


МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОПРЕПАРАТОВ

Э.Ж. Калимолда *, С.О. Садикалиева , С.У. Молдагулова ,
Ж.С. Абсатова , З.Ж. Ершебулов , К.А. Шораева 

«Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности», МЗ РК
пгт. Гвардейский, elina.kalimolda@mail.ru

Аннотация: Одним из главных требований к создаваемым новым вакцинам является их безопасность в применении, в том числе их стерильность, показатель водородных ионов и содержание бактериальных эндотоксинов (БЭ), являющиеся одними из основных показателей качества и безопасности. Соответствие данных параметров к нормам ГФ РК напрямую связано с качеством воды используемой в производственной линии. В данной статье представлены результаты работ по определению одних из основных параметров безопасности биопрепаратов, таких как стерильность, содержание бактериальных эндотоксинов и показатель водородных ионов.

Стерильность биопрепарата определялась методом фильтрации с последующим посевом на специфические бактериальные питательные среды. В результате установлено, что пробы очищенной и инъекционной воды свободны от посторонней микрофлоры, роста колонии не наблюдалось в течении 5-7 суток. В пробах водопроводной и сточной воды наблюдается обильный рост колонии на бактериальных питательных средах, что подтверждает наличие сапрофитных микроорганизмов. Для определения бактериальных эндотоксинов был использован ЛАЛ-тест. В результате проведенных работ по определению содержания БЭ установлено, что в образцах очищенной и инъекционной воды концентрация БЭ составляет 0,15 МЕ/мл, тогда как концентрация БЭ в образцах сточной воды составляет 15 МЕ/мл, а в водопроводной воде 1,5 МЕ/мл, что также не превышает норму. При изучении показателей водородных ионов в испытуемых пробах рН показатель инъекционной воды равен – 7,16, очищенной воды – 6,84, водопроводной воды – 7,93, сточной воды – 7,03. Полученные показатели свидетельствуют о соответствии микробиологических показателей испытуемых проб воды нормам и требованиям ГФ РК.

Ключевые слова: микробиологический контроль; стерильность; мембранная фильтрация; бактериальные эндотоксины; показатель водородных ионов.

Введение

Вода очень широко используется в фармацевтической, биофармацевтической и биологической промышленности как сырье, ингредиент в качестве растворителя, составлении и производстве широкого спектра готовых продуктов. Поэтому нормативные требования к контролю качества различных типов воды на протяжении всего процесса производства, хранения и распределения, включая микробиологическое и химическое качество, очень высоки и важны. Отсутствие контроля за любым из параметров, очищенной или воды для инъекций может привести к экономической потере дорогостоящего лекарственного средства [1].

Вода должна соответствовать требованиям качества, изложенным в принципах, изложенных в Государственной Фармакопее Республики Казахстан. Также многие страны

Соединенных Штатов (USP), Европы (EP) имеют свои фармакопеи и тщательно контролируют качество воды прежде, чем ее использовать в фармацевтическом производстве [2]. Микробиологический контроль качества воды в фармацевтическом производстве очень важен, поскольку вода присутствует во всех этапах производства, каждый сорт воды является потенциальным источником микробиологического загрязнения, особенно при отсутствии надлежащего контроля [3]. Природа охраняемых источников воды может быть разрушена из-за плохого расположения и негигиеничного управления объектами. Вода может быть загрязнена в любой момент между ее сбором и использованием. Несмотря на то, что большинство фармацевтических водных систем контролируются, микроорганизмы время от времени могут обнаруживаться, хотя и в небольшом количестве [4]. Подсчитано, что в сточных водах содержится около 70 различных видов бактерий. Несколько уникальных видов микробов преодолевают барьеры для очистки воды и обнаруживаются в фармацевтической воде. Большинство микробных загрязнителей представляют собой грамотрицательные бактерии, которые представляют дополнительный риск загрязнения воды эндотоксинами, используемой для парентерального производства [5]. Чтобы проверить, загрязнена ли вода микроорганизмами или нет, проводятся различные виды микробиологических тестов для проверки стерильности воды.

Для определения стерильности широко используется метод мембранной фильтрации, который является современным, точным, менее трудоемким и не дорогим в сравнении с потенциометрическим методом. Он удобен и тем, что позволяет концентрировать бактерии, содержащиеся в значительном объеме воды на небольшой поверхности фильтра. Однако одним из самых существенных недостатков метода является то, что этим методом выявляется меньшее количество бактерий в сравнении с потенциометрическим. Для большей точности анализа рекомендуется проводить исследование воды параллельно обоими методами [6].

