

Мониторинг показателей качества вакцин для профилактики туберкулеза методом контрольных карт Шухарта

А.А. Савина✉, Н.В. Александрова, Т.И. Немировская

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Савина Анна Александровна; Savina@expmed.ru

Резюме

Актуальность. Производство качественных лекарственных препаратов, в том числе вакцин, возможно только в условиях сохранения стабильности всех стадий технологического процесса производства. Подходом для оценки стабильности процесса производства является использование контрольных карт Шухарта, построенных по данным анализируемых показателей качества.

Цель. Оценка стабильности качества туберкулезных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М и стабильности процесса их производства с помощью контрольных карт Шухарта.

Материалы и методы. Образцы вакцины туберкулезной (БЦЖ) и вакцины туберкулезной для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М) серий, выпущенных в гражданский оборот в 2019–2022 гг. Стабильность качества вакцин оценивали по показателям качества «Специфическая активность» и «Общее содержание бактерий», которые являются ключевыми при оценке иммуногенности. Сравнительную оценку показателей качества вакцин проводили согласно результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем, а также результатам, полученным при контроле качества в испытательном центре. Проводили построение контрольных карт Шухарта индивидуальных значений (X-карта) и карт скользящих размахов (R-карта) в соответствии с ГОСТ Р 50779.42-99 и ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015.

Результаты. Показано, что качество вакцин БЦЖ и БЦЖ-М оставалось стабильным в течение всего периода наблюдения (2019–2022 гг.). Ретроспективный анализ R- и X-карт выявил наличие характерных трендов, присущих критериям для особых причин в отдельные временные промежутки исследования. Значение коэффициента корреляции Пирсона (r) между данными производителя и данными, полученными при контроле качества в испытательном центре, составило от 0,2 до 0,8.

Выводы. С помощью контрольных карт Шухарта подтверждена стабильность качества туберкулезных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М, выпущенных в 2019–2022 гг. Проведенный анализ R- и X-карт свидетельствует о стабильности процесса производства вакцин, однако наличие предупреждающих сигналов указывает на необходимость проведения дополнительных мероприятий, направленных на стандартизацию технологического процесса. Полученные результаты могут служить основанием для рекомендации применения карт Шухарта при производстве и контроле качества туберкулезных вакцин.

Ключевые слова: вакцина для профилактики туберкулеза; БЦЖ; показатели качества; контрольные карты Шухарта; карта индивидуальных значений; X-карта; карта скользящих размахов; R-карта; тренды; стабильность технологического процесса

Для цитирования: Савина А.А., Александрова Н.В., Немировская Т.И. Мониторинг показателей качества вакцин для профилактики туберкулеза методом контрольных карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(3):310–320. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-310-320>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Using Shewhart charts to monitor quality characteristics of preventive vaccines for tuberculosis

Anna A. Savina✉, Natalia V. Aleksandrova, Tatiana I. Nemirovskaya

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Anna A. Savina; Savina@expmed.ru

Abstract

Scientific relevance. The quality of medicinal products, particularly vaccines, is contingent on the stability of the manufacturing process at all stages, which can be evaluated using Shewhart charts for data obtained by monitoring the quality attributes of interest.

Aim. This study evaluated the stability of the quality and manufacturing processes of the BCG and BCG-M tuberculosis vaccines using Shewhart charts.

Materials and methods. This study focused on samples of the BCG tuberculosis vaccine and the BCG-M tuberculosis vaccine, a less reactogenic alternative for primary immunisation. Both vaccines were released to the market in 2019–2022. The quality of vaccine samples was assessed for stability based on their potency and total bacterial count, which are the key parameters for immunogenicity evaluation. These quality parameters were compared using test results submitted by the manufacturer and obtained at the testing centre. The authors plotted individuals charts (X-charts) and moving range charts (R-charts) in accordance with national standards GOST R 50779.42-99 and GOST R ISO 7870-2-2015.

Results. The quality of the BCG and BCG-M vaccines remained stable during the entire follow-up period (2019–2022). For some periods, the retrospective analysis of R- and X-charts revealed characteristic trends meeting special cause criteria. The Pearson correlation coefficient (r) between the data submitted by the manufacturer and the data obtained at the testing centre ranged from 0.2 to 0.8.

Conclusions. The Shewhart charts demonstrated that the quality parameters of the BCG and BCG-M tuberculosis vaccines tested in 2019–2022 were stable. These vaccines had stable manufacturing processes, as shown by the R- and X-charts. However, the warning signs indicated that additional measures should be taken to standardise the manufacturing processes. The findings suggest that Shewhart charts may be recommended for monitoring the production and quality of tuberculosis vaccines.

Key words: tuberculosis vaccine; BCG; quality parameters; Shewhart charts; control charts; individuals chart; X-chart; moving range chart; R-chart; trends; process stability

For citation: Savina A.A., Aleksandrova N.V., Nemirovskaya T.I. Using Shewhart charts to monitor quality characteristics of preventive vaccines for tuberculosis. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3):310–320. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-310-320>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Туберкулез (ТБ) занимает 13-е место среди ведущих причин смертности в мире¹. Для преодоления эпидемии ТБ государства – члены Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) одобрили в 2015 г. стратегию по ликвидации ТБ², целью достижения которой является снижение к 2035 г. числа смертельных исходов, наступивших вследствие заболевания ТБ, на 95% по сравнению с показателями смертности в 2015 г. К 2050 г. предполагается практическая элиминация ТБ. Международные усилия, направленные на ликвидацию заболеваемости и смертности от ТБ, реализуются по нескольким направлениям, при этом вакцинация новорожденных является одной из самых важных задач.

