

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ РЕЗЕРВЫ МОДЕРНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Г.Т. Глембоцкая, доктор фармацевтических наук, профессор, А.В. Бахарева*
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Введение. Несмотря на риск развития нежелательных реакций, многие страны сохранили за аптекой традиционные функции индивидуального подхода к лекарственному обеспечению населения экстремальными лекарственными формами. В РФ изменения в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) привели к резкому сокращению объемов аптечного изготовления за счет закрытия производственных отделов и производственных аптек, вследствие чего возможно разрушение системы аптечного изготовления ЛС и снижение доступности лекарственного обеспечения.

Цель исследования – ситуационный анализ состояния проблемы внутриаптечного изготовления парентеральных лекарственных форм и выявление резервов повышения качества изготовленных инъекционных и инфузионных лекарственных форм.

Материал и методы. Объектами исследования служили законодательная и отраслевая нормативно-правовые базы РФ в сфере обращения ЛС, рецептура производственных аптек при медицинских организациях. Использовались ретроспективный, ситуационный, графический методы анализа и контент-анализ.

Результаты. Сформирован перечень парентеральных (инъекционных и инфузионных) лекарственных форм, изготавливаемых в аптечных условиях. Структурированы наиболее распространенные нарушения лицензионных требований и условий в аптеках.

Заключение. Выявлены резервы модернизации процесса обеспечения качества изготовленных в аптечных условиях парентеральных лекарственных форм и определены приоритетные проблемы в исследуемой области.

Ключевые слова: аптечное изготовление парентеральных лекарственных форм, инъекционные лекарственные формы, качество лекарственных средств, нарушения лицензионных требований и условий в аптеках.

*E-mail: Alla92uvao@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации (РФ) вопрос лекарственного обеспечения населения решается и контролируется на государственном уровне. Указом Президента РФ от 1 мая 2009 г. № 537 принята «Стратегия национальной безопасности РФ на период до 2020 г.», которая предусматривает комплекс мероприятий, направленных на дальнейшее развитие системы здравоохранения в целом и одной из основных ее составляющих – лекарственного обеспечения населения. Реализация Федеральной целевой программы «Фарма-2020» и «Стратегии лекарственного обеспечения» предусматривают создание современной отечественной фармацевтической отрасли, способной производить и поставлять на рынок качественные, безопасные и эффективные лекарственные средства (ЛС).

В условиях рыночной экономики ЛС, являясь товаром, в силу своих особенностей, представляют собой специфический продукт, качество которого потребитель самостоятельно оценить не может и не должен. Гарантия качества лекарственных препаратов (ЛП), производимых как в промышленных, так и аптечных условиях, является одной из основных задач в области охраны здоровья населения. Функции по обеспечению качества ЛП возлагаются на специалистов фармацевтической отрасли. Вопрос обеспечения качества парентеральных лекарственных форм (ЛФ) в целом, и аптечного изготовления, в частности, актуализирован также тем обстоятельством, что их применение связано с высоким риском развития нежелательных реакций, во многом связанных с нарушением условий изготовления и требований к контролю качества. К наиболее распространенным нежелательным реакциям после применения инъекционных растворов относятся такие, как гиперемия в месте введения, озноб, головная боль, гипертермия, повышение артериального давления [1].

Несмотря на возрастающие требования к качеству изготовления ЛП в аптечных условиях, многие страны сохранили за аптекой традиционные функции индивидуального подхода к лекарственному обеспечению населения экстремальными ЛФ. Так, например, в странах Европы (Австрия, Германия, Великобритания, Франция), США, Азии (Япония, Корея) и в Австралии за всеми аптеками сохранены производственные функции [2]. В РФ структурные и функциональные изменения последних десятилетий в сфере обращения ЛС привели к резкому сокращению объемов аптечного изготовления за счет закрытия производственных отделов и в целом производственных аптек. Такое катастрофическое уменьшение числа и свертывание деятельности производственных аптек в РФ в дальнейшем может быть причиной разрушения

системы аптечного изготовления ЛС, а также снижения доступности лекарственного обеспечения.

Цель работы – провести ситуационный анализ состояния проблемы внутриаптечного изготовления парентеральных ЛФ и выявить резервы повышения качества изготовленных инъекционных и инфузионных ЛФ.

