药学管理与信息

统计过程控制在原料药质量回顾中的应用

Application of Statistical Process Control in API Quality Review

陈　炜，葛斯羿，徐一鸣，吴明洋，梁　毅*
（中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198）

CHEN Wei, GE Siyi, XU Yiming, WU Mingyang, LIANG Yi*
(*School of International Pharmaceutical Business of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：以浙江某制药公司为实证研究对象，应用统计过程技术对该药品生产企业质量回顾中所采集的数据进行分析，并采取风险管理技术进行管控。结果显示，充分运用统计过程技术挖掘产品质量回顾信息，有效降低了原料药生产过程中的质量风险，增强了企业发现药品质量安全问题及潜在风险问题的能力，真正实现了质量回顾工作的价值与意义，提高了产品的质量水平与质量管理体系运行水平。

关键词：统计过程控制；质量回顾；风险管理

中图分类号：TQ460　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)01-0148-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.019

新修订的《药品管理法》《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》《药品年度报告管理规定》等法律法规都强调，以药品生产企业产品的质量回顾信息作为企业药品质量与质量安全风险评估、监督检查等工作的参考材料和研判依据，从而确保药品的产品质量和质量安全水平。但是，由于我国药品科学化、标准化质量回顾工作起步较晚，国内很多药品生产企业无论是对产品质量回顾本身，还是对与药品质量回顾相关的药品生产过程中所产生各类数据的分析、利用和挖掘等方面的认识，都存在诸多问题，导致产品质量和质量安全存在的隐患或者问题等不能被及时发现。因此，如何应用统计过程控制（statistical process control，SPC）等技术科学和规范地开展质量回顾，确保药品生产全过程中可能产生的风险管控在预期的水平内，消除药品质量与质量安全问题，提高药品质量与质量安全水平，已成为目前非常重要的课题。

1　问题的提出

2010 年版的《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice of Medical Products，GMP）在第二章、第三章和第十章等多个章节中明确提出要求，药品生产企业必须要“每年对所有生产的药品按品种进行产品质量回顾分析”，并且“对产品质量回顾分析的有效性进行自检”。

SPC 的方法、开发目的与 GMP 管理方式高度契合，即建立并保持控制过程处于可接受的并且稳定的水平，以确保产品质量稳定地符合有关标准[1]。但由于各种原因，药品生产企业未能采用或者未能有效利用 SPC 技术进行质量回顾，对异常或潜在的质量问题无法进行有效控制或识别，弱化了质量回顾工作的意义。例如，质量回顾中虽涉及 SPC 方法，但多为最基本的简单统计、绘制趋势图等，并没有对数据进行深度挖掘，对质量隐患不能进行有效控制；在利用控制图进行质量回顾时，错将规格限作为控制限，或将规格限额外添加在控制图上，混淆了规格限与控制限的概念，对质量回顾工作产生了误导。因此，如何科学正确地将 SPC 等技术用于药

收稿日期：2022-05-12

作者简介：陈　炜(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：药品质量管理与国内外药品注册。

通信作者：梁　毅(1964—)，男，教授，硕士生导师，从事药品质量管理与国内外药品注册工作。

E-mail：ly606@sohu.com

企的产品质量回顾中，不断提高药品质量与质量安全水平，成为本研究探讨的问题。

2 SPC 技术

SPC 是运用数理统计方法对生产过程中的数据进行分析，预测和监控过程的运行状态，排除发现的质量问题或隐患，以达到控制产品质量、降低成本的目的[2—3]。在药品生产过程中，SPC 可以被应用在生产工艺参数的实时控制及工艺过程能力评估等方面。如张迪等[4]利用 SPC 统计分析两厂家生产的奥扎格雷钠氯化钠注射液的质量检验结果，以比较该产品的工艺过程控制能力。王永香等[5]收集了 247 批热毒宁注射液样品的质量数据，利用控制图和过程能力分析评价该品种的生产过程，以找出工艺环节中可能存在的问题，达到改进工艺、提高产品稳定性和质量一致性的目的。黄玲等[6]以某企业压制胶丸过程中的装量控制为例，制作了胶丸装量控制图，并通过过程能力指数发现了工艺过程中的异常点，基于此制定了纠正预防措施，证明 SPC 能够有效提高胶丸生产过程中装量的稳定性和过程能力。周建敏等[7]介绍了控制图在原子吸收分光光度法检测过程中的应用实例，证明通过利用休哈特控制图能及时发现和排除检测过程中的异常因素。王永智等[8]则将二水合酒石酸钠水分的数据结果绘制成休哈特控制图，及时发现了实验室检测过程中存在的问题，并采取有效措施以确保检测过程受控。

