

зверобоя / В. А. Куркин, О. Е. Правдивцева // Хим.-фармацевт. журн. – 2008. – Т. 42, № 10. – С. 39–42.

10. Куркин, В.А. Исследование сырья и препаратов зверобоя / В. А. Куркин [и др.] // Фармация. – 2005. – № 3. – С. 23–25.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова ]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

12. Хишова, О. М. Снотворная активность препарата на основе валерианы, пустырника и боярышника / О. М. Хишова [и др.] // Фармация. – 2004. – № 3. – С. 38–39.

## REFERENCES

1. Avdachenok VD. Development of phyto-preparations based on St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and their use in veterinary parasitology: monografiia. Vitebsk, RB: Vitebskaia gos akad veterinarnoi meditsiny; 2020. 184 s.

2. Khishova OM. Modern directions of creating medicines based on medicinal plant raw materials. Vestn farmatsii. 2004;(2):21–5. (In Russ.)

3. Goliak IuA, Khishova OM. Development of the composition of the encapsulated dosage form of crushed motherwort herb. Vestn farmatsii. 2006;(4):3–9. (In Russ.)

4. Goliak IuA, Khishova OM. Qualitative and quantitative determination of iridoids in different parts of the five-lobed motherwort. Vestn farmatsii. 2005;(4):24–8. (In Russ.)

5. Vlasov AM, Eller KI, Chukarina EV, Besedina NA. Indicator components of aqueous extracts of St. John's wort. Farmatsiia. 2006;(4):15–8. (In Russ.)

6. Mazur MN. St. John's wort - an alterna-

tive to modern antidepressants. Vestn farmatsii. 2001;(3-4):28–30. (In Russ.)

7. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavoookhraneni. Register of medicines of the Republic of Belarus [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [http://www.rceth.by/Refbank/reestr\\_lekarstvennih\\_sredstv/results](http://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results). Data dostupa: 03.06.2017. (In Russ.)

8. Khishova OM, Goliak IuA. Pharmacological action and use in medicine of heartwort. Vestn farmatsii. 2003;(4):54–6. (In Russ.)

9. Kurkin VA, Pravdivtseva OE. Comparative study of the content of the sum of flavonoids and anthracene derivatives in preparations of St. John's wort. Khim-farmatsevt zhurn. 2008;42(10):39–42. (In Russ.)

10. Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Dubishchev AV, Kadatskaia DV, Zapesochnaia GG, Zhdanov IP. Research of raw materials and preparations of St. John's wort. Farmatsiia. 2005;(3):23–5. (In Russ.)

11. Ministerstvo zdavoookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavoookhraneni. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

12. Khishova OM, Shcherbinin Iu, Kravchenko EV, Petrov PT, Dunets LN. The hypnotic activity of the drug based on valerian, motherwort and hawthorn. Farmatsiia. 2004;(3):38–9. (In Russ.)

### Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра промышленной технологии  
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,  
Хишова О. М.

Поступила 18.03.2021 г.

УДК 615.12(4)(5)

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.64>

**В. В. Кугач**

## АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЗА РУБЕЖОМ

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь**

*Целью настоящей работы было изучение зарубежного опыта аптечного изготовления и контроля качества лекарственных средств (ЛС). Проведен анализ*

источников научной литературы, интернет-источников и собственных наблюдений автора за период с 2005 по 2020 год. Установлено, что за рубежом аптечное изготовление ЛС осуществляется для особых потребностей пациентов, когда фармацевтическая промышленность по различным причинам не может их наработать. Существуют различные подходы к нормированию количества производственных аптек за рубежом: от полного запрета аптечного изготовления ЛС в Португалии до обязательного лицензионного требования в Австрии и Германии. Для изготовления лекарственных средств в аптеке организуется лаборатория, в которой размещаются необходимое оборудование, инвентарь, фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества и осуществляется технологический процесс. Аптечное изготовление стерильных лекарственных средств выполняется в асептических условиях в специально оборудованном помещении или в ламинарном шкафу. ЛС аптечного изготовления в большинстве стран мира не подлежат регистрации. В США и Европейском Союзе (ЕС) ЛС аптечного изготовления классифицируют на ЛС немедленного применения и ЛС длительного хранения. Для ЛС длительного хранения должны быть установлены сроки годности, в аптеках ЕС на них формируется досье. В аптеках большинства стран мира осуществляется аптечное изготовление ЛС из таблеток и капсул. Большое внимание за рубежом уделяется обеспечению качества аптечного изготовления ЛС: в США аптечное изготовление ЛС осуществляется в соответствии с требованиями Фармакопеи, в ЕС – Резолюции Совета ЕС. В ряде стран разработаны руководства или стандартные операционные процедуры по аптечному изготовлению ЛС. Осуществляется постоянное обучение и оценка компетенций работников, занятых аптечным изготовлением ЛС.

**Ключевые слова:** аптечное изготовление, лекарственное средство, система качества, зарубежные страны.

## ВВЕДЕНИЕ

По мере расширения ассортимента ЛС промышленного производства наметилась тенденция сокращения количества производственных аптек. Прежде всего это связано с высокими затратами на аптечное изготовление ЛС: необходимость аренды дополнительных площадей, расширение штата за счет специалистов с фармацевтическим образованием [1]. К аптекам, осуществляющим аптечное изготовление ЛС, особенно стерильных, предъявляются дополнительные требования, также им уделяется дополнительное внимание со стороны контролирующих организаций [2]. Для многих ЛС стало возможным их производство в промышленных условиях. Следует добавить также отсутствие в аптечных организациях достаточного ассортимента фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ [3]. Имеет значение и рецептура аптек, которая в последние годы не отличается многообразием. Все чаще врачи выписывают в рецептах простые композиции, состоящие из двух-трех, максимум четырех компонентов [4].

Однако существуют ЛС аптечного изготовления, которые будут всегда востребованы медицинской практикой. Это энтеральные растворы для новорожденных,

стерильные растворы для наружного применения, растворы окислителей и коллоидных препаратов серебра, растворы для электрофореза, эмульсионные мази [5, 6].

За рубежом изготовление ЛС в аптеке – важный компонент фармацевтической практики и ценная фармацевтическая услуга, которая является неотъемлемой частью современной системы здравоохранения многих стран мира [7].

Цель настоящего исследования – изучить опыт организации аптечного изготовления и контроля качества ЛС за рубежом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали научные публикации, интернет-источники и собственные наблюдения за период с 2005 по 2020 год. Применяли методы исследования: описание, анализ, синтез, сравнение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Преимущества экстемпорального изготовления ЛС*

Как правило, к экстемпоральным (от латинского *ex tempore* – по мере надобности) относятся ЛС, которые готовятся в аптеке для особых потребностей пациентов, когда фармацевтическая промышленность

не может их производить по экономическим, логистическим или медицинским причинам [8]. В США, других англоязычных странах используются термины *extemporaneous compounding*, *drug compounding*. Встречается и русскоязычная версия данных терминов – компаундирование – процесс объединения, смешивания или измельчения ингредиентов двух и более ЛС для создания ЛС, адаптированного к потребностям отдельного пациента. В отличие от ЛС промышленного производства, такие ЛС не проходят одобрения регуляторных органов, но их изготавливают из разрешенных к применению активных фармацевтических ингредиентов [9].

Экстемпоральное изготовление ЛС применяется прежде всего при аллергии на вспомогательные вещества в ЛС промышленного производства – консерванты, стабилизаторы, красители, ароматизаторы [8, 9]. В аптеках осуществляется изготовление ЛС, имеющих невысокую стабильность, что может ограничивать или делать невозможным их промышленное производство. Аптечное изготовление широко применяется в детской практике в связи с отсутствием дозировок и лекарственных форм для использования в педиатрии [10, 11]. Жидкие лекарственные формы экстемпорального изготовления назначают пациентам, которые имеют проблемы с глотанием и не могут принимать твердые лекарственные формы – таблетки и капсулы [12].

