

**Производство лекарственных средств
ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ ПРИ ВАЛИДАЦИИ**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
ВЫКАРЫСТАННЕ СТАТЫСТЫЧНЫХ
МЕТАДАЎ ПРЫ ВАЛІДАЦЫІ**

Издание официальное

Департамент фармацевтической
промышленности Министерства
здравоохранения Республики Беларусь

Минск

Ключевые слова: статистические методы, валидация, выборка, статистическая гипотеза, нормальное распределение, гистограмма, статистический критерий, дисперсионный анализ, корреляционный анализ, регрессионный анализ, показатели возможности

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

- 1 РАЗРАБОТАН Научно-производственным республиканским унитарным предприятием «ЛОТИОС» ВНЕСЕН Департаментом фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь
- 2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ приказом Департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29 ноября 2012 г. № 88
- 3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ (с отменой МУ 09140.19-2005)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Департамента фармацевтической промышленности

Содержание

Введение	IV
1 Область применения.....	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Термины и определения.....	1
4 Обозначения	2
5 Основные статистические методы сбора и обработки данных	3
6 Методы статистического управления процессом.....	13
7 Оценка возможностей процесса	16
Приложение А (справочное) Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального	20
Приложение Б (справочное) Табличные значения коэффициента Фишера и коэффициента Стьюдента.....	21
Приложение В (справочное) Пример сравнения двух выборок с использованием дисперсионного анализа.....	22
Приложение Г (справочное) Пример исследования зависимости с использованием корреляционного и регрессионного анализов	23
Приложение Д (справочное) Примеры контрольных карт по количественному признаку	25
Библиография	27

Введение

Проведение валидации связано с необходимостью привлечения высококвалифицированного персонала, специального оборудования, проведения валидационных испытаний на реальных промышленных сериях продукции и, соответственно, выполнения значительного количества испытаний, объем которых может превышать объем испытаний во время производственного процесса.

В связи с этим целесообразно применение статистических методов, позволяющих с одной стороны правильно оценить результаты исследований, с другой стороны, обоснованно подходить к планированию объема необходимых испытаний.

Применение статистических методов позволяет в ряде случаев снизить затраты на проведение валидации и, кроме того, является обязательным, когда сделанные на основе выборочных данных заключения переносятся на всю совокупность (например, с выборки на всю серию продукции).

В настоящем техническом кодексе установившейся практики рассматриваются основные статистические методы сбора и обработки данных в рамках одномерной статистики (статистики случайных величин), в которой результат наблюдения описывается действительным числом, а также методы контроля и оценки процессов («семь простых статистических методов»).

Результат наблюдений, как правило, является непрерывной случайной величиной. В техническом кодексе установившейся практики рассматривается нормальное распределение, которому подчиняются практически все случайные величины, определяемые при валидации.

В настоящем техническом кодексе установившейся практики не рассматриваются многомерные методы (факторный, кластерный, дискриминантный анализ, шкалирование). Из всего множества статистических методов описаны только те, которые находят практическое применение, и которых в большинстве случаев достаточно для целей валидации.

В техническом кодексе установившейся практики приведены примеры применения основных статистических методов. Кроме того, существует широкий спектр программного обеспечения, которое может быть использовано для статистической обработки данных и, соответственно, может облегчить и ускорить процесс проведения валидации.

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ ВАЛИДАЦИИ

Вытворчасць лекавых сродкаў ВЫКАРЫСТАННЕ СТАТЫСТЫЧНЫХ МЕТАДАЎ ПРЫ ВАЛІДАЦЫІ

Manufacture of medicinal products
Application of statistical methods for validation

Дата введения 2013–03–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) устанавливает основные статистические методы, которые применяют для сбора и обработки данных при проведении валидации.

Примечание – Требования к валидации методик испытаний приведены в ТКП 432.

Статистические методы, приведенные в техническом кодексе, не являются исчерпывающими и не ограничивают применение альтернативных методов. Практическое применение указанных методов требует более детального изучения, которое в настоящем техническом кодексе не приводится.

