

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



**МАМЕДОВ ДЕВИ ДЕВИВИЧ**

**РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВНЕДРЕНИЯ  
НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ОТПУСКА  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

3.4.3 Организация фармацевтического дела

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук, профессор  
**Наркевич Игорь Анатольевич**

Санкт-Петербург – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ США, СТРАН ЕС И БРИКС .....</b>	<b>17</b>
1.1. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в Соединенных Штатах Америки.....	17
1.1.1. Историческое развитие .....	18
1.1.2. Характеристика аптек типа 503А .....	25
1.1.2.1. Обзор требований, предъявляемых к изготовлению нестерильных лекарственных препаратов.....	26
1.1.2.2. Обзор требований, предъявляемых к изготовлению стерильных лекарственных препаратов.....	30
1.1.2.3. Требования, предъявляемые к обращению высокоопасных лекарственных средств в учреждениях здравоохранения .....	40
1.1.3. Характеристика аптек типа 503В.....	43
1.2. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в Европейском союзе .....	46
1.2.1. Историческое развитие .....	46
1.2.2. Концепция Резолюции ResAP на территории Европейского союза .....	49
1.2.3. Реализация положений Резолюции ResAP на примере Германии .....	52
1.2.3.1. Фармацевтическая экспертиза .....	61
1.2.3.2. Особенности изготовления индивидуальных лекарственных препаратов .....	64
1.2.3.3. Особенности изготовления внутриаптечной заготовки.....	65

1.3. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов некоторых странах БРИКС .....	72
1.3.1. Египет .....	72
1.3.2. Индия .....	74
1.3.3. Объединенные арабские эмираты .....	77
1.3.4. Бразилия .....	82
1.3.5. Южная Африка .....	85
1.4. Выводы по главе 1 .....	86
<b>ГЛАВА 2. ОЦЕНКА ТЕКУЩЕГО УРОВНЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И АНАЛИЗ НОРМАТИВНОГО ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....</b>	<b>88</b>
2.1. Ретроспектива формирования правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов .....	89
2.2. Система обеспечения качества изготавливаемых лекарственных препаратов .....	98
2.2.1. Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов .....	98
2.2.2. Общие фармакопейные статьи .....	106
2.3. Восстановление (разведение) лекарственных препаратов .....	111
2.4. Госпитальные исключения для изготавливаемых лекарственных препаратов .....	115
2.5. Выводы по главе 2 .....	121
<b>ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРЕДЛОЖЕНИЙ ПО ВНЕДРЕНИЮ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕРПАРАТОВ .....</b>	<b>123</b>
3.1. Разработка предложений по предлагаемой редакции статьи 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» .....	123

3.2. Разработка предложений по формированию надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов .....	125
3.3. Разработка подходов к организации чистых помещений при изготовлении лекарственных препаратов.....	127
3.4. Разработка состава и структуры надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов .....	129
3.4.1. Термины и определения .....	129
3.4.2. Система обеспечения качества аптечной организации.....	133
3.4.3. Персонал .....	136
3.4.4. Определение уровней риска .....	140
3.4.5. Помещения и оборудование .....	143
3.4.6. Документация.....	146
3.4.7. Отзыв отпущенной готовой продукции .....	148
3.4.8. Самоинспекции .....	149
3.4.9. Прочие положения .....	150
3.4.10. Переходный период .....	151
3.5. Выводы по главе 3.....	152
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>153</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>156</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>181</b>
<b>Приложение А. Акты об использовании, апробации, внедрении результатов исследования .....</b>	<b>181</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** С принятием Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (далее – ФЗ-61) [97] и вступившими в тот период положениями ст. 56, где аптечным организациям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления и отпуска лекарственных препаратов (далее – производственные аптеки), запрещалось изготавливать лекарственные препараты для медицинского применения (далее – ЛП), включенные в государственный реестр лекарственных средств (далее – ГРЛС), началось резкое сокращение деятельности и количества производственных аптек на территории Российской Федерации (далее – РФ) [39]. В письме-разъяснении [72] Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (далее – Росздравнадзор) изложила позицию относительно введенного запрета ст. 56 ФЗ-61, где уточняется, что указанная норма является современным требованием к изготовлению ЛП аптечными организациями, в свою очередь производственные аптеки не в состоянии обеспечить надлежащее качество изготавливаемых ЛП.

Полученные за прошедшее десятилетие результаты деятельности аптечных и медицинских организаций (далее соответственно – АО и МО) по изготовлению ЛП в Соединенных Штатах Америки (далее – США), Европейском союзе (далее – ЕС), а также странах БРИКС позволяют говорить о том, что изготавливаемые ЛП (далее – экстемпоральные лекарственные препараты, ЭЛП) являются неотъемлемым элементом оказания медицинской помощи населению, а уровень развития технологических, аналитических и инженерных систем способен обеспечивать надлежащий уровень качества ЭЛП, сопоставимый с уровнем требований и процессов надлежащих практик и, в частности, надлежащей производственной практики, применимой к субъектам хозяйственной деятельности, осуществляющим производство лекарственных средств (далее – ЛС), а также имеющих соответствующую лицензию и сертификат [23, 24, 25, 39, 109, 110].

В связи с вступлением в силу норм Федерального закона от 5 декабря 2022 г. № 502-ФЗ (далее – ФЗ-502) [96] с 1 сентября 2023 года обсуждение вопросов по

совершенствованию регулирования сферы изготовления ЛП получило новый импульс, что нашло отражение в разработке и принятии подзаконных нормативных правовых документов, в частности обновленных Правил изготовления и отпуска ЛП, а также в новых общих фармакопейных статьях (далее – ОФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (далее – ГФ РФ), где впервые были закреплены положения о системе обеспечения качества производственных аптек.

При этом, как показывают результаты настоящего исследования, вновь созданные документы сохраняют свою принципиальную преемственность по отношению к нормативной правовой базе, разработанной в Советском Союзе (далее – СССР) до 1968 года, и не в полной мере способствуют созданию на территории России современной аптечной инфраструктуры на уровне развитых систем здравоохранения, тем самым сдерживая развитие принципов и расширение применения методов персонализации фармакотерапии в структуре российского здравоохранения, что, в том числе, свидетельствует о недостаточности норм ФЗ-502 для обеспечения перехода от Правил изготовления и отпуска ЛП к надлежащей практике изготовления и отпуска ЛП. В описанных условиях переход к ней приобретает характер системной необходимости, а не просто технической модернизации и переименования документа, что будет являться для национального законодательства Российской Федерации новой регуляторной донастройкой, в рамках которой вводится единая система обеспечения качества, охватывающая все этапы жизненного цикла ЭЛП, соответствующая действующим парадигмам фармацевтической науки; обеспечивается предметное распределение ответственности между фармацевтическими работниками, что позволяет перейти от формального подхода к контрольно-надзорной деятельности в сторону процессно-ориентированной оценки соответствия субъектов обращения ЭЛП; реализуется риск-ориентированная дифференциация требований (в том числе к чистым помещениям, валидации процессов, объему контроля качества и др.) к процессам, связанным с изготовлением ЛП; создается правовая основа для полноценной фармацевтической разработки и применения автоматизированных

технологий; формируется новая модель лекарственного обеспечения расфасованными зарегистрированными ЛП (далее – ГЛФ), т.е. к курсовому обеспечению пациентов, взамен отпуска стандартизированной упаковки ЛП; возникают (легализуются) новые виды выполняемых работ, оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность, ранее упомянутая внутриаптечная фасовка ГЛФ, а также процессы разведения (восстановления) последних в условиях МО онкологического профиля, где на сегодняшний день, фактически, отсутствуют какие-либо требования, обеспечивающие безопасность медицинского персонала.

**Степень разработанности темы исследования.** Вопросы оптимизации лекарственного обеспечения населения Российской Федерации являются предметом научных исследований ведущих российских авторов. Анализ полученных результатов в таких работах показал, что деятельность производственных аптек способствует повышению доступности ЛП на всей территории страны, что можно проследить в публикациях следующих авторов: Наркевича И.А., Немярых О.Д., Ягудиной Р.И., Глембоцкой Г.Т., Медведевой Д.М., Пономаревой Е.А., Бахаревой А.В., Дроздецкой О.А., Цацулина А.Н. [2, 8, 13, 16, 38, 50, 104, 113].

В отношении предмета настоящего исследования в работах Джупаровой И.А., Невוליной Е.В., Друговой З.К., Меркуловой С.А., Стрелкова С.В. неоднократно поднимались вопросы о необходимости разработки практических рекомендаций по внедрению системы менеджмента качества в АО [14, 15, 29, 43, 92, 93].

В научных трудах Умарова С.З. [95] и Нурлыбековой А.Н. [45] изложены подходы к внедрению процессов, обеспечивающих повышение качества при изготовлении ЛП, в том числе с использованием стандартных операционных процедур.

Совершенствованию процессов управления качеством изготовления различных лекарственных форм (далее – ЛФ) в производственных аптеках посвящена диссертационная работа Сбоева Г.А., которая затрагивает вопросы

разработки методических основ гармонизации аптечной практики, а также интеграции в нее систем обеспечения и управления качеством [88]. На основе теории менеджмента и научного анализа разработан инновационный подход для внедрения системы обеспечения и управления качеством при мелкосерийном изготовлении ЛП (в том числе в виде внутриаптечной заготовки (далее – ВАЗ)) с применением принципов реинжиниринга бизнес-процессов, а также построен макет адаптивной, клиентоориентированной процессной экономической информационной системы для осуществления деятельности по изготовлению ЛП и моделирования использования аутсорсинговых услуг.

Проблемы обеспечения безопасности ЭЛП при их использовании пациентами рассматривались в работах Михалевиц Е.Н. и Петрова А.Ю., а также других авторов [32, 48].

Таким образом, большинство изученных работ посвящено организационно-фармацевтическим аспектам и аспектам обеспечения качества изготовления ЛП в системе функционирования производственных аптек за последние десятилетия. В то же время возросшая актуальность деятельности по изготовлению ЛП требует комплексного подхода к исследованию состояния и перспектив развития производственных аптек.

**Цель исследования.** Целью данной работы является разработка и обоснование надлежащей практики изготовления и отпуска ЛП (далее – НПИОЛП) для ее внедрения в РФ.

**Задачи исследования:**

1. Выявить современные подходы к нормативному правовому регулированию деятельности по изготовлению ЛП в мировой практике (США, ЕС, страны БРИКС).
2. Провести историко-правовой анализ развития нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в РФ, выявить системные правовые пробелы, противоречия и регуляторные дисбалансы, сложившиеся в результате трансформации отечественного законодательства об обращении ЛС.
3. Разработать и обосновать практико-правовой механизм внедрения

НПИОЛП в РФ.

4. Разработать и обосновать предложения по составу, структуре, а также содержанию основных разделов НПИОЛП, адаптированной под национальные особенности в РФ.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научная новизна исследования.** Впервые выявлены, описаны и систематизированы нормативные правовые подходы к регулированию деятельности по изготовлению ЛП в мировых системах здравоохранения, включая североамериканскую модель, основанную на классификации АО по типу соответствия нормативным актам, европейскую наднациональную модель, предполагающую риск-ориентированную категоризацию ЭЛП по уровням риска, а также модели стран БРИКС, характеризующиеся дифференцированным подходом к регулированию деятельности по изготовлению ЛП.

Впервые на основе историко-правового анализа выявлены системные правовые пробелы и регуляторные дисбалансы в нормативном правовом регулировании деятельности по изготовлению ЛП в РФ, включая фрагментарность действующего законодательства, отсутствие единой системы обеспечения качества, несоответствие требований к инфраструктуре и ограничения, препятствующие развитию персонализированной медицины.

На основании нормативных правовых подходов к регулированию деятельности по изготовлению ЛП в мировых системах здравоохранения, а также в результате приведенного историко-правового анализа, обоснована необходимость перехода к НПИОЛП, адаптированной под национальные особенности.

Впервые разработан и обоснован практико-правовой механизм внедрения

НПИОЛП в РФ, включающий внесение изменений в федеральное законодательство, а также установление переходного периода, продолжительностью не менее 3 лет, для цели обеспечения сохранения действующей инфраструктуры и дальнейшего развития системы обеспечения качества при изготовлении ЛП.

Впервые разработаны состав, структура, а также содержание основных разделов НПИОЛП, адаптированная под особенности практической реализации в РФ и гармонизированная с международными стандартами, в которой предложена система категоризации рисков при изготовлении ЛП, основанная на оценке ЛФ, используемого исходного сырья, процесса изготовления и способа применения ЛП.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** *Теоретическая значимость* исследования заключается в систематизации современных международных подходов к НПИОЛП, что позволяет обосновать необходимость адаптации этих подходов в структуре российского законодательства. В ходе выполнения работы разработана и реализована целостная структурно-логическая схема исследования, отражающая взаимосвязь между сравнительным анализом опыта мировых систем здравоохранения, выявлением системных пробелов в российском правовом поле, обоснованием необходимости перехода к НПИОЛП и разработкой ее модели. Указанная схема представляет собой методологический инструмент, обеспечивающий воспроизводимость научного подхода к нормативному моделированию в сфере изготовления ЛП. На ее основе сформирована методологическая база по внедрению НПИОЛП, которая открывает возможность для исследований в области персонифицированной фармакотерапии – как в масштабе национальной системы лекарственного обеспечения, так и на уровне функционирования производственных аптек. Определение и систематизация основных дефиниций способствуют уточнению и унификации понятийного аппарата в российском законодательстве об обращении ЛС, тем самым повышая нормативную определенность и улучшая понимание нормативных правовых документов в том числе в рамках осуществления судебного производства. Дополнительно работа обосновывает необходимость внесения

изменений в существующее законодательство.

При этом предложенная модель НПИОЛП является результатом системной гармонизации международных регуляторных решений с национальной правовой системой – с учетом принципа соразмерности (пропорциональности) регуляторного воздействия, а также институциональных и технико-технологических ограничений действующей аптечной инфраструктуры. Такой подход обеспечивает прогностическую устойчивость предлагаемой модели и минимизирует риски правоприменительных коллизий при ее внедрении.

*Практическая значимость* работы выражается в том, что реализация предлагаемых предложений по внедрению НПИОЛП позволит значительно повысить уровень качества и безопасности изготавливаемых ЛП. Разработка и внедрение НПИОЛП увеличит доступность индивидуализированной фармакотерапии, что является ключевым фактором в лечении определенных категорий населения России (включая детей, население пожилого возраста, лиц с редкими заболеваниями), а также способствует развитию отечественной фармации и укреплению национального лекарственного суверенитета. Разработка и внедрение НПИОЛП также создаст условия для развития научно-технологического прогресса в фармацевтической отрасли, где возникнет новое направление для осуществления инвестиций. Улучшение качества и доступности ЭЛП повысит безопасность осуществляемой деятельности для медицинских и фармацевтических работников, задействованных в процессах изготовления ЛП.

По результатам исследования разработаны методические рекомендации, по внедрению НПИОЛП в Российской Федерации, направленные на формирование единых требований к организации процессов изготовления и отпуска ЛП в АО в целях обеспечения их качества, безопасности и эффективности.

Результаты работы внедрены в практику органов государственной власти, учебную и научно-исследовательскую деятельность организаций: Государственной Думы РФ (акт о внедрении от 10.12.2025 г.), Законодательного собрания Санкт-Петербурга (акт о внедрении от 16.12.2025 г.), Комитета по здравоохранению Ленинградской области (акт о внедрении от 02.12.2025 г.),

Ассоциации государственных аптечных сетей (акт о внедрении от 11.12.2025 г.), Государственного предприятия Нижегородской области «Нижегородская областная фармация» (акт о внедрении от 15.12.2025 г.), Общества с ограниченной ответственностью «АПТЕКА № 147» (акт о внедрении от 19.11.2025 г.).

**Методология и методы исследования.** Объектом исследования выступила система нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в РФ, предметом – современные подходы к такому регулированию в мировой практике (США, ЕС, страны БРИКС) и их адаптация к российским условиям с учетом научной, технологической и институциональной специфики.

Методологическую основу настоящего исследования составляют системный, сравнительно-правовой и нормативно-моделирующий подходы, в совокупности обеспечивающие целостное и фундаментальное обоснование перехода к НПИОЛП в Российской Федерации.

Системный метод был реализован в виде ретроспективно-структурного анализа нормативного правового регулирования как динамической, иерархически организованной системы в которой выделяются: элементы (нормативные акты, институты, участники, процессы); связи между ними (функциональные, противоречивые, дублирующие); подсистемы (например, «госпитальные исключения», «разведение (восстановление) зарегистрированных ЛП», а также их «внутриаптечная фасовка»). Данный подход позволил выявить системные правовые пробелы, регуляторные дисбалансы и структурные риски.

Сравнительно-правовой метод реализован через межсистемное сопоставление регуляторных моделей: североамериканской, европейской, стран БРИКС. Сопоставительный анализ проводился по следующим критериальным шкалам: правовой статус ЭЛП; структура нормативного правового документа; принципы категоризации рисков; подходы к контролю качества; требования к инфраструктуре; распределение ответственности; возможность осуществления самостоятельной фармацевтической разработки ЭЛП. Описанный сравнительный блок стал основой для выявления универсальных принципов, пригодных к

гармонизации с российской правовой системой.

Метод нормативного моделирования использован не только для описания «как есть», но и для проектирования «как должно быть»: разработана нормативная модель НПИОЛП, включающая ее состав, структуру и содержание основных разделов, а также механизм ее внедрения в РФ. Нормативное моделирование обеспечило прогностическую силу исследования: разработанные предложения позволяют не только устранить текущие дефекты, но и создать условия для внедрения персонафицированной фармакотерапии, курсового обеспечения, интеграции АО в клинические процессы (например, в онкологии или орфанных заболеваниях).

Дополнительно применялись аналитические методы, включающие оценку рисков и категоризацию ЭЛП по уровням риска, что обеспечило дифференцированный подход к установлению требований по контролю качества и условиям их изготовления.

Кроме того, в работе применен анализ регулирующего воздействия, реализованный через системное изучение позиций всех ключевых участников рынка обращения ЛС: материалов публичных обсуждений (предусмотренные Федеральным законом от 31 июля 2020 г. № 247-ФЗ «Об обязательных требованиях в Российской Федерации»); экспертных отзывов, мнений и позиций, представленных в рамках заседаний Рабочей группы по подготовке к реализации норм ФЗ-502 в части изготовления ЛП при Комитете Государственной думы по охране здоровья (далее – Рабочая группа), а также экспертной секции по стандартизации ЛП аптечного изготовления при ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; заключений профессиональных ассоциаций. Таким образом, в работе учтены не только формальные правовые аспекты, но и практическая реализуемость, экономическая целесообразность и организационная устойчивость предлагаемых решений, сочетающих в себе всесторонний баланс интересов.

**Информационная база исследования.** Информационной базой послужили нормативные правовые документы России и других государств, руководства и

рекомендации национальных регуляторов, аналитические отчеты, практика АО, отечественные, зарубежные и собственные научные исследования, материалы научно-практических конференций по исследуемой проблеме, а также информационные ресурсы сети «Интернет».

**Положения, выносимые на защиту.** На защиту выносятся следующие положения и результаты исследования, характеризующиеся научной новизной:

– результаты выявления, описания и систематизации нормативных правовых подходов к регулированию деятельности по изготовлению ЛП в мировой практике (США, ЕС, страны БРИКС) основанные на классификации АО по типу соответствия нормативным правовым документам и риск-ориентированной категоризации ЭЛП, при которой объем контроля качества, испытаний, а также условия их изготовления определяется на основе оценки ЛФ, исходного сырья, процесса изготовления, объема серии и способа применения ЛП;

– результаты критического анализа действующей нормативной правовой базы, регулирующей деятельность по изготовлению ЛП в РФ, который демонстрирует ее несоответствие современным требованиям фармацевтической науки и международным стандартам, являющейся фрагментарной и не охватывающей все процессы, происходящие при изготовлении ЛП, что обусловлено системными правовыми пробелами, противоречиями и регуляторными дисбалансами, сложившимися в результате трансформации отечественного законодательства об обращении ЛС;

– обоснование необходимости перехода к НПИОЛП в РФ, учитывающей как международный опыт, так и специфику российского законодательства об обращении ЛС;

– предложения по составу, структуре, а также содержанию основных разделов НПИОЛП, адаптированной к национальным особенностям РФ, включающей ключевые разделы: термины и определения, систему обеспечения качества, требования к персоналу, помещениям и оборудованию, документации, контролю качества и специализированные приложения, вместе с системой

категоризации рисков, при которой объем контроля качества, аналитических испытаний и условия изготовления ЛП определяются на основе оценки факторов риска, а также механизм внедрения НПИОЛП в нормативное правовое поле России.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Основные положения и результаты работы были доложены и обсуждены на XVII-ом Всероссийском конкурсе молодежи образовательных и научных организаций «Моя законотворческая инициатива» (Москва, 2022), XXII-ой Международной научно-практической конференции «Современный мир, природа и человек» посвященной 160-летию со дня рождения академика В.И. Вернадского (Кемерово, 2023), I-ой Международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины и фармации» (Кемерово, 2023), а также в рамках Форума «Сильные идеи для нового времени» (Москва, 2023), XIII Ежегодной межвузовской научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023), экспертной сессии «Возможности производственных аптек в повышении доступности орфанных лекарственных препаратов» в рамках Экономического конгресса VI Международного муниципального форума стран БРИКС (осенняя сессия) (Санкт-Петербург, 2024), X Международной научно-практической конференции «Научный прогресс и устойчивое развитие» (Саратов, 2025), III Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Сандеровские чтения» (Санкт-Петербург, 2025), XXVII Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий» («ФармМедОбращение», Казань 2025).

**Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности.** Диссертация выполнена по специальности 3.4.3 – организация фармацевтического дела и соответствует паспорту специальности в областях исследований, указанных в пунктах: 1. Фундаментальные и прикладные исследования по обоснованию механизмов совершенствования государственного регулирования обеспечения населения лекарственными препаратами и

парафармацевтической продукцией; 4. Фундаментальные и прикладные исследования в сфере финансового, интеллектуального и информационного обеспечения инновационного развития фармацевтического производства. Разработка проблем управления инновациями; 5. Фундаментальные и прикладные исследования менеджмента в фармации; 7. Научное обоснование механизмов адаптивного управления организациями в сфере обращения лекарственных средств на основе анализа их деятельности, теории управления, финансов, инвестиций, маркетинга, логистики, надлежащей производственной и аптечной практики.

**Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.** Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе, научном обосновании и обобщении полученных результатов. Автором самостоятельно сформулирована цель и задачи исследования, разработан алгоритм проведения исследования, выбраны основные методы, проведены обработка и анализ изысканий. Личный вклад автора составил не менее 90%.

**Публикации.** Основное содержание диссертационного исследования представлено в 12 публикациях, в том числе 8 статьях в изданиях входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 5 статьях в изданиях, которые входят в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, а также списка литературы, включающего 202 источника, в том числе 87 на иностранных языках, 1 приложения. Диссертация содержит 16 таблиц, 15 рисунков, изложена на 207 страницах компьютерного текста.

# **ГЛАВА 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ США, СТРАН ЕС И БРИКС**

## **1.1. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в Соединенных Штатах Америки**

Обеспечение безопасными и качественными ЛП является одной из основных задач мировой фармацевтической отрасли и каждой регуляторной системы. При этом достижение параметров качества и безопасности ЛП обеспечивается за счет внедрения надлежащих практик и систем обеспечения качества на всех этапах жизненного цикла каждого ЛС, определяющие требования к выполнению обязательных операций. Исходя из приоритетных целей развития российской системы здравоохранения, на текущем этапе требуется устранение дисбаланса в нормативных требованиях и, прежде всего, создание эффективной и достаточной системы регулирования, которая будет способна обеспечить качество и безопасность процессов изготовления ЛП, а также способствовать развитию современной аптечной инфраструктуры в РФ. К настоящему моменту в фармацевтической отрасли и регуляторном поле РФ отсутствует целый элемент надлежащих практик, описывающий полноценную систему обеспечения качества АО при изготовлении ЛП и выступающий основой для всех участников – государства, органов исполнительной власти, субъектов хозяйственной деятельности.

В виду широчайшей вариативности процессов и номенклатуры ЭЛП, в рамках системы обеспечения качества невозможно предусмотреть «фиксированные» правила для всех существующих факторов деятельности производственных аптек. Так, например, организация современной и высокотехнологичной аптечной инфраструктуры зависит от изготавливаемой номенклатуры, классов опасности, требований к стерильности такой продукции, а

также множества других факторов, включая особенности российской системы регулирования, в связи с чем не представляется возможным напрямую заимствовать те или иные нормативные правовые документы прочих регуляторных систем, предъявлять одинаковые требования ко всем производственным аптекам в связи с учетом их исторического развития и текущего состояния инфраструктуры.

Регуляторные подходы в мировых системах здравоохранения предусматривают возможность создания АО, гарантирующих качество ЭЛП на уровне требований надлежащих практик и процессов производителей ЛС, сохраняя при этом вариативность фармацевтической деятельности в части ширины изготавливаемой номенклатуры и дозировок ЛП. Предварительный анализ показал, что на сегодняшний день эталонными моделями нормативного правового регулирования деятельности производственных аптек являются США и страны ЕС. Таким образом, с целью выявления лучших практик необходимо рассмотреть основные принципы их законодательства. При этом, важно уделить особое внимание конструкции процессных, организационных, регуляторных механизмов, выделяя основные отличия в законодательствах об обращении ЛС, которые необходимо учитывать в случае имплементации (гармонизации) отдельных положений с законодательством РФ для его совершенствования.

### **1.1.1. Историческое развитие**

Термином, используемым законодательством США в отношении изготовления ЛП, является «компаундирование» (англ. Compounding), что сопоставимо с понятием, используемым в ФЗ-61 – «изготовление». Как известно, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, далее – FDA) является агентством Министерства здравоохранения и социальных служб США, которое осуществляет контроль качества пищевых продуктов, ЛП, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров,

а также контроль за соблюдением законодательства и стандартов в соответствующих сферах [104]. На территории США, как и в большинстве стран мира ЭЛП не подлежат государственной регистрации, кроме того, разрешено изготовление ЛП из ГЛФ [24, 39].

В 20-х годах прошлого века ЭЛП выписывались в 80% случаев от всех назначаемых ЛП рецептурного отпуска, обращавшихся на фармацевтическом рынке США. Доля ЭЛП существенно сократилась к 1950-м годам – до 25%, к 1960 году составляла менее 5%, снизившись до 1% к 1970 году, что было связано с унификацией изготавливаемых рецептур и активным развитием фармацевтических производств [151].

Первые попытки регулирования рынка обращения ЛС в США, были предприняты в 1813 году с помощью Закона «О Вакцинах» (англ. The Vaccine Act of 1813). В мае 1796 года английский врач Эдвард Дженнер изобрел вакцину от оспы. Высокая смертность от данного заболевания стимулировала повышенный спрос на иммунобиологический ЛП, что привело к его неконтролируемому отпуску различными субъектами в сфере торговли и возникновению на рынке фальсифицированных и контрафактных ЛС. Принятый закон определил монопольного поставщика (федерального агента), который наделялся правом на распространение вакцины. Спустя девять лет, в 1822 году, закон был отменен, в результате летального исхода 10 человек от применения недоброкачественной партии ЛП [171].

На начало 19 века, фармацевтический рынок США практически полностью зависел от импорта ЛС: отсутствовало федеральное регулирование гражданского оборота ЛС, что привело к насыщению рынка фальсифицированными ЛС (далее – ФЛС). Британский фармацевт Якоб Белл, один из основателей Британского фармацевтического сообщества, отмечал, что «устаревшие и недостаточно эффективные препараты, а также ФЛС, все еще применимы в Америке» [185]. ФЛС поступали в США из Европы, где уже с начала века действовали законы, регулирующие качество ЛС, которые обращались на европейской части материка.

Проблема насыщенности рынка ФЛС стала особенно острой во время военных действий между США и Мексикой в 1846–1848 годах, на территории последней, американские войска столкнулись с новыми, а также малоизученными заболеваниями (например, желтая лихорадка – амариллез), фармакотерапия которых была либо не эффективна, либо вовсе отсутствовала. Принимая во внимание данный фактор, а также широкое распространение ФЛС, в 1847 году представители многочисленных МО обратились в Конгресс США с просьбой принять меры для предотвращения ввоза ФЛС в страну. Ее поддержали служащие армии и флота. В результате описанных событий, в 1848 году был принят Закон «Об импорте ЛС» (англ. The Drug Import Act of 1848). Новый закон уполномочивал таможенную службу назначать специальных экспертов для оценки качества импортируемых ЛС, на предмет соответствия требованиям фармакопеи США. Реализация закона столкнулась с многочисленными административными и юридическими проблемами, причем одной из главных трудностей являлась низкая квалификация назначенных экспертов, что неоднократно приводило к ввозу ФЛС на территорию США. Тем не менее, многочисленные отчеты об анализе эффективности закона, свидетельствовали о существенном уменьшении доли ФЛС в общем объеме импорта ЛС [185].

В 1879 году доктор Эдвард Сквибб выступил с обращением к Медицинскому обществу штата Нью-Йорк (англ. New York County Medical Society), предложив принять закон о пищевых продуктах и ЛС. В течение последующих 27 лет, в Конгресс США было внесено более 100 подобных законопроектов, однако они все блокировались, что было связано с прецедентным характером американского права и нормой толкования Конституции Верховным судом США.

С 1889 по 1894 годы, врачом немецкого происхождения, Эмилом Берингом, была разработана противодифтерийная сыворотка, эффективность которой, привела к ее быстрому распространению, в том числе на территории США. В 1901 году ее использование привело к летальному исходу 13 детей, в связи с тем, что было установлено заражение ЛП столбнячной палочкой. Поскольку Закон «О Вакцинах» 1813 года был отменен, сыворотка производилась на предприятиях без

какого-либо контроля. Признавая необходимость в регулировании производства вакцин и сывороток, Конгресс США, в 1902 году принял Закон «О контроле за биологическими лекарственными препаратами» (англ. The Biologics Control Act of 1902). Законом учреждался совет для надзора за соблюдением требований в отношении ЛП биологического происхождения, наделенный правом выдавать, приостанавливать и отзываться лицензии на производство и продажу таких ЛП. Кроме того, впервые вводились положения по надлежащей маркировке ЛП [122].

Создание федерального регулирования рынка обращения пищевых продуктов и ЛС связано с активной деятельностью, Харли Уайли, занимавшего позицию комиссара по пищевым продуктам и ЛС Министерства сельского хозяйства США с 1883 года. Его основными интересами, были вопросы касающиеся безопасности химических консервантов. В 1902 году ему было выделено финансирование на изучение влияния консервантов на организм человека, широко применявшихся в производстве продуктов питания, в результате экспериментов было доказано их негативное действие, при этом некоторые консерванты обладали высоким уровнем токсичности (например, формальдегид). В 1906 году вышла книга Эптона Синклера под названием «Джунгли» (англ. The Jungle), в которой рассказывается о грубых нарушениях, происходящих на американских скотобойнях (в частности использование павшего от туберкулеза скота в производстве консервов и колбасы). Нарастающее давление со стороны общественности из-за ФЛС, вместе с деятельностью Харли Уайли, при поддержке президента США Теодора Рузвельта, привели к тому, что Федеральный закон «О пищевых продуктах и лекарствах» был принят в 1906 году (англ. «The Pure Food and Drug Act of 1906»). Ключевыми особенностями закона выступали положения о критериях определения ФЛС, а также ненадлежащей маркировке ЛС [145].

В 1938 был принят Закон № 75-717 «О пищевых продуктах, лекарствах и косметике» (англ. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, далее – Закон FDCA). Согласно нему FDA получило полномочия по осуществлению надзор за фармацевтическими производителями. При этом, деятельность по изготовлению

ЛП не подпадала под юрисдикцию FDA, а компетенции по лицензированию и инспекциям производственных аптек оставались у аптечных советов каждого штата.

После инцидента, связанного с выводом на рынок Европы ЛП, содержащего в качестве активного вещества талидомид (впоследствии приема которого, родилось порядка 12 000 детей с генетическими мутациями из-за его тератогенных свойств), в 1962 году были приняты поправки в Закон FDCA о необходимости соблюдения производителями ЛП требований к безопасности ЛП, включая описание порядка предоставления достоверного объема сведений и результатов проведенных исследований эффективности и безопасности ЛП перед введением в гражданский оборот, где, среди прочих изменений, был впервые упомянут термин «компаундинг». Кроме того, той же нормой, были расширены полномочия FDA по проведению инспектирования фармацевтических производственных предприятий, однако, аптеки так и не были включены в данный перечень [151].

С момента подписания FDCA, на протяжении более чем 50-ти лет, деятельность по изготовлению ЛП не попадала в фокус FDA, не регулировалась на федеральном уровне и находилась под надзором фармацевтических советов каждого отдельно взятого штата. Диверсифицированная структура управления и различия в подходах к осуществлению такой деятельности не позволяли сформировать единую нормативную правовую базу на уровне всей страны, что впоследствии оказывало существенное влияние на качество ЭЛП: приводило к возникновению нежелательных реакций при приеме изготовленных ЛП пациентами и повышало риски выпуска некачественной продукции (перекрестная контаминация, ошибки дозирования и перепутывание действующих веществ и т.п.) [176].

С конца 80-х годов XX века, наблюдалось увеличение количества производственных аптек, которые осуществляли изготовление ЛП в промышленных (крупносерийных) объемах, другими словами, аптеки явно начали осуществлять деятельность, сходную с полноценным промышленным производством ЛП и, в отличие от фармацевтических предприятий с

производственной лицензией, не соответствовали требованиям надлежащих практик. В указанных обстоятельствах FDA предприняло несколько попыток оказать необходимое регулирующее и надзорное воздействие на АО, однако ввиду отсутствия единой сформированной концепции относительно деятельности по изготовлению ЛП, все реализованные инициативы FDA были в первую очередь запретительными, что в том числе привело к ряду судебных разбирательств в которых большинство решений были вынесены в пользу производственных аптек и отмене ранее принятого федерального закона посвященного изготовлению ЛП, а также соответствующих подзаконных актов [120, 127, 177].

Кульминацией десятилетий развития регуляторной системы в отношении производственных аптек стала трагедия, произошедшая в 2012 году в городе Фрамингем. Центром рецептуры Новой Англии (англ. «New England Compounding Center», NECC) была выпущена партия эпидуральных растворов для инъекций, зараженной формой грибкового менингита. В результате вспышки заболевания пострадало 753 пациента в 20 штатах США, при этом было зарегистрировано 64 случая летальных исходов [172]. В этой связи, в 2013 году были приняты соответствующие поправки в Закон FDCA [142, 162], которые ввели новую нормативную правовую базу, определяющую классификацию АО и разграничивающую требования к изготовлению и производству ЛП:

– Раздел 503А «Аптечное изготовление лекарственных препаратов» (англ. Pharmacy Compounding) описывает требования для АО, которые осуществляют изготовление ЛП для конкретного пациента в соответствии с выписанным рецептом и назначенным курсовым лечением (далее – аптеки типа 503А) [181];

– Раздел 503В «Аутсорсинговые предприятия» (англ. Outsourcing facility) описывает требования для АО, которые осуществляют как индивидуальное изготовление ЛП по рецепту, так и серийное изготовление ЛП (а том числе в виде ВАЗ), в соответствии с запросом (требованием) МО (далее – аптеки типа 503В) [116].

В соответствии с Законом FDCA аптеки типа 503А, проходят процедуру

лицензирования фармацевтической деятельности, аналогичную российскому законодательству. Для аптек типа 503В законом установлено положение об их соответствии требованиям надлежащей производственной практики (англ. Good Manufacturing Practice, далее – GMP), включая прохождение процедуры сертификации, такие АО не получают ни фармацевтическую, ни производственную лицензии. В США положения GMP изложены в Своде федеральных нормативных актов (англ. Code of Federal Regulations) и называются Правилами действующей надлежащей производственной практики (англ. Current Good Manufacturing Practice, далее – Правила cGMP) [126, 128]. Отдельно установлено обязательство для аптек типа 503В по соблюдению требований надлежащей дистрибьюторской практики (англ. Good Distribution Practice, далее – GDP), регулирующей правила дистрибуции ЛС [186].

Таким образом, на сегодняшний день основными документами, регулирующими деятельность аптек типа 503А и 503В, помимо перечисленных в предыдущих выше нормативных правовых актов, являются: Фармакопея США (англ. United States Pharmacopeia, далее – USP) [183], руководства FDA, методические рекомендации профильных саморегулируемых ассоциаций [161]. Результирующая схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в США отображена на Рисунке 1.1.

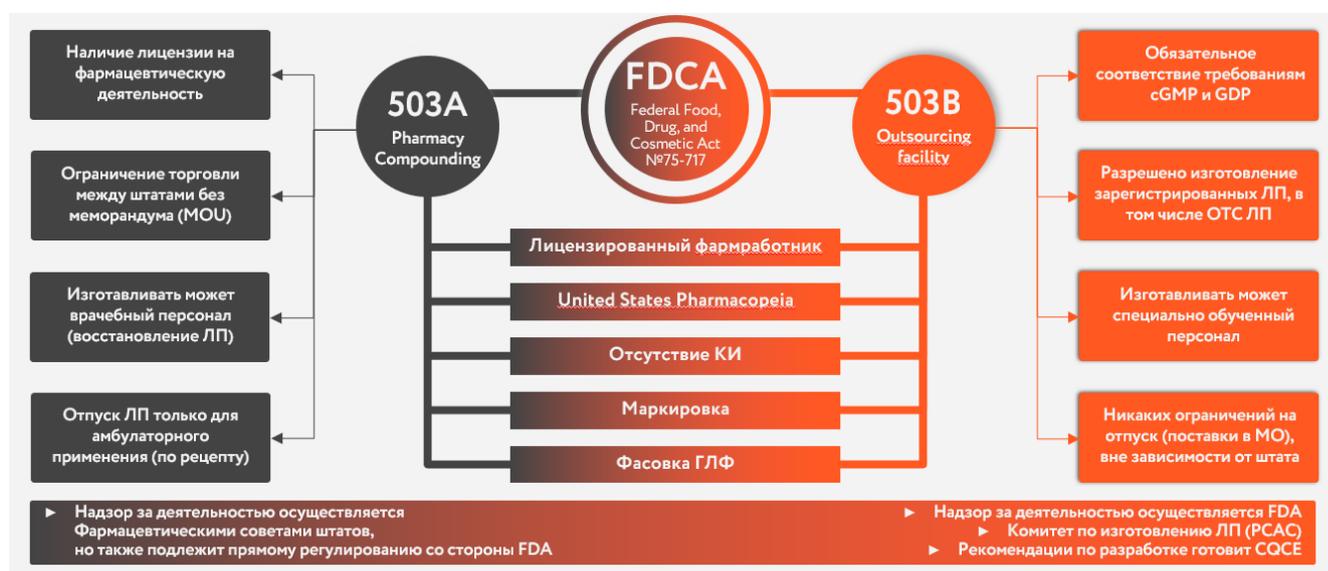


Рисунок 1.1 – Регулирование производственных аптек в США

### 1.1.2. Характеристика аптек типа 503А

Правила изготовления и контроля качества ЭЛП для аптек типа 503А описаны в главах USP: 795 «Фармацевтический компаундинг – Нестерильные препараты» (англ. Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations); 797 «Фармацевтический компаундинг – Стерильные препараты» (англ. Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations); 800 «Обращение высокоопасных лекарственных препаратов в учреждениях здравоохранения» (англ. Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings); 1163 «Контроль качества в фармацевтическом компаундинге» (англ. Quality assurance in pharmaceutical compounding). Кроме того, для ЭЛП существует отдельное издание USP – «Компаундинг Компендиум» (англ. USP Compounding Compendium), содержащее более 40 глав из основного издания USP, применимых при изготовлении ЛП, а также свыше 170 фармакопейных статей (монографий) на конкретные рецептуры [182].