Используется аптечное изготовление препаратов-сирот (орфанных препаратов) при наличии активного ингредиента, который был разработан специально для лечения редкого заболевания. До сих пор изготовление таких ЛС в условиях аптеки играет важную роль в США. Экстемпоральное изготовление ЛС применяется при необходимости проведения их клинических испытаний (такие ЛС готовятся только в госпитальной аптеке со специальным оснащением). Аптечное изготовление используется также для ЛС, находящихся на последнем этапе регистрации, если активное вещество широко известно и уже использовалось в других ЛС. С помощью ЛС аптечного изготовления с различной дозировкой активного фармацевтического ингредиента возможен подбор терапии, например, при лечении болевого синдрома [7].

В больничных аптеках Швеции осуществляется аптечное изготовление ЛС для парентерального питания и химиотерапии, для применения в офтальмологии, хирургии, лечения инфекционных заболеваний, послеоперационного ухода, для применения в педиатрической практике и гериатрии. В шведских аптеках практикуется шприцевое наполнение ЛС, благодаря которому медицинские сестры могут больше времени уделить пациентам [4].

Таким образом, аптечное изготовление ЛС является одним из факторов реализации концепции персонализированной медицины, так как обеспечивает индивидуальный подход к пациенту [13].

Не всегда аптеки имеют в наличии необходимый для экстемпорального изготовления ЛС ассортимент фармацевтических субстанций. Во всем мире в таких случаях в качестве исходного сырья используются таблетки, капсулы и порошки промышленного производства [14–16].

#### ***Количество производственных аптек, требования к производственным помещениям и оборудованию***

Подходы к планированию количества производственных аптек в разных странах существенно отличаются. В Австрии и Германии все аптеки производственные – аптека не получит лицензию, если в ней не будет производственного помещения [17, 18]. В Австралии также все аптеки осуществляют экстемпоральное изготовление ЛС, кроме стерильных [19]. В Польше производственную функцию выполняют 99% аптек [20]. В Италии, Норвегии ЛС готовят в большинстве аптек. В США экстемпоральные рецепты составляют от 1% до 5% от общей рецептуры аптек. В Греции, Канаде лишь некоторые аптеки готовят ЛС [3]. В Швеции таких аптек всего 12 [21]. В Португалии и Марокко нет производственных аптек [3, 22]. Во всех странах Евразийского экономического союза (Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия) существует экстемпоральное изготовление ЛС [23].

В некоторых странах считается экономически нецелесообразным каждой аптеке вкладывать средства в оборудование для аптечного изготовления ЛС. Поэтому в Нидерландах одна аптека в районе осуществляет изготовление ЛС по индивидуальным рецептам и снабжает ими другие

аптеки по договору. Такая же ситуация в Норвегии и Швеции - аптека готовых форм должна заключить договор с производственной аптекой на изготовление ЛС [24, 25].

Для аптечного изготовления ЛС в зарубежных аптеках организуется лаборатория. В некоторых странах площадь лаборатории нормируется: в Австрии – не менее 15 кв. м., в Эфиопии – 16 кв. м. для региональных бюро здравоохранения и 9 кв. м. для общественных и больничных аптек; в Сирии – не менее 6 кв. м. [26–28].

В лаборатории располагаются мебель и оборудование для аптечного изготовления и контроля качества ЛС, аквадистиллятор, раковина для мытья посуды, сушильный и вытяжной шкафы. Здесь же осуществляется хранение фармацевтических субстанций. Поверхности стен, пола, столов имеют покрытия, которые можно подвергать обработке с использованием моющих и дезинфицирующих средств [27, 29].

В Эфиопии под эгидой Управления по контролю и надзору за ЛС разработан стандарт по созданию и функционированию лабораторий для экстемпорального изготовления ЛС. Стандартом определены требования к месторасположению лаборатории, персоналу, площадям, оборудованию, документации, технологическому процессу. Стандартом утвержден перечень оборудования, необходимого для аптечного изготовления ЛС: аквадистиллятор, водяная баня, ступка с пестиком, стеклянные колбы, воронки, стаканы, весы лабораторные и аналитические, мешалка, обкаточная машинка и др. Лаборатория должна иметь водоснабжение, канализацию, искусственное освещение, в ней должен быть установлен огнетушитель [27].

В Германии и Бельгии аналогичные перечни включают весы электронные и аналитические, баню водяную, инфундирный аппарат, формы для выливания суппозиториев, ступки и пестики, мерные колбы и цилиндры [11]. Например, таким набором оборудования оснащена аптека Святого Георга, расположенная в деревне Рюкерсдорф в 45 км от Нюрнберга (Германия). В аптеке имеется широкий ассортимент жидких и порошкообразных фармацевтических субстанций, лекарственного растительного сырья. Аптека может готовить различные лекарственные формы, кроме стерильных: растворы, суспензии,

настои и отвары, сборы из лекарственного растительного сырья, порошки, мази, суппозитории. Наиболее часто аптека Святого Георга готовит мази и кремы. Изготовление осуществляется непосредственно в банке для отпуска с помощью мазетермиксера. Готовая мазь укупоривается натягивающейся крышкой с контролем первого вскрытия [29].

В аптеках США используемое оборудование должно быть откалибровано и аттестовано. Мерная посуда должна быть откалибрована для конкретных объемов и иметь нивелирные линии. Для приготовления растворов цитостатиков требуется иметь отдельный набор оборудования [12].

В аптеках Польши суппозитории готовят методом экструзии, производственные аптеки оснащены экструдерами. Порошки фасуют в желатиновые капсулы и крахмальные капсулы – облатки.

Во многих странах аптечное изготовление всех лекарственных форм осуществляется по массе. В Австрии применяется массо-объемный способ изготовления жидких ЛС.

В Индии и в других азиатских аптеках ЛС готовятся на месте, прямо на глазах у покупателя. Тогда покупатель уверен в высоком качестве приобретаемой продукции [30].

Аптечное изготовление ЛС в госпитальных (больничных) аптеках также осуществляется в лаборатории.

И в общественных, и в больничных аптеках для приготовления стерильных ЛС организуется отдельное помещение с соответствующей отделкой, оборудованием, аппаратурой, вентиляцией, освещением (в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики). Если стерильные ЛС производятся в больничной аптеке не регулярно, а только в случае необходимости для отдельных пациентов, то изготовление разрешается осуществлять в лаборатории с использованием установки с ламинарным потоком стерильного воздуха. В таких же условиях осуществляется аптечное изготовление глазных капель [31].

#### **Контроль качества экстемпоральных ЛС**

Не всегда возможно в условиях аптеки провести полный химический контроль качества изготовленных ЛС. Если необхо-

димо, часть таких испытаний передается на аутсорсинг [12].

Рекомендуется проводить оценку качества экстемпоральных ЛС в зависимости от лекарственных форм.

Для жидких лекарственных форм для перорального и местного применения (растворы, суспензии, эмульсии) целесообразно определять массу / объем, рН, плотность, количественное содержание активного вещества, размеры частиц в суспензиях и эмульсиях, реологические свойства, внешний вид ЛС (цвет, прозрачность), физическую стабильность (изменение цвета, появление посторонних частиц, газообразование).

Твердые желатиновые капсулы рекомендуется оценивать по средней массе, массе отдельной капсулы, растворению оболочки капсулы, дезинтеграции и / или растворению содержимого капсулы, количественному содержанию активного вещества, внешнему виду (цвет, однородность, степень заполнения), физической стабильности (обесцвечивание, изменение внешнего вида).

Для мазей, кремов и гелей возможно сопоставление прописанной в рецепте массы с фактической, определение рН, плотности, количественного содержания активного вещества, физических свойств (цвет, прозрачность, внешний вид) и реологических характеристик.

Для суппозиторий, леденцов и палочек оцениваются масса, плотность, количественное содержание активного вещества, физические свойства (цвет, прозрачность, внешний вид), проводятся тесты на плавление и растворение, определяется физическая стабильность.

Для парентеральных препаратов контроль качества осуществляется по показателям: масса / объем, физические свойства, рН, плотность, осмоляльность, цвет, прозрачность, твердые частицы, стерильность, пирогенность, количественное содержание активного вещества [12].

