

• 制剂与炮制 •

清开灵注射液生产过程性能指数研究

徐冰¹, 周海燕², 史新元^{1, 3*}, 孙飞¹, 张毅¹, 乔延江^{1, 3*}

(1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029;

2. 亚宝北中大(北京)制药有限公司, 北京 101300;

3. 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心, 北京 100029)

[摘要] 为科学评价中药产品质量可靠性和批间一致性, 该文以清开灵注射液为研究对象, 收集一定时期内清开灵注射液产品质量指标历史数据, 将过程性能指数 P_p 和 P_{pk} 应用于中药生产过程能力分析, 并采用 Bootstrap 抽样方法计算过程性能指数置信区间。结果 P_{pk} 的估计值和置信区间宽度均低于 P_p , 表明 P_{pk} 用于过程性能分析时灵敏度更高。在考察的生产周期内, 以黄芩苷、胆酸、栀子苷和总氮浓度为指标计算的 P_{pk} 分别为 1.122、2.055、1.564、0.891, 即胆酸的过程能力最高, 其次为栀子苷和黄芩苷, 总氮过程能力较低, 提示应加强总氮相关工艺质量管理和控制水平。过程性能分析法可对中药生产过程能力和产品质量一致性进行量化研究, 可作为生产过程运行质量的控制手段。

[关键词] 清开灵注射液; 质量一致性; 过程性能指数; 置信区间; Bootstrap 抽样

Study on manufacturing process performance index of Qingkailing injection

XU Bing¹, ZHOU Hai-yan², SHI Xin-yuan^{1, 3*}, SUN Fei¹, ZHANG Yi¹, QIAO Yan-jiang^{1, 3*}

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Yabao Beizhongda (Beijing) Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101300, China

3. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China)

[Abstract] In this paper, the process performance indexes (PPIs) P_p and P_{pk} were introduced and applied to evaluate the process capability and quality consistence of Chinese medicine products. The historical quality analysis data of Qingkailing injection were collected and taken as the research object. The confidence intervals of P_p and P_{pk} were estimated based on the Bootstrap sampling methods. Results showed that the value and width of the confidence interval P_p of were smaller that of P_{pk} , suggesting that the P_{pk} index was more sensitive than P_p in process capability analysis. Within the production period concerned, the P_{pk} values estimated from different quality indexes of Qingkailing injection, such as baicalin, cholic acid, geniposide and total nitrogen, were 1.122, 2.055, 1.564 and 0.891, respectively. It could be found that the cholic acid had the highest process capability, followed by the geniposide and baicalin. The total nitrogen had the lowest process capability, indicating that it is necessary to reinforce the quality management of total nitrogen related manufacturing processes. The case studies demonstrate the effectiveness and feasibility of PPIs, which are convenient to be used in production practice of Chinese medicine.

[Key words] Qingkailing injection; quality consistence; process performance index; confidence interval; Bootstrap sampling

doi: 10.4268/cjcm20151016

[收稿日期] 2014-12-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403112); 北京市重点实验室建设项目(2014)

[通信作者] * 乔延江, 教授, 博士生导师, Tel: (010) 84738661, E-mail: yjqiao@263.net; * 史新元, 教授, Tel: (010) 84738621, E-mail: shixinyuan01@163.com

[作者简介] 徐冰, 讲师, 研究方向为中药质量与过程控制, Tel: (010) 84738650, E-mail: btm@163.com

过程所生产出来的能满足产品质量要求的能力称为过程能力,过程能力评价是过程质量管理的重要组成部分^[1]。一般说来,过程能力是通过测量产品质量的一致性来间接实现对过程的测度,而不是对过程直接测量。过程能力大小以过程能力指数(process capability index, PCI)或过程性能指数(process performance index, PPI)来衡量。

以产品质量属性短期标准差 σ_{ST} 计算的指数称为过程能力指数,如 C_p, C_{pk} 等;以长期标准差 σ_{LT} 计算的指数称为过程性能指数,如 P_p, P_{pk} 等^[2]。PCI的计算要求过程处于稳态或统计受控状态,反映短期的过程能力,用于周期性的在线过程能力评价;而PPI的计算不要求过程处于稳定状态,可反映较长时间内过程性能的整体状况,用于初始或一定时期内的过程能力离线研究。

