



О.В. Гунар 
Н.Г. Сахно 

Микробиологический анализ качества лекарственных препаратов в формах аэрозолей и спреев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Гунар Ольга Викторовна; gunar@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лекарственные препараты в форме аэрозолей и спреев все более активно применяются в медицинской практике, в связи с чем актуальным оказывается вопрос контроля их качества, в частности по микробиологическим показателям. В действующей нормативной документации рекомендации по проведению микробиологических испытаний дозированных аэрозольных препаратов представлены в недостаточном объеме. Форма первичной упаковки затрудняет извлечение необходимого для анализа количества образца. Методики испытания, описанные в зарубежной документации, требуют апробации и стандартизации. Лекарственные препараты (ЛП) в форме спреев лишены недостатков аэрозольных форм, но более подвержены риску микробной контаминации.

Цель. Описание методики пробоподготовки образцов, анализ результатов микробиологического испытания лекарственных препаратов в формах аэрозолей и спреев, определение спектра микроорганизмов-контаминантов данных лекарственных форм.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных микробиологических испытаний образцов ЛП, выполненных в 2020–2022 гг. в лаборатории микробиологии ИЦЭКЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Исследованы образцы 181 серии ЛП в форме спреев, аэрозолей и других лекарственных форм для ингаляций по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность». Испытания проведены в соответствии с нормативной документацией производителей по утвержденным методикам согласно Государственной фармакопее Российской Федерации и Фармакопее Евразийского экономического союза текущего издания.

Результаты. 2,8% серий проанализированных ЛП содержали микроорганизмы в количестве, превышающем допустимые значения. Установлен видовой состав контаминантов ЛП, не соответствующих нормативным требованиям по изученным показателям. Из большинства спреев, содержащих бензалкония хлорид в качестве консерванта, были выделены бактерии *Burkholderia cepacia* complex.

Выводы. Представляется актуальным проведение исследований по усовершенствованию имеющихся методик микробиологического анализа аэрозолей и спреев с учетом данных о потенциально нежелательных контаминантах.

Ключевые слова: аэрозоли; спреи; качество; микробиологическая чистота; *Burkholderia cepacia* complex

Для цитирования: Гунар О.В., Сахно Н.Г. Микробиологический анализ качества лекарственных препаратов в формах аэрозолей и спреев. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(3):464–472. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-543>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Olga V. Gunar 
Nadezhda G. Sakhno 

Microbiological Examination of Aerosols and Sprays

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga V. Gunar; gunar@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. Medicinal products formulated as aerosols and sprays are increasingly used in clinical practice, which makes the control of their quality, including microbiological testing, a highly topical issue. The current regulatory standards for microbiological testing of medicines provide little information on the quality control of metered-dose aerosols. Proper microbiological sampling of these medicinal products can be difficult because of their primary packaging. The specialised analytical procedures set forth in international standards require verification and standardisation before use. Medicinal products in the form of sprays, despite being free from the disadvantages of aerosols, are more susceptible to the risk of microbial contamination.

Aim. The study aimed to describe specific aspects of sampling, to analyse the results of microbiological testing of aerosols and sprays, and to study the spectrum of microbial contaminants in these dosage forms.

Materials and methods. The authors retrospectively analysed the microbiological quality and sterility data for 181 batches of sprays, aerosols, and other inhalation dosage forms. The data were obtained at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia in 2020–2022. The Microbiology Laboratory tested the dosage forms according to the specifications provided by the manufacturers. The analysts used well-established testing procedures outlined in the current pharmacopoeias of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union.

Results. The microbial counts exceeded the acceptable limits in 2.8% of the batches tested. The authors identified the microbial species that contaminated the medicinal products found to be non-compliant with regulatory requirements. Most of the non-compliant sprays that contained benzalkonium chloride as an antibacterial preservative were contaminated with *Burkholderia cepacia* complex species.

Conclusions. The authors consider it relevant to conduct research aiming at using the findings on potential contaminants to improve microbiological testing procedures for aerosols and sprays.

