

УДК 619:615.3

*А.М. ЮДАСИН, Витебская биофабрика,  
А.П. МЕДВЕДЕВ, А.А. ВЕРБИЦКИЙ, С.В. ДАРОВСКИХ,  
УО "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины"*

## О КОНТРОЛЕ КАЧЕСТВА ВЕТЕРИНАРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Государственный контроль за производством и качеством биологических препаратов в бывшем СССР осуществлял Всесоюзный государственный научно-контрольный институт ветпрепаратов (ВГНКИ), ныне Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов. Этот институт осуществляет контроль качества ветеринарных биологических препаратов, производимых биопредприятиями РФ, а также импортируемые из-за рубежа и санкционирует их применение. В масштабе РФ ИНСТИТУТ решает вопросы апробации, совершенствования, стандартизации ветеринарных препаратов и методов их контроля, обеспечивает биопредприятия необходимыми высокоиммуногенными штаммами для производства и контроля препаратов. В структуре института организованы зональные научно-контрольные лаборатории, осуществляющие контроль за качеством препаратов, выпускаемых для животноводства и ветеринарии предприятиями медицинской, пищевой, микробиологической и химической промышленности. Кроме этого в штат института входят контролеры, возглавляющие отделы биологического контроля биофабрик и биокOMBинов, которые проводят контроль готовой продукции, контролируют технологию производства и ветеринарно-санитарный режим на предприятиях.

В нашей Республике Беларусь ветеринарные препараты для нужд животноводства производит Витебская биофабрика. Производственные мощности фабрики позволяют выпускать несколько видов вакцин, лечебно-профилактических сывороток, диагностических препаратов, некоторые лекарственные средства и питательные среды.

Контроль за качеством препаратов, технологий их изготовления, ветеринарно-санитарным режимом на биофабрике возложен на отдел биологического и биохимического контроля. В отделе работают высококвалифицированные ветеринарные специалисты высшего и среднего звена. Отдел обеспечен необходимым оборудованием, инструментами, штаммами микроорганизмов, располагает достаточными производственными площадями, лабораторными животными и т.д.

Контроль за качеством препаратов на республиканском уровне осуществляет Белгосветцентр, который контролирует не только биопрепараты, выпускаемые Витебс-

кой биофабрикой и ветзаводами, но и поступающие из-за рубежа. Белгосветцентр определяет для зооветснабов и коммерческих структур перечень наиболее необходимых и высокоиммуногенных вакцин, гипериммунных сывороток, диагностикумов, предлагаемых ближним и дальним зарубежьем.

Производство и контроль качества ветеринарных биологических препаратов осуществляется в соответствии с требованиями нормативно-технической документации (НТД), утвержденной в установленном порядке ГУВ МСХ и П Республики Беларусь.

Юридической и технологической основой для промышленного изготовления любого ветеринарного препарата в РБ являются: инструкция по изготовлению и контролю препарата, технические условия (ТУ), на биопрепарат и наставление по его применению.

Инструкция по изготовлению и контролю препарата регламентирует технологический процесс изготовления препарата и методы его контроля на соответствие определенным требованиям. Технические условия предусматривают требования, предъявляемые к препарату и методы контроля его качества. Наставление по применению препарата констатирует способы применения препарата и условия его хранения.

Биопрепараты для активной иммунизации (живые и инактивированные вакцины, химические вакцины, анатоксины), лечения и пассивной иммунизации (гипериммунные сыворотки, иммуноглобулины) животных контролируют на стерильность, безвредность, активность, определяют количество некоторых химических ингредиентов, входящих в их состав, концентрацию водородных ионов, внешний вид, цвет, наличие посторонних примесей.

Биопрепараты для диагностики инфекционных болезней (диагностические иммунные сыворотки, антигены, аллергены) контролируют на стерильность, специфичность, активность.

Методы контроля различных видов биопрепаратов на стерильность принципиально не различаются между собой. Сущность их сводится к следующему. Для проведения испытания на стерильность используют обычно пять флаконов с препаратом. Например, при контроле сыворотки против колибактериоза и сальмонеллеза, из каждого флакона проводят посев препарата в объеме 0,2—0,3 мл, в пробирки с МПА, МПБ, МППБ и средой Сабура, а также делают высев препарата в объеме 2мл во флаконы (100-граммовые) с МПБ и МППБ под вазелиновым маслом. Посевы производят в две пробирки и два флакона с каждой средой из каждого образца препарата. Через двое суток из жидких питательных сред делают пересев в указанном выше объеме в две пробирки с МПА, МПБ, МППБ под вазелиновым маслом и в два флакона с МПБ и МППБ под маслом. Питательные среды с посевами выдерживают при 37—38°C, а среду Сабура при 20—22°C.

Первичные посевы инкубируют в термостате 10, а

вторичные — 8 суток. Препарат признают стерильным в случае отсутствия роста бактериальной микрофлоры и грибов.

Безвредность биопрепаратов испытывают на лабораторных животных. Чаще всего для этой цели используют белых мышей, морских свинок, реже кроликов и при необходимости производственных животных тех видов, для которых предназначен препарат.

Например, гипериммунные сыворотки для проверки их на безвредность вводят пяти белым мышам массой 14—16 г подкожно в область спины в дозе 0,5 мл и четырем морским свинкам массой 350—400 г в дозе 5 мл подкожно в области паха и ведут за животными наблюдение в течение 10 суток. На протяжении этого срока белые мыши и морские свинки должны оставаться клинически здоровыми, что является показателем безвредности испытуемого препарата.

