

Формулы Фармации. 2024. Т. 6, № 2. С. 56–66

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ: ДИСКУССИОННАЯ ТРИБУНА

Научная статья

УДК 614,3:614,7

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf633714>

Подходы к составлению перечня лекарственных средств и их метаболитов, в отношении которых осуществляется государственное нормирование

А. Ю. Шпачук¹, М. А. Вилисова¹, Н. А. Скларова¹

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства, здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Аркадий Юрьевич Шпачук, arkadij.shpachuk@spcru.ru

АННОТАЦИЯ. Основными источниками попадания лекарственных средств и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства, что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки. Исследование посвящено разработке подходов к формированию перечня лекарственных средств и их метаболитов, подлежащих государственному нормированию. Подчеркивается важность усиления контроля за использованием таких веществ и проведения дополнительных оценок их негативного воздействия на окружающую среду. В ходе работы проведен сравнительный анализ активных компонентов в топ-20 наиболее продаваемых на российском рынке лекарственных препаратов с использованием российских и международных литературных источников. Изучены нормативные правовые акты, регламентирующие классификацию антибиотиков и гормонов по степени опасности. На основе этого сформирован предварительный список лекарственных веществ, которые потенциально могут оказывать негативное воздействие на окружающую среду, преимущественно в соответствии с требованиями СанПиН 1.2.3685-21. Результаты исследования могут быть использованы для проведения дальнейших оценок вредного воздействия данных веществ и разработки мер по их регулированию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства; окружающая среда; антибиотики; гормоны; государственное нормирование; предельно-допустимая концентрация (ПДК); ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ)

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая отрасль является крайне важным направлением экономической политики государства. Это обусловлено социальной значимостью производимой продукции, необходимостью государственного регулирования, инвестиционной перспективностью, а также серьёзным вовлечением науки в данное направление промышленности [1–4].

По данным ВОЗ, около 15% отходов медицинской и фармацевтической деятельности представляют опасность для человека и окружающей среды. Они несут в себе инфекционную, химическую или радиоактивную угрозу, способны массово отравлять людей и загрязнять окружающую среду в долгосрочной перспективе [5]. Поэтому деятельность по обращению с медицинскими отходами различных классов строго регламентируется нормативными правовыми актами и документами, ведутся разработки новых, более безопасных методов сбора, транспортировки и утилизации – проблема решается глобально, на мировом уровне.

Основными источниками попадания лекарственных средств и их активных метаболитов в питьевую воду служат потребляемые населением фармацевтические препараты, удаляемые через канализацию стоки фармацевтических и медицинских организаций, а также побочная продукция сельского хозяйства [6], что в итоге образует сточные воды, проходящие через недостаточно эффективные системы очистки. При этом несмотря на то, что каждое вещество или активный метаболит имеют специфический набор физико-химических свойств, существенная часть лекарственных средств обладает высокой селективностью и чрезвычайно высокой биологической активностью [7]. Особую опасность, представляют остаточные количества таких лекарственных средств, как антибиотики, эндокринные препараты, антидепрессанты, антипаразитарные и противораковые медикаменты [8].

В правоприменительной практике не учитываются все особенности источников появления отходов лекарственных средств (медицинские отходы, образующиеся в результате медицинской деятельности; отходы фармацевтических субстанций и препаратов на стадии доклинических исследований; отходы фармацевтических препаратов и упаковок в составе твердых коммунальных отходов (ТКО); отходы предприятий – производителей медицинской и фармацевтической промышленности, отходы, образующиеся в субъектах фармацевтической деятельности, бытовые канализационные стоки и др.). Не учитывается и неизбежный их контакт с медицинским оборудованием и предметами медицинского назначения [9]. Проблемы, связанные с недостаточной полнотой правовой базы, существуют давно и широко освещаются во многих научных публикациях [10, 11].

В то же время нормативные правовые акты, устанавливающие допустимые содержания различных веществ, в том числе лекарственных средств, в пище и в окружающей среде, не содержат в себе упоминаний некоторых препаратов. Это вызвано разными причинами. Например, это может быть связано с новизной препарата или с увеличением объёмов производства, которое привело к тому, что ранее не влиявшие на окружающую среду вещества стали обнаруживаться в опасных количествах [12, 13].

