

Экстемпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы

Н. В. Орлова, Л. И. Ильенко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Экстемпоральные лекарственные препараты являются важным компонентом в фармацевтической практике, позволяя предоставлять лекарственные формы или дозировки, которые коммерчески недоступны, и персонифицировать лекарственную терапию. Данные препараты наиболее востребованы в педиатрии, геронтологии, онкологии, паллиативной медицине, дерматологии. Для внедрения экстемпорального производства лекарственных препаратов в современную практическую медицину необходим ряд мер: изменение нормативных правовых актов, регламентирующих изготовление экстемпоральных лекарственных препаратов; совершенствование современных методов контроля качества; актуализация сборника экстемпоральных лекарственных препаратов; обеспечение внедрения применения экстемпоральных лекарственных препаратов в практическое здравоохранение; модернизация аптечного оборудования; организация повышения квалификации медицинских и фармацевтических специалистов в области назначения, изготовления сложных лекарственных форм в условиях аптек и контроля их производства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экстемпоральное производство лекарственных препаратов, показания, преимущества, внедрение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Extemporal production of medicines – advantages and prospects

N. V. Orlova, L. I. Ilyenko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Extemporal drugs are an important component in pharmaceutical practice, allowing the provision of dosage forms or dosages that are not commercially available, and the personification of drug therapy. These drugs are most in demand in pediatrics, gerontology, oncology, palliative medicine, dermatology. A number of measures are necessary for the introduction of extemporal production of medicines into modern practical medicine: changing regulatory legal acts regulating the manufacture of extemporal medicines; improvement of modern methods of quality control; updating of the collection of extemporal medicines; ensuring the introduction of the use of extemporal medicines in practical healthcare; modernization of pharmacy equipment; organization of advanced training of medical and pharmaceutical specialists in the field of prescribing, manufacturing complex dosage forms in pharmacies and control of their production.

KEYWORDS: extemporal production of medicines, indications, advantages, implementation.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

14 декабря 2022 года Президентом России Владимиром Путиным был подписан закон, направленный на возрождение деятельности производственных аптек в России. Закон предоставляет аптечным организациям с лицензией на фармакологическую деятельность право изготавливать лекарственные препараты с индивидуальными дозировками по рецептам врача. Вступить в силу документ должен 1 сентября 2023 года. Он будет действовать для всех аптечных организаций, имеющих лицензию на производство, за исключением индивидуальных предпринимателей.

Лекарственные препараты, предназначенные для индивидуального применения и приготовленные в аптеке по рецепту врача, называются *магистральными* – *medicamenta magistralia* (от лат. *magister*) или *экстемпоральными* (от лат. *ex tempore* – сразу приготовленные). Данная экстемпоральная рецептура представлена следующими лекарственными формами: твердые лекарственные формы (капсулы, порошки, таблетки, пеллеты), растворы для внутреннего употребления (истинные растворы, суспензии, сиропы, микстуры, капли, настойки и эликсиры) и др.

Когда-то почти все рецепты были составными препаратами. Только в начале 1900-х годов, с появлением индустриализации и производства лекарств, коммерческие лекарства постепенно стали доминировать на фармацевтическом рынке. Однако, несмотря на значительное сокращение, практика экстемпоральных лекарственных препаратов (ЭЛП) не прекратила свое существование. Фармацевтическая рецептура включает в себя приготовление индивидуальных лекарств, которых нет в продаже, для отдельных пациентов с особыми медицинскими потребностями. Традиционное аптечное составление рецептов целесообразно, когда оно осуществляется в небольших масштабах фармацевтами, которые готовят лекарство на основе индивидуального рецепта.

Существует постоянный спрос на составные рецептурные лекарства, потому что производители не могут удовлетворить потребности всех отдельных пациентов. Фармацевтическая рецептура является важным компонентом в аптечной практике, позволяя фармацевтам предоставлять лекарственные формы или дозировки, кото-

рые коммерчески недоступны. Лекарства, составленные для конкретных потребностей пациентов, способствуют персонализированной медицине. Импровизированные рецептуры, предоставляемые аптеками, позволяют преодолеть нехватку этих терапевтических продуктов на рынке. Изготовление ЭЛП с учетом анатомо-физиологических, возрастных особенностей организма в первую очередь касается геронтологической и педиатрической практик.

