

• 药剂与工艺 •

应用统计过程控制技术研究建立青蒿金银花醇沉过程中实时放行标准

王永香^{1,2}, 李 淼^{1,2}, 米慧娟^{1,2}, 郑伟然^{1,2}, 吴 云^{1,2}, 毕宇安^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧 伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 应用统计过程控制技术研究建立青蒿金银花醇沉过程中实时放行标准。**方法** 收集 29 个批次共 145 个青蒿金银花醇沉样本作为训练集样本, 测定样本中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸及固含物的量, 应用统计过程控制技术建立 4 个指标的定量放行标准; 并采用中心组合设计制备 13 个批次不同工艺条件下的青蒿金银花醇沉样本作为验证集, 验证定量实时放行标准的准确性。**结果** 建立的定量放行标准范围分别为新绿原酸 0.279~0.541 mg/g, 绿原酸 1.941~2.610 mg/g, 隐绿原酸 0.453~0.570 mg/g, 固含物 3.565%~4.925%; 验证集中与大生产实际工艺参数一致的 1、4、8、9、10 号样本的 4 个指标成分在定量放行标准之内。**结论** 建立的单变量过程统计方法能更好地监控生产过程, 对终点样本进行判断, 达到实时放行的目的。

关键词: 青蒿; 金银花; 醇沉; 统计过程控制技术; 实时放行标准; 新绿原酸; 绿原酸; 隐绿原酸; 固含物; 中心组合设计; 单变量过程统计方法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)09-1501-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.09.009

Real-time release control of alcohol precipitation about *Artemisiae Annuae Herba* and *Lonicerae Flos* based on statistical process control technologyWANG Yong-xiang^{1,2}, LI Miao^{1,2}, MI Hui-juan^{1,2}, ZHENG Wei-ran^{1,2}, WU Yun^{1,2}, BI Yu-an^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To study the application of statistical process control technology to establish the real-time release criteria of alcohol precipitation process of *Artemisiae Annuae Herba* and *Lonicerae Flos*. **Methods** Twenty-nine batches of samples came from alcohol precipitation process of *Artemisiae Annuae Herba* and *Lonicerae Flos* were collected as the calibration set. The contents of neochlorogenic acid, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and solid content were determined to establish the quantitative real-time release criteria based on statistical process control technology. Thirteen batches of alcohol precipitation process of *Artemisiae Annuae Herba* and *Lonicerae Flos* were prepared under the different process conditions by the central composite design. They were regarded as the validation set to test the dependability of the real-time release criteria. **Results** The established quantitative release ranges were neochlorogenic acid 0.279—0.541 mg/g, chlorogenic acid 1.941—2.610 mg/g, cryptochlorogenic acid 0.453—0.570 mg/g, and solid content 3.565%—4.925%. The four index component contents of the samples 1, 4, 8, 9, and 10 from the validation set were within the range of the real-time release criteria. **Conclusion** Univariate statistical process control could be well monitored and understood of production process for Chinses materia medica. They are used to achieve the purpose of real-time release.

收稿日期: 2015-11-06

基金项目: 国家科技部“国家重大新药创制”项目: 现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX09402203)

作者简介: 王永香(1980—), 女, 江苏连云港人, 高级工程师, 硕士, 研究方向为中药新药及中药制药过程新技术研究。

Tel: (0518)81152328 E-mail: xiaoyu99201@163.com

*通信作者 萧 伟(1959—), 男, 研究员级高级工程师, 研究方向为中药新药研究及中药制药新技术研究。

Tel: (0518)81152337/13905136437 E-mail: wzghz-nj@163.net

Key words: *Artemisiae Annuae Herba*; *Lonicerae Flos*; alcohol precipitation process; statistical process control; real-time release criteria; neochlorogenic acid; chlorogenic acid; cryptochlorogenic acid; solid content; central composite design; univariate statistical process control

制药生产企业通常使用产品离线检测结果来对产品进行放行, 如果最终产品检测结果符合成品质量标准即可投放市场, 反之将被判断为不合格品进行返工或销毁。中药制备过程一般周期长, 工艺复杂, 经过长期运行, 工艺不可避免地会发生变化和偏移, 从而引起中药产品质量的改变, 增加不合格品的出现几率^[1], 不仅造成资源的极大浪费, 而且给生产企业增加高昂的生产成本。为了减少不合格现象的产生, 急需找出一种过程控制方法来对生产过程进行在线控制, 建立在线放行标准, 减少终产品出现不合格产品的几率, 节约社会资源, 降低生产成本。