В Российской Федерации производится вакцина туберкулезная (БЦЖ)³, предназначенная для вакцинации и ревакцинации на территориях с высоким уровнем заболеваемости населения туберкулезом, а также вакцина для щадящей первичной иммунизации (БЦЖ-М)⁴ в районах с низкой заболеваемостью (менее 80 заболевших на 100 тыс. населения). Вакцинацию новорожденных проводят на 3–5 сут после рождения. Требования к показателям качества вакцины БЦЖ и БЦЖ-М сформулированы в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV)⁵. Документ гармонизирован в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи и ВОЗ⁶.

Для оценки стабильности и анализа показателей производственного процесса используют подход, предложенный У. Шухартом и описанный в стандартах Российской Федерации (ГОСТ Р 50779.42-99 и ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015)⁷. Задача управления технологическим процессом состоит в поддержании процесса в стабильном, статистически управляемом состоянии, гарантирующем соответствие результатов установленным требованиям. Для оценки возможных отклонений процесса от состояния статистической

управляемости предназначены контрольные карты Шухарта (ККШ), которые демонстрируют значения анализируемых показателей процесса в режиме реального времени, показывают тренд изучаемого процесса и помогают определить, находится ли процесс в состоянии статистической стабильности, то есть функционирует под воздействием постоянных случайных причин и факторов собственной изменчивости⁸ [1]. ККШ используют в том числе для оценки стабильности производства вакцины, подтверждения соответствия характеристик продукции требованиям нормативной документации (НД) [2].

Цель работы – оценка стабильности качества туберкулезных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М и стабильности процесса их производства с помощью контрольных карт Шухарта. В задачу исследования входило проведение сравнительного анализа качества туберкулезных вакцин на основании ретроспективных данных результатов контроля в испытательном центре (ИЦ) экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России и данных предприятия-производителя вакцин (ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал «Медгамал») за 2019–2022 гг.

Материалы и методы

При проведении сравнительного анализа использовали данные оценки качества вакцин по основным количественным показателям («Специфическая активность» и «Общее содержание бактерий»), полученные в ИЦ, а также данные протоколов анализа образцов предприятия-производителя по 39 сериям вакцины туберкулезной БЦЖ и 97 сериям вакцины туберкулезной БЦЖ-М, поступившим в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (вакцина БЦЖ-М в 2019–2022 гг., вакцина БЦЖ в 2019–2021 гг.). Для статистической обработки

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

² The end TB strategy. WHO; 2015. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>

³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

⁴ Там же.

⁵ ФС.3.3.1.0018.15 Вакцина туберкулезная БЦЖ живая. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

⁶ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Annex 3. WHO Expert Committee on Biological Standardisation, sixty-second report. (WHO Technical Report Series, No. 979). WHO; 2013.

⁷ ГОСТ Р 50779.42-99. Статистические методы. Контрольные карты Шухарта.

ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

⁸ Солонин СИ. Метод контрольных карт. Учебное пособие. Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Екатеринбург; 2014. https://elar.ufu.ru/bitstream/10995/36131/1/solonin_1_2014.pdf

данных [3] использовали программу Microsoft Office Excel. Проводили построение ККШ двух типов: карты скользящих размахов (R-карта) и карты индивидуальных значений анализируемых показателей (X-карта). С помощью ККШ определяли общую (внутреннюю) изменчивость процесса, обусловленную множеством случайных причин, и специальную изменчивость – реальное изменение процесса. Для расчета вариабельности процесса, то есть отклонения от среднего значения при действии случайных причин, рассчитывали среднее индивидуальных значений. На карту наносили центральную линию (CL) и откладывали по обе стороны от нее контрольные границы – верхнюю (UCL) и нижнюю (LCL), рассчитанные с учетом средней величины скользящих размахов (R). Индивидуальные значения анализируемого показателя откладывали по оси ординат в соответствии с номером серии препарата, отмеченным по оси абсцисс в хронологическом порядке. Для выявления критериев особых причин откладывали по обе стороны от CL на расстоянии 1, 2 и 3 значения стандартных отклонений (σ), а также наносили линии, соответствующие границам нормативных значений показателя, указанные в НД. Полученные результаты интерпретировали согласно ГОСТ⁹. Нахождение процесса в статистически управляемом состоянии означает, что процесс стабилен и предсказуем. Если изменчивость вызвана только случайными причинами, то на графике определяются точки, колеблющиеся около CL, которые укладываются в интервал $\pm 2\sigma$. Любое значение, попадающее за границы $\pm 2\sigma$, служит предостережением о выходе процесса из состояния статистической управляемости.

В случае если оцениваемое значение выходило за любую из контрольных границ или серия значений выстраивалась в необычные структуры (тренды), проводили анализ для обнаружения особых причин.

Результаты и обсуждение

Показатель качества «Специфическая активность» – основной показатель иммуногенности туберкулезных вакцин – является ключевым для оценки качества вакцины БЦЖ. Определение показателя проводят по числу жизнеспособных клеток БЦЖ в 1 мг вакцины. Для вакцины БЦЖ предел показателя составляет от 10 до 20 млн жизнеспособных клеток в 1 мг. Превышение верхнего предела по числу жизнеспособных клеток БЦЖ может привести к нежелательным реакциям у вакцинированных, а снижение показателя – к уменьшению протективных свойств препарата.

