

Энтеросорбенты: анализ качества по микробиологическим показателям и опасность микробной контаминации

О.В. Гунар, В.Э. Григорьева, Г.М. Булгакова

Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гунар Ольга Викторовна – начальник лаборатории микробиологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП) МЗ РФ, доктор фармацевтических наук. Тел. +7 (916) 342-89-01. E-mail: gunar@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-4825-8356

Григорьева Виктория Эдуардовна – эксперт лаборатории микробиологии НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-0773-1944

Булгакова Галина Михайловна – ведущий эксперт лаборатории микробиологии НЦЭСМП. Тел.: +7 (915) 123-48-20. E-mail: bulgakova@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-6474-4795

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ результатов фармацевтической экспертизы энтеросорбентов (ЭСБ), проведенной в лаборатории микробиологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП) Минздрава России в период 2013–2019 гг. по показателю «Микробиологическая чистота». За указанный период проанализировано 38 серий ЭСБ отечественного и импортного производства. В 35 сериях (92% от общего количества) исследованных отечественных лекарственных средств лишь 3 серии (8%) не удовлетворяли требованиям нормативных документов. Выявленное несоответствие подтверждено по завышенному количеству аэробных бактерий и микроскопических грибов. Среди забракованных образцов уголь активированный в таблетках является препаратом повышенного риска, что может быть связано как происхождением и свойствами препарата, так и особенностями технологии производственного процесса.

Ключевые слова: энтеросорбенты, микробиологическая чистота, экспертиза качества лекарственных средств.

Для цитирования: Гунар О.В., Григорьева В.Э., Булгакова Г.М. Энтеросорбенты: анализ качества по микробиологическим показателям и опасность микробной контаминации. Фармация, 2021; 70 (6): 5–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-06-01>

ENTEROSORBENTS: QUALITY ANALYSIS BY MICROBIOLOGICAL INDICATORS AND THE RISK OF MICROBIAL CONTAMINATION

O.V. Gunar, V.E. Grigoryeva, G.M. Bulgakova

Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gunar Ol'ga Viktorovna – Head of Laboratory of Microbiology of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health RF (SCEEMP), Doctor of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (916) 342-89-01. E-mail: gunar@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-4825-8356

Grigorieva Victoria Eduardovna – Expert of Laboratory of Microbiology of SCEEMP. ORCID: 0000-0002-0773-1944

Bulgakova Galina Mikhailovna – Leading Expert of Laboratory of Microbiology of SCEEMP. Tel.: +7 (915) 123-48-20. E-mail: bulgakova@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-6474-4795

SUMMARY

The paper analyzes the results of pharmaceutical testing of enterosorbents (ESBs), which was made in the Laboratory of Microbiology, Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, in the period 2013–2019 according to the indicator «Microbiological purity». During the above-mentioned period, 38 series of ESBs made in Russia and foreign countries were analyzed. Only 3 (8%) of 35 (92% of the total number of the test Russian medicines) did not comply with the requirements of regulatory documents. The revealed discrepancy was confirmed by an overestimated number of aerobic bacteria and microscopic fungi. Among the rejected samples, activated charcoal tablets are a higher-risk drug, which may be due to both the origin and properties of the drug and the characteristics of process technology.

Key words: enterosorbents, microbiological purity, drug quality testing.

For reference: Gunar O.V., Grigoryeva V.E., Bulgakova G.M. Enterosorbents: quality analysis by microbiological indicators and the risk of microbial contamination. Farmatsiya, 2021; 70 (6): 5–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-06-01>

Токсичные вещества, которые могут поступать в организм через верхние дыхательные пути, кожу, пищеварительную систему, слизистые оболочки или при парентеральном введении, вызывают различные расстройства и, зачастую, приводят к явлению, известному как интоксикация. В зависимости от способа проникновения токсинов в организм, принято выделять 2 типа интоксикации:

- эндогенная – образование ядовитых веществ происходит в самом организме;
- экзогенная – отравляющие вещества попадают в организм из окружающей среды.