统计过程控制 (statistical process control, SPC) 技术是指为了贯彻预防原则, 应用统计方法对过程中的各个阶段进行评估和监控, 建立并保持过程处于可接受且稳定的水平, 从而保证产品的质量符合规定要求的一种技术^[2-3]。SPC 技术的主要表现形式多采用控制图和相应的过程能力分析, 它们的运用不仅能够及时对产品生产过程进行可靠的评估, 还可以确定过程的统计控制界限, 判断生产过程是否可控, 实现生产过程在线实时放行^[3-4]。本实验以热毒宁注射液青蒿金银花醇沉工序为研究对象, 收集 29 个大生产正常批次青蒿金银花醇沉终点样本作为训练集用于建立关键质控指标的定量放行标准, 并采用中心组合实验设计, 实验室制备 13 批不同醇沉工艺参数条件下的青蒿金银花醇沉终点样本作为验证集, 验证放行标准的灵敏度及可靠性。

1 仪器与材料

Milli-Q Academic 纯水机, 美国 Millipore 公司; U3000 型高效液相色谱仪、Ultimate Mate 3000 型检测器, 美国 Cohesive Technologies 公司; H1650-W 台式高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; D2015W 型电动搅拌器, 上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司; BC/BD-519HAN 卧式冷藏冷冻转换柜, 海尔集团有限公司; BP211D 型万分之一电子天平、ME104E 型电子天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司。

对照品隐绿原酸 (批号 101245643, 质量分数 $\geq 98.0\%$)、绿原酸 (批号 110753-201314, 质量分数为 96.6%), 中国食品药品检定研究院; 对照品新绿原

酸 (批号 101212168, 质量分数 $\geq 98.0\%$), Sigma 公司; 甲醇 (批号 021240102), 上海星可高纯溶剂有限公司; 磷酸 (批号 20120703), 国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 样本采集及制备

2.1.1 训练集样本采集信息 训练集样本来自江苏康缘药业股份有限公司数字化提取工厂, 收集 29 个批次, 每个批次取醇沉静置终点样本 5 个, 共 145 个青蒿金银花醇沉样本作为训练集样本, 样本批号分别为 Z140607、Z140611、Z140612、Z140614、Z140615、Z140616、Z140619、Z140622、Z140624、Z140626、Z140701、Z140703、Z140706、Z140711、Z140713、Z140715、Z140803、Z140807、Z140812、Z140815、Z140817、Z140818、Z140820、Z140822、Z140901、Z140904、Z140906、Z140908、Z140911。

2.1.2 验证集样本制备方法 前期研究结果表明醇沉乙醇体积分数 (A) 和醇沉前药液相对密度 (B) 是影响青蒿金银花醇沉效果的关键工艺参数^[5], 因此以改变 A 和 B 来制备验证集样本。验证集样本制备方法: 使用 Design expert 8.06 软件, 采用中心组合设计建立 2 因素 (A、B) 5 水平 ($-\alpha$ 、 -1 、 0 、 $+1$ 、 $+\alpha$) 的验证集样本制备方法, 中心点重复 5 次 (中心点工艺参数同大生产的正常参数), α 值选择 1.414, 对应的因素水平分别为 A: 54%、60%、75%、90%、96%, B: 1.02、1.04、1.10、1.12、1.16。取 Z140901 批青蒿金银花醇沉前药液适量, 按照上述工艺参数进行醇沉, 静置 48 h, 检测各样本醇沉上清液中 4 个质控指标的量。

2.2 训练集与验证集样本质控指标检测结果

质控指标新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸的定量测定及固含物测定均参照文献方法^[5]。按照质控指标检测方法对训练集与验证集样本进行检测, 结果见表 1、2。

2.3 青蒿金银花醇沉过程实时放行标准建立

统计过程控制技术的主要表现为控制图, 控制图是对过程主要控制指标进行测定、记录、评估和检测, 以判断过程是否处于统计控制状态的一种用统计方法设计的图形^[6], 本实验首先采用均值-移动极差-极差 (individual-moving range-range, I-MR-R)

