

УДК 616.981.42:616-07

О.И.Коготкова, А.А.Зуенко, И.В.Жарникова, Т.М.Гридина, П.Б.Новиков, Л.В.Ляпустина,  
Г.И.Лямкин, С.В.Вилинская, А.Н.Куличенко

**ВАЛИДАЦИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА  
ДИАГНОСТИКУМА БРУЦЕЛЛЕЗНОГО ЖИДКОГО ДЛЯ РЕАКЦИИ АГГЛЮТИНАЦИИ,  
СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЦЕЛЕЙ**

*ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь*

Представлены результаты по валидации технологического процесса производства диагностикума бруцеллезного.

*Ключевые слова:* валидация, технологический процесс.

O.I.Kogotkova, A.A.Zuenko, I.V.Zharnikova, T.M.Gridina, P.B.Novakov, L.V.Lyapustina, G.I.Lyamkin,  
S.V.Vilinskaya, A.N.Kulichenko

**Validation of Technological Process of Production of Liquid Brucellosis Diagnosticum  
for Agglutination Reaction, Suspension for Diagnostic Purposes**

*Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol*

Presented are the results of validation of technological process of production of brucellosis diagnosticum.

*Key words:* validation, technological process.

Сложная эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу, сложившаяся в настоящее время на территории российской Федерации, существующая тенденция к увеличению заболеваемости данной инфекцией среди людей обуславливает постоянную потребность учреждений санитарно-эпидемиологического надзора и практического здравоохранения в медицинских иммунобиологических препаратах (МИБП) для диагностики бруцеллеза. Производство качественных МИБП является одним из важных условий диагностики и лечения особо опасных инфекций. Для серологической диагностики бруцеллеза широко используют диагностикум бруцеллезный жидкий для реакции агглютинации, который представляет собой убитую взвесь штамма *Brucella abortus* ВА 19 в 12 % растворе натрия хлорида, содержащую фенол, бриллиантовый зеленый и генцианвиолет.

Одним из элементов системы обеспечения качества при производстве МИБП является валидация (аттестация) технологических процессов – документальное подтверждение соответствия оборудования условиям производства, технологического процесса, готового продукта и т.п., действующему регламенту и/или требованиям нормативной документации, доказывающее, что процесс, действительно приводит к ожидаемым результатам [2, 3].

Целью настоящей работы явилось проведение ретроспективной валидации технологического процесса производства диагностикума бруцеллезного жидкого для реакции агглютинации, суспензии для диагностических целей.

Проведена валидация технологического про-

цесса производства семи серий диагностикума бруцеллезного, выпущенных в 2010 г. и изготовленных из производственного штамма *B. abortus* ВА 19. Производство препарата проводили согласно требованиям промышленного регламента (ПР 01897080-03-09) и технических условий (ТУ 9388-001-01897080-2007).

Валидация технологического процесса проведена на примере критических биотехнологических подпроцессов: выращивание производственного штамма *B. abortus* 19 ВА, обеззараживание бакмассы, контроль общей и специфической стерильности бакмассы, приготовление взвеси бакмассы с 0,5 % фенолом [3].

Валидировали следующие технологические параметры: температуру инкубации производственного штамма, концентрацию взвеси бакмассы, температуру обеззараживания бакмассы. Анализ технологических параметров проводили по данным маршрутных карт.

Критериями валидации рассматриваемых параметров служили повторяемость и воспроизводимость. Параметры биотехнологических подпроцессов характеризовали по значению среднего арифметического ( $X_{cp}$ ), стандартного отклонения ( $S_p$ ) и среднего арифметического стандартного отклонения повторяемости ( $S_{гcp}$ ), различия в показателях считали достоверными при уровне статистической значимости различий 95 % ( $p < 0,05$ ) [1, 2].

Нами разработан алгоритм валидации биотехнологии получения МИБП, включающий разработку программы валидации; валидацию и поверку техно-

логического оборудования; проведение самой валидации; регистрацию фактических данных; статистический анализ; оформление протокола и заключения по результатам проведенной валидации.

Анализ технологических подпроцессов, в которых валидируемым параметром является температура, показал, что среднее арифметическое стандартное отклонение повторяемости при валидации подпроцессов выращивания производственного штамма *B. abortus* 19 ВА, обеззараживания бакмассы и контроля общей и специфической стерильности статистически достоверно меньше допустимого интервала разброса значений, предусмотренного промышленным регламентом (ПР). Различия между показателями стандартного отклонения повторяемости для верхней, средней и нижней границы значений температуры статистически недостоверны ( $p < 0,05$ ), что позволяет говорить о повторяемости и воспроизводимости данных подпроцессов.

Среднее арифметическое стандартное отклонение повторяемости при валидации получения взвеси бакмассы, где валидируемым параметром является концентрация, было меньше допустимого интервала разброса значений, предусмотренных ПР. Различия между показателями стандартного отклонения повторяемости для верхней, средней и нижней границы значений концентрации взвеси бакмассы статистически недостоверны ( $p < 0,05$ ), что позволяет говорить о повторяемости и воспроизводимости данного подпроцесса.

Таким образом, разработанный алгоритм валидации технологического процесса производства МИБП свидетельствует об усовершенствовании системы менеджмента качества и стандартизации контроля

качества их производства. Полученные результаты валидации критических подпроцессов производства семи серий диагностикума бруцеллезного свидетельствуют о том, что биотехнологический процесс стабилен, соответствует требованиям действующей нормативной документации. Провалидированные биотехнологические параметры повторяемы и воспроизводимы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз; 1962. 180 с.
2. Валидация химических и физико-химических показателей качества МИБП: порядок проведения и представление результатов». МУ 3.3.2.1886-04. М.; 2004.
3. Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов. СП 3.3.2.1288-03. М.; 2003.

#### References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Ashmarin I.P., Vorob'ev A.A. [Statistical Methods in Microbiological Investigations]. L.; 1962. 180 p.
2. [Validation of chemical and physico-chemical quality parameters of MIBP: order of carrying out and presenting of the results]. MR 3.3.2.1886-04. M.; 2004.
3. [Good manufacturing practice of medical immunobiological preparations production]. SR 3.3.2.1288-03. M.; 2003.

#### Authors:

Kogotkova O.I., Zuenko A.A., Zharnikova I.V., Gridina T.M., Novakov P.B., Lyapustina L.V., Lyamkin G.I., Vilinskaya S.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russia. E-mail: snipchi@mail.stv.ru

#### Об авторах:

Коготкова О.И., Зуенко А.А., Жарникова И.В., Гридина Т.М., Новаков П.Б., Ляпустина Л.В., Лямкин Г.И., Вилнская С.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: snipchi@mail.stv.ru

Поступила 15.03.12.