

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 全国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 华东地区优秀期刊

## 本期导读：

**Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用**

张庆文

**生理药代动力学建模在药剂学中的应用**

刘宏锐，陈芳，相小强，全应军，金莎莎



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

4

2019年4月

第50卷

Vol.50 No.4

ISSN 1001-8255

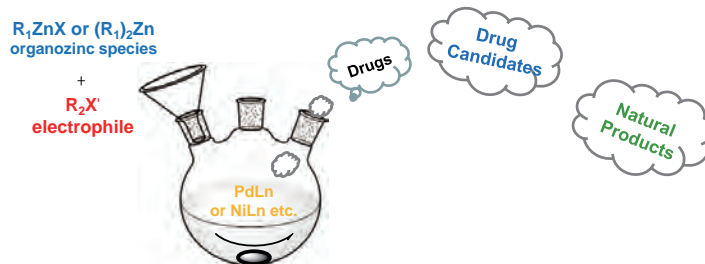


9 771001 825190

0 4>

## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

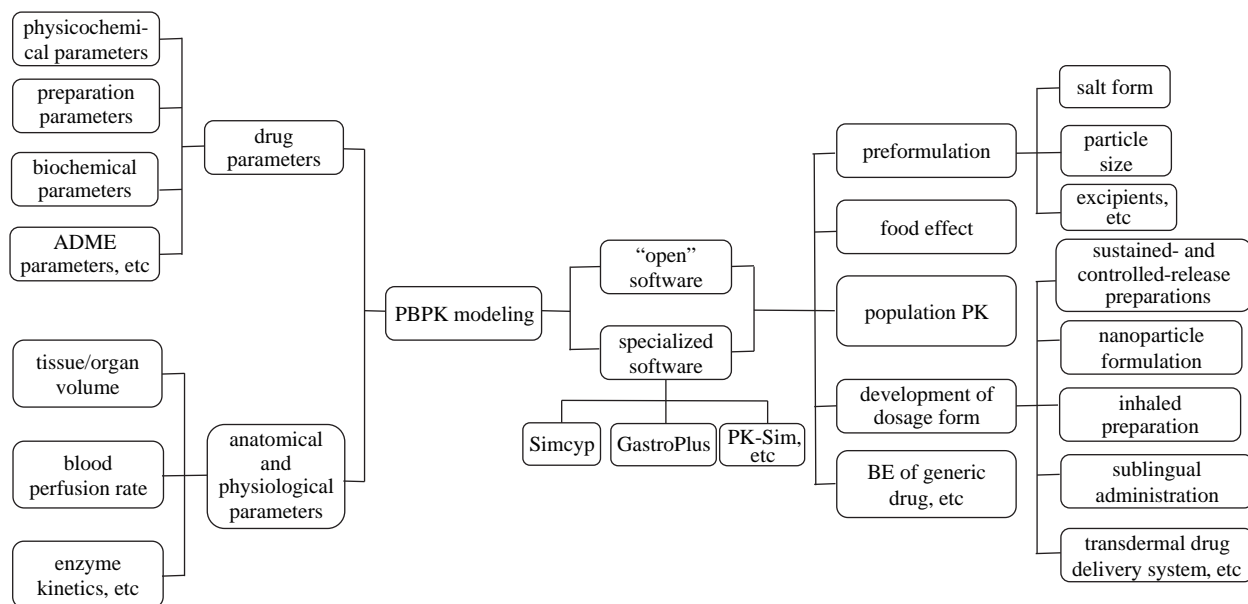
- 359 Negishi 交叉偶联反应在药物化学中的应用·····张庆文  
Application of Negishi Cross-coupling in the Synthesis of Bioactive Molecules·····ZHANG Q W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.001



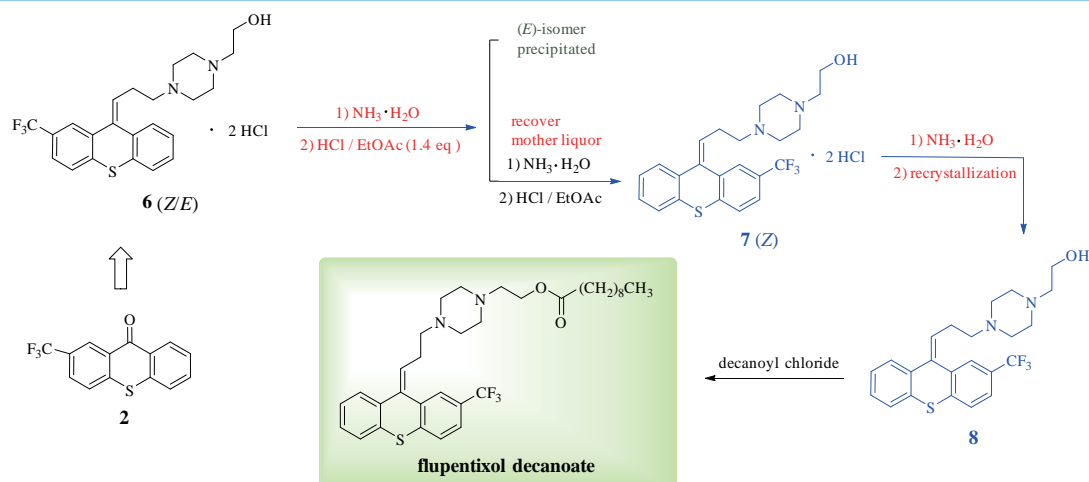
I therefore chose with much enthusiasm "Discovery and Development of New Organic Synthetic Reactions Catalyzed by Transition Metals" as the central topic of my life-long research projects.

--- Ei-ichi Negishi

- 383 生理药代动力学建模在药剂学中的应用·····刘宏锐, 陈芳\*, 相小强, 全应军, 金莎莎  
Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pharmaceutics·····  
·····LIU H R, CHEN F\*, XIANG X Q, QUAN Y J, JIN S S  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.002

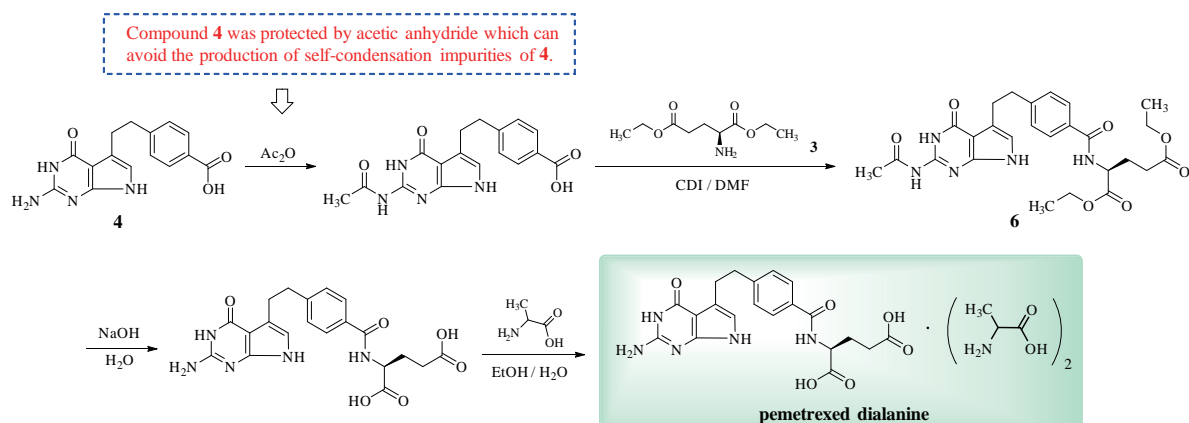


- 392** 氟哌噻吨癸酸酯的合成.....陈道鹏, 王圣庆, 杨相平, 马彦琴, 张桂森  
 Synthesis of Flupentixol Decanoate.....CHEN D P, WANG S Q, YANG X P, MA Y Q, ZHANG G S  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.003



