

УДК 615.014.24

ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ

Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664079, Россия, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100
E-mail: katterina24@list.ru*

Оказание фармацевтической помощи, ориентированной на пациента, осуществляется через фармацевтические организации и сопровождается такими необходимыми функциями, как консультирование, предоставление информации по лекарственным препаратам (ЛП), мониторинг лекарственной терапии, а также включает обеспечение качественными, эффективными и безопасными ЛП. При этом роль аптек сводится к обеспечению населения готовыми ЛП промышленного производства. Особенно остро стоит вопрос совершенствования технологии инфузионных растворов, назначаемых в стационарных условиях, в том числе комбинированных ЛП индивидуального изготовления. **Целью исследования** явилось изучение и анализ вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения в производственных аптеках медицинских организаций. **Материалы и методы.** Методологической основой исследования стал системный подход, позволяющий выделить ключевые элементы двух различных вариантов экстемпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения. В исследовании использованы методы логического, функционального анализа. **Результаты и обсуждение.** Анализ научных источников по вопросам изготовления комбинированных инфузионных растворов для нужд стационарных пациентов показал, что изготовление осуществляется по традиционной для Российской Федерации (РФ) схеме – в условиях процедурного кабинета отделения. В аптеках медицинских организаций допустимы два варианта мелкосерийного экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов: с использованием фармацевтических субстанций и с использованием стерильных ЛП промышленного производства. Наличие целого ряда критических точек первого варианта показывает нерациональность и ограничения использования подобной схемы для изготовления комбинированных инфузионных растворов в условиях аптеки медицинской организации. Второй вариант экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов отличается простотой технологической схемы, отсутствием сложных расчетов, ряда подготовительных операций, стадий фильтрации и стерилизации, упрощенным вариантом контроля качества, отсутствием сложного оборудования. **Заключение.** Изготовление комбинированных инфузионных растворов из ЛП промышленного производства позволяет оперативно и в больших количествах изготавливать различные комбинации ЛП для инфузионного введения, не противоречит действующему законодательству, что дает возможность рассматривать его в качестве основного варианта изготовления комбинированных инфузионных растворов в аптеках медицинских организаций.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные препараты для инфузионного введения, экстемпоральное изготовление, медицинские организации

Для цитирования:

Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич
ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОГО ВВЕДЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ. *Фармация и фармакология.* 2017;5(4):306-317.
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317

© Г.Н. Ковальская, Е.Н. Михалевич, 2017.

For citation:

Kovalskaya G.N., Mikhalevich E.N.
EXTEMPORANEOUS MANUFACTURING
OF INTRAVENOUS ADMIXTURES IN HOSPITAL
PHARMACIES OF RUSSIAN FEDERATION.
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(4):306-317. (In Russ.)
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-4-306-317

EXTEMPORANEOUS MANUFACTURING OF INTRAVENOUS ADMIXTURES IN HOSPITAL PHARMACIES OF RUSSIAN FEDERATION

G.N. Kovalskaya, E.N. Mikhalevich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education,
100, Yubileiny, Irkutsk city, Russia, 664079
E-mail: katterina24@list.ru

The provision of patient-centered pharmaceutical care is carried out through pharmaceutical organizations and is accompanied by such necessary functions as counseling, provision of information on drugs, monitoring of drug therapy. It also includes ensuring quality, effective and safe drugs. In this case, the role of pharmacies is reduced to providing the population with ready-made products of industrial production. The problem of improving the technology of infusion solutions assigned in stationary conditions, including combined drugs of individual manufacture is especially acute. The **aim** of this work was to study and analyze the options for the extemporaneous manufacture of combined drugs for infusion introduction in hospital pharmacies. **Materials and methods.** The methodological basis of the study was a systemic approach, which makes it possible to identify the key elements of two different options for the extemporaneous manufacture of combined drugs for infusion administration. The research uses methods of logical and functional analyses. **Results and discussion.** The analysis of scientific sources on the issues of manufacturing of combined infusion solutions for the needs of stationary patients showed that manufacturing is carried out according to the traditional scheme for the Russian Federation, i.e. in the conditions of the procedural room of the department. In pharmacies of medical organizations, two variants of small-scale extemporal manufacture of combined infusion solutions are permissible - using pharmaceutical substances and using sterile drugs of industrial production. The presence of a number of critical points of the first variant shows the irrationality and limitations of the use of such a scheme for the manufacture of combined infusion solutions in the pharmacy of a medical organization. The second version of the extemporal manufacture of combined infusion solutions is characterized by the simplicity of the technological scheme, the absence of complex calculations, a number of preparatory operations, filtration and sterilization steps, a simplified version of quality control, and the lack of complex equipment. This allows the rapid and large-scale production of various combinations of drugs for infusion.

Conclusion. Manufacturing intravenous admixtures from commercial medicines allows the rapid and large production of various combinations of drugs for infusion introduction, does not contradict the current legislation, which makes it possible to consider it as the main variant of manufacturing of combined infusion solutions in hospital pharmacies.

Keywords: combined medications for infusion, extemporaneous manufacturing, medical organizations

Введение. Медицинская помощь, оказываемая пациентам в стационарных условиях, характеризуется широким использованием лекарственных препаратов (ЛП) для инфузионного введения как в качестве монотерапии, так и в формате комбинированной фармакотерапии [1]. В случае одновременного назначения двух и более ЛП в одной инфузии возникает вопрос качества данной комбинации [2, 3]. Это связано с традиционным изготовлением комбинированных прописей медицинскими сестрами непосредственно в условиях отделения, что по ряду причин (отсутствие надлежащих условий, анализа назначения на совместимость компонентов, отсутствие контроля качества и должных условий хранения готовых растворов) не позволяет обеспечить качество, эффективность и безопасность фармакотерапии [4, 5].

На сегодняшний день в медицинских организациях (МО), оказывающих помощь в стационарных условиях, традиционным считается изготовление комбинированных инфузионных растворов средним медицинским персоналом в условиях процедурного кабинета. С точки зрения фармацевтической технологии, каждый этап подобной схемы является некор-

ректным ввиду наличия целого ряда критических параметров (рис. 1).

