

**ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОИЗВОДСТВА
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Скотникова Т.А., Еремец В.И., Неминущая Л.А., Люлькова Л.С., Еремец Н.К., Бобровская И.В., Ким Н.И.,
Самуиленко А.Я.*

*Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности Российской академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИТИБП),
Российская Федерация*

В производстве иммунобиологических препаратов используются микроорганизмы различной степени патогенности и опасности для человека, животных и окружающей среды. Биологическая безопасность всегда была предметом заботы микробиологов и вирусологов, поскольку она требует постоянного внимания при работе с потенциально опасными микроорганизмами (в том числе с возбудителями трансмиссивных болезней животных) в процессе научных исследований, в производстве вакцин и диагностических средств. Все используемые и образующиеся в процессе производства микроорганизмы и продукты их метаболизма должны быть оценены с точки зрения опасности вредного воздействия их на персонал при попадании в рабочую зону производственных помещений и опасности загрязнения внешней среды при несанкционированных выбросах и в процессе применения готовой продукции.

Условия обеспечения биологической безопасности, как и условия соблюдения гигиенических требований производства, предусмотрены Правилами GMP [1] и направлены на сведение к минимуму риска для персонала и окружающей среды, а также риска для продукта и потребителя продукции. Продукт должен быть защищен от вредных факторов окружающей среды и персонала, а для персонала должна быть обеспечена защита от патогенных микроорганизмов и продуктов их метаболизма. Степень риска должна быть определена, она зависит как от вида микроорганизма, так и от вида производственной деятельности.

В идеологии GMP требование надлежащего контроля и валидации (аттестации) критических процессов и зон является обязательным, для их выявления применяется анализ рисков в критических контрольных точках (ККТ) – Hazarel Analyses and Critical Points (ХАССП) [2]. По мнению ВОЗ, концепция определения критических этапов производственных процессов, лежащая в основе системы ХАССП, в целом соответствует принципам GMP и может использоваться при производстве лекарственных средств (ЛС) параллельно с внедрением стандартов ИСО 9000:2008 [3].

Концепция ККТ применительно к технологическому процессу означает такую производственную операцию, где технические параметры должны контролироваться (непрерывно измеряться и поддерживаться в заданных пределах) для обеспечения требуемого качества продукции. ККТ – это может быть сырье, помещение, этап, работа в рамках процесса производства, где признано наличие риска и приняты меры по его идентификации, предупреждению, устранению или уменьшению [4].

Согласно ХАССП опасные факторы подразделяют на три вида: биологические, химические и физические. Для производства иммунобиологических препаратов наиболее значимыми являются биологические факторы, которые проще предотвратить, чем устранить, поэтому особое значение при анализе рисков придается микробиологическому мониторингу технологической среды предприятия и контрольной лаборатории, куда входят контроли воздуха, рабочих поверхностей, оборудования, инструментов, одежды и рук персонала, технологической воды [5].

Результаты исследований. В статье представлены результаты применения принципов ХАССП для обеспечения качества иммунобиологических ветеринарных препаратов в условиях опытного производства ВНИТИБП при изготовлении вакцин против ньюкаслской болезни из лентогенных штаммов, пробиотика АВИЛАКТ-1К и набора для диагностики хламидиоза сельскохозяйственных животных в РСК. На наш взгляд они могут быть применены и должны применяться при производстве вакцин, сывороток, диагностических тест-систем при трансмиссивных болезнях животных, заявленных в качестве основного предмета данной конференции.

Для перечисленных препаратов были разработаны технологические регламенты производства, которые согласно требованиям Федерального закона Российской Федерации № 61 – ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 45, п.3), российских национальных стандартов (ГОСТ Р 52249-2009, ГОСТ Р 52550-2006) и международных правил GMP являются обязательным документом предприятия, выпускающего лекарственные средства. Регламенты для каждого конкретного препарата включают общую блок-схему технологического процесса и блок-схему технологического контроля, описание стадий (основных, подготовительных и вспомогательных) работ, перечень технологических операций, осуществляемых в помещениях разных классов чистоты. Для характеристики технологического контроля составлена таблица контрольных точек (КТ) производства препарата с указанием их перечня (с подробным описанием каждой) и контролируемых показателей. Анализ технологии производства каждого из препаратов позволил составить перечень критических зон и процессов, ККТ. Для каждой ККТ установлены критические пределы с тем, чтобы позволить при установлении несоответствия показателю регламента вовремя изолировать несоответствующий продукт. Для критических зон (помещений) обязательным и необходимым является проведение микробиологического мониторинга производственной среды, основная цель которого – гарантия стабильности асептических условий производства, выявление отклонений и выработка корректирующих действий в случае выявления нестерильной (несоответствующей) продукции.