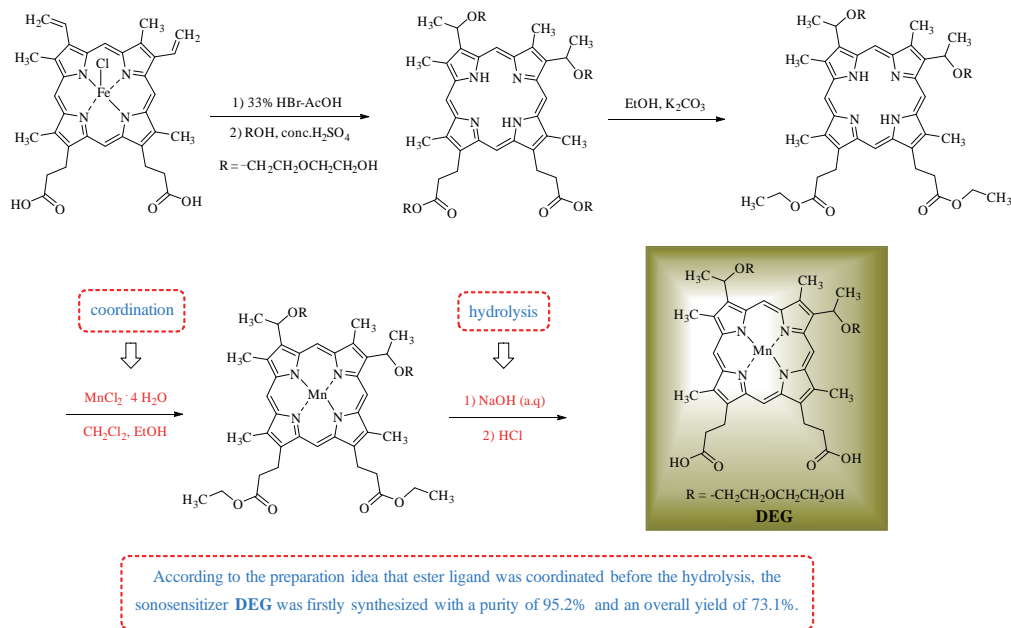
(Z)-Flupentixol (**8**) was separated via a new method with a purity of 99.9% and a yield of 29.6%, and the separation method has been patented and authorized in 2009.

- 396** 培美曲塞二丙氨酸盐的合成.....高 纪, 许建国, 臧 超, 唐云峰, 张贵民\*  
 Synthesis of Pemetrexed Dialanine.....GAO J, XU J G, ZANG C, TANG Y F, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.004

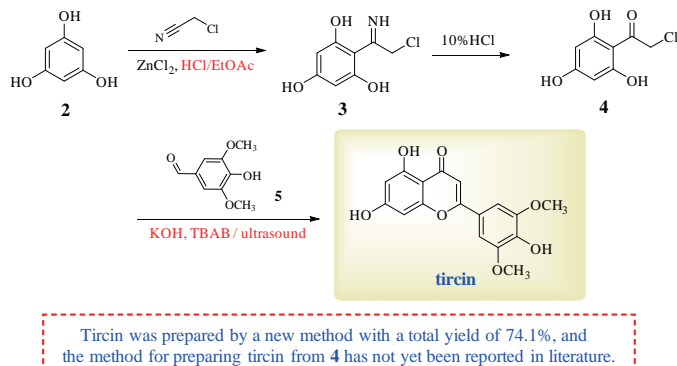


Pemetrexed dialanine which has more stable property was obtained with a purity of 99.5% and an overall yield of 69% .

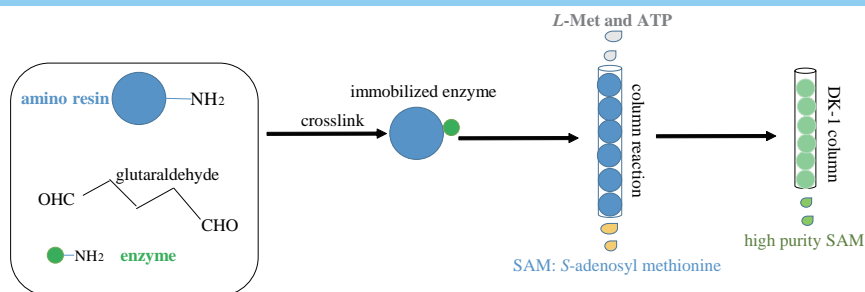
**399** 声敏剂DEG的合成.....陈俊磊, 赵明\*, 时志春, 李军, 张树军  
 Synthesis of Sonosensitizer DEG.....CHEN J L, ZHAO M\*, SHI Z C, LI J, ZHANG S J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.005



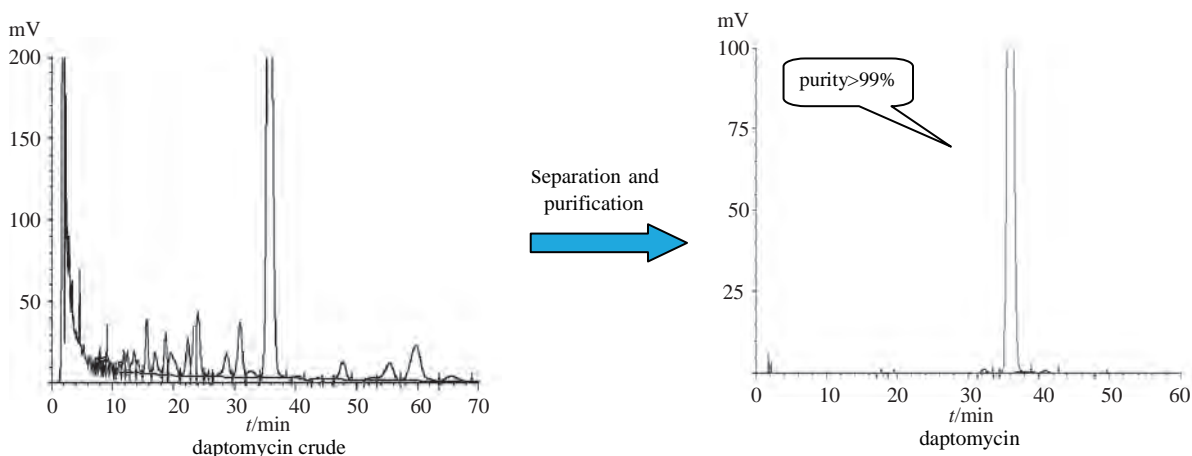
**403** 超声波相转移催化合成苜蓿素.....褚朝森, 王晓丽, 胡玉涛, 李天雪, 王政  
 Synthesis of Tricin by Ultrasonic Phase Transfer Catalysis.....CHU C S, WANG X L, HU Y T, LI T X, WANG Z  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.006



