

中图分类号: R926; TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)15-0071-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.015



统计过程控制和过程能力指数在药品持续工艺确认中的实践应用

兰志岭

(北京智飞绿竹生物制药有限公司, 北京 100176)

摘要:目的 探讨统计过程控制和过程能力指数在药品持续工艺确认中的实践应用。方法 通过示例介绍2种统计方法在持续工艺确认中的使用条件、统计过程及表达意义。结果 明确了持续工艺确认的数据收集范围,根据数据收集量进行统计方法选择和标准制订,通过统计过程控制和过程能力分析举例说明了统计过程、统计结果、趋势分析及分析频率,阐明了对生命周期中出现变更后持续工艺确认应进行相应调整。结论 基于统计过程控制和过程能力指数的药品质量控制可为药品生产企业和监管机构提供参考。

关键词:持续工艺确认;统计过程控制;过程能力指数;控制图

Practical Application of Statistical Process Control and Process Capability Index in Drug Continuous Process Validation

LAN Zhiling

(Beijing Zhifei Lvzhu Biopharmaceutical Co., Ltd., Beijing, China 100176)

Abstract: Objective To investigate the practical application of statistical process control (SPC) and process capability index (PCI) in drug continuous process validation. **Methods** Examples were given to introduce the application conditions, statistical process, and expression significance of two statistical methods in continuous process verification. **Results** The data collection scope of continuous process validation was defined, the statistical methods were selected and standards were formulated according to the collected data. The statistical process, statistical results, trend analysis, and analysis frequency were summarized through examples by SPC and PCI, and suggestions for corresponding adjustment of continuous process validation after changes in the life cycle were put forward. **Conclusion** Drug quality control based on SPC and PCI can provide a reference for drug manufacturers and regulators.

Key words: continuous process validation; statistical process control; process capability index; control chart

2009年,人用药品注册技术要求国际协调理事会(ICH)发布的Q8(R2)Pharmaceutical Development指出,工艺研究应为工艺改进、工艺验证、持续的工艺确认(必要时)和工艺控制提供依据^[1],首次提出持续工艺确认的概念。2011年,美国食品和药物管理局(FDA)将工艺验证分为3个阶段,其中第三阶段为持续工艺确认^[2],明确了持续工艺确认是工艺验证在商业化生产中的一种方式。2012年,美国注射剂协会(PDA)对包括持续工艺确认内数据的统计分析方法进行了诠释。2015年,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布《药品

生产质量管理规范附录:确认与验证》(以下简称《确认与验证》),规定在产品生命周期中应进行持续工艺确认,对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析,以确保工艺和产品质量始终处于受控状态^[3]。原CFDA对持续工艺确认的要求是监控和趋势分析,统计方法在确保工艺控制和产品质量处于验证的受控状态将至关重要^[4]。综合法律法规及指导原则的理解,持续工艺确认应是在商业化生产过程中,实时收集直接加入到工艺中的关键物料质量属性(CMA)、生产过程中的关键工艺参数(CPP)、产品的关键质量属性(CQA)的数据,

第一作者:兰志岭,男,硕士研究生,高级工程师(副高级),研究方向为药品质量管理,(电子信箱)lanziling@zhifeishengwu.com。

[12] ZHANG GF, YU Y, WU XO, et al. Separation and structural elucidation of a new tadalafil analogue diethylaminopretadalafil included as an adulterant in a dietary supplement [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 94: 210-214.

[13] LEE JH, HAN JH, KIM S, et al. Screening sexual performance enhancing compounds and their analogues in counterfeit and illicit erectile dysfunction drugs by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Forensic and Legal Medicine, 2021, 82(10):102224.

[14] 舒展,王瑛帅.液相色谱-高分辨率四级杆飞行时间质谱联用法测定保健食品中非法添加的N-去甲基他达拉非[J].中国药业,2017,26(4):22-26.

[15] LEE JH, MIN AY, PARK OR, et al. Detection of 94 compounds related to sexual enhancement including sildenafil, tadalafil, vardenafil and their analogues in various formulations of dietary supplements and food samples using HPLC and LC-MS/MS [J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2021, 38(5):769-781.