Пожилые пациенты, особенно старше 80 лет, нуждаются в индивидуальных дозировках, особенно сильнодействующих препаратов, что связано со снижением функции почек. В пожилом возрасте снижается активность обезвреживания и выделения лекарственных веществ, повышается вероятность развития нежелательных явлений. Поэтому больным после 60 лет рекомендуется уменьшение высших доз сильнодействующих средств на 1/4–1/2 сравнительно с дозой для среднего возраста. Например, дозы препаратов, угнетающих ЦНС (снотворные, нейролептики, морфины, бромиды, сердечные гликозиды, мочегонные средства), при расчете доз лицам старше 60 лет должны быть уменьшены на 1/2. При лечении лиц пожилого возраста необходимо избегать полипрагмазии, применять титрацию доз от низких к более высоким, использовать минимально эффективные дозировки.

Пациенты, нуждающиеся в паллиативной помощи, часто сталкиваются с проблемой проглатывания пероральных препаратов в его коммерчески доступной форме, что делает необходимым приготовление лекарств в виде жидких форм для перорального приема. В аптеках существует ряд ограничений, не позволяющих широкое изготовление пероральных противораковых лекарственных форм для использования пациентом в домашних условиях. Самостоятельное изготовление жидких форм в домашних условиях пациентами или лицами, осуществляющими уход, без надлежащего консультирования и обучения безопасному обращению с химиотерапией приводит к повышенному риску токсического воздействия этих препаратов. Фармацевты должны иметь представление об основных научных принципах, которые являются важной основой для правильного приготовления экстенпоральных жидких противоопухолевых препаратов для приема внутрь. Неправильное приготовление этих препаратов, особенно при традиционной химиотерапии с узким терапевтическим индексом, может увеличить риск передозировки или недостаточной дозы. В настоящее время существуют ограниченные данные об однородности дозы, биоэквивалентности и стабильности импровизированных пероральных жидких составов противоопухолевых препаратов.

Пациенты с аллергическими заболеваниями вынуждены использовать ЭЛП, если имеют реакцию на консерванты, глютен, сахар, определенные красители или лактозу. Коммерчески производимые лекарства могут содержать ингредиенты, которые вызывают аллергические реакции. ЭЛП можно приготовить персонализировано, чтобы дать пациентам вариант лекарства, которое не будет вызывать аллергии. В целом при применении ЭЛП наблюдается меньшее число нежелательных явлений. Это связано с тем, что, в отличие от готовых форм, ЭЛП применяются сразу после приготовления и имеют короткий срок годности.

В связи с этим в их состав входят в минимальном количестве вспомогательные вещества (консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, формообразователи и др.).

Пациенты с орфанными заболеваниями, нуждающиеся в лекарственных препаратах, не поставляемых фармацевтической промышленностью, представляют еще одну категорию, для которых необходимы ЭЛП. Одна из ключевых проблем при лечении редких заболеваний – высокая стоимость орфанных препаратов. При отсутствии назначенного препарата пациенту с редкими заболеваниями фармацевтам приходится составлять лекарственные препараты для удовлетворения особых потребностей пациентов. Это не альтернатива лицензированному орфанному лекарству, которое идет по обычному пути разработки и разрешения на продажу, а приготовление дополнительной рецептуры. В настоящее время Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) имеет ограниченное количество из 144 орфанных препаратов. Более того, такие пациенты часто нуждаются в персонализированном подходе к лечению, и существующие орфанные препараты не всегда могут быть адекватными в отношении лекарственной формы или дозировки, исходных материалов (реакции гиперчувствительности) или органолептических характеристик. В зарубежной практике фармацевты уже готовили лекарственные препараты для своих пациентов с редкими заболеваниями задолго до того, как они стали разрешенными орфанными препаратами в ЕС, такие как 3,4-диаминопиридиновые капсулы (Фирдапс), напитков с 5-аминолевулиновой кислотой (Глиолан), бетаиновый напиток (Cystadane), инъекции цитрата кофеина (Peuona), капсулы с холевой кислотой (Kolbam, Orphacol), капсулы битатрата цистеамина (Cystagon, Procysbi) и глазные капли (Cystadrops), инъекции ибупрофена (Pedeia), капсулы п-аминосалициловой кислоты (Granupas) и капсулы ацетата цинка (Wilzin). Стоимость для пациента в основном ниже для составных препаратов, чем довольно высокая стоимость разрешенного готового (орфанного) препарата [1].

