

# **АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Авторы: Марк Домс, Мария Карвальо

Статья из «Журнал Редких Заболеваний «Орфанет»» (январь 2018)

Orphanet Journal of Rare Diseases volume 13, Article number: 1 (2018)

# АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Авторы: Марк Домс, Мария Карвальо

Статья из «Журнал Редких Заболеваний «Орфанет»» (январь 2018)

Orphanet Journal of Rare Diseases volume 13, Article number: 1 (2018)

**ВВЕДЕНИЕ.** В условиях отсутствия разрешенных к применению лекарственных препаратов, а также отсутствия применяемых «офф-лейбл» медикаментов для лечения редких заболеваний фармацевтические специалисты должны изготавливать необходимые препараты в аптечных условиях для удовлетворения специфических нужд пациентов. Важное значение имеет наличие доказательной базы в медицинской и фармацевтической литературе о таких лекарственных препаратах аптечного изготовления.

**ЗАЯВЛЕНИЕ О ПОЗИЦИИ АВТОРОВ.** Аптечное изготовление лекарственных препаратов должно осуществляться в наилучших возможных условиях сертифицированными практическими работниками (фармацевтическими специалистами) с использованием валидированных стандартных операционных процедур (стандартизированных прописей) с целью получения лекарственных препаратов высочайшего качества для обеспечения безопасности пациентов.

Более 60 процедур аптечного изготовления лекарственных препаратов были определены в 17 соответствующих международных справочных онлайн источниках, однако еще много операционных процедур должно быть валидировано. Все используемые при изготовлении ингредиенты должны сопровождаться сертификатом анализа, а также необходимо вести полные записи процесса аптечного изготовления для полной прослеживаемости и подотчетности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Аптечное изготовление, фармацевтические специалисты, экстемпоральные лекарственные препараты, лицензированные лекарственные препараты, лекарственные препараты аптечного изготовления, орфанные лекарства, редкие заболевания, орфанные заболевания, одобренные лекарственные препараты [прописи], официальные препараты [прописи], магистральные препараты [прописи].

**ВВЕДЕНИЕ**

Изготовление лекарственных препаратов в аптечных организациях — это изготовление нелицензируемых медикаментов для удовлетворения пациентов со специфическими потребностями в условиях отсутствия на рынке разрешенных лекарственных средств промышленного производства.

Медикаменты аптечного изготовления не являются альтернативой орфанным лекарствам промышленного производства, проходящим обычный путь разработки и разрешительных процедур для выхода на рынок. Аптечное изготовление скорее является дополнительной опцией в случае отсутствия спонсорского интереса в маркетинге коммерческих препаратов.

Для определения назначений и авторизации орфанных препаратов необходимы дополнительные исследования и дальнейшие разработки, нацеленные на открытие новых мишеней и изучение новых фармакологических методов лечения.

Пациенты с редкими заболеваниями имеют специфические индивидуальные потребности, которые может удовлетворить применение стерильных и нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления, особенно в условиях ограниченного количества из 144 одобренных на данный момент Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) орфанных препаратов.

Более того, одобренные лекарственные средства могут не подходить для адекватного лечения конкретных пациентов по дозировке и лекарственной форме, активным ингредиентам (реакции гиперчувствительности) или по органолептическим характеристикам.

Например, общепринятой практикой является изготовление пероральной жидкости с силденафилом вместо отпуска готового лекарственного препарата в форме таблеток (Revatio®) для детей с легочной артериальной гипертензией, а дозировка разрешенного к применению эстрадиола (Progynova®) часто требует корректировки для женщин с синдромом Тернера.

Аптечное изготовление может быть единственным вариантом лечения в случаях вывода из обращения или временного дефицита, например, как в случаях с препаратом ибупрофена для инъекций (Pedeo®), препаратом мекасермина в форме раствора для подкожных инъекций (Increlex®) в 2013 году и препаратом мышьяка триоксида в форме раствора для инъекций (Trisenox®) в 2017 году.

В прошлом все лекарства представляли собой рецептуры, приготовленные в индивидуальном порядке (лат. *Secundum Artem*), и лишь в начале 1900-х годов, с началом индустриализации и фармацевтического производства, готовые лекарственные средства постепенно стали доминировать на фармацевтическом рынке.

В те времена практика аптечного изготовления хоть и не прекратила свое существование, но значительно сократилась во всем мире.

В настоящее время медицина развивается в направлении фармакогенного подхода к лечению и аптечное изготовление получает новую жизнь как бесценная альтернатива для оптимизации результатов лечения [1] и снижения связанных с лекарствами побочных эффектов (реакции непереносимости и гиперчувствительности).

В Соединенных Штатах и Бразилии в настоящее время существуют аптеки, занимающиеся исключительно изготовлением лекарств по индивидуальным прописям в количествах нескольких тысяч доз ежедневно.

