

浅析控制图在胶囊用牛骨明胶检验中的应用

为探讨在胶囊用牛骨明胶质量控制中控制图应用的可行性——选择胶囊用牛骨明胶检验过程所用的控制样品，将凝冻强度作为检验指标，选择单值 $\bar{X}$ 图和移动极差 $\bar{R}_m$ 控制图进行试验。试验结果表明将单值和移动极差控制图应用于胶囊用牛骨明胶控制样品凝冻强度检验，不仅可区分检验过程是否受控，而且能区分统计过程是否受控，还可保证当日所检验的胶囊用牛骨明胶检验结果的准确性，并为后续产品放行提供充分的依据，具有很强的实践意义。

文 / 张永秉 陈世鹏

实 实验室检验过程，检验指标总是波动的。波动分为正常波动和异常波动两种。异常波动会影响到检验结论。因而，需要立即调查引起异常波动发生的可能原因并采取相应的措施予以解决。但整个调查过程是复杂的，因此会影响到检验效率。控制图就是用图形化来表示过程的数据，可直观看出过程的变异情况。如果将控制图引入到检验过程，检验人员只要将检验结果输入，控制图就能以图表的形式将结果的趋势呈现出来。因为其操作简单且形象化，常被用于实验室管理。实验室可通过控制图来判断检验过程及检验结果是否处于控制状态。通过观察和分析控制图所呈现的趋势，判断统计过程是否受控，是否需要采取措施^[1-3]。

近年来，控制图在不同实验

室领域的应用越来越广泛，而关于其在胶囊用牛骨明胶检验质量控制中的应用，鲜有报道^[4-7]。本文将对胶囊用牛骨明胶检验引入控制图的方法加以研究，并对检验结果加以分析，为在胶囊用牛骨明胶生产企业质量控制中应用控制图提供方法和依据。

1. 实验材料

1.1 仪器

冻力测试仪，JS-2，天津市国铭医药设备有限公司；制冷机，ZL-2，天津市国铭医药设备有限公司。

1.2 材料

胶囊用牛骨明胶控制样品为公司自产，水分含量不超过13%，凝冻强度为200 Bloom g的半成品。

2. 控制图建立方法

2.1 选择控制样品

胶囊用牛骨明胶生产企业一

般选择其生产的半成品作为胶囊用牛骨明胶检验过程的控制样品。也可购买相关机构的控制样品。

2.2 确定控制图的类型

一般认为，单值移动极差控制图能更好地判断质量控制结果^[8-9]。

胶囊用牛骨明胶生产企业在控制样品检验过程所用的控制图为单值 $\bar{X}$ 和移动极差 $\bar{R}_m$ 控制图^[10]。移动范围是成对相邻测量值之差的绝对值，即第一个和第二个测量值之差的绝对值，第二个和第三个测量值之差的绝对值，依此类推。利用移动极差，计算移动极差的平均值 R_m ，利用全部采集到的数据，计算总的平均值 $\bar{X}$ ，用于控制图的构建。

$\bar{X}$ 图是以一个样品，两个平行样检验结果的平均值绘制的， $\bar{X}$ 图不仅可用于监控控制值的系统效应，还可用于监控控制值的随机效应。 $\bar{X}$ 图表明的是控制样品检验结果落在控制限内的

本文作者张永秉就职于浙江药科职业大学，陈世鹏就职于普邦明胶（黑龙江）有限公司。

情况。

$\bar{R}_m$ 图，极差 (R) 是指两个或两个以上，一个样品，两个平行样分析结果的平均值中最大值和最小值之差。 $\bar{R}$ 图表明的是检验结果的可重复性。

2.3 建立控制限

平均值 ($\bar{X}$) 和移动极差均值 ($\bar{R}_m$) 通过下式计算：

$\bar{X} = \sum X_i / n$, $X_i = (X_{i1} + X_{i2}) / 2$ (X_i 为重复测定的 2 次的均值)；

$\bar{R}_m = \sum R_m / (n-1)$, $R_{mi} = |X_{i+1} - X_i|$, $i=1, 2, \dots, (n-1)$ ；

