

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.003

过程能力分析用于药品质量管理实证研究

张玫美, 梁毅[△]

(中国药科大学, 江苏 南京 211198)

摘要:目的 建立基于过程能力分析的药品质量管理体系。方法 阐述过程能力分析理论和应用模型,通过实证研究分析其在药品领域的应用价值。结果 建立基于过程能力分析的药品质量管理体系,总结药品生产企业进行过程能力分析评价的基本程序,明确过程能力分析在药品质量领域的实践意义。结论 过程能力分析在药品全过程质量管理体系中发挥评估和控制作用,可有针对性地解决问题,提升药品质量。

关键词:过程能力指数;过程能力分析;药品质量管理;评价程序

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0011-05

Application of Process Capability Analysis in Drug Quality Management

ZHANG Meimei, LIANG Yi

(China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To establish a drug quality management system based on the process capability analysis. **Methods** The theory and application model of the process capability analysis were explained, and its application value in the field of drugs was analyzed through the empirical research. **Results** The drug quality management system based on the process capability analysis was established, the basic procedures of process capability analysis and evaluation by the drug manufacturers were summarized, and the practical significance of process capability analysis in the field of drug quality was clarified. **Conclusion** Process capability analysis plays an evaluation and control role in the whole-process quality management system of drugs, which is helpful to solve problems in a targeted manner and improve the quality of drugs.

Key words: process capability index; process capability analysis; drug quality management; evaluation procedure

我国2019年修订的《中华人民共和国药品管理法》和颁布的《中华人民共和国疫苗管理法》,2020年颁布的《药品注册管理办法》(国家市场监督管理总局令第27号)、《药品生产监督管理办法》(国家市场监督管理总局令第28号),形成了以“风险管理、全程管控”为原则的药品监督管理法律体系,要求各级药品监督管理部门和企业进一步探索科学、严格的药品管理制度,全面提升药品质量。建立从原材料供应商的审计到药品销售发运的全过程理论体系,能确保药品质量。在质量管理工作中,数理统计是理论基础,在生产过程控制、检验控制、质量参数统计、趋势分析、质量风险评估等方面均有应用,是全面质量管理中的重要内容。过程能力分析作为重要的数理统计工具,于1974年由质量大师朱兰引入并广泛应用于化工制造、临床医学研究等领域。制药行业起于传统化工,过程能力分析在药品质量管理中鲜有应用。本研究中通过阐述过程能力分析理论与应用模型,建立了基于过程能力分析的药品质量管理体系,并通过实证研究分析其应用价值。现报道如下。

1 过程能力分析理论与模型

1.1 基本概念

过程是一组将输入转换到输出的相互关联或相互作用的活动。过程能力是指已被证明处于统计控制状态的过程特性的输出统计度量,描述了过程特性满足技术标准的能力^[1],是过程的特有属性,不因技术标准的改变而变化。根据正态分布 3σ 原则,无论均值和标准差为何值,产品质量特性值落在 $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ 区间内的概率均为99.73%,故以 6σ 来定量表示过程能力。

根据国际标准化组织(ISO)对质量的定义,质量是一组固有特性满足需求的程度,当产品的技术标准固定时,过程能力满足技术要求的程度便可确定,用过程能力指数(C_p)来表示,见式(1)。

$$C_p = \text{容差} / \text{过程能力} = T / 6\sigma \quad (1)$$

其中,过程能力分析是通过系统的研究分析来评测过程能力与客户需求的一致性,通过评价药品生产过程是否能满足质量要求的程度,以评价生产过程和药品质量的稳定性^[2]。在理论指导下,通过对生产和质量管理中关键控制点数据的采集与分析,定量评价质