在产品的质量回顾中，针对不同的数据特征需要使用不同的分析方法。新加坡卫生科学局发布的药品年度质量回顾中明确指出，通常可采用控制图、过程能力分析及其他统计学方法进行产品的质量回顾。控制图是 SPC 中重要的手段和工具，主要用于监测生产过程是否处于控制状态[9—10]，是一种评估过程是否已经达到或持续处于统计控制状态的方法；而过程能力是指“过程”的加工水平满足技术标准的能力[11]，是衡量一定时间内“过程”的输出符合一致性的标准[12]。总之，控制图与过程能力分析是运用统计分析方法将产品质量的波动幅度予以直观化、数量化的体现，可协助人们预测过程的变异趋势，是降低过程变异的重要手段。通过运用控制图、过程能力分析对成品检验结果、稳定性数据等进行系统性统计回顾，及时发现潜在的不良趋势、调查问题原因、实施改进，能够有效预防潜在的质量问题，降低药品安全风险，提升药品质量水平。

3 SPC 在 T 企业产品质量回顾中的应用

3.1 T 企业产品质量回顾

T 企业位于浙江省，主要从事原料药的生产，产品有头孢克洛、马来酸曲美布汀、依帕司他、氯雷他定和酮康唑等。虽然该企业根据 GMP 要求进行质量回顾，但基本流于形式，尤其解决不了产品质量的深层次问题。原料药 A 是 T 企业的拳头产品之一，年度质量回顾中涵盖了影响该药品质量水平的绝大部分重要因素的数据，如原辅料质量情况、中间体及成品检验结果、公用系统及环境监测回顾、稳定性考察情况等。笔者以原料药 A 为实证研究对象，应用 SPC 进行质量回顾。

3.2 含量检验结果及稳定性试验分析

2020 年 T 企业共生产 44 批原料药 A，含量 98.59%～100.34%，且符合正态分布（P>0.05），无需进行数据转换。由于含量为计量数据且子组大小为 1，根据常规控制图国家标准 GB/T 17989.2—2020，用单值 - 移动极差控制图进行分析（原图存编辑部备索）。结果显示，第 30 个观测点超过控制上限，表明 DC-003-2007005-2 与 DC-003-2008001-1 相邻批次原料药 A 含量的波动幅度较大，过程不稳定。出现了连续 6 个点递减与 1 个观测点超过控制下限的情况，根据常规控制图 3σ 确定控制限的原理，其概率仅有 0.27%，可判定为异常，表明过程不受控。由于过程性能指数（P_{PK} 值）相对于过程能力指数（C_{PK} 值）来说，不要求过程受控，因此选择过程性能指数分析，结果显示含量的过程性能指数为 1.02，表明在普通原因和特殊原因的影响下，含量超过规格下限的风险较高。

在该药品的持续稳定性考察中，需检验收集到的数据是否遵循控制中的趋势并预测有效期，可使用回归控制图，基本方法有批内比较法和批间比

较法，而优先采用何种方法需根据企业产品的实际情况确定[1]。本研究收集的数据为同一批次产品的，因此选用批内比较法，以 DC-003-1812001-1 检验结果为例，前 12 个月的数据作为回归控制图的参数估计，依据最小二乘法原理，得到均方差平方根 s 为 0.011，建立的中心线（CL）回归方程为 $A=-0.008T+99.002$（式中，T 表示时间，A 表示含量）。将各时间点代入 CL 回归方程计算各自对应的预期结果 A^*，并根据 99.73%的置信水平选择置信乘数 k 为 3。由公式（$A^*\pm ks$）计算各时间点所对应的上控制限（U_{CL}）值 A_1 和下控制限（L_{CL}）值 A_2，最终得到的 U_{CL} 回归方程为 $A_1=-0.008T+99.038$，L_{CL} 回归方程为 $A_2=-0.008T+98.972$，相关数据如表 1 所示。将 CL、U_{CL} 和 L_{CL} 在同一坐标图中显示，结果如图 1 所示，并向前预测若干个周期，可以确认第 18 个月的数据点在上、下控制限内，第 24 个月的数据点不在上、下控制限内。因此，可判断第 24 个月的含量测定结果存在异常。