Для достижения поставленной цели необходимо было изучить законодательную и нормативно-правовую базу, определяющую требования к изготовлению парентеральных ЛФ, их качеству; проанализировать рецептуру парентеральных ЛФ, изготовленных в аптечных условиях, и выявить нарушения лицензионных требований и условий в аптечных организациях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили законодательная и отраслевая нормативно-правовые базы РФ в сфере обращения ЛС, рецептура производственных аптек при медицинских организациях. Использовались ретроспективный, ситуационный, графический методы анализа и контент-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально для контент-анализа была отобрана законодательная и нормативно-правовая база, регулирующая процесс аптечного изготовления парентеральных ЛФ. Она включала в себя Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», Государственную фармакопею РФ XIII издания (ГФ РФ XIII), приказы Минздрава РФ, в том числе №214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», №305 от 16.10.1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках», №309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)», №308 от 21.10.1997 г. «Об утверждении Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» [3–8]. Анализ показал, что к ЛФ для парентерального применения, согласно ГФ РФ XIII, относятся инъекционные и инфузионные ЛФ (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий).

Основные требования к изготовлению ЛС в аптечных организациях устанавливает статья 56 Федерального закона № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [3]. Изготовление ЛП осуществляется: аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность; по рецептам на ЛП, по требованиям медицинских организаций; в соответствии с правилами изготовления и отпуска ЛП, утвержденными уполномоченным феде-

ральным органом исполнительной власти, в том числе в части маркировки; с использованием фармацевтических субстанций, включенных в Государственный реестр лекарственных средств (далее – Госреестр).

Одним из требований является запрет на изготовление аптечными организациями ЛП, зарегистрированных в РФ. Госреестр размещен в сети Интернет на сайте Министерства здравоохранения РФ и доступен всем субъектам обращения ЛС. Аптечные организации имеют возможность проверять наличие в нем наименования ЛП, формы его выпуска, дозировки и фасовки, указанных в рецептах врачей или требованиях медицинских организаций.

В приказе Минздрава РФ №214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» [5] определены требования к видам внутриаптечного контроля за качеством инъекционных и инфузионных ЛС и оснащению рабочих мест для проведения контроля качества; установлены режимы хранения и стерилизации инъекционных и инфузионных ЛС, изготавливаемых в аптеках; установлены особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных растворов. Раздел IX Приказа определяет требование к обязательному проведению микробиологического контроля растворов для инъекций и инфузий на стерильность и испытание на пирогенность в соответствии с требованиями действующей ГФ [4]. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Бактериальные эндотоксины» или ОФС «Пирогенность».

Приказом Минздрава РФ №309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» [7] определены са-

нитарные требования к помещениям и оборудованию асептического блока, перечни рабочих мест в производственных аптеках; установлены требования к процессу получения апиrogenной воды, личной гигиене сотрудников. Изготовление в аптеках жидких ЛФ регламентируется приказом Минздрава РФ №308 от 21.10.1997 г. «Об утверждении Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» [8].

Требования к инъекционным и инфузионным ЛФ, предъявляемые законодательством [4], приведены в табл. 1.

Таким образом, согласно результатам контент-анализа, отраслевая нормативно-правовая база РФ, регулирующая процесс изготовления парентеральных ЛФ, нуждается в пересмотре в соответствии с требованиями, предъявляемыми современным здравоохранением. База была сформирована преимущественно в 90-х годах XX века, в ней практически не нашел отражение накопленный передовой отечественный и современный зарубежный опыт.

На следующем этапе исследования была проанализирована инфраструктура фармацевтического рынка и медицинских организаций Московской области. На территории Московской области осуществляют фармацевтическую деятельность 4049 субъектов обращения ЛС (по состоянию на июнь 2016 г.). Из них 268 (6,6%) субъектов являются организациями оптовой торговли ЛС для медицинского применения, 483 (11,9%) – медицинские организации, имеющие в структуре аптеку, 3298 (81,5%) – организации розничной торговли. Среди медицинских организаций, имеющих в структуре аптечную организацию с лицензией на фармацевтическую деятельность

Таблица 1

ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ

Показатель	Должны отвечать требованиям
Вода	ФС «Вода для инъекций»
Растворители	ОФС «Бактериальные эндотоксины», ОФС «Пирогенность»
Стерильность	ОФС «Стерильность»
Аномальная токсичность (лекарственные формы для парентерального применения, приготовленные из сырья природного происхождения, инъекционные и инфузионные лекарственные формы в упаковках из полимерных материалов и в других случаях, если это указано в фармакопейной статье)	ОФС «Аномальная токсичность»
Гистамин и/или депрессорное действие (лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для в/с в/в и полученные из фармацевтических субстанций, которые могут обладать депрессорным действием, в том числе (субстанции микробиологического или животного происхождения)	ОФС «Испытание на гистамин», ОФС «Испытание на депрессорное действие»
pH	ОФС «Ионометрия»
Механические включения	ОФС «Видимые механические включения», ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения»
Прозрачность, цветность	ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»