USP выделяет срок годности (англ. Expiration date) для ГЛФ и срок использования (англ. Beyond-use date, далее – BUD) для ЭЛП. BUD не может превышать срока годности, используемого при изготовлении ЛП исходного сырья (фармацевтических субстанций (далее – АФС), ГЛФ, вспомогательных веществ, лекарственного растительного сырья (далее – ЛРС) и т. п.). При наличии фармакопейных статей (монографий) в USP на конкретную рецептуру ЭЛП необходимо использовать BUD, указанный в них, если таких данных нет при установлении BUD производственная аптека руководствуется табличными значениями, приведенными в главах USP 795 и 797, однако в каждой главе существует предельный BUD, который АО вправе установить самостоятельно на основании проведенных исследований на стабильность ЭЛП.

В соответствии с главой USP 1163 система обеспечения качества (англ. Quality assurance system) производственных аптек типа 503А должна включать в себя стандартные операционные процедуры (далее – СОП), в виде подробных технологических и технических инструкций, описывающих порядок действий при

изготовлении ЛП, разработке рецептур и аналитических методик, закупке и хранении сырья, контроле качества, квалификации оборудования, обучении персонала, маркировке ЭЛП и т. п. При этом все процессы происходящие в ходе изготовления ЛП должны документироваться. Контроль качества ЭЛП является элементом системы обеспечения качества. Одновременно в указанной главе отсутствуют ультимативные требования относительно полного химического или микробиологического контроля каждой изготовленной упаковки ЭЛП. Производственная аптека самостоятельно определяет достаточный объем программы отбора проб, методов и методик контроля качества, которые должны быть либо верифицированы, либо валидированы АО. Все разработанные СОПы должны гарантировать воспроизводимость описанных в них процедур.

#### **1.1.2.1. Обзор требований, предъявляемых к изготовлению нестерильных лекарственных препаратов**

Глава USP 795 описывает процессы и определяет требования при изготовлении нестерильных ЭЛП, установленные в отношении: обучения и аттестации персонала; личной гигиены и использованию средств индивидуальной защиты сотрудников АО; помещений; очистки и дезинфекции помещений и оборудования; объемов документации и принципов документирования деятельности; видов контроля качества в рамках программы обеспечения качества; установления срока годности; используемого оборудования и сырья; разработки программы обеспечения качества; упаковки, хранения, отпуска и транспортировки ЭЛП.

Помимо СОП, в системе документации аптек типа 503В выделяют запись мастер формулы (англ. Master Formulation Record) и запись рецептуры (англ. Compounding Record). На все изготавливаемые ЭЛП должна быть создана запись мастер формулы, которая представляет из себя СОП по изготовлению и включает:

- название рецептуры, диапазон дозировок, ЛФ;

- описание исходного сырья;
- расчеты, которые необходимо совершить для правильно определения количества исходных веществ;
- описание фармацевтической и фармакологической несовместимостей, стабильности и BUD с приведением ссылок на справочную литературу;
- оборудование, на котором должен осуществляться процесс изготовления ЛП;
- инструкцию по изготовлению ЛП (порядок изготовления, продолжительность смешивания и т. п.);
- информацию о маркировке ЭЛП, условий хранения, упаковке ЭЛП;
- контроле качества изготовленных ЛП;

Запись рецептуры представляет из себя элемент письменного контроля качества и по-своему сутевому назначению аналогичен паспорту письменного контроля (далее – ППК), используемого в российских Правилах изготовления и отпуска ЛП, а также включает в себя:

- название рецептуры, дозировку, ЛФ;
- ссылку на запись мастер формулы;
- наименование исходного сырья, его количество, номера серий и сроки годности;
- ФИО и подпись: лица, изготовившего лекарственный препарат, лица, проводшего контроль качества, лица, осуществляющего контрольные функции при изготовлении и отпуске ЛП (разрешение на отпуск ЭЛП);
- дату изготовления, присвоенный контрольный номер АО или номер рецепта, BUD, маркировку ЭЛП в соответствии с записью мастер формулы;
- все результаты контроля качества (качественное и количественное содержание, рН, масса отдельных доз и т. п.);
- документирование любых отклонений от записи мастер формулы в процессе изготовления и контроля качества ЭЛП.

Каждая АО должна назначить уполномоченное лицо, обязанности которого

включают (но не ограничиваются):

- разработку и внедрение программ обучения;
- контрольные функции при изготовлении и отпуске ЛП (включая разработку рецептур);
- непосредственное обучение персонала;
- внедрение СОП;
- мониторинг, корректировку и документирование отклонений;
- оценку и выявление состояний здоровья персонала, при которых невозможно осуществлять деятельность по изготовлению ЛП (респираторные заболевания, повреждения кожи и т.п.).

Изготовление нестерильных ЛП осуществляется в перчатках. Перед входом в производственное помещение предусмотрена советующая процедура гигиенической обработки рук: мытье рук мылом до локтя не менее 30 секунд; сушка рук одноразовыми полотенцами или бумажными салфетками.

Помещения для изготовления нестерильных и стерильных ЛП должны быть отделены от друг от друга. Поверхности полов, потолков, стен, технического, технологического и инженерного оборудования должны быть устойчивыми к чистящим и дезинфицирующим средствам. Проектирование АО должно осуществляться с учетом минимизации риска перекрестной контаминации. Главой USP 795 предусмотрен фиксированный график санитарной обработки поверхностей полов, стен, потолков, стеллажей (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Минимальная частота очистки и дезинфекции поверхностей полов, стен, потолков, стеллажей

<b>Поверхность</b>	<b>Периодичность</b>
Полы	Ежедневно, а также после разливов, брызг и (или) при известном или подозрительном загрязнении поверхности
Стены, потолки, стеллажи	Каждые 3 месяца, а также после разливов, брызг и (или) при известном или подозрительном загрязнении поверхности

Для всего используемого оборудования должна проводиться верификация заявленных его производителем характеристик с периодичностью, указанной в

руководстве по эксплуатации, но не реже одного раза в год. Любые манипуляции (взвешивание, изготовление, отбор проб и т.п.) с высокопылящим исходным сырьем должны осуществляться как минимум в вытяжном шкафу (англ. Containment ventilated enclosure).

Все поставщики исходного сырья должны быть квалифицированы, как минимум с точки зрения соответствия лицензионным требованиям. Исходное сырье должно сопровождаться сертификатом качества (англ. Certificate of analysis), при этом полное аналитическое исследование исходного сырья в АО не предусмотрено. Одновременно должна быть предусмотрена документированная процедура маркировки и перемещения исходного сырья внутри производственной аптеки. Система обеспечения качества в своих документах должна содержать СОП по устранению загрязнений, описывающий процедуры при непреднамеренном загрязнении поверхностей исходным сырьем.

Фиксированные BUD представлены в Таблице 1.2. Решение о выборе указанного диапазона BUD от 14 до 180 суток принимает фармацевтический работник, основываясь на факторах химической и физической стабильности исходного сырья, совместимости выбранной упаковки и состава ЭЛП, разрушения первичной и вторичной упаковки в процессе их хранения, потенциала микробной пролиферации (разрастания) в ЭЛП. Однако, как уже было отмечено выше, АО вправе самостоятельно определить BUD для ЭЛП в диапазоне до 180 дней на основании исследований на стабильность.

BUD является важнейшим инструментом управления рисками в практике деятельности по изготовлению ЛП. В отличие от срока годности, устанавливаемого производителями ЛС на основании комплексных исследований стабильности в утвержденных условиях хранения и упаковки, BUD формируется в условиях, где каждый этап (от качества исходного сырья и чистоты среды до метода укупорки и хранения готовой к отпуску упаковки) вносит вклад в неопределенность прогноза физико-химической и микробиологической устойчивости ЭЛП. Именно поэтому система установления BUD базируется на принципе консервативной оценки: при отсутствии подтвержденных данных стабильности выбираются минимально

допустимые значения, соответствующие наихудшему сценарию (например, отсутствие консерванта, использование водной основы, высокая чувствительность к микробной контаминации), а расширение BUD (до 180 суток) требует документально подтвержденных результатов соответствующих исследований.

Таблица 1.2 – Стандартный BUD для нестерильных ЛФ

Тип продукта	Срок годности (суток)	Режим хранения
<i>ЛФ на водной основе (пероральные растворы, кремы/гели для местного применения)</i>		
Не содержащие консервантов	14	В холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания
Содержащие консерванты	35	При комнатной температуре от 15 до 25 °С или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания
<i>ЛФ на неводной основе (жидкости на масляной основе, капсулы, таблетки, порошки)</i>		
Растворы для приема внутрь	90	При комнатной температуре от 15 до 25 °С или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания
Все остальные ЛФ	180	При комнатной температуре от 15 до 25 °С или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С, не допуская замораживания

В АО должны быть установлены письменные процедуры по проведению фармаконадзора, включающее в себя выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЭЛП. Уполномоченное лицо ответственно за обработку и ответы на поступающие жалобы. При появлении сомнений в качестве и безопасности ЭЛП, должны быть проверены все процедуры изготовления конкретной рецептуры, а также рассмотрена возможность отзыва ЭЛП при возникновении риска здоровья пациентов.

Весь объем документации АО должен храниться не менее 3-х лет.

#### **1.1.2.2. Обзор требований, предъявляемых к изготовлению стерильных лекарственных препаратов**

Аналогично главе USP 795, глава USP 797 устанавливает требование к наличию в АО уполномоченного лица, базовой системы документации при

изготовлении стерильных лекарственных ЛП, которая также должна состоять из СОПов, записей мастер формулы и рецептуры.

Весь персонал, задействованный при изготовлении стерильных ЛФ, должен пройти первичное обучение по гигиенической обработке рук, использованию рабочей одежды и средств индивидуальной защиты, а также другим особенностям работы в асептических условиях. При этом предусмотрено повторное обучение каждые 12 месяцев, с проверкой практических и теоретических навыков и знаний.

Стерильные ЭЛП разделены на три уровня риска в зависимости от устанавливаемого BUD, требований к проведению испытаний на стерильность и определения содержания бактериальных эндотоксинов, а также условий изготовления ЛП (Таблица 1.3).

Производственные помещения, предназначенные для изготовления стерильных ЭЛП, должны проектироваться, оснащаться и обслуживаться таким образом, чтобы свести к минимуму риск загрязнения экстермпоральных лекарственных препаратов. Необходимый класс чистоты производственной среды достигается за счет использования первичных (англ. Primary engineering control, далее – PEC) и вторичных (англ. Secondary engineering controls, далее – SEC) систем технического, технологического, а также инженерного оборудования и средств контроля [123, 157].

SEC представляют из себя собственно производственное помещение и воздушный шлюз с соответствующим инженерным оборудованием (например, приточно-вытяжная вентиляция, обеспечивающая нормируемые параметры чистоты воздуха). PEC представляет из себя лабораторное оборудование (устройство) или рабочую зону в которых происходят процессы изготовления ЛП. В соответствии с главой USP 797 выделяют следующие типы PEC:

1. Системы с ламинарным воздушным потоком:
  - рабочий стол с ламинарным воздушным потоком (англ. Laminar airflow workbench, далее – LAFW) – ламинарный шкаф с вертикальным или горизонтальным потоком воздуха;

Таблица 1.3 – Классификация стерильных экстенпоральных лекарственных препаратов в соответствии с главой USP 797

Категория ЭЛП	Испытание на стерильность	Испытание на содержание бактериальных эндотоксинов	BUD		
			Температура хранения от 20 до 25 °С	Температура хранения от 2 до 8 °С	Температура хранения от –10 до –25 °С
ЭЛП первой категории	–	–	≤12 часов	≤24 часов	–
ЭЛП второй категории, изготовленные асептически	–	–	Использовалось нестерильное исходное сырье: 1 суток	Использовалось нестерильное исходное сырье: 4 суток	Использовалось нестерильное исходное сырье: 45 суток
		–	Использовалось стерильное исходное сырье: 4 суток	Использовалось стерильное исходное сырье: 10 суток	Использовалось стерильное исходное сырье: 45 суток
	+	+(*)	30 суток	45 суток	60 суток
ЭЛП второй категории, прошедшие процедуру финишной стерилизации	–	–	14 суток	28 суток	45 суток
	+	+(*)	45 суток	60 суток	90 суток
ЭЛП третьей категории, изготовленные асептически	+	+(*)	60 суток	90 суток	120 суток
ЭЛП третьей категории, прошедшие процедуру финишной стерилизации	+	+(*)	90 суток	120 суток	180 суток

\*В случаях изготовления ЛП из нестерильного исходного сырья.

– интегрированная зона вертикального ламинарного потока (англ. Integrated vertical laminar flow zone, далее – IVLFZ) – зона в чистом помещении, над которой располагается вентиляционное оборудование с вертикальным потоком воздуха [134];

– бокс биологической безопасности 2 класса (англ. Biological safety cabinet, далее – BSC) – ламинарный шкаф, в котором поток воздуха направлен внутрь бокса. Предназначен для защиты фармацевтических работников от воздействия токсических веществ.

2. Барьерные системы с ограниченным доступом (англ. Restricted access barrier system, далее – RABS) – ламинарные шкафы с закрытой передней частью, обеспечивающие изоляцию зоны изготовления ЛП. Такие системы допускают нарушение герметичности процесса изготовления ЛП за счет открытия передней части бокса с перемещением исходного сырья и материалов:

– изоляторы с положительным давлением (англ. Compounding aseptic isolator, далее – CAI) – используется для изготовления нетоксичных ЛП;

– изоляторы с отрицательным давлением (англ. Compounding aseptic containment isolator, далее – CACI) – используется для изготовления токсичных и высокоактивных ЛП.

3. Фармацевтический изолятор (англ. Pharmaceutical isolator) – полностью изолированная камера, в конструкции которой предусмотрены передаточные шлюзы с отдельными ламинарными потоками, позволяющие изолировать весь процесс изготовления ЛП от условий окружающей среды.

Классификация помещений АО при изготовлении стерильных ЛП осуществляется согласно стандартам ISO (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц в воздухе исходя из положений главы USP 797

Класс чистоты ISO	Максимально допустимое число частиц в 1 кубическом метре воздуха при размере частиц равном или большем 0,5 мкм в эксплуатируемом состоянии
5	3 520
7	352 000
8	3 520 000

Представленные значения соответствуют требованиям ГОСТ Р ИСО 14644-1 [11] и соотносятся с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Решение № 77, Таблица 1.5) [85].

Таблица 1.5 – Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц в воздухе исходя из положений Решения № 77

Класс чистоты	Максимально допустимое число частиц в 1 кубическом метре воздуха при размере частиц равном или большем			
	В оснащённом состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	–	–

Изготовление стерильных ЛП осуществляется в асептическом блоке, который состоит из воздушного шлюза (англ. Anteroom) класса чистоты ISO 8 или выше, производственного помещения (англ. Buffer room) класса чистоты ISO 7 или выше и PEC класс чистоты ISO 5 или выше. При изготовлении ЭЛП первой категории допускается размещение PEC в неклассифицируемых помещениях (англ. Segregated compounding area, далее – SCA), что отражено на Рисунке 1.2.

Указанная иерархия классов чистоты обусловлена необходимостью поэтапного снижения микробной и аэрозольной нагрузки по мере приближения к критической зоне – непосредственному месту приготовления раствора. При этом класс ISO 5, обеспечиваемый PEC, соответствует требованиям, предъявляемым к зоне «А» в системе классификации GMP ЕАЭС, и гарантирует поддержание ламинарного потока с минимальным риском турбулентности. Допущение использования SCA для ЭЛП первой категории отражает принцип пропорциональности регулирования: чем ниже потенциальный риск (в данном случае – отсутствие консервантов, малый объем серии, немедленное применение),

тем менее строгие инфраструктурные требования, при условии сохранения базовых мер контроля контаминации.

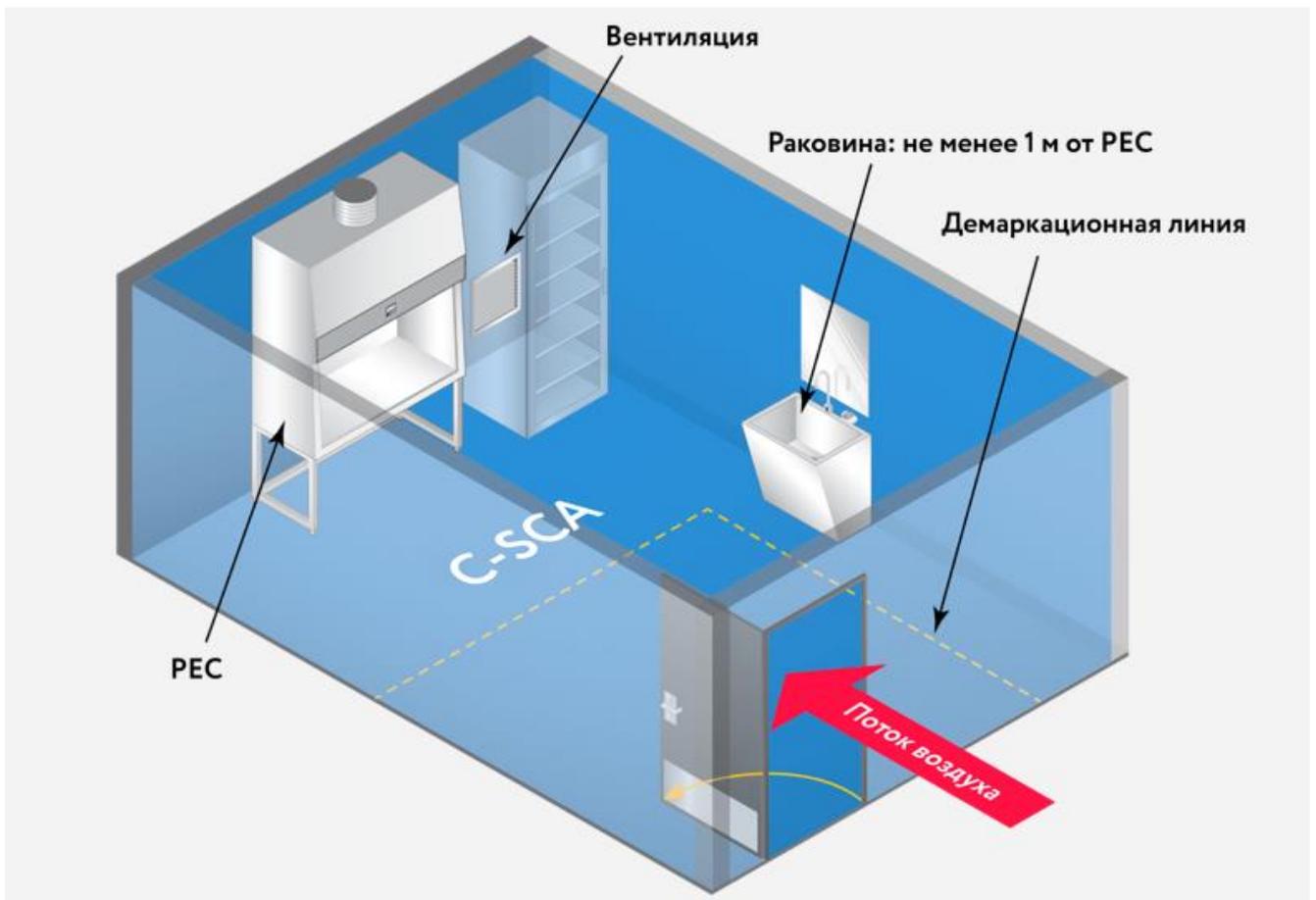
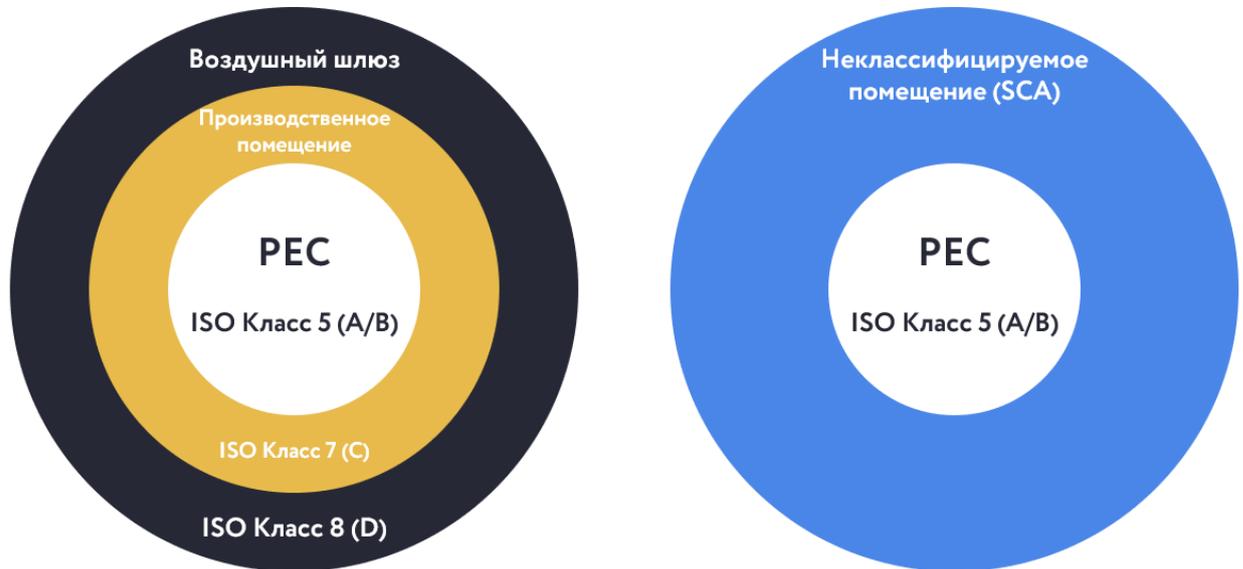


Рисунок 1.2 – Типовой асептический блок и неклассифицируемое помещение в оснащённом состоянии согласно главе USP 797

В чистых помещениях должна поддерживаться температура не выше 20°C, а также относительная влажность воздуха не более 60%. Указанные показатели должны документально фиксироваться не реже одного раза в день непосредственно во время процессов изготовления ЛП. Устройства контроля температуры и влажности воздуха необходимо проверять на точность не реже одного раза в 12 месяцев или в соответствии с документацией производителя. Воздушный шлюз должен иметь отрицательную разницу давления по отношению к производственному помещению и разделен демаркационной линией на «грязную» и «чистую» зоны, которая также предусмотрена для неклассифицируемых помещений внутри самого помещения, примыкающие к воздушному шлюзу неклассифицируемые или контролируемые помещения должны иметь отрицательную разницу давления к воздушному шлюзу. Перепады давления для SCA не предусмотрены (Рисунок 1.3). Допускается изготовление стерильных ЭЛП третьей категории в производственном помещении класса ISO 8 при использовании в качестве PEC фармацевтического изолятора.



Рисунок 1.3 – Перепады давления и воздушные потоки типового асептического блока в соответствии с USP 797

Система обеспечения качества АО при изготовлении стерильных ЛП должна включать в себя программу мониторинга общего количества частиц в воздухе. Проверка общего количества частиц в воздухе осуществляется во всех классифицированных, контролируемых помещениях и зонах в эксплуатируемом состоянии не реже одного раза в 6 месяцев, кроме того, производственной аптеке необходимо разработать и внедрить программу микробиологического мониторинга воздуха и поверхностей, включающую отбор проб воздуха, а также отбор проб с поверхностей. Периодичность контроля представлена в Таблице 1.6., она обусловлена необходимостью своевременно выявлять отклонения в работе систем вентиляции и фильтрации, а также минимизировать риски микробной контаминации на критических этапах асептического изготовления ЛП. Программа микробиологического мониторинга должна быть динамической: частота отбора проб увеличивается при изменении технологического процесса, после ремонта или переквалификации оборудования, а также при регистрации отклонений от установленных пределов тревоги. Такой подход обеспечивает не только соответствие требованиям USP, но и поддержание устойчивого состояния контроля в условиях реальной эксплуатации асептического блока.

Таблица 1.6 – Периодичность оценки микробиологического состояния воздуха и поверхностей

Тип ЭЛП	Периодичность отбора проб в воздухе	Периодичность отбора проб с поверхностей
ЭЛП первой и второй категорий	6 месяцев	1 месяц
ЭЛП третьей категории	1 месяц	1 неделя

Программа микробиологического мониторинга воздуха и поверхностей должна быть описана в соответствующем СОП АО и включать в себя схему мест отбора проб (критические точки), описание процедур отбора проб, частоту отбора проб, размеры проб (площадь поверхности, объем воздуха) и время отбора. Все пробы отбираются в эксплуатируемом состоянии чистых помещений. Частота

отбора проб может измениться при любом изменении и обслуживании помещений и оборудования, а также при возникновении любых отклонений от СОПов и других факторов. Аналогично правилам GMP осуществляется оценка микробиологической контаминации перчаток пяти пальцев каждой руки, с периодичностью в 6 месяцев для АО, изготавливающих ЭЛП первой и второй категории и 3 месяцев для ЭЛП третьей категории. Итоговые значения микробиологических показателей представлены в Таблице 1.7.

Таблица 1.7 – Пределы микробной контаминации согласно USP 797 и их сопоставление с Решением № 77

Класс чистоты ISO	Решение № 77	КОЕ / м <sup>3</sup> в воздухе	Контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ / пластина	КОЕ / обе перчатки
5	A/B	<1	<3	<3
7	B/C	<10	<5	–
8	C/D	<100	<50	–

На основании описанных показателей микробиологической чистоты в рамках системы обеспечения качества АО должны быть установлены соответствующие уровни тревоги и корректирующих действий, отраженные в СОПах, а также необходимые процедуры, описывающие действия персонала в случае превышения этих уровней.

Рабочая одежда должна быть стерильной и низковорсовой ее замена должна осуществляться перед началом каждой новой смены, одежда, вынесенная за пределы классифицированных помещений, не подлежит повторному использованию, средства индивидуальной защиты необходимо обрабатывать 70% изопропиловым спиртом, изготовление стерильных ЛФ осуществляется в стерильных неопудренных перчатках, процедура мытья рук состоит из следующих этапов:

- удаление грязи из-под ногтей под водопроводной водой с использованием одноразового очистителя [159];
- мытье рук мылом до локтя не менее 30 секунд;

- сушка рук одноразовыми полотенцами или бумажными салфетками с низким содержанием ворса;
- обработку рук любым спиртосодержащим антисептиком в соответствии с инструкцией производителя;
- сушку рук на воздухе до момента надевания стерильных перчаток.

Глава USP 797 содержит разделы, подробно описывающие степень и периодичность уборки помещений и используемого оборудования. Так, например, PEC подвергаются уборке каждый день, перед началом нового процесса изготовления ЛП, дезинфекция 70% изопропиловым спиртом должна осуществляться каждые 30 минут или после окончания изготовления ЛП, обработка спорицидными дезинфицирующими средствами предусмотрена при изготовлении ЭЛП первой и второй категорий ежемесячно, ЭЛП третьей категории еженедельно. Валидация (аттестация) чистых помещений и PEC должна осуществляться не реже 1 раза в 6 месяцев.

Максимальный объем серии стерильных ЛП, который может быть изготовлен равен 250 готовых к отпуску упаковок. Консерванты, используемые в составе стерильных ЭЛП, должны выдерживать требования главы USP 51 «Тестирование на антимикробную активность» (англ. Antimicrobial Effectiveness Testing). Используемая для изготовления ЛП упаковка и средства укупорки оцениваются по показателю стерильной целостности (англ. Sterile product-package integrity) – этот показатель характеризует герметичность упаковки, надежность укупорки (недопущение потери части ЭЛП), а также способность упаковки сдерживать микробную контаминацию продукта из внешней среды в соответствии с главой USP 1207 «Оценка целостности упаковки – Стерильные продукты» (англ. Package Integrity Evaluation – Sterile Product).

В случаях, если в качестве исходного сырья для изготовления ЛП используются стерильные компоненты, включая упаковку, допускается исключение проведения процедуры стерилизации из технологического процесса. Непосредственно перед помещением в PEC каждый поступающий материальный объект необходимо обработать стерильным 70% изопропиловым спиртом.

### **1.1.2.3. Требования, предъявляемые к обращению высокоопасных лекарственных средств в учреждениях здравоохранения**

Национальным институтом безопасности и гигиены труда (англ. National Institute for Occupational Safety and Health) ведется реестр высокоопасных ЛС (далее – ВЛС) (лекарственных средств, проявляющих тератогенные, канцерогенные, генотоксические и другие эффекты на организм человека) [153], при обращении которых в учреждениях здравоохранения (аптечные и медицинские организации) дополнительно применяются положения главы USP 800. В учреждения здравоохранения должно быть назначено, аналогичное главам UPS 795 и 797, уполномоченное лицо, прошедшее дополнительную подготовку в частях работы с ВЛС, аналогичное требование выставляется для всего персонала, каким-либо образом контактирующему с ВЛС, согласно существующих процессов.

ВЛС используемые в качестве исходного сырья при изготовлении ЛП, а также фасовке зарегистрированных ЛП должны храниться в помещениях, отдельно выделенных от помещений для неопасных ЛС, с организованной вытяжной вентиляцией непосредственно наружу и отрицательным перепадом давления по отношению к примыкающим помещениям. Готовые к отпуску изготовленные ЛП или расфасованные зарегистрированные ЛП можно хранить совместно с неопасными ЛС. Производственные помещения для изготовления ВЛС, а также внутриаптечной фасовки ГЛФ необходимо отделять от всех других помещений АО, такие помещения также должны оснащаться выделенной наружной вентиляцией и иметь отрицательный перепад давления к примыкающим помещениям. Другим отличием главы USP 800 от USP 797 и 795 является расположение раковины для мытья рук – не допускается ее размещение вне воздушного шлюза или неклассифицируемого производственного помещения.

В качестве PEC при изготовлении нестерильных ВЛС используются BSC или CASI, внутриаптечная фасовка твердых ЛФ в виде таблеток или капсул допускается вне изолирующих устройств.

Изготовление стерильных лекарственных форм ВЛС, а также процессы



стандарту ASTM D6978-05 [173] и должны меняться каждые 30 минут, необходимо использовать рабочую одежду изготовленную из полипропилена с полиэтиленовым покрытием или других многослойных материалов, обеспечивающих более высокий уровень защиты персонала, замена рабочей одежды осуществляется в соответствии с документацией производителя, при ее отсутствии каждые 2–3 часа. Средства индивидуальной защиты, используемые при изготовлении ВЛС или разведении (восстановлении) ГЛФ, должны храниться и утилизироваться отдельно от всех остальных типов мусора.

В каждой МО или АО в рамках системы обеспечения качества должен быть разработан и внедрен СОП по обращению с ВЛС, на все ВЛС должны быть доступные для персонала паспорта безопасности [125], содержащие основную информацию об опасных факторах воздействия, потенциального риска для здоровья (при разных путях поступления в организм человека), мерах первой помощи, обращению и их хранению, использованию соответствующих средств индивидуальной защиты и т. п. данными.

С точки зрения уборки помещений и оборудования этапами, предшествующими дезинфекции и уборке из глав USP 795 и 797 – являются дезактивация ВЛС, а также очистка поверхностей от образовавшихся соединений. Для удаления незапланированных разливов и брызг ВЛС в АО или МО должны быть предусмотрены необходимые наборы для уборки.

В соответствии с главой USP 800 за персоналом, участвующим в обращении ВЛС, ведется периодическое медицинское наблюдение, которое включает в себя в том числе анализы крови на содержание используемых ВЛС. При возникновении каких-либо отклонений в состоянии здоровья персонала должны быть установлены процедуры, предусматривающие переоценку действующих СОП АО или МО с соответствующим объемом изменений в процедурах.

Таким образом, работа с ВЛС требует не только соблюдения инженерных и организационных мер, но и постоянного мониторинга их влияния на здоровье персонала. В совокупности такие меры формируют устойчивую систему безопасности при работе с ВЛС.

### 1.1.3. Характеристика аптек типа 503В

Аптеки типа 503В при изготовлении ЛП должны соблюдать Правила cGMP, к которым FDA дополнительно выпустило соответствующее руководство [129], где последовательно приводятся разъяснения относительно отдельных положений Правил cGMP, а также оговариваются некоторые исключения из указанных правил (далее – Руководство 503В).

Положения Руководства 503В разъясняют требования Правил cGMP, а также вводят исключения из указанных правил в части определения сроков годности ЭЛП и подхода к контролю качества изготавливаемых ЛП относительно готовых лекарственных форм.

В USP отсутствует глава, описывающая отбор проб произведенных ГЛФ фармацевтическими предприятиями и изготавливаемых АО ЛП. Правилами cGMP установлено, что каждый производитель должен разработать свою программу отбора проб, которая должна быть валидирована. FDA в своих разъяснениях отдельных положений Правил cGMP подчеркивает, что для осуществления контроля качества использование всего объема изготовленного и (или) произведенного ЛП не является обязательным требованием – достаточно определенного отобранного объема или взятой навески готовой продукции, при этом количество анализируемых единиц продукции не имеет решающего значения [164].

При проведении химического контроля качества Руководство 503В допускает определение только качественного состава ЭЛП для нестерильных лекарственных форм в зависимости от объема серии и метода используемого анализа, показателя активности воды, а также типа исходного сырья, однако каждая шестидесятая изготовленная единица ЭЛП или его часть должны быть подвергнуты полному химическому контролю качества, при этом если производственная аптека изготавливает небольшие серии ЭЛП объемом менее шестидесяти штук, количество изготовленных форм суммируется.

При определении достаточного объема химического контроля качества для

стерильных ЛФ дополнительными факторами выступают: BUD, наличие или отсутствие финальной стерилизации, тип упаковки, а также используемое в процессе изготовления ЭЛП оборудование (автоматизированные системы или ручной процесс).

При определении BUD для нестерильных ЭЛП используют подход, основанный на оценке объема серии изготавливаемых ЛП, а также на показателе активности воды. Если размер серии менее 5 000 единиц ЭЛП, BUD может быть установлен в диапазоне от 14 до 180 суток (Таблица 1.8).

Таблица 1.8 – Допустимый диапазон BUD для серии нестерильных ЭЛП объемом менее 5 000 единиц для аптек типа 503В

Тип ЭЛП	Температура хранения от 20 до 25 °С	Температура хранения от 2 до 8 °С
Твердые лекарственные формы	180 суток	Неприменимо
Лекарственные формы с показателем водной активности >0,6	Содержащие консерванты: 30 суток Не содержащие консервантов: неприменимо	Содержащие консерванты: 30 суток Не содержащие консервантов: 14 суток
Лекарственные формы с показателем водной активности ≤0,6	90 суток	Неприменимо

Аналогичный подход при определении BUD установлен для стерильных ЛФ, изготавливаемых в аптеках типа 503В, при этом размер серии ограничен 1 000 единиц ЭЛП (Таблица 1.9). Установление верхнего предела серии (1 000 единиц) для стерильных ЭЛП в аптеках типа 503В имеет важное регуляторное значение: оно отражает принцип пропорциональности контроля – чем выше объем серии и потенциальное число пациентов, подвергающихся воздействию единой серии, тем строже требования к стабильности, микробиологической чистоте и прослеживаемости. Описанный подход позволяет проводить дифференцированную оценку рисков: при сериях, не превышающих указанный порог, допускается применение упрощенных схем подтверждения качества, тогда

как превышение лимита автоматически переводит ЭЛП в режим полного соблюдения cGMP, включая обязательную валидацию процесса и полный набор аналитических исследований.

Таблица 1.9 – Допустимый диапазон BUD для серии стерильных ЭЛП объемом менее 1 000 единиц для аптек типа 503В

Условия изготовления	Наличие консервантов	BUD		
		Температура хранения от 20 до 25 °С	Температура хранения от 2 до 8 °С	Температура хранения от -10 до -25 °С
ЭЛП изготовленные асептически, тест на стерильность не был завершен до выпуска серии		6	9	45
	+	28	42	45
ЭЛП, прошедшие процедуру финишной стерилизации, тест на стерильность не был завершен до выпуска серии		14	28	45
	+	28	42	45
ЭЛП изготовленные асептически или прошедшие процедуру финишной стерилизации, тест на стерильность был завершен перед выпуском серии		28	42	45
	+	42	42	45

В случае если количество ЭЛП в планируемой к изготовлению серии превышает 5 000 единиц продукции для нестерильных ЛФ и 1 000 единиц для стерильных ЛФ, то АО обязана провести самостоятельное исследование на стабильность или привлечь к такому изысканию аутсорсинговую лабораторию – в таком случае определяемый BUD не может превышать 12 месяцев.

## 1.2. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов в Европейском союзе

### 1.2.1. Историческое развитие

Термином, используемым в нормативных правовых документах Европейского союза (далее – ЕС), в отношении изготовления ЛП является «приготовление» (англ. Preparation), сопоставимое с термином законодательства США «компаундирование» и понятием, используемым в ФЗ-61 – «изготовление».

Как и в США, в странах Европы ЭЛП выписывались в 80% случаев от всех ЛП рецептурного отпуска, обращавшихся на рынке до 1950-х годов [158]. На протяжении второй половины XX века на фоне развития промышленного производства ГЛФ наблюдалось постепенное снижение потребности в деятельности АО, связанной с изготовлением ЛП, как по требованиям медицинских организаций, так и по рецептам, что привело к ослаблению профессиональной подготовки фармацевтических работников [144].

Из-за проблематики недостаточного уровня развития фармацевтических услуг в большинстве стран мира, в 1996 году ВОЗ выпустила руководство надлежащих аптечных практик (англ. Good pharmacy practice, GPP, далее – НАП) [187] на основании которых в 1998 году Фармацевтической группой Европейского союза (англ. Pharmaceutical Group of the European Union, PGEU) было создано европейское руководство НАП «Надлежащая аптечная практика в Европейском союзе» (англ. Good pharmacy practice in Europe, далее – Правила НАП ЕС) [146]. Последнее выделило четыре основных практических вектора развития фармацевтической помощи, включая изготовление и отпуск ЭЛП. При разработке странами Европейского союза собственных национальных стандартов НАП, Правилами НАП ЕС рекомендовано использовать цикл управления Деминга (англ. Plan-Do-Check-Act, PDCA), что сближало надлежащую аптечную практику с системой менеджмента качества [36, 37, 174, 188].

