

КОНТАМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БАКТЕРИЯМИ *BURKHOLDERIA CEPACIA*

Л.В. Колосова*, кандидат фармацевтических наук, М.В. Рощина,
О.В. Гунар, доктор фармацевтических наук

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;
Российская Федерация, 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 6, к. 1

Введение. Одними из ведущих возбудителей оппортунистических, нозокомиальных и послеоперационных раневых инфекций у человека являются *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*). В зарубежных источниках литературы имеются сведения о контаминации готовых лекарственных средств (ЛС) и вспомогательных материалов данными микроорганизмами.

Цель работы – выявление и изучение *B. cepacia* в ЛС, представленных на российском фармацевтическом рынке.

Материал и методы. 4935 образцов различных лекарственных форм (ЛФ). Отбор, подготовку и испытания образцов выполняли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XII и XIII изданий (ОФС «Микробиологическая чистота» и «Стерильность»). Применяли метод прямого посева и мембранной фильтрации. Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью бактериологического анализатора Vitek 2 Compact.

Результаты. Из препаратов, не соответствующих требованиям нормативных документов, выделены и идентифицированы микроорганизмы-контаминанты. В 10,34% образцов выявлены *B. cepacia*. Изучена возможность сохранения жизнеспособности данных бактерий в контаминированных препаратах.

Заключение. Установлено, что *B. cepacia* в течение длительного периода хранения (6–24 мес) содержались в образцах как нестерильного препарата (спрей назальный), так и в стерильных растворах для инъекций. Согласно данным литературы о чрезвычайной опасности указанных бактерий и полученным результатам исследования, их наличие в некоторых ЛФ, в частности в спреях назальных, можно считать недопустимым.

Ключевые слова: контаминация лекарственных препаратов, контроль качества, микробиологические методы, микроорганизмы-контаминанты, *Burkholderia cepacia*.

*E-mail: kolosovaL@expmed.ru

ВВЕДЕНИЕ

Грамотрицательные неферментирующие бактерии *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) являются одними из ведущих возбудителей оппортунистических, нозокомиальных и послеоперационных раневых инфекций у человека. Данные микроорганизмы способны осложнять течение заболеваний у пациентов с иммунодефицитными состояниями [1–4], а в некоторых случаях приводить к летальному исходу больных муковисцидозом [3,5,6].

В зарубежных источниках литературы содержатся сведения о том, что *B. cepacia* часто выделяют на фармацевтических производствах. Выявлены случаи микробного загрязнения как готовых лекарственных средств (ЛС), например растворов для внутривенного введения, так и различных вспомогательных веществ – дистиллированной и деионизированной воды, хлоргексидина, некоторых консервантов [1, 4, 7, 8].

Перед практической фармацией всегда стояла важнейшая задача – обеспечение качества ЛС [9]. Однако в современных условиях жизни, когда растет число людей со слабой иммунной системой [10]

и приобретают клиническое значение новые штаммы микроорганизмов, задача обеспечения качества и безопасности ЛС в микробиологическом аспекте приобретает особую актуальность.

Цель настоящей работы – проведение исследований по выявлению и изучению *B. cepacia* в ЛС, представленных на российском фармацевтическом рынке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В лаборатории микробиологии НЦЭСМП Минздрава РФ в период с 2014 по 2016 г. исследовали качество 4935 образцов ЛС в различных лекарственных формах (ЛФ) – сиропах, растворах, мазях, концентратах и др., по показателям «Стерильность» и «Микробиологическая чистота» на этапе экспертизы ЛС в рамках государственного задания Минздрава РФ.

Отбор, подготовку образцов и испытания выполняли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XII и XIII изданий: ОФС 42-0066-07, ОФС 1.2.4.0003.15 «Стерильность» и ОФС 42-0067-07, ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота». Стерильность определяли методом прямого посева и мембранной фильтрации.

Исследование микробиологической чистоты осуществляли методом мембранной фильтрации и модифицированным глубинным чашечным агаровым методом.

Изучение морфологических и тинкториальных свойств контаминантов проводили методом микроскопии с использованием окраски по Грамму. Идентификацию микроорганизмов выполняли с помощью бактериологического анализатора Vitek 2 Compact.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что 4913 серий ЛС (99,5%) соответствовали требованиям нормативной документации (НД) по исследуемым показателям. Качество 18 образцов (0,4%) не удовлетворяло требованиям НД по показателю «Микробиологическая чистота» и 4 серий ЛС (0,1%) – по показателю «Стерильность».

Из образцов ЛС, не соответствующих требованиям НД, были выделены микроорганизмы-контаминанты. В результате идентификации, проведенной с помощью бактериологического анализатора Vitek 2 Compact, установлено, что 10,34% лекарственных препаратов (ЛП) были контаминированы *V. serasia*.

