

引用本文:柯月娇,张勇,蔡斌,等.医院制剂复方甘草口服溶液质量回顾分析[J].安徽医药,2022,26(1):205-208.

DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.048.

◇ 医院药学 ◇



## 医院制剂复方甘草口服溶液质量回顾分析

柯月娇,张勇,蔡斌,宋洪涛,张晶

作者单位:中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院药剂科,福建 福州 350025

通信作者:张晶,女,副主任药师,研究方向为药物新剂型与制剂新技术,Email:303385326@qq.com

**摘要:** 目的 对医院制剂复方甘草口服溶液进行质量回顾分析,及时发现并纠正生产过程的不良趋势,保证制剂质量。方法 采用单值-移动极差控制图法和风险级别判断矩阵对中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院近五年生产的复方甘草口服溶液质量进行分析。结果 2014年6月至2019年6月,该院生产的30批次复方甘草口服溶液质量符合法定标准,控制图显示该品种生产工艺较稳定,针对复方甘草口服溶液中愈创木酚甘油醚含量波动较大的问题进行风险分析并采取了有效措施控制风险。结论 控制图分析结合风险管理,更有利于我院持续、稳定地生产出质量优异的复方甘草口服溶液。

**关键词:** 中草药; 质量控制; 复方甘草口服溶液; 危害分析和关键控制点; 控制图; 风险管理

### Process quality review analysis in hospital preparation compound glycyrrhiza oral solution

KE Yuejiao,ZHANG Yong,CAI Bin,SONG Hongtao,ZHANG Jing

Author Affiliation:Pharmacy Department, 900 Hospital of the Joint Logistics Team, Fuzhou, Fujian 350025, China

**Abstract:** **Objective** To retrospectively analyze the quality of Compound Glycyrrhiza Oral Solution of hospital preparation, find and correct the bad trend in production process to ensure the quality of preparation.**Methods** Using a I-MR control chart and risk level classification matrix method, the quality of Compound Glycyrrhiza Oral Solution produced in the 900 Hospital of the Joint Logistics Team in recent five years was analyzed.**Results** From June 2014 to June 2019, a total of 30 batch of Compound Glycyrrhiza Oral Solution manufactured by our hospital met the statutory standards. The control chart showed that the preparation process was basically stable. Risk analysis was carried out to solve the problem of large fluctuation of guaifenesin content in the Compound Glycyrrhiza Oral Solution, and effective measures were taken to control the risk.**Conclusion** The combination of control chart analysis and risk management is more conducive to the continuous and stable production of Compound Glycyrrhiza Oral Solution with excellent quality in our hospital.

**Key words:** Drugs, Chinese herbal; Quality control; Compound glycyrrhiza oral solution; Hazard analysis and critical control points; Control chart; Risk management

控制图又称“质量管理图”“质量评估图”,是一类应用统计分析原理判断产品生产工序是否稳定的图表<sup>[1]</sup>,可分为计量控制图和计数控制图。药品大多数检测项目产生的质控数据为连续型变量,应选用计量控制图<sup>[2-3]</sup>;其中单值-移动极差控制图(I-MR)适用于观测值不好获得、只有1个观测数据的情况<sup>[4]</sup>。鉴于I-MR法有更好地稳健性,以及对失控判断更为可靠,国家标准推荐使用该法绘制控制图<sup>[5]</sup>。

复方甘草口服溶液主要成分为复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚和甘草流浸膏,临床上用于镇咳祛痰。中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院已有该品种多年生产历史,并有完整的生产批记录。我们采用I-MR控制图来对复方甘草口服溶液生产工艺过程进行回顾性分析,根据分析结果评价其总体质量状况,并对警示内容进行风险管理,保证复方甘草口服溶液质量的持续稳定。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 查阅中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院2014年6月至2019年6月生产的复方甘草口服溶液的工艺规程、主要生产设备标准操作规程、检验操作规程和记录等文件,确定生产批记录符合相关要求,并有明确的工艺条件。生产和检验过程使用的设备在验证有效期之内,检测方法、工艺和设备没有变更。统计共30批复方甘草口服溶液的检验结果,分析项目包括:性状、鉴别、装量、pH、微生物限度、无水咖啡因含量、愈创木酚甘油醚含量、甘草酸含量、产率、物料平衡。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 方法** 根据《中国药典》2015年版二部中复方甘草口服溶液的质量标准<sup>[6]</sup>,对30批次的复方甘草口服溶液进行质量考察。性状、鉴别、装量、pH和微生物限度等检查项目依据标准直接进行判定,无水咖啡因含量、愈创木酚甘油醚含量、甘草酸含量、产率