式中： X_i 为第 i 个检验值， R_{mi} 为第 i 个移动极差； n 为检验值的个数。

控制图中：上控制界限用 UCL 表示、中心线用 CL 表示、下控制界限用 LCL 表示。

对于 $\bar{X}$ 图： $CL = \bar{X}$ ， $UCL = \bar{X} + 2.660 \bar{R}_m$ ， $LCL = \bar{X} - 2.660 \bar{R}_m$ ；

对于 $\bar{R}_m$ 图： $CL = \bar{R}_m$ ，

$UCL = 3.267 \bar{R}_m$ ， $LCL = 0$ 。

2.4 制作控制图模板

用 EXCEL 建立控制图模板，将 $\bar{X}$ 图和 $\bar{R}_m$ 图分开制作。 $\bar{X}$ 图在上面、 $\bar{R}_m$ 图在下面，纵坐标分别为 $\bar{X}$ 和 $\bar{R}_m$ ，横坐标为检验值序号，UCL、CL 和 LCL 用不同颜色线条表示。单值和移动极差控制图模板，如图 1 所示。

2.5 确定控制分析频度

生产企业确定每天正常检验为控制分析的频度，即每天的胶囊用牛骨明胶控制样品与当天需要检验的胶囊用牛骨明胶样品一起进行检验。检验结束，将控制样品的检验结果输入到已确定项目的控制图中。

检验人员根据 $\bar{X}$ 图和 $\bar{R}_m$ 图，进行判断。一旦出现异常，及时报告 QC 主管，进行原因分析。

2.6 定期回顾

生产企业确定每个月对控制图进行回顾，并且每年都对控制

图进行回顾。

3. 控制图的应用

采用单值 $\bar{X}$ 和移动极差 $\bar{R}_m$ 控制图对控制样的检验结果进行控制。将胶囊用牛骨明胶控制样品与胶囊用牛骨明胶待检验样品一起检验凝冻强度^[11-12]。