Основной проблемой этого этапа является отсутствие нормативных документов, регламентирующих изготовление комбинированных инфузионных растворов. Отечественные руководства по сестринским манипуляциям включают непосредственно технику введения комбинированного инфузионного раствора, однако, процесс его изготовления не прописывается.

По сути, изготовление комбинированных инфузионных растворов – это смешивание различных лекарственных форм в одном флаконе или контейнере. Ранее подобные действия попадали под определение ст.17 Федерального закона от 22 июня 1998 г. «О лекарственных средствах», которое гласило: «Изготовление ЛП в аптечном учреждении включает все виды приготовления, смешения, переливания лекарственных форм, в т.ч. разливание по емкостям, и относится к фармацевтической деятельности». Действующий в настоящее время Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и другие нормативно-правовые акты, к сожалению (далее Федеральный закон № 61-ФЗ), не дают четкого



Рисунок 1 – Критические параметры процесса изготовления комбинированных инфузионных растворов в отделениях МО

определения понятия «изготовление ЛП». Тем не менее, термин «изготовление ЛП» относится к фармацевтической деятельности и упоминается только в тех разделах ФЗ-61, которые непосредственно ее регламентируют [6].

В то же время, за рубежом, в частности, во многих странах Европы, в США, в Австралии, проблема изготовления качественных комбинированных инфузионных растворов решается путем передачи полномочий по экстермпоральному изготовлению непосредственно в аптеки медицинских организаций [7]. В РФ фармацевтические специалисты, работающие в медицинских организациях (МО), оказывающие помощь пациентам в стационарных условиях, также могут внести значительный вклад в ведение рациональной фармакотерапии совместно с медицинскими специалистами.

На сегодняшний день стационарным пациентам медицинских организаций РФ назначается достаточно широкий ассортимент комбинированных инфузионных растворов, которые могут включать два компонента – ЛП (в виде порошка, лиофилизата, концентрата) и растворитель, а также несколько компонентов – ЛП и растворителей. Последний вариант является наиболее проблемным, т.к. предполагает не просто растворение, а смешение разных ЛП.

Особенно остро стоит вопрос сохранения стерильности и апиrogenности комбинированных инфузионных растворов, изготовленных в условиях отделения. По данным зарубежных источников, общий уровень микробной контаминации комбинированных инфузионных растворов, приготовленных в асепти-

ческих условиях в ламинарном потоке стерильного воздуха, в ассистентской и в отделении составляет 0%, 6% и 16% соответственно [8].

Целью исследования явилось изучение и анализ вариантов экстермпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения в производственных аптеках МО.

Материалы и методы. Методологической основой исследования стал системный подход, позволяющий выделить ключевые элементы двух различных вариантов экстермпорального изготовления комбинированных ЛП для инфузионного введения. В исследовании использованы методы логического, функционального анализа.

Результаты и обсуждение. В соответствии с действующей НД (Федеральный закон № 61-ФЗ, общие и частные фармакопейные статьи ГФ XIII, Приказ № 751н, Приказ № 309, Приказ № 706н), по врачебным назначениям в аптеках медицинских организаций допустимы два варианта мелкосерийного экстермпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов [9, 10, 11]:

- 1-й вариант – изготовление с использованием классической многостадийной технологической схемы из фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и воды для инъекций;
- 2-й вариант – изготовление с использованием минимального количества стадий технологического процесса из стерильных ЛП промышленного производства.

Для выбора рационального варианта необходимо провести их сравнительный анализ с оценкой основных достоинств и недостатков (табл.1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ возможных вариантов изготовления комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения

Оцениваемый параметр	Первый вариант	Второй вариант
Фармацевтическая экспертиза прописи на совместимость	Проводится обязательно (в соответствии с Приказами № 1175 и № 751)	Проводится обязательно (в соответствии с Приказами № 1175 и № 751)
Требования к помещениям и персоналу (условия изготовления)	Идентичные (асептические условия в соответствии с Приказами № 309 и № 751н)	Идентичные (асептические условия в соответствии с Приказами № 309 и № 751н)
Исходные компоненты	Фармацевтические субстанции. Вспомогательные вещества. Вода для инъекций.	Стерильные лекарственные препараты в виде раствора или концентрата во флаконах и ампулах. Стерильные лекарственные препараты в виде лиофилизата или порошка во флаконах. Вода для инъекций.
Требования к изготовлению	Идентичные (в соответствии с Приказом № 751н)	Идентичные (в соответствии с Приказом № 751н)
Технологическая схема	Все стадии технологического процесса изготовления инфузионных растворов (в соответствии с Приказом № 751н)	Минимальное количество стадий технологического процесса
Оборудование	В соответствии с требованиями нормативных документов на всех стадиях технологического процесса	Установка с ламинарным потоком стерильного воздуха
Контроль качества	По всем показателям (в соответствии с Приказом № 751н)	Минимальное количество показателей
Маркировка	Идентичны (в соответствии с приказом № 751н)	Идентичны (в соответствии с приказом № 751н)
Условия хранения	Идентичны (в соответствии с ГФ XIII, Приказами № 706н и № 751н)	Идентичны (в соответствии с ГФ XIII, Приказами № 706н и № 751н)

В результате проведенного анализа двух вариантов изготовления комбинированных инфузионных растворов в аптеках медицинских организаций установлено следующее:

1. В действующих НД независимо от варианта полностью совпадают требования к предварительной экспертизе прописей на совместимость, к помещениям, персоналу, изготовлению, маркировке инфузионных смесей ЛП и условиям их последующего хранения.

Перед изготовлением смесей специалисты аптек в соответствии с Приказами № 1175 и № 751н п. 94 проводят фармацевтическую экспертизу многокомпонентных инфузионных прописей на предмет совместимости прописанных ЛС, запрещается изготовление комбинированных ЛП при отсутствии данных о фармакологической и фармацевтической совместимости. Основным информационным источником о совместимости компонентов инфузионных прописей является инструкция по медицинскому применению ЛП для медицинского применения, размещенная на сайте государственного реестра www.grls.rosminzdrav.ru, раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

В соответствии с п. 7 Приказа № 751н изготовление лекарственных препаратов осуществляется в условиях, отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям. Санитарные требования к

помещениям и оборудованию асептического блока обозначены в разделе 4 Приказа № 309 и содержат основополагающую информацию по организации работы асептического блока (пп. 4.1–4.8).