В Европейском Союзе (ЕС) индивидуальные лекарства традиционно изготавливаются экстенпорально в обычных и больничных аптеках для каждого конкретного пациента в соответствии с медицинским рецептом.

Индивидуальные лекарства также могут изготавливаться заранее (по запросу пациента), партиями (разного объёма), и, кроме того, в неаптечных организациях (например, «производители специальных товаров» в Великобритании) [2].

В мире существует несколько профессиональных организаций, занимающихся продвижением, поддержкой и образованием в области аптечного изготовления (примеры организаций приведены в Таблице 1).

Большинство этих организаций представляют национальные интересы фармацевтических специалистов производственных аптек, и, как правило, для участия в этих организациях требуется членство.

Некоторые из этих организаций проводят обучающие курсы и семинары в течение года, что необходимо для непрерывного образовательного процесса специалистов аптечного изготовления.

Лекарственные препараты аптечного изготовления для редких заболеваний часто обсуждаются на таких мероприятиях, например, на недавнем IX Симпозиуме: «Унификация критериев для педиатрических лекарственных форм» компании «Апрофарм» (табл. 1) в Севилье, (Испания) [3].

В настоящее время пока не существует мобильных и компьютерных приложений (Apps), посвященных аптечному изготовлению (исключением является «Фагрон-Формулы»), однако аккаунты в социальных сетях являются широко распространенным явлением.

### **ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Фармацевтическое законодательство ЕС, Директива 2004/27/ЕС (вносящая поправки в Директиву 2001/83/ЕС о кодексе Сообщества о лекарственных средствах для медицинского применения), разрешает государствам-членам поставлять лекарственные препараты изготовленные по индивидуальным прописям, а именно по магистральным и официальным формулам (прописям), в соответствии с действующим законодательством и для удовлетворения особых потребностей пациентов.

Как указано в статье 3 [4, 5], магистральная пропись — это «любой лекарственный препарат, изготовленный в аптеке по меди-

цинскому рецепту для конкретного пациента»; официальная формула — «любой лекарственный препарат, изготовленный в аптеке в соответствии с предписаниями фармакопеи и предназначенный для непосредственного отпуска пациентам, обслуживаемым данной аптекой».

Государства-члены ЕС транспонировали директиву ЕС и адаптировали ее под свои национальные юрисдикции. В результате в Европейском Союзе не гармонизированы вопросы определения и регулирования аптечного изготовления [6].

Например, в дополнение к определению магистральным и официальным формул (прописей), принятому в ЕС, в Финляндии существует концепция «собственных аптечных формул (прописей)», а в Великобритании — понятие «специальных [прописей]» [2].

Касательно регуляторных аспектов, аптечное изготовление, осуществляемое третьими лицами (аутсорсинг аптечного изготовления), является примером практики, которая запрещена в Польше, и одновременно часто встречается во Франции и Португалии.

В некоторых государствах-членах ЕС фармацевтические специалисты могут окончательно передавать все прописи индивидуального изготовления другим аптекам или так называемым изготовителям специальных заказов ([https://www.bnf.org/стр. 944–945](https://www.bnf.org/стр.944-945)), особенно когда процедура считается слишком сложной (препараты современной терапии) или опасной (цитотоксические и радиоактивные вещества и вакцины).

### **КАЧЕСТВО И РИСКИ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Качество, безопасность и эффективность лекарственных препаратов аптечного изготовления не гарантируются рандомизированными клиническими испытаниями, как в случае с лицензированными (коммерческими) медикаментами. В любом случае здоровье человека не должно ставиться под угрозу, назначаются ли пациентам лекарства промышленного про-

изводства или экстемпорального изготовления.

Резолюция ЕС СМ/Res (2016)1 о требованиях к обеспечению качества и безопасности лекарственных препаратов аптечного изготовления для особых потребностей пациентов [последующая резолюция СМ/Res (2011) [1] подчеркивает необходимость качественных препаратов во всех странах Европы и устанавливает перечень принципов, которые должны быть приняты в рамках национального регулирования, где, помимо прочего, должны быть установлены надлежащая система обеспечения качества и типовая процедура оценки риска.

Обозначено, что для «препаратов с высоким риском» рекомендуется для справочной информации использовать «руководство по надлежащей производственной практике» (GMP) [7], тогда как для «препаратов с низким риском» — руководство PIC/S PE 010–4 [7]. 8] или другие рекомендации аналогичного уровня качества [6].

Несмотря на рекомендации по обеспечению качества, лекарственные препараты аптечного изготовления подвергали опасности общественное здоровье в результате несчастных случаев во всем мире, некоторые из которых имели тяжёлые последствия. Были зафиксированы случаи интоксикации после трансдермальной резорбции у младенцев и детей раннего возраста (толщина кожи отличается от таковой у взрослых) с редкими кожными заболеваниями при ошибочно назначенной салициловой кислоте [9, 10], мочеvine [11, 12] и молочной кислоте [13]. Также сообщалось о побочных эффектах, вызванных случайной передозировкой, вызванной ошибкой при изготовлении препарата [14] или переходом с одной химической формулы на другую [15].