(收稿日期:2022-09-19;修回日期:2023-03-12)

选用适合实际意义的统计方法进行数据分析,发现非预期的工艺事件或趋势的一种工艺验证方式,以评估工艺稳健性和工艺过程能力,确认工艺处于受控状态;同时,分析非预期的工艺事件或趋势的根本原因,并及时采取有效措施进行控制,确保工艺能持续生产出符合预期的产品。本研究中从范围、数据收集、统计分析、频率等方面探讨了选用统计方法进行药品持续工艺确认的方法。现报道如下。

1 范围

持续工艺确认是对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析的方法。统计学是通过分析样本推测整体情况的一门学科,样本量越大,推测结论越接近工艺真实情况。但实际上企业的很多产品不常年生产,且自生产以来批次很少,导致数据较少,故持续工艺确认适用于常年生产且数据量大的生产工艺,而不适用于非常年生产或批次数量较少的工艺,数据较少的工艺可通过年度质量回顾进行验证^[4]。

2 数据收集

郭继亮等^[5]认为,持续工艺确认的核心是收集数据与分析趋势。生物制药的数据种类繁多,数量巨大,持续工艺确认需关注那些能影响和反映产品质量一致性与工艺能力持续性的数据。ICH Q8(R2) *Pharmaceutical Development* 对药品开发中对 CMA, CPP, CQA 进行了定义^[1]。CQA 能反映产品质量是否符合质量标准和内控标准,关乎药品安全性和有效性的药品属性;CPP 的稳定是保证关键质量属性稳定的前提,是保证工艺处于持续、稳定状态的基础^[6];CMA 为物料的物理、化学和生物学性质,必须限定和控制一定范围内或在一定范围内分布,CMA 控制影响 CQA 的实现。因此,持续工艺确认的主要研究对象是 CMA, CPP, CQA。

工艺设计和工艺确认所收集的信息与数据是商业化生产有效控制策略及持续工艺确认的基础^[3],通常 CMA, CQA, CPP 在工艺设计过程中通过风险评估的方式完成确定,随着对 CMA, CQA, CPP 认识的不断加深,并在工艺确认中不断完善,在日常商业化生产过程中实时收集 CMA, CPP, CQA 的数据,当数据量达到统计学要求时进行趋势分析,完成持续工艺确认报告,从而判断产品质量一致性和工艺控制持续性是否受控。

3 统计方法与应用

3.1 统计方法

数据完整性有保证,检测方法可靠,使用合适的统计方法获得的结果才是一组有价值的信息。故有价值的信息是数据分析的前提,使用不可靠的数据只能得到错误的结论,对制订的措施产生误导。

统计过程控制(SPC)是一种运用相关数理统计方

法对过程中各个环节进行监测和评估,以判断过程中是否存在异常的办法^[7]。SPC 可被用于判定工艺是否稳定、可预测、处于统计控制状态,一个过程被认为稳定或“处于统计控制状态”是指该过程的观测值全部在“稳定过程均值”附近^[3]。如果所有 CMA, CQA, CPP 的数据在均数两侧规定范围内波动即质量一致,此时只存在自然的常见原因的变化;如果超出均数两侧规定范围波动即质量不一致,此时存在非常见原因的变化,需要分析该原因,并制订措施避免再次发生。持续性工艺确认的数据通常利用统计过程控制原理进行分析和监控,并通过过程能力分析确定过程是否能持续符合规定,用于判断产品生产的整体情况。在具体应用中,SPC 通过控制图数据记录分析过程的稳定性,并对测量期间存在的异常数据进行预警。过程能力描述过程如何符合质量标准相关要求,是指生产的产品符合其质量标准的一种加工能力^[2]。过程能力指数(Ppk)是参数范围和数据自然变异性的比值,衡量当前阶段是否满足现阶段的运行要求,从而对过程质量进行评价^[7-8],能评价当前工艺的控制能力,并预测后续数据符合要求的概率。

根据企业的实际生产,本研究中就以下 2 种情况进行持续工艺确认。一是生产老产品的企业拥有大量历史监控数据及工艺变化评估;二是生产新产品的企业无足够的信息积累。

3.2 SPC

3.2.1 老产品

数据量选择:老产品的 CMA, CQA, CPP 数据量足够多,为了保证有限批次数据的计算结果能代表母体数据的特征值均值(\bar{X})和标准偏差(SD),要求积累数据不得少于 20 批^[9],故通常选择 20~30 批数据分析产品质量是否一致和工艺控制是否持续,并形成持续工艺确认报告。前提条件是所有数据应符合质量标准和内控标准,当出现不符合质量标准和内控标准的数据时应进行剔除,因该异常数据由非常见原因导致,为确保调查的时效性,应在发现的第一时间启动偏差或检验结果偏差(OOS)调查,采取相应措施避免类似情况再次发生。