表 1　DC-003-1812001-1 批次稳定性试验相关数据[1)]

Tab.1　Relevant Data for Stability Test of Batch DC-003-1812001-1

时间/月	含量/%	A^*/%	A_1/%	A_2/%
0	99.00	99.00	99.04	98.97
3	98.97	98.98	99.01	98.95
6	98.97	98.95	98.99	98.92
9	98.93	98.93	98.97	98.90
12	98.90	98.91	98.94	98.88
18	98.85			
24	98.63			

注：[1)] $A_1=A^*+ks$，$A_2=A^*-ks$；式中，k=3，s=0.011。

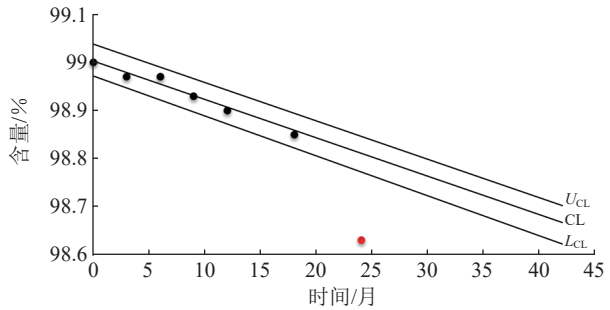


图 1　含量稳定性试验的回归控制图

Fig.1　Regression Control Chart of Drug Content in Stability Test

3.3　含量检验结果及稳定性试验结果异常的原因分析

对于含量检验结果及稳定性试验结果的异常情况，进一步利用鱼骨图，从人员、设备、物料、方法、环境 5 个方面（如图 2 所示）分析异常产生的原因。通过结合各批次生产记录以及设备验证记录、运行记录等，对识别出的因素进行现场核查，发现其干燥温度过高、仓储区温度和湿度不达标、人员操作失误以及进样量不达标是分别导致单值 - 移动极差控制图和回归控制图出现异常的主要原因。与此同时，生产设备、一般生产区、洁净区、相关 SOP 也都存在一定影响。因此，对识别出的这 7 类风险点分别制定改进措施，如表 2 所示。

在实施改进措施后，原料药 A 共生产了 46 批。依据改进后原料药 A 的 2021 年度质量回顾数据（含量 99.17%～ 100.35%），利用 Minitab 软件对含量进行“六合图”分析，结果如图 3 所示。由正态概率图与控制图分析可得，含量呈正态分布且在受控范围内，可进行过程能力指数分析。由能力图可知，C_{PK}=1.60，P_{PK}=1.53，表明相邻批次的差异和总体变异明显减小，过程能力和产品质量水平得到显著提升。此外，由于控制图无异常发生，可以判定生产过程稳定，可用作控制。其上控制限为 100.53%、下控制限为 98.97%，能实现对原料药 A 含量的日常监控，起到预防和控制的作用。同时，原料药 A 含量稳定性考察第 24 个月的复测结果为 98.79%，第 36 个月的检测结果为 98.69%，其回归控制图如图 4 所示，均在上下限之内，表明改进措施实施后，稳定性试验的全过程受到良好控制。

为了维持改进的成果，根据 GMP 的要求，将改进后的措施文件化，并对相关人员进行教育和培训，严格执行新的操作规程。同时，还需建立控制措施的运行反馈机制，对实施控制措施可能引起的新风险进行评估，尽可能避免原料药生产过程中可能发生的风险问题。

4　结语

药品质量回顾不仅仅是药事管理法律法规的要求，更是药品生产企业对药品质量与质量安全进行有效控制的重要手段。笔者以 T 企业为实证研究对象，对原料药 A 的产品质量回顾报告进行了分析，