Key words: aerosols; sprays; quality; microbiological quality; *Burkholderia cepacia* complex

For citation: Gunar O.V., Sakhno N.G. Microbiological examination of aerosols and sprays. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(3):464–472. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-543>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Применение аэрозолей в лечебных целях имеет богатую историю, насчитывающую более 3500 лет. Первое известное упоминание об этом содержится в древнеегипетском свитке (папирусе Эберса), датированном 1554 г. до н.э. В Индии, Египте, Греции, Риме, Китае применялись пары горячих минеральных вод, ароматических веществ, курение лекарственных трав (*Hyoscyamus niger*, *Atropa belladonna*, *Ephedrus durus*). Постепенное развитие производственных

мощностей привело к появлению во второй половине XIX в. инноваций в области технологии ингаляционных систем доставки лекарственных средств (ЛС). Эта тенденция продолжилась и ускорилась в XX в. Внедрение небулайзеров, дозированных порошковых ингаляторов, сигарет от астмы и ряда других технологий радикально изменило практику доставки ЛС в дыхательные пути. Важной вехой в развитии ингаляционных систем доставки ЛС стало создание Ч. Тилем и соавт. дозированного

аэрозольного ингалятора, изобретение которого позволило пациентам с бронхиальной астмой получать дозы ЛС без сложных процедур повторного заполнения ингалятора и произвело революцию в области респираторной доставки ЛС [1]. С тех пор фармацевтическими компаниями было разработано множество конструкций ингаляторов, поскольку стало очевидным, что используемое устройство является ключевым фактором успеха лечения¹.

На данный момент наибольшее распространение получили три вида систем доставки ингаляционных препаратов: дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы и небулайзеры² [2].

Спреи являются сравнительно новой аэрозольной лекарственной формой в фармацевтической технологии. Принципиальное различие аэрозолей и спреев заключается в способе подачи лекарственного препарата (ЛП). Из аэрозольного баллона препарат подается за счет создания в нем избыточного давления, а извлечение происходит посредством открывания клапана. При использовании спрея подача препарата осуществляется за счет его механического выталкивания поршнем микронасоса, при этом давление во флаконе равно атмосферному. ЛС в форме спрея используются для местного, наружного, интраназального применения при лечении простудных заболеваний, воспалительных процессов ротовой и носовой полости, кожи и приходят на смену аэрозолю. Это связано с разработкой эффективных и качественных микроспреев, обеспечивающих создание газожидкостной струи с определенными параметрами. Проникающая способность аэрозолей, которая напрямую зависит от дисперсности частиц, делает такие лекарственные препараты практически безальтернативными средствами для лечения бронхиальной астмы и хронических обструктивных болезней легких [3–6].

Задача ингаляционного способа доставки – создать максимально высокую терапевтическую концентрацию препарата в дыхательных путях при минимальной концентрации в общем кровотоке, исключая активной метаболизм

и инактивацию препарата. Для спреев характерно равномерное распределение по слизистой оболочке и быстрое попадание действующего вещества в кровотоки³ [7].

В связи со спецификой рассматриваемых лекарственных форм актуальной проблемой является вопрос стандартизации и разработки унифицированных подходов к оценке их качества [2]. Требования к качеству ЛС в виде аэрозолей и спреев объединены в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ). Аэрозоли, предназначенные для ингаляций, должны соответствовать ОФС.1.4.1.0006.15 «Лекарственные формы для ингаляций» ГФ РФ. Перечень испытаний, включаемых в спецификацию на препараты для ингаляций и назальные ЛС при их регистрации в соответствии с правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС), приведен в Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов⁴.

Особое значение при определении качества спреев и аэрозолей имеют микробиологические показатели качества. Риски микробной контаминации в процессе производства, хранения или применения ЛС могут значительно снизить его качество, эффективность и безопасность. Жидкие лекарственные формы (в том числе спреи) представляют собой благоприятную среду для роста и размножения микроорганизмов по причине высокого содержания воды и растительных масел⁵. Одним из подходов к решению данной проблемы является включение антимикробных консервантов в состав лекарственного препарата. Другим фактором, позволяющим предотвратить загрязнение ЛП в виде аэрозолей и спреев извне во время хранения и использования, является герметичная первичная упаковка [3]. Однако именно особенности упаковки определяют сложности при асептическом отборе проб таких препаратов для анализа качества по микробиологическим показателям.

Цель работы – описание методики пробоподготовки образцов, анализ результатов микробиологического испытания лекарственных

¹ Терехова ЕП. Ингаляционные системы доставки препаратов, применяемых в терапии бронхиальной астмы: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014.