第一作者:张玫美,女,硕士研究生,研究方向为药品国内外注册与药品质量认证,(电子信箱)zhangmeimei1205@163.com。

[△]通信作者:梁毅,男,博士研究生,教授,研究方向为药品国内外注册与药品质量认证,(电话)025-86185183(电子信箱)ly606@sohu.com。

量水平;后续通过对人机料法环测(5M1E)等影响产品的因素进行分析,得出有针对性的预防纠正措施,提高对过程的控制能力。

1.2 模型假设

1.2.1 正态性判定

根据中心极限定理,如果计算的样本数据分布的平均值和标准差并未呈现正态分布,那么样本就不能代表总体,此情形下的过程能力指数计算出来的值是失真的,不能代表过程的真实水平,分析结论反而会产生误导。过程能力指数需建立在对样本数据的正态分布条件下,故在进行过程能力指数分析前需先评估各个样本数据的正态特征条件。

数值变量正态性判定包括统计图法和统计指标法。统计图法有描述性质的直方图,在样本量大于50的情况下,可直观地判断样本的分布模式;还有基于正态分布假定的概率值法,只需对变量 X 的观测值打点拟合便可判断正态性,若点处于一条直线则为正态分布;反之则不服从正态分布。统计指标法有根据偏度系数和峰度系数2个指标来进行检验的偏度系数检验、峰度系数检验、偏度峰度联合检验,还有Shapiro - Wilk正态性检验、Kolmogorov - Smirnov (K - S)正态性检验、Cramér - Von Mises 检验、Anderson - Darling 检验等^[3]。

1.2.2 样本量

根据大数定律,当样本量无限大时,样本均值趋于总体均值,样本越多越能反映总体特性。因此,采取随机抽样时必须保证样本量足够,能充分代表总体情况。一般数据采集的样本量为100;对于某些采集难度大、成本高的过程,样本量可为30,但此情形下过程能力评价的可信度会降低。

1.2.3 过程能力指数计算与分析

过程能力指数(C_p)是在过程输出均值(μ)与质量标准目标值(M)无偏、质量标准容差对称情况下定义的,表达式见式(2), M 见式(3),合格率(y)见式(4),缺陷率(p)见式(5)。

$$C_p = \text{容差} / \text{过程能力} = T / 6\sigma = (Tu - Tl) / 6\sigma \quad (2)$$

式中, Tu 表示容差上限, Tl 表示容差下限。

$$M = (Tu - Tl) / 2 \quad (3)$$

$$y = 2\varphi(3C_p) - 1 \quad (4)$$

$$p = 2\varphi(-3C_p) \quad (5)$$

在生产实践中, μ 常与 M 偏离,即 $\mu \neq M$,对 C_p 的修正公式对称容差有偏过程能力指数(C_{pk})见式(6)。

$$C_{pk} = (1 - K)C_p = (T - 2\varepsilon) / 6\sigma = \min\left(\frac{T_u - \mu}{3\sigma}, \frac{\mu - T_l}{3\sigma}\right) \quad (6)$$

式中, $K = (2|\mu - M|) / T$, $\varepsilon = |\mu - M|$ 。

单侧上限容差过程能力指数(C_{pu})见式(7),单侧下限容差过程能力指数(C_{pl})见式(8)。

$$C_{pu} = \frac{T_u - \mu}{3\sigma} \quad (7)$$

$$C_{pl} = \frac{\mu - T_l}{3\sigma} \quad (8)$$

在生产过程中,经常会出现目标值(T_v)不在容差中心(M)的情况,此时 C_p 和 C_{pk} 便不再适用,需使用非对称容差无偏时过程能力指数(C_{pm}),计算公式见式(9)。

$$C_{pm} = \frac{T}{6\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T_v)^2}} \quad (9)$$

同理,当 $\mu \neq M$ 时,对 C_{pm} 的修正计算公式 C_{pmk} 见式(10)。

$$C_{pmk} = \frac{T - 2\varepsilon}{6\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T_v)^2}} = \min\left(\frac{T_u - T_v}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T_v)^2}}, \frac{T_v - T_l}{3\sqrt{\sigma^2 + (\mu - T_v)^2}}\right) \quad (10)$$