目前,PCI和PPI被广泛应用于制造业质量可靠性评价,在控制与改进产品质量、降低生产成本、减少质量损失和质量风险等方面发挥了重要作用^[3-5]。受原料波动、环境变化、设备漂移、工艺操作等因素的影响,中药产品不可避免的存在一定质量变异。在中药制剂生产过程,尚未见到PCI和PPI应用的相关报道。本文以清开灵注射液产品历史质量数据为研究对象,探讨将过程性能指数PPI用于中药制剂过程能力分析和产品质量一致性评价的可行性。

1 原理与方法

1.1 过程性能指数 过程性能可从“精密度”和“准确度”2个方面衡量^[6]。“精密度”指过程持续生产出质量均一的产品的能力,产品质量批间一致性越好,精密度越高。“准确度”指过程产出的产品质量偏离其平均水平的程度,产品质量越接近平均质量水平,准确度越高。过程精密度可采用 P_p 值评价。

$$P_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \quad (1)$$

式中,USL为质控上限,LSL为质控下限,USL-LSL表示由产品质量标准允许的过程分散度。 σ 为过程标准差,表示实际过程分散度。6倍标准差代表质控指标99.73%的分布范围。 P_p 值越大,过程能力越高; P_p 值越小,过程能力越低。过程准确度可采用 P_a 值评价。

$$P_a = \frac{1 - |\mu - m|}{d} \quad (2)$$

式中 μ 为过程均值; $d = (USL - LSL) / 2$,表示

控制上下限之间宽度的一半; $m = (USL + LSL) / 2$,表示控制上下限中间值。

P_p 不考虑过程平均值的位置,如过程平均值接近某一要求的上限或下限,可能存在大量产品持续异常而 P_p 指数仍然较高的现象。而 P_a 则没有考虑过程分散程度。为全面表征过程平均值信息和过程分散程度信息,可将 P_p 和 P_a 相乘得到指标 P_{pk} 。

$$P_{pk} = P_p P_a = \frac{d - |\mu - m|}{3\sigma} \quad (3)$$

由公式(3)可见, P_{pk} 可更加全面的描述过程能力特性。当 $\mu = m$ 时, $P_{pk} = P_p$ 。对于仅有控制下限或控制上限的质量指标,其 P_{pk} 的计算方法分别如下。

$$P_{pk} = \frac{\mu - LSL}{3\sigma} \quad P_{pk} = \frac{USL - \mu}{3\sigma} \quad (4)$$

在实际应用中 μ 和 σ 通常是未知的,可采用样本均值 \bar{X} 和样本标准差 $\hat{\sigma}$ 对 P_{pk} 进行估计^[7]。 $\hat{\sigma}$ 的计算方式如下。

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2} \quad (5)$$

上式中 $\hat{\sigma}$ 代表一定时期内所有样本标准差,即过程长期标准差 σ_{LT} 。过程能力指数 C_p 和 C_{pk} 的计算公式与 P_p 和 P_{pk} 相同,而 $\hat{\sigma}$ 的计算式与公式(5)不同,相应方法可参见GB/T4091-2001《常规控制图》。

1.2 过程性能指数置信区间 中药注射剂质量控制严格,不仅对过程性能提出了更高的要求,而且需要考虑过程性能指数的置信区间。若置信区间下限也能满足要求,则表示产品具有较高的可靠性^[8]。常规置信区间的计算假设统计量服从正态分布,而非参数Bootstrap方法无需假设质控指标分布形式,即可计算其置信区间^[9]。

Bootstrap方法的基本思路是通过已知样本的重复抽样来对相关统计量进行估计。假定 $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ 为服从分布 G 的独立随机样本,即 $X \sim G$,其中 x_i 为同分布下的独立随机样本。令 q 表示某一特定样本的统计量 Q 值。从样本 X 中抽取 m 个样本容量为 n 的Bootstrap样本。对每一Bootstrap样本计算其统计量 q 。则 $\{q_1, q_2, \dots, q_m\}$ 服从Bootstrap抽样概率分布 G^* 。若 m 足够大,可利用 G^* 对 Q 做相关的统计推断。