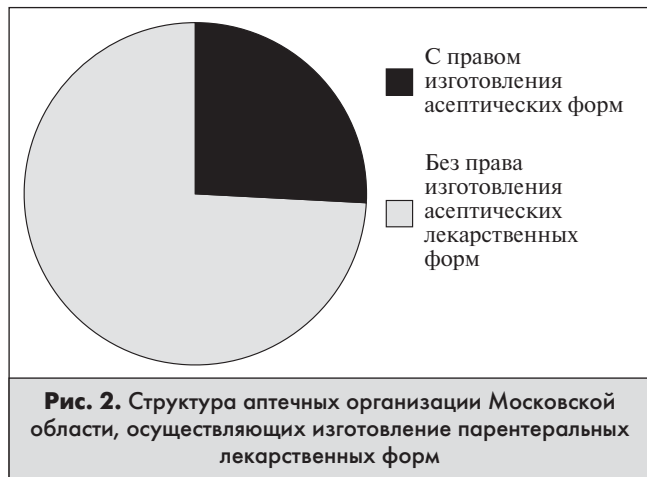
(в частности на изготовление ЛП для медицинского применения), – 204. Из них с правом изготовления ЛП для медицинского применения в асептических условиях (парентеральных лекарственных форм) – 53 (25,98%), без права изготовления ЛП для медицинского применения – 151 (74,02%) [9] (рис. 1, 2).

На основании анализа рецептуры аптечных организаций при медицинских организациях был сформирован перечень парентеральных (инъекционных и инфузионных) ЛФ, изготавливаемых в аптечных условиях. Установлено, что номенклатура ЛФ аптечного изготовления дублирует номенклатуру ЛП, производимых заводами (табл. 2). Аптечные организации в обход законодательных требований продолжают серийное изготовление зарегистрированных ЛС и ЛП, которые незначительно отличаются от зарегистрированных по концентрации и объему. Например, аптеками изготавливается такой ЛП, как раствор натрия хлорида в концентрациях 0,5, 0,85, 1% и объемах 190, 220, 450 мл, заменяя производимый в промышленных условиях препарат «Натрия хлорид, раствор 0,9% (100, 200, 400 мл)» [1]. В условиях персонифицированной медицины данный подход считаем неверным, так как для удовлетворения потребности в ЛФ аптечного изготовления необходимо сформировать такой перечень ЛП,

Таблица 2

ИНЪЕКЦИОННЫЕ И ИНФУЗИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ИЗГОТОВЛИВАЕМЫЕ АПТЕЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

Лекарственное средство	Концентрация, %	Объем, мл
Раствор глюкозы	10	200,0
		400,0
	5	200,0
		400,0
Раствор калия хлорида	8	50,0
		100,0
	7,5	200,0
	15	100,0
Раствор кальция хлорида	1	100,0
	10	100,0
	5	200,0
Раствор новокаина	0,25	100,0
		200,0
		400,0
	0,5	100,0
		200,0
	1	100,0
	2	50,0
		100,0
Раствор натрия хлорида	0,9	200,0
		400,0
		50,0
	10	100,0
		200,0
	400,0	
3,5	400,0	
Аминокапроновая кислота	50	100,0
		200,0
Ацесоль	–	200,0
		400,0
Дисоль	–	200,0
		400,0
Трисоль	–	200,0
		400,0
Хлосоль	–	200,0
		400,0
Рингера раствор	–	200,0
		250,0
		400,0
		500,0
		1000,0



который бы соответствовал потребностям современной медицинской практики с учетом индивидуальных особенностей пациентов (возраст, пол и др.) [13]. Данное обстоятельство представляет научный интерес в плане последующего выявления реальных оснований, которыми руководствуются аптечные организации при формировании перечня изготавливаемых ЛФ.

Далее в ходе исследования был проведен анализ имеющихся нарушений лицензионных требований и условий в аптеках, осуществляющих изготовление инъекционных и инфузионных ЛФ. Сформирован информационный массив выявленных нарушений, отобраны и структурированы по 8 показателям наиболее распространенные нарушения (табл. 3).