Аптечный контроль качества в некоторых странах направлен в основном на подтверждение подлинности поступающих и хранимых в аптеке фармацевтических субстанций. Например, аптеки Германии оснащены прибором для определения температуры плавления [29]. В ряде стран используется рН-метрия: постоянство рН свидетельствует о неизменности качества

ЛС (Польша). При изготовлении инфузионных растворов в польских аптеках организуется лаборатория, в которой для оценки качества ЛС аптечного изготовления возможно проведение физико-химических, микробиологических и биологических исследований [20].

### **Особенности изготовления экстемпоральных ЛС в США**

Законодательство США четко разграничило промышленное производство и изготовление ЛС в условиях аптеки, исключило необходимость регистрации ЛС аптечного изготовления в FDA. Общая информация по аптечному изготовлению ЛС изложена в главах 795 и 797 Фармакопеи США [32, 33].

В главе 795 изложены общие принципы экстемпорального изготовления ЛС:

- персонал имеет соответствующую квалификацию и способен выполнять работы по аптечному изготовлению ЛС;

- используемые ингредиенты соответствуют установленным критериям качества и чистоты;

- изготовленные ЛС имеют приемлемую концентрацию, качество и чистоту, соответствующую упаковку и маркировку. Изготовление ЛС осуществляется в соответствии с надлежащей практикой изготовления, официальными стандартами и данными научных исследований;

- критические процессы валидированы, чтобы гарантировать, что выполненные процедуры постоянно приводят к ожидаемому качеству продукта;

- дисперсионная среда соответствует своему назначению. Стабильность в течение установленного срока годности обеспечивает надлежащее качество и эффективность ЛС;

- условия и процедуры изготовления ЛС обеспечивают предотвращение ошибок;

- выполненные процедуры находят отражение в соответствующих записях [32].

В главе 795 приводятся рекомендации по выбору ингредиентов для ЛС аптечного изготовления. Предпочтительно использование веществ классов чистоты, предусмотренных Фармакопеей США или Национальным формуляром. Для приготовления смесей, которые могут быть классифицированы как пищевые продукты или косметические средства, допустимо использо-

вание аналитических реагентов, сертифицированных Американским химическим обществом [32].

При изготовлении твердых лекарственных форм (капсулы, порошки, пастилки, таблетки) важно обеспечить уменьшение размера частиц входящих компонентов до минимально разумного; проверить качество смешивания, чтобы гарантировать однородность смеси; учитывать влажность порошков во избежание гидролиза веществ или прилипания массы к стенкам контейнера; обеспечить точное взвешивание, чтобы каждая доза содержала не менее 90% и не более 110% действующего вещества [32].

Эмульсии, растворы и суспензии рекомендуются готовить в количестве на 2-3% больше, чем прописано в рецепте, чтобы обеспечить точность дозирования. Каждый контейнер должен содержать не менее 100% и не более 110% от указанного на этикетке объема жидкой лекарственной формы. При изготовлении водных суспензий вначале растирают порошковую смесь с подходящей жидкостью до однородной пасты, которую в дальнейшем последовательно, порциями, разбавляют растворителем и переносят в контейнер для отпуска. Суспензии и эмульсии снабжают этикеткой «Перед использованием хорошо взболтать». Готовые растворы не должны содержать видимых нерастворимых частиц, за исключением пересыщенных растворов (например, раствор калия йодида для перорального применения).

Приготовление суппозиторий для обеспечения точности дозирования также рекомендуется осуществлять в избыточном количестве. Запрещается использовать ингредиенты, которые могут раздражать слизистые оболочки. Порошкообразные вещества необходимо тщательно измельчать, а основу выбирать с учётом того, на какой эффект – местный или системный – рассчитано применение активного фармацевтического ингредиента. После приготовления рекомендуется взвесить репрезентативное количество суппозиторий, чтобы убедиться, что их масса находится в пределах от 90% до 110% от средней массы суппозиторий в партии [32].

Аналогичные требования по изготовлению прописаны для кремов, гелей для местного применения, мазей и паст. Для оценки однородности смешивания компо-

нентов рекомендуется нанесение тонкой плёнки приготовленной лекарственной формы на плоскую прозрачную поверхность (стекло).

В статье описан алгоритм действий фармацевтического работника при аптечном изготовлении ЛС.

Вначале необходимо оценить возможность аптечного изготовления ЛС по рецепту с учётом совместимости ингредиентов и их наличия, возраста пациента и других факторов. Затем произвести требуемые расчеты (имеется ссылка на статью 1160 «Фармацевтические расчеты при изготовлении рецептурных смесей»). Далее вымыть руки, надеть соответствующую одежду, выбрать оборудование, ингредиенты, подготовить рабочее место. Рекомендуется проводить работы только с одним рецептом.

Необходимо осуществлять аптечное изготовление ЛС в соответствии с разработанной инструкцией, в которой указаны наименование лекарственной формы, перечень ингредиентов и их количество, список необходимого оборудования, рекомендации по изготовлению (смешиванию), порядок введения ингредиентов, температура и продолжительность перемешивания. Инструкция должна содержать указания срока годности, вид контейнера, условия хранения и описание процедуры контроля качества. Даются рекомендации по оценке безопасности входящих в состав прописи ингредиентов.

Контроль качества лекарственного препарата состоит в проверке расчетов, порядка выполнения технологических операций, оценке внешнего вида лекарственной формы. Имеется указание о необходимости проконсультировать пациента при реализации ему лекарственного препарата [32].

Глава 797 посвящена изготовлению стерильных ЛС и направлена на обеспечение их безопасности для пациентов [33].

В данной главе обращается внимание, что изготовление стерильных ЛС, в отличие от нестерильных, требует более чистых помещений, а также специального обучения и тестирования персонала по работе в асептических условиях.

Глава содержит следующие основные разделы:

– Обязанности персонала, осуществляющего аптечное изготовление стерильных ЛС.

- Обеспечение качества стерильных ЛС в зависимости от степени риска.
- Проверка совместимости ингредиентов и возможности стерилизации ЛС.
- Обучение и оценка навыков работы персонала в асептических условиях.
- Качество окружающей среды и контроль технологического процесса аптечного изготовления стерильных ЛС.
- Оборудование, используемое при приготовлении стерильных ЛС.
- Верификация автоматизированных устройств для приготовления ЛС для парентерального питания.
- Оценка качества изготовленных стерильных ЛС.
- Установление сроков годности ЛС.
- Поддержание качества изготовленной продукции при хранении в отсутствие персонала.
- Упаковка, маркировка, хранение и транспортировка стерильных ЛС аптечного изготовления.
- Обучение пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними, по медицинскому применению ЛС.
- Мониторинг применения ЛС пациентами и отчеты о неблагоприятных реакциях.
- Программа обеспечения качества стерильных ЛС аптечного изготовления. Ответственность персонала, разработка стандартных операционных процедур и управление рисками для качества [33].

В США существует практика передачи аптечного изготовления ЛС аутсорсинговым центрам, в качестве которых могут выступать производители ЛС, аптеки с производственными отделами и другие организации, располагающие необходимыми ресурсами и отвечающие требованиям FDA [9].

Индивидуальный подход к лечению пациента высоко ценится, поэтому аптечное изготовление лекарственных средств в США – достаточно дорогая фармацевтическая услуга.

Во всех аптеках США, больничных и общественных, в том числе непромышленных, осуществляется разведение (восстановление) суспензий для применения в детской практике (суспензии антибиотиков) с помощью миксера.

Восстановление – это растворение или диспергирование ЛС для введения его пациенту, или разбавление или смешивание ЛС с каким-либо другим веществом (ве-

ществами), используемым в качестве носителя для целей его введения.

### **Особенности изготовления экстемпоральных ЛС в ЕС**

Изготовление ЛС в аптеке и восстановление ЛС в организациях здравоохранения регулируются постановлением Совета ЕС по качеству и безопасности лекарственных препаратов, приготовленных в аптеке для специальных нужд пациентов [34]. Принято Комитетом Министров 1 июня 2016 г. на 1258-м заседании заместителей Министров взамен постановления от 2011 года.