Руководство по надлежащим аптечным практикам 1996 года было обновлено

в 2011 году и получило название «Совместное руководство FIP/ВОЗ по надлежащей аптечной практике: стандарты качества фармацевтических услуг» (англ. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services, далее – Стандарт НАП ВОЗ) [154]. Стандарт НАП ВОЗ конкретизирует цель аптечной (фармацевтической) практики, которая заключается в улучшении здоровья и помощи пациентам с проблемами со здоровьем при приеме назначенных ЛП. Документ является рамочным и описывает основные принципы оказания фармацевтической помощи фармацевтическими работниками, а также их ключевые роли и минимальные требования к национальным НАП, которые должны относиться к главным элементам надлежащего качества при оказании фармацевтических услуг в каждой системе здравоохранения. Стандартом НАП ВОЗ установлено, что все процедуры, которые осуществляются в АО, должны подлежать документированию и на каждую совершаемую операцию должна быть предусмотрена соответствующая инструкция, детально описывающая алгоритм действий фармацевтических работников (СОП).

Первая европейская директива в отношении ЛС была принята в 1965 году [132], последующие ее корректировки в 1989 году [133], впервые затронули ЭЛП, где было установлено, что они не подлежат государственной регистрации, а также введена их классификация:

- магистральная рецептура (англ. Magistral formula) – ЭЛП, изготовленные по рецепту, состав которых отсутствует в Европейской фармакопее (англ. European Pharmacopoeia, далее – ЕФ);
- официальная рецептура (англ. Officinal formula) – ЭЛП, изготовленные для конкретного пациента, и на которые существуют частные фармакопейные статьи в ЕФ.

Описанная классификация без изменений продублирована в действующей Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г. «О кодексе лекарственных средств для медицинского применения» (англ. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use,

далее – Директива 2001/83/ЕС) [135].

Вторая классификация ЭЛП предусмотрена монографией (общей фармакопейной статьей) «Лекарственные препараты» (англ. Pharmaceutical preparations) ЕФ [138], согласно которой ЛП могут быть зарегистрированы уполномоченным органом или не зарегистрированы – изготовлены с учетом конкретных потребностей пациентов в соответствии с действующим законодательством, при этом два вида изготавливаемых ЛП, не подлежащих государственной регистрации:

- экстемпоральные препараты (англ. Extemporaneous preparations) – ЛП, индивидуально изготовленные для конкретного пациента или группы пациентов, подлежащие отпуску непосредственно после изготовления;

- внутриаптечная заготовка (англ. «Stock preparations») – ЛП, изготовленные заранее (предварительно), до момента получения запроса на их отпуск (далее – ВАЗ).

В Директиве 2001/83/ЕС отсутствует законодательный запрет на изготовление ГЛФ при условии, что ЭЛП назначается врачом, а также в случае отсутствия в обращении зарегистрированных ЛП.

В 2008–2009 годах в ЕС был проведен опрос среди государств – участников Конвенции о разработке Европейской фармакопеи (англ. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia) в отношении контроля качества и правил изготовления ЭЛП. Результаты опроса показали разрозненность нормативной правовой базы и существенные различия между требованиями, предъявляемыми к контролю качества ГЛФ и ЭЛП в странах ЕС.

С целью устранения выявленных несоответствий, в 2011 году Комитет министров Совета Европы (англ. The Committee of Ministers of the Council of Europe) принял Резолюцию о требованиях к качеству и безопасности изготовления лекарственных препаратов в АО для особых нужд пациентов (англ. ResAP (2011) 1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients, далее – Резолюция ResAP) [130], которая была обновлена в 2016 году и дополнена положениями о разведении

(восстановлении) ГЛФ (при этом было отмечено, что такие процессы по умолчанию рекомендуется осуществлять в производственных аптеках) [131]. Резолюция ResAP установила, что ЭЛП можно классифицировать по двум категориям уровня риска «с высоким» и «низким» в связи с различными подходами к обеспечению качества изготавливаемых ЛП, а также степени токсического воздействия на организм фармацевтических работников, медицинского персонала и пациентов. Результирующая схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в ЕС отображена на Рисунке 1.5.



Рисунок 1.5 – Регулирование производственных аптек в ЕС на наднациональном уровне

### 1.2.2. Концепция Резолюции ResAP на территории Европейского союза

Основой Резолюции ResAP послужило Руководство по надлежащей практике изготовления лекарственных препаратов PIC/S (англ. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, далее – Руководство PE 010-4) [170]. В соответствии с текстом Резолюции ResAP Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств PIC/S (англ. Guide to good manufacturing practice for medicinal products, далее – Правила GMP PIC/S) [163] рекомендуется использовать в качестве справочника для

целей формирования системы обеспечения качества (англ. Quality assurance system) при изготовлении группы ЛП «с высоким уровнем риском», а Руководство PE 010-4 – при изготовлении «препаратов с низким уровнем риска» [136, 158], при этом последнее является базовым при создании национальных правил надлежащей практики изготовления ЛП. Документ содержит 9 основных глав и повторяет структуру Правил GMP PIC/S.

В соответствии с Резолюцией ResAP производственными аптеками должна быть разработана и утверждена система обеспечения качества, в рамках которой определяется соответствующий уровень риска ЭЛП и, соответственно, условий их изготовления. В Таблице 1.10 приведены данные критерии, которые необходимо использовать при оценке уровня риска ЭЛП. Каждый показатель имеет коэффициенты от 1 (одного) до 5 (пяти) и их произведение дает число, которое указывает на уровень требуемой системы обеспечения качества при изготовлении ЭЛП (Правила GMP PIC/S или Руководство PE 010-4). Если полученное число превышает 100 (сто), ЭЛП относятся к категории «с высоким уровнем риска», если число равно или меньше 100 (ста) – к категории «с низким уровнем риска».

Следует отметить, что числовая граница в 100 баллов, установленная в Резолюции ResAP, не сопровождается в документе описанием методологии ее вывода – будь то статистическая валидация, экспертное консенсусное моделирование или иной формализованный подход. Хотя логически и интуитивно большинство учтенных факторов действительно влияют на качество ЭЛП, отсутствие методологического обоснования порогового значения создает пространство для дискуссии относительно его научной обоснованности и допускает национальную адаптацию критериев оценки риска.

Другим ключевым элементом Резолюции ResAP, с точки зрения настоящего исследования, является досье на ЭЛП, что по своей сути является СОП на ЭЛП и включает в себя описание:

- используемого при изготовлении ЛП исходного сырья, а также материалов упаковки ЭЛП;

Таблица 1.10 – Критерии принятия решения при оценке уровня риска в соответствии с Резолюцией ResAP

№ п/п	Критерий	Коэффициент
1	Вид ЛФ:	
	парентеральные ЛФ;	5
	стерильные ЛФ для вагинального, ректального или местного применения, ингаляционные ЛФ, глазные ЛФ, применяемые в хирургии;	4
	нестерильные ЛФ для вагинального, ректального применения;	3
	глазные ЛФ, нестерильные ЛФ для местного применения.	1
2	Годовой объем изготовления. В зависимости от вида ЛС и годового объема изготовления следует определить риск от 1 до 5, странам-членам ЕС рекомендуется самостоятельно определить отдельный набор коэффициентов риска (1–5) для следующих видов ЛФ с коэффициентом риска 1 для очень небольших объемов:	
	Жидкие ЛФ, твердые недозированные ЛФ для внутреннего и наружного применения;	–
	Твердые дозированные ЛФ для внутреннего применения;	–
	Ректальные ЛФ;	–
	Наружные и трансдермальные ЛФ;	–
	Глазные ЛФ.	–
3	Оценка АФС, учитываются следующие факторы: наличие (отсутствие) фармакопейной статьи, канцерогенность, мутагенность, токсичность, риск возникновения нежелательных аллергических реакций, терапевтический диапазон действия, дозировка, стабильность, микробиологическая чистота, риск наличия высокоопасных примесей:	
	очень сильный;	5
	сильный;	3
	слабый;	1
4	Процесс изготовления:	
	асептическое изготовление;	5
	асептическое изготовление с финишной стерилизацией;	4
	технологические стадии растворения, смешивания и разбавления;	2
	наполнение флаконов нестерильных ЛС.	1
5	Поставка: *	
	внешняя;	5
	преимущественно внешняя (внутренняя: внешняя 1:2);	4
	внутренняя и внешняя (внутренняя: внешняя 1:1);	3
	преимущественно внутренняя (внутренняя: внешняя 2:1);	2
	только внутренняя.	1
* Внешняя поставка – любая поставка ЭЛП, за исключением отпуска пациентам; внутренняя поставка – прямой отпуск ЭЛП пациентам.		

- процессов изготовления ЛП и, при необходимости, методик контроля качества;
- фармацевтическую разработку технологии изготовления ЛП, а также справочные материалы, на основании которых она была осуществлена;
- инструкцию по применению для пациента и (или) другие особенности ЭЛП важные для врача (при необходимости).

### **1.2.3. Реализация положений Резолюции ResAP на примере Германии**

Исходя из ст. 55 закона «О лекарственных средствах» от 24 августа 1976 г. (нем. Arzneimittelgesetz; далее – Закон Германии) [192], следует, что Фармакопея (нем. Arzneibuch) представляет собой сборник признанных фармацевтических правил в отношении качества, испытаний, хранения, распределения и маркировки ЛС для медицинского, ветеринарного применения, а также другого исходного сырья и материалов, используемых при их производстве ЛС, а также изготовлении ЛП. При этом может использоваться только то исходное сырье, которое соответствует признанным фармацевтическим правилам (нем. Anerkannte pharmazeutische Regeln). На территории Германии равнозначными по своей юридической силе являются правила, изложенные в Немецкой фармакопее (нем. Deutschen Arzneibuch; далее – НФ) и ЕФ. Кроме того, помимо требований указанных фармакопей, под признанными фармацевтическими правилами в отношении фармацевтической деятельности производственных аптек следует понимать рекомендации по изготовлению ЛП аптечными организациями других стран ЕС, формуляры, сборники рецептов и прочую научную литературу (далее – признанные фармацевтические правила) [23, 109, 110].

Основные правила осуществления розничной фармацевтической деятельности АО в Германии, включая раздел изготовления ЛП описаны в рамках постановления Минздрава Германии (нем. Bundesministerium für Gesundheit) «О работе аптечных организаций» от 9 февраля 1987 г. (нем. Apothekenbetriebsordnung; далее – НАП Германии) [195].

Третьим важнейшим документом в контексте изготовления ЛП является национальный формуляр Германии (нем. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium; далее – Формуляр DAC/NRF) [191], являвшийся до 2012 года обязательной научной литературой которую было необходимо использовать при изготовлении и контроле качества ЛП в производственных аптеках. На сегодняшний день, согласно п. 5 Постановления НАП, Формуляр DAC/NRF является приложением НФ, содержащий более 2 000 рецептов ЭЛП, по которым приведена следующая информация:

- состав рецептуры;
- технология изготовления ЭЛП;
- требования к контролю качества изготавливаемых ЭЛП;
- упаковка и маркировка;
- срок годности;
- показания к применению;
- способ применения и режим дозирования ЭЛП.

В Германии при изготовлении ЛП используются в том числе зарегистрированные ЛП. Законодательный запрет на изготовление ГЛФ отсутствует, что подтверждается арбитражной практикой [189, 193, 194].

Согласно пояснительной записке к поправкам в НАП Германии от 3 февраля 2012 г. [194] (далее – Поправки в НАП Германии), вносимые ими изменения представляют собой обновление немецкой концепции изготовления ЛП, соответствующие современным представлениям о данном виде деятельности и разработанные на основании резолюции Резолюции ResAP.

НАП Германии устанавливает требование по наличию системы менеджмента качества (нем. Qualitätsmanagementsystem; далее – СМК Германии), разработанной и утвержденной в каждой АО. Согласно п. 2а НАП Германии ответственность за качество изготовленных ЛП, а также за разработку и внедрение СМК Германии несет заведующий аптекой. СОП, представляют из себя документы, обеспечивающие процессы изготовления, контроля качества и хранения ЛС в

соответствии с признанными фармацевтическими правилами. Заведующий аптекой также отвечает за проведение самоинспекций. Кроме того, АО обязана не реже 1 раза в год проводить контроль качества ЭЛП в аккредитованных испытательных лабораториях (центрах).

Основой СМК Германии является цикл PDCA (англ. Plan-Do-Check-Act – «планирование-действие-проверка-корректировка»), что гармонизировано со Стандартом НАП ВОЗ и Правилами НАП ЕС, а также описано в рамках ГОСТ Р ИСО 9001-2015 [12]. Исходя из положений п. 4а, п. 7 и п. 8 Постановления НАП и требований Формуляра DAC/NRF, заведующий аптекой утверждает следующие виды инструкций, входящие в СМК Германии (включая, но не ограничиваясь):

- инструкция по изготовлению (нем. Herstellungsanweisung);
- инструкция по санитарному режиму (нем. Hygieneplan);
- инструкция по испытаниям (нем. Prüfanweisung);
- систему управления рисками при контроле качества ВАЗ (нем. Prüfung von Defekturarzneimitteln nach Risikomanagement).

При этом допускается использовать инструкции по изготовлению и испытаниям, разработанные в сторонних организациях после проведения процедуры их верификации в конкретной АО.

Во всех производственных аптеках должна быть обеспечена возможность изготовления стерильных ЛП (за исключением парентеральных ЛФ). В случае если в АО отсутствует оборудование для получения воды для инъекций, то изготовление ЛП осуществляется из ГЛФ воды для инъекций, которая в достаточном количестве должна храниться в материальной комнате. Данный подход является абсолютно экономически обоснованным, так как в определенных случаях позволяет обеспечивать экономию затрат на энергоресурсы.

Исходя из положений п. 4а НАП Германии, изготовление ЛП осуществляется в условиях микробиологического контроля как самих ЭЛП, так и окружающей среды. Заведующий аптекой должен составить инструкцию по санитарному режиму в которой необходимо отразить соответствующие санитарно-эпидемиологические меры в отношении персонала, процессов и производственных

помещений.

Согласно п. 6 НАП Германии ЭЛП должны соответствовать требованиям признанных фармацевтических правил, утвержденных нормативными правовыми документами. Альтернативные методики контроля качества, отличные от тех, которые описаны в ЕФ или НФ, также могут быть использованы при условии их валидации. Контроль качества ЭЛП может проводиться вне АО под ответственность заведующего аптекой, что является целесообразным решением при наличии как нескольких структурных подразделений в рамках одного юридического лица, так и в единичных производственных аптеках (без структурных подразделений).

Положения НАП Германии выделяют следующие виды ЭЛП:

- составные ЛП (нем. *Rezepturazneimittel*) – это ЛП, изготовленные в АО индивидуально для пациента по рецепту, а не заранее (предварительно), что сопоставимо с определением «экстемпоральные препараты» согласно ЕФ;
- ВАЗ (нем. *Defekturazneimittel*) – это ЛП, изготовленные в аптечных организациях заранее (предварительно) в количестве до ста готовых к отпуску упаковок в течение одного дня по часто поступающим рецептам («правило сотен»; нем. *Hunderter-Regel*), а также договорам поставок с МО.

Согласно п. 11 НАП Германии, используемые при изготовлении АФС, должны быть надлежащего качества, которое может быть проверено в производственной аптеке либо за ее пределами аналогично ЭЛП. Если качество АФС подтверждается сертификатом испытаний сторонней организации, при приемочном контроле осуществляется определение ее подлинности.

В соответствии с п. 11а НАП Германии АО может передать деятельность по изготовлению ЭЛП в другую производственной аптеке. Для этого должен быть заключен письменный договор оказания аутсорсинговых услуг со сторонней АО.

В отличие от российской Правил изготовления и отпуска ЛП, в Германии допускается изготовление парентеральных ЛФ из ГЛФ. Если вместо АФС использовалась ГЛФ, достаточно указать только ее состав. В случае, если ЭЛП изготовлен в парентеральной ЛФ, указывается состав ГЛФ, торговое наименование

ГЛФ и производителя, номер серии.

Индивидуальная фасовка ГЛФ должна осуществляться в отдельном помещении. Помещение должно быть достаточного размера для проведения отдельных операций. Доступ к помещению и внесение в него исходных материалов, должно осуществляться через промежуточное пространство (шлюз), чтобы обеспечить соответствующее качество воздуха в помещении.

При осуществлении деятельности по индивидуальной фасовке ГЛФ, в состав СМК должны входить:

- перечни ГЛФ, разрешенных к фасовке;
- перечни ГЛФ, запрещенные к фасовке в одном контейнере;
- инструкция по хранению и маркировке ГЛФ, изъятых из первичной упаковки;
- требования к калибровке, квалификации, техническому обслуживанию и очистке оборудования для фасовки;
- описание используемых упаковочных материалов;
- инструкция по фасовке;
- инструкция по санитарному режиму;
- гигиенические требования к персоналу и средствам индивидуальной защиты.

Согласно п. 35 НАП Германии, при изготовлении парентеральных ЛФ, СМК производственных аптек должна включать в себя как минимум следующие сведения:

- об используемом исходном сырье, а также о первичных упаковочных материалах и их проверках качества;
- о технических и организационных мерах по предотвращению микробной и перекрестной контаминаций;
- о калибровке, квалификации, обслуживании и очистки оборудования и помещений;
- о валидации процессов, методов, методик и систем, влияющих на

качество ЛС, а также ревалидации;

- о критически важном оборудовании или устройствах;
- инструкции по изготовлению, испытаниям, а также о возможной транспортировке ЭЛП;
- о проведении комплекса санитарно-гигиенических мероприятий.

Изготовление парентеральных ЛФ должно осуществляться в отдельном помещении, которое не может быть использовано для ведения других операций, за исключением изготовления других стерильных ЛФ в соответствии с Фармакопеей. Доступ в асептический блок, а также подача исходного сырья, упаковочных материалов, должны осуществляться через воздушный шлюз. Площадь помещения должна обеспечивать выполнение отдельных операций на специальных рабочих местах. Во время изготовления в помещении могут находиться только сотрудники в защитной одежде, предотвращающей контаминацию ЭЛП. Уровень чистоты помещения определяется в зависимости от порядка изготовления и наличия процесса стерилизации ЛС в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики ЕС [137], а вентиляция должна быть обеспечена фильтрами достаточной эффективности. Если ЭЛП не подвергаются процессу стерилизации в конечной упаковке и не изготавливаются с использованием изоляторных технологий, во время приготовления и розлива, в локальной зоне для рабочих процессов устанавливается уровень чистоты воздуха по количеству микробов и частиц, соответствующий классу А и внешняя подходящая среда с точки зрения количества частиц и микробов должна соответствовать:

- классу В;
- классу С, если качество ЭЛП подтверждается соответствующей валидацией процесса его изготовления;
- при изготовлении ЛС в рамках изолирующих устройств (фармацевтический изолятор и т.п.) – класса D.

Для фасовки жидких ЛФ необходимо поддерживать чистоту воздуха класса С.

Условия в чистых помещениях должны проверяться с помощью соответствующих проверок воздуха, критических поверхностей и персонала на предмет определения количества твердых частиц и микробов во время изготовления в открытых системах. Заведующий аптекой, ответственный за процедуру выпуска, должен установить для этого необходимые ограничения на предупреждение и действие.

Требования по микробиологической чистоте помещений при изготовлении нестерильных ЛС не установлены законодательством Германии.

Фармаконадзором за ЭЛП занимается Комиссия фармацевтов Германии (нем. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker), представляющая собой независимое национальное учреждение. Комиссия является частью Федерального союза немецких ассоциаций фармацевтов [109].

Для полноценной проверки качества ЛС, изготавливаемых в АО, общественные аптеки могут передать изготовленные ЛС в «Центральную лабораторию немецких фармацевтов» (нем. Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V.), которая проводит полный контроль качества изготовленных ЛС и ежегодно исследует стабильность, и при необходимости, вносит изменения в сроки годности рецептур Формуляра DAC/NRF.

Согласно Формуляру DAC/NRF выделяют следующие виды сроков годности (нем. Haltbarkeit) исходного сырья и ЛС:

- срок действия (нем. Laufzeit) – срок годности при условии, что упаковка ЛС еще не была вскрыта;
- дата окончания срока годности (нем. Verfalldatum) – дата, указанная производителем или аптечной организацией, после которой ЛС нельзя больше принимать или использовать при производстве (изготовлении) ЛС;
- срок использования (нем. Verwendbarkeitsfrist) – период времени, в течение которого исходное сырье может быть использовано при производстве (изготовлении) ЛС в соответствии с надлежащими условиями хранения;
- срок использования после вскрытия (нем. Aufbrauchsfrist) – период времени с момента первого вскрытия упаковки/первого изъятия разовой дозы ЛС,

в течение которого их можно принимать пациентам или использовать при производстве (изготовлении) ЛС.

В ходе приемочного контроля производственная аптека должна установить «срок использования», поскольку производитель исходного сырья как правило, указывает «срок действия» или «дату окончания срока годности» для запечатанной первичной упаковки. В связи с тем, что в ходе приемки в аптечной организации нарушается целостность упаковки, при этом «срок использования» никогда не может быть дольше указанного производителем «срока действия» и, при необходимости, он может быть сокращен в случае, если вскрытая упаковка исходного сырья обладает коротким «сроком действия». Формуляр DAC/NRF предоставляет табличные значения для сроков использования некоторых видов исходного сырья (Таблица 1.11).

Таблица 1.11 – Пример определения «срока использования» исходного сырья

№ п/п	Амифампридин	Анионный гидрофильный крем	Салициловая кислота
«Срок действия» (указано на контейнере)	10.2024	10.2024	02.2023
Дата проверки (в аптечной организации)	01.10.2022	01.10.2022	01.10.2022
«Срок использования» (Формуляр DAC/NRF или маркировка производителя)	3 года	6 месяцев	5 лет
Маркировка на этикетке аптечной организации: «Использовать до»	31.10.2024	31.03.2023	28.02.2023
Примечание	«Срок использования» ограничивается, так как он не может быть дольше срока действия исходного сырья	Исходное сырье с коротким «сроком использования» следует проверять только перед изготовлением (производством), чтобы избежать ненужных вскрытий	Если исходное сырье используется несмотря на короткий оставшийся «срок действия», «срок использования» ограничивается

В соответствии с п. 14 НАП Германии, ЭЛП должны быть промаркированы с указанием «срока использования» и, при необходимости, «срока использования

после вскрытия». «Срок действия» и «срок использования после вскрытия» для стандартизованных рецептов указан в Формуляре DAC/NRF. Кроме того, в нем указаны справочные данные и рекомендуемые «сроки использования после вскрытия» для ЭЛП, обладающих физико-химической стабильностью при их хранении в многодозовых упаковках. При проведении фармацевтической экспертизы должны проводиться дифференциация параметров лекарственной формы, первичной упаковки, риска микробной контаминации, в соответствии с чем также определяются сроки годности.

Таким образом, аптечная организация вправе самостоятельно установить срок годности ЭЛП без проведения исследований на стабильность на основании научных данных о стабильности отдельных компонентов ЛС, их физико-химических свойств и взаимодействий, а также проводить собственные исследования на стабильность конкретных рецептов.

Аналогично североамериканской практике, одним из ключевых факторов, влияющих на сроки годности, является наличие воды в ЭЛП, что существенно увеличивает риск микробной контаминации и ускоряет процессы разложения исходного сырья. Согласно Формуляру DAC/NRF экстемпоральные лекарственные препараты, не содержащие консервантов, т.е. со сроком годности менее 28 дней, не должны изготавливаться как ВАЗ. Максимально возможные сроки годности ЭЛП в различных лекарственных формах представлены в Таблице 1.12.

Необходимо отметить, что научно обоснованное определение срока годности изготавливаемых ЛП – это не просто формальное требование, а один из ключевых элементов системы управления рисками при изготовлении ЭЛП. От точности и обоснованности данного параметра напрямую зависит как безопасность пациента, так и рентабельность деятельности производственных аптек. В условиях активного роста сегмента персонализированной медицины, когда каждая рецептура может быть уникальной, негибкая привязка к фиксированным срокам, установленным без учета состава, технологии и условий хранения, теряет свою обоснованность и даже может привести к преждевременному списанию ЭЛП, полностью соответствующих надлежащему качеству.

Таблица 1.12 – Максимально допустимые сроки годности ЭЛП на некоторые виды ЛФ

ЛФ	«Срок действия»	«Срок использования после вскрытия»
Гранулы, капсулы, порошки, суппозитории (на основе твердых жировых основ, макрогола, масла какао)	3 года	1 год
Порошки	3 года	3 года
Суппозитории на глицерино-желатиновой основе (без консервантов)	28 дней	28 дней
Сборы нарезанные	2 года	1 год
Сборы измельченные, Сборы-порошки	1 год	14 дней
Липофильные кремы, гидрофильные кремы, гидрогели, консервированные* в тубе	3 года	1 год
Липофильные кремы, гидрофильные кремы, гидрогели, консервированные* в дозаторе	6 месяцев	6 месяцев
Липофильные кремы, без консервантов*	3 года	28 дней
Гидрофильные мази*	2 года	1 год
Гидрофильные кремы, гидрогели, без консервантов*	7 дней	7 дней
Примочки глазные или ушные (консервированные, в противном случае одноразовое использование)	1 год	28 дней
Жидкие ЛФ для наружного, ректального, вагинального, перорального применения и применения в полости рта, с консервантами или безводные	2 года	6 месяцев
Жидкие ЛФ для наружного, ректального, вагинального, перорального применения и применения в полости рта, без консервантов	14 дней	14 дней
Жидкие ЛФ для наружного, ректального, вагинального, перорального применения и применения в полости рта, с консервантами для применения на открытые раны	1 год	24 часа
Растворы для инъекций, инфузий, с консервантами	3 года	72 часа
Растворы для инъекций, инфузий, без консервантов	3 года	Использовать немедленно после вскрытия
Спреи назальные, с консервантами	1 год	6 месяцев
Капли назальные, с консервантами	6 месяцев	14 дней
Примечание*	Для наружного, назального, ректального, вагинального применения или нанесения на слизистые оболочки	

### 1.2.3.1. Фармацевтическая экспертиза

Перед изготовлением составных ЛП фармацевт должен провести фармацевтическую экспертизу (нем. Plausibilitätsprüfung) рецепта, ее результаты и данные о процессе изготовления ЭЛП должны быть задокументированы в протоколе процесса изготовления (нем. Herstellungsprotokoll; равнозначному российскому ППК). Фармацевтическая экспертиза проводится, при первом

изготовлении ЭЛП, а также в случаях, когда были опубликованы новые научные данные (стабильность, токсичность, несовместимость и т.п.). Экспертиза внутриаптечной заготовки или часто встречающихся рецептов не требуется, поскольку соответствующая процедура уже была проведена. НАП Германии предписывается архивировать документацию по фармацевтической экспертизе в соответствии с действующей СМК Германии с присвоением каждой рецептуре краткого наименования для обеспечения быстрого доступа к документам.

По каждому ЭЛП в протоколе процесса изготовления заполняются:

- дата изготовления;
- наименование и количество исходного сырья с обозначением их серий или номеров испытаний;
- параметры процессов изготовления (скорость и время перемешивания смеси и т.п.);
- результаты внутриаптечного контроля;
- ФИО пациента и врача (при наличии рецепта), ФИО пациента (при наличии требования физического лица [110]);
- срок годности;
- ФИО фармацевта изготовившего ЭЛП.

Основными элементами фармацевтической экспертизы являются анализ:

- способа применения ЭЛП;
- исходного сырья по наименованию и количеству;
- дозировки;
- значения рН для ЭЛП на водной основе;
- оценки риска/пользы ЭЛП, т.е. безопасности, исходя из положений ст. 5 Закона Германии. Согласно исследованиям [121], некоторые АФС, которые используются для изготовления ЛП в других странах, практически перестали использоваться в Германии. Например, запрещено использовать: борную кислоту и ее соли для изготовления мягких ЛФ из-за их низкой эффективности и риска отравления; фенол при изготовлении наружных ЛФ; бромиды, барбитураты и их

комбинации при изготовлении ЛП, в случае если они применяются в составе ЛФ как успокоительные средства;

- терапевтической концепции (нем. Therapiekonzept) – определения соответствия АФС требуемому способу применения ЭЛП. Например, местно неэффективное производное глюкокортикоидов – триамцинолон должен быть заменен на эффективную альтернативу в виде триамцинолона ацетонида;
- стабильности ЛФ – равнозначности выписанного состава ЭЛП необходимому сроку годности на курс лечения;
- фармацевтической и фармакологической совместимости исходного сырья;
- изотоничности (для парентеральных ЛФ, глазных, ушных и назальных капель).

Результатом фармацевтической экспертизы выступает оценка возможности изготовления ЭЛП. При необходимости фармацевт должен проконсультироваться с врачом, выписавшим рецепт, если во время проведения фармацевтической экспертизы возникли какие-либо несоответствия по факторам, перечисленным выше. При этом, целесообразно представить врачу конкретные решения по внесению изменений в состав рецептуры. Замена фармацевтом АФС осуществляется исключительно по согласованию с врачом, ограничение не распространяется на вспомогательные вещества. Результат консультации с врачом и вытекающие из этого изменения должны быть задокументированы в письменной форме.

Объем фармацевтической экспертизы может быть уменьшен при изготовлении стандартизированных рецептов Формуляра DAC/NRF, поскольку в нем могут быть данные о совместимости исходного сырья, стабильности ЭЛП, сроков годности. Такой подход обеспечивает экономическую целесообразность деятельности по изготовлению ЛП. Кроме того, он поддерживает ответственность фармацевта как ключевого участника цепочки врач-пациент-фармацевтический работник, сохраняя при этом возможность оперативной коррекции состава рецепта решения совместно с врачом.

### 1.2.3.2. Особенности изготовления индивидуальных лекарственных препаратов

Проведение полного химического контроля может не осуществляться при условии того, что качество РЭЛП гарантируется технологическим процессом изготовления (нем. *Herstellungsverfahren*), органолептическим контролем ЛС и в случаях, если это предусмотрено результатами внутрипроцессного контроля (нем. *Inprozesskontrollen*), являющегося набором испытаний, которые осуществляются в критических точках процесса изготовления ЛС и гарантируют получение ЭЛП надлежащего качества. Кроме того, внутрипроцессный контроль является обязательным при изготовлении стерильных ЭЛП (как минимум мониторинг окружающей среды). Другими примерами внутрипроцессного контроля являются:

- бесконтактное измерение температуры с помощью инфракрасного лазерного термометра;
- визуальный контроль однородности структуры и физической стабильности; цвет, запах, значение рН; плотность, насыпная плотность;
- проверка целостности фильтра с помощью испытания на определение насыщенности («точка пузырька») при стерильной фильтрации;
- контроль в процессе изготовления, в том числе для ЛС, приготовленных с использованием автоматизированных систем перемешивания.

Изготовление всех видов ЭЛП в Германии осуществляется согласно «принципу 4-х глаз» (нем. *4-Augen-Prinzip*) – сопоставимым российскому правилу «изготовления под наблюдением провизора-технолога или провизора-аналитика, в случае отсутствия методик контроля качества». Однако в данном контексте речь идет не только про физическое наблюдение за изготовлением конкретного ЛС. Процессы изготовления ЛС в аптечных организациях, по своему существу, сопоставимы с фармацевтическими предприятиями, где специалисты по контролю качества обладают необходимыми знаниями и навыками о технологических процессах. Трудовые функции разграничены, как по углубленным компетенциям, так и трудовым действиям в области качества [100]. При этом, одновременное

изготовление ЛС в аптечных организациях на различных производственных участках требует регулярного контроля вне зависимости от видов ЛФ. Таким образом, «принципу 4-х глаз» в первую очередь подразумевает под собой надлежащий уровень контроля за процессами изготовления ЛС. Блок-схема процесса изготовления составных ЛП представлена на Рисунке 1.6.

### **1.2.3.3. Особенности изготовления внутриаптечной заготовки**

Согласно п. 8 Постановления НАП, ВАЗ, аналогично составным ЛП, изготавливается в соответствии с предварительно разработанными инструкциям по изготовлению. При изготовлении ВАЗ информация также фиксируется в протоколе процесса изготовления, в котором должны быть указаны: дата изготовления и номер серии; наименование и количество исходного сырья с обозначением их серий или номера испытания; результаты внутриаптечного контроля; параметры процессов изготовления; количество изготовленных единиц или разведенных (восстановленных) ГЛФ; срок годности; подпись лица, изготовившего ВАЗ.

Для внутриаптечного контроля ВАЗ в обязательном порядке разрабатывается инструкция по испытаниям, содержащая подробную информацию об отборе проб, методиках проводимых исследований и т.п. факторах. По итогам контроля качества ВАЗ оформляется протокол испытаний (нем. Prüfprotokoll), который включает в себя дату проведения испытаний, их результаты, подпись и ФИО лица ответственного за проведение контроля качества и заведующего аптекой.

Согласно Поправкам в НАП Германии, протокол испытания – фундаментальная часть признанных фармацевтических правил, в том числе правил GMP, при этом, под внутриаптечным контролем ВАЗ не следует понимать полное аналитическое тестирование (например, согласно требованиям Фармакопеи). Одновременно НАП Германии не содержит конкретных указаний относительно объема и видов испытаний, что соответствует подходу, реализованному в Фармакопее США. В контексте изготовления ЛП необходимо учитывать факторы, существенно разграничивающие ЭЛП и ГЛФ:

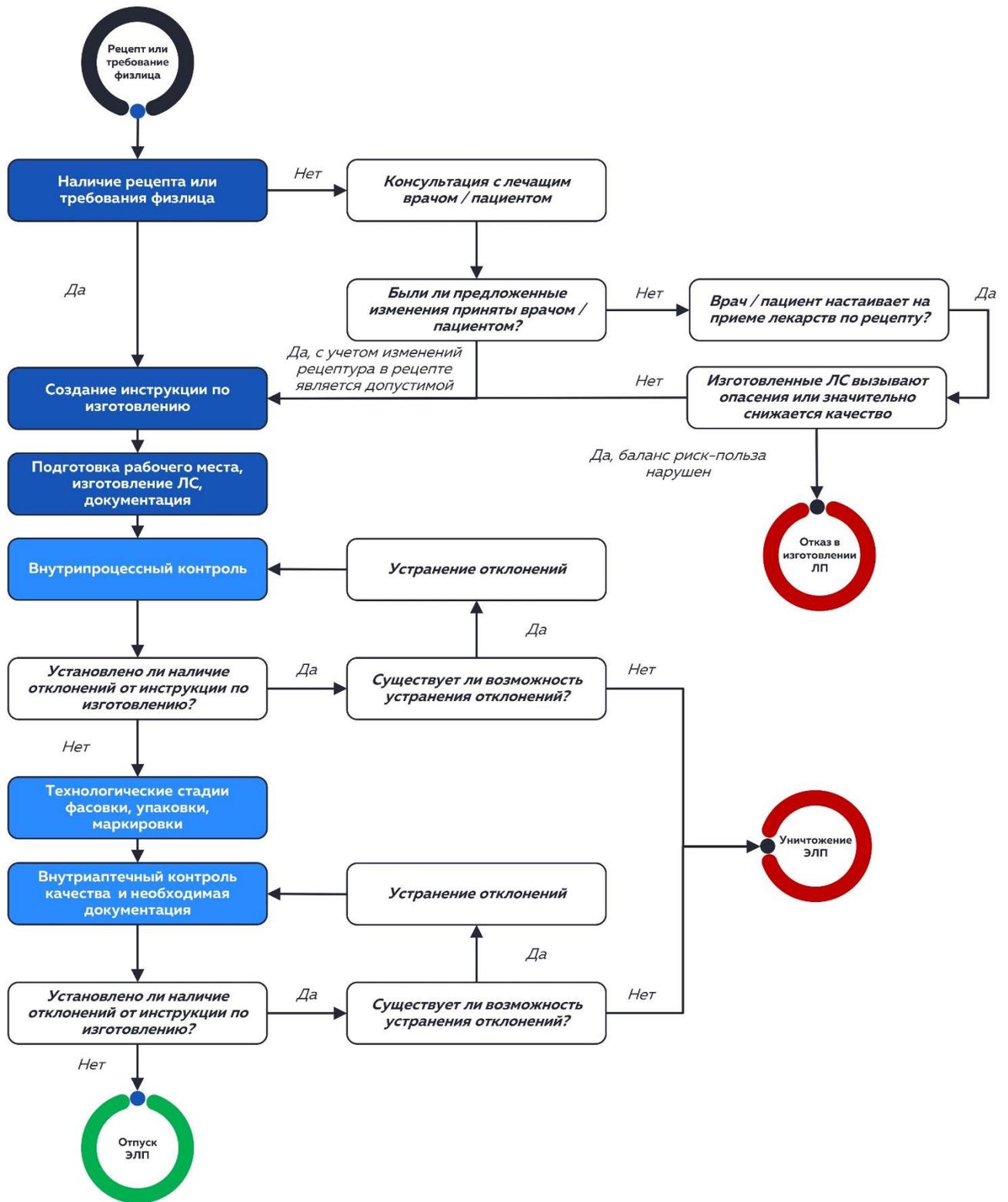


Рисунок 1.6 – Блок-схема изготовления составных ЛП в Германии

- единичного изготовления ЛП;
- меньшего размера серии ВАЗ относительно производителей ГЛФ;
- изготовления ЭЛП исключительно фармацевтическими работниками (в отличие от производителей ГЛФ, где подобное требование отсутствует);
- отсутствие государственной регистрации ЭЛП, в связи с чем, врач, назначающий ЭЛП, а также фармацевтические работники, задействованные при изготовлении ЛП, несут персональную ответственность перед пациентом в пределах своей компетенции.

Сочетание указанных аспектов обосновывает сокращение объема контролируемых упаковок ЭЛП и видов испытаний до необходимого минимума. Решение о том, где именно находится этот минимум, принимает ответственный за изготовление фармацевтический работник или заведующий аптекой. Такие решения должны осуществляться на основе оценки риска и документироваться для обеспечения прослеживаемости согласно монографии 2619 «Фармацевтические препараты» ЕФ. Оценка уровня риска является предварительным этапом, на основе которого определяются оптимальные методы испытаний ВАЗ до степени, при которой достигается экономическая целесообразность изготовления ЛП.

Таким образом, заведующий аптекой перед изготовлением первой серии ВАЗ должен заранее составить инструкцию по испытаниям, в которой будет отображена оценка уровня риска. При этом, заведующий аптекой может самостоятельно разработать систему оценки риска, которая главным образом будет определять влияние различных параметров на ВАЗ (например, качество АФС, ВВ и упаковки, процесса изготовления, объем и значимость испытаний, стабильность препарата) или использовать разработанные, нормативно закрепленные концепции оценки риска.

Здесь стоит подчеркнуть, что система обеспечения качества должна быть динамической, допускать корректировку по мере накопления данных (например, при выявлении отклонений в стабильности, микробиологической чистоте и др.). В частности, при изменении поставщика исходного сырья или модификации технологии требуется повторная оценка рисков и актуализация инструкции по

испытаниям. Кроме того, при переходе к автоматизированному или полуавтоматизированному изготовлению ЛП критерии риска существенно трансформируются – снижается риск операционных ошибок, но возрастает значимость валидации оборудования. В таких условиях фармацевтический работник должен учитывать в том числе инженерные аспекты влияющие на контроль качества. В целом опыт стран ЕС и США показывает, что именно адаптивный подход к управлению рисками позволяет обеспечивать как безопасность пациента, так и экономическую целесообразность ведения деятельности по изготовлению ЛП.