Применение технического кодекса не ограничено фармацевтической отраслью и проведением валидации. Методы, приведенные в техническом кодексе, применимы для предприятий других отраслей и могут использоваться для контроля качества продукции и процессов.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 030-2013 (02040) Надлежащая производственная практика

ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний

СТБ 1505-2004 Управление качеством. Методы статистического управления процессами

СТБ ГОСТ Р 50779.10-2001 (ИСО 3534.1-93) Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения

СТБ ГОСТ Р 50779.11-2001 (ИСО 3534.2-93) Статистические методы. Статистическое управление качеством. Термины и определения

СТБ ГОСТ Р 50779.44-2003 (ГОСТ Р 50779.44-2001) Статистические методы. Показатели возможностей процессов. Основные методы расчета

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом, следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 030, СТБ ГОСТ Р 50779.10, СТБ ГОСТ Р 50779.11, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 диаграмма Парето: Графический метод, предусматривающий ранжирование всех потенциальных областей или источников изменчивости в соответствии с их вкладами в стоимость или полную изменчивость [1].

3.2 причинно-следственная диаграмма (диаграмма «рыбий скелет», диаграмма Исикавы): Простой метод для индивидуального или группового решения проблем, использующий графическое описание различных элементов процесса для анализа потенциальных источников его изменчивости [1].

Примечание – Определения диаграммы Парето и причинно-следственной диаграммы даны в более узком смысле для целей статистического управления процессами.

3.3 репрезентативная (представительная) выборка: Выборка, состав и структура которой по своим существенным характеристикам соответствуют составу и структуре генеральной совокупности.

4 Обозначения

В настоящем техническом кодексе применяют следующие обозначения:

- a, b, c – коэффициенты регрессии;
- A – коэффициент асимметрии;
- α – уровень значимости (ошибка первого рода);
- b_0 – свободный коэффициент;
- β – ошибка второго рода;
- $(1 - \beta)$ – мощность критерия;
- c – число несоответствий в выборке (c -карта);
- C_p – индекс воспроизводимости стабильного по разбросу среднего процесса без учета положения;
- C_{pk} – индекс воспроизводимости стабильного по разбросу и настройке процесса;
- CR – коэффициент воспроизводимости процесса;
- d_2, c_4 – коэффициенты для оценки выборочного стандартного отклонения стабильного процесса;
- E – коэффициент эксцесса;
- f – число степеней свободы;
- F – критерий Фишера;
- H_0 – нулевая гипотеза;
- H_1 – альтернативная гипотеза;
- k – число факторов, порядковый номер наблюдаемой величины;
- LSL – наименьшее предельное значение показателя качества (поля допуска);
- m – среднее арифметическое значение генеральной совокупности;
- Me – медиана значений (Me -карта);
- MR – скользящий размах (MR -карта);
- n – объем выборки (число пар случайных величин);
- np – число несоответствующих единиц в выборке (np -карта);
- N – генеральная совокупность, количество опытов при планировании экспериментов;
- p – доля несоответствующих единиц в выборке (p -карта);
- P – доверительная вероятность;
- P_p – индекс пригодности процесса без учета положения среднего;
- P_{pk} – индекс пригодности с учетом положения среднего;
- PR – коэффициента пригодности процесса;
- r – коэффициент линейной корреляции Пирсона;
- R – размах выборки (R -карта);
- \bar{R} – средний размах;
- R^2 – коэффициент детерминации;
- RSD – относительное стандартное отклонение, выраженное в процентах;
- s – стандартное отклонение (s -карта);
- s^2 – дисперсия;
- \bar{s} – среднее значение стандартных отклонений отдельных выборок;
- s_r – относительное стандартное отклонение;
- s_{xy} – выборочная ковариация величин x и y_i ;
- s_x, s_y – стандартные отклонения величин x и y_i соответственно;
- t – критерий Стьюдента;
- u – число несоответствий на единицу продукции в выборке (u -карта);
- USL – наибольшее предельное значение показателя качества (поля допуска);
- x_i, y_i – результаты измерения i -го элемента выборки (случайные величины);