В ЕС различают два типа лекарственных средств, изготовленных в аптеке, – собственно экстемпоральные ЛС немедленного приготовления – *extemporaneous preparations* и ЛС для длительного хранения – *stock preparations* (в США используют термин *pharmaceutical compounding*) [32, 34].

Требования к ним регулируются разными стандартами:

- аптечное изготовление ЛС длительного хранения осуществляется в соответствии с Надлежащей производственной практикой (GMP);
- аптечное изготовление ЛС немедленного приготовления – в соответствии с Руководством PIC/S Надлежащая аптечная практика (GPP) [34].

В большинстве стран ЕС ЛС длительного хранения не регистрируются. Для них требуется досье на продукт в аптеке, которое служит для инспекционных целей [35].

Однако в Австрии в соответствии с Законом о лекарственных средствах ЛС аптечного изготовления подлежат регистрации Австрийским агентством по охране здоровья и безопасности пищевых продуктов. Заявка общественной аптеки на регистрацию сопоставима с заявкой на регистрацию известного лекарственного препарата, который давно обращается на рынке: описание технологии, результаты доклинических, фармако-токсикологических и клинических данных, полученных из литературы, макет графического оформления упаковки и проект листка-вкладыша.

Всего в Австрии зарегистрировано около 2000 ЛС аптечного изготовления. Они делятся на 3 группы:

- растительные чаи (около 60%);
- другие препараты растительного происхождения (15%);

– лекарственные препараты, содержащие биологически активные вещества (25%) [35].

Аптечное изготовление может реимбурсироваться из бюджетных средств либо страховыми компаниями (зависит от организации системы здравоохранения в конкретном государстве ЕС).

Одной из функций больничных аптек за рубежом является разведение (восстановление) и смешивание химиотерапевтических лекарственных средств для введения онкологическим пациентам с помощью шприцев или инфузионных систем. Для этого также должно быть организовано отдельное помещение, ограниченное от других производственных помещений, или выделен отдельный ламинарный шкаф (в Республике Беларусь такую функцию выполняют медицинские сестры) [4].

В некоторых странах ЕС (Польша, Германия) аптеки осуществляют экстермпоральное изготовление гомеопатических лекарственных средств [18, 20].

#### **Автоматизация аптечного изготовления ЛС**

Во многих больничных аптеках за рубежом применяются роботизированные системы (США, Испания, Швейцария, Финляндия) [36].

Аптечный робот способен осуществлять изготовление, хранение и распределение по больнице лекарственных средств. Робот получает рецепт в виде компьютерного файла и выполняет все необходимые технологические операции: находит требуемые компоненты, отвешивает их, смешивает, растворяет. Роботизированная система может готовить пероральные формы и инъекционные растворы. После приготовления ЛС хранятся в индивидуальных отсеках в асептических условиях. Каждая упаковка ЛС снабжается этикеткой с обозначением состава, способа применения, даты изготовления и нанесенным штрих-кодом, необходимым для идентификации и быстрого поиска ЛС.

На изготовление и распределение ЛС роботом затрачивается около 12 часов. Он интегрирован в общую медицинскую информационную систему клиники и позволяет полностью автоматизировать процесс обеспечения пациента лекарственным средством: от момента выписки рецепта врачом и до учета использованного лекар-

ственного средства.

В случае несоответствия данных в рецепте (доза не соответствует возрасту, несовместимость) пациенту отказывается в обеспечении ЛС, а врачу приходит уведомление об ошибке. Если ЛС изготовлено и доставлено пациенту, врачу также приходит уведомление. Информация о наименованиях и количествах использованных в процессе изготовления ЛС материалов параллельно регистрируется в программе электронной бухгалтерии.

Роботизированные системы используются в больничных аптеках для обеспечения точности дозирования и предотвращения контакта работников с высокотоксичными ЛС (цитостатиками). Смешивание осуществляется в асептических условиях, обеспечивается стерильность содержимого флакона (ампулы) после вскрытия упаковки [36].

#### **Система обеспечения качества ЛС аптечного изготовления**

В зарубежных аптеках, как и у нас в стране, много внимания уделено внедрению Надлежащей аптечной практики и созданию системы управления качеством. В совместном Руководстве FIP / ВОЗ по надлежащей аптечной практике прописано требование разработки минимальных национальных стандартов по приготовлению ЛС для немедленного приема. В соответствии с Руководством, зоны аптечного изготовления ЛС должны быть подготовлены и поддерживаться таким образом, чтобы обеспечить чистоту и безопасность ЛС и свести к минимуму возможность ошибок при их применении. Фармацевты должны гарантировать, что аптечное изготовление ЛС осуществляется в соответствии с письменными процедурами из сырья надлежащего качества, при этом выдерживаются требования к оборудованию и технологическому процессу, включая при необходимости стерилизацию [37].

Учитывая особую значимость ЛС экстермпорального изготовления для педиатрической практики, Комитетом ВОЗ по отбору и применению основных ЛС принято Руководство по экстермпоральному приготовлению ЛС для детей [38].

Американским обществом фармацевтов системы здравоохранения (ASHP) разработан Бюллетень технической поддержки по приготовлению нестерильных ЛС в

аптеках. В бюллетене приводятся требования к помещениям и оборудованию для экстемпорального изготовления ЛС, используемым ингредиентам и справочным материалам, условиям хранения ЛС, персоналу, процессу изготовления, упаковке и маркировке, исследованию стабильности и установлению сроков годности, документации и ведению записей [39].

В 2018 году в Малайзии разработана Надлежащая практика экстемпорального изготовления (компаундирования). В документе изложены общие принципы аптечного изготовления ЛС, требования к системе обеспечения качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, технологическому процессу, контролю качества, работе с жалобами и рекламациями, проведению самоинспекций. Приложение посвящено аптечному изготовлению стерильных ЛС [40].

Отделом фармацевтических услуг Министерства здравоохранения Малайзии разработано Руководство по аптечному изготовлению ЛС. Приводятся общие требования к технологическому процессу аптечного изготовления ЛС. Руководство содержит описание технологического процесса 59 наиболее востребованных фармацевтическим рынком рецептурных прописей. В большинстве случаев описана процедура получения суспензии из таблеток или капсул. Имеются также случаи разведения растворов в ампулах до более низких концентраций действующего вещества и приготовления геля ЛС на основе метилцеллюлозы. В состав некоторых суспензий вводятся сахарный сироп и другие вкусовые добавки (эссенции лимона и лайма). Для всех приведенных прописей установлены сроки годности. Имеются рекомендации по использованию активных фармацевтических ингредиентов определенной степени чистоты, материала контейнеров (например, запрет на использование контейнера из поливинилхлорида), а также для некоторых составов – рекомендации по применению. Например, для полученной из таблеток суспензии клоназепама приводится предупреждение о неиспользовании у новорожденных (до 28 дней). Дается указание фармацевтическим работникам аптек придерживаться данных процедур с целью обеспечения качества ЛС [41].

Очень важно при аптечном изготовлении ЛС соблюдать установленную в разра-

ботанных процедурах последовательность и время смешивания компонентов. Изменение хотя бы одной переменной – времени гомогенизации или последовательности введения ингредиентов лекарственной формы – может изменить микроструктуру состава и тем самым привести к различиям в абсорбции и биодоступности ЛС [42].

В связи с исключением из состава многих ЛС аптечного изготовления консервантов и стабилизаторов большое внимание уделяется микробиологической и химической стабильности лекарственных форм [16].

Одним из элементов системы обеспечения качества является разработка документов системы качества.