\bar{X} 与 SD :产品质量是否一致和工艺控制是否持续的判定需要一个标准限度衡量,该标准限度通常使用 $\pm 3SD$ 。通常使用本次的 20~30 批数据计算 \bar{X} 和 SD ,并观察所有数据是否落在 $\bar{X} \pm 3SD$ 之间,这种方法存在 \bar{X} 和 SD 漂移的风险,持续工艺确认并非只考察这 20~30 批数据,还要评估目前工艺是否与最初确定的工艺保持一致。最初确定的工艺经过了工艺验证,且通过了确证性临床试验的确认。建议在持续工艺确认过程中使用包括工艺验证批次、临床一致性批次及相邻 20~30 批数据的 \bar{X} 和 SD ,确保后续的持续工艺确认的高保真度。

举例:本研究中,以40批疫苗中多糖含量进行持续工艺确认演示,质量标准为每剂10.0~15.0 μg,含量数据见表1。批号为201703001-201707020的疫苗作为工艺确定后的20批,批号为201707021-201711040的疫苗作为本次需进行持续工艺确认。采用Minitab1 9软件计算,批号为201707021-201711040的疫苗 $\bar{X} = 12.565$, $SD = 0.281$,同时以 $\bar{X} \pm 3SD$ (11.722~13.408)制作单值控制图(图1 A);计算批号为201703001-201707020的疫苗 $\bar{X} = 12.855$, $SD = 0.385$,同时以 $\bar{X} \pm 3SD$ (11.700~14.010)制作单值控制图(图1 B)。

表1 40批疫苗中多糖含量(μg/剂)

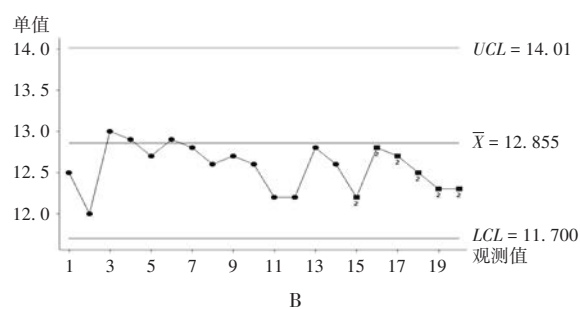
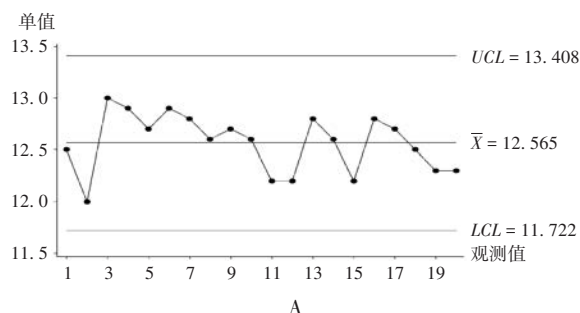
Tab. 1 Content of polysaccharide in 40 batches of vaccines (μg/dose)

批号	含量	批号	含量	批号	含量	批号	含量
201703001	12.6	201704011	13.1	201707021	12.5	201709031	12.2
201703002	13.4	201704012	13.2	201707022	12.0	201709032	12.2
201703003	12.7	201704013	13.1	201707023	13.0	201709033	12.8
201703004	13.0	201704014	12.8	201707024	12.9	201709034	12.6
201703005	13.4	201704015	12.9	201708025	12.7	201710035	12.2
201703006	12.3	201705016	12.7	201708026	12.9	201710036	12.8
201704007	12.5	201705017	13.1	201708027	12.8	201710037	12.7
201704008	12.4	201705018	12.7	201708028	12.6	201710038	12.5
201704009	13.1	201707019	12.0	201708029	12.7	201711039	12.3
201704010	13.4	201707020	12.7	201708030	12.6	201711040	12.3