В *таблице 1* представлены сравнительные данные испытаний вакцины туберкулезной БЦЖ за 2019–2021 гг. по показателям качества «Специфическая активность» и «Общее содержание бактерий» согласно результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем, и результатам, полученным при контроле качества в ИЦ. Установлено, что для вакцины БЦЖ средние значения показателей качества остаются на стабильном уровне, все серии соответствовали требованиям НД по исследуемым показателям.

Значения показателей качества вакцины БЦЖ анализировали с применением ККШ. На *рисунках 1* и *2* представлены X- и R-карты по показателям качества «Специфическая активность»

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей качества вакцины БЦЖ согласно результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем, и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (ИЦ)

Table 1. Comparative assessment of BCG quality parameters according to the testing data submitted by the manufacturer and obtained at the testing centre (TC) during quality evaluation

Год (количество серий) Year (number of batches)	Показатель качества вакцины БЦЖ BCG quality parameters			
	Специфическая активность, млн/мг Potency, mln/mg		Общее содержание бактерий, оптические единицы Total bacterial count, absorbance units	
	Данные ИЦ TC's data	Данные производителя Manufacturer's data	Данные ИЦ TC's data	Данные производителя Manufacturer's data
2019 (12)	15,16±2,99	12,02±1,00	0,333±0,016	0,324±0,018
2020 (17)	15,14±2,59	12,41±1,79	0,350±0,012	0,329±0,015
2021 (10)	13,34±2,23	11,20±0,59	0,345±0,023	0,320±0,015

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

⁹ ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта.