Особого внимания заслуживает п. 4.7, в котором рекомендуется с помощью специального оборудования создание горизонтальных или вертикальных ламинарных потоков чистого воздуха во всем помещении или в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций (чистые камеры).

Изготовление многокомпонентных инфузионных прописей ЛП осуществляется на основании Приказа № 751н раздел VI. Особенности изготовления лекарственных форм в асептических условиях. Эти требования будут едиными для изготовления по первому и второму варианту. К изготовлению ЛФ в асептических условиях предъявляются требования, направленные на сведение к минимуму риска загрязнения их микроорганизмами и механическими частицами.

В соответствии с п. 94 также запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких инфузионных растворов, содержащих лекарственные средства с различными наименованиями или лекарственные средства одного наименования в разных концентрациях.

Маркировка приготовленных комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введе-

ния должна соответствовать требованиям, установленным в приложении № 1 Приказа № 751н. Проводится оформление соответствующей этикеткой на лекарственные препараты для парентерального введения с надписью «Для инфузий». Этикетка имеет на белом фоне синий сигнальный цвет в виде поля. На этикетке должны быть предупредительные надписи «Стерильно» и «Хранить в недоступном для детей месте».

Общие требования к помещениям для хранения ЛС и организация их хранения обозначены в ГФ XIII ОФС. 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств», Федеральном законе № 61-ФЗ ст. 58 «Хранение лекарственных средств» пп. 1–3, Приказе № 706н и приложении 15 «Требования к режимам стерилизации лекарственных препаратов» таблице 1 «Растворы для инъекций и инфузий» Приказа № 751н. Перечисленная НД устанавливает общие и частные требования к хранению фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, ЛП и распространяется на все организации, в которых имеет место хранение ЛС.

2. Первый и второй вариант изготовления имеют существенные различия в требованиях к исходным компонентам, технологической схеме изготовления, используемому оборудованию, контролю качества и продолжительности хранения комбинированных инфузионных ЛП экстенпорального изготовления.

Первый вариант. В соответствии со статьей 56 «Изготовление и отпуск лекарственных препаратов» Федерального закона № 61-ФЗ и п. 3 Приказа № 751н в качестве исходных компонентов для изготовления инфузионных смесей должны использоваться фармацевтические субстанции, включенные соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения в установленном порядке, а также в соответствии с общей фармакопейной статьей ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения», разрешенные для использования в составе инфузионных растворов вспомогательные вещества (например, стабилизаторы) и вода для инъекций. Инфузионные лекарственные формы (ЛФ) должны быть изотоничны по отношению к крови человека и не должны содержать antimicrobial консервантов. Все исходные компоненты должны быть надлежащего уровня качества и соответствовать требованиям ГФ XIII издания.

Принципиально отличается технологическая схема изготовления комбинированных инфузионных ЛП. Изготовление по первому варианту включает все стадии технологического процесса с постадийным контролем приготовленных растворов на основании требований пп. 93–100 Приказа № 751н:

I. *Подготовительная стадия* включает подготовку воды, помещения, персонала, оборудования, посуды, укупорочных средств, вспомогательных материалов. В соответствии с Приказами № 309 и № 751н к основному оборудованию, которое используется на первой стадии технологического процесса относятся

аквадистилляторы для получения апиrogenной воды, бактерицидные лампы, машины для мойки посуды и укупорочных средств, сушильные шкафы, стерилизаторы для воздушной стерилизации и стерилизации текучим паром под давлением.

II. *Изготовление раствора* массо-объемным методом включает проведение необходимых расчетов; операции подготовки фармацевтических субстанций (отвешивание), вспомогательных веществ (отвешивание), растворителя (отмеривание воды для инъекций); растворение фармацевтических субстанций, изотонирующих и стабилизирующих веществ при необходимости; контроль качества приготовленного раствора.

На второй стадии технологического процесса в качестве оборудования используются весы, мешалки.

III. *Фильтрация и фасовка*, включая розлив растворов во флаконы с последующей укупоркой, маркировкой и проведением контроля качества раствора. Инфузионные растворы фильтруются с использованием разрешенных к применению фильтровальных материалов и установок. Фильтрация раствора сочетается с одновременным розливом его в подготовленные стерильные флаконы, которые укупориваются стерильными пробками. Интервал времени от начала изготовления инъекционного и инфузионного раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов.

Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов до стерилизации проводится по внешнему виду, отсутствию механических включений, значению pH, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, содержанию изотонирующих и стабилизирующих веществ.

В качестве оборудования на третьей стадии технологического процесса используются установки для фильтрации, дозаторы для жидких лекарственных форм, установки для розлива растворов во флаконы.

IV. *Стерилизация.* Инфузионные растворы стерилизуются в соответствии с требованиями к режимам стерилизации, указанными в таблице № 1 приложения № 15 Приказа № 751н. Не допускается стерилизация растворов объемом более 1 литра и повторная стерилизация инъекционных и инфузионных растворов. Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки. Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Режимы стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных инъекционных и инфузионных растворов, а также вспомогательных материалов и посуды регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации исходных лекарственных средств, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов.

На четвертой стадии технологического процесса

используются стерилизаторы для стерилизации текущим паром под давлением (автоклавы).

V. Контроль качества. Контроль качества стерильных растворов осуществляются в соответствии с Приказом № 751н, требованиями Государственной фармакопеи XIII издания или иного документа в области контроля качества. Оценка качества инъекционных и инфузионных растворов после стерилизации проводится по внешнему виду, отсутствию механических включений, проверке номинального объема при розливе во флаконы, значению pH, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, отклонению от номинального объема, фиксированности укупорки, стерильности, пирогенности или содержанию бактериальных эндотоксинов. При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

Продолжительность хранения, приготовленных комбинированных лекарственных препаратов для инфузионного введения, устанавливается в соответствии с требованиями, указанными в таблице № 1 приложения № 15 Приказа № 751н. Сроки годности лекарственных препаратов, не вошедших в таблицу №1, составляют для инфузий не более 2 суток.

