

Михалевич Е.Н., Ковальская Г.Н.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ СМЕСЕЙ В АПТЕКАХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

В соответствии с нормативной документацией экстремпоральное изготовление инфузионных смесей лекарственных препаратов должно осуществляться в аптеках медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных условиях. Только в условиях аптеки возможна организация комплекса по изготовлению в асептических условиях инфузионных смесей надлежащего качества. Разработанный технологический комплекс позволяет обеспечить как качество самих смесей, так и эффективность проводимой комбинированной инфузионной фармакотерапии.

Ключевые слова: экстремпоральное изготовление, инфузионные смеси, технологический комплекс, взаимодействие лекарственных средств

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGICAL COMPLEX FOR PRODUCTION OF COMPOUNDED INFUSION ADMIXTURES IN HOSPITAL PHARMACIES

Mikhalevich E.N., Kovalskaya G.N.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

The modern model of infusion pharmacotherapy in hospitals involves a process-based approach, the most important "input" of which is the manufacturing of infusion admixtures and the control of infusions preparation. In Russian hospitals, production of drug admixtures is carried out by nursing staff in inappropriate conditions and with equipment unappropriated for this type of activity.

In accordance with the normative documentation, manufacturing of infusion admixtures should be reserved for hospital pharmacies. Only in pharmacies it is possible to organize a manufacture complex of infusion admixtures of adequate quality under aseptic conditions.

For the extemporaneous manufacturing of infusion admixtures in hospital pharmacies of the Russian Federation we have developed technological complex, which included: development of information database "Interaction of injectable drugs"; development of technological schemes of manufacturing of infusion mixtures; selection of necessary equipment; development of a system of quality control of infusion admixtures.

The information database is a search engine that allows to estimate the composition of the recipe on the compatibility of components. The typical scheme of production areas of hospital pharmacy allows you to place required for aseptic manufacturing equipment with minimal costs. Step by step instruction on mixing the components of the recipe eliminates contamination in product. The system of quality control confirms the high quality of infusion admixtures. Overall, this technological complex ensures quality, efficiency and safety provided to patients of the hospital infusion therapy.

Key words: compounded drug production, infusion admixtures, technological complex, drug interaction

ВВЕДЕНИЕ

Современная модель проведения комбинированной инфузионной фармакотерапии в медицинских организациях (МО), оказывающих помощь в стационарных условиях, предполагает процессный подход, важнейшими «входными» элементами которого являются изготовление инфузионной смеси и контроль готовой инфузионной смеси [2].

Процесс изготовления инфузионных смесей лекарственных препаратов (ЛП) невозможно представить без современных подходов к обеспечению качества ЛП.

Современная мировая концепция фармацевтической системы качества основана на подходе ИСН (рекомендации по обеспечению безопасности, эффективности и качества ЛП, выработанные ассоциацией ведущих фармацевтических компаний и регуляторов стран с крупнейшими фармацевтическими рынками). Принцип ИСН заключается в том, что качество ЛП зарождается и подтверждается при фармацевтической

разработке и оценке эквивалентности, обеспечивается на этапе промышленного производства или изготовления, оценивается и совершенствуется на протяжении всего жизненного цикла ЛП. Данная концепция поддерживается тремя руководствами – ИСН Q8 «Фармацевтическая разработка», ИСН Q9 «Управление рисками по качеству» и ИСН Q10 «Фармацевтическая система качества», – и основана также на подходах ISO 9001 и принципах GMP [4].

В Европейском союзе (ЕС) руководство ИСН Q10 в 2008 году включено в структуру первого раздела GMP «Управление качеством». Комплексный подход заключается в том, что качество ЛП закладывается при изготовлении, а контролем лишь подтверждается. Фармацевтическая система качества складывается из трёх основных компонентов: квалифицированного персонала, помещений и оборудования и технических средств [1]. В РФ реализация требований GMP ЕС должна осуществляться в соответствии с Приказом Минпромторга № 916 от 14.06.2013 г. «Об

утверждении Правил надлежащей производственной практики».

На практике в российских МО, оказывающих помощь в стационарных условиях, изготовление инфузионных смесей ЛП осуществляется силами среднего медицинского персонала в ненадлежащих условиях и с использованием оборудования, не предназначенного для данного вида деятельности [3].