Исходная степень контаминации препаратов (см. таблицу) не соответствовала требованиям НД по показателям: «Стерильность», категория 1 – образцы «Лидокаин» и «Йогексол Нова» не стерильны; «Микробиологическая чистота», категория 2 – образцы «Момат Рино» содержали завышенное число бактерий ($2,2 \times 10^5$ КОЕ/мл) при нормативном требовании не более 10^2 КОЕ/мл.

В дальнейшем исследовали возможность выделенных бактерий *V. serasia* сохранять жизнеспособность в контаминированных ЛП. За 6 мес хранения препарата «Йогексол Нова» количество *V. serasia* увеличилось на 2 lg – с 2×10^4 до 2×10^6 КОЕ/мл (рис. 1). За 9 мес хранения препарата «Лидокаин» количество контаминантов практически не изменилось и составило $3,9 \times 10^4$ КОЕ/мл (рис. 2). В препарате «Момат Рино» *V. serasia* сохраняет жизнеспособность в течение 2 лет хранения. В течение 1-го года хранения содержание данных бактерий уменьшилось менее чем на 1 lg – с 9×10^4 до $3,1 \times 10^3$ КОЕ/мл, за 2-й год – на 1,5 lg (с $2,2 \times 10^5$ до $3,1 \times 10^3$ КОЕ/мл) (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования качества ЛС по микробиологическим показателям позволили выявить препараты, контаминированные бактериями *V. serasia*. Данные микроорганизмы обнаружены в ЛФ: спрей назальный и раствор для инъекций. Во всех случаях качество контаминированных образцов не

соответствовало требованиям НД. Установлено, что *V. serasia* сохраняют жизнеспособность в течение 6–24 мес хранения ЛП.

На основании данных литературы о чрезвычайной опасности *V. serasia* и полученных результатов исследования можно сделать заключение о недопустимости наличия указанных бактерий-контаминантов в некоторых ЛФ, в частности в спреях назальных.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОНТАМИНИРОВАННЫЕ *V. SERASIA*

Лекарственный препарат	Международное непатентованное название	Лекарственная форма
Йогексол Нова	Йогексол	Раствор для инъекций
Лидокаин	Лидокаин	Раствор для инъекций
Момат Рино	Мометазон	Спрей назальный

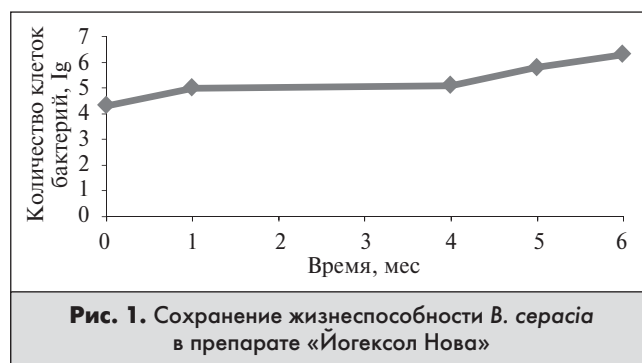


Рис. 1. Сохранение жизнеспособности *V. serasia* в препарате «Йогексол Нова»

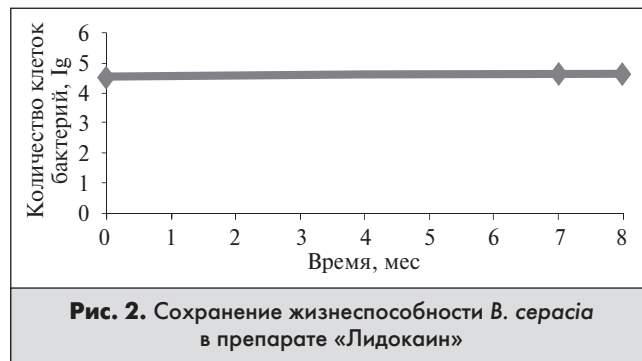


Рис. 2. Сохранение жизнеспособности *V. serasia* в препарате «Лидокаин»