В том числе, бесконтрольное применение антибиотиков ведёт к возникновению антибиотикорезистентности. Из-за устойчивости к лекарствам ежегодно умирают около 700 000 человек, затрудняя лечение инфекций, передающихся половым путем, респираторных и мочевыводящих путей. По прогнозам, если не предпринять меры, к 2030 году количество смертей от резистентности к противомикробным препаратам в странах с высоким уровнем дохода достигнет 2,4 млн человек. Повышенная устойчивость к антибиотикам объясняется не только их медицинским применением, но и широким неконтролируемым использованием в ветеринарии и сельском хозяйстве. В сельском хозяйстве используется вдвое больше антибиотиков, чем в медицинской практике [14, 15].

Отсутствие должного учета использования антибиотиков в ветеринарии в ряде стран приводит к недооценке их экологического воздействия. Это представляет собой значительную проблему охраны окружающей среды [16].

Изучив нормативные правовые акты и документы, содержащие информацию об антибиотиках и гормонах, мы обратили внимание, что в документах Роспотребнадзора вещества подразделяются на 4 класса опасности, а в документах Росприроднадзора на 5 классов опасности. Это создает дополнительные сложности при определении степени токсичности лекарственных средств и их метаболитов.

Цель настоящего исследования заключается в разработке подходов к составлению перечня лекарственных средств и их метаболитов, в отношении которых осуществляется государственное нормирование.

В соответствии с данной целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить и обосновать метод поиска веществ в нормативных документах.
2. Определить перечень НПА, в которых установлены нормативы на лекарственные средства и их метаболиты.
3. Определить рекомендуемый перечень лекарственных средств и их метаболитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было использовано компьютерное приложение Multi Text Finder. Данное приложение было выбрано из-за его эффективности по сравнению с традиционным методом поиска через команду «CTRL+F» в программных средствах для просмотра и редактирования документов. Multi Text Finder позволяет значительно ускорить процесс поиска и исключает возможные ошибки, вызванные человеческим фактором, так как позволяет осуществлять одновременный поиск нескольких наименований во всех рассматриваемых документах. Кроме того, в рамках исследования использовались материалы агентства DSM Group, специализирующегося на анализе фармацевтического рынка. В частности, был проанализирован их отчет за сентябрь 2023 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Образование замкнутого цикла загрязнения окружающей среды антибиотиками представляет особую опасность. Широкое неконтролируемое применение антибиотиков в ветеринарии и сельском хозяйстве, зачастую

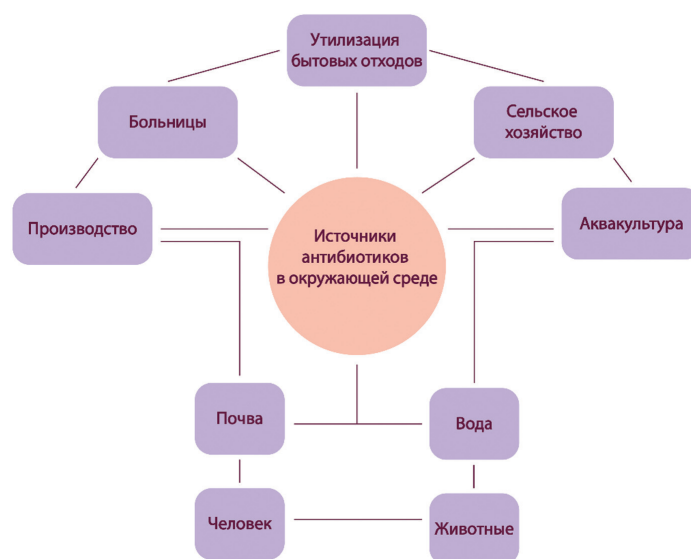


Рис. 1. Замкнутый цикл загрязнения антибиотиками окружающей среды
Fig. 1. Closed-loop contamination of the environment with antibiotics

без должного учета и регулирования, приводит к попаданию данных веществ в различные природные среды [17]. В итоге образуется замкнутый цикл (рис.1) загрязнения антибиотиками окружающей среды [18, 19]. Антибиотики обнаруживаются в почвах, поверхностных и подземных водах, аккумулируются в организмах растений и животных. Это, в свою очередь, способствует дальнейшему распространению антибиотикорезистентных бактерий, замыкая таким образом цикл непрерывного экологического загрязнения. Данная проблема требует комплексного подхода к регулированию применения антибиотиков, включая ограничения их использования в сельском хозяйстве, усиление контроля и мониторинга, а также разработку мер по снижению негативного влияния на окружающую среду. Решение этой задачи имеет важное значение для обеспечения экологической безопасности [20].

Содержание лекарственных средств и их метаболитов в окружающей среде и продуктах питания контролируется санитарными нормами и правилами. Вместе с тем, анализ нормативной документации показывает, что она содержит информацию не только о лекарственных препаратах, но и о широком перечне других химических веществ. Кроме того, наименования веществ и способы их представления в различных нормативных актах зачастую не согласованы между собой, что затрудняет целостное восприятие и применение данных норм.