На основании Резолюция ResAP в Германии разработаны две концепции оценки уровней риска изготавливаемой номенклатуры ЭЛП – от Рабочей группы фармацевтов Германии (нем. Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands; далее – Ассоциация APD) и Формуляра DAC/NRF.

Резолюция Ассоциации APD составлена в 2013 году (далее – Резолюция APD 2013) [167], в соответствии с которой, исключительно органолептических испытаний ВАЗ, как при изготовлении составных ЛП, недостаточно. Выбор методов испытаний и их объем зависит от потенциального уровня риска, связанного с изготовлением ЛП. Для этого в производственной аптеке должна быть создана система управления рисками, в которой заведующий аптекой классифицирует ВАЗ по одной из четырех категорий уровня риска, а затем выбирает соответствующие методы и объем испытаний. При этом он должен руководствоваться следующими основными критериями:

- оценкой безопасности ЛП в отношении дозировки, токсикологического потенциала, терапевтического диапазона и силы действия АФС;
- способа применения и ЛФ;
- безопасности процессов изготовления ЭЛП;
- размеры серии и частоты ее изготовления.

На основании разработанной системы управления рисками каждый определяют методы и объем аналитических испытаний с использованием ступенчатой модели (Таблица 1.13).

Таблица 1.13 – Категории рисков и примеры внутриаптечного контроля согласно Резолюции APD 2013

Категория риска	Описание	Внутриаптечный контроль
Низкий	Отсутствуют измеримые критерии риска. Сборы с низкоактивными веществами, ЛФ для наружного применения с низкоактивными веществами. Отсутствует какой-либо риск для здоровья пациента.	Визуальная проверка однородности, определение внешнего вида и цвета, определение размера частиц, измерение значения рН, определение показателя преломления.
Средний	Выявлен один из критериев риска или собственная оценка аптечной организации показывает, что необходимы дополнительные испытания. ЛФ для наружного применения: мази, кремы, лосьоны, гели с АФС средней активности (например, глюкокортикоиды 2 и 3 класса). Существует потенциальный риск для здоровья пациента.	Измерение значения рН, определение плотности, объема или веса капель (стандартный счетчик капель), определение показателя преломления, микроскопия (дисперсность), определение размера частиц, испытание вытягиванием на стеклянной пластинке, пенетрометрия (консистенция), сухой остаток, экстензометрия, определение коллоидной стабильности. Если целевые значения для этих тестов не могут быть найдены в литературе, они могут быть разработаны в аптечной организации.
Высокий	Выявлено несколько критериев риска. ЛФ для перорального применения, суппозитории, глазные капли, растворы для внутриполостного полоскания. Существует значительный потенциальный риск для пациента.	Все виды испытаний для ЛС «среднего риска», а также полуколичественные и количественные аналитические методы, такие как сравнение цвета и помутнения, оценка размера пятна на хроматографической пластине, однородность веса (весовой тест).
Очень высокий	Выявлены все факторы риска. Парентеральные ЛФ, цитостатические ЛС. Существует значительный потенциальный риск для пациента.	Необходимо соблюдать требования п. 35 Постановления НАП, «Параметрический выпуск» (нем. Parametrische Freigabe), основанный на валидации процессов изготовления ЛС и мониторинге процесса посредством ежемесячного тестирования на частицы и микробы (помещение, персонал), ежемесячное изготовление модельного ЛС, проверка каждой серии на количественное содержание и стерильность.

Резолюция APD 2013 устанавливает следующий возможный подход производственных аптек при организации внутриаптечного контроля ВАЗ: составление списка и классификацию уровня риска ВАЗ; выбор методов контроля качества (нем. Prüfmethode) и определение измеряемых параметров в качестве заданных значений (нем. Sollwerten), при этом подходящий метод испытания может потребовать проведения соответствующей процедуры валидации; формирование регламента испытаний (нем. Prüfvorschrift) исходя из подобранных методов анализа; при обязательном ежегодном проведении внешнего контроля

качества ЭЛП.

Иную классификацию предлагает Формуляр DAC/NRF, где существует 3 уровня риска: низкую, среднюю и высокую. Для их определения, используются критерии Резолюции ResAP.

Степень риска оценивается за счет произведения значений коэффициентов (Таблица 1.14). Согласно Формуляру DAC/NRF, для оценки качества ВАЗ с низким уровнем риска используются простые методы физического и химического анализа по определению простых аналитических характеристик, со средним – простые методы физического и химического анализа, а также методы полного химического анализа, с высоким – в обязательном порядке производится количественное определение АФС и вспомогательных веществ.

При разработке методов испытаний и заданных значений заведующий аптекой вправе использовать следующие источники информации: фармакопеи Германии, США, ЕС, Британии и Швейцарии; монографии «стандартных разрешений»; Формуляр DAC/NRF; научные публикации в рецензируемых и специализированных изданиях.

Согласно Формуляру DAC/NRF отбор проб ВАЗ осуществляется при помощи формулы:

$$N = 0,4 * \sqrt{n} \quad (1.1)$$

где N – количество отбираемых единиц готовой продукции; n – количество упаковок одной серии ВАЗ.

Приведенная формула соответствует ОФС.1.1.0004 «Отбор проб» ГФ РФ, однако для малых серий предусмотрены соответствующие округления: до 1,49 – 1 упаковка; от 1,50 до 2,49 – 2 упаковки; от 2,50 до 3,49 – 3 упаковки; > 3,50 – 4 упаковки. В случае использования стандартных рецептов (DAC/NRF, монографии «стандартных разрешений»), используются указанные методики контроля качества.

Таблица 1.14 – Форма для оценки риска ВАЗ согласно Формуляру DAC/NRF

Годовой объем изготовления ЛС					
Критерий	Жидкие ЛФ (в т.ч. глазные), тыс. упаковок	Твердые пероральные ЛФ (например, капсулы), в тыс. доз	Твердые, ректальные, вагинальные ЛФ, в тыс. доз	Мягкие ЛФ или сборки, в кг	
	5	свыше 3	свыше 180	свыше 60	свыше 300
	4	от 1,5 до 3	от 90 до 180	от 30 до 60	от 150 до 300
	3	от 0,75 до 1,5	от 45 до 90	от 15 до 30	от 75 до 150
	2	от 0,15 до 0,75	от 9 до 45	от 3 до 15	от 15 до 75
	1	до 0,15	до 9	до 3	до 15
Способ применения и ЛФ					
Критерий	Способ применения и ЛФ:				
	5	Парентеральные ЛФ.			
	4	Стерильные ЛФ для вагинального, ректального или местного применения, ингаляционные ЛФ, глазные ЛФ, применяемые в хирургии.			
	3	Глазные ЛФ, нестерильные ЛФ для внутреннего, вагинального, ректального применения.			
	2	Сборы.			
	1	Нестерильные ЛФ для местного применения.			
Риски, связанные с АФС					
Критерий	Оценка АФС				
	5	Высокий	Фармацевтическое качество (соответствие Фармакопее), канцерогенность, мутагенность, токсичность, терапевтический диапазон, риск возникновения нежелательных аллергических реакций, дозировка, стабильность.		
	3	Средний			
	1	Низкий			
Процесс изготовления ЛС					
Критерий	Процесс изготовления, технологический этап				
	5	Асептическое изготовление.			
	4	Асептическое изготовление с финишной стерилизацией.			
	3	Наполнение твердых желатиновых капсул, заливка суппозитория			
	2	Технологические стадии растворения, смешивания и разбавления.			
	1	Наполнение флаконов нестерильных ЛС.			
Отпуск					
Критерий	Соотношение количества упаковок ЭЛП, отпущенных в аптеке-изготовителе или за ее пределами				
	5	Отпуск исключительно за пределами аптеки			
	4	Отпуск более 75% за пределами аптеки			
	3	Отпуск более 50% за пределами аптеки			
	2	Отпуск более 25% за пределами аптеки			
	1	Отпуск в аптеке			
				Общий балл риска	Уровень риска
X	X	X	X		<input type="checkbox"/> низкий (общий балл риска < 30) <input type="checkbox"/> средний (общий балл риска 30 - 100) <input type="checkbox"/> высокий (общий балл риска > 100)
	=				

Описанный подход к отбору проб обеспечивает статистически обоснованную репрезентативность выборки при минимально возможных затратах на контроль качества. Формула учитывает нелинейный характер снижения риска несоответствия при увеличении объема серии, что делает ее более рациональной по сравнению с фиксированными нормами отбора. При этом округление значений для малых серий вводится не произвольно, а исходя из принципа гарантии минимальной информативности контроля: даже при изготовлении одной упаковки анализ должен проводиться, поскольку отсутствие выборки нивелирует саму возможность подтверждения качества. Важно подчеркнуть, что применение этой схемы в полной мере оправдано только при наличии устойчивой и валидированной технологии изготовления, включая подтвержденную воспроизводимость процесса и стабильность состава. В случае отклонений – например, при изменении поставщика АФС, использовании новой упаковки или модификации этапов технологического процесса – объем выборки должен быть временно увеличен до уровня, достаточного для подтверждения эквивалентности качества новой серии. Блок-схема процесса изготовления ВАЗ представлена на Рисунке 1.7.

### **1.3. Изучение подходов к регулированию деятельности по изготовлению лекарственных препаратов некоторых странах БРИКС**

#### **1.3.1. Египет**

В отношении АО Египта имеется значительное количество нормативных правовых документов [111, 196], которые отражают современные подходы в организации деятельности по изготовлению ЛП. В частности, в отношении производственных аптек действуют нормативные акты «Египетского руководства по онкологической фармацевтической практике» (EGOPP) в формате НПИОЛП, применяемых для лечения онкологических заболеваний. Руководство состоит из 2-х томов [139].

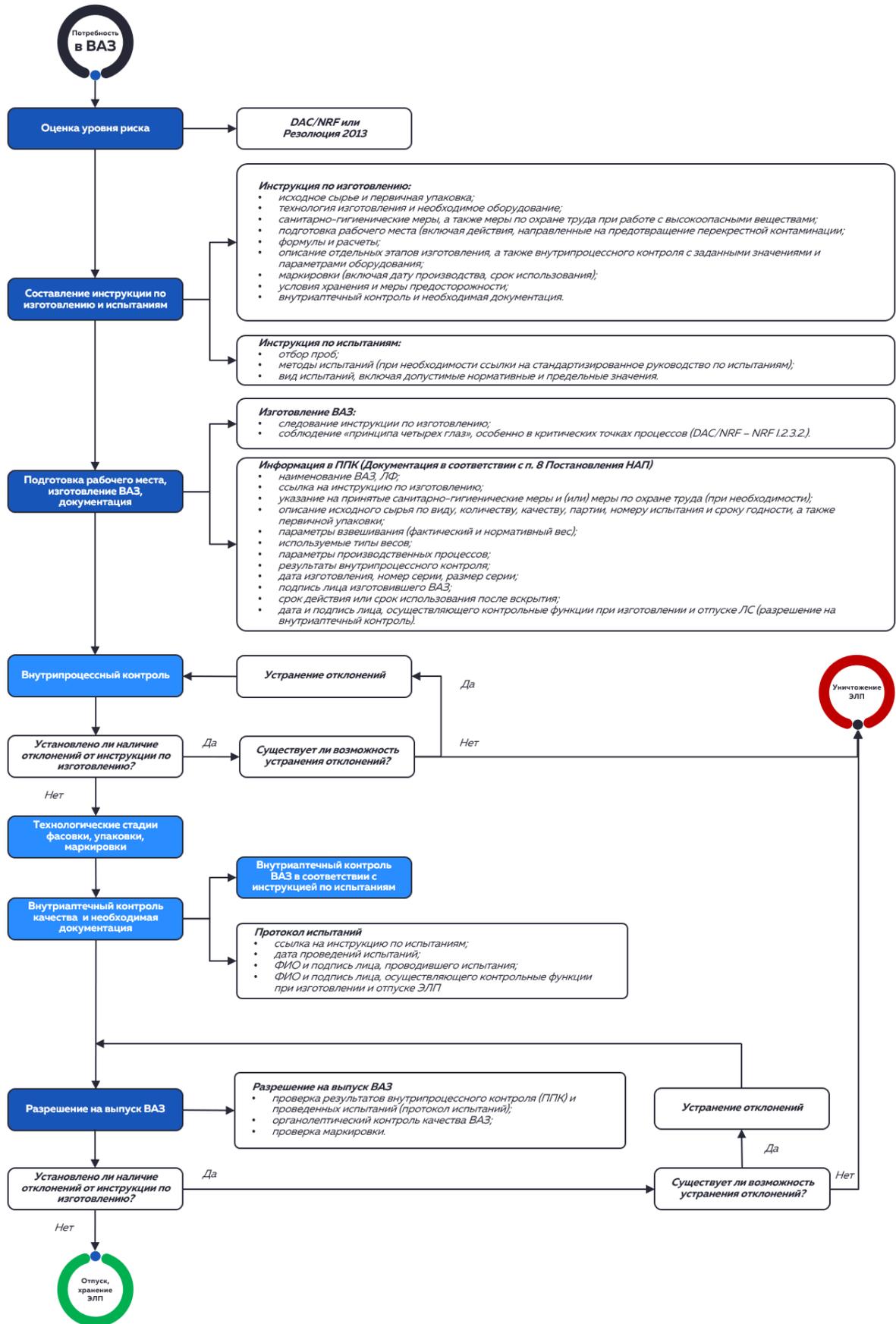


Рисунок 1.7 – Блок-схема изготовления ВАЗ в Германии

Под «изготовлением ЛП» понимается процесс, посредством которого осуществляются технологические операции с целью получения ЛП, пригодного для применения пациентом.

Первый том содержит «Руководство по изготовлению стерильных ЛП, нестерильных ЛП и безопасному обращению с высокоактивными (опасными) веществами». Его содержание и положения напрямую ссылаются на нормативные требования Фармакопеи США, главы 795, 797 и 800.

К стерильным ЛП, изготовленным из неопасных веществ, Руководство относит: парентеральное питание; протоколы гидратации; премедикации химиотерапии и антибиотики.

К стерильным ЛП, изготовленным из опасных веществ, руководство относит: противоопухолевые препараты; любые препараты, указанные в «Списке противоопухолевых и других опасных препаратов в учреждениях здравоохранения», составленном Национальным институтом охраны здоровья и безопасности труда (NIOSH) [150, 160].

Минимальные требования к помещениям и системе обеспечения качества производственной аптеки представлены в Главе 3 Руководства.

К нестерильным ЛП, Руководство относит ЛП местного применения для экстравазации и ЛП, используемые при оральном мукозите, вызванном химиотерапией и/или лучевой терапией.

В отдельный том выделено «Руководство по изготовлению биологических ЛП и биосимиляров» [140]. Результирующая схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в Египте представлена на Рисунке 1.8.

### **1.3.2. Индия**

Согласно п. «f» ст. 3 Закона Индии «О лекарственных средствах и косметике» от 10 апреля 1940 г. [178], понятия «производство» и «изготовление» разделены по смыслу, аналогично российскому законодательству об обращении

ЛС. В соответствии со ст. 6, 12, 33 и 33-Н указанного закона, Центральное Правительство Индии наделено полномочиями по установке правил обращения ЛС. Одним из основных документов выступают Правила обращения ЛС и косметики (далее – Правила Индии) [179].



Рисунок 1.8 – Регулирование производственных аптек в Египте

Согласно ст. 3 Закона Индии «О фармации» от 4 марта 1948 г. (далее – Закон о фармации Индии) [180], Центральное Правительство Индии формирует Фармацевтический совет Индии, в полномочия которого входит возможность издавать постановления, соответствующие указанному закону. Основная деятельность по изготовлению ЛП регулируется Правилами надлежащей аптечной практики Индии (далее – НАП Индии) [168], утвержденные Фармацевтическим советом Индии.

НАП Индии интерпретирует понятие «изготовление» как приготовление, смешивание, упаковку или маркировку ЛС или изделия, применяемого: по рецепту на ЛП, выписанному медицинским работником, или по требованию физического лица [109,110] на безрецептурный ЛП; или с целью осуществления исследований,

разработок, включая процессы обучения, проведения клинических испытаний, химического анализа ЛС, но не предназначенного для продажи или отпуска.

Положения ст. 65 Правил Индии устанавливают, что изготовление ЛП должно осуществляться под наблюдением фармацевта, при этом только он может готовить ЛП, содержащие вещества из Приложений № Н (перечень лекарственных препаратов, отпускаемых по рецептам на лекарственные препараты) и № Х (например, амфетамин) Правил Индии в соответствии со ст. 8.1 НАП Индии.

Всесторонне изучив различные аспекты организации деятельности по изготовлению ЛП, можно прийти к выводу, что регулирование деятельности по изготовлению ЛП в Индии находится в начальной стадии развития, начавшееся с 2015 года – были приняты НАП Индии, которые установили требования к программам образования, уровням квалификации фармацевтических работников, порядку взаимодействия фармацевтических советов (Рисунок 1.9). Кроме того, в Индии существуют различные виды методических руководств от профессиональных ассоциаций, соблюдение которых имеет рекомендательный характер.



Рисунок 1.9 – Регулирование производственных аптек в Индии

### 1.3.3. Объединенные арабские эмираты

ОАЭ – это конституционная федерация, состоящая из семи эмиратов, которые географически классифицированы аналогично штатам в США. Процессы лицензирования медицинской и фармацевтической деятельности регулируются Министерством здравоохранения и профилактики ОАЭ (англ. Minister of Health and Prevention, далее – Минздрав ОАЭ).

В ст. 1 Федерального закона ОАЭ № 8 от 19 декабря 2019 г. [143] (далее – Закон ОАЭ) установлены основные определения и понятия, используемые в сфере обращения ЛС.

Изготовление ЛП является видом выполняемых работ, оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность. По имеющимся данным, изготовление ЛП осуществляется в 32% аптеках ОАЭ [149]. Положениями Закона ОАЭ аптечные организации разделены на общественные и госпитальные, которые относятся к собирательному понятию «фармацевтическое учреждение».

Для получения лицензии на фармацевтическую деятельность как на розничную торговлю, так и на деятельность по изготовлению ЛП, АО должна соответствовать техническим и санитарно-гигиеническим условиям, указанным в постановлении Министра здравоохранения и профилактики ОАЭ № 228 от 13 октября 2023 г. «О технических и санитарно-гигиенических условиях для аптек, изготавливающих лекарственные препараты» (далее – Постановление № 228) [197].

Постановление № 228 устанавливает специализированные определения и понятия для производственных аптек: «Система обеспечения качества производственной аптеки», «Запись об исходном сырье», «Запись об изготовлении ЛП», «Срок использования (BUD)», «СОП аптеки», «Изготовленный (экстемпоральный) ЛП», «Ежегодный отчет» и другие.

Под экстемпоральным ЛП подразумевается ЛП, полученный (произведенный или изготовленный) в результате сбора или смешивания сырья, материалов, либо изменения качественного или количественного состава

действующих веществ (при изготовлении) из ГЛФ, а также отпускаемый производственной аптекой в розничную и оптовую продажу для обращения внутри страны с целью удовлетворения потребностей пациентов по рецепту врача или потребностей МО, в которых он будет использоваться, включая отпущенное сырье в необработанном (фасовка монокомпонентных доз) или в частично переработанном виде.

Постановлением № 228 уточняется, что госпитальным производственным аптекам или АО, принадлежащим (по форме собственности) государственным и частным МО, разрешено изготавливать зарегистрированные ЛП («осуществлять технологические операции с зарегистрированными ЛС»), при этом состав изготовленного ЛП должен качественно соответствовать заявленному в регистрационном удостоверении и при условии назначения такого ЛП в соответствии с показаниями к применению, установленными в инструкции по медицинскому применению, утвержденной Минздравом ОАЭ. В таких случаях госпитальной производственной аптеке требуется получить сертификат GMP ОАЭ, аналогичный для производителей ЛС, что предусмотрено ст. 23 Закона ОАЭ, включая требования ст. 88 в части стандартов управления качеством. Процедура инспектирования и сертификации по требованиям GMP ОАЭ осуществляется Департаментом по ЛС Минздрава ОАЭ. Данные положения необходимо связывать с положениями пп. 1.4.2. ч. 1 Постановления № 228, где установлен механизм, который позволяет МО, в особых случаях и после одобрения уполномоченного органа здравоохранения, заключить договор на оказание услуг с производственной аптекой на изготовление опытных серий зарегистрированных ЛП, предназначенных для проведения клинических исследований «специального характера», при условии сохранения качественного состава и соответствия показаний к применению такого ЛП инструкции по медицинскому применению, утвержденной Минздравом ОАЭ. В таких случаях требуется наличие заключенного договора между МО и производственной аптекой, а также обращение в компетентный орган здравоохранения ОАЭ за разрешением (запрос на одобрение). В составе обращения (запроса на одобрение) требуется обоснование

причин заключения договора и описание когорты пациентов, в отношении которых ожидается получить терапевтические или фармакоэкономические преимущества исходя из их плана лечения, с учетом особенностей назначения для каждого пациента. При этом, в договоре, заключенном между МО и производственной аптекой, должен быть прописан механизм и требования к перевозке, транспортировке и хранению ЭЛП в соответствии с нормативными актами, регулирующими данные требования. Можно предположить, что речь идет о необходимости соответствия стандарту надлежащей практики хранения, распределения, транспортировки и перевозки (дистрибуции) ЛС на территории ОАЭ, стран сотрудничества Персидского залива, процедура выдачи сертификата соответствия которого осуществляется Министерством здравоохранения и профилактики ОАЭ [198, 199]. По требованиям Постановления № 228 производственная аптека несет ответственность за качество ЭЛП, а МО несет ответственность за проверку стабильности, безопасности и эффективности ЭЛП. Таким образом, медицинские работники, выписывающие рецепт или требование МО на ЭЛП, разделяют с фармацевтическими работниками ответственность по обеспечению безопасности подбора дозы и при приеме изготовленного ЛП, а также в случае возникновения побочных реакций, эффектов или любых симптоматических отклонений у пациента, обязаны информировать Минздрав ОАЭ. На наш взгляд, данный механизм является особо значимым и перспективным для обеспечения пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями.

Важно обратить внимание на технические условия п. 1.1.3. ч. 1. Постановления № 228, согласно которым производственные аптеки могут изготавливать и отпускать безрецептурные ЛП в объеме, рассчитанном в соответствии со среднемесячным количеством изготовленных ЛП по рецептам врачей и требованиям МО за три предыдущие месяца. Условием для изготовления и отпуска безрецептурного ЭЛП (требование физического лица) [109, 110] также является должное соблюдение всех технических и санитарно-гигиенических условий Постановления № 228 с выполнением требований по отпуску безопасного и качественного ЭЛП в пределах установленного предельного срока использования

ЛП (BUD). В этом же пункте установлены важные с точки зрения научного обмена и повышения доступности ЭЛП элементы нормативного правового регулирования:

– производственным аптекам запрещено изготавливать рецептуры, по которым отсутствуют научные данные или фармакопейные статьи в утвержденных в ОАЭ фармакопеях согласно ст. 1 ч. 1 Закона ОАЭ;

– кроме того, в случае если фармацевту известна практика другой производственной аптеки в отношении выписанного ЭЛП, то допустимо использовать референтные рецептуры (прописи) другой производственной аптеки, а также те составы ЭЛП и ЛФ, одобренные для применения медицинской организацией или органом государственной власти при условии, что между производственными аптеками имеется подписанное соглашение о неразглашении или договор о раскрытии полной информации о составе рецептуры (прописи), имеющихся регламентах, СОПах и необходимой документации по ее изготовлению, методиках контроля качества, а также сведений о безопасности применения, включая условие – что данным производственным аптекам не были выданы предупреждающие письма или наложены ограничительные меры со стороны компетентного органа здравоохранения в референтном штате ОАЭ. В отношении данного механизма, согласно Постановлению № 228, Минздрав ОАЭ оставляет за собой право определить уровень своей ответственности за физическую, территориальную и ценовую доступность по обеспечению безопасным и качественным ЭЛП.

Общие требования к производственным аптекам установлены согласно ч. 2 Постановления № 228, из которых, помимо вышеуказанных требований, ключевыми выступают:

– п. 2.4. свидетельствует о том, что производственным аптекам запрещено изготавливать ЛП в форме трансдермальных терапевтических систем, ЛП растительного происхождения, дозированные аэрозоли, а также порошковые и сухие смеси для ингаляций, за исключением случаев, когда установлен дефицит или дефектура в отношении зарегистрированных ЛП;

– п. 2.8. определяет, что все рецептуры (прописи) должны быть изготовлены в соответствии с требованиями действующих фармакопеей и должны соответствовать документам обеспечения качества аптечных организаций;

– п. 2.9. устанавливает, что исходное сырье, используемое при изготовлении ЛП, должно: быть одобрено уполномоченным органом здравоохранения ОАЭ; иметь оставшийся срок годности не менее двух третей от общего срока годности; подвергаться контролю не реже одного раза в год в аккредитованной лаборатории;

– п. 2.18. определяет условия хранения сырья и готовой продукции, которые должны отвечать требованиям действующей фармакопеи или инструкциям производителя.

Главой «Общие требования» Постановления № 228 к производственным аптекам определяются положения, что для осуществления фармацевтической экспертизы рецептов на ЛП и требований МО, проверки медицинских назначений, производственная аптека обязана использовать актуальную научную литературу, в том числе сведения о действующих веществах в структуре документации на зарегистрированные ЛП, отразив использование данных в документах системы обеспечения качества, как механизм (регламент) производственной аптеки. Также в документах системы обеспечения качества производственной аптеки должен быть отражен механизм, утвержденный уполномоченным («ответственным») фармацевтическим работником, предусматривающий отзыв изготовленного ЛП или серии ЭЛП из обращения в соответствии с руководством по фармаконадзору, утверждаемым Минздравом ОАЭ.

Постановление № 228 состоит из 9 частей с приложениями, однако в своей содержательной части не является самостоятельной НПИОЛП, определяет общие требования и технические условия для осуществления деятельности по изготовлению ЛП. С точки зрения нормативов при организации фармацевтической деятельности с правом изготовления ЛП вышеописанная система отчасти сопоставима с подходами в действующем законодательстве РФ. При этом, основные положения и конструкция Постановления ОАЭ № 228 в высокой степени

сопоставимы с действующими в РФ Правилами изготовления и отпуска ЛП, за исключением отдельных положений, позволяющих производственным аптекам изготавливать зарегистрированные ЛП при соблюдении требований GMP, что в высокой степени соответствует модели, реализованной в США. Результирующая схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в ОАЭ представлена на Рисунке 1.10.



Рисунок 1.10 – Регулирование производственных аптек в ОАЭ

### 1.3.4. Бразилия

В соответствии с Законом Бразилии № 5991 от 17 декабря 1973 г. [200], выделяют АО с правом изготовления ЛП и АО готовых лекарственных форм. Деятельность по изготовлению ЛП регулируется Решением Коллегиального Совета Национального агентства по надзору за здоровьем Бразилии № 44 от 8 октября 2007 г. (далее – НАП Бразилии) [201].

НАП Бразилии содержит обширный понятийный аппарат, посвященный деятельности по изготовлению ЛП, включая следующие дефиниции: «фармацевтическая помощь», «фармацевтические услуги», «отпуск ЛП», «нормативная документация», «СОП», «официальная» и «магистральная рецептура», «классифицируемые помещения», «валидация», «верификация» и др.

Приложение № 1 НАП Бразилии структурно и содержательно повторяет основные главы GMP, а также раскрывает особенности, связанные с деятельностью АО в сфере изготовления ЛП. Например, установлены основные положения и требования в отношении (включая, но не ограничиваясь): помещений производственной аптеки, оборудования и СОПов, маркировки исходного сырья и др. АО в обязательном порядке должна обладать технической возможностью, необходимым оборудованием и материалами в целях обеспечения качества изготовленных ЛП в соответствии с вышеуказанными подпунктами «а» – «е». Оценку количественного состава и микробиологической чистоты возможно осуществлять в аутсорсинговой лаборатории (центре) контроля качества ЛС. При изготовлении ВАЗ должен осуществляться документально оформленный внутриаптечный контроль. Минимальный размер отбираемой пробы в целях проведения контроля качества не установлен и должен быть статистически репрезентативным для размера изготавливаемой серии.

Приложение № 2 НАП Бразилии устанавливает требования к изготовлению ЛП с «низким терапевтическим индексом» (порт. Substâncias de Baixo Índice Terapêutico), то есть ЛП, характеризующихся высокой биологической активностью при минимальном изменении дозировки (вальпроевая кислота, аминофиллин, карбамазепин, циклоспорин, клиндамицин и др.). Так, например, в приложении установлено требование по использованию наименьшего размера капсул, содержащих такого вида ЛП.

Приложение № 3 НАП Бразилии, устанавливает минимальные требования, необходимые для обращения ЭЛП, изготовленных из гормональных ЛС, антибиотиков и цитостатических веществ. Приложением предписывается обязательное наличие различных производственных помещений с воздушным

шлюзом для всех классов перечисленных веществ и независимыми системами подачи воздуха (отопление, вентиляция и кондиционирование (ОВиК, HVAC)).

Приложение № 4 НАП Бразилии посвящено изготовлению стерильных ЛФ, которое структурно и содержательно полностью аналогично главе 797 Фармакопеи США. Требования к производственным помещениям по микробиологической чистоте и количеству частиц в воздухе соответствуют требованиям GMP. В этом же приложении конкретизируются основные параметры изготовления высокотоксичных ЛП, соответствующие главе 800 Фармакопеи США.

Приложение № 5 НАП Бразилии описывает основные требования, установленные для гомеопатических ЛП. Приложение № 6 НАП Бразилии устанавливает требования к процессам восстановления (разведения) ЛП.

Изготовление радиофармацевтических ЛП (далее – РФЛП) осуществляется в производственных аптеках при соблюдении требований радиационной безопасности и правил надлежащей практики производства РФЛП. Допуск к такому виду деятельности осуществляется за счет прохождения дополнительного профессионального образования [202]. Результирующая схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в Бразилии представлена на Рисунке 1.11.



Рисунок 1.11 – Регулирование производственных аптек в Бразилии

### 1.3.5. Южная Африка

Деятельность АО в ЮАР должна соответствовать Закону ЮАР «Об аптечных организациях» № 53 от 1974 г. [141], исходя из положений которого все фармацевтические работки и АО должны соблюдать Правила надлежащей аптечной практики ЮАР (далее – НАП ЮАР) [169].

В целом, НАП ЮАР представляет из себя обширный документ, посвященный всем аспектам фармацевтической деятельности АО, включая требования к системе обеспечения качества, применительно к производственным аптекам документ содержит следующие разделы со своими особенностями:

1. Изготовления всех видов стерильных ЛФ: при соблюдении требований GMP к производству стерильных ЛС; с возможностью ретроспективного микробиологического контроля ЭЛП.
2. Восстановления (разведения) нетоксичных парентеральных ЛФ: при наличии ламинарного шкафа.
3. Изготовления и восстановления (разведения) парентеральных цитостатиков: при наличии как минимум бокса биологической безопасности 2 класса и единообразии правил для аптечных и медицинских организаций; с соблюдением требований к защитной одежде и надлежащей очистке; с прохождением дополнительного обучения в области работы с токсичными веществами для персонала.
4. Изготовления нестерильных ЛФ: как минимум под наблюдением фармацевта.
5. Внутриаптечной фасовке зарегистрированных ЛП: при соблюдении правил GMP, в части первичной упаковки ЛП, и правил надлежащей дистрибьюторской практики, согласно требованиям хранения и транспортировки.

В соответствии с НАП ЮАР изготовление РФЛП в АО осуществляется согласно требованиями GMP к производству радиофармацевтических ЛП и стерильных ЛС. Описанная система нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП сопоставима с таковой в США. Результирующая

схема нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в ЮАР представлена на Рисунке 1.12.



Рисунок 1.12 – Регулирование производственных аптек в ЮАР

#### 1.4. Выводы по главе 1

1. Североамериканская модель регулирования деятельности по изготовлению ЛП предусматривает категоризацию АО на аптеки типа 503А и 503В, где первые должны соответствовать требованиям USP, а вторые правилам cGMP. При этом анализ нормативных актов продемонстрировал высокий уровень сопоставимости нормативных императивов USP к правилам GMP, одновременно допускаются исключения, введенные Руководством FDA для аптек типа 503В, что подчеркивает дифференциацию между производством ЛС и изготовлением ЛП.

2. Европейская модель регулирования деятельности по изготовлению ЛП на наднациональном уровне предполагает риск-ориентированный подход, при котором требования к условиям изготовления ЛП дифференцируются в зависимости от уровня риска, так для ЛП высокого уровня риска устанавливаются условия, сопоставимые с требованиями GMP. Реализация такой модели рассмотрена на примере Германии, в которой деятельность по изготовлению ЛП

регламентирована НАП Германии, включая обязательное соблюдение принципа «4-х глаз», микробиологический контроль среды и персонала, а также использование Формуляра DAC/NRF как нормативного источника рецептур и требований к качеству. Система обеспечения качества в немецких аптеках включает разработку СОП, валидацию процессов и контроль стабильности, что обеспечивает высокий уровень безопасности и воспроизводимости ЭЛП, при этом при изготовлении ЛП высокого уровня риска создаются релевантные условия к требованиям GMP и адаптированные под характер выполняемой деятельности.

3. В моделях стран БРИКС, проявляется тенденция к гармонизации с международными требованиями, однако они характеризуются фрагментарностью и неравномерностью нормативного правового регулирования. В то время как Бразилия и ОАЭ внедряют положения, аналогичные ЕС и США, в других странах отсутствует единая законодательная база, охватывающая все этапы изготовления ЛП.

4. Анализ международного опыта мировых систем здравоохранения показал, что развитие законодательства в сфере изготовления ЛП должно строиться на принципах гармонизации, основанной на применении наднациональных требований, и одновременно предусматривать гибкость для их реализации на национальном уровне. Центральным элементом такой системы является переход к НПИОЛП – как основы всех видов деятельности по изготовлению ЛП, что обеспечивает системный подход к контролю качества, минимизации рисков и достижения необходимого уровня качества и безопасности ЭЛП. Опыт стран ЕС и США демонстрирует, что внедрение надлежащих практик позволяет не только повысить безопасность и эффективность ЭЛП, но и создать условия для развития высокотехнологичных производственных аптек, соответствующих современным требованиям здравоохранения и фармацевтической науки.

## **ГЛАВА 2. ОЦЕНКА ТЕКУЩЕГО УРОВНЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И АНАЛИЗ НОРМАТИВНОГО ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

В фармацевтической отрасли как никогда назрела потребность в развитии деятельности АО по изготовлению ЛП на современном уровне, способствующего дальнейшему развитию научно-технологического прогресса, повышению здоровья и благосостояния граждан РФ. В практическом смысле внедрение процессно-аналитических технологий, изготовления эффективных и безопасных ЛП, адаптации правил изготовления ЛП к правилам надлежащей производственной практики является рациональным и ключевым вектором развития отечественной фармации, а также базовым уровнем обеспечения национального лекарственного суверенитета. В таком контексте еще раз стоит подчеркнуть значимость фармацевтической службы, соответствие законодательству, квалификацию фармацевтических работников и персонала производственных аптек, которые способны обеспечить оптимизацию затрат при рационализации фармакотерапии, точность дозирования и отсутствие потерь, возникающих в результате восстановления (разведения) ГЛФ в рамках медицинской деятельности, обеспечить безопасность для персонала и надлежащий контроль качества изготавливаемых ЭЛП, за счет внедрения передовых технологических решений и наличия необходимого современного оборудования.

Дальнейшие успехи и прогресс регулирования в сфере изготовления ЛП, внедрение надлежащей практики, скорость и качество развития современной, высокотехнологичной инфраструктуры, зависят от того, насколько объективизирован исторический процесс развития данной сферы. В связи с чем в настоящей главе представлен историко-технический анализ изменений в отношении правил изготовления и отпуска ЛП, а также приведен дополнительный обзор подвидов деятельности – восстановления (разведения) ГЛФ и направления «госпитальных исключений».

## **2.1. Ретроспектива формирования правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов**

Исходя из контент-анализа доступных источников [144, 151, 158], можно сделать системный вывод о том, что в 80-е года XX века Советский Союз обладал самой развитой сетью производственных аптек в мире [25], в 1983 году 23,5 тыс. больничных и межбольничных аптек, обеспечивающих ЛП медицинские организации, ежегодно изготавливали более 200 млн. литров парентеральных ЛФ [64]. При этом, по данным проведенного исследования [101], на 2022 год общее количество всех видов изготовленных и расфасованных ЛП как по рецептам на ЛП, так и по требованиям МО не превышает 4 млн. единиц упаковок.

Распад Советского Союза привел к формированию рынка обращения ЛС в России с параметрами, которые исходили из специфики ранее функционировавшей системы здравоохранения, а именно – бесплатного оказания медицинской помощи и обеспечения населения ЛП, одновременно разрыв производственных цепочек и возникший экономический кризис привели к быстрому падению локального производства ЛС, так, например, за период с 1992 по 2008 гг. объем производства АФС в РФ сократился более чем в двадцать раз [27]. Отсутствие доступа к исходному сырью в совокупности с недостаточным регуляторным воздействием привели к закрытию большей части производственных аптек, доля которых в РФ сокращается ежегодно. В частности, согласно данным [101], 36% АО прекратили ведение деятельности по изготовлению ЛП в период с 2015 по 2019 гг., в то же самое время фармацевтические работники переориентировались на промышленные предприятия по производству ЛС, а также АО, осуществляющие розничную торговлю зарегистрированными ЛП. На сегодняшний день, количество АО, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления и отпуска ЛП, оценивается в размере менее 0,5% к общему количеству АО [100].

На сегодняшний день прецизионная и трансляционная медицина считаются новой парадигмой здравоохранения, однако, индивидуальный подход к лечению

заболеваний, учитывающий все факторы состояния здоровья конкретного человека, не является новым для России и находит свое отражение в трудах великих российских врачей и фармацевтов прошлого [33, 47]. Существует множество примеров ЛП, фармакокинетические профили которых различаются у детей и взрослых, что подчеркивает важность понимания детской физиологии и потенциального влияния на концентрацию ЛП [117]. Коррекция дозы проводится для обеспечения соответствующего внутреннего воздействия и достижения фармакодинамических эффектов. Однако эти параметры зависят от конкретных свойств ЛП и онтогенеза соответствующих физиологических процессов у пациента. В обзоре [184] зарегистрированных клинических испытаний у детей сообщалось, что фармакокинетические данные собираются только в 24% всех проходящих испытаний, причем большинство из них проводится в Северной Америке у детей в возрасте старше двух лет. Потребность целого ряда групп населения в индивидуальных дозировках ЛП каждого государства зачастую делает невозможным их промышленное производство в виду низкой рентабельности, ограниченных сроков годности ввиду физико-химических свойств веществ и ряда других факторов. Вместе с тем, фармакоэкономические преимущества аптечного изготовления ЛП в узкоспециализированных высокочрезвычайно затратных нозологических единицах заболеваний (орфанные, онкологические ЛП и т.п.) говорит лишь об одном – изготовление ЛП и промышленное производство ЛС дополняют друг друга, должны развиваться и совершенствоваться параллельно, при этом деятельность по изготовлению ЛП является универсальным инструментом каждого врача при назначении медикаментозной терапии для пациентов. Последней тезис понятен всем участникам рынка и прослеживается во всей научной литературе начиная с Советского Союза и вплоть до настоящего времени [1, 18, 21, 34, 35, 39].

