

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.012

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.21 EDN: POZNJU

СТАБИЛЬНОСТЬ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ© Мальчёнкова С.С.¹, Голяк Н.С.¹, Бердник Н.Н.², Циркунова Ж.Ф.²¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83²Лаборатория внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 5*Резюме*

Цель. Установить микробиологическую и химическую стабильность экстемпоральных растворов кальция хлорида 1% и 10% для перорального применения до вскрытия флаконов в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Методика. В исследовании использовали водные растворы кальция хлорида, изготовленные в условиях производственной аптеки: три серии в концентрации 1% и три серии в концентрации 10%, расфасованные в стеклянные флаконы по 50 мл (всего 36 флаконов). Растворы хранились в климатической камере (Mettmert, Германия) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $60 \pm 0,5\%$ в течение 20 суток. Содержание кальция хлорида оценивали в первые сутки изготовления, а затем через каждые пять суток хранения с применением фармакопейных методик. Микробиологическую чистоту препаратов устанавливали в день изготовления и через каждые пять суток хранения согласно требованиям Фармакопеи ЕАЭС ст. 2.1.6.6. и 2.1.6.7. методом поверхностного посева растворов на плотные питательные среды. Для каждого исследуемого образца рассчитывали общее количество аэробов (ОКА) и общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ОКГ) в 1 мл.

Результаты. После пяти суток хранения все образцы растворов соответствовали требованиям Фармакопеи ЕАЭС ст. 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства». На 10-е сутки хранения микробная обсемененность четырех из шести образцов превысила фармакопейные нормы ЕАЭС и составила по показателю ОКА $4,2 \times 10^2$ КОЕ/мл; $8,9 \times 10^2$ КОЕ/мл; $2,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, по показателю ОКГ $3,0 \times 10^1$ КОЕ/мл. Все образцы растворов являлись годными в день изготовления и на протяжении всего периода хранения 20 суток по показателям описание, подлинность и содержание кальция хлорида согласно требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Заключение. Микробиологическая чистота проанализированных образцов раствора кальция хлорида 1% и 10% экстемпорального изготовления соответствовала требованиям Фармакопеи ЕАЭС в течение 5 суток хранения. Показатели химической стабильности (результаты количественного определения) находились в пределах требований Государственной фармакопеи Республики Беларусь на протяжении всего срока хранения.

Ключевые слова: аптечное изготовление, микробиологическая чистота, раствор кальция хлорида, экстемпоральный

STABILITY AND MICROBIOLOGICAL PURITY OF COMPOUNDING AQUEOUS CALCIUM CHLORIDE SOLUTIONSMalchenkova S.S.¹, Golyak N.S.¹, Berdnik N.N.², Tsyrukunova Z.F.²¹Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus²Laboratory of Nosocomial Infections of the Research Department of the Belarusian State Medical University, 83, building 5, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To establish the microbiological and chemical stability of a non-sterile extemporaneous preparation using the example of 1% and 10% calcium chloride solutions for oral administration before opening the bottle in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union.

Methods. The study involved aqueous solutions of calcium chloride prepared in a compounding pharmacy: three series at a concentration of 1% and three series at a concentration of 10%, packaged in glass bottles 50 ml (36 bottles in total). The vials were stored in a climatic chamber (Memmert, Germany) at a temperature of $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ and a relative air humidity of $60 \pm 0.5\%$. The calcium chloride content was assessed on the first day of manufacture and then every five days of storage using pharmacopoeial express methods. The microbiological purity of the preparations was established on the day of manufacture and every five days of storage in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia of the Union, art. 2.1.6.6. and 2.1.6.7 by surface inoculation of solutions onto culture media. The total number of aerobes (TAMC) and the total number of yeast and mold fungi (TYMC) in 1 ml were calculated for each sample under study.

Results. After five days of storage, all solution samples met the requirements of the Pharmacopoeia of the Union, art. 2.3.1.2. "Requirements for the microbiological purity of medicinal products, pharmaceutical substances and auxiliary substances for their production". On the 10th day of storage, the microbial contamination of four of the six samples exceeded the pharmacopoeial standards established by the Pharmacopoeia of the Union and amounted to 4.2×10^2 CFU/ml; 8.9×10^2 CFU/ml; 2.9×10^3 CFU/ml according to the OKG indicator, 3.0×10^1 CFU/ml according to the OKG indicator.