- x_{\min} , x_{\max} – минимальное и максимальное значение случайной величины;
 \bar{x} – среднее арифметическое значение (\bar{x} -карта);
 $\bar{\bar{X}}$ – среднее средних арифметических значений;
 Δx – доверительный интервал;
 σ_1 – выборочное стандартное отклонение стабильного процесса;
 σ_T – выборочное стандартное отклонение объединенной выборки;
 σ_{as} – среднеквадратичная ошибка асимметрии;
 σ_{ek} – среднеквадратичная ошибка эксцесса;
 χ^2 – критерий Пирсона;
 λ – критерий Колмогорова.

5 Основные статистические методы сбора и обработки данных

5.1 Общие положения

5.1.1 Статистические методы сбора и обработки данных включают следующие этапы:

- определение статистически значимого объема данных;
- описание данных;
- изучение совпадений/различий выборок;
- исследование зависимостей.

5.1.2 Статистически значимый объем данных определяют путем установления объема и плана выборки.

5.1.3 Описание данных осуществляют с помощью выборочных (статистических) характеристик и графического представления с помощью методов описательной статистики.

5.1.4 Изучение совпадений/различий заключается в сравнении двух выборок путем установления совпадений или различий их характеристик с помощью статистических критериев.

5.1.5 Исследование зависимостей заключается в установлении наличия или отсутствия зависимости между случайными величинами и количественном описании зависимостей с помощью корреляционного и регрессионного анализа.

5.2 Определение объема выборки

5.2.1 При исследовании объекта валидации необходимо извлекать из генеральной совокупности выборки, так как всю генеральную совокупность исследовать невозможно или нецелесообразно в случае разрушающих испытаний.

Пример – При валидации в качестве генеральной совокупности может выступать множество дозированных единиц или упаковок в серии лекарственных средств, количество дней в году при валидации водоподготовки, суммарное число элементарных площадей, на которые условно разбита поверхность оборудования при валидации очистки.

5.2.2 Выборка должна быть репрезентативной (представительной), чтобы по данным выборки можно было судить о генеральной совокупности с заданной точностью. Для формирования репрезентативной выборки необходимо провести предварительный анализ влияния всех источников неоднородности и учет используемого метода отбора проб, необходимого размера (объема, массы) проб, точности методик испытаний или неопределенности измерений.

5.2.3 Основными методами сбора данных являются:

- метод однородных выборок фиксированного объема;
- метод «наихудшего случая»;
- метод последовательной выборки.

5.2.4 Метод однородных выборок фиксированного объема

Для обеспечения однородности и репрезентативности объем выборки рассчитывают по заданным значениям доверительной вероятности P и доверительного интервала $\Delta \bar{x}$.

В таблице 1 приведены значения объема выборки из генеральной совокупности N с доверительной вероятностью $P = 0,95$ для пяти значений доверительного интервала $\Delta \bar{x}$. Для повышения достоверности результатов можно оценивать объем выборки с доверительной вероятностью $P = 0,99$ (см. таблицу 2).

Таблица 1 – Определение объема выборки при доверительной вероятности P = 0,95

Генеральная совокупность N	Доверительный интервал Δx , %				
	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
10	10	10	10	10	10
50	50	49	48	46	44
100	99	96	92	86	50
500	475	414	341	273	217
1000	906	706	516	375	278
2000	1655	1091	696	462	322
5000	3288	1622	880	536	357
10000	4899	1936	964	566	370
50000	8057	2291	1045	593	381
100000	8763	2345	1056	597	383
200000	9164	2373	1061	598	383
500000	9423	2390	1065	600	384
1000000	9513	2395	1066	600	384

