

质量控制图在药物非那西汀熔点测定中的应用研究

王林波, 陈祝康, 李明程, 吴静雯, 夏慧敏*, 彭兴盛, 陈桂良 (上海市食品药品检验所, 上海 200131)

摘要 目的: 建立熔点测定质量控制图, 对药物原料熔点测定进行日常监控。方法: 查阅相关标准、规范以及文献, 以非那西汀熔点测定为例, 建立质量控制图, 提出建立质量控制图的工作流程。结果与结论: 药物熔点检测质量控制图的制作工作流程主要包括: 熔点控制样的制备和评估、子组数据正态性检验、预控制图的制作、控制图的建立和应用以及控制图的修订等步骤。质量控制图可以直观地反映出检测的过程状态, 对于药品检测实验室宏观、长期的质量控制有重要意义。

关键词: 药物检测; 熔点; 非那西汀; 质量控制图; 药品检验质量管理

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)02-0225-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.02.012

On the Application of Shewhart Control Chart in Determining the Melting Point of Phenacetin

Wang Linbo, Chen Zhukang, Li Mingcheng, Wu Jingwen, Xia Huimin*, Peng Xingsheng, Chen Guiliang (Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 200131, China)

Abstract Objective: To establish a Shewhart control chart for daily monitoring the melting point of drug raw material. **Methods:** Relevant standards, regulations and literature were reviewed. The Shewhart control chart was established and the corresponding workflow was proposed by using phenacetin melting point test as an example. **Results and Conclusion:** The workflow of the established Shewhart control chart in determining the melting point of drugs mainly includes the following steps: preparation and evaluation of the melting point control samples, normality test of subgroup data, preparation of pre-control charts, establishment and application of the control charts, as well as the revision of control charts. The Shewhart control chart can directly demonstrate the status of testing process and is important for the overall and long-term quality control of drug testing laboratories.

Keywords: drug testing; melting point; phenacetin; Shewhart control chart; quality management of drug control

质量控制图是根据假设检验的原理构造的, 用于监测生产过程是否处于控制状态的动态图表, 是统计质量管理的一种重要手段和工具^[1-4]。质量控制图最早是由沃特·休哈特 (Walter Shewhart) 博士在1928年提出, 所以又称休哈特控制图。质量

控制图分为计量型控制图和计数型控制图2种, 用于检测实验室检测结果质量控制的主要是计量型质量控制图^[5-6]。它可以在线监控检测过程所处的控制状态是否可靠稳定, 为药品检验质量控制体系的有效实施提供帮助, 为制订预防和纠正措施提供参

作者简介: 王林波, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 化学药品理化分析、食品理化分析、化妆品理化分析、检测实验室质量控制; E-mail: wanglinbosifdc@163.com

通信作者: 夏慧敏, 药师; 研究方向: 药物分析; E-mail: wanglinbosifdc@163.com

考,保障药品检验质量的均一、稳定^[7]。采用质量控制图进行质量控制也是《检测和校准实验室认可准则》^[8-10]的要求,该准则规定:检测数据结果应“便于发现其发展趋势,只要可行,应采用统计技术对结果进行审查。”《检测和校准实验室能力认可准则在化学检测领域的应用说明》^[11]更加明确地指出:“实验室应使用控制图监控实验室能力”。

目前,我国已经通过国家实验室认可的检测和校准实验室共约7900家;但能有效地采用质量控制图,宏观地评价某项检测结果变异情况的实验室数量并不多。本文以建立熔点测定质量控制图为例,研究并说明了质量控制图制作和应用的过程。希望能为相关实验室提供参考。

1 仪器和试剂

熔点测定仪(型号:MPA100 Opti Melt;生产厂家:美国Stemford Research Systems);非那西汀(批号:100095-201205;来源:中国食品药品检验研究院);

统计软件:Minitab 16.0版

2 方法与结果

2.1 控制样的制备

2.1.1 控制样的制备和分装

取非那西汀原料药约500 g,在研钵中研细,细粉过200目筛。取过筛后的非那西汀,置105℃烘箱中干燥4小时。将干燥后的非那西汀立即置于干燥器中,静置至室温,备用。取干燥后的非那西汀,在适宜的环境中分装至棕色西林瓶中,每瓶分装约0.5 g。铝盖密封保存,即得。