В связи с этим составление перечня лекарственных средств и их метаболитов, который объединил бы информацию о большом числе лекарственных средств из нескольких нормативных актов, представляется нам важным.

Исходя из вышесказанного, становится, очевидно, что лекарственные средства оказывают негативное воздействие на окружающую среду. Однако распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2023 года № 2909-р [21], утверждающем перечень веществ, загрязняющих окружающую среду, в отношении которых осуществляется

государственное нормирование, не содержит в себе упоминание лекарственных средств. Поэтому мы считаем необходимым дополнить данный перечень с учётом результатов нашей работы.

На основании данных маркетингового агентства [22] и научных публикация последних лет [23, 24], а также перечня загрязняющих веществ, в отношении которых применяются меры государственного регулирования. в области охраны окружающей среды нами был составлен ориентировочный список лекарственных веществ, которые по нашему мнению могут потенциально оказать негативное воздействие на окружающую среду. В этот список были добавлены те соединения, которые рассматриваются в научных публикациях последних лет, а также антибиотики, распространённые в медицинской практике [25]. Кроме того, мы внесли в список действующие вещества лекарственных препаратов, которые являются наиболее продаваемыми в РФ в сентябре 2023 года.

С помощью приложения Multi Text Finder был проведён поиск упоминаний лекарственных средств из ранее обозначенного списка в следующих нормативных документах: СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [26], СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [27], ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [28], ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [29], ТР ТС 033/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции» [30]. При этом особый акцент мы сделали на СанПиН 1.2.3685-21, поскольку он наиболее актуален и периодически дорабатывается в соответствии с современными научными достижениями и передовой международной практикой [31, 32].

Результаты поиска были сведены в общую таблицу, в которой были отображены упоминания веществ, с учётом конкретного раздела документа, а также уста-

Примеры упоминаний различных веществ в документах

Табл. 1.

Examples of references to various substances in documents

Table 1.

Название вещества	СанПиН 1.2.3685-21	СанПиН 2.3.2.1078-01	ТР ТС 021/2011	ТР ТС 033/2013 (молоко)	ТР ТС 033/2013 (мясо)
Амоксициллин	+	-	-	+	-
Бацитрацин	+	-	+	-	-
Гентамицин	+	-	-	-	-
Дибियोмицин	+	-	-	-	-

Упоминание лекарственных веществ, изучаемых в [26] в СанПиН 1.2.3685-21

Табл. 2.

Mention of medicinal substances studied in [26] in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Table 2.

Название вещества	Наличие/отсутствие в СанПиН 1.2.3685-21
Атенолол	+
Пропанолол	-
Метопролол	-
Безафибрат	+
Офлоксацин	-
Парацетамол	+
Ибупрофен	-
Диклофенак	-
Карбамазепин	+
Напроксен	+
Индометацин	-
Сертралин	-
Флуоксетин	-
Циталопрам	-
Норфлуоксетин	-

новленные для них ПДК и ОБУВ. Пример итогов поиска показан в (табл. 1).

Как видно из (табл. 1) вещества, упоминаемые в СанПиН «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» практически полностью отсутствуют в прочих нормативных актах, регламентирующих безопасность пищевой продукции.

Упоминания некоторых веществ разнятся от одного документа к другому. Так, например, в СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» существуют отдельные ПДК на различные антибиотики тетрациклиновой группы: хлортетрациклин, окситетрациклин и прочие и их производные. В то же время, например, в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» есть лишь упоминание «Тетрациклиновой группы», при этом в ТР ТС «О безопасности пищевой продукции» к тетрациклиновой группе отнесены только окситетрациклин, тетрациклин и хлортетрациклин. По нашему мнению, все препараты тетрациклиновой группы должны быть в полной мере освещены во всех нормативных документах в силу их распространённости и токсичности.

Примечательно, что в изучаемых нами литературных источниках некоторые вещества, например, бета-адреноблокаторы, такие как метопролол и пропранолол отсутствуют в СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». То же самое касается некоторых других веществ, рассмотренных в (табл. 2). Это говорит о необходимости дополнения данного документа, поскольку некоторые вредные для окружающей среды вещества в нём не рассмотрены. Отметим, что рассматривался только СанПиН 1.2.3685-21, поскольку он наиболее подробный из всех вышеперечисленных документов, кроме того, прочие документы рассматривают безопасность пищевых продуктов, которые содержат более узкий спектр веществ.