Conclusion. The microbiological purity of the analyzed samples of extemporaneous calcium chloride solution 1% and 10% complied with the requirements of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union during 5 days of storage. The chemical stability indicators (results of quantitative determination) were within the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus throughout the entire shelf life.

Keywords: pharmaceutical compounding, microbiological purity, calcium chloride solution, extemporaneous

Введение

Экстемпоральные лекарственные препараты, в том числе нестерильные водные растворы различных солей (кальция хлорида, магния сульфата, новокаина гидрохлорида и др.), изготавливаются производственными аптеками Республики Беларусь. Их качество до утверждения в 2007 г. национальных фармакопейных стандартов должно было соответствовать фармакопейным нормам ГФ СССР X и XI. Микробиологическая чистота лекарственных средств определялась общей фармакопейной статьей «Методы микробиологического контроля лекарственных средств», которая впервые была введена в ГФ СССР XI (1990 г.) с последующими изменениями [4, 5].

На данный момент качество лекарственных средств ex tempore регламентируется разделом #6.3 Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), который определяет критерии «годной» и «забракованной» аптечной продукции. Кроме того, все нестерильные экстемпоральные препараты должны соответствовать требованиям ст. 5.1.4. ГФ РБ «Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций».

Республика Беларусь является также членом Евразийского экономического союза. Фармакопея ЕАЭС имеет статус региональной фармакопеи и регулирует качество лекарственных средств на фармацевтическом рынке Союза. Ст. 2.3.1.2 Фармакопеи ЕАЭС устанавливает критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Нестерильные лекарственные средства могут быть загрязнены лимитированным количеством бактерий и грибов при отсутствии определенных опасных для здоровья видов микроорганизмов. Для жидких препаратов для приема внутрь не допускается контаминация *E. coli*.

В таблице 1 приведены критерии приемлемости обсемененности лекарственных препаратов и особенности испытаний по показателю «Микробиологическая чистота» согласно ГФ СССР XI, ГФ РБ II, ГФ РФ XIV и Фармакопеи ЕАЭС.

Таблица 1. Сравнение испытаний микробиологической чистоты водных лекарственных средств для приема внутрь согласно ГФ СССР XI, фармакопеи ЕАЭС и национальным фармакопейным стандартам

Параметр или условие	ГФ СССР XI (1990 г.)	ГФ РБ II (2012 г.)	ГФ РФ XIV (2018 г.)	Фармакопея ЕАЭС (2020 г.)
Тест-микроорганизм ¹	<i>B. subtilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> <i>E. coli</i> ; (из Каталога штаммов Всесоюзного музея патогенных бактерий ГИСК им. Л.А. Тарасевича)	<i>B. subtilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>A. brasiliensis</i> ; (из зарубежных каталогов штаммов – ATCC, NCIMB, CIP, NBRC)	<i>B. subtilis</i> или <i>B. cereus</i> <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>S. epidermidis</i> ; <i>C. albicans</i> <i>A. brasiliensis</i> или <i>A. niger</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Salmonella abony</i> (тест-штаммы микроорганизмов, депонированные в любых официальных коллекциях)	<i>B. subtilis</i> или <i>B. cereus</i> <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>A. brasiliensis</i> или <i>A. niger</i> ; <i>E. coli</i> ; (тест-штаммы микроорганизмов, депонированные в любых официальных коллекциях)
Питательные среды для выявления микроорганизмов	МПА (для <i>B. subtilis</i>); ПС ГРМ №8 (для <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i>); Среда №2 агар Сабуро (для <i>C. albicans</i>); МПБ (накопление <i>E. coli</i>) и МПА с калия нитритом или Среда №7 (идентификации <i>E. coli</i>)	ТСА (для <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i>); декстрозный агар Сабуро (для <i>C. albicans</i> и <i>A. brasiliensis</i>);	ТСА или Среда №1 для выращивания бактерий; Агар Сабуро с глюкозой или Среда №2 для выращивания грибов;	ТСА или Среда №1 для выращивания бактерий; Агар Сабуро с глюкозой или Среда №2 для выращивания грибов; Среда №8 для выращивания бактерий
Метод обнаружения микроорганизмов в испытуемом продукте	Двуслойный агаровый метод в чашках Петри	Мембранная фильтрация, методы чашечного посева, метод наиболее вероятного числа	Чашечные агаровые методы (глубинный, двухслойный, поверхностный), мембранная фильтрация, метод наиболее вероятного числа	Чашечные агаровые методы (глубинный, двухслойный, поверхностный), мембранная фильтрация, метод наиболее вероятного числа
Критерии приемлемости для микробиологической чистоты для водных ЛС для внутреннего применения	ОКА не более 10^3 в 1 мл (не более 1000 КОЕ/мл); ОКГ не более 10^2 в 1 мл (не более 100 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>
Испытания на наличие специфических микроорганизмов	-	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>