Способы испытания биопрепаратов на безвредность принципиально схожи, различаются лишь между собой применяемыми для этой цели видами и количеством животных, дозами инъекцируемых препаратов, методами и местом их введения. Способы испытания препаратов на безвредность довольно просты в техническом исполнении и доступны для любого квалифицированного специалиста. Однако, необходимо помнить о строгом соблюдении при этом правил асептики и антисептики и использовать в опыте только клинически здоровых лабораторных животных.

Иммуногенную активность биопрепаратов (вакцин, лечебно-профилактических сывороток, иммуноглобулинов) испытывают в остром опыте на лабораторных животных, а также путем определения высоты титра антител, антигенов в различных серологических реакциях (РА, РП, РСК и др.).

Для испытания препарата на активность необходимо иметь здоровых животных, контрольные штаммы того вида микроорганизмов, которые входят в состав препарата, питательные среды, шприцы, инъекционные иглы.

До постановки основного опыта экспериментальным путем определяют ЛД<sub>50</sub> контрольных штаммов микроорганизмов для того вида животных, на которых будет проведено испытание на активность.

Сущность основного опыта сводится к тому, что лабораторным животным (белые мыши, морские свинки, хомяки, голуби, кролики) вводят испытуемый препарат, а затем через определенный интервал времени заражают их микроорганизмами вирулентного контрольного штамма в дозе 2—3 ЛД<sub>50</sub>. Количество животных необходимое для проведения испытания на активность, их возраст, масса, способ введения препарата, предусмотрены ТУ на испытуемый биопрепарат.

В качестве контроля служат животные, не получавшие препарата. Их заражают одновременно с иммунизированными в тех же дозах и тем же способом.

Технические условия на большинство препаратов, выпускаемых в РБ и РФ, предусматривают использовать при контроле на активность не более 10 иммунизированных и 10 контрольных животных. Согласно ТУ препарат считают активным в том случае, если в остром опыте из 10 иммунизированных выживает не менее 7, а из 10 контрольных гибнет не менее 8 животных, т.е. активность препаратов оценивают качественными методами. Эти методы не позволяют выразить иммуногенность препарата количественно и дают лишь ориентировочное представ-

ление о его активности. Надо учитывать, что методы контроля биопрепаратов на активность в остром опыте сложны, трудоемки, длительны, требуют использования здоровых животных, высокой квалификации контролирующего лица и практических навыков работы с микроорганизмами. Неоспоримое преимущество этих методов в том, что они позволяют судить об активности препарата не косвенно, а непосредственно на основании выживаемости иммунизированных животных. И все же перед ветеринарной наукой стоит задача разработки и внедрения в практику контроля активности биопрепаратов количественных методов как более объективных и достоверных.

Контроль диагностических препаратов на стерильность аналогичен контролю других препаратов на этот показатель качества. Он сводится к высевам и пересевам препаратов на общеупотребительные среды (МПА, МПБ, МППБ, среда Сабуро и др.) и выдерживанию сред при определенном температурном режиме и на протяжении времени, предусмотренного ТУ на каждый определенный препарат (обычно при температуре 36—37°C в течение 10 суток). Диагностический препарат считают стерильным при отсутствии роста микроорганизмов на питательных средах.

Специфичность и активность диагностических препаратов контролируют путем постановки серологических реакций (РА, РП, РМА, и др.). Например, сальмонеллезные моноантигены (*s. dublin*, *s. cholerae suis*, *s. typhimurium*, *s. abortus ovis*) проверяют в РА с групповыми сыворотками серогруппы В, С, Д. Реакцию ставят с двумя сыворотками из гомологичных групп и одной сывороткой из трех гетерологичных групп, двумя негативными и тремя монорецепторными О-агглютинирующими сыворотками. Антиген в РА используют в концентрации 500 млн. м.т. в 1 мл. Агглютинирующие групповые и негативные сыворотки разводят физраствором от 1:25 до 1:12800, а монорецепторные О-агглютинирующие — от 1:5 до 1:320.

Активность и специфичность моноантигенов считают удовлетворительными, если они вступают с соответствующей групповой и монорецепторно и агглютинирующей сывороткой в реакцию агглютинации на 3—4 креста до разведения сыворотки, составляющего половину ее титра.

Кроме основных показателей качества биологических препаратов (стерильность, безвредность, активность, специфичность) определяют их внешний вид, цвет, наличие посторонних примесей, надежность укупорки, точность расфасовки, правильность этикетировки.

Внешний вид, цвет, наличие посторонних примесей, плесени и т.д. определяют визуально в проходящем свете. Надежность укупорки проверяют путем переворачивания флаконов вниз пробками. Точность расфасовки контролируют путем измерения количества препарата во флаконе (выборочно). Правильность этикетировки проверяют, считывая текст на этикетке и сравнивая его с таковым в ТУ на препарат.

В препаратах, предназначенных для парентерального введения, определяют патонциметрически концентрацию водородных ионов (РН должна быть в пределах 6,8—7,2) и наличие консервантов с помощью различных химических методов.

Предприятие-изготовитель гарантирует качество изготовленного препарата при условии соблюдения потребителями правил транспортирования, хранения и применения биопрепарата регламентированными наставлением по его применению.