Как видно из данных диаграммы (рис. 2) и таблицы 2, количество веществ, которые представляют опасность для окружающей среды [26], но которые не регламентируются СанПиН 1.2.3685-21 в два раза превышает, число соединений, подлежащих контролю в соответствии с этим нормативным актом.

Следующим этапом исследования стало рассмотрение соединений, являющихся действующими веществами в лекарственных препаратах, которые входят в топ-20 самых продаваемых на Российском рынке [22].



Рис. 2. Упоминание лекарственных веществ, изучаемых в [26] в СанПиН 1.2.3685-21

Fig. 2. Mention of medicinal substances studied in [26] in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Результаты представлены в таблице 3 (в таблице не указан Канефрон Н, поскольку он состоит из растительных компонентов).

По данным (табл. 3) и диаграммы (рис. 3) больше половины веществ, потенциально способных оказаться в окружающей среде, не учитываются гигиеническими нормативами.

По итогу проведенного исследования предлагается расширить список веществ, в отношении которых осуществляется государственное нормирование, включив в него следующие вещества, представляющие опасность для окружающей среды:

1. Адеметионина 1,4-бутандисульфат.
2. Азилсартана медоксомил калия.
3. Амилметакрезол.
4. Апиксабан.
5. Аскорбиновая кислота.
6. Атенолол.
7. Ацетилсалициловая кислота.

Табл. 3.

Упоминания действующих веществ самых продаваемых в РФ препаратов за сентябрь 2023 года в СанПиН 1.2.3685-21

Table 3.

Mentions of active ingredients of the best-selling drugs in the Russian Federation for September 2023 in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21

Наименование препарата	Действующие вещества	Наличие/отсутствие СанПиН 1.2.3685-21
Ксарелто	Ривароксабан микронизированный	–
	Парацетамол	+
ТераФлю	Фенилэфрина гидрохлорид	+
	Фенирамина малеат	–
	Аскорбиновая кислота	+
Эликвис	Апиксабан	–
Ингавирин	Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты	–
Нурофен	Ибупрофен	–
Граммидин	Грамицидина С дигидрохлорид	+
	Цетилпиридиния хлорида моногидрат	+
Арбидол	Умифеновир	–
Детралекс	Диосмин	+
	Гесперидин	+
Гептрал	Адеметионина 1,4-бутандисульфат	–
	Парацетамол	+
	Напроксен	+
Пенталгин	Кофеин безводный	+
	Дротаверина гидрохлорид	+
	Фенирамина малеат	–
Эдарби	Азилсартана медоксомил калия	–
Мексидол	Этилметилгидроксипиридина сукцинат	–
Стрепсилс	2,4-дихлорбензиловый спирт	–
	Амилметакрезол	–
Урсосан	Урсодезоксихолевая кислота	–
Мирамистин	Бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрат	–
Нимесил	Нимесулид	–
Джес	Дроспиренон	–
	Этинилэстрадиол	+
Кагоцел	Кагоцел	–
Кардиомагнил	Ацетилсалициловая кислота	+

8. Безафибрат.
9. Бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил] аммоний хлорида моногидрат.
10. Геспередин .
11. Грамицидина С дигидрохлорид.
12. Диклофенак.
13. Диосмин.
14. 2,4-дихлорбензиловый спирт .
15. Дроспиренон.
16. Дротаверина гидрохлорид.
17. Ибупрофен.
18. Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты.
19. Индометацин.
20. Кагоцел.
21. Карбамазепин.
22. Кофеин.
23. Метопролол.
24. Напроксен.
25. Нимесулид.
26. Норфлуоксетин.
27. Офлоксацин.
28. Парацетамол.
29. Пропанолол.
30. Ривароксабан.
31. Сертралин.
32. Умифеновир.
33. Урсодезоксихолевая кислота.
34. Фенилэфрина гидрохлорид.
35. Фенирамина малеат.
36. Флуоксетин.
37. Цетилпиридиния хлорида моногидрат.
38. Циталопрам.
39. Этилметилгидроксипиридина сукцинат.
40. Этинилэстрадиол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ нормативной базы и научной литературы по вопросам воздействия лекарственных средств и их метаболитов, в частности антибиотиков и гормонов, на окружающую среду, позволяет сделать ряд важных выводов.

Во-первых, выявлено наличие несогласованности в подходах к оценке опасности данных веществ между различными ведомствами. Такое расхождение в классификации по уровням опасности затрудняет целостное восприятие проблемы и требует дальнейшей гармонизации нормативно-правовой базы.

