

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОМЫШЛЕННОМУ ПРОИЗВОДСТВУ И АПТЕЧНОМУ ИЗГОТОВЛЕНИЮ ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ЕДИНСТВО И РАЗЛИЧИЯ

Р.А. Гаченко¹, А.Б. Горячев²

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11
E-mail: rostislav.gachenko.1994@mail.ru

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
E-mail: abgor61@gmail.com

Сокращение численности производственных аптечных организаций существенно снижает доступность населения в лекарственных препаратах аптечного изготовления. **Цель исследования** заключалась в анализе нормативной правовой базы, регулирующей промышленное производство и аптечное изготовление инфузионных лекарственных препаратов на территории Российской Федерации. **Материалы и методы.** Исследование выполнено путем анализа действующих в настоящее время законодательных и нормативных правовых актов методами документального наблюдения и контент-анализа. **Результаты и обсуждение.** Проведен обзор основных законодательных актов и нормативных правовых документов, регулирующих промышленное производство и аптечное изготовление инфузионных лекарственных препаратов, среди которых федеральные законы, постановления Правительства Российской Федерации, Государственная Фармакопея XI и XIII изданий, приказы Министерства здравоохранения и другие. Установлено, что в стране сложилась и функционирует система обязательных требований к промышленному производству и контролю качества инфузионных лекарственных препаратов на организациях-производителях лекарственных средств. В то же время, несмотря на ограничения по аптечному изготовлению асептических лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, аптечные организации осуществляют изготовление лекарственных препаратов, не выпускающихся промышленностью, позволяющих обеспечить индивидуальную дозировку входящих ингредиентов и учет индивидуальных особенностей пациентов. Система нормативного правового регулирования аптечного изготовления существенно отличается от аналогичной системы промышленного производства. Научная дискуссия по внедрению Правил надлежащей производственной практики в фармацевтическую деятельность не имеет единого организационно-технологического мнения ввиду различного предназначения, круга решаемых задач и экономических возможностей аптечных организаций и организаций-производителей. **Заключение.** Существующая в России система нормативного правового регулирования промышленного производства и аптечного изготовления инфузионных лекарственных препаратов направлена на обеспечение потребностей отечественного здравоохранения в необходимых средствах для инфузионной терапии, при этом аптечное изготовление не противопоставляется промышленному производству, а, напротив, расширяет доступность этих препаратов при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах, а также при плановом лечении пациентов.

Ключевые слова: инфузионные лекарственные препараты, нормативное правовое регулирование

Для цитирования:

Гаченко Р.А., Горячев А.Б.
СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОМЫШЛЕННОМУ
ПРОИЗВОДСТВУ И АПТЕЧНОМУ ИЗГОТОВЛЕНИЮ
ИНФУЗИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ЕДИНСТВО
И РАЗЛИЧИЯ.
Фармация и фармакология. 2018;6(3):214-228.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-3-214-228
© Гаченко Р.А., Горячев А.Б., 2018

For citation:

Gachenko R.A., Goryachev A.B.
MODERN REQUIREMENTS TO INDUSTRIAL
PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL
MANUFACTURE OF INFUSION MEDICINAL
PREPARATIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION:
SIMILARITIES AND DIFFERENCES.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(3):214-228. (In Russ.)
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-3-214-228

MODERN REQUIREMENTS TO INDUSTRIAL PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL MANUFACTURE OF INFUSION MEDICINAL PREPARATIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

R.A. Gachenko¹, A.B. Goryachev²

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, branch of the Federal State-Financed Educational Institution of Higher Education "Volgograd Medical State University",
1, Kalinin Avenue, Pyatigorsk, Stavropol Region, Russia, 357532
E-mail: rostislav.gachenko.1994@mail.ru

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
"I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)",
8/2, Trubetskaya Street, Moscow, Russia, 119991
E-mail: abgor61@gmail.com

The quantitative reduction of the manufacturing pharmaceutical organizations significantly lowers public accessibility to medicinal preparations manufactured by pharmacies. **The aim of this research** has is the analysis of the normative legal standards regulating the industrial production and the pharmaceutical manufacture of infusion medicinal preparations in the territory of the Russian Federation. **Materials and methods:** The research has been carried out by the analysis of the current legislative and normative acts by means of documentary observation and content analysis. **Results and discussion.** Hereby the review has been done of the main acts along with normative legal documentation regulating the industrial production and the pharmaceutical manufacture of infusion medicines such as federal laws, regulations of the Government of the Russian Federation, the State Pharmacopeia (Editions XI and XIII), orders of the Ministry of Health of the Russian Federation, etc. It has been established that in the Russian Federation there has been developed and currently functioning the system of mandatory requirements to industrial production and quality control of infusion medicinal preparations produced by manufacturing enterprises. At the same time, despite the restrictions on the pharmaceutical manufacture of the aseptic medicines registered in the Russian Federation, the pharmaceutical organizations implement manufacture of the medicines which are not produced industrially. That makes it possible to provide an individual dosage of ingredients and take into account patients' individual characteristics. The normative legal regulation system for the pharmaceutical manufacture significantly differs from the similar system for the industrial production. The scientific discussion on the implementation of the international Rules of Good Manufacturing Practices (GMP) into pharmaceutical activities has not arrived at a unanimous organizational and technological opinion because of essentially different purposes, a diverse range of the undertaken tasks and dissimilar economic opportunities of pharmaceutical organizations and manufacturing enterprises. **Conclusion:** The currently existing normative legal regulation system for the industrial production and the pharmaceutical manufacture of infusion medicines in the Russian Federation is aimed at providing the national health services' needs of necessary remedies for infusion therapy. At the same time, the pharmaceutical manufacture does not oppose the industrial production, but quite the contrary, expands public accessibility to such preparations for treatment in emergency or urgent cases and also during routine treatment of patients.

Keywords: infusion medical preparations, normative legal regulation

ВВЕДЕНИЕ. Инфузионная терапия является одним из важнейших лечебных мероприятий, которое широко применяется как при оказании медицинской помощи в экстренной и неотложной формах, так и при плановом лечении пациентов. В настоящее время в Российской Федерации аптечным организациям запрещено изготовление зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП). Поэтому их производственная деятельность осуществляется только в отношении ЛП, не выпускающихся фармацевтической промышленностью, либо изготавливаемых с учетом индивидуальных дозировок входящих ингредиентов и других персонифицированных особенностей пациентов. Установленные ограничения во многом способствовали сокращению численности производственных аптек в нашей стране. Такие аптеки, как

правило, являются функциональными подразделениями лечебно-профилактических организаций и представляют собой значимое звено системы лекарственного обеспечения, определяющее эффективность и качество медицинской помощи [1, 2].

По нашему мнению, снижение объемов производственной деятельности аптечных организаций приводит к сокращению их штатов и грозит вымыванием огромного пласта квалифицированного фармацевтического персонала, потере престижа специальности «Фармация» и профессии провизора.