В практике опытного производства для этих целей применяли: прямой метод осаждения микроорганизмов на поверхность чашек Петри; методы смыва и отпечатков на среды (мясо-пептонный агар и агар Сабуро). Точками для отбора проб при текущем мониторинге были определены зоны наиболее высокой вероятности контаминации продукта; труднодоступные зоны для уборки и дезинфекции; точки смежных зон. Контролировали такие элементы производственной среды как воздух помещений, технологическое оборудование, инструментарий, рабочие поверхности, руки оператора в перчатках, одежду персонала, контейнеры (для хранения продукции), воду, сжатый воздух. Выборочно проверяли стены, пол и потолок помещений; двери, мебель, тележки для транспорта, контейнеры для отбора проб. Отдельно контролировали микробиологическое состояние воды – важного фактора производства иммунобиологических ветеринарных препаратов, поскольку она используется для приготовления продуктов, полу-продуктов и для мойки, ополаскивания.

Розділ 1. Біобезпека та біозахист у ветеринарній медицині, емерджентні трансмісивні та транскордонні хвороби тварин

Число контрольных точек на одно помещение при текущем контроле составляло: контроль воздуха (во время работы, не менее трех); контроль поверхностей (перед работой, не менее трех); контроль рук (у каждого оператора перед началом работы). Дополнительно проводили исследования по окончании работы для оценки бактериальной нагрузки за рабочую смену. Для сравнительного анализа отбор проб проводили в одно и то же (фиксированное) время, чтобы испытание приходилось на равнозначную по интенсивности технологического процесса временную точку.

За уровень тревоги принимали такой уровень КОЕ (колониеобразующих единиц), который соответствовал потенциальному дрейфу в сторону увеличения от нормальных условий производства (таблица 1).

Таблица 1 – Рекомендуемые уровни чистоты для контролируемых помещений

Помещение	КОЕ, не более		
	Поверхности оборудования и помещений	перчаток	Одежда (на одного человека)
Асептические	2	3	5
Смежные	2	3	5
Для вспомогательных работ	5 (10 на полу)	10	20

Метод контроля стерильности готового препарата, выполняемый по ГОСТ 28085-89 «Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности», основан на выборочном исследовании части серии, что не дает полной гарантии стерильности каждой емкости (образца) в серии и содержит заниженные требования по сравнению с требованиями ВОЗ [6]. Это также увеличивает значимость проведения микробиологического мониторинга на предприятиях, производящих иммунобиологические ветеринарные препараты, особенно для асептического применения, поскольку является гарантией соблюдения правил GMP и качества готового продукта.

«Стерильность» и «Микробиологическая чистота» – важные показатели безопасности применения иммунобиологических препаратов. В лаборатории опытного производства организован внутренний контроль выполнения анализов, используются эталонные лабораторные серии соответствующих препаратов [7]. Оценка степени риска получения ложных результатов контроля (ложно забракованная или контаминированная, но не забракованная продукция) осуществляется на основе факторов риска при оценке работы чистых помещений, когда загрязнения ранжированы по группам и оценены количественно внутри каждой [8]. Анализ риска получения ложных результатов при контроле качества лекарственных средств по микробиологическим показателям является частью общей системы HACCP, позволяющей эффективно управлять критическими параметрами на предприятии, гарантируя выпуск безопасной и качественной продукции.

Выводы. Проведенные исследования позволяют обеспечить технологический принцип биологической безопасности производства и сократить до минимума возможность выделения микроорганизмов в производственную и окружающую среду [9]. Препараты, выпускаемые опытным производством (вакцины против ньюкаслской болезни и набор для диагностики хламидиоза сельскохозяйственных животных в РСК), обладают неизменно высоким и стабильным качеством, а инновационный препарат – пробиотик АВИЛАКТ – 1К успешно проходит испытания в птицеводстве [10, 11, 12].