Основным лечением интоксикации организма пациента является обязательное устранение причины, вызвавшей развитие болезни, уничтожение токсичных веществ и ускоренный процесс их выведения. Для того, чтобы быстро устранить симптомы любой формы интоксикации показан прием энтеросорбентов (ЭСБ). ЭСБ – препараты медицинского назначения, обладающие высокой сорбционной емкостью, не разрушающиеся в ЖКТ и способные связывать экзо- и эндогенные вещества путем адсорбции, ионообмена или комплексообразования [1].

В настоящее время ЭСБ относятся к наиболее востребованным лекарственным средствам (ЛС), а фармацевтический рынок адсорбционных препаратов является одним из наиболее динамично развивающихся. Они имеют большое значение для практического здравоохранения, т.к. относятся к числу наиболее часто используемых препаратов в повседневной медицинской практике. ЭСБ отпускаются без рецепта и легкодоступны для населения.

Широкое применение ЭСБ объясняется их разнонаправленным действием, что позволяет решать основные проблемы лечения большинства патологических состояний, в основе которых имеется интоксикация. Это:

- терапия заболеваний органов пищеварения с нарушением барьерной функции слизистых оболочек пищеварительного канала, количественного и качественного состава бактериальной микрофлоры (диспепсии, дизентерия, дисбактериозы, острые отравления и другие поражения кишечника);
- профилактика патологических состояний, в основе которых лежат проявления экзо- и эндотоксикоза, путем связывания, предотвращения всасывания и прерывания пути циркуляции радионуклидов, ксенобиотиков, аллергенов;

- интенсивная терапия эндогенных интоксикаций различного генеза со снижением функционального состояния органов природной детоксикации (гнойно-септические процессы, в том числе, послеоперационные; онкологические болезни и последствия специфической терапии, токсикозы беременных и др.) [2].

Помимо этого, метод энтеросорбции, основанный на пероральном введении ЛС, которые способны адсорбировать различные токсичные вещества экзогенного и эндогенного происхождения в пищеварительном тракте без химической реакции с ними, является одним из самых безопасных и при этом высокоэффективным.

Цель настоящей работы – изучение вопроса медицинского применения ЭСБ, их классификация и анализ результатов фармацевтической экспертизы качества по показателю «Микробиологическая чистота».

Были исследованы данные по микробиологическому качеству адсорбирующих ЛС. Всего было проанализировано 15 наименований 38 серий ЛС, как отечественного, так и импортного производства в виде таблеток, порошков, суспензий, паст, а также фармацевтических субстанций, поступивших по государственным заданиям в период с 2013 по 2019 гг. Оценку качества поступивших на фармацевтическую экспертизу ЭСБ проводили в соответствии с нормативными документами на ЛС согласно методикам ГФ РФ.

Для достоверного рассмотрения качества ЭСБ чрезвычайно важна современная классификация изучаемых ЛП (табл. 1), в основу которой положено несколько принципов: форма выпуска, химическая структура и природа материала, селективность действия, вид взаимодействия между сорбирующим материалом (сорбентом) и связанным веществом (сорбатом) [3].

Из табл. 1 понятно, насколько разнообразны по химической природе и лекарственной форме могут быть ЭСБ. Единым для всех них является медицинское применение, а именно в тех случаях, когда организму пациента необходима интенсивная терапия интоксикации в любых ее проявлениях. Именно такое назначение обязывает выпускать, контролировать, подтверждать и сохранять качество и безопасность поступающих на потребительский рынок ЭСБ.

Одним из основных параметров, которые характеризуют качество и безопасность ЭСБ, так же, как и других нестерильных лекарственных средств, является важный показатель безопасности: «Микробиологическая чистота». Испытание

по данному показателю включает количественное определение бактерий и грибов, общее число которых в образце ограничено требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ), а также обнаружение определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах [6].