В соответствии с нормативной документацией, экстемпоральное изготовление инфузионных смесей ЛП должно быть закреплено за аптеками МО. Только в условиях аптеки возможна организация комплекса по изготовлению в асептических условиях инфузионных смесей ЛП надлежащего качества.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка технологического комплекса по экстемпоральному изготовлению инфузионных смесей ЛП в аптеках МО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов использовались нормативные документы (НД), регламентирующие изготовление стерильных лекарственных форм, данные о фармацевтической и фармакологической совместимости ЛП, действующая модель изготовления инфузионных смесей ЛП в отделениях. В процессе исследования использовался комплексный подход, включавший в себя методы структурно-логического, документального исследования и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными критическими точками экстемпорального изготовления инфузионных смесей ЛП являются отсутствие анализа прописей на совместимость компонентов, условий (помещения и оборудование), технологической схемы и обученного персонала, владеющего необходимыми навыками и умениями. Поэтому разработка технологического комплекса состояла из нескольких этапов:

- разработка информационной базы данных (ИБД) «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств» для проведения анализа прописей на совместимость;
- разработка технологической схемы изготовления инфузионных смесей;
- подбор необходимого оборудования;
- разработка системы контроля качества инфузионных смесей ЛП.

Помимо профессиональных навыков и умений, связанных непосредственно с технологическими операциями в процессе экстемпорального изготовления инфузионных смесей, специалист обязан владеть знаниями по вопросам возможного взаимодействия компонентов смеси – как фармацевтического, так и фармакологического. Для решения поставленной задачи нами была разработана ИБД «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств», которая может использоваться для решения конкретных задач по физико-химическому и химическому взаимодействию ЛП, растворителей и разбавителей в одном шприце и в инфузионных смесях. Разработанная ин-

формационная база «Взаимодействие инъекционных лекарственных средств» прошла экспертизу в Российском агентстве по патентам и товарным знакам (Роспатент), которым выдано свидетельство об официальной регистрации базы данных № 20114620516. Основное назначение базы данных при её использовании в медицинских и фармацевтических учреждениях состоит в улучшении качества подбора, проведения и коррекции комбинированной фармакотерапии с использованием средств высокопроизводительной персональной вычислительной техники.

База данных представляет собой поисково-информационную систему, содержащую набор профессиональных фармацевтических и фармакологических справочников. База включает информацию о 241 ЛС под международным непатентованным наименованием (МНН). База создана в формате файла MS Excel. О каждом конкретном ЛП можно получить следующие сведения: информация о группах анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации, согласно реестру ЛС России; код АТХ; МНН; торговые наименования; способы введения; рекомендуемые растворители и разбавители; формы выпуска; признаки фармацевтического взаимодействия с другими ЛП (не взаимодействует, с некоторыми, со всеми); фармацевтически несовместимые ЛП; возможное фармакологическое взаимодействие с другими ЛП.

Для просмотра характеристик инъекционных ЛП возможно использование их международных непатентованных (МНН) и торговых наименований. Информационная база данных представляет собой таблицу, состоящую из 13 столбцов, каждый из которых соответствует какой-либо характеристике конкретного ЛП, представленных выше. В столбце Рекомендуемые растворители ИБД «Взаимодействие инъекционных ЛП» для каждого ЛП выделены соответствующие растворители и разбавители, согласно инструкции по применению. Возможное фармацевтическое взаимодействие представлено в базе данных в двух столбцах – Признаки фармацевтического взаимодействия (со всеми, с некоторыми, не взаимодействует) и Фармацевтическое взаимодействие (отражает перечень конкретных ЛП, использование которых в одной инфузии не рекомендуется). Информация о фармакологически несовместимых ЛП отражена в столбце Фармакологическое взаимодействие.

Формат ИБД в виде таблицы позволяет использовать в поисковой работе систему фильтров, что даёт возможность решения практических задач в двух направлениях:

1. Поиск содержательной информации о конкретном ЛП под торговым названием или МНН.
2. Поиск информации по заданному параметру (выделение группы ЛП, отвечающей определённому требованию). Работа в данных случаях осуществляется с использованием системы фильтров либо поиска по ключевому слову с использованием функции «найти и выделить».

Следующим этапом разработки технологического комплекса стала разработка состава и оборудования чистых зон для экстемпорального изготовления инфузионных смесей ЛП. Как правило, на сегодняшний

день производственные аптеки МО не располагают необходимым оснащением, достаточным для организации асептического изготовления инфузионных смесей без последующей стерилизации. Особенностью изготовления инфузионных смесей ЛП является необходимость проведения манипуляций по смешиванию ЛП в зоне с классом чистоты А.

Одним из эффективных способов снижения затрат при создании комплексов чистых помещений является зонирование чистого помещения на локальные участки, которые могут отличаться друг от друга как классом чистоты воздушной среды, так и функциональным назначением (только защита продукта либо защита как продукта, так и окружающей среды).

