



Мальченкова С.С., Голяк Н.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Определение химической и микробиологической стабильности растворов натрия тиосульфата 5% и 30% экстемпорального изготовления

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Голяк Н.С. – идея, план написания статьи, редактирование статьи; Мальченкова С.С. – проведение эксперимента, обработка экспериментальных данных, написание текста.

Подана: 05.05.2023

Принята: 15.06.2023

Контакты: malchenkova.svetlana@yandex.by

Резюме

Введение. Нестерильные водные растворы натрия тиосульфата в концентрации до 30% изготавливаются производственными аптеками Республики Беларусь из фармацевтической субстанции натрия тиосульфата и воды очищенной. Они, как и другие нестерильные экстемпоральные препараты, должны соответствовать требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, а именно раздела #6.3.1. «Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств (в том числе гомеопатических) в аптеках», а также ст. 5.1.4. «Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций».

Цель. Установить химическую и микробиологическую стабильность экстемпоральных нестерильных водных растворов натрия тиосульфата 5% и 30% при их хранении в течение 20 суток.

Материалы и методы. В исследовании использовали растворы натрия тиосульфата, изготовленные производственной аптекой г. Минска: три серии в концентрации 5% и три серии в концентрации 30%, расфасованные по 50 мл (всего 36 флаконов). В качестве растворителя использовалась вода очищенная свежеперегнанная. Количественное определение натрия тиосульфата проводили титриметрически согласно #6.2. «Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств» Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Микробиологическую чистоту анализируемых образцов устанавливали методом поверхностного посева растворов на питательные среды.

Результаты. Содержание натрия тиосульфата в проанализированных образцах находилось в пределах допустимых фармакопеей отклонений и составило: серия 64 – $2,48 \pm 0,01$; серия 65 – $2,47 \pm 0,01$; серия 66 – $2,47 \pm 0,01$; серия 67 – $15,06 \pm 0,17$; серия 68 – $14,97 \pm 0,07$; серия 69 – $15,00 \pm 0,08$. Рост микробных колоний обнаружен в образцах на пятые, десятые и двадцатые сутки хранения растворов. Максимальная обсемененность образцов составила 75 КОЕ/мл.

Заключение. Растворы натрия тиосульфата 5% и 30% соответствуют фармакопейным требованиям как по содержанию действующего вещества, так и по микробиологической чистоте в течение всего периода хранения 20 суток.



Ключевые слова: натрия тиосульфат, экстемпоральный, микробиологическая чистота, производственная аптека, раствор

Malchenkova S., Golyak N.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Determination of Chemical Stability and Microbiological Quality of Compounded Solutions of Sodium Thiosulfate 5% and 30%

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Golyak N. – idea, plan for writing the article, editing the article; Malchenkova S. – conducting an experiment, processing experimental data, writing a text.

Submitted: 05.05.2023

Accepted: 15.06.2023

Contacts: malchenkova.svetlana@yandex.by

Abstract

Introduction. Non-sterile aqueous solutions of sodium thiosulfate in a concentration of up to 30% are made by compounding pharmacies of the Republic of Belarus from the pharmaceutical substance of sodium thiosulfate and purified water. They, like other non-sterile extemporaneous drugs, must comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, namely #6.3.1. "Norms of deviations permissible in the manufacture of medicines (including homeopathic) in pharmacies", as well as art. 5.1.4. "Microbiological purity of non-sterile drugs and pharmaceutical substances".

Purpose. To establish the chemical and microbiological quality of extemporaneous aqueous solutions of sodium thiosulfate 5% and 30% when stored for 20 days. The study used solutions of sodium thiosulfate manufactured by the compounding pharmacy in Minsk: three series at a concentration of 5% and three series at a concentration of 30%, packaged 50 ml (36 vials in total). Purified freshly distilled water was used as a solvent.

Materials and methods. Quantitative determination of sodium thiosulfate was carried out using titrimetric analysis according #6.2. "Express analysis of extemporaneous drugs" of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. The microbiological quality of the analyzed samples was established by the method of surface inoculation of solutions on culture media.