Ситуационный анализ выявил многочисленные нарушения, допускаемые аптечными организациями при изготовлении ЛП для медицинского применения. Практически все аптечные организации используют незарегистрированные субстанции, т.е. химическое сырье, нестерильные субстанции. Несоблюдение должных мер по изготовлению и контролю качества инъекционных и инфузионных ЛФ в аптечных условиях, в первую очередь по показателю «пирогенность» или «бактериальные эндотоксины», создает высокий риск причинения вреда жизни и здоровью граждан. Нарушение условий изготовления, требований к контролю качества парентеральных ЛФ аптечного изготовления может привести к развитию нежелательных реакций у больных, вплоть до случаев летального исхода.

Таким образом, для повышения качества изготовленных в аптечных организациях инъекционных и инфузионных ЛФ необходимо организовать эф-

фективную систему фармаконадзора [10–12]. Данная обязанность прямо закреплена в статье 64 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [3] и приказе Минздравсоцразвития РФ №757н. от 26.08.2010 г.: «Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном порядке уполномоченным федеральным органом исполнительной власти обо всех случаях побочных действий, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов ...». Однако, как показывают данные ряда исследований, в медицинских организациях система фармаконадзора либо не функционирует, либо организована на крайне низком уровне. Анализ реестра нежелательных реакций Росздравнадзора выявил незначительное количество сообщений о нежелательных реакциях, возникших вследствие применения инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления. При этом оценить реальную ситуацию о частоте возникновения нежелательных реакций практически невозможно, так как медицинские организации не заинтересованы в отслеживании таких случаев, несмотря на опасность недооценки данной ситуации [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях развития персонифицированной медицины вопрос аптечного изготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм по-прежнему остается актуальным. Действующая в РФ отраслевая нормативно-правовая база, регулирующая процесс изготовления парентеральных лекарственных форм, нуждается в пересмотре. Формиро-

Таблица 3

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИЦЕНЗИОННЫХ ТРЕБОВАНИЙ И УСЛОВИЙ В АПТЕКАХ

Показатель	Нарушение
Фармацевтические субстанции	Качество не соответствует требованиям нормативных документов, использование незарегистрированных ФС
Условия изготовления	Отсутствие необходимых условий изготовления: стерильных растворов и технологического оборудования, а также производственных помещений необходимой степени чистоты
Технологический процесс	Нарушения технологического процесса изготовления инъекционных и инфузионных ЛФ, санитарного режима в производственных помещениях и асептическом блоке аптек, процесса водоподготовки
Вода апиrogenная	Несоблюдение требований по использованию в изготовлении инфузионных и инъекционных растворов воды апиrogenной
Использование посуды	Многочисленное использование стеклянной посуды и пробок
Хранение	Нарушение требований к хранению фармацевтических субстанций и изготовленных инъекционных и инфузионных ЛП
Контроль качества ЛС, изготовленных аптечными учреждениями	<ul style="list-style-type: none"> • Осуществляют лица со средним или высшим фармацевтическим образованием, без соответствующей профессиональной подготовки, подтвержденной сертификатом • Не осуществляется контроль качества ЛС, фармацевтических субстанций по показателям «стерильность» и «пирогенность» (или «бактериальные эндотоксины»)
Маркировка	Не соответствует требованиям действующих нормативных документов

вание ассортиментного перечня лекарственных форм аптечного изготовления требует научно обоснованного подхода с учетом реальной потребности современной медицинской практики и населения. В ходе проведенного исследования выявлены и структурированы нарушения лицензионных требований и условий в аптеках, осуществляющих изготовление инъекционных и инфузионных лекарственных форм, установлены резервы повышения качества таковых, определены приоритетные проблемы, требующие научно обоснованного решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенко В.В. Вопросы качества инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления. Вест. Росздравнадзора, 2010; 3: 6–12.
2. Пономарева Е.А. Оптимизация работы производственных аптек в современных условиях. Автореф. дисс. канд. фарм. наук. Пятигорск, 2012; 24.
3. Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание.