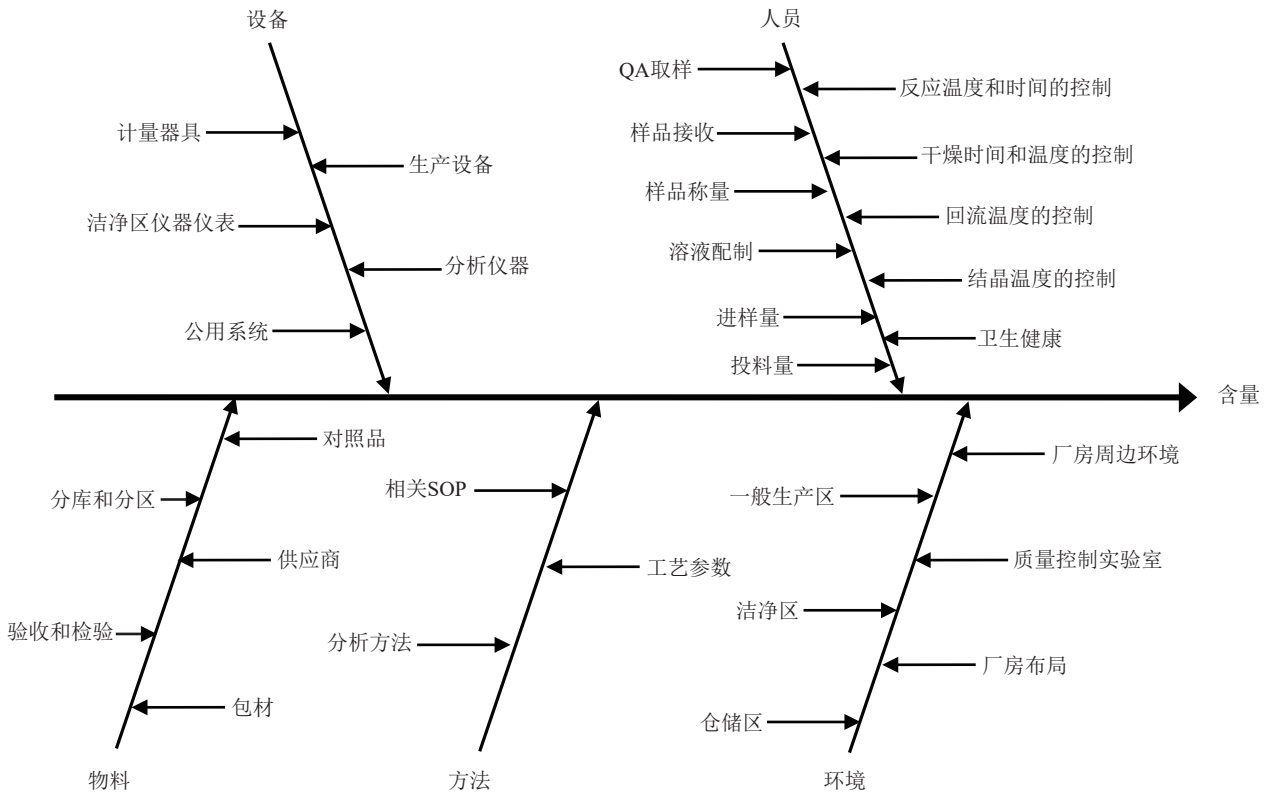


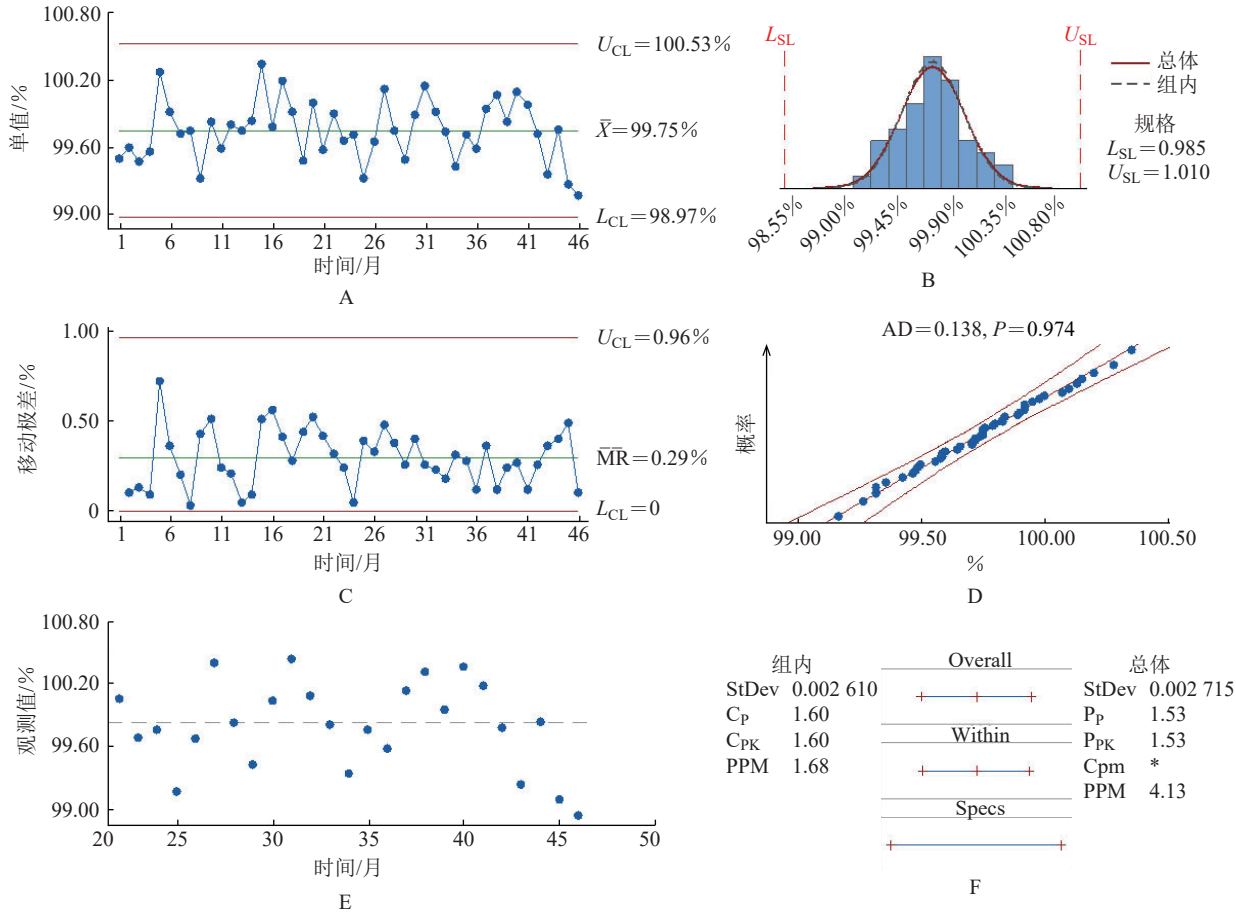
图 2 含量的鱼骨分析图

Fig.2 Fishbone Diagram of Drug Content

表 2 风险因素的改进

Tab.2 Improvement of Risk Factors

风险因素	发现的问题	改进措施
干燥温度与时间	生产人员未严格按照 SOP 操作，干燥温度设置过高，造成原料药 A 有效成分流失	①对车间操作人员进行培训，必须严格按照工艺规程进行操作，提高员工的整体素质；②对质量保证(QA)人员进行培训，加强现场的监管，要求审核批生产时应覆盖所有生产工艺参数及控制点，确保生产过程完全符合规程规定
仓储区	未严格按照仓储区清洁操作规程进行清洁；未按照要求使用空调和除湿机，导致部分原料发生霉变，造成有效成分流失；待验区货架不足	①确认仓储区清洁操作规程的可操作性；②对仓储区相关人员进行培训，提高员工的素质；③为有效控制仓储区的湿度，应对天气变化，应增加一台除湿机；④因待验区货架不足，不满足待验成品存放的需求。为防止污染和交叉污染，将成品库 A、B 区整个区域变更为待验区
进样量	操作人员未严格按照 SOP 操作，导致进样量不达标，影响原料药 A 含量测定	①安排另一名检验员进行复测；②对检验人员进行培训，提高员工的素质；③ QA 加强现场的监管