Таблица 2 – Определение объема выборки при доверительной вероятности P = 0,99

Генеральная совокупность N	Доверительный интервал Δx , %				
	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
10	10	10	10	10	10
50	50	49	49	48	47
100	99	98	95	91	87
500	485	446	394	338	286
1000	943	806	649	510	400
2000	1786	1351	961	684	500
5000	3845	2271	1350	861	588
10000	6247	2938	1561	942	624
50000	12486	3841	1783	1019	657
100000	14267	3994	1815	1029	661
200000	15363	4075	1832	1035	663
500000	16105	4126	1842	1038	665
1000000	16369	4143	1846	1039	665

Пример – Метод однородных выборок фиксированного объема используют при валидации процессов таблетирования, капсулирования, наполнения, фасования и упаковывания лекарственных средств.

5.2.5 Метод «наихудшего случая»

При сборе данных для проведения валидации используют метод «наихудшего случая», при котором выборки извлекают в той области генеральной совокупности, где наиболее вероятно выявление несоответствий. Это позволяет повысить достоверность заключений и существенно сократить объем собираемых данных.

Пример – К критическим можно отнести отбор единиц продукции в начале и в конце процесса, после простоя, переналадки, при максимальной или минимальной производительности; осуществление смывов из наиболее труднодоступных для очистки частей оборудования; размещение температурных датчиков в потенциально наиболее холодных точках камеры стерилизатора; измерение счетной концентрации аэрозольных частиц в самых загрязненных точках чистых помещений.

При использовании метода «наихудшего случая» допускается устанавливать менее жесткие критерии приемлемости по сравнению с методом однородных выборок. Единичные несоответствия могут быть вызваны случайными причинами.

5.2.6 Метод последовательной выборки

Для управляемых процессов применяют метод последовательной выборки, который заключается в периодическом отборе и испытании отдельных образцов и регистрации их отклонений от номинального значения. Для каждого следующего образца необходимо вычислить текущую общую сумму отклонений от номинального значения (суммарное отклонение). Если средний показатель в совокупности отличается от номинального, то накопленное отклонение постепенно увеличивается или уменьшается (в зависимости от того, больше или меньше средний показатель, чем номинальное значение). Если накопленное отклонение поднимается выше верхней суммы допускаемых отклонений или опускается ниже нижней суммы, процесс признается неуправляемым. Если накопленное отклонение приближается к средней линии, процесс оценивается как управляемый (см. рисунок 1).

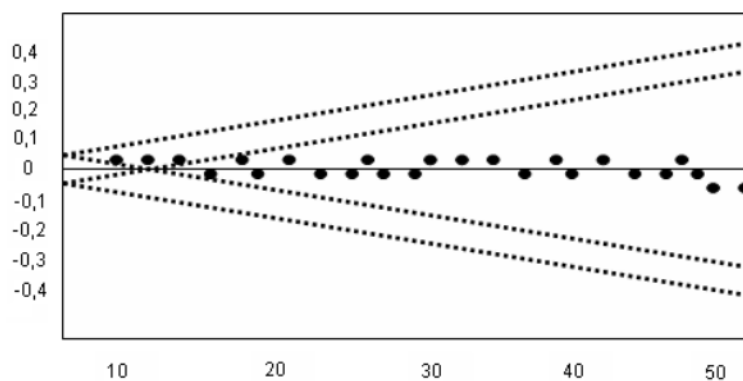


Рисунок 1 – Метод последовательной выборки

Метод последовательной выборки более чувствительный, чем метод однородной выборки фиксированного объема, и в среднем требует отбора меньшего числа образцов. Однако он неприменим, если невозможно оперативное получение результатов испытаний образцов (например, в случае традиционных микробиологических или хроматографических испытаний).

