЕ, Ладутко ЮМ, Калинина ОВ. Экстемпоральное 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>
3. Наркевич ИА, Голант ЗМ, Юрочкин ДС. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстемпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации. *Ремедиум*. 2021;(4):14–29.
Narkevich IA, Golant ZM, Yurochkin DS. Development of proposals for improving the processes of circulation of extemporal medicines and regulation of prescription and production activities of pharmacy organizations in the Russian Federation. *Remedium*. 2021;(4):14–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены таблицы 3–7.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Сутайкина — работа с источниками литературы, проведение эксперимента, написание текста рукописи, формулировка выводов; Н.А. Криштанова — составление плана исследования, интерпретация результатов работы, критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; Е.В. Вишняков — проведение эксперимента, интерпретация результатов работы критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; Т.Д. Синева — критическое обсуждение и утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Additional information. Tables 3–7 are published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table3>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table4>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table5>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table6>

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-649-table7>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Arina S. Sutaykina worked with literature, conducted the experiment, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Nadezhda A. Krishtanova designed the research, interpreted the results, and participated in critical discussion and editing of the manuscript. Evgeniy V. Vishnyakov conducted the experiment, interpreted the results, and participated in critical discussion and editing of the manuscript. Tatiana D. Sineva participated in critical discussion of the manuscript and approved the final version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сутайкина Арина Сергеевна / Arina S. Sutaykina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0791-1488>

Криштанова Надежда Александровна, канд. фарм. наук / Nadezhda A. Krishtanova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4761-2077>

Вишняков Евгений Владимирович / Evgeniy V. Vishnyakov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4716-7866>

Синева Татьяна Дмитриевна, канд. фарм. наук, доцент / Tatiana D. Sineva, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1725-643X>

Поступила 11.04.2024

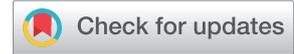
После доработки 20.05.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Received 11 April 2024

Revised 20 May 2024

Accepted 18 June 2024



М.А. Мандрик¹ ✉ 
И.А. Садковский¹ 
Л.А. Король¹ 
С.Н. Егорова² 
И.И. Краснюк¹ 
А.В. Быков³

Развитие экстемпорального изготовления лекарственных препаратов как иницирующий фактор трансформации фармацевтического образования: международный опыт и современные тренды

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 49, Казань, 420012, Российская Федерация

³ Акционерное общество «Р-Фарм», ул. Берзарины, д. 19, к. 1, Москва 123154, Российская Федерация

✉ Мандрик Марк Александрович; mandrik_m_a@staff.sechenov.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Возрождению экстемпорального изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации в настоящий момент уделяется много внимания на всех уровнях медицинского и фармацевтического сообщества. Обладая значительным потенциалом роста в Российской Федерации, рынок аптечных лекарственных препаратов нуждается в высококвалифицированных кадрах, которые смогут обеспечить работу системы производственных аптечных учреждений и надлежащее качество экстемпоральных препаратов. Эффективность подготовки таких специалистов может быть повышена путем использования элементов опыта учебных заведений стран с развитой системой аптечного изготовления.

ЦЕЛЬ. Определение основных направлений и анализ специфики подготовки специалистов в экстемпоральном изготовлении лекарственных препаратов в ведущих зарубежных образовательных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании были использованы методы логического, сравнительного, структурного и контент-анализа. Проанализированы 106 образовательных программ топ-25 высших учебных заведений в соответствии с рейтингом QS World University Rankings по направлению «Фармация и фармакология». Анализ учебных программ осуществлялся посредством анализа открытых данных, размещенных в сети Интернет, в том числе на официальных веб-сайтах образовательных организаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показаны особенности подготовки специалистов разных уровней образования в области экстемпорального изготовления лекарственных препаратов, включая: требования, предъявляемые к абитуриентам; сроки обучения; стандарты компетенций; структуру экзаменов; порядок допуска к профессиональной деятельности с учетом национальных особенностей. Определены основные тренды обучения фармацевтических работников экстемпоральному изготовлению лекарственных препаратов, среди которых: снижение сроков подготовки специалистов среднего звена; углубленное изучение клинических дисциплин, обусловленное расширением полномочий фармацевтических

работников; специализация по направлениям экстермпорального изготовления лекарственных препаратов: детских, стоматологических, стерильных, ветеринарных, радиофармацевтических, предназначенных для лечения орфанных заболеваний; использование технологий симуляционного и онлайн-обучения, развитие системы дополнительного профессионального образования.

ВЫВОДЫ. В программы фармацевтического образования ведущих зарубежных образовательных организаций включено освоение дисциплин, связанных с экстермпоральным изготовлением. Современные международные тренды, касающиеся получения специализации фармацевтическими работниками в области изготовления лекарственных препаратов; интеграции в образовательный процесс технологий симуляционного и онлайн-обучения, развития системы дополнительного профессионального образования, коррелируют с направлениями развития фармацевтического образования в Российской Федерации. При этом формирование дополнительных профессиональных компетенций в сфере аптечного изготовления детских, стерильных, химиотерапевтических, радиофармацевтических, ветеринарных, стоматологических лекарственных препаратов, которое за рубежом осуществляется за счет получения фармацевтическими специалистами специализации посредством освоения программ дополнительного профессионального образования, в Российской Федерации может быть реализовано на уровне дополнительных образовательных программ повышения квалификации и обучения в ординатуре.

Ключевые слова: фармацевтическое образование; экстермпоральное изготовление; аккредитация; аптечный технический специалист; лицензирование; фармацевтические работники; производственные аптеки; зарубежный опыт

Для цитирования: Мандрик М.А., Садковский И.А., Король Л.А., Егорова С.Н., Краснюк И.И., Быков А.В. Развитие экстермпорального изготовления лекарственных препаратов как иницирующий фактор трансформации фармацевтического образования: международный опыт и современные тренды. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):419–436. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. С.Н. Егорова — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 г., ответственный редактор выпуска № 4 (2024). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mark A. Mandrik¹  
Ivan A. Sadkovskii¹ 
Ludmila A. Korol¹ 
Svetlana N. Egorova² 
Ivan I. Krasnyuk¹ 
Aleksandr V. Bykov³

Development of Extemporaneous Compounding as an Initiating Factor in the Transformation of Pharmaceutical Education: International Experience and Current Trends

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

³ R-Pharm, 19 Berzarin St., Moscow 123154, Russian Federation

✉ **Mark A. Mandrik;** mandrik_m_a@staff.sechenov.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, stakeholders across the Russian medical and pharmaceutical community are focusing on the restoration of national pharmaceutical compounding. The Russian pharmaceutical compounding market, with its great potential for growth, requires highly qualified professionals able to ensure the operation of compounding pharmacies and the proper quality of extemporaneous medicinal products. The effectiveness of training for such specialists can be improved by

analysing the experience of educational institutions in countries with developed pharmaceutical compounding systems.

AIM. This study aimed to analyse the distinguishing features of training for pharmaceutical compounding specialists, as well as determine the main trends in pharmaceutical compounding education in leading international academic institutions.

MATERIALS AND METHODS. The study used methods of logical, comparative, structural, and content analysis. The analysis covered 106 pharmacy and pharmacology curricula of the top-25 higher education providers from the QS World University Rankings by Quacquarelli Symonds. The curricula were analysed using open data published online, particularly, on the official websites of the selected universities.

RESULTS. The article presents the distinguishing features of pharmaceutical compounding education at different academic qualification levels; these features include the requirements for applicants, time to degree, competence standards, structure of exams, and specifics of students' professional engagement, with consideration of the national context. The key trends in the education of specialists in pharmaceutical compounding include a decrease in training time for mid-level specialists; a tendency towards concentrating on clinical disciplines due to the expansion of the roles of pharmacy professionals; a growing focus on specialisation in the areas of paediatric, dental, sterile, veterinary, radiopharmaceutical, and orphan drug compounding; increasing use of simulated practice experiences and online learning technologies; and the development of continuing professional education systems.

CONCLUSIONS. Pharmaceutical education programmes of leading international educational organisations include disciplines related to extemporaneous compounding. Current international trends—pharmaceutical education with further specialisation in extemporaneous compounding, integration of simulation technologies and online learning into the educational process, and development of continuing professional education—coincide with the directions of pharmaceutical education development in the Russian Federation. Whereas international pharmacy specialists complete additional professional education programmes to gain an additional specialisation in the extemporaneous preparation of paediatric medicinal products, sterile dosage forms, chemotherapy products, radiopharmaceuticals, veterinary products, and dental products, Russian specialists can acquire these additional competencies through further education programmes at the levels of advanced training and residency.

Keywords: pharmaceutical education; extemporaneous compounding; accreditation; pharmacy technician; licensing of pharmaceutical workers; compounding pharmacies; international experience

For citation: Mandrik M.A., Sadkovskii I.A., Korol L.A., Egorova S.N., Krasnyuk I.I., Bykov A.V. Development of extemporaneous compounding as an initiating factor in the transformation of pharmaceutical education: international experience and current trends. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):419–436. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Svetlana N. Egorova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021 and this issue's guest editor. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.04.2018 № 186 утверждена Концепция предиктивной, персонифицированной и персонализированной медицины, предполагающая использование лекарственных препаратов для медицинского применения, не имеющих доступных коммерческих аналогов, основанное в том числе на анализе генетических особенностей конкретного пациента. Реализация этой концепции на практике возможна в рамках функционирования развитой

системы аптечных и медицинских организаций, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления лекарственных препаратов (далее — производственные аптеки)¹, выполняющих важную функцию в социальной защите населения в части обеспечения отдельных, наиболее уязвимых категорий граждан, в том числе претендующих на право получения государственной поддержки, лекарственными препаратами, изготавливаемыми в соответствии с индивидуальными особенностями пациента [1, 2].

¹ Изготовление лекарственных препаратов также может осуществляться медицинскими организациями в рамках лицензии на медицинскую деятельность, в том числе в случае радиофармацевтических лекарственных препаратов (ст. 13 Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств»).

Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов в аптечных организациях играло важнейшую роль в системе лекарственного обеспечения на протяжении всего времени существования СССР. Несмотря на тенденцию к развитию промышленной фармации и снижению доли экстемпоральных лекарственных препаратов с конца 1930-х годов, в 1980-х СССР обладал самой развитой системой производственных аптечных организаций в мире [3].

Причиной резкого изменения ситуации и падения доли экстемпоральных лекарственных препаратов до критического минимума в 1990-х годах стал комплекс факторов: формирование приверженности пациентов к лекарственным препаратам промышленного производства, разрыв цепочек поставок и снижение доступности фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, отсутствие мер поддержки деятельности производственных аптек со стороны государства [4, 5]. Кроме того, переход таких важных функций производственных аптек, как, например, дозирование лекарственных препаратов, в том числе твердых лекарственных форм, для детей², к родственникам пациентов, часто не имеющих достаточного уровня необходимых знаний и навыков, а также к среднему медицинскому персоналу стационаров, уменьшили возможности аптечных организаций обеспечивать полноценную фармацевтическую помощь населению, тем самым обусловив отсутствие в них необходимости [6]. Ситуация не изменилась и позднее, а количество аптек, имеющих рецептурно-производственный отдел, продолжает снижаться и на данный момент составляет около 0,5% всех аптечных организаций [7].

При этом в настоящее время рынок лекарственных препаратов аптечного изготовления в Российской Федерации обладает значительным потенциалом роста и по оценке Д.Д. Мамедова и соавт. на сентябрь 2023 г. составлял порядка 38–44 млн \$ [3]. Учитывая потенциал роста отечественного рынка экстемпоральных лекарственных препаратов, а также трансформацию нормативного правового регулирования, определенную приказом Минздрава России от 22.05.2023 № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», сопряженную с рисками, в том числе связанными

с расширением полномочий аптечных организаций в части установления сроков годности, внедрением новых технологий и подходов, развитие системы экстемпорального изготовления лекарственных препаратов невозможно без квалифицированных специалистов, обладающих не только фундаментальными знаниями и универсальными навыками, но и умеющими применять их в соответствии с современной, а главное, совершенствующейся системой нормативного регулирования.

Становление системы подготовки таких специалистов, а также трансформация медицинского образования в направлении развития у обучающихся исследовательских и практико-ориентированных компетенций, навыков критического анализа с учетом индивидуальных особенностей, в том числе интересов и ценностей пациента, соответствующих целям Концепции, активно происходят в Российской Федерации, например на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) [8, 9]. Кроме того, предложен ряд подходов к совершенствованию системы подготовки фармацевтических кадров в свете научно-технологического прогресса в отрасли и применения цифровых технологий [10]. Текущее состояние и проблемы системы фармацевтического образования в Российской Федерации в фокусе экстемпорального изготовления лекарственных препаратов также были подробно рассмотрены в работе [11] и в данной статье рассматриваться не будут. При этом анализ зарубежного опыта может быть учтен при совершенствовании отечественных программ фармацевтического образования.

Цель работы – определение основных направлений и анализ специфики подготовки специалистов в экстемпоральном изготовлении лекарственных препаратов в ведущих зарубежных образовательных организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели проводили комплексный анализ учебных программ по направлениям подготовки специалистов в области фармации ведущих зарубежных образовательных организаций с учетом особенностей национальной и международной нормативно-правовой базы. В работе использованы методы логического, сравнительного, структурного и контент-анализа.

² Хаятов АР. Разработка подходов к оптимизации лекарственного обеспечения детского многопрофильного стационара (на примере Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан): автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пермь; 2020.

Отбор ведущих образовательных организаций осуществляли в соответствии с рейтингом QS World University Rankings (далее – рейтинг QS) за 2024 г. по категории «Фармация и фармакология» (Pharmacy & Pharmacology). Был отобран топ-25 образовательных организаций (Приложение № 1. «Образовательные программы по направлению «Фармация и фармакология» (Pharmacy & Pharmacology), топ-25 лучших учебных заведений в соответствии с рейтингом QS World University Rankings за 2024 гг.», опубликовано на сайте журнала³). К сведению читателя дополнительно указано место данных образовательных организаций в Академическом рейтинге университетов мира (Academic Ranking of World Universities).

Информационный поиск также осуществлялся в базах данных Scopus, Google Scholar, PubMed. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: extemporaneous, compounding, extemporaneous+education, extemporaneous+teaching, compounding+courses, pharmacy+education, compounding+education, pharmacy+training, compounding+training, pharmacy+curricula, compounding+curricula, extemporaneous+practice, compounding+skills, pharmacy+programs, pharmacy+schools, pharmacy+students, pharmacy+undergraduate, compounding+undergraduate, pharmacy+postgraduate, pharmacy+transformation, curriculum+transformation, а также по их аналогам на национальных языках при анализе как образовательных программ, так и нормативных правовых актов.

Было проанализировано 106 программ подготовки студентов по направлению «Фармация и фармакология», реализуемых в 25 ведущих международных образовательных организациях в соответствии с рейтингом QS за 2024 г. Основные направления развития и особенности подготовки специалистов в изготовлении лекарственных препаратов были определены на основании анализа 36 образовательных программ различных уровней, куда включено освоение дисциплин, связанных с направлением экстемпорального изготовления, а также релевантной научной литературы и нормативных правовых актов соответствующих стран. При этом полный анализ систем фармацевтического образования в данных странах не проводился.

Было проанализировано 207 источников, включающих данные и учебно-методические

материалы, размещенные на официальных веб-сайтах образовательных организаций топ-25 рейтинга QS за 2024 г., научные статьи и нормативно-правовые акты. Ссылки на интернет-ресурсы, содержащие информацию об образовательных программах, включены в Приложение № 1⁴.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подготовка фармацевтических специалистов

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях США. В США после окончания средней школы и получения диплома о среднем образовании (High School Graduation Diploma) у заинтересованных в карьере специалиста в области экстемпорального изготовления существует несколько принципиальных возможностей. Одной из них является получение квалификации аптечного технического специалиста (pharmacy technician) (далее – технический специалист), ближайшим аналогом которому в Российской Федерации является фармацевт, то есть специалист со средним профессиональным образованием. Выделяют 3 основных уровня подготовки технических специалистов, однако ключевым для получения разрешения на работу является не прохождение обучения, а сертификация, включающая экзамен. Это позволяет некоторым образовательным организациям, в том числе университетам, наряду с классической программой обучения, занимающей от 1 года до 2 лет, предлагать обучающимся пройти специальную подготовку к сертификации для получения квалификации технического специалиста, сокращая, таким образом, срок обучения до 4 месяцев. Примером может служить программа подготовки технических специалистов, реализуемая университетом Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University) (Приложение № 1⁵). Обучение по такой программе характеризуется высокой интенсивностью, а пропуск нескольких занятий приводит к отчислению. В последние несколько лет также появился ряд коммерческих образовательных компаний, заключивших договор с аккредитованной Советом по сертификации технических специалистов (Pharmacy Technician Certification Board (PTCB)) образовательной организацией, предлагающих завершить процесс обучения в течение 2 месяцев, вынося подавляющее большинство занятий и лекций в онлайн и предполагающих прохождение практики экстерном.

³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

⁵ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

Таким образом, уровень подготовки технических специалистов может значительно различаться, и барьером, защищающим отрасль от низкоквалифицированных кадров, является сертификация. Проводят сертификацию две организации: Совет по сертификации технических специалистов и Национальная ассоциация здравоохранения (National Healthcareer Association (NHA)). Принципиальная разница заключается в том, что в случае Совета по сертификации технических специалистов сертифицирован может быть претендент с дипломом о школьном образовании (российский аналог аттестата о полном среднем образовании), успешно прошедший экзамен. В случае же требований Национальной ассоциации здравоохранения претенденту должно быть более 18 лет, он должен иметь диплом о школьном образовании, завершить профильную программу обучения или обладать опытом работы не менее одного года. Также претендент должен успешно сдать экзамен⁶.

Экзамен как в первом, так и во втором случае может быть выбран из двух вариантов (ExCPT или PTCB), отличающихся количеством вопросов и временем на их прохождение. Обе тестовые программы содержат вопросы в области обращения лекарственных средств, нормативного правового регулирования, безопасности фармакотерапии для пациента, изготовления и отпуска лекарственных препаратов⁷.

В США квалификация технических специалистов имеет несколько уровней. Так, в некоторых штатах для получения квалификации технического специалиста первого уровня, выполняющего в аптеке в основном административные функции и обеспечивающего порядок в помещениях, работающего под наблюдением фармацевта, прохождение сертификации не требуется.

Технический специалист второго уровня завершил подготовку, соответствующую требованиям конкретного штата. Как правило, требованием является прохождение обучения, сдача экзамена, а также наличие практического опыта в один-два года. Технический специалист второго уровня способен осуществлять изготовление лекарственных препаратов, вести учет и обучать технических специалистов первого уровня.

В дополнение к сданному экзамену работодатели могут потребовать наличия сертификатов, касающихся особенностей налогообложения и возмещения расходов.

Технические специалисты третьего уровня, или продвинутые технические специалисты, дополнительно обучаются изготовлению стерильных лекарственных препаратов и проходят соответствующую сертификацию. Также они должны обладать навыками обращения с химиотерапевтическими препаратами, а также уметь проводить вакцинацию.

Сертифицированный технический специалист даже третьего уровня имеет право на изготовление лекарственного препарата только в присутствии лицензированного фармацевта, имеющего право заниматься собственной аптечной практикой. В случае нарушения данного требования аптечная организация и фармацевт, за исключением редких случаев, будут лишены лицензии⁸.

Кроме уровней также выделяют различные специализации технических специалистов, как правило, зависящие от места их работы и должностных обязанностей⁹.

Следующим уровнем образования в развитии специалиста является получение профессиональной степени – доктора фармации (Pharm.D.), ближайший аналог которого в Российской Федерации – провизор, то есть специалист с высшим фармацевтическим образованием.

Получение профессиональной степени Pharm.D. открывает возможность развития в ряде направлений: науке, промышленности, образовании, клинической и собственной практике и др. Большинство программ в США, предлагающих получение степени Pharm.D., рассчитаны на 4 года обучения, при этом встречаются учебные заведения, освоение программы в которых рассчитано на 3 года, что достигается за счет интенсификации учебного процесса. Для поступления требуется подтверждение успешного прохождения ряда курсов по фундаментальным наукам, поэтому многие абитуриенты, прежде чем поступать на программу подготовки Pharm.D., получают степени ассоциата (associate degree)¹⁰ или бакалавра⁷, закрывающие данные

⁶ Benefits of getting pharm tech certification. <https://www.pharmtechs.org/pharmacy-technician>

⁷ Choose PTCB. Choose Excellence. <https://www.ptcb.org/guidebook/ptce-content-outline>

⁸ Fink Bp. JL. Authorizing technician activity when no pharmacist is present. <https://www.pharmacytimes.com/view/authorizing-technician-activity-when-no-pharmacist-is-present>

⁹ Types & Levels of Pharmacy Technicians (& Salaries for Each) <https://www.stepful.com/post/types-levels-of-pharmacy-technicians#:~:text=The%20level%20of%20pharmacy%20technician>

¹⁰ Зарубежные академические степени. https://www.regionacadem.org/index.php?option=com_content&view=article&id=56:2011-12-26-08-59-57&catid=13:2011-09-05-18-16-48&Itemid=8&lang=pl

требования. Обучение по программе ассоциата в области естественных наук со специализацией в фармации предлагается рядом американских муниципальных колледжей и занимает два года, в результате которых обучающимся по окончании каждого семестра присваиваются зачетные единицы по изученным дисциплинам, например по микробиологии, органической химии, медицинской терминологии¹¹. Полученные зачетные единицы учитываются как при поступлении на программы высшего образования, так и при освоении соответствующих дисциплин на первых курсах высшего учебного заведения.

Программа Pharm.D. реализуется в 5 из 8 американских вузов, входящих в Top-25 рейтинга QS по направлению «Фармация и фармакология». В некоторых из них также осуществляется обучение по программам двойного диплома: так, в Университете Северной Каролины в Чапел-Хилле (The University of North Carolina at Chapel Hill) и Мичиганском университете (University of Michigan) (Приложение № 1¹²) студентам предоставляется возможность наряду со степенью доктора фармации получить профессиональную степень магистра¹³ в сферах делового администрирования или общественного здравоохранения, для чего потребуются уже не 4, а 5 лет обучения. Кроме того, в Калифорнийском университете в Сан-Франциско (The University of California, San Francisco) и университете в Сан-Диего (The University of California, San Diego) (Приложение № 1¹⁴) студенты могут обучаться по интегрированным программам Pharm.D. и аспирантуры длительностью 7–8 лет и после защиты диссертации получить степень доктора философии (PhD)¹⁵ в области фармации, наиболее близким аналогом которой в России является степень кандидата фармацевтических наук. Также существуют совместные программы Pharm.D. и бакалавриата, что позволяет сократить время получения обеих степеней до 7 лет.

Ряд учебных заведений также предлагает шестилетнюю программу, аналогичную программе по получению медицинской степени, не требующую получения предварительной степени ассоциата или ее эквивалента.

Обучение по программе Pharm.D. в высших учебных заведениях США включает в себя

обязательное прохождение практического обучения, организованного в формате некоторого количества практик, называемых ротациями. При этом практическое обучение разделено на две основные категории: вводную аптечную практику (Introductory pharmacy practice experiences (IPPEs)) и расширенную аптечную практику (Advanced pharmacy practice experiences (APPEs)).

Вводная аптечная практика знакомит студентов с основными аспектами деятельности практикующих фармацевтов, такими как «межпрофессиональная практика» (включая совместное принятие решений по уходу за пациентами), «профессиональная этика» и «ожидаемое поведение», а также «уход за пациентами». Согласно стандартам Совета по аккредитации фармацевтического образования общая продолжительность вводной аптечной практики IPPEs должна составлять не менее 300 ч, из которых минимум 150 ч распределены для получения студентами реального практического опыта в муниципальных аптеках и аптеках организаций здравоохранения (внутрибольничных). Стандартами допускается симуляционное обучение при уходе за пациентами (не более 60 ч из общего времени практики), однако симуляционное обучение не заменяет, а лишь дополняет реальную практическую деятельность. IPPEs, как правило, включает в себя две (иногда три) ротации под руководством практикующих фармацевтов в течение первых трех лет обучения.

На четвертом году обучения студенты переходят к расширенной аптечной практике (APPEs), призванной обеспечить применение, закрепление и развитие тех знаний и навыков, которые приобретены ранее. APPEs позволяет развить и закрепить практические навыки, способность к профессиональным суждениям, а также чувство личной и профессиональной ответственности, необходимые каждому студенту для самостоятельной работы в качестве практикующего фармацевта. Помимо прочего прохождение практики включает «уход за пациентами», «межпрофессиональное взаимодействие», «отпуск лекарственных препаратов», «администрирование и системное управление», «профессиональное развитие» и т.п.

¹¹ Kohout S. Pre-Pharmacy – Associate of Science. <https://programs.otc.edu/associate-of-science-in-pre-pharmacy/#programdetails>
¹² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

¹³ Types & Levels of Pharmacy Technicians (& Salaries for Each) <https://www.stepful.com/post/types-levels-of-pharmacy-technicians#:~:text=The%20level%20%20pharmacy%20technician>

¹⁴ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

¹⁵ Types & Levels of Pharmacy Technicians (& Salaries for Each) <https://www.stepful.com/post/types-levels-of-pharmacy-technicians#:~:text=The%20level%20%20pharmacy%20technician>

Учебная программа Pharm.D. включает в себя не менее 36 недель (1440 ч) APPEs, организованных обычно в виде обязательных и факультативных ротаций длительностью 4–6 недель (минимум 160 ч), каждая из которых посвящена какой-либо области профессиональной практики. Большая часть ротаций ориентирована на непосредственный уход за пациентами. Обязательные ротации включают в себя следующие форматы: практика на базе внебольничной аптеки; амбулаторный уход за пациентами; практика на базе больницы или больничной аптеки; стационарный уход за пациентами общего профиля.

После завершения обучения по программе Pharm.D., аккредитованной Советом по аккредитации фармацевтического образования (Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE)), для разрешения на самостоятельную работу выпускнику необходимо сдать экзамен на получение лицензии фармацевта в Северной Америке (The North American Pharmacist Licensure Examination® (NAPLEX®)), разработанный специально для оценки знаний после получения степени доктора фармации. Право сдавать данный экзамен имеют выпускники по программе Pharm.D., а также иностранцы, прошедшие сертификацию через специальную экзаменационную комиссию для иностранных выпускников (Foreign Pharmacy Graduate Examination Committee (FPGEC) Certification). Кроме того, могут предъявляться дополнительные требования, зависящие от конкретного штата¹⁶.

Обучение изготовлению лекарственных препаратов в США является обязательным элементом подготовки будущих лицензированных фармацевтов: все вошедшие в Приложение № 1¹⁷ американские вузы, реализующие подготовку докторов фармации, преподают экстенпоральное изготовление лекарственных препаратов в рамках отдельной дисциплины (Compounding).

A. Hussain et al. провели исследование, посвященное обучению экстенпоральному изготовлению в США, в рамках которого было опрошено 122 учебных заведения, аккредитованных Советом по аккредитации фармацевтического образования (Accreditation Council for Pharmacy Education) [12]. Проведенный опрос показал, что в 109 учебных заведениях изучается экстенпоральное изготовление, из которых в 49 курс интегрирован в обучение по другой базовой дисциплине, а в 45 является самостоятельным. При этом в 43 учебных заведениях изучается

в течение одного семестра, 32 – двух семестров, 21 – трех и более семестров. В ходе обучения студенты изучают технологию изготовления и контроль качества нестерильных лекарственных форм: эмульсий и суспензий (99,1%), мягких форм (99,1%), растворов (93,5%), капсул (93,5%), суппозиториев (88,8%), твердых и мягких таблеток (65,4%), стиков/бальзамов для губ (64,5%), порошков (58,9%), тритурационных таблеток (49,5%), ветеринарных (30,8%), радиофармацевтических (1,87%) и других лекарственных препаратов (12,1%), а также особенности изготовления стерильных лекарственных препаратов. Вместе с тем авторы подчеркивают необходимость дополнительного дооснащения помещений и лабораторий в учебных заведениях, а также повышения уровня образования студентов в области обеспечения и поддержания качества изготавливаемых лекарственных препаратов, особенно в случае стерильных лекарственных форм. Авторы приходят к выводу, что экстенпоральное изготовление не теряет своей актуальности, отмечают нехватку преподавателей и говорят о необходимости их поддержки. Также утверждают, что именно знания в области экстенпорального изготовления лекарственных препаратов являются ключевыми и отличают специалистов в области фармации от других медицинских работников.

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях Канады. Системы фармацевтического образования в Канаде и США схожи, однако требования к специалистам могут несколько отличаться и зависеть от провинции и территории.

Канадским советом по аккредитации фармацевтических программ (англ. Canadian Council for Accreditation of Pharmacy Programs (CCAPP)) аккредитуются организации и программы направления подготовки фармацевтических кадров. Основными направлениями являются технический специалист и доктор фармации. Существуют также программы бакалавриата по подготовке специалистов в области фармацевтических наук, занимающихся наукой, и программа бакалавриата по направлению подготовки «Фармация». Следует подчеркнуть, что большинство канадских аккредитованных учебных заведений отказались от последней программы в период с 2010 по 2020 г.

Чтобы получить разрешение на работу техническим специалистом, в Канаде необходимо пройти экзамен, подготовленный фармацевтическим экзаменационным советом Канады (Pharmacy

¹⁶ Pharmacy Times Continuing Education. <https://www.pharmacytimes.org/pages/pharmacy-state-requirements>

¹⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

Examining Board of Canada, далее – PEBC), предназначенный для оценки знаний и наиболее часто выполняемых и критически важных действий для профессиональной деятельности в аптечной организации. Экзамен комплексный и включает 2 части, которые должны быть сданы с разницей не более чем в 3 года. Первая часть экзамена – компьютерное тестирование, в которое также входит проверка знаний по юриспруденции и управлению конфликтами. Вторая часть практическая, а сам экзамен представляет собой переход между несколькими «станциями», моделирующими типовые и критические ситуации, возникающие в аптечной организации¹⁸.

К экзамену могут быть допущены претенденты, выполнившие одно из четырех условий: прошли аккредитованную программу обучения по направлению «технический специалист»; успешно сдали экзамен на соответствие своих компетенций начальному уровню технического специалиста согласно требованиям Национальной ассоциации органов регулирования фармацевтической деятельности (англ. National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA)); имеют степень по аккредитованной программе высшего образования по направлению «Фармация» в Канаде или США; попадают под специальную переходную программу провинции или территории.

Иностранцы кандидаты, имеющие соответствующий уровень образования, должны дополнительно проходить оценку своих знаний и навыков на соответствие предъявляемым требованиям.

Высшее фармацевтическое образование в Канаде представлено четырехлетними программами B.Pharm. (бакалавр фармации) и Pharm.D. (доктор фармации), а также программами постдипломного образования магистратуры и ординатуры.

При подготовке бакалавра фармации акцент делается на фундаментальные и фармацевтические науки, включая фармакологию, фармацевтическую технологию, фармацевтический менеджмент и другие. Выпускники, как правило, заняты розничной торговлей лекарственными препаратами, работают на промышленных предприятиях и в регуляторных органах. В случае доктора фармации большее внимание уделяется организации системы здравоохранения, управлению аптечными учреждениями, а также

клиническим дисциплинам (фармакотерапии, уходу за пациентами). Выпускники данной программы могут стать лицензированными фармацевтами и возглавить аптечное учреждение, в том числе внутрибольничную аптеку.

В некоторых высших учебных заведениях, входящих в топ-25 рейтинга QS, например в Университете Торонто (University of Toronto) (Приложение № 1¹⁹), осуществляется обучение студентов по программе Pharm.D., при этом предлагается возможность получить квалификацию доктора фармации абитуриентам, уже имеющим степень бакалавра фармации. Кроме того, как и в некоторых вузах США, студенты могут учиться по программе двойного диплома и получить в результате степень магистра в сфере делового администрирования. Университет Торонто также предоставляет возможность получения степени бакалавра наук со специализацией в области фармацевтической химии. Подготовка таких специалистов главным образом фокусируется на физических свойствах, химическом синтезе, производстве и разработке рецептуры лекарственных препаратов, что делает их востребованными в сфере разработки и производства лекарственных препаратов, однако не готовит к деятельности практикующих фармацевтов.

Для получения разрешения на работу фармацевтом в Канаде необходимо получить степень доктора фармации по аккредитованной программе, для обучения на которой от претендента так же, как и в США, может потребоваться предварительное прохождение дополнительных курсов или получение степени ассоциата с последующей успешной сдачей независимого экзамена PEBC, который так же, как и в случае с техническим специалистом, предполагает две части: тестирование и практика (13 различных станций). После успешного завершения этих двух этапов кандидату также необходимо подать заявку на получение лицензии в выбранной провинции или территории, где требования могут отличаться, однако общим является необходимость регистрации в местном регулирующем совете и прохождение стажировки или интернатуры у лицензированного фармацевта в течение минимум одного года. Только после прохождения данных процедур разрешается самостоятельная практика.

Постдипломное фармацевтическое образование, предлагаемое Университетом Торонто,

¹⁸ General Information. <https://pebc.ca/pharmacy-technicians/pharmacy-technician-qualifying-examination/general-information/>
¹⁹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

включает в себя двухлетние программы магистратуры для специалистов, уже имеющих профессиональную степень доктора фармации, бакалавра фармации или же бакалавра наук. В частности, программа магистратуры по фармацевтическим наукам «Master of Science in Pharmaceutical Sciences» является следующей ступенью профессионального развития для лиц с базовым образованием (бакалавров), желающих получить фундаментальные знания и проводить исследования в области фармацевтических наук, но не планирующих работать в качестве практикующих фармацевтов. Обязательной частью обучения по программе является написание и защита магистерской диссертации.