Results. The content of sodium thiosulfate in the analyzed samples was within the tolerances of the pharmacopoeia and amounted to: lot 64 – 2.48 ± 0.01 ; lot 65 – 2.47 ± 0.01 ; lot 66 – 2.47 ± 0.01 ; lot 67 – 15.06 ± 0.17 ; lot 68 – 14.97 ± 0.07 ; lot 69 – 15.00 ± 0.08 . The growth of microbial colonies was detected in the samples on the fifth, tenth and twentieth days of storage of solutions. The maximum contamination of the samples was 75 cfu/ml.

Conclusion. The study showed that solutions of sodium thiosulfate 5% and 30% meet the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus both in terms of the content of the active substance and microbiological purity during the entire storage period 20 days.

Keywords: sodium thiosulfate, extemporaneous, microbiological purity, industrial pharmacy, liquor

■ ВВЕДЕНИЕ

Нестерильные водные растворы натрия тиосульфата для наружного и внутреннего применения изготавливаются производственными аптеками Республики Беларусь массо-объемным способом путем растворения фармацевтической субстанции натрия тиосульфата. В качестве растворителя применяется вода очищенная, которая согласно Санитарным нормам и правилам годна для использования в течение трех суток [1]. В состав водных растворов натрия тиосульфата не входят консерванты, поэтому лекарственные препараты имеют ограниченные сроки годности. Микробиологическая чистота таких растворов зависит от микробиологического качества воды очищенной и фармацевтической субстанции, чистоты воздуха в помещении, соблюдения ассистентом правил асептики и антисептики. Нестерильные экстемпоральные растворы натрия тиосульфата в различных концентрациях используются наружно для лекарственного электрофореза, небулайзерной терапии, местных аппликаций, а также применяются внутрь как антиоксическое, десенсибилизирующее, противовоспалительное средство, при отравлениях солями некоторых металлов [2, 3]. Пероральные растворы натрия тиосульфата особенно востребованы в педиатрии, гериатрии, гинекологической и офтальмологической практиках. Ряд зарубежных публикаций описывают успешные результаты применения натрия тиосульфата внутрь для лечения и профилактики кальцифилаксии у пациентов, находящихся на гемодиализе [4, 5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить химическую и микробиологическую стабильность экстемпоральных водных растворов натрия тиосульфата 5% и 30% для перорального применения на протяжении 20 суток хранения этих лекарственных препаратов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для установления химической и микробиологической стабильности нестерильных водных растворов натрия тиосульфата для приема внутрь производственной аптекой г. Минска были изготовлены 6 серий препаратов: серии 64, 65, 66 – 5%-ные растворы, серии 67, 68, 69 – 30%-ные растворы. В табл. 1 приведен их состав. Растворителем служила вода очищенная свежеперегнанная. Изготовление осуществлялось в ассистентской с использованием аптечной посуды и вспомогательных материалов, обработанных и простерилизованных в соответствии с Санитарными нормами и правилами [1], а также разработанными аптекой Стандартными операционными процедурами (СОП).

Таблица 1
Состав анализируемых растворов натрия тиосульфата 5% и 30%
Table 1
The composition of the analyzed solutions of sodium thiosulfate 5% and 30%

Препарат	Состав растворов	
	Натрия тиосульфата, г	Воды очищенной свежеперегнанной
Тиосульфат натрия 5% – 50 мл	2,5	49 мл
Тиосульфат натрия 30% – 50 мл	15,0	42 мл



В соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к личной гигиене сотрудников ассистент перед началом работы провел гигиеническую обработку кожи рук дезинфицирующим средством. Все технологические операции проводились ассистентом в медицинской маске. Изготовленные растворы разливали по 50 мл в стерильную тару – стеклянные флаконы. Флаконы укупоривали полиэтиленовыми пробками и закрывали навинчивающимися крышками, обработанными и продезинфицированными в соответствии с Санитарными нормами и правилами и аптечными СОП. Готовые лекарственные препараты хранились в климатической камере Memmert (Германия) в течение 20 суток при температуре воздуха 25 °С и относительной влажности 60%. Образцы растворов анализировались в день изготовления и через каждые пять суток хранения по химическим показателям «Подлинность» и «Количественное определение» и по показателям микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств: общее количество аэробов (ОКА), общее количество грибов (ОКГ) и отсутствие/наличие специфических микроорганизмов *E. coli*. В качестве критериев микробиологической чистоты водных лекарственных препаратов для внутреннего применения Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ) устанавливает критерии приемлемости обсемененности аэробами не более 10² КОЕ/мл и грибами не более 10¹ КОЕ/мл с коэффициентом 2, при отсутствии *Escherichia coli*.