和物料平衡使用 Minitab 控制图进行分析<sup>[7-8]</sup>。

**1.2.1 复方甘草口服溶液检验结果汇总和 I-MR 控制图生成** 2014年6月至2019年6月生产的30批次复方甘草口服溶液的检验结果中性状、鉴别、装量、pH、微生物限度检查全部合格,其他相关项目见表1。

表1 复方甘草口服溶液的检验结果

子组	批号	无水吗啡/mg	愈创木酚甘油醚/mg	甘草酸/mg	产率/%	物料平衡/%
1	140717	0.093 8	4.78	2.18	93.06	99.83
2	140925	0.090 4	4.75	2.45	94.67	99.57
3	141120	0.094 8	4.99	2.20	92.10	98.65
4	150106	0.091 3	5.03	2.18	98.89	98.88
5	150129	0.091 8	4.98	2.51	97.12	100.20
6	150327	0.090 7	4.87	2.48	99.72	99.90
7	150415	0.089 0	5.02	2.14	99.66	99.70
8	150525	0.093 4	4.92	2.18	93.00	99.10
9	150706	0.088 7	5.11	2.41	93.80	100.30
10	150727	0.091 8	4.82	2.28	93.60	98.96
11	150911	0.095 1	4.95	2.22	92.10	100.00
12	151013	0.092 4	5.08	2.33	91.23	100.00
13	151118	0.093 7	4.82	2.13	97.70	99.50
14	151211	0.091 5	4.80	2.08	94.20	98.90
15	160413	0.090 4	4.99	2.54	90.70	98.63
16	160526	0.089 7	5.01	2.38	93.20	98.60
17	160708	0.093 1	5.00	2.23	91.00	99.20
18	160918	0.091 3	5.04	2.54	93.50	98.90
19	161115	0.088 8	5.10	2.54	93.50	98.90
20	161230	0.094 5	4.84	2.48	97.00	98.70
21	170227	0.086 9	4.88	2.15	93.50	99.70
22	170807	0.088 1	5.10	2.11	95.98	99.82
23	171123	0.089 1	4.92	2.05	91.03	98.67
24	180122	0.093 6	4.94	2.43	96.44	99.67
25	180323	0.092 7	5.14	2.58	95.58	99.20
26	180516	0.089 3	4.98	2.54	93.10	99.70
27	180917	0.093 8	5.21	2.30	94.50	99.47
28	181221	0.091 2	5.17	2.29	96.00	99.90
29	190314	0.086 4	5.20	2.24	99.62	100.10
30	190527	0.086 6	4.76	2.54	93.00	99.80

注:产率和物料平衡标准为医院内控标准,分别为89.13%~109.30%和98%~102%。

**1.2.2 控制图观察分析** 根据 Minitab 控制图的判异标准<sup>[9-10]</sup>,图1A、1C~1E的单值、移动极差均在控制限内,分布随机,未见异常,说明生产过程中对主要成分无水吗啡含量、愈创木酚甘油醚含量、甘草酸含量,以及复方甘草口服溶液的产率、物料平衡的控制达到统计控制状态。图1B虽然单值图未见异常(所有数据都在合格范围内),但移动极差图有个点提示异常,需查找原因并分析,采取改进措施。相关控制图分析见图1。