2.1.2 控制样均匀性评价

采用F检验的方式进行控制样均匀性评价。随机抽取非那西汀控制样10瓶,编流水号。按《中国药典》2015年版四部通则0612熔点测定法第一法测定。每瓶样品在重复性条件下测定2次。样品的测定顺序为1-1、3-1、5-1、7-1、9-1、2-1、4-1、6-1、8-1、10-1、10-2、9-2、8-2、7-2、6-2、5-2、4-2、3-2、2-2、1-2。采用单因子方差分析法对检验结果进行统计处理,见表1。结果表明,在置信度95%时样品的均匀性满足要求。

表1 均匀性检查测定结果

样品编号	第一次测定	第二次测定	平均值
1	136.1	136.0	136.1
2	136.2	136.1	136.2
3	135.7	136.1	135.9
4	136.2	136.2	136.2
5	135.9	136.0	136.0
6	136.0	136.2	136.1
7	136.2	136.2	136.2
8	135.8	136.1	136.0
9	136.0	136.3	136.2
10	136.2	136.0	136.1

全部样品A测试的总平均值 $\bar{\bar{x}} = \sum_{i=1}^m \bar{x}_i / m = 136.1$ 。

测定总次数 $N=20$ 。

样品间平方和 $Q_1 = \sum_{i=1}^m n_i (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 = 0.2125$ 。

样品内平方和 $Q_2 = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{n_i} (\bar{x}_{ij} - \bar{x}_i)^2 = 0.225$ 。

自由度 $\nu_1 = m - 1 = 10 - 1 = 9$ 。

自由度 $\nu_2 = N - m = 20 - 10 = 10$ 。

统计量 $F = \frac{Q_1/\nu_1}{Q_2/\nu_2} = (0.2125/9)/(0.225/10) = 1.05$ 。

F 临界值 $F_{0.05(9,10)} = 3.02$ ，统计量 F 小于 F 临界值，表明在0.05显著性水平时，样品是均匀的。

2.1.3 控制样稳定性评价

可采用 t 检验的方式进行控制样稳定性评价。使用非那西汀熔点标准物质为质控样，在效期内可免于评价稳定性。

2.2 子组数据的正态性检验

正态性检验的方式有多种，本文在实际使用质控样并建立质控图的过程中，采用的子组大小为3次，即重复测定3次。单日的测定结果不足以进行正态性检验，故在完成均匀性检验后，抽取样品重复测定60次，以评价子组的正态性。测定方法为《中国药典》2015年版四部通则0612熔点测定法第一法，测定结果见表2。使用此60次测定结果做频次直方图，见图1。结果表明，子组数据符合正态分布的图形规律。

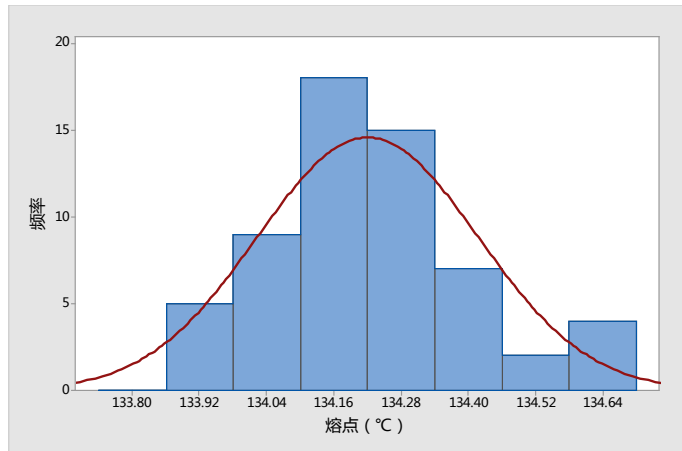


图1 子组数据的频次直方图

2.2.1 Anderson-Darling (A-D) 法正态性检验

国标《GB/T 4091-2001 常规控制图》假定所有计量控制图的子组内变异服从正态（高斯）分布，偏离这一假定将影响控制图的性能。本文首先采用 Anderson-Darling (A-D) 统计量进行子组数据的正态性检查。结果表明，A-D 统计量 < 1.0 ，子组数据接受正态性、数据独立性和测试分辨力适宜性的假设，见图2。A-D 正态性检验步骤如下：