Подлинность образцов лекарственных препаратов (идентификация) устанавливали в соответствии с ГФ РБ II, т. 1, стр. 1036.

Количественное определение натрия тиосульфата проводили методом йодиметрического титрования. Испытуемые образцы титровали 0,0500 М раствором йода в присутствии индикатора раствора крахмала 0,5% до появления сине-фиолетового окрашивания. Для титрования 5%-ного раствора использовали его 1,0 мл, для 30%-ного раствора – 1,0 мл вносили в колбу и доводили водой очищенной до объема 25 мл и титровали 2,0 мл полученного раствора.

Раствор титранта йода готовили, растворив 9,6 г калия йодида в воде очищенной в мерной колбе темного стекла вместимостью 250 мл, вносили туда 3,2 г йода и доводили водой очищенной до метки. Точную концентрацию йода устанавливали титрованием 0,1000 М раствором натрия тиосульфата в присутствии индикатора крахмала. Для этого в три колбы для титрования вносили по 10,0 мл приготовленного раствора йода, по 1 мл раствора кислоты серной 20%, по 10,0 мл воды очищенной. В конце титрования вносили 0,5 мл раствора крахмала. Титровали до обесцвечивания сине-фиолетового раствора. Раствор натрия тиосульфата готовили из приближительной навески натрия тиосульфата 6,2 г, растворив ее в воде очищенной, свободной от углерода диоксида, с добавлением 0,05 г натрия карбоната в мерной колбе вместимостью 250 мл и доведя водой очищенной до метки. Действительную концентрацию йода рассчитывали по формуле:

$$C_{J_2} = kC_{Na_2S_2O_3} V_{Na_2S_2O_3} 10^{-3} M_{J_2} f_{экв}$$

где M_{J_2} – молярная масса йода, 253,8 г/моль, k – поправочный коэффициент, показывающий во сколько раз реальная концентрация йода отличается от номинальной.

Раствор йода хранили в защищенном от света месте. Согласно ГФ РБ срок годности титрованного раствора составляет не более 2 месяцев.

Используемый для определения точной концентрации йода 0,1000 М раствор тиосульфата натрия также являлся вторичным. Его точную концентрацию устанавливали йодометрическим титрованием установочного вещества калия дихромата. Для этого точную навеску калия дихромата 0,2519 г растворяли в воде очищенной в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили водой до метки. В три колбы для титрования вносили по 10,00 мл приготовленного раствора, прибавляли 10,0 мл 20%-ного раствора серной кислоты и 5,0 мл 10%-ного раствора калия йодида и оставляли на 10 минут в темном месте. Выделившийся йод оттитровывали приготовленным 0,1000 М раствором натрия тиосульфата с добавлением в конце титрования индикатора крахмала. Точкой эквивалентности служил переход сине-фиолетового окрашивания раствора в бледно-зеленое. Действительную концентрацию натрия тиосульфата рассчитывали по формуле:

$$C_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} = 6g/M_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7} V_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} 10^{-2},$$

где g – масса навески дихромата калия, $M_{\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$ – молярная масса калия дихромата, 294,2 г/моль.

Содержание натрия тиосульфата в анализируемых образцах рассчитывали по формулам:

- Для 5%-ного раствора:
 $m_{(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = kC_{\text{J}_2} V_{\text{J}_2} 10^{-3} M_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} 10^2.$
- Для 30%-ного раствора:
 $m_{(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3)} = kC_{\text{J}_2} V_{\text{J}_2} 10^{-3} M_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3} 10^2 \times 25/2.$

Где $M_{\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3}$ – молярная масса натрия тиосульфата пентагидрата, 248,2 г/моль, k – поправочный коэффициент, показывающий во сколько раз реальная концентрация йода отличается от номинальной.