根据过程能力指数和缺陷率得到过程能力等级评价,详见表1。

2 基于过程能力分析模型的药品质量管理

2.1 完整的质量管理体系

药品生产企业必须建立良好的支持本企业药品生

表1 过程能力等级评价表

Tab.1 Evaluation of process capability levels

等级	过程能力指数(C_p)	缺陷率($p, \%$)	过程能力评价	对策
I级	$C_p > 1.67$	$p \leq 0.00006$	过程能力过高,适用于新的过程中能产生严重影响的变量	可适当放宽质量标准,或减少检验频次,选用精度较低的设备,以降低成本
II级	$1.33 \leq C_p < 1.67$	$0.00006 < p \leq 0.00634$	过程能力充足,适用于新的过程、现有过程中能产生严重影响的变量,如安全性	保持现有的过程控制和质量管理
III级	$1.00 \leq C_p < 1.33$	$0.00634 < p \leq 0.26998$	过程能力尚可,适用于不造成危害的变量	加强过程控制与检验
IV级	$0.67 \leq C_p < 1.00$	$0.26998 < p \leq 4.55002$	过程能力不足,可根据具体情况选择使用,如对于变异较大的、不造成危害变量的生物活性测定和方法评价等	采取过程控制的改进措施,制订纠正与预防措施
V级	$C_p < 0.67$	$p > 4.55002$	过程能力严重不足	立即采取紧急措施,必要时停产整顿

产的质量管理体系。结合企业生产能力和人员情况,确立质量方针、质量政策及质量目标,所有要求必须贯穿药品从生产到售后的全过程,包括生产活动和质量保证2个基本流程。过程能力分析作为一种工具模型,可有效地应用于各个流程。

2.2 生产活动

药品(包括成品和中间产品)的质量标准由多个质量特性反映,根据对药品质量的影响,将质量特性分为关键质量特性、重要质量特性和次要质量特性。与之对应,药品生产活动以工序为基本单元,关键工序影响药品关键质量特性,会对药品的安全性、有效性、适宜性和经济性产生直接影响。在生产活动中必须对引起工序变化的因素进行严格控制,如生产工艺及文件、设施设备及物料、人员操作、生产环境等,从而使药品质量稳定并符合标准要求。

在对生产工艺流程和药品良好理解的基础上,运用风险管理工具,充分设置1个或多个质量控制点,每个质量控制点都要有其必要性。在一个质量控制点设置1个或多个计量值质量特性,同时确定这些质量特性需要达到的限值,以此达到对药品及流程的安全控制。通过对这些质量特性数据的采集,进行过程能力指数计算与分析。

2.3 质量保证

质量保证是个广义的概念,是指为确保药品符合预定质量标准而进行的一系列计划和活动。质量管理、质量保证和质量控制的关系见图1。

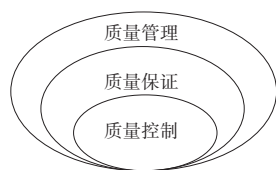


图1 质量管理、质量保证和质量控制的关系

Fig. 1 Relationships among the quality management, quality assurance and quality control

在原辅料供应商审计方面,除了直接对原辅料的质量进行检验时增加过程能力指数这个评价指标外,还可通过对供应商过程能力的计算进行评价,以判断是否符合本企业药品生产的要求。通过对供应商的生产过程进行抽样,计算其过程能力指数,从而判断供应商的风险级别,并建立预警系统^[4]。在物料贮存控制方面,企业需根据物料的性质确定贮存养护环境,确定环境因子的控制程序和仪器、设备的检测、维护规程;建立健全产品养护档案,在质量报表部分增加环境因子、存贮质量检查、检测设备仪器准确度等的过程能力指标,以提高在库物料的质量控制。

质量保证体系要求对生产进行中间控制,在确定生产中的质量控制点后,通过其过程能力的分级评价,确定中间过程取样和监测的频率和内容,制订合理的中间控制方案,合理利用企业的管理资源,避免或降低污染和交叉污染的风险。