Аптечное изготовление сопряжено со значительными рисками, но, если перечисленные выше принципы учитываются, и медикаменты изготавливаются в соответствии со стандартными прописями, преимущества применения таких препаратов превышают потенциальные риски [16].

В Резолюции ЕС СМ/Res (2016)1 указывается, что стоковые препараты должны сопровождаться досье, содержащими всю необходимую информацию для подтверждения стандартизированного состава и метода приготовления.

Для экстемпоральных препаратов такие досье на продукцию не требуются, поскольку «это может привести к задержке поставки необходимых лекарств» [6]. Тем не менее, экстемпоральные препараты также должны быть изготовлены в соответствии со стандартными рецептурами (прописями), даже если они считаются препаратами «с низким уровнем риска».

Хотя фармацевтические специалисты возможно не могут подготовить своевременно досье продукта для экстемпоральных препаратов, в интернете есть множество справочных источников по интересующим стандартным прописям индивидуального изготовления, как показано в таблице 2.

Справочные источники включают официальные национальные формуляры и фармакопеи, научные журналы и структурированные базы данных, составленные профессиональными организациями, фармацевтическими компаниями, больничными аптеками и независимыми фармацевтическими специалистами.

Некоторые из справочных источников являются бесплатными и доступными онлайн, в то время как за пользование другими источниками взимается абонентская плата — инвестиция, которую следует иметь ввиду фармацевтическим специалистам по аптечному изготовлению для обеспечения доступа к официальным национальным формулярам или крупной международной базе данных, такой как CompoundingToday [17].

В дополнение к этим справочным источникам, в которых структурированы стандартные рецептуры (прописи), существуют также онлайн-форумы и блоги, содержащие полезную информацию об индивидуальных прописях, например, Consulta de Formulación Magistral de Acofarma (Испания) [18].

Таким образом, фармацевтические специалисты в настоящее время имеют доступ к множеству онлайн-источников по прописям индивидуального изготовления, которые можно использовать в качестве справочных материалов для экстемпоральных препаратов для обеспечения гарантированного качества и безопасности несмотря на отсутствие составляемого в аптеке «досье продукта».

Качество и безопасность препаратов аптечного изготовления также зависят от активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ, используемых в рецептурах (прописях), как и в случае одобренных орфанных препаратов.

Когда ингредиенты для аптечного изготовления являются зарегистрированными прописями [19] с монографией в Европейской фармакопее (например, креатин, дапсон, глицин, гидроксокобаламин, кетоконазол, L-карнитин, оксипутинин, примахина фосфат) или любой другой фармакопее (например, 3,4-диаминопиридин, пиридоксаль фосфат), можно провести фармацевтический анализ ингредиентов и получить сертификат анализа.

При отсутствии монографии в фармакопее на конкретный момент времени (например, бимиконаза, холевая кислота, L-цитруллин, дифенципрон, мепакрин, уридин), химическое, фармацевтическое и микробиологическое качество ингредиентов должно быть подтверждено на основе валидированных методов [6, 20]. Сертификат анализа является необходимым документом в любой процедуре аптечного изготовления.

### **АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В отчете Комиссии ЕС (2016/C 424/03 от 18 ноября 2016 г.) [21] более подробно описаны критерии для обозначения орфанного препарата ЕМА, соответствующего указанию, что это «аналогичный медицинский продукт как допустимый метод, разрешенный в [Европейском] Союзе»:

*«В некоторых случаях лекарственные препараты, изготовленные для отдельного пациента в аптеке по рецепту врача, как указано в статье 3 (1) Директивы 2001/83/ЕС (широко известной как «магистральная формула»), или в соответствии с предписаниями фармакопеи и предназначены для непосредственного снабжения пациентов, обслуживаемых аптекой, как указано в статье 3 (2) этой Директивы (широко известной как «официальная формула»), могут считаться допустимым лечением, если они хорошо известны и безопасны, и это общепринятая практика в ЕС. Если продукт, предлагаемый для признания «орфанным препаратом», не прошел авторизацию для выхода на рынок, пациенты в ЕС все равно могут лечиться им, если он изготовлен в аптеке».*

Установление «значительного преимущества в отношении лекарственных средств, которые являются частью стандарта лечения конкретного редкого заболевания» имеет важное значение для авторизации нового орфанного лекарства (препарата) в ЕС.

В настоящее время терапия экстемпоральными препаратами считается существующим «удовлетворительным лечением», значительную пользу которого необходимо доказать.

Фармацевтические специалисты уже изготавливали лекарственные препараты для своих пациентов с редкими заболеваниями задолго до того, как они стали разрешенными орфанными препаратами в ЕС [22], например капсулы 3,4-диаминопиридина (Firdapse) [23], напиток 5-аминолевулиновой кислоты (Gliolan), напиток бетаина (Cystadane), инъекция кофеина цитрата (Peuona), капсулы холевой кислоты (Kolbam, Orphacol), капсулы цистеамина битатрата (Cystagon, Procsybi) и глазные капли (Cystadrops) [24], инъекции ибупрофена (Pedeia), капсулы п-аминосалициловой кислоты (Granupas) и капсулы цинка ацетата (Wilzin).