Таким образом, первый вариант экстенпорально-го изготовления комбинированных инфузионных ЛП характеризуется сложной технологической схемой, большим количеством стадий и операций, необходимостью специального оборудования для изготовления, фильтрации, стерилизации растворов, высокой трудоемкостью, продолжительностью технологического цикла до нескольких часов, детальным контролем качества, а также, отсутствием официальных данных о стабильности нескольких ЛП при их совместной термической стерилизации паром под давлением при температуре 120°C и возможности изготовления таких инфузионных смесей. Наличие целого ряда критических точек показывает нерациональность и ограничения использования подобной схемы для изготовления комбинированных инфузионных растворов в условиях аптеки МО.

Второй вариант. Необходимо отметить, что второй вариант изготовления не противоречит требованиям ФЗ-61 в части запрета изготовления в аптеке ЛП, зарегистрированных в РФ, поскольку предполагает использование в качестве исходных компонентов для изготовления стерильные ЛП различных форм выпуска – растворы или концентраты во флаконах и ампулах, лиофилизаты или порошки во флаконах, вода для инъекций (выпускаемые фармацевтической промышленностью, и, следовательно, зарегистрированные в государственном реестре ЛС). В случае недопоставки ЛП промышленного производства возможно использование в качестве исходных компонентов ЛП, изготовленных в аптеке по Приказу №751н.

Исходные компоненты для изготовления комбинированных инфузионных растворов по второму варианту отвечают требованиям документов, регламентирующих изготовление стерильных ЛФ, по по-

казателям стерильности, апиrogenности, изотоничности, изовязкости, также имеют достаточный срок хранения. Как следствие, они не требуют специальной подготовки (расчетов содержания фармацевтических субстанций, растворителей, стабилизаторов, а также их отмеривания и отвешивания). ЛП промышленного производства всегда в достаточном ассортименте присутствуют в аптеке МО, либо могут быть оперативно доставлены.

Принципиальным отличием второго варианта изготовления комбинированных инфузионных растворов является минимальное количество стадий и операций технологического процесса.

Подготовительная стадия включает подготовку помещения, персонала, оборудования, вспомогательных материалов.

II. Изготовление раствора осуществляется путем смешивания одного или нескольких ЛП с растворителем. Стерильность исходных компонентов исключает необходимость использования проведения стерилизации. Поскольку повторная стерилизация инфузионных растворов запрещена (п. 95 Приказа Минздрава РФ от 26.11.2015 г. № 751н), технология и условия изготовления должны обеспечивать стерильность готового продукта. П. 47 Приказа №309 рекомендует изготовление стерильных ЛФ, не подвергающихся финишной стерилизации, в асептических условиях в ламинарном токе стерильного воздуха. Для изготовления не требуется емкости, т.к. процессы растворения происходят в заводской упаковке (во флаконе или контейнере).

III. Контроль качества. Изготовленные по второму варианту комбинированные инфузионные растворы подвергаются контролю качества согласно требованиям ГФ XIII издания, Приказа №751н по минимальному перечню показателей: по внешнему виду, отсутствию механических включений однократно после смешивания, подлинности и количественному содержанию лекарственных средств, стерильности, пирогенности или содержанию бактериальных эндотоксинов. При несоответствии одному из перечисленных требований растворы являются недоброкачественными.

Оборудование и вспомогательные материалы. Технология изготовления комбинированных инфузионных растворов, включающая набор одного или нескольких ЛП и добавление их в контейнер с растворителем определяет минимальный выбор оборудования - чистые камеры или столы с ламинарным потоком стерильного воздуха. В процесс изготовления персонал использует стерильные шприцы для забора ЛП из ампул или флаконов.

Продолжительность хранения. При изготовлении инфузионных растворов по второму варианту необходимо учитывать данные инструкций по медицинскому применению ЛП, которые могут включать требования по температурному режиму и времени хранения приготовленных растворов. Например, ЛП «Амоксицилин, порошок для приготовления раствора

для внутривенного введения», приготовленный с использованием 0,9% раствора натрия хлорида, может храниться 4 часа при температуре +25°C и 8 часов при температуре +5°C.

Заключение. Таким образом, второй вариант экстемпорального изготовления комбинированных инфузионных растворов из ЛП промышленного производства отличается простотой технологической

схемы, отсутствием сложных расчетов, ряда подготовительных операций (водоподготовка, отмеривание и отвешивание ЛС, вспомогательных веществ), стадий фильтрации и стерилизации, упрощенным вариантом контроля качества, отсутствием сложного оборудования. Это позволяет оперативно и в больших количествах изготавливать различные комбинации ЛП для инфузионного введения в аптеках МО.

Introduction. Medical care provided to patients under stationary conditions is characterized by a wide use of medicines for infusion administration both as monotherapy and in the format of combined pharmacotherapy [1]. In case of simultaneous administration of two or more medicines in one infusion, the question of the quality of this combination arises [2, 3]. This is due to the traditional manufacture of combined prescriptions by nurses directly in the conditions of hospital departments, which for a number of reasons (lack of proper conditions, anal-

ysis of the assignment for compatibility of components, lack of quality control and proper storage conditions for ready solutions) does not allow to ensure the quality, efficacy and safety of pharmacotherapy [4, 5].

Nowadays in the hospitals providing assistance in stationary conditions, it is traditional to manufacture combined infusion solutions by the nursing staff in procedural rooms. From the point of view of pharmaceutical technology, each stage of such a scheme is incorrect because of a number of critical parameters (Fig. 1).