Другая программа магистратуры – «Master of Science in Pharmacy», разработанная для практикующих фармацевтов, открывает для выпускников возможность специализации в определенной области фармацевтической деятельности с получением глубоких клинических знаний и передового практического опыта. Являясь признанными лидерами в своей области знаний, выпускники этой программы могут претендовать на руководящие должности в сфере здравоохранения и академической среде. В отличие от магистратуры по фармацевтическим наукам здесь не требуется защита магистерской диссертации, однако работа над исследовательским проектом является частью учебного плана. Прочие возможности постдипломного образования, предлагаемые университетом, включают в себя прохождение ординатуры по промышленной фармации (при сотрудничестве с фармацевтическими компаниями Канады), а также краткосрочные курсы повышения квалификации.

В Канаде, как и в США, назначение экстенпоральных лекарственных препаратов является распространенным явлением, особенно среди отдельных групп пациентов; как показало недавнее ретроспективное исследование E.K. Landry et al., рецептуры, требующие экстенпорального изготовления, остаются важной частью повседневной педиатрической практики, составляя до трети от всех препаратов, назначенных в течение периода исследования пациентам, проходящим лечение в условиях стационара [13]. В связи с этим обучение надлежащему изготовлению экстенпоральных препаратов является обязательным элементом обучения как технических специалистов, так и докторов фармации. В зависимости от учебного заведения обучение может быть организовано в виде самостоятельного курса или же быть интегрировано в курсы по другим дисциплинам. Так, например,

в Университете Торонто основы изготовления экстенпоральных препаратов преподают как часть комплексной дисциплины, называемой «Управление медикаментозной терапией» (Medication therapy management), цель изучения которой состоит в получении знаний и навыков, необходимых фармацевту для организации безопасной и эффективной фармакотерапии в рамках обеспечения медицинской помощи и систематического ухода за пациентами. Кроме того, университет предлагает курс по экстенпоральному изготовлению стерильных лекарственных препаратов (Non-hazardous and hazardous sterile compounding), доступный, в том числе, и для практикующих фармацевтических специалистов в качестве постдипломного курса повышения квалификации.

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях Великобритании.

В Великобритании существует несколько направлений подготовки специалистов, задействованных в обращении экстенпоральных лекарственных препаратов: ассистент фармацевта, технический специалист и фармацевт.

Для того чтобы стать ассистентом фармацевта, не требуется специального образования, но работодатели вправе потребовать наличия аттестата об общем (неполном) среднем образовании (General Certificate of Secondary Education (GCSE), получение которого завершает обязательный этап школьного образования в Великобритании.

Ассистент фармацевта обслуживает клиентов, дает рекомендации относительно лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта, маркирует товары, раскладывает товары на полках, принимает звонки от врачей, доставляет лекарственные препараты в палаты, а также ведет учет товарных остатков в электронных системах учета, поэтому навыки работы с программным обеспечением, грамотная речь и опыт работы в сфере обслуживания являются преимуществом.

В Великобритании выделяют технических специалистов 3-х уровней, подготовка которых, как и должностные обязанности, отличаются. Для получения квалификации технического специалиста 2-го и 3-го уровней потребуется закончить аккредитованную двухлетнюю программу, включающую как обучение, так и практический опыт работы, который предполагает работу в аптечной организации в качестве стажера. После чего необходимо зарегистрироваться в Генеральном фармацевтическом

совете (General Pharmaceutical Council (GPhC)), что позволит работать техническим специалистом на территории Англии, Шотландии и Уэльса²⁰. При этом необходимо ежегодно подтверждать свою квалификацию посредством непрерывного профессионального развития, в том числе в рамках прохождения региональных и национальных курсов повышения квалификации.

Чтобы стать фармацевтом в Великобритании, придется пройти обучение по 4-летней программе, одобренной Генеральным фармацевтическим советом, с присвоением степени магистр фармации (M.Pharm.), что, по сути, является эквивалентным степени бакалавра. Для поступления на программу предъявляются требования к сданным экзаменам, в том числе к оценке по химии, естественным наукам или математике, английскому языку и другим. В случае несоответствия абитуриента минимальному уровню им сначала может быть получено базовое образование, включающее изучение дисциплин, соответствующих фармацевтическому профилю, включая естественные науки, занимающее, как правило, 2 г. Получение такого образования будет преимуществом при устройстве на работу в качестве ассистента фармацевта или технического специалиста. В случае наличия у абитуриента года практики требования к экзаменационным оценкам при поступлении в магистратуру снижаются.

Для получения лицензии практикующего фармацевта необходимо после окончания магистерской программы успешно пройти пред-регистрационную практику (стажировку на рабочем месте) в течение одного года (так называемый Foundation Training Year), которая может проходить в муниципальной и (или) госпитальной (больничной) аптеке, сдать квалификационный экзамен и зарегистрироваться в Генеральном фармацевтическом совете в качестве фармацевта²¹.

Подготовка специалистов, обладающих профессиональной степенью магистров фармации, осуществляется в четырех из семи входящих в 25 лучших, в соответствии с рейтингом QS, британских высших учебных заведений. При этом некоторые из них, такие как Университетский

колледж Лондона и Ноттингемский университет, помимо базового четырехлетнего обучения предлагают интегрированные программы длительностью пять лет, объединяющие стандартный учебный план с годом стажировки на рабочем месте. Важным преимуществом таких программ является то, что вуз берет на себя организацию стажировки на рабочем месте, гарантируя устройство студентов в муниципальную или больничную аптеку. Это делает интегрированную программу обучения особенно привлекательной для иностранных студентов, которые желают получить степень магистра фармации и пройти стажировку в Великобритании, сохраняя при этом свой статус студента.

Кроме базовой подготовки фармацевтических специалистов (магистров фармации) университеты и колледжи Великобритании реализуют множество программ постдипломного образования, предназначенных для практикующих фармацевтов или же выпускников, имеющих степень в области наук о жизни, стремящихся повысить свою квалификацию и получить новые карьерные возможности (Приложение № 1²²). К ним относятся программы магистратуры продолжительностью 1–2 года с обязательной защитой исследовательского проекта (магистерской диссертации). Выпускники этих программ получают исследовательскую степень магистра наук в выбранной области – клиническая фармация, фармацевтическая разработка, экспериментальная фармакология, фармацевтическая технология и обеспечение качества, управление фармацевтической деятельностью и др. Также практикующие фармацевты могут повысить свою квалификацию, поступив на отдельные курсы или программы (с получением сертификата или диплома при успешном завершении обучения).

Важной особенностью современного фармацевтического образования в Великобритании является постепенное внедрение в образовательные программы M.Pharm. новых стандартов²³, предусматривающих обязательное получение студентами знаний и навыков, необходимых для независимого назначения лекарственных препаратов. Введение новых стандартов можно рассматривать как развитие ряда ранее принятых инициатив по расширению роли

²⁰ Registering as a pharmacy technician. <https://www.pharmacyregulation.org/pharmacy-technicians/registering-pharmacy-technician>

²¹ National Careers Service. Pharmacist. <https://nationalcareers.service.gov.uk/job-profiles/pharmacist>
How to Become a Pharmacist in the UK [Step-by-Step Guide]. <https://www.kingseducation.com/kings-life/how-to-become-a-pharmacist#complete-foundation-training>
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

²³ Standards for the initial education and training of pharmacists. 2021. <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/standards-for-the-initial-education-and-training-of-pharmacists-january-2021.pdf>

немедицинских специалистов здравоохранения, таких как медсестры и фармацевты, в оказании медицинских услуг, что, в свою очередь, мотивировано целью снизить возросшую нагрузку на врачей общей практики [14]. Ранее для получения права назначать лечение фармацевту требовался сертификат о прохождении курса по назначению лекарственных препаратов. С 2026 г. все фармацевты, сдавшие квалификационный экзамен, будут автоматически регистрироваться в качестве независимых специалистов с правом назначения лекарственных препаратов, что фактически уравнивает их с врачами общей практики²⁴.

Анализ доступных образовательных программ, касающихся экстенпорального изготовления лекарств, британских высших учебных заведений, входящих в рейтинг QS, не позволяет делать однозначные выводы о форме преподавания этой дисциплины и о ее роли в подготовке современных британских фармацевтов ввиду отсутствия каких-либо упоминаний деятельности, связанной с экстенпоральным изготовлением, в описании учебных программ. Еще несколько десятилетий назад специалисты отмечали постепенную смену исторически сложившегося «лекарство-ориентированного» подхода на «пациенто-ориентированный» подход в подготовке фармацевтических специалистов, а также снижение роли экстенпоральной рецептуры в лекарственном обеспечении пациентов, и даже некоторую маргинализацию этого аспекта лекарственного обеспечения в общественном восприятии [15]. Несмотря на это, экстенпоральное изготовление остается важной частью практической деятельности лицензированных фармацевтов Великобритании [16], что было бы невозможным без подготовки специалистов, обладающих соответствующими знаниями и навыками²⁵.

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях Австралии. Изготовление лекарственных препаратов в Австралии широко распространено, а законодательство проработано. Выделяются две основные категории аптечных сотрудников: ассистенты и специалисты с высшим образованием в области фармации. Для работы ассистентом в аптечной организации нет специальных

требований, однако прохождение специализированного тренинга и получение сертификата II уровня In Community Pharmacy будет преимуществом при устройстве на работу. Сертификат III и IV уровней по направлению Community Pharmacy позволяет ассистенту занимать должность старшего ассистента и руководить другими аптечными ассистентами²⁶.

Для того чтобы стать фармацевтом, необходимо получить степень бакалавра фармации или ее эквивалент, например пройти интегрированную программу по фармации и менеджменту. Это можно сделать, например, окончив четырехлетний курс обучения в Университете Монаша (Monash University) (Приложение № 1²⁷). Кроме того, это могут быть комбинированные программы; например университеты Монаша и Сиднея (The University of Sydney) (Приложение № 1²⁸) предлагают обучение, в котором базовый курс по фармации объединен с дополнительным годом магистратуры, что заменяет последующее прохождение интернатуры на рабочем месте.

В рамках обучения экстенпоральному изготовлению лекарственных препаратов студенты в первую очередь изучают изготовление нестерильных лекарственных форм. На последнем году обучения студенты выполняют самостоятельный проект, включающий исследование, разработку и изготовление нового аптечного лекарственного препарата.

После получения степени бакалавра фармации выпускник должен пройти регистрацию в Аптечном совете Австралии (Pharmacy Board of Australia), для чего дополнительно требуется прохождение интернатуры в качестве фармацевта и специальных программ обучения в течение года. Университет Сиднея предлагает пройти такой курс аптечной практики (интернатуры) заочно. Однако обучение в таком случае составит около 2 лет. Также в рамках регистрации и получения разрешения на деятельность без профессиональных ограничений в соответствии с требованием Аптечного совета Австралии выпускник должен изготовить 6 различных лекарственных форм.

После получения разрешения на фармацевтическую деятельность лицензированный фармацевт

²⁴ General Pharmaceutical Council. Acrobat Accessibility Report <https://www.pharmacyregulation.org/sites/default/files/document/standards-for-the-education-and-training-of-pharmacist-independent-prescribers-october-2022.pdf>

²⁵ NHS. Pharmacy assistant Health Careers. 2018. <https://www.healthcareers.nhs.uk/explore-roles/pharmacy/roles-pharmacy/pharmacy-assistant>; NHS. Pharmacist. Health Careers. 2015. <https://www.healthcareers.nhs.uk/explore-roles/pharmacy/roles-pharmacy/pharmacist>

²⁶ Australia TPG of Pharmacy Assistant Training. <https://www.guild.org.au/guild-branches/qld/training/training-courses>

²⁷ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

²⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

может выбрать специализацию в области изготовления лекарственных препаратов, повышая свою квалификацию в выбранном направлении: адаптация рецептов экстемпоральных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения детей; аллергиков; животных; разработка и изготовление лекарственных препаратов для целей стоматологии.

Как и в случае других стран, представленных в рейтинге QS, австралийские фармацевты могут получить последипломное образование, обучаясь в магистратуре, например по клинической или промышленной фармации или на отдельных курсах повышения квалификации.

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях Европы. Несмотря на то что подавляющее большинство европейских стран присоединились к болонскому процессу, программы обучения специалистов в области фармации, а также предъявляемые к ним требования могут несколько отличаться.

Среди вошедших в Приложение № 1 учебных заведений и стран к европейским относятся Лейденский университет (Leiden University) (Нидерланды), Левенский католический университет (Katholieke Universiteit Leuven) (Бельгия), Копенгагенский университет (University of Copenhagen) (Дания).

В Нидерландах базовое фармацевтическое образование состоит из трехлетнего обучения по программе бакалавриата и трех лет магистратуры с получением степеней бакалавра и магистра фармации соответственно после шести лет обучения. Выпускники получают лицензию на работу фармацевтом автоматически при получении степени магистра с последующей регистрацией в так называемом BIG-регистре и, будучи лицензированными фармацевтами, проходят процедуру переаттестации каждые 5 лет. Также существуют две дополнительные последипломные специализации: «фармацевт амбулаторной аптеки» и «госпитальный фармацевт» [17].

В Бельгии базовое фармацевтическое образование, необходимое для того, чтобы стать практикующим фармацевтом, является пятилетним. Так, в Лёвенском католическом университете студенты сначала учатся по трехлетней программе бакалавриата по фармацевтическим наукам, после чего поступают на двухлетнюю магистерскую программу по фармацевтической помощи, что является необходимым условием

для получения профессиональной квалификации «фармацевт». При этом для дальнейшей специализации существуют программы последипломного образования, такие как «Госпитальная фармация» или «Промышленная фармация».

Копенгагенский университет является одним из двух высших учебных заведений Дании, готовящих фармацевтов. Полная программа подготовки является пятилетней и включает в себя 3 года бакалавриата и 2 года магистратуры, однако при этом выпускник с квалификацией «бакалавр фармации» может работать по специальности. Также не требуется отдельной процедуры регистрации в качестве фармацевта²⁹.

Программы фармацевтического образования в высших учебных заведениях Азии. Описание программ Национального университета Сингапура (National University of Singapore) (Приложение № 1³⁰) по направлению «Фармация» не содержат информации об обучении экстемпоральному изготовлению. В то же время проведенный опрос студентов последнего курса по направлению «бакалавр фармации» и выпускников показал, что обучение студентов навыкам изготовления лекарственных препаратов является неотъемлемой частью программы [18]. В то же время 73,1% опрошенных вообще не знали о существовании производственных аптек в Сингапуре, 38,1% студентов сталкивались с изготовлением лекарственных препаратов только при прохождении практики в медицинских организациях. Авторы также подчеркивают, что 84,3% респондентов не знали о возможных побочных эффектах, в том числе развитии менингококкового менингита, связанного с использованием экстемпоральных лекарственных препаратов ненадлежащего качества. При этом на момент проведения опроса (январь 2018 г.) в учебной программе бакалавриата Национального университета Сингапура обучение экстемпоральному изготовлению лекарственных препаратов занимало 6 из 8 семестров обучения (3-часовые лабораторные занятия один раз в неделю), где внимание в первую очередь уделялось нестерильным лекарственным формам.

Также важно сказать, что в стандартах компетенций, предъявляемых к техническим специалистам и фармацевтам с высшим образованием в Сингапуре, в компетенции технического специалиста в отличие от фармацевта с высшим образованием входит широкий круг обязанностей,

²⁹ Reis De Carvalho MJ. Extemporaneously compounded oral medicines in European hospital pharmacies. Doctoral thesis (Ph.D.). UCL (University College London); 2013.

³⁰ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

связанный с изготовлением нестерильных лекарственных препаратов³¹.

В Китае минимально необходимым условием получения лицензии фармацевта является наличие степени бакалавра наук по фармации (BSc), что требует прохождения базового четырехлетнего обучения (для некоторых специализаций, таких как клиническая фармация, срок освоения программы может составлять пять лет) [19]. В дальнейшем, как и в большинстве западных стран, выпускники программ бакалавриата могут получить профессиональную степень магистра фармации (M.Pharm.), пройдя курс обучения в рамках трехлетних магистерских программ постдипломного образования, таких как «Клиническая фармация», «Медицинская химия», «Фармацевтика», «Фармакогнозия», «Фармацевтический анализ», «Фармакология», «Химическая биология» и ряд других.

Кроме того, существуют интегрированные программы бакалавриата и магистратуры, обеспечивающие более глубокую и интенсивную подготовку будущих фармацевтов. Примером такого обучения может выступать шестилетняя программа по специальности «Фармация» на базе Пекинского университета (Peking University) (Приложение № 1³²). Обучение на этой программе состоит из двух этапов: получение общего фармацевтического образования с 1 по 8 семестр (4 года) и освоение специальных дисциплин с 9 по 12 семестр (2 года), что приводит к получению выпускником степени магистра наук (M.Sc.) по фармации.

В программе подготовки фармацевтов, реализуемой Пекинским университетом, присутствуют дисциплины, связанные с изготовлением лекарственных препаратов. Однако, к сожалению, подробная информация о структуре курсов и методах обучения в вузах Китая не представлена в открытых источниках, вследствие чего определить роль экстенпорального изготовления в подготовке фармацевтических специалистов в этой стране не представляется возможным.

Университет короля Абдул-Азиза (King Abdulaziz University) (Приложение № 1³³), расположенный в Саудовской Аравии, готовит докторов фармации по программе Pharm.D., включающей 5 лет обучения и дополнительный год стажировки. Как и в случае Китая, подробная информация о структуре курсов и подготовке специалистов

в области экстенпорального изготовления отсутствует. Тем не менее Саудовским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 2010 г. были выпущены рекомендации, также касающиеся экстенпорального изготовления лекарственных препаратов, что косвенно свидетельствует об актуальности данного направления фармацевтической науки в этой стране³⁴. Кроме того, работа I. Joosub et al. подтверждает заинтересованность государства в развитии экстенпорального изготовления, а значит и в соответствующей подготовке специалистов [20].

Особенности подготовки специалистов в области экстенпорального изготовления лекарственных препаратов

Проведенный анализ подходов к обучению экстенпоральному изготовлению подтверждает важность развития у студентов соответствующих навыков не только для подготовки выпускников к практической деятельности, но и для обеспечения повсеместного внедрения персонализированной фармакотерапии в клиническую практику.

Несмотря на то что студенты получают профессиональные умения в ходе своего обучения, их долгосрочная компетентность зависит от постоянной практики благодаря закреплению ранее полученных навыков. Для этого A. Hussain et al. [12] предлагают интегрировать процесс повышения квалификации в учебную программу, а также разработать программы непрерывного образования и предлагать их выпускникам, которые проявляют интерес или хотят получить специализацию в области аптечного изготовления лекарственных препаратов. Учитывая ограниченное количество таких специализированных курсов, учебные заведения могут быть заинтересованы в их внедрении и возможной интеграции с курсами повышения квалификации.

Кроме того, целесообразно внедрять специальные курсы по ветеринарным лекарственным препаратам, учитывая растущую перспективу использования персонализированных ветеринарных лекарственных препаратов, обладающих определенной спецификой, в первую очередь связанной с требованиями к дозировкам, а также составу вспомогательных веществ [21].

Для надлежащего усвоения студентами программ по изготовлению лекарственных

³¹ MOH Guidelines. <https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines/GuidelineDetails/competency-standards>

³² <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

³³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

³⁴ Saudi Food & Drug Authority. Manufacturing and compounding of medications. Saudi FDA: Kingdom of Saudi Arabia; 2010.

препаратов в настоящее время существует ряд подходов. Одним из хорошо себя зарекомендовавших является иммерсивный подход, то есть форма обучения, основанная на симуляции определенных условий, как правило, чрезвычайных, в которых студенты должны отрабатывать практические навыки в состоянии повышенного стресса, когда моделируется ощущение срочности, недостаток материалов и отсутствие стандартного перечня оборудования [22]. Иммерсивное обучение не только обеспечивает глубокую вовлеченность студентов, но и позволяет оценивать эффективность в соответствии с более высоким уровнем таксономии Блума, что зачастую невозможно в случае традиционных подходов к обучению.

Однако важно понимать, что запуск глубоких когнитивных процессов, способствующих усвоению, удержанию и пониманию студентами информации, путем внедрения искусственно воспроизведенных трудностей, возможен только в случае, если учащийся обладает базовыми знаниями и навыками, позволяющими ему адекватно и быстро на них реагировать [23].

Вместе с тем обучение, основанное на симуляциях, ранее было рекомендовано Аккредитационным советом по фармацевтическому образованию (Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE)) как метод, позволяющий студентам получать межпрофильные компетенции.

При этом тренд на интегрирование обучения изготовлению лекарственных препаратов с другими дисциплинами активно развивается и в том числе связан с внедрением инструментальных методов контроля качества лекарственных форм в рамках аптечных организаций, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию [24, 25].

Бурное развитие новых областей знаний и технологий позволяет изготавливать персонализированные лекарственные препараты, принимая во внимание также данные ранней диагностики, базирующейся на мультиомиксных исследованиях, что может обуславливать усложнение рецептуры и технологии получения лекарственной формы [26]. При этом обучение новым технологическим навыкам студентов, наравне с реализацией целостного подхода, включающего теоретические, технические, законодательные аспекты изготовления лекарственных препаратов и консультирования пациентов, сопряжено с увеличением расходов на обеспечение процесса обучения, а также с недостатком квалифицированных кадров, имеющих опыт работы с передовыми технологиями [27]. Так, J.E. Frenzel и соавт.

был проведен ряд исследований, целью которых было изучение структуры расходов на обучение студентов экстемпоральному изготовлению, а также выработка рекомендаций по их оптимизации в случае нестерильных и стерильных лекарственных форм соответственно [28, 29].

Авторы отмечают ограничения своей работы и говорят о необходимости проведения соответствующего фармакоэкономического исследования. Однако они предлагают ряд оптимизационных мер, представляющихся универсальными, при определении бюджета на обучение студентов изготовлению лекарственных форм, включая: своевременное техническое обслуживание оборудования; при возможности повторное использование активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, а также их имитаций; применение приемлемого минимума средств индивидуальной защиты; в случае обучения студентов в нестерильных условиях приобретение только части технических средств или использование макетов ламинарных боксов, применяющихся при изготовлении стерильных лекарственных форм.

Преподаватели также должны пройти дополнительную специализированную подготовку по изготовлению стерильных лекарственных форм, так как данное умение у студентов является важной частью их фармацевтического образования. При этом учебным заведениям рекомендовано увеличивать количество часов, посвященных обучению изготовлению стерильных лекарственных форм, в том числе путем привлечения дополнительных специалистов, так как по результатам исследований S.W. Landry и соавторов только многократное повторение изученного и практическая подготовка позволяют сформировать у студентов устойчивый навык, для чего авторы предлагают внести занятия по изготовлению стерильных лекарственных форм в первый год обучения по программе Pharm.D. и закреплять знания и навыки на всех последующих [30].

Это может быть достигнуто в том числе благодаря использованию технологий онлайн-обучения, которые получили дополнительный стимул для развития в пандемию COVID-19 и после ее окончания не утратили актуальности, а стали более продвинутыми и адаптированными к текущим реалиям настолько, что позволяют поддерживать успеваемость студентов в онлайн-группах наравне со студентами в очных группах [31, 32].

В то же время онлайн-обучение, даже в случае организации виртуальных лабораторий

в компьютерной среде, полностью не способно заменить практическое изготовление лекарственных препаратов, поэтому рядом исследователей на базе нескольких университетов, в том числе Малайзийского отделения Университета Монаша во время пандемии был отработан дистанционный метод обучения, включавший получение студентами практических навыков в домашних условиях с применением безопасных ингредиентов и минимального набора оборудования, позволяющего овладеть такими навыками, как растирание, смешивание, взвешивание, дозирование и др. Исследования продемонстрировали успешный опыт обучения студентов на дому, а 75% студентов отметили, что организация и выполнение заданий в рамках домашней лаборатории помогают им в освоении основного курса. Также были выработаны рекомендации, включающие: необходимость компенсации студентам затрат на покупку оборудования и материалов (рекомендованный бюджет составил сумму эквивалентную 2000 российских рублей); поэтапное введение оценок, позволяющее уменьшить беспокойство студентов, не знакомых с таким подходом; стандартизацию материалов и заданий; обеспечение надлежащей качественной обратной связи, в том числе в рамках организации предлабораторных инструктажей [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аптечное изготовление лекарственных препаратов как звено системы лекарственного обеспечения групп пациентов, требующих персонализированного подхода, не теряет своей актуальности за рубежом. Более того, развиваются сопряженные направления, связанные с персонализированной фармакотерапией в ветеринарии, стоматологии, лечении орфанных заболеваний, использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов и лекарственных препаратов, содержащих высокоопасные и токсичные активные вещества.

Трансформация фармацевтического образования, инициированная развитием экстенпорального изготовления лекарственных препаратов, как правило, выражается в интеграции дополнительных программ обучения, предлагающих получение студентами уникальных практических навыков, что также обуславливает появление широкой номенклатуры образовательных программ, отличающихся большой гибкостью. Вместе с тем магистральным трендом, существующим в настоящее время в западном фармацевтическом образовании и заключающийся в расширении полномочий фармацевтического работника в терапии пациента вплоть до возможности

назначения лекарственных препаратов, оказывает влияние на систему аптечного изготовления лекарственных препаратов.

Поэтому в базовые программы подготовки лицензированных фармацевтов, имеющих право заниматься аптечной практикой, таких как доктор фармации (Pharm.D.), включается углубленное изучение клинических дисциплин, таких как биохимия, клиническая фармакология и др. Эти специалисты играют все более важную роль при назначении фармакотерапии в больницах, амбулаторных клиниках и других учреждениях здравоохранения. Данный тренд также прослеживается и в подготовке кадров со средним специальным образованием – технических специалистов, которые наряду с лицензированными фармацевтами с высшим образованием играют важную роль в предотвращении врачебных ошибок, в первую очередь обусловленных неверным назначением врача.

Высокая потребность в технических специалистах стимулирует снижение срока их обучения, что может приводить к ухудшению уровня их подготовки. Чтобы не допустить подобной ситуации, реализовано разделение технических специалистов как по степени квалификации, так и по должностным обязанностям. При этом аккредитационные требования и структура квалификационных экзаменов технических специалистов предполагают обширные знания в области изготовления лекарственных препаратов.

Однако самостоятельная работа технических специалистов невозможна без лицензированного/зарегистрированного фармацевта с высшим образованием, несущего ответственность за качество изготавливаемых лекарственных препаратов и выступающего в роли управленца, способного организовать работу аптечного учреждения, в связи с чем в большинстве изученных программ высшего образования курс изготовления лекарственных препаратов остается базовой дисциплиной.

Современные международные тренды, касающиеся получения специализации фармацевтическими работниками в области экстенпорального изготовления; интеграции в образовательный процесс технологий симуляционного и онлайн-обучения; развития системы дополнительного профессионального образования, коррелируют с направлениями развития фармацевтического образования в Российской Федерации. При этом формирование дополнительных профессиональных компетенций в сфере аптечного изготовления детских, стерильных,

радиофармацевтических, химиотерапевтических, ветеринарных, стоматологических лекарственных препаратов, которое за рубежом осуществляется за счет получения фармацевтическими специалистами специализации посредством освоения программ дополнительного профессионального образования, как правило,

реализуемых государственным учреждением, официально осуществляющим аккредитацию специалистов по выбранному направлению, в Российской Федерации также может быть реализовано на уровне дополнительных образовательных программ повышения квалификации и обучения в ординатуре.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Наркевич ИА, Фисенко ВС, Голант ЗМ, Юрочкин ДС, Мамедов ДД, Эрдни-Гаряев СЭ, Лешкевич АА. *Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями*. СПб: Медиапэпир; 2023. Narkevich IA, Fisenko VS, Golant ZM, Yurochkin DS, Mamedov DD, Erdni-Garyayev SE, Leshkevich AA. *Basis for forming a unified harmonized system of regulation in the field of compounding pharmacies*. St. Petersburg: Mediapapier; 2023 (In Russ.). EDN: [PZEYDF](#)
2. Король ЛА, Егорова СН, Кудлай ДА, Краснюк ИИ, Сологова СС, Король ВА, и др. Современная экстемпоральная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие 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>
3. Мамедов ДД, Юрочкин ДС, Голант ЗМ, Фисенко ВС, Алевин АВ, Наркевич ИА. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):176–92. Mamedov DD, Yurochkin DS, Golant ZM, Fisenko VS, Alekhin AV, Narkevich IA. Past, current and future of legal regulation of drugs compounding in the Russian Federation. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):176–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192>
4. Мантуров ДВ. Промышленная политика в российской фармацевтической отрасли. *Экономическая политика*. 2018;13(2):64–77. Manturov DV. Industrial policy in the pharmaceutical industry of the Russian Federation. *Economic Policy*. 2018;13(2):64–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-2-04>
5. Алевин АВ, Эриванцева ТН, Ряженев ВВ, Лысков НБ, Алевина НА, Кузнецова ММ. Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):161–72. Alekhin AV, Erivantseva TN, Ryazhenov VV, Lyskov NN, 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. Егорова СН, Абдуллина ЮА, Хаятов АР. Проблема специальных детских дозировок лекарственных средств. В кн.: *Здоровье человека в XXI веке. Качество жизни*. Казань: МеДДок; 2022. С. 517–9. Egorova SN, Abdullina YuA, Hayatov AR. Problems of special pediatric medications dosages. In: *Human health in the XXI century. Quality of life*. Kazan: MeDDok; 2022. P. 517–9 (In Russ.). EDN: [XYMXRO](#)
7. Фисенко ВС, Фаррахов АЗ, Соломатина ТВ, Алевин АВ, Юрочкин ДС, Эрдни-Гаряев СЭ и др. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2023;(3):22–33. Fisenko VS, Farrakhov AZ, Solomatina TV, Alekhin AV, Yurochkin DS, Erdni-Garyayev SE, et al. Monitoring of compounding pharmacies in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2023;(3):22–33 (In Russ.). EDN: [XZJUT](#)
8. Литвинова ТМ, Галузина ИИ, Засова ЛВ, Присяжная НВ. Медицинское образование в России: векторы переагрузки в условиях пандемии. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(1):12–20. Litvinova TM, Galuzina II, Zasova LV, Prisyazhnaya NV. Medical education in Russia: vectors of reboot in pandemic conditions. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(1):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.12-20>
9. Павлов ЧС, Ковалевская ВИ, Киреева НВ, Дудник ЕН, Воронова ЕИ, Литвинова ТМ, Волель БА. Образовательные приоритеты и программы развития исследовательских компетенций в науко-ориентированном медицинском образовании. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(45):3481. Pavlov ChS, Kovalevskaya VI, Kireeva NV, Dudnik EN, Voronova EI, Litvinova TM, Volel BA. Educational priorities and programs for the development of research competencies in science-based medical education. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(45):3481 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3481>
10. Король ЛА, Завадский СП. Подготовка фармацевтических кадров: фундаментальные основы и современные тренды. *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. 2020;(6):17–35. Korol LA, Zavadskiy SP. Training of pharmaceutical personnel: the fundamentals and current trends. *Pharmacy and Pharmaceutical Technology*. 2020;(6):17–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-13-2006-02>
11. Фисенко ВС, Соломатина ТВ, Фаррахов АЗ, Юрочкин ДС, Мамедов ДД, Голант ЗМ. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2023;(4):29–42. Fisenko VS, Solomatina TV, Farrakhov AZ, Yurochkin DS, Mamedov DD, Golant ZM. Analysis of the conditions and development of ways to improve the system of training of pharmaceutical and medical workers aimed at developing the potential of compounding pharmacies in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2023;(4):29–42 (In Russ.). EDN: [CYOTYR](#)
12. Hussain A, Shrewsbury RP, Mattingly A, Draughalis JR, Nutan MT, Nazzal S, et al. Compounding education in US PharmD curricula. *Am J Pharm Educ*. 2023;87(10):100117–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajpe.2023.100117>
13. Landry EK, Autmizguine J, Bérubé S, Kraus R, Métras M-E, Lebel D, et al. Drug prescriptions requiring compounding at a Canadian University affiliated pediatric hospital: a cross-sectional study. *Children (Basel)*. 2023;10(1):147. <https://doi.org/10.3390/children10010147>
14. Alshehri AA, Hindi AMK, Cheema E, Sayeed Haque M, Jalal Z, Yahyouche A. Integration of pharmacist independent prescribers into general practice: a mixed-methods study of pharmacists' and patients' views. *J Pharm Policy Pract*. 2023;16:10. <https://doi.org/10.1186/s40545-023-00520-9>
15. Harding G, Taylor KMG. Extemporaneous preparation teaching in UK schools of pharmacy: anachronism or badge of office? *Pharm Educ*. 2005;5(3).
16. Aspden T, Rew A, Anderson C, Tan J, Woodrow R, Zheng Y. An investigation into the teaching of extemporaneous compounding skills to pharmacy students in schools of pharmacy in Australia, Canada, New Zealand, South Africa and the United Kingdom. In: *9th International Conference: Life Long Learning in Pharmacy*. 2011.
17. Koster AS, Mantel-Teeuwisse AK, Woerdenbag HJ, Mulder WMC, Wilffert B, Schalekamp T, et al. Alignment of CanMEDS-based undergraduate and postgraduate pharmacy curricula in the Netherlands. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(5):117. <https://doi.org/10.3390/pharmacy8030117>

18. Choo YT, Tan ML, Goh CH, Yau WP. Compounding training in pharmacy education in Singapore: Perceptions of final year undergraduate pharmacy students and compounding pharmacists. *Asia Pac Sch.* 2018;3(1):15–26. <https://doi.org/10.29060/TAPS.2018-3-1/OA1048>
19. Jiang J, Liu Y, Deng P, Li Q. Bachelor's degree programs in clinical pharmacy in China. *Am J Pharm Educ.* 2012;76(8):146. <https://doi.org/10.5688/ajpe768146>
20. Joosub I, Emara Z, Gray A. Improving policies and practices for the extemporaneous compounding of oral liquid dosage forms in Saudi Arabian hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;28(5):280–3. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2019-001891>
21. Gochenauer AE, Rishniw M, Holmes ER, Forsythe LR. The current landscape of veterinary compounding in the veterinary setting. *Int J Pharm Compd.* 2019;23(5):422–7. PMID: 31513542
22. Caldas LM, Matulewicz AT, Koenig RA, Hindle M, Donohoe KL. Using immersive simulation to engage student learners in a nonsterile compounding skills laboratory course. *Curr Pharm Teach Learn.* 2020;12(3):313–9. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2019.12.016>
23. Diehl B, Dy-Boarman EA, Bottenberg MM, Mobley-Bukstein W, Patel A. Using a design-based research framework to refine a desirable difficulties activity for sterile compounding in a skills-based laboratory course. *Curr Pharm Teach Learn.* 2020;12(2):189–92. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2019.11.013>
24. Mudit M, Alfonso LF. Analytical evaluation of the accuracy and retention of compounding skills among PharmD students. *Am J Pharm Educ.* 2017;81(4):64. <https://doi.org/10.5688/ajpe81464>
25. Um I, Wheate NJ, Harnett J. RESEARCH ARTICLE: Development of a pharmacy undergraduate laboratory class which combines compounding, natural products, and analytical chemistry. *Pharm Educ.* 2019;19:370–3.
26. Darst EC, Makhlof TK, Brannick EC, Mitchell TB, Shrewsbury RP. A student-led elective provides quality improvement feedback for a required compounding course. *Am J Pharm Educ.* 2020;84(8):ajpe7394. <https://doi.org/10.5688/ajpe7394>
27. Duong QH, Xin CWD, Pang GJR, Roy R, Caliph S. Extemporaneous compounding confidence progression from undergraduate to practice: a pharmacy education perspective. *Int J Pharm Pract.* 2022;30(5):484–7. <https://doi.org/10.1093/ijpp/riac062>
28. Frenzel JE, Crawford A, Fredrickson ME, Duale K, Vadlapatla R. Economic considerations and cost-saving strategies for nonsterile compounding education. *Am J Pharm Educ.* 2023;87(11):100571. <https://doi.org/10.1016/j.ajpe.2023.100571>
29. Frenzel JE, Crawford A, Fredrickson ME, Duale K, Vadlapatla R. Economic considerations and cost-saving strategies for sterile compounding education. *Am J Pharm Educ.* 2023;87(8):100116. <https://doi.org/10.1016/j.ajpe.2023.100116>
30. Landry SW, Singleton B, Al-Dahir S, Nguyen A, Robinson DS. Sterile compounding knowledge, skills, and confidence among graduating doctor of pharmacy students. *Am J Pharm Educ.* 2020;85(3):8345. <https://doi.org/10.5688/ajpe8345>
31. Hussain A, Chau HV, Bang H, Meyer L, A. Islam M. Performance of pharmacy students in a communications course delivered online during the COVID-19 pandemic. *Am J Pharm Educ.* 2021;85(10):8617. <https://doi.org/10.5688/ajpe8617>
32. Khara HK, Mannix E, Moussa R, Mak V. MyDispense simulation in pharmacy education: a scoping review. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):110. <https://doi.org/10.1186/s40545-023-00618-0>
33. Dujaili J, Ong WK, Bhuvan KC, Vordenberg SE, Mattingly AN, Lee R. Remote extemporaneous compounding lab practical for pharmacy students during the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Teach Learn.* 2023;15(6):624–32. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2023.06.012>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещено Приложение №1. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Мандрик — автор идеи, концепция работы, анализ данных, написание текста рукописи; И.А. Садковский — концепция работы, сбор и анализ данных, написание текста рукописи; Л.А. Король — сбор данных, критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; С.Н. Егорова — критическое обсуждение, редактирование и окончательное утверждение текста рукописи; И.И. Краснюк и А.В. Быков — критическое обсуждение и окончательное утверждение текста рукописи.