Вышеупомянутые экстемпоральные препараты изготавливались в соответ-

ствии с индивидуальной медицинской прописью («*Fac secundum artem*»), в соответствии с рецептурой, опубликованной в фармакопее или в соответствии с другими источниками.

Было опубликовано несколько хороших обзорных статей, посвященных рецептурам индивидуального изготовления для лечения пациентов с генодерматозом, таким как ихтиоз [25].

Сегодня стерильные [26] и нестерильные прописи для пациентов с редкими заболеваниями являются рутинной фармацевтической практикой: инфузионные пакеты для полноценного парентерального питания (новорожденные с врожденными нарушениями метаболизма); лекарства и плацебо для клинических испытаний первой фазы с назначенными орфанными препаратами; радиоактивные и другие препараты с ограничениями по стабильности в фармакокинетических/фармакодинамических исследованиях при редких заболеваниях; ожидающие авторизации орфанного статуса лекарства с новыми показаниями к применению или изъятые из оборота лекарства (дефицит медикаментов); маскировка вкуса и запаха медикаментов для детей с нарушением обмена веществ; и лекарственные препараты для особых групп пациентов, например для детей [27].

Примеры опубликованных стандартных прописей (стандартных операционных процедур), предназначенных для пациентов с редкими заболеваниями, перечислены в таблице 3.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Безопасность и эффективность большинства видов лечения препаратами аптечного изготовления основываются не на рандомизированных клинических испытаниях, устанавливающих безопасность и эффективность, а на доказательствах, собранных в течение многих лет клинической практики.

Лекарства аптечного изготовления отпускаются без листка-вкладыша, но некоторые фармацевтические специалисты

и/или формуляры разработали свои собственные листки-вкладыши, поскольку фармацевтическая помощь очень важна для лучшего ухода за пациентами. Базы данных конкретных прописей включают ChEMBL, ChemSpider, PubChem, OpenPHACTS и Orange Book с дополнительной информацией о химии и фармакологии прописей.

Существуют исторические примеры, когда возникал дефицит лекарств для лечения редких заболеваний (Педея) и неорфаных препаратов (Аммонапс) [28], и тогда возникала необходимость прибегнуть к лекарствам аптечного изготовления для продолжения жизнесберегающего лечения пациентов.

В случае дефектуры других лекарств (Церезим, Фабразим) изготовление прописи в аптеках было невозможно по причине отсутствия активного ингредиента, а пациенты не получали надлежащего лечения все время до преодоления дефицита.

Когда спонсор отзывает лекарство с рынка (иногда используемое как «оффлейбл»), фармацевтическим специалистам приходится самостоятельно изготавливать препараты, чтобы продолжать лечение своих пациентов с редкими заболеваниями.

Например, мекситил был снят с рынка фармацевтической компанией и заменен капсулами с мексилитином (аптечного изготовления) для продолжения успешного лечения пациентов с миотоническими расстройствами.

Капсулы флудрокортизона для лечения пациентов с синдромом Аддисона более не представлены на рынке в каждом из государств-членов ЕС, и поэтому в некоторых странах их необходимо изготавливать в индивидуальном порядке.

Пациенты, ожидающие выхода на рынок и возмещения расходов для медикаментов с новыми показаниями [29–31], получали лекарственную помощь препаратами аптечного изготовления (пропранолол для инфантильных гемангиом).

Стабильность препаратов аптечного изготовления опубликована на соответству-

ющей странице (<http://www.stabilis.org/>). Стабильность всегда более проблематична для лекарств промышленного производства, поскольку препараты для экстенпорального применения используются практически сразу после изготовления. Для лекарственных препаратов инъекционного способа применения обширную информацию о стабильности можно найти в Справочнике по инъекционным препаратам (<http://www.ahfsdruginformation.com/handbook-on-injectable-drugs/>).

В большинстве случаев стоимость препаратов аптечного изготовления для пациентов ниже стоимости промышленных орфанных препаратов [32–34].

Европейское законодательство действует для регулирования стандартизированных фармацевтических прописей [4, 5], но также необходимо установление регулирования на национальных уровнях для других аспектов, таких как возмещение стоимости экстенпоральных лекарств и разрешение на использование некоторых активных и вспомогательных ингредиентов, особенно для тех, которые включены в Примерный список ВОЗ важнейших лекарств для детей, таких как дапсон, флудрокортизон, гидроксикобаламин и примахин. Королевский указ в Бельгии регулирует эти вопросы с 1 ноября 2017 года.

