

среднесуточный прирост.

Литература. 1. Борисов В.В., Борисов А.В. Некоторые вопросы специфической профилактики вирусных болезней птиц / *Материалы международного ветеринарного конгресса «Актуальные ветеринарные проблемы в промышленном птицеводстве.* – М., 2013. – С.59-69. 2. Венгеренко Л.А. Ветеринарно-санитарные мероприятия по защите птицеводческих хозяйств от заноса возбудителей заразных болезней / *Материалы международного ветеринарного конгресса по птицеводству.* – М., 2006. – С.29-36. 3. Стебловская С.Ю., Михалева Т.И. Минимизация негативного воздействия и повышения эффективности вакцины против инфекционной бурсальной болезни в условиях бройлерного птицеводства / *Вестник Курской ГСХА, 2014. - №2. – С.62-63.*

УДК 619:615.37.012

БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Трифан В.Н., Самуйленко А.Я., Павленко И.В., Скотникова Т.А., Неминущая Л.А.,
ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности, г. Щелково, Россия

Введение. В производстве иммунобиологических препаратов для ветеринарии используются микроорганизмы различной степени патогенности и опасности для человека, животных и окружающей среды, в том числе возбудители антропозоонозов. Все используемые и образующиеся в процессе производства микроорганизмы и продукты их метаболизма необходимо оценивать с точки зрения опасности вредного воздействия их на персонал при попадании в рабочую зону производственных помещений и опасности загрязнения внешней среды при несанкционированных выбросах, а также 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. 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) - Hazard Analyses and Critical Control Points (НАССР) [2].

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.

По мнению ВОЗ, концепция определения критических этапов производственных процессов, лежащая в основе этой системы, в целом соответствует принципам GMP и может использоваться при производстве лекарственных средств параллельно с внедрением международных стандартов ИСО серии 9000 [3]. В настоящее время в отечественной практике производства иммунобиологических препаратов для ветеринарии анализ рисков применяется в условиях ФКП «Курская биофабрика», опытного производства ФГБНУ ВНИТИБП и др. [4].

Материал и методы исследований. Работа выполнена на Орловской биофабрике, являющейся основным производителем в Российской Федерации ветеринарных иммунобиологических препаратов для лечения, профилактики и диагностики сибирской язвы, столбняка и эмфизематозного карбункула у животных.

Для анализа рисков применяли подход, основанный на системе НАССР, так как система позволяет выявлять риски и разрабатывать меры их контроля и предупреждения. 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].

В качестве модели для разработки системы анализа рисков было использовано производство вакцины для профилактики сибирской язвы. Была создана рабочая группа, в которую входят представители различных служб.

Результаты исследований. Рабочая группа использовала характеристики готового препарата для учета их при оценке технологических стадий на наличие рисков, а также собрала данные о сырье и материалах.

Был разработан технологический регламент производства, который 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. Регламент конкретного препарата согласно требованиям ГОСТ Р 54763-2011 должен включать 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 [6].

Работу проводили в несколько этапов.

1 этап анализа – оценка рисков микробиологических, физических, химических факторов на каждой стадии технологического процесса.

2 этап – определение для каждого фактора предупреждающих действий.

3 этап – определение контрольных точек. 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 и КТ. Критические КТ позволяют управлять технологическим процессом.

4 этап – установление для каждой КТ критических пределов с тем, чтобы позволить при установлении несоответствия показателю регламента вовремя изолировать несоответствующий продукт. Критические пределы устанавливали на основании нормативной документации и с учетом опыта сотрудников.

5 этап – определение процедур мониторинга КТ. Для критических зон (помещений) обязательным и необходимым является проведение микробиологического мониторинга производственной среды, основная цель которого – гарантия стабильности асептических условий производства. Процедура мониторинга для каждой КТ описана в соответствующей СОП (стандартной операционной процедуре).

6 этап – выявление отклонений и выработка корректирующих действий в случае выявления нарушения критических пределов, что позволяет своевременно выявлять и устранять несоответствующую продукцию. На этом этапе необходимо рассмотреть возможные причины возникновения несоответствий.

7 этап – документирование всех процедур.

8 этап – для поддержания системы анализа рисков в рабочем состоянии проводится регулярная оценка системы, основанная на результатах внутреннего аудита.

В цехе по производству биопрепаратов смонтировано "чистое помещение", которое оснащено машинами шприцевого наполнения, автоматической запайки и маркировки ампул для лиофилизированной и жидкой вакцины из штамма 55-ВНИИВВиМ против сибирской язвы животных. Высокое качество вакцины обеспечивает выработку у животных напряженного иммунитета и их надежную защиту от болезни.

Заключение. Проведенные исследования позволяют обеспечить

технологический принцип биологической безопасности производства и сократить до минимума возможность выделения микроорганизмов в производственную и окружающую среду.

Препараты, выпускаемые ФКП «Орловская биофабрика» обладают неизменно высоким и стабильным качеством.

Разработанная методика анализа рисков при производстве иммунобиопрепаратов, основанная на принципах HACCP, может быть использована биофармпредприятиями, выпускающими лекарственные средства для ветеринарии и биологически активные добавки к кормам.

Литература. 1. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утв. приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916) . 2. Системы анализа рисков и определения критических контрольных точек HACCP/HACSP. // Государственные стандарты США и России, М.: Изд-во стандартов. - 2002. – С.594. 3. Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 9001–2011 «Системы менеджмента качества. Требования». 4. 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. 5. 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. 6. ГОСТ Р 54763-2011 «Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».

УДК 619:615.37+619:616-001.28/.29

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОВЫШЕНИЯ РАДИОЗАЩИТНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Шарифуллина Д.Т., Титов А.С., Нефедова Р.В.

ФГБУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г.Казань, Россия

Введение. В последние годы все возрастающий интерес вызывает полисахарид – хитозан, который находит практическое применение для заживления ран и как антимикробное средство (Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П., 2002) и, будучи слабым аллергеном, обладает достаточно низкой токсичностью и пирогенностью (Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П., 2002; Быкова В.М., Немцев С.В., 2002; Allan G.G. et. all., 1984). Установлено, что в механизме действия хитозана при радиационном поражении важную роль играет его способность ускорять начало и интенсивность процессов восстановления кроветворной ткани (Ильин Л.А., Андрианова И.Е., Глушков В.А., 2004). Однако технология получения хитозана из панциря крабовых моллюсков является сложной и многоступенчатой, а сырье для получения - малодоступным, при этом наиболее удобным и технологичным является получение иммуномодуляторов из продуктов пчеловодства, в частности, аписана. Пчелиный хитозан (аписан) низкомолекулярный и пригоден к употреблению в чистом виде, для него не требуется дополнительная переработка, и он беспрепятственно проникает через все клеточные барьеры.

Материалы и методы исследований. Объектами исследования служили пробиотические штаммы-продуценты – *B. bifidum*, *B. subtilis*, *Lactobacteria acidophilus*, а также – *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *B. dysenteriae*, которые выращивали в анаэробных (среда Блаурокка) и аэробных (среды МПБ и МПА) условиях при 38°C для получения продуктов микробного метаболизма (культуральная жидкость и смесь