Как было продемонстрировано в первой главе настоящей диссертации, за последние 20 лет сегмент аптечного изготовления ЛП прошел глобальную трансформацию в США и странах ЕС. При этом на данный момент невозможно рассматривать деятельность по изготовлению ЛП в отрыве от принципов и рекомендаций GMP.

За всю историю Советского Союза концепция качества производства ЛС строилась на постадийном (операционном) и финальном контроле качества готовой продукции. При этом главным приоритетом химико-фармацевтической промышленности СССР был объем выпущенной продукции. В такой итерации, с учетом интерпретации концепции GMP как «не более, чем модернизацию технических средств производства (зданий и оборудования)» при отсутствии курса на экспорт ЛП (где соблюдение правил GMP является условием ввоза на территорию ЕС и последующего обращения ЛС), со стороны отечественных производителей и регуляторов был выдвинут тезис о высоких затратах по внедрению требований GMP на территории Советского союза. В Российской Федерации последовательно были приняты собственные документы: ОСТ 42-510-98 [53], ГОСТ Р 52249-2004 [41], ГОСТ Р 52249-2009 [42], представляющие из себя компиляцию различных правил GMP (ВОЗ, США, Европейского союза) с добавлением не в полной мере обоснованных требований и выводов со стороны авторов вышеуказанных документов. Окончательный переход отечественной фармацевтической промышленности на правила GMP состоялся в 2013 году посредством принятия приказа Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 [65], который в целом соответствовал европейским GMP, и ставшего обязательным к применению с 2014 года [31, 49, 112]. С 2021 года и на сегодняшний день российские производители ЛС должны отвечать требованиям Правил GMP ЕАЭС, при этом выдача национальных сертификатов прекращена [3].

Описанная проблематика перехода отечественной фармацевтической отрасли к требованиям GMP отразилась на аптечном изготовлении ЛП в РФ. До 1997 года действовали нормативные правовые требования к осуществлению такого вида деятельности, разработанные в СССР, которые содержали в себе морально устаревшие подходы как к самим технологиям изготовления ЛП, так и к методам, методикам контроля качества ЭЛП. Принятые в 1997 году приказы описывали контроль качества ЭЛП [56], нормы отклонений при изготовлении ЭЛП [57], технологию изготовления жидких ЛФ [58], санитарный режим производственных аптек [59].

Федеральный закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ [98] ввел понятие производства ЛС подразумевая их серийное «получение». Последнее, в совокупности с неоднозначностью регулирующего воздействия документов указанных в предыдущем абзаце привело к тому, что Росздравнадзор в своем письме от 2006 года [70] приравнял изготовление ВАЗ к производству ЛС [7]. Через 5 месяцев Минздрав России в своем ответном циркуляре [17] выступил против позиции Росздравнадзора конкретизировав, что производственные аптеки осуществляют розничную торговлю ЛП, а деятельность по изготовлению ВАЗ не равна производству ЛС пообещав внести необходимые изменения в вышеуказанный закон.

По данным Росздравнадзора, в течении 2006–2009 гг. наблюдался рост количества выявленных недоброкачественных серий стерильных ЭЛП (2006 г. – 1; 2007 г. – 38; 2008 г. – 81; 2009 г. – 103), что было связано, как и с усилением и развитием контроля со стороны уполномоченных органов государственной власти (далее – ОГВ), так и с совершенствованием контроля качества парентеральных ЛФ, в частности, в 2007 году вышла Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания, содержащая ряд показателей качества ранее отсутствовавших в российской нормативной правовой базе [4, 19].

По результатам мониторинга деятельности производственных аптек в 2008 году Росздравнадзором было опубликовано письмо [71], согласно которому АО изготавливаются ЛП в виде парентеральных ЛФ различной степени качества, что нарушает права пациентов на получение эффективных и безопасных ЛС. Циркуляром в том числе констатировались факты неукомплектованности производственных аптек фармацевтическими работниками высшей квалификации, а также низкий профессиональный уровень действующего персонала, ответственных за изготовление и контроль качества ЛП. В письме предлагалось ОГВ субъектов РФ безотлагательно принять необходимые меры по обеспечению соблюдения АО, обладающими правом на изготовление ЛП, требований действующего на тот момент законодательства. Кроме того, в целях обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными ЛП, Росздравнадзор

поставил задачу провести анализ среднемесячной потребности и номенклатуры применяемых стерильных растворов на основе требований стандартов оказания медицинской помощи и разработать программу поэтапной замены парентеральных ЭЛП на соответствующие зарегистрированные ЛП.

В 2010 году был принят знаковый для российской фармацевтической отрасли ФЗ-61, одной из основных задач которого являлась гармонизация российского нормативного правового регулирования с международными принципами и стандартами, принятыми в отношении обращения ЛС [46]. С 2010 года начался процесс перехода к надлежащим практикам, что на сегодняшний день отражено на следующих уровнях:

- доклинических исследований, которые регулируются Правилами надлежащей лабораторной практики (ст. 11 ФЗ-61);
- клинических испытаний, которые регулируются Правилами надлежащей клинической практики (ст. 18 ФЗ-61);
- производства ЛС, которое регулируется Решением № 77 (ст. 45 ФЗ-1);
- оптовой торговли ЛС, которая регулируется Правилами надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза (ст. 54 ФЗ-61) [87];
- розничной торговли ЛП, которая регулируется Правилами надлежащей аптечной практики (ст. 55 ФЗ-61; далее – Приказ № 647н) [63].

Как уже отмечалось во введении, положения ст. 56 нового ФЗ-61 привели к дальнейшему закрытию производственных аптек в том числе из-за запрета на изготовление зарегистрированных ЛП. В письме [72] Росздравнадзор обосновывал такое требование тем, что у АО отсутствуют необходимые инфраструктурные возможности по изготовлению ЛП надлежащего качества, а также происходят нарушение технологического процесса изготовления ЛС и санитарного режима. Приведенные тезисы безусловно являлись справедливыми на момент вступления в силу ФЗ-61, но, как показывают результаты настоящего исследования, они являлись лишь следствием отсутствия в российском нормативном правовом поле

целого элемента надлежащих практик посвященного аптечному изготовлению ЛП.

С учетом нового регулирования рынка обращения ЛС, логичным шагом выглядела бы дальнейшая имплементации принципов надлежащих практик в сегмент аптечного изготовления ЛП, однако в 2015 году были приняты Правила изготовления и отпуска ЛП, утвержденные приказом Минздрава России от 26 октября 2015 г. № 751н (далее – Приказ № 751н) [62], где с одной стороны была предпринята попытка собрать в один документ существовавшие ранее приказы (с 1997 года), методические рекомендации и указания, касающиеся изготовления ЛП в АО, а с другой стороны, осталась без внимания существующая мировая практика и подходы к процессам аптечного изготовления, контроля качества, изучения стабильности ЭЛП. Кроме того, Приказ № 751, в виду компилятивности своего содержания внес еще больше ограничений и правовых нестыковок с точки зрения трактования отдельных своих положений, что можно проследить в результате проведенного историко-технического анализа развития регулирования и изменения законодательства в области изготовления ЛП [39].

После принятия Приказа № 751н продолжилась дальнейшая стагнация деятельности по изготовлению ЛП как с точки зрения количества АО, что выявлено в результате проведенного мониторинга производственных аптек в Российской Федерации [101], так и с точки зрения количества доступности кадров для указанного вида деятельности [100].

В 2019 году группой депутатов в Государственную Думу РФ был внесен проект Федерального закона № 798952-7 «О внесении изменений в ч. 2 ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» (далее – Законопроект № 798952-7) [28], расширявший полномочия производственных аптек, позволяя изготавливать ЛП из ГЛФ, а также устранял запрет на изготовление зарегистрированных ЛП. Предложение Законопроекта № 798952-7 по устранению указанного ограничения обуславливались необходимостью удовлетворения потребности пациентов в индивидуальных дозировках ЛП, в том числе в сверхмалых для педиатрической практики, и ЛП, зарегистрированных в ГРЛС, но временно отсутствующих на фармацевтическом рынке РФ, путем их изготовления

в АО. Пояснительной запиской к Законопроекту № 798952-7 также уточнялось, что при принятии в 2010 году ФЗ-61, описанная норма ограничила изготовление ЛП в АО и привела к существенному уменьшению номенклатуры и количества изготавливаемых ЛФ, а также к массовому закрытию производственных аптек во всех регионах РФ. Законопроект № 798952-7 был принят 5 декабря 2022 г. в виде ФЗ-502 с датой начала вступления в силу 1 сентября 2023 года, однако из него были исключены положения, которые снимали бы запрет на изготовление зарегистрированных ЛП.

В сентябре 2022 года Минздрав России разослал в 6 ведущих фармацевтических и медицинских высших учебных заведений запрос [68], в том числе адресатом которого являлся ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, где получателям письма предписывалось предоставить предложения к проекту Приказа № 751н в части изготовления ЭЛП из зарегистрированных ЛП в виде технологических «прописей» с использованием ЛП конкретного производителя в качестве исходного сырья, с указанием их дозировки и ЛФ выпуска, а также сроков годности ЭЛП, режима достижения апиrogenности или стерильности, а также краткой технологии изготовления.

Принимая во внимание Законопроект № 798952-7, сотрудники Лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик, совместно с представителями Минздрава России, под руководством ректора ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России Игоря Анатольевича Наркевича в 2022 году инициировали проведение масштабного исследования [39] направленного на обобщение и систематизацию материалов, посвященных современным подходам и международному опыту организации деятельности в области изготовления ЛП аптечными организациями, на основании которых были разработаны сбалансированные предложения по совершенствованию нормативного правового регулирования производственных аптек в РФ.

В январе 2023 года была создана специализированная Рабочая группа. В соответствии с п. 1.2 Положения о Рабочей группе, утвержденным решением Комитета Государственной Думы по охране здоровья от 5 апреля 2023 г. № 60/6.1.,

ее деятельность направлена на ускорение и подготовку к реализации норм ФЗ-502 в части изготовления ЛП и внесения необходимых поправок в подзаконные нормативные правовые документы, а также в целом на работу над законопроектами, формирующими единую систему нормативного правового регулирования фармацевтической деятельности в области изготовления и отпуска ЛП, включая разработку мер государственной поддержки производственных аптек в РФ и иных нормативных правовых актов. В рамках первого заседания Рабочей группы от экспертного сообщества поступили предложения в части формирования единой системы нормативного правового регулирования деятельности в области изготовления ЛП, а также разработки мер государственной поддержки производственных аптек (общее количество поступивших предложений и инициатив – 71; количество организаций, направивших предложения – 10), из которых 23 относились к категории «Система качества и безопасность процессов изготовления лекарственных препаратов», 17 к категории «Государственная поддержка (преференции и субсидии)», 16 к категории «Интеграция ЭЛП в систему лекарственного обеспечения (заказ, назначение, компенсация затрат)» [39, 91].

К основным проблемам, которые были указаны в поступивших предложениях и обозначены участниками рабочей группы, были отнесены:

- низкая доступность мелкой фасовки и номенклатуры фармацевтических субстанций, включенных в ГРЛС;
- ограничение возможности изготовления аптечными организациями ЛП, зарегистрированных в Российской Федерации (ч. 2 ст. 56 ФЗ-61);
- критически низкие сроки годности на изготавливаемые лекарственные препараты, установленные Приказом № 751н.

По итогам [79] первого заседания Рабочей группой были сформулированы основные направления (треки) будущей деятельности:

1. Совершенствование федерального законодательства и внесение изменений в отраслевые нормативные правовые документы, регулирующие деятельность АО.
2. Разработка механизмов интеграции ЭЛП в систему лекарственного

обеспечения.

3. Разработка мер государственной поддержки фармацевтической деятельности в области изготовления ЛП.

В качестве приоритетной задачи Рабочей группы была установлена подготовка к реализации норм ФЗ-502 в связи с необходимостью ускорения и интенсификации подготовки внесения изменений в подзаконные нормативные правовые документы. Последнее выразалось в переиздании Правил изготовления и отпуска ЛП, что дополнительно было закреплено в Плане-графике подготовки актов Правительства РФ и федеральных ОГВ, необходимых для реализации норм ФЗ-502, утвержденного Заместителем Председателя Правительства РФ Татьяной Алексеевной Голиковой от 29 декабря 2022 г. № 16163п-П12.

В последующие 2 месяца члены Рабочей группы вырабатывали возможные решения для нового проекта Правил изготовления и отпуска ЛП (вместо Приказа № 751н). Со стороны ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России был подготовлен проект приказа [73], который с одной стороны позволил бы сохранить и устранить противоречия в деятельности действующих производственных аптек, а с другой стороны формировал возможности для создания современной, высокотехнологичной аптечной инфраструктуры.

21 марта 2023 года на Федеральном портале проектов нормативных правовых актов была размещена первая версия проекта приказа (вместо Приказа № 751н) [66]. По итогам [5, 80] второго заседания Рабочей группой, состоявшегося 12 апреля 2023 года, констатировались недостаточные темпы подготовки проекта приказа Минздрава России, а также необходимость в дополнительном совещании с членами Рабочей группы и Минздравом России для целей скорейшего согласования его структуры и ключевых положений. В мае 2023 года был принят приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. № 249н (далее – Приказ № 249н) [60]. Со стороны ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, а также некоммерческих объединений и ассоциаций АО был подготовлен и направлен в адрес Минздрава России соответствующий отзыв на разработанный приказ [82, 83, 89, 90,], на что был получен ответ [69], в соответствии с которым Приказ № 249н разработан

исходя из положений ФЗ-502, а также постановления Правительства РФ от 29 ноября 2022 г. № 2164 [77], где:

- исключены индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, из числа лиц, которые осуществляют изготовление ЛП по рецептам на ЛП, по требованиям МО;
- АО предоставляется возможность при изготовлении ЛП использовать зарегистрированные ЛП;
- устанавливается порядок изготовления радиофармацевтических ЛП.

Таким образом, регулятор констатировал факт недостаточности норм ФЗ-502 и потребности в дальнейшем совершенствовании ст. 56 ФЗ-61, что в целом неоднократно звучало на заседаниях Рабочей группы. Дополнительно письмом подчеркивалась, что п. 84 Приказа № 249н наделяет АО правом на самостоятельное определение сроков годности, если они предусмотрены ОФС, а также, что разрабатывается 6 ОФС посвященных аптечному изготовлению ЛП, о чем будет сказано ниже.

## **2.2. Система обеспечения качества изготавливаемых лекарственных препаратов**

### **2.2.1. Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов**

Действующая система обеспечения качества изготавливаемых ЛП, как уже было отмечено выше, основное свое внимание уделяет финальному контролю качества готовой продукции и основывается на концепциях, разработанных в Советском союзе до 1968 года [1, 6, 18, 34, 35, 39]. В последующих документах частично менялись формулировки, но не смысловое наполнение нормативных правовых актов. Приказ № 249н не является исключением. Он составлен из ранее существовавших документов СССР и РФ, включает в себя морально устаревшие подходы к организации контроля качества ЭЛП, технологические ограничения, а также указания на использование конкретного оборудования, весь объем

лексических, синтаксических, логических и орфографических ошибок сформировавшихся за более чем 50 летнюю историю переиздания по своей сути одного и того же документа, что, как было сказано во введении, в первую очередь связано с консервативным подходом к деятельности производственных аптек в России.

Несомненным достоинством Приказа № 249 является внедрение системы качества изготовления ЛП (п. 5–13 указанного приказа), однако она «вырвана» из контекста разных документов и их отдельных частей, а также не в полной мере отражает текущую потребность в установлении стандартов обеспечения качества современной аптечной инфраструктуры.

В соответствии с п. 6 Приказа № 249н руководитель АО утверждает приказы, СОП, а также документы в области контроля качества. В отношении последнего всегда существовала высокая степень неопределенности по отношению к тому, кто конкретно разрабатывает эти документы и на основании чего, поскольку основная нормативная правовая документация, описывающая регуляторные элементы фармацевтической разработки до настоящего времени посвящена исключительно деятельности производителей ЛС. В частности, в письме Минздрава России [67] утверждается, что методические рекомендации по анализу ЛП, утвержденные Минздравом СССР, а также руководства по анализу разных лет издания являются документами в области контроля качества. Таким образом в ранней логике регулятора указанные документы носили нормативный характер и не могли быть разработаны в АО. С другой стороны, в соответствии со ст. 4 ФЗ-61 под нормативной документацией, следует понимать документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества ЛС, методов контроля его качества, и установленный его производителем. Следовательно, под документами в области контроля качества необходимо рассматривать методики контроля качества, разработанные непосредственно АО в рамках ее системы обеспечения качества.

Согласно абз. 3 п. 6 Приказа № 249н под СОП аптечных организаций подразумеваются документы, регламентирующие исполнение процедур, в которых

описан порядок выполнения производственных операций и разрабатываемые в соответствии с требованиями ГФ РФ [9], в свою очередь ОФС посвященные аптечному изготовлению ЛП качественно и количественно повторяют положения Приказа № 751н и содержат в себе конкретные инструкции по технологиям изготовления ЛФ с использованием лабораторной посуды и не допускают возможности осуществления самостоятельной фармацевтической разработки.

В целом говоря о СОП, стоит отметить, что производственные аптеки в том числе осуществляют розничную фармацевтическую деятельность и до Приказа № 249 все производственные аптеки разрабатывали и утверждали для себя СОП, в соответствии с Приказом № 647н, что на сегодняшний день создает правовую коллизию, где АО должны соответствовать одновременно двум невзаимосвязанным системам качества. Описанное безусловно нуждается в корректировке путем внесения изменений в Приказ № 647н или же дальнейшей гармонизации и развития Приказа № 249н

По смыслу п. 7 Приказа № 249 руководителем АО должен быть назначен ответственный работник АО, в обязанности которого входят подтверждение соответствия каждого изготовленного ЛП требованиям качества до их отпуска, внедрение и обеспечение системы качества, осуществление мониторинга эффективности системы качества и актуализация СОП. При этом не предусмотрена возможность делегирования таких полномочий, что однозначно является существенной проблемой при наличии в АО нескольких структурных производственных подразделений, одновременно не предусмотрено наличие организационной структуры с конкретным распределением полномочий фармацевтических работников, а также их структуры подчиненности и ответственности.

Раздел «IX. Особенности изготовления гомеопатических лекарственных препаратов», а также п. 14–53 Приказа № 249н, содержат технологические ограничения, прямые указания на конкретную технологию изготовления или использование конкретного, зачастую не подлежащего квалификации, оборудования, что не предоставляет возможностей для проведения

самостоятельной разработки технологий изготовления ЛП производственными аптеками и не должно относиться к предмету регулирования Приказа № 249н. Ни в одном из указанных пунктов не идет речь про использование автоматизированного или полупромышленного оборудования. Так, например, согласно п. 42 Приказа № 249 не допускается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких растворов для инъекций и (или) инфузий, содержащих ЛС одного наименования в разных концентрациях. В то же самое время в развитых системах здравоохранения используют автоматизированные и полуавтоматизированные линии розлива [114], позволяющие осуществлять запрещенные приказом процессы, причем такое оборудование разрабатывается специально для аптечных и медицинских организаций. Описанное демонстрирует инфраструктурное несовершенство документа, в виду того, что в Советском Союзе не существовало подобных технологических решений. В свою очередь все процессы осуществлялись вручную, что релевантно в указанных условиях, но должно содержать необходимую оговорку, позволяющую модернизировать материально-техническую базу действующих производственных аптек, а также создавать современную аптечную инфраструктуру.

По тексту п. 19, 20, 28, 32, 50 Приказа № 249н указаны химические наименования ЛС, что недопустимо при наличии их международных непатентованных наименований в соответствии с ФЗ-61. Тоже самое справедливо и для ОФС посвященных аптечному изготовлению ЛП.

Основной задачей при подготовке к реализации норм ФЗ-502 в части изготовления ЛП являлась конкретизация практики изготовления ЛП из зарегистрированных ЛП (чему посвящен раздел «IV. Особенности изготовления лекарственных препаратов из готовых лекарственных препаратов» Приказа № 249н). В частности, п. 56 установлен прямой запрет, на изготовление ЛП из стерильных зарегистрированных ЛП, что как минимум нерелевантно для осуществления фармацевтической деятельности по изготовлению ЛП из зарегистрированных ЛП, используемых в качестве растворителей (глюкоза, натрия хлорид и т.п.). При этом, текущие положения Приказа № 249н фактически

запрещают фасовку зарегистрированных концентрированных растворов, что является фармакоэкономически обоснованным, целесообразным и широко распространено при изготовлении (производстве) ЛП (многодозовая упаковка), а также при осуществлении деятельности по разведению (восстановлению) ЛП и реализуется в развитых системах здравоохранения. Кроме того, не учтены все случаи изготовления ЛП из зарегистрированных ЛП, например в гранулированных ЛФ пролонгированного действия, некоторых других таблетированных ЛФ (таблеток шипучих и др.).

Наиболее фундаментальным недостатком существующей системы регулирования деятельности АО по изготовлению ЛП является подход к организации контроля качества ЭЛП. В соответствии с пп. «б» п. 73 Приказа № 249н обязательной идентификации подвергаются все ЛС и концентрированные растворы, поступающие из помещений их хранения в помещения для изготовления ЛП. Представляется, что логика разработчика описанного требования в Советском Союзе заключалась в минимизации риска перепутывания исходного сырья в АО. Но, как минимум, при изготовлении ЛП в ППК на сегодняшний день не указывается номер используемого штангласа и (или) серия и (или) номер химического анализа исходного сырья, кроме того, не предусмотрен учет операций перемещения исходного сырья внутри помещений производственной аптеки. Одновременно отсутствует обязательное требование по расфасовке исходного сырья одного наименования на одном рабочем месте, что актуально для дозирования ряда порошков, используемых как наружно, так и для приема внутрь. Что в очередной раз демонстрирует несовершенство системы качества, описанной в рамках Приказ № 249н.

Другим примером несостоятельности сплошной идентификации исходного сырья, является пп. «д» п. 73 Приказа № 249н, где качественному анализу подвергаются «расфасованные лекарственные средства промышленного производства». Помимо аргументации, приведенной в предыдущем абзаце, при разработке документа, не учитывались факторы того, что во-первых, номенклатура ЛС в Советском Союзе была в сотни раз меньше чем настоящее время и во-вторых,

контент анализ Части I Государственной фармакопеи Союза Советских Социалистических Республик X издания [10] наглядно демонстрирует, что в частях качественного и количественного анализа использовались в основном простые методы химического, а также физико-химического анализов сопоставимые с текущей материально-технической базой действующих в России производственных аптек. Указанное требование Приказа № 249н нерелевантно в текущих условиях и фактически запрещает деятельность по внутриаптечной фасовке ГЛФ в балк форме.

Ключевым фармакоэкономическим вопросом непосредственно влияющим на рентабельность производственных аптек является объем проведения качественного и количественного анализа. Новым регуляторным требованием является пп. «б» п. 77 Приказа № 249н, где полному химическому контролю подвергаются 10% ЛП каждой серии ВАЗ. Вместе с тем, согласно ОФС.1.1.0004 ГФ РФ максимальное количество упаковок, которое может отобрать производитель ЛС составляет от 3 до 30 штук готовой продукции одной серии, вне зависимости от ее размера – 10 или 1 000 или 10 000 или более. На практике, в производственной аптеке контролируют однократно весь объем ВАЗ до момента технологической стадии ее фасовки в первичную упаковку, если речь не идет о стерильных ЛФ. Например, при изготовлении 10 флаконов по 100 мл микстуры, для проведения контроля качества отбирают достаточную аликвоту или аликвоты, в зависимости от необходимости проведения контрольного опыта, из общего объема в 1 000 мл. После фасовки получается те же 10 готовых к отпуску упаковок. В такой итерации надлежащее качество ЭЛП будет достигаться за счет дальнейшего физического контроля, что безусловно обоснованно с научной и логической точек зрения. В текущей версии Приказа № 249н аптечная организация должна будет взять на анализ 1 готовый флакон ЭЛП и после проведенного полного химического контроля утилизировать его остатки, вне зависимости от того какого объема необходима аликвота для проведения анализа, даже в случае, если она менее, чем допустимый процент отклонения. В предыдущих версиях приказов [56, 62] посвященных аптечному изготовлению ЛП указано уточнение про 1 упаковку или

1 флакон, либо вовсе не устанавливается количество контролируемых упаковок.

В пп. «з» п. 77 Приказа № 249н предписывается осуществлять полный химический контроль качества стабилизаторов, используемых при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, а также буферные растворы, применяемые для изготовления глазных капель, в то же самое время по тексту поименованного приказа отсутствуют требования про контроль другого исходного сырья.

Как уже было сказано выше, критически низкие сроки годности на ЭЛП являются существенным ограничивающим фактором развития производственных аптек. В Приказе № 249н относительно Приказа № 751н фактически изменились условия только для нестерильных порошков, упакованных в твердые желатиновые капсулы. В первой главе настоящей диссертации были изложены подходы к определению сроков годности в развитых системах здравоохранения. В соответствии с ОФС.1.1.0009 предусмотрены долгосрочные испытания стабильности ЛС, что максимально релевантно для производственных аптек, поскольку для ЭЛП, как правило, устанавливается срок годности на срок, не превышающий 90 суток. В рамках обсуждения нового приказа (вместо Приказа № 751н) Минздраву России предлагалось разрешить аптечным организациям проводить самостоятельные исследования на стабильность и устанавливать сроки годности, однако предложение, на текущий момент, осталось без внимания.

Особого серьезного внимания требует факт того, что по всему тексту Приказа № 249н не указывается, фактически не упоминается такой важный, значимый и текущий вид деятельности производственных аптек – оказание (выполнение) услуг (работ) по внутриаптечной фасовке зарегистрированных ЛП. Возможность и право осуществлять данные виды работ являются одним из инструментов компенсации затрат за фактический объем ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи конкретному пациенту в единицу времени, что напрямую имеет высокий потенциал бюджетной эффективности и оптимизации затрат бюджетов всех уровней системы здравоохранения Российской Федерации [39, 40]. На текущий момент деятельность по фасовке зарегистрированных ЛП осуществляется по требованиям МО и безусловно требует имплементации в

положения нормативной правовой документации регулирующей деятельность производственных аптек, а также внесения изменений в п. 30 приказа Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1093н [52] в части возможности осуществления фасовки зарегистрированных ЛП не только по требованиям МО, но и по рецептам на ЛП, а в более широком практическом применении – по требованиям ОГВ.

В отдельных пунктах Приказа № 249н сохранились [67], логические и стилистические ошибки, которые также присутствовали в Приказе № 751н. Так, например, в п 60 Приказа № 249н говорится о сырье, хотя такой термин не установлен. В данном пункте также речь идет о розничной цене, однако полуфабрикаты и концентрированные растворы не отпускаются населению, кроме того, в пункте отсутствует упоминание о тритурации. В подпункте «г» обозначено отклонение, но не указано какое. Также по тексту приказа фигурируют: «готовый лекарственный препарат», «активный компонент», «лекарственного средства промышленного производства», «лекарственные вещества», «исходное сырье», «исходное вещество» которые либо не фигурируют в законодательстве об обращении ЛС, либо находятся документах посвященных производству ЛС. Одновременно термины и определения не установлены текстом Приказа № 249н (п. 16, 44, 54, 56, 58, 69, 73, 94, 99, 100, 114, 117, 125, 126). С одной стороны, каждому фармацевтическому работнику исходя из контекста большая часть содержимого приказа понятна, но в России существует 89 субъектов с таким же количеством территориальных органов Росздравнадзора, где потенциально может существовать 89 альтернативных мнений относительно толкований тех или иных положений. Кроме того анализ арбитражной практики демонстрирует, что суды просто не понимают содержательной интерпретации определения ЭЛП и не корректно толкуют отдельные положения законодательства, что приводит к негативным последствиям в виде отмены конкурсных процедур согласно требованиям контрактной системы в сфере закупок [39, 102].

В завершении подраздела необходимо отметить, что в пп. «а» п. 130 Приказа № 751н была допущена ошибка и не был указан показатель рН, в тоже время п. 131 показатель рН среды был учтен в рамках обязательного столбца журнала

регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций. В п. 77 Приказа № 249н указан показатель рН, хотя в журнал регистрации результатов контроля воды очищенной, воды для инъекций вписываются значения электропроводности воды.

### **2.2.2. Общие фармакопейные статьи**

Переходя к обзору ГФ РФ, важно подчеркнуть, что в соответствии со ст. 4 ФЗ-61 ОФС являются нормативными правовыми документами содержащими перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной ЛФ, ЛРС, описание методов анализа ЛС, а также требований к используемым в целях проведения указанного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам, в свою очередь, фармакопейные статьи содержат перечень показателей качества и методов контроля качества ЛС. Несмотря на то, что итоговое качество ЛС в том числе зависит от его технологии производства и (или) изготовления, ГФ РФ не может задавать прямые требования в частях конкретных решений использования того или иного способа производства ЛС и (или) изготовления ЛП. Такие требования противоречат принципам фармацевтической разработки и существенно тормозят научно-технологический прогресс отрасли. Кроме того, исходя из положений ФЗ-61, требования ГФ РФ в частях прямых технологических указаний могут быть оспорены в арбитражной практике и потенциально признаны ничтожными.

Также ОФС являются подчиненными к Приказу № 249н документами и не могут ему противоречить, что в совокупности с данными из предыдущего подпункта настоящей диссертации не могло не сказаться на их содержании.

25 ноября 2022 года состоялась стратегическая сессия «Аптечное изготовление лекарств как ключевой вектор развития персонализированного подхода в лечении пациентов», в рамках 29-го Международного фармацевтического форума-выставки «Аптека», на которой подчеркивалась существенная роль аптечного изготовления лекарственных препаратов в

повышении доступности и эффективности лекарственной терапии, особенно в условиях дефектуры или риска ее возникновения [108].

Спикерами стратегической сессии обсуждались текущие регуляторные барьеры, препятствующие активному развитию производственных аптек и персонализированной медицины, в частности положения Приказа № 751н. Участниками отмечалось, что указанным приказом установлены ограничения в виде фиксированных сроков годности изготавливаемых ЛП, а также отсутствие возможности АО самостоятельно определять сроки годности изготавливаемых видов ЛФ.

Вместе с тем ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России были представлены разработанные проекты четырех ОФС со сроком публичного обсуждения до 1 декабря 2022 года. Разработанными проектами ОФС устанавливались сроки годности на изготавливаемые ЛП в диапазоне от 1 до 30 дней ориентируясь на перечень требований к режимам стерилизации ЛП, дублируя таблицы № 1, № 2, № 3, № 4 и № 5 Приказа № 751н. Выход за обозначенные границы сроков годности ЭЛП (от 1 до 10 дней, в случае отсутствия нормативного документа) мог быть осуществлен только в случае принятия соответствующей частной фармакопейной статьи на конкретную рецептуру ЭЛП.

После принятия ФЗ-502, с учетом потребности в переиздании Приказа № 751н, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России приостановило разработку ОФС посвященных аптечному изготовлению ЛП до момента размещения новой версии приказа на Федеральном портале проектов нормативных правовых актов.

К июню 2023 года на форуме Государственной фармакопеи [103] были размещены новые проекты ОФС, в которые вошли табличные значения Приказа № 751н, отсутствовавшие в Приказе № 249н. Кроме того, ранее не существовало отдельной секции в рамках ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России посвященной аптечному изготовлению ЛП и соответствующего набора экспертов. Все описанные вопросы были обсуждены в рамках третьего заседания Рабочей группы состоявшегося 29 июня 2023 года. Протокольным решением [81] была принята к сведению готовность со стороны ФГБУ «НЦЭСМП» создать экспертную секцию

стандартизации ЛП аптечного изготовления, последнее было реализовано уже в начале июля 2023 года, первое заседание новой секции состоялось 5 июля 2023 года. На протяжении последующего месяца автор настоящей диссертации совместно с коллективом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России вели последовательную работу по корректировке разработанных проектов ОФС, в результате чего членам секции удалось усовершенствовать ряд их положений, приблизив текст нормативных документов к реальной практике производственных аптек. Позиция изложенная в уже упомянутом письме [69] Минздрава России, где регулятор констатировал факт недостаточности норм ФЗ-502 при переходе на НПИОЛП, также была озвучена в рамках заседаний экспертной секции по стандартизации ЛП аптечного изготовления, что в совокупности с Положениями № 249н не позволило создать достаточный объем регуляторных оснований для выработки векторов развития современной аптечной инфраструктуры на территории России.

Десять разработанных проектов ОФС посвященных аптечному изготовлению ЛП были утверждены 23 августа 2023 года на 98 заседании Совета Минздрава России по Государственной фармакопее. Все недостатки Приказа № 249н, ввиду уже перечисленных факторов, а также таблицы Приказа № 751н и его отдельные части продублированы на уровне разработанных ОФС. Далее по тексту подраздела будут описаны отсутствующие в Приказе № 249н нормы в частях работы производственных аптек.

ОФС.1.8.0001 содержит определение концентрированного раствора и полуфабрикатов изготавливаемых исключительно из АФС, что является некорректным, так, например, можно приготовить концентрированный раствор аскорбиновой кислоты используя ее порошок в виде ГЛФ [22]. В этой же статье указано, что запрещено заранее отвешивать или отмеривать исходное сырье используемое при изготовлении ЛП, что опять же релевантно для ручного изготовления ЛП. ОФС.1.8.0001 предписывает изготавливать ЛП из зарегистрированных ЛП исключительно при наличии отметки врача в рецепте или требованиях. В данном случае возникает прямой конфликт с концепцией ФЗ-502,

направленного на легализацию таких операций. Кроме того, врач не может знать о наличии АФС в той или иной аптеке, что существенно и в очередной раз снизит уровень доступности ЛП для населения России. ОФС.1.8.0001 устанавливает критерий неудовлетворительного качества ЭЛП, в случае, когда произведена замена АФС, что вступает в противоречие с п. 37 Приказа Минздрава России от 24 ноября 2021 г. № 1094н [61], поскольку фармацевтический работник вправе осуществить такую замену по согласованию с лечащим врачом.

В части полного химического контроля качества в ОФС.1.8.0001 вернулось положение из Приказа № 751н, где его проводят в том числе до стерилизации изготовленных ЛП. Предполагается, что изначально в Советском Союзе это правило было необходимо в первую очередь для проверки концентрации приготовленного раствора недопущения ошибок дозирования, возможных при ручном изготовлении ЛП (как минимум на уровне ручных весов), что позволяло существенно снизить затраты исходного сырья и забракованных упаковок ЛП. На сегодняшний день подобное требование выглядит нерелевантным в случаях, когда используется автоматизированное оборудование, разработана и описана конкретная технология, а также используется метод стерилизующей фильтрации, где, например, не могут разложиться стабилизаторы в виду отсутствия термического воздействия. Опять же, контроль в процессе изготовления ЛП необходим, но не в ультимативной форме, критические точки контроля должны устанавливаться в процессе фармацевтической разработки.

Таблица № 2 ОФС.1.8.0005 устанавливает коэффициенты потерь ЛС при их растирании в ступке по 30 МНН, в таблица № 3 представлена информация по коэффициентам замещения, а также обратным коэффициентам замещения для 33 МНН. В целом, еще во время действия Приказа № 751н ко всей справочной информации, указанной в его приложениях, возникал вопрос относительно того, как поступать в случае отсутствующей нормативной правовой информации. Производители ЛС решают данный аспект в процессе фармацевтической разработки или же используют научную информацию, что абсолютно релевантно и для аптечного изготовления ЛП, а также должно быть закреплено в ГФ РФ.

Последнее относится ко всем разработанным ОФС для производственных аптек.

Согласно ОФС.1.8.0004 при отсутствии указания в рецепте или требовании концентрации АФС изготавливается 10% мазь. На сегодняшний день выписывать рецепты без указания дозировки невозможно согласно положениям Приказа № 1094н. Аналогичная по содержанию установка прописана в ОФС.1.8.0003, где, во-первых, предписывается использовать 90% этанол или 85% глицерол при отсутствии указания их концентрации в рецепте и во-вторых допускается выписывать рецепты без указания МНН, что также противоречит положениям Приказа № 1094н, и дублируется по тексту ОФС в частях: стандартных спиртовых растворах, стандартных фармакопейных растворах, выбора масла при изготовлении эмульсионных ЛФ. Подобное содержится в ОФС.1.8.0006, исходя из положений которой при отсутствии в рецепте или требовании указаний о составе основы для мазей глазных, применяют основу, представляющую собой сплав вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ, и ланолина безводного.

Взятое ограничение из Приказа № 751н в ОФС.1.8.0006, когда изготовление парентеральных ЛФ запрещается, если отсутствуют данные о химической совместимости входящего в них исходного сырья, технологии изготовления, включая условия, режим стерилизации, а также методиках контроля качества является верным, но в виду неопределенности контекста фармацевтической разработки в АО требование представляется как минимум некорректным и существенно ограничивающим развитие сегмента аптечного изготовления ЛП, тем самым руководствуясь принципом, где запрещено все, что не разрешено. Аналогичное ограничение в виде запрета на стерилизацию растворов более 1 л не учитывает метод стерилизующей фильтрации, при использовании которого можно простерилизовать любой объем жидкой ЛФ. Все описанное в абзаце справедливо и для запрета на превышение 3-х часов от начала изготовления парентеральных ЛФ до их стерилизации. Стоит в очередной раз подчеркнуть, что для производителей ЛС подобные барьеры не существуют.

Возвращаясь к коллизиям и правой дисгармонии обращения, а также нормативного регулирования ЭЛП, в рамках ГФ РФ ОФС.1.1.0025 предписано

осуществлять «получение» ЛП на основе результатов фармацевтической разработки, включающей выбор исходного сырья, подходящих материалов, процессов, испытаний и других параметров, обеспечивающих выпуск ЛП, обладающих требуемым качеством, стабильностью и эффективностью в течение установленного срока годности. Одновременно, согласно ОФС.1.1.0041 аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества ВВ, должны быть валидированы. С юридической точки зрения, понять, где та грань разделения применимости отдельных положений ГФ РФ к ГЛФ и (или) ЭЛП не представляется возможным.

Несомненным плюсом стала ОФС.1.8.0008, где впервые в отечественной истории АО получили право на самостоятельное определение сроков годности, что сближает российскую регуляторику с надлежащими практиками.

