

## Анализ стабильности показателей качества биологических лекарственных препаратов при проведении испытаний в рамках подтверждения соответствия

Д. С. Давыдов

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

Поступила 07.06.2017 г. Принята к публикации 26.10.2017 г.

Статистический анализ закономерностей количественных данных, получаемых в результате лабораторной экспертизы, является одним из важнейших элементов обеспечения качества. В равной степени анализ трендов необходим при подтверждении соответствия биологических лекарственных препаратов требованиям нормативной документации и для обеспечения достоверности лабораторных испытаний. В статье кратко рассмотрены позиции Всемирной организации здравоохранения и Международной организации по стандартизации по вопросам анализа трендов при выпуске биологических препаратов, в частности, вакцин, а также методическим подходам к планированию и организации процедуры выборочного контроля.

**Ключевые слова:** управление качеством; биологические лекарственные препараты; вакцины; подтверждение соответствия; контрольные карты.

**Библиографическое описание:** Давыдов Д.С. Анализ стабильности показателей качества биологических лекарственных препаратов при проведении испытаний в рамках подтверждения соответствия. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2017; 17(4); 230–232.

Биологические лекарственные препараты (БЛП) — лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К БЛП относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические лекарственные препараты [1].

Обеспечение надлежащего качества БЛП является одним из важных элементов биологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации [2, 3]. БЛП, вне зависимости от наличия международного непатентованного названия (МНН) и принадлежности к группе анатомо-терапевтически-химической классификации [4], подлежат подтверждению соответствия; форма подтверждения соответствия зарегистрированных и выпускаемых в оборот БЛП определена постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2009 г. № 982 [5]. Обязательной сертификации подлежат иммунобиологические лекарственные препараты, в том числе применяемые в медицине вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины, препараты крови, препараты, полученные методом генной инженерии из других биологических субстратов. Ряд наименований БЛП подлежат подтверждению соответствия в форме принятия декларации о соответствии, при наличии у изготовителя (продавца) протокола исследований (испытаний) и измерений, проведенных в аккредитованной в установленном порядке испытательной лаборатории (центре), или сертификата системы качества, выданного органом по сертификации, аккредитованным в

установленном порядке, или действительного сертификата соответствия на продукцию, выданного органом по сертификации, аккредитованным в установленном порядке.

Согласно Рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (далее — Рекомендации ВОЗ) [6], к организации, уполномоченной на принятие решения о соответствии БЛП каждой партии БЛП, в частности, вакцин, предъявляются требования по наличию документированных процедур, определяющих порядок подтверждения соответствия (часть 3, пункт LR01.01; часть 4, пункт PV15 Рекомендаций ВОЗ). Данная организация, при условии подтверждения ее компетентности в установленном порядке и наличии необходимых документированных процедур, имеет право устанавливать показатели качества и частоту лабораторных испытаний, на основании которых проводится выпуск каждой серии вакцин (часть 3, пункт LR01.06; часть 4, пункт PV15.06; см. также часть 3, пункт LR04.04; часть 4, пункт PV18.04 Рекомендаций ВОЗ); также за организацией закреплено право выпуска серий на основании результатов анализа сводного протокола производства и контроля (часть 3, пункт LR01.03; часть 4, пункт PV15.03 Рекомендаций ВОЗ).

Совокупность методических подходов к планированию и организации процедуры выборочного контроля сформулирована в серии технических документов Международной организации по стандартизации (ISO) серии 2859, которым соответствуют государственные стандарты Российской Федерации серии ГОСТ Р 50779, в том числе:

- ISO 28590. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 0. Введение в систему выборочного контроля по альтернативному признаку [7].
- ISO 2859-1:1999. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества (AQL) [8].

- ISO 2859-2:1985. Планы выборочного контроля отдельных партий на основе предельного качества (LQ) [9].
- ISO 2859-3:2005. Часть 3. Планы выборочного контроля с пропуском партий [10].
- ISO 2859-4:2002. Часть 4. Оценка соответствия заявленному уровню качества [11].
- ISO 8422:2006. Последовательные планы выборочного контроля по альтернативному признаку [12].