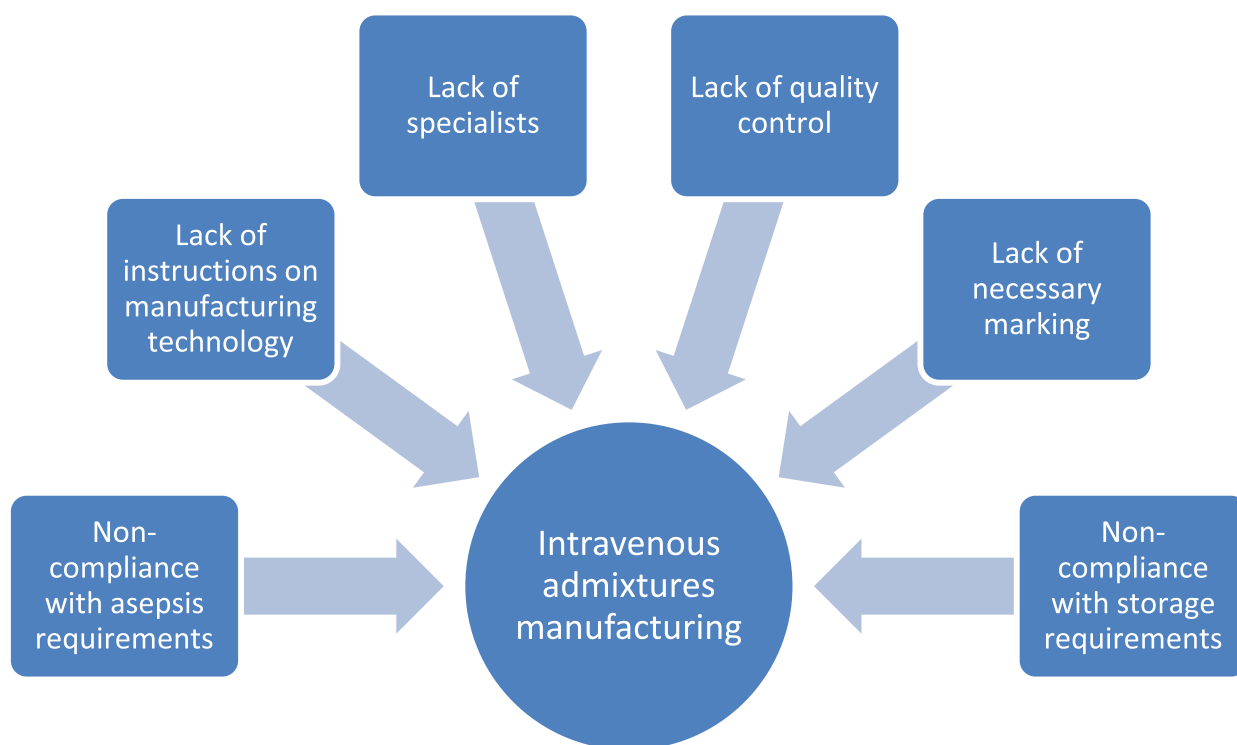


Figure 1 – Critical parameters of the manufacturing process of combined infusion solutions in the hospital departments

The main problem of this stage is the lack of regulatory documents governing the manufacture of combined infusion solutions. Domestic guidelines on nursing manipulations include directly the introduction technique of a combined infusion solution, however, the process of its preparation is not prescribed.

In fact, manufacturing combined infusion solutions is mixing different dosage forms in a single vial or container. Previously, such actions met the definition of Article 17 of the Federal Law of 22 June 1998 “On Medicines”, which read: “Manufacturing of medicines in pharmacy includes all types of preparation, mixing, transfusion of medicinal forms, incl., bottling, and refers

to pharmaceutical activities”. Current Federal Law No. 61 dated 12.04.2010 “On circulation of manufacturing” and other regulatory acts, unfortunately (hereinafter Federal Law No. 61), do not give a clear definition of the term “manufacturing of medicines”. Nevertheless, the term “manufacturing of medicines” refers to pharmaceutical activities and is mentioned only in the sections of Federal Law-61, which directly regulate it [6].

At the same time abroad, especially in many countries of Europe, in the United States, and in Australia, the problem of manufacturing quality combined infusion solutions is solved by delegation of powers for extemporaneous manufacturing directly to the pharmacies of medical or-

ganizations [7]. In the Russian Federation, pharmaceutical specialists working in medical organizations providing assistance to patients in hospitals can also make a significant contribution to the management of rational pharmacotherapy in conjunction with medical specialists.

Nowadays stationary patients of medical organizations of the Russian Federation are assigned a fairly wide range of combined infusion solutions, which can include two components – medicine (in the form of powder, lyophilizate, concentrate) and solvent, as well as several components – medicines and solvents. The last option is the most problematic as it involves not just dissolution, but mixing different drugs.

The problem of preserving sterility and apyrogenicity of combined infusion solutions manufactured under department conditions is especially acute. According to foreign sources, the total level of microbial contamination of combined infusion solutions prepared in aseptic conditions in the laminar flow of sterile air, in the treatment room and in the hospital department is 0%, 6% and 16%, respectively [8].

The aim of this work was to study and analyze variants of the extemporaneous manufacture of combined drugs

for infusion introduction in hospital pharmacies.

Materials and methods. The methodological basis of the study was a systemic approach, which makes it possible to identify the key elements of two different options for the extemporaneous manufacture of combined medicines for infusion administration. The research uses methods of logical and functional analyses.

Results and discussion. In accordance with current Federal Law No. 61, general and private pharmacopoeial articles of Pharmacopoea, Order No. 751n, Order No. 309, Order No. 706n), two options for small-scale extemporaneous manufacture of combined infusion solutions are permissible for medical appointments in pharmacies of medical organizations [9, 10, 11]:

– 1-st option - manufacturing with the use of classical multistage technological scheme from pharmaceutical substances, auxiliary substances and water for injections;

– 2-nd option - manufacturing with the use of the minimum number of stages of the technological process from a sterile drug of industrial production.

To choose a rational option, it is necessary to conduct their comparative analyses with an assessment of the main advantages and disadvantages (Table 1).

Table 1 – Comparative analysis of possible variants of manufacturing combined medicines for infusion administration

Estimated parameter	First variant	Second variant
Pharmaceutical examination of the compatibility list	Both are mandatory in accordance with Orders No.1175 and No.751	
Requirements to premises and personnel (manufacturing conditions)	Identical	
Requirements for manufacturing	Source components Pharmaceutical substances: excipients, water for injections	Sterile drugs in the form of a solution or concentrate in vials and ampoules Sterile drugs in the form of lyophilizate or powder in vials Water for injections
Requirements for manufacturing	Identical	
Technology system	All stages of the technological process of manufacturing infusion solutions (in accordance with Order No. 751n)	Minimum of stages of the technological process
Equipment	In accordance with the requirements of regulatory documents at all stages of the technological process	Laminar airflow
Quality control	For all indicators	Minimum of indicators
Marking	Identical	
Storage conditions	Identical	

As a result of the analysis of two variants of manufacturing of combined infusion solutions in pharmacies of medical organizations, the following was established:

1. The requirements for preliminary examination of compatibility letters, premises, personnel, manufacturing, labeling of infusion mixtures of drugs and the conditions for their subsequent storage completely coincide.