ЦЕЛЬ нашей работы заключалась в анализе современных регуляторных требований к промышленному производству и аптечному изготовлению инфузионных ЛП для определения уровня их гармонизации, а также статуса и дальнейших перспектив

функционирования производственной функции аптечных организаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве информационной базы работы были использованы международные соглашения Российской Федерации (РФ), как государства – члена Евразийского экономического союза, отечественные законодательные и нормативные правовые акты, нормативные правовые документы Минздрава России и другие. Исследование охватило действующие нормативные правовые документы, утвержденные в период с 1996 г. по настоящее время. Для поиска и сбора исходной информации применялась онлайн-версия компьютерной справочной правовой системы «Консультант Плюс», обобщение и анализ проводили с использованием методов документального наблюдения и контент-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Современная медицинская наука определяет инфузионную терапию (от лат. *infusio* – вливание, впрыскивание) как

раздел медицины об управлении функциями организма посредством целенаправленного воздействия на морфологический состав и физиологические свойства крови путем парентерального (внутривенного, внутриартериального, подкожного) введения растворов различных лекарственных средств и биологических жидкостей с целью коррекции патологических потерь или их предотвращения, нормализации водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса организма, а также для форсированного диуреза. Биологические жидкости распределены в организме человека в основных пространственных секторах (внутрисосудистом, интерстициальном и внутриклеточном). При различных патологических процессах у пациентов зачастую возникает объемный дефицит самой биологической жидкости или нарушается ее компонентный состав, усугубляющий течение заболевания [3, 4].

Основными целями и задачами современной инфузионной терапии являются (рис. 1):

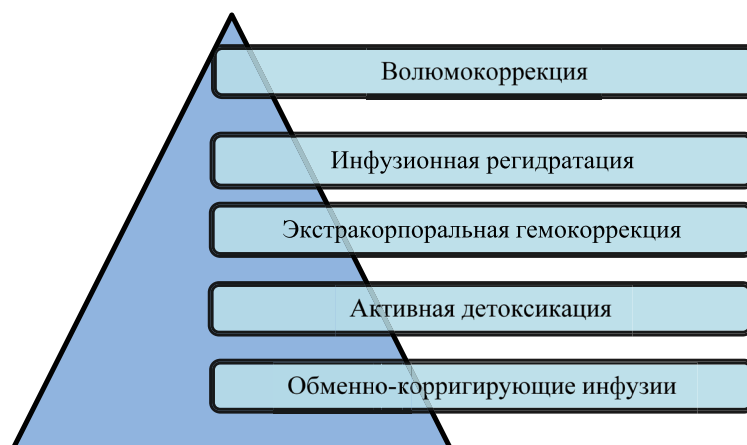


Рисунок 1 – Цели и задачи современной интенсивной терапии

- волюмокоррекция – восстановление (коррекция) адекватного объема циркулирующей крови;
 - инфузионная регидратация – восстановление потерь воды и электролитов, поддержание нормальной макро- и микроциркуляции, нормализация электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния в тканях организма;
 - экстракорпоральная гемокоррекция – удаление из крови, взятой из организма человека, компонентов, вызывающих патологии или поддерживающих болезнь;
 - активная детоксикация – снижение содержания в органах и тканях токсических агентов, в том числе за счет введения комплексообразующих средств, форсированного диуреза и др. методов;
 - обменно-корректирующие инфузии – прямое воздействие на тканевой метаболизм за счет активных компонентов инфузионных растворов.
- Выполненный нами контент-анализ доступной медицинской литературы выявил, что проведение интенсивной терапии показано как при внезапных острых заболеваниях, патологических состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациентов, требующих оказания медицинской помощи в экстренной форме, так и при плановом лечении с целью устранения или облегчения проявлений заболеваний или состояний пациента, восстановления или улучшения его здоровья, трудоспособности и качества жизни. К этим патологическим состояниям (рис. 2) относят:

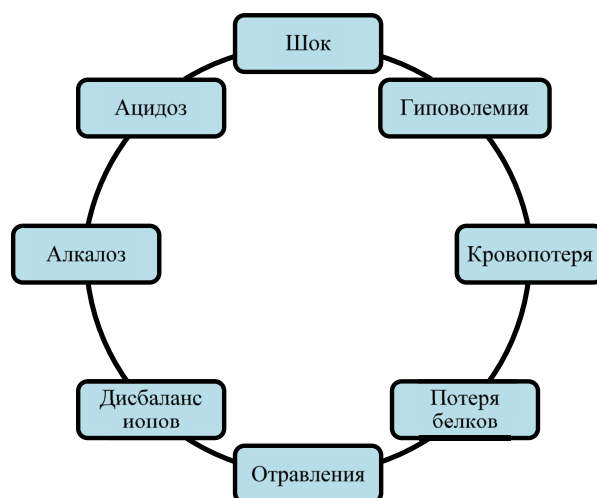


Рисунок 2 – Патологические состояния, показанные к проведению интенсивной терапии

- шок – патологический процесс, развивающийся в ответ на воздействие чрезвычайных раздражителей и сопровождающийся прогрессирующим нарушением жизненно важных функций нервной системы, кровообращения, дыхания, обмена веществ и некоторых других функций;
- гиповолемия – снижение объема циркулирующей крови значительно ниже нормативных показателей;
- кровопотеря – патологический процесс, развивающийся вследствие объемного кровотечения либо вследствие сдачи крови и характеризующийся комплексом патологических и приспособительных реакций на снижение объема циркулирующей крови и гипоксию, вызванную снижением транспорта кровью кислорода;
- потеря белков, электролитов и жидкости вследствие интенсивной диареи, неукротимой рвоты, заболеваний почек, ожогов, отказа от приема жидкостей;
- отравления – нарушение жизненных функций организма вследствие попадания токсических веществ;
- дисбаланс ионов – нарушение содержания основных ионов (калия, натрия, хлора и др.);
- алкалоз (лат. *alcali* – щелочь) – нарушение кислотно-щелочного равновесия организма, харак-

теризующееся абсолютным или относительным избытком оснований;

- ацидоз (от лат. *acidus* – кислый) – смещение кислотно-щелочного баланса организма в сторону увеличения кислотности (уменьшению pH) [5].

Поскольку инфузионные ЛП относятся к лекарственным формам для парентерального применения, к ним предъявляются особые требования к качеству и безопасности. Об этом свидетельствует тот факт, что в Государственной Фармакопее (ГФ) СССР XI издания (часть 2 – 1990 г.) и ГФ РФ XIII издания (2015 г.) включены общие фармакопейные статьи (ОФС), устанавливающие единые требования к растворам для парентерального применения (инъекционным и инфузионным). В ГФ РФ XII издания (2007 г.) общих статей на лекарственные формы включено не было, поэтому ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» (ОФС.1.4.1.0007.15) была включена в ГФ РФ XIII издания взамен статьи ГФ СССР XI издания «Инъекционные лекарственные формы» [6, 7, 8]. Аналогичные требования по качеству и безопасности парентеральных лекарственных форм установлены в развитых странах Западной Европы и США [9, 10, 11].