Исследуемые нами препараты адсорбционно-го действия были представлены в различных лекарственных формах. В зависимости от способа их применения и природы исходного сырья, они могут быть отнесены к различным категориям согласно классификации ГФ РФ. ЭСБ для приема внутрь в основном относятся к категории 3А. Они не должны содержать в 1 г $>10^3$ аэробных бактерий, 10^2 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии *Escherichia coli* для твердых (неводных) лекарственных форм (ЛФ). Для жидких ЛФ предусмотрены более строгие нормы – они не должны содержать в 1 г (мл) $>10^2$ аэробных бактерий, 10^1 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии *E. coli*.

Субстанции природного происхождения категории 3.2 не должны содержать в 1 г $>10^4$ аэробных микроорганизмов, 10^2 дрожжевых и плесневых грибов, 10^2 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий при отсутствии *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также отрицательном тесте на наличие бактерий рода *Salmonella* в 25 г.

Субстанции для производства ЛС синтетического происхождения, относящиеся к категории 2.2, не должны содержать в 1 г $>10^3$ аэробных микроорганизмов, 10^2 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии *E. coli*. В тех случаях, когда производитель относит свою продукцию к категории 3Б, предельно допустимыми нормами являются следующие: в 1 г $>10^4$ аэробных микроорганизмов, 10^2 дрожжевых и плесневых грибов, 10^2 энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий при отсутствии *E. coli*, *S. aureus* и отсутствии *Salmonella* в 10 г (мл) [4].

В рамках проводимого исследования был выполнен анализ ЭСБ, испытанных в процессе выполнения государственного задания в рамках фармацевтической экспертизы в 2013–2019 гг. Твердые ЛФ составляли 47%, субстанции – 40% от количества изученных образцов, в то время как количество мягких и жидких ЛФ не превышало 5 и 8% соответственно (см. рисунок). 92% от общего числа образцов, представленных для испытания, составляли ЛС отечественного производства [6].

Результаты расчетов, касающиеся испытания микробиологической чистоты различных лекарственных форм ЛС (табл. 2), показали, что из 38 серий отечественных и импортных адсорбционных препаратов, прошедших фармацевтическую экспертизу, 68% не содержали микроорганизмов-контаминантов, в 24% ЛС были выявлены бактерии и грибы в пределах допустимых норм. Несоответствующими были признаны 3 серии ЛС, что составило 8% от общего количества проанализированных образцов, все они являются препаратами отечественного производства.

Анализ качества отечественных препаратов, в которых были обнару-

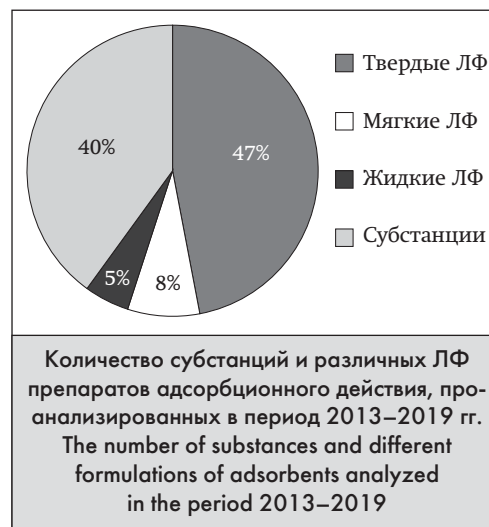
Классификация энтеросорбентов

Classification of enterosorbents

Принцип классификации	Примеры ЭСБ
По форме выпуска	Гранулы (СКН, АДБ, СКТ-АВЧ, Белосорб-гранулы) Таблетки (Фильтрум, Карболен) Порошки (Смекта, Неосмектин, Энтеросорб, Каолин) Пасты, гели (Энтеросгель) Пищевые добавки (Пектины, МКЦ, Хитин, Хитозан)
По химической структуре и природе материала	Угольные (активированный уголь, Микросорб, Карбопектин) Волокнистые (Билигнин) Низкомолекулярные поливинилпирролидоны (Энтеродез, Энтеросорб) Естественные пористые природные (Смекта, Диосмектит, Неосмектин) Ионно-обменные (Холестирамин) Кремнийорганические (Энтеросгель, Полисорб)
По селективности действия	Селективные Неселективные Би- и полифункциональные сорбенты
По механизмам сорбции	Адсорбенты Абсорбенты Ионообменные материалы Сорбенты с сочетанными механизмами действия Сорбенты с каталитическими свойствами