Как видно из таблицы, требования к микробиологической чистоте водных растворов лекарственных средств для перорального применения одинаковы в Российской Федерации и в Республике Беларусь и соответствуют требованиям европейского уровня. Такие же критерии установлены Фармакопеей ЕАЭС. Современные фармакопейные требования к микробиологической чистоте нестерильных пероральных лекарственных препаратов строже по сравнению с нормами Фармакопеи СССР XI. Поэтому испытания микробиологической чистоты лекарственных препаратов становятся особенно актуальными для выяснения соответствия производимой аптеками продукции фармакопейным нормам. Так, коллективом авторов статьи была исследована микробиологическая стабильность нестерильных растворов натрия тиосульфата 5% и 30% аптечного изготовления. По результатам испытаний показатели микробиологической

¹ Для доказательства возможности обнаружения микроорганизмов в испытании

чистоты растворов соответствовали нормам ГФ РБ II в течение 20 суток хранения [1]. Микробиологическая стабильность растворов натрия тиосульфата аптечного изготовления объясняется антибактериальными свойствами самой субстанции, что было подтверждено последующими исследованиями и установлением минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрацией натрия тиосульфата [2].

Фармацевтическая промышленность производит стерильные растворы кальция хлорида 5% и 10% для внутривенного введения в ампулах по 5 мл и 10 мл. Нестерильные растворы кальция хлорида в концентрации до 10% изготавливаются аптеками из 50%-го концентрированного водного раствора, который в свою очередь готовят как аптечный полуфабрикат (заготовку) из субстанции кальция хлорида. Аптечное изготовление нестерильных растворов осуществляется в ассистентской комнате с использованием воды очищенной и является несерийным (кроме изготовления лекарственных средств по требованиям отделений больниц и внутриаптечной заготовки). Несмотря на значительное сокращение номенклатуры используемых концентрированных растворов, растворы кальция хлорида 1:2 имеются в любой производственной аптеке. Растворы кальция хлорида для внутреннего применения используются в комплексной десенсибилизирующей терапии различных простудных, а также кожных заболеваний (аллергический зуд, экзема, псориаз, педикулез) [3].

Цель исследования – установить микробиологическую и химическую стабильность экстензоральных растворов кальция хлорида 1% и 10% для перорального применения до вскрытия флаконов в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Методика

Объектами исследования служили препараты нестерильных водных растворов кальция хлорида, изготовленные в условиях производственной аптеки: серии 5, 6, 7 – 1% раствор по 50 мл, серии 8, 9, 10 – 10% раствор по 50 мл. Изготовление осуществлялось в ассистентской с использованием аптечной заготовки концентрированного раствора кальция хлорида 1:2 и воды очищенной. Тара – стеклянный флакон. Качество аптечной продукции подтверждается стандартными испытаниями, включающими органолептический, качественный и количественный контроль. Определение подлинности (идентификация) образцов лекарственных препаратов проводили в соответствии с ГФ РБ II, Т. 1, с. 1028.

Содержание кальция хлорида оценивали согласно ГФ РБ #6.2. Экспресс-анализ лекарственных средств. Для 1%-го раствора применяли комплексонометрическое титрование. К 1,0 мл анализируемого раствора прибавляли 5,0 мл аммиачного буферного раствора (рН 10,0), металлоиндикатор эриохром черный Т, титровали 0,0500 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания. Раствор титранта динатрия эдетата 0,0500 М готовили из точной навески натрия эдетата (1,8750 г), растворяли в воде очищенной и доводили объем до 100 мл. Содержание кальция хлорида рассчитывали по формуле $m = CV_{\text{экв}} M 10^{-2} 50$, где С – концентрация титранта натрия эдетата, моль/л; V – объем титранта, мл; М – молярная масса кальция хлорида гексагидрата 219,1 г/моль.