Additional information. Appendix 1 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-419-436-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Mark A. Mandrik conceived the study idea, conceptualised the study, analysed data, and drafted the manuscript. Ivan A. Sadkovskii conceptualised the study, collected and analysed data, and drafted the manuscript. Ludmila A. Korol collected data, participated in the critical discussion and editing of the manuscript. Svetlana N. Egorova participated in the critical discussion and editing of the manuscript and approved the final version for publication. Ivan I. Krasnyuk and Aleksandr V. Bykov participated in the critical discussion of the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мандрик Марк Александрович / Mark A. Mandrik

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3558-9615>

Садковский Иван Александрович / Ivan A. Sadkovskii

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8375-9909>

Король Людмила Анатольевна, канд. фарм. наук, доцент / **Ludmila A. Korol**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5919-1866>

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, профессор / **Svetlana N. Egorova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>

Краснюк Иван Иванович, д-р фарм. наук, профессор / **Ivan I. Krasnyuk**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>

Быков Александр Васильевич, канд. мед. наук / **Aleksandr V. Bykov**, Cand. Sci. (Med.)

Поступила 21.05.2024

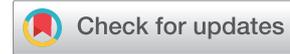
После доработки 29.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 21 May 2024

Revised 29 July 2024

Accepted 21 August 2024



Е.А. Воронина¹ 
М.Г. Елисеева² 
А.Е. Потапова² 
Н.В. Воробьева¹  
С.Н. Егорова¹ 

Анализ рисков производственной деятельности санитарки-мойщицы при аптечном изготовлении лекарственных препаратов

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Бутлерова ул., д. 49, г. Казань, 420012, Российская Федерация

² Государственное унитарное предприятие «Медицинская техника и фармацевтика Татарстана», Тихорецкая ул., д. 11, г. Казань, 420054, Российская Федерация

✉ Воробьева Наталья Владимировна; vorobieva_nv@kazangmu.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. При изготовлении лекарственных препаратов в производственных аптеках существуют определенные риски, которые сопряжены непосредственно с процессом изготовления и действиями его участников. Роль действий санитарок-мойщиц, которые также могут повлиять на качество изготавливаемых лекарственных препаратов, при этом ранее не рассматривалась.

ЦЕЛЬ. Анализ рисков, обусловленных производственной деятельностью санитарки-мойщицы при аптечном изготовлении нестерильных лекарственных форм, для качества экстенпоральных лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось путем FMEA-анализа и методом мозгового штурма в форме открытой дискуссии. Объектом исследования являлась трудовая деятельность санитарки-мойщицы при изготовлении нестерильных лекарственных форм. Результаты оценивали путем статистической обработки данных и отнесения каждого из возможных видов отказа к определенным категориям.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенный анализ рисков показал, что из 45 возможных видов отказа в производственной деятельности санитарки-мойщицы 12 видов отказа относятся к критическому уровню риска, что составляет 26,7% от общего количества, 14 видов отказа относятся к среднему уровню риска (31,1% от общего количества) и 19 видов отказа представляют собой незначительный уровень риска (42,2% от общего количества). Установлено, что не все вероятные виды отказа описаны в действующей нормативной документации, что не позволяет оценить риски и разработать меры по предупреждению отказов.

ВЫВОДЫ. Проведенный анализ деятельности санитарки-мойщицы позволил выявить риски, которые могут влиять на качество изготавливаемых лекарственных препаратов в производственных аптеках. Выявлено отсутствие актуальной регламентированной нормативной документации. Результаты анализа предлагается использовать для внесения изменений в нормативную документацию, стандартные операционные процедуры, регламентирующие производственную деятельность санитарки-мойщицы, для разработки иллюстративных материалов и проведения внутривыпускного обучения.

Ключевые слова: производственные аптеки; методы оценки рисков; FMEA-анализ; санитарка-мойщица; аптечное изготовление; экстенпоральные лекарственные препараты; нормативная документация; стандартная операционная процедура; СОП

Для цитирования: Воронина Е.А., Елисеева М.Г., Потапова А.Е., Воробьева Н.В., Егорова С.Н. Анализ рисков производственной деятельности санитарки-мойщицы при аптечном изготовлении лекарственных препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):437–447. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-437-447>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. С.Н. Егорова – член редакционной коллегии журнала "Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств" с 2021 г., ответственный редактор выпуска № 4 (2024). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Elizaveta A. Voronina¹ 
Marina G. Eliseeva² 
Anna E. Potapova² 
Natalya V. Vorobyova¹ 
Svetlana N. Egorova¹ 

Analysis of the Risks Associated with the Functions of a Pharmacy Cleaner in Pharmaceutical Compounding

¹ Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

² Medical Technology and Pharmacy of Tatarstan,
11 Tikhoretskaya St., Kazan 420054, Russian Federation

✉ Natalya V. Vorobyova; vorobieva_nv@kazangmu.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pharmacy compounding involves certain risks that are directly related to the process of extemporaneous preparation and the actions of its participants. However, the role of pharmacy cleaners, whose actions can influence the quality of compounded medicinal products, has not been studied yet.

AIM. This study aimed to analyse the risks to the quality of compounded medicinal products associated with the functions of a pharmacy cleaner in pharmaceutical compounding of non-sterile dosage forms.

MATERIALS AND METHODS. The study used failure modes and effects analysis (FMEA), as well as open brainstorming discussion. The study examined the functions of a pharmacy cleaner in pharmaceutical compounding of non-sterile dosage forms. The results were assessed by statistically processing the study data and assigning each potential failure mode a certain category.

RESULTS. The risk analysis identified 45 potential failure modes for the functions of a pharmacy cleaner. Of these, 12 failure modes (26.7%) had a high level of criticality, 14 failure modes (31.1%) had a medium level of criticality, and 19 failure modes (42.2%) had a low level of criticality. Not all potential failure modes had valid documented regulatory provisions for the risk assessment and the development of prevention-type controls.

CONCLUSIONS. The analysis of the functions of a pharmacy cleaner highlighted the potential risks to the quality of extemporaneous medicinal products prepared by compounding pharmacies. The study identified a lack of valid regulatory documentation. The authors suggested using the study results to amend the regulatory documents and standard operating procedures (SOPs) guiding the work of a pharmacy cleaner, to develop illustrative educational materials, and to conduct on-the-job training for pharmacy staff.

Keywords: compounding pharmacies; risk assessment methods; failure modes and effects analysis; FMEA; pharmacy cleaner; pharmaceutical compounding; compounded medicinal products; extemporaneous medicinal products; regulatory documentation; standard operating procedure; SOP

For citation: Voronina E.A., Eliseeva M.G., Potapova A.E., Vorobyova N.V., Egorova S.N. Analysis of the risks associated with the functions of a pharmacy cleaner in pharmaceutical compounding. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):437–447. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-437-447>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Svetlana N. Egorova has been a member of the Editorial Board of Regulatory Research and Medicine Evaluation since 2021 and this issue's guest editor. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Деятельность аптек по изготовлению лекарственных препаратов (ЛП) сопряжена с производственными рисками для качества ЛП. Своевременное выявление причин возникновения рисков и разработка предупреждающих мероприятий, особенно связанных с компетенцией персонала, на всех этапах аптечного изготовления способствует обеспечению качества ЛП и повышению рентабельности производственных аптек.

В обеспечении качества ЛП аптечного изготовления большое значение имеет надлежащее выполнение подготовительных работ и соблюдение требований санитарного режима. Основная часть подготовительных работ (санитарная обработка помещений, оборудования, аптечной посуды и др.) выполняется санитарками-мойщицами, деятельность которых является потенциальным источником рисков для качества изготавливаемых ЛП.

Оценка рисков для качества на различных этапах производства ЛП является неотъемлемым компонентом требований надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP)¹. Так, методы оценки рисков использовались при фармацевтической разработке таблеток триоктовой кислоты [1], офтальмологического геля [2], в производстве таблеток ацетилсалициловой кислоты [3], капсул с такролимусом [4].

В анализе рисков производственных процессов эффективно используется метод FMEA-анализа² (анализ причин и последствий отказов), являющийся систематизированным методом исследования объекта или процесса, в основе которого лежит выявление возможных отказов, а также оценка влияния этих отказов на функционирование объекта или процесса, окружающую среду и персонал. Данный метод использован при анализе экологических рисков на фармацевтическом предприятии [5], рисков в области метрологического обеспечения [6] и контроля качества ЛП [7]. Расширенный метод FMEA-анализа – FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis; анализ видов, последствий и критичности отказов) использован для анализа рисков при аптечном изготовлении мазей [8] и концентрированных растворов [9].

Исследования деятельности санитарки-мойщицы в производственной аптеке с оценкой рисков для качества ЛП ранее не проводились.

Цель работы – анализ рисков, обусловленных производственной деятельностью санитарки-мойщицы при аптечном изготовлении нестерильных лекарственных форм, для качества экстремальных лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явился процесс трудовой деятельности санитарки-мойщицы в производственных аптеках ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» («Таттехмедфарм») – одной из крупнейших оптово-розничных фармацевтических компаний, в составе которой имеется 16 аптек с правом изготовления ЛП для медицинского применения³.

Исследование проводили методом FMEA-анализа в соответствии с ГОСТ Р 27.303-2021 «Надежность в технике. Анализ видов и последствий отказов». Исследование таким методом проводят в несколько этапов: определение области применения и целей исследования; формирование рабочей группы; изучение системы/процесса, для которых применяют метод; деление системы на компоненты или этапы; определение функции каждого этапа или компонента; определение для каждого компонента или этапа возможных отказов и их причин, механизмов, приводящих к данным видам отказа, последствий отказов, уровня безопасности или разрушительности последствий отказа, способов обнаружения отказа; идентификация особенностей проекта, позволяющих компенсировать отказ⁴.

Для проведения исследования была сформирована рабочая группа экспертов, компетентных в сфере аптечного изготовления ЛП, состоящая из 11 специалистов, из которых 7 (63,6%) – сотрудники ГУП «Таттехмедфарм», 4 (36,4%) – преподаватели Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. При выполнении FMEA-анализа рабочая группа экспертов использовала метод мозгового штурма в форме открытой дискуссии, окончательное решение принималось открытым голосованием.

Для каждого аспекта производственной деятельности санитарки-мойщицы при изготовлении нестерильных лекарственных форм были

¹ ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств.

² ГОСТ Р 27.303-2021/МЭК 60812:2018. Надежность в технике. Анализ видов и последствий отказов.

³ Государственное унитарное предприятие «Медицинская техника и фармация Татарстана». <https://farm.tatarstan.ru/proizvy.htm>

⁴ ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011. Национальный стандарт Российской Федерации. Менеджмент риска. Методы оценки риска.

определены возможные виды и причины отказа. Виды отказа были оценены с помощью трех показателей: значимость потенциального отказа (*S* – severity), вероятность возникновения отказа (*O* – occurrence) и вероятность обнаружения данного отказа (*D* – detectability) по общепринятым квалиметрическим шкалам (табл. 1).

Приоритетное число риска (ПЧР) рассчитывали по формуле (1)⁵.

$$\text{ПЧР} = S \times O \times D, \quad (1)$$

В качестве критериев оценки уровня риска в зависимости от полученных значений ПЧР рабочей группой экспертов было принято, что значение ПЧР менее 40 соответствует незначительному риску для качества ЛП. Значение ПЧР от 40 до 100 представляет собой средний уровень риска, на который желательно обратить внимание. Полученный результат ПЧР свыше

100 представляет собой серьезный риск, и, соответственно, в отношении данного вида отказа требуется предпринять меры по устранению либо снижению риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате логического анализа производственного процесса аптечного изготовления ЛП согласно стандартной операционной процедуре СОП-008 «Санитарный режим», разработанной в ГУП «Таттехмедфарм», и должностной инструкции санитарки-мойщицы, работающей на условиях аутсорсинга по договору в ГУП «Таттехмедфарм», рабочей группой экспертов были определены 6 направлений деятельности санитарок-мойщиц: личная гигиена; уборка помещений; обработка аптечной посуды и инвентаря, вспомогательных материалов; вспомогательные работы в ассистентской; получение воды

Таблица 1. Квалиметрические шкалы оценки риска

Table 1. Qualimetric risk assessment scales

Фактор S <i>S factor</i>	Фактор O <i>O factor</i>	Фактор D <i>D factor</i>
1 – очень низкая значимость <i>1 = very low significance</i>	1 – довольно низкая вероятность <i>1 = very low probability</i>	1 – дефект практически наверняка будет обнаружен <i>1 = almost absolute detectability</i>
2 – низкая значимость <i>2 = low significance</i>	2 – низкая вероятность <i>2 = low probability</i>	2 – дефект может быть очень хорошо обнаружен <i>2 = very high detectability</i>
3 – не очень серьезная значимость <i>3 = slight significance</i>	3 – не очень низкая вероятность <i>3 = slight probability</i>	3 – дефект может быть хорошо обнаружен <i>3 = high detectability</i>
4 – значимость ниже средней <i>4 = below-average significance</i>	4 – вероятность ниже средней <i>4 = below-average probability</i>	4 – дефект может быть обнаружен в умеренно хорошей степени <i>4 = above-average detectability</i>
5 – средняя значимость <i>5 = average significance</i>	5 – средняя вероятность <i>5 = average probability</i>	5 – дефект может быть обнаружен в умеренной степени <i>5 = average detectability</i>
6 – значимость выше средней <i>6 = above-average significance</i>	6 – вероятность выше средней <i>6 = above-average probability</i>	6 – дефект может быть слабо обнаружен <i>6 = below-average detectability</i>
7 – достаточно высокая значимость <i>7 = fairly high significance</i>	7 – достаточно высокая вероятность <i>7 = fairly high probability</i>	7 – дефект может быть очень слабо обнаружен <i>7 = fairly low detectability</i>
8 – высокая значимость <i>8 = high significance</i>	8 – высокая вероятность <i>8 = high probability</i>	8 – дефект может быть плохо обнаружен <i>8 = low detectability</i>
9 – очень высокая значимость <i>9 = very high significance</i>	9 – очень высокая вероятность <i>9 = very high probability</i>	9 – дефект может быть очень плохо обнаружен <i>9 = very low detectability</i>
10 – катастрофическая значимость <i>10 = catastrophic significance</i>	10 – абсолютная вероятность <i>10 = absolute probability</i>	10 – дефект практически не может быть обнаружен <i>10 = virtually no detectability</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. *S* – severity (значимость), *O* – occurrence (вероятность возникновения отказа), *D* – detectability (вероятность обнаружения отказа).

Note. *S*, severity; *O*, occurrence (probability of failure occurrence); *D*, detectability (probability of failure detection).

⁵ ГОСТ Р 27.303-2021/МЭК 60812:2018. Надежность в технике. Анализ видов и последствий отказов.

очищенной; уборка при розливе/рассыпании ЛП, и определены производственные функции по каждому из направлений (табл. 2). По каждой производственной функции санитарки-мойщицы рабочей группой экспертов были идентифицированы виды отказов, сформулированы значимость, вероятности возникновения и обнаружения опасных событий, рассчитаны ПЧР, в соответствии со значениями которых определены уровни риска. Оценка рисков в производственной деятельности санитарок-мойщиц

представлена в таблице 3, опубликованной на сайте журнала⁶.

Анализ видов и последствий отказов, примененный к деятельности санитарок-мойщиц, позволил выявить 12 вероятных видов отказа с критическим уровнем риска, что составляет 26,7% от общего количества; 14 видов отказа со средним уровнем риска, что составляет 31,1% от общего количества, и 19 видов отказа с незначительным уровнем риска, что составляет 42,2% от общего количества видов отказа.

Таблица 2. Направления деятельности и производственные функции санитарки-мойщицы

Table 2. Scope of work and functions of a pharmacy cleaner

Направления деятельности <i>Scope</i>	Производственные функции <i>Functions</i>
Личная гигиена <i>Personal hygiene</i>	Прохождение медосмотра <i>Passing of a medical examination</i>
	Получение и использование спецодежды <i>Receiving and wearing of protective clothing</i>
	Мытье рук <i>Hand washing</i>
Уборка помещений <i>Cleaning of premises</i>	Влажная уборка помещений, подоконников, полов, стен <i>Wet cleaning of premises, window sills, floors, walls</i>
	Мытье теплой водой и смачивание дезинфицирующим раствором резинового коврика перед входом в ассистентскую <i>Washing of rubber mats in front of compounding rooms with warm water and wetting the mats with a disinfectant solution</i>
	Освобождение мусоросборников в производственном отделе <i>Emptying of waste bins in the compounding department</i>
	Хранение, обработка и маркировка уборочного инвентаря <i>Storage, treatment, and labelling of cleaning equipment</i>
Обработка аптечной посуды и инвентаря, вспомогательных материалов <i>Treatment of pharmaceutical glassware, equipment, auxiliary materials</i>	Мытье аптечной посуды и закупорочного материала <i>Washing of pharmaceutical glassware and container closures</i>
	Загрузка и разгрузка сушильно-стерилизационных шкафов <i>Loading and unloading of drying and sterilisation chambers</i>
	Хранение посуды и пробок, колпачков и прочих закупорочных средств <i>Storage of glassware and corks, caps, and other container closures</i>
Вспомогательные работы в ассистентской <i>Auxiliary work in compounding rooms</i>	Обеспечение рабочих мест в ассистентской чистой посудой <i>Providing workplaces in compounding rooms with clean glassware</i>
	Обеспечение рабочих мест в ассистентской вспомогательными материалами <i>Providing workplaces in compounding rooms with auxiliary materials</i>
	Уборка в ассистентской использованной посуды и вспомогательных материалов <i>Cleaning of used glassware and auxiliary materials in compounding rooms</i>
	Обработка средств механизации <i>Treatment of automation equipment</i>
Получение воды очищенной <i>Generation of purified water</i>	Обработка стеклянных сборников для ополаскивания посуды <i>Treatment of glass containers for glassware rinsing</i>
Уборка при розливе/рассыпании лекарственных препаратов <i>Cleaning of spills</i>	Сбор рассыпанных/разлитых лекарственных средств, поврежденной упаковки (при наличии), проведение влажной уборки поверхностей оборудования и пола <i>Collecting of spilled medicines and damaged packages (if any), wet cleaning of equipment surfaces and floors</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

⁶ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-437-447-table3>

В группу рисков, представляющих собой наибольшую опасность вследствие невозможности обнаружения, полностью входит этап «Мытье рук», состоящий из 5 возможных видов отказа. При нарушении требований к процессам мытья и сушки рук возможна их недостаточная обработка, что может привести к микробной контаминации, различным видам загрязнений производственных помещений, а также может негативно сказаться на качестве ЛП⁷. Согласно СОП-008 «Санитарный режим», в аптечных организациях ГУП «Таттехмедфарм» все сотрудники должны провести обработку рук в специально предназначенных местах согласно разработанной инструкции.

Микробная контаминация также возможна при некорректной обработке раковин и кранов (например, если она происходит не ежедневно, а реже, либо используются неподходящие дезинфицирующие средства / средства неверной концентрации). В этом случае загрязнения возможны даже при соблюдении четких инструкций к мытью рук (например, при закрытии необработанного барашка водопроводного крана чистыми руками). Аналогичная ситуация может произойти и при мытье рук в неподходящих для этой цели помещениях (например, в комнате приема пищи)⁸.

При обработке рук могут использоваться щетки для их мытья, которые также подлежат регулярной обработке. При отсутствии обработки щеток возможны такие последствия отказа, как контаминация помещений, оборудования и т.д., и, как следствие, нарушение качества ЛП.

Необходимо упомянуть такой вид риска, как «Прикасания к поверхностям после обработки рук». После непосредственной обработки рук санитарка-мойщица может дотронуться до поверхностей стен, столов, оборудования, либо до носа, рта и т.д., и это может привести к контаминации ЛП, например при размещении обработанной посуды в места хранения.

Кроме того, высокие уровни риска обуславливают следующие виды отказа:

- использование необработанной ветоши для уборки помещений, подоконников, полов, стен. Так же, как и щетки для мытья рук, ветошь, используемая для уборки, подлежит регулярной дезинфекции и сушке⁹. В процессе уборки с использованием необработанной ветоши с большой долей вероятности возможно оседание загрязненных частиц на всех поверхностях производственных помещений, что, несомненно, приведет и к попаданию их в ЛП при изготовлении;
- не обработаны дверные ручки, стены и пр. при уборке помещений¹⁰. В данном случае сотрудники аптек, осуществляющие изготовление ЛП, при контакте рук или одежды с необработанными поверхностями в производственном помещении подвергают ЛП риску микробной контаминации;
- отсутствие обработки инвентаря для санузлов после использования¹¹. В данном случае контаминация может произойти различными способами. Например, после уборки инвентарь мог остаться в необработанном виде до следующего дня и был использован повторно, что приведет к микробной контаминации помещений;
- укупорка посуды пробками до ее полного охлаждения после разгрузки сушильно-стерилизационных шкафов. При возможном укупоривании аптечной посуды пробками, не прошедшими полное охлаждение после стерилизации, возможно попадание частиц влаги в изготовленные ЛП, что нарушает качество ЛП;
- несоблюдение норм загрузки сушильно-стерилизационных шкафов. При стерилизации аптечной посуды «навалом», без зазоров между флаконами, не достигается необходимая температура стерилизуемых ЛП внутри первичной упаковки, что является

⁷ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

⁸ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

⁹ Там же.

¹⁰ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

¹¹ Там же.

причиной несоответствия ЛП по показателям «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины»;

- использование стерильной и нестерильной посуды, пробок, колпачков и прочих укупорочных средств после истечения срока хранения может способствовать микробной контаминации ЛП;
- обработка контейнеров для хранения полимерной посуды и обработка тележек для транспортировки. При хранении посуды в необработанных контейнерах и транспортировке на необработанных тележках возможно ее загрязнение микроорганизмами и механическими частицами, которые могут попасть в ассистентскую комнату, а впоследствии – в ЛП.

К видам рисков, имеющих средний уровень по результатам оценивания, которые возможно, но затруднительно установить, относятся следующие нарушения санитарного режима, влекущие химическое, микробиологическое и механическое загрязнение ЛП:

- допуск к работе лиц с инфекционными заболеваниями. При наличии у сотрудника острого инфекционного заболевания он не должен допускаться к работе¹²;
- прием пищи в спецодежде;
- посещение санузла в спецодежде. Риск возрастает, если в помещении санузла остается не обработанный после использования уборочный инвентарь;
- использование для уборки инвентаря и ветоши, не предназначенных для этих целей. Для различных видов помещений в производственной аптеке имеется соответствующий промаркированный уборочный инвентарь¹³;
- нарушение периодичности обработки резинового коврика перед входом в ассистентскую;
- выход за пределы аптеки и на улицу в спецодежде и обуви. Данный вид загрязнения

происходит, если санитарка-мойщица выходит для возможной уборки/обработки лестницы на крыльце аптеки, входной двери и т.д. При этом одежда и обувь могут не быть сменены до и после уборки, что вновь может привести к возможному проникновению загрязнений внутрь производственных помещений (если после уборки вне помещений аптеки производится уборка в производственных комнатах);

- применение ранее приготовленного дезинфицирующего раствора или дезинфицирующего раствора неправильной концентрации, не обеспечивающего должную обработку при уборке помещений. В данном случае причинами отказа могут послужить как недостаточная, так и чрезмерная концентрация. Недостаточно высокая концентрация приведет к неполной обработке стен, подоконников, полов и других поверхностей, из-за чего будет происходить неполное удаление загрязнений. Чрезмерная же концентрация может привести к повреждению поверхностей, возникновению коррозии, сокращению срока эксплуатации оборудования. В случае повторного использования дезинфицирующего раствора активность действующих веществ также снижена, в результате чего вновь произойдет недостаточная обработка поверхностей;
- неправильное хранение и сушка ветоши. При хранении ветоши в неподходящих условиях, помещениях, не предназначенных для этой цели, на ней могут скапливаться микроорганизмы, которые затем будут перенесены в производственные помещения аптеки. Также размножение микроорганизмов возможно и при недостаточной сушке, когда поверхность ветоши остается влажной;
- отсутствие влажной уборки или нарушение периодичности обработки. Своевременная периодичность уборки помещений¹⁴ позволяет избежать загрязнений поверхностей

¹² Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Федеральный закон Российской Федерации от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

¹³ Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг МР 2.1.0247-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

¹⁴ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

- стен, подоконников, полов, оборудования и т.д. Нарушение соответствующего режима либо отсутствие влажной обработки в целом¹⁵ (например, использование только сухой уборки) приведет к неизбежному оседанию загрязняющих частиц как на поверхности столов, так и на фармацевтические субстанции, аптечную посуду, оборудование, используемое в процессе изготовления ЛП;
- неполное смывание моющих средств, неполное удаление загрязнений посуды и упаковочного материала¹⁶. При некачественной обработке посуды последствиями данного вида отказа может послужить попадание различных загрязнений и моющих средств в ЛП непосредственно при соприкосновении с отпускной тарой либо при передаче через вспомогательную посуду (мерные цилиндры, колбы и т.д.);
 - нарушения сушки и стерилизации посуды¹⁷. Нарушение режима сушки и, как следствие, остаток влаги на поверхности посуды может привести к микробной контаминации поверхностей в производственных помещениях и ЛП, а нарушение режима стерилизации — к несоответствию ЛП по показателям «Стерильность» и «Бактериальные эндотоксины»;
 - разгрузка сушильно-стерилизационного шкафа до его полного охлаждения. Разгрузка сушильно-стерилизационных шкафов сразу после окончания стерилизации, и, соответственно, нарушение техники безопасности, могут привести к повреждениям (таким, как ожоги) у персонала. Остатки влаги в аптечной посуде могут привести к нарушению качества ЛП;
 - транспортировка чистой посуды и вспомогательных материалов через коридор. Прошедшая тщательную обработку посуда может подвергнуться загрязнениям при транспортировке через коридор в производственные помещения (особенно если она не укупорена пробками, колпачками, крышками), например на нее могут попасть частицы пыли.
- Наименьший уровень риска показали следующие виды отказа, вероятность возникновения которых является низкой, и они могут быть достаточно быстро обнаружены; их профилактике в аптеках уделяется наибольшее внимание:
- допуск к работе лиц, не прошедших медосмотр¹⁸;
 - хранение спецодежды в шкафу с верхней одеждой¹⁹;

¹⁵ Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг МР 2.1.0247-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

¹⁶ Методические указания Минздрава России от 12.12.1999 № 99/144 «Обработка посуды и укупорочных средств, используемых в технологии стерильных растворов, изготовленных в аптеках».

¹⁷ Там же.

¹⁸ Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг МР 2.1.0247-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Федеральный закон Российской Федерации от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

¹⁹ Коммунальная гигиена. Методические рекомендации по обеспечению санитарно-эпидемиологических требований к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг МР 2.1.0247-21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 3 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов медицинского применения».

- использование неподходящих дезинфицирующих и моющих средств²⁰;
- несвоевременное освобождение мусоросборников, использование мусоросборника, не предназначенного для данного помещения. Это особенно опасно, если в асептический блок попадает мусоросборник из ассистентской комнаты. Таким образом произойдут последствия отказа в виде нарушения асептических условий изготовления ЛП в аптеке;
- отсутствие мытья и дезинфекции контейнеров для мусора²¹;
- совместное хранение уборочного инвентаря для санузла и ассистентской²²;
- использование инвентаря несоответствующей маркировки²³. При отсутствии маркировки на уборочном инвентаре с большей долей вероятности возможно их использование не по назначению, например инвентарь для санузла может быть использован для уборки производственных помещений, что также приведет к их загрязнению;
- мытье и ополаскивание посуды в не предназначенных для этих целей ваннах и емкостях, отсутствие обработки и дезинфекции ершиков. При использовании необработанных ершиков вся аптечная посуда неизбежно будет иметь химические, механические и микробные загрязнения;
- отсутствие контроля времени стерилизации аптечной посуды, укупорочных средств, вспомогательных материалов. При этом процесс стерилизации может быть недостаточно тщательным и слишком коротким по времени. Последствием данного вида отказа окажутся остаточные загрязнения, которые затем попадут и в производственные помещения. Если же стерилизация была слишком длительной, то это может привести к сокращению срока эксплуатации используемой посуды, укупорочных средств и др.;
- отсутствие термотестов при сушке/стерилизации;
- нарушение условий хранения укупорочных средств, заготовленных впрок;
- несвоевременная уборка использованной при приготовлении ЛП посуды, вспомогательных материалов;
- использование неподходящих дезинфицирующих средств, неполная очистка средств механизации. Как и для любых поверхностей в различных помещениях аптеки, дезинфицирующие средства должны быть соответствующей концентрации: обработка средствами с пониженной концентрацией приведет к недостаточной обработке устройств, что в дальнейшем приведет к контаминации ЛП (например, через расфасовку растворов больших серий), с повышенной – к сокращению срока эксплуатации оборудования;
- неполная обработка сборников с водой для ополаскивания посуды;
- сбор рассыпанных/разлитых лекарственных средств, поврежденной упаковки (при наличии), проведение влажной уборки поверхностей оборудования и пола. Данный вид отказа является опасным, т.к. соприкосновение с фармацевтическими субстанциями и ЛП, вдыхание ЛП при уборке может нанести вред здоровью персонала. Возможными нарушениями является сухая уборка вместо влажной, использование необработанной ветоши либо ветоши, не предназначенной для производственного помещения, неиспользование дезинфицирующих средств, отсутствие мытья и обработки рук после уборки.

Среди возможных причин возникновения отказов были определены такие, как нарушение трудовой дисциплины и служебных обязанностей, незнание правил мытья и сушки рук, а также отсутствие даты маркировки стеллажных контрольных карт (при возможном использовании укупорочных средств после истечения срока хранения).