表 1 训练集样本质控指标检测数据

Table 1 Data of training set samples for quality control indexes

编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)			固含 物/%	编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)			固含 物/%	编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)			固含 物/%
	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸			新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸			新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	
1	0.425	2.195	0.479	4.697	51	0.562	2.241	0.471	4.333	101	0.446	2.139	0.514	4.856
2	0.425	2.193	0.479	4.708	52	0.568	2.249	0.475	4.306	102	0.442	2.129	0.517	4.886
3	0.421	2.198	0.472	4.701	53	0.567	2.240	0.472	4.336	103	0.441	2.188	0.510	4.858
4	0.425	2.198	0.475	4.700	54	0.568	2.252	0.476	4.326	104	0.445	2.187	0.515	4.868
5	0.426	2.197	0.476	4.695	55	0.567	2.238	0.474	4.394	105	0.443	2.169	0.510	4.841
6	0.404	2.219	0.485	4.429	56	0.411	2.287	0.458	4.285	106	0.431	2.078	0.535	4.274
7	0.404	2.291	0.484	4.428	57	0.410	2.279	0.457	4.275	107	0.428	2.115	0.531	4.313
8	0.405	2.297	0.484	4.419	58	0.415	2.281	0.457	4.285	108	0.430	2.114	0.534	4.298
9	0.397	2.294	0.487	4.428	59	0.418	2.242	0.454	4.239	109	0.434	2.155	0.538	4.314
10	0.407	2.214	0.483	4.421	60	0.417	2.219	0.458	4.231	110	0.432	2.155	0.535	4.328
11	0.394	1.970	0.490	4.293	61	0.363	2.281	0.535	4.029	111	0.344	2.251	0.557	3.997
12	0.391	2.028	0.496	4.287	62	0.367	2.293	0.538	4.026	112	0.341	2.202	0.551	3.991
13	0.393	1.953	0.494	4.294	63	0.367	2.223	0.523	4.037	113	0.339	2.240	0.550	4.086
14	0.398	1.978	0.490	4.301	64	0.366	2.288	0.534	4.084	114	0.342	2.295	0.555	4.041
15	0.390	1.988	0.494	4.303	65	0.361	2.278	0.533	4.059	115	0.347	2.231	0.564	4.001
16	0.418	2.305	0.515	4.553	66	0.345	2.131	0.475	4.364	116	0.347	2.460	0.560	4.012
17	0.415	2.367	0.514	4.545	67	0.342	2.100	0.478	4.388	117	0.340	2.460	0.569	4.007
18	0.413	2.339	0.515	4.542	68	0.347	2.160	0.474	4.397	118	0.346	2.476	0.565	4.047
19	0.412	2.326	0.511	4.537	69	0.342	2.165	0.469	4.397	119	0.349	2.467	0.570	4.059
20	0.412	2.381	0.508	4.538	70	0.338	2.143	0.474	4.412	120	0.342	2.479	0.568	4.063
21	0.471	1.948	0.510	4.226	71	0.442	2.353	0.528	4.081	121	0.260	2.425	0.501	3.710
22	0.474	1.931	0.515	4.258	72	0.442	2.350	0.528	4.118	122	0.262	2.427	0.505	3.707