В соответствии с Резолюцией Совета ЕС от 2016 года для ЛС аптечного изготовления длительного хранения к таким документам относится досье [34]. Оно включает следующие разделы:

- демонстрация дополнительных преимуществ ЛС (как правило, отсутствие альтернативы на рынке);
- подтверждение того, что активные фармацевтические ингредиенты, вспомогательные вещества и контейнеры соответствуют установленным требованиям;
- разработанная технологическая схема изготовления лекарственного препарата (ЛП) и описание технологического процесса;
- ссылки на нормативные и справочные документы, которые использовались при подготовке досье;
- описание процесса формирования цены;
- рекомендации по применению изготовленного ЛС для пациентов и информация, которую аптека должна предоставить медицинским работникам [34].

Содержание досье и детализация приведенной в нем информации зависят от степени риска для пациента, сопряженного с применением незарегистрированного препарата. В Резолюции [31] описана модельная процедура оценки риска. Необходимо учитывать лекарственную форму и путь введения (более высокая степень риска связана с парентеральным путем введения); изготовленное количество ЛП (оценивается и сравнивается за год); фармакологический эффект ЛП для предполагаемого пути введения (очень сильный, сильный, мягкий); широту терапевтиче-

ского эффекта; технологическую схему изготовления (мембранное фильтрование имеет более высокий риск по сравнению с тепловой стерилизацией); способ доставки в организм [34].

В результате оценки риска ЛС может быть отнесено к высокому риску использования – производство в соответствии с требованиями GMP либо к низкому риску использования – производство по PIC/S GPP.

При высоком риске восстановление ЛС в аптеке осуществляет фармацевтический работник; при низком риске – восстановление может осуществлять медицинская сестра в палате непосредственно перед введением пациенту.

В соответствии с Резолюцией CM / Res (2016)1, руководящими органами должны быть разработаны указания по надлежащей практике восстановления лекарственных средств для парентерального применения в организациях здравоохранения [34].

В Швеции между аптекой-поставщиком и аптекой-получателем наряду с договором на поставку ЛС аптечного изготовления заключается соглашение о качестве экстенпоральных лекарственных средств. Производственная аптека готовит периодические отчеты по качеству лекарственных средств аптечного изготовления и определяет области для дальнейшего улучшения: процесс заказа, процесс оформления сопроводительных документов, процесс распространения экстенпоральных лекарственных средств. На ЛС аптечного изготовления распространяется система фармаконадзора [24].

В аптеках Латвии разработаны стандартные операционные процедуры по аптечному изготовлению ЛС, которые носят название инструкций:

– Детальное описание рабочих и вспомогательных помещений в аптеке.

– Инструкция по приготовлению, фасовке и контролю качества лекарственных средств в аптеке.

– Инструкция по получению воды очищенной и ее контролю.

– Инструкция о сроках проведения поверки и калибровки аптечной аппаратуры и оборудования.

В латвийской аптеке существуют утвержденные руководителем список изготавливаемых ЛС, концентратов и полуфабрикатов; список приборов, аппаратуры и

реактивов, используемых в работе провизора-аналитика [43].

Важным элементом системы обеспечения качества ЛС экстенпорального изготовления является наличие в аптеке достаточного количества обученного персонала. Практически во всех рекомендациях и руководствах по экстенпоральному изготовлению ЛС персоналу уделяется значительное внимание. Так, в Австралии экстенпоральные ЛС подразделяются на простые и сложные. Простые экстенпоральные ЛС имеет право готовить каждый выпускник бакалавриата. Однако для приготовления сложных составов, которые готовятся в асептических условиях (растворы для инфузий, растворы цитостатиков), требуется специальная подготовка [12].

Учитывая риск применения ЛС аптечного изготовления пациентами, особенно изготовленных аутсорсинговыми организациями, FDA в 2019 году организован Центр передового опыта качества экстенпорального изготовления.

В работе Центра выделяют 3 направления деятельности:

1. Обучение и тренинги для лиц, осуществляющих изготовление ЛС;

2. Конференции с целью обмена опытом;

3. Исследование рынка с целью выявления существующих проблем [44].

С целью предупреждения перепутывания ЛС и их дозировок в некоторых странах внедрена технология штрихового кодирования ЛС экстенпорального изготовления [45].

В Великобритании разработаны мероприятия по риск-менеджменту для ЛС экстенпорального изготовления, следуя которым фармацевтический работник сможет избежать ошибок на всех этапах аптечного изготовления: при выборе фармацевтических субстанций, таблеток, капсул или инъекционных растворов, проведении расчетов, взвешивании, собственно приготовлении, оформлении к отпуску, предоставлении рекомендаций пациенту по медицинскому применению ЛС [46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛС экстенпорального изготовления играют важную роль в лекарственном обеспечении населения многих стран мира. Аптечное изготовление ЛС дополняет

промышленное производство ЛС и используется в случаях невозможности их промышленного производства, при аллергических реакциях на вспомогательные компоненты ЛС, в педиатрической практике с целью исключения из состава консервантов и стабилизаторов, для клинических исследований ЛС, получения орфанных препаратов и подбора дозы. Различают аптечное изготовление ЛС для немедленного применения и длительного хранения. При отсутствии в аптеках фармацевтических субстанций аптечное изготовление ЛС осуществляется из таблеток и капсул. В отдельный процесс выделено восстановление ЛС – разведение его соответствующим растворителем, которое в зависимости от степени риска может осуществляться фармацевтическим работником в аптеке или медицинской сестрой непосредственно перед введением пациенту. Аптечное изготовление ЛС осуществляется в лаборатории, которая совмещает в себе функции по подготовке аптечных контейнеров и укупорочных средств, осуществлению технологического процесса и контроля качества ЛС. Для аптечного изготовления стерильных лекарственных средств оборудуется отдельное помещение в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики или в лаборатории устанавливается шкаф-ламинар. В больничных аптеках ряда стран для изготовления ЛС используются аптечные роботы. Регуляторные органы уделяют значительное внимание аптечному изготовлению ЛС, разрабатывая нормативные правовые акты, руководства и создавая новые структуры для обучения специалистов, осуществляющих аптечное изготовление ЛС.

### SUMMARY

V. V. Kuhach  
PHARMACY MANUFACTURE  
AND QUALITY CONTROL OF MEDICINAL  
PREPARATIONS ABROAD

The purpose of this work was to study foreign experience in pharmacy manufacture and quality control of medicinal preparations (MP). Scientific literature and internet sources analysis, the author's own observations from 2005 to 2020 were made. It has been established that pharmacy manufacture of MPs abroad is carried out for the special needs of patients when pharmaceutical industry can-

not produce them for various reasons. There are various approaches to standardization of the number of manufacturing pharmacies abroad: from complete prohibition of pharmacy manufacture of medicinal preparations in Portugal to mandatory license requirement in Austria and Germany. To manufacture medicinal preparations at a pharmacy the laboratory is established where necessary equipment, inventory, pharmaceutical substances and excipients are placed and the technological process is carried out. Pharmacy manufacture of sterile medicinal preparations is conducted under aseptic conditions in a specially equipped room or in a laminar-airflow cabinet. MPs must not be registered in most countries of the world. In the US and the European Union (EU) medicinal preparations are classified into medicines for immediate use and for prolonged storage. Expiration date must be stated for prolonged storage medicinal preparations, a dossier is made for them in the EU pharmacies. Pharmacies in most countries of the world manufacture medicinal preparations from tablets and capsules. Much attention abroad is given to ensure the quality of pharmacy manufacture of medicinal preparations: in the US, pharmacy manufacture of medicinal preparations is carried out in accordance with the requirements of Pharmacopoeia, in the EU according to the EU Council Resolution. A number of countries have developed guidelines or standard operational procedures for pharmacy manufacture of medicinal preparations. Constant training and assessment of employees' competencies engaged in pharmacy manufacture of medicinal preparations is performed.