Во-вторых, установлено, что широкое и зачастую неконтролируемое применение антибиотиков в ветеринарии и сельском хозяйстве является одним из ключевых факторов, способствующих распространению антибиотикорезистентности. Это, в свою очередь, приводит к формированию замкнутого цикла и неминуемо несет негативное последствие на окружающую среду.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Урасова А. А. Состояние и перспективы развития фармацевтической промышленности Пермского края на современном этапе / А. А. Урасова // Экономика и управление: проблемы, решения. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 40–46.

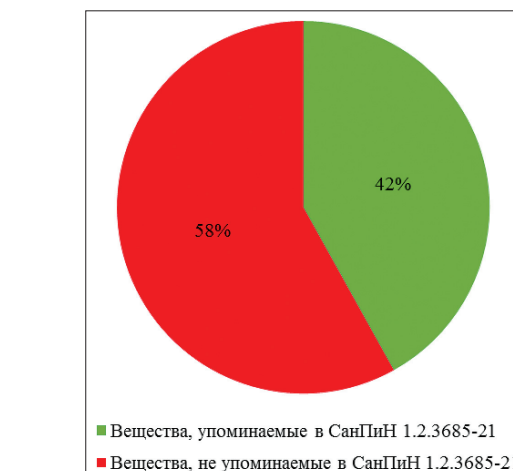


Рис. 3. Упоминания в СанПиН 1.2.3685-21 действующих лекарственных веществ из самых продаваемых в РФ препаратов за сентябрь 2023 года

Fig. 3. Mentions in SanPiN (Sanitary Norms and Regulations) 1.2.3685-21 of active pharmaceutical ingredients from the best-selling drugs in the Russian Federation for September 2023

В-третьих, анализ литературных источников свидетельствует о необходимости расширения перечня веществ, в отношении которых осуществляется государственное нормирование и регулирование, с целью обеспечения большей полноты и эффективности системы экологической безопасности.

Таким образом, совершенствование нормативно-правового регулирования обращения с лекарственными средствами и их метаболитами, повышение контроля за их использованием, а также проведение дальнейших исследований по оценке негативного воздействия на окружающую среду, являются ключевыми направлениями, требующими дополнительного внимания и комплексных усилий.

Более детальной проработке необходимо подвергнуть возможные пути миграции экополютантов в окружающей среде: источники их появления, распределения в абиотических и биотических элементах окружающей среды, особенности абиотической и биотической трансформации. Это позволит разработать эффективные меры по предотвращению и минимизации негативного последствия на окружающую среду и на организм человека в результате неизбежного поступления лекарственных средств и их метаболитов в систему водопотребления и воду централизованных систем питьевого водоснабжения, в частности.

Работа выполнена в рамках НИР кафедры промышленной экологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (тема: № 1 «Разработка теоретических подходов к обоснованию санитарных нормативов содержания лекарственных средств и их метаболитов в воде централизованных систем питьевого водоснабжения»).

2. Хализева Д. И. Фармацевтическая отрасль Российской Федерации: состояние, проблемы и перспективы / Д. И. Хализева // Россия и Азия. – 2023. – № 4(26). – С. 50–59.