1) 非离群值结果排序成 $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n$ ，计算样品平均值 $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = 134.2$ ，样品标准差

$$s = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}} = 0.197。$$

2) 获取 x_i 值的标准变量： $w_i = \frac{(x_i - \bar{x})}{s}$ ，使用

标准正态变量 z 的累积概率表，将 w_i 值换算成标准正态累积概率 p_i 值。

3) 计算 A^2 值：

$$A^2 = - \frac{\sum_{i=1}^n (2i-1) [\ln(p_i) + \ln(1-p_{n+1-i})]}{n} - n = 0.976。$$

计算 A^{2*} 值：

$$A^{2*} = A^2 \left(1 + \frac{0.75}{n} + \frac{2.25}{n^2} \right) = 0.989 < 1.0。$$

2.2.2 Ryan-Joiner 检验

同样采用 Minitab 软件进行了 Ryan-Joiner 检验，见图2。R-J 检验相关系数为 0.995、 $P > 0.05$ ，结果表明子组数据符合正态性分布的假设。

表2 子组数据正态性检验结果

编号	测定结果均值	升序排列	标准变量	累计概率	编号	测定结果均值	升序排列	标准变量	累计概率
1	133.9	133.9	-1.62	0.0526	31	134.3	134.2	-0.10	0.4602
2	134.0	133.9	-1.62	0.0526	32	134.3	134.2	-0.10	0.4602
3	134.5	133.9	-1.62	0.0526	33	134.6	134.3	0.41	0.6591
4	134.3	133.9	-1.62	0.0526	34	134.5	134.3	0.41	0.6591
5	134.4	133.9	-1.62	0.0526	35	134.3	134.3	0.41	0.6591
6	133.9	134.0	-1.12	0.1314	36	134.0	134.3	0.41	0.6591
7	133.9	134.0	-1.12	0.1314	37	134.3	134.3	0.41	0.6591
8	134.1	134.0	-1.12	0.1314	38	134.4	134.3	0.41	0.6591
9	134.7	134.0	-1.12	0.1314	39	134.2	134.3	0.41	0.6591
10	134.4	134.0	-1.12	0.1314	40	133.9	134.3	0.41	0.6591
11	134.2	134.0	-1.12	0.1314	41	134.0	134.3	0.41	0.6591
12	133.9	134.0	-1.12	0.1314	42	134.1	134.3	0.41	0.6591
13	134.3	134.0	-1.12	0.1314	43	134.2	134.3	0.41	0.6591
14	134.7	134.0	-1.12	0.1314	44	134.2	134.3	0.41	0.6591
15	134.6	134.1	-0.61	0.2709	45	134.0	134.3	0.41	0.6591
16	134.2	134.1	-0.61	0.2709	46	134.1	134.3	0.41	0.6591
17	134.2	134.1	-0.61	0.2709	47	134.1	134.3	0.41	0.6591
18	134.3	134.1	-0.61	0.2709	48	134.3	134.4	0.91	0.8186
19	134.3	134.1	-0.61	0.2709	49	134.3	134.4	0.91	0.8186
20	134.4	134.1	-0.61	0.2709	50	134.4	134.4	0.91	0.8186
21	134.1	134.1	-0.61	0.2709	51	134.3	134.4	0.91	0.8186
22	134.3	134.1	-0.61	0.2709	52	134.0	134.4	0.91	0.8186
23	134.0	134.2	-0.10	0.4602	53	134.2	134.4	0.91	0.8186
24	134.0	134.2	-0.10	0.4602	54	134.2	134.4	0.91	0.8186
25	134.2	134.2	-0.10	0.4602	55	134.1	134.5	1.42	0.9222
26	134.3	134.2	-0.10	0.4602	56	134.1	134.5	1.42	0.9222
27	134.0	134.2	-0.10	0.4602	57	134.1	134.6	1.93	0.9732
28	134.3	134.2	-0.10	0.4602	58	134.3	134.6	1.93	0.9732
29	134.4	134.2	-0.10	0.4602	59	134.2	134.7	2.43	0.9925
30	134.4	134.2	-0.10	0.4602	60	134.0	134.7	2.43	0.9925