Keywords: pharmacy manufacture, medicinal preparation, quality system, foreign countries.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова, С. Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С. Н. Егорова, Е. В. Неволина // Вестн. Росздравнадзора. – 2013. – № 6. – С. 36–38.
2. Точно, как в аптеке [Электронный ресурс]. – Режим доступа: – <https://eva.ru/articles/handmade.htm>. – Дата доступа: 10.02.2021.
3. Фармация теряет сердце. Ещё раз об экстремальных препаратах [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmapractice.ru/129191>. – Дата доступа: 10.02.2021.
4. Самборський, О. С. Дослідження

возможностей экстенпорального изготовления в Україні та за кордоном [Электронный ресурс] / О.С. Самборський // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 1. – С. 102–114. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/324751273\\_DOSLIDZENNA\\_MOZLIVOSTEJ\\_EKSTEMPORALNOGO\\_VIGOTOVLENNIA\\_V\\_UKRAINI\\_TA\\_ZA\\_KORDONOM](https://www.researchgate.net/publication/324751273_DOSLIDZENNA_MOZLIVOSTEJ_EKSTEMPORALNOGO_VIGOTOVLENNIA_V_UKRAINI_TA_ZA_KORDONOM). – Дата доступа: 11.02.2021.

5. Олейник, Г. А. Исчезнут ли лекарства «вручную»? Аптечное производство [Электронный ресурс] / Г. А. Олейник // Московские аптеки. – 2007. – 1 мая. – Режим доступа: <https://mosapteki.ru/material?oid=684>. – Дата доступа: 11.02.2021.

6. Егорова, С. Аптечному производству – быть! [Электронный ресурс] / С. Егорова // Московские аптеки. – 2014. – 24 нояб. – Режим доступа: <https://mosapteki.ru/material/aptechному-proizvodstvu-byt-4618>. – Дата доступа: 10.02.2021.

7. Экстенпоральные лекарственные средства: опыт ЕС и США [Электронный ресурс] // Фармацевт практик. – Режим доступа: <https://fp.com.ua/articles/ekstemporálne-lekarstvennye-sredstva-opyt-es-y-ssha/>. – Дата доступа: 10.02.2021.

8. Рецепт доступности лекарств [Электронный ресурс] // Healthy Nation. – Режим доступа: <http://healthynation.ru/25-rubriki-zhurnala/pharmacy/1030-retsept-dostupnosti-lekarstv>. – Дата доступа: 10.02.2021.

9. Компаундная медицина: препараты без регистрации FDA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://russianpeptide.com/kompaundnaja-medicina-preparaty-bez-registracii-fda/>. – Дата доступа: 01.03.2021.

10. Extemporaneous compounding practice by pharmacists: a systematic review [Electronic resource] / S. A. Kristina [et al.] // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 42–46. – Mode of access: [https://www.researchgate.net/publication/313461551\\_EXTEMPORANEOUS\\_COMPOUNDING\\_PRACTICE\\_BY\\_PHARMACISTS\\_A\\_SYSTEMATIC\\_REVIEW](https://www.researchgate.net/publication/313461551_EXTEMPORANEOUS_COMPOUNDING_PRACTICE_BY_PHARMACISTS_A_SYSTEMATIC_REVIEW). – Date of access: 15.02.2021.

11. Riddhi, M. K. Paediatric formulations or extemporaneous dosage form for oral liquids [Electronic resource] / M. K. Riddhi, P. P. Vipul, R. D. Tushar // PharmaTutor. – Mode of access: <https://www.pharmatutor.org/articles/paediatric-formulations-or-extemporaneous-dosage-form-for-oral-liquids>. – Date of access: 14.02.2021.

12. Mohiuddin, A. K. Extemporaneous Compounding: Cautions, Controversies and Convenience [Electronic resource] / A. K. Mohiuddin // Innovative J. of Medical and Health Sci. – 2019. – Vol. 9, N 1. – Mode of access: <https://innovativejournal.in/index.php/ijmhs/article/view/2420>. – Date of access: 01.03.2021.

13. Использование готовых лекарственных

препаратов при экстенпоральном изготовлении порошков / А. В. Беляцкая [и др.] // Разработка и регистрация лекарств. средств. – 2017. – № 1. – С. 82–85.

14. Contemporary Compounding [Electronic resource]. – Mode of access: <https://basicmedicalkey.com/contemporary-compounding/>. – Date of access: 10.02.2021.

15. The Extemporaneous Compounding at Primary Health Care Centers: Characteristic and Personnel [Electronic resource] / I. Hapsari [et al.] // Global J. of Health Sci. – 2018. – Vol. 10, N 9. – P. 112–121. – Mode of access: [https://www.researchgate.net/publication/327267246\\_The\\_Extemporaneous\\_Compounding\\_at\\_Primary\\_Health\\_Care\\_Centers\\_Characteristic\\_and\\_Personnel](https://www.researchgate.net/publication/327267246_The_Extemporaneous_Compounding_at_Primary_Health_Care_Centers_Characteristic_and_Personnel). – Date of access: 14.02.2021.

16. Extemporaneous Dosage Forms: Oral Liquids [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.medisca.com.au/Pages/Education/Files/AJP%20May%202019%20-%20Oral%20liquids.pdf>. – Date of access: 14.02.2021.

17. Аптеки в Европе: требования к помещениям и ответственному фармацевту [Электронный ресурс] // Ежедневник Аптека. – 2019. – 7 нояб. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/520787>. – Дата доступа: 11.02.2021.

18. Пропп, И. Немецкая аптека: порядок прежде всего [Электронный ресурс] / И. Пропп // Фармацевт. обозрение Казахстана. – 2015. – 30 апр. – Режим доступа: <https://www.pharm.reviews/stati/zarubezhnyj-opyt/item/80-nemetskaya-apteka-poryadok-prezhde-vsego>. – Дата доступа: 10.02.2021.

19. Кугач, В. В. Лекарственное обеспечение населения Австралии / В. В. Кугач // Рецепт. – 2013. – № 1. – С. 16–23.

20. Жукова, О. Аптеки Польши [Электронный ресурс] / О. Жукова // Аптекарь. – 2015. – № 4/1. – Режим доступа: <https://aptekarjournal.ru/archive/2015/189/6379.html>. – Дата доступа: 10.02.2021.

21. Кугач, В. В. Здравоохранение и фармация Швеции / В. В. Кугач, В. В. Пахомов // Рецепт. – 2008. – № 5. – С. 37–41.

22. Кугач, В. В. Некоторые аспекты медицинской и лекарственной помощи населению Марокко / В. В. Кугач, Е. С. Шабунин // Вестн. фармации. – 2014. – № 3. – С. 113–118.

23. Кугач, В. В. Классификация аптек (аптечных организаций, аптечных учреждений) в странах ЕАЭС, требования к их площадям и помещениям / В. В. Кугач, Е. Ю. Елисеенко // Вестн. фармации. – 2020. – № 3. – С. 33–46.

24. Expert workshop. Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients. Proceedings [Electronic resource]. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare. – 2009. – 97 p. –

Mode of access: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings\\_expert\\_workshop\\_pharmaceutical\\_care.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_care.pdf). – Date of access: 11.02.2021.

25. Аптечная система за рубежом [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://studwood.ru/1596992/meditsina/aptechnaya\\_sistema\\_rubezhom](https://studwood.ru/1596992/meditsina/aptechnaya_sistema_rubezhom). – Дата доступа: 12.02.2021.

26. Кугач, В. В. Фармацевтические организации Австрии. Сообщение 1. Общественные аптеки / В. В. Кугач, В. В. Пахомов, И. А. Пупа // Вестн. фармации. – 2005. – № 1. – С. 101–104.

27. Standards for the establishment and practice of pharmaceutical compounding laboratory / Drug Administration and Control Authority (DACA) of Ethiopia [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ethiopianreview.com/pdf/001/Labcomp.pdf>. – Date of access: 11.02.2021.

28. Кугач, В. В. Аптечные организации Сирийской Арабской Республики / В. В. Кугач, О. В. Белал // Рецепт. – 2006. – № 1. – С. 30–35.

29. Кугач, В. В. Лекарственное обеспечение сельского населения Германии (на примере аптеки Святого Георга) / В. В. Кугач, А. П. Солодков // Рецепт. – 2006. – № 4. – С. 13–17.

30. Кугач, В. В. Здравоохранение и фармация Индии / В. В. Кугач, Е. Г. Эльяшевич // Рецепт. – 2008. – № 6. – С. 15–23.