Одним из базовых принципов организации контроля продукции является возможность использования схем нормального, ослабленного и усиленного контроля, которые предназначены для скоординированного использования на последовательной серии партий с переключением между различными уровнями выборочного контроля в зависимости от предыдущих результатов контроля.

Одним из обязательных элементов системы управления качеством в организации является наличие документированных процедур анализа данных о размере серий/партий, результатах тестов, эффективности стандартных образцов и средств контроля и т.д., которые используются для выявления изменений и анализа трендов информации [13]. Уже на начальном этапе внедрения таких процедур чрезвычайно эффективными инструментами могут быть так называемые «7 старых инструментов контроля качества Каору Ишикава» — например, двухпараметрические распределения Парето и контрольные карты, в том числе контрольные карты индивидуальных значений, контрольные карты средних значений и размахов, контрольные карты средних значений и квадратичных отклонений [14, 15].

Необходимо отметить, что актуальность внедрения и постоянного использования этих процедур критически велика при проведении выборочного контроля и при подтверждении соответствия БЛП одного торгового наименования при выпуске различных серий более чем в одной аккредитованной лаборатории/испытательном центре.

В соответствии с предписаниями ВОЗ, испытательная лаборатория должна непрерывно контролировать и анализировать лабораторные результаты; крайне важно соблюдать качество, индивидуальное для каждого препарата и производителя, и определять тенденции (тренды) несоответствия или изменения результатов относительно верхнего или указанного нижнего предела достоверности. Анализ должен вестись непрерывно, в режиме реального времени. Необходимы документированные процедуры проведения корректирующих и предупреждающих действий в случае отклонений, в том числе порядок взаимодействия с производителями вакцин (часть 4, пункт LA09 Рекомендаций ВОЗ).

Также требуется проведение систематического анализа тенденций данных для всех или определенных наборов процедур испытаний, для результатов испытаний и для определенных продуктов и производителей [6] (часть 4, пункт LA09.04 Рекомендаций ВОЗ).

Кроме того, необходимо выполнение систематического анализа тенденций для данных по оценке использования эталонных материалов и стандартов [6] (часть 4,

пункт LA09.05 Рекомендаций ВОЗ). Обязательно систематическое проведение сравнения результатов, полученных в ходе лабораторных испытаний в лаборатории с результатами, полученными из лабораторий контроля качества различных продуктов и различных производителей. В случае отклонений и тенденций к изменению данных, следует оценить причину, при необходимости совместно с лабораторией контроля качества производителя (часть 4, пункт LA09.06 Рекомендаций ВОЗ).

## Литература

1. *Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».*
2. *Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (утв. Президентом Российской Федерации 1 ноября 2013 г. № Пр-2573).*
3. *Миронов АН, Супотницкий МВ. Современное состояние экспертизы иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2012; (1): 4–7.*
4. *ATC/DDD Index 2017. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index).*
5. *Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2009 г. № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».*
6. *WHO harmonized National Regulatory Authority assessment tool (rev. 2014). World Health Organization, 2014. Available from: <https://goo.gl/siLMTf>.*
7. *ISO 28590:2017. Sampling procedures for inspection by attributes — Introduction to the ISO 2859 series of standards for sampling for inspection by attributes. Available from: <https://www.iso.org/standard/64622.html>.*
8. *ISO 2859-1:1999. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/1141.html>.*
9. *ISO 2859-2:1985. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 2: Sampling plans indexed by limiting quality (LQ) for isolated lot inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/7867.html>.*
10. *ISO 2859-3:2005. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 3: Skip-lot sampling procedures. Available from: <https://www.iso.org/standard/34684.html>.*
11. *ISO 2859-4:2002. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels. Available from: <https://www.iso.org/standard/36164.html>.*
12. *ISO 28591:2017. Sequential sampling plans for inspection by attributes. Available from: <https://www.iso.org/ru/standard/64623.html>.*
13. *Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. World Health Organization, 2010. Available from: <https://goo.gl/XCTw1o>.*
14. *ISO 7870-1:2014. Control charts — Part 1: General guidelines. Available from: <https://www.iso.org/standard/62649.html>.*
15. *Алексеева ИА, Чуприна РП, Давыдов ДС. Оценка стабильности технологического процесса с помощью контрольных карт на примере анализа информации об иммуногенной активности коклюшного компонента АКДС-вакцины. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2009; (6): 70–5.*