² Копать ТТ. Применение лекарственных средств. Наружный, энтеральный и ингаляционный пути введения лекарственных средств: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021.

³ Там же.

⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов».

⁵ Колосова ЛВ. Совершенствование метода определения эффективности антимикробных консервантов лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах: дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 2016.

Ленгелер Й, Древис Г, Шлегель У, ред. Современная микробиология. Прокариоты. Т. 2. М.: Мир; 2005.

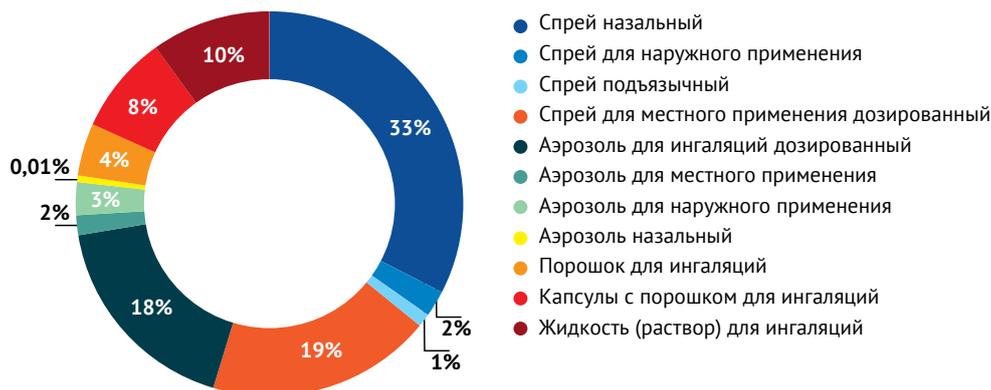


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / Figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Лекарственные формы, испытанные по показателю «Микробиологическая чистота» в 2020–2022 гг.

Fig. 1. Dosage forms tested for microbiological quality in 2020–2022.

препаратов в формах аэрозолей и спреев, определение спектра микроорганизмов-контаминантов данных лекарственных форм.

Материалы и методы

В работе проанализированы результаты исследований 181 серии ЛС в форме спреев, аэрозолей и других лекарственных форм для ингаляций (рис. 1) по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность», выполненных в лаборатории микробиологии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы и контроля качества лекарственных средств» Минздрава России в период с 2020 по 2022 г. в ходе экспертизы ЛС в рамках государственного задания Минздрава России.

66,9% исследованных ЛС были произведены на территории России, 33,1% – ввезены из других стран (всего 11 государств). Спреи и аэрозоли различного способа применения составляли 54,6 и 22,7% соответственно; 22,7% представляли собой иные ЛП для ингаляций.

Испытания проводили в соответствии с нормативной документацией производителей согласно методикам, описанным в ГФ РФ (ОФС.1.2.4.0002.18, ОФС.1.2.4.0003.15) и Фармакопее ЕАЭС (ст. 2.1.6.6, 2.1.6.7, 2.1.6.1).

Изучение тинкториальных свойств выделенных микроорганизмов-контаминантов выполняли методом световой микроскопии, предварительно окрасив приготовленные мазки по Граму. Идентификацию бактерий проводили с помощью бактериологического анализатора Vitek 2 Compact 30 (BioMerieux, Франция).

Результаты и обсуждение

В настоящее время в ГФ РФ и Фармакопее ЕАЭС описание процедуры отбора проб спреев и аэрозолей ограничено лишь термином «переносят», что в случае анализа других лекарственных форм является достаточным и общепонятным для специалистов, какие действия и в каком порядке необходимо выполнить. Однако особенности конструкции первичной упаковки спреев и аэрозолей, предохраняющей ЛП от загрязнения, ее герметичность и наличие пропеллента затрудняют извлечение необходимого для анализа количества образца описанным в этих документах образом. В отличие от ГФ РФ и Фармакопеи ЕАЭС, в Фармакопее США⁶ представлена отдельная статья, посвященная альтернативным методам отбора проб нестерильных ЛП для ингаляций и назальных препаратов для микробиологических испытаний, где приведены методики, позволяющие извлечь содержимое аэрозольных баллонов при различных температурах. Однако указанные методики требуют апробации и стандартизации. При их реализации важно учитывать несколько аспектов:

- технические возможности при прокалывании или вскрытии баллона должны обеспечивать безопасность процедуры отбора проб;
- микробиологическая чистота сухого льда и жидкости, образующей ледяную суспензию, а также состояние используемого оборудования должны соответствовать установленным требованиям;
- содержимое упаковки может быть сразу добавлено в питательную среду, разбавитель или на фильтр только в том случае, если пропеллент не ингибирует рост микроорганизмов.