令 $P_p(i)$ 表示由 m 个Bootstrap随机替换样本计算出的过程性能指数估计值,其均值和标准差分别

如下。

$$\bar{P}_p = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m P_p(i) \quad (6)$$

$$S_{P_p} = \sqrt{\frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (P_p(i) - \bar{P}_p)^2} \quad (7)$$

假定 G^* 近似服从正态分布, 则 P_p 的 $(1 - 2\alpha)$ 100% 的置信区间为 $[P_p - z_\alpha S_{P_p}, P_p + z_\alpha S_{P_p}]$ 。 z_α 是标准正态分布的 α 分位数。若假定 G^* 近似服从 Student t 分布, 则 P_p 的 $(1 - 2\alpha)$ 100% 的置信区间为 $[P_p - t_\alpha S_{P_p}, P_p + t_\alpha S_{P_p}]$ 。 t_α 代表 Student t 分布的 α 分位数。

1.3 统计分析 数据处理工作在 Matlab 7.0(美国 MathWorks 公司) 平台下完成, 相关分析程序自主编制; 绘图由 Sigma Plot 10.0 软件完成。

2 结果与讨论

2.1 数据来源 收集 2011 年间, 亚宝北中大(北京) 制药有限公司生产的 42 批清开灵注射液成品中胆酸、 栀子苷、 黄芩苷和总氮量 4 种指标成分的含量测定历史数据, 并进行过程性能分析。 每批清开灵产品包括 5 个亚批产品的质量指标测定数据, 总计 210 个样本。 根据 2010 年版《中国药典》(一部) 规定, 清开灵注射液中 4 种成分的含量限度见表 1^[10]。 其中栀子苷仅具有质量标准下限, 其他指标具备上下标准限。

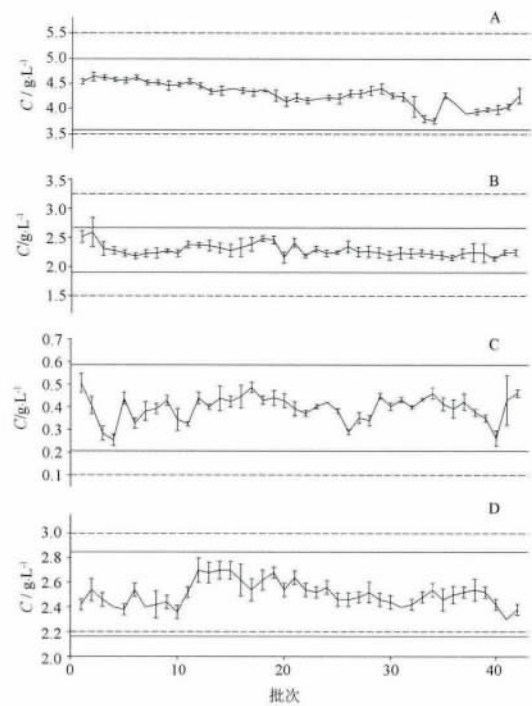
表 1 2010 年版《中国药典》中清开灵注射液成品质量控制标准

Table 1 Quality specifications of Qingkailing injection in Chinese Pharmacopoeia (2010 Edition, Part I) $g \cdot L^{-1}$

质量指标	标准限度
黄芩苷	3.5 ~ 5.5
胆酸	1.50 ~ 3.25
栀子苷	≥ 0.1
总氮	2.2 ~ 3.0

2.2 清开灵注射液质量趋势分析 对 2011 年清开灵注射液 4 个质量指标分别进行趋势分析, 以按时间顺序生产的批次为横坐标, 以质量指标为纵坐标, 绘制质量趋势分析图, 见图 1。 在每个质量指标的趋势分析图中, 折线代表 42 批产品成分浓度均值变化, 每批产品中 5 个亚批产品检测结果的标准差以误差条表示; 虚线代表药典规定的质量标准限; 实线是根据 Shewhart 单变量统计过程控制的原理^[11],