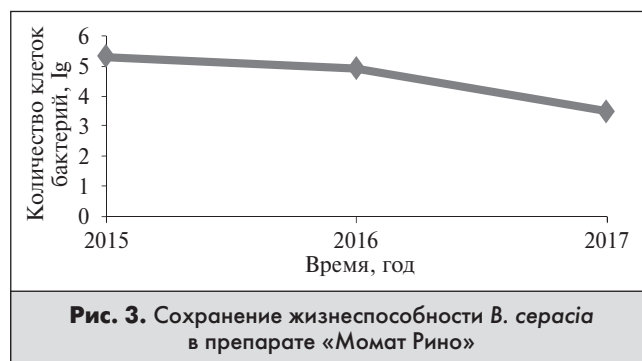


Рис. 3. Сохранение жизнеспособности *V. serasia* в препарате «Момат Рино»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dizbay M., Tunccan G., Sezer B.E., Aktas F., Arman D. Nosocomial *Burkholderia cepacia* infections in a Turkish university hospital: a five-year surveillance. *Journal of Infection in Developing Countries*, 2009; 3(4): 273–7.
2. Hudson R., Blair B.O. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Medicinal Chemistry*, 2011; 3 (13): 1663–77.
3. Сергиенко Д.Ф. Особенности цитокиновой регуляции у больных муковисцидозом с хроническим высевом *Burkholderia cepacia*. Медицинский альманах, 2010; 13 (4): 234–7. (Sergienko D.F. Features of cytokine regulation in patients with cystic fibrosis with chronic sowing *Burkholderia cepacia*. *Medicinskiy al'manah*, 2010; 13 (4): 234–7 (in Russian)).
4. Paul L.M., Hegde A., Pai T., Shetty S., Baliga S., Shenoy S. Outbreak of *Burkholderia cepacia* Bacteremia in a Neonatal Intensive Care Unit (Electron. resource). *The Indian Journal of Pediatrics*, 2015. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12098-015-1855-7>
5. Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В., Нажимов В.П., Чернуха М.Ю., Авакян Л.В. *Burkholderia cepacia* – новая угроза для больных муковисцидозом. *Детская больница*, 2013; 2: 52–5. (Semykin S.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V., Nazhimov V.P., Chernukha M.Yu., Avakyan L.V. *Burkholderia cepacia* – a new threat to patients with cystic fibrosis. *Detskaya bol'nica*, 2013; 2: 52–5 (in Russian)).
6. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генов штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2013; 2: 22–30. (Voronica O.L., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. Characteristics of genotypes of strains *Burkholderia cepacia* complex, isolated from patients in hospitals of the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*, 2013; 2: 22–30 (in Russian)).
7. Torbeck L., Raccasi D., Guilfoyle D.E., Friedman R. L., Hussong D. *Burkholderia cepacia*: This Decision Is Overdue. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 2011; 65 (5): 535–43.
8. Estivariz C.F., Bhatti L.I., Pati R., Jensen B., Arduino M.J., Jernigan D., LiPuma J.J., Srinivasan A. An outbreak of *Burkholderia cepacia* associated with contamination of albuterol and nasal spray. *Chest*, 2006; 130: 1346–53.
9. Цындымеев А.Г., Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Саканян Е.И. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития. Вестник НЦЭСМП, 2016; (2): 4–7. (Tsyndymeev A.G., Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Sakanyan E.I. Russian pharmacopoeial practices and prospects for the future development. *Vedomosti NTsESMP*, 2016; (2): 4–7 (in Russian)).
10. Олефир Ю.В., Медуницын Н.В., Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2016; 16 (2): 67–77. (Olefir Yu.V., Medunitsyn N.V., Avdeeva Zh.I., Soldatov A.A., Movsesyants A.A., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Modern biological / biotechnological medicinal products. Topical issues and prospects for development. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*, 2016; 16 (2): 67–77 (in Russian)).

Поступила 29 марта 2017 г.

DRUG CONTAMINATION WITH THE BACTERIA BURKHOLDERIA CEPACIA

L.V. Kolosova, PhD; M.V. Roshchina; O.V. Gunar, PhD

Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia; 6, Shchukinskaya St., Build. 1, Moscow 123182, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) is one of the leading pathogens of human opportunistic, nosocomial, and postoperative wound infections. There is information in the foreign literature on the contamination of ready-made drugs and excipients with these microorganisms.

Objective: to identify and investigate *B. cepacia* in the drugs available on the Russian pharmaceutical market.

Material and methods. 4935 samples of different dosage forms were analyzed. The samples were selected, prepared, and tested in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, Editions XII and XIII (the general pharmacopoeial articles «Microbiological purity» and «Sterility»). Direct inoculation and membrane filtration methods were applied. Microorganisms were identified using a Vitek 2 Compact analyzer.

Results. Microbial contaminants were isolated from the drugs not meeting the requirements of the normative documents and identified. *B. cepacia* was found in 10.34% of the samples. Whether the viability of these bacteria could be preserved in the contaminated drugs was investigated.

Conclusion. Both nonsterile drug (nasal spray) samples and sterile solutions for injection were ascertained to contain *B. cepacia* during a long shelf-life (for 6–24 months). According to the data available in the literature on an extreme danger of these bacteria and the obtained results from this investigation, their presence in some drugs, particularly in nasal sprays, can be considered unacceptable.

Key words: drugs, quality control, microbiological methods, microbial contaminants, *Burkholderia cepacia*.