Before the manufacture of mixtures, pharmacists

in accordance with Orders No. 1175 and No. 751n of Item 94 perform a pharmaceutical examination of multicomponent infusion registrations for compatibility of prescribed medicines. It is forbidden to produce combined drugs in the absence of data on pharmacological and pharmaceutical compatibility. The main information source on the compatibility of the components of infusion registrations is the instruction for the medical use of drugs for medical use, posted on the website of the state

registry www.grls.rosminzdrav.ru, section "Interaction with other medicinal products".

In accordance with Paragraph 7 of Order No. 751n, the manufacture of medicinal products is carried out under conditions that meet sanitary and epidemiological requirements. Sanitary requirements for the premises and equipment of the aseptic unit are indicated in Section 4 of Order No. 309 and contain basic information on the organization of the operation of the aseptic unit (Paragraphs 4.1 to 4.8).

Particular attention should be paid to Item 4.7 where it is recommended, with the help of special equipment, to create horizontal or vertical laminar flows of clear air in the whole room or in individual local areas to protect the most critical areas or operations (clean chambers).

The production of multicomponent infusion regimens is carried out on the basis of Order No. 751n, Section VI "Characteristics of manufacturing dosage forms under aseptic conditions". These requirements will be the same for the first and second versions. Drug manufacturing under aseptic conditions require minimizing the risk of contamination by microorganisms and mechanical particles.

In accordance with Order No. 94, simultaneous production of several infusion solutions containing medicinal products with different names or medicinal products of the same name in

Marking the prepared combined medicinal preparations for infusion introduction should meet the requirements established in Appendix No. 1 of Order No. 751n. The appropriate labeling for medicinal preparations for parenteral administration with the inscription "For infusions" is carried out. The label has a blue signal color in the form of a field on a white background. On the label there should be warning labels "Sterile" and "Keep out of reach of children".

General requirements for storage facilities and the organization of their storage are indicated in Pharmacopoea, Federal Law No. 61-FZ, Art. 58 "Storage of medicinal products", Clauses 1-3, Order No. 706n and Annex 15 "Requirements for sterilization regimens of medicinal products", Table 1 "Solutions for injection and infusion" of Order No. 751n. The listed documents set general and particular requirements for the storage of pharmaceutical substances, excipients, drugs and apply to all organizations in which storage of medicines takes place.

2. The first and second versions of manufacturing have significant differences in the requirements for the initial components, the technological scheme of production, the equipment used, the quality control and the duration of storage of the intravenous admixtures.

First option. In accordance with Article 56 "Manufacturing and dispensing medicinal products" of Federal Law No. 61 and Clause 3 of Order No. 751n, pharmaceutical substances included in the state register of medicinal products for medical use in the prescribed manner should be used as initial components for the manufacture of infusion mixtures, as well as in accordance with the general pharmacopoeial article 1.4.1.0007.15 "Medicinal forms for parenteral use" authorized for use as a part of infusion

Ionic solutions, auxiliary substances (for example, stabilizers) and water for injection. Infusion drugs should be isotonic with respect to human blood and should not contain antimicrobial preservatives. All source components must be of an appropriate quality level and comply with the requirements of Pharmacopoea XIII.

The technological scheme of manufacturing combined infusion mixtures is fundamentally different. Manufacturing according to the first variant includes all stages of the technological process with step-by-step control of the prepared solutions on the basis of the requirements of Nos. 93-100 of Order No. 751n.

I. *Preparatory stage* includes preparation of water, premises, personnel, equipment, utensils, closures, auxiliary materials. In accordance with Orders No. 309 and No. 751n, aqua distillers for the production of pyrogen-free water, bactericidal lamps, dishwashing machines and closures, drying cabinets, sterilizers for air sterilization and sterilization with a flowable steam for pressure.

II. *The production of a solution* by a mass-volumetric method involves carrying out the necessary calculations; operations for the preparation of pharmaceutical substances (weighing); excipients (weighing); solvent (measuring water for injection); dissolution of pharmaceutical substances; isotonizing and stabilizing substances, if necessary; quality control of the prepared solution.

At the second stage of the technological process, we use scales and mixers as equipment.

III. *Filtration and packaging*, including bottling solutions in vials with subsequent capping, labeling and quality control of the solution. Infusion solutions are filtered using approved filter materials and devices. The filtration of the solution is combined with simultaneous filling prepared sterile bottles, which are sealed with sterile stoppers. The interval from the beginning of the manufacture of the injection and infusion solution to sterilization should not exceed 3 hours.

Evaluation of the quality of injection and infusion solutions before sterilization is carried out in appearance, absence of mechanical inclusions, pH value, authenticity and quantitative content of medicines, maintenance of isotonizing and stabilizing substances.

As equipment at the third stage of the technological process, filtration units, dispensers for liquid dosage forms, installations for filling solutions into bottles are used.

IV. *Sterilization.* Infusion solutions are sterilized in accordance with the requirements for sterilization regimes indicated in Table No. 1 of Appendix No. 15 of Order No. 751n. Do not sterilize solutions larger than 1 liter and re-sterilize injectable and infusion solutions. The sterilization process should ensure the efficiency of sterilization of the entire load volume. Control of parameters and efficiency of thermal methods of sterilization is carried out with the help of instrumentation, chemical and biological tests.

The sterilization regimes of the source medicines, manufactured injectable and infusion solutions, as well as auxiliary materials and dishes are recorded in the registration log of the sterilization regime of the source

medicines, manufactured medicines, auxiliary materials, utensils and other materials.

At the fourth stage of the technological process, sterilizers are used for sterilization with pressurized steam (autoclaves).