Действующие в настоящее время основные требования ГФ РФ XIII издания к инъекционным и инфузионным лекарственным формам представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные требования Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIII издания к инъекционным и инфузионным лекарственным формам

| Требования ГФ РФ XIII издания | Порядок регулирования качества |
|---|--|
| Особенности технологии | |
| Проведение стерилизации | ОФС «Стерилизация» и указания фармакопейной статьи (ФС) |
| Растворители | |
| Использование воды для инъекций | Фармакопейная статья «Вода для инъекций» |
| Использование водных растворов лекарственных средств (ЛС) | Требования качества ЛП-растворителей |
| Использование неводных жирных растительных масел или органических растворителей | Требования качества в ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» |

Продолжение таблицы 1

| Требования ГФ РФ XIII издания | Порядок регулирования качества |
|--|---|
| Использование безопасных растворителей | Требования фармакопейных статей по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность» |
| Вспомогательные вещества | |
| Использование вспомогательных веществ: консервантов, стабилизаторов, эмульгаторов, солюбилизаторов | Требования фармакопейных статей для указанных веществ |
| Инъекционные и инфузионные лекарственные формы | |
| Изотоничность | Требования фармакопейных статей для указанных веществ |
| Механические включения | ОФС «Видимые механические включения» и ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения» |
| Прозрачность | ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей» |
| Цветность | ОФС «Степень окраски жидкостей» или согласно ФС |
| Осмолярность | ОФС «Осмолярность» |
| Упаковка | |
| Флаконы, ампулы, шприцы, картриджи или полимерная упаковка | ОФС «Лекарственные формы» |
| Маркировка | |
| Нанесение необходимой информации | ОФС «Лекарственные формы» |
| Хранение | |
| Обеспечение стабильности в течение установленного срока годности | ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Хранение лекарственных средств» |

Анализ данных, представленных в таблице, свидетельствует, что на территории России сформирован и функционирует комплекс стандартных правил, которые призваны обеспечить установленный уровень безопасности и качества инфузионных ЛП. Эти правила устанавливают единые подходы к разработке, организации и управлению организационно-технологическими процессами промышленного производства и аптечного изготовления инфузионных растворов. В то же время, существующие требования к производству и контролю качества ЛП в организациях-производителях ЛС имеют существенные отличия от организации их изготовления и контроля качества в аптечных условиях.

Согласно федеральному закону РФ «О лицензировании отдельных видов деятельности» производство ЛС в нашей стране является видом деятельности, подлежащим лицензированию [12]. Лицензионные требования к данному виду деятельности установлены «Положением о лицензировании производства лекарственных средств» [13].

С мая 2017 г. на территории России, как государстве – члене Евразийского экономического союза, действуют «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», устанавливающие принципы и требования, применимые при производстве ЛП и производстве фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов, а также требования к промышленному производству различных лекарственных форм ЛП [14].

Требования, установленные «Правилами надлежащей производственной практики» (*GMP – Good Manufacturing Practice*), по нашему мнению, каса-

ются двух основных аспектов производственной деятельности организаций-производителей ЛС: организационно-технологических и инженерно-технических.

Организационно-технологические аспекты включают:

требования к системе фармацевтического качества;

требования к персоналу, который должен знать принципы надлежащей производственной практики; требования к технологическим помещениям, складским зонам, зонам контроля качества, вспомогательным зонам;

требования к документации: регламентирующей (инструкции, указания, требования) и регистрирующей (записи, отчеты).

К инженерно-техническим аспектам следует отнести:

требования к технологическому производственному оборудованию, конструкция, монтаж и порядок технического обслуживания которого должны соответствовать его назначению;

требования к производству, технологические операции на котором должны осуществляться по четко установленным процедурам для получения продукции требуемого качества.

Анализ требований, установленных правилами GMP, не выявил каких-либо указаний и рекомендаций на их практическую реализацию, следовательно, сфера производственной деятельности, по нашему мнению, требует дополнительных конкретизирующих нормативных документов.

Согласно приложению № 1 «Требования к произ-

водству стерильных лекарственных средств» к правилам GMP, производство стерильных ЛС должно отвечать особым требованиям, чтобы свести к минимуму риск контаминации их микроорганизмами, механическими частицами и пирогенами. Этим приложением установлены классификация и требования к «чистым» помещениям, порядок использования изолирующей технологии, которая минимизирует вмешательство работника в производственных зонах, порядок использования технологии «выдувание – наполнение – герметизация», требования к асептическому производству, персоналу, оборудованию и технологическому процессу.

Анализ принятых правил GMP с использованием процессного подхода позволило выявить проблемные этапы производства инфузионных ЛП, практическое решение которых, на наш взгляд, сопряжено с необходимостью модернизации производственных мощностей в целях выпуска качественной и безопасной продукции, способной занять конкурентное место на общем фармацевтическом рынке стран, входящих в Евразийский экономический союз, и за его пределами.

Нормативное правовое регулирование организации аптечного изготовления инфузионных ЛП существенно отличается от аналогичных процессов их промышленного производства.

Впервые на законодательном уровне термин «изготовление ЛП» вошел в определение таких терминологических понятий как «обращение ЛС – обобщенное понятие деятельности, включающей разработку, исследование, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение ЛС...» и «фармацевтическая деятельность – деятельность, осуществляемая организациями оптовой торговли и аптечными учреждениями в сфере обращения ЛС, включающая оптовую и розничную торговлю ЛС, изготовление ЛС», установленных действовавшим до 2010 г. федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» в ста-

тье 4 [15]. В статье 17 «Изготовление лекарственных средств» этого закона определялись порядок аптечного (экстемпорального) изготовления ЛС по рецептам врачей аптеками, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. При этом трактовка термина «изготовление ЛС» представлена не была.

В действующем на сегодняшний день Федеральном законе РФ «Об обращении лекарственных средств» также не нашлось места для определения понятия «изготовление ЛС» (статья 4), несмотря на то, что в тексте закона он используется 25 раз [2]. В статье 56 «Изготовление и отпуск лекарственных препаратов», дополнительно установлены требования по запрещению аптечного изготовления ЛП, зарегистрированных на территории РФ установленным порядком, и ответственности аптечных организаций за несоблюдение правил изготовления и отпуска ЛП.

Несмотря на терминологическую неурегулированность, аптечное изготовление ЛП для медицинского применения включено в «Перечень выполняемых работ и оказываемых услуг, составляющих фармацевтическую деятельность», утвержденных «Положением о лицензировании фармацевтической деятельности» [16].

Не оправдали в полной мере ожидания фармацевтических работников, занятых организацией и управлением производственным процессом в аптечных организациях и непосредственно экстемпоральным изготовлением ЛП, «Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» (GPP – *Good Pharmacy Practice*), которые установили требования, главным образом, к аптечному ритейлу, не затронув внутриаптечную производственную деятельность [17].

Существующие в настоящее время в РФ требования к организации и управлению производственным процессом изготовления инфузионных ЛП в аптечных организациях, обеспечивающие их качество, можно условно разделить на организационные, технологические, контрольные и санитарно-гигиенические (рис. 3).



Рисунок 3 – Требования к аптечному изготовлению инфузионных лекарственных препаратов

Все указанные требования установлены соответствующими нормативными правовыми и методическими документами.

Организационные требования к изготовлению инфузионных ЛП определены «Положением о лицензировании фармацевтической деятельности» [16].

Они включают необходимость лицензирования производственной деятельности аптечной организации на право изготовления асептических ЛП. Для этого аптечная организация обязана выполнить установленные требования к производственным помещениям и их оснащению, руководству и фармацевтическому персоналу, обеспечению порядка изготовления, хранения и отпуска ЛП.

Требования к технологическому процессу аптечного изготовления, хранению и отпуску изготовленных инфузионных ЛП установлены «Правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов аптечными организациями» [18], «Правилами надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов» [19] и «Правилами отпуска лекарственных препаратов аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [20].

Организация и проведение контроля качества инфузионных ЛП аптечного изготовления должны отвечать требованиям:

фармакопейных статей, ОФС либо документов в области контроля качества, содержащих требования и методы определения качества ЛП [18];

«Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [21];

«Инструкции по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» [22];

отдельных методических документов, в которых прописаны частные методики технологии и контроля качества инфузионных ЛП [23, 24, 25, 26].