3.1 检验方法

按照《中华人民共和国药典（2020 年版 四部）》胶囊用牛骨明胶规定的凝冻强度检验方法进行检验。

3.2 检验结果

3.2.1 检验结果统计

胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度检验结果统计，见表 1。

3.2.2 检验精密度统计

胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度检验结果精密度统计，见表 2。

3.2.3 检验结果 $\bar{X}$ 图

胶囊用明胶标准样凝冻强度

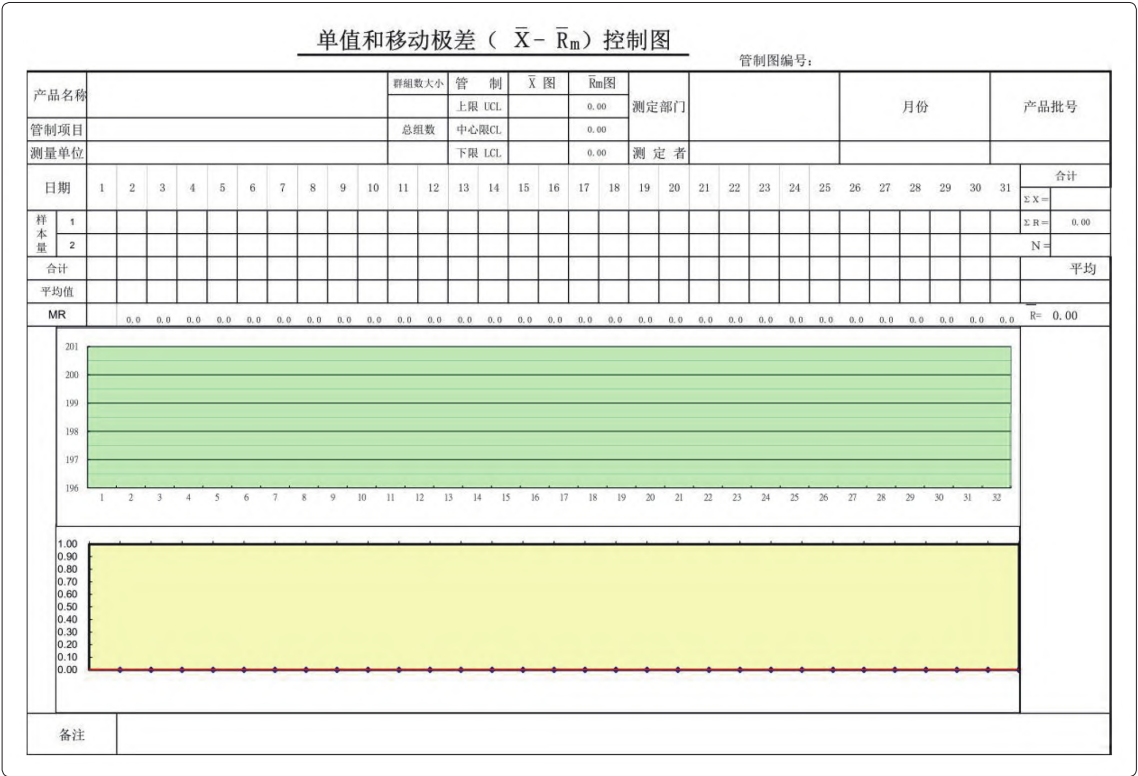


图 1 单值和移动极差控制图模板

表 1 胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度检验结果统计

日期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
平行样 1	201	200	200	200	198	201	200	201	200	200	199	200	199	200	199	201	201	199	199	200	201	199	200	199	199	199	200	199	198	199	200
平行样 2	199	200	199	200	202	199	199	199	198	200	199	199	199	200	199	199	199	199	199	198	199	200	199	198	199	199	199	198	199	199	199

表 2 胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度检验结果精密度统计

日期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
平行样 1	201	200	200	200	198	201	200	201	200	200	199	200	199	200	199	201	201	199	199	200	201	199	200	199	199	199	200	199	198	199	200
平行样 2	199	200	199	200	202	199	199	199	198	200	199	199	199	200	199	199	199	199	199	198	199	200	199	198	199	199	199	198	199	199	199
极差	2	0	1	0	4	2	1	2	2	0	0	1	0	0	0	2	2	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	0	1

检验结果 $\bar{X}$ 图，如图 2 所示。

3.2.4 检验结果 $\bar{R}_m$ 图

胶囊用明胶控制样凝冻强度检验结果 $\bar{R}_m$ 图，如图 3 所示。

3.3 标准

每天检验人员检验结束，应及时将控制样的检验值输入到已确定的 $\bar{X}$ 图和 $\bar{R}_m$ 图。

3.3.1 检验结果精密度标准

两个平行样凝冻强度检验结果，不仅都要在控制样规格值的 $\pm 20\%$ 以内，而且两个平行样检验结果的绝对差值不能超过 10 Bloom g。

3.3.2 检验方法受控标准

若 $\bar{X}$ 图和（或） $\bar{R}_m$ 图中检验结果超出控制图上控制界限或控制图下控制界限，即出现检验结果偏差（OOS），则说明检验过程不受控，不可报告结果。检验人员应报告主管，经批准后展开调查，查找检验过程异常的原因。

反之，若 $\bar{X}$ 图和（或） $\bar{R}_m$

图 2 胶囊用明胶控制样凝冻强度检验结果 $\bar{X}$ 图

图 3 胶囊用明胶控制样凝冻强度检验结果 $\bar{R}_m$ 图

56 流程工业 2023-04

制药工艺与装备

图中检验结果在控制图上控制界限或控制图下控制界限,则说明检验过程受控,可以报告结果。

另外,若 $\bar{X}$ 图和(或) $\bar{R}_m$ 图中检验结果均在控制图上控制界限或控制图下控制界限之间,但连续出现7个检验结果单调上升或单调下降,或者11个连续检验结果中有10个点出现在中心线的同一侧,那么说明方法受控而统计失控。在这种情况下,可以报告结果,但问题可能在发展趋势,即出现非期望结果(OOE)。实验室应尽早发现重要的变化趋势,以避免将来发生更为严重的问题。

3.4 结果分析

3.4.1 检验精密度分析

经过分析,胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果均在规格值200 Bloom g的 $\pm 20\%$ 以内,即196~204 Bloom g内,且每次两份供试品检验结果的绝对差值没有超过10 Bloom g,其检验结果的精密度符合要求。