23	0.473	1.935	0.517	4.244	73	0.441	2.333	0.524	4.130	123	0.260	2.421	0.499	3.715
24	0.479	1.930	0.519	4.254	74	0.447	2.371	0.534	4.171	124	0.263	2.425	0.497	3.705
25	0.477	1.935	0.514	4.251	75	0.447	2.356	0.543	4.147	125	0.265	2.423	0.500	3.700
26	0.447	2.170	0.545	4.793	76	0.374	2.355	0.542	3.533	126	0.495	2.416	0.495	3.824
27	0.444	2.178	0.543	4.758	77	0.376	2.337	0.548	3.558	127	0.495	2.415	0.492	3.820
28	0.449	2.177	0.532	4.807	78	0.374	2.339	0.542	3.565	128	0.494	2.420	0.496	3.821
29	0.445	2.120	0.526	4.794	79	0.377	2.338	0.548	3.587	129	0.496	2.421	0.500	3.819
30	0.446	2.137	0.529	4.811	80	0.371	2.383	0.545	3.551	130	0.495	2.418	0.501	3.822
31	0.401	2.062	0.498	4.504	81	0.459	2.381	0.516	4.568	131	0.330	2.455	0.510	3.755
32	0.397	2.014	0.494	4.522	82	0.456	2.329	0.517	4.564	132	0.331	2.456	0.509	3.757
33	0.397	1.977	0.491	4.507	83	0.462	2.361	0.515	4.582	133	0.335	2.451	0.509	3.758
34	0.396	1.966	0.497	4.521	84	0.461	2.346	0.515	4.593	134	0.332	2.452	0.512	3.754
35	0.395	1.963	0.496	4.504	85	0.465	2.382	0.513	4.568	135	0.333	2.455	0.511	3.750
36	0.435	2.138	0.524	4.774	86	0.369	2.326	0.499	4.658	136	0.523	2.550	0.480	3.910
37	0.433	2.158	0.535	4.756	87	0.365	2.369	0.505	4.658	137	0.520	2.552	0.479	3.904
38	0.433	2.164	0.535	4.782	88	0.366	2.323	0.501	4.657	138	0.525	2.552	0.481	3.906
39	0.437	2.189	0.534	4.747	89	0.366	2.327	0.495	4.655	139	0.524	2.549	0.480	3.911
40	0.433	2.189	0.532	4.802	90	0.366	2.313	0.499	4.631	140	0.525	2.548	0.485	3.905
41	0.415	2.063	0.535	4.220	91	0.457	2.547	0.522	3.991	141	0.300	2.575	0.476	4.110
42	0.419	2.047	0.530	4.272	92	0.456	2.538	0.526	4.024	142	0.302	2.574	0.475	4.110
43	0.417	2.082	0.534	4.317	93	0.454	2.523	0.525	3.982	143	0.302	2.575	0.477	4.081
44	0.418	2.078	0.534	4.269	94	0.452	2.507	0.528	3.952	144	0.301	2.572	0.472	4.055
45	0.413	2.024	0.531	4.279	95	0.454	2.569	0.523	3.985	145	0.302	2.574	0.471	4.101
46	0.464	2.287	0.551	3.896	96	0.354	2.388	0.490	4.186	最小值	0.260	1.930	0.454	3.533
47	0.465	2.285	0.550	3.862	97	0.353	2.371	0.494	4.218	最大值	0.568	2.575	0.593	4.886
48	0.464	2.287	0.552	3.883	98	0.354	2.384	0.496	4.214	平均值	0.410	2.276	0.512	4.245
49	0.464	2.242	0.557	3.914	99	0.358	2.358	0.493	4.214					
50	0.469	2.204	0.559	3.917	100	0.358	2.318	0.509	4.186					