Бактериальные эндотоксины является микробиологическим показателем и представляет собой липополисахариды (ЛПС) клеточных стенок грамотрицательных бактерий. С учетом опасности бактериальных эндотоксинов и трудности их удаления (химического и физического) из зараженного лекарственного препарата, необходимо принимать меры к минимизированию риска контаминации на фармацевтическом производстве [7].

Водородный показатель pH – также является одним из важнейших показателей качества воды. Величина концентрации ионов водорода имеет большое значение для химических и биологических процессов, происходящих в природных водах. pH воды влияет также на процессы превращения различных форм биогенных элементов, изменяет токсичность загрязняющих веществ [8].

Исходя из вышеизложенных целью настоящего исследования является проведение микробиологического контроля качества воды, предназначенной для производства биопрепаратов.

Материалы и методы

Объекты исследования. Объектами исследования являются пробы воды, используемые в производстве биопрепаратов. Типы проб воды, подлежащих испытанию, приведены ниже (таблица 1).

Таблица 1 – Типы испытываемых проб производственной воды

Наименование	Место отбора проб	Количество воды
Инъекционная вода	Из производственной линии	400 мл
Очищенная вода	Из производственной линии	
Водопроводная вода	Из-под крана	
Сточная вода	Производственные сточная вода	

Пробы воды, используемые для анализа микробиологических показателей, были получены в откалиброванных мерных одноразовых пробоотборниках и проверены с помощью сертифицированных измерительных оборудований.

В качестве отрицательного контроля использована проба стерильной воды, а в качестве положительного контроля для определения ростовых свойств бактериальных сред использованы штаммы из Коллекции микроорганизмов НИИПББ (шт. *Staphilococcus aureus* ATCC 6538, шт. *Bacillus subtilis* ATCC 6633, шт. *Candida albicans* ATCC 10231).

Отбор проб воды для бактериологического испытания.

При сборе необходимого объема воды сначала отбрасывают начальную порцию в течение примерно 1-3 минут перед отбором проб. Далее в пробоотборники собирают приблизительно 100 мл образца и покрываются алюминиевой фольгой, чтобы предотвратить любое внешнее загрязнение. Образцы обрабатываются для тестирования в течение одного часа после сбора, чтобы получить наиболее точный результат [9].

Определение стерильности методом мембранной фильтрации.

Фильтрация воды проводилась через мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Для воды используют целлюлозно-нитратные мембранные фильтры. Фильтрационную установку и мембранные фильтры стерилизуют подходящим способом. Испытуемые образцы воды переносят на мембранные фильтры. Немедленно фильтруют. После мембранный фильтр переносят в питательную среду. Посевы инкубируют в течение 5 суток при температуре от 30°C до 35°C (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления бактерий) и при температуре от 20°C до 25°C (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления грибов). Посевы просматривают периодически вовремя и по окончании инкубационного периода, отмечая наличие визуально обнаруживаемого роста микроорганизмов.

Определение бактериальных эндотоксинов (БЭ).

Определение БЭ проводилось с использованием ЛАЛ-реактива согласно ГФ РК I, т. 1, 2.6.14. ЛАЛ-тест проводят с использованием КСЭ, разведенный до заявленной чувствительности ЛАЛ-реагента, в качестве положительного стандарта. В пробирки с разведенными образцами воды добавляют по 0,1 мл ЛАЛ-реагента, и оставляют на 60 мин в водяной бане при температуре 37°C. Учет производят по истечении 60 мин, переворачиванием пробирок на 90°. Положительным результатом считается, если образуется плотный гель на дне пробирки, который не разрушается при переворачивании пробирки.

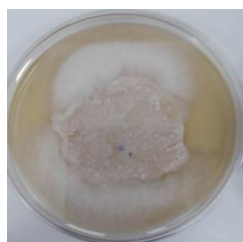
Определение водородных ионов (рН).

Определение концентрации водородных ионов (рН) проводили в трех повторностях с использованием рН-метра согласно ГФ РК I, т. 1, 2.2.3. Перед началом измерения проводят проверку готовности прибора к работе, а именно соответствие показаний прибора значениям рН контрольных буферных растворов, проводят при комнатной температуре: включение, прогрев 30 мин, промывание электродов и измерение контрольных буферов рН. Для измерения испытуемых образцов воды промывают электроды свежей дистиллированной водой, налитой в чистый стаканчик или из флакона с дозатором. Погружают электроды в испытуемые образцы, для испытания используют 20 см³ препарата из общей пробы воды, и через 30 сек отсчитывают значение рН.