Санитарно-гигиенический режим при асептическом изготовлении инфузионных ЛП обеспечивается соблюдением санитарных требований, установленных «Инструкцией по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» [27], к помещениям асептических блоков аптечных организаций, их оборудованию и содержанию, к выполнению фармацевтическими работниками правил личной гигиены и производственной санитарии, к получению, транс-

портировке и хранению воды очищенной для инъекций, к соблюдению режима асептики при изготовлении стерильных лекарственных форм и другие.

Научная дискуссия, ведущаяся на протяжении последнего десятилетия в профессиональной фармацевтической среде, по поводу внедрения правил GMP в производственный процесс аптечного изготовления ЛП в различных лекарственных формах и в том числе инфузионных растворов, на наш взгляд, в современных условиях не может иметь под собой единого полноценного организационно-технологического решения ввиду различного предназначения, круга решаемых задач и экономических возможностей аптечных организаций и организаций-производителей ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, можно констатировать, что в нашей стране сложилась и функционирует полноценная система нормативного правового регулирования промышленного производства и аптечного изготовления инфузионных ЛП, направленная на обеспечение потребностей отечественного здравоохранения эффективными и качественными ЛП для проведения инфузионной терапии.

Единство подходов к обеспечению качества ЛП промышленного производства и аптечного изготовления установлено требованиями ГФ РФ, которая представляет собой сборник официальных документов (стандартов, положений и требования), устанавливающих нормы качества фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, ЛС и изготовленных из них ЛП. Различие подходов заключается в целях, организации производственного процесса и объемах промышленного производства и аптечного изготовления инфузионных ЛП.

По нашему мнению, аптечное изготовление не может противопоставляться промышленному производству, а, напротив, расширяет доступность различных экстреморальных ЛП, что существенно повышает качество медицинской помощи как в экстренной и неотложной формах, так и при плановом лечении пациентов в стационарных условиях.

INTRODUCTION. Infusion therapy is one of the major remedial measures widely taken both in rendering medical aid in emergency or urgent cases and during routine treatment of patients. Currently, in the Russian Federation, pharmacy organizations are prohibited from manufacturing registered medicinal preparations (MP). Therefore, their production activities are carried out only in respect of MP, not produced by the pharmaceutical industry, or manufactured, taking into account the individual dosages of incoming ingredients and other personalized features of patients. In many respects, the imposed restrictions caused the quantitative reduction of the pharmacies manufacturing MP in the Russian Federation. Such pharmacies, as a rule, are functional divisions of treatment-and-prophylactic organizations and represent the significant section in the system of drug supply defining the efficiency and quality of the national medical care [1, 2].

We are of the opinion that the decline in volumes of the pharmaceutical organizations' production activities leads to the pharmacies' staff reduction and threatens the elimination of a huge layer of the qualified pharmaceutical personnel, along with the loss of prestige of the chief academic subject "Pharmacy" and the profession of Qualified Pharmaceutical Chemist.

THE AIM of this paper is the analysis of the current regulatory requirements to the industrial production and pharmaceutical manufacture of infusion MP to determine the level of their harmonization and also the status and further prospects of the manufacture function of pharmaceutical organizations.

MATERIALS AND METHODS. As the informational background to this paper, there have been used international agreements of the Russian Federation as of a member state of the Eurasian Economic Union, domestic legislative and normative enactments, normative legal

documentation of the Ministry of Health of the Russian Federation, and others. The research has covered the existing normative legal documentation approved in the period from 1996 till present. To search and collect the initial information, the on-line version of the computer legal system “Consultant Plus” has been applied while the generalization and the analysis have been carried out with the use of documentary observation methods and content analysis.

RESULTS AND DISCUSSION. Modern medical science defines infusion therapy (from Latin *infusio* – injection) as the section of medicine intended to manage an organism’s functions by means of purposeful effect on the morphological structure and physiological properties

of blood by parenteral (intravenous, intra-arterial, hypodermic) injection of solutions of various medicines and biological liquids for the purpose of correction or prevention of pathological losses, normalization of water-electrolytic and acid-base balance of an organism and also for forced diuresis. Biological liquids are distributed in a human body in the main spatial sectors: intravascular, interstitial and intracellular. In various pathological processes patients often have a volume deficiency of the biological fluid itself or its component composition, which aggravates the course of the disease [3, 4].

The main goals and objectives of the modern infusion therapy are:

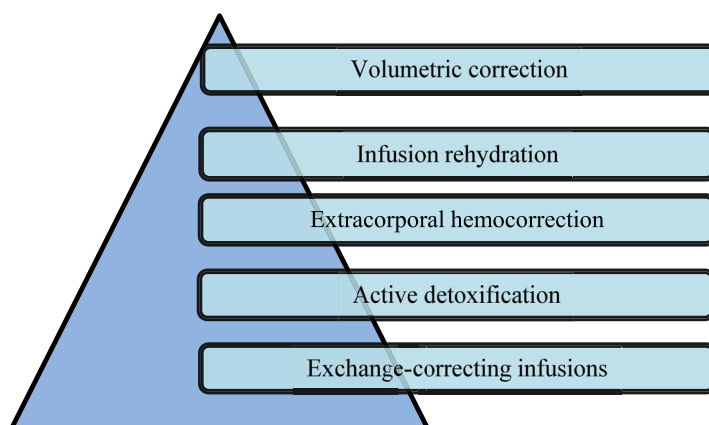


Fig. 1 – Goals and objectives of modern intensive care

- volume correction is restoration (correction) of the adequate volume of circulating blood;
- infusion rehydration is restoration of losses of water and electrolytes, support of normal micro- and macrocirculation, normalization of electrolytic and acid-base balance in body tissues;
- extracorporeal haemocorrection is purification of the human blood from the components which cause pathologies or support a disease;
- active detoxication is reduction of toxic agents in organs and tissues, as well as by injection of complexing remedies, forced diuresis and other methods;
- exchange-corrective infusions is direct influence on

fabric metabolism due to the active components of infusion rehydration.

The carried out content analysis of available medical literature has revealed that intensive therapy is prescribed not only for sudden acute illnesses, pathoses, exacerbation of the chronic diseases threatening lives of patients who are in demand of emergency aid but also for routine treatment purposely for elimination or relief of manifestations of a disease or diseases or conditions of patients, restoration or improvement of their healths, working capacity and quality of life.