Содержание кальция хлорида в 10%-ом растворе оценивали рефрактометрически (рефрактометр Abbe NAR-1T, Япония). Градуировка прибора осуществлялась по воде очищенной с показателем преломления 1,3330. Содержание кальция хлорида рассчитывали по формуле $m = (n - n_0 / F) \times 0,5$, где F – фактор прироста показателя преломления при увеличении концентрации кальция хлорида на 1% равный 0,00116.

Микробиологическую стабильность растворов устанавливали следующим образом: в каждом образце определяли общее количество аэробов (ОКА), общее количество грибов (ОКГ) и *E. coli* в день вскрытия флакона (нулевая точка) и через каждые 5 суток хранения. До вскрытия флаконов готовые препараты хранились в климатической камере (Memmert, Германия) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $60 \pm 0,5\%$. В работе использовали следующие питательные среды (ПС): триптон-соевый агар (ТСА) и триптон-соевый бульон (ТСБ) (Великобритания), агар Сабуро (РФ), бульон МакКонки-ГРМ (РФ), агар МакКонки (Индия). Все ПС прошли обязательный контроль на ростовые свойства и на стерильность (отрицательный контроль). В качестве типовых тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Bacillus subtilis* ATCC 6051, *Candida albicans* ATCC 10831, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Оценку возможного ингибирующего влияния кальция хлорида на рост микроорганизмов проводили инокулируя взвесью микробных клеток тест-штаммов чашки с ТСА и с агаром Сабуро в присутствии испытуемых образцов и без них (контроль). Инокулянты получали последовательными десятикратными разведениями культур тест-штаммов изотоническим раствором натрия хлорида до содержания в инокуляте не более 100 микробных клеток.

Испытания микробиологической чистоты растворов кальция хлорида проводили методом поверхностного посева: 0,1 мл исследуемого образца наносили на поверхность агаризованной среды (ТСА для выявления бактерий, агара Сабуро без хлорамфеникола – для выявления грибов). Для каждого образца процедуру выполняли в двух повторностях. Чашки с ТСА инкубировали при температуре 30-35 °С в течение 3-5 суток, а чашки с агаром Сабуро при температуре 20-25 °С в течение 5-7 суток. Общее количество аэробов и общее количество грибов в 1 мл испытуемого раствора определяли по формуле: $N = \sum c/n \times 10$, где c – сумма колоний на двух чашках, n – число чашек, 10 – коэффициент при посеве 100 мкл образца раствора.

Выявление *E. coli* проводили следующим образом. В 50 мл ТСБ вносили 5 мл испытуемого образца, инкубировали в термостате при температуре 30-35°C в течение 24 ч. Тщательно перемешивали и пересевали по 0,5 мл в 50 мл бульона МакКонки, инкубировали при температуре 42-44°C в течение 48 ч. Тщательно перемешивали и 0,1 мл пересевали на агар МакКонки, инкубировали при температуре 30-35°C в течение 18-72 ч. Рост колоний на чашках свидетельствовал о присутствии *E. coli* в образце.

Все работы по оценке микробиологической чистоты исследуемых образцов проводили в асептических условиях, в помещении для выполнения стерильных работ с использованием ламинарного бокса второго класса микробиологической безопасности типа 2А «Lambox».

Результаты исследования и их обсуждение

Каждый испытуемый препарат всех серий представлял собой прозрачную бесцветную жидкость и давал положительные реакции на катион кальция и хлорид-анион. Результаты содержания кальция хлорида в растворах приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Значения объемов титранта натрия эдетата и расчетные значения массы навесок кальция хлорида в растворах кальция хлорида 1% 50 мл

Серия	Период хранения									
	0 суток		5 суток		10 суток		15 суток		20 суток	
	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>
5	0,90	0,4930	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,93	0,5094	0,91	0,4985
6	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,90	0,4930	0,91	0,4985	0,90	0,4930
7	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,90	0,4930	0,89	0,4875	0,90	0,4930

Таблица 3. Значения показателей преломления и расчетные значения массы навесок кальция хлорида в растворах кальция хлорида 10%

Серия	Период хранения									
	0 суток		5 суток		10 суток		15 суток		20 суток	
	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>
8	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431
9	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3448	5,0862	1,3448	5,0862	1,3447	5,0431
10	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431

Раздел #6.3.1. ГФ РБ устанавливает отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных средствах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций. Во всех анализируемых образцах содержание кальция хлорида находилось в пределах фармакопейных норм (табл. 4). Химическая стабильность анализируемых препаратов не ухудшалась в течение всего времени хранения.