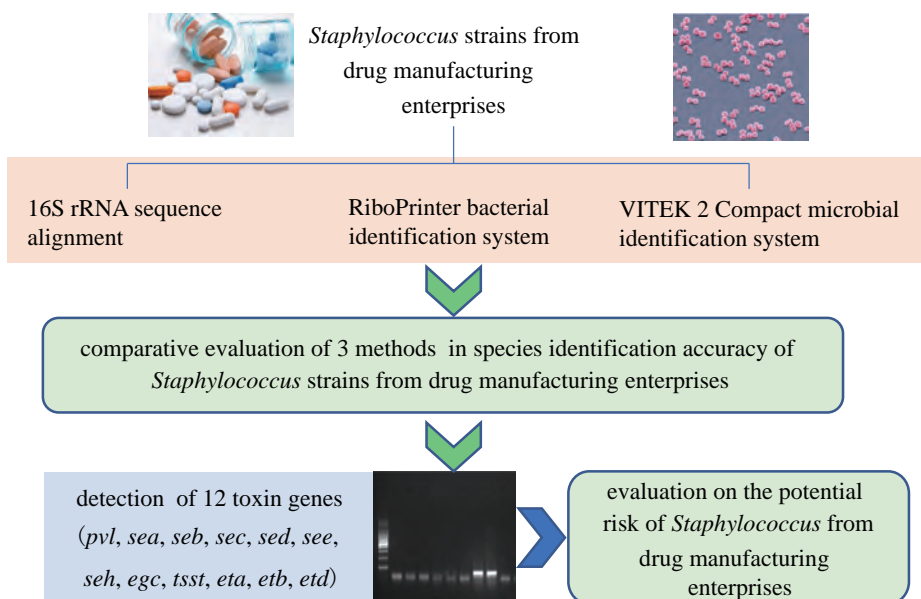
**406** 嗜热S-腺苷甲硫氨酸合成酶的固定化及S-腺苷甲硫氨酸的制备.....化浩举, 吴勇, 黄宗庆, 张喜全, 冯军\*  
 Immobilization of Thermophilic S-Adenosylmethionine Synthetase and Preparation of S-Adenosylmethionine.....HUA H J, WU Y, HUANG Z Q, ZHANG X Q, FENG J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.007



- 411** 达托霉素的分离纯化工艺.....郭朝江, 王 蒙, 刘 忠, 李春利, 张贵民\*  
 Separation and Purification Process of Daptomycin.....  
 .....GUO C J, WANG M, LIU Z, LI C L, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.008

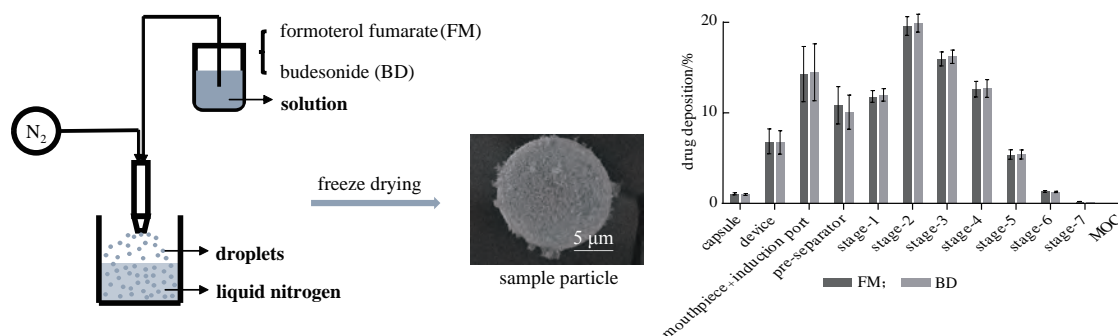


- 416** 制药企业生产环境中污染葡萄球菌菌种鉴定方法的比较评价及毒素基因调查分析.....  
 .....李琼琼, 宋明辉, 秦 峰, 刘 浩, 杨美成\*  
 Species Identification Analysis by Different Methods and Toxin Genes Detection of *Staphylococcus*  
 Strains Isolated from Drug Manufacturing Enterprises.....  
 .....LI Q Q, SONG M H, QIN F, LIU H, YANG M C\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.009

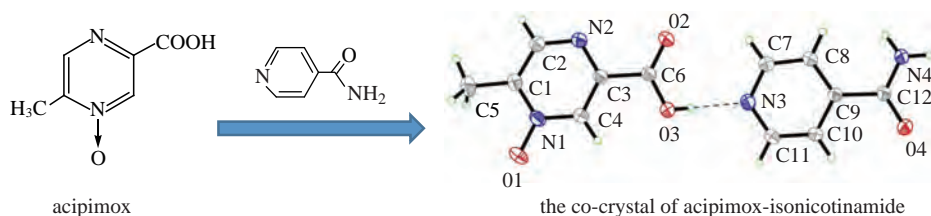




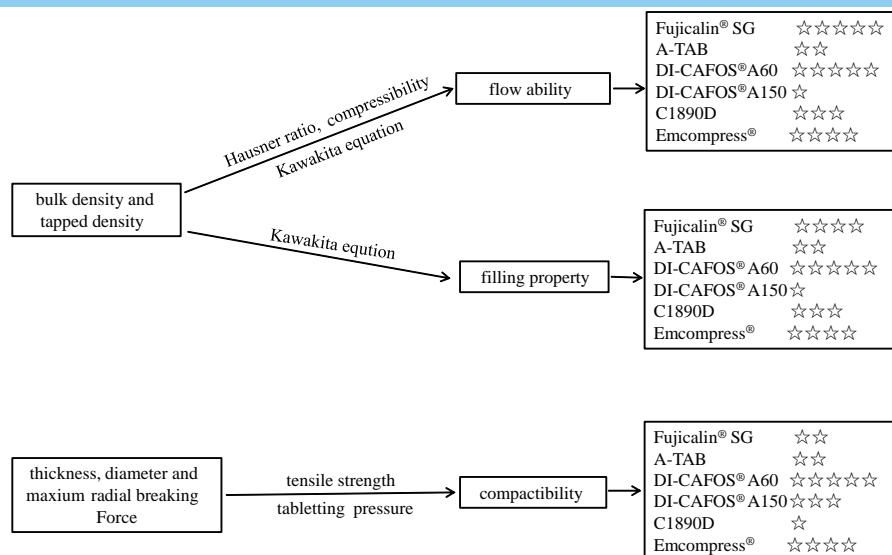
- 422 喷雾冷冻干燥法制备布地奈德富马酸福莫特罗干粉吸入颗粒及其特性评价.....许 莹, 王嘉新, 栾瀚森\*, 王 浩  
Preparation and Physicochemical Characterization of Budesonide and Formoterol Fumarate Composite Particles for Dry Powder Inhalation by Spray Freeze-drying.....XU Y, WANG J X, LUAN H S\*, WANG H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.010