The pathological states indicated for intensive therapy are:

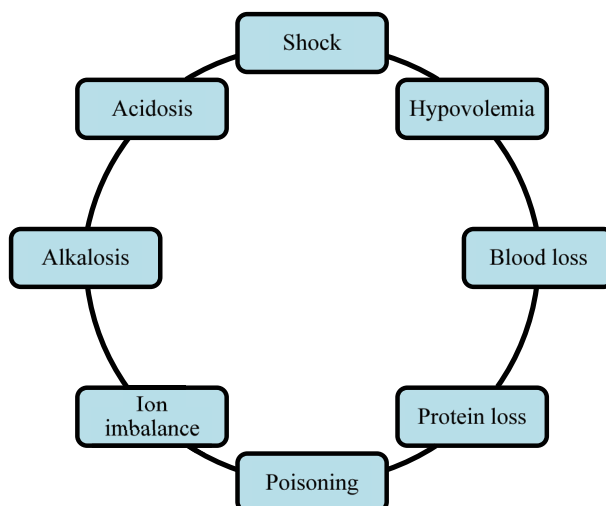


Fig. 2 – Pathological conditions in which the intensive care is indicated

- shock is a pathological process developing in response to influence of extreme stimuli and followed by progressive disturbance of vital functions of nervous system, blood circulation, breath, metabolism and some other functions;
- hypovolemia is a decrease in the volume of the circulating blood much lower than standard indices;
- hemorrhage is a pathological process which is developing due to volumetric bleeding or owing to blood donation and characterized by a complex of pathological and adaptive reactions to reduction of volume of circulating blood and hypoxia caused by scarcity of oxygen transported by blood;
- loss of proteins, electrolytes and liquid owing to intensive diarrhea, uncontrollable vomiting, diseases of kidneys, burns, refusal to intake liquids;
- poisoning is dysfunction of an organism owing to ingress of toxic substances;
- ion imbalance is imbalance in content of main ions (potassium, sodium, chlorine, etc.);
- alkalosis (from Latin *alkali* – base) is disturbance of acid-base balance of an organism which is characterized by absolute or relative base excess;
- acidosis (from Latin *acidus* – sour, acid) is the shift

of acid-base balance of an organism towards the increase in acidity (decrease of pH).

As infusion MP belong to pharmaceutical dosage forms for parenteral application, special demands must be made to their quality and safety. This is evidenced by the fact that the State Pharmacopoeia (SP) of the USSR, Edition XI (Part 2, 1990), and the SP of the Russian Federation, Edition XIII (2015) contain general Pharmacopoeian entries (GPE) establishing uniform requirements to solutions for parenteral application in the form of injection and infusion. As in the SP of the Russian Federation, Edition XII (2007), the general entries on dosage forms were not included, consequently the GPE “Dosage Forms for Parenteral Application” (GPE.1.4.1.0007.15) was included in the SP of the Russian Federation, Edition XIII (2015), instead of the entry “Injection Pharmaceutical Dosage Forms” of the SP of the USSR, Edition XI (1990). Similar quality and safety requirements to parenteral dosage forms have been established in the developed countries of Western Europe and the USA.

The current requirements of the SP of the Russian Federation, Edition XIII (2015) to injection and infusion dosage forms are presented in Table 1.

Table 1 – Main requirements to injection and infusion dosage forms of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Edition XIII (2015)

| Requirements of the SP of the Russian Federation, Edition XIII (2015) | Quality Control Procedures |
|--|--|
| Processing Specifics | |
| Implementation of sterilization | GPE "Sterilization" and PE instructions |
| Solvents | |
| Application of water for injections | PE "Water for Injections" |
| Application of aqueous solutions of MP | Requirements to quality of MP solvents |
| Application of nonaqueous fat vegetable oils or organic solvents | Quality requirements of GPE "Dosage Forms for Parenteral Application" |
| Application of safe solvents | Requirements of PE “Bacterial Endotoxins” and “Pyrogens” |
| Auxiliary Substances | |
| Application of auxiliary substances: preservatives, stabilizers, emulsifiers, solubilizers | PE requirements to the specified substances |
| Injection and infusion dosage forms | |
| Isotonicity | PE requirements to specified substances |
| Mechanical inclusions | GPE "Visible Mechanical Inclusions" and "Invisible Mechanical Inclusions in Dosage Forms for Parenteral Application" |
| Transparency | GPE "Transparency and Turbidity Degree of Liquids" |
| Coloration | GPE "Coloration Degree of Liquids" or in accordance with PE |
| Osmolarity | GPE "Osmolarity" |
| Package | |
| Vials, ampoules, syringes, cartridges or polymeric packages | GPE "Pharmaceutical Dosage Forms" |
| Labelling | |
| Labelling necessary information | GPE "Pharmaceutical Dosage Forms" |
| Storage | |
| Ensuring stability during the established storage time | GPE "Pharmaceutical Dosage Forms" and "Storage of Medicaments" |

The analysis of the data presented in the table demonstrates that in the territory of the Russian Federation there has been created and functioning the complex of standard rules which are designed to provide the established level of safety and quality for infusion MP. These rules establish uniform approaches to development, organization and management of organizational and technological processes of industrial production and pharmaceutical manufacture of infusion solutions. At the same time, existing requirements to production and quality control of MP by a manufacturing enterprise have essential differences from the organization of the manufacture and the quality control in the environment of a pharmaceutical organization.

In accordance with the federal law of the Russian Federation "On Licensing Miscellaneous Categories of Activity", production of MP in our country is the kind of activity which is subject to licensing. License requirements to this category of activity are established by the "Statute of Licensing the Production of Medicaments".

Since May, 2017, in the territory of the Russian Federation as a member-state of the Eurasian Economic Union, there have become operative the "Rules of Good Manufacturing Practices" (GMP) which establish the principles and requirements applicable at production of MP and pharmaceutical substances used as source materials, and also requirements to industrial production of various pharmaceutical dosage forms of MP.

In our opinion, the requirements established by the GMP rules concern main aspects of production activities of the organizations producing medicaments: organizational and technological aspects along with engineering and technical aspects.

Organizational and technological aspects include:

requirements to the pharmaceutical quality control system;

requirements to personnel who must know the principles of the GMP;

requirements to technological facilities, warehouse zones, quality control zones, auxiliary zones;

requirements to documentation: regulating (guidelines, instructions, requirements) and registering (records, reports).

Engineering and technical aspects include:

requirements to the manufacturing and processing equipment, its design, installation and maintenance must correspond with its intended purposes;

requirements to productive technological operations must be in line with accurately established procedures in order to receive the output of the required quality.

The analysis of the requirements established by the GMP rules has not revealed any particular instructions and recommendations on their implementation; therefore, the sphere of production activities, in our opinion, demands the additional concretizing normative documentation.

According to Appendix 1 of the GMP rules – "Requirements to Production of Sterile Medicaments" – production of sterile medicaments must meet special requirements to minimize the risk of contamination with

microorganisms, mechanical particles and pyrogens. This appendix has established the classification and requirements to "clean" areas, procedures of using the isolating technology minimizing a worker's interference in production zones, procedures of using the "blow-fill-seal" technology, requirements to aseptic production, personnel, equipment and technological process.

The analysis of the adopted GMP rules by means of the process approach has allowed to reveal problem phases in the production of infusion MP, practical solution of which, in our opinion, is accompanied by the necessity of modernization of production capacities for qualitative and safe production output capable of taking a competitive place in the common pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union countries and beyond its bounds.

The normative legal regulation for a pharmaceutical organization manufacturing infusion MP significantly differs from similar processes of industrial production organizations.

For the first time at the legislative level the term "production of MP" was included into the definitions of such terminological concepts as "the circulation of medicaments – the generalized concept of the activities including development, research, production, manufacture, storage, packing, transportation, the state registration, standardization and quality control, sale, labelling, advertising, application of medicaments" and "pharmaceutical activities – the activities which are carried out by wholesale trade organizations and pharmaceutical institutions in the sphere of medicament circulation, including wholesale and retail trade of medicaments, production of medicaments", established by Article 4 of the federal law of the Russian Federation "On Medicaments", being in force until the year of 2010. Article 17 "Manufacture of Medicaments" of this law determined the procedures of pharmaceutical (extemporal) manufacture of prescription MP by the chemistries licensed for pharmaceutical activities. At the same time, the interpretation of the term "manufacture of medicaments" was not presented.