由图1可知,不管使用本次数据(批号为201707021-201711040)计算 \bar{X} 和 SD (图1 A),还是使用上次数据(批号为201703001-201707020)计算 \bar{X} 和 SD (图1 B),持续工艺确认的数据均在 $\pm 3SD$ 内波动,从该角度分析产品质量一致性良好。但图1 B出现了Minitab1 9软件默认判异标准的第2种异常情况(连续9个点在中心线一侧),同一组数据出现不同的结果,预示中心线(平均值)出现了较大变化,相当于数据的精密度相对不变的情况下,准确度已发生了变化,工艺控制持续性有待确认,故 \bar{X} 的漂移需引起关注。反之,以疫苗(批号为201703001-201707020)的平均值($\bar{X} = 12.855$)作为基准,疫苗(批号为201707021-201711040)的多糖含量相对降低,发现上述情况应进一步调查,并采取相应措施。

3.2.2 新产品

《确认与验证》中指出,对产品生命中后续商业生产批次获得的信息和数据进行持续的工艺确认,企业通常应该至少进行连续三批成功的工艺验证^[3]。对于新产品而言,除了3批工艺验证批次或1和3批临床一致性批次外,没有太多的数据为持续工艺确认所用。实时收集3批数据计算,以 $\bar{X} \pm 3SD$ 作为标准限度进行产品质量和工艺控制评估,以20批疫苗的数据分析后编



A. 批号为201707021-201711040 [$\bar{X} + 3SD$ (11.722~13.408)] B. 批号为201703001-201707020 [$\bar{X} + 3SD$ (11.700~14.010)]

注:UCL为上控制限,LCL为下控制限。图2同。

图1 40批结合疫苗的单值控制图

A. Batch numbers:201707021-201711040 [$\bar{X} + 3SD$ (11.722-13.408)] B. Batch numbers:201703001-201707020 [$\bar{X} + 3SD$ (11.700-14.010)]

Note:UCL is the upper control limit,and LCL is the lower control limit (for Fig. 1-2).

Fig. 1 Single value control chart of 40 batches of conjugate vaccines

制持续工艺确认报告。以疫苗(批号分别为201703001,201703002,201703003,含量分别为12.6,13.4,12.7 μg)为例,质量标准为每剂10.0~15.0 μg,使用Minitab1 9软件绘制控制图(图2)。

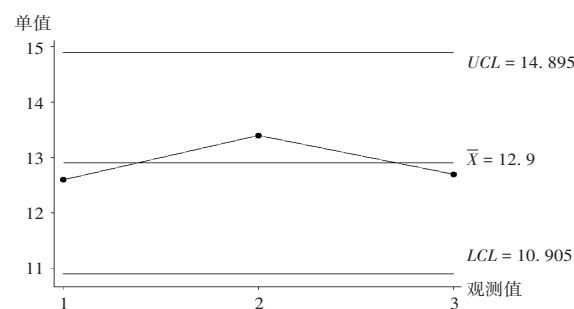


图2 3批工艺验证数据的单值控制图

Fig. 2 Single value control chart of three batches of process validation data

由于持续工艺确认是多数据的趋势分析,新产品的数据量相对较少且趋势不明显,不足以判断工艺控制的持续性和产品质量的一致性。以3批疫苗的质量数据作为基础,实时录入数据,随时关注CMA, CPP, CQA的变化趋势,若趋势出现异常或个别数据超出 $\pm 3SD$,

应第一时间进行调查。若调查未发现引起该异常的直接或根本原因,可能由于样本数据量少、代表性不强导致,应持续关注后续的数据趋势。

3.2.3 小结

通过SPC原理对老产品的多批数据进行分析,可依据历史监控数据对产品质量和工艺变动控制进行评估,以此为基础决定工艺控制策略。由于老产品使用的设备相对落后,根据评估当前工艺控制策略的适用性,决定是否需要增加取样或提高监测手段。由于新产品认知度相对较低,持续工艺确认更多的是对每批产品的数据进行实时分析,必要时增加取样监测,同时可根据产品及其工艺的复杂程度,提高自动化的程度等进一步提高工艺控制能力。

3.3 过程能力分析

3.3.1 过程能力指数与计算

虽然对于统计学上受控的工艺而言, Ppk本质上等同于性能指数(Cpk),但本研究中更关注整体,预测后续产品质量和工艺的受控情况,故使用Ppk(整体)而非Cpk(组内)进行演示,反映处于控制状态下的实际加工能力。按公式 $Ppk = \text{Min}[(USL - \bar{X}) / 3\sigma, (\bar{X} - LSL) / 3\sigma]$ 计算。式中, \bar{X} 为平均值, σ 为整体标准偏差, USL 为控制标准上限, LSL 为控制标准下限。过程能力指数与控制能力见表2。