31. Кугач, В. В. Фармацевтические организации Австрии. Сообщение II. Больничные аптеки. Аптеки частнопрактикующих врачей / В. В. Кугач, В. В. Пахомов, И. А. Пупа // Вестн. фармации. – 2005. – № 2. – С. 63–65.

32. <795> Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations. – Mode of access: [https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/gc795.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc795.pdf). – Date of access: 10.02.2021.

33. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations [Electronic resource] // U. S. Pharmacopeia. – Mode of access: [http://pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c797\\_viewall.html](http://pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c797_viewall.html). – Date of access: 10.02.2021.

34. Resolution CM/Res (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Electronic resource]. – Mode of access: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About\\_us/About\\_EDQM/History/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_1\\_quality\\_and\\_safety\\_assurance\\_requirements\\_for\\_medicinal\\_products\\_prepared\\_in\\_pharmacies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About_us/About_EDQM/History/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf). – Date of access: 10.02.2021.

35. Lacina, M. H. Challenges posed by therapeutic relevance assessment and vigilance of medicinal products prepared in pharmacies: viewpoints of regulators. Regulation of medicinal products prepared in pharmacies according to the Austrian Medicinal Products Act / M. H.

Lacina // Expert workshop. Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients. Proceedings. – Strasbourg, 2009. – P. 30–39. – Mode of access: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings\\_expert\\_workshop\\_pharmaceutical\\_care.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_care.pdf).

36. Роботы в больничных аптеках / Е. И. Юркевич [и др.] // Вестн. фармации. – 2019. – № 2. – С. 74–83.

37. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. Annex 8 [Electronic resource] / World Health Organization. – Mode of access: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPracticeTRS961Annex8.pdf). – Date of access: 01.03.2021.

38. Guidance on the extemporaneous preparation of medicines for children (Draft for consultation) // 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [Electronic resource]. – Mode of access: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous\\_review.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous_review.pdf?ua=1). – Date of access: 01.03.2021.

39. ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/technical-assistance-bulletins/technical-assistance-bulletins-compounding-nonsterile-products-pharmacies.ashx>. – Date of access: 01.03.2021.

40. Good Compounding Practice [Electronic resource] / ed. comm.: Centre for Compliance and Licensing, National Pharmaceutical Regulatory Agency. – 1st ed. – 2018. – Mode of access: <https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/good-compounding-practice-1st-edition-2018.pdf>. – Date of access: 04.03.2021.

41. Extemporaneous formulation [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf>. – Date of access: 01.03.2021.

42. Science of Compounded Topical Pain Creams [Electronic resource] // Compounded Topical Pain Creams: Review of Select Ingredients for Safety, Effectiveness, and Use / ed.: Debra A. Schwinn and Leigh Miles Jackson. – Washington: The National Academies Press, 2020. – Chap. 5. – P. 87–120. – Mode of access: <https://www.nap.edu/read/25689/chapter/7>. – Date of access: 28.02.2021.

43. Кугач, В. В. Фармацевтическая деятельность в Латвии / В. В. Кугач, И. П. Савельева // Рецепт. – 2008. – № 2. – С. 31–36.

44. FDA займется проблемами экстенпорального производства [Электронный ресурс] //

Еженедельник Аптека. – 2019. – 21 марта. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/526925>. – Дата доступа: 04.03.2021.

45. Bahmaid, N. A. Implementation of Extemporaneous Preparation Using Bar Coding Technology [Electronic resource] / N.A. Bahmaid // Intern. J. of Computers and Technology. – 2017. – Vol. 16, N 4. – Mode of access: [https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/implementation\\_of\\_extemporaneous\\_preparation\\_using\\_bar\\_coding\\_technology.pdf](https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/implementation_of_extemporaneous_preparation_using_bar_coding_technology.pdf). – Date of access: 01.03.2021.

46. Jackson, M. Handbook of Extemporaneous Preparation [Electronic resource] / M. Jackson, A. Lowey. – Mode of access: [https://www.pharmpress.com/product/9780853699019/handbook-of-extemporaneous-preparation?utm\\_source=pharmpress&utm\\_medium=pdf](https://www.pharmpress.com/product/9780853699019/handbook-of-extemporaneous-preparation?utm_source=pharmpress&utm_medium=pdf). – Date of access: 28.02.2021.

### REFERENCES

1. Egorova SN, Nevolina EV. Pharmacy manufacturing of dosage forms: problems requiring a legal solution. Vestn Roszdravnadzora. 2013;(6): 36–8. (In Russ.)

2. Exactly like in a pharmacy [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <https://eva.ru/articles/handmade.htm>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

3. Pharmacy is losing its heart. Once again about extemporal drugs [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://pharmapractice.ru/129191>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

4. Sambors'kii OS. Extension of the possibilities of extemporal training in Ukraine beyond the cordon [Elektronnyi resurs]. Farmatsevtichnii chasopis. 2018 [cited 2021 Feb 11]; (1):102-14. (Ukrainian language). doi: 10.11603/2312-0967.2018.1.8695

5. Oleinik GA. Will the medicines disappear "manually"? Pharmacy production [Elektronnyi resurs]. Moskovskie apteki. 2007 Mai 1. Rezhim dostupa: <https://mosapteki.ru/material?oid=684>. Data dostupa: 11.02.2021. (In Russ.)

6. Egorova S. Pharmacy production - to be! [Elektronnyi resurs]. Moskovskie apteki. 2014 Noiab 11. Rezhim dostupa: <https://mosapteki.ru/material/aptechnomu-proizvodstvu-byt-4618>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

7. Extemporal Medicines: EU and US Experiences [Elektronnyi resurs]. Farmatsevt praktik. Rezhim dostupa: <https://fp.com.ua/articles/ekstemporalnye-lekarstvennye-sredstva-opyt-es-yssha/>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

8. Prescription for drug availability [Elektronnyi resurs]. Healthy Nation. Rezhim dostupa: <http://healthynation.ru/25-rubriki-zhurnala/pharmacy/1030-retsept-dostupnosti-lekarstv>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

9. Compound medicine: drugs without FDA registration [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostu-

pa: <https://russianpeptide.com/kompaundnaja-medicina-preparaty-bez-registracii-fda/>. Data dostupa: 01.03.2021. (In Russ.)

10. Kristina SA, Wiedyaningsih C, Widyakusuma NN, Aditama H. Extemporaneous compounding practice by pharmacists: a systematic review [Electronic resource]. Int J Pharm Pharm Sci. 2017;9(2):42-6. doi: 10.22159/ijpps.2017v9i2.15681

11. Riddhi MK, Vipul PP, Tushar RD. Paediatric formulations or extemporaneous dosage form for oral liquids [Electronic resource]. PharmaTutor [cited 2021 Feb 14]. Available from: URL:<https://www.pharmatutor.org/articles/paediatric-formulations-or-extemporaneous-dosage-form-for-oral-liquids>

12. Mohiuddin AK. Extemporaneous Compounding: Cautions, Controversies and Convenience [Electronic resource]. Innovative J of Medical and Health Sci. 2019 [cited 2021 Mar 1]; 9(1). Available from: URL:<https://innovativejournal.in/index.php/ijmhs/article/view/2420>

13. Beliatskaia AV, Krasniuk II, Krasniuk II, Stepanova OI, Korol' LA, Rastopchina OV. Use of finished medicinal products in the extemporaneous manufacture of powders. Razrabotka i registratsiia lekarstv sredstv. 2017;(1):82-5. (In Russ.)