Большая часть из представленных возможных рисков, которые могут возникнуть в деятельности санитарок-мойщиц и способны повлиять на качество изготавливаемых ЛП, регламентируются должностной инструкцией, а также СОП-008 «Санитарный режим», утвержденной

²⁰ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

²¹ Там же.

²² Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2020 № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.11.2020 № 36 СП 2.3.6.3668-20 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 2.3.6.3668-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям деятельности торговых объектов и рынков, реализующих пищевую продукцию».

²³ Там же.

приказом ГУП «Таттехмедфарм» № 183-п/2 от 08.10.2021. Соблюдение данных утвержденных документов должно неукоснительно выполняться всеми сотрудниками аптек, в том числе и санитарками-мойщицами. При нарушении утвержденных правил и возникновении рисков ответственность несут как руководитель, так и фармацевтические работники аптеки, в том числе лица, допущенные к уборке помещений. Поэтому несоблюдение данных требований, их незнание и было выделено в качестве основных причин возможных видов отказов. Для решения таких проблем предлагается проводить обучение персонала, а также разработать материалы для самостоятельного обучения (методички, брошюры).

Установлено, что в отношении ряда отмеченных возможных видов отказа в производственной деятельности санитарки-мойщицы имеется действующая нормативная документация. Для некоторых из них, а именно: отсутствие ежедневной дезинфекции раковин и кранов; отсутствие обработки щеток для мытья рук; посещение санузла в спецодежде; выход за пределы аптеки и на улицу в спецодежде и обуви; применение ранее приготовленного дезраствора или дезраствора неправильной концентрации, не обеспечивающего должную обработку; несвоевременное освобождение мусоросборников; мытье и ополаскивание посуды в непредназначенных для этих целей ваннах и емкостях; использование стерильной и нестерильной посуды, пробок, колпачков и прочих укупорочных средств после истечения срока хранения; нарушение условий хранения укупорочных средств, изготовленных впрок; использование неподходящих дезинфицирующих средств, неполная очистка средств механизации, — ранее действовал Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 309 от 21.10.1997 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)», отмененный с 01.01.2021.

Обязательные к выполнению процедуры сбора рассыпанных/разлитых лекарственных средств, поврежденной упаковки (при наличии), прове-

дение влажной уборки поверхностей оборудования и пола представлены в Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV изд., но отсутствуют в ГФ РФ XV изд. В настоящее время управление данными видами риска в ГУП «Таттехмедфарм» регламентируется СОП-008 «Санитарный режим». Однако необходима разработка нормативной документации на федеральном уровне, которая будет являться основой стандартных операционных процедур фармацевтических организаций по санитарному режиму во всех аптечных организациях Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деятельность санитарок-мойщиц в производственных аптеках сопряжена с определенными рисками, способными повлиять на качество изготавливаемых лекарственных препаратов. Проведенный FMEA-анализ позволил идентифицировать и ранжировать по уровню опасности риски, возникающие в процессах мытья аптечной посуды, обработки вспомогательных материалов, уборки в производственных помещениях и при розливе/рассыпании лекарственных препаратов, а также при нарушении требований личной гигиены.

Выявлено отсутствие актуальной регламентирующей нормативной документации — основы для разработки стандартных операционных процедур, определяющих порядок действий санитарки-мойщицы в производственной аптеке. Ранее такой базой являлся приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 309 от 21.10.1997 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)», который отменен с 2021 г. Отдельные положения данного приказа в настоящее время представлены в других нормативных документах, однако многие из важных требований утратили свою силу.

Результаты исследования могут быть использованы для внесения изменений в нормативную документацию, стандартные операционные процедуры, для разработки иллюстративных и учебных материалов, а также для проведения внутрипроизводственного обучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егорова СН, Булыгина ИВ, Умарова НН, Воробьева НВ. Анализ факторов риска в отношении показателей качества на этапе фармацевтической разработки таблетированной формы тиаоктовой кислоты. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2023;(2):32–41. Egorova SN, Bulygina IV, Umarova NN, Vorobieva NV. Analysis of risk factors in relation to quality indicators at the stage of pharmaceutical development of the tablet form of thioctic acid. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2023;(2):32–41 (In Russ.). EDN: YUYEBD
2. Фахриев РА, Анисимов АН, Егорова СН. Оценка рисков в отношении показателей качества на этапе фармацевтической разработки офтальмологического геля. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2022;(2):43–9. Fakhriev RA, Anisimov AN, Egorova SN. Risk assessment in relation to quality indicators at the stage of pharmaceuti-

- cal development of ophthalmic gel. *Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2022;(2):43–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.34907/JPOAI.2022.24.22.006>
- Камаева СС, Меркурьева ГЮ, Умарова НН. Риск-ориентированный подход при анализе качества таблеток кислоты ацетилсалициловой. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(3):18–31. Kamayeva SS, Merkurieva GYU, Umarova NN. Risk-based approach in the analysis of the quality of acetylsalicylic acid tablets. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;(3):18–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-18-31>
 - Бубеков СА, Исмаилова РН, Горюнова СМ, Гармонов СЮ. Разработка мероприятий по минимизации рисков при производстве препарата «Такролимус» на ООО «Нанофарма Девелопмент». *Вестник технологического университета*. 2019;22(6):113–7. Bubekov SA, Ismailova RN, Goryunova SM, Garmonov SYU. Developing the activities aimed at minimizing the risks in manufacturing the Tacrolimus product at the Nanopharma Development company. *Bulletin of the Technological University* 2019;22(6):113–7 (In Russ.). EDN: [TVJBYR](https://doi.org/10.24412/2312-2935-2023-3-18-31)
 - Приймак ЕВ, Николаева НГ. Применение метода FMEA при анализе экологических рисков фармацевтического предприятия. *Методы менеджмента качества*. 2011;(11):22–30. Priimak EV, Nikolaeva NG. Application of the FMEA method in analyzing the environmental risks of a pharmaceutical enterprise. *Methods of Quality Management*. 2011;(11):22–30 (In Russ.). EDN: [PIWVUJ](https://doi.org/10.3390/scipharm90020025)
 - Приймак ЕВ, Разина ИС. Использование риск-ориентированного подхода для анализа деятельности АО «Татхим-фармпрепараты» в области метрологического обеспечения. *Вестник технологического университета*. 2018;21(12):148–53. Priimak EV, Razina IS. Using a risk-focused approach to analyzing the metrological-support activities of JSC «Tatkhim-pharmpreparaty». *Bulletin of the Technological University*. 2018;21(12):148–53 (In Russ.). EDN: [VTAITC](https://doi.org/10.3390/scipharm90020025)
 - Гильмутдинова СФ, Горюнова СМ, Николаева НГ. Использование методов оценки риска для анализа и улучшения ситуации выполнения требований на ООО «Ветлайн». *Вестник технологического университета*. 2020;23(7):80–4. Gil'mutdinova SF, Goryunova SM, Nikolaeva NG. Application of risk assessment methods for analysis and improvement of situation of compliance with the requirements on Vetline LLC. *Bulletin of the Technological University*. 2020;23(7):80–4 (In Russ.). EDN: [SWDIOH](https://doi.org/10.3390/scipharm90020025)
 - Savchenko L, Pidpruzhnykov Y, Lesyk R, Ivanauskas L, Kotvitska A, Georgiyants V. Compounding in Ukraine: assessment of the risks for the ointment's quality by the FMECA Method. *Sci Pharm*. 2022;90(2):25. <https://doi.org/10.3390/scipharm90020025>
 - Здорик АА, Штримайтис ОВ, Георгиянц ВА. Оценка рисков изготовления и контроля качества концентрированных растворов в условиях аптеки. *Вестник фармации*. 2014;(1):16–21. Zdorik AA, Shtrimaitis OV, Georgiyants VA. Risk assessment of compounding and quality control of concentrated solutions in pharmacy conditions. *Bulletin of Pharmacy*. 2014;(1):16–21 (In Russ.). EDN: [SEZJRL](https://doi.org/10.3390/scipharm90020025)

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещена таблица 3. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-437-447-table3>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.Н. Егорова – планирование работы и руководство исследованием, участие в составе рабочей группы, анализ литературы и нормативной документации, обработка полученных результатов, участие в написании рукописи и окончательное утверждение ее для публикации; Е.А. Воронина – участие в составе рабочей группы, анализ литературы и нормативной документации, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка исходного текста рукописи; М.Г. Елисеева – участие в составе рабочей группы, подбор и анализ нормативной документации для исследования; Н.В. Воробьева – участие в составе рабочей группы, анализ полученных данных; А.Е. Потапова – участие в составе рабочей группы, подбор и анализ нормативной документации для исследования.

Additional information. Table 3 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-437-447-table3>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana N. Egorova planned and supervised the study; participated in the activities of the working group; analysed literature and regulatory documentation; processed the results obtained; drafted the manuscript and approved its final version for publication. Elizaveta A. Voronina participated in the activities of the working group; analysed literature and regulatory documentation; analysed and interpreted the data obtained; and drafted the manuscript. Marina G. Eliseeva participated in the activities of the working group, selected and analysed regulatory documents for the study. Natalya V. Vorobyova participated in the working group activities and analysed the data obtained. Anna E. Potapova participated in the activities of the working group, selected and analysed regulatory documents for the study.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Воронина Елизавета Александровна / Elizaveta A. Voronina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1855-8002>

Елисеева Марина Геннадьевна / Marina G. Eliseeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9356-413X>

Потапова Анна Евгеньевна / Anna E. Potapova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7605-7435>

Воробьева Наталья Владимировна, канд. фарм. наук, доцент / Natalya V. Vorobyova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-9352>

Егорова Светлана Николаевна, д-р фарм. наук, профессор / Svetlana N. Egorova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7671-3179>

Поступила 25.04.2024

После доработки 24.06.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 25 April 2024

Revised 24 June 2024

Accepted 21 August 2024



М.В. Мирошников ✉ 
К.Т. Султанова 
М.Н. Макарова 
Н.М. Фаустова 
С.О. Хан 
Е.А. Лосева 

Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 2. Маркеры нефротоксичности (обзор)

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ **Мирошников Михаил Владимирович**; miroshnikov.mv@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Определение маркеров нефротоксичности является целесообразным и необходимым этапом детекции почечного поражения в экспериментах на животных, позволяющим точно определить локализацию повреждения органа. В связи с разнообразием существующих повреждающих агентов и установленных механизмов нефротоксичности, а также с учетом видового разнообразия лабораторных животных на сегодня не существует общепризнанного маркера почечного повреждения, который соответствовал бы всем предъявляемым требованиям.

ЦЕЛЬ. Систематизация данных литературы о маркерах нефротоксичности, анализ их прогностической значимости, формирование общих рекомендаций для оценки функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен сравнительный анализ маркеров нефротоксичности, рекомендованных регуляторными органами для мониторинга лекарственно-индуцированного повреждения почек. Отмечено, что наиболее часто используемыми и прогностически значимыми маркерами острого повреждения почек в доклинических исследованиях являются цистатин С, альбумин, общий белок, молекула повреждения почек-1 (KIM-1), липокалин-2 (NGAL) и кластерин. Маркерами хронического повреждения почек являются как вышеперечисленные маркеры, так и скорость клубочковой фильтрации, креатинин, мочевины и остеопонтин. Определение содержания электролитов может быть использовано для дифференциальной диагностики преренальной азотемии и острого повреждения почек. Возможными ограничениями при использовании маркеров в рутинной практике исследований являются высокая стоимость их количественного анализа и недостаток информации о применимости данных на разных видах лабораторных животных.

ВЫВОДЫ. На основании сравнительной оценки прогностической значимости используемых биомаркеров предложены общие рекомендации для комплексной оценки функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях, включающей проведение лабораторных, инструментальных, а также гистопатологических исследований. Дизайн исследования следует выбирать в зависимости от целей работы, вида или видов лабораторных животных, их количества, специфики тестируемого объекта.

Ключевые слова: доклинические исследования; нефротоксичность; биомаркеры; альбумин; общий белок; KIM-1; NGAL; β 2-микроглобулин; NAG; L-FABP

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Фаустова Н.М., Хан С.О., Лосева Е.А. Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 2. Маркеры нефротоксичности (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):448–462. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-631>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mikhail V. Miroshnikov ✉ 
Kira T. Sultanova 
Marina N. Makarova 
Natalia M. Faustova 
Stanislav O. Khan 
Ekaterina A. Loseva 

Complex Assessment of the Functional State of the Urinary System in Preclinical Studies. Part 2. Markers of Nephrotoxicity (Review)

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

✉ **Mikhail V. Miroshnikov;** miroshnikov.mv@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The determination of nephrotoxicity markers is a useful and necessary step in the detection of renal injury in animal experiments; these markers help accurately localise organ damage. With multiple damaging agents, known nephrotoxicity mechanisms, and laboratory animal species, there is currently no widely accepted renal injury marker that meets all the prerequisites.

AIM. This study aimed to collate literature data on nephrotoxicity markers, evaluate their prognostic significance, and formulate general recommendations for assessing urinary system function in preclinical studies.

DISCUSSION. This article describes a comparative analysis of the nephrotoxicity markers recommended by regulatory authorities for monitoring drug-induced kidney injury. According to the results, the most commonly used and prognostically significant markers of acute kidney injury in preclinical studies are cystatin C, albumin, total protein, kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2 (NGAL), and clusterin. Chronic kidney injury markers include the above, plus the glomerular filtration rate, creatinine, urea, and osteopontin. An electrolyte panel can be used for the differential diagnosis of pre-renal azotaemia and acute kidney injury. Potential limitations for the routine use of kidney injury markers in preclinical research include the high cost of their quantitative determination and the lack of information on the applicability of data obtained from different species of laboratory animals.

CONCLUSIONS. Having compared the prognostic significance of common biomarkers, the authors provided general recommendations for a comprehensive preclinical assessment of urinary system function, including laboratory investigations, instrument-based tests, and necropsy. A preclinical study design should be based on the study aims, the species and number of animals used, and special considerations for the test article.

Keywords: preclinical studies; nephrotoxicity; biomarkers; albumin; total protein; KIM-1; NGAL; β 2-microglobulin; NAG; L-FABP

For citation: Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Makarova M.N., Faustova N.M., Khan S.O., Loseva E.A. Complex assessment of the functional state of the urinary system in preclinical studies. Part 2. Markers of nephrotoxicity (Review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):448–462. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-631>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение почек – часто встречающийся побочный эффект фармакотерапии [1]. Для оценки функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях, наряду с малоинвазивными лабораторными и инструментальными методами (общий анализ мочи и микроскопия) и более углубленными методами гистологического и иммуногистохимического исследования тканей органов мочевыделительной системы животных, также используют маркеры нефротоксичности, которые могут быть определены у значительного количества видов лабораторных животных [2].

Использование маркеров нефротоксичности позволяет провести углубленную оценку функционального состояния мочевыделительной системы. Идеальный маркер, отражающий нефротоксичность, должен быть высокоспецифичным и высокочувствительным, при этом определяемая величина должна коррелировать с локализацией повреждения в определенном органе и со степенью этого повреждения [3]. На сегодня нет общепризнанного маркера почечного повреждения, соответствующего всем вышеуказанным требованиям. Это связано с разнообразием повреждающих агентов и механизмов нефротоксичности, а в контексте доклинических исследований еще и с видовым разнообразием лабораторных животных [4].

Цель работы – систематизация данных литературы о маркерах нефротоксичности, анализ их прогностической значимости, формирование общих рекомендаций для оценки функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях.

В обзор включены публикации, доступные для поиска в базах данных PubMed и Google Scholar на 16 февраля 2024 г. В приоритете были научные статьи, опубликованные за последние 5 лет. Ключевыми словами для поиска необходимой информации являлись: «общий белок», «альбумин», « β 2-микроглобулин», «молекула повреждения почек-1», «кластерин», «остеопонтин», «альфа-глутатион S-трансфераза», «цистатин С», «липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов», «N-ацетил- β -D- глюкозаминидаза», «белок, связывающий жирные кислоты 1», «фактор трилистника 3», «нетрин-1», «кальбиндин» и их английские варианты: «total protein», «albumin», « β 2-microglobulin», «KIM-1, kidney injury molecule-1», «clusterin», «osteopontin», « α -GST, alpha-glutathione S-transferase», «cystatin C», «neutrophil gelatinase-associated lipocalin,

NGAL», «N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, NAG», «L-type fatty acid binding protein 1, FABP1», «trefoil factor 3, TFF-3», «netrin-1», «calbindin». Особое внимание в статьях уделялось используемым тест-системам (мышь, крыса, кролик, хорек, собака, кошка, карликовая свинья, обезьяна), методам исследования, полученным результатам и выводам.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Доступными маркерами почечного повреждения являются мочевины и креатинин, определяемые в сыворотке крови и моче. Однако значимые изменения концентрации данных маркеров произойдут только при существенном повреждении органа (более 65%) [5].

Еще один часто используемый маркер – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – используется при оценке нефротоксичного потенциала новых лекарственных веществ. На сегодняшний день оценку СКФ редко включают в рутинную практику токсикологических исследований, так как эту величину сложно измерить напрямую и ее, как правило, оценивают с использованием болюсно-инъекционных суррогатов (креатинин, инулин) или меченых радиоактивным изотопом молекул (йогексол). Однако все эндогенные фильтрационные биомаркеры имеют свои особенности, которые могут повлиять на точность оценки СКФ (канальцевая секреция, реабсорбция, внепочечный клиренс) [6].

Информативным является измерение электролитов (калий, натрий и хлор) в моче животных. Данные показатели можно использовать для дифференциальной диагностики преренальной азотемии и острого повреждения почек. Фракционная экскреция электролитов обычно используется для выявления недостаточности почечных канальцев, а у животных с гипонатриемией или гипокалиемией тест используют для определения роли почек в развитии этих состояний и в снижении уровня электролитов [7].

В последние годы достигнут значительный прогресс в поиске более чувствительных и специфичных биомаркеров для выявления острого повреждения почек (ОПП) из-за нефротоксического действия препаратов, при искусственном кровообращении или при возникновении острого канальцевого некроза. В 2008 году такие показатели, как молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), альбумин, общий белок, β 2-микроглобулин, кластерин, фактор трилистника 3 (trefoil factor 3, TFF-3) и цистатин С, были признаны Управлением

по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)¹ и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)² в качестве высокочувствительных и специфичных биомаркеров мочи для мониторинга лекарственно-индуцированного повреждения почек в доклинических исследованиях, в первую очередь на грызунах (крысах), и в отдельных случаях в клинических исследованиях. В большинстве случаев новые биомаркеры были более чувствительными и специфичными при повреждении почек по сравнению с мочевиной и креатинином. KIM-1, альбумин, кластерин и TFF-3 были одобрены FDA для использования в качестве биомаркеров лекарственно-индуцированных острых изменений почечных канальцев, а общий белок, β 2-микроглобулин и цистатин С – для использования в качестве биомаркеров лекарственно-индуцированных острых изменений клубочков, повреждения и (или) нарушения реабсорбции почечных канальцев. В 2010 г. FDA квалифицировало еще несколько биомаркеров лекарственной нефротоксичности у крыс – кластерин мочи, почечный папиллярный антиген (Renal Papillary Antigen 1, RPA-1) и альфа-глутатион S-трансферазу (α -glutathione S-transferase, α -GST)³.

Данные об используемых в настоящее время биомаркерах оценки почечного поражения в доклинических исследованиях, а также их преимущества и ограничения приведены в *таблицах 1, 2*.

Представленные в таблицах данные позволяют выбрать показатели, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров поражения почек. Так, для оценки поражения клубочка нефрона наиболее информативными маркерами являются общий белок и альбумин [8–13]. В целом изменение уровня белка в моче остается одним из наиболее надежных методов мониторинга прогрессирования заболевания клубочков у животных. Уровни альбумина в моче, как правило, соответствуют изменению общего белка у большинства видов. А протеинурия является наиболее часто используемым маркером повреждения и дисфункции почек как в клинике, так и в доклинических исследованиях.

Другим биомаркером, также используемым для обнаружения раннего нарушения клубочковой фильтрации, является β 2-микроглобулин [14–21]. К сожалению, его значимость в качестве биомаркера в настоящее время ограничена ввиду нестабильности этого белка в моче. При этом его быстрая денатурация наблюдается при комнатной температуре и в моче с pH менее 6,0. β 2-микроглобулин использовался в качестве биомаркера в исследованиях на грызунах и собаках, однако связь между увеличением его концентрации в моче и развитием клинического острого поражения почек в настоящее время остается неопределенной. Несмотря на имеющиеся ограничения, β 2-микроглобулин может использоваться в качестве вспомогательного маркера.

Выявлены маркеры повреждения проксимальных и дистальных канальцев почек, которые особенно уязвимы к обструктивным, ишемическим, гипоксическим, окислительным и метаболическим нарушениям, приводящим к гибели клеток. Наиболее показательными являются KIM-1 [10, 22–33], NGAL [34–61] и цистатин С [48–55]. Согласно представленным в литературе данным эти биомаркеры успешно использованы в доклинических исследованиях по оценке нефротоксичности, в которых индукторами патологии являлись цисплатин, фолиевая кислота, амфотерицин, гентамицин, ртуть, хром, кадмий, йодсодержащие контрастные вещества, ванкомицин, циклоспорин, а также некоторые методы хирургического воздействия. Прогностическая значимость рассматриваемых маркеров для оценки нефротоксичности успешно изучалась на большом количестве лабораторных животных: грызунах, хищниках, приматах и свиньях, что свидетельствует о перспективности использования этих маркеров в доклинических исследованиях [10, 22–55]. Определение данных показателей возможно осуществить как в сыворотке крови, так и моче.

Возможно внедрение в практику доклинических исследований и других маркеров. Так, L-FABP [62–76] уже успешно использовался в ряде исследований на грызунах и хищниках, но не показал значительного результата на свиньях или приматах. Другим заслуживающим внимания показателем является кластерин [17,

¹ Blank M, Felice AD, Goodsaid F, Harlow P, Hausner E, Jacobson-Kram D, et al. Review of qualification data for biomarkers of nephrotoxicity submitted by the Predictive Safety Testing Consortium. U.S. Food and Drug Administration. 2009.

Woodcock J, Jenkins J. Review submission of the qualification of seven biomarkers of drug-induced nephrotoxicity in rats. 2008

² European Medicines Agency. Final conclusions on the pilot joint EMEA/FDA VXDS experience on qualification of nephrotoxicity biomarkers. 2008.

³ Blank M, Cai F, DeFelice A, Harlow P, Hausner E, Thompson A, et al. Review of qualification data for biomarkers of nephrotoxicity submitted by the ILSI-HESI Nephrotoxicity Working Group. 2010.

Таблица 1. Характеристики основных маркеров поражения почек, используемых в доклинических исследованиях

Table 1. Characteristics of the primary markers of kidney injury used in preclinical studies

Маркер Marker	Общая информация General information	Локализация в нефроне Localisation in the nephron	Биоматериал Biomaterial	Характер повреждения почек Course of kidney injury	Тип поражения почек Type of kidney injury	Источники литературы References
Общий белок Total protein	Средние и высокомолекулярные белки. Высокая прогностическая ценность, используются у большого количества лабораторных животных как маркеры острого и хронического поражения почек <i>These markers are medium and high molecular weight proteins of high prognostic significance. They are actively used to detect acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease in a large number of laboratory animals</i>	Клубочек, проксимальный извитой каналец, дистальный извитой каналец <i>Glomerulus, proximal and distal convoluted tubules</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Структурное и клеточное повреждение, поражение клубочка и канальцев <i>Structural and cellular damage, damage to the glomerulus and tubules</i>	[8–13]
Альбумин Albumin						
β 2-микроглобулин β 2-microglobulin	Белок, который обнаруживается в каждой ядродержащей клетке и образует компонент легкой цепи антигенов гистосовместимости класса I. В норме фильтруется через клубочки, а затем почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. Повышенная экскреция с мочой является ранним маркером повреждения. Отмечена низкая стабильность при комнатной температуре и в кислой моче <i>β2-microglobulin is a protein present in every nucleated cell. This protein forms the light chain subunit of class I histocompatibility antigens. Normally, β2-microglobulin is filtered through the glomeruli and then almost completely reabsorbed in the proximal tubules. An increase in its urinary excretion is an early marker of renal injury. β2-microglobulin is characterised by poor stability at room temperature and in acidic urine</i>	Клубочек, проксимальный извитой каналец <i>Glomerulus, proximal convoluted tubule</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Структурное и клеточное повреждение, поражение проксимальных канальцев при нормальной функции клубочков <i>Structural and cellular damage, damage to the proximal tubules in normal glomerular function</i>	[14–21]
Молекула повреждения почек-1 (KIM-1) Kidney injury molecule-1 (KIM-1)	Трансмембранный гликопротеин, в норме присутствует в почечной ткани в минимальном количестве, его экспрессия повышается после острого повреждения почек. Определяется в биоматериале раньше, чем креатинин и мочевины <i>KIM-1 is a transmembrane glycoprotein. Its presence in normal renal tissue is minimal, but its expression increases following AKI. KIM-1 can be detected in biological samples earlier than creatinine and urea</i>	Проксимальный извитой каналец <i>Proximal convoluted tubule</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Структурное и клеточное повреждение, поражение тубулоинтерстиция <i>Structural and cellular damage, tubulointerstitial injury</i>	[10, 22–33]
Кластерин Clusterin	Димерный гликопротеин. В почках оказывает антиапоптотическое действие и обеспечивает защиту клеток, рециркуляцию липидов, прикрепление клеток и агрегацию. Экспрессия возрастает после нарушений различной этиологии. Не фильтруется через клубочки в норме <i>Clusterin is a dimeric glycoprotein that has an anti-apoptotic effect in the kidneys, contributing to cell protection, lipid recycling, cell attachment, and cell aggregation. The expression of clusterin increases after injury of different aetiology. Normally, clusterin is not filtered through the glomeruli</i>	Проксимальный извитой каналец, дистальный извитой каналец, собирательные трубочки <i>Proximal and distal convoluted tubules, collecting tubules</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Структурное и клеточное повреждение, тубулярная регенерация <i>Structural and cellular damage, tubular regeneration</i>	[17, 34–43]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Маркер Marker	Общая информация General information	Локализация в нефроне Localisation in the nephron	Биоматериал Biomaterial	Характер повреждения почек Course of kidney injury	Тип поражения почек Type of kidney injury	Источники литературы References
Остеопонтин Osteopontin	Фосфопротеин внеклеточного матрикса. Ингибирует активность синтеза азота и снижает выработку активных форм азота. Обладает нефропротективным действием и может рассматриваться как косвенный биомаркер окислительного повреждения почечных канальцев. Концентрация повышается в ответ на повреждение <i>Osteopontin is a phosphoprotein of the extracellular matrix. It inhibits the activity of nitrous oxide synthase, thereby reducing the production of reactive nitrogen species. Osteopontin has a nephroprotective effect. Osteopontin can be considered as an indirect biomarker of oxidative damage in renal tubules; its levels rise in response to injury</i>	Проксимальный извитой каналец, петля Генле, дистальный извитой каналец <i>Proximal and distal convoluted tubules, Henle loop</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Повреждение почечных канальцев <i>Damage to the renal tubules</i>	[17, 34–43]
Альфа-глутатион S-трансфераза (α-GST) <i>Alpha-gluthione S-transferase (α-GST)</i>	Цитозольный фермент, 2% растворимого белка почечных канальцев. Высоко индуцируется в ответ на повреждение различной этиологии. Высвобождается исключительно в мочу. Ранний индикатор повреждения. В настоящее время требует более подробного изучения на широком количестве видов лабораторных животных. Плохая стабильность в моче <i>α-GST is a cytosolic enzyme that constitutes 2% of the soluble protein content in the renal tubules and is highly induced in response to renal injury. It is exclusively released into urine during injury, which makes it an early indicator of damage. Currently, α-GST requires further investigation in a wide range of laboratory animal species. This marker is characterised by poor stability in urine</i>	Проксимальный извитой каналец <i>Proximal convoluted tubule</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Повреждение проксимального канальца <i>Damage to the proximal tubule</i>	[17, 29, 44–47]
Цистатин С <i>Cystatin C</i>	Белок массой 13 кДа, один из наиболее важных внеклеточных ингибиторов цистеиновых протеаз, продуцируется всеми ядродержащими клетками, свободно фильтруется клубочками и увеличивается в моче вследствие дисфункции канальцев. Высокая прогностическая ценность. Определяется в биоматериале раньше, чем креатинин и мочевины <i>Cystatin C is a 13 kDa protein, one of the most important extracellular inhibitors of cysteine proteases. It is produced by all nucleated cells. It is freely filtered by the glomeruli. The urinary levels of cystatin C increase in tubular dysfunction. This marker has high prognostic significance. Cystatin C can be detected in biological samples earlier than creatinine and urea</i>	Проксимальный извитой каналец <i>Proximal convoluted tubule</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Дисфункция канальцев <i>Dysfunction of the tubules</i>	[48–55]

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Маркер Marker	Общая информация General information	Локализация в нефроне Localisation in the nephron	Биоматериал Biomaterial	Характер повреждения почек Course of kidney injury	Тип поражения почек Type of kidney injury	Источники литературы References
Липокалин, ассоции- рованный с желатиназой нейтрофилов (липокалин 2, NGAL) <i>Neutrophil gelatinase-asso- ciated lipocalin (lipocalin-2, NGAL)</i>	Белок массой 25 кДа, принадлежит к семейству липокалинов. Синтезируется в эпителиальных клетках в условиях воспаления или злокачественного новообразования. В сыворотке крови и моче является чувствительным и специфичным биомаркером для прогнозирования острого поражения почек <i>NGAL is a 25 kDa protein from the lipocalin family. It is produced in epithelial cells during inflammation or malignant conditions. It is a sensitive and specific biomarker detected in serum and urine for predicting AKI</i>	Проксимальный и дистальный извитые канальцы <i>Proximal and distal convoluted tubules</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Повреждение канальцев <i>Damage to the tubules</i>	[34–61]
N-ацетил-β-D- глюкозамини- даза (NAG) <i>N-acetyl-βe- ta-D-glu- cosaminidase (NAG)</i>	Лизосомальный фермент массой более 130 кДа, присутствует в эпителиальных клетках канальцев. Высокая активность зафиксирована в почках, печени, селезенке, плаценте, слизистой оболочке желудка и кишечника, в тканях, подвергающихся неопластической трансформации. Концентрация в моче возрастает при различных патологических процессах <i>NAG is a lysosomal enzyme with a molecular mass of over 130 kDa, which is present in tubular epithelial cells. NAG is highly active in the kidneys, liver, spleen, placenta, gastric and intestinal mucosa, and tissues undergoing neoplastic transformation. Its urinary levels increase in different pathological processes</i>	Проксимальный извитой каналец <i>Proximal convoluted tubule</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое <i>Acute</i>	Повреждение проксимального канальца <i>Damage to the proximal tubule</i>	[17, 62–71]
Белок, связы- вающий жир- ные кислоты 1 (FABP1) <i>L-type fatty acid binding protein 1 (FABP1)</i>	Связывает жирные кислоты и транспортирует их в митохондрии или пероксисомы, где они метаболизируются посредством β-окисления и обеспечивают энергией эпителиальные клетки канальцев. Концентрация повышается в моче при наличии большого количества патологических процессов <i>FABP1 binds fatty acids and transports them to mitochondria or peroxisomes, where the fatty acids are metabolised by β-oxidation and provide energy to epithelial tubule cells. The urinary levels of this marker increase in a wide variety of pathological processes</i>	Проксимальный и дистальный извитые канальцы <i>Proximal and distal convoluted tubules</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Повреждение проксимального канальца <i>Damage to the proximal tubule</i>	[62–76]
Фактор три- листника 3 (TFF-3) <i>Trefoil factor 3 (TFF-3)</i>	Муцин-ассоциированный белок. Экспрессируется в ответ на повреждение канальцев нефрона в моче и сыворотке. В настоящий момент прогностическая ценность является невысокой <i>TFF-3 is a mucin-associated protein released into urine and serum in response to injury of nephron tubules. At the moment, its prognostic significance is low</i>	Проксимальный и дистальный извитые собирательные трубочки <i>Proximal and distal convoluted tubules, collecting tubules</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Хроническое <i>Chronic</i>	Дисфункция канальцев <i>Dysfunction of the tubules</i>	[10, 46, 77, 78]

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Маркер Marker	Общая информация General information	Локализация в нефроне Localisation in the nephron	Биоматериал Biomaterial	Характер повреждения почек Course of kidney injury	Тип поражения почек Type of kidney injury	Источник литературы References
Нетрин-1 Netrin-1	Ламининоподобная молекула. Почки имеют высокий уровень экспрессии нетрина. Экспрессия увеличивается на ранних стадиях в канальцах во время ишемического острого поражения почек <i>Netrin-1 is a laminin-like molecule. The kidneys have a high level of netrin-1 expression, which increases in the tubules in early ischaemic AKI</i>	Проксимальный извитой каналец <i>Proximal convoluted tubule</i>	Моча <i>Urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Структурное и клеточное повреждение <i>Structural and cellular damage</i>	[79–82]
Кальбиндин Calbindin	Высокоаффинные кальций-связывающие белки. Недостаточно данных по прогностической ценности в доклинических исследованиях <i>Calbindins are high-affinity calcium-binding proteins. There is little data on their prognostic significance in preclinical studies</i>	Дистальный извитой каналец, собирательные трубочки <i>Distal convoluted tubule, collecting tubules</i>	Сыворотка крови, моча <i>Serum, urine</i>	Острое, хроническое <i>Acute, chronic</i>	Поражение дистального извитого канальца <i>Damage to the distal convoluted tubule</i>	[77, 83, 84]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 2. Возможность использования основных маркеров поражения почек у различных видов лабораторных животных

Table 2. Applicability of the primary markers of kidney injury to various laboratory animal species

Маркер Marker	Источник литературы References	Тест-система <i>in vivo</i> In vivo test system									
		Мышь Mouse	Крыса Rat	Кролик Rabbit	Хорек Ferret	Собака Dog	Кошка Cat	Карликовая свинья Miniature pig	Обезьяна Monkey		
Общий белок <i>Total protein</i>	[8–13]	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	+	
Альбумин <i>Albumin</i>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	
β2-микроглобулин <i>β2-microglobulin</i>	[14–21]	?	+/-	?	?	+/-	?	?	?	?	
Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1) <i>Kidney injury molecule-1 (KIM-1)</i>	[10, 22–33]	+	+	+	?	+/-	+	?	?	?	
Кластерин <i>Clusterin</i>	[17, 34–43]	?	+	?	?	+	?	?	?	?	