Таким образом, внутри чистого помещения над критичными зонами технологического процесса могут быть созданы чистые зоны с более высоким классом чистоты (например, ламинарные шкафы), чем помещение, где они размещены. Нами был разработан типовой план производственных помещений чистых зон аптеки МО, пригодных для асептического изготовления инфузионных смесей ЛП (рис. 1).

На типовой схеме представлено компактное и эргономичное расположение производственных и вспомогательных помещений, используемых в процессе изготовления стерильных ЛП, в том числе инфузионных смесей. Производственное помещение класса В, согласно классификации GMP, предназначено для работ по подготовке растворов. Зона А представляет собой установку с ламинарной подачей воздуха и является локальной зоной для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции (наполнение, укупорка). Передвижения персонала по производственной зоне ограничены с

целью минимизации перемещения воздушных масс, а следовательно, снижения риска микробной контаминации готового продукта. Доставка компонентов из помещения хранения, а также готовых смесей ЛП в помещение хранения осуществляется через передаточные устройства.

Нами также был разработан план чистых помещений для аптеки ОГАУЗ «ИГКБ № 1» (рис. 2).

Стандарт GMP допускает возможность входа из зоны К (зоны с контролируемыми функциями) непосредственно в зону С. В этом случае запрещается входить в уличной одежде в зоны переодевания перед зонами С и В. Такой вариант следования помещений является предпочтительным с позиции минимизации материальных затрат.

Зона В представляет собой непосредственно производственное помещение, в котором осуществляется процесс изготовления инфузионных смесей. В зоне В запрещено использование каких-либо пылящих предметов, поэтому для записей и передачи информации используются электронные устройства.

Критические операции (забор ЛП из флаконов и ампул, а также внесение ЛП во флакон или контейнер с растворителем) должны производиться только в зоне с ламинарным потоком воздуха. Ввиду того, что НД предъявляют особые требования к одежде, используемой в зоне А (одежда должна быть чистая, стерильная, отдельная на каждую рабочую смену; выход и последующий вход в зону А предполагает переодевание в новый комплект одежды), экономически целесообразнее размещать зону А таким образом, чтобы в ламинарном потоке работали только руки. В качестве оборудования, используемого для этих целей, используется ламинарный шкаф, или