Таблица 4. Значения среднего содержания кальция хлорида в образцах за период хранения 20 суток

Конц. CaCl ₂	Серия образца	Период хранения	Отклонения, допустимые в массе навески отдельной фармацевтической субстанции в ЖЛС согласно #6.3.1. ГФ РБ II
		20 суток	
		Содержания кальция хлорида, г $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ ($\alpha=0,05$)	
1%	5	$0,495 \pm 0,009$	$\pm 8\%$ [0,460-0,540]
	6	$0,492 \pm 0,005$	
	7	$0,490 \pm 0,003$	
10%	8	$5,043 \pm 0,000$	$\pm 4\%$ [4,800-5,200]
	9	$5,060 \pm 0,024$	
	10	$5,043 \pm 0,000$	

В ходе анализа микробиологической стабильности исследуемых образцов выявлено, что кальция хлорид приводит к осаждению компонентов жидких и агаризованных ПС. Это может ухудшить ростовые свойства ПС. Для выявления негативного влияния кальция хлорида на рост микроорганизмов и свойства ПС была проведена оценка роста типовых тест-штаммов в контроле (суспензия тест-штаммов в растворе натрия хлорида 0,9%) и в присутствии испытуемых растворов кальция хлорида. Результаты учета посевов представлены в таблице 5. ГФ РБ устанавливает, что рост микроорганизмов на ПС в контроле и в присутствии продукта не должен отличаться более чем в два раза. Уменьшение роста на коэффициент более 2 свидетельствует об ингибировании роста микроорганизмов испытуемым продуктом. В таблице 6 представлены расчетные значения коэффициента ингибирования. По результатам учета посевов тест-штаммов установлено, что растворы кальция хлорида 1% и 10% не ухудшают ростовые свойства ПС и не ингибируют рост микроорганизмов.

Таблица 5. Число колониеобразующих единиц (КОЕ) на ПС в контроле и на ПС в присутствии растворов кальция хлорида

Среда	Результат	Число КОЕ тест-штаммов				
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
Контроль (N ₀)	I	242	196	20	143	12
	II	182	220	38	175	5
	Ср. знач.	212	208	29	159	9
CaCl ₂ 1% (N ₁)	I	224	225	14	196	4
	II	208	213	43	220	9
	Ср. знач.	216	219	29	208	7
CaCl ₂ 10% (N ₂)	I	164	234	23	122	4
	II	153	217	43	178	6
	Ср. знач.	159	226	33	150	5

Примечание: N₀ – среднее число колоний на ПС в контроле, N₁ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 1%, N₂ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 10%

Таблица 6. Значения коэффициентов ингибирования роста тест-штаммов микроорганизмов

Коэффициент	Тест-штамм				
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
N ₀ /N ₁	1,0	0,9	1,0	0,8	1,1
N ₀ /N ₂	1,4	0,9	0,9	1,3	1,8

Примечание: N₀ – среднее число колоний на ПС в контроле, N₁ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 1%, N₂ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 10%

Ст. 2.3.1.2. Фармакопеи ЕАЭС устанавливает критерии приемлемости для нестерильных водных лекарственных средств для внутреннего применения: допустимый уровень обсемененности аэробными микроорганизмами составляет 10² КОЕ/мл, грибами 10¹ КОЕ/мл, при отсутствии *E. coli*. Для всех лекарственных средств критерии приемлемости интерпретируют с учетом коэффициента 2, то есть максимальная обсемененность аэробами не должна превышать 200 КОЕ/мл, грибами – 20 КОЕ/мл. Показатели микробиологической чистоты водных растворов для приема внутрь согласно ГФ СССР XI отличаются в пять раз: обсемененность аэробами до 1000

КОЕ/мл, грибами – до 100 КОЕ/мл. Согласно фармакопеи ЕАЭС для нестерильных продуктов при учете и интерпретации результатов, полученных чашечными агаровыми методами, при отсутствии роста на питательной среде принимают обсемененность менее 10 КОЕ/мл. В таблице 7 представлены результаты микробиологических испытаний нестерильных растворов кальция хлорида 1% (серии 5-7) и 10% (серии 8-10).