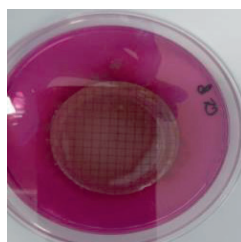
Результаты

При определении стерильности испытуемых проб воды методом мембранной фильтрации были получены следующие результаты (рисунок 1, таблица 2).

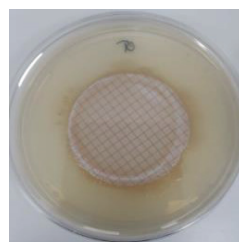
Сточная вода



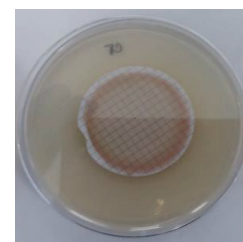
Сабуро



Эндо агар



МПА

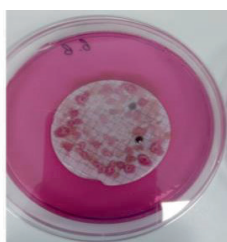


Триптон
соевый агар

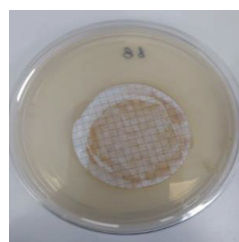
Водопроводная вода



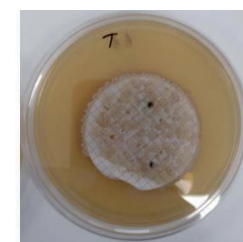
Сабуро



Эндо агар

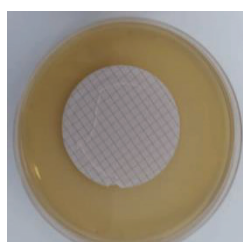


МПА



Триптон
соевый агар

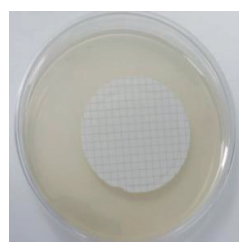
Очищенная вода



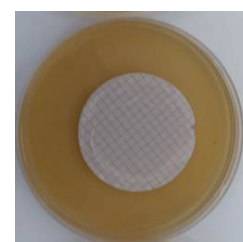
Сабуро



Эндо агар

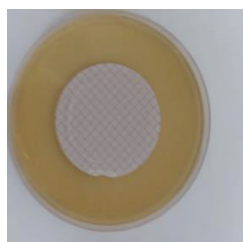


МПА



Триптон
соевый агар

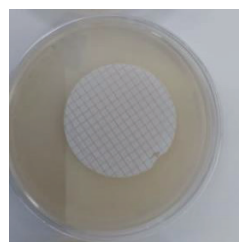
Инъекционная вода



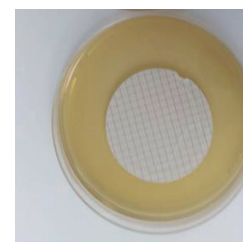
Сабуро



Эндо агар

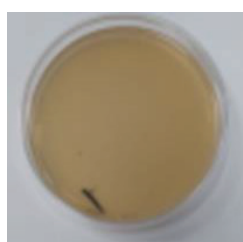


МПА

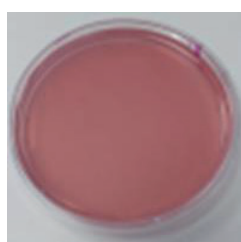


Триптон
соевый агар

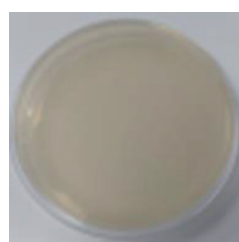
Отрицательный контроль



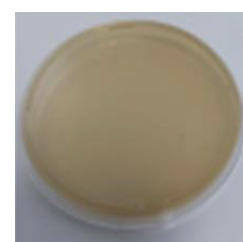
Сабуро



Эндо агар



МПА



Триптон
соевый агар

Рисунок 1. Результаты посева испытуемых образцов воды на бактериологические питательные среды