### **2.3. Восстановление (разведение) лекарственных препаратов**

В текущей практике МО, где принимая во внимание потери, а также высокую стоимость необходимых по профилю оказываемой медицинской помощи ЛП, создаются так называемые кабинеты централизованного разведения (далее – КЦР), в которых осуществляют объединение потребности в индивидуальном дозировании ЛП и используют расчетное количество единиц зарегистрированных ЛП (флаконов), что позволяет сократить неиспользуемые остатки и обеспечить экономию затрат на лекарственную терапию [105]. Описанный процесс получил название «восстановления» или «разведения» ЛП (англ. Diluting, Reconstitution и т. п.). Создание КЦР позволяет добиться снижения негативного влияния токсичных ЛП, а также управлять качеством восстановленного (разведенного) ЛП, для чего должен создаваться комплекс выделенных помещений в МО.

Химиотерапевтические ЛП являются неотъемлемым элементом оказания онкологической помощи, подвержены 100% персонификации, где расчет дозировки осуществляется в соответствии с площадью поверхности и (или) массы

тела конкретного пациента, при этом они являются токсичными и большинство из них вводятся внутривенно в виде растворов, приготовленных *ex tempore*. Одновременно контакт слизистых или кожных покровов, или попадание даже незначительных количеств цитостатических ЛП в организм представляют опасность для персонала.

Страховые компании США теряют порядка 2 млрд USD ежегодно, оплачивая лекарственную терапию для онкологических пациентов и закупаемую в виде ГЛФ (т. е. флаконах), в связи с тем, что их использование не осуществляется в полном объеме [115], при утилизации неиспользуемых остатков в размере более 10%. Экономия от КЦР возникает благодаря тому, что при децентрализованном разведении в каждом отдельно взятом отделении ежедневная потребность в препаратах ниже, по сравнению с суммарной потребностью всех отделений. Объединение потребности нескольких пациентов позволяет сократить неиспользуемые остатки и количество вскрываемых флаконов, обеспечивая экономию. Тем не менее при наличии внушительных успехов по оптимизации затрат, часть ЛП подлежит утилизации. Например, если запланирована химиотерапия для трех пациентов с суммарной потребностью в действующем веществе в размере 281 мг (95+88+98), и дозировки одного флакона ГЛФ в 100 мг утилизируется 19 мг.

В России ярчайшим примером эффективности организации процесса централизованного разведения, является КЦР функционирующий при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» (далее – ГБУЗ «СПБ КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»), которому за 7 лет достичь существенной экономии затрат на закупки лекарственных препаратов в размере более 600 млн рублей [78].

Лаборатория регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России совместно с ГБУЗ «СПБ КНПЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова»), проанализировали деятельность КЦР. Результаты проведенного

исследования [39] показали, что экономия от централизованного разведения составляет более чем 10% издержек на закупку ЛП в МО ежегодно, относительно децентрализованного разведения, при сохранении объемов оказания медицинской помощи. Экстраполяции полученных результатов на все госпитальные закупки РФ позволяет говорить о том, что система здравоохранения России потенциально может сократить издержки на закупку химиотерапевтических ЛП до 10,5 млрд руб. в ценах 2021–2022 гг.

Ключевым при организации работы с ВЛС выступает, в отличие от неопасных ЛС, не только фактор качества ГЛФ, но и безопасность персонала непосредственно принимающего участие в обращении ВЛС. Организация процессов разведения (восстановления) ВЛС является способом достижения цели по рациональному использованию ЛП при сохранении объема государственных гарантий. Однако на сегодняшний день единственным нормативным правовым документом в котором упоминаются описанные процессы является Приказ Минздрава России от 19 февраля 2021 г. № 116н [51], согласно которому в МО, оказывающих медицинскую помощь по профилю «Онкология», из технологического оборудования предусмотрены только ламинарная камера для стерильного разведения ЛП в виде собственно ламинарного бокса или бокса биологической безопасности класса 2 класса, что существенно отличается от подходов к работе с ВЛС в развитых системах здравоохранения в рамках учреждений здравоохранения, которые писаны в главе 1 настоящей диссертации, что существенно увеличивает риски токсического воздействия на медицинских и фармацевтических работников [39, 118, 119, 130, 131].

В виду отсутствия соответствующего регулирующего воздействия фиксируются риски для здоровья персонала [20, 94]. Возможное снижение качества ЛП и потенциальные ошибки при маркировке каждого осуществляемого разведения могут наблюдаться в том числе в силу отсутствия необходимого инженерного, технологического, контрольно-аналитического оборудования и надлежащих компетенций персонала. Многочисленные исследования [124, 152]

демонстрируют высокие риски загрязнения химиотерапевтическими ЛП на различных рабочих поверхностях при осуществлении восстановления (разведения) ЛП в МО. Возникновение указанных рисков также установлено в ходе крупномасштабного исследования MASHA [155, 165], в котором подчеркивается, что деятельность производственных аптек позволяет нивелировать описанные риски и повысить эффективность процессов разведения (восстановления) ЛП в виду наличия необходимой квалификации и опыта обращения с цитотоксическими ЛП фармацевтическими работниками, а также соблюдения требований надлежащих практик.

С точки зрения обеспечения качества и безопасности деятельности, любое качественное и количественное изменение состава ЛП, которое наблюдается при осуществлении процедур по восстановлению (разведению) ЛП, непосредственно относится к предмету фармацевтической деятельности. В таком контексте еще раз стоит подчеркнуть значимость фармацевтической деятельности, соответствие законодательству, квалификацию фармацевтических работников и персонала производственных аптек, которые способны обеспечить точность дозирования и отсутствие потерь, возникающих в результате разведения ГЛФ в рамках медицинской деятельности, обеспечить безопасность персонала и надлежащий контроль качества изготавливаемых ЭЛП, за счет внедрения передовых технологических решений и наличия необходимого современного оборудования. Развитие логистики ЛП и современные требования, предъявляемые к АО, предоставляют возможность ежедневно обеспечивать МО готовыми для введения, персонифицированными парентеральными ЛФ, а также любыми другими, необходимыми для клинической практики ЛФ.

Безусловно, описанные в рамках подраздела процессы разведения (восстановления) ВЛС требуют регуляторного закрепления как на уровне НПИОЛП, так и на уровне ОФС, причем такие документы должны равнозначно распространять свое действие на аптечные и медицинские организации одновременно.

#### **2.4. Госпитальные исключения для изготавливаемых лекарственных препаратов**

Деятельность КЦР полностью перекликается с существующими, так называемыми госпитальными исключениями (англ. Hospital exemption), когда МО в том числе в рамках только лицензии на осуществлении медицинской деятельности фактически заменяют собой фармацевтическую деятельность аптечных организаций.

Согласно ч. 6 п. 5 ст. 13 ФЗ-61 государственной регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в МО в порядке, установленном уполномоченным федеральным ОГВ. Указанный порядок утвержден Приказом Минздрава России от 12 ноября 2020 г. № 1218н (далее – Приказ № 1218) [55], который ссылается на Приказ № 751н (не смотря на его отмену, необходимые корректировки не были произведены), вводит понятие документации по изготовлению и обеспечению качества, где требования к качеству исходного сырья и упаковочных материалов, а также порядок их контроля, включая контроль качества ЭЛП, разрабатываются, принимаются непосредственно МО, что также сопоставимо с п. 125, 126, 127, 130, 132, 137 Приказа № 249н.

Семантически рассматривая ОФС посвященные аптечному изготовлению ЛП, можно заметить, что они содержат в своем наименовании словосочетание «аптечного изготовления», в свою очередь ОФС.1.11.0004 – «экстемпорального изготовления». С одной стороны, в виду прямой ссылки Приказа № 1218 на правила изготовления и отпуска ЛП, положения указанной ОФС должны распространяться на МО, с другой стороны в ее преамбульной части содержится прямое предписание об изготовлении РФЛП исключительно производственными аптеками. Наибольшая часть двойных стандартов и несогласованности нормативного правового регулирования обращения ЭЛП, представлена именно в ОФС.1.11.0004, в соответствии с которой производственной аптекой самостоятельно осуществляется фармацевтическая разработка технологий изготовления и методик контроля качества РФЛП. В рамках работы секции

стандартизации ЛП аптечного изготовления представители ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России обосновали такой подход к одному и тому же виду деятельности существованием так называемых «высокотехнологичных аптек», способных осуществлять фармацевтическую разработку, что является не в полной мере верной информацией. На практике МО изготавливают РФЛП в рамках лицензий на осуществление медицинской деятельности и (или) производства ЛС, поскольку не имеет какого-либо смысла получать фармацевтическую лицензию при условии существования Приказа № 1218, так как последняя создает дополнительный объем регуляторных требований в частях наличия помещений, персонала (включая требования к его квалификации), документации и т. п.

Помимо РФЛП, вторым «госпитальным исключением» в Российской Федерации является обращение биомедицинских клеточных продуктов (далее – БМКП) в соответствии с Федеральным законом от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ (далее – ФЗ-180) [99], при этом возникает правовая коллизия между ФЗ-61 и ФЗ-180, а также БМКП и высокотехнологичными ЛП (далее – ВТЛП).

Исходя из положений Решения Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Решение № 78) [86], к ВТЛП относятся генотерапевтические ЛП, ЛП на основе соматических клеток, тканеинженерные ЛП. Прямое сопоставление определений БМКП с ВТЛП приводит к очевидному выводу, где указанные дефиниции являются равнозначными, за исключением экзогенного происхождения клеток [30, 44, 106]. Таким образом, производители ГЛФ могут работать в одной из двух регуляторных систем, осуществлять производство ВТЛП с основным регулятором в виде Минпромторга России, либо производить БМКП с основным регулятором в виде Минздрава России, а также Росздравнадзора.

По смыслу п. 5.1 Решения № 78 регистрации в рамках Евразийского экономического союза не подлежат высокотехнологичные ЛП, изготавливаемые на нестандартизированной (нерутинной) основе и применяемые в «стационаре» в целях исполнения индивидуального медицинского назначения ЛП, специально «произведенного» для отдельного пациента, одновременно производство таких ВТЛП разрешается уполномоченным органом государства-члена. В рамках

российского законодательства описанное положение было имплементировано в ФЗ-180, что в очередной раз подчеркивает дублирование понятий БМКП и ВТЛП.

Рассматривая приведенные законодательные инициативы в частях «госпитальных исключений» для ВТЛП, необходимо понимать причинно-следственную возникновения такого регулирующего воздействия.

Директива 2001/83/ЕС устанавливает правила государственной регистрации ЛП и принципы их обращения на территории ЕС, при этом в соответствии со ст. 5 указанной директивы на ЛП, назначенные и создаваемые (англ. Formulated) по рецепту врача под его персональную ответственность, не распространяются ее требования. Данное положение получило свое развитие в Регламенте ЕС № 1394/2007 [166], который также, как и Директива 2001/83/ЕС, применяется для зарегистрированных ВТЛП, однако вводит исключение в своей преамбульной части, где ВТЛП изготовленные на нерутинной основе, по рецепту врача, под его персональную ответственность и применяемые в медицинской организации освобождаются от регулирования согласно Регламенту ЕС № 1394/2007. В частности, на изготовленные ВТЛП не распространяются требования Руководства по надлежащей производственной практике высокотехнологичных ЛП (англ. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products) [148]. В данном случае важно рассмотреть оригинальный текст англоязычного нормативного правового документа:

«Advanced therapy medicinal products which are prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient, should be excluded from the scope of this Regulation whilst at the same time ensuring that relevant Community rules related to quality and safety are not undermined» [166].

Применительно к производству и (или) изготовлению ЛП в приведенной цитате написаны только слова «custom-made» и «prepared», где первое можно перевести как «изготовленный на заказ», а второе однозначно как

«изготовленный», что эквивалентно терминологии ФЗ-61 [24, 36, 37, 39, 130, 131, 138, 154, 163, 170, 174, 187, 188]. Слово «производство» (англ. Manufacture) в указанном абзаце отсутствует, таким образом применительно к ВТЛП Директива 2001/83/ЕС, а также Регламент ЕС № 1394/2007 рассматривают исключительно процессы изготовления ЛП как в аптечных и медицинских организациях, что в существенной части согласуется с Резолюцией ResAP, а также Руководством PE 010-4.

В таких обстоятельствах возникает вопрос, откуда фраза «ЛП, специально «произведенного» для отдельного пациента» попала в Решение № 78, а также продублированная на уровне ФЗ-180. Последний тезис возможно рассматривать с двух точек зрения:

1. Разработчики Решения № 78 использовали некорректный перевод Регламент ЕС № 1394/2007 от 01 января 2021 года.

Текст перевода Регламента ЕС № 1394/2007 размещенного на сайте PharmAdvisor от 1 января 2021 года:

**«Лекарственные препараты передовой терапии, изготавливаемые на нерутинной основе в соответствии с частными стандартами качества и применяемые в пределах одного и того же государства-члена в стационаре под исключительную профессиональную ответственность медицинского работника в целях исполнения индивидуального медицинского назначения препарата, специально *произведенного* для отдельного пациента, надлежит исключить из сферы применения настоящего регламента, обеспечив в то же время отсутствие нарушения релевантных правил Сообщества, касающихся качества и безопасности» [84].**

Оригинальный текст Решения № 78:

**«Высокотехнологичные лекарственные препараты, изготавливаемые на нестандартизированной (нерутинной) основе и применяемые на территории того же государства-члена в стационаре в целях исполнения индивидуального медицинского назначения лекарственного препарата, специально произведенного для отдельного пациента» [86].**

Очевидно, что формулировки идентичны друг другу.

2. Разработчики Решения № 78 неправильно перевели Регламент ЕС № 1394/2007, при этом опираясь на конкретный опыт одной из стран ЕС в частях регулирования процессов обращения ВТЛП.

Необходимо понимать, что нормативные правовые документы ЕС верхнего уровня (в частности Директива 2001/83/ЕС, Регламенте ЕС № 1394/2007) задают общий контур, на основании которого формируются национальные законодательства каждой отдельно взятой страны, что однозначно выражается в различных подходах к тому или иному виду деятельности.

В частности, в немецком законодательстве об обращении ЛС для обозначения изготовления ЛП и производства ЛС используется одно и то же слово (нем. *Herstellen*) [192]. Отсюда следует, что все положения Закона Германии содержание слово «*Herstellen*» должны трактоваться в зависимости от общего контекста отдельно взятых требований, где ст. 4b указанного закона устанавливает, что ВТЛП назначенные для конкретного пациента, обычно не изготавливаемые и (или) не производимые в соответствии с конкретными стандартами надлежащих практик, а также применяемые в МО под персональную ответственность врача не подлежат государственной регистрации и на них не распространяются правила Закона Германии касающиеся производственной и фармацевтической деятельности.

Согласно Федеральному медицинскому кодексу от 2 октября 1961 г., утвержденного Бундестагом и Бундесратом (нем. *Bundesärzteordnung*) [109, 110, 190], врач служит здоровью человека и нации в целом, а медицинская практика по своей природе – «свободная профессия».

Как уже было отмечено в Главе 1 настоящей диссертации основными документами, регулирующими деятельность АО по изготовлению ЛС в Германии, являются НАП Германии и НФ, однако, в отношении изготовления ЛП врачами не существует установленных нормативных правовых норм (любого вида документа эквивалентного надлежащим практикам). При этом врач (как индивидуальный предприниматель, осуществляющий медицинскую деятельность) или МО,

осуществляющие изготовление ВТЛП, обязаны уведомить высший федеральный ОГВ, который должен одобрить советующую заявку.

Таким образом, любая попытка переложения немецкого законодательства в российское регуляторное поле ничтожна в виду их существенных различий (АФС не является ЛС, готовым ЛП признается в том числе ЭЛП, возможно производство ЛП без получения регистрационного удостоверения по механизму «стандартного разрешения», одновременно такой ЛП по своей сути будет равнозначен зарегистрированному ЛП и т. п.).

3. Это было сделано преднамеренно, с учетом существования ФЗ-61 и ФЗ-180, поскольку последний, по мнению разработчиков, никогда не будет распространяться на деятельность АО.

В соответствии с ФЗ-180, производство БМКП должно осуществляться согласно Правилам надлежащей практики по работе с БМКП (далее – Правила GMP БМКП) [54], при этом последние предписывают организациям производить БМКП способом, гарантирующим его соответствие спецификации на БМКП, требованиям, установленным при его государственной регистрации, регистрационному досье и протоколу клинического исследования. Порядок обращения индивидуально изготовленных БМКП, утвержденный Постановлением Правительства РФ [76] ссылается на Правила GMP БМКП, кроме того МО должна получить лицензию на осуществление деятельности по производству БМКП [75]. В описанных условиях МО изготавливающие БМКП формально не могут выполнить требования Правил GMP БМКП в виду как минимум отсутствия у последних государственной регистрации, а следовательно, регистрационного досье и протокола клинического исследования. Глубочайшая проблема ФЗ-180 – отсутствие разделения двух, отличных друг от друга видов деятельности.

Также в 2024 году появилось еще одно госпитальное исключение – изготовление биотехнологических ЛП согласно ст. 13 ФЗ-61 непосредственно в МО.

Резюмируя подраздел, на сегодняшний день в российском законодательстве об обращении ЛС существует:

1. Два федеральных закона регулирующих одинаковые сущности в виде ВТЛП и БМКП
2. Три невязаных механизма регулирования изготовления ЛП в виде трех госпитальных исключений и непосредственно Приказа №249н.

## **2.5. Выводы по главе 2**

1. Существующая нормативная база регулирующая деятельность по изготовлению ЛП не соответствует современным требованиям фармацевтической науки и международным стандартам, является фрагментарной, а также не охватывает все процессы происходящие при изготовлении ЛП. Актуализация действующих нормативно-правовых актов, посвященных аптечному изготовлению ЛП, не успевает за развитием персонализированной медицины и увеличением объемов изготовления сложных ЛФ и современных молекул ЛП. Отсутствие единых принципов НПИОЛП, ограниченный список разрешенных исходных веществ и несоответствие требований к помещениям и оборудованию делают необходимым их полное обновление или замену на более прогрессивные документы.

2. Требования к технической оснащенности производственных аптек не соответствуют международным стандартам. Большинство действующих производственных аптек не отвечают требованиям, необходимым для соблюдения принципов НПИОЛП. Недостаточная оснащенность чистыми помещениями, оборудование, не адаптированное к технологическим процессам, отсутствие прослеживаемых систем внутреннего контроля качества – все это делает затрудненным переход к высоким стандартам без модернизации инфраструктуры, что потенциально диктует потребность в разработке соответствующей государственной программы.

3. Переход на единые принципы НПИОЛП, является необходимым условием повышения безопасности, доступности и качества ЭЛП. Только комплексный подход, объединяющий нормативное регулирование, техническое

оснащение и профессиональную подготовку персонала, позволит создать современную систему отечественного аптечного изготовления ЛП, адекватную вызовам персонализированной медицины и потребностям здравоохранения

### **ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРЕДЛОЖЕНИЙ ПО ВНЕДРЕНИЮ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕРПАРАТОВ**

Предыдущие главы настоящей диссертации в существенном объеме обосновывают необходимость перехода к НПИОЛП ввиду очевидной потребности в создании и обеспечении условий труда для фармацевтических и медицинских работников, защите персонала при контакте с высокоактивными (токсичными) веществами, а также обеспечении условий, необходимых для достижения требуемого уровня качества ЭЛП в рамках функционирования производственных аптек. При масштабировании деятельности производственных аптек, особенно при работе со сложными, токсичными молекулами – потребуется создание необходимых условий для работы с ними, что невозможно без перехода на НПИОЛП.

#### **3.1. Разработка предложений по предлагаемой редакции статьи 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»**

По итогам заседаний Рабочей группы, в работе которой принимал непосредственное участие и автор настоящего исследования, была подготовлена дорожная карта по направлениям, указанным в подразделе 2.1 настоящего исследования. Дорожная карта включает поправки в шесть федеральных законов, а также более 30 мероприятий, связанных с разработкой и актуализацией подзаконных нормативных актов. Поскольку тема проведенного исследования посвящена конкретному элементу данной дорожной карты – в частности, вопросам, регулируемым ФЗ-61, – в рамках работы над документом автором были сформулированы следующие предложения по минимальному набору необходимых изменений:

– в ч. 1 ст. 56 слова «правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов» заменить на слова «правилам надлежащей практики изготовления

и отпуска лекарственных препаратов»;

– п. 18 ст. 5 после слов «правил надлежащей практики фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» дополнить словами «, правил надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов».

Полный перечень предлагаемых изменений представлен в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Перспективные формулировки ст. 56 ФЗ-61

ст. 56	
ч. 1	Изготовление лекарственных препаратов и внутриаптечная фасовка зарегистрированных лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на лекарственные препараты, по требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций или организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих разведение, выращивание и содержание животных, по требованиям органов государственной власти или органов местного самоуправления для целей обеспечения их полномочий в сфере охраны здоровья граждан, по требованию физического лица в виде услуг (работ) по изготовлению лекарственных и внутриаптечной фасовке зарегистрированных лекарственных препаратов в соответствии с правилами надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.
ч. 2	При изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются лекарственные средства, включенные соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения, государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения, единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза в установленном порядке, за исключением фармацевтических субстанций разово произведенных для реализации производителями лекарственных средств. Не допускается изготовление аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, зарегистрированных лекарственных препаратов, за исключением радиофармацевтических лекарственных препаратов, высокотехнологичных лекарственных препаратов, орфанных лекарственных препаратов.
ч. 3	Маркировка лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и оформление таких препаратов должны соответствовать правилам, указанным в части 1 настоящей статьи.
ч. 4	Аптечные организации, ветеринарные аптечные организации, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, несут ответственность за несоблюдение правил надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в соответствии с законодательством Российской Федерации.

После принятия описанных поправок, последуют аналогичные изменения в пп. 5.2.170 п. 5 Положения о Минздраве России, утвержденного постановлением Правительства РФ от 19 июня 2012 г. № 608, связанные с полномочиями федерального органа исполнительной власти, а также общих фармакопейных статей, фармакопейных статей в составе ГФ РФ.

### **3.2. Разработка предложений по формированию надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов**

При разработке НПИОЛП необходимо опираться на: главы USP 795 и 797, Резолюцию ResAP, Руководство PE 010-4, Решение № 77. При этом система обеспечения качества должна:

- рассматриваться как набор взаимосвязанных элементов, обеспечивающих качество и безопасность ЭЛП;
- фокусироваться на минимизации рисков, связанных с изготовлением ЛП, и включать меры по их предупреждению, выявлению и устранению;
- описывать этапы жизненного цикла ЭЛП, от приемки исходного сырья до отпуска готовой продукции, с конкретным определением ответственности и документирования;
- основываться на достоверных данных и научных знаниях;
- регулярно пересматриваться и обновляться с учетом изменений в законодательстве, научных достижениях и передовом опыте.

Разработанная НПИОЛП структурно должна повторять основные главы правил GMP, приложения – описывать специфику изготовления различных ЛФ и (или) видом ЛП, что обеспечит преемственность документа с типичной практикой нормотворчества, принятой в развитых системах здравоохранения.

Аптечная производственная инфраструктура обеспечивает переход для любой системы здравоохранения в лекарственном обеспечении от упаковки ЛП к курсовому обеспечению пациентов, где таковая потребность должна исходить из

основных функций аптечной инфраструктуры:

1. Обеспечения прямого физического доступа к ЛП. Как известно, в настоящее время имеют место случаи, когда фармацевтической промышленностью не предлагается альтернатива фасовки и объема, особенно по дорогостоящим и высокочувствительным ЛП, которые не зарегистрированы в РФ, что влияет на рациональность расходования денежных средств вне зависимости от источников финансирования – государственных или средств граждан. Более того, без прямого контроля расходов на лекарственное обеспечение конкретного пациента в необходимом курсовом объеме терапии невозможно достижение бюджетной эффективности, поскольку отсутствуют сопоставимые критерии для сравнения [1, 14].

2. Прямым фармакоэкономическим преимуществом производственных аптек:

– за счет фасовки зарегистрированных ЛП в «балк» форме (тем самым достигая цели по решению задачи системы здравоохранения в учете затраченных курсовых назначений);

– за счет прямой экономии при изготовлении ЛП в тех нозологиях, где это обосновано (орфанные ЛП, противоопухолевая лекарственная терапия, высокотехнологические ЛП и другие).

Таким образом, общие положения НПИОЛП должны распространять свое действие на все виды ЛП (радиофармацевтических, высокотехнологичных и т.п.), внутриаптечную фасовку зарегистрированных ЛП, а также на процессы разведения (восстановления) ГЛФ. В первых двух главах настоящей диссертации была продемонстрирована взаимосвязь единых требований в осуществлении деятельности как производственных аптек, так и МО согласно действующим порядкам и без них, такая концепция полностью соответствует общим принципам надлежащих практик, а также потенциально способна устранить формирующуюся дегармонизацию рынка обращения ЛС, где поэтапно наращиваются различные варианты госпитальных исключений без единой стратегии развития персонифицированной терапии.

### **3.3. Разработка подходов к организации чистых помещений при изготовлении лекарственных препаратов**

В рамках настоящего исследования нельзя не остановиться на требованиях, выставляемых к помещениям производственных аптек, согласно постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 (далее – СанПиН 2.1.3678-20) [74], где:

- аптека должна размещаться в изолированном блоке помещений в многоквартирных домах, общественных зданиях или в отдельно стоящих зданиях;
- помещения аптек должны иметь естественное и искусственное освещение. Естественное освещение может отсутствовать в складских помещениях (без постоянного рабочего места), кладовых, туалетах, гардеробных, душевых, бытовых и вспомогательных помещениях;
- помещения асептического блока оборудуются системой вентиляции с преобладанием притока над вытяжкой. Подача чистого воздуха осуществляется ламинарными потоками;
- помещения аптек должны подвергаться ежедневной влажной уборке с применением моющих и дезинфицирующих средств. Аптеки должны быть обеспечены запасом на 3 дня моющими и дезинфицирующими средствами, который рассчитывается с учетом площади обрабатываемых поверхностей, количества обрабатываемого оборудования, наличием хозяйственного инвентаря для обеспечения санитарного режима;
- уборка всех помещений с обработкой стен, полов, оборудования, инвентаря, светильников с применением моющих и дезинфицирующих средств, проводится не реже 1 раза в месяц, а в помещениях изготовления лекарственных средств в асептических условиях – еженедельно.

Кроме того, для производственных аптек установлены требования к микробиологической чистоте воздуха. Одновременно отсутствуют какие-либо нормы, регулирующие содержание максимально допустимого количества частиц в

воздухе, при этом класс А микробиологической чистоты СанПиН 2.1.3678-20 равен классу D Правил GMP ЕАЭС (Таблица 2.2).

Такое несоответствие создает серьезный регуляторный пробел, поскольку микробиологическая чистота без учета аэрозольных частиц не обеспечивает защиты от перекрестной контаминации, особенно при асептическом изготовлении ЛП. Отсутствие контроля за концентрацией частиц делает невозможным объективную оценку эффективности систем фильтрации и вентиляции. На практике это приводит к тому, что формальное соблюдение санитарных требований не гарантирует соответствия реальным требованиям проводимых процессов. Международные стандарты увязывают микробиологические и физические параметры чистоты как два неразрывных компонента единой системы контроля [175]. Внедрение требований к частицам – необходимое условие перехода к научно обоснованной, риск-ориентированной модели обеспечения качества.

Таблица 2.2 – Различия в требованиях к микробиологической чистоте воздуха между GMP ЕАЭС и СанПиН 2.1.3678-20

Правила GMP ЕАЭС		СанПиН 2.1.3678-20		
Класс чистоты	Общее количество микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха (КОЕ/м <sup>3</sup> )	Класс чистоты	Общее количество микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха (КОЕ/м <sup>3</sup> )	
			в оснащённом состоянии	в эксплуатируемом состоянии
A	<1	A	200	500
B	10	B	500	750
C	100	–	–	–
D	200	–	–	–

В указанных требованиях СанПиН 2.1.3678-20 существует высокий риск изготовления некачественной готовой продукции при масштабировании деятельности по изготовлению ЛП, что должно быть скорректировано либо в самом СанПиН 2.1.3678-20, либо в рамках подраздела НПИОЛП, как минимум ЛП высокого уровня риска должны изготавливаться в санитарных условиях сопоставимых с требованиями GMP.

### **3.4. Разработка состава и структуры надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов**

Как уже было отмечено во второй главе настоящей диссертации несомненным достоинством Приказа № 249 является внедрение системы качества изготовления ЛП (п. 5–13 указанного приказа). В этой системе предусмотрено наличие СОПов и ответственного работника, однако требования «вырваны» из контекста разных документов и их отдельных частей, а также не в полной мере отражают текущую потребность в установлении стандартов обеспечения качества современной аптечной инфраструктуры, чему был посвящен подраздел 2.2. диссертационного исследования. Предлагаемая НПИОЛП устраняет указанные выше недостатки, интегрируя требования к системе обеспечения качества в единый, логически завершённый документ. Отдельные элементы предложений по разработке состава и структуры НПИОЛП частично пересекаются с уже действующими нормативными правовыми документами регулирующими деятельность по изготовлению ЛП, как в Российской Федерации, так и в международных инстанциях, в виду того, что они опираются на объективные требования различных теорий менеджмента качества.

#### **3.4.1. Термины и определения**

Раздел «Термины и определения» вводит необходимый и то же самое время отсутствующий на сегодняшний день в документах регулирующих деятельность производственных аптек понятийный аппарат важный с точек зрения правильного понимания текста документа всеми участниками рынка обращения ЛС.

Примерный набор понятийного аппарата должен выглядеть следующим образом:

1. Система обеспечения качества аптечной организации – совокупность организационных мер, предпринимаемых в целях обеспечения соответствия качества изготавливаемых ЛП, расфасованных и (или) разведенных

(восстановленных) зарегистрированных ЛП, требуемого для их предполагаемого применения.

2. Экстемпоральный лекарственный препарат – ЛП, изготовленный аптечной и (или) медицинской организацией.

3. Индивидуально изготовленный лекарственный препарат – изготовленный ЛП, предназначенный для отпуска по рецепту и (или) требованию для конкретного пациента и (или) группы пациентов.

4. Внутриаптечная заготовка – предварительно изготовленные ЛП, предназначенные для отпуска по наиболее часто поступающим в аптечную организацию рецептам и (или) требованиям и изготовленные до момента получения рецепта и (или) требования.

5. Внутриаптечная фасовка зарегистрированного лекарственного препарата – услуги (работы), оказываемые (выполняемые) АО, которые предусматривают перемещение зарегистрированного ЛП из упаковки производителя в первичную упаковку ЛП или во вторичную (потребительскую) упаковку ЛП в соответствии с количествами, указанными в рецепте или требовании и предназначенного для отпуска по рецепту и (или) требованию.

6. Разведение (восстановление) зарегистрированного лекарственного препарата – процесс преобразования зарегистрированного ЛП в необходимую для ведения пациенту ЛФ, согласно его инструкции по медицинскому применению, осуществляемый медицинскими и (или) фармацевтическими работниками.

7. Лекарственный препарат в «балк» форме (крупной фасовке) – зарегистрированный ЛП в крупной фасовке, в том числе в определенной ЛФ, прошедший все стадии технологического процесса кроме упаковки во вторичную (потребительскую) упаковку, и предназначенный для последующей расфасовки в АО и (или) у производителя ЛС.

8. Полуфабрикат – смесь ЛС и (или) вспомогательных веществ, применяемая самостоятельно или в смеси с другими ЛС для изготовления ЛП.

9. Тритурация – смесь лекарственного (-ых) средства (-в), выписанного (-ых) в количествах менее 0,05 грамм на всю массу изготавливаемого ЛП с

индифферентным (-и) вспомогательным (-и) веществом (-вами) (1:100 или 1:10), применяемая для изготовления ЛП.

10. Концентрированный раствор – изготовленный раствор ЛС более высокой концентрации, чем концентрация, в которой это ЛС выписано в рецепте или требовании, который используется для изготовления ЛП.

11. Исходное сырье – любые вещества (фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственное растительное сырье, сырье животного происхождения для гомеопатических лекарственных средств, аутологичные и (или) аллогенные клетки или ткани человека, химические предшественники для радиофармацевтических ЛП и другие), за исключением материалов упаковки, используемые при изготовлении ЛП, а также зарегистрированные ЛП используемые для их внутриаптечной фасовки и (или) разведения (восстановления).

12. Валидация – документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что метод, методика, процесс, оборудование, материал, исходное сырье, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости.

13. Валидация методики контроля качества – процесс, направленный на экспериментальное доказательство того, что предлагаемая методика контроля качества пригодна для решения предполагаемых задач.

14. Валидация процесса – документально оформленное подтверждение того, что процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, воспроизводимо и приводит к изготовлению ЛП, внутриаптечной фасовке и (или) разведению (восстановлению) зарегистрированного ЛП соответствующего заранее установленным характеристикам качества.

15. Готовая продукция – изготовленный ЛП, расфасованный и (или) восстановленный зарегистрированный ЛП, прошедшие все этапы технологического процесса, в том числе окончательную упаковку и маркировку.

16. Стандартные операционные процедуры (далее – процедуры) – регламентирующие документы, содержащие требования к выполнению определенных операций.

17. Стандартные операционные процедуры по изготовлению (далее – СОП по изготовлению) – регламентирующие документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, упаковочных материалов, оборудовании, компьютеризированных системах (при их наличии) и описывающие технологические процессы, при осуществлении операций по изготовлению ЛП, внутриаптечной фасовке и (или) разведению (восстановлению) зарегистрированных ЛП, включая их упаковку и маркировку.

18. Стандартные операционные процедуры по испытаниям (далее – СОП по испытаниям) – регламентирующие документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, упаковочных материалов, оборудовании, компьютеризированных системах (при их наличии) и описывающие процессы отбора проб и проведения испытаний изготовленных ЛП, расфасованных и (или) восстановленных зарегистрированных ЛП.

19. Спецификации – регламентирующие документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать упаковочные материалы, исходное сырье, нерасфасованная и готовая продукция, а также полуфабрикаты, концентрированные растворы, тритурации (далее – промежуточная продукция).

20. Записи – регистрирующие документы, подтверждающие выполнение процедур системы обеспечения качества АО.

21. Паспорт письменного контроля – вид записи, содержащий резюме результатов испытаний образцов готовой продукции вместе с оценкой соответствия установленной спецификации.

22. Оценка риска – сравнение идентифицированного и проанализированного риска с установленными критериями приемлемости риска (или систематический анализ факторов, которые могут причинить вред пациентам или другим лицам, а также формирование необходимых мер для нивелирования таких факторов).

23. Высшее руководство АО – руководитель АО, руководитель производства и руководитель подразделения контроля качества.

### **3.4.2. Система обеспечения качества аптечной организации**

Деятельность АО должна гарантировать соответствие готовой продукции своему назначению и установленным требованиям, а также минимизировать риск для пациентов, связанный с ее безопасностью, качеством и эффективностью. Для этих целей в каждой производственной аптеке должна быть разработана и внедрена система обеспечения качества АО (далее – СОК), включающая в себя надлежащую практику изготовления ЛП (далее – НПИЛП). Описанная система должна быть документально оформлена, а ее эффективность – контролироваться.

#### **Система обеспечения качества**

1. Разработка новой или корректировка существующей СОК должны учитывать специфику и сложность работы АО.
2. При наличии в АО нескольких структурных подразделений, СОК должна демонстрировать свою эффективность по каждому адресу выпуска готовой продукции.
3. Операции по изготовлению ЛП, внутриаптечной фасовке и (или) разведению (восстановлению) зарегистрированных ЛП и их контролю качества должны быть точно определены, разграничены и соответствовать требованиям НПИОЛП.
4. При изготовлении ЛП, внутриаптечной фасовке и (или) разведении (восстановлении) зарегистрированных ЛП должно использоваться исходное сырье и упаковочные материалы надлежащего качества, а также созданы процедуры по выбору и контролю поставщиков.
5. Готовая продукция не должна отпускаться до тех пор, пока уполномоченное лицо не удостоверит, что ее качество соответствует требованиям НПИОЛП.
6. Ответственность и обязанности руководителей должны быть

определены и разграничены.

7. Должны быть установлены процедуры проведения самоинспекций (аудита), в соответствии с которыми регулярно оцениваются эффективность и пригодность системы обеспечения качества.

8. Необходимы меры, обеспечивающие поддержание качества готовой продукции в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении.

9. Любые отклонения от всех процедур, описанных в рамках СОК, должны быть задокументированы и расследованы с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий.

10. Высшее руководство аптечной организации несет основную ответственность за наличие эффективной СОК, за то, что имеются необходимые ресурсы и что обязанности, ответственность и полномочия всего персонала определены, доведены до сведения и выполняются.

11. В рамках СОК должно быть разработано и документально оформлено руководство по качеству или эквивалентный ему документ, включающий описание СОК, в том числе ответственность высшего руководства АО.

### **Надлежащая практика изготовления лекарственных препаратов**

НПИЛП является частью СОК, гарантирующая, что изготовление ЛП, внутриаптечная фасовка и (или) разведение (восстановление) зарегистрированных ЛП, а также их контроль качества осуществляются в соответствии с установленными требованиями.

Основные требования НПИЛП:

1. Должны быть обеспечены все необходимые условия для выполнения требований НПИОЛП, включая (но не ограничиваясь) наличие:

- обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;
- соответствующих помещений, оборудования и их обслуживания;
- надлежащего качества исходного сырья и упаковочных материалов;
- документально утвержденных процедур в соответствии с СОК;

– соответствующих условий хранения и транспортировки готовой продукции.

Процедуры должны соблюдаться, персонал должен быть обучен их правильному выполнению.

2. В процессе изготовления ЛП, внутриаптечной фасовки и (или) разведения (восстановления) зарегистрированных ЛП необходимо составлять записи, документально подтверждающие фактическое проведение этапов, предусмотренных установленными процедурами. Записи должны обеспечивать прослеживаемость готовой продукции, начиная от используемого исходного сырья и упаковочных материалов, заканчивая ее отпуском.

3. Должна быть разработана и внедрена система отзыва отпущенной готовой продукции.

4. Претензии на отпущенную готовую продукцию должны рассматриваться и расследоваться с формированием необходимых мер для предотвращения подобных случаев.

### **Контроль качества**

Контроль качества является частью НППЛ, связанной с отбором проб, проведением испытаний, организации процедуры выпуска готовой продукции, гарантирующей, что фактически проведены все необходимые испытания, что исходное сырье и упаковочные материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к отпуску до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

Основные требования к контролю качества:

1. В АО должны быть предусмотрены соответствующие помещения и (или) рабочие зоны, оборудование, обученный персонал, а также утвержденные процедуры отбора проб, мониторинга условий производственной (окружающей) среды, методики испытаний исходного сырья, готовой, промежуточной, нерасфасованной продукции.

2. По результатам контроля качества должны быть составлены записи, документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору

проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены.

3. Записи, оформленные по результатам контроля качества, должны быть сопоставлены с установленными требованиями.

### **3.4.3. Персонал**

Функционирование СОК, а также надлежащее изготовление ЛП, внутриаптечная фасовка и (или) разведение (восстановление) зарегистрированных ЛП зависят от персонала его квалификации и количества. Обязанности каждого сотрудника, включая персональную ответственность должны быть определены, разграничены, задокументированы и доведены до персонала. Все сотрудники должны проходить первичное и последующее обучение, включая инструктаж по соблюдению санитарно-эпидемиологического режима в АО и др., а также знать принципы надлежащей практики изготовления касающиеся его деятельности.