V. Quality control. Quality control of sterile solutions is carried out in accordance with Order No. 751n, the requirements of the State Pharmacopoeia, edition XIII or other document in the field of quality control. Evaluation of the quality of injection and infusion solutions after sterilization is carried out in appearance, absence of mechanical inclusions, verification of the nominal volume when bottled, pH value, authenticity and quantity of medicinal products, deviation from nominal volume, fixity of closure, sterility, pyrogenicity or bacterial endogenous content.

The duration of storage of the prepared combined medicinal preparations for infusion introduction is established in accordance with the requirements specified in Table No. 1 of Appendix No. 15 of Order No. 751n. The shelf life of drugs not included into Table 1 is not longer than 2 days for infusions.

Thus, the first version of the extemporal manufacture of combined infusion drugs is characterized by a complex technological scheme, a large number of stages and operations, the need for special equipment for manufacturing, filtration, sterilization of solutions, high labor-intensiveness, the duration of the technological cycle up to several hours, detailed quality control. It is also characterized by lack of official data on the stability of several drugs with their joint thermal sterilization by steam under pressure at the temperature and the possibility of manufacturing such infusion mixtures. The presence of a number of critical points shows the irrationality and limitations of the use of such a scheme for manufacturing combined infusion solutions under the conditions of a hospital pharmacy.

The second option. It should be notified that the second version of the production does not contradict the requirements of Federal Law regarding the prohibition of manufacturing the drugs, registered in the Russian Federation, in the pharmacy since it assumes the use of sterile drugs of various forms of release - solutions or concentrates in vials and ampoules, lyophilisates or powders in vials, water for injection (manufactured by the pharmaceutical industry, and therefore registered in the public drug register) as the initial components for manufacturing. In case of shortage of drug of industrial production it is possible to use the medicines manufactured in the pharmacy under Order No. 751n as initial components.

The initial components for the manufacture of combined infusion solutions according to the second variant meet the requirements of the documents regulating the manufacture of sterile drugs for sterility, apyrogenicity, isotonicity, isobaricity and also have a sufficient shelf life. As a consequence, they do not require special preparation (calculations of the content of pharmaceutical substances, solvents, stabilizers, as well as their metering and weighing). Commercial medicine is always in a

sufficient range of products in the pharmacy, or can be delivered promptly.

The principal difference of the second variant of manufacturing combined infusion solutions is the minimum of stages and operations of the technological process.

The preparatory stage includes preparation of the premises, personnel, equipment, auxiliary materials.

II. The solution is made by mixing one or more drugs with a solvent. The sterility of the original components eliminates the need for sterilization. Since re-sterilization of infusion solutions is prohibited (paragraph 95 of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 26.11.2015, No. 751n), the technology and manufacturing conditions must ensure the sterility of the finished product. Clause 47 of Order No. 309 recommends manufacturing of sterile medicines that are not subject to final sterilization, under aseptic conditions in the laminar flow of sterile air. For manufacturing no capacity is required. Dissolution processes occur in the original packaging (in a vial or container).

III. Quality control. The combined infusion solutions manufactured according to the second variant are subjected to quality control according to the requirements of State Pharmacopoeia, Edition XIII, Order No. 751n on the minimum list of indicators: in appearance, absence of mechanical inclusions once after mixing, authenticity and quantitative content of drugs, sterility, pyrogenicity or bacterial endotoxin content. In case of non-compliance with one of the listed requirements the solutions are inferior.

Equipment and auxiliary materials. The technology of manufacturing combined infusion solutions, including a set of one or several drugs and adding them to a container with a solvent, determines the minimum choice of equipment - clean chambers or tables with a laminar flow of sterile air. In the manufacturing process, the staff uses sterile syringes to take medicine from ampoules or vials.

Duration of storage. When manufacturing infusion solutions according to the second variant, it is necessary to take into account the data of instructions for the medical drug use, which may include requirements for the temperature regime and storage time of the prepared solutions. For example, Amoxiclav powder for the preparation of a solution for intravenous administration, prepared using 0.9% sodium chloride solution, can be stored for 4 hours at the temperature of + 25°C and 8 hours at the temperature of + 5°C.

Conclusion. So, the second variant of the extemporal manufacture of combined infusion solutions from industrial production medicines is characterized by the simplicity of the technological scheme, the absence of complex calculations, a number of preparatory operations (water conditioning, metering and weighing of medicines, auxiliary substances), filtration and sterilization steps, a simplified version of quality control, equipment. This gives a possibility to make various combinations of intravenous admixtures in the hospital pharmacy quickly and in large quantities.

Библиографический список

1. Сычев Д.А., Отделенов В., Данилина К., Аникин Г., Арсланбекова С. МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ПОЛИПРАГМАЗИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА // *Врач*. 2013. № 5. С. 5–9.
2. Замощина Т.А. ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ // *Новая аптека*. 2012. № 3–1. С. 63–69.
3. Солонина А.В., Михайлова В.Н., Ростова Н.Б., Михайлов В.Г. Обращение лекарственных средств в ЛПУ – состояние, проблемы, пути решения // *Перспективы развития аптек ЛПУ: тез. докл. Аптечная сеть России: XIII Всеросс. конф.* М., 2008. С. 57–64.
4. Егорова С.Н., Неволина Е.В. АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ: ПРОБЛЕМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПРАВОВОГО РЕШЕНИЯ // *Вестник Росздравнадзора*. 2013. № 6. С. 36–38.
5. Ильин О.М. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ АПТЕКИ В СОСТАВЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И СЛОЖНОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ // *Заместитель главного врача*. 2011. № 12(67). С. 72–76
6. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» URL: <http://pravo.gov.ru/>»://HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>pravoHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>. HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>govHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
7. Ягудина Р.И., Проценко М.В., Мисикова Б.Б. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНИЧНЫХ АПТЕК В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА. ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ ФОРМИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ // *Лекарственное обеспечение в России*. 2011. № 2. С. 72–81.
8. Proctor A.E., Rowe E. Outside the hood. *Pharmacy Time*. 2014. Vol.1. P. 48–51.
9. Приказ Минздрава РФ от 21 окт. 1997 г. N 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» (с изменениями от 24 апреля 2003 г.) URL: <http://pravo.gov.ru/>»://HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>pravoHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>govHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
10. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 №706н (ред. от 28.12.2010) «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» URL: <http://pravo.gov.ru/>»://HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>pravoHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>govHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>ru (дата обращения 25.04.2017 г.)
11. Приказ Минздрава РФ от 26.11.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» URL: <http://pravo.gov.ru/>»://HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>pravoHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>govHYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>.HYPERLINK <<http://pravo.gov.ru/>>ru (дата обращения 25.04.2017 г.)