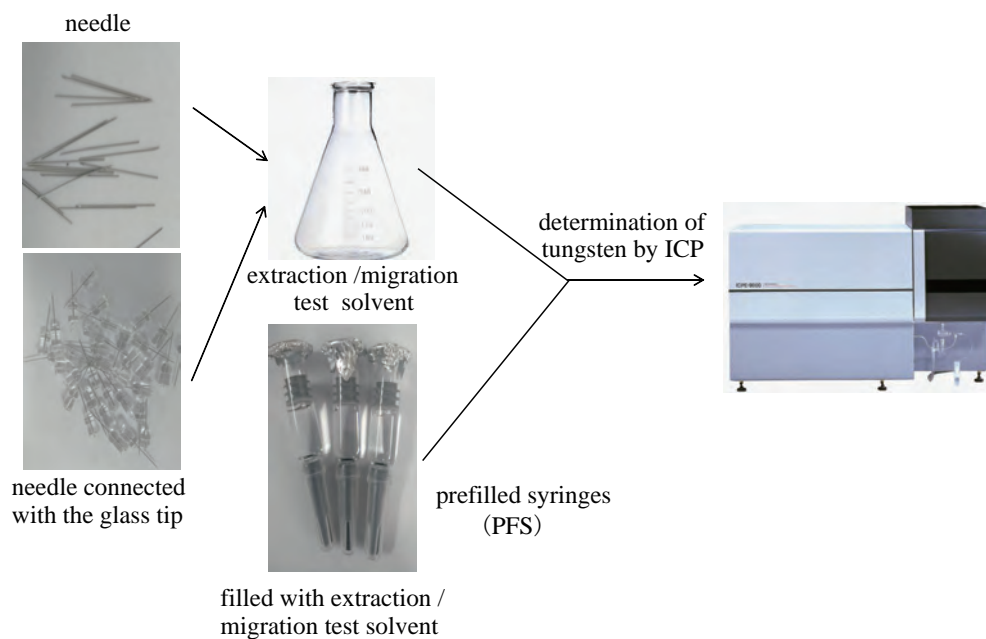
- 430 阿昔莫司-异烟酰胺共晶的制备、表征及性质研究.....郭立红, 夏祥来, 翟立海, 张贵民\*  
Preparation, Characterization and Properties of Acipimox-isonicotinamide Co-crystal.....GUO L H, XIA X L, ZHAI L H, ZHANG G M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.011



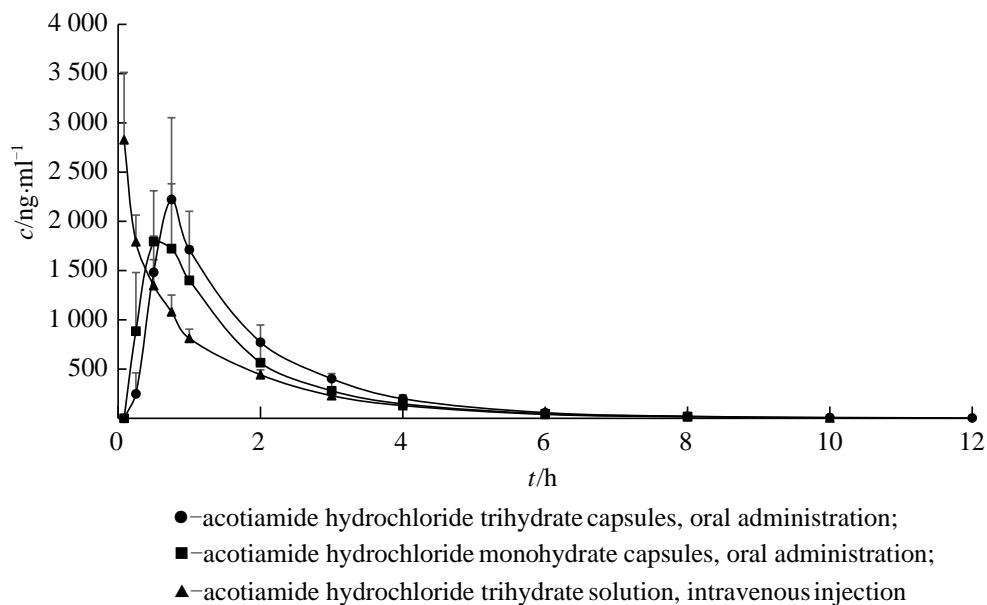
- 436 直接压片辅料无水磷酸氢钙的粉体学性质评价.....杨秋霞, 肖 燕, 陆伟根, 奚 泉\*  
Evaluation of Micromeritic Properties of Anhydrous Dicalcium Phosphate for Direct Compression.....YANG Q X, XIAO Y, LU W G, XI Q\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.012



441 ICP 法测定预灌封注射器中的可提取总钨量.....侯晴晴, 张 兵, 朱涵超, 张毅兰\*  
 Determination of Total Tungsten Extracted from Prefilled Syringes by ICP.....  
 .....HOU Q Q, ZHANG B, ZHU H C, ZHANG Y L\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.013



445 两种盐酸阿考替胺水合物在Beagle 犬体内的药动学.....肖小阳, 张国顺, 张淑秋\*  
 Pharmacokinetics of Two Forms of Acotiamide Hydrochloride Hydrate in Beagle Dogs.....  
 .....XIAO X Y, ZHANG G S, ZHANG S Q\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.014



- 450** 基于注册申请人视角的药品优先审评制度实施情况调查分析.....陆承坤, 王雨杉, 蒋 蓉, 邵 蓉\*  
Investigation and Analysis of the Implementation of Drug Priority Review System Based on the  
Perspective of Registered Applicants.....*LU C K, WANG Y S, JIANG R, SHAO R\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.015

- 456** 医药工业的计算机化过程中遗留系统的验证策略.....赵晨阳, 朱建伟\*  
Validation Strategy for Legacy Systems in Computerization of Pharmaceutical Industry.....  
.....*ZHAO C Y, ZHU J W\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.016