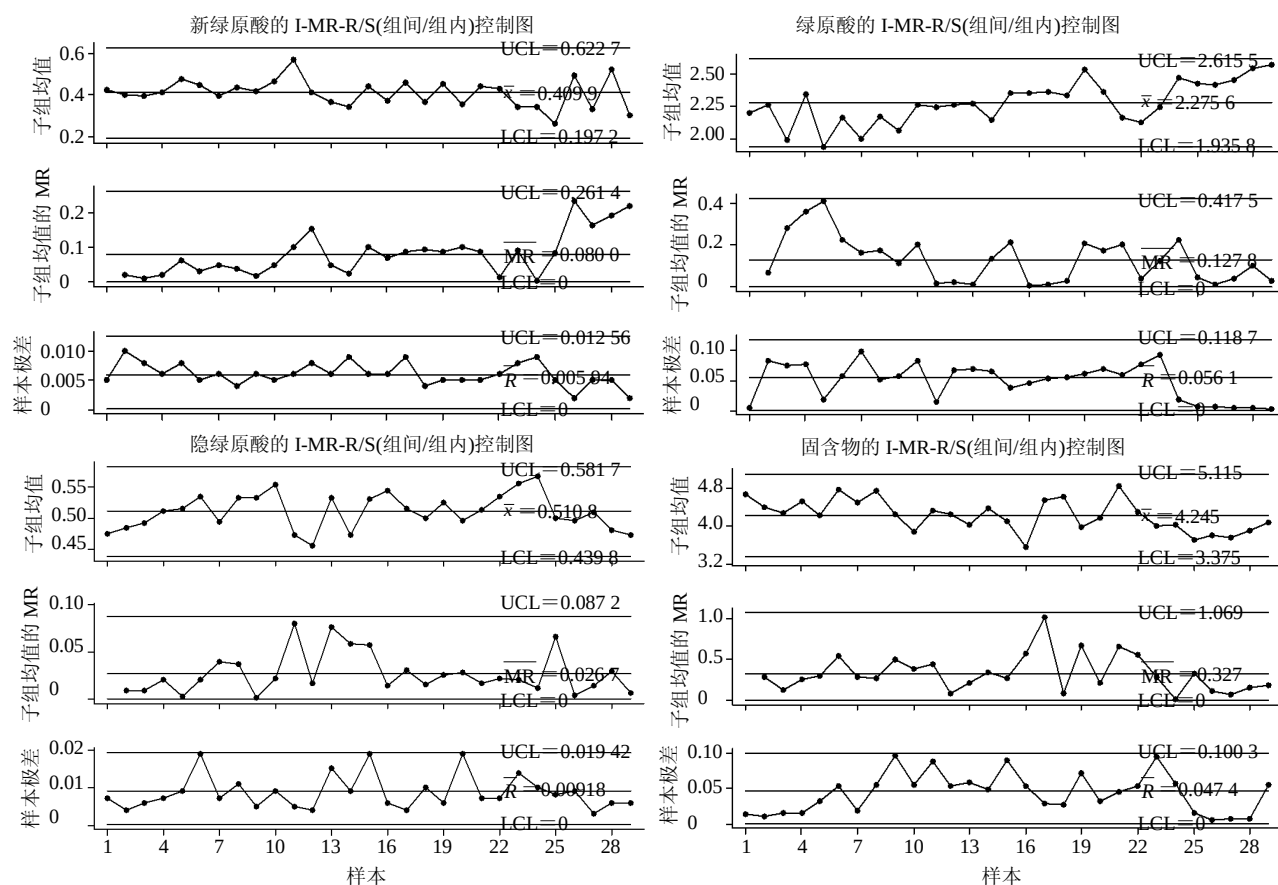
表 2 验证集样本质控指标检测数据

Table 2 Data of verification set sample for quality control indexes

编号	A/%	B	质量分数/(mg·g ⁻¹)			固含物/%
			新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	
1 (正常参数)	75	1.10	0.451	2.254	0.484	4.254
2	75	1.02	0.480	2.273	0.534	4.953
3	90	1.04	0.254	1.672	0.434	3.011
4 (正常参数)	75	1.10	0.453	2.234	0.513	4.192
5	90	1.16	0.221	2.053	0.352	2.954
6	60	1.04	0.500	2.342	0.553	5.153
7	75	1.18	0.354	1.801	0.424	3.452
8 (正常参数)	75	1.10	0.453	2.221	0.490	4.223
9 (正常参数)	75	1.10	0.444	2.242	0.501	4.284
10 (正常参数)	75	1.10	0.454	2.213	0.474	4.244
11	54	1.10	0.553	2.653	0.553	3.435
12	96	1.10	0.252	1.744	0.443	2.463
13	60	1.10	0.531	2.554	0.506	4.413

控制图^[7-8]和过程能力图^[9-10]判断对青蒿金银花醇沉过程进行可控性分析,采用休哈特(Shewhart)控制图建立青蒿金银花醇沉过程 4 个质控指标实时放行标准,实现生产过程在线放行目的。

2.3.1 青蒿金银花醇沉过程中质控指标可控性分析
本实验采用 I-MR-R 控制图对醇沉过程中质控指标进行可控性分析,其中单值控制图可以说明过程中心是否受控,移动极差控制图可以说明子组间差异是否受控,极差控制图可以说明子组内差异是否受控^[7-8]。在进行醇沉过程中质控指标可控性分析之前,首先对大生产收集的样本质控指标进行正态检验。采用 Minitab 16 软件对表 1 中 145 个样本的质控指标数据进行正态分布检验,根据 $P>0.05$ 即判断为正态分布方法可以得出新绿原酸 $P=0.082>0.05$,绿原酸 $P=0.169>0.05$,隐绿原酸 $P=0.062>0.05$,固含物 $P=0.422>0.05$,说明 145 个样本的 4 个控制指标均服从正态分布。青蒿金银花醇沉过程可控性分析结果见图 1,由图 1 中单值控制图可以



UCL 为控制上限 LCL 为控制下限 $\bar{x}$ 为质量分数平均值 $\bar{R}$ 为极差平均值 $\overline{MR}$ 为移动极差平均值,下同

UCL is upper control limit LCL is low control limit $\bar{x}$ is the average of content $\bar{R}$ is the average of range $\overline{MR}$ is the average of moving range, same as below

图 1 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸及固含物的 I-MR-R 控制图

Fig. 1 I-MR-R control charts of neochlorogenic, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and solid content

看出 145 个醇沉终点样本中的 4 个质控指标的平均值均处于受控状态, 移动极差控制图结果说明 29 个批次醇沉终点样本中的 4 个质控指标批次间差异处于受控状态, 极差控制图说明每个批次 5 个样本的 4 个质控指标处于受控状态, 结果显示青蒿金银花醇沉过程可控性较好。