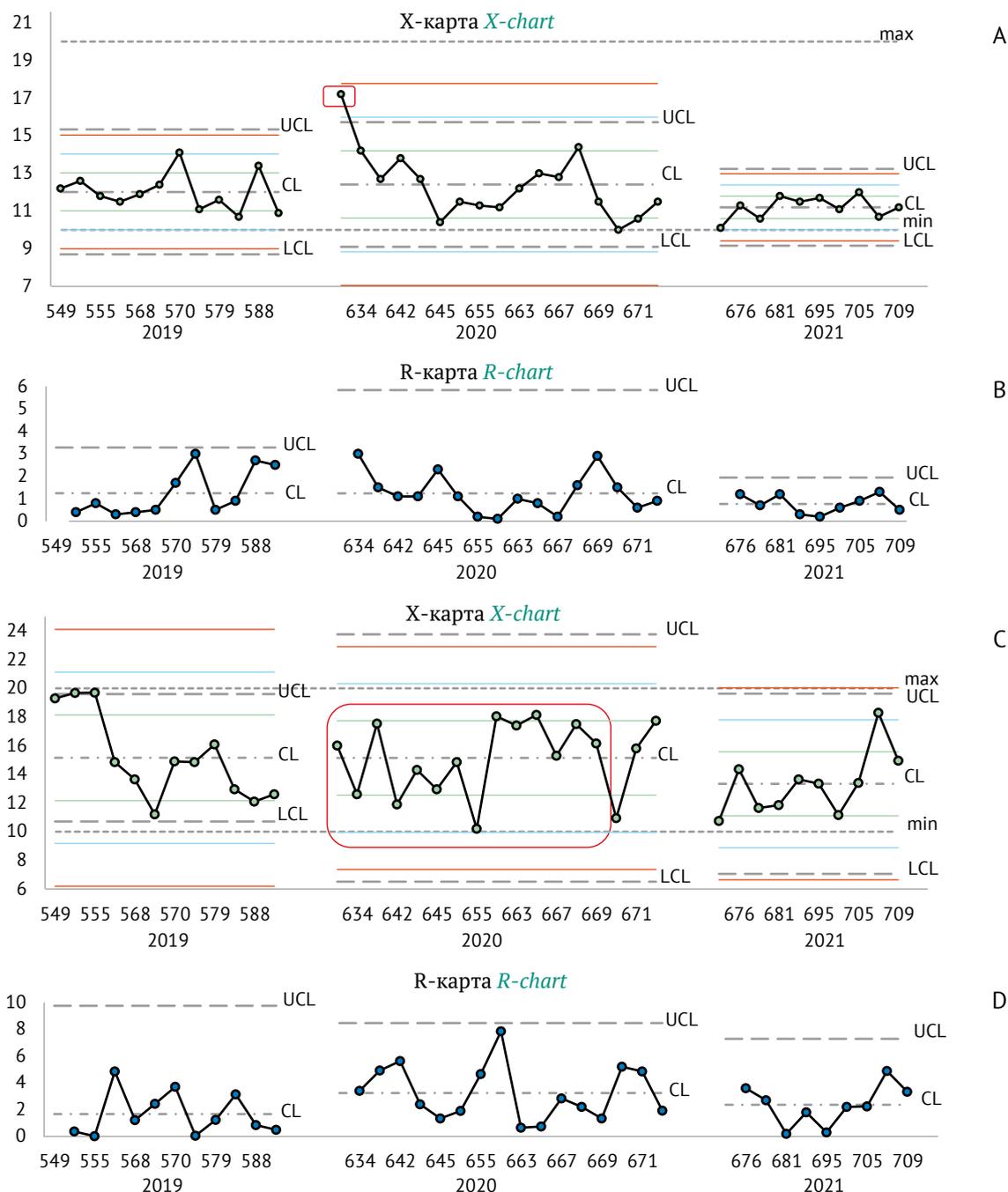


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. X- и R-карты по значениям показателя «Специфическая активность» вакцины БЦЖ, построенные по результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем (А и В соответственно), и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (С и D соответственно). На X-картах ось Y – индивидуальные значения показателя «Специфическая активность» (млн/мг); на R-картах ось Y – значения размахов показателя между последовательными сериями вакцин. На X-картах и R-картах ось X – порядковые номера серий вакцины за 2019, 2020 и 2021 гг. CL – центральная линия; UCL и LCL – верхняя и нижняя контрольные границы; min и max – границы нормативных значений показателя, указанные в нормативной документации. Зелеными, голубыми и красными линиями отмечены 1, 2 и 3 стандартных отклонения (σ) соответственно. Область, выделенная красным цветом, включает точки, соответствующие одному из критериев особых причин.

Fig. 1. X- and R-charts for the potency of the BCG vaccine drafted using the testing data submitted by the manufacturer (A and B, respectively) and obtained at the testing centre during quality evaluation (C and D, respectively). The Y-axis in X-charts shows individual potency values (mln/mg); the Y-axis in R-charts shows moving ranges for consecutive vaccine batches. The X-axis in both charts indicates vaccine batch numbers for 2019, 2020, and 2021. CL – central line; UCL/LCL, upper and lower control limits; min/max, limits for the reference values specified for the quality parameter in the product specification file. Green, blue and red lines mark 1, 2, and 3 standard deviations (σ), respectively. The area highlighted in red includes points that meet a special cause criterion.