5.3 Описание данных

5.3.1 Для описания результатов наблюдений (измерений, испытаний) следует использовать выборочные характеристики, которые можно разделить на следующие группы:

- характеристики положения: описывают положение полученных данных на числовой оси (среднее арифметическое значение (далее – среднее значение), максимальное и минимальное значения выборки, медиана, мода);
- характеристики разброса: описывают степень разброса данных относительно среднего значения (дисперсия, стандартное отклонение, относительное стандартное отклонение, размах).
- характеристики распределения: описывают смещение распределения относительно среднего значения, а также относительную остроконечность или сглаженность распределения по сравнению с нормальным распределением (коэффициент асимметрии и коэффициент эксцесса).

5.3.2 Формулы (1) – (7) используют для расчета основных выборочных характеристик.

Среднее значение выборки \bar{x} :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad (1)$$

где n – объем выборки;

x_i – результат измерения i -го элемента выборки.

Среднее значение \bar{x} является наилучшей оценкой истинного значения измеряемой величины.

Дисперсия s^2 :

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2, \quad (2)$$

где \bar{x} – среднее значение выборки.

Дисперсия s^2 характеризует меру рассеивания результатов измерений x_i .

Стандартное отклонение s рассчитывают как квадратный корень из дисперсии s^2 :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}. \quad (3)$$

Во многих случаях целесообразно использовать относительное стандартное отклонение s_r :

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}. \quad (4)$$

Относительное стандартное отклонение s_r может выражаться в процентах. В этом случае обозначается как RSD : $RSD = s_r \times 100\%$.

Примечание – Относительное стандартное отклонение s_r часто рассматривается как мера случайной погрешности (или мера рассеяния результатов испытаний в условиях воспроизводимости).

Размах выборки R :

$$R = x_{\max} - x_{\min}, \quad (5)$$

где x_{\max} , x_{\min} – максимальное и минимальное значения в выборке.

Коэффициент асимметрии A :

$$A = \frac{n}{(n-1)(n-2)} \cdot \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^3. \quad (6)$$

Коэффициент асимметрии A характеризует смещение распределения относительно среднего значения и является мерой несимметричности распределения.

Коэффициент асимметрии A характеризует смещение кривой распределения вправо (положительное значение коэффициента) или влево (отрицательное значение коэффициента). Для нормального распределения коэффициент асимметрии A равен нулю. На практике для генеральных совокупностей больших объемов его малыми значениями можно пренебречь.

Для симметричных распределений рассчитывают коэффициент эксцесса E , который показывает, насколько резкий скачок имеет распределение. Коэффициент эксцесса E :

$$E = \frac{n(n+1)}{(n-1)(n-2)(n-3)} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^4. \quad (7)$$

Коэффициент эксцесса E характеризует остроконечность (положительное значение коэффициента) или пологость (отрицательное значение коэффициента) кривой распределения по сравнению с нормальным распределением. Для нормального распределения коэффициент эксцесса E равен нулю. На практике для генеральных совокупностей больших объемов его малыми значениями можно пренебречь.

5.3.3 Результаты измерений выборки не могут служить оценкой генеральной совокупности, если не проверены основные статистические гипотезы (H_0 и H_1) (см. 5.4.1).

5.3.4 Для наглядного представления полученных данных и их анализа следует применять графические методы, которые включают гистограммы, диаграммы (круговые, кольцевые и др.), графики.

При построении гистограммы диапазон значений необходимо разбить на равные интервалы и определить число значений, попадающих в интервал. На каждом интервале необходимо построить прямоугольник, высота которого должна быть пропорциональна числу выборочных значений в интервале. Если устремить объем выборки и число интервалов к бесконечности, то гистограмма приближается к кривой плотности вероятности распределения значений исследуемой переменной. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения может быть проведена различными взаимодополняющими способами (см. 5.4.3).

Пример представления полученных данных в виде гистограммы приведен на рисунке А.1 (приложение А).

5.3.5 Доверительный интервал $\Delta \bar{x}$ определяется исходя из того, какая выбрана доверительная вероятность P и какой интервал необходимо построить (односторонний или двусторонний). Как правило, выбирают доверительный интервал, равный 95 %. Методы определения доверительного интервала генеральной совокупности приведены в [2].