生产设备	清洁效果未进行验证；操作人员未按照 SOP 要求清洁设备；离心机存在交叉污染的风险	①对生产设备（反应釜、缩合釜、结晶釜、搅拌机、过滤器、离心机，干燥机等）的清洁操作规程进行确认，对清洁效果进行验证，定期检查维护；②对生产设备操作、管理相关人员进行培训，提高员工的整体素质；③因原有离心机为平板式，采用人工出料方式，导致物料暴露，不符合环保中管理的相关要求，且存在交叉污染的风险，将过滤器 13N04 与离心机 13M02 变更为翻转式过滤器 13N06
一般生产区	未严格按照一般生产区清洁操作规程进行清场；未对清洁效果进行验证；合成车间存在交叉污染的风险	①确认车间清洁操作规程的可操作性，对清洁效果进行验证；② QA加强现场监管频率；③对一般生产区相关人员进行培训，提高员工的整体素质；④为防止污染和交叉污染，各合成车间增加固体分料间
洁净区	未严格按照洁净区清洁操作规程进行清场；未对清洁效果进行验证；高效过滤器性能降低	①确认车间洁净区清洁操作规程的可操作性，对清洁效果进行验证；② QA加强现场监管频率；③对洁净区相关人员进行培训，提高员工的素质；④为有效控制洁净区洁净度，更换各洁净区高效过滤器
相关SOP	未对 SOP 进行严格审核与批准；现场 SOP 的版本混淆	① QA人员对相关的SOP进行核查与确认，确保SOP内容完整且正确，无让人误解的信息；② QA人员对现场的SOP版本进行核查与确认，确保现场的SOP为最新版本且无旧版的存在



A—单值图；B—能力直方图；C—移动极差图；D—正态概率图；E—最后25个观测值；F—能力图。

图 3　原料药 A 含量“六合图”

Fig.3　Capability Sixpack of API A assay

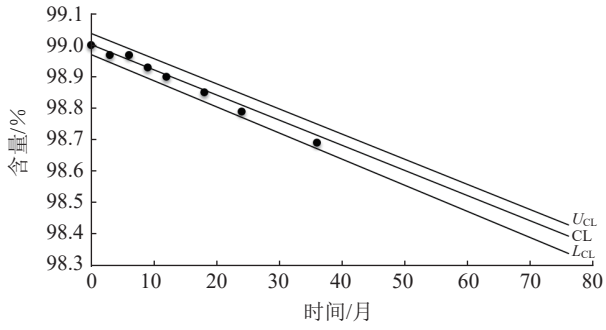