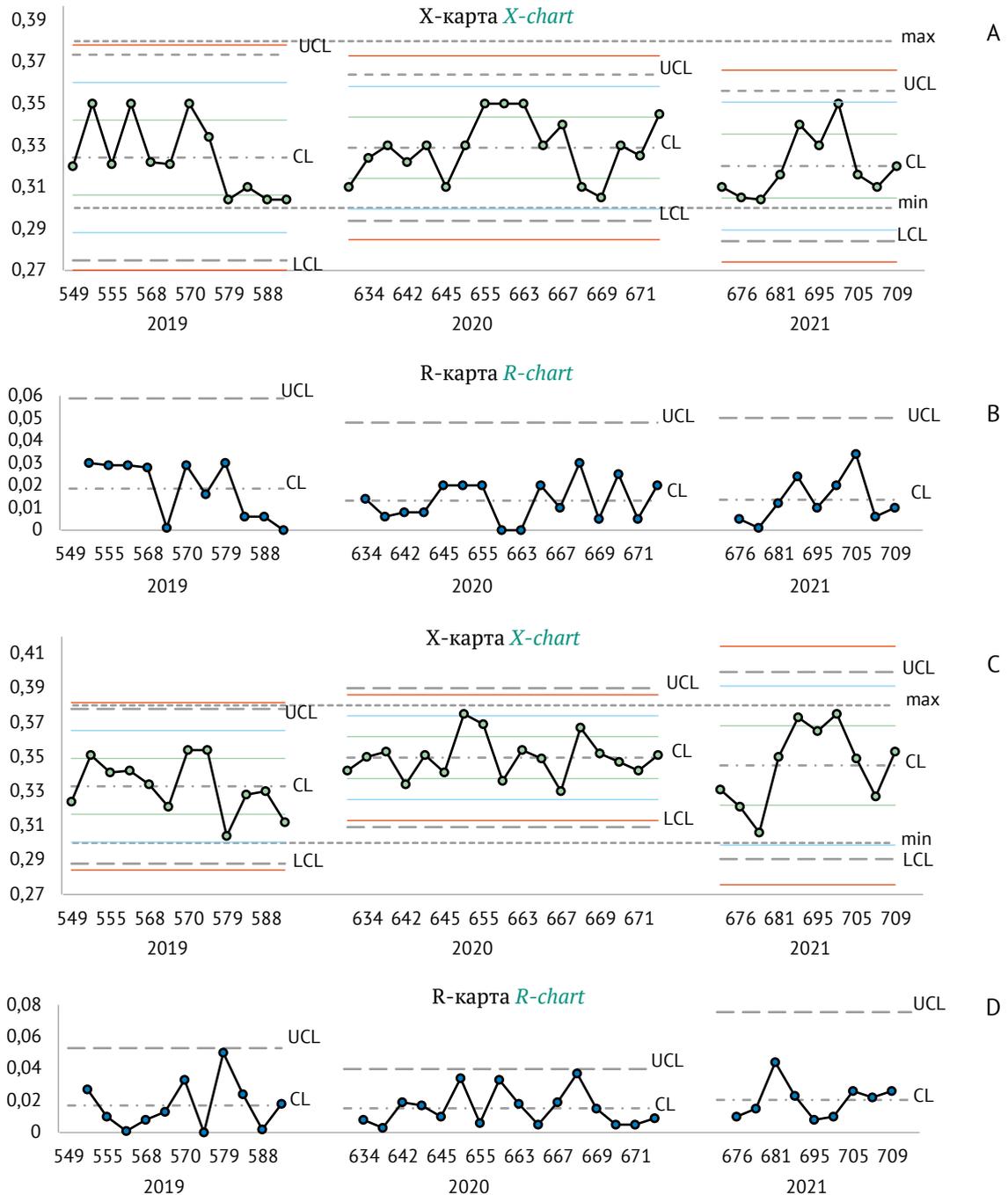


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. X- и R-карты по значениям показателя «Общее содержание бактерий» вакцины БЦЖ, построенные по результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем (А и В соответственно), и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (С и D соответственно). На X-картах ось Y – индивидуальные значения показателя «Общее содержание бактерий» (оптические единицы); на R-картах ось Y – значения размахов показателя между последовательными сериями вакцин. На X-картах и R-картах ось X – порядковые номера серий вакцины за 2019, 2020 и 2021 гг. CL – центральная линия; UCL и LCL – верхняя и нижняя контрольные границы; min и max – границы нормативных значений показателя, указанные в нормативной документации. Зелеными, голубыми и красными линиями отмечены 1, 2 и 3 стандартных отклонения (σ) соответственно.

Fig. 2. X- and R-charts for the total bacterial count of the BCG vaccine drafted using the testing data submitted by the manufacturer (A and B, respectively) and obtained at the testing centre during quality evaluation (C and D, respectively). The Y-axis in X-charts shows individual total bacterial count values (absorbance units); the Y-axis in R-charts shows moving ranges for consecutive vaccine batches. The X-axis in both charts indicates vaccine batch numbers for 2019, 2020 and 2021. CL, central line; UCL/LCL, upper and lower control limits; min/max, limits for the reference values specified for the quality parameter in the product specification file. Green, blue and red lines mark 1, 2, and 3 standard deviations (σ), respectively.

и «Общее содержание бактерий», построенные по данным предприятия-производителя и ИЦ.

На X- и R-картах, построенных на основе данных предприятия-производителя (рис. 1А, 1В), можно наблюдать некоторые предупреждающие сигналы. Так, данные за 2020 г. (рис. 1В) характеризуются большой неоднородностью значений ($R=5,83$). В этом временном периоде также наблюдается появление критерия особых причин – одна точка выходит за пределы верхней контрольной границы (рис. 1А, область выделена красным цветом). При анализе карт по данным ИЦ за 2020 г. также наблюдается структура расположения точек, формирующая тренд, соответствующий критерию для особых причин (критерий 4), что подтверждает неустойчивое состояние процесса за этот период. Наибольшая стабильность технологического процесса по показателю «Специфическая активность» (с незначительным разбросом значений) наблюдалась в 2021 г. Таким образом, в динамике технологического процесса выявлена тенденция к стабилизации значений показателей. В то же время показано, что корреляция между данными, предоставленными предприятием-производителем, и результатами, полученными в ИЦ, слабая в течение всего исследуемого периода (коэффициент корреляции Пирсона, $r=0,22$). Полученные результаты указывают на необходимость дополнительных исследований, направленных на стандартизацию условий проведения испытаний.

На X- и R-картах, построенных на основе данных по показателю «Общее содержание бактерий» вакцины БЦЖ (рис. 2), тренды, отражающие появление в процессе особых причин, не выявлены. Все точки расположены в области преду-

предительных границ $\pm 2\sigma$. При сравнительном анализе данных предприятия-производителя и ИЦ за 2020 г. корреляция практически отсутствовала, что указывает на нестабильность результатов проведения контрольных испытаний. В 2019 и 2021 гг. продемонстрирована более высокая корреляция между анализируемыми значениями ($r=0,82$ и $r=0,87$ соответственно).

В таблице 2 представлены результаты испытаний вакцины туберкулезной для щадящей первичной иммунизации БЦЖ-М за 2019–2022 гг. Значения показателей качества для вакцины БЦЖ-М согласно НД составляют: по показателю «Специфическая активность» – от 15 до 23 млн жизнеспособных клеток в 1 мг; по показателю «Общее содержание бактерий» – от 0,16 до 0,20 оптических единиц. Испытания выявили, что все серии вакцины БЦЖ-М соответствовали требованиям НД по исследованным показателям.

На рисунках 3 и 4 представлены X- и R-карты по анализируемым показателям качества вакцины БЦЖ-М, построенные по данным предприятия-производителя и ИЦ. С помощью ККШ, построенных по данным производителя, выявлены тренды, свидетельствующие о воздействии неслучайных причин на производство препарата. На R- и X-картах обнаружены точки, выходящие за пределы верхних контрольных границ (рис. 3А, 3В, рис. 4А, 4В, критерий 1), а также выявлены структуры из пяти последовательно убывающих или возрастающих точек на X-картах (рис. 4А), формирующие незавершенный критерий 3 и завершенный критерий 2. Однако установить точную причину отклонения не представляется возможным, так как на результаты испытаний могут влиять множество различных факторов. О «случайности»

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей качества вакцины БЦЖ-М согласно результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем, и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (ИЦ)

Table 2. Comparative assessment of BCG-M quality parameters according to the testing data submitted by the manufacturer and obtained at the testing centre (TC) during quality evaluation