## Об авторе

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

*Давыдов Дмитрий Сергеевич.* Начальник лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

**Адрес для переписки:** Давыдов Дмитрий Сергеевич; Davydov@expmed.ru

## Trend analysis of batch to batch consistency during quality assessment of biological medicinal products

D. S. Davydov

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

The statistical analysis of trends in the quantitative data obtained during laboratory evaluation is one of the most important conditions of ensuring quality. Equally, the analysis of trends is necessary to confirm the compliance of biological medicinal products to the requirements of manufacturers' quality standards and to ensure the reliability of laboratory tests. The article briefly surveys the positions of the World Health Organization (WHO) and the International Organization for Standardization (ISO) on the analysis of trends in the production of biological medicinal products, especially vaccines, as well as on methodological approaches to the planning and organization of random sampling checks.

**Key words:** quality management; biological medicinal products; vaccines; conformity assessment; control charts.

**For citation:** Davydov DS. Trend analysis of batch to batch consistency during quality assessment of biological medicinal products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(4): 230–232.

### References

1. Federal Law of April 12, 2010 № 61-FZ «On Medicine Circulation» (in Russian).
2. Bases of state policy in the field of ensuring chemical and biological safety of the Russian Federation until 2025 and further prospect (approved by the President of the Russian Federation on November 1, 2013 № Pr-2573) (in Russian).
3. Mironov AN, Supotnitskiy MV. Current state of immunobiological medicines expert evaluation in the Russian Federation. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2012; (1): 4–7 (in Russian).
4. ATC/DDD Index 2017. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index).
5. Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2009 № 982 «About the approval of the uniform list of production, the subject obligatory certification, and the uniform list of production which confirmation of compliance is carried out in the form of adoption of the declaration on compliance» (in Russian).
6. WHO harmonized National Regulatory Authority assessment tool (rev. 2014). World Health Organization, 2014. Available from: <https://goo.gl/siLMTf>.
7. ISO 28590:2017. Sampling procedures for inspection by attributes — Introduction to the ISO 2859 series of standards for sampling for inspection by attributes. Available from: <https://www.iso.org/standard/64622.html>.
8. ISO 2859-1:1999. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/1141.html>.
9. ISO 2859-2:1985. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 2: Sampling plans indexed by limiting quality (LQ) for isolated lot inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/7867.html>.
10. ISO 2859-3:2005. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 3: Skip-lot sampling procedures. Available from: <https://www.iso.org/standard/34684.html>.
11. ISO 2859-4:2002. Sampling procedures for inspection by attributes — Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels. Available from: <https://www.iso.org/standard/36164.html>.
12. ISO 28591:2017. Sequential sampling plans for inspection by attributes. Available from: <https://www.iso.org/ru/standard/64623.html>.
13. Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. World Health Organization, 2010. Available from: <https://goo.gl/XCTw1o>.
14. ISO 7870-1:2014. Control charts — Part 1: General guidelines. Available from: <https://www.iso.org/standard/62649.html>.
15. Alekseeva IA, Chuprinina RP, Davydov DS. Assessment of consistency of technological process using control cards on the example of analysis of information on immunogenic activity of pertussis component of DTP vaccine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2009; (6) 70–5 (in Russian).

### Author

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation  
Davydov DS. Head of the Laboratory of Bacteriophages and Normal Flora Preparations with the Collection of Microorganisms of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

**Contact e-mail:** Davydov Dmitrii Sergeevich; Davydov@expmed.ru