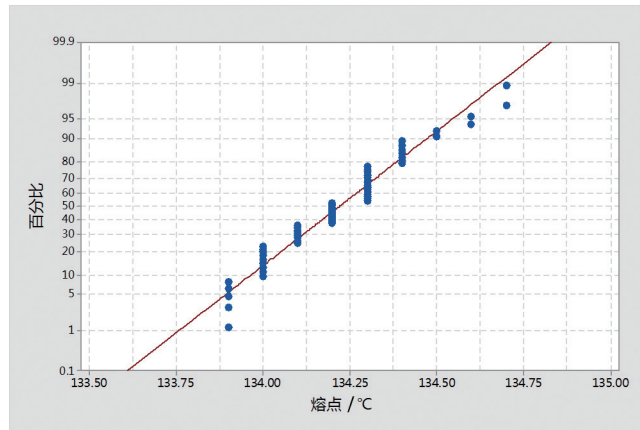


图2 Anderson-Darling 和 Ryan-Joiner 检验正态相关性图

2.3 预控制图的制作

在日常检验条件下，每天完成常规样品熔点测定后，取质控样1瓶重复测定熔点3次，连续收集20瓶质控样的测定结果。建立子组为3的20组熔点质控样测定数据，见表3。

在此数据基础上点绘移动极差（ R ）控制图。当 $n=3$ 时，系数 $D_4=2.574$ ， $D_3=0$ ，计算得移动极差（ R ）控制图中心线^[12-14]： $CL=\bar{R}=0.2950$ ；上控制线： $UCL=D_4\bar{R}=0.7593$ ；下控制线： $LCL=D_3\bar{R}=0$ ；由此建立移动极差（ R ）控制图，见图3。

表3 20组控制样的熔点测定数据（子组大小：3）

测定编号	第一次测定	第二次测定	第三次测定	平均值	极差
1	133.9	134.1	134.0	134.0	0.2
2	134.0	134.3	134.1	134.1	0.3
3	134.5	134.0	134.2	134.2	0.5
4	134.3	134.0	134.2	134.2	0.3
5	134.4	134.2	134.0	134.2	0.4
6	133.9	134.3	134.1	134.1	0.4
7	133.9	134.0	134.1	134.0	0.2
8	134.1	134.3	134.3	134.2	0.2
9	134.7	134.4	134.3	134.5	0.4
10	134.4	134.4	134.4	134.4	0.0
11	134.2	134.3	134.3	134.3	0.1
12	133.9	134.3	134.0	134.1	0.4
13	134.3	134.6	134.2	134.4	0.4
14	134.7	134.5	134.2	134.5	0.5
15	134.6	134.3	134.1	134.3	0.5

续表 3

测定编号	第一次测定	第二次测定	第三次测定	平均值	极差
16	134.2	134.0	134.1	134.1	0.2
17	134.2	134.3	134.1	134.2	0.2
18	134.3	134.4	134.3	134.3	0.1
19	134.3	134.2	134.2	134.2	0.1
20	134.4	133.9	134.0	134.1	0.5

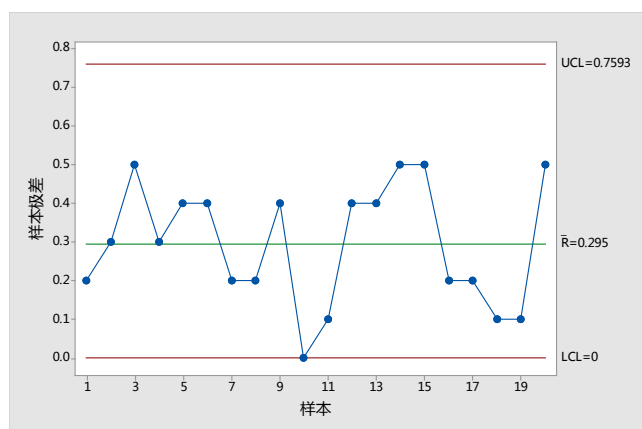


图3 控制样熔点测定的极差预控制图

极差控制图3表明，检测过程处于统计控制状态，该检测过程处于可接受且稳定的水平。继续点绘均值 \bar{X} 控制图，见图4。当 $n=3$ 时，系数

$A_2=1.023$ ，计算得：中心线： $CL=\bar{\bar{x}}=134.2$ ；上控制线： $UCL=\bar{\bar{x}}+A_2\bar{R}=134.5$ ；下控制线： $LCL=\bar{\bar{x}}-A_2\bar{R}=133.9$ 。