Дети, особенно новорожденные и дети до 1 года, – категория пациентов, которая наиболее часто нуждается в экстенпоральных препаратах. Импровизированное дозирование или рецептура считаются важной для педиатрической практики, поскольку позволяют получать лекарственные формы, соответствующие возрасту, когда отсутствуют разрешенные лекарственные средства. Отсутствие лицензированных педиатрических лекарств вынуждает фармацевтов изготавливать лекарства в форме, которую дети могут переносить. Лекарственные препараты должны быть правильно составлены для введения пациентам независимо от возраста. Педиатрические пациенты создают некоторые дополнительные проблемы для разработчика рецептуры с точки зрения соблюдения режима лечения и терапевтической эффективности. В педиатрической практике важна безопасность вспомогательных веществ – красителей, антимикробных консервантов, подсластителей, средств, маскирующих вкус, и усилителей растворимости. При изготовлении лекарственных средств для детей количество вспомогательных веществ и их уровень в рецептуре должны быть минимальными, необходимыми для обеспечения надлежащего продукта с точки зрения эффективности, стабильности, вкусовых качеств, микробиологического контроля, однородности дозы.

Комплексный библиографический обзор, включающий исследования за последние 20 лет в Бразилии, продемонстрировал, что в неонатальных отделениях основными сердечно-сосудистыми препаратами, назначаемыми в составе препарата, были: спиронолактон, каптоприл, фуросемид, гидрохлоротиазид, пропранолол, амиодарон, нифедипин, карведилол, дигоксин, эналаприл, адреналин и гидралазин. Препараты получали из адаптаций лекарственных форм путем превращения капсул или таблеток в жидкие лекарственные формы в виде раствора, суспензии или сиропа, а также в виде растворов, приготовленных из активных фармацевтических ингредиентов. Приготовление ЭЛП сделало возможной медикаментозную терапию в неонатологии, учитывая, что такие препараты не имеют регистрации жидкой лекарственной формы для приема внутрь, несмотря на то что входят в Перечень основных лекарственных средств для детей Всемирной организации здравоохранения. Исследование выявило, что при лечении новорожденных используют препараты не по прямому назначению в 90 % случаев, а в отделениях интенсивной терапии новорожденных эта цифра может достигать 100 %. Из-за отсутствия информации о безопасности, эффективности и качестве этих препаратов в этой популяции наблюдается высокая частота нежелательных явлений, особенно среди госпитализированных пациентов [2].

В лечении ряда дерматологических заболеваний широко используются лекарственные препараты аптечного изготовления. В Германии до 30 % экстемпоральных препаратов назначаются дерматологами, в США – 26 %, в Иордании – до 98 %. Основной причиной запроса составных лекарств было отсутствие коммерчески доступного продукта (87,9 %). Подавляющее большинство составных лекарственных форм представляли собой кремы (99,6 %) и мази (91,5 %), за которыми следовали растворы (23,3 %). Только 5 (2,2 %) исследованных рецептурных аптек готовили стерильную продукцию [3].

Более низкая стоимость по сравнению с препаратами промышленного производства является одним из значимых факторов востребованности ЭЛП и делает доступными лекарственные препараты аптечного изготовления для амбулаторных малообеспеченных слоев населения, а также снижает стоимость лечения стационарных больных.

Изготовление лекарств с короткими сроками годности, которые по ряду причин не могут быть приготовлены в промышленных масштабах, еще одно преимущество ЭЛП. Например, стерильные растворы для внутреннего применения у новорожденных – растворы глюкозы 5, 10, 25 %, дибазола 0,01 %, калия йодида 0,5 %, кислоты аскорбиновой 1 %, кислоты никотиновой 0,5 %, кислоты глютаминовой 1 %, кофеина-бензоата натрия 1 %. Данные препараты из-за нестабильности и короткого срока хранения не имеют абсолютно эквивалентных промышленных аналогов.

Персонализация лекарственной терапии может иметь положительный эффект в повышении приверженности к лечению, которая является критической проблемой общественного здравоохранения. Приверженность к терапии представляет собой ключевой фактор снижения заболеваемости и смертности и оптимизации использования

финансовых ресурсов. Роль фармацевтических составных препаратов в обеспечении приверженности к лечению используется недостаточно.

Надлежащий дизайн и рецептура лекарственной формы требуют учета физических, химических и биологических характеристик всех лекарственных веществ и фармацевтических ингредиентов (вспомогательных веществ), которые будут использоваться при изготовлении продукта. Используемые лекарственные средства и фармацевтические материалы должны быть совместимы и производить лекарственный продукт, который является стабильным, эффективным, приятным на вкус, легким в применении и хорошо переносимым.