- 464** GMP 背景下的制药企业六西格玛管理应用研究: 以BT 公司为例.....李东昂, 梁 毅\*  
Application of Six Sigma Management in Pharmaceutical Enterprises Based on GMP: A Case from  
BT Company.....*LI D A, LIANG Y\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.017

· 其他 ·

广告索引 (402)

《中国医药工业杂志》征订 (470)

制剂技术文摘 P50-4~6 (391) P50-7~8 (463) P50-9 (469)



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第4期 4月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.4 April 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. TruKing Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人: 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*112\*zh\*P\*20.00\* \*17\*2019-04

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

# GMP 背景下的制药企业六西格玛管理应用研究：以 BT 公司为例

## Application of Six Sigma Management in Pharmaceutical Enterprises Based on GMP: A Case from BT Company

李东昂, 梁 毅\*

(中国药科大学国际医药商学院, 江苏南京 211198)

LI Dongang, LIANG Yi\*

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)

**摘要：**本文探究了六西格玛管理与药品 GMP 的整合模式以及六西格玛管理在制药行业的应用策略。首先介绍了六西格玛管理的内涵，比较了在药品生产质量管理体系中六西格玛管理与 GMP 管理的异同点，发现由于六西格玛管理与 GMP 既具有全面质量管理的共同内在属性，又有很强的互补性，所以我们认为在 GMP 基础上建立六西格玛体系能够起到事半功倍的效果。我们设计了一套 GMP 背景下的六西格玛系统构建方案，最后使用六西格玛管理的 DMAIC 流程拟解决 BT 公司的 A 产品质量问题，认为运用六西格玛管理可以有效解决制药企业遇到的“疑难杂症”，为企业带来巨大收益。

**关键词：**六西格玛管理；质量管理；DMAIC

**中图分类号：**R95      **文献标志码：**C      **文章编号：**1001-8255(2019)04-0464-06

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2019.04.017

2010 版《药品生产质量管理规范》(GMP) 的强制实施，使我国制药企业的质量管理水平整体迈上了新的台阶。GMP 是全面质量管理标准化阶段的产物，它从硬件、软件、人员、现场管理四个角度系统地规范了药品生产企业的生产行为。经过历次修订，2010 版 GMP 进一步与国际接轨，参照了 WHO、欧盟和美国的先进经验，同时更注重了整体的科学性和可操作性。但在实施过程中，许多企业将药品 GMP 视为质量管理的“天花板”，一旦取得 GMP 证书，便不再推行更高水平的质量改进工作。实际上 GMP 仅仅是制药行业的“入行门槛”，是所有制药企业都必须达到的最低标准。要想让企业能够始终保持稳健的发展、具有更大的国际竞争力，仅靠 GMP 框架来约束企业质量管理是远远不够的。

### 1 六西格玛管理的内涵

六西格玛管理起源于 1987 年的摩托罗拉公司。20 世纪 80 年代初，摩托罗拉发现日本竞争对手的生产缺陷率远低于自己，因此决定要探索出有效的质量改进方法。在摩托罗拉推行六西格玛的 5 年内，质量管理水平提高了 100 倍，10 年内销售额增长了 5 倍<sup>[1]</sup>。随着六西格玛在制造业取得巨大成功，辉瑞、礼来、拜耳等制药企业也纷纷效仿<sup>[2]</sup>。六西格玛作为一种系统、清晰的质量改进方法，与 GMP 的原则性条款互为补充。在制药行业推行六西格玛管理，可以更好地保证药品质量，降低生产缺陷率，同时 GMP 的实施经验也为推行六西格玛管理打下了良好的基础。

六西格玛中的“西格玛”指  $\sigma$ ，即统计学意义上的标准差，“六”指的是偏离规格均值的标准差数量<sup>[3]</sup>。样本测量结果中，如果产品设计公差范围为 3 倍标准差，那么按照统计分布的规律，将会有 0.3% 的产品不合格。如果公差范围为 6 倍标准差，那么出现不合格品的概率将会是极低的。在  $6\sigma$  水平下，每百万个机会的缺陷数 (defects per million opportunities) 仅为 3.4 个。六西格玛意味着

收稿日期：2018-11-14

**作者简介：**李东昂(1995—)，男，硕士研究生，专业方向：药品国内外注册、药品质量管理(GMP, GSP, GLP)与监督。

**通信联系人：**梁 毅(1964—)，男，教授，硕士生导师，从事药品国内外注册、药品质量管理(GMP, GSP, GLP)与监督研究。

Tel: 025-86185183

E-mail: 3083318949@qq.com

稳健设计和极低的缺陷水平，以及极低的劣质成本(COPQ)<sup>[3]</sup>。

六西格玛方法是一套精心设计的系统化的质量改进方法，目的是用于解决大部分难于解决的质量难题。企业管理中遇到的 90% 的质量问题可以使用检查表、因果图、关联图等基本质量工具解决，而剩下 10% 的质量问题中的大部分都需要使用六西格玛方法来解决<sup>[3]</sup>。如果企业能够从质量战略的高度，将六西格玛运用到企业质量管理的方方面面，那么六西格玛项目的实施将会为企业创造巨大的财富，提高企业竞争力<sup>[4]</sup>。

六西格玛的核心理念是以顾客为中心，以数据和事实为依据，关注流程，建立和改善企业质量文化<sup>[5]</sup>，这使得六西格玛具有广泛的适用性。根据对 GE、摩托罗拉、辉瑞、波音、杜邦、ITT 等 84 家世界各行业顶级企业的调查，结果显示有 67% 的企业选择使用六西格玛或者精益六西格玛作为企业改善策略推进实施<sup>[1]</sup>，由此可见六西格玛的巨大影响力。

## 2 六西格玛与 GMP 的比较

六西格玛与 GMP 同是全面质量管理理论发展至今的优秀成果。二者既存在着广泛的共性，又各有区别。六西格玛与 GMP 的异同点总结见表 1。

GMP 与六西格玛有很强的互补性，很多中小型制药企业在通过 GMP 认证后，就不知如何开展进一步的质量改进工作，此时若能够推行六西格玛管理，加强对药品生产、贮存、使用过程中质量隐患的识别和预防，降低药品缺陷率，这既是对顾客

的负责，也将为企业赢得更好的信誉<sup>[6]</sup>。GMP 对于制药企业的严格要求，为六西格玛的实施打下了良好的基础。同时，通过实施六西格玛管理，制药企业能够增强对全过程的监测和改进，提高过程的识别和评估能力，减少各步骤的浪费，降低生产过程的波动和偏移，并对应 GMP 的具体要求进行查漏补缺。因此采用六西格玛管理方法，既可以明确落实 GMP 中的各项标准，又可以节省企业投入<sup>[7]</sup>。

## 3 GMP 背景下的六西格玛系统构建

由于制药企业具有良好的 GMP 实施基础，所以建立六西格玛系统将会节省大量的精力。在 GMP 背景下建立六西格玛系统包括 3 个主要部分：人员组织与培训、六西格玛项目来源、六西格玛项目实施。