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Маркер Marker	Источник литературы References	Тест-система <i>in vivo</i> <i>In vivo test system</i>									
		Мышь Mouse	Крыса Rat	Кролик Rabbit	Хорек Ferret	Собака Dog	Кошка Cat	Карликовая свинья Miniature pig	Обезьяна Monkey		
Остеопонтин <i>Osteopontin</i>	[17, 34–43]	+	+	?	?	+	?	?	?	?	
Альфа-глутатион S-трансфераза (α -GST) <i>Alpha-glutathione S-transferase (α-GST)</i>	[17, 29, 44–47]	?	+/-	?	?	?	?	?	?	?	
Цистатин С <i>Cystatin C</i>	[48–55]	+	+	?	?	+	+	+	+	+	
Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин 2, NGAL) <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (lipocalin-2, NGAL)</i>	[34–61]	+	+	+	?	+	?	+	+	+	
N-ацетил- β -D- глюкозаминидаза (NAG) <i>N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG)</i>	[17, 62–71]	?	+/-	+	?	+/-	+	?	+	+	
Белок, связывающий жирные кислоты 1 (FABP1) <i>L-type fatty acid binding protein 1 (FABP1)</i>	[62–76]	+	+	?	?	+	+	?	+	+/-	
Фактор трилистника 3 (TFF-3) <i>Trefoil factor 3 (TFF-3)</i>	[10, 46, 77, 78]	+/-	?	?	?	?	?	?	?	?	
Нетрин-1 <i>Netrin-1</i>	[79–82]	+	+	?	?	?	?	?	?	?	
Кальбиндин <i>Calbindin</i>	[77, 83, 84]	?	+	?	?	?	?	?	?	?	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «+» – показатель изучался на данном виде лабораторных животных, зарегистрирована связь между функциональным поражением мочевыделительной системы и изменением концентрации маркера; «+/-» – показатель изучался на данном виде лабораторных животных, имеются противоречивые данные о связи между функциональным поражением мочевыделительной системы и изменением концентрации маркера; «?» – неизвестно, проводилось ли исследование, данные в ходе подготовки обзора не были найдены.

Note. +, this marker has been studied in this laboratory animal species, and a causal relationship has been established between functional impairment of the urinary system and a change in the concentration of the marker; +/-, this marker has been studied in this laboratory animal species, but there are conflicting data on the relationship between functional impairments of the urinary system and changes in the concentration of the marker; ?, no relevant studies were found in the making of this review.

34–43]. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что кластерин наряду с KIM-1 является самым ранним маркером повреждения проксимальных канальцев. Однако важно отметить, что информация о кластерине, известная на данный момент, получена либо в исследованиях на грызунах (крысы), либо на собаках, что ограничивает его прогностическую ценность для других видов животных и трансляционность в клинические исследования. Также кластерин может рассматриваться в качестве маркера повреждения дистального извитого канальца и собирательных трубочек.

Остеопонтин [17, 77–92] считается перспективным показателем нефротоксичности при поражении петли Генле и дистального отдела нефрона, но его применение в настоящее время также ограничено исследованиями на грызунах и собаках. Это может указывать на наличие пробелов в понимании биологической роли данного маркера.

К вспомогательным показателям поражения проксимального канальца также можно отнести нетрин-1 [79–82]. Прогностическое значение его как биомаркера острого и субхронического лекарственного повреждения почек является перспективным, но недостаточно изученным, к тому же ограничивается только исследованиями на грызунах.

Информация об α -GST [17, 29, 44–47] и TFF-3 [10, 46, 77, 78] как о маркерах нефротоксичности в настоящее время носит спорный характер, и часто данные одних исследований противоречат другим, даже на одних и тех же видах животных. Отмечено, что концентрация α -GST в исследованиях на грызунах либо не изменялась после введения нефротоксикантов, либо увеличивалась. А концентрация маркера TFF-3 снижается при наличии почечной патологии у грызунов, но у людей, наоборот, — повышается. Очевидно, что в настоящий момент необходимы дополнительные исследования в различных контекстах поражения функции почек на разных видах животных, чтобы подтвердить релевантность этих биомаркеров.

Отдельно следует обсудить маркер NAG [17, 62–71], который широко применяется в доклинических исследованиях на разных видах лабораторных животных. Его прогностическая значимость подвергается сомнению, особенно на грызунах и хищниках, однако в ряде работ на приматах рассматриваемый фермент успешно использовался в качестве маркера нефротоксичности. Возможно, ему присуща высокая видоспецифичность, и он в большей степени подходит именно для приматов.

Белок кальбиндин [77, 83, 84] может выступать в роли маркера повреждения дистального отдела нефрона, а также собирательных трубочек. Имеется ряд сообщений об успешном применении данного маркера на грызунах, но каких-либо других значимых публикаций и исследований на различных видах лабораторных животных в ходе подготовки обзора найдено не было, и это может свидетельствовать, что данный маркер еще мало изучен.

Следует отметить, что в большинстве исследований оценивали не только изменение концентрации интересующего маркера до и после введения нефротоксиканта, но еще и его соотношение с креатинином (KIM-1/креатинин, L-FABP/креатинин, NGAL/креатинин) [9, 12, 16, 83, 93–95]. Простое определение интересующего показателя в порциях мочи может давать вариабельные результаты, поскольку на концентрацию маркера могут значительно влиять питьевой режим, стресс и ряд других факторов. Поэтому более надежным является тестирование образцов мочи, взятых в стандартных условиях, с одновременным определением концентрации креатинина и расчетом соотношения. Нормализация по креатинину (изменения концентрации которого в моче отражают различия ее концентрированности) устраняет вклад этого фактора в вариабельность оценки.

В настоящее время ведется поиск и других высокоэффективных маркеров повреждения почек, достоверность которых пока еще требует дополнительных исследований. К таким маркерам относятся подоцин, подокаликцин, нефрин, уромодулин, миндин, CR1 (Complement Receptor 1), CD59 (Cluster of Differentiation 59), CD80 (Cluster of Differentiation 80), мочевые экзосомы и другие [96, 97]. В настоящий момент информация о перечисленных показателях как о маркерах оценки нефротоксичности является спорной или недостаточной.

Количественное определение биомаркеров поражения почек в большинстве случаев проводят методом иммуно-ферментного анализа, который является дорогостоящим, что ограничивает его использование в рутинной практике. Поэтому одним из оптимальных решений при планировании исследования будет являться поиск научной литературы, определение релевантного вида или видов лабораторных животных, разработка дизайна исследования, выбор биохимических показателей (ионы, креатинин, мочевины, СКФ) и нескольких (1–3) необходимых биомаркеров, которые в наибольшей степени могут оказаться полезными в исследовании.

		Методы <i>Methods</i>		
		Основные <i>Main</i>	Дополнительные <i>Additional</i>	
Изучение механизма действия исследуемого вещества <i>Study of the mechanism of action of the test substance</i>	Оценка степени и определение локализации повреждения <i>Assessment of the extent and localisation of damage</i>	Оценка наличия нарушения функции органа <i>Assessment of the presence of organ dysfunction</i>	Оценка физико-химических свойств мочи, общий анализ мочи, микроскопия осадка мочи <i>Urinalysis, including physicochemical testing and sediment microscopy</i>	Скорость клубочковой фильтрации, биохимический анализ мочи/крови <i>Glomerular filtration rate measurement, biochemical urine/blood tests</i>
			Ультразвуковое исследование, доплер <i>Ultrasonography, Doppler ultrasonography</i>	Магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, другие инструментальные методы исследования <i>Magnetic resonance imaging, computed tomography, and other instrument-based tests</i>
			Маркеры повреждения почек (1–3 маркера) <i>Testing for markers of kidney damage (1–3 markers)</i>	Маркеры повреждения почек (>3) <i>Testing for markers of kidney damage (>3)</i>
			Гистологическое исследование <i>Histological examination</i>	Иммуно-гистохимическое исследование <i>Immunohistochemical examination</i>
			Клеточные технологии <i>Cell-based methods</i>	Метаболомика Почечные транспортеры и т.д. <i>Metabolomics, Renal transporter tests, etc.</i>

Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис 1. Схема комплексной оценки функционального состояния мочевыделительной системы лабораторных животных

Fig 1. Schematic representation of the comprehensive assessment of urinary system function in laboratory animals

Обобщенный перечень методов оценки функционального состояния мочевыделительной системы на доклиническом этапе представлен на рисунке 1. Оценку нефротоксичности в доклинических исследованиях целесообразно начинать с малоинвазивных лабораторных и инструментальных методов [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимым этапом в ходе изучения безопасности любого лекарственного препарата является оценка его влияния на функциональное состояние органов мочевыделительной системы.

Оптимальным вариантом выявления нарушений функции почек является комплексный подход, в ходе которого будут постепенно задействованы малоинвазивные лабораторные и инструментальные методы с переходом к методам определения специфических маркеров повреждения почек, которые в совокупности с дополнительными патоморфологическими исследованиями тканей органов мочевыделительной системы животных позволят оценить степень и локализацию поражения.

На основании систематизации данных литературы о маркерах нефротоксичности, анализа

преимуществ их использования и возможных ограничений можно сделать вывод, что на сегодняшний день наиболее часто используемыми и прогностически верными маркерами острого повреждения почек в доклинических исследованиях являются цистатин С, альбумин, общий белок, KIM-1, NGAL и кластерин. Маркерами подострого/субхронического повреждения почек являются как вышеперечисленные, так и скорость клубочковой фильтрации, креатинин и мочевины. Маркерами хронического повреждения почек: общий белок, альбумин, скорость клубочковой фильтрации, креатинин, мочевины,

а также маркеры с поправкой на вид лабораторного животного (остеопонтин – грызуны и хищники, нетрин-1 – грызуны). Конечно, полученная на основании данных литературы информация требует многократного практического подтверждения.

Дизайн исследования следует выбирать в зависимости от целей работы, вида или видов лабораторных животных, их количества, специфики тестируемого объекта. Предложенный подход является оптимальным при разработке дизайна исследования, предполагающего оценку нефротоксического потенциала изучаемого вещества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов АВ, Наточин ЮВ. Нефрология: фундаментальная и клиническая. *Нефрология*. 2019;23(4):9–26. Smirnov AV, Natochin YuV. *Nephrology: fundamental and clinical. Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):9–26. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26>
- Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология*. 2009;13(3):52–62. Bryukhanov VM, Zverev YaF, Lampatov VV, Zharikov AYU. Methodical approaches to the study of renal function in animal experiments. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2009;13(3):52–62 (In Russ.). EDN: LKFRPV
- Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Nephrotoxicity: role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019;10(3):95–9. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_336_18
- Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:309–33. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114605>
- Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463–93. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615>
- Gu X, Yang B. Methods for assessment of the glomerular filtration rate in laboratory animals. *Kidney Dis (Basel)*. 2022;8(5):381–91. <https://doi.org/10.1159/000525049>
- Waldrop JE. Urinary electrolytes, solutes, and osmolality. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008;38(3):503–12. <https://doi.org/10.1016/j.cysm.2008.01.011>
- Hard GC. Species comparison of the content and composition of urinary proteins. *Food Chem Toxicol*. 1995;33(9):731–46. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00041-y](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00041-y)
- Maddens B, Heiene R, Smets P, Svensson M, Aresu L, Van der Lugt J, et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med*. 2011;25(5):1075–83. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0772.x>
- Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of drug-induced kidney toxicity. *Ther Drug Monit*. 2019;41(2):213–26. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589>
- Sato T, Ishikawa A, Homma Y. Effect of reduced form of coenzyme Q10 on cyclosporine nephrotoxicity. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(1):17–20. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0126>
- Abdel-Latif RG, Morsy MA, El-Moselhy MA, Khalifa MA. Sildenafil protects against nitric oxide deficiency-related nephrotoxicity in cyclosporine A treated rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;705(1–3):126–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.02.039>
- Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med*. 2011;5(6):763–79. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.86>
- Ennulat D, Adler S. Recent successes in the identification, development, and qualification of translational biomarkers: the next generation of kidney injury biomarkers. *Toxicol Pathol*. 2015;43(1):62–9. <https://doi.org/10.1177/0192623314554840>
- Kim YD, Yim DH, Eom SY, Moon SI, Park CH, Kim GB, et al. Temporal changes in urinary levels of cadmium, N-acetyl-β-d-glucosaminidase and β2-microglobulin in individuals in a cadmium-contaminated area. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;39(1):35–41. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.10.016>
- Viau C, Bernard A, Ouled A, Lauwerys R. Determination of rat β2-microglobulin in urine and in serum. II. Application of its urinary measurement to selected nephrotoxicity models. *J Appl Toxicol*. 1986;6(3):191–5. <https://doi.org/10.1002/jat.2550060310>
- Vlasakova K, Erdos Z, Troth SP, McNulty K, Chapeau-Campredon V, Mokrzycki N, et al. Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies. *Toxicol Sci*. 2014;138(1):3–20. <https://doi.org/10.1093/toxsci/ktf330>
- Kuwata K, Nakamura I, Ide M, Sato H, Nishikawa S, Tanaka M. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models. *J Toxicol Pathol*. 2015;28(3):151–64. <https://doi.org/10.1293/tox.2014-0039>
- Dieterle F, Perentes E, Cordier A, Roth DR, Verdes P, Grenet O, et al. Urinary clusterin, cystatin C, β2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):463–9. <https://doi.org/10.1038/nbt.1622>
- Nabity MB, Lees GE, Cianciolo R, Boggess MM, Steiner JM, Suchodolski JS. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med*. 2012;26(2):282–93. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00891.x>
- Vinge L, Lees GE, Nielsen R, Kashtan CE, Bahr A, Christensen EI. The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2458–67. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq044>
- Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):486–94. <https://doi.org/10.1038/nbt.1627>
- Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(2):F517–29. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00291.2005>

24. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(3):F552–63. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2002>
25. Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, Zhang J, Rosenzweig BA, Thompson KL, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*. 2008;101(1):159–70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm260>
26. Zhao X, Zhang Y, Li L, Mann D, Imig JD, Emmett N, et al. Glomerular expression of kidney injury molecule-1 and podocytopenia in diabetic glomerulopathy. *Am J Nephrol*. 2011;34(3):268–80. <https://doi.org/10.1159/000330187>
27. Dong Y, Zhang Q, Wen J, Chen T, He L, Wang Y, et al. Ischemic duration and frequency determines AKI-to-CKD progression monitored by dynamic changes of tubular biomarkers in IRI mice. *Front Physiol*. 2019;10:153. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00153>
28. Kramer AB, van Timmeren MM, Schuur TA, Vaidya VS, Bonventre JV, van Goor H, et al. Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (KIM-1) over time. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(5):F1136–45. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00541.2007>
29. Rouse RL, Zhang J, Stewart SR, Rosenzweig BA, Espandiar P, Sadrieh NK. Comparative profile of commercially available urinary biomarkers in preclinical drug-induced kidney injury and recovery in rats. *Kidney Int*. 2011;79(11):1186–97. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.463>
30. Jeong M, Kim YW, Min JR, Kwon M, Han BS, Kim JG, et al. Kidney toxicity induced by 13 weeks exposure to the fruiting body of *Paecilomyces sinclairii* in rats. *Toxicol Res*. 2012;28(3):179–85. <https://doi.org/10.5487/TR.2012.28.3.179>
31. Hussein AM, Malek HA, Saad MA. Renoprotective effects of aliskiren on adenine-induced tubulointerstitial nephropathy: possible underlying mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(8):829–37. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0364>
32. Lippi I, Perondi F, Meucci V, Bruno B, Gazzano V, Guidi G. Clinical utility of urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in the diagnosis of canine acute kidney injury. *Vet Res Commun*. 2018;42(2):95–100. <https://doi.org/10.1007/s11259-018-9711-7>
33. Ennulat D, Ringenberg M, Frazier KS. Toxicologic Pathology Forum Opinion Paper*: recommendations for a tiered approach to nonclinical mechanistic nephrotoxicity evaluation. *Toxicol Pathol*. 2018;46(6):636–46. <https://doi.org/10.1177/0192623318788302>
34. Kharasch ED, Schroeder JL, Bammler T, Beyer R, Srinouanprachanh S. Gene expression profiling of nephrotoxicity from the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2, 2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether ("compound A") in rats. *Toxicol Sci*. 2006;90(2):419–31. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj088>
35. Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, Weber K, Dekant W, Mally A. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin A *in vivo* and *in vitro*. *Toxicol Sci*. 2008;103(2):371–81. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn040>
36. Tsuchiya Y, Tominaga Y, Matsubayashi K, Jindo T, Furuhashi K, Suzuki KT. Investigation on urinary proteins and renal mRNA expression in canine renal papillary necrosis induced by nefiracetam. *Arch Toxicol*. 2005;79(9):500–7. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0666-4>
37. Yoshida T, Kurella M, Beato F, Min H, Ingelfinger JR, Stears RL, et al. Monitoring changes in gene expression in renal ischemia-reperfusion in the rat. *Kidney Int*. 2002;61(5):1646–54. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00341.x>
38. Correa-Rotter R, Hostetter TH, Manivel JC, Eddy AA, Rosenberg ME. Intrarenal distribution of clusterin following reduction of renal mass. *Kidney Int*. 1992;41(4):938–50. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.144>
39. Ishii A, Sakai Y, Nakamura A. Molecular pathological evaluation of clusterin in a rat model of unilateral ureteral obstruction as a possible biomarker of nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2007;35(3):376–82. <https://doi.org/10.1080/01926230701230320>
40. Hidaka S, Kränzlin B, Gretz N, Witzgall R. Urinary clusterin levels in the rat correlate with the severity of tubular damage and may help to differentiate between glomerular and tubular injuries. *Cell Tissue Res*. 2002;310(3):289–96. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0629-5>
41. Harpur E, Ennulat D, Hoffman D, Betton G, Gautier JC, Riefke B, et al. Biological qualification of biomarkers of chemical-induced renal toxicity in two strains of male rat. *Toxicol Sci*. 2011;122(2):235–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr112>
42. Eti S, Cheng CY, Marshall A, Reidenberg MM. Urinary clusterin in chronic nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1993;202(4):487–90. <https://doi.org/10.3181/00379727-202-43564>
43. Zhou X, Ma B, Lin Z, Qu Z, Huo Y, Wang J, et al. Evaluation of the usefulness of novel biomarkers for drug-induced acute kidney injury in beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;280(1):30–5. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.07.002>
44. McMahon BA, Koyner JL, Murray PT. Urinary glutathione S-transferases in the pathogenesis and diagnostic evaluation of acute kidney injury following cardiac surgery: a critical review. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):550–5. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833fdd9a>
45. Swain A, Turton J, Scudamore CL, Pereira I, Viswanathan N, Smyth R, et al. Urinary biomarkers in hexachloro-1:3-butadiene-induced acute kidney injury in the female Hanover Wistar rat; correlation of α -glutathione S-transferase, albumin and kidney injury molecule-1 with histopathology and gene expression. *J Appl Toxicol*. 2011;31(4):366–77. <https://doi.org/10.1002/jat.1624>
46. Wadey RM, Pinches MG, Jones HB, Riccardi D, Price SA. Tissue expression and correlation of a panel of urinary biomarkers following cisplatin-induced kidney injury. *Toxicol Pathol*. 2014;42(3):591–602. <https://doi.org/10.1177/019262331492044>
47. Chen Y, Brott D, Luo W, Gangl E, Kamendi H, Barthlow H, et al. Assessment of cisplatin-induced kidney injury using an integrated rodent platform. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(3):352–61. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.032>
48. Miyagawa Y, Takemura N, Hirose H. Evaluation of the measurement of serum cystatin C by an enzyme-linked immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Med Sci*. 2009;71(9):1169–76. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.1169>
49. Wehner A, Hartmann K, Hirschberger J. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2008;44(3):131–8. <https://doi.org/10.5326/0440131>
50. Braun JP, Perxachs A, Chereau D, De La Farge F. Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. *Comp Clin Pathol*. 2002;11:44–9. <https://doi.org/10.1007/s580-002-8081-2>
51. Togashi Y, Sakaguchi Y, Miyamoto M, Miyamoto Y. Urinary cystatin C as a biomarker for acute kidney injury and its immunohistochemical localization in kidney in the CDDP-treated rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2012;64(7–8):797–805. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.01.018>
52. Song S, Meyer M, Türk TR, Wilde B, Feldkamp T, Assert R, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(4):1157–61. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn626>
53. Song L, Wang, K, Yin J, Yang Y, Li B, Zhang D, et al. Traditional Chinese Medicine Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi capsule prevents renal injury in diabetic minipigs with coronary heart disease. *Chin Med*. 2022;17(1):102. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00648-x>

54. Uchino H, Fujishima J, Fukuoka K, Iwakiri T, Kamikuri A, Maeda H, et al. Usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in cynomolgus monkeys treated with gentamicin, cisplatin, and puromycin aminonucleoside. *J Toxicol Sci.* 2017;42(5):629–40. <https://doi.org/10.2131/jts.42.629>
55. Yamaguchi I, Myojo K, Sanada H, Takami A, Suzuki Y, Imai-zumi M, et al. Five-sixth nephrectomy in female common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a chronic renal failure model – a longitudinal course of serum biochemical, hematological and histopathological changes. *J Toxicol Pathol.* 2014;27(3–4):183–95. <https://doi.org/10.1293/tox.2013-0055>
56. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):595–605. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.01.020>
57. Lee YJ, Hu YY, Lin YS, Chang CT, Lin FY, Wong ML, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res.* 2012;8:248. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-248>
58. Silberstein JL, Sprengle PC, Su D, Power NE, Tarin TV, Ezell P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in response to unilateral renal ischaemia in a novel pilot two-kidney porcine model. *BJU Int.* 2013;112(4):517–25. <https://doi.org/10.1111/bju.12066>
59. Palm CA, Segev G, Cowgill LD, LeRoy BE, Kowalkowski KL, Kanakubo K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for identification of acute kidney injury and recovery in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *J Vet Intern Med.* 2016;30(1):200–5. <https://doi.org/10.1111/jvim.13819>
60. Burt D, Crowell SJ, Ackley DC, Magee TV, Aubrecht J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. *Drug Chem Toxicol.* 2014;37(2):204–12. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.834360>
61. Wang Y, Wang B, Qi X, Zhang X, Ren K. Resveratrol protects against post-contrast acute kidney injury in rabbits with diabetic nephropathy. *Front Pharmacol.* 2019;10:833. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00833>
62. Bazzi C, Rizza V, Olivieri G, Casellato D, D'Amico G. Tubular reabsorption of high, middle and low molecular weight proteins according to the tubulo-interstitial damage marker N-acetyl-β-D-glucosaminidase in glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2015;28(5):541–8. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0139-z>
63. Śliwińska-Mossoń M, Sobiech K, Dolezych B, Madej P, Milnerowicz H. N-acetyl-beta-d-glucosaminidase in tissues of rats chronically exposed to cadmium and treated with ozone. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49(2):193–203. PMID: 31028064
64. Bosomworth MP, Aparicio SR, Hay AW. Urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase – a marker of tubular damage? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):620–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.3.620>
65. Hanbeyoğlu A, Kazez A, Üstündağ B, Akpolat N. Determination of urinary N-acetyl-β-D glucosaminidase (NAG) levels in experimental blunt renal trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17(6):475–81. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.57973>
66. Suzuki CAM, Thomas BH, Mueller R. Evaluation of enzymuria as an indicator of amikacin-induced renal damage in guinea pigs. *Toxicol Lett.* 1992;62(1):101–14. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(92\)90083-v](https://doi.org/10.1016/0378-4274(92)90083-v)
67. Türkmen M, Kavukcu S, Islekel H, Sarioğlu S, Akhunlar H, Gökden N, et al. Urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase activity in rabbits with experimental hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:481–4. <https://doi.org/10.1007/s004670050321>
68. Pressler BM. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Clin Lab Med.* 2015;35(3):487–502. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.001>
69. Adedeji AO, Sonee M, Chen Y, Lynch K, Peron K, King N, et al. Evaluation of novel urinary biomarkers in beagle dogs with Amphotericin B-induced kidney injury. *Int J Toxicol.* 2023;42(2):146–55. <https://doi.org/10.1177/10915818221142542>
70. Ruiz P, Durán Á, Duque FJ, González MA, Cristóbal JI, Nicolás P, et al. Urinary cystatin C and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as early biomarkers for renal disease in dogs with leishmaniosis. *Vet Parasitol.* 2023;318:109930. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109930>
71. Gautier JC, Zhou X, Yang Y, Gury T, Qu Z, Palazzi X, et al. Evaluation of novel biomarkers of nephrotoxicity in Cynomolgus monkeys treated with gentamicin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;303:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.012>
72. Watanabe A, Ohata K, Oikawa T, Sugaya T, Miyazaki M, Satoh H, et al. Preliminary study of urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in a cat model of chronic kidney disease. *Can J Vet Res.* 2021;85(2):156–60.
73. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Renal liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) attenuates acute kidney injury in aristolochic acid nephrotoxicity. *Am J Pathol.* 2011;178(3):1021–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.002>
74. Kamijo-Ikemori A, Ichikawa D, Matsui K, Yokoyama T, Sugaya T, Kimura K. Urinary L-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a new urinary biomarker promulgated by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. *Rinsho Byori.* 2013;61(7):635–40 (In Japanese). PMID: 24205707
75. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2894–902. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007010097>
76. Kanaguchi Y, Suzuki Y, Osaki K, Sugaya T, Horikoshi S, Tomino Y. Protective effects of L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) in proximal tubular cells against glomerular injury in anti-GBM antibody-mediated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3465–73. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr110>
77. Lin Z, Wan X, Zhang T, Huo H, Zhang X, Li K, et al. Trefoil factor 3: new highlights in chronic kidney disease research. *Cell Signal.* 2022;100:110470. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110470>
78. Yu Y, Jin H, Holder D, Ozer JS, Villarreal S, Shughrue P, et al. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):470–7. <https://doi.org/10.1038/nbt.1624>
79. Reeves BW, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):F731–8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00507.2007>
80. Rajasundari A, Pays L, Mehlen P, Ramesh G. Netrin-1 overexpression in kidney proximal tubular epithelium ameliorates cisplatin nephrotoxicity. *Lab Invest.* 2011;91(12):1717–26. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.126>
81. White JJ, Mohamed R, Jayakumar C, Ramesh G. Tubular injury markers netrin-1 is elevated early in experimental diabetes. *J Nephrol.* 2013;26(6):1055–64. <https://doi.org/10.5301/jn.5000303>
82. Bai J, Hao J, Zhang X, Cui H, Han J, Cao N. Netrin-1 attenuates the progression of renal dysfunction by blocking endothelial-to-mesenchymal transition in the 5/6 nephrectomy rat model. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):47. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0260-4>
83. García-Martínez JD, Tvarijonavičienė A, Cerón JJ, Caldin M, Martínez-Subiela S. Urinary clusterin as a renal marker in dogs. *J Vet Diagn Invest.* 2012;24(2):301–6. <https://doi.org/10.1177/1040638711435112>
84. Son JY, Kang YJ, Kim KS, Kim TH, Lim SK, Lim HJ, et al. Evaluation of renal toxicity by combination exposure to melamine and cyanuric acid in male Sprague-Dawley rats. *Toxicol Res.* 2014;30(2):99–107. <https://doi.org/10.5487/TR.2014.30.2.099>

85. Adedeji AO, Gu YZ, Pourmohamad T, Kanerva J, Chen Y, Atabakhsh E, et al. The utility of novel urinary biomarkers in mice for drug development studies. *Int J Toxicol*. 2021;40(1):15–25. <https://doi.org/10.1177/1091581820970498>
86. Stubbs JR, Zhang S, Jansson KP, Fields TA, Boulanger J, Liu S, et al. Critical role of osteopontin in maintaining urinary phosphate solubility in CKD. *Kidney360*. 2022;3(9):1578–89. <https://doi.org/10.34067/KID.0007352021>
87. Phillips JA, Holder DJ, Ennulat D, Gautier JC, Sauer JM, Yang Y, et al. Rat urinary osteopontin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin improve certainty of detecting drug-induced kidney injury. *Toxicol Sci*. 2016;151(2):214–23. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw038>
88. Zhang Q, Davis KJ, Hoffmann D, Vaidya VS, Brown RP, Goering PL. Urinary biomarkers track the progression of nephropathy in hypertensive and obese rats. *Biomark Med*. 2014;8(1):85–94. <https://doi.org/10.2217/bmm.13.106>
89. Dobrek Ł, Arent Z, Nalik-Iwaniak K, Fic K, Kopańska M. Osteopontin and fatty acid binding protein in ifosfamide-treated rats. *Open Medicine*. 2019;14(1):561–71. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0063>
90. Carlos CP, Sonehara NM, Oliani SM, Burdmann EA. Predictive usefulness of urinary biomarkers for the identification of cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model. *PLoS One*. 2014;9(7):e103660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103660>
91. Harjen HJ, Nicolaysen TV, Negard T, Lund H, Sævik BK, Anfinson KP, et al. Serial serum creatinine, SDMA and urinary acute kidney injury biomarker measurements in dogs envenomated by the European adder (*Vipera berus*). *BMC Vet Res*. 2021;17(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02851-8>
92. Gu YZ, Vlasakova K, Troth SP, Peiffer RL, Tournade H, Pasello Santos FR, et al. Performance assessment of new urinary translational safety biomarkers of drug-induced renal tubular injury in tenofovir-treated cynomolgus monkeys and beagle dogs. *Toxicol Pathol*. 2018;46(5):553–63. <https://doi.org/10.1177/0192623318775023>
93. Monti P, Benčekroun G, Berlato D, Archer J. Initial evaluation of canine urinary cystatin C as a marker of renal tubular function. *J Small Anim Pract*. 2012;53(5):254–9. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01198.x>
94. Ghys LFE, Meyer E, Paepe D, Delanghe J, Daminet S. Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet Clin Pathol*. 2014;43(2):226–34. <https://doi.org/10.1111/vcp.12144>
95. Gil A, Brod V, Awad H, Heyman SN, Abassi Z, Frajewicki V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in a triphasic rat model of adenine-induced kidney injury. *Ren Fail*. 2016;38(9):1448–54. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1194164>
96. Sekulic M, Pichler Sekulic S. A compendium of urinary biomarkers indicative of glomerular podocytopathy. *Patholog Res Int*. 2013;2013:782395. <https://doi.org/10.1155/2013/782395>
97. Pan QR, Ren YL, Zhu JJ, Hu YJ, Zheng JS, Fan H, et al. Resveratrol increases nephrin and podocin expression and alleviates renal damage in rats fed a high-fat diet. *Nutrients*. 2014;6(7):2619–31. <https://doi.org/10.3390/nu6072619>
98. Мирошников МВ, Султанова КТ, Макарова МН, Фаустова НМ, Хан СО, Лосева Е.А. Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 1: инструментальные и лабораторные методы оценки (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):283–94. Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Faustova NM, Khan SO, Loseva EA. Complex assessment of the functional state of the urinary system in preclinical studies. Part 1: Instrumental and laboratory assessment methods (Review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):283–94 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.В. Мирошников — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание текста и оформление рукописи; К.Т. Султанова — анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка текста рукописи; М.Н. Макарова — идея работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Н.М. Фаустова, С.О. Хан и Е.А. Лосева — сбор и систематизация данных литературы.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Mikhail V. Miroshnikov collected, analysed, and systematised literature data; drafted and designed the manuscript. Kira T. Sultanova analysed and summarised literature data; designed, edited, and revised the manuscript. Marina N. Makarova conceived the study idea, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Natalia M. Faustova, Stanislav O. Khan, and Ekaterina A. Loseva collected and systematised literature data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мирошников Михаил Владимирович, канд. мед. наук / Mikhail V. Miroshnikov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Султанова Кира Тимуровна, канд. мед. наук / Kira T. Sultanova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук / Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Фаустова Наталья Михайловна, канд. хим. наук / Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>

Хан Станислав Олегович / Stanislav O. Khan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6792-2091>

Лосева Екатерина Александровна / Ekaterina A. Loseva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-217X>

Поступила 29.02.2024

После доработки 26.03.2024

Принята к публикации 10.04.2024

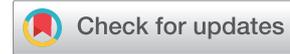
Online first 16.08.2024

Received 29 February 2024

Revised 26 March 2024

Accepted 10 April 2024

Online first 16 August 2024



Е.А. Герасимец 
Н.А. Румянцев 
Р.С. Ильин 
Д.В. Горячев 

Планирование клинических исследований препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам

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

✉ Герасимец Евгений Алексеевич; gerasimetsea@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой хроническое функциональное заболевание, которому подвержены не менее 13% населения. При достаточно широком распространении СРК в настоящее время отмечается дефицит должным образом изученных и зарегистрированных препаратов для его лечения, что обусловлено как невысокой активностью в области разработки таких лекарственных средств, так и отсутствием обоснованных подходов к проведению их экспертизы. Актуальность подготовки рекомендаций по планированию и проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения СРК связана с активизацией работ по созданию новых препаратов для повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии СРК в условиях развития единых фармацевтических рынков стран Евразийского экономического союза.