5.4 Сравнение двух выборок

5.4.1 Проверка статистических гипотез

5.4.1.1 Для установления совпадений или различий характеристик двух выборок формулируют следующие статистические гипотезы:

- нулевая гипотеза H_0 : гипотеза об отсутствии различий между выборками или их статистическими характеристиками;
- альтернативная гипотеза H_1 : гипотеза о значимости различий между выборками или их статистическими характеристиками.

5.4.1.2 Гипотезы H_0 и H_1 не совместимы, т.е. если принимается одна гипотеза, то отвергается другая. Для проверки гипотезы используют статистические критерии.

5.4.1.3 Статистические критерии позволяют принимать истинную гипотезу и отвергать ложную с заданной вероятностью или на определенном уровне значимости α , т.е. с указанием ошибки первого рода, которая возникает в результате отклонения истинной нулевой гипотезы H_0 . Принятие истинной нулевой гипотезы H_0 характеризуется доверительной вероятностью $(1 - \alpha)$.

Ошибка второго рода β возникает в случае принятия по результатам выборочного исследования ложной нулевой гипотезы H_0 . Отклонение ложной нулевой гипотезы H_0 , когда она неверна, характеризуется вероятностью $(1 - \beta)$ и называется мощностью критерия. Математическая статистика позволяет точно указывать только вероятность ошибки первого рода.

5.4.1.4 Проверка статистических гипотез включает следующие этапы:

- формулировка гипотезы H_0 и H_1 ;
- выбор уровня значимости α критерия;
- нахождение расчетного значения статистического критерия;
- определение области допустимых значений, критической области и табличного значения статистического критерия;
- проверка гипотезы путем сравнения табличного и расчетного значений критерия.

5.4.1.5 В зависимости от результатов проверки гипотезу принимают или отвергают. Если расчетное значение критерия меньше или равно табличному, то принимают нулевую гипотезу H_0 , т.е. при заданном уровне значимости α характеристики выборок совпадают. Если расчетное значение критерия больше табличного, то нулевую гипотезу H_0 отвергают и принимают альтернативную гипотезу H_1 , т.е. характеристики выборок различны с доверительной вероятностью P .

5.4.1.6 Для сравнения двух выборок применяют критерий Фишера и критерий Стьюдента. Критерий Фишера используют для проверки нулевой гипотезы о равенстве дисперсий (используют также критерий Барлетта, критерий Кохрена), а критерий Стьюдента – гипотезы о равенстве выборочных средних значений.

Табличные значения критерия Фишера и критерия Стьюдента приведены в приложении Б.

Примечание – В фармацевтической отрасли обычно ограничиваются уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Если уровень значимости $\alpha = 0,05$ и принята альтернативная гипотеза, то с доверительной вероятностью P равной 0,95 или 95 % характеристики выборок различны.

5.4.1.7 Критерий Стьюдента применяют при следующих условиях:

- результаты наблюдений имеют нормальное распределение;
- дисперсии результатов наблюдений в выборках совпадают.

5.4.1.8 Если нет оснований считать дисперсии одинаковыми, то предварительно следует проверить гипотезу о равенстве дисперсий с использованием критерия Фишера [3].

5.4.2 Алгоритм сравнения средних значений в двух выборках

5.4.2.1 Рассчитывают средние значения в каждой выборке:

$$\bar{x}_1 = \frac{1}{n_1} \sum_{i=1}^{n_1} x_i,$$

$$\bar{x}_2 = \frac{1}{n_2} \sum_{i=1}^{n_2} x_i,$$

где \bar{x}_1, \bar{x}_2 – среднее значение первой и второй выборки соответственно;

n_1, n_2 – объем первой и второй выборки соответственно.

5.4.2.2 Рассчитывают выборочные дисперсии:

$$s_1^2 = \frac{1}{n_1 - 1} \sum_{i=1}^{n_1} (x_i - \bar{x})^2,$$

$$s_2^2 = \frac{1}{n_2 - 1} \sum_{i=1}^{n_2} (x_i - \bar{x})^2,$$

где s_1^2 и s_2^2 – выборочная дисперсия первой и второй выборки соответственно.