14. Contemporary Compounding [Electronic resource] [cited Feb 10]. Available from: URL:<https://basicmedicalkey.com/contemporary-compounding/>

15. Hapsari I, Marchaban M, Wiedyaningsih C, Kristina SA. The Extemporaneous Compounding at Primary Health Care Centers: Characteristic and Personnel [Electronic resource]. Global J Health Sci. 2018 [cited 2021 Feb 14];10(9):112-21. doi:10.5539/gjhs.v10n9p112

16. Extemporaneous Dosage Forms: Oral Liquids [Electronic resource] [cited 2021 Feb 14]. Available from: URL:<https://www.medisca.com.au/Pages/Education/Files/AJP%20May%202019%20-%20Oral%20liquids.pdf>

17. Pharmacies in Europe: Requirements for Premises and Responsible Pharmacist [Elektronnyi resurs]. Ezhenedel'nik Apteka. 2019 Noiab 7. Rezhim dostupa: <https://www.apteka.ua/article/520787>. Data dostupa: 11.02.2021. (In Russ.)

18. Propp I. German pharmacy: order first [Elektronnyi resurs]. Farmatsevt obozrenie Kazakhstana. 2015 Apr. 30. Rezhim dostupa: <https://www.pharm.reviews/stati/zarubezhnyj-opyt/item/80-nemetskaya-apteka-poryadok-prezhdevsego>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

19. Kuhach VV. Medicines for the Australian population. Retsept. 2013;(1):16–23. (In Russ.)

20. Zhukova O. Pharmacies in Poland [Elektronnyi resurs]. Aptekar'. 2015;(4/1). Rezhim dostupa: <https://aptekarjournal.ru/archive/2015/189/6379.html>. Data dostupa: 10.02.2021. (In Russ.)

21. Kuhach VV, Pakhomov VV. Healthcare and Pharmacy in Sweden. *Retsept*. 2008;(5):37-41. (In Russ.)
22. Kuhach VV, Shabunin ES. Some aspects of medical and drug care for the population of Morocco. *Vestn farmatsii*. 2014;(3):113-8. (In Russ.)
23. Kuhach VV, Eliseenko EIu. Classification of pharmacies (pharmacy organizations, pharmacies) in the EAEU countries, requirements for their areas and premises. *Vestn farmatsii*. 2020;(3):33-46. (In Russ.)
24. Expert workshop. Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients. Proceedings [Electronic resource]. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare; 2009 [cited 2021 Feb 11]. Available from: URL:[https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings\\_expert\\_workshop\\_pharmaceutical\\_care.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_care.pdf)
25. Pharmacy system abroad [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: [https://studwood.ru/1596992/meditsina/aptechnaya\\_sistema\\_rubezhom](https://studwood.ru/1596992/meditsina/aptechnaya_sistema_rubezhom). Data dostupa: 12.02.2021. (In Russ.)
26. Kuhach VV, Pakhomov VV, Pupa IA. Pharmaceutical organizations in Austria. Message 1. Public pharmacies. *Vestn farmatsii*. 2005;(1):101-4. (In Russ.)
27. Drug Administration and Control Authority (DACA) of Ethiopia. Standards for the establishment and practice of pharmaceutical compounding laboratory [Electronic resource] [cited 2021 Feb 11]. Available from: URL:<https://www.ethiopianreview.com/pdf/001/Labcomp.pdf>
28. Kuhach VV, Belal OV. Pharmacy organizations of the Syrian Arab Republic. *Retsept*. 2006;(1):30-5. (In Russ.)
29. Kuhach VV, Solodkov AP. Medicines for the rural population of Germany (on the example of St. George's pharmacy). *Retsept*. 2006;(4):13-7. (In Russ.)
30. Kuhach VV, El'iashevich EG. Healthcare and Pharmacy of India. *Retsept*. 2008;(6):15-23. (In Russ.)
31. Kuhach VV, Pakhomov VV, Pupa IA. Pharmaceutical organizations in Austria. Communication II. Hospital pharmacies. Pharmacies of private practitioners. *Vestn farmatsii*. 2005;(2):63-5. (In Russ.)
32. <795> Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations [Electronic resource] [cited 2021 Feb 10]. Available from: URL:[https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp\\_pdf/EN/USPNF/revisions/gc795.pdf](https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/gc795.pdf)
33. <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations [Electronic resource]. U. S. Pharmacopeia [cited 2021 Feb 10]. Available from: URL:[http://pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0\\_c797\\_viewall.html](http://pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c797_viewall.html)
34. Resolution CM/Res (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Electronic resource] [cited 2021 Feb 10]. Available from: URL:[https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About\\_us/About\\_EDQM/History/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_1\\_quality\\_and\\_safety\\_assurance\\_requirements\\_for\\_medicinal\\_products\\_prepared\\_in\\_pharmacies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/About_us/About_EDQM/History/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf)
35. Lacina MH. Challenges posed by therapeutic relevance assessment and vigilance of medicinal products prepared in pharmacies: viewpoints of regulators. Regulation of medicinal products prepared in pharmacies according to the Austrian Medicinal Products Act [Electronic resource]. In: Expert workshop. Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients. Proceedings. Strasbourg, France; 2009. p. 30-9. Available from: URL:[https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings\\_expert\\_workshop\\_pharmaceutical\\_care.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/proceedings_expert_workshop_pharmaceutical_care.pdf)
36. Iurkevich EI, Kuhach VV, Ilnatsyeva AV, Tarasova EN, Voitovich ES. Robots in hospital pharmacies. *Vestn farmatsii*. 2019;(2):74-83. (In Russ.)
37. World Health Organization. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. Annex 8 [Electronic resource] [cited 2021 Mar 1]. Available from: URL:[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPractice-TRS961Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FIPWHOGuidelinesGoodPharmacyPractice-TRS961Annex8.pdf)
38. Guidance on the extemporaneous preparation of medicines for children (Draft for consultation). 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines [Electronic resource] [cited 2021 Mar 1]. Available from: URL:[https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous\\_review.pdf?ua=1](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/policy/Extemporaneous_review.pdf?ua=1)
39. ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding Nonsterile Products in Pharmacies [Electronic resource] [cited 2021 Mar 1]. Available from: URL:<https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/technical-assistance-bulletins/technical-assistance-bulletins-compounding-nonsterile-products-pharmacies.ashx>
40. Centre for Compliance and Licensing, National Pharmaceutical Regulatory Agency, editorial committee. Good Compounding Practice [Electronic resource]. 1st ed. 2018 [cited 2021 Mar 4]. Available from: URL:<https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/good-compounding-practice-1st-edition-2018.pdf>
41. Extemporaneous formulation [Electronic resource] [cited 2021 Mar 1]. Available from: URL:<https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf>

42. Science of Compounded Topical Pain Creams [Electronic resource]. In: Debra A. Schwinn, Leigh Miles Jackson, editors. Compounded Topical Pain Creams: Review of Select Ingredients for Safety, Effectiveness, and Use. Washington: The National Academies Press; 2020 [cited 2021 Feb 28]. p. 87-120. Available from: URL:<https://www.nap.edu/read/25689/chapter/7>

43. Kuhach VV, Savel'eva IP. Pharmaceutical activity in Latvia. Retsept. 2008;(2):31–6. (In Russ.)

44. FDA to tackle extremal production issues [Elektronnyi resurs]. Ezhenedel'nik Apteka. 2019 Mart 21. Rezhim dostupa: <https://www.apteka.ua/article/526925>. Data dostupa: 04.03.2021. (In Russ.)

45. Bahmaid NA. Implementation of Extemporaneous Preparation Using Bar Coding Technology [Electronic resource]. Intern J of Com-

puters and Technology. 2017 [cited 2021 Mar 1];16(4). doi: 10.24297/ijct.v16i4.6169

46. Jackson M, Lowey A. Handbook of Extemporaneous Preparation [Electronic resource] [cited 2021 Feb 28]. Available from: URL:[https://www.pharmpress.com/product/9780853699019/handbook-of-extemporaneous-preparation?utm\\_source=pharmpress&utm\\_medium=pdf](https://www.pharmpress.com/product/9780853699019/handbook-of-extemporaneous-preparation?utm_source=pharmpress&utm_medium=pdf)

**Адрес для корреспонденции:**

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет»,

УНПЦ «Фармация»,

тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,

e-mail: [vkuhach@mail.ru](mailto:vkuhach@mail.ru),

Кухач В. В.

Поступила 09.03.2021 г.