3.4.2 $\bar{X}$ 图分析

从图1可以看出:胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果的均值都在控制图上控制界限和下控制界限之间,说明检验过程受控。另外,胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果的均值,既没有出现连续7个检验结果单调上升或单调下降,也没有出现11个连续检验结果中有10个点出现在中心线的同一侧,说明统计受控。

3.4.3 $\bar{R}_m$ 图分析

从图2可以看出:胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果均值的移动极差均在控制图上控制界限和控制图下控制界限(0)之间,说明检验过程受控。

另外,胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果的均值,既没有出现连续7个检验结果单调上升或单调下降,也没有出现11个连续检验结果中有10个点出现在中心线的同一侧,说明统计受控。

3.5 结论

通过实验结果可知:胶囊用牛骨明胶控制样凝冻强度的检验结果不仅精密度符合既定的标准要求,而且检验过程受控,统计过程也受控。

4. 结论与探讨

胶囊用牛骨明胶生产企业,将单值和移动极差控制图应用到胶囊用牛骨明胶控制样品凝冻强度检验过程中,可有效识别检验过程是否存在OOS和OOE。

如果控制样检验结果出现OOS,即检验过程失控,实验室不能报告结果,应立即对检验过程展开调查,找出根本原因,并采取相应的措施;如果控制样检验结果出现OOE,即检验过程受控,但统计过程失控,实验室可以报告结果,但应尽早采取措施,避免更严重的问题出现;如果控制样检验结果,不仅检验过程受控,而且统计过程受控,实验室可以报告结果,且继续保持。由此可以看出,胶囊用牛骨明胶生产企业实验室将控制图应用到控制样凝冻强度的检验过程,不仅可区分检验过程是否受控,而且能区分统计过程是否受控,还可保证当日所检验的胶囊用牛骨明胶检验结果准确,并为后续产品放行提供充分的依据,具有很强的实践意义。

基金项目:2022年度高校国内访

问工程师校企合作项目“制药企业药品质量管理体系差距分析与体系优化问题研究”(项目编号:FG2022005)

【参考文献】

- [1] 张海燕. 质量控制图在实验室质量管理中的要点分析[J]. 食品安全导刊, 2019(20):34-35.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01:2018 检测和校准实验室能力认可准则[EB/OL]. (2018-03-01). <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/jbzz/2020/04/09/1586421694787081255.pdf>.
- [3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01-A002:2020 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[EB/OL]. (2020-12-18). <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/rkyyzz/2020/12/18/1608283050314004567.pdf>.
- [4] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 中华人民共和国国家标准 控制图第1部分:通用指南:GB/T 17989.1—2020[S]. 北京:中国标准出版社, 2020.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL027:2023 化学分析实验室内部质量控制指南——控制图的应用[EB/OL] (2023-02-10). <https://www.cnas.org.cn/images/rkgf/sysrk/rkzn/2023/02/14/1676355841193046723.pdf>.
- [6] 陈世鹏, 陈世会. 胶囊用牛骨明胶疯牛病的控制[J]. 明胶科学与技术, 2022(02):98-103.
- [7] 黄秀蓉, 李伟红, 陈琳琳, 等. 控制图在化妆品pH值检测质量控制中的应用[J]. 日用化学科学, 2021, 44(04):30-32.
- [8] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国标准化委员会. 实验室质量控制利用统计质量管理和控制图技术评价分析测量系统的性能:GB/T 27407-2010[S]. 北京:中国标准出版社, 2011.
- [9] 祝文彩, 季伏燕, 王惠民. 用单值-移动极差法建立HBsAg定量检测室内质量控制图[J]. 临床检验杂志, 2014,32(08):634-636.
- [10] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 控制图第2部分:常规控制图:GB/T 17989.2-2020[S]. 北京:中国标准出版社, 2011.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020年版四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:720.
- [12] 王丹丹, 俞辉. 《中国药典》2020年版中胶囊用牛骨明胶标准注释[J]. 中国药品标准, 2022, 23(04):347-350.