Список литературы

- ГОСТ Р 52249 – 2009 «Правила производства и контроля лекарственных средств».
- Попов, А.Ю. Система анализа рисков: биологический опасный фактор и превентивные методы контроля // Попов А.Ю. // Чистые помещения и технологические среды. – 2004. – № 2. – С. 22-25.
- ГОСТ Р ИСО 9001-2008 «Системы менеджмента качества. Требования».
- Системы анализа рисков и определения критических контрольных точек HACCP/HACCP. // Государственные стандарты США и России, М.: Изд-во стандартов. – 2002. – С. 594.
- Попов, А.Ю. Система анализов рисков. Как наиболее эффективно соответствовать требованиям GMP. // Попов А.Ю. // В сб. докладов VI Международной конференции «Безопасность и управление рисками в фармацевтических и биотехнологических отраслях». – М. – 2006. – С. 7.
- Общие требования к стерильности биологических препаратов. Приложение 4. Комитет экспертов ВОЗ. – СТД № 530. – Женева. – 1975. – С. 45-65.
- Самуйленко, А.Я. Опыт создания и применения стандартных образцов предприятия для обеспечения и контроля качества иммунобиологических препаратов для ветеринарии. / Самуйленко А.Я., Скотникова Т.А., Неминущая Л.А., Люлькова Л.С., Еремец Н.К., Малышева М.А., Ким Н.И., Еремец О.В., Титова Е.И. // Сб. трудов: III Всероссийская научно-техническая конференция с международным участием «Стандартные образцы в измерениях и технологиях», Екатеринбург – 2011. – С. 143-144.
- Гунар, О.В. Анализ риска получения ложных результатов при контроле качества лекарственных средств по микробиологическим показателям // Медицинский бизнес, 2005, № 7-8. – С. 42-43.
- Самуйленко, А.Я. Вопросы экологической безопасности и ресурсосбережения в биотехнологии производства и применения препаратов для ветеринарии. / А.Я. Самуйленко., Т.А. Скотникова, Л.А. Неминущая, И.Л. Боро, Э.Ф. Токарик, Н.К. Еремец, Л.С. Люлькова, И.В. Бобровская. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2011, т. 13, № 5(3). – С. 178-180.
- Скотникова, Т.А. Совершенствование технологического процесса производства иммунобиологических препаратов (на модели вакцины против вакцины против ньюкаслской болезни). / Скотникова Т.А. // Ветеринария и кормление, 2010 – № 2. – С. 28-29.
- Еремец, В.И. Совершенствование и стандартизация тест-систем ИФА и РСК для диагностики хламидиоза сельскохозяйственных животных и пушных зверей. / Еремец В.И., Люлькова Л.С., Еремец Н.К., Самуйленко А.Я., Голотенков Д.А. // Мат. междунар. науч.-практ. конференции, посвящ. 80-летию каф. анатомии и гистологии с/х животных, 110-летию со дня рожд. проф. Н.И. Акаевского и 15-летию кинологического центра. – Сб. науч. тр., Троицк: УГАВМ, 2009. – С. 222-224.
- Неминущая, Л.А. Биологические аспекты получения синбиотических комплексов для сельского хозяйства. / Неминущая Л.А., Самуйленко А.Я., Воробьева Г.И., Титова Е.И., Еремец О.В. // Биотехнология: состояние и перспективы развития: мат. VI Моск. Междунар. конгр. – М., 2011. – С. 215-216.

QUESTIONS OF BIOLOGICAL SAFETY OF MANUFACTURE OF IMMUNOBIOLOGICAL VETERINARY PREPARATIONS

Skotnikova T.A., Yeremets V. I., Neminushchaja L.A., Lyulkova L.S., Yeremets N.K., Bobrovskaya I.V., Kim N.I., Samuylenko A.Y.

SRE All-Russian Research and Technological Institute of the Biological Industry of the Russian Academy of Agricultural Sciences

Conditions for the maintenance of biological safety of manufacture are provided by GMP Rules and directed on minimizing of risk for the personnel and environment, and also of risk for the product and production consumer. The system of the analysis of risks HACCP is applied with these purposes together with quality management system under the standard ISO 9001.