⁶ Monograph 610. Alternative microbiological sampling methods for nonsterile inhaled and nasal products. United States Pharmacopeia. USP42-NF37. Rockville, MD; 2019.

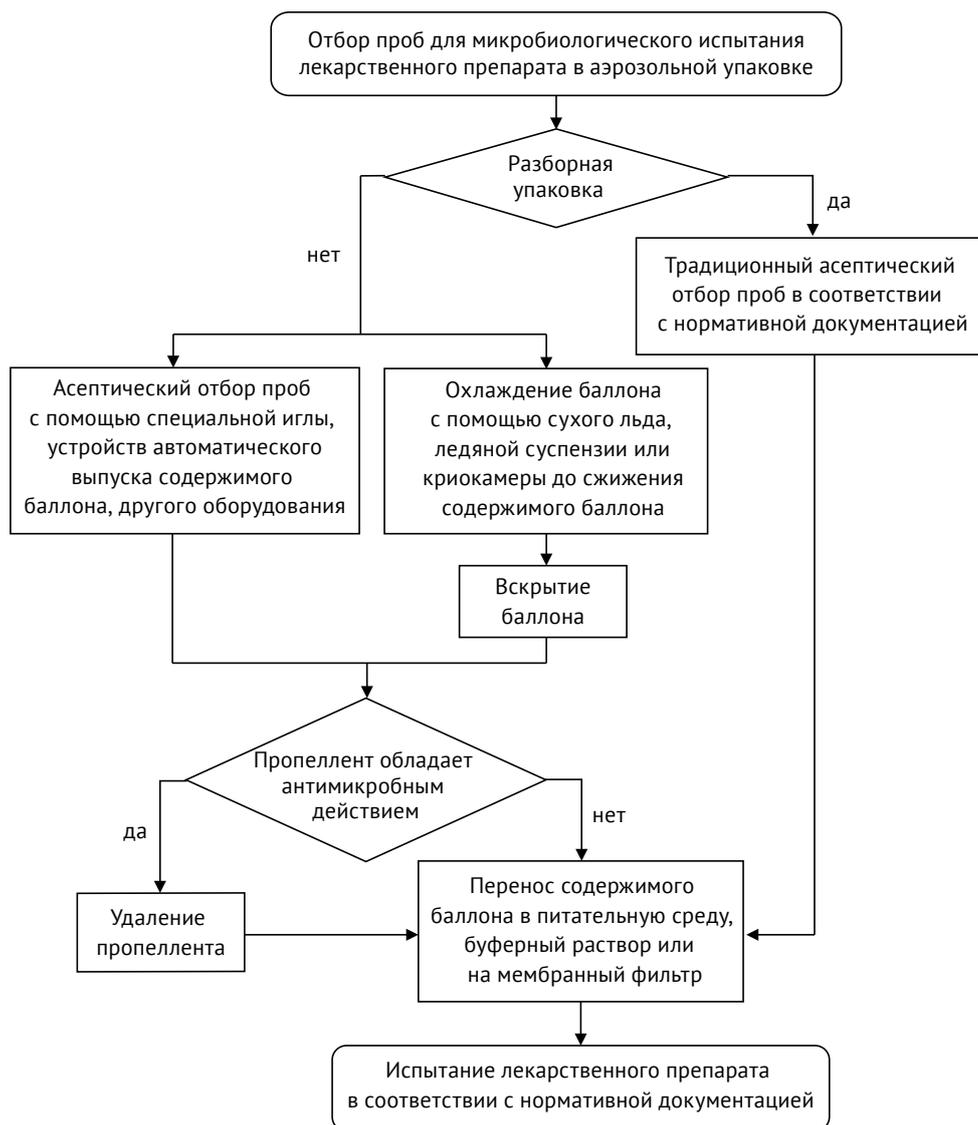


Рисунок подготовлен авторами / Figure is prepared by the authors

Рис. 2. Алгоритм отбора проб лекарственного препарата в аэрозольной упаковке для микробиологического испытания

Fig. 2. Sampling of aerosols for microbiological examination

В общем виде процедуру отбора проб аэрозолей и спреев для микробиологического испытания можно представить как алгоритм (рис. 2), где ключевой стадией является вскрытие первичной упаковки.