Таблица 7. Микробиологические испытания растворов кальция хлорида 1% и 10%: общее количество жизнеспособных аэробов (ОКА/мл) и общее количество грибов (ОКГ/мл)

Количество жизнеспособных аэробов (ОКА/мл) и общее количество грибов (ОКГ/мл)							
Конц. CaCl ₂	Серия образца	Период хранения					Допустимые критерии приемлемости микробиологической чистоты, согласно ст. 2.3.1.2. Фармакопеи ЕАЭС
		0 суток	5 суток	10 суток	15 суток	20 суток	
		ОКА среднее значение, КОЕ/мл					
1%	5	<10	<10	10	<10	2280	10 ² КОЕ/мл = 200 КОЕ/мл, отсутствии <i>E. coli</i>
	6	<10	<10	2845	3150	65	
	7	<10	<10	885	1780	50	
10%	8	<10	<10	<10	<10	<10	
	9	55	195	415	345	2035	
	10	10	0	0	0	0	
		ОКГ среднее значение, КОЕ/мл					10 ¹ КОЕ/мл = 20 КОЕ/мл, отсутствии <i>E. coli</i>
1%	5	<10	<10	30	<10	<10	
	6	<10	<10	20	3355	<10	
	7	<10	<10	<10	1000	<10	
10%	8	<10	<10	<10	<10	<10	
	9	<10	5	95	55	1995	
	10	<10	<10	<10	<10	50	

При изготовлении фармацевтических растворов в нестерильных условиях микробиологическая чистота готового экстемпорального лекарственного препарата зависит от качества нестерильной субстанции и растворителя, а также условий изготовления. Внутриаптечная заготовка концентрированный раствор кальция хлорида изготавливается в асептических условиях с использованием воды очищенной свежеперегнанной и хранится не более 30 суток при температуре не выше 25°C. Растворы кальция хлорида 5% и 10% получают разбавлением концентрированного раствора водой очищенной. В качестве первичной упаковки используются стерильные аптечные флаконы, которые обрабатываются и хранятся согласно санитарно-эпидемиологическим требованиям для аптек [7].

В день изготовления и по истечении пяти суток хранения микробиологическая чистота всех образцов растворов соответствовала нормам Фармакопеи ЕАЭС. Посев на 10-е сутки хранения выявил, что 4 из 6 образцов являлись негодными к применению, так как превышали показатели ОКА или ОКГ в 1 мл раствора. В тоже время часть проанализированных образцов сохранили нулевые показатели микробиологической нагрузки даже после 20 суток хранения. Актуальная редакция Надлежащей аптечной практики Республики Беларусь определяет срок реализации любого экстемпорального препарата в течение 5 суток и не оговаривает конкретные сроки годности лекарственных средств [6]. В Российской Федерации для нестерильных жидких лекарственных форм, за исключением, настоек капель, эмульсий и суспензий срок годности составляет 14 суток [8].

Водные растворы без консервантов имеют ограниченные сроки хранения. И даже введение в состав комбинированных консервантов не всегда позволяет значительно увеличить срок годности продукта. Например, экстемпоральная рецептура США включает раствор неомицина сульфата 2,5% для приема внутрь, изготавливаемый на воде очищенной и содержащий в качестве консервантов бензойную кислоту и парабены. Срок годности раствора составляет 14 суток в прохладном месте [9]. В тоже время раствор кофеина цитрата 1% для перорального приема, который содержит консервант калия сорбат, но изготавливается на стерильной воде и подвергается стерилизующему фильтрованию, хранится в течение 6 месяцев при комнатной температуре [10].

Как видно из результатов испытаний, даже при строгом соблюдении санитарно-гигиенических норм и технологии изготовления обеспечить показатели микробиологической чистоты на более-менее длительный период для всех единиц продукции не получилось.

Выводы

1. Проанализированные экстемпоральные растворы кальция хлорида 1% и 5% для приема внутрь являлись годными в день изготовления и на протяжении всего периода хранения 20 суток по показателям описание, подлинность и содержание кальция хлорида.
2. По показателю микробиологическая чистота растворы кальция хлорида 1% и 5% для приема внутрь являлись годными в день изготовления и через пять суток хранения. На 10-е сутки хранения микробная обсемененность четырех из шести образцов превысила фармакопейные нормы ЕАЭС и составила по показателю ОКА $4,2 \times 10^2$ КОЕ/мл; $8,9 \times 10^2$ КОЕ/мл; $2,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, по показателю ОКГ $3,0 \times 10^1$ КОЕ/мл.
3. По результатам проведенных испытаний микробиологической и химической стабильности шести серий лекарственного препарата раствор кальция хлорида 1% и 5% установлена годность растворов в течение пяти суток хранения.