Новая эра аптечного изготовления наступила благодаря медицинским продуктам передовой терапии (клеточная терапия, генная терапия и тканевая инженерия) со специфической правовой базой и классификациями Комиссии по передовым методам лечения. Несколько государств-членов ЕС ввели исключение для больниц, разрешающее больничным аптекам изготавливать эти инновационные лекарства для своих госпитализированных пациентов. В этих случаях потребуются сотрудничество со специализированным персоналом, часто с другими организациями, например, с банками крови и клеточными лабораториями. Также необходима стандартизация терапии стволовыми клетками человека.

Более того, была описана модель изготовления белка в палате больного по необходимости и в небольших количествах, позволяющих обеспечить потребность для одного пациента [35].

Это может открыть новые возможности для ультраорфанных препаратов и экстенпоральных лекарств.

Наконец, 3D-печатные включающие биоматериалы медицинские продукты, 3D-печатные лекарства и 3D-биопечать, до сих пор считаются экспериментальными, нуждаются в законодательном регулировании ЕС (например, биологические ткани, органы и клетки для медицинского применения), изготавливаются сегодня в больницах третьего уровня. [36].

С целью выполнения новых процедур аптечного изготовления необходимо обучать персонал и устанавливать оборудование для получения лекарственных препаратов высочайшего качества.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

В случаях отсутствия для пациентов с редкими заболеваниями лекарственных препаратов «он-лейбл», а также «офф-лейбл», фармацевтические специалисты должны изготавливать медикаменты. Изготовление должны выполнять обученные специалисты в наилучших возможных условиях в соответствии с утвержденными процедурами.

Исследования показали, что несколько утвержденных стандартных операционных процедур для составления рецептур лекарственных средств для пациентов с редкими заболеваниями опубликованы в различных рецептурных формулярах.

Медицинские рецепты для такого лечения должны содержать ссылку на формуляр для большей гармонизации, поскольку один и тот же медицинский рецепт должен привести к отпуску одного и того же лекарственного препарата аптечного изготовления во всех больничных и внебольничных аптеках.

Для того, чтобы изготовление лекарственного препарата соответствовало всем стандартам качества Европейской

фармакопеи, необходимо следовать общим нормативным документам для аптечных организаций.

Все ингредиенты, используемые в рецептуре, должны сопровождаться сертификатом анализа, а также необходимо вести полные записи процесса аптечного

изготовления для обеспечения полной прослеживаемости и подотчетности.

Таким образом, пациентам с редкими заболеваниями будут выдаваться лекарственные препараты высочайшего качества. Как говорится в пословице «Если этого нет в поваренной книге, то всё зависит от повара».

**Таблица 1:** Примеры профессиональных организаций, занимающихся вопросами аптечного изготовления

Страна		Организация	Адрес в интернете	Требуется ли членство
Аргентина	FORMULAR	Asociación Civil de Farmacéuticos Formelistas Argentinos	<a href="http://www.formular.org.ar/">http://www.formular.org.ar/</a>	Да
Бразилия	Anfarmag	Associação Nacional de Farmacéuticos Magistrais	<a href="http://www.anfarmag.com.br/">http://www.anfarmag.com.br/</a>	Да
Канада	ACPC	Association of Compounding Pharmacists of Canada	<a href="http://acpcrx.org/">http://acpcrx.org/</a>	Да
Франция	SOTP	Société des Officinaux sous-Traitants en Préparations	<a href="http://www.preparationmagistrale.fr/">http://www.preparationmagistrale.fr/</a>	Нет
Италия	SIFAP	Società Italiana Farmacisti Preparatori	<a href="https://www.sifap.org/">https://www.sifap.org/</a>	Да
Испания	AFA	Asociación de Formelistas de Andalucía	<a href="http://www.formulistasdeandalucia.es/">http://www.formulistasdeandalucia.es/</a>	Да
Испания	AEFF	Asociación Española de Farmacéuticos Formelistas	<a href="http://www.aeff.es/">http://www.aeff.es/</a>	Да
Испания	Aprofarm	Asociación Profesional Independiente de Farmacéuticos Formuladores	<a href="http://www.aprofarm.org/">http://www.aprofarm.org/</a>	Да
США	IACP	International Academy of Compounding Pharmacists	<a href="http://www.iacprx.org/">http://www.iacprx.org/</a>	Да
Международный уровень	ISPhC	International Society of Pharmaceutical Compounding	<a href="http://www.isphc.org/">http://www.isphc.org/</a>	Да