В соответствии с ГФ РФ и Фармакопеей ЕАЭС спреи, как правило, относятся к категории 2 лекарственных препаратов и должны соответствовать следующим требованиям: общее число аэробных микроорганизмов (ОЧМ) не должно превышать 10^2 КОЕ в 1 г (мл), общее число дрожжевых и плесневых грибов (ОЧГ) – 10^1 КОЕ в 1 г (мл) при отсутствии в 1 г (мл) бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. При испытании аэрозольных препаратов, применяемых респираторно, дополнительно

контролируют наличие в 1 г (мл) энтеробактерий, устойчивых к желчи.

В ряде случаев к спреям и ЛП для ингаляций предъявляются требования стерильности. Как правило, схема производства таких препаратов включает стадии стерилизующей фильтрации и асептического розлива в стерильную первичную упаковку. Среди ЛС, для которых была проведена экспертиза качества по заданию Минздрава России в период 2020–2022 гг., 7 серий (3,8%) представляли собой стерильные препараты зарубежного производства: 5 серий спреев назальных и 2 серии растворов для ингаляций.

Проведенный в рамках настоящего исследования ретроспективный анализ качества

аэрозолей, спреев и других ЛП для ингаляций показал, что подавляющее большинство препаратов соответствовало требованиям ГФ РФ и Фармакопеи ЕАЭС. В 3 сериях (1,7%) были обнаружены бактерии, общее число которых соответствовало установленным нормам, 2,8% серий (отечественного производства в форме спреев назальных) содержали микроорганизмы в количестве, превышающем допустимые значения (табл. 1). Согласно результатам проведенной идентификации контаминанты представляли собой грамотрицательные бактерии семейства *Burkholderiaceae* (*Burkholderia cepacia* complex, *Burkholderia pseudomallei*, *Ralstonia pickettii*).

В последние годы контаминация стерильных и нестерильных ЛП бактериями *Burkholderia cepacia* complex (BCC) стала причиной отзыва с рынка препаратов и вспышек внутрибольничных инфекций. Так, 3,5% всех отзывов, осуществленных в период 2017–2022 гг. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), обусловлено контаминацией *Burkholderia spp.*, в том числе *B. cepacia*, *B. gladioli*, *B. lata*⁷.

Первоначально считалось, что *Burkholderia cepacia* – один вид бактерий (до 1992 г. классифицированный как *Pseudomonas cepacia*), однако в настоящее время в BCC включают не менее 20 близкородственных видов *Burkholderia*, широко

распространенных в окружающей среде [8–12]. Они представляют собой неферментирующие грамотрицательные бактерии и имеют доказанное клиническое значение для развития инфекционно-воспалительных процессов у пациентов с муковисцидозом, хроническим гранулематозом и некоторыми иммунодефицитными состояниями. Помимо этого, в группу риска входят пожилые люди, дети, пациенты с онкологическими заболеваниями, беременные женщины и другие группы пациентов [8, 9, 13]. BCC являются причиной развития некротизирующих пневмоний, абсцессов легких, послеоперационных раневых инфекций и септицемий, инфекций мочевого тракта, возникающих при использовании контаминированных микроорганизмами дезинфектантов, растворов и систем для внутривенного введения ЛП, а также тяжелого осложнения («*cepacia*-синдрома») [14, 15]. Лечение пациентов с заболеваниями, вызванными *B. cepacia*, усложняется высокой устойчивостью этого микроорганизма к большинству современных антибиотиков, причем в ходе лечения возможно появление полирезистентных клонов⁸.

Как правило, загрязнению BCC наиболее подвержены жидкие и мягкие лекарственные формы (растворы, капли глазные, спреи, гели и др.) [8–10, 13], представляющие собой благоприятную среду для роста и размножения бактерий, несмотря на присутствие противомикробных консервантов⁹ [16–18]. Для большинства многолетних водных назальных, офтальмологических

Таблица 1. Лекарственные препараты, не соответствующие нормативным требованиям по результатам микробиологического анализа, проведенного в 2020–2022 гг.