5.4.2.3 Проводят оценку однородности дисперсии по формуле (8) по критерию Фишера [3]:

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}. \quad (8)$$

В числителе должна находиться большая дисперсия.

5.4.2.4 Сопоставляют расчетное значение критерия Фишера с табличным значением (см. таблицу Б.1 (приложение Б)). Для нахождения табличного значения критерия необходимо задать доверительную вероятность P и определить число степеней свободы f_1 и f_2 для двух дисперсий по формулам (9) и (10):

$$f_1 = n_1 - 1, \quad (9)$$

$$f_2 = n_2 - 1. \quad (10)$$

Если табличное значение критерия Фишера больше расчетного, то дисперсию считают однородной. В противном случае сравнение двух выборок невозможно.

5.4.2.5 Сравнение выборочных средних значений по критерию Стьюдента проводят по формуле (11):

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}. \quad (11)$$

По заданному уровню значимости α и числу степеней свободы ($f = n_1 + n_2 - 2$) находят табличное значение критерия Стьюдента (см. таблицу Б.2 (приложение Б)). Если табличное значение меньше расчетного, то нулевую гипотезу H_0 отвергают, если табличное значение больше или равно расчетному, то нулевую гипотезу H_0 принимают.

В случае если принята нулевая гипотеза, т. е. генеральные средние значения одинаковы, то различие выборочных средних значений незначимо и объясняется случайными причинами и, в частности, случайным извлечением выборки [3].

5.4.3 Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального

5.4.3.1 Для проверки распределения на нормальность применяют следующие основные методы:

- проверка по гистограмме выборочного распределения с наложенной кривой плотности вероятности нормального распределения;
 - проверка нулевой гипотезы соответствия распределений по коэффициентам асимметрии и эксцесса;
 - проверка соответствия формы распределений по критериям согласия: Колмогорова λ , омега-квадрат (ω^2) и хи-квадрат (критерий Пирсона χ^2) [4];
 - проверка методом построения графика кумулятивной функции распределения [5].
- Кривая нормального распределения случайных величин представлена на рисунке 2.

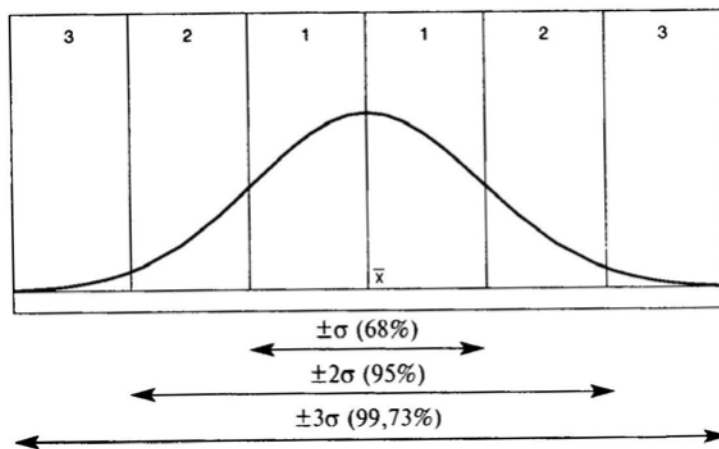


Рисунок 2 – Кривая нормального распределения случайных величин

5.4.3.2 Для оценки вида эмпирического распределения случайной величины строят гистограмму распределения.

5.4.3.3 Для определения вида распределения необходимо построить гистограмму и определить коэффициенты асимметрии A (формула (6)) и эксцесса E (формула (7)). Значения коэффициентов асимметрии A и эксцесса E , лежащие за пределами интервала ± 2 , свидетельствуют об отклонениях от нормального распределения [6].