2.3.2 青蒿金银花醇沉过程能力分析 过程能力能够反映出生产过程技术、管理和人的因素是否处于受控状态。当生产过程中只有正常因素起作用, 没有异常因素起作用时的生产状态称为稳定受控状态, 较好的过程控制能力是建立该过程定量实时放行标准的首要条件。

过程能力分析通常采用过程能力指数来表示, 过程能力常用指数用 C_p 或 C_{pk} 表示(当分布中心与公差中心重合时, 工序能力指数记为 C_p ; 当分布中心与公差中心有偏离时, 工序能力指数记为 C_{pk}), 具体计算方法按公式进行^[9,11]。

$$C_p = (UCL - LCL) / 6\sigma_{st}$$

$$C_{pk} = \min\{UCL - \mu, \mu - LCL\} / 3\sigma_{st}$$

σ_{st} 为标准差, μ 为各控制指标的均值

C_p 反映过程能力满足质量要求的程度, C_{pk} 反映产品的质量特性的均值偏离目标值时的过程能力指数, 过程能力指数评价表^[12]见表 3。

对青蒿金银花醇沉样本进行过程能力分析, 大生产时青蒿金银花醇沉终点内控标准如下: 新绿原酸 0.20~0.70 mg/g, 绿原酸 1.70~2.90 mg/g, 隐绿原酸 0.40~0.65 mg/g, 固含物 3.1%~5.4%, 结果见表 4。由表 4 可以得出质控指标绿原酸、隐绿原酸、固含物的 C_{pk} 均大于 1.33, 表示过程生产能力良好, 状态稳定; 质控指标新绿原酸的 C_{pk} 为 1.32, 表示生产过程能力一般, 有较大提升空间。为了建立青蒿金银花醇沉过程较为严格的在线放行标准, 对质控指标新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸和固含物均建立在线放行标准。

2.3.3 青蒿金银花醇沉过程实时放行标准建立 统计过程控制图是对过程质量加以测定、记录从而进行控制管理的一种用科学方法设计的图, 计量型控制图通常采用 Shewhart 控制图^[13-15]。Shewhart 控制图控制限计算方法见公式。

$$UCL = \mu + k\sigma$$

$$LCL = \mu - k\sigma$$

σ 为各控制指标的标准差, k 值通常取 3

本实验采用单变量统计过程控制方法对青蒿金银花醇沉过程中重要的质控指标实施单变量统计过程控制, 建立在线实时放行标准。为了严格控制生产过程, 控制限计算时 k 值取 2, 按照“2.3.3”项

表 3 过程能力指数评价表

Table 3 Evaluation of process capability indexes

序号	级别	特征值	评价等级	控制建议
1	A++级	$C_{pk} \geq 2.00$	特优	可考虑成本的降低
2	A+级	$2.00 \geq C_{pk} \geq 1.67$	优	应当保持
3	A 级	$1.67 \geq C_{pk} \geq 1.33$	良	能力良好, 状态稳定, 但应尽力提升为 A+级
4	B 级	$1.33 \geq C_{pk} \geq 1.00$	一般	状态一般, 控制因素稍有变异即有产生不良的危险, 应用各种资源和方法将其提升为 A 级
5	C 级	$1.00 \geq C_{pk} \geq 0.67$	差	必须提升其能力
6	D 级	$C_{pk} \leq 0.67$	不可接受	考虑重新整改计划过程