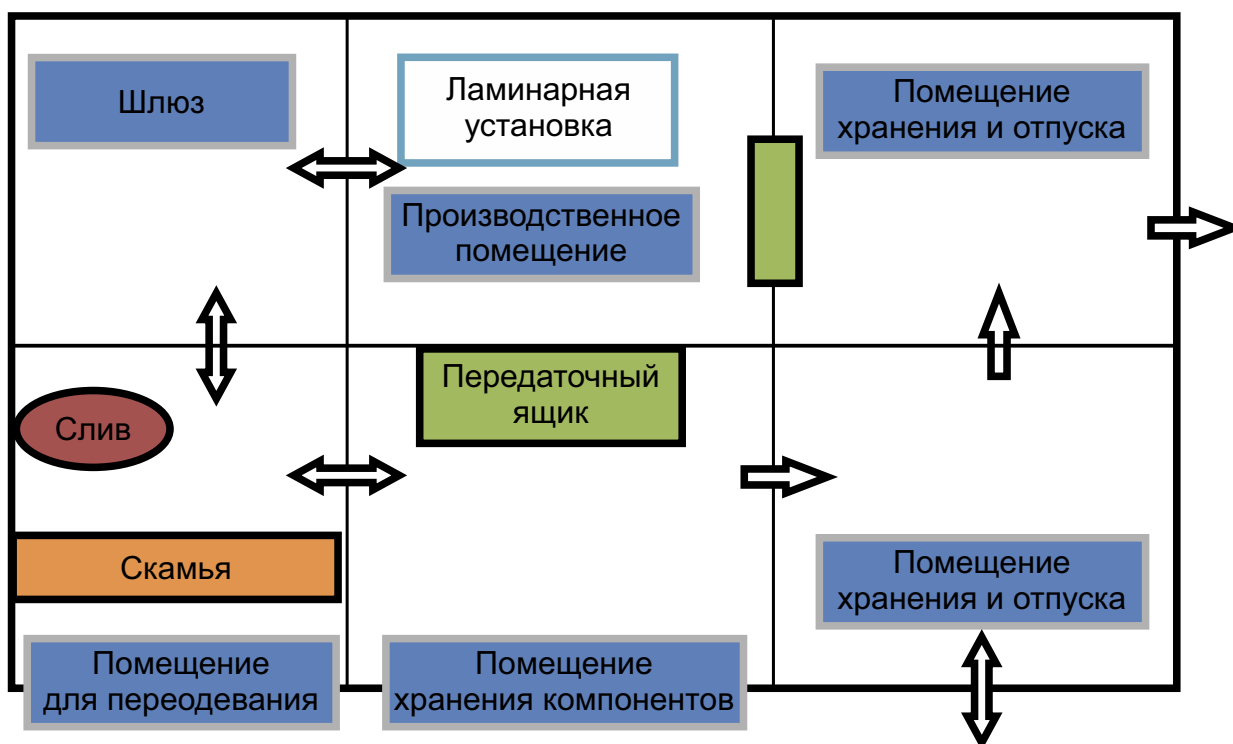


Рис. 1. Типовая схема размещения помещений производственной зоны аптеки МО.

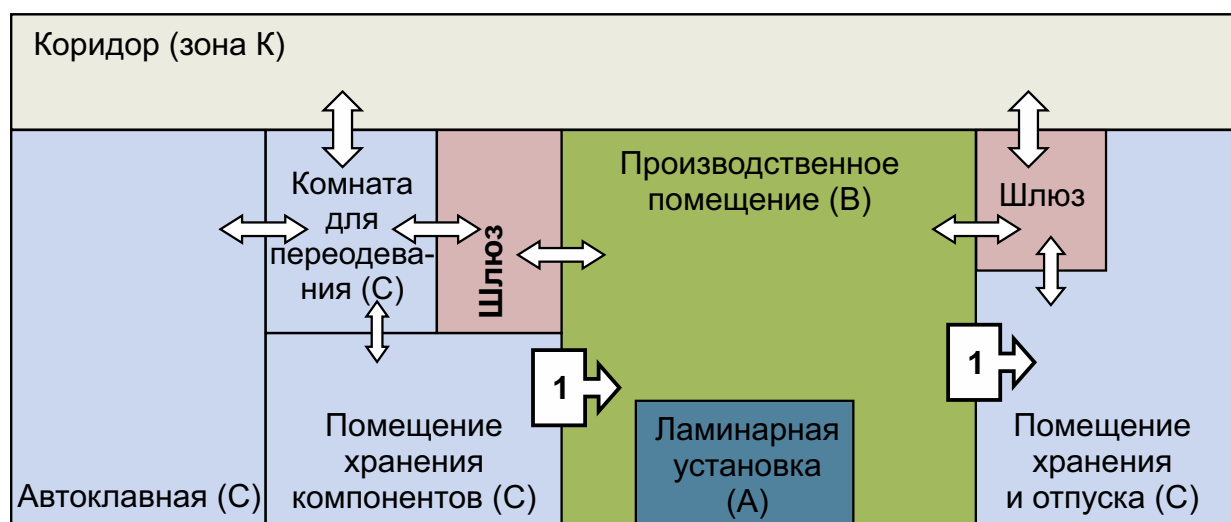


Рис. 2. План чистых помещений для экстермпорального изготовления инфузионных смесей ЛП в аптеке ОГАУЗ «ИОКБ № 1»: 1 – передаточный ящик.

бокс биологической безопасности. Такой подход оправдан, когда объём изготавливаемых инфузионных смесей ЛП невысок. В примере с инфузионными смесями, часто назначаемыми пациентам ИГКБ № 1, объём изготовления любой из смесей не превышает 36 единиц в день.

Помещения хранения исходных компонентов и готовых инфузионных смесей ЛП являются зонами С по классификации GMP. Перемещение исходных компонентов из зоны хранения в производственную зону, а также готовой продукции в помещение отпуска осуществляется через передаточные боксы.

Разработан оптимальный набор оборудования для обеспечения эффективного процесса изготовления инфузионных смесей в аптеках МО. Помещение зоны В оборудуется ламинарной установкой (включает счётчик частиц и сигнализатор работы ламинара), оснащённой фильтром высокой эффективности (HEPA) H14 со скоростью воздушного потока 0,45 м/с (НД допускают 0,36–0,54 м/с); системой интеркома, обеспечивающей контакт сотрудников; фармацевтическим холодильником для термолабильных ЛП, а также предметами мебели из нержавеющей стали – тележкой, табуретом, стеллажом, столом. В качестве вспомогательных материалов в процессе изготовления используются шприцы и контейнеры.