Table 1. Medicinal products found non-compliant with the regulatory requirements for microbiological quality in 2020–2022

Международное непатентованное наименование	Результат, не соответствующий нормативным требованиям, КОЕ/мл		Выделенный микроорганизм	Консервант
	ОЧМ	ОЧГ		
Оксиметазолин	6,5×10 ⁵	3,1×10 ⁵	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Бензалкония хлорид
Морская вода	6,0×10 ²	< 10	Не идентифицирован	Отсутствует
Ксилометазолин+Декспантенол	6,0×10 ²	30	<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Бензалкония хлорид
Оксиметазолин	3,7×10 ³	< 10	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Бензалкония хлорид
Ксилометазолин	3,6×10 ⁴	< 10	<i>Ralstonia pickettii</i>	Отсутствует

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание: ОЧМ – общее число аэробных микроорганизмов, ОЧГ – общее число дрожжевых и плесневых грибов.

Note: ОЧМ, total aerobic microbial count; ОЧГ, total combined yeasts/moulds count.

⁷ Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>

⁸ Лобойко АД. Биологические свойства и принципы идентификации культур группы *Burkholderia cepacia*: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2009.

⁹ Колосова ЛВ. Совершенствование метода определения эффективности антимикробных консервантов лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах: дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 2016.

и глазных ЛП в качестве консерванта используется бензалкония хлорид [17], который входит и в состав некоторых назальных спреев, исследованных в настоящей работе (табл. 1). Бактерии ВСС обладают высоким потенциалом развития резистентности к данному соединению¹⁰ [16, 18, 19] за счет следующих механизмов:

- 1) энзиматическая инактивация биоцида с помощью конститутивных катаболических ферментов;
- 2) активное выведение бензалкония хлорида из микробной клетки за счет увеличения активности эффлюксного насоса;
- 3) изменение свойств внешней мембраны за счет изменения ее химического состава, приводящего к снижению проницаемости мембраны для консерванта [16, 19, 20].

Последние два механизма часто действуют синергетически и корегулируют друг друга.

При фармацевтическом производстве микроорганизмы подвергаются многочисленным стрессам, связанным с технологическими процессами и режимами хранения, недостатком питательных веществ, температурным и химическим воздействием и др. Под воздействием этих факторов бактерии ВСС могут переходить в некультивируемое состояние и не демонстрируют видимый рост на питательных средах, сохраняя метаболическую активность и жизнеспособность. Наблюдается уменьшение размера колоний [8, 21] (в ряде случаев настолько значительное, что малые формы могут проходить через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм [22]), замедление скорости их роста (до 9 раз по сравнению с клетками-предшественниками). Учитывая эти особенности, а также выраженный полиморфизм фенотипических признаков, обнаружение и идентификация микроорганизмов ВСС стандартными методами микробиологического анализа представляют собой сложности¹¹ [9, 10, 15, 22]. Многие ошибки идентификации возникают из-за фенотипического сходства между *Burkholderia* spp. и другими родами бактерий, такими как *Cupriavidus*, *Ralstonia*, *Achromo-*

bacter, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Pandoraea* и *Delfia* [8, 15, 22].

Правильное определение бактерий ВСС имеет большое значение в фармацевтической промышленности, позволяя установить источники загрязнения и своевременно принять надлежащие корректирующие меры. Учитывая клиническую значимость ВСС и необходимость обеспечения качества и безопасности ЛС, важную роль играет метод обнаружения, который должен быть быстрым и воспроизводимым. На сегодняшний день в действующих на территории Российской Федерации фармакопеях способы выделения и идентификации ВСС из ЛП не указаны. Подробное описание методики определения ВСС в нестерильных ЛС присутствует лишь в Фармакопее США (ст. 60)¹², хотя исследования на эту тему ведутся специалистами по всему миру¹³ [10, 21, 23].

Заключение

В действующей нормативной документации, регламентирующей проведение микробиологических испытаний ЛС, представлены ограниченные сведения по проведению контроля качества дозированных аэрозольных препаратов, несмотря на то, что они являются широко применяемой лекарственной формой. Ключевую роль при этом играет способ вскрытия первичной упаковки и дальнейшая процедура микробиологической оценки качества аэрозолей и спреев.