表 4 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸及固含物的过程能力分析结果

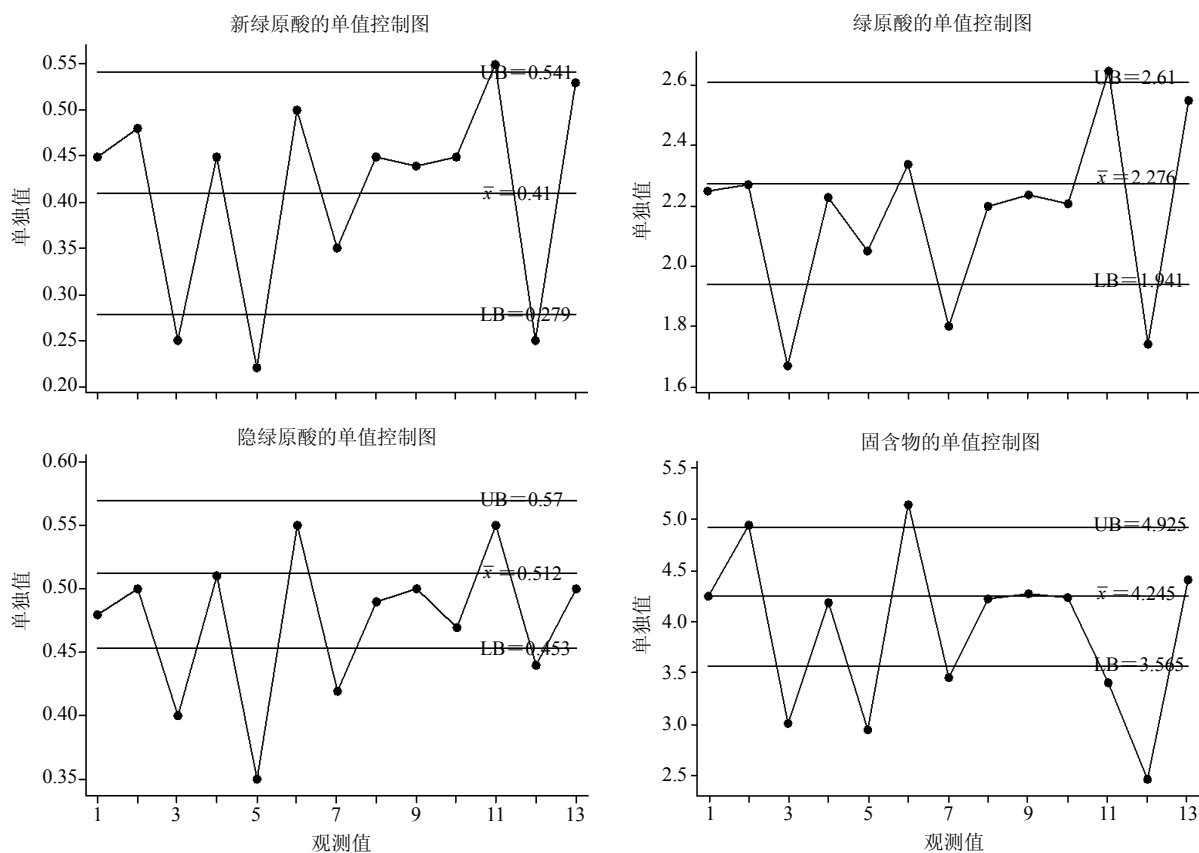
Table 4 Process capability control results of neochlorogenic, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and solid content

质控指标	级别	C_{pk}	评价等级
新绿原酸	C 级	1.32	一般
绿原酸	A 级	1.66	良
隐绿原酸	A 级	1.54	良
固含物	B 级	1.65	良

下公式计算青蒿金银花醇沉过程实时放行标准, 结果 Shewhart 控制图控制限的 LCL 和 UCL 分别为新绿原酸 0.279、0.541 mg/g, 绿原酸 1.941、2.610 mg/g, 隐绿原酸 0.453、0.570 mg/g, 固含物 3.565%、4.925%。

采用表 3 中 13 个批次验证集样本对图 1 的控制限进行验证, 判断 13 个验证集样本的受控情况。13 个样本各质量属性 Shewhart 控制图见图 2。

图 2 中 1、4、8、9、10 号样品醇沉参数为正常工艺参数, 4 个质控指标均在放行控制限范围内, 3、



UB 为放行控制上限 LB 为放行控制下限 $\bar{x}$ 为质量分数平均值, 下同
 UB is upper limit release LB is low limit release, $\bar{x}$ is the average of content, same as below

图 2 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸及固含物 Shewhart 控制图

Fig. 2 Shewhart control chart of neochlorogenic, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, and solid content

5、12 号隐绿原酸及固含物的值均低于 LB, 由表 3 可以看出这 3 份样品制备过程中醇沉乙醇体积分数均在 90%或以上, 较高体积分数醇沉应是导致各成分转移低的原因, 直接导致醇沉终点时各指标低于 LB; 2、6 号样品固含物指标高于 UB, 其醇沉前药液相对密度为 1.02、1.04, 远远低于正常工艺参数, 可能导致醇沉过程中固含物的转移增加, 超出 UB, 7 号样品绿原酸、隐绿原酸、固含物指标均低于 LB, 分析其原因可能是醇沉前药液相对密度高于正常工艺参数, 醇沉过程不易搅拌均匀, 容易造成对成分的包裹, 导致醇沉过程中多个质控指标转移率低于 LB; 11 号样品新绿原酸、绿原酸的量高于 UB, 其制备过程醇沉浓度为 54%, 低于正常参数, 可能是由此原因造成 2 个质控指标高于 UB。由图 2 可以看出正常工艺样品的各个指标均在放行控制限内, 工艺参数异常的样本 4 个指标中均出现超出或低于控制限的情况, 可以看出建立的青蒿金银花醇沉终点的实时放行标准能较好地控制放行产品质量。