#### **Общие требования**

1. В АО должны быть назначены руководитель производства и руководитель подразделения контроля качества, которые должны быть независимы друг от друга.

2. По каждому фактическому адресу выпуска готовой продукции должно быть назначено уполномоченное лицо.

3. Уполномоченное лицо может делегировать свои полномочия только руководителю подразделения контроля качества или другому уполномоченному лицу.

4. Допускается совмещение должностей руководителя подразделения контроля качества и уполномоченного лица. В таком случае руководитель подразделения контроля качества должен осуществлять полномочия уполномоченного лица по фактическому адресу выпуска готовой продукции.

5. Уполномоченное лицо перед выпуском готовой продукции должно документально подтвердить, что все необходимые операции выполнены и что готовая продукция соответствует установленным требованиям.

Результатирующая схема основного персонала представлена на Рисунке 2.1.

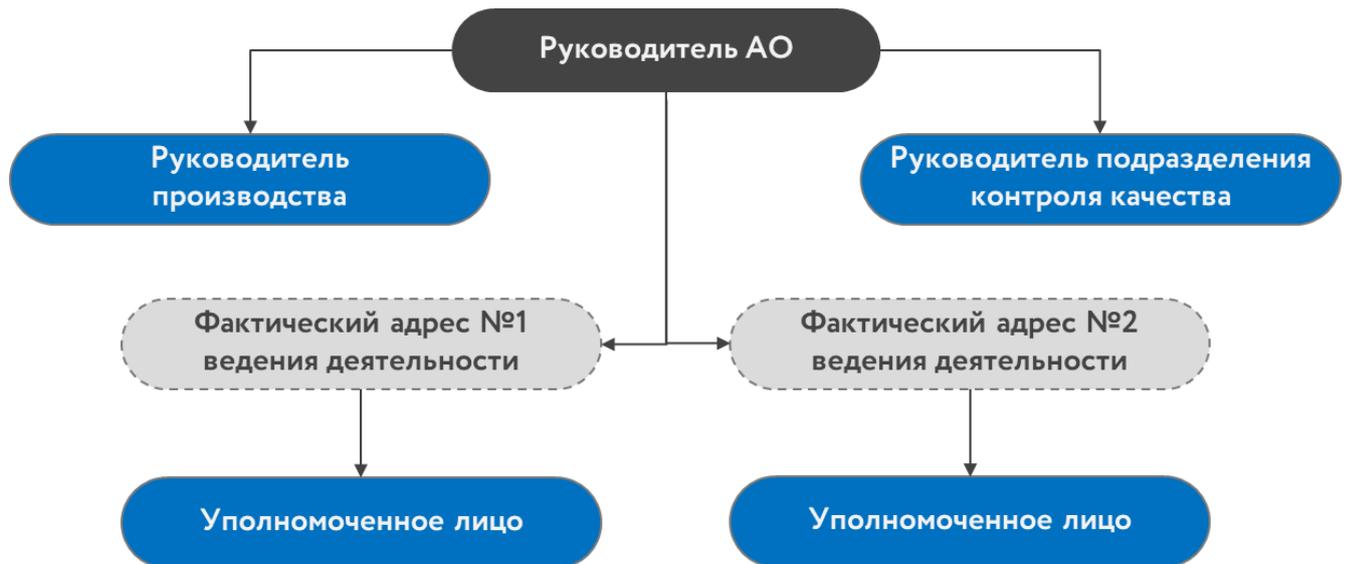


Рисунок 2.1 – Основной персонал АО обладающей правом на изготовление ЛП

### Обучение

1. Высшее руководство АО обязано обеспечить первичное, для специалистов, впервые принятых на работу, а также последующее (непрерывное) обучение персонала в соответствии с их должностными обязанностями.

2. Программы обучения должны быть согласованы руководителем производства и (или) руководителем отдела контроля качества, а также включать в себя теоретическую и практическую части, при этом практическая часть обучения должна проходить по фактическому адресу выпуска готовой продукции, где будет работать обучаемый персонал.

3. По результатам проведенного обучения персонал АО должен продемонстрировать возможность самостоятельного выполнения всех элементов пройденного обучения.

4. По каждому фактическому адресу выпуска готовой продукции должна производиться периодическая оценка навыков персонала.

5. В АО должны храниться записи о проведенном обучении. В процессе обучения необходимо разъяснять и обсуждать принципы НПИОЛП.

6. Допуск лиц, не прошедших обучение в соответствии с настоящими Правилами, на территорию АО, за исключением торгового зала, запрещен. Если это неизбежно (представители контрольных (надзорных) и (или) других органов государственной власти, практиканты фармацевтических факультетов и другие), то они должны предварительно пройти инструктаж по соблюдению санитарно-эпидемиологических требований, а также использования средств индивидуальной защиты и др. Нахождение указанных лиц на территории АО должно быть организовано в сопровождении и под наблюдением за ними со стороны действующего персонала производственной аптеки.

7. Персонал, работающий в зонах (помещениях), где контаминация представляет опасность (например, работа в чистых зонах (помещениях), при использовании высокоактивного, токсичного, инфицирующего исходного сырья), должен пройти специальное обучение.

### **Санитарно-эпидемиологические требования к персоналу**

В АО должна быть разработана детальная программа по соблюдению санитарно-эпидемиологических требований с учетом особенностей конкретной производственной аптеки по каждому адресу выпуска готовой продукции, такая программа должна гарантировать отсутствие риска контаминации персонала и готовой продукции, а также включать в себя гигиенические нормативы, правила личной гигиены и требования к одежде персонала.

### **Основные требования**

1. Каждый сотрудник АО, обязанности которого предполагают пребывание в зонах (помещениях) предназначенных: для изготовления ЛП, внутриаптечной фасовки и (или) разведения (восстановления) зарегистрированных ЛП (далее – производственные зоны (помещения)); хранения исходного сырья, упаковочных материалов, готовой, промежуточной продукции (далее – складские зоны (помещения)); контроля качества исходного сырья, упаковочных материалов, готовой, промежуточной, нерасфасованной продукции (далее – зоны (помещения) контроля качества) должны:

а) быть обучены разработанным процедурам программы по соблюдению санитарно-эпидемиологических требований, а также точно их выполнять, при этом такие сотрудники несут персональную ответственность за соблюдение указанных процедур;

б) носить защитную одежду, соответствующую выполняемым в этих зонах (помещениях) операциям.

2. В производственных и складских зонах (помещениях) запрещаются:

а) курение, прием пищи, питье, жевание;

б) хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий, предметов личного использования (включая ЛП).

3. Персонал производственной аптеки должен быть обучен правилам мытья рук, тщательно следить за чистотой рук, коротко стричь ногти. Использование лака для ногтей и макияж запрещены. В карманах одежды, предназначенной для работы в производственных и складских зонах (помещениях), не должны находиться предметы личного пользования.

4. Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытыми: исходным сырьем, готовой, промежуточной, нерасфасованной продукцией.

5. Лица с инфекционными заболеваниями или открытыми повреждениями на открытых участках кожи не допускаются к работе и (или) своему присутствию в производственной аптеке по адресу выпуска готовой продукции. Указанные лица обязаны уведомить высшее руководство АО о состоянии своего здоровья.

6. Не допускаются любые действия, нарушающие санитарно-эпидемиологические требования в производственных зонах (помещениях) других местах АО, которые могут оказать неблагоприятное влияние на качество годовой продукции.

7. Для отдельных видов ЛП, а также процессов внутриаптечной фасовки и (или) разведения (восстановления) зарегистрированных ЛП предусмотрены специальные требования, которые приведены в НПИОЛП.

#### 3.4.4. Определение уровней риска

Определение уровней риска является важным элементом НПИОЛП, что позволяет определить, какие процессы и операции требуют повышенного контроля и мониторинга. На оценку уровня риска влияют следующие факторы:

- вид ЛФ: качество и безопасность ЛП;
- годовой объем изготовления: объем изготовления ЛП и соответствие требованиям;
- оценка исходного сырья: качество и безопасность исходного сырья;
- процесс изготовления: качество и безопасность процесса изготовления;
- отпуск: влияние на качество и безопасность поставки (по рецептам на ЛП или по требованиям МО).

Автором настоящей диссертации предлагается следующая модель определения уровней риска:

1. Низкий уровень риска (наружные и внутренние ЛФ, не содержащие высокоактивного, токсичного или исходного сырья биологического происхождения):

а) класс чистоты помещений и проектные решения АО, как минимум: D – для наружных ЛФ, С – для внутренних ЛФ;

б) требование к персоналу: высшее или среднее фармацевтическое образование;

в) контроль качества: обязательные – физический, органолептический, письменный, другие – в соответствии с СОК.

В контексте настоящего исследования необходимо отметить, что в российском нормативном правовом поле отсутствуют конкретные дефиниции

веществ являющихся высокоопасными, вредными и токсичными в соответствии с допустимым суточным воздействием (англ. Permitted Daily Exposure, PDE), порогом токсикологической угрозы (англ. Threshold of Toxicological Concern, TTC) или величиной порогового предела (англ. Threshold limit value, TLV), приемлемым суточным воздействием (англ. Acceptable daily exposures, ADE), предельно допустимой концентрацией на рабочем месте (англ. Observed Effect Level, OEL) [39]. Такое действие исходного сырья должно быть оценено АО самостоятельно и в перспективе требует разработки профильного справочника в составе ГФ РФ.

2. Средний уровень риска (наружные и внутренние ЛФ, не содержащие высокоактивного, токсичного или исходного сырья биологического происхождения; используется исходное сырье средней активности (например, глюкокортикоиды 2 и 3 класса); АО выявлены прочие факторы риска):

а) класс чистоты помещений: в соответствии с требованиями GMP; проектные решения АО: согласно выявленным факторам риска;

б) требование к персоналу: высшее или среднее фармацевтическое образование;

в) контроль качества: обязательные – физический, органолептический, письменный, качественный, другие – в соответствии с СОК.

3. Высокий уровень риска (все виды ЛФ, содержащие высокоактивное, токсичное или исходное сырье биологического происхождения, все парентеральные ЛФ):

а) класс чистоты помещений и проектные решения АО: в соответствии с требованиями GMP;

б) требование к персоналу: высшее или среднее фармацевтическое образование, дополнительная подготовка персонала в соответствии с типом и видом ЛП;

в) контроль качества: обязательные – все виды анализа;

г) все методики контроля качества и процессы изготовления должны быть валидированы.

Важно отметить, что требования НПИОЛП должны учитывать возможность

проведения ретроспективного анализа ЭЛП на микробиологическую чистоту. Предлагаемый подход к категоризации рисков позволяет гибко адаптировать объем и методы контроля качества в зависимости от характеристик ЛП и условий его изготовления.

### **Оценка рисков**

Методика оценки рисков должна демонстрировать свою эффективность по каждому адресу выпуска готовой продукции и в том числе включать в себя положения и порядки о (об):

- фармацевтической экспертизе рецепта (проверка несовместимостей, доз, назначению и т.п.);
- верификации методик процессов и контроля качества изготовления ЛП, внутриаптечной фасовки и разведения (восстановления) зарегистрированных ЛП;
- выявлении специфических рисков, связанных с исходным сырьем;
- обеспечении необходимого уровня обучения и квалификации персонала;
- соответствии помещений, оборудования и санитарного режима типам изготавливаемой номенклатуры;
- недопущении риска контаминации;
- обстоятельствах, при наступлении которых потребуется проведение повторной оценки рисков.

### **Пересмотр оценки рисков.**

При возникновении изменений в условиях работы АО, которые влияют на процесс изготовления ЛП, необходимо провести пересмотр оценки рисков и соответствующих процедур. Такие изменения в том числе могут включать:

- замену фармацевтических работников;
- внедрение в процессы изготовления ЛП, внутриаптечную фасовку и разведение (восстановление) зарегистрированных ЛП нового персонала;

- модернизацию или замену оборудования;
- изменение поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;
- регистрацию произошедших инцидентов или поданных жалоб от населения и врачебного сообщества;
- изменение условий окружающей среды или технических характеристик помещений.

Пересмотр оценки рисков должен быть задокументирован и служить основанием для проведения новой оценки рисков в случаях, если это требуется.

### **3.4.5. Помещения и оборудование**

Помещения и оборудование АО играют ключевую роль в обеспечении качества и безопасности процессов изготовления ЛП.

#### **Территориальное размещение и планировка**

АО должна располагаться в изолированном блоке помещений в многоквартирных домах, общественных зданиях или в отдельно стоящих зданиях, что должно определяться советующей оценкой риска в зависимости от типа изготавливаемой номенклатуры, а также конкретных проектных решений. Помещения аптек должны быть изолированы от других зон, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию.

Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых и животных. Планировка должна исключать проходы через производственные зоны (помещения), что может привести к перекрестной контаминации.

Помещения для изготовления ЛП различных категорий риска должны быть разделены, что обеспечит эффективный контроль качества и безопасность всех процессов:

- для парентеральных ЛП необходимо создание условий с соответствующими классами чистоты;
- для токсичных, высокоактивных, биологических ЛП, необходимо наличие отрицательного перепада давления относительно окружающих помещений, что предотвращает распространение потенциально опасных веществ;
- ЛП разных категорий риска должны быть физически разделены, чтобы минимизировать риски для здоровья пациентов и персонала.

Для обеспечения высоких стандартов качества и безопасности необходимо учитывать отраслевые требования к проектированию помещений. Асептические блоки должны иметь специальные входы и выходы через воздушные шлюзы, что обеспечивает изоляцию этих зон от окружающих помещений. Разделение на зоны по уровню чистоты, является важным условием для поддержания необходимого уровня контроля. Для помещений, где изготавливаются токсичные, высокоактивные, биологические ЛП, требуется отдельное расположение с выделенной вентиляцией. Такой подход обеспечит безопасность персонала и минимизирует риски загрязнения окружающей среды. Конкретные проектные решения и расположение АО должны определяться исходя из определения уровней риска изготавливаемой номенклатуры.

### **Санитарные требования**

В помещениях асептического блока должна быть установлена система вентиляции с преобладанием притока над вытяжкой. Подача чистого воздуха должна осуществляться ламинарными потоками.

Помещения аптек должны подвергаться ежедневной влажной уборке с применением моющих и дезинфицирующих средств. Уборка всех помещений должна проводиться не реже одного раза в месяц, а в помещениях асептического блока – еженедельно. По каждому адресу ведения деятельности по изготовлению ЛП должна быть разработана и внедрена программа микробиологического контроля.

### **Условия хранения и транспортировки**

Температура и влажность в производственных, складских зонах и зонах контроля качества должны контролироваться и соответствовать установленным процедурам. Результаты контроля должны документироваться, оцениваться и сохраняться.

Для хранения исходного сырья необходимо создание специализированных складских помещений с физическим разделением по классам опасности. Условия хранения должны соответствовать требованиям, предъявляемым к каждому типу сырья, что обеспечивает его сохранность и предотвращает возможные риски.

В местах приемки и отгрузки должна быть обеспечена защита исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции от воздействия погодных условий.

### **Общие требования к оборудованию**

Оборудование, используемое в производственных аптеках, должно быть адаптировано к конкретным технологическим процессам АО. Необходимо регулярное техническое обслуживание и квалификация оборудования, чтобы обеспечить его надлежащую работу и предотвратить возможные сбои. В случае поломки оборудования оно должно быть немедленно выведено из эксплуатации или промаркировано как неисправное, чтобы предотвратить его использование в процессах изготовления ЛП.

Для работы с токсичными веществами (например цитостатики) необходимо использовать фармацевтические изоляторы и (или) боксы биологической безопасности, которые обеспечивают дополнительную защиту персонала и минимизирует риски загрязнения готовой продукции. Для автоматизированного розлива парентеральных ЛФ рекомендуется использовать специализированное (полупромышленное) оборудование, которое позволяет повысить точность и эффективность процессов изготовления ЛП.

Неисправное оборудование должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или промаркировано как неисправное.

Техническое обслуживание оборудования должно гарантировать, что проводимые мероприятия не будут представлять никакой опасности для качества готовой продукции. Персонал должен быть обучен правильному использованию и обслуживанию оборудования, чтобы избежать повреждений и обеспечить его надлежащую работу.

### **Документирование и контроль состояния помещений и оборудования**

Для обеспечения прозрачности и контроля процессов необходимо документировать все этапы изготовления ЛП и хранения ЛС. Документация должна включать процедуры эксплуатации, режимы очистки и дезинфекции, результаты мониторинга параметров производственной среды, протоколы квалификации оборудования и результаты проверок состояния помещений и оборудования.

Периодичность контроля должна быть установлена таким образом, чтобы обеспечить своевременное выявление и устранение любых отклонений. Ежедневная проверка основных параметров, еженедельный и ежемесячный мониторинг состояния помещений и оборудования, а также регулярная валидация процессов очистки и дезинфекции являются важными элементами системы контроля.

Для целей микробиологического контроля, необходимо определить точки отбора проб и установить частоту проведения анализов. Система пределов тревоги и действий должна быть разработана таким образом, чтобы обеспечить своевременное реагирование на любые отклонения.

### **3.4.6. Документация**

Документация является ключевым элементом системы надлежащей практики изготовления ЛП в АО. Она позволяет обеспечить прослеживаемость и контроль процесса, что важно для обеспечения качества и безопасности продукции. Документация должна обеспечивать прослеживаемость всего этапа жизненного

цикла ЭЛП. При этом период их хранения должен быть достаточен для того, чтобы провести расследование в случае возникновения инцидентов или поступления жалоб. Для НПИОЛП предлагается следующая структура документации (Рисунок 2.2).

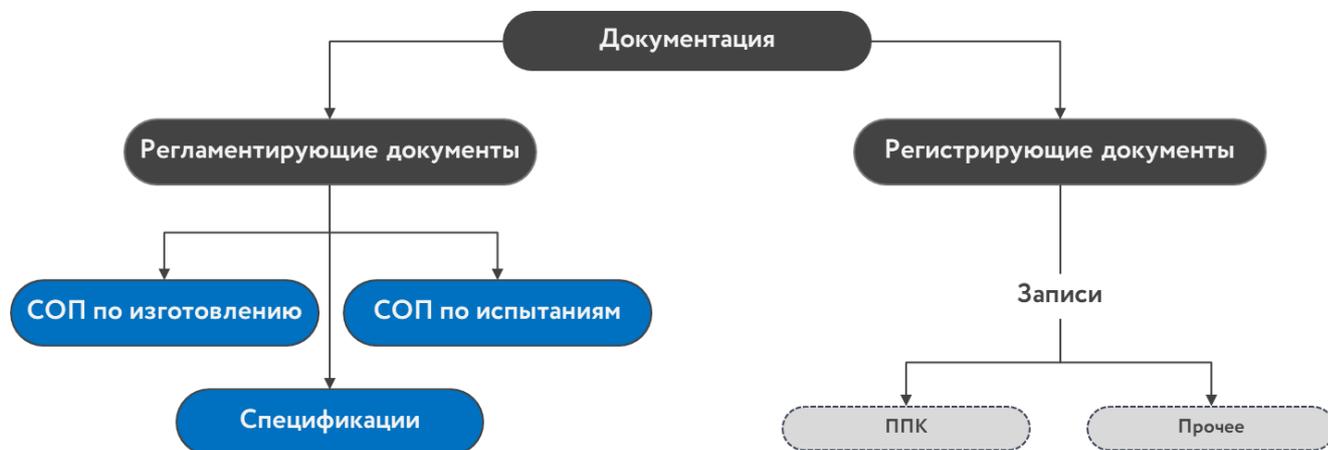


Рисунок 2.2 – Виды документации для НПИОЛП

### Стандартные операционные процедуры

**СОП по изготовлению:** СОП должны описывать подробный порядок действий при изготовлении ЛП, разработке рецептур и аналитических методик, закупке и хранении исходного сырья, контроле качества, квалификации оборудования, обучении персонала, маркировке готовой продукции и т.д.

**СОП по внутриаптечной фасовке:** СОП должны включать описание процедур перемещения зарегистрированного ЛП из упаковки производителя в первичную упаковку или во вторичную (потребительскую) упаковку.

**СОП по разведению (восстановлению):** СОП должны описывать процесс преобразования зарегистрированного ЛП в необходимую для ведения пациенту ЛФ.

### Записи

**Записи о контроле качестве:** все этапы процесса изготовления ЛП должны быть задокументированы. Записи о контроле качества должны включать результаты отбора проб, методики анализа и валидацию.

Записи об операциях по изготовлению ЛП: должны включать дату изготовления, количество исходного сырья, параметры процессов изготовления, результаты внутриаптечного контроля, данные о пациенте и враче, срок годности, ФИО фармацевтического работника и другие необходимые данные.

Записи о внутриаптечной фасовке зарегистрированных ЛП: должны включать дату фасовки, количество упаковок, данные о контроле качества и другие необходимые данные.

Записи о разведении (восстановлении) зарегистрированных ЛП: должны включать дату разведения, количество разведенного препарата, данные о контроле качества и другие необходимые данные.

### **Паспорт письменного контроля**

Резюме результатов: паспорт письменного контроля должен содержать итоговые данные испытаний образцов готовой продукции вместе с оценкой соответствия установленной спецификации.

Документирование: все этапы письменного контроля должны быть документально задокументированы.

### **Валидация методик**

Требования к валидации: методики контроля качества должны быть валидированы в соответствии с уровнем риска изготавливаемой продукции.

Документирование валидации: результаты валидации должны быть документально оформлены и храниться в аптечной организации.

### **3.4.7. Отзыв отпущенной готовой продукции**

АО должна иметь разработанные и валидированные процедуры отзыва, изъятия из обращения и последующего уничтожения изготовленных ЛП, расфасованных и (или) разведенных (восстановленных) зарегистрированных ЛП в случае выявления факторов, представляющих риск для пациентов. В таких процедурах должно быть обозначено лицо, которое несет ответственность за

исполнение указанных процедур, а также установлены соответствующие порядки, включающие последовательность действий и указание надзорных органов и (или) организаций, которые должны быть уведомлены о процедуре отзыва, изъятия из обращения и последующему уничтожению готовой продукции. В регламентирующих документах должны быть предусмотрены дополнительные механизмы, позволяющие каждому сотруднику АО сообщить о его подозрении на то, что ЛП может быть недоброкачественным или небезопасным [26].

По каждому фактическому адресу выпуска готовой продукции должна быть предусмотрена система информирования пациентов, согласно которой фармацевтический работник информирует его о том, что ему будет отпущен незарегистрированный ЛП, где, в определенных случаях, отсутствуют данные клинических исследований и информация о безопасности и эффективности таких ЛП.

#### **3.4.8. Самоинспекции**

Для целей обеспечения соответствия стандартам безопасности и качества ЭЛП, необходимо проводить регулярный аудит процессов изготовления ЛП. При этом периодичность внутреннего аудита АО определяют самостоятельно, где временные промежутки должны быть обоснованы и отражать специфику деятельности каждой аптеки по адресу ведения фармацевтической деятельности. Аудит должен включать в себя как минимум:

- комплексную проверку помещений (температура, влажность, освещение, санитарные нормы);
- оценку оборудования и условий его эксплуатации;
- анализ процессов изготовления ЛП и их контроля качества;
- оценку уровня обучения и квалификации персонала;
- проверку ведения записей, в том числе по отношению к используемым

методам изготовления ЛП, обеспечения прослеживаемости исходного сырья, надлежащей маркировке ЭЛП и хранению данных.

По итогам аудита должно быть сформировано заключение, содержащее обоснованную оценку соответствия текущих практик требованиям НПИОЛП. Выявленные несоответствия подлежат классификации по степени критичности, с обязательной привязкой к конкретным этапам жизненного цикла ЭЛП – от поступления исходного сырья до отпуска готовой продукции. На основе полученных данных разрабатываются целенаправленные корректирующие и предупреждающие меры, реализация которых контролируется в рамках последующих проверок. Особое внимание должно уделяться выявлению системных недостатков, способных повлиять на стабильность, безопасность и эффективность изготавливаемых ЛП. Таким образом, аудит выступает не только инструментом контроля, но и ключевым механизмом непрерывного совершенствования СОК в условиях деятельности по изготовлению ЛП по каждому адресу выпуска готовой продукции.

### **3.4.9. Прочие положения**

Замена исходного сырья (за исключением вспомогательных веществ), выписанного в рецепте и (или) требовании МО осуществляется по согласованию с медицинским работником, который их выдал или выписал.

В случае, если исходное сырье не описано в Фармакопее Евразийского экономического союза и (или) Государственной Фармакопее Российской Федерации и основных фармакопеех в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, то может быть применима ссылка на монографию (фармакопейную) статью фармакопее другого государства. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также перевод (при необходимости).

### 3.4.10. Переходный период

Поскольку материально-техническая инфраструктура действующих производственных аптек на сегодняшний день не соответствует современным нормам фармацевтической науки, принятая НПИОЛП должна предусматривать переходный период не менее 3-х лет.

Введение указанного периода позволит поэтапно модернизировать существующую аптечную инфраструктуру с минимальными социальными и экономическими издержками. Он обеспечит время для обучения персонала новым компетенциям и адаптации к требованиям риск-ориентированного подхода. Такой срок достаточен для пересмотра и обновления внутренней документации, включая СОПы и системы обеспечения качества. Переходный период создаст условия для постепенного внедрения инвестиций в оборудование и чистые помещения, включая работу с высокоопасным исходным сырьем.

Для наглядного представления дизайна проведенного исследования была разработана структурно-логическая схема (Рисунок 2.3). Визуализация подчеркивает системность подхода и позволяет проследить причинно-следственные связи между выявленными проблемами и предлагаемыми мерами.

Этап исследования	1. Нормативно-правовой анализ	2. Моделирование регуляторной системы	3. Разработка ключевых элементов НПИОЛП	4. Обоснование механизма внедрения
Содержание	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ пробелов в ФЗ-61 и Приказе №249н</li> <li>Выявление коллизий (ФЗ-502 и Приказ №249н, ОФС)</li> <li>Сравнение с USP, ResAP, PIC/S PE 010-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Разработка модели НПИОЛП как донастройки ФЗ-61</li> <li>Определение трех уровней риска (низкий/средний/высокий) <ul style="list-style-type: none"> <li>Учет специфики РФ (инфраструктура, регуляторная практика, национальные особенности)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Термины и определения (23 понятия)</li> <li>Система обеспечения качества (СОК) <ul style="list-style-type: none"> <li>Требования к персоналу, помещениям, оборудованию</li> <li>Документация: СОП, ППК, записи</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Внесение изменений в ст. 56 ФЗ-61 <ul style="list-style-type: none"> <li>Разработка ОФС под НПИОЛП</li> </ul> </li> <li>Установление переходного периода ≥ 3 лет <ul style="list-style-type: none"> <li>Меры господдержки (налоговые льготы, модернизация)</li> </ul> </li> </ul>
Объекты	ФЗ-61, Приказ №249н, ОФС, СанПиН 2.1.3678-20	НПИОЛП как нормативная модель	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аптечные организации (общественные/госпитальные)</li> <li>МО (при госпитальных исключениях)</li> <li>Региональные ОГВ (субъекты РФ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Минздрав РФ</li> <li>Росздравнадзор</li> <li>Госдума (Рабочая группа)</li> <li>ФГБУ «НЦЭСМП»</li> </ul>
Методы	Сравнительно-правовой анализ, системный анализ	Нормативное моделирование, риск ориентированный подход	<ul style="list-style-type: none"> <li>Разработка документации</li> <li>Моделирование контроля качества (по объему серии, ЛФ, характеру исходного сырья) <ul style="list-style-type: none"> <li>Оценка рисков</li> </ul> </li> </ul>	Публичное обсуждение, апробация в Рабочей группе при ГД

Рисунок 2.3 – Структурно-логическая схема исследования

### 3.5. Выводы по главе 3

1. В работе разработаны и обоснованы предложения по составу, структуре, а также содержанию основных разделов НПИОЛП, адаптированной к национальным условиям, но гармонизированной с международными стандартами. Предложенная структура НПИОЛП системно повторяет основные главы правил GMP ЕАЭС и включает ключевые разделы: термины и определения, система обеспечения качества, персонал, определение уровней риска, помещения и оборудование, документация, прочие положения, а также специализированные приложения по особенностям изготовления различных ЛФ и классов действующих веществ. Такой подход обеспечивает преемственность с международной нормативной практикой и способствует гармонизации российского законодательства с требованиями ЕАЭС и ВОЗ.

2. Разработана многокритериальная модель оценки рисков, связанная с изготовлением ЭЛП, а также сформированы дифференцированные требования к чистым помещениям, технологическим процессам и документационному обеспечению на основе уровней риска. Модель основана на трех ключевых критериях: способ применения и тип ЛФ, технологический процесс, объем, и характер отпуска готовой продукции.

3. В третьей главе обоснованы организационно-правовые и переходные механизмы внедрения НПИОЛП, включая необходимость внесения изменений в федеральное законодательство и установление переходного периода продолжительностью не менее 3 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения диссертационного исследования проведен сравнительный анализ регуляторных моделей восьми юрисдикций – США, Европейского союза, Германии, Объединенных Арабских Эмиратов, Бразилии, Египта, Индии и Южной Африки – на основе более чем 60 нормативных правовых документов и различных руководств, обладающих юридически обязательной, так и рекомендательной силой. Установлено, что ключевым глобальным трендом является переход к риск-ориентированной модели регулирования, при которой объем требований к контролю качества, аналитическим испытаниям и инфраструктуре дифференцируется в зависимости от уровня потенциального риска, определяемого на основе пяти ключевых критериев: типа ЛФ, исходного сырья, технологического процесса, объема серии и способа применения ЭЛП.

Выполнен историко-правовой анализ трансформации нормативного правового регулирования деятельности по изготовлению ЛП в РФ на основе 12 ключевых нормативных правовых документах, действовавших в период с 1968 по 2025 год – от советского периода по настоящее время. В результате выявлены системные регуляторные дисбалансы, классификация которых соответствует общепринятой систематизации недостатков нормотворчества – коллизии (несогласованность норм), пробелы, избыточность и неопределенность. Полученные данные подтвердили существование фрагментарности норм, отсутствие единой системы обеспечения качества, несоответствие требований к помещениям и оборудованию, а также технологические ограничения, препятствующие развитию персонализированной медицины в национальном здравоохранении России, что свидетельствует о несоответствии действующего законодательства современным требованиям фармацевтической науки и обосновывает необходимость перехода к НПИОЛП как системному решению.

Разработан и предложен практико-правовой механизм внедрения НПИОЛП в Российской Федерации, включающий поправку в ст. 56 ФЗ-61, установление переходного периода продолжительностью не менее трех лет, что обеспечит

сохранение существующей инфраструктуры и преемственность при формировании новой.

Разработаны и обоснованы предложения по составу, структуре и содержанию основных разделов НПИОЛП, адаптированной к российским условиям и гармонизированной с международными стандартами. Модель включает 23 термина с соответствующими определениями, десять основных разделов, а также трехуровневую систему категоризации рисков – низкий, средний и высокий, – позволяющую дифференцировать объем и методы внутриаптечного контроля качества в зависимости от уровня риска. НПИОЛП реализована на основе системного подхода к построению нормативной модели и включает ключевые элементы обеспечения качества: документирование, контроль качества, управление рисками и обучение персонала, а также специфические требования к различным ЛФ. При этом разработанная модель сохраняет гибкость внедрения на национальном уровне и в то же время структурно опирается на международные стандарты.

Вместе с тем внедрение НПИОЛП в российское законодательство потребует разработки значительного объема фармакопейных и ОФС, регламентирующих все процессы связанные с изготовлением ЭЛП. Кроме того, использование новой системы надлежащих практик повлечет за собой трансформацию контрольно-надзорной деятельности – в сторону процессно-ориентированной оценки соответствия, основанной на управлении рисками, а не на формальном соблюдении предписаний. Таким образом, возникнет необходимость создания специализированного инспектората, обладающего компетенциями в области фармацевтических технологий, системы обеспечения качества и регуляторного аудита, а также разработки программ повышения квалификации для сотрудников Росздравнадзора.

Также успешное внедрение нового отраслевого стандарта в том числе во многом будет зависеть в том числе от уровня квалификации фармацевтических работников. Следовательно, такие изменения окажут прямое влияние на программы подготовки и повышения квалификации специалистов, поскольку

именно от их компетенций будет зависеть обеспечение качества и безопасности изготавливаемых ЛП. Таким образом, развитие НПИОЛП неизбежно повлечет за собой модернизацию образовательных стандартов и формирования нового поколения фармацевтических кадров, готовых к работе в условиях нормативного правового регулирования соответствующего современному уровню развития фармацевтических наук в части деятельности по изготовлению ЛП.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ажгихин, И. С. Технология лекарств: учебник / И. С. Ажгихин; рец. Л. Г. Лисатова, Г. Д. Рыбаченко, Л. В. Витбицкая. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 1980. – 440 с.
2. Бахарева, А. В. Анализ нормативно-правовых аспектов аптечного изготовления лекарственных препаратов / А. В. Бахарева, Г. Т. Глембоцкая // Health and Social Care Journal. – 2017. – № S2(5). – С. 26–32.
3. Басевич, А. В. Внедрение и поддержание системами контроля PIC/S и ЕАЭС гармонизированных стандартов GMP качества производства стерильных лекарственных средств / А. В. Басевич, И. Е. Каухова, А. А. Кодаш [и др.] // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 8–19. – DOI: 10.17816/phf33976.
4. Булатов, А. Е. Производство инфузий в России: опасная «игра» по разным правилам // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2010. – № 10. – С. 43–50.
5. В Государственной Думе обсудили реализацию закона о производственных аптеках [Электронный ресурс]. – URL: <http://duma.gov.ru/news/56854/> (дата обращения: 15.11.2025).
6. Волкинд, И. В. Аптечная технология лекарств / И. В. Волкинд, И. Я. Гуревич, Д. Н. Синев. – Ленинград: Ленинградское производственно-техническое объединение «Печатный двор» имени А. М. Горького Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли, 1978. – 295 с.
7. Воронков, О. В. Использование возможностей аптечной сети для изготовления лекарственных препаратов в чрезвычайных ситуациях / О. В. Воронков, Л. И. Шевченко // Медицина катастроф. – 2018. – № 1. – С. 47–49.
8. Глембоцкая, Г. Т. Организационно-правовые резервы модернизации процесса обеспечения качества изготовленных в аптечных условиях парентеральных лекарственных форм / Г. Т. Глембоцкая, А. В. Бахарева //

Фармация. – 2016. – № 8. – С. 42–47.

9. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 15.11.2025).

10. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.

11. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200157235> (дата обращения: 15.11.2025).

12. ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Национальный стандарт Российской Федерации систем менеджмента качества [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200124394> (дата обращения: 15.11.2025).

13. Дроздецкая, О. А. Совершенствование регионального подхода к организации лекарственного обеспечения населения: на примере Ставропольского края: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.03 / Ольга Алексеевна Дроздецкая. – Пятигорск, 2015. – 146 с.

14. Другова, З. К. Система внутреннего контроля как способ повышения качества управления деятельностью аптечной организации / З. К. Другова, А. М. Битерякова // Ремедиум. – 2007. – № 5. – С. 42–44.

15. Джупарова, И. А. Методический подход к оценке системы качества в аптечной организации / И. А. Джупарова, И. А. Харина // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2019. – № 2. – С. 18–19.

16. Егорова, С. Н. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения / С. Н. Егорова, Е. В. Неволина // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 6. – С. 36–38.

17. Информационное письмо №6768-ВС от 19.12.2006 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7890-informatsionnoe-pismo-6768-vs-ot-19-dekabrya-2006-g> (дата обращения: 15.11.2025).

18. Кондратьева, Т. С. Технология лекарственных форм: учебник: в 2 т. / Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон [и др.]; под ред. Т. С. Кондратьевой.

– Т. 1. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с.

19. Косенко, В. В. Вопросы качества инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 3. – С. 6–12.

20. Косарев, В.В. Профессиональные заболевания медицинских работников / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – Самара: ООО «Офорт», 2014. – 201 с.: ил. – ISBN 613.62614.2.07.

21. Краснюк, И. И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 656 с. – ISBN 978-5-9704-2694-4.

22. ЛП-004510 [Электронный ресурс]. – URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=dc01a4a1-4c3f-4da8-a4b6-820184b53674](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc01a4a1-4c3f-4da8-a4b6-820184b53674) (дата обращения: 15.11.2025).

23. Мамедов, Д. Д. Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294–302.

24. Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

25. Мамедов, Д. Д. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

26. Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.
27. Мантуров, Д. В. Промышленная политика в российской фармацевтической отрасли // Экономическая политика. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 64–77.
28. Материалы к законопроекту № 798952-7 «О внесении изменений в часть 2 статьи 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/798952-7> (дата обращения: 15.11.2025).
29. Меркулова, С. А. Использование системы менеджмента качества в аптечной организации // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 729.
30. Меркулов, В. А. Биомедицинские клеточные продукты или высокотехнологические лекарственные препараты? / В. А. Меркулов, Е. В. Мельникова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 94–98. – DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-94-98.
31. Мешковский, А. П. К 50-летию GMP: из истории правил GMP (сообщение первое) / А. П. Мешковский, Ж. И. Аладышева, Н. В. Пятигорская [и др.] // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – № 2. – С. 32–39.
32. Михалевич, Е. Н. Разработка технологического комплекса для экстемпорального изготовления инфузионных смесей в аптеках медицинских организаций / Е. Н. Михалевич, Г. Н. Ковальская // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 3 (115). – С. 82–86.
33. Мокрышева, Н. Г. Персонализированная медицина – этапы формирования концепции и пути практической ее реализации / Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 43–58.

34. Муравьев, И. А. Технология лекарств: учебник / И. А. Муравьев; рец. Е. Е. Борзунов. – Москва: Медицина, 1980. – 704 с.
35. Муравьев, И. А. Учебник технологии лекарств и галеновых препаратов / И. А. Муравьев; ред. Ю. А. Благовещенова, А. Г. Люкшикова; техн. ред. Н. Н. Людковская; корр. Т. А. Львова; худож. К. М. Егорова. – Москва: Медгиз, 1961. – 785 с.
36. Надлежащая аптечная практика в новых независимых государствах (часть 1) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.apteka.ua/article/13215> (дата обращения: 15.11.2025).
37. Надлежащая аптечная практика в новых независимых государствах (часть 2) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.apteka.ua/article/13233> (дата обращения: 15.11.2025).
38. Наркевич, И. А. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) / И. А. Наркевич, О. Д. Немятых, Д. М. Медведева [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2020. – № 1. – С. 31–43. – DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43.
39. Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.
40. Наркевич, И. А. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстенпоральных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации / И. А. Наркевич, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин [и др.] // *Ремедиум*. – 2021. – № 4. – С. 14–29. – DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29.
41. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [Электронный ресурс].

– URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200071754> (дата обращения: 01.08.2023).

42. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [Электронный ресурс].

– URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200036160> (дата обращения: 01.08.2023).