In the current federal law of the Russian Federation "On Medicament Circulation" the definition to the concept "production of medicament" (Article 4) has neither been given, in spite of the fact that it has been used 25 times in the text of the law. In addition, in Article 56 "Production and Issue of Medicaments" there have been established requirements to prohibition of pharmaceutical manufacture of MP in the event they are registered in due course in the territory of the Russian Federation along with responsibility of the pharmaceutical organizations for non-compliance with rules of production and issue of MP.

Despite terminological lack of regulation, pharmaceutical manufacture of MP for medical application has been included in the "List of Active Jobs and Rendered Services Compounding Pharmaceutical Activities" approved by the "Statute on Licensing Pharmaceutical Activities" [16].

Against the expectations of the pharmaceutical workers

engaged in organization and management of manufacturing process or directly ex-temporal manufacture of MP in pharmaceutical organizations, the rules of appropriate pharmaceutical practices for the medicaments used for medical application – “Good Pharmacy Practices” (GPP) – have established requirements mainly to pharmaceutical retail sale, without having affected intra-pharmaceutical production activities [17].

The current requirements to organization and management of manufacture of infusion MP for pharmaceutical organizations assuring quality of their production for convenience can be divided into organizational, technological, control, sanitary and hygienic.

All the requirements have been established by the relevant normative legal and methodical documentation.

Organizational requirements to manufacture of infusion MP have been defined by the “Statute on Licensing Pharmaceutical Activities”. They include the necessity of licensing the production activities of a pharmaceutical organization for the right to manufacture aseptic MP. For this purpose a pharmaceutical organization must fulfill the established requirements to its production areas and facilities, management and pharmaceutical personnel, providing appropriate manufacture, storage and issue of MP.

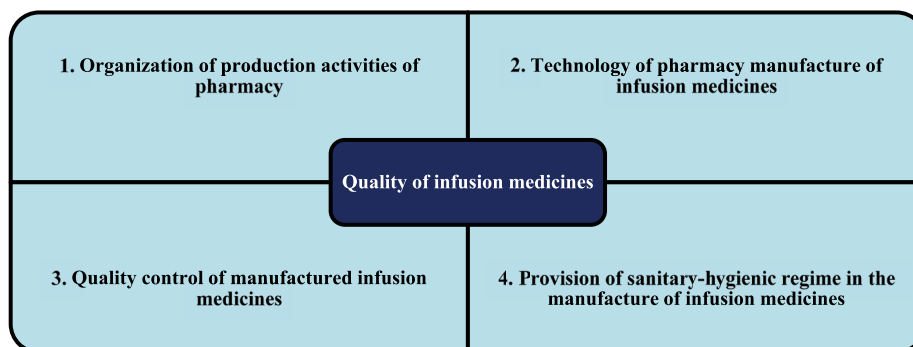


Fig. 3 – Requirements to pharmacy manufacturing of infusion solutions

The requirements to technological process of pharmaceutical manufacture, storage and issue of infusion MP have been established by the “Rules of Manufacture and Issue of Medicinal Preparations by Pharmaceutical Organizations”, “Rules of Appropriate Practice of Storage and Transportation of Medicaments” and “Rules of Issue of Medicaments by Pharmaceutical Organizations Licensed for Pharmaceutical Activities” [20].

Organization and implementation of quality control procedures for infusion MP manufactured by pharmacies must meet the requirements of:

GPE, entries of the Pharmacopoeia or the documentation in the field of quality control containing requirements to and methods of determination of MP quality [18]; “Instructions for Quality Control of the Medicaments Manufactured by Pharmaceutical Organizations (Pharmacies)” [21]; “Instructions for Assessment of Quality of the Medicaments Manufactured by Pharmacies” [22];

Separate methodical documents stating particular techniques of technology and quality control of infusion MP [23, 24, 25, 26].

The sanitary and hygienic conditions at aseptic manufacture of infusion MP are provided by observance of the sanitary requirements established by the “Instructions for the Sanitary Control of the Pharmaceutical Organizations (Pharmacies)” to the areas of aseptic units of pharmaceutical organizations; facilities and maintenance; observance of rules of personal hygiene and production sanitation by pharmaceutical workers; receiving, transportation and storage of purified water for injections; observance of aseptic conditions at manufacturing sterile medicinal dosage forms, etc.

In our opinion, under present-day conditions, the scientific discussion conducted in the professional pharmaceutical sphere for the last decade, concerning introduction of the GMP rules for pharmaceutical manufacturing of MP in various pharmaceutical dosage forms, including infusion solutions, cannot arrive at a uniform full-fledged organizational and technological solution in view of divergent purposes, diverse range of assigned tasks and unequal economic opportunities of pharmaceutical organizations and medicament producing organizations.

CONCLUSION. Thus, we can state that in our country a full-fledged normative legal regulation system for industrial production and pharmaceutical manufacturing of infusion MP has been established and is successfully functioning being aimed at providing the national health services with effective and qualitative MP for infusion therapy.

The unity of approaches to ensuring quality of MP of industrial production and pharmaceutical manufacturing is established by the requirements of the SP of the Russian Federation which represents the collection of the official documents (standards, regulations and requirements) establishing quality standards for pharmaceutical materials, auxiliary substances, medicaments and MP. The difference in approaches consists in purposes, organization of manufacturing process, outputs of industrial production and pharmaceutical manufacture of infusion MP.

In our opinion, pharmaceutical manufacturing cannot be opposed to industrial production, but quite the contrary, expands public accessibility to various ex-temporal MP that significantly increases quality of medical care both in emergency or urgent cases and during routine treatment of patients in stationary conditions.