**Таблица 2: Интернет ресурсы с готовыми прописями**

<b>Страна</b>	<b>Тип</b>	<b>Название</b>	<b>Адрес в интернете</b>	<b>Доступность</b>
Бельгия	Государственный формуляр	Therapeutisch Magistraal Formularium	<a href="https://www.tmf-ftm.be">https://www.tmf-ftm.be</a>	бесплатно
Канада	Онлайн база данных	Children's Hospital of Eastern Ontario	<a href="http://www.cheo.on.ca/en/healthcareprofessionalsforpharmacists">http://www.cheo.on.ca/en/healthcareprofessionalsforpharmacists</a>	бесплатно
Канада	Онлайн база данных	Compounding Recipes Index	<a href="http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/">http://www.sickkids.ca/Pharmacy/Compounding-Service/</a>	бесплатно
Канада	Онлайн база данных	IWK Compounding Formulas	<a href="http://www.iwk.nshealth.ca/page/iwk-compoundingformulas">http://www.iwk.nshealth.ca/page/iwk-compoundingformulas</a>	бесплатно
Франция	Государственный формуляр	Formulaire National	<a href="http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopeefrancaise-Formulairenational">http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopeefrancaise-Formulairenational</a>	бесплатно
Новая Зеландия	Онлайн база данных	eMixt	<a href="http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures/">http://www.pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures/</a>	бесплатно
Испания	Онлайн база данных	Formulación en Farmacia Pediátrica	<a href="http://www.manuelaatiienza.es/03_formulacion.htm">http://www.manuelaatiienza.es/03_formulacion.htm</a>	бесплатно
Испания	Онлайн база данных	Formulas Magistrales de la SEFH	<a href="http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=32&amp;Itemid=19">http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=32&amp;Itemid=19</a>	бесплатно
Испания	Онлайн база данных	WikiSpace de Formulación Magistral	<a href="https://formulacion-magistral.wikispaces.com/INICIO">https://formulacion-magistral.wikispaces.com/INICIO</a>	бесплатно
Швейцария	Онлайн база данных	CHUV Produits Fabriqués	<a href="http://www.chuv.ch/pharmacie/pha_home/phaprestations/pha-productionpharmaceutique/pha-produitsfabriques-2.htm">http://www.chuv.ch/pharmacie/pha_home/phaprestations/pha-productionpharmaceutique/pha-produitsfabriques-2.htm</a>	бесплатно
Швейцария	Онлайн база данных	Préparations Magistrales Dermatologiques en Suisse	<a href="http://www.magistralrezepturen.ch/">http://www.magistralrezepturen.ch/</a>	бесплатно
Швейцария	Онлайн база данных	OpenAPO	<a href="https://www.openapo.info/">https://www.openapo.info/</a>	бесплатно
США	Журнал	U.S. Pharmacist: Pharmacy Practice, Compounding	<a href="https://www.uspharmacist.com/topic/compounding">https://www.uspharmacist.com/topic/compounding</a>	бесплатно
США	Онлайн база данных	Compounding Matters	<a href="https://www.fagron.com/en/knowledge/compounding-matters">https://www.fagron.com/en/knowledge/compounding-matters</a>	бесплатно
США	Онлайн база данных	Michigan Pediatric Safety Collaboration	<a href="http://www.mipedscompounds.org/standard-form">http://www.mipedscompounds.org/standard-form</a>	бесплатно
США	Онлайн база данных	Nationwide Children's	<a href="http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-compounding-formulas">http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-compounding-formulas</a>	бесплатно
Германия	Государственный формуляр	Deutscher Arzneimittel-Codex Neues Rezeptur-Formularium	<a href="http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/">http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/</a>	Только для подписчиков
Нидерланды	Государственный формуляр	Formularium Nederlandse Apothekers	<a href="https://www.knmp.nl/producten-en-diensten/fna-boek-2013">https://www.knmp.nl/producten-en-diensten/fna-boek-2013</a>	Только для подписчиков
Словения	Государственный формуляр	Formularium Slovenicum	<a href="http://www.formularium.si/">http://www.formularium.si/</a>	Только для подписчиков
Великобритания	Государственная фармакопея	British Pharmacopoeia	<a href="https://www.pharmacopoeia.com/">https://www.pharmacopoeia.com/</a>	Только для подписчиков

<b>Страна</b>	<b>Тип</b>	<b>Название</b>	<b>Адрес в интернете</b>	<b>Доступность</b>
США	Государственный формуляр	United States Pharmacopeia (USP) Compounding Compendium	<a href="http://www.usp.org/store/products/usp-compounding-compendium">http://www.usp.org/store/products/usp-compounding-compendium</a>	Только для подписчиков
США	Государственная фармакопея	United States Pharmacopeia (USP) — National Formulary (NF)	<a href="http://www.usp.org/store/products/usp-nf">http://www.usp.org/store/products/usp-nf</a>	Только для подписчиков
США	Журнал	International Journal of Pharmaceutical Compounding	<a href="https://www.ijpc.com/">https://www.ijpc.com/</a>	Только для подписчиков
США	Онлайн база данных	Compounding Today	<a href="http://compoundingtoday.com/">http://compoundingtoday.com/</a>	Только для подписчиков