### 3.1 人员组织与培训

GMP 对于人员和培训要求非常严格，不仅明确规定了企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人以及质量授权人的学历、资历、经验和培训要求，还要求所有人员都要明确职责，接受必要的岗前培训和继续培训，并定期评估培训的实际效果。由此可见，人员的培训工作是企业质量管理能否深入和持续的关键。

企业建立六西格玛系统时，可以借鉴 GMP 的培训思路，对不同层级、不同岗位的人员分别制定相对应的六西格玛培训方案，培训应该贯穿整个六西格玛项目的始终。但需要区别的是，六西格玛有一套独立的人员组织方式。六西格玛的参与人员可以来自不同的部门和岗位，因为每个部门都可能

表 1 六西格玛与 GMP 的异同点

Tab.1 Similarities and Differences between Six Sigma Management and GMP

	六西格玛	GMP
地域差异	统一且一致	因地区法规要求而异
适用范围	适用于所有有形产品和无形产品(如服务等)	适用于对质量要求较高的有形产品(如药品、保健食品、化妆品等)
实施目的	改进产品质量，提高顾客满意度	保证产品质量
不同点	可量化性	原则性条款，难以精确量化
成本投入	关注事实和数据，可以量化指标	不关注成本，体系建设与维持需要较大投入
组织方式	通过质量改进可以降低成本，但前期需要较大投入	由质量负责人主持质量工作，公司成立质量部门，人员须为专职
	独立的人员组织方式，包括倡导者、黑带大师、黑带和绿带等，人员可为专职或兼职	
相同点	都具有全面质量管理的内在属性	
	都需要配合使用质量工具，如控制图、鱼骨图、头脑风暴等	
	都需要企业内部跨部门、跨职能的协作	

需要改进的项目, 如果企业规模足够大、六西格玛项目足够多, 也可以成立单独的六西格玛项目管理部门。六西格玛实施的关键参与者包括倡导者、黑带大师、黑带与绿带等。

### 3.1.1 倡导者 (Champion)

倡导者作为六西格玛系统的推动者和支持者, 参与识别六西格玛项目, 倾听员工和顾客的声音, 倡导者一般是 CEO 或高级副总裁。

### 3.1.2 黑带大师 (Master Black Belt)

黑带大师作为资深黑带, 担当六西格玛项目的总负责人, 也负责对黑带进行培训。

### 3.1.3 黑带 (Black Belt)

黑带是六西格玛管理中最为重要的角色, 是六西格玛项目的执行负责人, 黑带的培训通常会持续 3 个月以上, 一般以全职完成六西格玛项目。

### 3.1.4 绿带 (Green Belt)

绿带是六西格玛项目的执行者, 接受基本质量工具的培训, 一般以兼职身份参加六西格玛工作。

## 3.2 六西格玛项目来源

刚建立六西格玛的公司往往具有强烈的质量改进意愿, 但是一时难以找到六西格玛适用的项目, 这时企业日常 GMP 活动形成的记录就为六西格玛项目提供了巨大的资源宝库。

### 3.2.1 自检

自检又称内部质量审计, 是企业发现自我缺陷并主动采取措施进行改进的一系列活动, 企业至少每年进行一次自检。自检的范围包括了可能影响产品质量的所有因素, 因此自检发现的问题中, 那些经常出现的重点和难点问题就可以作为六西格玛项目的来源。

### 3.2.2 年度质量回顾

年度质量回顾是综合运用统计等技术, 对产品质量的诸多参数, 如检验结果、稳定性数据、工艺参数、环境参数等进行的定期回顾性分析。通过年度质量回顾, 可以清楚地掌握一个周期以来过程参数和检验数据的波动和发生的变更等情况, 也可以由此发现许多六西格玛改进项目。

### 3.2.3 偏差、OOS 与 OOT

偏差是对批准指令或规定标准的偏离, 包括过程性偏差和结果性偏差。通过对一般和主要偏差的深入调查, 有机会发现深层次的质量或管理问题, 并以此作为六西格玛改进的切入点。在实验室偏差中, 常常会遇到一些难以分析原因的 OOS (out of specification, 指检验结果不合格, 即超出了标准限度) 或 OOT (out of trend, 指检验结果是合格的, 只是这个值比某一段时间连续生产批号的结果有明显的偏离 (明显大或明显小)), 如果同类型的 OOS 或 OOT 反复出现, 那么也可使用六西格玛方法作深入分析。

### 3.2.4 投诉与退货

六西格玛非常关注顾客满意度, 通过倾听顾客投诉和建议, 可以找到新的改进方向。投诉与退货表明顾客满意度的下降, 因此它们也是六西格玛项目很好的来源。

## 3.3 六西格玛项目实施

六西格玛项目分为两类不同的实施流程: 适用于产品或服务流程改进的 DMAIC 流程 (define, measure, analyze, improve and control process, 定义、测量、分析、改进和控制流程), 和适用于产品或服务流程开发的 DMADV 流程 (define, measure, analyze, design and verify process, 定义、测量、分析、设计和验证流程) 和 IDOV 流程 (identify, design, optimize and verify process, 识别、设计、优化和验证流程)<sup>[8]</sup>。这些流程均是以顾客为中心, 包含整个企业到市场的过程, 并且适用于服务和产品<sup>[3]</sup>。目前绝大多数的六西格玛项目都是改进项目, 因此适用 DMAIC 流程。DMAIC 流程中会使用到大量的质量工具, 这些质量工具与 GMP 管理中使用的工具具有很多相似之处。下面就以 BT 公司的 A 产品为例, 对这种流程进行介绍。

## 4 运用 DMAIC 模型改进 BT 公司 A 产品质量

BT 公司是位于浙江的一家原料药和医药中间体制造公司, 是浙江省高新技术企业。公司主营的 A 产品是一种大环内酯类抗生素的前体, 以硫氰酸红霉素为原料采用化学合成法制得。公司在整理该品种年度质量回顾数据时发现, 尽管回顾周期内产



品的质量检验结果均合格,但是A产品有关物质含量已接近规格上限,且存在较大波动,无法很好地控制产品质量。因此公司六西格玛领导团队意向将提高A产品质量列入六西格玛改进项目。

#### 4.1 定义(D)与测量(M)

在定义阶段首先需要明确改善的范围与流程。A产品是公司的主营产品之一,对公司产品投诉与退货进行帕累托分析,得知A产品投诉与退货的占总体比重较大,其质量波动会显著影响公司的业绩,故选择A产品作为改进的对象。且由上述分析可知,A产品的有关物质含量具有较大的改进空间,而有关物质又是影响产品质量的关键因素,因此本次六西格玛改进项目的目标是显著降低A产品的有关物质含量。A产品的SIPOC图如图1所示,有关物质由甲基化反应工序产生,通过精制工序去除,因此甲基化反应工序和精制工序对产品的有关物质影响较大;而硅烷化反应产出的产品纯度以及成品的干燥也有可能影响产品的有关物质,因此此次改善的范围为硅烷化工序到干燥工序。