Год (количество серий) Year (number of batches)	Показатель качества вакцины БЦЖ-М BCG-M quality parameters			
	Специфическая активность, млн/мг Potency, mln/mg		Общее содержание бактерий, оптические единицы Total bacterial count, absorbance units	
	Данные ИЦ TC's data	Данные производителя Manufacturer's data	Данные ИЦ TC's data	Данные производителя Manufacturer's data
2019 (26)	16,92±2,36	16,75±1,81	0,184±0,008	0,166±0,005
2020 (26)	17,72±2,27	17,38±2,14	0,185±0,008	0,167±0,005
2021 (21)	18,48±2,42	16,73±1,88	0,181±0,009	0,168±0,006
2022 (24)	20,01±2,30	19,51±2,57	0,188±0,008	0,169±0,006

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

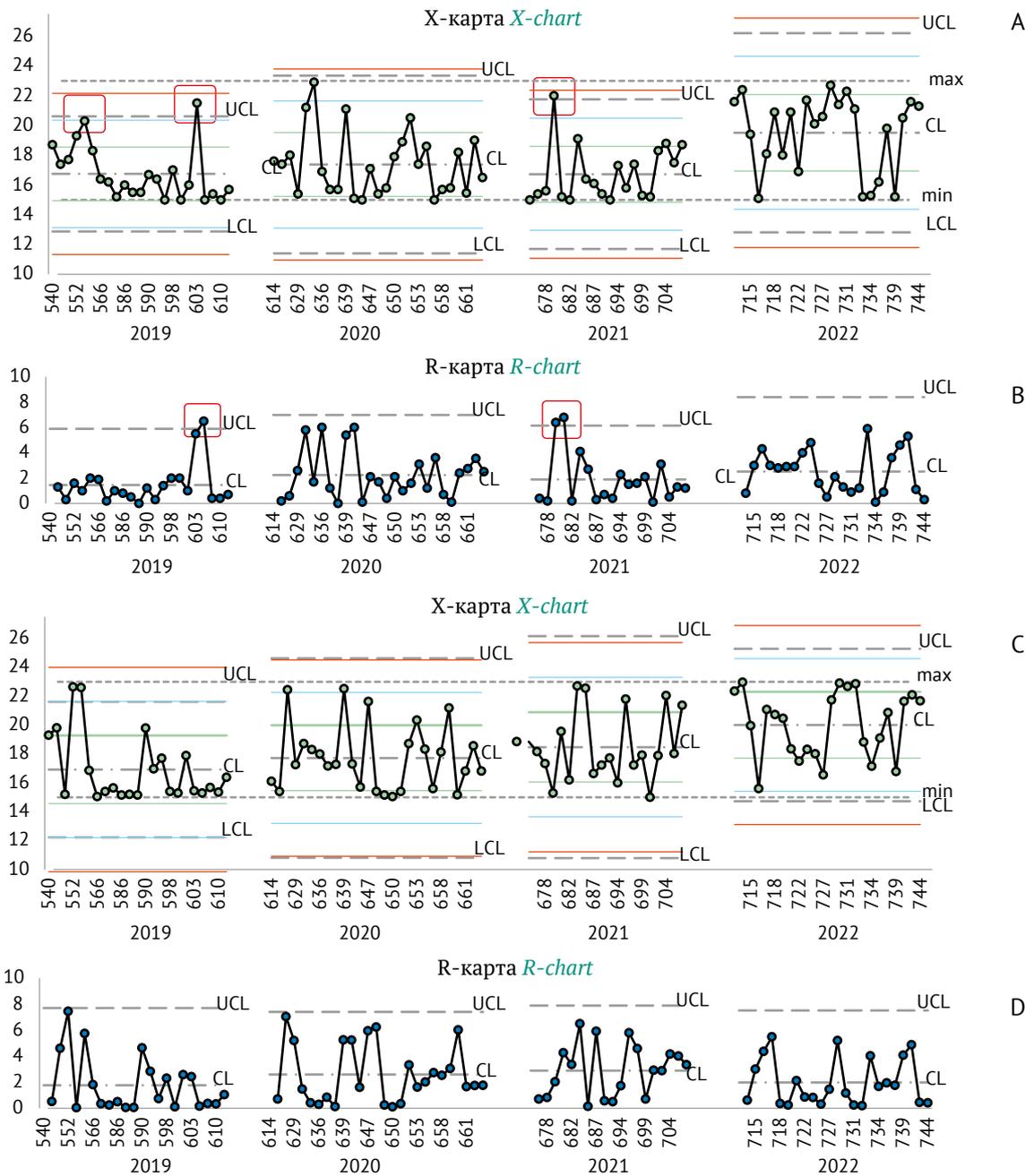


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 3. X- и R-карты по значениям показателя «Специфическая активность» вакцины БЦЖ-М, построенные по результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем (А и В соответственно), и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (С и D соответственно). На X-картах ось Y – индивидуальные значения показателя «Специфическая активность» (млн/мг); на R-картах ось Y – значения размахов показателя между последовательными сериями вакцин. На X-картах и R-картах ось X – порядковые номера серий вакцины за 2019, 2020, 2021 и 2022 гг. CL – центральная линия; UCL и LCL – верхняя и нижняя контрольные границы; min и max – границы нормативных значений показателя, указанные в нормативной документации. Зелеными, голубыми и красными линиями отмечены 1, 2 и 3 стандартных отклонения (σ) соответственно. Область, выделенная красным цветом, включает точки, соответствующие одному из критериев особых причин.