**Таблица 3:** Стандартизированные экстемпоральные препараты, часто назначаемые пациентам с редкими заболеваниями

<b>Экстемпоральное лекарство</b>	<b>Источник информации</b>
Beta-Carotene 30 mg & 100 mg capsules	TMF
Cafeine without citrate 1% 10 ml injection	OpenAPO
Caféine-citraat 20 mg/2 ml injection	BP, FNA, IJPC
Chenodeoxycholic acid 250 mg capsules	TMF
Ciclosporin 2% eye drops	IJPC
Cysteamine 0,15% & 0,5% eye drops	DAC, FFP
Glycopyrrolate 0,5 mg/ml oral suspension	CT, Fagron, IJPC, IWK, NZ
Hydroxocobalamine 0,1% 10 ml injection	BP, OpenAPO
Levo-Arginine HCl 100 mg/ml 50 ml injection	FNA
Levo-Arginine HCl 100 mg/ml oral liquid	TMF
Levo-Carnitine 200 mg/ml oral liquid	CT, TMF
Midazolam 0,5% nasal spray	FFP
Midazolam 2,5% nasal spray	OpenAPO
Penicillamine 50 mg/ml oral suspension	Fagron
Polihexanide 0,02% eye drops	OpenAPO
Potassium-/sodiumcitrate oral liquid	FNA (prep), IJPC
Potio Joulie (disodium hydrogenphosphate) oral liquid	HUG, IJPC
Primaquine phosphate 30 mg capsules	TMF
Primaquine phosphate 6 mg/5 ml oral suspension	MPA
Propranolol 1 mg/ml oral suspension	Fagron, FFP, IJPC, IWK, SEFH
Propranolol 5 mg/ml oral suspension	CHEO, FPP, NZ
Pyridoxal phosphate 10 mg capsules	TMF
Pyridoxal phosphate 25 mg/ml oral suspension	NC
Riboflavin 10 mg/ml oral suspension	CRI, Fagron
Sildenafil Citrate 2,5 mg/ml oral suspension	CHEO, IWK, MPA, NZ, SEFH, USP40
Sodium benzoate 100 mg/ml oral liquid	TMF
Sodium dihydrogen phosphate 156 mg/ml oral liquid	CT, FNA
Sodium phenylbutyrate 200 mg/ml oral liquid	IJPC, TMF, USP40
Sodium thiosulphate injection	BP
Ursodeoxycholic acid suspension 15 mg/ml oral suspension	FFP
Ursodeoxycholic acid suspension 20 mg/ml oral suspension	IWK, MPA, NC
Ursodeoxycholic acid suspension 50 mg/ml oral suspension	CHEO, CRI, NZ, USP40