表2 过程能力指数及控制能力

Tab. 2 Process capability index and control capability

Ppk	σ	产品合格率(%)	控制能力
< 0.67	< 2	< 68.3	严重不足, 整改设计生产工艺
0.67 ~ < 1.0	2 ~ < 3	68.3 ~ < 95.4	不足, 必须提升其能力
1.0 ~ < 1.33	3 ~ < 4	95.4 ~ < 99.73	正常, 改进, 进入理想状态
1.33 ~ < 1.67	4 ~ < 5	99.73 ~ < 99.9937	理想, 状态良好, 维持现状
≥ 1.67	≥ 5	≥ 99.9937	过剩, 考虑降低成本

3.3.2 Ppk 的应用

利用疫苗(批号为201707021-201711040)的数据,通过Minitab19软件计算Ppk,在作图计算Ppk前先进进行数据的正态检验,如为正态分布则选择正态的能力分析,如为非正态分布则选择非正态的能力分析。持续工艺确认的组间/组内能力报告见图3。

该过程能力分析的多糖含量符合质量标准每剂10.0~15.0 μg,该20批产品中平均多糖含量为每剂12.565 μg,整体标准差σ为0.281, Ppk为2.88,根据表2中Ppk ≥ 1.67,产品合格率 ≥ 99.9937%,显示工艺控制水平处于5σ及以上,控制能力为过剩,应考虑降低成本,说明多糖含量这个项目基于工艺控制的持续性非常好,后续出现不合格情况的概率极低。

3.3.3 小结

Ppk可作为通用指标在工艺或测量类型及生产步

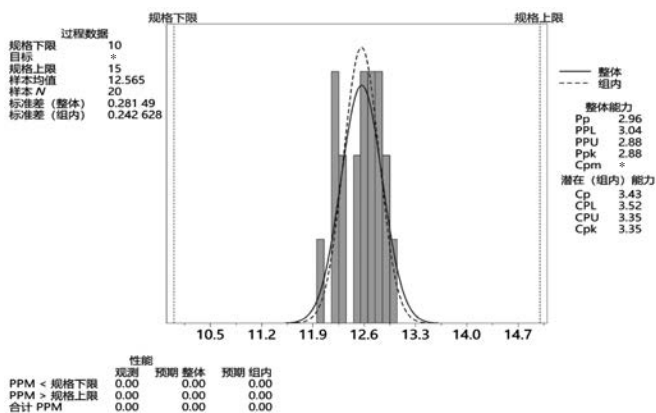


图3 持续工艺确认的组间/组内能力报告(批号为201707021-201711040)

Fig. 3 Intergroup / intragroup capability for continuous process validation (batch numbers:201707021 - 201711040)

骤和产品之间进行比较,是一种科学、有效的产品质量控制工具。过程能力分析在持续工艺确认中既判断产品质量数据的一致性,又评估工艺控制持续性,为提供产品持续改进的科学依据。但使用Ppk时通常需要20组以上的数据, Ppk ≥ 1.00时可接受, 1.33 ≤ Ppk < 1.67时为理想状态。如Ppk < 1.00,则应首先找出根本原因,改进后避免再次出现;即使Ppk > 1.00,也不能孤立地看待每次的数据分析,需要与历史数据进行对比分析。

4 频率

目前,尚无统一的开展持续工艺确认的频率。但《确认与验证》中指出,在产品生命周期中,考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化,应对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整^[3]。故可根据生产的实际情况进行科学、合理地规定。对于完成确认报告的时间,建议新产品的初始阶段频次可以相对较高,随着对产品工艺理解和经验知识的积累,可逐渐减少频次;由于老产品工艺已明确,可采用固定批数进行分析,增加可操作性,如累计20批进行1次分析,并完成确认报告。

5 结语

商业化生产是产品生命周期中最漫长的阶段,实际情况下在该生命周期中经常出现变更,变更可能会带来CPP的调整,应在完成验证后将该CPP纳入数据采集工作中,待数据符合上述要求时进行分析形成报告。及时进行数据分析,能迅速发现非预期的工艺变动,增加对工艺的理解,并及时采取措施对变动进行控制。随着市场和企业期望提高产品质量,数据分析逐渐成为产品成功的重要工具,而制药企业越来越认识到统计方法的重要性,以持续生产符合预定质量标准的产品。数据分析为符合这一目的提供了客观证据,也是理解工艺的基础,使持续改进成为可能。希望本研究能为药品生产企业和监管机构提供参考。