Таблица 1

Table 1



Качество изученных адсорбционных препаратов по показателю «Микробиологическая чистота»

Таблица 2

Table 2

The quality of the test adsorbents according to the indicator «Microbiological purity»

Лекарственная форма	Количество серий ЛС					
	микроорганизмы не обнаружены		количество микроорганизмов находится в пределах требований		количество выявленных микроорганизмов превышает требования	
	ОП	ИП	ОП	ИП	ОП	ИП
Твердые ЛФ	12	1	4	0	1	0
Жидкие ЛФ	0	2	0	0	0	0
Мягкие ЛФ	3	0	0	0	0	0
Субстанции	8	0	5	0	2	0
Итого	26 (68%)		9 (24%)		3 (8%)	

Примечание. ОП – ЛС отечественного производства; ИП – ЛС импортного производства.
Note: RD – Drugs made in Russia; FD – Drugs made in foreign countries.

жены микроорганизмы числом, не превышающим допустимых норм, показывает, что они содержали от 10^0 до 10^4 КОЕ в 1 г.

В материалах научной медицинской литературы доказано, что помимо ухудшения качества ЛС под влиянием микроорганизмов и их метаболитов, контаминированные препараты могут быть крайне опасны для здоровья пациентов. К основным отрицательным последствиям применения ЛС, качество которых не соответствует нормативным требованиям по показателю «Микробиологическая чистота», относятся снижение или отсутствие терапевтического эффекта; возникновение неблагоприятных явлений и заболеваний; передача и распространение резистентных форм микроорганизмов [5, 6].

Заключение

Проведенный анализ показал, что более 90% исследованных образцов ЛС имели высокое качество по показателю «Микробиологическая чистота», однако опасность контаминации имеет место быть. Среди ЛС, содержащих микроорганизмы в завышенном количестве, уголь активированный составил 6%. Причиной микробного роста может быть как природа ЛС, так и ненадлежащие условия производства, хранения и транспортировки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Конорев М.Р. Клиническая фармакология энтеросорбентов нового поколения. Вестник фармации. 2013; 4: 80.
2. Бондарев Е. В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике. Провизор. 2008; 13: 45–9.
3. Девятаева Ю.М., Топчий Н.В. Применение Энтеродеза в общеврачебной практике. Русский медицинский журнал. 2012; 5: 210–5.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. 2018. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea/php>

5. Гунар О.В., Булгакова Г.М., Колбикова А.С. Результаты лабораторной экспертизы качества лекарственных средств по микробиологическим показателям. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 1: 7–13.

6. Гунар О.В., Сахно Н.Г., Рощина М.В. и др. Оценка микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств и видового спектра микроорганизмов-контаминантов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014; 4: 7–11.

References

1. Konorev M.R. Clinical pharmacology of new generation enterosorbents. Vestnik Farmatsii. 2013; 4: 80 (in Russian)
2. Bondarev E. V., Shtrigol' S.Yu., Dyravyy S.B. The use of enterosorbents in medical practice. Provisor. 2008; 13: 45–9 (in Russian)
3. Devyataeva Yu.M., Topchiy N.V. The use of Enterodesis in general medical practice. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 5: 210–5 (in Russian)
4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV-ed. 2018. [Electronic resource]. Access mode <http://femb.ru/femb/pharmacopea/php> (in Russian)
5. Gunar O.V., Bulgakova G.M., Kolbikova A.S. The results of drug micribiological quality expert evaluation in laboratory. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. 2013; 1: 7–13 (in Russian)
6. Gunar O.V., Sakhno N.G., Roshchina M.V. et al. Assesment of micribiological purity of non-sterile drugs and species spectrum of microbial contaminants. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. 2014; 4: 7–11 (in Russian)

Поступила 6 июля 2021 г.

Received 6 July 2021

Принята к публикации 2 сентября 2021 г.

Accepted 2 September 2021