为了查找出现异常的原因,我们根据图1B的结

果,利用 Minitab 软件能力分析中的“六合图”(Capability Sixpack)功能,对控制项愈创木酚甘油醚含量进行进一步数据分布和趋势分析<sup>[11]</sup>。愈创木酚甘油

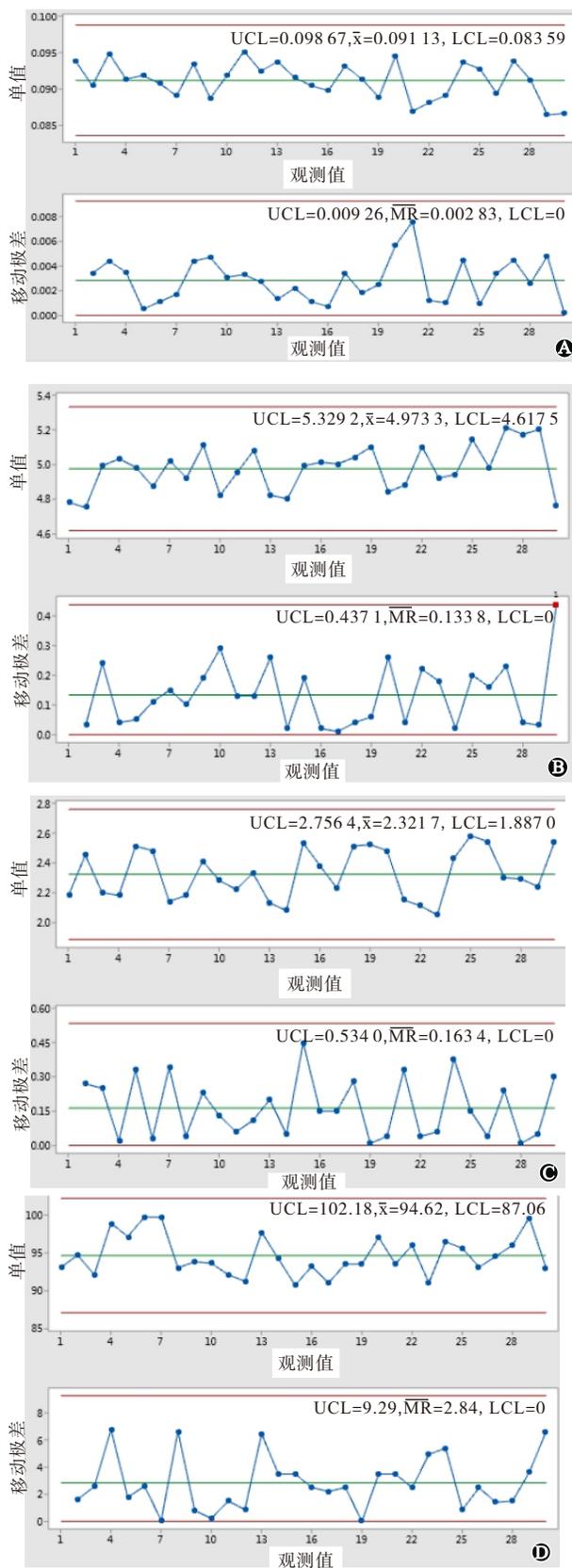


图1 复方甘草口服溶液的I-MR控制图:A为无水吗啡;B为愈创木酚甘油醚;C为甘草酸;D为产率E为物料平衡

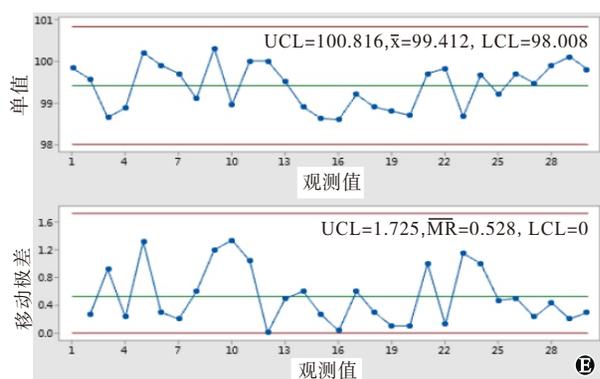


图1(续) 复方甘草口服溶液的I-MR控制图:A为无水吗啡;B为愈创木酚甘油醚;C为甘草酸;D为产率;E为物料平衡

醚含量的“六合图”见图2。

“六合图”即单值控制图、移动极差控制图、最后25个观测值、能力直方图、正态概率图及能力图。控制图、能力直方图可评估工艺过程是否受控,最后25个观测值可以观察数据波动情况,正态概率图体现数据分布特点,能力图还能计算过程能力指数(工序能力指数)。统计控制理论将过程能力分为5级:① $C_{pk} \geq 1.67$ , 工序能力过剩;② $1.33 < C_{pk} < 1.67$ , 一般加工工序能力富裕,可维持现状;③ $1 < C_{pk} < 1.33$ , 工序能力尚可,但有缺点发生;④ $0.67 < C_{pk} \leq 1$ , 工序能力不足;⑤ $C_{pk} \leq 0.67$ , 工序能力严重不足,需采取紧急措施。