Библиографический список

1. Косенко В.В. Вопросы качества инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления // Вестник Росздравнадзора. 2010. № 3. С. 6–12.
2. Об обращении лекарственных средств: федер. закон РФ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ // Собрание законодательства РФ. 2010. № 16, ст. 1815.
3. Чазов Е.И. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь. М.: Медицина, 1994. 493 с.
4. National Healthcare Safety Network. Patient safety component manual: key terms. URL: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/16pscKeyTerms_current.pdf. (дата обращения: 11.12.2017).
5. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.Н. Инфузионная терапия. Теория и практика. Киев: Книга плюс, 2004. 208 с.
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Изд. 12-е. Часть 1. М. 2007. URL: <http://www.gmpua.com/Pharmacopeia/Ru/RuPharm.htm> (дата обращения: 11.12.2017).
7. Государственная фармакопея СССР. Изд. 11-е. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. Т. 2. С. 140–142.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. Изд. 13-е. М. 2015. Т 2. ОФС.1.4.1.0007.15 Лекарственные формы для парентерального применения // Федеральная электронная медицинская библиотека Минздрава РФ. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения: 11.12.2017).
9. Santell J.P., Kamalic R.F. National survey of quality assurance activities for pharmacy prepared sterile products in hospitals and home infusion facilities–1995 // Am. J. Health-Syst. Pharm. 1996. Vol. 53. P. 2591–2605.
10. ASHP guidelines on outsourcing sterile compounding services // Am. J. Health. Syst. Pharm. 2010. Vol. 67. P. 757–765.
11. ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products // Am. J. Hosp. Pharm. 1993. Vol. 50. P. 2386–2398.
12. О лицензировании отдельных видов деятельности: федер. закон РФ от 04.05.2011 г. № 99-ФЗ // Собрание законодательства РФ. 2011. № 19, ст. 2716.
13. Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств: постанов. Правительства РФ от 06.07.2012 г. № 686 // Собрание законодательства РФ. 2012. № 29, ст. 4116.
14. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 77 // Официальный сайт Евразийского экономического союза. URL: <http://www.eaeunion.org> (дата обращения: 11.12.2017).
15. О лекарственных средствах: федер. закон РФ от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ // Собрание законодательства РФ. 1998. № 26. ст. 3006.
16. О лицензировании фармацевтической деятельности: постанов. Правительства РФ от 22.12.2011 г. № 1081 // Собрание законодательства РФ. 2012. № 1, ст. 126.
17. Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 647н // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 11.12.2017).
18. Правила изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: прил. к приказу Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 г. № 751н // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 12.12.2017).
19. Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. № 646н // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 12.12.2017).
20. Правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность: прил. к приказу Министерства здравоохранения РФ от 11.07.2017 г. № 403н // Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 12.12.2017).
21. Инструкция по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках): прил. к приказу Министерства здравоохранения РФ от 16.07.1997 г. № 214 // Сборник нормативно-правовых документов. Лицензирование видов деятельности в сфере здравоохранения и социального развития. М. 2005. Вып. 1. 550 с.
22. Инструкция по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках: прил. к приказу Министерства здравоохранения РФ от 16.10.1997 г. № 305 // Здравоохранение. 1998. № 2. С. 47–56.
23. Технология, контроль качества и сроки годности растворов натрия хлорида 0,45%, 0,9 %, 5,85%, 10% для инъекций, изготавливаемых в аптеках: метод. указ. Министерства здравоохранения РФ от 02.03.1996 г. 4 с. // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации «Техэксперт». URL: <http://docs.cntd.ru/document/901853591> (дата обращения: 13.12.2017).
24. Технология, контроль качества и срок годности растворов глюкозы 5%, 10%, 20% для инъекций (без ста-

- билизатора), изготавливаемых в аптеках: метод. указ. Министерства здравоохранения РФ от 19.06.1997 г. 5 с. // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации «Техэксперт». URL: <http://docs.cntd.ru/document/901860530> (дата обращения: 13.12.2017).
25. Технология, контроль качества и срок годности раствора новокаина 0,25, 0,5 или 1% для инъекций, изготавливаемого в аптеках: метод. указ. Министерства здравоохранения РФ от 17.06.1997 г. 10 с. // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации «Техэксперт». URL: <http://docs.cntd.ru/document/901861450> (дата обращения: 13.12.2017).
26. Технология, контроль качества и срок годности раствора глюкозы 5, 10, 20, 40% для инъекций, изготавливаемого в аптеках: метод. указ. Министерства здравоохранения РФ от 25.12.1997 г. 8 с. // Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации «Техэксперт». URL: <http://docs.cntd.ru/document/901861448> (дата обращения: 13.12.2017).
27. Инструкция по санитарному режиму аптечных организаций (аптек): прил. к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.10.1997 г. № 309 // Онлайн-версия компьютерной справочной правовой системы «Консультант Плюс». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online> (дата обращения: 14.12.2017).

References

1. Kosenko VV. Voprosy kachestva in "ekcionnyh i infuzionnyh rastvorov aptechnogo izgotovleniya [Questions of the quality of injection and infusion solutions of pharmaceutical manufacture]. Vestnik Roszdravnadzora. 2010;3:6–12. Russian.
2. Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv: federal'nyj zakon RF ot 12.04.2010. No 61-FZ [On the circulation of medicinal products: Federal Law of the Russian Federation from 12.04.2010. No 61-Federal Law]. Sobranie zakonodatel'stva RF. 2010;16:1815. Russian.
3. Chazov EI. Neotlozhnye sostoyaniya i ehkstretnaya medicinskaya pomoshch'[Urgent conditions and emergency medical care]. Moskva: Medicina, 1994; 493. Russian.
4. National Healthcare Safety Network. Patient safety component manual: key terms. [Internet]. [cited 2017 Dec 11]. Available from: www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/16pscKeyTerms_current.pdf.
5. Gumenyuk NI, Kirkilevskij SN. Infuzionnaya terapiya. Teoriya i praktika [Infusion Therapy. Theory and Practice]. Kiev: Kniga plyus, 2004; 208. Russian.
6. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossijskoj Federacii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 12th Edition. Part 1. [Internet]. Moskva; 2007. [cited 2017 Dec 11]. Available from: <http://www.gmpua.com/Pharmacopoeia/Ru/RuPharm.htm>. Russian.
7. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR [State Pharmacopoeia of the USSR]. 11th Edition. Issue 2. Moskva: Medicina, 1990;2:140-2. Russian.
8. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. OFS.1.4.1.0007.15 Lekarstvennyye formy dlya parenteral'nogo primeneniya [General Pharmacopoeial Article.1.4.1.0007.15 Dosage forms for parenteral use]. [Internet]. Federal'naya ehlektronnaya medicinskaya biblioteka Minzdrava RF. [cited Dec 11]. 13th Edition. Moskva; 2015. V. 2. Available from: <http://femb.ru/feml>. Russian.
9. Santell JP, Kamalic RF. National survey of quality assurance activities for pharmacy prepared sterile products in hospitals and home infusion facilities—1995. Am. J. Health-Syst. Pharm. 1996;53:2591–605.
10. ASHP guidelines on outsourcing sterile compounding services. Am. J. Health. Syst. Pharm. 2010;67:757–65.
11. ASHP technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am. J. Hosp. Pharm. 1993;50:2386–398.
12. O licenzirovanii otdel'nyh vidov deyatel'nosti: federal'nyj zakon RF [On licensing of certain types of activities: the federal law of the Russian Federation]. From 04.05.2011. No 99-Federal Law. Sobranie zakonodatel'stva RF [Collection of Legislative Acts of the Russian Federation]. 2011;19:2716. Russian.
13. Ob utverzhdenii Polozheniya o licenzirovanii proizvodstva lekarstvennyh sredstv: postan. Pravitel'stva RF [On approval of the Regulation on the licensing of the production of medicinal products: Resolution of the Government of the Russian Federation]. From 06.07.2012 No 686. Sobranie zakonodatel'stva RF [Collection of Legislative Acts of the Russian Federation]. 2012;29:4116. Russian.
14. Ob utverzhdenii Pravil nadležashchej proizvodstvennoj praktiki Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza: reshnie Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii [On approval of the Rules of Good Manufacturing Practices of the Eurasian Economic Union: decision of the Council of the Eurasian Economic Commission] [Internet]. From 03.11.2016. No 77. Oficial'nyj sajt Evrazijskogo ehkonomicheskogo soyuza [Official site of the Eurasian Economic Union]. [cited 2017 Dec 11]. Available from: <http://www.eaeunion.org>. Russian.
15. O lekarstvennyh sredstvah: federal'nyj zakon RF [On medicines: the federal law of the Russian Federation]. From 22.06.1998. No 86-ФЗ. Sobranie zakonodatel'stva RF [Collection of Legislative Acts of the Russian Federation]. 1998;26:3006. Russian.
16. O licenzirovanii farmacevticheskoy deyatel'nosti: postanovlenie Pravitel'stva RF [On Licensing Pharmaceutical