2017年BT公司共生产了72批A产品粗品,经过合批精制、干燥,共产出21批A产品成品。生产与检验涉及到的计量仪器与仪表均已经过校验,分析方法已经过验证,重复性、中间精密度、准确度、耐用性等项目均验证合格。为确保数据和分析过程真实、可靠,通过双人复核、记录复查等方法,对有关数据真实性进行了确认。因此该测量系统是有效的,数据是真实的。

#### 4.2 分析(A)

经过正态性检验,BT公司全年生产的21批A产品的有关物质含量服从正态分布( $P=0.06$ ),其过程能力六合图(Process Capability Sixpack)如图2所示。

从全年的数据来看,尽管21批的有关物质结果均未超过规格上限,但有部分批次已十分靠近。由I控制图可知,第12、14、18、19批的有关物质出现异常趋势,异常类型为“3个点中的2个距离中心线超过2个标准差(同侧)”,由移动极差控制图可知,第13批的移动极差出现异常趋势,异常类型为“2个点距离中心线超过3个标准差”。由此可见,该过程并不够稳定。由能力图可知,该过程的 $C_{pk}=0.87 < 1$ , $P_{pk}=0.52 < 1$ ,过程能力严重不足<sup>[9]</sup>,生产过程亟需改进。该过程的长期缺陷数PPM=58 422,约为3.1西格玛水平,仍有很大改进空间。

针对A产品有关物质过程不稳定、频繁出现异常趋势的问题,首先采用头脑风暴法<sup>[10]</sup>,找到了影响A产品有关物质的9个主要因素,其次对这9个因素进行FMEA分析<sup>[11-12]</sup>,采用10分制打分,分析结果如表2所示。

经过FMEA分析,发现有5个因子对A产品有关物质的影响较大,分别是:甲基化反应的温度;甲基化反应溶剂;萃取用溶剂;精制工序回流温度和结晶用溶剂。

#### 4.3 改进(I)与控制(C)

根据分析阶段的结果,为研究上述5个因子如何影响A产品的有关物质,以及如何稳健地设计上述5个因子,使用田口方法对因子进行参数设计和

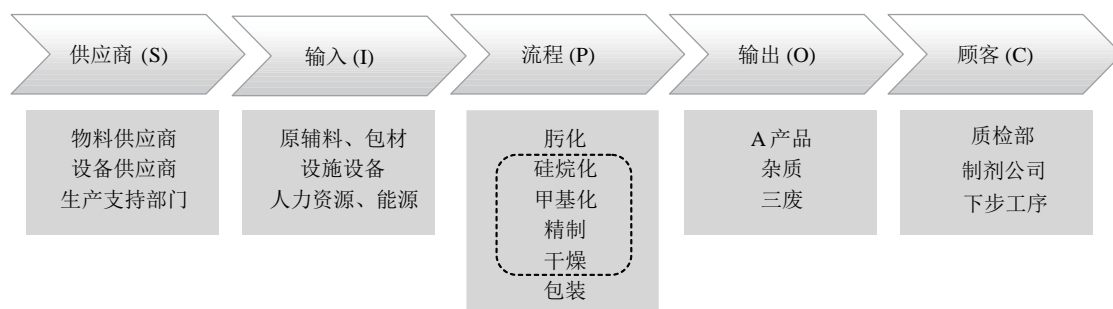
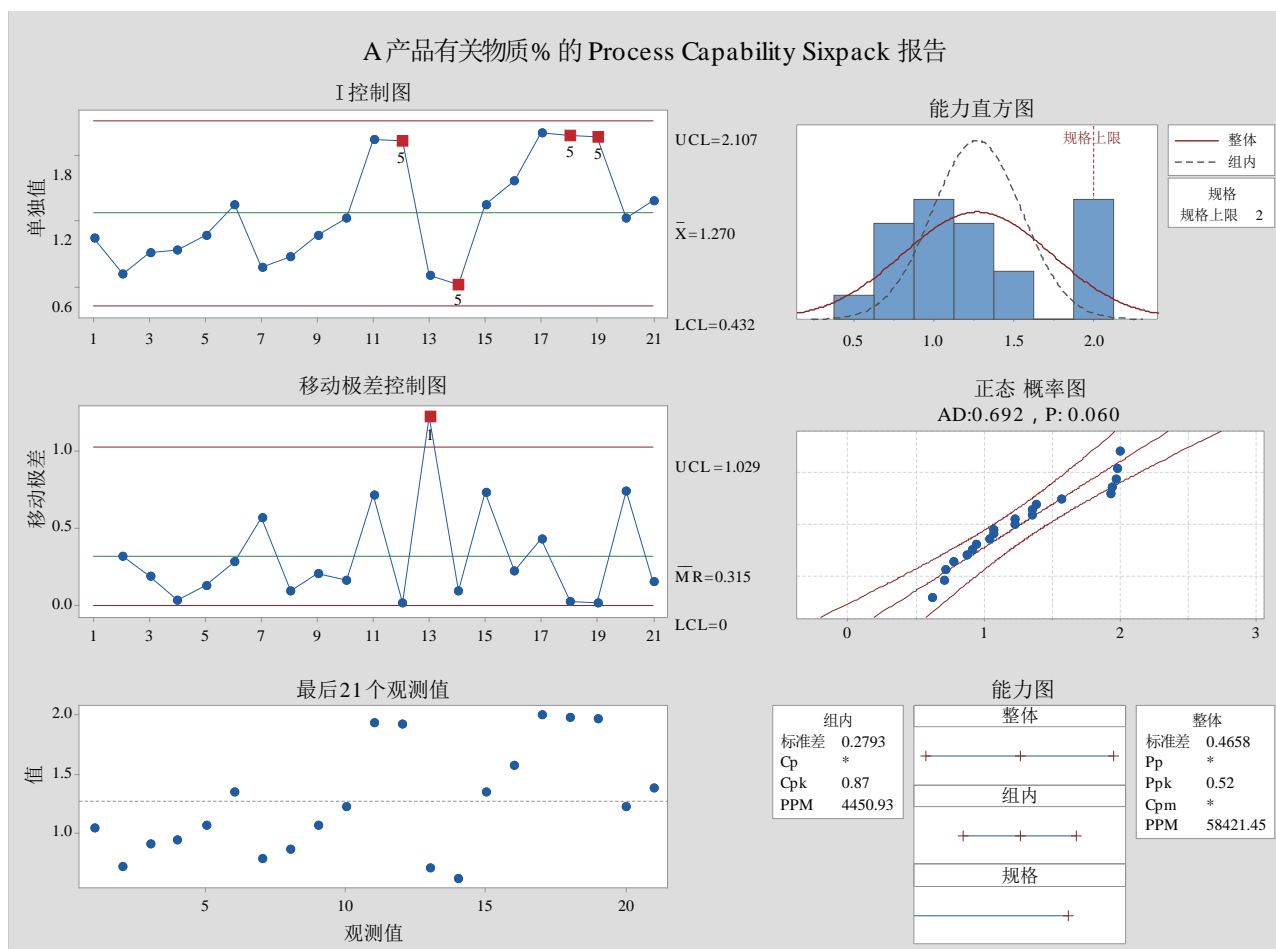