Таблица 2 – Чувствительность испытуемых образцов воды мембранной фильтрации

Параметры инкубации	Наименование проб воды их трех чашки Петри									Отр. контроль		Полож. контроль				
	Инъекционная вода			Очищенная вода			Водопроводная вода							Сточная вода		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	1	2
МПА при 37 °С	0	0	0	0	0	0	Обильный рост			Сплошной рост			0	0	Сплошной рост	Сплошной рост
Триптон соевый агар при 37 °С	0	0	0	0	0	0	Обильный рост			Сплошной рост			0	0	Обильный рост	Обильный рост
Эндо при 37 °С агар	0	0	0	0	0	0	Обильный рост			Сплошной рост			0	0	Обильный рост	Обильный рост
Сабуро твёрдый при 22 °С	0	0	0	0	0	0	Обильный рост			Сплошной рост			0	0	Обильный рост	Обильный рост
* – Проба стерильной воды																

На рисунке 1 и в таблице 2, представлены результаты посева испытуемых образцов на бактериологические питательные среды методом мембранной фильтрации. Анализируя полученные данные, можно сделать следующие выводы:

- при испытании образцов сточной воды наблюдается сплошной рост колонии, что свидетельствует о наличии большого количества сапрофитной микрофлоры;
- при испытании образцов водопроводной воды наблюдается обильный рост колонии, что также подтверждает наличие накопления сапрофитной микрофлоры;
- при испытании образцов очищенной и инъекционных вод рост колонии на всех бактериальных питательных средах не наблюдается, что доказывает чистоту анализируемых проб воды, используемые в производственной линии.

Следующим этапом исследовании микробиологического анализа проб воды был контроль безопасности с помощью определения количественного содержания БЭ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание БЭ в испытуемых пробах воды

Название испытуемых проб	Разведение исследуемого образца на ЛАЛ-воде						Предельно допустимая концентрация	Результаты ЛАЛ-тест
	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	МДР		
Инъекционная вода	++	--	--	--	--	-	0,25 МЕ/мл	0,15 МЕ/мл
	++	--	--	--	--	-		
Очищенная вода	++	--	--	--	--	-	0,25 МЕ/мл	0,15 МЕ/мл
	++	--	--	--	--	-		
Сточная вода	++	++	++	++	++	+	5-50 МЕ/мл	15 МЕ/мл
	++	++	++	++	++	+		
Водопроводная вода	++	++	++	++	++	+	5-50 МЕ/мл	1,5 МЕ/мл
	++	++	++	++	++	+		
Отрицательный контроль	--	--	--	--	--	-	--	<0,0015 МЕ/мл
Положительный контроль	++	++	++	++	++	+	++	>100 МЕ/мл
Примечания: «-» – рост микроорганизмов отсутствует – стерильно; «+» – рост микроорганизмов присутствует – не стерильно; МДР – максимально допустимое разведение (не более 100 МЕ/мл); Чувствительность ЛАЛ-реактива составляет 0,0015 МЕ/мл в соответствии со КСЭ стандартом набора.								

В результате проведенных работ по определению содержания БЭ (таблица 3) установлено, что в испытуемых образцах воды содержание БЭ не превышает предельно допустимые концентрации, согласно ГФ РК. В образцах очищенной и инъекционной воды концентрация БЭ составляет 0,15 МЕ/мл, тогда как концентрация БЭ в образцах сточной воды составляет 15 МЕ/мл, а в водопроводной воде 1,5 МЕ/мл, что также не превышает норму в соответствии с ГФ РК.

Так как pH воды является важным параметром качества воды, исследуемые пробы были изучены на показатель водородных ионов (pH) в трехкратной повторности. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели водородных ионов (pH) испытуемых проб воды

Наименование	pH	Среднее значение	Неопределённость
Инъекционная вода	7,16	7,16	±0,0002176
	7,18		
	7,15		
Очищенная вода	6,85	6,84	±0,0002276
	6,82		
	6,87		
Водопроводная вода	7,94	7,93	±0,0001965
	7,92		
	7,93		
Сточная вода	7,35	7,03	±0,0002231
	7,39		
	6,37		

Изучение показателей водородных ионов в испытуемых пробах показали следующие результаты: инъекционная вода – 7,16; очищенная вода – 6,84; водопроводная вода – 7,93; сточная вода – 7,03. Все полученные показатели не превышают норму и соответствуют требованиям ГФ РК.