Fig. 3. X- and R-charts for the potency of the BCG-M vaccine drafted using the testing data submitted by the manufacturer (A and B, respectively) and obtained at the testing centre during quality evaluation (C and D, respectively). The Y-axis in X-charts shows individual potency values (mIn/mg); the Y-axis in R-charts shows moving ranges for consecutive vaccine batches. The X-axis in both charts indicates vaccine batch numbers for 2019, 2020, 2021, and 2022. CL, central line; UCL/LCL, upper and lower control limits; min/max, limits for the reference values specified for the quality parameter in the product specification file. Green, blue and red lines mark 1, 2, and 3 standard deviations (σ), respectively. The area highlighted in red includes points that meet a special cause criterion.

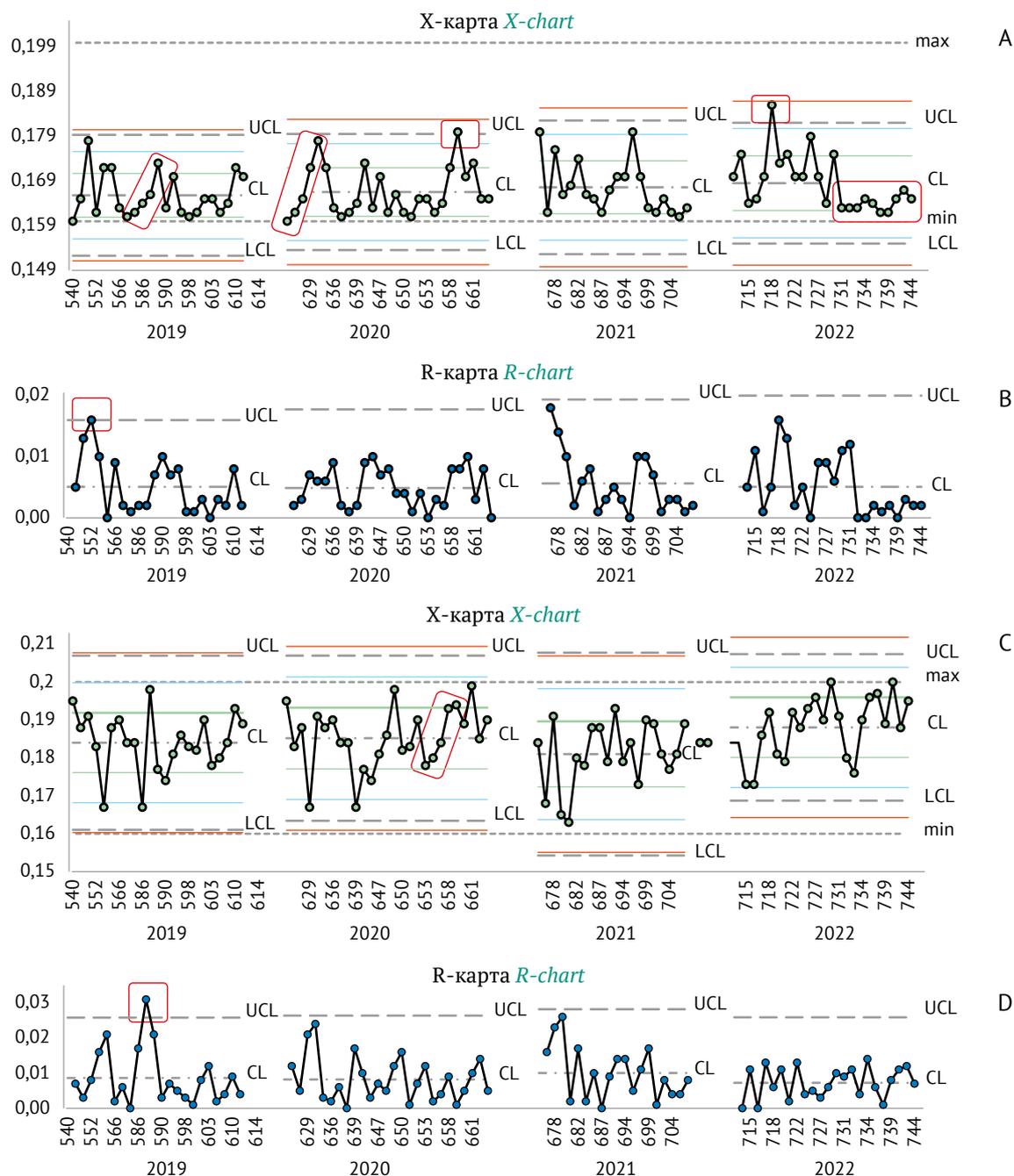


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 4. X- и R-карты по значениям показателя «Общее содержание бактерий» вакцины БЦЖ-М, построенные по результатам анализа, предоставленным предприятием-производителем (А и В соответственно), и данным, полученным при контроле качества в испытательном центре (С и D соответственно). На X-картах ось Y – индивидуальные значения показателя «Общее содержание бактерий» (оптические единицы); на R-картах ось Y – значения размахов показателя между последовательными сериями вакцин. На X-картах и R-картах ось X – порядковые номера серий вакцины за 2019, 2020, 2021 и 2022 гг. CL – центральная линия; UCL/LCL – верхняя и нижняя контрольные границы; min/max – границы нормативных значений показателя, указанные в нормативной документации. Зелеными, голубыми и красными линиями отмечены 1, 2 и 3 стандартных отклонения (σ) соответственно. Область, выделенная красным цветом, включает точки, соответствующие критерию особых причин.