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(中华人民共和国卫生部令第79号)第二百二十三条规定,企业应当确保药品按照注册批准的方法进行全项检验;检验方法需要进行验证或确认,以确保检验数据准确、可靠。质量检验是决定中间产品能否进入下一工序,成品能否通过放行上市销售的重要依据,科学可靠的检验方法直接影响药品临床使用的安全性与有效性。企业在编写检验分析方法确认方案时,可通过对该检验方法对供试品和对照品产生的数据进行采集处理,计算其过程能力指数和在特定实验室使用该方法的OOT概率,得出该检验方法的过程能力等级,以便做出相应的保持或改进措施,故该指标可作为检验方法是否适用本实验室的重要标准^[5]。USP40 - NF35中的 < 1033 > *Biological Assay Validation* 运用过程能力指数测定新建生物测定方法的相对偏差(RB)和中间精密度(IP)^[6]。

2.4 制药企业开展过程能力评价的基本程序

2.4.1 筹建过程能力评测小组

人员是保证药品生产的四要素之一,为确保企业有效推进过程能力评测,必须配备相应的人员,组建评测小组。过程能力评价的综合交叉技术性决定了评测小组成员是企业间跨部门的组合。评测小组的组长应由分管质量的副总担任,并给予工作指导,提供资源和组织协调;执行组长应由质量管理负责人担任,牵头评测小组有效地开展工作,制订工作计划并推动计划实施;组员由各部门或岗位关键人员组成,且组织学习和培训,能在对药品研发生产各环节熟悉的基础上保证评测工作的可操作性。

2.4.2 开展过程能力调查分析

为掌握现有药品的主要质量特性,确定关键工序,摸清工序的过程能力等级,需对影响产品质量的重要工序的计量值的质量特性有一个全面、清晰的了解。由质量管理部门领导,评测小组对企业的过程能力展开全面调查。针对质量特性汇总大量数据或重新抽样进行过程能力评价,以掌握过程能力等级和质量水平。

实际操作就是对数据进行过程能力指数计算,得出过程能力等级判定,评价过程能力水平,得出过程能力现状调查表(表2)和过程能力调查台账,形成企业记录文件。为制订提高过程能力的工作计划提供数据和决策依据。

表2 过程能力现状调查表

Tab. 2 Questionnaire of the process capability status

指标名称	XX关键控制点			工序类别					合格率 (y, %)		
	对称	单侧	非对称	目标值 M或T _v	过程能力 指数(C _p)	过程能力等级					
						I级	II级	III级	IV级	V级	
指标1											
指标2											
⋮											
指标n											

2.4.3 制订提高过程能力工作计划

根据过程能力调查分析结果,组织相关部门召开分析会,针对有问题的工序和质量控制点分析论证,探讨出现问题的原因,提出纠正和预防措施,制订提高过程能力的工作计划。工作计划应分两部分,第一部分是调查结果显示过程能力长期处于理想达标状态的质量指标,基于资源合理配置,无需对其提出改进措施,只需维持现有水平,保证过程能力和质量水平持续稳定。第二部分是工作计划的重点,对于接近但未达标、数值大小不定、远未达标的质量指标,它们的过程能力不足,通过对其进行分析和评价,找出原因,采取纠正措施,以达到提高过程能力和质量水平、保证药品质量的目的。工作计划需对未达标的质量指标设定明确的目标要求,指标要量化且科学、合理,分配到具体部门或岗位,确定负责人和完成时间。

2.4.4 编制过程能力评价文件

文件是质量保证系统的基本要素。企业与生产有关的一切活动都需在文件的规范下进行,并形成记录文件。因此,编制1套合理、规范、完整的过程能力评价文件是过程能力评价工作稳定有序开展的保证。企业应编制《过程能力评价管理制度》(SMP)、《过程能力评价操作规程》(SOP)和相关记录文件。管理类文件应包括但不限于以下内容:1)规定药品的质量控制点和关键质量特性,确定相关岗位职责,明确控制要求;2)明确相关记录文件的内容,建立药品过程能力评价档案,并归入质量管理部门;3)对药品取样阶段、数据处理计算阶段、分析评价与纠正阶段的原则、方法和标准等作出规定。