Обсуждение

Одним из главных требований к создаваемым новым вакцинам является их безопасность в применении, в том числе их стерильность, показатель водородных ионов и количество БЭ, и это напрямую связано с качеством воды, используемой в производственной линии.

В данной работе для определения стерильности использовался метод мембранной фильтрации. В результате установлено, что пробы очищенной и инъекционной воды свободны от посторонней микрофлоры, роста колонии не наблюдалось в течении 5-7 суток. По литературным данным известно, что общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) в пробах очищенной и инъекционной воды должна составлять не более 10 колонии в 100 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл [10]. Полученные результаты в данной работе показывают высокую чистоту и стерильность проб очищенной и инъекционной воды, используемых в производственной линии.

В пробах водопроводной и сточной воды наблюдается обильный рост колонии в бактериальных питательных средах, что подтверждает наличие посторонних микроорганизмов, а пробы очищенной и инъекционной воды показали отрицательный результат, что свидетельствует об их пригодности для фармацевтического производства.

Также одним из ключевых параметров оценки чистоты воды используемых в производстве иммунобиологических параметров, является содержания БЭ, определение которого проводится методом ЛАЛ-тест. Согласно литературным данным предельно допустимая концентрация БЭ составляет 0,25 ЕЭ/мл [11].

Экспериментально было показано, что количество БЭ в испытуемых образцах воды не превышает предельно допустимые концентрации, согласно ГФ РК. В образцах очищенной и инъекционной воды концентрация БЭ составляет 0,15 МЕ/мл, тогда как концентрация БЭ в образцах сточной воды составляет 15 МЕ/мл, а в пробе водопроводной воды 1,5 МЕ/мл, что также не превышает норму.

В результате работ по определению концентрации водородных ионов в испытуемых пробах, были получены следующие результаты: инъекционная вода – 7,16; очищенная вода – 6,84; водопроводная вода – 7,93; сточная вода – 7,03. Все полученные показатели не превышают норму и соответствуют требованиям ГФ РК I, т. 1, 2.2.3.

Заключение

Контроль чистоты очищенной и инъекционной воды направлен на обеспечение стабильного микробиологического качества воды. Для производителя фармацевтической продукции получение и хранение очищенной и инъекционной воды обеспечивает постоянный контроль и мониторинг общего количества жизнеспособных аэробных микроорганизмов. По результатам данной статьи, содержание БЭ и водородных ионов (рН) и стерильности испытуемых проб не превышают норму и соответствуют требуемым нормам и показателям ГФ РК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о соответствии микробиологических показателей испытуемых проб воды нормам и требованиям ГФ РК. Регулярный мониторинг качества фармацевтической и производственной воды для контроля уровня микробного загрязнения играет важную роль для первичной профилактики заболеваний, связанных с водой.

Финансирование: Работа выполнена в рамках программы целевого финансирования, код №О.0927, регистрационный номер 67419/ПЦФ-МОН РК-ОТ-21 комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности (НИИПББ) МЗ РК за проведение настоящего исследования. Данный раздел включает обобщение и подведение итогов работы на текущем этапе. Выводы должны быть точными и использоваться для обобщения результатов исследований в конкретных научных областях с описанием предложений или возможностей дальнейшей работы.

Конфликт интересов: Авторы не имеют потенциальных конфликта интересов.

Литература

- 1 Aulicino F.A., Marranzano M., Mauro L. Surface water pollution and microbiological indicators // Ann Ist Super Sanita. – 2005. – V. 41(3). – P. 359-70. PMID: 16552127.
- 2 Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B. Buxton H.T. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in US // Environmental Science and Technology. – 2002. – V. 36. – P. 1202-1211. <http://dx.doi.org/10.1021/es011055j>.
- 3 Sandle T. An approach for the reporting of microbiological results from water systems // PDA J Pharm Sci. Technol. – 2004. – V. 58(4). – P. 231-237.
- 4 Jimenez L. (Ed.). (2004). Microbial Contamination Control in the Pharmaceutical Industry (1st ed.) // CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203026267>.