图 4　改进后含量稳定性试验回归控制图

Fig.4　Regression Control Chart of Drug Content in Stability Test after Improvement

从含量的成品检验结果及其稳定性试验数据等方面，利用 SPC 系统工具进行了科学、规范的分析和回顾，发现了原料药 A 生产、质控过程中的潜在问题，并采取了预防控制措施，控制了原料药 A 生产、质控过程中的风险因素，提高了原料药 A 的质量安全水平。

基于统计过程分析的原料药质量回顾，由于具有强大的统计学理论支撑，将模糊的质量水平通过准确的数值体现出来，能够避免质量评估时的主观臆断，通过量化质量评价指标来进行预测，可使质量管理更加科学可靠。在企业具体运用中，相关责任人应结合产品特点选取具有代表性的分析指标项并收集数据；根据质量数据分布特点选择适当的分析方法，注意各种分析方法在使用时的关键问题；综合实际情况分析数据含义，并确定需要采取的措施；确保统计过程的有效性，使原料药质量水平得

到切实提升。

此外，SPC 的应用不仅只限于原料药的质量回顾，还可扩展到不同工艺生产的制剂产品中。与此同时，SPC 还可与风险管理相结合，通过量化质量风险管理执行过程中的风险评估、风险控制、风险回顾等多个环节，为风险管理提供强有力的统计学依据，使药品生产质量管理体系运作水平得到持续提升与完善。

参考文献：

[1] 梁 毅, 孙黄颖, 沈启雯. 控制图在药品生产质量趋势分析及异常定位管理中的应用[J]. 中国药房, 2016, **27**(10): 1297-1301.