从图2看,移动极差控制图有一个点超出控制上限,但愈创木酚甘油醚含量值均在4.50~5.50 mg的

标准区间;能力直方图呈锯齿形,说明有较大测量误差或读数错误;正态概率图显示数据分布密集且呈正态分布( $P=0.784$ );过程能力指数 $C_{pk}=1.33$ , 工序能力尚可。提示,要对复方甘草口服溶液中愈创木酚甘油醚含量波动潜在风险进行管理。

**1.2.3 风险管理** 启动风险管理程序,依据风险管理流程对复方甘草口服溶液中愈创木酚甘油醚含量波动大的风险进行分析、评估及控制<sup>[12-15]</sup>。采用风险级别判断矩阵判断风险级别,见图3<sup>[16]</sup>。风险发生可能性、严重性及可检测性确定如表3。愈创木酚甘油醚含量风险分级结果见表4。

“岗位操作规程不熟练,称量、取样等操作失误导致愈创木酚甘油醚含量不合格”和“原辅料储存环境不符合相关要求导致愈创木酚甘油醚变质不合格”分别为“高风险”和“中风险”,其他为“低风险”。

复方甘草口服溶液中愈创木酚甘油醚含量影响因素有人员、物料、设备、检测、环境。从分析看,人员操作水平、环境管理是影响含量的关键因素,亦是风险控制的关键要素。

在其他因素保持原控制状态下,我们从人员管理和环境管理两个方面采取控制措施<sup>[17-19]</sup>。人员管理:对操作人员进行配置岗位、取样、检验规程,及相关操作技能培训,定期考核,择优上岗。环境管理:加强对物料存放库房的管理,每天监控并记录库房温湿度,每月盘点时应注意检查已开封原辅料的外包装、密封等情况,在条件允许范围内定期对