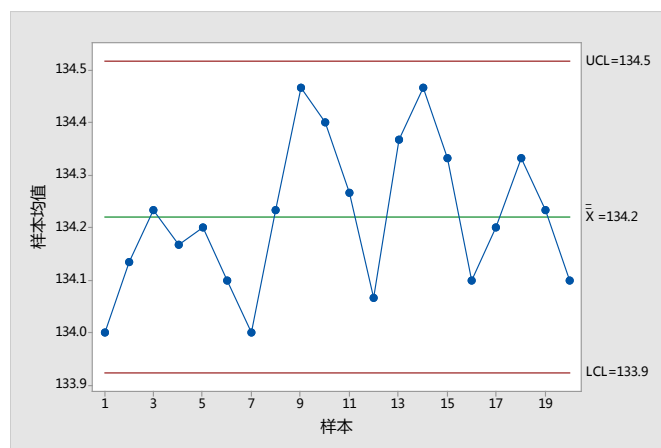


图4 控制样熔点测定的均值预控制图

从图3和图4可见，所有数据均位于控制限内，无失控点存在，亦无异常的模式或趋势出现。所有的数据点都为统计控制状态，说明该检测过程处于可接受且稳定的水平。

2.4 控制图的建立和应用

在日常检验条件下，每天完成常规样品熔点测定后，取质控样1瓶重复测定熔点3次，连续收集

16天质控样熔点测定结果。在预控制图控制参数基础上点绘子组为3的16个质控样熔点测定结果，数据见表4；极差（ R ）控制图和均值（ \bar{X} ）控制图分别见图5和图6。结果表明，16天的熔点测定结果无失控点存在，亦无异常的模式或趋势出现。检测过程处于可接受且稳定的水平。

表4 16组控制样熔点测定结果（子组大小：3）

测定编号	第一次测定	第二次测定	第三次测定	平均值	极差
1	134.3	134.0	134.3	134.2	0.3
2	134.1	133.9	134.2	134.1	0.3
3	134.2	134.1	134.0	134.1	0.2
4	134.2	134.1	134.4	134.2	0.3
5	134.4	134.0	134.1	134.2	0.4
6	134.2	134.2	133.9	134.1	0.3
7	134.3	134.4	134.3	134.3	0.1
8	134.2	134.5	134.4	134.4	0.3
9	134.5	134.3	134.3	134.4	0.2
10	134.2	134.4	134.1	134.2	0.3
11	134.3	134.2	134.2	134.2	0.1
12	134.1	134.3	134.0	134.1	0.3
13	134.2	134.3	134.0	134.2	0.3
14	134.5	133.9	134.2	134.2	0.6
15	134.1	134.2	134.2	134.2	0.1
16	134.3	134.1	134.2	134.2	0.2