Анализ полученных результатов показывает, что спреи более подвержены микробной контаминации, чем аэрозоли, несмотря на этап стерилизации перед упаковкой или наличие в составе препарата консервантов. Согласно данным выполненной идентификации, изученные препараты были контаминированы грамотрицательными бактериями семейства *Burkholderiaceae*, поэтому представляется актуальным дополнительное проведение исследований по усовершенствованию методик микробиологического анализа аэрозолей и спреев с учетом данных о потенциально нежелательных контаминантах.

¹⁰ Колосова ЛВ. Совершенствование метода определения эффективности antimicrobных консервантов лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах: дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 2016.

¹¹ Лобойко АД. Биологические свойства и принципы идентификации культур группы *Burkholderia cepacia*: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2009.

¹² Monograph 60. Microbiological Examination of Nonsterile Product Testing for *Burkholderia Cepacia* Complex (BCC) PT. United States Pharmacopeia. USP42-NF37. Rockville, MD; 2019.

¹³ Колосова ЛВ. Совершенствование метода определения эффективности antimicrobных консервантов лекарственных препаратов в жидких лекарственных формах: дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 2016.
Лобойко АД. Биологические свойства и принципы идентификации культур группы *Burkholderia cepacia*: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2009.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(1):20–41. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1297>
- Победин ОА, Трухачева ЛА, Нечаева ЕБ. Анализ критериев оценки качества дозированных аэрозольных ингаляторов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2014;(2):20–5. Pobedin OA, Trukhacheva LA, Nechayeva EB. Quality assessment criteria for inhalation dosage forms. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2014;(2):20–5 (In Russ.). EDN: [SIOVDF](#)
- Гобызов ОА, Рябов МН, Янкова ВГ, Грибанова СВ, Удянская ИЛ, Григорьева ВЮ, Сазонова ОП. Сравнительный анализ показателей распыления препаратов Каметон разных производителей. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(1):72–7. Gobyzov OA, Ryabov MN, Yankova VG, Gribanova SV, Udyanskaya IL, Grigorieva VYu, Sazonova OP. Comparative analysis of Kameton spraying parameters of different manufacturers. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(1):72–7 (In Russ.). EDN: [MBGGIK](#)
- Сушинская ОА, Голяк НС. Анализ ассортимента лекарственных средств в виде спреев в Республике Беларусь. *Инновации в медицине и фармации – 2016: материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых.* Минск: БГМУ; 2016. С. 814–8. Sushinskaya OA, Golyak NS. Analysis of the range of medicines in the form of sprays in the Republic of Belarus. *Innovations in medicine and pharmacy – 2016: materials of remote scientific-practical conference of students and young scientists.* Minsk: BSMU; 2016. P. 814–8 (In Russ.).
- Абдыкадырова МК, Жетерова СК. Разработка современной лекарственной формы – спрея, противогрибкового действия. *Вестник КазНМУ.* 2015;(1):377–9. Abdykadyrova MK, Zheterova SK. The development of modern pharmaceutical form—spray, antifungal action. *Bulletin of KazNMU.* 2015;(1):377–9 (In Russ.). EDN: [ZVICFX](#)
- Чекман ИС, Сырвая АО, Андреева СВ, Макаров ВА. *Аэрозоли – дисперсные системы.* Киев-Харьков: Цифрова друкарня № 1; 2013. Chekman IS, Syrovaja AO, Andreeva SV, Makarov VA. *Aerosols—dispersed systems.* Kiev-Kharkiv: Digital Printing House No. 1; 2013 (In Russ.).
- Кинев МЮ, Петров АЮ. Сравнительный анализ отечественного и зарубежного фармацевтических рынков спреев для носа с целью поиска перспектив дальнейшей их разработки. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2018;(1):216–24. Kinev MYu, Petrov AYu. Comparative analysis of the domestic and foreign pharmaceutical markets for the nose with the purpose of searching for future development prospects. *Drug Development and Registration.* 2018;(1):216–24 (In Russ.). EDN: [YRTLK](#)
- Tavares M, Kozak M, Balola A, Sá-Correia I. *Burkholderia cepacia* complex bacteria: a feared contamination risk in water-based pharmaceutical products. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00139-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00139-19>
- Torbeck L, Raccasi D, Guilfoyle DE, Friedman RL, Hussong D. *Burkholderia cepacia*: this decision is overdue. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2011;65(5):535–43. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2011.00793>
- Ali M. *Burkholderia cepacia* in pharmaceutical industries. *Int J Vaccines Vaccin.* 2016;3(2):11–2. <https://doi.org/10.15406/ijvv.2016.03.00064>
- Carson L, Favero MS, Bond WW, Peterson NJ. Morphological, biochemical, and growth characteristics of *Pseudomonas cepacia* from distilled water. *Appl Microbiol.* 1973;25(3):476–83. <https://doi.org/10.1128/am.25.3.476-483.1973>
- Seelman SL, Bazaco MC, Wellman A, Hardy C, Fatima MK, Huang MJ, et al. *Burkholderia cepacia* complex outbreak linked to a no-rinse cleansing foam product, United States—2017–2018. *Epidemiology and Infection.* 2022;150:e154. <https://doi.org/10.1017/S0950268822000668>
- Колосова ЛВ, Рощина МВ, Гунар ОВ. Контаминация лекарственных препаратов бактериями *Burkholderia cepacia*. *Фармация.* 2017;66(7):8–10. Kolosova LV, Roshchina MV, Gunar OV. Drug contamination with the bacteria *Burkholderia cepacia*. *Pharmacy.* 2017;66(7):8–10 (In Russ.). EDN: [ZONWQH](#)
- Lord R, Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD009529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009529.pub4>
- Незнамова АВ, Лопастейская ЯА, Молчанова ЕВ, Агеева НП, Викторов ДВ. Особенности идентификации микроорганизмов комплекса *Burkholderia cepacia* и рода *Pseudomonas* с помощью биохимического автоматического анализатора VITEK 2. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2016;(3):109–12. Neznamova AV, Lopasteiskaya YaA, Molchanova EV, Ageeva NP, Viktorov DV. Identification of *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas spp.* using Vitek 2, an automated biochemical analyzer. *Journal of VolgSMU,* 2016;(3):109–12. EDN: [WMIEBH](#)
- Kampf G. Adaptive microbial response to low-level benzalkonium chloride exposure. *J Hosp Infect.* 2018;100(3):e1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.05.019>
- Marple B, Roland P, Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1):131–41. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.07.005>