ЦЕЛЬ. Оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к подготовке руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выполнен анализ основных положений Руководства по клиническим исследованиям препаратов для терапии СРК Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Определен методический инструментарий, содержание работ, этапы проведения клинических исследований и критерии оценки эффективности препаратов на каждом из этапов. Проведена оценка особенностей диагностики СРК при определении эффективности терапии. Показана необходимость гармонизации отечественных и зарубежных методических подходов к оценке результатов клинических исследований, обеспечивающая повышение обоснованности результатов экспертизы клинических исследований, выполняемых в разных странах. Определены особенности планирования поисковых и подтверждающих клинических исследований (выбор конечных точек, дизайна, длительности клинических исследований в популяциях взрослых и детей), а также отличия, связанные с полом субъектов исследования.

ВЫВОДЫ. Положения руководства EMA могут послужить основой для разработки программы клинического изучения новых препаратов для лечения СРК и быть использованы в практической деятельности экспертами, оценивающими результаты клинических исследований, и разработчиками новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: клинические исследования; синдром раздраженного кишечника; диарея; запор; оценка эффективности и безопасности; первичная конечная точка; Римские критерии IV

Для цитирования: Герасимец Е.А., Румянцев Н.А., Ильин Р.С., Горячев Д.В. Планирование клинических исследований препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника: анализ Рекомендаций Европейского агентства по лекарственным средствам. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):463–473. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-463-473>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Д.В. Горячев – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evgenii A. Gerasimets 
Nikolay A. Rumyantsev 
Roman S. Ilin 
Dmitry V. Goryachev 

Planning a Clinical Development Programme for Medicinal Products for Irritable Bowel Syndrome: An Analysis of the European Medicines Agency's Recommendations

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

✉ Evgenii A. Gerasimets; gerasimetsea@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional disorder present in over 13% of the population. Despite the wide prevalence of IBS, there is currently a lack of well characterised authorised medicinal products to treat IBS. This situation stems from both poor engagement in the development of such medicinal products and the absence of sound approaches to their regulatory review. The intensification of drug development aimed at improving the safety and efficacy of IBS therapy in the context of the growing common pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union (EAEU) requires guidelines for planning and conducting clinical trials of medicinal products for IBS.

AIM. This study aimed to evaluate the possibility of using the methodological approaches described in international guidelines for the development of national recommendations for conducting clinical trials of medicinal products for IBS.

DISCUSSION. The authors analysed the main provisions of the Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of IBS by the European Medicines Agency (EMA). The analysis identified the methodological tools, the scope and stages of clinical trials, and the efficacy criteria for each study stage. The authors assessed the specific aspects of diagnosing IBS, which are considered when determining the effectiveness of therapeutic interventions. This review highlighted the need for the harmonisation of national and international methodological approaches to the evaluation of clinical trial results that would ensure more robust results of clinical trial reviews conducted in different countries. The authors determined the considerations for planning exploratory and confirmatory clinical trials, including the selection of endpoints, design, and duration of clinical trials in adults and children, as well as the sex distribution of the trial population.

CONCLUSIONS. The EMA's recommendations may guide the planning of clinical programmes for novel medicinal products for IBS. These recommendations may be applied by experts reviewing clinical trial results, as well as developers creating new medicinal products.

Keywords: clinical trials; irritable bowel syndrome; diarrhoea; constipation; safety and efficacy evaluation; primary endpoint; Rome IV criteria

For citation: Gerasimets E.A., Rumyantsev N.A., Ilin R.S., Goryachev D.V. Planning a clinical development programme for medicinal products for irritable bowel syndrome: an analysis of the European Medicines Agency's recommendations. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):463–473. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-463-473>

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. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой хроническое функциональное заболевание, которому подвержены от 10 до 13% населения. Доля лиц, испытывающих признаки или симптомы, характерные для СРК, вероятно, выше, однако лишь 25–30% контингента, манифестированного СРК, обращается за медицинской помощью. Данным заболеванием чаще страдают женщины, а диагноз СРК в большинстве случаев устанавливается у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет¹. У большей части пациентов с СРК (до 87%) заболевание сочетается с функциональной диспепсией². Наличие СРК не сопровождается повышением риска колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника и ростом случаев летального исхода. Однако, несмотря на это, синдром может существенно ухудшать качество жизни пациентов и приводить к значительным прямым и косвенным затратам на диагностику и лечение [1].

При достаточно широком распространении СРК в настоящее время отмечается дефицит должным образом изученных и зарегистрированных препаратов для его лечения, что обусловлено как невысокой активностью в области разработки таких лекарственных средств, так и отсутствием обоснованных подходов к проведению их экспертизы.

Высокая значимость рационального планирования программы клинических исследований СРК была продемонстрирована в отношении лекарственного препарата алосетрон [2]. Первоначально алосетрон был одобрен для медицинского применения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) в феврале 2000 г. В результате проведенных исследований было установлено, что алосетрон облегчает симптомы у 10–20% пациентов с СРК. Продажа препарата в аптеках началась в марте 2000 г. с пострегистрационной оценкой безопасности. В июле 2000 г. стали поступать первые сообщения о летальных исходах, связанных с развитием ишемических колитов и тяжелой непроходимостью кишечника. В ноябре 2000 г. препарат был отозван из свободной продажи из-за риска возникновения серьезных нежелательных реакций. За период нахождения препарата на рынке (с февраля по ноябрь) было госпитализировано 143 пациента, как сообщалось,

7 случаев закончилось летальным исходом. В целом по указанным нежелательным реакциям было сообщено о 84 случаях ишемического колита, 113 случаях тяжелого запора, а также 11 случаях хирургического вмешательства по поводу острого ишемического колита. После повторной оценки программы клинических исследований в июне 2002 г. FDA было объявлено о повторном разрешении препарата под новым названием Lotronex с ограничением применения только при СРК с диареей (СРК-Д) у женщин. Данный случай был первым, когда FDA разрешило применение лекарственного препарата после первоначального отзыва препарата с рынка по соображениям безопасности [2].

Анализ частоты регистрации в минувшее десятилетие показал значительное сокращение количества новых препаратов для лечения СРК. Большинство современных фармакотерапевтических методов направлено на лечение симптомов с целью модулирования кишечной моторики и (или) секреции, снижения висцеральной чувствительности или лечения сопутствующих расстройств, таких как тревога и (или) депрессия [3–5].

В настоящее время в Российской Федерации и других странах — членах Евразийского экономического союза отсутствуют нормативные и методические документы, рекомендации, регламентирующие вопросы планирования и проведения клинических исследований препаратов для лечения СРК, что обуславливает актуальность и необходимость разработки рекомендаций и иных методических материалов, определяющих порядок проведения исследований и необходимый объем данных, которые должны быть представлены при регистрации новых препаратов для лечения СРК.

В странах Европейского союза принципы и общие требования к организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК и критерии набора пациентов определены утвержденным Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) Руководством по оценке лекарственных средств для лечения СРК³ (Руководство EMA).

В последней редакции Руководства EMA декларируется необходимость разработки рекомендаций по оценке эффективности новых препаратов для лечения СРК и определяются

¹ CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

² Guidance for industry. Irritable bowel syndrome — clinical evaluation of drugs for treatment. FDA; 2012.

³ CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

основные проблемы, которые приходится решать разработчикам при планировании клинических исследований. К ним относятся общие вопросы определения исследуемой популяции пациентов, конечные точки эффективности (первичные и вторичные), методы оценки эффективности препарата, дизайн исследования, исследования в особых группах пациентов (дети, лица пожилого возраста), аспекты безопасности фармакотерапии. Необходимо учесть, что в Руководстве ЕМА не рассмотрен ряд важнейших вопросов проведения клинических исследований препаратов для лечения СРК, в том числе установления вариабельности симптомов между субъектами или группами субъектов исследования с течением времени, определения специфических биомаркеров, диагностического поиска в целях подтверждения СРК, введения дополнительных характеристик для смешанного СРК (СРК-С) и СРК без субтипа.

В 2016 г. были опубликованы актуализированные Римские критерии IV СРК, являющиеся составной частью методического подхода к проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК за рубежом [6]. Согласно Римским критериям IV уточнены определение и диагностические признаки СРК, исключено использование термина «дискомфорт», изменены характер взаимосвязи понятий «боль» и «дефекация» и принцип идентификации клинических вариантов СРК.

Отечественные рекомендации целесообразно формировать на основе перечисленных международных аналогов с учетом особенностей планирования отдельных фаз клинических исследований и методов их практического осуществления в нашей стране.

Цель работы – оценка возможности использования методологических подходов зарубежных руководящих документов к подготовке руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК в Российской Федерации.

Работа выполнена методом информационно-аналитического поиска с использованием данных научной литературы (анализировали научные базы РИНЦ, Scopus®, Google Scholar, MedLine, PubMed, Wiley (2003–2023 гг.)), российских и зарубежных клинических рекомендаций по терапии СРК⁴.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Выбор пациентов

В настоящее время Римские критерии IV считаются стандартными диагностическими критериями СРК, которые определяются как дискомфорт или боли в животе, связанные с дефекацией или с изменением частоты или формы стула 1 раз в неделю за последние 3 мес. [7].

В результате дефицита доступных валидационных критериев, а также исходя из сложившейся клинической практики отбор пациентов целесообразно проводить с учетом исключения других заболеваний с аналогичными симптомами. В программу клинических исследований могут быть включены субъекты с наиболее подробно изученными в настоящее время подтипами синдрома: СРК-Д, СРК-З (СРК с запором). Эти принципы были использованы в программе клинических исследований препаратов тегасерод и алосетрон [6]. Тем не менее для лекарственных препаратов-кандидатов с различными механизмами действия, такими как лекарственные препараты центрального действия или пробиотики, универсальная разработка с учетом всех подтипов СРК также может считаться возможной [8, 9].

Двумя основными признаками СРК являются абдоминальная боль и связанные с ней нарушения дефекации, поэтому наиболее перспективными препаратами-кандидатами для дальнейшей разработки являются лекарственные препараты, влияющие как на чувствительность слизистой оболочки, так и на моторику и (или) секрецию кишечника [10].

Исследуемая популяция, как правило, должна быть репрезентативной для разных подтипов СРК, что означает необходимость выявления пациентов для проведения исследования с привлечением учреждений первичной, вторичной и третичной помощи. В качестве критериев отбора пациентов следует учитывать тяжесть симптомов и (или) снижения качества жизни относительно обычной популяции обследованных. Указанные параметры оцениваются не только на основе анамнеза, но и в течение вводного периода – 10–14 сут. В зависимости от подтипа СРК или подгруппы пациентов необходимо рассматривать дополнительные признаки синдрома: наличие определенного уровня боли (в зависимости от используемой шкалы), для наиболее релевантных подгрупп СРК-З

⁴ Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021.

CHMP/EWP/785/97 Rev 1. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. EMA; 2014.

и СРК-Д – интенсивность симптомов, характеризующих запор и (или) диарею, количество стула в течение недели и его форму, определяемую по Бристольской шкале (Bristol Stool Form Scale, BSFS).

Основной принцип подтверждения диагноза состоит в проверке выполнения Римских критериев IV и одновременном исключении иных заболеваний с аналогичными симптомами, в том числе:

- непереносимости лактозы и других синдромов мальабсорбции (например, мальабсорбции фруктозы), выявленной при оценке влияния диеты (например, безлактозная диета) [11, 12];
- целиакии (исключается посредством соответствующего тестирования на антитела);
- колоректального рака и других структурных аномалий, которые на основе эндоскопии подлежат включению в протокол исследования [13];
- нарушения всасывания желчных кислот / диареи, вызванной желчными кислотами для пациентов с СРК-Д, которые исключают на основе терапевтического исследования с секвестрантами желчных кислот в течение последних двух лет до включения в популяцию или после предварительного лечения (например, колестирамином или колесевелом) [14–16].

С целью верификации диагноза для всех пациентов проводятся: основные лабораторные анализы (анализ крови, электролиты, ферменты печени), посев кала, кровь в стуле и исключение соответствующего системного или желудочно-кишечного воспаления (например, определение С-реактивного белка и (или) кальпротектина).

Ранние поисковые исследования

Рекомендуется проводить фармакодинамические исследования на здоровых добровольцах и (или) пациентах с СРК после завершения исследований переносимости препарата у человека и ранних фармакокинетических исследований. Поисковые исследования должны определить влияние лекарственного препарата-кандидата на моторику желудочно-кишечного тракта и на чувствительность симптомов.

Потенциальное влияние новых лекарственных препаратов-кандидатов на боль в животе определяется на основе исследований, оценивающих растяжение прямой кишки [17]. Результаты терапии для всех препаратов, которые влияют на центральные механизмы обработки и (или) восприятия боли, могут быть дополнительно

оценены методами позитронно-эмиссионной или функциональной магнитно-резонансной томографии.

Ранняя стадия разработки препарата также должна включать получение информации по фармакокинетике соединения, включая оценку межлекарственных взаимодействий и фармакокинетику в особых группах популяций [18].

Дизайн основных клинических исследований

Поздние поисковые исследования. Во II фазе исследований для всех препаратов-кандидатов проводят оценку зависимости «доза–ответ». Должны быть определены режим предполагаемого применения препарата (прерывистое и (или) постоянное) и рекомендации по применению при лечении определенных подтипов СРК. Условия применения и выбор подгруппы пациентов должны основываться на данных о фармакокинетическом профиле соединения и результатах исследований *in vitro*, на моделях животных и ранних исследованиях у человека.

Подтверждающие исследования. Дизайн основных клинических исследований определяют в зависимости от результатов ранних исследований фармакологического действия. Возможно длительное непрерывное или краткосрочное повторное применение. План всех исследований должен включать начальный период продолжительностью 10–14 сут. Так как одна из задач этого периода состоит в адекватной оценке результатов использования критериев включения и невключения, то не рекомендуется в это время учитывать лечение плацебо и его результаты. В течение подготовительного периода лечение симптомов СРК следует проводить только с помощью выбранного препарата неотложной помощи. Схемы лечения следует апробировать в плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях. Включение активного препарата сравнения не рекомендуется на данном этапе, но может допускаться в будущем, когда будет установлена стандартная фармакотерапия, однако плацебо останется наиболее подходящим и обоснованным типом сравнения. С учетом изложенного рекомендуется включать активный контроль только в качестве третьей группы.

Краткосрочное прерывистое лечение. Краткосрочное лечение методом прерывистого применения лекарственных препаратов следует оценивать на основе проведения повторных курсов лечения продолжительностью не более 8 недель.

Ранее при проведении исследований лекарственных препаратов, применяемых для лечения СРК, согласно требованиям предыдущих руководств устанавливали 4-недельную продолжительность лечения. Продолжительность циклов лечения должна быть обоснована фармакологическими свойствами соединения и может быть более короткой, например при применении антибиотиков или пробиотиков. Необходимо предусмотреть хотя бы один повторный цикл лечения.

В зависимости от фармакологических свойств соединения и предполагаемой целевой популяции возможно проведение исследований в случае применения исследуемого препарата «по мере необходимости» или «по требованию».

При краткосрочном прерывистом лечении, как правило, допускаются различные схемы с условием детального рассмотрения следующих особенностей исследования:

- группы пациентов, которые должны быть (повторно) рандомизированы для начального и для повторного циклов (например, сбалансированная или несбалансированная первая рандомизация, открытое лечение в первом цикле (если результаты первого цикла лечения были оформлены в виде отдельного исследования), популяции для повторной рандомизации ответивших на лечение пациентов);
- количество циклов повторного лечения и продолжительности циклов «включения» и «невключения» лекарств (например, фиксированная или гибкая продолжительность, а также полностью гибкий дизайн с переменной продолжительностью циклов «включения» и «невключения», считая «хорошие дни/плохие дни» с фиксированной общей продолжительностью исследования);
- признаки рецидива в периоды без активного лечения;
- популяции пациентов для выбранных сценариев лечения с учетом особенностей течения заболевания и симптомов (исключаются популяции пациентов, страдающих от постоянных симптомов).

При повторном лечении цель исследований состоит не только в подтверждении превосходства исследуемого лекарственного препарата над плацебо при первом применении, но и в изучении возможности сохранения положительных эффектов лечения в периоды прерыва приема препарата. Повторное лечение может проводиться для достижения прежде всего аналогичного эффекта (по сравнению с первым

циклом) в случае применения лекарственного препарата после рецидива. Дизайн проведения таких исследований должен обеспечивать достоверную имитацию условий реальной практики, в которых пациенты часто прекращают прием лекарств или устраивают для себя «отпуск от лечения».

Длительное непрерывное лечение. Масштабные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования в параллельных группах следует проводить у пациентов, для которых длительное непрерывное применение препарата признано подходящим типом лечения. Исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы определить, будет ли устойчивым какой-либо ответ на лечение, и охватить позднее выбывание пациента и (или) изменение его подтипа СРК. Рекомендуемая продолжительность таких исследований должна составлять не менее 6 мес. В других случаях продолжительность исследований должна быть обоснована с точки зрения возможности обеспечить адекватную оценку долгосрочной устойчивой эффективности, отмены и возобновления терапии, а также безопасности лечения.

Все лекарственные препараты также следует оценивать на предмет появления синдрома отмены и (или) «рикошета» в исследованиях, отражающих предполагаемую продолжительность лечения, и этот этап включают по крайней мере в одно из подтверждающих исследований фазы III. Рандомизированные исследования с фазой отмены в настоящее время считаются лучшим методом, позволяющим выявить конкретную схему соотношения текущего лечения, начала лечения и отмены лекарственной терапии.

Конечные точки

Первичная конечная точка. Сохраняют актуальность рекомендации по выбору в качестве основного результата терапии двух первичных конечных точек: общей оценки симптомов пациентом и оценки боли в животе. Рекомендуется комбинировать два основных симптома СРК в первичной конечной точке. Оценка симптомов не должна быть частью первичной оценки. Общая оценка всех симптомов имеет очевидный недостаток, поскольку в ней частично учитывается оценка боли в животе.

Таким образом, двумя компонентами, включенными в предлагаемую первичную конечную точку, должны быть оценка боли в животе и оценка частоты стула при СРК-3, а также

оценка консистенции стула при СРК-Д на основе Бристольской шкалы BSFS. Для других подтипов СРК рекомендуется использовать общую оценку симптомов. Для оценки абдоминальной боли допускается использование 11-балльной рейтинговой шкалы (Numeric Pain Rating Scale, NPRS). Использование других шкал для оценки абдоминальной боли также возможно при условии их надлежащего обоснования.

Ответ на терапию определяется следующим образом:

- в случае СРК-Д ответивший на лечение определяется как пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе уменьшилась не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, а также наблюдается сокращение не менее чем на 50% количества дней хотя бы с однократным стулом, 6 или 7 согласно BSFS по сравнению с исходным уровнем;
- в случае СРК-З ответившим на лечение считается пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе уменьшилась не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, а также отмечается увеличение частоты стула по крайней мере на один раз в неделю по сравнению с исходным уровнем;
- в случае СРК-С и СРК без субтипа ответившим на лечение является пациент, у которого оценка интенсивности боли в животе сократилась не менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем по шкале общей оценки эффективности, если используется 7-балльная шкала, или с наивысшей степенью улучшения, если используется 5-балльная шкала.

Большинство этих оценок может выявляться на основе ежедневных наблюдений («самая сильная боль в животе за последние 24 ч»; «один раз в сут»), однако оценка по критерию улучшения частоты стула может определяться только в результате еженедельных наблюдений.

Вторичные конечные точки. В программах исследований, не включающих общую оценку симптоматики в качестве первичной конечной точки СРК-Д и СРК-З, общая оценка симптомов должна определяться как основная вторичная конечная точка. Рекомендуется выбор конкретной шкалы оценки улучшения и ухудшения состояния. Общая оценка также может быть основана на ежедневных или еженедельных наблюдениях пациентов, ответивших на лечение, как это рекомендовано в случае первичной конечной точки.

Дополнительные вторичные конечные точки могут быть адаптированы к особенностям

изучаемого подтипа заболевания при условии их корректного обоснования с учетом следующих положений:

- дифференцированная оценка боли в животе и нарушений стула;
- количественная оценка частоты и консистенции стула;
- количественная оценка боли в животе и оценка продолжительности периода (сут) без боли;
- количественная оценка дискомфорта в животе, напряжения и вздутия живота;
- оценка императивности дефекации, вздутия живота;
- использование дифференцированных пороговых значений критериев оценки боли в животе (например, улучшение на 40 и 50%);
- оценка изменений по определенной шкале тяжести СРК;
- оценка качества жизни с использованием валидированных общих шкал качества жизни и шкал качества жизни для конкретных заболеваний.

Анализ чувствительности исследований по выбранным критериям может проводиться по следующим направлениям:

- дифференциация времени ожидания ответа (например, 75% времени для первичных и других оценок респондентов);
- динамическая оценка ответов на лечение (например, сравнение количества ответивших за месяц наблюдения; «устойчивый ответ» с результатом не менее 50% в течение последнего месяца наблюдения в дополнение к требованию 50% за весь период исследования);
- дифференцированная оценка недействительных или отсутствующих вводов данных для выявления не ответивших респондентов;
- оценка различного вменения пропущенных значений в зависимости от метода выполнения первичного анализа;
- исключение ухудшения симптомов к концу периода лечения на основе оценки ответов тех пациентов, которые дают ответ не менее чем в 50% за последние четыре недели лечения в дополнение к общим требованиям;
- оценка сопутствующих психологических/психиатрических заболеваний по установленным шкалам;
- релевантная оценка влияния синдрома на производительность труда и использование медицинских услуг;
- количественная оценка изменения массы тела.

Исследования в особых группах пациентов

Дети. Диагностирование СРК у детей также осуществляется в соответствии с Римскими критериями IV. Указанные критерии позволяют однозначно определить СРК и отличить синдром у детей от других расстройств, связанных с болью в животе, в том числе от функциональной диспепсии или функциональной абдоминальной боли. Возникновение рецидивирующей боли в животе в детском возрасте предопределяет появление СРК во взрослом возрасте.

Проведение клинических исследований препаратов для лечения СРК у детей следует выполнять в соответствии с Римскими критериями IV, если не определен иной порядок. В детском возрасте наличие у пациента СРК определяется [6]:

- дискомфортом или болями в животе 1 сут в неделю за последние 3 мес. и связанными с дефекацией, изменением частоты стула и (или) изменением формы стула (при наличии не менее 2-х из перечисленных причин);
- отсутствием признаков воспалительного, анатомического, метаболического или неопластического процессов, которые также могут вызывать возникновение таких симптомов у пациента [5].

Диагностическое обследование детей, подлежащих включению в клинические исследования, должно осуществляться не только при наличии у них симптомов, но и на основе диагноза методом исключения. Оценка заболевания предполагает тщательный сбор анамнеза не только у пациента, но и у лица, осуществляющего уход, составление графиков роста и сопоставление недавнего и текущего роста. Необходимость проведения эндоскопических исследований или их отсутствия подлежит обоснованию.

Отдельные исследования необходимо проводить для подтверждения эффективности и безопасности лекарственных препаратов для детей. Возрастной диапазон пациентов, которые должны быть включены в эти испытания, составляет от 4 до 18 лет. Экстраполяция результатов оценки эффективности и безопасности, полученных в исследованиях контингента взрослых, в этом случае представляется нерепрезентативной.

Следует проводить отдельные исследования в группах разных возрастных диапазонов (или опекунов) в зависимости от способности детей достоверно выражать и оценивать симптомы с последующим ограниченным использованием обоснованных результатов (например, для возрастных групп 4–7, 8–12 лет, подростки).

Существует потребность разработки критериев оценки исходов СРК у детей.

«Доза–ответ», определение дозы и фармакокинетические данные должны быть выявлены для всех возрастных групп детей от 4 до 18 лет.

Необходимо проводить проспективные многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования препаратов у детей, в том числе может быть включена третья группа с листом ожидания, включающая пациентов, рандомизированных на отсроченное лечение. Продолжительность исследования для подтверждения эффективности лечения должна обеспечить возможность выявления потенциального спонтанного изменения типа симптомов исследуемой популяции. Продолжительность исследования 2–3 мес. у детей может быть достаточной, если долговременная безопасность и эффективность лечения для взрослых адекватно установлена в популяции со стабильными симптомами. Кроме того, должны быть выявлены долгосрочные данные о безопасности лечения. Прерывистые режимы лечения также могут быть достаточными для регистрации лекарственного препарата с учетом рассматриваемой популяции пациентов и цели лечения [19].

Требования к объему экспериментальных данных при проведении исследований у детей определяются с учетом обоснованных результатов оценки эффективности и безопасности лечения при сопоставимых показателях как нарушений стула, так и интенсивности боли в животе.

Как и для взрослых, СРК у детей определяется как связанный с болью синдром, сопровождающийся нерегулярностью стула. Таким образом, первичную конечную точку также следует определять как сочетание облегчения боли и купирования нарушений стула. Общий ответ на терапию (влияние на психосоциальные характеристики и повседневное самочувствие) следует определять как вторичную конечную точку.

В зависимости от типа исследуемого препарата необходимо рассматривать безопасность его применения детьми разного возраста. Поскольку СРК считается хроническим заболеванием, то данные по безопасности лечения следует собирать в течение не менее чем 1 года.

В целом рост и созревание пациентов должны описываться во всех исследованиях. Если исследуемые лекарственные препараты потенциально могут влиять на эти показатели (например, через центральную нервную систему),

то продолжительность оценки должна составлять не менее 2 лет. Для лекарственных препаратов, влияющих на моторику/секрецию желудочно-кишечного тракта, особое внимание следует уделять контролю водно-электролитного баланса (аналогично взрослым).

Пациенты пожилого возраста. Исследования СРК у пациентов старше 70 лет продемонстрировали, что увеличение возраста является фактором более частых обращений за консультацией. Учитывая потенциально длительный анамнез симптомов СРК, можно предположить, что уровень распространения синдрома среди пожилых людей существенно не отличается при сравнении с другими возрастными группами [20].

Количество исследований и контингент пожилых людей должны быть достаточно большими, чтобы можно было сделать релевантный вывод о сходстве или различии эффективности и безопасности лекарственного препарата для этой популяции.

Новые лекарственные препараты для лечения СРК обычно оказывают влияние на моторику и (или) секрецию/абсорбцию желудочно-кишечного тракта, что вызывает изменение частоты дефекации и консистенции стула с очевидными последствиями в виде запоров и (или) диареи, что может приводить к непроходимости кишечника и нарушениям водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Пожилые люди могут быть более склонны к этим нежелательным реакциям, и поэтому с точки зрения безопасности пациента считается целесообразным отдельное изучение таких изменений в старшей возрастной группе.

Пол. Эпидемиологические данные по СРК показывают более высокую склонность женщин к этому заболеванию, с общим отношением шансов распространенности 1,67. Однако у женщин, по-видимому, чаще развивается подтип СРК-З по сравнению с подтипом СРК-Д, который более распространен у мужчин. Соотношение женщин и мужчин от 4:1 до 5:1 считается стандартным для «реальной» популяции пациентов в зависимости от подтипа заболевания. Гендерные особенности также очевидны в клинической картине СРК и в патофизиологии.

Таким образом, потенциальные гендерные различия должны учитываться на ранних стадиях разработки лекарственных препаратов, изучения фармакодинамических эффектов и подтверждения особенностей для исключения необходимости проведения специальных масштабных

клинических исследований у представителей одной гендерной группы.

Если в программе начальных стадий разработки не обнаружено или не ожидается гендерных различий, целесообразно обеспечить включение в исследование достаточного числа пациентов мужского пола для того, чтобы можно было сделать выводы об эффективности и безопасности препарата как для мужчин, так и для женщин. На поздних этапах клинических исследований должен быть изучен вопрос имитации «естественного» гендерного распределения в ожидаемой популяции пациентов. Потенциальные различия между мужчинами и женщинами должны быть оценены до планирования исследований фазы III.

Сопутствующее лечение

В период проведения исследований подлежит ограничению использование сопутствующих лекарственных препаратов. Необходимо исключить препараты с анальгетическим действием или со специфическим воздействием на функцию кишечника, их использование допускается только в качестве терапии спасения при наличии надлежащего обоснования. Определяется и оценивается эффективность и безопасность лекарственного средства для возможной неотложной помощи. Разрешается использование антидепрессантов, применяемых в случаях лечения сопутствующей психиатрической патологии и одновременно для лечения СРК при условии, что пациенты получают до включения в исследование стабильные дозы одного препарата, которые сохраняются на таком же уровне во время исследования. Образ жизни и диета для лечения СРК должны быть стандартизированы до начала исследования и сохранены в ходе клинического исследования.

Безопасность

Поскольку лечение СРК требует прерывистого или непрерывного длительного приема лекарственных препаратов, необходимо иметь репрезентативный объем данных о долгосрочной безопасности с периодом наблюдения не менее 12 мес., позволяющим корректно оценить безопасность лекарственного препарата.

Для оценки безопасности лекарственных препаратов длительного непрерывного применения наблюдение осуществляется в течение 12 мес. при активном лечении, в случае дизайна с прерывистым применением продолжительность приема активного препарата может быть сокращена до 6 мес., а продолжительность наблюдения — до 12 мес. Данные о безопасности

лекарственных препаратов, собранные в подгруппах больных СРК, могут не подтверждать возможность их применения в более широкой популяции пациентов.

Оценка безопасности в клинических исследованиях СРК в целом не отличается от оценки других лекарственных препаратов и должна быть осуществлена с учетом их фармакологических характеристик.

Основное внимание следует уделять оценке желудочно-кишечных явлений, особенно если они теоретически являются следствием первичной фармакодинамики нового соединения, которое обычно должно влиять на перистальтику желудочно-кишечного тракта и секрецию/всасывание, что приводит к различным нарушениям дефекации, частоты и консистенции стула. Для детей и пожилых людей оценка безопасности должна быть сосредоточена на исследовании симптомов диареи и запоров, а также на их более серьезных последствиях, таких как кишечная непроходимость и нарушения электролитного, водного и кислотного баланса, гипотензия и обмороки. Однако оценка влияния лечения может меняться для лекарственного препарата центрального действия, когда основная оценка безопасности может быть направлена на оценку событий со стороны центральной нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к распространенным, трудно диагностиру-

емым и недостаточно изученным в настоящее время заболеваниям внутренних органов, выявляемым в разных возрастных группах, включая детей. Очевидна необходимость разработки новых лекарственных препаратов для лечения этого заболевания или проведения клинических исследований для ранее разрешенных лекарственных препаратов с целью внесения нового показания.

Проведенный анализ требований Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по разработке лекарственных препаратов для лечения СРК показал, что представленные в данном документе методологические подходы могут быть использованы при подготовке отечественного руководства (рекомендаций) по организации и проведению клинических исследований препаратов для лечения СРК и будут основой для поддержки клинической разработки лекарственных средств для лечения этого синдрома.

Положения Руководства ЕМА могут послужить основой для разработки программы клинического изучения новых препаратов для лечения СРК и быть использованы в практической деятельности экспертами, оценивающими результаты клинических исследований, и разработчиками новых лекарственных препаратов. Оптимизация разработки программ клинических исследований будет направлена на создание прозрачности в экспертной оценке протоколов и отчетов клинических исследований лекарственных препаратов для лечения СРК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ng QX, Soh AY, Loke W, Lim DY, Yeo W-S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–9. <https://doi.org/10.2147/JIR.S174982>
- Aronson JK. Ondansetron and other 5HT₃ receptor antagonists. In: *Meyler's side effects of drugs.* Elsevier; 2016. P. 343–7.
- Spinelli A. Irritable bowel syndrome. *Clin Drug Investig.* 2007;27(1):15–33. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727010-00002>
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>
- Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischof SC, Classen M, et al. S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)1. *Z Gastroenterol.* 2011;49(2):237–93 (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245976>
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1393–407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J Clin Med.* 2017;6(11):99. <https://doi.org/10.3390/jcm6110099>
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2016;56(6):680–6. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2016.07.001>
- Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003048.pub4>
- Simren M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(10):589–605. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0034-5>
- Melchior C, Gourcerol G, Dechelotte P, Leroi AM, Ducrotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: a prospective study. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(2):131–7. <https://doi.org/10.1177/2050640614521124>

12. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(2):93–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x>
13. de Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M, Martinucci I, Sgherri G, Albano E, et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):639–48. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>
14. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Busciglio I, Bondar O, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1009–15. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.006>
15. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, Busciglio I, Burton D, Ryks M, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1270–5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.020>
16. Wedlake L, Hern RA, Russell D, Thomas K, Walters JRF, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(7):707–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x>
17. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganiere M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1771–7. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33601>
18. Keszhelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(2):141–54. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00060.2012>
19. Vlioger AM, Menko-Frankenhuys C, Wolfkamp S, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1430–6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.072>
20. Rey E, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: novel views on the epidemiology and potential risk factors. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):772–80. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.005>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.А. Герасимец – написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи; Н.А. Румянцев и Р.С. Ильин – написание текста рукописи, сбор и систематизация данных литературы; Д.В. Горячев – разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Evgenii A. Gerasimets* drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and the academic integrity of the article. *Nikolay A. Rumyantsev* and *Roman S. Ilin* drafted the manuscript, searched for literature data and collated them. *Dmitry V. Goryachev* conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved of the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Герасимец Евгений Алексеевич / Evgenii A. Gerasimets

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2409-0472>

Румянцев Николай Александрович (09.12.1989–26.05.2024), канд. мед. наук / **Nikolay A. Rumyantsev**

(09.12.1989–26.05.2024), Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8582>

Ильин Роман Святославович / Roman S. Ilin

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2105-7270>

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / **Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Поступила 14.03.2024

После доработки 17.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 14 March 2024

Revised 17 July 2024

Accepted 21 August 2024



А.А. Турундаева ✉ 
Е.А. Мамашина 
С.И. Кулешова 
С.Е. Григорьева 
А.А. Рыжова 

Метрологическая оценка методик определения воды полумикрометодом и микроопределением в лекарственной форме «Лиофилизаты»

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

✉ Турундаева Анна Алексеевна; turundaeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Метрологическая оценка методик позволяет выбрать способ проведения испытаний с целью получения достоверных и корректных результатов. Это особенно актуально в тех случаях, когда оценку качества лекарственного средства по конкретному показателю допускается выполнять разными способами. Например содержание воды в лекарственной форме «Лиофилизаты» в соответствии с фармакопейными требованиями определяют титрованием по К. Фишеру полумикрометодом (волюметрическое титрование), кулонометрическим титрованием (микроопределение) и потерей в массе при высушивании.