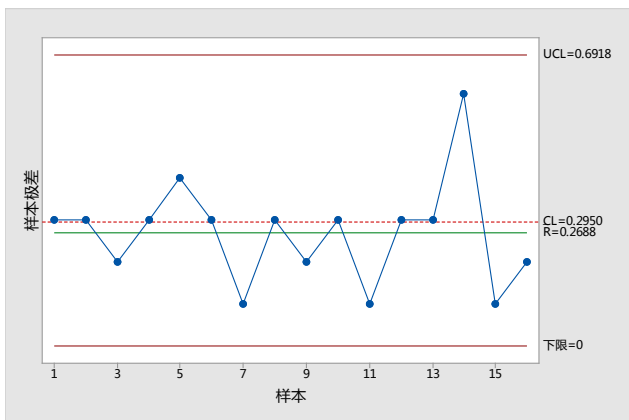


图5 日常检验熔点质控样的极差控制图

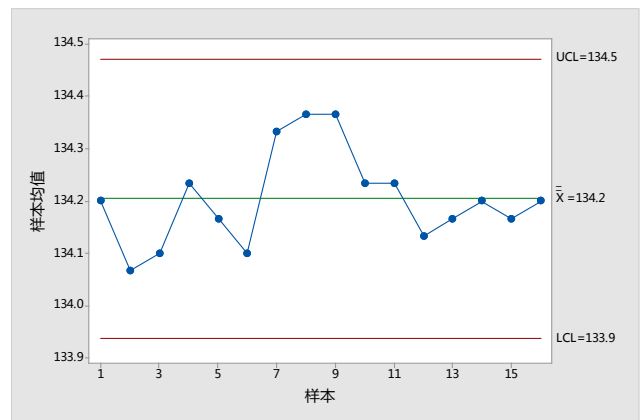


图6 日常检验熔点质控样的均值控制图

2.5 控制图的更新和修订

从长期来看,随着实验室各种检测要素的变化,检测结果会产生系统性的漂移。因此,需要对已经运行一定周期的控制图进行更新或修订。本文是在预控制图的基础上运行了16天(次)的实际点绘结果,以此为例说明更新控制图的方法。实际工作中运行的时间和使用控制样的次数可能要远大于16天(次)。

新、旧数据集的合并更新计算应事先通过 F 检

验,比较新数据集与现行受控数据集两者间的样本方差。本文采用Minitab软件进行两个数据集的方差显著性检验。分别采用Bonett检验(正态分布数据)和Levene检验(非正态数据), P 值分别为0.079和0.066,均 >0.05 ,见图7。结果表明,新旧两个数据集方差没有显著性差异。新产生的质控样熔点数据可以与旧数据进行合并,产生更新后的移动极差控制图和均值控制图,见图8、图9。