3 讨论

中药生产过程中导致质量生产变异的因素有很多, 根据因素对产品质量影响的大小和性质, 一般将其分为 2 类, 一类是特殊因素, 一类是随机因素。特殊因素有很多, 比如工艺过程的变动, 设备性能不稳定, 人员的变动等, 这些因素对产品质量的影响是显著的, 在技术上容易被识别和消除; 随机因素也有很多种类, 比如仪器的微小震动, 温湿度的轻微变化、原辅料的细微差异等, 这种因素对产品质量的改变是细小的, 在技术上不易被识别, 更不可能被消除, 但如果从根本上改变了过程, 则这种波动将会大大减少。本实验研究时对青蒿金银花醇沉过程多个质控指标进行了考察, 除新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、固含物外还考察了咖啡酸、断氧化马钱子苷、总酸等多个指标, 由于有的指标在正态判断或过程能力评价时出现不符合建立在线放行标准的结果, 故未放入本实验中, 后续将继续对醇沉过程控制进行深入研究, 找出影响的特殊因素,

提高控制能力。

本实验基于 $\mu+k\sigma$ 原则以关键工序的关键质量控制指标建立了热毒宁注射剂制备过程中青蒿金银花醇沉终点 Shewhart 控制图, 控制限建立过程中如果 k 值取 3, 则控制限范围较为宽泛, 分析控制限宽泛的原因可能是统计过程控制模型是由 29 个批次生产样本建立的, 每个批次样品可能是由不同批次药材而来, 药材中成分的差异扩大了控制限范围, 导致对参数异常反馈不够灵敏, 为了解决药材指标分量差异给控制限带来的影响, 后续尝试使用质量指标的转移率建立实时放行标准, 进一步更新完善放行标准。

参考文献

- [1] 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): 16-20.
- [2] 钱夕元, 荆建芬, 侯旭暹. 统计过程控制 (SPC) 及其应用研究 [J]. 计算机工程, 2004, 30(19): 144-145.
- [3] 吴莎, 刘启安, 吴建雄, 等. 统计过程控制结合近红外光谱在栀子中间体纯化工艺过程批放行中的应用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2062-2069.
- [4] 张海东. 统计过程控制 (SPC) 及其应用 [J]. 科技致富向导, 2015(9): 234-234.
- [5] 王永香, 米慧娟, 张传力, 等. Box-Behnken 响应面法优化热毒宁注射液金银花和青蒿 (金青) 的醇沉工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 671-678.
- [6] 王毓芳. 统计过程控制的策划与实施 [M]. 北京: 中国经济出版社, 2005.
- [7] 封波. 多变量统计过程控制的应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2002.
- [8] Nomikos P, MacGregor J F. Multivariate SPC charts for batch processes [J]. *Technometrics*, 1995, 37(1): 41-59.
- [9] 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): 2049-2052.
- [10] 王立岩, 唐加福, 宫俊. 基于过程能力图的过程能力分析 [J]. 统计与决策, 2009(19): 17-19.
- [11] 陶泳, 朱文玉. C_{PK} (过程能力指数) 与 P_{PK} (过程性能指数) [J]. 中国质量, 2005(1): 77-78.
- [12] 陈波. 浅谈精品的评价与过程能力指数 [J]. 中国新技术新产品, 2013(11): 240.
- [13] 陈翔宇, 梁工谦. 休哈特控制图在现代制造业质量控制中的作用和地位——纪念休哈特控制图诞生 80 周年 [J]. 标准科学, 2005(7): 40-41.
- [14] 房纪涛, 杨慕升. 基于休哈特控制图的制造过程质量监控系统 [J]. 山东理工大学学报: 自然科学版, 2006, 20(3): 62-65.
- [15] 王敏华, 周娟, 沈丹. 累积和控制图与休哈特控制图联合应用方法 [J]. 湖北工业大学学报, 2008, 23(5): 59-61.