- 5 Traeger H. Pharmaceuticals, The Presence of Bacteria, Endotoxins, and Biofilms in Pharmaceutical Water, Ultrapure Water // International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry. – 2018. – V. 3(4). – P. 24-29. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.07.001
- 6 Abdul M.M., Qunxing X.D., Kelly G.P., Erin N.H., Andrew J. Direct injection analysis of per and polyfluoroalkyl substances in surface and drinking water by sample filtration and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J Chromatogr A. – 2021. – V. 1653:462426.
- 7 Marine M., Frédéric V., Thierry B. Comparison of bacterial endotoxin testing methods in purified pharmaceutical water matrices // J Biologicals. – 2020. – V. 67. P. 49-55.
- 8 European medicines agency. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use // 2019. P. 10
- 9 Dang T.H., Vu T.C., Vu T.B., Dao T.T., Nguyen T.H., Nguyen P.T., Do T.T., Ta M.H., Chu M.L., Nguyen V.L. Evaluation of Drinking Water Quality in Schools in a District Area in Hanoi, Vietnam // Environ Health Insights. – 2020. – V. 14:1178630220959672. doi: 10.1177/1178630220959672.
- 10 Mottaleb M.A., Ding Q.X., Pennell K.G., Haynes E.N., Morris A.J. Direct injection analysis of per and polyfluoroalkyl substances in surface and drinking water by sample filtration and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J Chromatogr A. Epub. – 2021. – V. 1653. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462426.
- 11 Luis A.B., Manmohan S. Acceptable levels of endotoxin in vaccine formulations during preclinical research // J Pharm Sci. – 2011. – V. 100(1). – P. 34-37. doi: 10.1002/jps.22267.

References

- 1 Aulicino F.A., Marranzano M., Mauro L. Surface water pollution and microbiological indicators // Ann Ist Super Sanita. – 2005. – V. 41(3). – P. 359-70. PMID: 16552127.
- 2 Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B. Buxton H.T. Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in US // Environmental Science and Technology. – 2002. – V. 36. – P. 1202-1211. <http://dx.doi.org/10.1021/es011055j>.
- 3 Sandle T. An approach for the reporting of microbiological results from water systems // PDA J Pharm Sci. Technol. – 2004. – V. 58(4). – P. 231-237.
- 4 Jimenez L. (Ed.). (2004). Microbial Contamination Control in the Pharmaceutical Industry (1st ed.) // CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780203026267>.
- 5 Traeger H. Pharmaceuticals, The Presence of Bacteria, Endotoxins, and Biofilms in Pharmaceutical Water, Ultrapure Water // International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry. – 2018. – V. 3(4). – P. 24-29. doi: 10.1016/j.biologicals.2020.07.001
- 6 Abdul M.M., Qunxing X.D., Kelly G.P., Erin N.H., Andrew J. Direct injection analysis of per and polyfluoroalkyl substances in surface and drinking water by sample filtration and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J Chromatogr A. – 2021. – V. 1653:462426.
- 7 Marine M., Frédéric V., Thierry B. Comparison of bacterial endotoxin testing methods in purified pharmaceutical water matrices // J Biologicals. – 2020. – V. 67. P. 49-55.
- 8 European medicines agency. Guideline on the quality of water for pharmaceutical use // 2019. P. 10
- 9 Dang T.H., Vu T.C., Vu T.B., Dao T.T., Nguyen T.H., Nguyen P.T., Do T.T., Ta M.H., Chu M.L., Nguyen V.L. Evaluation of Drinking Water Quality in Schools in a District Area in Hanoi, Vietnam // Environ Health Insights. – 2020. – V. 14:1178630220959672. doi: 10.1177/1178630220959672.
- 10 Mottaleb M.A., Ding Q.X., Pennell K.G., Haynes E.N., Morris A.J. Direct injection analysis of per and polyfluoroalkyl substances in surface and drinking water by sample filtration and liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J Chromatogr A. Epub. – 2021. – V. 1653. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462426.
- 11 Luis A.B., Manmohan S. Acceptable levels of endotoxin in vaccine formulations during preclinical research // J Pharm Sci. – 2011. – V. 100(1). – P. 34-37. doi: 10.1002/jps.22267.

БИОПРЕПАРАТТАР ӨНДІРУ ҮШІН СУ САПАСЫН МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ

Э.Ж.Калимолда ^{id}*, С.О. Садикалиева ^{id}, С.У. Молдагулова ^{id},
Ж.С. Абсатова ^{id}, З.Ж. Ершебулов ^{id}, К.А. Шораева ^{id}

«Биологиялық қауіпсіздік проблемаларының ғылыми-зерттеу институты» ДМ ҚР,
Гвардейск құк.