3. Костин К. Б. Шанава Л. А. Формирование эффективной бизнес-модели современной ТНК в области фармацевтики // Экономика, предпринимательство и право. – 2023. – Т. 13. – № 7. – С. 2205–2232. doi: 10.18334/epp.13.7.118408
4. Соколова Е. В. Фармацевтическое науковедение как основа для развития фармации / Е. В. Соколова // Молодая фармация – потенциал будущего: Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 1118–1224.
5. Безопасное управление отходами медико-санитарной деятельности. Краткая информация. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. (WHO/FWC/WSH/17.05). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Парамонов С. Г., Зеликова Д. Д., Слярова Л. В., Алхутова И. М. Экологические риски при микрозагрязнениях тетрациклином окружающей среды // Формулы Фармации. – 2022. – Т. 4. – № 1. – С. 76–88. doi: 10.17816/phf106547
7. Венгерович Н. Г., Перельгин В. В. Стероидные гормоны и их метаболиты в воде централизованных систем питьевого водоснабжения как экополлютанты // Формулы Фармации. – 2021. – Т. 3. – № 2. – С. 66–71. doi: 10.17816/phf71495
8. Новикова Ю. А. Основные направления минимизации рисков здоровью населения, обусловленных загрязнением поверхностных источников питьевого водоснабжения лекарственными средствами / Ю. А. Новикова, О. Л. Маркова, К. Б. Фридман // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1166–1170. – doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1166-1170.
9. Перельгин В. В., Слярова Н. А., Парамонов С. Г., Пятизбятцев Т. А. Подходы к комплексному решению проблемы обращения с медицинскими отходами // Формулы Фармации. – 2019. – Т. 1. – № 1. – С. 78–83. doi: 10.17816/phf18618
10. Сеницына, О. О. Гигиеническое нормирование различных видов вод на современном этапе / О. О. Сеницына, Х. Х. Хамидулина, В. В. Турбинский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1151–1157. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1151-1157.
11. Воронина Л. П., Поздняков С. А., Балагур Л. А., Кеслер К. Э. Проблема классификации фармацевтических отходов и подходы к решению // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. No. 12–2. С. 340–345. doi: 10.17513/mjpf.12572
12. Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90(8), 2354–2366.
13. Wilkinson J. L., Hooda P. S., Barker J., Barton S., & Swinden J. (2016). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970.
14. Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., & Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654.
15. O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 84.
16. Роль животноводства в устойчивом развитии сельского хозяйства в интересах продовольственной безопасности и питания: докл. группы экспертов высокого уровня по вопросам продовольственной безопасности и питания Комитета по всемирной продовольственной безопасности. Рим: ГЭВУ, 2016. С. 87–115.
17. Berendonk T. U., Manaia C. M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Bürgmann H., Sørum H., Norström M., Pons M. N., Kreuzinger N., Huovinen P., Stefani S., Schwartz T., Kisand V., Baquero F., Martinez J. L. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):310–7. doi: 10.1038/nrmicro3439. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25817583.
18. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. doi: 10.3390/molecules23040795.
19. Lockwood S., Said N. Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Final Report. Luxembourg: Publ. Office of the European Union; 2019. 289 p. doi: 10.2779/87838
20. Pruden A., Larsson D. J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K. K., Graham D. W., & Zhu Y. G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental health perspectives*, 121(8), 878–885. doi: 10.1289/ehp.1206446
21. Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2023 года N2909-р [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/156789/> (дата обращения: 01.05.2023).
22. DSM Group. Фармацевтический рынок России, сентябрь 2023 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.dsm.ru/analytics/reports/2023/09/> (дата обращения: 01.05.2023).
23. Фрумин Г. Т. Новая экологическая проблема – фармацевтические отходы / Г. Т. Фрумин // География: развитие науки и образования: Сборник статей по материалам ежегодной международной научно-практической конференции (к 225-летию Герценовского университета). В 2-х томах, Санкт-Петербург, 20–23 апреля 2022 года / Отв. редакторы Д. А. Субетто, А. Н. Паранина. Том II. – Санкт-Петербург: Российский государственный

педагогический университет им. А. И. Герцена, 2022. – С. 137–140.

24. Фрумин Г. Т. Фармацевтические отходы – новая угроза для экосистем озер / Г. Т. Фрумин // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2022. – № 6. – С. 68–75. – doi: 10.17076/lim1597.

25. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. учеб. по дисциплине «Микробиология, вирусология и иммунология» для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечеб. дело», 060103.65 «Педиатрия», 060104.65 «Медико-профилактич. дело» / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.: ил. + CD.

26. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [Электронный ресурс]. – Введ. 2021–01–01. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (дата обращения: 01.05.2023).

27. СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» [Электронный ресурс]. – Введ. 2001–09–14. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901806306> (дата обращения: 01.05.2023).

28. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [Элек-

тронный ресурс]. – Введ. 2011–12–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 01.05.2023).

29. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» [Электронный ресурс]. – Введ. 2013–10–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 01.05.2023).

30. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции» [Электронный ресурс]. – Введ. 2013–10–09. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 01.05.2023).

31. Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D., Lettieri T. Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. EUR29173 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2018. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC111198>

32. Gomez Cortes L., Marinov D., Sanseverino I., Navarro Cuenca A., Niegowska M., Porcel Rodriguez E., et al. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive. EUR30297 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2020. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121346>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аркадий Юрьевич Шпачук – студент 3 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, arkadij.shpachuk@spcru.ru

Мария Алексеевна Вилисова – студент 3 курса Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, maria.vilisova@spcru.ru

Наталья Анатольевна Склярова – канд. тех. наук., доцент кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 22.06.2024 г., одобрена после рецензирования 28.06.2024 г.,

принята к публикации 30.06.2024 г.