43. Неволина, Е. В. Моделирование системы менеджмента качества в аптечных организациях: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Неволина Елена Викторовна. – Москва, 2009. – 202 с.

44. Ниязов, Р. Р. Проблемы регулирования разработки клеточных препаратов: как ускорить их вывод на рынок в России и ЕАЭС / Р. Р. Ниязов, Р. В. Деев, М. А. Драницына [и др.] // Гены и клетки. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 104–110.

45. Нурлыбекова, А. Н. Разработка стандартных операционных процедур по управлению спонтанными сообщениями в аптечных организациях города Алматы в рамках GPP / А. Н. Нурлыбекова, З. Б. Сакипова, К. М. Акпаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 390–393.

46. Одабашян, А. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»-НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2010. – № 6. – С. 44–47.

47. Пальцев, М. Персонафицированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17.

48. Петров, А. Ю. Проблемы экстенпорального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонафицированной фармации в Российской Федерации и за рубежом / А. Ю. Петров, И. Н. Айро, Е. С. Бережная [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 77–84.

49. Подпружников, Ю. В. Хрестоматия фармацевтического качества / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова [и др.] ; под общ. ред. А. А. Ишмухаметова. – Москва: Группа Ремедиум, 2015. – 432 с. – ISBN 978-5-906499-18-9.

50. Пономарева, Е. А. Оптимизация работы производственных аптек в современных условиях: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.03 / Елена Александровна Пономарева. – Пятигорск, 2012. – 24 с.

51. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573956757> (дата обращения: 01.02.2023).

52. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/727251237> (дата обращения: 15.11.2025).

53. Приказ Минздрава России и Минэкономки России от 03.12.1999 № 432/512 «О введении в действие Стандарта отрасли ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» [Электронный ресурс]. – URL: <https://dokipedia.ru/document/5180069> (дата обращения: 15.11.2025).

54. Приказ Минздрава России от 08.08.2018 № 512н «Об утверждении

Правил надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/542630852> (дата обращения: 15.11.2025).

55. Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573068716> (дата обращения: 15.11.2025).

56. Приказ Минздрава России от 16.06.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902062371> (дата обращения: 15.11.2025).

57. Приказ Минздрава России от 16.10.1997 № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901701705> (дата обращения: 15.11.2025).

58. Приказ Минздрава России от 21.10.1997 № 308 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901702358> (дата обращения: 15.11.2025).

59. Приказ Минздрава России от 21.10.1997 № 309 «Об утверждении Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901701706> (дата обращения: 15.11.2025).

60. 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» [Электронный ресурс]. – URL: (дата обращения: 15.11.2025).

61. Приказ Минздрава России 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» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/727251258> (дата обращения: 15.11.2025).

62. Приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420313316> (дата обращения: 15.11.2025).

63. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/564406688> (дата обращения: 15.11.2025).

64. Приказ Минздрава СССР от 31.10.1983 № 1263-дсп «О мерах по улучшению качества инъекционных растворов, изготавливаемых в аптеках» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.hippocratic.ru/medtext1/medtext\\_838.htm](http://www.hippocratic.ru/medtext1/medtext_838.htm) (дата обращения: 15.11.2025).

65. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/499029882> (дата обращения: 01.08.2024).

66. Проект приказа «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [Электронный ресурс]. – URL: <http://regulation.gov.ru/p/136853> (дата обращения: 15.11.2025).

67. Письмо Минздрава России от 05.08.2016 № 2070168/25-4 «О Правилах

изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, утв. Приказом Минздрава России от 26.10.2015 № 751н» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_286350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286350/) (дата обращения: 15.11.2025).

68. Письмо Минздрава России от 18.09.2022 № 25-4/7928.

69. Письмо Минздрава России от 19.06.2023 № 25-4/5562.

70. Письмо Росздравнадзора от 01.08.2006 № 01И-6Л/06 [Электронный ресурс]. – URL: [https://rulaws.ru/acts/Pismo-Roszdravnadzora-ot-01.08.2006-N-01I-611\\_06/](https://rulaws.ru/acts/Pismo-Roszdravnadzora-ot-01.08.2006-N-01I-611_06/) (дата обращения: 15.11.2025).

71. Письмо Росздравнадзора от 26.11.2008 № 01И-740/08 «О качестве лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext\\_24702.htm](http://www.hippocratic.ru/medtext2/medtext_24702.htm) (дата обращения: 15.11.2025).

72. Письмо Росздравнадзора от 01.06.2010 № 04И-516/10 «О качестве инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902218497> (дата обращения: 15.11.2025).

73. Письмо ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от 11.04.2022 № 01-781.

74. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ 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» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/573275590> (дата обращения: 15.11.2025).

75. Постановление Правительства РФ от 03.10.2018 № 1184 г. «Об утверждении Положения о лицензировании деятельности по производству биомедицинских клеточных продуктов» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/551274763> (дата обращения: 15.11.2025).

76. Постановление Правительства РФ от 28.03.2024 № 384 «Об утверждении Правил обращения биомедицинских клеточных продуктов, предназначенных для исполнения индивидуального медицинского назначения биомедицинского клеточного продукта, специально произведенного для отдельного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется данный биомедицинский клеточный продукт» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1305337421> (дата обращения: 15.11.2025).

77. Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 № 2164 «О внесении изменений в Положение о лицензировании фармацевтической деятельности» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1300069176> (дата обращения: 15.11.2025).

78. Предельно точно и максимально безопасно [Электронный ресурс]. – URL: <https://oncocentre.ru/predelno-tochno-i-maksimalno-bezopasno/> (дата обращения: 15.11.2025).

79. Протокол № 1 заседания Рабочей группы по подготовке к реализации норм Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных» средств в части изготовления лекарственных препаратов от 26.01.2023.

80. Протокол № 2 заседания Рабочей группы по подготовке к реализации норм Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных» средств в части изготовления лекарственных препаратов от 12.04.2023.

81. Протокол № 3 заседания Рабочей группы по подготовке к реализации норм Федерального закона от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных» средств в части изготовления лекарственных препаратов от 29.06.2023.

82. Производственные аптеки просят изменить приказ Минздрава [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/Proizvodstvennyye-apteki-prosyat-izmenit-prikaz-Minzdrava.html> (дата обращения:

15.11.2025).

83. Приказ Минздрава привел в отчаяние производственные аптеки [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Prikaz-Minzdrava-privel-v-otchayanie-proizvodstvennyye-apteki.html> (дата обращения: 15.11.2025).

84. Регламент (ЕС) № 1394/2007 Европейского парламента и Совета от 13.11.2007 о лекарственных препаратах передовой терапии и исправляющий Директиву 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) № 726/2004 [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3539/> (дата обращения: 15.11.2025).

85. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026099> (дата обращения: 15.11.2025).

86. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026097> (дата обращения: 15.11.2025).

87. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026098> (дата обращения: 15.11.2025).

88. Сбоев, Г. А. Разработка методических основ гармонизации аптечной практики и интеграции систем обеспечения и управления качеством: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Сбоев Георгий Александрович. – Москва, 2009. – 264 с.

89. Совместное письмо депутатов Государственной Думы Российской Федерации от 30.05.2023 № ФАЗ-4/724.

90. Совместное письмо депутатов Государственной Думы Российской Федерации от 30.05.2023 № ФАЗ-4/726.

91. Состоялось первое заседание рабочей группы по формированию мер

поддержки закона о производственных аптеках [Электронный ресурс]. – URL: <http://duma.gov.ru/news/56253/> (дата обращения: 15.11.2025).

92. Стрелков, С. В. Алгоритм проведения стандартной операционной процедуры "Приемочный контроль в аптечной организации" / С. В. Стрелков, В. Ю. Подушкин // Инновации в здоровье нации: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 08–09 ноября 2017 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. – С. 379–383.

93. Стрелков, С. В. Формирование внутренней нормативной документации аптечной организации согласно основным принципам системы менеджмента качества / С. В. Стрелков, В. Ю. Подушкин, Н. И. Котова // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 112–116.

94. Тюляндин, С. А. Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами / И. В. Самойленко, Н. И. Измерова, Л. П. Кузьмина [и др.]. – Москва, 2012.

95. Умаров, С. З. Разработка стандартной операционной процедуры подготовки вспомогательного материала для изготовления лекарственных форм методом сетевого планирования / С. З. Умаров, С. А. Бунин, С. В. Стрелков // Естественные и технические науки. – 2023. – № 6 (181). – С. 166–173.

96. Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1300131660> (дата обращения: 15.11.2025).

97. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902209774> (дата обращения: 15.11.2025).

98. Федеральный закон от 22.06.1998 № 86-ФЗ «О лекарственных

средствах» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901711207> (дата обращения: 15.11.2025).

99. Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [Электронный ресурс]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/420361525> (дата обращения: 15.11.2025).

100. Фисенко, В. С. Анализ условий и выработка путей совершенствования системы подготовки фармацевтических и медицинских работников, направленных на развитие потенциала деятельности производственных аптек в Российской Федерации / В. С. Фисенко, А. З. Фаррахов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 4. – С. 29–42.

101. Фисенко, В. С. Мониторинг производственных аптек в Российской Федерации / В. С. Фисенко, А. З. Фаррахов, Т. В. Соломатина [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 3. – С. 22–33.

102. Фисенко, В. С. Обзор судебной практики в отношении государственных закупок экстенпоральных лекарственных препаратов за 2012–2022 годы / В. С. Фисенко, А. З. Фаррахов, Д. Д. Мамедов [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2023. – № 5. – С. 19–30.

103. Форум Государственной фармакопеи [Электронный ресурс]. – URL: <https://pharmascroecia.regmed.ru/> (дата обращения: 15.11.2025).

104. Цацулин, А. Н. Инновационность кластера или импортозамещение—приоритеты развития отраслевой экономики (на примере фармацевтической промышленности) / А. Н. Цацулин, Б. А. Цацулин // *π-Economy*. – 2016. – № 1 (235). – С. 167–181.

105. Чернобровкина, А. Е. Особенности и преимущества организации кабинета централизованного разведения цитостатиков в многопрофильном онкологическом стационаре // *Medline.ru*. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 1245–1253.

106. Что нужно изменить в регулировании CAR-T-технологий [Электронный ресурс]. – URL: <https://gxpnews.net/2021/09/sdelat-innovaczii-dostupnee/> (дата обращения: 15.11.2025).

107. ЭКСПЕРТНОЕ (ОЦЕНОЧНОЕ) ЗАКЛЮЧЕНИЕ по перечню кэстемпоральных лекарственных препаратов в сегменте оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология», актуальных для системы здравоохранения (ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о)» от 01.06.2022).

108. Эксперты обсудили перспективы внедрения аптечного изготовления лекарств в России [Электронный ресурс]. – URL: <https://gxpnews.net/2022/11/eksperty-obsudili-perspektivy-vnedreniya-aptechnogo-izgotovleniya-lekarstv-v-rossii/> (дата обращения: 15.11.2025).

109. Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

110. Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

111. Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

112. Шестаков, В. Н. Что такое хорошо и что такое плохо в фармацевтическом производстве / В. Н. Шестаков, Ю. В. Подпружников. – Москва: ФБУ "ГИЛС и НП", 2017. – 180 с. – ISBN 978-5-00006-012-4.

113. Ягудина, Р. И. Особенности функционирования больничных аптек в

странах Европейского Союза. Зарубежный опыт формирования современной клинической фармации / Р. И. Ягудина, М. В. Проценко, Б. Б. Мисицова // Лекарственное обеспечение в России. – 2011. – № 2. – С. 50–58.

114. Automatic Compounding System [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.comecer.com/pharmoduct-automatic-compounding-system/> (дата обращения: 15.11.2025).

115. Bach, P. B. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs / P. B. Bach, R. M. Conti, R. J. Muller // *BMJ*. – 2016. – Vol. 352.

116. Barlas, S. Two Draft FDA Guidance Documents Stir Controversy: Hospital and 503B Pharmacy Repackaging and Compounding Are at Issue // *Pharmacy and Therapeutics*. – 2015. – Vol. 40, № 9. – P. 569.

117. Batchelor, H. K. Paediatric pharmacokinetics: key considerations / H. K. Batchelor, J. F. Marriott // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 79, № 3. – P. 395–404.

118. Beaney, A. M. (ed.). Quality assurance of aseptic preparation services. – London: Pharmaceutical Press, 2006.

119. Beaney, A. M. Council of Europe Resolution CM/Res (2016) 2: a major contribution to patient safety from reconstituted injectable medicines? / A. M. Beaney, P. Le Brun, S. Ravera // *European Journal of Hospital Pharmacy*. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 216–221.

120. Boodoo, J. M. Compounding problems and compounding confusion: federal regulation of compounded drug products and the FDAMA circuit split // *American Journal of Law & Medicine*. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 221–248.

121. Bouwman-Boer, Y. Practical pharmaceuticals / Y. Bouwman-Boer, V. Fenton-May, P. Le Brun // *An international Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*; Springer: Cham, Switzerland. – 2015.

122. Bren, L. The road to the biotech revolution: Highlights of 100 years of biologics regulation // *FDA Consumer*. – 2006. – Vol. 40, № 1. – P. 50–57.

123. Buchanan, E. C. 21 Secondary Engineering Controls // *Compounding Sterile Preparations*. – 2009. – P. 259.

124. Chauchat, L. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers / L. Chauchat, C. Tanguay, N. J. Caron [et al.] // Journal of Oncology Pharmacy Practice. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 1089–1098.

125. CFR § 1910.1200 – Hazard communication [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.law.cornell.edu/cfr/text/29/1910.1200> (дата обращения: 15.11.2025).

126. Code of Federal Regulations [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ecfr.gov/> (дата обращения: 15.11.2025).

127. Compliance Policy Guide, Section 460.200 (CPG 7132.16); Rescinded [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-1999-01-08/99-382/summary> (дата обращения: 15.11.2025).

128. Current Good Manufacturing Practice (cGMP) Regulations [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations> (дата обращения: 15.11.2025).

129. Current Good Manufacturing Practice – Guidance for Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of the FD&C Act Guidance for Industry [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/current-good-manufacturing-practice-guidance-human-drug-compounding-outsourcing-facilities-under> (дата обращения: 15.11.2025).

130. Committee of Ministers R. ResAP (2011) 1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients // Council of Europe. – 2011.

131. Committee of Ministers, Council of Europe. Resolution CM/Res (2016) 1 on Quality and Safety Assurance Requirements for Medicinal Products Prepared in Pharmacies for the Special Needs of Patients. – 2016.

132. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products [Электронный ресурс]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1965/65/oj> (дата обращения: 15.11.2025).

133. Council Directive 89/341/EEC of 3 May 1989 amending Directives

65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products [Электронный ресурс]. – URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/1989/341/oj> (дата обращения: 15.11.2025).

134. Designing a Cleanroom with Integrated Vertical Laminar Airflow [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.pppmag.com/article/713> (дата обращения: 15.11.2025).

135. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Электронный ресурс]. – URL: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/2022-01-01> (дата обращения: 15.11.2025).

136. Dooms, M. Compounded medication for patients with rare diseases / M. Dooms, M. Carvalho // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 1–8.

137. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Электронный ресурс]. – URL: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) (дата обращения: 15.11.2025).

138. European Pharmacopoeia Online [Электронный ресурс]. – URL: <https://pheur.edqm.eu/> (дата обращения: 15.11.2025).

139. Egyptian Guide for Oncology Pharmacy Practice [Электронный ресурс]. – URL: <https://edaegypt.gov.eg/media/hrqcj435/edrexgl-cap-care-011-egyptian-guide-for-oncology-pharmacy-practice-volume-1-2022-2.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).

140. Egyptian Guide for Oncology Pharmacy Practice [Электронный ресурс]. – URL: [https://edaegypt.gov.eg/media/vkvbbcmd/eda-guide-for-oncologu-pharmacy-practice-vol-2-biosimilars-chapter\\_1.pdf](https://edaegypt.gov.eg/media/vkvbbcmd/eda-guide-for-oncologu-pharmacy-practice-vol-2-biosimilars-chapter_1.pdf) (дата обращения: 30.10.2024).

141. Pharmacy Act 1974 [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.saflii.org/za/legis/consol\\_act/pa197498/](https://www.saflii.org/za/legis/consol_act/pa197498/) (дата обращения: 30.10.2024).

142. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/COMPS-973/pdf/COMPS-973.pdf> (дата обращения: 15.11.2025).

143. Federal Law on Medical Products, Pharmacy Profession and Pharmaceutical Establishments [Электронный ресурс]. – URL: <https://uaelgislation.gov.ae/en/legislations/1426> (дата обращения: 30.10.2025).

144. Fink, III, J. L. Compounding versus manufacturing in pharmacy practice: a regulatory challenge // *Journal of Pharmacy Practice*. – 1995. – Vol. 8, № 3. – P. 103–114.

145. Gaughan, A. Harvey Wiley, Theodore Roosevelt, and the Federal Regulation of Food and Drugs // *Harvard University's DASH Posted*. – 2004.

146. Good pharmacy practice in Europe. Pharmaceutical Group of the European Union PGEU, Community pharmacists, 1998.

147. Guidance FDA. Pharmacy compounding of human drug products under section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act // *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*. – 2014.

148. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf) (дата обращения: 15.11.2025).

149. Hassan, R. Pharmaceutical Policy in the UAE / R. Hassan, H. A. Sher, R. Khokhar [et al.] // *Pharmaceutical Policy in Countries with Developing Healthcare Systems*. – 2017. – P. 365–379.

150. Hazardous Drugs: Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020; Procedures; and Risk Management Information [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2020/05/01/2020-09332/hazardous-drugs-draft-niosh-list-of-hazardous-drugs-in-healthcare-settings-2020-procedures-and-risk> (дата обращения: 30.10.2024).

151. Higby, G. J. The continuing evolution of American pharmacy practice, 1952–2002 // *Journal of the American Pharmaceutical Association*. – 2002. – Vol. 42, № 1. – P. 12–15.

152. Hon, C. Y. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system / C. Y. Hon, K. Teschke, P. A.

- Demers [et al.] // *Annals of Occupational Hygiene*. – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 761–770.
153. Jaskowiak, J. M. Classifying investigational medications for USP<800>: Strategies and considerations // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2022. – Vol. 79, № 12. – P. 932–933.
154. Joint F.I.P., FIP W.H.O. J. WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961 // 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. – World Health Organization. – 2011. – Vol. 20.
155. Korczowska, E. Environmental contamination with cytotoxic drugs in 15 hospitals from 11 European countries – results of the MASHA project / E. Korczowska, M. Crul, J. Tuerk // *European Journal of Oncology Pharmacy*. – 2020. – Vol. 3, № 2. – P. e24.
156. Larmené-Beld, K. H. M. A systematic review and meta-analysis of microbial contamination of parenteral medication prepared in a clinical versus pharmacy environment / K. H. M. Larmené-Beld, H. W. Frijlink, K. Taxis // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 75, № 5. – P. 609–617.
157. Making Sense of Engineering Controls: The Proposed Changes to USP Chapter <797> [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.pppmag.com/article/61> (дата обращения: 15.11.2025).
158. Minghetti, P. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe / P. Minghetti, D. Pantano, C. G. Gennari [et al.] // *Health Policy*. – 2014. – Vol. 117, № 3. – P. 328–333.
159. Nail Cleaner Pick Provon Plastic [Электронный ресурс]. – URL: <https://mms.mckesson.com/product/886383/GOJO-6180-06> (дата обращения: 15.11.2025).
160. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).
161. Policy Positions and Guidelines [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.ashp.org/> (дата обращения: 15.11.2025).

162. Public Law 113-54 - Drug Quality and Security Act [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-113publ54/pdf/PLAW-113publ54.pdf> (дата обращения: 15.11.2025).
163. Publications PIC/S [Электронный ресурс]. – URL: <https://picscheme.org/en/publications> (дата обращения: 15.11.2025).
164. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements. Control of Components and Drug Product Containers and Closures [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-control-components-and-drug> (дата обращения: 15.11.2025).
165. Research about Environmental Contamination by Cytotoxics and Management of Safe Handling Procedures [Электронный ресурс]. – URL: <https://esop.li/activities-2/projects/masha-projekt/> (дата обращения: 15.11.2025).
166. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Электронный ресурс]. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1394/2012-07-02> (дата обращения: 15.11.2025).
167. Resolution 2013 [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client\\_id=pharmazierat&page\\_id=resolutionen2013&lang\\_iso639=de](https://www.pharmazierat.de/logicio/pmws/indexDOM.php?client_id=pharmazierat&page_id=resolutionen2013&lang_iso639=de) (дата обращения: 15.11.2025).
168. REGD. NO. D.L.-33004/99 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.pci.nic.in/pdf/Pharmacy%20Practice%20Regulations.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).
169. Rules relating to good pharmacy practice [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.saflii.org/za/legis/consol\\_reg/rrtgpp362/](https://www.saflii.org/za/legis/consol_reg/rrtgpp362/) (дата обращения: 15.11.2025).
170. Scheme P.I.C. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments // PE 010i. – 2014.
171. Singla, R. K. Missed Opportunities: The Vaccine Act of 1813 // Harvard University's DASH Posted. – 1998.

172. Smith, R. M. Estimated deaths and illnesses averted during fungal meningitis outbreak associated with contaminated steroid injections, United States, 2012–2013 / R. M. Smith, G. Derado, M. Wise [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 933.

173. Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.astm.org/d6978-05r19.html> (дата обращения: 15.11.2025).

174. Stone, L. Good Pharmacy Practice (GPP) in Developing Countries [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.fip.org/files/fip/Statements/latest/Dossier%20003%20total.PDF> (дата обращения: 15.11.2025).

175. Tan, H. Systematic study on the relationship between particulate matter and microbial counts in hospital operating rooms / [H. Tan, K.Y. Wong, B. B. Nyakuma [et al.] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2022. – Т. 29. – №. 5. – С. 6710–6721.

176. Teshome, B. F. How gaps in regulation of compounding pharmacy set the stage for a multistate fungal meningitis outbreak / B. F. Teshome, K. R. Reveles, G. C. Lee [et al.] // *Journal of the American Pharmacists Association*. – 2014. – Vol. 54, № 4. – P. 441–445.

177. The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy [Электронный ресурс]. – URL: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/25791/the-clinical-utility-of-compounded-bioidentical-hormone-therapy-a-review> (дата обращения: 15.11.2025).

178. The Drugs and Cosmetics Act, 1940 [Электронный ресурс]. – URL: <https://indiankanoon.org/doc/1891720/> (дата обращения: 30.10.2024).

179. The Drugs and Cosmetics Rules, 1945 [Электронный ресурс]. – URL: <https://indiankanoon.org/doc/16293633/> (дата обращения: 30.10.2024).

180. The Pharmacy Act, 1948 [Электронный ресурс]. – URL: <https://indiankanoon.org/doc/549550/> (дата обращения: 30.10.2024).

181. US Department of Health and Human Services. Prescription requirement under section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: guidance for industry

// Center for Drug Evaluation and Research (CDER). – 2016.

182. USP Compounding Compendium [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.usp.org/products/usp-compounding-compendium> (дата обращения: 15.11.2025).

183. USP-NF/PF online [Электронный ресурс]. – URL: <https://online.uspnf.com/uspnf/section/new-and-changed> (дата обращения: 15.11.2025).

184. Viergever, R. F. Pharmacokinetic research in children: an analysis of registered records of clinical trials / R. F. Viergever, C. M. A. Rademaker, D. Ghersi // *BMJ Open*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. e000221.

185. Walch, A. A Spurious Solution to a Genuine Problem: An In-Depth Look at The Import Drugs Act of 1848 // Available at SSRN 2695100. – 2002.

186. Watson, C. J. Pharmaceutical compounding: a history, regulatory overview, and systematic review of compounding errors / C. J. Watson, J. D. Whitley, F. M. Siani [et al.] // *Journal of Medical Toxicology*. – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 197–217.

187. World Health Organization. Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital settings. – World Health Organization, 1996. – № WHO/PHARM/DAP/96.1.

188. World Health Organization. Good pharmacy practice in the newly independent states: manual on development and implementation of standards. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2002. – № EUR/02/5042382.

189. Anzeige gemäß § 67 Absatz 1 und 2 Arzneimittelgesetz (AMG) für die erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln durch ärztliche, zahnärztliche sowie andere zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugte Personen gemäß § 13 Absatz 2b AMG und die erlaubnisfreie Herstellung von Gewebe und Gewebezubereitungen durch ärztliche Personen gemäß § 20d AMG [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.berlin.de/lageso/gesundheit/pharmaziewesen-und-medizinprodukte/arsneimittelwesen/vorlage\\_anzeige\\_-67.docx?ts=1685105902](https://www.berlin.de/lageso/gesundheit/pharmaziewesen-und-medizinprodukte/arsneimittelwesen/vorlage_anzeige_-67.docx?ts=1685105902) (дата обращения: 15.11.2025).

190. Bundesärzteordnung [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gesetze->

im-internet.de/b\_o/index.html (дата обращения: 15.11.2025).

191. DAC/NRF [Электронный ресурс]. – URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/> (дата обращения: 15.11.2025).

192. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html) (дата обращения: 15.11.2025).

193. Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gg/BJNR000010949.html> (дата обращения: 15.11.2025).

194. OLG Hamburg, Urteil vom 18.12.2015 - 3 U 43/14 [Электронный ресурс]. – URL: <https://openjur.de/u/934358.html> (дата обращения: 15.11.2025).

195. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO) [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro\\_1987/ApBetrO.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/ApBetrO.pdf) (дата обращения: 15.11.2025).

196. الصيدلية للرعاية المركزية بالإدارة الخاصة الأدلة. [Электронный ресурс]. URL: <https://edaegypt.gov.eg/ar/الأدلة/التنظيمية-الأدلة/الإشعارات-و-المنظمة-و-القواعد-والقرارات-القوانين> (дата обращения: 15.11.2024)

197. العدد) التركيبية للصيدلية والصحية الفنية الشروط بشأن م 2023 لسنة (228) رقم وزاري قرار (م) 2023 أكتوبر 13 - هـ 1445 الأول ربيع 28 - والخمسون الثالثة السنة - وستون واحد سبعمائة [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dha.gov.ae/uploads/102023/Ministerial%20Decision%20no2023107514.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).

198. إصدار شهادة الالتزام بمعايير الممارسة الجيدة لمؤسسة صيدلانية. [Электронный ресурс]. URL: <https://mohap.gov.ae/ar/services/issue-a-certificate-of-compliance-with-the-good-practice-standards-of-a-pharmaceutical-establishment> (дата обращения: 30.10.2024)

199. أو الطبية المنتجات وتوزيع وتخزين نقل عمليات تنظيم بشأن 2022 لسنة 22 رقم وزاري قرار [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dha.gov.ae/uploads/082022/Ministerial%20Decision%20no2022856380.pdf> (дата обращения: 30.10.2024).

200. LEI № 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973 [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/15991.htm?hidemenu=true](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/15991.htm?hidemenu=true) (дата обращения: 01.09.2024).

201. RESOLUÇÃO-RDC № 67 de 08/10/2007 [Электронный ресурс]. – URL: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/28030> (дата обращения: 01.09.2024).
202. RESOLUÇÃO-RDC № 63, DE 18 DE DEZEMBRO DE 2009 [Электронный ресурс]. – URL: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0063\\_18\\_12\\_2009.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0063_18_12_2009.html) (дата обращения: 01.09.2024).

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение А. Акты об использовании, апробации, внедрении результатов  
исследования**

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ДУМА  
ФЕДЕРАЛЬНОГО СОБРАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ВОСЬМОГО СОЗЫВА

**КОМИТЕТ ПО ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ**

ул. Охотный ряд, д. 1, Москва, 103265 Тел. 8(495)692-28-43 Факс 8(495)692-50-16 E-mail: chealth@duma.gov.ru

10 января 202 5 г.

№ 3.4-30/841

Ректору, д. фарм. н., профессору  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

**И.А. НАРКЕВИЧУ**

Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский  
остров Санкт-Петербург, 197022  
Телефон (812) 499-39-00.  
Факс: (812) 499-39-03.  
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

**Уважаемый Игорь Анатольевич!**

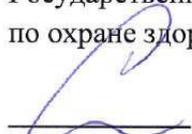
Настоящим направляю Вам акты о внедрении результатов научно-исследовательской работы «Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации» Мамедова Деви Девивича, соискателя степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.3 Организация фармацевтического дела, научного сотрудника лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

Приложение: на «4» л. в 2 экз.

Председатель Комитета

**С.Д. Леонов**

УТВЕРЖДАЮ  
Председатель Комитета  
Государственной Думы  
по охране здоровья

  
С.Д. Леонов  
« » \_\_\_\_\_ 2025 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, **Д. Д. Мамедов** [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, **Д. Д. Мамедов**, Д. С. Юрочкин [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, **Д. Д. Мамедов**, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. –

2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // **ФАРМАКОЭКОНОМИКА**. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // **ФАРМАКОЭКОНОМИКА**. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– **Мамедов, Д. Д.** Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // **Фармация и фармакология**. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // **Фармация и фармакология**. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– **Мамедов, Д. Д.** Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // **Вестник Росздравнадзора**. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] //

Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девивич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано Рабочей группой при Комитете Государственной Думы по подготовке к реализации норм Федерального закона от 5 декабря 2022 г. № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» в части изготовления лекарственных препаратов (положение утверждено решением

Комитета Государственной Думы по охране здоровья от 5 апреля 2023 г. № 60/6.1).

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

- разработке плана работ (дорожной карты) Рабочей группы;
- при формировании законопроектов, разработанных членами Рабочей группы, в частности поправки вносимые в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»;
- при формировании предложений, разработанных членами Рабочей группы, по корректировке проекта приказа Минздрава России «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (в последствии принятый приказ Минздрава России от 22 мая 2023 г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»);
- подготовке к заседаниям Рабочей группы на постоянной основе.

**Ответственный за внедрение:**

Депутат Государственной Думы  
Федерального Собрания Российской  
Федерации VII и VIII созыва,  
действительный государственный советник  
Российской Федерации 3-го класса, доктор  
медицинских наук, заслуженный врач  
Республики Татарстан



А.З. Фаррахов



Законодательное Собрание  
Санкт-Петербурга  
**ПОСТОЯННАЯ КОМИССИЯ  
ПО СОЦИАЛЬНОЙ ПОЛИТИКЕ  
И ЗДРАВООХРАНЕНИЮ**

Исаакиевская пл., 6, Санкт-Петербург, 190107  
Тел. (812) 318-68-58  
E-mail: soczdrav@assembly.spb.ru  
http://www.assembly.spb.ru

Законодательное Собрание СПб



МКБ-45399/25 от 16.12.2025

Ректору Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Санкт-  
Петербургский государственный  
химико-фармацевтический  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, доктору  
фармацевтических наук, профессору

**Наркевичу И.А.**

197136, Санкт-Петербург,  
ул. Профессора Попова, д.14, лит. А

**Уважаемый Игорь Анатольевич!**

Настоящим направляю Вам акты о внедрении результатов научно-исследовательской работы «Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации» Мамедова Деви Девивича, соискателя степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.3 Организация фармацевтического дела, научного сотрудника лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета.

Приложение: на 4 л. в 2 экз.

**Председатель  
Постоянной комиссии**

**А.Н. Ржаненков**

*Субошенич*

1

УТВЕРЖДАЮ

Депутат, Председатель постоянной  
комиссии по социальной политике и  
здравоохранению Законодательного  
Собрания Санкт-Петербурга  
VII созыва



А.Н. Ржаненков

« » \_\_\_\_\_ 2025 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

1. **Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на

немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– **Мамедов, Д. Д.** Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– **Мамедов, Д. Д.** Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девивич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано в работе постоянной комиссии по социальной политике и здравоохранению Законодательного собрания Санкт-Петербурга.

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

– подготовке законопроекта Санкт-Петербурга «О внесении изменения в Закон Санкт-Петербурга «О Стратегии социально-экономического развития Санкт-Петербурга на период до 2035 года»;

– подготовке законодательной инициативы о внесении поправок в ст. 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

**Ответственный за внедрение:**  
главный консультант председателя  
постоянной комиссии по социальной  
политике и здравоохранению  
Законодательного Собрания  
Санкт-Петербурга Ржаненкова А.Н.



**Н.Д. Брук**

УТВЕРЖДАЮ  
 Председатель Комитета  
 по здравоохранению  
 Ленинградской области



А.В. Жарков

«2» декабря 2025 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения

законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– Мамедов, Д. Д. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– Мамедов, Д. Д. Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано в работе Комитета по здравоохранению Ленинградской области.

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

– в рамках возможной оптимизации процессов в сфере лицензирования фармацевтической деятельности аптечных организаций с правом изготовления лекарственных препаратов, действующих на территории Ленинградской области;

– других вопросах, относительно полномочий Комитета по здравоохранению Ленинградской области в части осуществления деятельности по изготовлению лекарственных препаратов.

**Ответственный за внедрение:**

Заместитель начальника департамента -  
начальник отдела организации  
обеспечения лекарственными средствами  
и изделиями медицинского назначения  
Комитета по здравоохранению  
Ленинградской области



С.А. Сорокина

УТВЕРЖДАЮ  
Исполнительный директор  
АССОЦИАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ  
АПТЕЧНЫХ СЕТЕЙ



## РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, **Д. Д. Мамедов** [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, **Д. Д. Мамедов**, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения

законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, **Д. Д. Мамедов**, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– **Мамедов, Д. Д.** Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, **Д. Д. Мамедов**, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– **Мамедов, Д. Д.** Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано в работе Ассоциации государственных аптечных сетей.

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

– определении актуальных направлений развития аптечной инфраструктуры и установления своевременных научно-исследовательских задач по разработке технологий изготовления ЛП, методик контроля качества, включая экспресс-методы анализа, проведению испытаний стабильности и увеличению сроков годности на прописи (составы) изготавливаемых лекарственных препаратов;

– формировании регуляторной позиции Ассоциации государственных аптечных сетей в части деятельности по изготовлению и отпуску лекарственных препаратов для целей ее предоставления федеральным и региональным органам государственной власти.

**Ответственный за внедрение:**

Координатор аппарата АГАС



Е.П. Максимова

УТВЕРЖДАЮ  
Генеральный директор  
Государственного предприятия  
Нижегородской области  
«Нижегородская областная  
фармация»



П.В. Ястребов

15 декабря 2025 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**1. Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на

немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– Мамедов, Д. Д. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– Мамедов, Д. Д. Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / **Д. Д. Мамедов** // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано в работе Государственного предприятия Нижегородской области «Нижегородская областная фармация».

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

– в ходе реализации Указания Президента Российской Федерации от 30 августа 2023 г. № Пр-1711 по итогам форума «Сильные идеи для нового времени», пункта 14 поручения Заместителя Председателя Правительства Российской Федерации Д.Н. Чернышенко от 27 сентября 2023 г. № 10345-П44-ДЧ по вопросу инициативы «Обеспечение национальной лекарственной безопасности за счет создания современной и высокотехнологичной аптечной производственной инфраструктуры», в рамках создания высокотехнологичной аптечной организации на базе Государственного предприятия Нижегородской области «Нижегородская областная фармация»;

– определении актуальных направлений развития аптечной инфраструктуры и установления актуальных научно-исследовательских задач по разработке технологий изготовления ЛП, методик контроля качества, включая экспресс-методы анализа, проведению испытаний стабильности и увеличению сроков годности на прописи (составы) изготавливаемых лекарственных препаратов.

**Ответственный за внедрение:**

Советник генерального директора,  
доктор медицинских наук



А.В.Смирнов

УТВЕРЖДАЮ  
Директор  
Общества с ограниченной  
ответственностью «Аптека №147»

  
Д.А. Журавлева  
«06» января 2025 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

1. **Наименование предложения для внедрения:** Методические рекомендации по внедрению надлежащей практики изготовления и отпуска лекарственных препаратов в Российской Федерации, представленные в следующих публикациях:

– Наркевич, И. А. Основы формирования единой гармонизированной системы нормативного правового регулирования в области обращения лекарственных препаратов, изготавливаемых аптечными организациями / И. А. Наркевич, В. С. Фисенко, З. М. Голант, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Медиапапир», 2023. – 292 с. – ISBN 978-5-00110-344-8.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 1. Основные положения законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 91–109. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-1-91-109.

– Эрдни-Гаряев, С. Э. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями на немецком фармацевтическом рынке. Часть 2. Основные положения

законодательства (обзор) / С. Э. Эрдни-Гаряев, Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин [и др.] // Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – DOI: 10.30895/1991-2919-2024-590.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт североамериканского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, А. А. Лешкевич [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 80–86. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.155.

– Мамедов, Д. Д. Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями: опыт латвийского фармацевтического рынка / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, Д. Д. Зеликова [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17 (1), № 1. – С. 106–117. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.189.

– Мамедов, Д. Д. Прошлое, текущее и будущее нормативного правового регулирования аптечного изготовления лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, З. М. Голант [и др.] // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 176–192. – DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-176-192.

– Юрочкин, Д. С. Обзор практик нормативного правового регулирования стран БРИКС в сфере изготовления лекарственных препаратов / Д. С. Юрочкин, Д. Д. Мамедов, С. Э. Эрдни-Гаряев [и др.] // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 172–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-172-194.

– Мамедов, Д. Д. Государственные (региональные) фармации – обязательный элемент эффективной системы лекарственного обеспечения населения Российской Федерации / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин // Вестник Росздравнадзора. – 2024. – № 6. – С. 18–31.

– **Мамедов, Д. Д.** Нормативное правовое регулирование изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями в Великобритании / Д. Д. Мамедов, Д. С. Юрочкин, С. Н. Егорова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 320–337–194. – DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-320-337.

– **Мамедов, Д. Д.** Концепция надлежащей практики изготовления лекарственных препаратов в Германии / Д. Д. Мамедов // Современный мир, природа и человек: сборник материалов XXII-ой Международной научно-практической конференции, Кемерово, 10 октября 2023 года. – Кемерово: КемГМУ, 2023. – С. 294-302.

– **Мамедов, Д. Д.** Госпитальные исключения в изготовлении лекарственных препаратов / Д. Д. Мамедов // Павловские чтения 2023: Материалы IX Международной научно-практической конференции, посвященной 130-летию со дня рождения профессора Н.К. Верещагина, Курск, 13 октября 2023 года. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64-69.

– **Мамедов, Д. Д.** Актуальное состояние нормативного правового регулирования изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов в Российской Федерации / Д. Д. Мамедов // ГЛОБАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ: ИНТЕГРАЦИЯ И ИННОВАЦИИ: сборник статей X Международной научно-практической конференции. – Саратов: НОП «Цифровая наука». – 2025. – С. 193-201.

**2. Автор разработки:** Мамедов Деви Девич, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России).

**3. Где и куда внедрено:** использовано в работе Общества с ограниченной ответственностью «Аптека №147».

**4. Результаты внедрения:** Применение предлагаемых методических рекомендаций и результатов исследований реализовано и апробировано при:

– при разработке системы обеспечения качества и стандартных операционных процедур ООО «Аптека № 147» в части процессов изготовления и контроля качества экстермпоральных лекарственных препаратов.

**Ответственный за внедрение:**

Провизор-аналитик

Общества с ограниченной

ответственностью «Аптека №147»



Матина Н.С.