Аннотация: Жасалатын жаңа вакциналарға қойылатын басты талаптардың бірі олардың қолданудағы қауіпсіздігі, оның ішінде олардың стерильділігі, сутегі иондарының көрсеткіші және сапасы мен қауіпсіздігінің негізгі көрсеткіштерінің бірі болып табылатын бактериялық эндотоксиндердің (БЭ) болуы болып табылады. Осы параметрлердің ҚР МФ нормаларына сәйкестігі өндірістік желіде пайдаланылатын судың сапасына тікелей байланысты. Бұл мақалада стерильділік, бактериялық эндотоксиндердің құрамы және сутегі иондарының көрсеткіші сияқты биологиялық өнімдер қауіпсіздігінің негізгі параметрлерінің бірін анықтау бойынша жұмыстардың нәтижелері келтірілген.

Биологиялық өнімнің стерильділігі сүзу әдісімен анықталды, содан кейін нақты бактериялық қоректік ортаға себілді. Нәтижесінде тазартылған және инъекциялық судың сынамалары бөгде микрофлорадан бос екендігі анықталды, колонияның өсуі 5-7 күн ішінде байқалмады. Ағынды сулар мен ағынды сулардың сынамаларында бактериялық қоректік ортада колонияның мол өсуі байқалады, бұл сопрофитті микроорганизмдердің болуын растайды. Бактериялық эндотоксиндерді анықтау үшін ЛАЛ-тест қолданылды. БЭ құрамын анықтау бойынша жүргізілген жұмыстардың нәтижесінде тазартылған және инъекциялық су үлгілерінде БЭ концентрациясы 0,15 ХБ/мл, ал бэ концентрациясы ағынды су үлгілерінде 15 ХБ/мл, ал ағын суында 1,5 ХБ/мл құрайды, бұл да нормадан аспайды. РН сыналатын сынамаларындағы сутегі иондарының көрсеткіштерін зерделеу кезінде инъекциялық судың көрсеткіші – 7,16, тазартылған судың көрсеткіші – 6,84, су құбыры суының көрсеткіші – 7,93, сарқынды судың көрсеткіші – 7,03. Алынған көрсеткіштер сыналатын су сынамаларының микробиологиялық көрсеткіштерінің ҚР МФ нормалары мен талаптарына сәйкестігін куәландырады.

Түйінді сөздер: микробиологиялық бақылау; стерильділік; мембраналық сүзу; бактериялық эндотоксиндер; сутегі иондарының көрсеткіші.

MICROBIOLOGICAL CONTROL OF WATER QUALITY FOR THE PRODUCTION OF BIOLOGICAL PRODUCTS

№10
2022

E.Zh. Kalimolda ^{id}*, S.O. Sadikaliyeva ^{id}, S.U. Moldagulova ^{id},
Zh.S. Absatova ^{id}, Z.Zh.Yershebulov ^{id}, K.A. Shorayeva ^{id}

«Research Institute for Biological Safety Problems», MH RK, Gvardeyskiy uts

Abstract: One of the main requirements for the new vaccines being created is their safety in use, including their sterility, the index of hydrogen ions and the content of bacterial endotoxins (BE), which are among the main indicators of quality and safety. Compliance of these parameters to the standards of the GF RK is directly related to the quality of water used in the production line. This article presents the results of work on determining one of the

main safety parameters of biological products, such as sterility, bacterial endotoxin content and hydrogen ion index.

The sterility of the biological product was determined by filtration with subsequent inoculation on specific bacterial culture media. As a result, it was found that the samples of purified and injected water are free of extraneous microflora, colony growth was not observed for 5-7 days. Abundant colony growth on bacterial nutrient media is observed in tap and wastewater samples, which confirms the presence of coprophytic microorganisms. A LAL test was used to determine bacterial endotoxins. As a result of the work carried out to determine the content of BE, it was found that in samples of purified and injection water, the concentration of BE is 0.15 IU/ml, while the concentration of BE in wastewater samples is 15 IU/ml, and in tap water 1.5 IU/ml, which also does not exceed the norm. When studying the indicators of hydrogen ions in the tested samples, the pH value of injection water is 7.16, purified water – 6.84, tap water – 7.93, wastewater - 7.03. The obtained indicators indicate that the microbiological parameters of the tested water samples comply with the norms and requirements of the GF RK.

Keywords: microbiological control; sterility; membrane filtration; bacterial endotoxins; hydrogen ion index.