5. Приказ Минздрава России № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» от 16.07.1997 г.
6. Приказ Минздрава России №305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» от 16.10.1997г.
7. Приказ Минздрава России №309 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» от 21.10.1997г.
8. Приказ Минздрава России №308 «Об утверждении Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» от 21.10.1997г.
9. Реестр лицензий Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (URL:<http://www.roszdravnadzor.ru/services/licenses>, дата обращения: 20.06.2016).
10. Аносов И.С. Изучение факторов, влияющих на фармацевтическую безопасность при отпуске лекарственных препаратов. Вест. Росс. университета дружбы народов. Серия Медицина, 2013; 6: 10–3.
11. Лоскутова Е.Е., Аносов И.С. Проблемы реализации концепции фармацевтической безопасности на уровне розничного звена фармацевтической службы. Вопр. обеспечения качества лекарственных средств, 2015; 5: 24–9.
12. Пичугина В.В., Аносов И.С. Фармакобезопасность – обязанность компаний и врачей. Актуальность, предпосылки к развитию и становление. Медицинская этика, 2015; 1: 94–7.
13. Glembotskaya G.T., Moshkova V.V. Current approaches to the development and implementation of the concept of drug in the marketing innovations. Archiv euromedica, 2013; 3 (2): 24–6.

Поступила 29 июня 2016 г.

THE ORGANIZATIONAL AND LEGAL RESERVES FOR MODERNIZING A QUALITY ASSURANCE PROCESS IN THE PHARMACIES DISPENSING PARENTERAL DOSAGE FORMS

Professor G.T. Glembotskaya, PhD; A.V. Bakhareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Despite the risk of adverse reactions, many countries have reserved the right of a pharmacy to perform traditional functions in applying an individual approach to providing of the population with extemporaneous dosage forms. In the Russian Federation, the changes in the circulation of medicines have led to a sharp reduction in the volume of a pharmacy's compounding due to the closure of drug manufacturing departments and pharmacies, which may destroy the drug manufacturing system in the pharmacy and reduce the availability of drug supply.

Objective. To carry out a situational analysis of the intrapharmacy compounding of parenteral dosage forms and to identify reserves for improving the quality of prepared injectable and infusion formulations.

Material and methods. The study objects were the legislative and normative-legal bases of the Russian Federation on drug circulation and the formula of manufacturing pharmacies in health care facilities. Retrospective, situational, graphical, and content analyses were used.

Results. A list of parenteral (injectable and infusion) dosage forms manufactured in the pharmacies was made. The most common violations of license requirements and conditions in the pharmacy environment were structured.

Conclusion. The reserves for modernizing a quality assurance process for parenteral formulations prepared in the pharmacy were identified and priority problems in the study area determined.

Key words: pharmacy compounding of parenteral dosage forms; injectable dosage form; drug quality; violation of license requirements and conditions in pharmacies.

REFERENCES

1. Kosenko V.V. Questions of quality injection and infusion solutions, created in pharmacies manufacture. Roszdravnadzor's bulletin, 2010; 3: 6–2 (in Russian).
2. Ponomareva E.A. Optimization of production pharmacies work in modern conditions. Abstract of Dissertation for the candidate of Pharmaceutical Sciences. Pyatigorsk, 2012; 24 p (in Russian).
3. Federal law of 12.04.2010 № 61-FZ «On drug circulation» (in Russian).
4. State Pharmacopeia XIII edition (in Russian).
5. The order of the MoH of Russia from 16.07.1997. № 214 «On quality control of drugs created in pharmacies» (in Russian).
6. The order of the MoH of Russia from 16.10.1997. №305 «On standards of valid variations in the creation of drugs and industrial products packaging in pharmacies» (in Russian).
7. The order of the MoH of Russia from 21.10.1997 № 309 «On approval of the instruction on the sanitary regime of pharmaceutical organizations (pharmacies)» (in Russian).
8. The order of the MoH of Russia from 21.10.1997. № 308 «On approving the instructions on creating of liquid dosage forms in the pharmacies».
9. The register of licenses of the Federal service for supervision in the sphere of health (URL:<http://www.roszdravnadzor.ru/services/licenses>, date of access: 20.06.2016).
10. Anosov I.S. The Study of factors affecting on pharmaceutical safety in the dispensing of drugs. Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series Medicine, 2013; 6: 10–3 (in Russian).
11. Loskutova E.E., Anosov I.S. Problems of implementing the concept of pharmaceutical safety on the retail link of the pharmaceutical service. Quality assurance of drugs, 2015; 5: 24–9 (in Russian).
12. Pichugina V.V., Anosov I.S. Pharmacosafety is the responsibility of companies and doctors. Relevance, preconditions for development and formation. Medical ethics, 2015; 1: 94–7 (in Russian).
13. Glembotskaya G. T., Moshkova V.V. Current approaches to the development and implementation of the concept of drug in the marketing innovations. Archiv euromedica, 2013; 3 (2): 24–6.