Для исследования микробиологической обсемененности растворов (ОКА, ОКГ, наличие/отсутствие *E. coli*) 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 антимикробного влияния тиосульфата натрия на культуры тест-штаммов проводили, инокулируя взвесью микробных клеток тест-штаммов чашки с ТСА и с агаром Сабуро в присутствии растворов натрия тиосульфата 5% и 30% и без них (контроль). Для этого суточные бактериальные культуры смывали со скошенных ПС раствором натрия хлорида 0,9% (для *A. brasiliensis* с добавлением твина-80) и последовательными десятикратными разведениями получали инокуляты с содержанием в них до 100 микробных клеток. Для последнего разведения каждого тест-штамма использовали три пробирки: с изотоническим раствором натрия хлорида, раствором натрия тиосульфата 5% и раствором натрия тиосульфата 30%. 0,1 мл суспензии



из последнего разведения высевали на плотные ПС. Затем производили подсчет выросших колоний.

Испытания микробиологической чистоты образцов растворов натрия тиосульфата проводили методом поверхностного посева: 0,1 мл каждого исследуемого образца наносили на поверхность агаризованной среды: ТСА для выявления бактерий, агара Сабуро – 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 препарата определяли по формуле:

$$N = \Sigma c / n \times 10,$$

где Σc – сумма колоний на двух чашках, n – число чашек, 10 – коэффициент при посеве 0,1 мл образца раствора.

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

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый испытуемый образец препаратов всех серий представлял собой прозрачную бесцветную жидкость без запаха и давал положительные реакции на катион натрия и тиосульфат-ион (ГФ РБ, #6.2, стр. 1036). В табл. 2 представлены результаты количественного контроля анализируемых лекарственных препаратов.

ГФ РБ устанавливает отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных препаратах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций: для 5%-ного раствора $\pm 4\%$, для 30%-ного раствора $\pm 3\%$. В табл. 3 приведены полученные расчетные значения среднего содержания натрия тиосульфата в анализируемых сериях растворов за весь период хранения. Во всех анализируемых образцах содержание натрия тиосульфата находилось в пределах норм допустимых отклонений.

По результатам испытаний химическая стабильность анализируемых лекарственных препаратов не ухудшилась в течение всего времени хранения.

Обязательным этапом микробиологических исследований лекарственных средств являются предварительные испытания для доказательства возможности обнаружения микроорганизмов в присутствии исследуемого продукта. Согласно ГФ РБ, рост тест-штаммов микроорганизмов на среде без ЛС и их рост на среде с ЛС

Таблица 2
Расчетные значения содержания натрия тиосульфата в анализируемых образцах растворов
Table 2
Calculated values of the content of sodium thiosulfate in the analyzed samples of solutions

Серия	Концентрация	Период хранения									
		0 суток		5 суток		10 суток		15 суток		20 суток	
		Значение поправочного коэффициента k для 0,0500 М раствора йода									
		1,0030									
		Vт, мл	m, г	Vт, мл	m, г	Vт, мл	m, г	Vт, мл	m, г	Vт, мл	m, г
64	5% – 50 мл	1,99	2,48	2,00	2,49	1,98	2,46	2,00	2,49	2,00	2,49
65		1,98	2,46	1,98	2,46	2,00	2,49	1,99	2,48	1,98	2,46
66		1,98	2,46	1,98	2,46	1,99	2,48	1,99	2,48	1,99	2,48
67	30% – 50 мл	0,96	14,94	0,96	14,94	0,98	15,25	0,96	14,94	0,98	15,25
68		0,96	14,94	0,97	15,09	0,96	14,94	0,96	14,94	0,96	14,94
69		0,96	14,94	0,96	14,94	0,97	15,09	0,96	14,94	0,97	15,09

Таблица 3
Значения среднего содержания натрия тиосульфата в образцах за период хранения 20 суток
Table 3
The values of the average content of sodium thiosulfate in samples for a storage period of 20 days

Конц. раствора	Серия образца	Период хранения	Отклонения, допустимые в массе навески отдельной фармацевтической субстанции в ЖЛС согласно #6.3.1. ГФ РБ II
		20 суток Среднее значение содержания натрия тиосульфата, г/50 мл	
5%	64	2,48±0,01	±4% [2,40–2,60]
	65	2,47±0,01	
	66	2,47±0,01	
30%	67	15,06±0,17	±3% [14,55–15,45]
	68	14,97±0,07	
	69	15,00±0,08	

не должен отличаться более чем в два раза. В табл. 4 приведены результаты подсчета посевов тест-штаммов на ПС без натрия тиосульфата (контроль) и на ПС с раствором натрия тиосульфата 5% и 30%, выполненных в двух повторностях.