Непосредственно технологическая схема экстермпорального изготовления инфузионных смесей ЛП включает подготовительную стадию (подготовки помещений, оборудования, одежды), стадии изготовления, укупорки, контроля и маркировки.

Критическим этапом изготовления инфузионных смесей является процесс смешивания компонентов в одном флаконе для инфузии. Требования к готовой продукции диктуют определённую последовательность выполнения работ, а также производственные условия, гарантирующие качество выпускаемых инфузионных смесей. Поэтому этап смешивания ЛП осуществляется в зоне А под ламинарным потоком стерильного воздуха по следующей разработанной пошаговой инструкции:

1. Установка стерильных ЛП на рабочую поверхность под установкой подачи ламинарного потока.
2. Удаление защитной упаковки с флаконов, проверка на наличие сколов и повреждений.
3. Проверка сроков годности растворов.
4. Проверка чистоты, цвета, наличия твёрдых частиц в растворе.
5. Забор необходимого количества раствора в шприц, закрытие иглы колпачком.
6. Очищение «инъекционного порта» флакона стерильным антимикробным тампоном.
7. Впрыскивание ЛП в контейнер с растворителем через «инъекционный порт».
8. Удаление шприца из инъекционного порта.
9. Перемешивание смеси растворителя и ЛП путём осторожного переворачивания контейнера снизу вверх.
10. Закрепление этикетки на контейнере таким образом, чтобы её можно было прочесть на висящем контейнере (этикетка не должна перекрывать этикетку инфузионного раствора на контейнере).
11. Утилизация вспомогательных материалов, шприцев.

Система контроля качества предполагает оценку качества готовых инфузионных смесей ЛП, которую стоит проводить, согласно требованиям Приказа Минздрава РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» и ФС ГФ XIII «Лекарственные формы для парентерального применения» в объёме 10 % изготовленных инфузионных смесей». Поскольку для инфузионных смесей ЛП не существует стандартных методик качественного и количественного анализа, аптекам МО следует их самостоятельно разрабатывать и валидировать. Рекомендуются химические и физико-химические методы исследований.

Таким образом, разработанный технологический комплекс позволяет обеспечить должный входной компонент в процесс проведения комбинированной инфузионной фармакотерапии – изготовление инфузионных смесей с обязательным анализом компонентов

смеси на фармацевтическую и фармакологическую совместимость; технология, основанная на требованиях GMP, всесторонний контроль качества готовых смесей являются гарантом качества медицинской и фармацевтической помощи, ориентированной на пациента.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Бурков А.А., Глембоцкая Г.Т. Методические подходы к выявлению основных резервов повышения качества фармацевтической помощи больным в лечебно-профилактических учреждениях // Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация. – 2011. – № 1. – С. 165–167.

Burkov AA, Glembotskaya GT. Methodological approaches to the identification of the major reserves of improvement of pharmaceutical aid quality in medical preventive institutions [Metodicheskie podkhody k vyavleniyu osnovnykh rezervov povysheniya kachestva farmatsevticheskoy pomoshchi bol'nym v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh]. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya, biologiya, farmatsiya*, (1), 165-167.

2. Ковальская Г.Н., Мороз Т.Л. Управление качеством комбинированной инъекционной фармако-

рапии в учреждениях здравоохранения. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – 112 с.

Kovalskaya GN, Moroz TL. (2009). Quality management of the combined injection pharmacotherapy in health institutions [*Upravlenie kachestvom kombinirovannoy in»ektsionnoy farmakoterapii v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya*]. Irkutsk, 112 p.

3. Отраслевая программа развития сестринского дела в Российской Федерации // Гл. мед. сестра. – 2001. – № 3. – С. 12–30.

Industry development program of nursing in the Russian Federation. (2001). [*Otraslevaya programma razvitiya sestrinskogo dela v Rossiyskoy Federatsii*]. *Glavnaya meditsinskaya sestra*, (3), 12-30.

4. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского. – М., 2015. – С. 5.

Bykovskiy SN (ed.). (2015). Pharmaceutical development: concept and practical advice. Research and practice guide for the pharmaceutical industry [*Farmatsevticheskaya razrabotka: kontseptsiya i prakticheskie rekomendatsii. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmatsevticheskoy otrasli*]. Moskva, 5.

**Сведения об авторах
Information about the authors**

Михалевич Екатерина Николаевна – ассистент кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: katterina24@list.ru)

Mikhalevich Ekaterina Nikolaevna – Teaching Assistant at the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: katterina24@list.ru)

Ковальская Галина Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Kovalskaya Galina Nikolaevna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education