由 210 个样本的均值加减 3 倍标准差获得, 可作为产品质量属性控制限。



折线代表质量指标, 虚直线为质量标准限, 实直线为 Shewhart 质控限; A. 黄芩苷; B. 胆酸; C. 栀子苷; D. 总氮。

图 1 清开灵注射液统计过程控制图

Fig. 1 Statistical process control chart of Qingkailing injection

由图 1 可以看出企业 2011 年所有清开灵注射液产品的质量均符合 2010 年版《中国药典》(一部) 规定, 即所有质量指标均在规定的标准限度内。 除第 2 批产品的胆酸含量超过 Shewhart 控制限外, 其余指标均在 Shewhart 控制限内。 产品的批内质量变异(以批内产品质量标准差表示) 均小于批间变异(以批间产品质量标准差表示)。 以总氮浓度为例, 42 批产品批内标准差均值为 $0.0574 g \cdot L^{-1}$, 批间标准差为 $0.0999 g \cdot L^{-1}$ 。 每批清开灵注射液的各亚批产品均由八混液制得, 因此批内变异较小。 从总体上看, 胆酸、 栀子苷和总氮的变化趋势较平稳, 而黄芩苷的浓度呈随时间降低趋势, 提示在生产过程中应关注黄芩苷相关工艺和操作, 稳定产品质量。 总氮的 Shewhart 控制下限超过了质量标准下限, 提示总氮质量控制存在一定风险。

2.3 清开灵注射液生产过程性能分析 为进一步

评价清开灵注射液对各质量指标的控制性能,本文将 P_p 与 P_{pk} 结合起来评价生产过程能力。以胆酸为例,根据公式(5),其整体标准差 $\hat{\sigma}$ 为 $0.1272 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;结合表1中胆酸标准上下限计算(USL - LSL)为 $1.75 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,再根据公式(1),计算的胆酸的 P_p 值为 2.293;在公式(3)中 $\mu = 0.875 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,210个胆酸样本的均值 μ 为 $2.284 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, m 为 2.375 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,则根据公式(3)胆酸的 P_{pk} 为 2.055。同理,

以其他质量指标计算的过程性能结果见表2。

进一步采用 Bootstrap 方法计算过程性能指数置信区间。实际应用中,需抽取大于约 1 000 个 Bootstrap 样本 ($m > 1 000$),才可以获得比较可靠的置信区间估计结果^[12]。本文中,将 Bootstrap 样本个数 m 设置为 2 000,置信水平设置为 95%,结果见表2。栀子苷因药典中仅规定了标准下限,因此仅能进行 P_{pk} 的分析。

表2 清开灵注射液过程性能分析

Table 2 Process performance indexes estimated for Qingkailing injection

名称	过程性能 指数	过程性能指数 估计值	正态分布 95%		Student <i>t</i> 分布	
			置信区间	区间宽度	95% 置信区间	区间宽度
黄芩苷	P_p	1.426	[1.300, 1.546]	0.246	[1.306, 1.547]	0.241
	P_{pk}	1.122	[1.022, 1.222]	0.200	[1.026, 1.217]	0.191
胆酸	P_p	2.293	[1.874, 2.586]	0.712	[1.931, 2.842]	0.911
	P_{pk}	2.055	[1.699, 2.325]	0.626	[1.758, 2.507]	0.749
栀子苷	P_{pk}	1.564	[1.399, 1.706]	0.307	[1.392, 1.724]	0.332
总氮	P_p	1.168	[1.063, 1.275]	0.212	[1.059, 1.276]	0.217
	P_{pk}	0.891	[0.812, 0.974]	0.162	[0.809, 0.973]	0.164

一般来说,当 P_p 或 P_{pk} 大于 1.67 时,过程具有较高能力,表示技术管理处于较好状态,应继续维持当前质量管理和控制方案;当 P_{pk} 介于 1.33 ~ 1.67 时,过程具有中等能力,应当采取适当措施提高质量控制水平;当 P_{pk} 小于 1.33 时,过程能力较低,应采取纠偏措施,控制质量变异和波动^[13]。 P_p 或 P_{pk} 值越大,说明过程能力越高,但对生产软硬件的要求也越高,从而导致生产成本增加。由过程性能分析结果可以看出,4种指标中胆酸的过程能力最高,其次为栀子苷和黄芩苷,总氮过程能力较低。 P_{pk} 的估计值和区间宽度均低于 P_p ,表明 P_{pk} 用于过程性能分析时灵敏度更高。