В табл. 5 отражены расчетные значения коэффициентов ингибирования роста тест-штаммов микроорганизмов.

Растворы солей с высокими значениями осмоляльности могут губительно действовать на рост микроорганизмов. У тиосульфата натрия 30% она составляет около 3700 миллиосмоль/кг. Однако по результатам учета посевов установлено, что растворы натрия тиосульфата 5% и 30% не ингибируют рост тест-штаммов микроорганизмов.

В табл. 6 приведены результаты микробиологических исследований образцов растворов натрия тиосульфата в течение их хранения 20 суток. Всего произведено 5 посевов, включая посев в день изготовления растворов.

Ни на одной чашке с агаром МакКонки в пяти посевах рост микроорганизмов не был обнаружен, то есть исследуемые растворы натрия тиосульфата не были загрязнены E. coli. Также не обнаружен рост микроорганизмов на чашках



Таблица 4

Число КОЕ микроорганизмов на ПС в контроле (N_0) и на ПС в присутствии растворов натрия тиосульфата 5% (N_1) и 30% (N_2)

Table 4

The number of cfu of microorganisms on culture medium in control (N_0) and in the presence of sodium thiosulfate solutions 5% (N_1) and 30% (N_2)

		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	134	82	61	12	23
	II	105	34	56	10	17
	Ср. знач.	120	58	59	11	20
$Na_2S_2O_3$ 5% (N_1)	I	156	70	78	23	9
	II	118	176	91	18	18
	Ср. знач.	137	123	85	21	11
$Na_2S_2O_3$ 30% (N_2)	I	140	139	57	12	15
	II	115	124	43	8	21
	Ср. знач.	128	132	50	10	18

Таблица 5

Значения коэффициентов ингибирования роста тест-штаммов, где N_0 – среднее число колоний на ПС в контроле, N_1 – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора натрия тиосульфата 5%, N_2 – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора натрия тиосульфата 30%

Table 5

The values of growth inhibition coefficients of test strains where N_0 is the average number of colonies in the control, N_1 is the average number of colonies in the presence of sodium thiosulfate solution 5%, N_2 is the average number of colonies in the presence of sodium thiosulfate solution 30%

	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	0,89	0,47	0,69	0,52	1,82
N_0/N_2	1,07	0,44	1,18	0,91	1,11

Таблица 6

Микробиологические испытания растворов натрия тиосульфата (ОКА, ОКГ)

Table 6

Microbiological testing of sodium thiosulfate solutions 5% and 30%: APC (aerobic plate count) and fungi plate count (FPC)

Конц. Na ₂ S ₂ O ₃	Серия образца	Период хранения					Допустимые критерии приемлемости микробиологической чистоты, согласно ГФ РБ II ст. 5.1.4
		0 суток	5 суток	10 суток	15 суток	20 суток	
		ОКА среднее значение, КОЕ/мл					
5%	64	0	0	50	0	0	10 ² КОЕ/мл = 200 КОЕ/мл Отсутствие E. coli
	65	0	0	0	0	0	
	66	0	15	75	0	50	
30%	67	0	0	0	0	0	
	68	0	0	0	0	10	
	69	0	0	0	0	5	
ОКГ среднее значение, КОЕ/мл							
5%	64	0	0	0	0	0	10 ¹ КОЕ/мл = 20 КОЕ/мл Отсутствие E. coli
	65	0	0	0	0	0	
	66	0	0	0	0	0	
30%	67	0	0	0	0	0	
	68	0	0	0	0	0	
	69	0	0	0	0	0	

Таблица 7
Требования к микробиологической чистоте водных лекарственных средств для внутреннего применения
Table 7
Requirements for the microbiological quality of aqueous medicinal products for internal use

Нормативный документ	Общее число аэробных бактерий	Общее число грибов
ГФ СССР XI, Т. 2 (1990 г.)	Не более 1000 КОЕ/мл (г)	Не более 100 КОЕ/мл (г)
ГФ РБ перв. изд., Т. 1 (2007 г.)		
ГФ РБ II, Т. 1 (2012 г.)	Не более 200 КОЕ/мл (г)	Не более 20 КОЕ/мл (г)
Фармакопея ЕАЭС, Т. 1 (2020 г.)		