Литература (references)

1. Мальчѐнкова С.С., Голяк Н.С. Определение химической и микробиологической стабильности растворов натрия тиосульфата 5% и 30% экстемпорального изготовления // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 366-375. [Malchenkova S., Golyak N. *Retsept. Recipe*. – 2023. – V.26, N. – P. 366-375. (in Russian)]
2. Мальчѐнкова С.С., Голяк Н.С., Циркунова Ж.Ф., Бердник Н.Н. Антибактериальные свойства водных растворов натрия тиосульфата // Вестник ВГМУ. – 2024. – Т.23, №5. – С. 102-111. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.5.102>. [Mal'chenkova S.S., Goljak N.S., Cirkunova Zh.F., Berdnik N.N. *Vestnik VGMU. Bulletin of SSMU*. – 2024. – T.23, N5. – P. 102-111. (in Russian)]
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. – Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с. [Mashkovsky M.D. *Lekarstvennye sredstva. Posobie dlja vrachej*. Medicines. Manual for doctors. 15th. Moscow: New Wave Publishing House. – 2005. – 1200 p. (in Russian)]
4. Изменение N2 к статье Государственной фармакопеи XI изд. «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, вып.2, с.187). URL: <https://docs.cntd.ru/document/901821548>. [Izmenenie N 2 k stat'e Gosudarstvennoj farmakopei XI izd. "Metody mikrobiologicheskogo kontrolja lekarstvennyh sredstv" (GF XI, vyp.2, p.187). Amendment No. 2 to the article of the State Pharmacopoeia, XI ed. "Methods of microbiological control of medicines". URL: <https://docs.cntd.ru/document/901821548> (in Russian)]
5. Изменение N3 к статье Государственной фармакопеи XI издания "Методы микробиологического контроля лекарственных средств" (ГФ XI, вып.2, с.187). URL: <https://docs.cntd.ru/document/901878835>. [Izmenenie N3 k stat'e Gosudarstvennoj farmakopei XI izdaniya "Metody mikrobiologicheskogo kontrolja lekarstvennyh sredstv" (GF XI, vyp.2, p.187). Amendment No. 3 to the article of the State Pharmacopoeia of the XI edition "Methods of microbiological control of medicines". URL: <https://docs.cntd.ru/document/901878835>. (in Russian)]
6. Об утверждении Надлежащей аптечной практики: постановление м-ва здравоохранения Республики Беларусь, 27 декабря 2006 г. №120; в ред. постановления м-ва здравоохранения Республики Беларусь 21 февраля 2023 г. [Ob utverzhdenii Nadležashhej aptechnoj praktiki: postanovlenie m-va zdravoochr. Resp. Belarus', 27 dekabrja 2006 g. № 120 : v red. postanovlenija m-va zdravoochr. Resp. Belarus' 21 fevralja 2023. On the approval of Good Pharmacy Practice: resolution of the Ministry of Health. Rep. Belarus, December 27, 2006, No. 120 (in Russian)]
7. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек»: постановление м-ва здравоохранения Республики Беларусь, 01 октября 2012 г. №154. [Sanitary and epidemiological requirements for pharmacies. Resolution of the Ministry of Health. of Rep. Belarus, published 01.10.2012. On the approval of Good Pharmacy Practice: resolution of the Ministry of Health. Rep. Belarus, December 27, 2006, No. 120 (in Russian)]
8. ОФС. 1.8.0003. Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Том 1. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> [OFS. 1.8.0003. *Nesteril'nye lekarstvennye preparaty aptechnogo izgotovleniya v vide zhidkih lekarstvennyh form*. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. Tom 1. OFS. 1.8.0003. Non-sterile pharmaceutical preparations in the form of liquid dosage forms. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. V.1. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15>]. (in Russian)]

9. Caffeine Citrate 10 mg/mL Oral Liquid. U.S. Pharmacist. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/caffeine-citrate-10-mgml-oral-liquid>.
10. Neomycin Sulfate 25 mg/mL Oral Solution. U.S. Pharmacist. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/neomycin-sulfate-25-mgml-oral-solution>.

Информация об авторах

Мальчёнкова Светлана Степановна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by

Голяк Наталья Степановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: goliakns@mail.ru

Бердник Наталья Николаевна – научный сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: n-berdnik@yandex.ru

Циркунова Жанна Федоровна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: tsyrkunova@list.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.12.2024

Принята к печати 20.03.2025