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Koch J, Mayr JA, Alhaddad B, Rauscher C, Bierau J, Kovacs-Nagy R, Coene KL, Bader I, Holzacker M, Prokisch H, Venselaar H, Wevers RA, Distelmaier F, Polster T, Leiz S, Betzler C, Strom TM, Sperl W, Meitinger T, Wortmann SB, Haack TB. CAD mutations and uridine-responsive epileptic encephalopathy. *Brain*. 2017;140 (Pt 2):279–86. <https://doi.org/10.1093/brain/aww300>. Article PubMed Google Scholar.
2. Carvalho, M. Extemporaneously Compounded Oral Medicines in European Hospital Pharmacies. Doctoral thesis, UCL (University College London); 2013.
3. Aprofarm, IX Symposium: Unification of criteria for paediatric formulations — Programme leaflet. Available at: <http://www.formulistasdealucia.es/ficheros/9472%20triptico%20Pediatria.pdf> Accessed: 21 May 2017.
4. European Parliament and the Council. Directive 2001/83/EC of 6 November on the community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Communities*. 2001; L31:67–128. Google Scholar.
5. European Parliament and the Council. Directive 2004/27/EC of 31 march amending directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Union*. 2004; L136:34–57. Google Scholar.
6. Council of Europe (2016) Resolution CM/ResAP (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients [Online]. Available: [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2016\\_1\\_quality\\_and\\_safety\\_assurance\\_requirements\\_for\\_medicinal\\_products\\_prepared\\_in\\_pharmacies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf) Accessed: 20 May 2017.
7. European Commission (2016) The rules governing medicinal products in the European Union: EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use; Eudralex, Volume 4. Available at: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en). Accessed: 20 May, 2017.
8. PIC (2014) PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments (PE 010–4) [Online]. Available at: <https://www.picscheme.org/layout/document.php?id=156>. Accessed: 20 May 2017.
9. Martinez JLV, Stanescu S, Bustamante SC, Del Rey SJ, Macarron CP, Perez AC. Unrecognized transcutaneous severe salicylate intoxication in an infant. *Ped Emerg Care*. 2015;31 (9):8. Article Google Scholar.
10. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70 (4):788–92. Article CAS PubMed Google Scholar.
11. Beverley DW, Wheeler D. High plasma urea concentrations in collodion babies. *Arch Dis Childhood*. 1986;61:696–8. CAS Google Scholar
12. Garty BZ. High plasma urea concentration in babies with lamellar ichthyosis. *Arch Dis Child*. 1986;61 (12):1245–6. Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
13. Ramirez MJ, Youseef WF, Romero RG, Martinez JMQ, Gonzalez-Ensenat MA, Vilaplana XS, Cubells CL. Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Ped Dermatol*. 2006;23 (3):282–5. Article Google Scholar.
14. Schwam E. Severe accidental overdose of 4-Aminopyridine due to a compounding pharmacy error. *J Emerg Med*. 2011;41 (1):51–4. Article PubMed Google Scholar.
15. Becker ML, Al Hadithy AFY, Van den Bemt PMLA, Hunfeld NGM. Switching to different genetic medicines: a checklist for safety issues. *Eur J Hosp Pharm*. 2013;20 (2):74–7. Article Google Scholar.
16. Lutz E, Pauletti G, Carvalho M, Davidson G, Ashworth L, Subramaniam V, Llambi F. The role of compounding in closing therapeutic gaps—abstracts from FIP 2013: when not to compound and considerations before compounding. *Int J Pharm Compd*. 2014;18 (1):8–9. Google Scholar.
17. CompoundingToday: Compounding Formulas. Available at: <http://compoundingtoday.com/Formulation/>. Accessed: 4 June 2017.
18. Acofarma: Consulta de Formulación Magistral de Acofarma. Available at: <http://www.formulacionmagistral.org/>. Accessed: 3 June 2017.
19. Rowe RC, Sheskey PJ, Cook WG, Fenton ME. Handbook of pharmaceutical excipients. Seventh ed. London: Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society; 2012. Google Scholar.
20. Selmin F, Casiraghi A, Minghetti P. Council of Europe Resolution and Pharmacy Compounding. *Hospital Pharmacy Europe Suppl: Purchasing for Safety*; 2016. p. 6–9. Google Scholar.
21. Commission notice on the application of Articles 3,5 and 7 of Regulation (EC) No 141/2000 on Orphan Medicinal Products. *Official Journal of the European Union* 2016/C 424/03 of 18 November 2016.
22. Minghetti P, Giudici E, Montanari L. A proposal to improve the supply of orphan drugs. *Pharmacol Res*. 2000;42 (1):33–7. Article CAS PubMed Google Scholar.
23. Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert Eaton myastenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. *Curr Med Res Op*. 2010;26 (6):1363–75. Article CAS Google Scholar.
24. Roy S, Descamps F, Planas V, Caudron E, Husson MC, Do B. Cysteamine eyedrops: optimisation of the manufacturing process and meeting safety and efficacy criteria for continuous supply. *Int J Clin Pharm*. 2011;33 (2):378–9. Google Scholar.
25. Traupe H, Burgdorf HC. Treatment of Ichthyosis: there is always something you can do. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:542–7. Article Google Scholar.
26. Ndri H, Husson MC, Trouvin JH. Injectable sodium benzoate: uses in France and future prospects. *Int J Clin Pharm*. 2011;33 (2):340–1. Google Scholar.
27. Nunn AJ. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child*. 2003;88 (5):369–71. Article CAS PubMed PubMed Central Google Scholar.
28. Jaroslowski S, Azaiez C, Korchagina D, Toumi M. Quantifying the persisting orphan-drug shortage public health crisis in the United States. *J Mark Access Health Policy*. 2016;23 (5):1269473. Google Scholar.
29. Selmin F, Musazzi UM, Cilurzo F, Minghetti P. Alternatives when an authorized medicinal product is not available. *Medicine Access @ Point of Care*. 2017;1 (1):e16–21. Google Scholar.
30. Padhy BM, Gupta YK. Drug repositioning: re-investigating existing drugs for new therapeutic indications. *J Postgrad Med*. 2011;57 (2):153–60. Article CAS PubMed Google Scholar.
31. Davies EH, Fulton E, Brook D, Hughes DA. Affordable orphan drugs: a role for non-for-profit organizations. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1595–601. Article PubMed Google Scholar.
32. Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? *J Clin Pharm Ther*. 2013 Feb;38 (1):1–2. Article CAS PubMed Google Scholar.
33. Simoens S, Cassima D, Picavet E, Dooms M. Are some orphan drugs for rare diseases too expensive? A study of Purches versus compounding costs. *Drugs Ther Perspect*. 2011;27 (10): 24–6. Article Google Scholar.
34. Heemstra H, Cornips MCA, de Meijer M, Rietdijk CD, Slot TK, Meulenhoff PCW & Leufkens HGM. Hospital pharmacy compounding of orphan drugs. European Association of Hospital Pharmacists 13th conference paper Feb 2008.
35. Schellekens H, Aldosari M, Talsma H, Mastrobattista E. Making individualized drugs a reality. *Nat Biotechnol*. 2017;35 (6):507–13. CAS PubMed Google Scholar.
36. Liaw C-Y, Guvendiren M. Current and emerging applications of 3D printing in medicine. *Biofabrication*. 2017;9:1–18.