Fig. 4. X- and R-charts for the total bacterial count of the BCG-M vaccine drafted using the testing data submitted by the manufacturer (A and B, respectively) and obtained at the testing centre during quality evaluation (C and D, respectively). The Y-axis in X-charts shows individual total bacterial count values (absorbance units); the Y-axis in R-charts shows moving ranges for consecutive vaccine batches. The X-axis in both charts indicates vaccine batch numbers for 2019, 2020, 2021, and 2022. CL, central line; UCL/LCL, upper and lower control limits; min/max, limits for the reference values specified for the quality parameter in the product specification file. Green, blue and red lines mark 1, 2 and 3 standard deviations (σ), respectively. The area highlighted in red includes points that meet a special cause criterion.

события свидетельствует то, что при контроле качества вакцины в ИЦ высокое значение показателя не было подтверждено. При этом степень корреляции между значениями результатов анализа, предоставленными предприятием-производителем, и данными, полученными в ИЦ, может быть расценена как средняя ($r=0,53$).

Было выявлено, что значения по показателю «Специфическая активность» БЦЖ-М за 2022 г. выше значений за предыдущие годы в среднем на 15%, что, возможно, свидетельствует о некоторой дестабилизации технологического процесса.

При анализе ККШ по показателю качества «Общее содержание бактерий» вакцины БЦЖ-М, построенных по данным производителя, выявлены структуры из последовательно возрастающих точек, а также точки, выходящие за пределы верхних контрольных границ (рис. 4А, 4В). Такой же тренд обнаружен при испытаниях в ИЦ (рис. 4С, 4Д). Согласно X-карте по данным производителя в 2020 г. выявлена необычная структура из точек (рис. 4А, критерий 2), что может свидетельствовать о реальном изменении в технологическом процессе и требует особого внимания.

На данном этапе исследований не представляется возможным задать контрольные границы для дальнейшего мониторинга качества

туберкулезных вакцин, так как продемонстрированы признаки неуправляемости процесса. При приведении процесса к устойчивому управляемому состоянию и определению контрольных границ ККШ могут быть рекомендованы для непрерывной регистрации характеристик показателей качества продукта.

Выводы

1. Качество вакцин туберкулезных БЦЖ и БЦЖ-М по показателям «Специфическая активность» и «Общее содержание бактерий» согласно проведенному анализу данных предприятия-производителя, а также результатам испытаний в испытательном центре (данные 2019–2021 гг.) стабильно и соответствует требованиям нормативной документации.
2. Проведенный с помощью контрольных карт Шухарта анализ свидетельствует о стабильности процесса производства туберкулезных вакцин, однако наличие предупреждающих сигналов указывает на необходимость осуществления дополнительных мероприятий, направленных на стандартизацию технологического процесса.
3. Подтверждена применимость контрольных карт Шухарта для оценки стабильности технологического процесса.

Литература/References

1. Шпер ВЛ. Инструменты качества и не только! Часть 7. Контрольные карты Шухарта. *Методы менеджмента качества*. 2022;(2):48–54. Shper VL. Quality tools and more! Part 7. Shewhart's control charts. *Quality Management Methods*. 2022;(2):48–54 (In Russ.). EDN: [CSBW1H](#)
2. Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Колышкина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного, дифтерийного и столбнячного компонентов АКДС-вакцины с помощью контрольных карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(4):256–65.

Alekseeva IA, Perelygina OV, Kolyshkina ED. Estimation of production consistency of diphtheria, tetanus, and pertussis components of the DTP vaccine using Shewhart charts. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(4):256–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-256-265>

3. Уилер Д, Чамберс Д. *Статистическое управление процессами. Оптимизация бизнеса с использованием контрольных карт Шухарта*. М.: Альпина Паблишер; 2020. Wheeler D, Chambers D. *Statistical process management. Business optimization using Shewhart control charts*. Moscow: Alpina Publisher; 2020 (In Russ.).

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.А. Савина** – дизайн и теоретическое обоснование исследования; экспериментальная работа по определению показателей качества вакцин, обобщение экспериментальных данных, анализ и интерпретация результатов; **Н.В. Александрова** – экспериментальная работа по определению показателей качества вакцин; анализ и интерпретация результатов исследования; написание текста рукописи; **Т.И. Немировская** – концепция работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.A. Savina** designed the study, provided the theoretical framework for the study, tested vaccine samples for the quality parameters of interest, summarised the experimental data, analysed and interpreted the results. **N.V. Aleksandrova** tested vaccine samples for the quality parameters of interest, analysed and interpreted the study results, and drafted the manuscript. **T.I. Nemirovskaya** conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version for publication.

Об авторах / Authors

Савина Анна Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2134-9159>

Savina@expmed.ru

Александрова Наталья Владимировна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1069-8065>

aleksandrovanv@expmed.ru

Немировская Татьяна Ивановна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0848-7306>

nemirovskaya@expmed.ru

Поступила 08.11.2022

После доработки 20.07.2023

Принята к публикации 13.09.2023

Anna A. Savina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2134-9159>

Savina@expmed.ru

Natalia V. Aleksandrova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1069-8065>

aleksandrovanv@expmed.ru

Tatiana I. Nemirovskaya, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0848-7306>

nemirovskaya@expmed.ru

Received 8 November 2022

Revised 20 July 2023

Accepted 13 September 2023