[2] SHARMA R G, DAS A, SUMAN S. Framework -based on SQC and DMAIC to monitor die casting process parameters [J]. *Int J Ind Syst Eng*, 2016, **23**(2): 204-222.

[3] MOORE S S, MURPHY E. Process visualization in medicaldevice manufacture: an adaptation of short run SPC techniques [J]. *Qual Eng*, 2013, **25**(3): 247-265.

[4] 张 迪, 宋建英, 孙 宽, 等. 统计过程控制法评价奥扎格雷钠氯化钠注射液的工艺过程控制能力[J]. 中国药师, 2012, **15**(11): 1660-1661.

[5] 王永香, 李璐米, 慧 娟, 等. 统计过程控制技术在热毒宁注射液生产过程能力分析中的应用[J]. 中成药, 2017, **39**(11): 2297-2300.

[6] 黄 玲, 万红丽. 统计过程控制在软胶囊压丸装量控制中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, **7**(10): 4192-4197.

[7] 周建敏, 曹凤习. 休哈特控制图在药品检验中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2014, **31**(1): 116-119.

[8] 王永智, 邱文娜, 史长军, 等. 休哈特控制图在药品水分含量测定中的应用[J]. 西北药学杂志, 2015, **30**(5): 578-581.

[9] 王 辉, 李 俊, 刘永翔, 等. 统计过程控制结合HACCP对苦荞饭中黄曲霉毒素防控的研究[J]. 保鲜与加工, 2019, **19**(4): 68-74.

[10] 梁 毅. GMP教程[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 264-266.

[11] KOTZ S, JOHNSON N L. Process capability indices-A Review 1992-2000[J]. *J Qual Technol*, 2002, **34**(1): 2-19.

[12] 陈俊芳. 质量管理学[M]. 北京: 中国标准出版社, 2004: 55-65.

（上接第134页）

[2] MOLDENHAUER J. Thermal validation in moist heat sterilization [M]. Bethesda: PDA, 2015.

[3] PDA. Technical report No.1 validation of moist heat sterilization processes cycle design, development, qualification and ongoing control [S]. Bethesda: PDA, 2007: 1-52.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-30)[2022-02-16]. https://www. cde. org. cn/main/att/download/85debcdc18ae4d9cce26591ef0c4b747.

[5] LICCIARDELLO J J, NICKERSON J T. Some observations on bacterial thermal death time curves [J]. *Appl Microbiol*, 1963, **11**(6): 476-480.

[6] TAKAHASHI M, HATAYEYAMA K, TANI H S, *et al*. Comparison of D-value accuracy among limited Spearman-Karber Procedure, Stumbo-Murphy Cochran Procedure(SMCP) and limited SMCP [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1995, **49**(5): 220-225.

[7] SHINTANI H, AKERS J E. On the cause of performance variation of biological indicator used for sterility assurance [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2000, **54**(5): 332-342.

[8] ISO. ISO 11138-1, Sterilization of health care products-biological indicators part 1: general requirements [S]. Geneva: ISO, 2017: 17-36.

[9] GAUTHIER C A, SMITH G M, PFLUG I J. Effect of phosphate buffer concentration on the heat resistance of *Bacillus stearothermophilus* spores suspended in parenteral solutions [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1978, **36**(3): 457-464.

[10] BERGER T J, NELSON P A. The effect of formulation of parenteral solutions on microbial growth measurement of D- and Z-values [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 1995, **49**(1): 32-41.

[11] BERGER T J, CHAVES C, TEW R D, *et al*. Biological indicator comparative analysis in various product formulations and closure sites [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2000, **54**(2): 101-109.

[12] PENNA T C V, MARQUES M, MACHOSHVILI I A, *et al*. The effect of composition of parenteral solution on the thermal resistance of *Bacillus stearothermophilus* and *Bacillus subtilis* spores [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2002, **98-100**(1-9): 539-551.