2.4.5 开展过程能力评价工作

在人员、现状、计划、文件等基础工作完成的前提下,企业可对过程能力进行评价。在评价工作中,运用PDCA循环法^[7],不断发现、分析、解决问题。对于过程能力不足的工序,根据标准差或偏移量的数据显示,结合具体药品工艺和5M1E影响因素进行原因分析,实施针对性的预防与纠正措施,并及时反馈。

3 实证研究

3.1 样本数据

某药品生产企业生产注射用加替沙星无菌冻干成品,规格为每支0.2g,含加替沙星(C₁₉H₂₂FN₃O₄)应为标示量的92.0%~108.0%。该企业对成品含量进行控制,抽样检测数据见图2。

加替沙星装量样本数据 (单位: g)									
组1	组2	组3	组4	组5	组6	组7	组8	组9	组10
0.204	0.207	0.199	0.202	0.198	0.204	0.198	0.195	0.207	0.205
0.203	0.202	0.199	0.192	0.200	0.201	0.202	0.201	0.211	0.208
0.203	0.199	0.199	0.194	0.196	0.207	0.195	0.198	0.206	0.200
0.207	0.202	0.200	0.202	0.198	0.205	0.198	0.207	0.206	0.194
0.206	0.206	0.200	0.204	0.198	0.203	0.207	0.199	0.200	0.205
0.196	0.201	0.202	0.206	0.209	0.205	0.202	0.204	0.203	0.204
0.199	0.196	0.202	0.207	0.204	0.201	0.195	0.203	0.198	0.201
0.204	0.208	0.200	0.211	0.201	0.195	0.204	0.198	0.194	0.194
0.207	0.195	0.205	0.204	0.203	0.206	0.198	0.205	0.200	0.200
0.205	0.197	0.210	0.201	0.200	0.209	0.203	0.204	0.203	0.202

图2 加替沙星装量样本数据截图

Fig. 2 Screenshot of deliverable volume data of gatifloxacin samples

3.2 判断样本数据正态性

根据图2绘制的加替沙星装量样本直方图(图3)为正常型,样本数据服从正态分布。

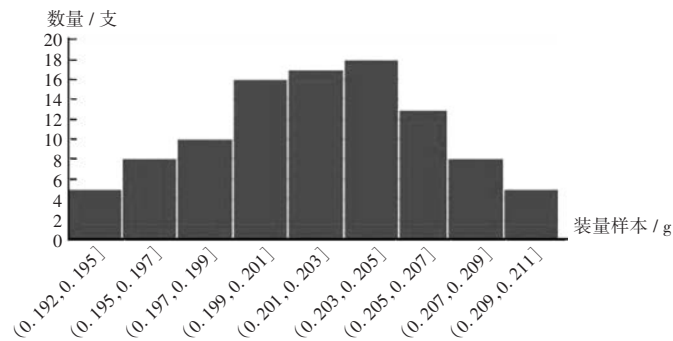


图3 加替沙星装量样本直方图

Fig. 3 Histogram of deliverable volume of gatifloxacin samples

3.3 计算过程能力指数

$T_v = M = 0.2, T_u = 0.216, T_l = 0.184, T = T_u - T_l = 0.032$, 均值 $\mu = 0.2019$, 标准差 $\sigma = 0.0042$, 偏移量 $\varepsilon = |\mu - M| = 0.0019$ 。

$$C_{pk} = \frac{T - 2\varepsilon}{6\sigma} \approx 1.1190$$

由表1可知,过程能力为III级,过程能力尚可,后续生产中应加强控制与检验,保证药品质量。

3.4 分析结论

最终装量的过程能力为III级,对过程的控制方式为 $T/2\sigma = 3.8095\sigma$, 偏移量(ε)对于标准差(δ)的倍数(n)为0.4524,表明本案例对均值的控制较好,对标准差的控制水平偏低。注射用无菌冻干药品对质量要求比普通制剂更严格,在保持现有过程能力水平的前提下,若要进一步提高药品质量,需采取相应控制与检验措施,提高过程的一致性。

4 结语

过程能力指数公式的多样性决定了其可应用在药