с агаром Сабуро, что позволяет заключить об отсутствии в растворах дрожжевых и плесневых грибов.

Посев на одной чашке с ТСА (серия 66) после пяти суток хранения дал рост: обнаружены три бактериальные колонии. В дальнейшем на 10-е и 20-е сутки посеvy образцов препарата этой серии давали незначительный рост на ПС одинаковых по макроморфологическим характеристикам колоний. Но микробиологическая чистота растворов находилась в допустимых фармакопейных пределах, то есть не превышала 200 КОЕ/мл.

Отмененное постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» № 35 от 14.05.2000 г. устанавливало срок хранения нестерильных водных растворов 10 суток [6]. Согласно актуальной редакции Надлежащей аптечной практики, срок хранения любого экстемпорального препарата (независимо от лекарственной формы и технологической схемы изготовления) составляет 5 суток [7]. До введения национальных фармакопейных стандартов качество экстемпоральных препаратов должно было соответствовать фармакопейным нормам ГФ СССР X и XI. Стоит отметить, что ни в девятом (1952 г.), ни в десятом (1961 г.) изданиях ГФ СССР не содержалось требований к допустимой обсемененности нестерильных лекарственных средств, а общая фармакопейная статья «Микробиологическая чистота» впервые была введена только в ГФ СССР XI (1990 г.). Однако в советской фармакопее не приводились количественные критерии допустимой микробиологической обсемененности лекарственных средств. Они были введены в изменениях к статье «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» [8]. Гармонизация национальных фармакопей стран постсоветского пространства с Европейской фармакопеей ужесточила требования к микробиологической обсемененности лекарственных препаратов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установление сроков хранения (годности) экстемпоральных препаратов представляет особый интерес. Водные растворы изготавливаются без добавления консервантов, а значит их микробиологическая чистота напрямую зависит от ответственного подхода сотрудников аптеки, так или иначе вовлеченных в процесс изготовления лекарственных препаратов (фармацевты-ассистенты, провизоры-технологи, провизоры-аналитики, санитарки). Полученные нами результаты микробиологических исследований водных растворов натрия тиосульфата экстемпорального изготовления



показали, какого высокого качества могут быть лекарственные препараты, изготовленные в аптеках. Условия, в которых были изготовлены анализируемые растворы, не были асептическими, но использование в качестве растворителя воды очищенной свежеперегнанной и применение ассистентом индивидуальной защитной маски позволили сохранить растворы тиосульфата натрия фармакопейного качества на протяжении 20 суток хранения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Sanitary and epidemiological requirements for pharmacies. Resolution of the Ministry of Health. of Rep. Belarus.* 2012;154. (In Russian)
2. Ainabekova B.A. Clinical and microbiological efficacy of nebulizer therapy with sodium thiosulfate in chronic obstructive pulmonary disease. *Problems of standardization in health care.* 2008;1:156. (In Russian)
3. Mashkovsky M.D. *Medicines. Manual for doctors.* 15th. Moscow: New Wave Publishing House, 2005, 1206 p. (In Russian)
4. Musso C.G. Oral Sodium Thiosulfate Solution as a Secondary Preventive Treatment for Calciphylaxis in Dialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2008;19(5):820–821.
5. Matteo Auriemma Treatment of Cutaneous Calciphylaxis with Sodium Thiosulfate. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(5):339–346.
6. *On quality control of medicines manufactured in pharmacies. Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus.* № 35; 2000. (In Russian)
7. *Good Pharmacy Practice. Belarus: as amended. decrees of the Ministry of Health. Rep. Belarus,* 2023 (In Russian).
8. Gunar O.V. Development of microbiological methods for the analysis of medicines. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines.* 2016;1:15–18. (In Russian)