Литературный поиск в базах данных PubMed, Embase и MEDLINE о применении составных препаратов в странах Европы и США показал, что регулирующий надзор за фармацевтическими рецептурами значительно менее строг, чем тот, который требуется для лекарств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA); как таковые, составные лекарства могут представлять дополнительный риск для пациентов. Лекарства, одобренные FDA, производятся и тестируются в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP), которые представляют собой федеральные законы, регулирующие производство и тестирование фармацевтических продуктов. Напротив, составные лекарства освобождены от GMP, и тестирование для оценки качества продукции непоследовательно. В отличие от препаратов, одобренных FDA, аптечные препараты не проходят клиническую оценку безопасности или эффективности. Кроме того, составные препараты не имеют стандартной маркировки продукта или информации о назначении с инструкциями по безопасному применению. Аптеки, производящие рецептурные препараты, не обязаны сообщать в FDA о нежелательных явлениях, что является обязательным для производителей лекарств, регулируемых FDA. Некоторые аптеки занимаются деятельностью, выходящей за рамки традиционной аптечной рецептуры, такой как крупномасштабное производство составных лекарств без индивидуальных рецептов пациентов. Составление лекарств в отсутствие GMP увеличивает вероятность ошибок при приготовлении. Соотношение риска и пользы от использования традиционных лекарственных средств является благоприятным для пациентов, которым требуются специализированные лекарства, которых нет в продаже, поскольку в противном случае у них не было бы доступа к подходящему лечению [4]. В целях повышения качества составных лекарственных средств и минимизации рисков для безопасности пациентов в ряде стран, например в Германии и Соединенных Штатах Америки (США), были созданы стандартизированные монографии составных препаратов.

Заключение

Экстемпоральное производство лекарственных препаратов является перспективным направлением медицинской помощи населению [5]. Для внедрения экстемпорального производства необходим ряд мер: изменение нормативных правовых актов, регламентирующих изготовление ЭЛП; совершенствование современных методов контроля качества, обеспечивающих валидацию процессов изготовления

ЭЛП; актуализация сборника ЭЛП, т.к. последний сборник, включающий 2359 унифицированных лекарственных прописей, был рекомендован Министерством здравоохранения СССР к практической работе врачам и фармацевтам, действует в соответствии с приказом Минздрава СССР N 223 от 12 августа 1991 г. и в настоящее время, безусловно, требует пересмотра; обеспечение внедрения применения ЭЛП в практическое здравоохранение как обеспечивающих персонализированный подход к лечению пациентов, а также в рамках импортозамещения; модернизация аптечного оборудования и оптимизация объемов субстанций, которые необходимы для изготовления ЭЛП; организация повышения квалификации медицинских и фармацевтических специалистов в области назначения, изготовления сложных лекарственных форм в условиях аптек и контроля их производства.

Список литературы / References

1. Dooms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases. *Orphanet J. Rare Dis.* 13, 1 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0741-y>
2. Greenhalgh LL, Passos MMBD, Agrizzi AL, Monteiro MSSB. Compounded medications for cardiovascular use in neonatology: an integrative review. *Rev. Paul. Pediatr.* 2022 Sep 9;41: e2021167. DOI: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021167. PMID: 36102396; PMCID: PMC9462413.
3. AlKhatib HS, Jalouqa S, Maraqa N, Ratka A, Elayeh E, Al Muhaissen S. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies. *BMC Health Serv. Res.* 2019 Nov 8;19(1):816. DOI: 10.1186/s12913-019-4684-y. PMID: 31703672; PMCID: PMC6842227.
4. Isles M. Patient safety issues associated with the use of compounded medicines as alternatives to approved pharmaceutical products in Europe and how best practice can improve outcomes. *Int J. Risk. Saf. Med.* 2020;31(3):133–144. DOI: 10.3233/JRS-200002. PMID: 32538874.
5. Сметхова И.Е., Ладутко Ю.М., Калинина О.В. Экстемпоральное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения // Вестник фармации. 2021. № 1 (91). С. 48–53. DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.48>
Smekhova I.E., Ladutko Yu.M., Kalinina O.V. Extemporaneous manufacturing of drugs: problems and solutions // *Bulletin of Pharmacy*. 2021. No. 1 (91). pp. 48–53. DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.1.48>

Статья поступила / Received 23.03.23
Получена после рецензирования / Revised 28.03.23
Принята в печать / Accepted 31.03.23

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Ильенко Лидия Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета. ORCID: 0000-0001-8375-4569

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

About authors

Orlova Natalia V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of of Faculty Therapy. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Ilyenko Lydia I., DM Sci (habil.), professor, head of the department of of Hospital pediatrics No. 2. ORCID: 0000-0001-8375-4569

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova N. V. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н.В., Ильенко Л.И. Экстемпоральное производство лекарственных препаратов – преимущества и перспективы. *Медицинский алфавит.* 2023; (13): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10>

For citation: Orlova N. V., Ilyenko L. I. Extemporal production of medicines – advantages and prospects. *Medical alphabet.* 2023; (13): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-13-7-10>