ЦЕЛЬ. Оценка взаимосвязи между выбором метода и полученным результатом определения содержания воды в лекарственной форме «Лиофилизаты» при помощи дисперсионного анализа ANOVA, а также оценка неопределенности результатов измерений при определении данного показателя титрованием по К. Фишеру.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Показатель «Вода» определяли в образце лиофилизата «Микафунгин» с использованием методов, регламентированных статьей Фармакопеи Евразийского экономического союза 2.5.1.14 «Лиофилизаты»: титрование по К. Фишеру полумикрометодом, микроопределением и дополнительно проводили определение потери в массе при высушивании. Оценку влияния метода на результаты анализа проводили дисперсионным анализом ANOVA с использованием программы Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов эксперимента включала: сравнение воспроизводимости с использованием критерия Фишера, сравнение средних результатов, полученных двумя разными методами, с использованием критерия Стьюдента. Для оценки неопределенности измерений рассчитывали граничные значения доверительных интервалов с уровнем доверительной вероятности 0,95 и 0,99.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Дисперсионным анализом ANOVA было показано, что способ определения содержания воды в лиофилизатах оказывает влияние на полученный результат. Установлено, что методы титрования по К. Фишеру, полумикрометод и микроопределение позволяют получить воспроизводимые результаты, так как для четырех серий лиофилизата вычисленный критерий Фишера ($F_1=2,3440$; $F_2=1,0762$; $F_3=3,5302$; $F_4=1,0989$) меньше критического значения $F_{кр}(0,95; 2; 2)=19,000$. Полученные разными методами средние результаты не равны, так как вычисленный критерий Стьюдента ($t_1=9,2391$; $t_2=11,4847$; $t_3=11,0041$; $t_4=33,6502$) больше критического значения $t_{кр}(0,95; 2) = 4,3027$. Для оценки степени неопределенности полученных результатов рассчитаны граничные значения доверительных интервалов по критерию Стьюдента с доверительной вероятностью 0,95 и 0,99 для двустороннего интервала. Неопределенность измерений при определении воды полумикрометодом меньше неопределенности, полученной при микроопределении данного показателя.

ВЫВОДЫ. Результат определения содержания воды в лиофилизате «Микафунгин» зависит от выбранного метода определения. Потеря в массе при высушивании не применяется для оценки содержания воды в изучаемых лекарственных средствах. Способы определения воды полумикрометодом и микроопределением для лиофилизатов «Микафунгин» не являются альтернативными. Необходимо дополнительное исследование для оценки смещения и его учета в суммарной неопределенности измерений.

Ключевые слова: определение воды по К. Фишеру; полумикрометод; волюметрическое титрование; микроопределение; кулонометрическое титрование; лиофилизат; лекарственные средства; липопептид

Для цитирования: Турундаева А.А., Мамашина Е.А., Кулешова С.И., Григорьева С.Е., Рыжова А.А. Метрологическая оценка методик определения воды полумикрометодом и микроопределением в лекарственной форме «Ллиофилизаты». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):474–482. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-474-482>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0)

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anna A. Turundaeva ✉ 
Ermonia A. Mamashina 
Svetlana I. Kuleshova 
Svetlana E. Grigorieva 
Anastasia A. Ryzhova 

Metrological Assessment of Analytical Procedures Used for Semi-micro and Micro Determination of Water in Lyophilisates

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

✉ Anna A. Turundaeva; turundaeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The metrological characterisation of analytical procedures helps in selecting a procedure that will provide reliable and consistent results. This is particularly relevant in cases where a pharmacopoeial standard includes several test methods for a quality parameter of a medicinal product. For example, the water content of a lyophilisate can be measured by volumetric or coulometric Karl Fischer titration (semi-micro and micro determination) and by the loss on drying.

AIM. This study aimed to investigate the correlation between the method selected for the determination of water content in a lyophilisate and the results obtained by this method via analysis of variance (ANOVA), as well as to evaluate the uncertainty of water content measurements by Karl Fischer titration.

MATERIALS AND METHODS. The study focused on a lyophilised micafungin medicinal product. The water content in the lyophilisate samples was measured by Karl Fischer titration (semi-micro and micro determination) and, additionally, by the loss on drying as outlined in the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union (General Monograph 2.5.1.14 Lyophilisates). The authors performed ANOVA using Microsoft Excel to assess the effect of the test method on the results. The authors conducted statistical analysis of the experimental results, including Fisher's test to assess the reproducibility and Student's test to compare the mean results obtained by two different methods. To assess measurement uncertainty, the authors calculated confidence interval limits at confidence levels of 0.95 and 0.99.

RESULTS. ANOVA demonstrated that the method selected to determine the lyophilisate water content had an effect on the results obtained. Karl Fischer titration (semi-micro and micro determination) provided reproducible results; the F -values calculated for four lyophilisate batches ($F_1=2.3440$, $F_2=1.0762$, $F_3=3.5302$, and $F_4=1.0989$) were lower than the critical F -value ($F_{crit}(0.95;2;2)=19.000$). The mean results of different methods were statistically dissimilar; the calculated t -values ($t_1=9.2391$, $t_2=11.4847$, $t_3=11.0041$, and $t_4=33.6502$) exceeded the critical t -value ($t_{crit}(0.95;2)=4.3027$). To assess the measurement uncertainty, the authors calculated two-sided confidence interval limits using Student's test at confidence levels

of 0.95 and 0.99. The measurement uncertainty of the semi-micro method was lower than that of the micro method.

CONCLUSIONS. The results of water determination in the micafungin lyophilisate depend on the method used. Micafungin water content is not commonly quantified by the loss on drying, and the methods of semi-micro and micro determination are not interchangeable for this purpose. Further studies are required to estimate bias and include the estimate in the measurement uncertainty budget.

Keywords: Karl Fischer titration; semi-micro determination; volumetric titration; micro determination; coulometric titration; lyophilisate; medicines; lypopeptide

For citation: Turundaeva A.A., Mamashina E.A., Kuleshova S.I., Grigorieva S.E., Ryzhova A.A. Metrological assessment of analytical procedures used for semi-micro and micro determination of water in lyophilisates. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):474–482. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-474-482>

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. 124022300127-0)

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Определение содержания воды является обязательным показателем при контроле качества лиофилизатов. Превышение содержания воды в лекарственной форме может оказать негативное влияние на физико-химические свойства лиофилизата, биодоступность действующего вещества (веществ), стабильность лиофилизата¹, привести к гидролизу действующих веществ или образованию примесей, которые могут оказывать влияние на терапевтическую эффективность лекарственного средства.

Поскольку вода в лиофилизатах может присутствовать в различных формах, количественное определение остаточной влажности должно быть точным, прецизионным и предпочтительно селективным. Количественное содержание остаточной влаги в лиофилизате может быть определено с помощью различных методов. Важно, чтобы метод, используемый для определения остаточной влажности, соответствовал изучаемому готовому продукту, количеству и состоянию присутствующей воды². В настоящее время наиболее часто для определения остаточной влажности используют: определение потери в массе при высушивании, титрование по методу Карла Фишера, термогравиметрический анализ и метод спектрометрии в ближней инфракрасной области.

В нормативную документацию на лиофилизаты включают следующие методы определения воды: потеря в массе при высушивании,

титрование по К. Фишеру полумикрометодом (волюметрическое титрование) и микроопределение (кулометрическое титрование). Учитывая разные подходы к оценке остаточной влажности в лиофилизатах, выбранный метод должен быть метрологически обоснованным и статистически достоверным. Это особенно важно, если для аналогичных лекарственных препаратов разных производителей предусмотрены различные методы контроля качества по показателю «Вода». В некоторых нормативных документах производителей эти методы указаны как альтернативные.

Физический метод оценки остаточной влажности (показатель качества «Потеря в массе при высушивании») в лиофилизатах широко применяется из-за универсальности и простоты выполнения анализа без использования сложного оборудования [1]. При этом метод является неселективным по отношению к воде, так как при нагревании испаряются летучие примеси и остаточные органические растворители.

Определение воды по методу К. Фишера основано на количественной реакции воды с серы диоксидом и йодом в подходящей безводной среде в присутствии основания с достаточной буферной емкостью³. Определение полумикрометодом (волюметрическое титрование) проводят путем титрования испытуемого образца в метаноле или ином растворителе реактивом К. Фишера. Реактив К. Фишера содержит йод, диоксид серы, амин (как правило, пиридин

¹ ОФС 2.5.1.14 Лиофилизаты. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 2. М.; 2023.

ОФС.1.4.1.0031 Лиофилизаты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² <https://www.pharmtech.com/view/residual-moisture-testing-methods-lyophilized-drug-products>

³ ОФС 2.1.5.12 Вода: определение полумикрометодом. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. I, ч. 1. М.; 2020.
ОФС 2.1.5.13 Вода: микроопределение. Фармакопея Евразийского экономического союза Т. I, ч. 1. М.; 2020.

или имидазол) и неводный растворитель, в котором йод и диоксид серы быстро и количественно поглощаются водой, содержащейся в образце.

В случае микроопределения воды (кулонометрическое титрование) йод получают электрохимическим способом в результате анодного окисления йодид-иона в кулонометрической ячейке. Образующийся йод расходуется на реакцию до тех пор, пока в среде находится вода. Конечной точкой титрования служит возникновение избытка йода в среде, фиксируемое потенциометрически [2].

Цель работы – оценить влияние выбора метода на результат определения содержания воды в лекарственной форме «Лиофилизаты» на примере образца лекарственного средства «Микафунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования был выбран лиофилизат для приготовления раствора для инфузий «Микафунгин», действующее вещество которого представляет собой полусинтетический липопептид, получаемый путем химической модификации продуктов жизнедеятельности плесневого гриба *Coleophoma empetri* (Rostr.), являющегося патогеном растений. В структуре липопептида присутствуют гидрофобные цепи жирных кислот и гидрофильные пептиды. В настоящее время применяется для лечения инвазивного кандидоза⁴.

Содержание остаточных органических растворителей в лиофилизате для приготовления раствора для инфузий «Микафунгин» не нормируется, норма содержания воды в данных образцах варьируется производителями от «не более 1,5%» до «не более 3%». Все исследуемые объекты упакованы во флаконы первого гидролитического класса, закупорены пробкой резиновой, обжаты алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой. Для проведения исследования были использованы образцы с действующим сроком годности. Учитывая наличие в структуре вещества гидрофильного компонента, а также на основании имеющихся данных по изучению стабильности можно предположить, что содержание воды в лиофилизате с течением времени может незначительно (в пределах 0,1%) увеличиваться в процессе хранения. Для нивелирования влияния фактора времени на увеличение содержания

остаточной влажности в лиофилизате все сравнительные испытания объектов проводили параллельно.

Для принятия решения о возможной взаимозаменяемости методов анализа проведена оценка содержания воды в образце лиофилизата «Микафунгин» тремя разными методами: титрование по К. Фишеру полумикрометодом (волюметрическое титрование), микроопределение (кулонометрическое титрование) и определение потери в массе при высушивании. Титрование проводили на титраторах C30 Mettler Toledo (универсальный кулонометрический титратор) и Metrohm 787 KF Titrino. Для оценки потери в массе при высушивании образец высушивали при температуре 105 °С до постоянной массы. Каждый эксперимент проводили в трех повторностях, находили среднее значение результатов в каждой группе и объединенный средний результат всех полученных значений. Далее выполняли дисперсионный анализ ANOVA и апостериорные множественные сравнения с использованием критерия Тьюки, расчеты проводили в программе Microsoft Excel.

Для изучения подходов производителей к определению содержания воды в лиофилизатах проведен анализ проектов нормативных документов на препараты, содержащие микафунгин, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России на этапе регистрации лекарственного средства с 2020 по 2024 г.

Для сравнения результатов и оценки неопределенности измерений содержание воды полумикрометодом и микроопределением определяли в образцах лиофилизатов с микафунгином разных производителей. Для этого выполнили серии из трех параллельных измерений для четырех различных образцов в одинаковых условиях. В соответствии с методиками, представленными производителями препаратов, определение воды полумикрометодом проводили из точной навески препарата 0,5 г, а определение воды микроопределением проводили непосредственно из флакона. В растворителе (метанол) перед проведением анализа также определяли содержание воды, которое учитывали в окончательных расчетах.

Для интерпретации результатов эксперимента выполняли статистическую обработку данных в соответствии с фармакопейными требованиями⁵.

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁵ ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ содержания воды в одном образце лиофилизата тремя разными методами. Исходя из предположения, что полученные результаты содержания воды в лиофилизате принадлежат одной генеральной совокупности, за нулевую гипотезу принято утверждение, что на результат определения содержания воды методика определения не оказывает влияния. Чтобы принять или отвергнуть данную гипотезу, определено соотношение межгрупповой дисперсии к внутригрупповой дисперсии. В качестве показателя изменчивости использовали сумму квадратов отклонения значений содержания воды в образце от объединенного среднего. Общая сумма квадратов состояла из межгрупповой суммы квадратов и внутригрупповой суммы квадратов. Значение критерия Фишера вычислено на основании значений средних квадратов отклонений внутри групп и между ними и числом степеней свободы 2 между

группами и 6 внутри групп⁶. Найденное значение критерия Фишера было больше критического при заданном количестве наблюдений и количестве групп при уровне доверительной вероятности 0,95. Следовательно, нулевая гипотеза должна быть отвергнута, выбор методики определения оказывает влияние на полученный результат. Результаты определения содержания воды в лиофилизате «Микафунгин» разными методами с однофакторным дисперсионным анализом ANOVA представлены в *таблицах 1 и 2*.

Проведены апостериорные множественные сравнения с использованием критерия Тьюки (Q) для определения статистических различий между результатами, полученными тремя разными методами. Для этого вычислена абсолютная разность между парами средних значений, полученных с использованием разных методов для определения содержания воды в образце. По данным объединенной средней дисперсии

Таблица 1. Результаты определения содержания воды в лиофилизате «Микафунгин» разными методами

Table 1. Results of water determination in the Micafungin lyophilisate by different test methods

Номер параллельной пробы <i>Replicate sample No.</i>	Содержание воды в лиофилизате, % <i>Water content in lyophilisate, %</i>		
	Потеря в массе при высушивании <i>Loss on drying</i>	Волюметрия <i>Volumetric titration</i>	Кулонометрия <i>Coulometric titration</i>
1	0,330	1,067	0,500
2	0,200	1,035	0,520
3	0,310	1,069	0,540
Среднее значение <i>Mean</i>	0,280	1,057	0,520
Объединенное среднее значение <i>Grand mean</i>	0,619		

Таблица 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа

Table 2. Results of one-way analysis of variance

Источник вариации <i>Source of variation</i>	Сумма квадратов (SS) <i>Sum of squares</i>	Число степеней свободы (df) <i>Degrees of freedom</i>	Средние квадраты отклонений (MS) <i>Mean squares</i>	Критерий Фишера (F) <i>Fisher's test</i>	F критическое (доверительная вероятность 0,95) <i>Critical F-value (confidence level of 0.95)</i>
Отклонение между группами <i>Between-group variation</i>	0,9497	2	0,4748	251,5090	5,1433
Отклонение внутри групп <i>Within-group variation</i>	0,0113	6	0,0019	–	–
Итого <i>Total</i>	0,9610	8	–	–	–

Примечание. «–» – не применимо.

Note. –, not applicable.

⁶ <https://researchmethod.net/anova/>

и размера выборки 3 для каждой группы вычислено критическое значение критерия $Q_{кр}$ ⁷. Абсолютная разность между всеми парами средних значений была больше $Q_{кр}$. Следовательно, разница в средних значениях между результатами, полученными тремя разными методами, статистически значима. Апостериорное сравнение результатов определения воды разными методами проведено с использованием критерия Тьюки (табл. 3).

Так как между всеми группами были выявлены статистически значимые различия, необходимо дальнейшее проведение исследования с использованием дополнительных источников информации.

Проведен анализ 20 проектов нормативных документов производителей лиофилизатов для приготовления раствора для инфузий, содержащих микафунгин, произведенных в 6 странах и зарегистрированных на территории Российской Федерации. В изученных документах метод потери в массе при высушивании для определения воды не используется. Проведение испытаний на содержание воды с использованием полумикрометода (волюметрическое титрование) включено в 13 проектов нормативных документов (65% от проанализированного количества документов), среди них в 8 документах разработчики рекомендуют проводить определение воды из точной навески препарата, а 5 разработчиков предлагают определять содержание воды непосредственно во флаконе лиофилизата. Проведение испытаний на содержание воды с использованием микроопределения (кулометрическое титрование) включено в 7 (35%) проектов нормативных документов, при этом все разработчики,

использующие микроопределение, рекомендуют проводить титрование непосредственно из флакона лиофилизата.

Производители оборудования для определения воды по методу К. Фишера рекомендуют использовать кулометрическое титрование для образцов с низким влагосодержанием, например 0,001–1%. Волюметрическое титрование применяют при влагосодержании образца не менее 0,1%⁸.

Проведена оценка содержания воды в четырех образцах лиофилизатов микафунгина разных производителей полумикрометодом и микроопределением. Для сравнения двух дисперсий критерий Фишера вычислили как отношение большей дисперсии к меньшей и провели сравнение с критическим значением при доверительной вероятности 0,95. Для всех серий испытаний вычисленный критерий Фишера был меньше критического значения, это позволяет предположить, что различие между дисперсиями во всех сериях испытаний незначимо, следовательно, воспроизводимость методик одинакова.

Для сравнения средних результатов, полученных с применением разных методик, произведен расчет средневзвешенного стандартного отклонения и вычислен критерий Стьюдента. Критическим значением служил коэффициент Стьюдента при доверительной вероятности 0,95 для 2 степеней свободы. Для всех серий испытаний вычисленный критерий Стьюдента был больше критического значения, что позволяет признать неравенство средних результатов⁹, полученных с использованием разных методик. Содержание воды, определенное волюметрическим и кулометрическим методами

Таблица 3. Результаты апостериорного сравнения содержания воды, определенного разными методами, с использованием критерия Тьюки

Table 3. Results of Tukey's post-hoc test for comparison of water content measurements by different methods

Наименования групп по методу анализа <i>Group name according to the test method used</i>	Абсолютная средняя разность между группами <i>Absolute mean difference between groups</i>	Критическое значение критерия Тьюки ($Q_{кр}$) <i>Tukey's test critical value</i>	Сравнение групп <i>Comparison of groups</i>
«Потеря в массе при высушивании» и «Волюметрия» <i>Loss on drying vs Volumetric titration</i>	0,777	0,109	0,777 > 0,109
«Волюметрия» и «Кулометрия» <i>Volumetric titration vs Coulometric titration</i>	0,537		0,537 > 0,109
«Потеря в массе при высушивании» и «Кулометрия» <i>Loss on drying vs Coulometric titration</i>	0,240		0,240 > 0,109

⁷ <https://www.codecamp.ru/blog/tukey-kramer-post-hoc-test-excel/>

⁸ https://www.metrohm.com/ru_ru/discover/blog/2023/volumetry-or-coulometry.html

⁹ Гармаш АВ, Сорокина НМ. Метрологические основы аналитической химии. Учебное пособие. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2017.

титрования по К. Фишеру, и результаты статистической обработки данных представлены в таблице 4.

Для оценки степени неопределенности полученных результатов рассчитаны граничные значения доверительных интервалов (ДИ) по критерию

Таблица 4. Результаты определения воды методами волюметрического и кулонометрического титрования по К. Фишеру

Table 4. Results of water determination by Karl Fischer titration/semi-micro determination (volumetric titration) and micro determination (coulometric titration)

Номер параллельной пробы и определяемый показатель <i>Replicate sample No. and test parameter</i>	Результаты определения воды, % <i>Results of water determination, %</i>							
	Образец 1 <i>Sample 1</i>		Образец 2 <i>Sample 2</i>		Образец 3 <i>Sample 3</i>		Образец 4 <i>Sample 4</i>	
	волюметрия <i>Volumetric titration</i>	кулонометрия <i>Coulometric titration</i>	волюметрия <i>Volumetric titration</i>	кулонометрия <i>Coulometric titration</i>	волюметрия <i>Volumetric titration</i>	кулонометрия <i>Coulometric titration</i>	волюметрия <i>Volumetric titration</i>	кулонометрия <i>Coulometric titration</i>
1	1,572	0,943	1,673	0,982	1,678	1,214	1,067	0,500
2	1,664	1,13	1,756	1,106	1,691	1,071	1,035	0,520
3	1,695	0,986	1,619	0,982	1,754	1,189	1,069	0,540
Среднее значение <i>Mean</i>	1,644	1,020	1,683	1,023	1,708	1,158	1,057	0,520
Дисперсия <i>Variance</i>	0,0041	0,0096	0,0048	0,0051	0,0017	0,0058	0,0004	0,0004
Критерий Фишера (F) <i>Fisher's F-test</i>	2,3440		1,0762		3,5302		1,0989	
Критическое значение ($F_{кр}$) (0,95; 2; 2) <i>Critical F-value (F_{crit}) (0.95; 2; 2)</i>	19,0000		19,0000		19,0000		19,0000	
Сравнение с $F_{кр}$ <i>Comparison with F_{crit}</i>	$F < F_{кр}$		$F < F_{кр}$		$F < F_{кр}$		$F < F_{кр}$	
Вывод <i>Conclusion</i>	Различие дисперсий статистически незначимо <i>The difference in variances is statistically insignificant</i>							
Стандартное отклонение <i>Standard deviation</i>	0,0640	0,0979	0,0690	0,0716	0,0406	0,0764	0,0191	0,0200
Стандартное отклонение средневзвешенное <i>Pooled standard deviation</i>	0,0827		0,0703		0,0612		0,0195	
Критерий Стьюдента (t) <i>Student's t-test</i>	9,2391		11,4847		11,0041		33,6502	
Критическое значение ($t_{кр}$) (0,95; 2) <i>Critical t-value (t_{crit}) (0.95; 2)</i>	4,3027		4,3027		4,3027		4,3027	
Сравнение с $t_{кр}$ <i>Comparison with t_{crit}</i>	$t > t_{кр}$		$t > t_{кр}$		$t > t_{кр}$		$t > t_{кр}$	
Вывод <i>Conclusion</i>	Средние значения не равны <i>The means are statistically dissimilar</i>							

Стьюдента для каждого определения с доверительной вероятностью 0,95 и 0,99 для двустороннего интервала [3]. Результаты расчета граничных значений ДИ представлены в *таблице 5*.

Анализ вычисленной неопределенности измерений при определении содержания воды в образцах разными методами показал, что границы ДИ не пересекаются как при уровне доверительной вероятности 0,95, так и при уровне доверительной вероятности 0,99, что необходимо учитывать при выборе оптимального метода определения содержания воды.

Очевидно, при любом уровне доверительной вероятности неопределенность измерения содержания воды полумикрометодом меньше неопределенности, полученной при микроопределении

того же показателя, что необходимо учитывать в случае получения результата, близкого к границе спецификации.

Однако оценка неопределенности измерений на основе определения граничных значений ДИ не учитывает возможного смещения результата, например из-за влияния пробоподготовки или особенностей оборудования. При оценке содержания воды полумикрометодом из точной навески смещение результата в сторону завышения может возникнуть из-за возможного поглощения воды лиофилизатом из окружающей среды при взвешивании препарата. При микроопределении воды смещение возникает, если продукты катодной реакции восстановления оказываются способными окисляться на аноде, что также может привести к завышенным

Таблица 5. Расчет доверительных интервалов (ДИ) при доверительной вероятности $p=0,95$ и $p=0,99$, полученных при определении воды методами волюметрического и кулонометрического титрования по К. Фишеру

Table 5. Calculation of confidence intervals (CI) (at confidence levels of 0.95 and 0.99) obtained during the determination of water by Karl Fischer titration/semi-micro determination (volumetric titration) and micro determination (coulometric titration)

Определяемый показатель Test parameter	Результаты определения воды, % Results of water determination, %							
	Образец 1 Sample 1		Образец 2 Sample 2		Образец 3 Sample 3		Образец 4 Sample 4	
	волюметрия Volumetric titration	кулонометрия Coulometric titration	волюметрия Volumetric titration	кулонометрия Coulometric titration	волюметрия Volumetric titration	кулонометрия Coulometric titration	волюметрия Volumetric titration	кулонометрия Coulometric titration
Критическое значение $t_{\alpha/2}(0,95; 2,0)$ Critical t-value ($t_{crit}(0,95; 2,0)$)	4,3027							
Границы ДИ ($p=0,95$) +/- CI limits ($p=0,95$) +/-	0,159	0,243	0,171	0,178	0,101	0,190	0,047	0,050
Нижняя граница Lower limit	1,485	0,776	1,511	0,845	1,607	0,968	1,010	0,470
Верхняя граница Upper limit	1,803	1,263	1,854	1,201	1,809	1,348	1,104	0,570
Критическое значение $t_{\alpha/2}(0,99; 2,0)$ Critical t-value ($t_{crit}(0,99; 2,0)$)	5,8409							
Границы ДИ ($p=0,99$) +/- CI limits ($p=0,99$) +/-	0,216	0,330	0,233	0,241	0,137	0,258	0,064	0,067
Нижняя граница Lower limit	1,428	0,689	1,450	0,782	1,571	0,900	0,993	0,453
Верхняя граница Upper limit	1,859	1,350	1,915	1,265	1,845	1,416	1,121	0,587

результатам анализа. Данный эффект может быть минимизирован с помощью диафрагмы, разделяющей катодное и анодное отделение¹⁰. Для учета перечисленных факторов в суммарной неопределенности результата необходимо провести дополнительные исследования.

В связи с недостаточностью экспериментальных данных проведенное исследование не позволяет дать исчерпывающие рекомендации по выбору способа определения воды в лекарственных средствах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ остаточного содержания воды в лиофилизате для приготовления раствора для инфузий «Микафунгин» методами определения потери в массе при высушивании, титрования по К. Фишеру полумикрометодом (волюметрическое титрование) и микроопре-

делением (кулонометрическое титрование). Метрологическая оценка позволила выявить существенное различие результатов, полученных разными методами, что не позволяет рекомендовать их в качестве альтернативных.

Показано, что неопределенность измерений, основанная на вычислении граничных значений доверительного интервала, при определении воды полумикрометодом по К. Фишеру меньше неопределенности, полученной при микроопределении данного показателя.

При выборе способа определения содержания воды в лекарственной форме «Леофилизаты» разработчики должны учитывать технологию производства лекарственного препарата, физическое состояние действующего вещества и вспомогательных веществ при их наличии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фадейкина ОВ, Воропаев АА, Давыдов ДС, Волкова РА. Оценка неопределенности результатов измерений при определении потери в массе при высушивании биологических лекарственных препаратов. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3-1):452-62. Fadeikina OV, Voropaev AA, Davydov DS, Volkova RA. Estimation of measurement uncertainty for the determination of loss on drying of biologicals. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3-1):452-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-452-462>
2. Абдуллина СГ, Лира ОА, Петрова ИК. Кулонометрическое определение воды в лекарственных препаратах. *Фармация*. 2011;(5):15-6. Abdullina SG, Lira OA, Petrova IK. Coulometric determination of water in medications. *Pharmacy*. 2011;(5):15-6 (In Russ.). EDN: [OCORBT](#)
3. Турундаева АА, Олефир ЮВ, Лутцева АИ, Громова НН, Мамашина ЕА. Метрологические аспекты экспертной оценки качества лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского назначения*. 2017;7(4):228-32. Turundaeva AA, Olefir YuV, Luttseva AI, Gromova NN, Mamashina EA. Metrological aspects of expert evaluation of medicinal products' quality. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):228-32 (In Russ.). EDN: [ZWDDTR](#)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Турундаева – концепция работы, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, формулировка выводов; Е.А. Мамашина – анализ нормативной документации, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; С.И. Кулешова – идея и концепция работы, участие в формулировании выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; С.Е. Григорьева – проведение эксперимента; А.А. Рыжова – проведение эксперимента.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anna A. Turundaeva conceptualised the study, performed statistical data processing, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. Ermonia A. Mamashina analysed manufacturer specification files and approved the final version of the manuscript for publication. Svetlana I. Kuleshova elaborated the study idea and concept, participated in the formulation of the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. Svetlana E. Grigorieva conducted experiments. Anastasia A. Ryzhova conducted experiments.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Турундаева Анна Алексеевна / Anna A. Turundaeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-4710>

Мамашина Ермония Арутюновна, канд. фарм. наук / Ermonia A. Mamashina, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2414-014X>

Кулешова Светлана Ивановна, канд. биол. наук / Svetlana I. Kuleshova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9103-9239>

Григорьева Светлана Евгеньевна / Svetlana E. Grigorieva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8676-7893>

Рыжова Анастасия / Anastasia A. Ryzhova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1306-5259>

Поступила 09.07.2024

После доработки 12.08.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 9 July 2024

Revised 12 August 2024

Accepted 21 August 2024

¹⁰ ОФС.1.2.3.0002 Определение воды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.



О.В. Гунар 
Н.Г. Сахно 
О.С. Тынчерова 

Сравнение условий выделения микроорганизмов-контаминантов при микробиологическом мониторинге

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

✉ Гунар Ольга Викторовна; gunar@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Программы микробиологического мониторинга состояния помещений для фармацевтического производства, включенные в нормативные документы разного уровня, различаются. В частности, это касается условий проведения эксперимента: используемых питательных сред, температуры и времени инкубации. Для унификации процедур контроля качества необходимо разработать единую стратегию обработки проб микробиологического анализа.

ЦЕЛЬ. Определение оптимальных условий инкубации посевов при микробиологическом мониторинге «чистых» помещений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено сравнение условий культивирования тест-штаммов *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Aspergillus fumigatus* ВКПМ F-62, *Aspergillus terreus* ВКПМ F-1269, *Penicillium chrysogenum* ВКПМ F-3, а также изолятов из окружающей среды *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria rosea*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus* spp., *Sphingomonas paucimobilis*. Питательные среды: триптиказо-соевый агар (TSA), агар Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом (SDCA), агар Ризонера (R2A). Режимы инкубации: 2 сут при 30–35 °С, затем 3 сут при 20–25 °С; 3 сут при 20–25 °С, затем 2 сут при 30–35 °С; 48–72 ч при 30–35 °С (культивирование аэробных бактерий); 5–7 сут при 20–25 °С (культивирование дрожжевых и плесневых грибов).

РЕЗУЛЬТАТЫ. При культивации бактерий в средах TSA и R2A статистически значимых различий результатов, полученных при разных температурных условиях, выявлено не было. Коэффициент прорастания изолятов из окружающей среды был существенно ниже (на 19–37%) в случае их выращивания на TSA при двухтемпературной схеме инкубации (первоначальное выдерживание посевов при более низкой температуре). Выявлены группы микроорганизмов (бактерии с угнетенными физиологическими функциями и замедленным ростом, а также плесневые грибы), требующие при микробиологическом мониторинге подбора условий культивирования.

ВЫВОДЫ. Установлена необходимость стандартизации выполнения микробиологического анализа при мониторинге и его регламентация в установленном порядке в виде общей фармакопейной статьи. Показана возможность использования при микробиологическом мониторинге в качестве питательной среды как триптиказо-соевого агара, так и агара Ризонера. Применение двухтемпературной схемы инкубации с использованием одной неселективной питательной среды требует валидации в каждом конкретном случае. При культивировании тест-штаммов последовательность изменения температуры не оказывает влияния на коэффициент их прорастания, однако в случае бактерий, выделенных из окружающей среды, предпочтительным следует считать режим инкубации с более высокой температурой (30–35 °С) на начальном этапе инкубации.

Ключевые слова: микробиологический мониторинг; инкубация; двухтемпературная схема инкубации; температурный режим; чистые помещения; питательная среда; триптиказо-соевый агар; агар Ризонера; плесневые грибы

Для цитирования: Гунар О.В., Сахно Н.Г., Тынчерова О.С. Сравнение условий выделения микроорганизмов-контаминантов при микробиологическом мониторинге. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(4):483–492. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-483-492>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 05600026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga V. Gunar ✉ 
Nadezhda G. Sakhno 
Olga S. Tyncherova 

Comparison of Incubation Conditions for Microbial Contaminant Isolation in Microbiological Environmental Monitoring

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

✉ Olga V. Gunar; gunar@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Microbiological environmental monitoring programmes for clean rooms for pharmaceutical production vary depending on the regulatory document. This is particularly evident in the experimental conditions, including the culture media used for sampling, as well as the temperature and time of incubation. To harmonise quality control procedures, it is necessary to develop a unified strategy for processing microbiological samples.

AIM. This study aimed to investigate the optimal conditions for sample incubation during microbiological monitoring of clean rooms.