图1 A产品的SIPOC图  
Fig.1 SIPOC Diagram of Product A



**图 2 A 产品有关物质 (%) 的过程能力六合图**  
Fig.2 Process Capability Sixpack for Related Substances (%) of Product A

容差设计。首先识别因子水平以及因子间的交互作用，其次选择合适的正交表设计正交试验，进而开展试验、分析结果，最后验证试验。经过田口方法的试验和验证，能够确定这些因子的参数水平与合理容差，达到降低 A 产品的有关物质含量、提高过程能力的目的。

因子的水平与容差一旦确定，就需要采取一系列标准化工作和动态跟踪措施进行控制。比如将数据进行制度性固化，写入工艺规程和有关 SOP 中；加强后续的过程监控，使用控制图进行定期回顾等。此外还需要加强对员工的培训，减少生产过程中的人为误差。在这一系列动作结束后，还需要进行合规性确认，如工艺参数的调整是否在注册允许的范围内；是否已执行变更；设备的变更是否已经过验

证等。当所有的变更和验证都已评估和批准，表明这一六西格玛项目顺利完成。经过后期的数据积累，可开展改进前后的有关物质含量对比，进而评估六西格玛项目带来的收益，总结经验。

## 5 结语

六西格玛管理与 GMP 具有广泛的包容性和相似性，在 GMP 基础上引入六西格玛管理可达到事半功倍的效果。上述案例表明，实施六西格玛管理可以迅速找到产品质量的痛点，能够很好地解决产品或服务中存在的“疑难杂症”。与此同时也必须认识到，六西格玛管理是一个复杂而持续的方法，是一项旷日持久的系统工程。它不仅需要企业高层的倡导与决策，还需要基层员工的执行和支持，是一场自上而下的管理革命。六西格玛作为一种先进



表 2 影响 A 产品有关物质因素的 FMEA 分析

Tab.2 FMEA Analysis of Factors Affecting the Related Substances of Product A

工序	潜在失效模式	潜在后果	可能性	潜在原因	严重性	现有控制措施	可检测性	RPN
硅烷化反应	产物纯度过低	产物中的杂质可能影响下一步反应	8	工艺未能稳定受控	7	设置内控标准, 纯度 $\geq$ 85%才继续投料	2	112
	反应温度过高	发生副反应	8	工艺研究不够深入全面	7	无	8	448
	反应时间过长	可能生成热力学稳定的其他副产物	5	反应机理未研究透彻	6	控制反应时间在50~60 min	3	90
甲基化反应	反应使用的溶剂选择不恰当	未能引导反应选择性进行	5	反应机理未研究透彻	7	无	8	280
	萃取用溶剂对杂质的溶解性好	杂质未达到分离效果	9	未对杂质进行溶解性研究	4	无	8	288
	回流温度过高	发生水解, 产生杂质	5	工艺研究不够深入全面	7	控制回流温度约65℃	6	210
精制	结晶使用的溶剂对有关物质溶解性较差	有关物质结晶析出	5	未对杂质进行溶解性研究	7	无	8	280
干燥	干燥温度过高	产品分解产生杂质	2	工艺研究不够深入全面	6	无	8	96
	干燥时间过长	产品分解产生杂质	2	工艺研究不够深入全面	6	无	8	96

的管理集成方法, 从其在汽车制造、机械电子等其他行业的应用来看, 在制药企业中仍可大有作为。如果制药企业能够很好地应用六西格玛管理不断改善产品和服务的质量, 将会为企业带来巨大的质量收益。

#### 参考文献:

- [1] 陈 琪. 精益六西格玛在制药企业中的应用研究——基于SN公司的案例分析[D]. 上海: 上海交通大学硕士学位论文, 2015.
- [2] 陈 卓. 浅谈精益六西格玛在药企中的应用[J]. 管理学家, 2014, (4): 678-680.
- [3] 托马斯·福斯特·S. 质量管理: 集成的方法[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2005: 437-439.
- [4] 张志伟, 张春玲. 六西格玛管理法应用探讨[J]. 合作经济与科技, 2017, (14): 134-135.
- [5] 蔡佳辰, 丁淑芹. 六西格玛在我国的应用研究[J]. 中国管理信息化, 2016, 19(5): 82-83.
- [6] 赵治华. 实施6 $\sigma$ 管理有效提升制药企业的GMP管理水平[J]. 医药工程设计, 2004, 25(1): 28-30.
- [7] 王建强. ZSHT制药有限公司六西格玛应用研究[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2016.
- [8] 柯汉松. 六西格玛方法论在商业银行数据仓库管理中的应用研究[D]. 厦门: 厦门大学硕士学位论文, 2008.
- [9] 徐立民, 张来俊, 梁建贞, 等. 基于六西格玛管理的药品生产内控标准制定方法研究[J]. 首都食品与医药, 2012, (8): 22-24.
- [10] 张 玮. 精益六西格玛在X制药企业的应用研究[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2016.
- [11] 李 燕, 杨 雷, 孟庆华. 运用六西格玛方法降低批内波动值[J]. 上海质量, 2011, (2): 67-70.
- [12] 王 琦, 徐克林. 六西格玛之DMAIC应用研究[J]. 物流工程与管理, 2017, 39(1): 134-137.

#### P50-9 含有透明质酸的壬二酸纳米乳的研制 BERLITZ S J 等 [Drug Dev Ind Pharm, 2019, 43(4): 642]

真皮黄褐斑是一种顽固性的皮肤疾病。本试验研发了能够渗透进入更深层皮肤和增强酪氨酸酶抑制活性的含有透明质酸的壬二酸纳米乳。采用 o/w 型纳米乳化技术制备的纳米乳载药量为 10 mg/ml, 粒径为 (419 $\pm$ 23) nm, 呈单峰分布, 包封率为 84.65%,  $\zeta$  电位为 (-10.9 $\pm$ 0.44) mV, pH 值为 5.01 $\pm$ 0.01。本品

在 30℃、相对湿度 65% 的条件下放置 30 d, 稳定性良好。体外蘑菇酪氨酸酶抑制试验、细胞毒性试验和渗透性试验结果显示, 该纳米乳能减弱酪氨酸酶活性, 渗透进入更深层的皮肤, 到达活性表皮和真皮, 并且未表现出细胞毒性。感官评价结果显示, 该纳米乳铺展性更好, 残留的增白物质更少。因此, 本品具有治疗真皮黄褐斑的潜力。

[王 盈 编译]