References

1. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Danilina K., Anikin G., Arslanbekova S. MEZHLEKARSTVENNYE VZAIMODEYSTVIYA I POLIPRAGMAZIYA V PRAKTIKE VRACHA [Inter-drug interactions and polypharmacy in the practice of a doctor]. *Vrach [Doctor]*. 2013. N 5. P. 5–8. (In Russ.)
2. Zamoschina T.A. PROBLEMY VZAIMODEYSTVIYA LOKARSTV PRI KOMBINIROVANNOY TERAPII [PROBLEMS OF INTERACTION OF DRUGS IN COMBINATION THERAPY]. *Novaya apteka [New pharmacy]*. 2012. №3-1. P. 63–69. (In Russ.)
3. Solonina A.V., Mikhailova N.V., Rostova N.B., Mikhailov V.G. Obrashcheniye lekarstvennykh sredstv v LPU – sostoyaniye, problemy, puti resheniya [Treatment of drugs in the health facility - the state, problems, ways of solving]. *Perspektivy razvitiya aptek LPU: tez.dokl. Aptechnaya set' Rossii: XIII Vseross. konf.* [Prospects of development of pharmacies of medical institutions]. 2008. P. 57–64. (In Russ.)
4. Egorova S.N., Nevolin E.V. APTECHNOYE IZGOTOVLENIYE LOKARSTVENNYKH FORM: PROBLEMY, TREBUYUSHCHIYE PRAVOVOGO RESHENIYA [Pharmaceutical manufacture of dosage forms: problems requiring legal solution]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]*. 2013. No.6. P. 36–38. (In Russ.)
5. Ilyin O.M. ORGANIZATSIYA RABOTY APTEKI V SOSTAVE LECHEBNO-PROFILAKTICHESKOGO UCHREZHDENIYA: POLOZHITEL'NYE ASPEKTY I SLOZHNOСТИ OBESPECHENIYA DEYATEL'NOSTI [Organization of pharmacy work in the medical-prophylactic establishment: positive aspects and difficulties in providing activities]. *Zamestitel' glavnogo vracha [Deputy Chief Physician]*. 2011. No.12 (67). P. 72–76 (In Russ.)
6. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 №61-FZ [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010]. “Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv” [“On the circulation of medicines”] URL: <http://pravo.gov.ru/> (access data: 25.04.2017). (In Russ.)
7. Yagudina R.I., Protsenko M.V., Misikov B.B. OSOBNOSTI FUNKTSIONIROVANIYA BOL'NICHNYKH APTEK V STRANAKH YEVROPEYSKOGO SOYUZA. ZARUBEZHNYY OPYT FORMIROVANIYA SOVREMENNOY KLINICHESKOY FARMATSII [Features of the functioning of hospital pharmacies in the

- countries of the European Union. Foreign experience in the formation of modern clinical pharmacy]. *Lekarstvennoye obespecheniye v Rossii* [Pharmaceutical provision in Russia]. 2011. N 2. P. 72–81. (In Russ.)
8. Proctor A.E., Rowe E. Outside the hood. *Pharmacy Time*. 2014. Vol. 1. P. 48–51.
 9. Prikaz Minzdrava RF ot 21 okt. 1997 g. N 309 [On order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 21 October. 1997 N 309]. “Ob utverzhdenii instruksii po sanitarnomu rezhimu aptechnykh organizatsiy (apteki)” [“On approval of instructions on the sanitary regime of pharmacy organizations (pharmacies)”] (s izmeneniyami ot 24 aprelya 2003 g.) [(as amended on April 24, 2003)] URL: <http://pravo.gov.ru> (access data: 25.04.2017) (In Russ.)
 10. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 23.08.2010 №706n [On order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 23.08.2010 №706n]. (red. ot 28.12.2010) [edited at 28.12.2010] “Ob utverzhdenii Pravil khraneniya lekarstvennykh sredstv” [“On the approval of the rules for manufacturing and dispensing medicinal products for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities”] URL: <http://pravo.gov.ru> (access data: 25.04.2017). (In Russ.)
 11. Prikaz Minzdrava RF ot 26.11.2015 g. № 751n [On order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 23.08.2010 № 706n]. “Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual’nymi predprinimatel’yami, imeyushchimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatel’nost’” [“On approval of the Rules for the Preservation of Medicinal Products”] URL: <http://pravo.gov.ru> (access data: 25.04.2017) (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы

Ковальская Галина Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: системные исследования в области совершенствования лекарственного обеспечения в медицинских организациях, оказывающих помощь в стационарных условиях, совершенствование подходов к системе непрерывного образования специалистов фармации. ORCID: orcid.org/0000-0003-4472-4003. E-mail: kovalskaya_gn@mail.ru.

Михалевиц Екатерина Николаевна – ассистент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Российской ФГБУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации. Область научных интересов: технология стерильных лекарственных форм для инфузионного введения, экстенпоральное изготовление стерильных лекарственных препаратов, внедрение стандарта GMP. ORCID: orcid.org/0000-0002-8568-1372. E-mail: katterina24@list.ru.

Autors

Kovalskaya Galina Nikolaevna - Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Head of the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Research interests: system research in the field of improving drug supply in medical organizations that provide assistance in stationary conditions, improving approaches to the system of continuing education of pharmacists. ORCID: orcid.org/0000-0003-4472-4003. E-mail: kovalskaya_gn@mail.ru.

Mikhalevich Ekaterina Nikolaevna - assistant of the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Research interests: the technology of sterile dosage forms for infusion, the extemporal production of sterile medicines, the introduction of the GMP standard. ORCID: orcid.org/0000-0002-8568-1372. E-mail: katterina24@list.ru.

Поступила в редакцию: 17.05.2017

Отправлена на доработку: 29.06.17

Принята к печати: 10.08.2017

Received: 17.05.2017

Sent back for revision: 29.06.17

Accepted for publication: 10.08.2017