18. Лучинин ДН, Молчанова ЕВ, Захарова ИБ, Викторов ДВ. Анализ резистентности у *Burkholderia pseudomallei* к бензалконияхлориду и антибиотикам. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022;(3):115–19. Luchinin DN, Molchanova EV, Zakharova IB, Viktorov DV. Assessment of resistance in *Burkholderia pseudomallei* to benzalkonium chloride and antibiotics. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(3):115–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-115-119>
19. Ahn Y, Kim JM, Kweon O, Kim SJ, Jones RC, Woodling K, et al. Intrinsic resistance of *Burkholderia cepacia* complex to benzalkonium chloride. *mBio*. 2016;7(6):e01716-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01716-16>
20. Tavares M, Kozak M, Balola A, Coutinho CP, Godinho CP, Hassan AA, et al. Adaptation and survival of *Burkholderia cepacia* and *B. contaminans* during long-term incubation in saline solutions containing benzalkonium chloride. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;(8):630. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00630>
21. Johns BE, Purdy KJ, Tucker NP, Maddocks SE. Phenotypic and genotypic characteristics of small colony variants and their role in chronic infection. *Microbiol Insights*. 2015;8:15–23. <https://doi.org/10.4137/MBI.S25800>
22. Jimenez L. *Microbial contamination control in the pharmaceutical industry*. New York: Marcel Dekker; 2004.
23. Devanga Ragupathi NK, Veeraraghavan B. Accurate identification and epidemiological characterization of *Burkholderia cepacia* complex: an update. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0306-0>

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.В. Гунар – идея выполнения исследования, редактирование текста рукописи, критический пересмотр содержания рукописи; Н.Г. Сахно – подбор и анализ литературы, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Olga V. Gunar elaborated the study idea, edited and critically reviewed the manuscript. Nadezhda G. Sakhno selected and analysed literature, and drafted the manuscript.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гунар Ольга Викторовна, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

gunar@expmed.ru

Сахно Надежда Геннадьевна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7423>

sakhno@expmed.ru

Поступила 20.03.2023

После доработки 16.05.2023

Принята к публикации 22.05.2023

Online first 22.08.2023

Olga V. Gunar, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

gunar@expmed.ru

Nadezhda G. Sakhno, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7423>

sakhno@expmed.ru

Received 20 March 2023

Revised 16 May 2023

Accepted 22 May 2023

Online first 22 August 2023