MATERIALS AND METHODS. The study compared several culture conditions for indicator microorganisms, including *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Aspergillus fumigatus* F-62, *Aspergillus terreus* F-1269, and *Penicillium chrysogenum* F-3 (the latter three strains were obtained from the Russian National Collection of Industrial Microorganisms), as well as for environmental isolates, including *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria rosea*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus* spp., and *Sphingomonas paucimobilis*. The culture media used were trypticase soy agar (TSA), Sabouraud's dextrose chloramphenicol agar (SDCA), and Reasoner's 2A agar (R2A). The incubation regimes used were as follows: 2 days at 30–35 °C and then 3 days at 20–25 °C; 3 days at 20–25 °C and then 2 days at 30–35 °C; 48–72 hours at 30–35 °C (for aerobic bacteria); 5–7 days at 20–25 °C (for yeasts and moulds).

RESULTS. The comparison showed no statistically significant differences between the results obtained with TSA and R2A under different temperature conditions. The germination rates of environmental isolates grown on TSA were significantly lower (by 19–37%) in the two-tiered incubation scheme that started at a lower temperature. The study identified groups of microorganisms requiring special culture conditions for microbiological environmental monitoring (bacteria with suppressed physiological functions and moulds).

CONCLUSIONS. The study confirmed the need to standardise microbiological testing used in environmental monitoring and to provide for its proper regulation by drafting a general monograph on the matter. The authors demonstrated the applicability of both TSA and R2A as culture media for microbiological environmental monitoring. Currently, the use of a two-tiered incubation scheme with one non-selective culture medium requires validation on a case-by-case basis. Although the sequence of temperature levels did not affect the germination rates of microorganisms significantly, the incubation regime starting at a higher temperature (30–35 °C) was determined as preferable for bacterial environmental isolates.

Keywords: microbiological monitoring; incubation; two-tiered incubation scheme; temperature regime; clean rooms; culture media; trypticase soy agar; Reasoner's 2A agar; moulds

For citation: Gunar O.V., Sakhno N.G., Tyncherova O.S. Comparison of incubation conditions for microbial contaminant isolation in microbiological environmental monitoring. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(4):483–492. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-4-483-492>

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. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Микробная контаминация лекарственных средств (ЛС), снижающая их эффективность и безопасность применения, может возникнуть на любой стадии производственного процесса. Ключевым инструментом обнаружения и снижения потенциальных производственных рисков контаминации является микробиологический мониторинг, представляющий собой комплекс мероприятий, направленных на обеспечение контроля состояния критически важных параметров окружающей среды и систем фармацевтического предприятия (персонала, воздуха, поверхностей, систем подготовки сжатого воздуха и воды и др.). Необходимость разработки единой научно обоснованной программы микробиологического мониторинга подчеркивается в нескольких отраслевых руководствах¹, однако имеющиеся в различных национальных и международных нормативных документах практические рекомендации по процедуре проведения исследований различаются. Единая стратегия обработки проб, исследуемых в рамках микробиологического мониторинга, в настоящее время отсутствует.

Наиболее значимыми источниками микробного загрязнения являются персонал, рабочие поверхности, воздух, вода [1–4]. Для каждого из них можно определить характерный видовой состав микрофлоры. Так, более 50% всех изолятов представляют собой аборигенные для человека виды грамположительных кокков (например, *Micrococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Kocuria* spp.) [1]. Источником грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas* spp., *Burkholderia cepacia*,

Ralstonia pickettii и др., как правило, является вода [5]. *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., дрожжевые грибы *Saccharomyces* spp., *Rhodotorula rubra*, а также плесневые грибы *Aspergillus* spp. и *Penicillium* spp. наиболее часто обнаруживаются в образцах воздуха и на поверхностях [4–6]. Очевидно, оптимальные условия жизнедеятельности каждого из этих микроорганизмов различаются, и учесть их при микробиологическом мониторинге довольно сложно.

Цель работы – определение оптимальных условий инкубации посевов при микробиологическом мониторинге «чистых» помещений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При планировании эксперимента было проведено изучение отечественной и зарубежной нормативной документации, регламентирующей асептические процессы в фармацевтическом производстве², а также процедуру микробиологического мониторинга производственных «чистых» помещений³.

В работе использовали тест-штаммы бактерий, дрожжевых и плесневых грибов, депонированные в официальных коллекциях: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Aspergillus fumigatus* ВКПМ F-62, *Aspergillus terreus* ВКПМ F-1269, *Penicillium chrysogenum* ВКПМ F-3. Помимо этого использовали бактерии, выделенные из окружающей среды и идентифицированные с помощью анализатора бактериологического Vitek2Compact30 (Biomérieux): *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria rosea*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus* spp., *Sphingomonas paucimobilis*.

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 № 6 «О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве».

МУК 4.2.734-99. 4. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания.

² Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 № 6 «О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве»

³ МУК 4.2.734-99. 4. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания.

Все работы производили в контролируемых условиях шкафа ламинарного Purifier Logic A2 (Labconco corp.).

Культуры, выращенные на скошенной агаризованной среде в течение 24 ч, смывали с помощью стерильного раствора натрия хлорида 0,9%, стандартизовали с использованием оптического стандарта мутности ВОЗ 10 ЕД и доводили до требуемой концентрации методом серийных разведений. Посев производили поверхностным чашечным агаровым методом на готовые к применению питательные среды: триптиказо-соевый агар (TSA) (Biomérieux, кат. № 41466), агар Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом (SDCA) (Biomérieux, кат. № 42620), а также агар Ризонера (R2A), приготовленный в лаборатории из сухой питательной среды (Liofilchem S.r.l, кат. № 610129) в трехкратной повторности.

Инкубацию посевов проводили в инкубаторах BD-240 и KB-115 (Binder) в следующих условиях:

- режим «33→23 °С» – 2 сут при 30–35 °С, затем 3 сут при 20–25 °С;
- режим «23→33 °С» – 3 сут при 20–25 °С, затем 2 сут при 30–35 °С;
- режим «33 °С» – 48–72 ч при 30–35 °С (культивирование аэробных бактерий);
- режим «23 °С» 5–7 сут при 20–25 °С (культивирование дрожжевых и плесневых грибов).

Для получения статистически значимых результатов эксперименты выполняли многократно ($n \geq 6$) в условиях внутрилабораторной прецизионности: при сравнении питательных сред TSA и R2A для каждого температурного режима было выполнено 8 определений; коэффициент прорастания микроорганизмов (K_{np} , %) на триптиказо-соевом агаре при разных режимах инкубирования рассчитывали по результатам 8 определений; изучение динамики роста бактерий *K. rosea* выполняли в ходе 6 определений; выявление оптимальных условий культивирования плесневых грибов проводили с использованием массива данных нескольких определений, содержащих не менее 35 единичных значений для каждого режима инкубации.

Посевы просматривали ежедневно, по окончании срока инкубации выполняли подсчет колоний с помощью счетчика Scan 100 (Interscience).

Перед статистической обработкой результатов проводили оценку их нормальности с помощью теста Шапиро–Уилка ($\alpha=0,05$) и на основании полученных данных выбирали

инструмент для выполнения дисперсионного анализа ($P=95\%$): односторонний ANOVA или тест Краскела–Уоллиса. При обнаружении статистически значимых различий между группами проводили попарные сравнения с использованием апостериорных критериев Тьюки–Крамера или Данна соответственно.

Коэффициент прорастания K_{np} микроорганизмов рассчитывали по формуле (1).

$$K_{np} = \frac{N_i}{N_0}, \quad (1)$$

где N_i – количество колоний, выросших при двухтемпературной схеме инкубации, N_0 – количество колоний, выросших в условиях инкубации при постоянной температуре, выбранной с учетом вида микроорганизма.

Удельную скорость роста штамма (μ , ч⁻¹) определяли по формуле (2), время удвоения концентрации микробных клеток (T_d , ч) – по формуле (3).

$$\mu = 2,3 \cdot \frac{\lg X / \lg X_0}{t}, \quad (2)$$

$$T_d = \frac{\ln 2}{\mu}, \quad (3)$$

где X_0 и X – начальная и конечная концентрации клеток (КОЕ/см³); t – время культивирования микроорганизмов (ч).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение нормативной документации. Представленные в нормативных документах требования, регламентирующие условия проведения микробиологического мониторинга, в том числе питательные среды, температуру и длительность инкубации посевов, существенно различаются (табл. 1).

Влияние питательной среды и температуры инкубирования на выделение бактерий. Как показывают некоторые исследования, наиболее эффективной питательной средой для выделения широкого спектра бактерий и грибов из окружающей среды фармацевтического производства является триптиказо-соевый агар (TSA) [7–9]. В отдельных работах подчеркивается возможность применения агара Ризонера (R2A) для оценки загрязнения воздуха [10, 11]. Данная питательная среда была создана для стимулирования роста медленно растущих гетеротрофных бактерий и нашла широкое применение при анализе воды [12–14].

В настоящей работе выполнено экспериментальное сравнение питательных сред TSA

Таблица 1. Питательные среды и режимы инкубации посевов образцов микробиологического мониторинга

Table 1. Culture media and incubation regimes for microbiological monitoring samples

Нормативный документ <i>Regulatory document</i>	Питательные среды* <i>Culture media*</i>	Условия инкубации <i>Incubation conditions</i>
Рекомендация Коллегии ЕЭК от 01.03.2021 № 6 ^а <i>Recommendation No. 6 of the EEC Board dated 03/01/2021</i>	Неселективные фармакопейные или эквивалентные им готовые питательные среды <i>Non-selective pharmacopoeial or equivalent ready-to-use culture media</i>	30–35 °С, 48–72 ч (выделение аэробных бактерий)**; 20–25 °С, 5–7 сут (выделение дрожжевых и плесневых грибов) <i>30–35 °C, 48–72 h (isolation of aerobic bacteria)**;</i> <i>20–25 °C, 5–7 days (isolation of yeasts and moulds)</i>
ГОСТ ИСО 14698-1-2005 ^б <i>GOST ISO 14698-1-2005</i>	Неселективные питательные среды <i>Non-selective culture media</i>	2–5 сут (выделение бактерий); 5–7 сут (выделение грибов) <i>2–5 days (isolation of bacteria);</i> <i>5–7 days (isolation of yeasts and moulds)</i>
МУК 4.2.734-99 ^с <i>MUK 4.2.734-99</i>	Среда № 1 (выделение бактерий); среда № 2 (агар Сабуро) – выделение грибов <i>Culture medium 1 (isolation of bacteria);</i> <i>Culture medium 2 (Sabouraud’s agar) (isolation of fungi)</i>	30–35 °С, 48 ч 20–25 °С, 72 ч <i>30–35 °C, 48 h</i> <i>20–25 °C, 72 h</i>
USP <1116> ^д	Соево-казеиновая питательная среда; агар Сабуро, модифицированный агар Сабуро или агар, ингибирующий рост плесневых грибов; селективная питательная среда <i>Soybean–casein digest medium (SCDM);</i> <i>Sabouraud’s agar, modified Sabouraud’s agar, or inhibitory mould agar;</i> <i>selective media</i>	20–35 °С, не менее 72 ч (аэробные и/или анаэробные условия)***; двухтемпературная схема инкубации, сначала при более высокой температуре; требования технической документации селективной питательной среды <i>20–35 °C, ≥72 h (aerobic and/or anoxic conditions)***;</i> <i>two-tiered incubation scheme, starting at a higher temperature;</i> <i>technical requirements for selective culture media</i>
PDA Technical report No. 13 ^е	Соево-казеиновая питательная среда или триптиказо-соевый агар; агар Сабуро или модифицированный агар Сабуро; триптиказо-соевый бульон (для тампонных проб при мониторинге в помещениях класса А) <i>Soybean–casein digest medium (SCDM) or trypticase soy agar (TSA)</i> <i>Sabouraud’s agar or modified Sabouraud’s agar;</i> <i>Tryptic soy broth (for swabs performed in Grade A clean rooms)</i>	30–35 °С, 48–72 ч (аэробные и/или анаэробные условия)***; 20–25 °С, 5–7 сут*** 1) двухтемпературная схема инкубации, сначала при низкой температуре; 2) несколько схем инкубации <i>30–35 °C, 48–72 h (aerobic and/or anoxic conditions)***;</i> <i>20–25 °C, 5–7 days***</i> <i>1) two-tiered incubation scheme, starting at a lower temperature;</i> <i>2) multiple incubation schemes</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

^а Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 № 6 «О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве».
Recommendation No. 6 of the Board of the Eurasian Economic Commission (EEC) dated 03/01/2021 On the Guidelines for aseptic processes in pharmaceutical production.

^б ГОСТ ИСО 14698-1-2005 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Контроль биозагрязнений. Часть 1. Общие принципы и методы.
Russian State Standard GOST ISO 14698-1-2005 Clean rooms and associated controlled environments. Biocontamination control. Part 1. General principles and methods.

^с МУК 4.2.734-99. 4. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания.
Russian Methodological Guidelines MUK 4.2.734-99 Control methods. Microbiological environmental monitoring. Methodological guidelines.

^д USP <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.

^е PDA Technical Report No. 13 Revised 2022 (TR 13) Fundamentals of an Environmental Monitoring Program.

Примечание. * – могут содержать нейтрализаторы; ** – срок инкубации может быть обоснованно сокращен или увеличен; *** – срок инкубации может быть увеличен для выделения медленно растущих видов.

Note. * may contain neutralisers; ** may be reasonably shortened or extended; *** may be extended to isolate slow-growing species.

и R2A для выделения микроорганизмов (тест-штаммов бактерий, дрожжевых и плесневых грибов, а также изолятов из окружающей среды), в ходе которого не было выявлено статистически значимых различий полученных

результатов (рассчитанное значение критерия Фишера $F_c=1,28$ не превышало табличное $F_c(0,05;52;52)=1,59$). Однако объективная оценка влияния состава питательной среды невозможна без учета температурных условий инкубации.

В настоящее время в практику фармацевтических микробиологов вводится использование двух-температурной схемы инкубации [15], несмотря на то что при низкой температуре, поддерживаемой на первом этапе инкубации, может подавляться рост грамположительных кокков⁴. Следует отметить, что в настоящем исследовании подавления роста бактерий не наблюдалось (табл. 2).

Проведенное сравнение показало отсутствие статистически значимых различий между выборочными средними значениями всех групп

полученных результатов (рассчитанное значение критерия Фишера ($F_c=0,19$) меньше табличного $F_c=2,44$) (табл. 2). Ни температурный режим инкубации, ни используемая питательная среда не оказывали влияние на выделение (рост) изучаемых в настоящей работе бактерий. Сравнение количества бактерий, выросших на TSA при разных режимах инкубации, выявило, что коэффициент прорастания бактерий, выделенных из окружающей среды, существенно различался (на 19–37%) в зависимости от температурных условий (табл. 3). В качестве критерия

Таблица 2. Результаты инкубирования бактериальных культур в различных условиях

Table 2. Effects of different incubation conditions on bacterial cultures

Параметр <i>Parameter</i>	Условия культивирования <i>Culture conditions</i>					
	Триптиказо-соевый агар (TSA) <i>Trypticase soy agar</i>			Агар Ризонера (R2A) <i>Reasoner's 2A agar</i>		
	33 °C	33→23 °C	23→33 °C	33 °C	33→23 °C	23→33 °C
Нормальность <i>Normality</i>	0,65	0,58	0,98	0,13	0,06	0,67
Среднее (n=8), КОЕ <i>Mean (n=8), CFU</i>	38,63	35,50	33,63	36,13	32,00	37,50
Стандартное отклонение (S) <i>Standard deviation (S)</i>	10,08	15,03	9,71	15,55	26,75	10,99

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. В эксперименте использовали тест-штаммы *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; изоляты *Bacillus* spp., *Sphingomonas paucimobilis*; n – размер выборки

Note. The experiment used *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, and *Pseudomonas aeruginosa* test strains and *Bacillus* spp. and *Sphingomonas paucimobilis* environmental isolates. n, sample size

Таблица 3. Коэффициент прорастания микроорганизмов на триптиказо-соевом агаре при разных режимах инкубирования (размер выборки, n=6)

Table 3. Germination rates of microorganisms on trypticase soy agar under different incubation regimes (sample size, n=6)

Микроорганизм <i>Microorganism</i>	Коэффициент прорастания микроорганизмов <i>Microorganism germination rate</i> $K_{пр}, \%$	
	Режим инкубации посевов <i>Culture incubation regime</i>	
	33→23 °C	23→33 °C
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	106	106
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	96	92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	97	93
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	98	161
<i>Kocuria rosea</i>	42	5
<i>Micrococcus luteus</i>	102	75
<i>Bacillus</i> spp.	111	86
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	132	113

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

⁴ USP <1116> Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments.

приемлемости при интерпретации полученных данных (табл. 3) использовали значение «не менее 70%»⁵. Обнаружено, что лишь в случае бактерий *K. rosea* установленное требование не выполнялось.

Динамика роста бактерий *K. rosea*, выделенных из окружающей лабораторной среды.

Микроорганизмы, присутствующие в окружающей среде фармацевтического производства, находятся под воздействием различных физических, химических или биологических факторов. Влияние стрессовых условий приводит к запуску адаптационных механизмов и вызывает краткосрочные или долгосрочные изменения физиологии микробных клеток [16–19]. Одним из примеров служит более продолжительная лаг-фаза у выделенных микроорганизмов по сравнению с музейными штаммами [20]. Как следствие, для роста производственных изолятов требуется немного более длительный период культивирования (на 2–4 сут) [20].

Температура является важным фактором регулирования роста микроорганизмов, поскольку она напрямую влияет на различные клеточные компоненты и метаболические процессы. Некоторые внутриклеточные биомолекулы, такие как ДНК, РНК, липиды и белки, могут служить бактериям в качестве термосенсоров, позволяющих детектировать изменение температуры окружающей среды [23–25]. Патогенные микроорганизмы (например, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Salmonella* spp. и др.) используют такие механизмы восприятия температуры для запуска экспрессии генов вирулентности, контроля подвижности и развития биопленок [24–26]. Среди механизмов адаптации выделяют индукцию белков теплового (холодового) шока, которая, в свою очередь, приводит к модификациям клеточной мембраны, изменению ферментативной активности и транспорта

питательных веществ, а также к снижению скорости роста [8, 17–20].

В настоящей работе был использован выделенный из окружающей лабораторной среды штамм *K. rosea*, характеризующийся замедленным ростом.

Микроорганизмы *K. rosea* способны расти при 10–45 °С, оптимальным температурным диапазоном является 20–30 °С [21, 22]. В этих условиях наблюдается максимальная удельная скорость роста, а также выработка молекулярных факторов устойчивости к неблагоприятным условиям окружающей среды [22]. Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что наиболее подходящими условиями культивирования микроорганизмов с угнетенными физиологическими функциями и замедленным ростом, к которым можно отнести изучаемый изолят *K. rosea*, является инкубация на питательной среде TSA при одной температуре 30–35 °С не менее 5 сут, что подтверждается динамикой роста (табл. 4, рис. 1).

Определение оптимальных условий роста плесневых грибов.

Одним из показателей качества воздуха производственной (лабораторной) среды является содержание плесневых грибов в пробах микробиологического мониторинга [27–29]. Для выделения грибов, как правило, используют рекомендованные рядом нормативных документов специальные микологические среды, такие как агар с экстрактом солода и агар Сабуро (с добавлением антибиотиков или без них) (табл. 1). Для большинства грибов-изолятов окружающей среды «чистых» помещений (например, *Alternaria* spp., *Cladosporium* spp., *Trichophyton* spp., *Penicillium* spp.), а также некоторых комменсалов кожи человека (*Malassezia* spp.) температурный оптимум роста (T_{opt}) находится в диапазоне 20–25 °С [15]. Другие виды, например

Таблица 4. Кинетика роста *Kocuria rosea* на триптиказо-соевом агаре при разных режимах инкубации

Table 4. Time course of *Kocuria rosea* growth on trypticase soy agar under different incubation regimes

Параметр Parameter	Условия инкубации Incubation conditions		
	33 °С	33→23 °С	23→33 °С
Удельная скорость роста (μ , ч ⁻¹) Specific growth rate (μ , h ⁻¹)	0,058	0,056	0,049
Время удвоения концентрации (T_d , ч) Concentration doubling time (T_d , h)	11,95	12,38	14,15

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

⁵ ОФС.1.1.0021.18 Валидация микробиологических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

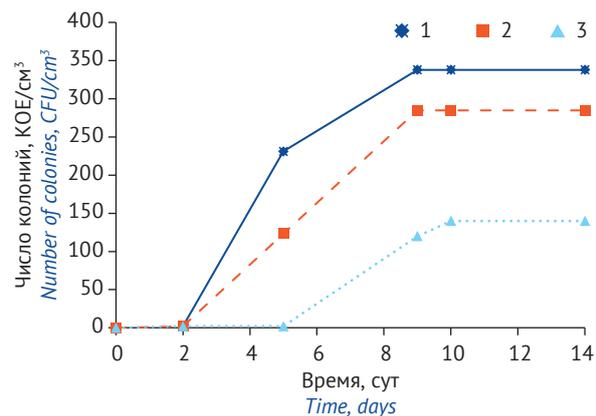


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Динамика роста *Kocuria rosea* при различных температурных режимах: 1 – постоянная температура 33 °С, 2 – уменьшение температуры 33→23 °С, 3 – увеличение температуры 23→33 °С

Fig. 1. Time course of *Kocuria rosea* growth under different incubation regimes: 1, constant temperature (33 °C); 2, decrease of temperature (33→23 °C); 3, increase of temperature (23→33 °C)

Aspergillus spp., демонстрируют лучшие показатели роста при 30 °С и выше [29].

По данным I. Symonds et al. [7] оптимальной температурой роста мезофильных неспорообразующих бактерий является 30–35 °С, тогда как наилучшее восстановление дрожжевых и плесневых грибов и спорообразующих бактерий происходит при 20–25 °С. Использование двухтемпературной инкубации (при 20–25 °С в течение 3 сут с последующей инкубацией при 30–35 °С в течение 2 сут) приводило к снижению количества выделяемых бактерий и грибов. Эти результаты согласуются с данными, полученными O. Gordon et al. [9], которые показали, что восстановление микроорганизмов

при однотемпературных режимах инкубации происходит гораздо лучше, чем при двухтемпературной инкубации с первоначальной температурой 20–25 °С. Помимо этого, авторами было продемонстрировано, что восстановление грибов и дрожжей происходит более эффективно при температуре 20–25 °С.

Экспериментальное сравнение различных условий инкубации (табл. 5) выявило статистически значимое различие результатов количественного определения плесневых грибов: рассчитанное значение критерия Краскела–Уоллиса $H_c=14,24$ превышает его табличное значение $H_t=9,49$; $p=0,007$. Апостериорное попарное сравнение, выполненное с помощью критерия Данна (скорректированное с помощью поправки Бонферрони значение $\alpha=0,005$), показало, что средние ранги существенно отличаются в группах 1 и 3, а также в группах 3 и 5. Это свидетельствует о том, что инкубация в условиях однотемпературного режима при температуре 33 °С на питательной среде TSA не позволяет объективно оценить количественное содержание плесневых грибов. При этом наибольшее медианное количество колоний наблюдалось при использовании агара Сабуро.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа нормативно-правовой документации, устанавливающей для микробиологического мониторинга различные температурные режимы инкубации посевов на различных питательных средах, установлена необходимость стандартизации рассматриваемого процесса и его регламентация в установленном порядке в виде общей фармакопейной статьи.

Таблица 5. Сравнение условий инкубации посевов плесневых грибов

Table 5. Comparison of incubation conditions for mould cultures

Параметр Parameter	Условия культивирования Culture conditions				
	Триптиказо-соевый агар Trypticase soy agar				Агар Сабуро Sabouraud's agar
	1	2	3	4	5
	33→23 °С	23→33 °С	33 °С	23 °С	23 °С
Медиана, КОЕ Median, CFU	36	32	26	30	37
Размер выборки (n) Sample size (n)	38	39	35	35	41
Средний ранг Mean rank score	104,14	85,35	60,57	89,96	102,93

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

- Показана возможность использования при микробиологическом мониторинге в качестве питательной среды как триптиказо-соевого агара, так и агара Ризонера.
- Применение двухтемпературной схемы инкубации с использованием одной неселективной питательной среды (например, TSA или R2A) в настоящее время документально не закреплено и требует валидации в каждом конкретном

случае. В рамках выполненного исследования показано, что при культивировании тест-штаммов последовательность изменения температуры не оказывает влияния на коэффициент их прорастания (92–106%). Однако в случае бактерий, выделенных из окружающей среды, предпочтительным следует считать режим инкубации с более высокой температурой (30–35 °C) на начальном этапе инкубации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sandle T. A review of cleanroom microflora: types, trends, and patterns. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2011;65(4):392–403. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2011.00765>
- Jimenez L. *Microbial contamination control in the pharmaceutical industry.* Taylor & Francis; 2004. <https://doi.org/10.1201/9780203026267>
- Jimenez L. Analysis of FDA enforcement reports (2012–2019) to determine the microbial diversity in contaminated non-sterile and sterile drugs. *Am Pharm Rev.* 2019;21:48–73.
- Griffith C. Surface sampling and the detection of contamination. In: *Handbook of Hygiene Control in the Food Industry.* 2016. P. 673–96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100155-4.00044-3>
- Jimenez L. Microbial diversity in pharmaceutical product recalls and environments. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2007;61(5):383–99. PMID: 18047177
- Obuekwe CO, Obuekwe IF, Rafiq M. Surface microbial contamination in some commonly available tablet dosage forms. *Med Princ Pract.* 2001;9(4):290–9. <https://doi.org/10.1159/000054256>
- Symonds I, Martin D, Davies M. Facility-based case study: a comparison of the recovery of naturally occurring species of bacteria and fungi on semi-solid media when incubated under standard and dual temperature conditions and its impact on microbial environmental monitoring approach. *Eur J Parenter Pharm Sci.* 2016;21(1):7–15.
- Weissfeld AS, Joseph RA, Le TV, Trevino EA, Schaeffer MF, Vance PH. Optimal media for use in air sampling to detect cultivable bacteria and fungi in the pharmacy. *J Clin Microbiol.* 2013;51(10):3172–5. <https://doi.org/10.1128/JCM.00944-13>
- Gordon O, Berchtold M, Staerk A, Roesti D. Comparison of different incubation conditions for microbiological environmental monitoring. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2014;68(5):394–406. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2014.00994>
- Dziurzynski M, Ciuchcinski K, Dyda M, Szych A, Drabik P, Laudy A, et al. Assessment of bacterial contamination of air at the Museum of King John III's Palace at Wilanow (Warsaw, Poland): selection of an optimal growth medium for analyzing airborne bacteria diversity. *Appl Sci.* 2020;10(20):7128. <https://doi.org/10.3390/app10207128>
- Hyvärinen AM., Martikainen PJ, Nevalainen AI. Suitability of poor medium in counting total viable airborne bacteria. *Grana.* 1991;30(2):414–17. <https://doi.org/10.1080/00173139109432000>
- Cao X, Xiong H, Fan Y, Xiong L. Comparing the effects of two culture methods to determine the total heterotrophic bacterial colony count in hospital purified water. *J Epidemiol Glob Health.* 2024;14(1):184–92. <https://doi.org/10.1007/s44197-023-00186-1>
- Bugno A, Almodóvar AAB, Pereira TC. Enumeration of heterotrophic bacteria in water for dialysis: Comparison of the efficiency of Reasoner's 2 agar and plate count agar. *Braz J Microbiol.* 2010;41(1):15–8. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000100003>
- Čirić S, Olga P, Milenković D. Low-nutrient R2A medium in monitoring microbiological quality of drinking water. *Chem Ind Chem Eng Q.* 2010;16(1):39–45. <https://doi.org/10.2298/CICEQ090603004C>
- Sandle T. Examination of the order of incubation for the recovery of bacteria and fungi from pharmaceutical-grade cleanrooms. *Int J Pharm Compd.* 2014;18(3):242–7. PMID: 25306772.
- Tan YS, Zhang RK, Liu ZH, Li BZ, Yuan YJ. Microbial adaptation to enhance stress tolerance. *Front Microbiol.* 2022;13:888746. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.888746>
- Schumann W. Function and regulation of temperature-inducible bacterial proteins on the cellular metabolism. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2000;67:1–33. https://doi.org/10.1007/3-540-47865-5_1
- Dasila H, Maithani D, Suyal DC, Debbarma P. Cold-adapted microorganisms: survival strategies and biotechnological significance. In: Goel R., Soni R., Suyal DC, Khan M, eds. *Survival strategies in cold-adapted microorganisms.* Singapore: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-16-2625-8_16
- Sagini JPN, Ligabue-Braun R. Fungal heat shock proteins: molecular phylogenetic insights into the host takeover. *Sci Nat.* 2024;111(2):16. <https://doi.org/10.1007/s00114-024-01903-x>
- Sandle T. Examination of the growth rates of environmental isolates compared with compendial strains. *EJPPS Eur J Parenter Pharm Sci.* 2022:272. <https://doi.org/10.37521/ejpps.27201>
- Nudelman BG, Ouellette T, Nguyen KQ, Schmaus WH, Chokshi RR. *Kocuria rosea* bacteremia in a sickle cell patient: a case report. *Cureus.* 14(9):e28870. <https://doi.org/10.7759/cureus.28870>
- Timkina E, Drábová L, Palyzová A, Řezanka T, Maťátková O, Kolouchová I. *Kocuria* strains from unique radon spring water from Jachymov spa. *Fermentation.* 2022;8(1):35. <https://doi.org/10.3390/fermentation8010035>
- Samtani H, Unni G, Khurana P. Microbial mechanisms of heat sensing. *Indian J Microbiol.* 2022;62(2):175–86. <https://doi.org/10.1007/s12088-022-01009-w>
- Almblad H, Randall TE, Liu F, Leblanc K, Groves RA, Kittichotirat W, et al. Bacterial cyclic diguanylate signaling networks sense temperature. *Nat Commun.* 2021;12(1):1986. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22176-2>

25. Moon S, Ham S, Jeong J, Ku H, Kim H, Lee C. Temperature matters: bacterial response to temperature change. *J Microbiol.* 2023;61(3):343–57. <https://doi.org/10.1007/s12275-023-00031-x>
26. Solar Venero EC, Galeano MB, Luqman A, Ricardi MM, Serral F, Fernandez Do Porto D, et al. Fever-like temperature impacts on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* interaction, physiology, and virulence both *in vitro* and *in vivo*. *BMC Biol.* 2024;22:27. <https://doi.org/10.1186/s12915-024-01830-3>
27. Masia MD, Dettori M, Deriu GM, Soddu S, Deriu M, Arghittu A, et al. Microbial monitoring as a tool for preventing infectious risk in the operating room: results of 10 years of activity. *Atmosphere.* 2021;12(1):19. <https://doi.org/10.3390/atmos12010019>
28. Tomazin R, Matos T. Mycological methods for routine air sampling and interpretation of results in operating theaters. *Diagnostics.* 2024;14(3):288. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030288>
29. Vijayakumar R, Sandle T, Manoharan C. A review of fungal contamination in pharmaceutical products and phenotypic identification of contaminants by conventional methods. *EJPPS Eur J Parenter Pharm Sci.* 2012;17(1):4–19.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.Г. Сахно* – подбор и анализ материалов литературы, выполнение эксперимента, написание текста рукописи; *О.С. Тынчерова* – выполнение эксперимента; *О.В. Гунар* – идея исследования, редактирование и критический пересмотр текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Nadezhda G. Sakhno* selected and analysed literature, performed the experiments, and drafted the manuscript. *Olga S. Tyncherova* performed the experiments. *Olga V. Gunar* conceived the idea of research, edited the manuscript, and critically reviewed it.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гунар Ольга Викторовна, д-р фарм. наук / **Olga V. Gunar**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

Сахно Надежда Геннадьевна, канд. фарм. наук / **Nadezhda G. Sakhno**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7423>

Тынчерова Ольга Сергеевна / **Olga S. Tyncherova**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7494-3403>

Поступила 17.06.2024

После доработки 17.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Received 17 June 2024

Revised 17 July 2024

Accepted 21 August 2024

Профильный Telegram-канал «ФГБУ НЦЭСМП аптечное изготовление»

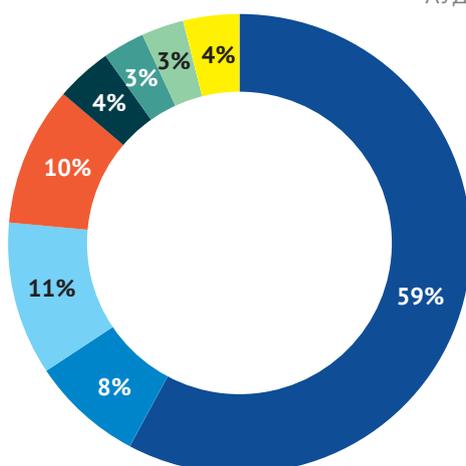
Приглашаем специалистов в области аптечного изготовления присоединиться к профильному Telegram-каналу, который был открыт в августе 2023 года. Канал осуществляет методическую поддержку аптечного изготовления лекарственных препаратов посредством:

- размещения информации об изменениях в профильном законодательстве;
- информирования о порядке, ходе разработки и утверждении фармакопейных статей, определяющих подходы и требования к аптечному изготовлению лекарственных препаратов;
- размещения методических рекомендаций по экстенпоральному изготовлению лекарственных препаратов;
- ознакомления с опубликованными в научных журналах статьями, освещающими вопросы развития производственных аптек;
- публикации ответов на поступившие вопросы;
- проведения тематических опросов.



Вопросы и предложения можно направлять на электронную почту ex_tempore@expmed.ru

АУДИТОРИЯ КАНАЛА > 700 человек



- | | |
|---|---------------------------------------|
| ● аптеки, изготавливающие лекарственные препараты | ● экспертные организации |
| ● научные и образовательные учреждения | ● производители лекарственных средств |
| ● фармацевтические ассоциации | ● регуляторные органы |
| ● дистрибьюторы | ● другие |

**Регуляторные исследования
и экспертиза лекарственных средств**