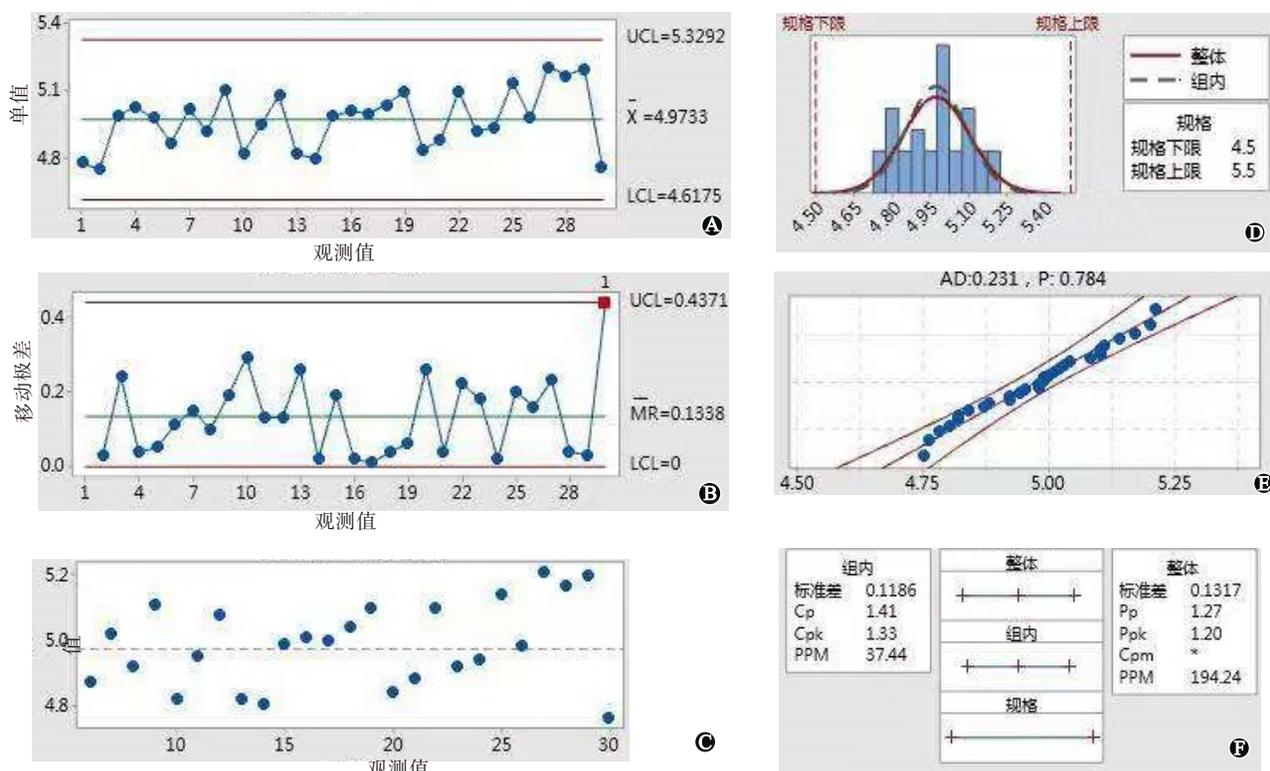


图2 愈创木酚甘油醚含量的能力六合图:A为I控制图;B为移动极差控制图;C为最后25个观测值;D为能力直方图;E为正态概率图;F为能力图

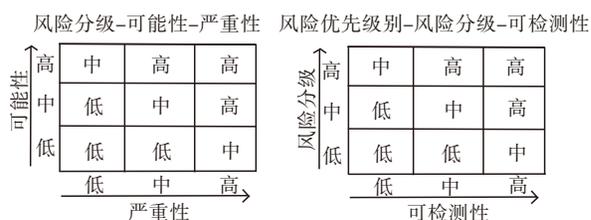


图3 风险级别判断矩阵

表3 风险水平的确定

水平	可能性(P)	严重性(S)	可检测性(D)
低	5年内不发生或只可能发生1次	对产品质量基本无影响	事先能识别
中	5年内可能发生2~5次	可能对产品质量造成影响	事发时能识别
高	5年内可能发生5次以上	直接对产品质量造成影响	事后才能识别

表4 愈创木酚甘油醚含量风险分级

风险项目	潜在失效模式	可能性(P)	严重性(S)	可检测性(D)	风险级别(SxPxD)
愈创木酚甘油醚含量	岗位操作规程不熟练,称量、取样等操作失误导致愈创木酚甘油醚含量不合格。	中	高	中	高风险
	已入库原料药含量不合格导致愈创木酚甘油醚含量不合格。	低	高	低	低风险
	电子天平未经校准导致愈创木酚甘油醚含量不合格。	低	高	低	低风险
	检验方法未经验证导致愈创木酚甘油醚含量不合格	低	高	低	低风险
	原辅料储存环境不符合相关要求导致愈创木酚甘油醚变质不合格	低	高	中	中风险