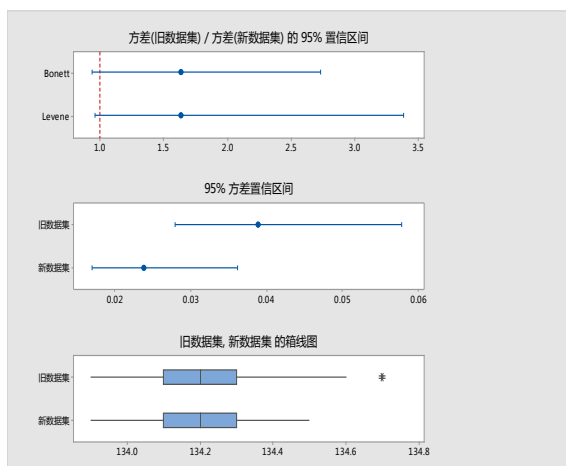


图7 新旧两个数据集的 Bonett 检验和 Levene 检验

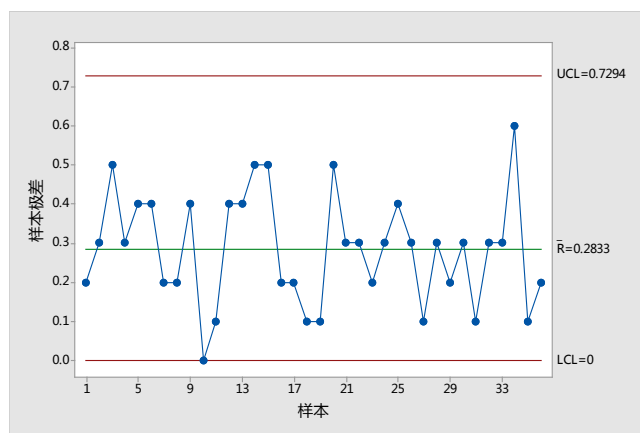


图8 更新后的极差控制图

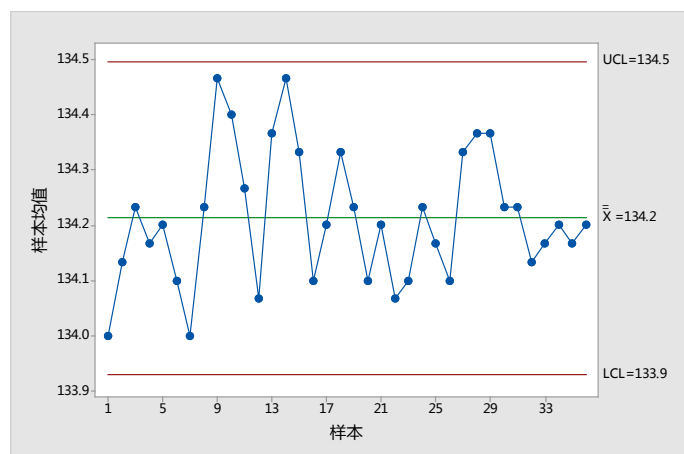


图9 更新后的均值控制图

3 讨论与小结

1) 制备控制样原则上应采用测量特性值较稳定的物质。可以采用标准物质;如果采用实际制剂样品或样品溶液,则需要对稳定性进行考察,并制定控制样的使用效期。

2) 质控图对子组正态性的要求是指用某种方

法测定特性量值时,其测定结果应符合正态分布。但在实际测定过程中,由于偶然因素的影响,子组测定结果并不需要严格通过正态性检验。

3) 均值控制图显示过程的中心位置,并表明过程的稳定性。均值控制图从平均值的角度揭示了子组间不希望出现的变差^[15]。

4) 极差控制图揭示了子组内不希望出现的变差。它是考察过程变异大小的指示器,也是过程均一性的一个度量。若组内变差稳定,极差控制图表明过程保持统计可控状态,即子组受到相同的处理(或者说是相同的检验过程)。若极差控制图未保持统计可控状态,如R值增大,则说明各子组受到了不同的处理。

5) 只有当极差控制图保持统计可控状态时,才可认为过程中各子组的离散性是稳定的。然后才可以对均值控制图进行分析,以确定过程的均值位置是否随时间而变化。

检测结果内部质量控制的方法很多,如使用标准物质进行校正、留样再测、人员和仪器比对等。这些方法,特别是使用标准物质校正等,都是用于获得一个相对测定结果或保证单次检测结果的准确性;而质量控制图可以直观地反映出检测的过程状态,对于药品检测实验室宏观的、长期的质量控制有着重要意义。但是,由于检测领域的特殊性和缺乏绘制质量控制图的传统,在药品检测领域质量控制图的应用还比较有限。由于篇幅的限制,本文仅描述了质量控制图的制作、应用和更新修订过程,对于各类具体的质量控制图常规和非常规变化模式及其产生原因的分析,还有待于在今后的实践中进一步探索和总结。

参考文献:

- [1] 方浩博. 统计过程控制图研究概述[J]. 现代商贸工业, 2009, (22): 288-289.
- [2] 钟伦燕, 刘红, 彭苏诚. SPC的典型控制图的应用范围[J]. 电子质量, 2001, (9): 145-149.
- [3] 司艳丽, 刘万辉. 基于SPC的过程监控软件的实现[J]. 计算机与现代化, 2009, (1): 19-21.
- [4] 谢鹏, 宋桂荣, 陈敏剑. 塑料透光率测试质量控制图的制作与应用[J]. 塑料工业, 2015, 43(8): 80-82.

- [5] 宋利, 全梓林, 陈新红, 等. 质量控制图在血液净化中心护理质量改进中的应用[J]. 护理学杂志, 2014, 29(11): 12-13.
- [6] 张云梅. 质量控制与分析化学实验中的应用[J]. 云南师范大学学报, 2005, 25(5): 71-74.
- [7] 刘智勇, 李岩. 控制图在药品质量管理中的应用[J]. 中国药事, 2013, 27(7): 703-707, 714.
- [8] LEI ZL, REN H, WANG WH, et al. Using Excel for Statistical Calculations and Graphing Test in Quality Control [J]. Advanced Measurement and Laboratory Management, 2005, (1): 44-45.
- [9] ISO/IEC 17025: 2005 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories [S]. 2008.
- [10] State. Bureau of Quality and Technical Supervision. Classified of Measure in Product Quality Examination Organization/rule of Examination and Classification (Trial) [J]. Technical Supervision in Water Resources, 2001, (3): 3-8.
- [11] China National Accreditation Service for Conformity Assessment. CNAS-CL10: 2012 Guidance on the Application of Testing and Calibration Laboratories Competence Accreditation Criteria in the Field of Chemical Testing [Z]. 2012.
- [12] GB/T 4091-2001 Shewhart Control Charts [S]. 2001.
- [13] 董瑞. 利用EXCEL制作质量控制图[J]. 四川环境, 2001, 20(1): 68-70.
- [14] 彭泽军, 陈辉, 周定果. 质量控制图及其工序质量控制[J]. 机械设计与制造, 2008, (8): 139-141.
- [15] 程达军, 何金兰. 论管制图的误区及其正确实施[J]. 技术经济与管理研究, 2004, (2): 19-21.

(修回日期 2017年7月20日 编辑 王萍)