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International © Эко-Вектор, 2024

Approaches to the compilation of a list of pharmaceuticals and their metabolites subject to state regulation

Arkady Yu. Shpachuk¹, Maria A. Vilisova¹, Natalia A. Sklyarova¹

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Arkady Yu. Shpachuk, arkadij.shpachuk@spcpcu.ru

ABSTRACT. The main sources of entry of pharmaceutical drugs and their active metabolites into drinking water are the pharmaceutical products consumed by the population, which are discharged through the sewage system, the effluents from pharmaceutical and medical organizations, as well as the by-products of agriculture, which ultimately form wastewater that passes through insufficiently effective treatment systems. The study is devoted to the development of approaches to the formation of a list of pharmaceutical products and their metabolites subject to state regulation. The importance of strengthening control over the use of such substances and conducting additional assessments of their negative impact on the environment is emphasized. In the course of the work, a comparative analysis of the active components in the top 20 best-selling pharmaceutical products on the Russian market was carried out using Russian and international literature sources. Regulatory legal acts regulating the classification of antibiotics and hormones by the degree of danger have been studied. Based on this, a preliminary list of medicinal substances that can potentially have a negative impact on the environment has been formed, mainly in accordance with the requirements of SanPiN 1.2.3685-21. The results of the study can be used for further assessments of the harmful effects of these substances and the development of measures for their regulation.

KEYWORDS: Pharmaceuticals/Medicinal products; Environment Antibiotics; Hormones; State regulation/Standardization; Maximum Permissible Concentration (MPC); Approximate Safe Exposure Level (ASEL)

REFERENCES

1. Urasova A. A. State and prospects for the development of the pharmaceutical industry in the Perm region at the present stage / A. A. Urasova // Economics and management: problems, solutions. – 2018. – Vol. 4, No. 3. – P. 40–46. (In Russ.).
2. Khalizeva D. I. Pharmaceutical industry of the Russian Federation: state, problems and prospects / D. I. Khalizeva // Russia and Asia. – 2023. – No. 4(26). – pp. 50–59. (In Russ.).
3. Kostin K. B., Shanava L. A. Shaping an effective business model for a modern pharmaceutical MNC // Journal of Economics, Entrepreneurship and Law. – 2023. – Vol. 13. – No. 7. – P. 2205–2232. doi:10.18334/epp.13.7.118408. (In Russ.).
4. Sokolova E. V. Pharmaceutical science as a basis for the development of pharmacy / E. V. Sokolova // Young pharmacy – the potential of the future: Collection of materials of the XII All-Russian scientific conference of students and graduate students with international participation, St. Petersburg, March 14–18, 2022. – St. Petersburg: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. – P. 1118–1224. (In Russ.).
5. Safe management of wastes from health-care activities. Brief information. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/FWC/WSH/17.05). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.).
6. Paramono S. G., Zelikova D. D., Sklyarova L. V., Alkhutova I. M. Environmental risks of the tetracycline micro pollution // Pharmacy Formulas. – 2022. – Vol. 4. – N. 1. – P. 76–88. doi:10.17816/phf106547. (In Russ.).
7. Vengerovich N. G., Perelygin V. V. Steroid hormones and their metabolites in water of centralized drinking water supply systems as ecopolutants // Pharmacy Formulas. – 2021. – Vol. 3. – N. 2. – P. 66–71. doi:10.17816/phf71495. (In Russ.).