过程性能指数的大小受多种因素的影响,首先与4种指标成分的含量限度范围有关,如胆酸的含量限度较宽,总氮量的含量限度则较窄。另外也与各指标成分对应的生产工艺有关,如胆酸采用高纯度提取物为原料,工艺步骤少,发生质量变异和质量波动的可能性小。栀子生产工艺虽复杂,但企业将原料药中栀子苷的含量控制在较窄的范围之内,因而其过程能力指数偏高。黄芩苷亦采用高纯度提取物投料,但其 P_{pk} 值偏低,应结合图1质量趋势分析,对有关黄芩苷的溶解、混合、滤过等工艺过程进

行深入分析。总氮含量与水牛角和珍珠母的水解工艺有关,工艺环节复杂,制备工艺时间长,发生质量波动的可能性较大。总氮过程性能指数 P_{pk} 及其置信区间上下限均小于 1,提示今后在实际生产过程中要进一步关注与该成分相关的生产工艺,加强过程质量管理和控制水平,减少总氮含量波动。

3 结论

本文将过程性能指数 P_p 和 P_{pk} 应用于中药清开灵注射液生产过程能力评价,结果表明建立在产品质量指标历史数据基础上的 P_p 和 P_{pk} ,可用于一定时期内产品质量可靠性和批间一致性评价。基于不同质量指标的 P_p 和 P_{pk} ,分析了工艺环节中可能存在的问题,引导过程质量管理人员在今后工作中重视并有针对性地开展质量改进工作,稳定产品质量。

此外,过程性能分析方法还可以帮助质量管理人员科学评估生产工艺优化前后的效果,评价不同时期、不同生产线的过程质量控制能力大小;恰当调整作业条件,如人员、设备、材料、工作方法等,合理地安排生产,使之发挥最大效益。在建立中药新产品质量标准或修订已有质量标准时,可采用过程性能分析方法,根据已有数据的过程性能指数和正态分布或 Student *t* 分布下的区间宽度,结合产品生物

药剂学和药效学研究结果辅助确定合理的质量指标上下限范围。

文中以黄芩苷、胆酸、栀子苷和总氮浓度为评价指标,属于化学有效成分的范畴,进一步可结合安全性指标和物理性质,如pH等,对清开灵注射液的质量一致性进行全面评价。在此基础上,研究药效成分变化与生产工艺的相关性,并通过优化控制工艺参数,达到提高过程能力和稳定终产品质量的目的。

[参考文献]

- [1] Juran J M, Gryna F M, Bingham R S. Quality control handbook [M]. Third edition. New York: McGraw-Hill, 1974.
- [2] 王胜先, 孙静. 单值数据的过程能力指数与过程性能指数比较[J]. 清华大学学报: 自然科学版, 2006, 46(12): 2049.
- [3] Muhammad A, Wu C, Muhammad A, et al. Mixed acceptance sampling plans for product inspection using process capability index[J]. Qual Eng, 2014, 26(450): 450.
- [4] Jose K K, Luke J A. Comparing two process capability indices under balanced one-way random effect model [J]. Qual Reliab Eng Int, 2013, 29(2): 165.
- [5] 张晓龙, 余海, 边小勇. 实时数据流在钢铁生产过程监控系统中的应用[J]. 计算机工程与设计, 2013, 34(6): 2204.
- [6] Wu C, Pearn W L, Kotz S. An overview of theory and practice on process capability indices for quality assurance [J]. Int J Prod Econ, 2009, 117(2): 338.
- [7] Automotive Industry Action Group. Quality system requirement QS-9000 [S], 1995.
- [8] Chang Y C, Wu C. Assessing process capability based on the lower confidence bound of C_{pk} for asymmetric tolerances [J]. Euro J Oper Res, 2008, 190(1): 205.
- [9] Wang D, Koo T, Chou C. On the bootstrap confidence intervals of the capability index C_{pk} for multiple process streams [J]. Eng Computation, 2007, 24(5): 473.
- [10] 中国药典. 一部 [S]. 2010.
- [11] 周海燕, 徐冰, 史新元, 等. 统计过程控制在栀子前处理生产工艺中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 16.
- [12] Sheskin D J. Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures [M]. Third edition. USA: CRC Press, 2004.
- [13] Russel J P. The ASQ auditing handbook [M]. Fourth edition. Milwaukee Wisconsin: ASQ Quality Press, 2012.

[责任编辑 马超一]