贮存环境下的原辅料进行质量抽验。

## 2 结果

2014年6月至2019年6月,30批次复方甘草口服溶液质量均符合质量标准<sup>[6]</sup>。含量检验结果控制图分析结果表明:复方甘草口服溶液生产工艺较稳定。针对控制图警示的愈创木酚甘油醚含量的较大波动,应用风险级别判断矩阵进行异常因素分析并采取相应措施,2019年7月至今生产的复方甘草口服溶液中愈创木酚甘油醚含量均在合格线内微小范围波动,说明采取相关措施后,影响复方甘草口服溶液质量的潜在风险降低并可控。

## 3 小结

质量控制图只能起到警示作用,不能明确指出造成异常的因素,故而根据产品工艺特点,结合风险管理模式并采取相应的控制措施,才能有效降低

风险。同时,每批药品的生产均应按相应的操作规程操作及记录,以利于及时溯源查找并纠正。

复方甘草口服溶液为我院生产多年的制剂品种,工艺成熟,自生产以来从无质量事故,但从统计分析来看,生产过程并不是很稳定。将控制图用于考察药品质量状态的动态变化过程并结合风险管理,更有利于生产出优质的药品。

## 参考文献

- [1] 鲍瑞森,钟昌茂.浅谈控制图在药品生产质量趋势分析及异常定位管理中的应用[J/OL].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(60):260-261. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.60.174.
- [2] 王林波,陈祝康,李明程,等.质量控制图在药物非那西汀熔点测定中的应用研究[J].中国药事,2018,32(2):225-233.
- [3] 冯立玲,戎忠毅,胥文玲,等.质量控制方法在钙含量快速检测中的应用[J].食品安全质量检测学报,2019,10(14):4769-4774.
- [4] 曹玲,吴莉,王玉,等.药品检验中常用的统计学方法及其应用[J].中南药学,2019,17(9):1508-1513.
- [5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 中国国家标准化管理委员会. 中华人民共和国国家标准 GB/T 27407-2010:实验室质量控制 利用统计质量保证和控制图技术评价分析测量系统的性能[S].北京:中国质检出版社,2011.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2015年版[S].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [7] 李付武. Minitab 软件在新版 GMP 产品质量回顾分析中的应用[J].上海医药,2015,36(3):76-80.
- [8] 左毅,费路华.质量控制图在甲硝唑片含量测定中的应用[J].医药导报,2018,37(12):1498-1499.
- [9] 朱富根.常规控制图在药品生产过程控制中的应用[J].中国药师,2018,21(2):358-362.
- [10] 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,2019,25(20):34-35.
- [11] 季哲,衣明永.运用能力六合图优化生产过程绩效[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(19):194.
- [12] 李宵,任炳楠,崔赛,等.失效模式和效应分析在医院冷链药品风险管理中的应用[J].中国医院药学杂志,2019,39(21):2216-2221.
- [13] 杨八十,叶丽娟,郑辉辉,等.失效模式和影响分析在医院制剂复方硼砂溶液偏差事件中的应用[J].安徽医药,2018,22(3):530-533.
- [14] 陶娟.口服固体制剂GMP管理的质量风险管理[J].中国卫生产业,2019,16(30):69-70.
- [15] 章俊麟.风险评估在口服固体制剂研发中的应用[J/OL].临床医药文献电子杂志,2019,6(54):194-195. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.54.164.
- [16] 乔晓芳,杨胜亚,王志超.药品生产质量风险管理现状分析及改进措施[J].化工与医药工程,2019,40(2):53-58.
- [17] 仲乙,张俊伟,沈光海.制药企业药品质量风险管理体系探讨[J].吉林医药学院学报,2020,41(1):49-50.
- [18] 田朝勃,牛月影,陈营.药品生产风险管理面临的问题及应对措施[J].北方药学,2015,12(10):133-134.
- [19] 李连新,吴海燕,付燕霞.加强医院制剂风险预防的有效措施[J].中国药业,2015,24(20):96-98.

(收稿日期:2020-04-02,修回日期:2020-04-10)