- Activities: Decree of the Government of the Russian Federation]. From 22.12.2011. No 1081. Sobranie zakonodatel'stva RF [Collection of Legislative Acts of the Russian Federation]. 2012;1:126. Russian.
17. Pravila nadlezhashchej aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya: prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF [Rules for the proper pharmacy practice of medicines for medical use: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. [Internet]. From 31.08.2016. No 647n. Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii [Official Internet Portal of Legal Information]. [cited 2017 Dec 11]. Available from: <http://www.pravo.gov.ru>. Russian.
 18. Pravila izgotovleniya i otpuska lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya aptechnymi organizacijami, individual'nymi predprinimateljami, imeyushchimi licenziyu na farmacevticheskuyu deyatel'nost': prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya RF [Rules for manufacturing and dispensing medicinal products for medical use by pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities: an annex to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. [Internet]. From 26.10.2015. No 751n. Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii [Official Internet Portal of Legal Information]. [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.pravo.gov.ru>. Russian.
 19. Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchej praktiki hraneniya i perevozki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya: prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF [On approval of the Rules of good practice of storage and transportation of medicinal products for medical use: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. [Internet]. From 31.08.2016. No 646n. Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii [Official Internet Portal of Legal Information]. [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.pravo.gov.ru>. Russian.
 20. Pravila otpuska lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya, v tom chisle immunobiologicheskikh lekarstvennyh preparatov, aptechnymi organizacijami, individual'nymi predprinimateljami, imeyushchimi licenziyu na farmacevticheskuyu deyatel'nost': pril. k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya RF [Rules for dispensing medicinal products for medical use, including immunobiological medicinal products, pharmacy organizations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities: an annex to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. From 11.07.2017. No 403n. Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii [Official Internet Portal of Legal Information]. [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.pravo.gov.ru>. Russian.
 21. Instrukciya po kontrolyu kachestva lekarstvennyh sredstv, izgotovlyaemyh v aptechnyh organizacijah (aptekah): prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya RF [Instructions for quality control of medicines manufactured in pharmacy organizations (pharmacies): an annex to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. From 16.07.1997. No 214. Sbornik normativno-pravovyh dokumentov. Licenzirovanie vidov deyatel'nosti v sfere zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya [Collection of normative legal documents. Licensing of activities in the field of health and social development]. Moskva. 2005;1:550. Russian.
 22. Instrukciya po ocenke kachestva lekarstvennyh sredstv, izgotovlyaemyh v aptekah: prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravoohraneniya RF [Instructions for assessing the quality of medicines manufactured in pharmacies: an annex to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. From 16.10.1997. No 305. Zdravoohranenie. 1998;2:47–56. Russian.
 23. Tekhnologiya, kontrol' kachestva i sroki godnosti rastvorov natriya hlorida 0,45%, 0,9 %, 5,85%, 10% dlya in'ekcij, izgotovlyaemyh v aptekah: metodicheskij ukazaniya Ministerstva zdravoohraneniya RF [Technology, quality control and shelf life of sodium chloride solutions 0,45%, 0,9%, 5,85%, 10% for injections manufactured in pharmacies: guidelines of Ministry of Health of Russia]. [Internet]. From 02.03.1996. 4 p. Elektronnyj fond pravovoj i normativno-tekhnicheskij informacii «Tekhekspert» [Electronic fund of legal and normative-technical information “Techexpert”]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901853591>. Russian.
 24. Tekhnologiya, kontrol' kachestva i srok godnosti rastvorov glyukozy 5%, 10%, 20% dlya in'ekcij (bez stabilizatora), izgotovlyaemyh v aptekah: metodicheskij ukazaniya Ministerstva zdravoohraneniya RF [Technology, quality control and shelf life of glucose solutions 5%, 10%, 20% for injections (without stabilizer), manufactured in pharmacies: guidelines of Ministry of Health of Russia]. [Internet]. From 19.06.1997. 5 p. Elektronnyj fond pravovoj i normativno-tekhnicheskij informacii «Tekhekspert» [Electronic fund of legal and normative-technical information “Techexpert”]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901860530>. Russian.
 25. Tekhnologiya, kontrol' kachestva i srok godnosti rastvora novokaina 0,25, 0,5 ili 1% dlya in'ekcij, izgotovlyae-mogo v aptekah: metodicheskij ukazaniya Ministerstva zdravoohraneniya RF [Technology, quality control and shelf life of Novocaine solution 0.25, 0.5 or 1% for injections made in pharmacies: guidelines of Ministry of Health of Russia]. [Internet]. From 17.06.1997. 10 p. Elektronnyj fond pravovoj i normativno-tekhnicheskij informacii «Tekhekspert» [Electronic fund of legal and normative-technical information “Techexpert”]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901861450>. Russian.
 26. Tekhnologiya, kontrol' kachestva i srok godnosti rastvora glyukozy 5, 10, 20, 40% dlya in'ekcij, izgotovlyae-mogo v aptekah: metodicheskij ukazaniya Ministerstva zdravoohraneniya RF [Technology, quality control and shelf life of a glucose solution of 5, 10, 20, 40% for injections manufactured in pharmacies: guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation]. [Internet]. From 25.12.1997. 8 p. Elektronnyj fond pravovoj i nor-

mativno-tekhnicheskoy informacii «Tekhehkspert» [Electronic fund of legal and normative-technical information “Techexpert”]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/901861448>. Russian.

27. Instrukciya po sanitarnomu rezhimu aptechnyh organizacij (apteki): prilozhenie k prikazu Ministerstva zdavoohraneniya RF [Instruction on the sanitary regime of pharmacy organizations (pharmacies): an annex to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation]. [Internet]. From 21.10.1997. No 309. Onlajn-versiya komp'yuternoj spravochnoj pravovoj sistemy «Konsul'tant Plyus». [cited 2017 Dec 14]. Available from: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online>. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Гаченко Ростислав Алексеевич – аспирант кафедры экономики и организации здравоохранения и фармации Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: исследования в сфере организации лекарственного обеспечения населения инфузионными лекарственными препаратами аптечного изготовления. E-mail: rostislav.gachenko.1994@mail.ru

Горячев Андрей Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Область научных интересов: системные исследования в области лекарственного обеспечения населения в повседневных условиях и условиях чрезвычайных ситуаций, безопасности фармацевтического труда и фармацевтических услуг, организации работы аптечных организаций. E-mail: abgor61@gmail.com

Authors:

Gachenko Rostislav Alekseyevich – a postgraduate student of Department of Economics and Organization of Health Care and Pharmacy, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, branch of Federal State-Financed Educational Institution of Higher Education “Volgograd Medical State University”. Research interests: research in the sphere of organization of provision of the population with infusion medicinal preparations of pharmaceutical manufacturing. E-mail: rostislav.gachenko.1994@mail.ru

Goryachev Andrey Borisovich – PhD (Pharmacy), the associate professor, the Honoured Worker of Public Health Service of the Russian Federation, professor of the Sub-Department of Vital Functions Safety and Disaster Medicine, Medical Department of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)”. Research interests: system research in the sphere of provision of the population in routine and disaster conditions, safety of pharmaceutical work and pharmaceutical services, organization of work of the pharmaceutical institutions. E-mail: abgor61@gmail.com

Поступила в редакцию: 26.01.2018

Отправлена на доработку: 12.04.2018, 28.05.2018

Принята к печати: 03.06.2018

Received: 26.01.2018

Sent back for revision: 12.04.2018, 28.05.2018

Accepted for publication: 03.06.2018