8. Novikova Yu. A. Main directions for minimizing public health risks caused by contamination of surface sources of drinking water supply with drugs / Yu. A. Novikova O. L. Markova, K. B. Friedman // *Hygiene and Sanitation*. – 2018. – Vol. 97, No. 12. – P. 1166–1170. – doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1166-1170. (In Russ.).
9. Perelygin V. V., Sklyarova N. A., Paramonov S. G., Pyatizbyantsev T. Approaches to a comprehensive solution to the problem of medical waste management // *Pharmacy Formulas*. – 2019. – Vol. 1. – No. 1. – P. 78–83. doi: 10.17816/phf18618. (In Russ.).
10. Sinitsyna O. O. Hygienic standardization of various types of water at the present stage / O. O. Sinitsyna, Kh. Kh. Khamidulina, V. V. Turbinsky [etc.] // *Hygiene and Sanitation*. – 2022. – T. 101, No. 10. – P. 1151–1157. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1151-1157. (In Russ.).
11. Voronina L. P. The problem of classification of pharmaceutical waste and approaches to solution / L. P. Voronina, S. A. Pozdnyakov, L. A. Balagur, K. E. Kesler // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2018. – No. 12–2. – pp. 340–345. (In Russ.).
12. Kümmerer K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90(8), 2354–2366.
13. Wilkinson J. L., Hooda P. S., Barker J., Barton S., & Swinden J. (2016). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: An overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970.
14. Van Boeckel T. P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B. T., Levin S. A., Robinson T. P., & Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649–5654.
15. O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*, 84.
16. The role of livestock in sustainable agriculture for food security and nutrition: a report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition of the Committee on World Food Security. Rome: HLPE, 2016. p. 87–115.
17. Berendonk T. U., Manaia C. M., Merlin C., Fatta-Kassinos D., Cytryn E., Walsh F., Bürgmann H., Sørum H., Norström M., Pons M. N., Kreuzinger N., Huovinen P., Stefani S., Schwartz T., Kisand V., Baquero F., Martinez J. L. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol*. 2015 May;13(5):310–7. doi: 10.1038/nrmicro3439. Epub 2015 Mar 30. PMID: 25817583.
18. Manyi-Loh C., Mamphweli S., Meyer E., Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. doi: 10.3390/molecules23040795.
19. Lockwood S., Said N. Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment. Final Report. Luxembourg: Publ. Office of the European Union; 2019. 289 p. doi: 10.2779/87838
20. Pruden A., Larsson D. J., Amézquita A., Collignon P., Brandt K. K., Graham D. W. & Zhu, Y. G. (2013). Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environmental health perspectives*, 121(8), 878–885. doi: 10.1289/ehp.1206446
21. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 20 oktyabrya 2023 goda N2909-r [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: <http://government.ru/docs/all/156789/> (data obrashcheniya: 01.05.2023)
22. DSM Group. Farmatsevticheskii rynek Rossii, sentyabr' 2023 goda [Elektronnyi resurs]. – Rezhim dostupa: <https://www.dsm.ru/analytics/reports/2023/09/> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
23. Frumin G. T. New environmental problem – pharmaceutical waste / G. T. Frumin // *Geography: development of science and education: Collection of articles based on the materials of the annual international scientific and practical conference (to the 225th anniversary of Herzen University)*. In 2 volumes, St. Petersburg, April 20–23, 2022 / Rep. editors D. A. Subetto, A. N. Paranina. Volume II. – St. Petersburg: Russian State Pedagogical University named after. A. I. Herzen, 2022. – P. 137–140. (In Russ.).
24. Frumin G. T. Pharmaceutical waste – a new threat to lake ecosystems / G. T. Frumin // *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. – 2022. – No. 6. – P. 68–75. – doi: 10.17076/lim1597. (In Russ.).
25. Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. V 2-kh t. ucheb. po distsipline “Mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya” dlya studentov uchrezhdenii vyssh. prof. obrazovaniya, obuchayushchikhsya po spetsial'nostyam 060101.65 “Lecheb. delo”, 060103.65 “Pediatriya”, 060104.65 “Mediko-profilakt. delo” / pod red. V. V. Zvereva, M. N. Boichenko. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 448 s.: il. + CD. (In Russ.).
26. SanPiN 1.2.3685-21 “Gigienicheskie normativy i trebovaniya k obespecheniyu bezopasnosti i (ili) bezvrednosti dlya cheloveka faktorov sredy obitaniya” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2021–01–01. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/573500115> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
27. SanPiN 2.3.2.1078-01 “Gigienicheskie trebovaniya bezopasnosti i pishchevoi tsennosti pishchevykh produktov” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2001–09–14. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/901806306> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
28. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 021/2011 “O bezopasnosti pishchevoi produktsii” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2011–12–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (data obrashcheniya: 01.05.2023).
29. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 033/2013 “O bezopasnosti moloka i molochnoi produktsii”

[Elektronnyi resurs]. – Vved. 2013–10–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (data obrashcheniya: 01.05.2023).

30. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soyuza TR TS 034/2013 “O bezopasnosti myasa i myasnoi produktsii” [Elektronnyi resurs]. – Vved. 2013–10–09. – Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (data obrashcheniya: 01.05.2023).

31. Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D., Lettieri T. Review of the 1st Watch List under the Water

Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. EUR29173 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2018. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC111198>

32. Gomez Cortes L., Marinov D., Sanseverino I., Navarro Cuenca A., Niegowska M., Porcel Rodriguez E., et al. Selection of substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive. EUR30297 EN, Publications Office of the European Union. Luxembourg; 2020. Available at: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121346>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Arkady Yu. Shpachuk – 3rd year student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, arkadij.shpachuk@spcpcu.ru

Maria A. Vilisova – 3rd year student of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, mariya.vilisova@spcpcu.ru

Natalia A. Sklyarova – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Ecology of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, natalia.sklyarova@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted June 22, 2024; approved after reviewing June 28, 2024;
accepted for publication June 30, 2024.

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license © Eco-Vector, 2024