5.4.3.4 Для определения значимости коэффициента асимметрии A необходимо определить среднеквадратичную ошибку асимметрии σ_{as} по формуле (12):

$$\sigma_{as} = \sqrt{\frac{6(n-1)}{(n+1)(n+3)}}. \quad (12)$$

Если отношение коэффициента асимметрии A к величине ее среднеквадратичной ошибки σ_{as} меньше трех ($A/\sigma_{as} < 3$), то асимметрия является несущественной, а ее наличие объясняется воздействием случайных факторов. В противном случае асимметрия статистически значима и ее наличие требует дополнительной интерпретации.

5.4.3.5 Для определения значимости коэффициента эксцесса E необходимо рассчитать среднеквадратичную ошибку эксцесса σ_{ek} по формуле (13):

$$\sigma_{ek} = \sqrt{\frac{24n(n-2)(n-3)}{(n-1)^2(n+3)(n+5)}}. \quad (13)$$

Если отношение коэффициента эксцесса E к величине ее среднеквадратичной ошибки σ_{ek} меньше трех ($E/\sigma_{ek} < 3$), то эксцесс является незначимым и его величиной можно пренебречь.

5.4.3.6 Пример проверки распределения на нормальность с помощью гистограммы и коэффициентов асимметрии A и эксцесса E приведена в приложении А.

5.4.3.7 Критерий Колмогорова λ дает достаточно точные результаты даже при объеме выборок, состоящих из нескольких десятков членов и прост для вычисления. Критерий Пирсона χ^2 применим в отношении любого вида распределения. Однако данный критерий можно использовать при объеме выборки не менее 50.

Если при проверке статистической гипотезы критерий попадает в область допустимых значений, то можно заключить, что полученное значение критерия не противоречит данной гипотезе, и нельзя в полной мере считать, что гипотеза правильная. Для уточнения правильности критерия необходимо увеличить число наблюдений или осуществить расчет с использованием других критериев.

5.4.3.8 Кумулятивную функцию распределения наблюдаемых значений строят на бумаге для нормальных вероятностных графиков. Вертикальная ось имеет нелинейную шкалу и размечена значениями кумулятивной относительной частоты. Горизонтальная ось имеет линейную шкалу для упорядоченных по возрастанию значений. На горизонтальной оси откладывают наблюдаемые значения в возрастающем порядке. На вертикальную ось наносят значения вероятности P , рассчитанной по формуле (14):

$$P = \frac{k-3/8}{n+1/4}, \quad (14)$$

где k – порядковый номер наблюдаемой величины ($k = 1, \dots, n$).

Если график представляет набор точек, которые рассеяны около прямой линии, то это подтверждает, что генеральная совокупность, из которой взята выборка, подчиняется нормальному закону распределения. Если график показывает, что данные подчинены другому виду распределения, отличному от нормального, то в некоторых случаях к нормальному распределению можно перейти с помощью преобразований. Если график показывает, что данные не подчиняются однородному распределению, то необходимо разделить данные на группы и анализировать каждую из них отдельно [5].

5.4.4 Дисперсионный анализ

5.4.4.1 Для сравнения средних значений в двух выборках используют сравнение дисперсий этих выборок, т.е. дисперсионный анализ (анализ суммы квадратов). На дисперсионный анализ распространяются те же условия, что и на критерий Стьюдента (см. 5.4.1.7).

5.4.4.2 В основе дисперсионного анализа лежит разделение дисперсии на части или компоненты, которое позволяет сравнить дисперсию зависимой переменной, вызванную различием между группами (межгрупповую дисперсию), с дисперсией внутри групп объектов, характеризуемых одними и теми же

значениями независимой переменной (внутригрупповой дисперсией). При истинности нулевой гипотезы, оценка дисперсии, связанной с внутригрупповой изменчивостью, должна быть близкой к оценке межгрупповой дисперсии.

5.4.4.3 Проверка значимости в дисперсионном анализе основана на сравнении компонентов дисперсии, обусловленных межгрупповым разбросом (называемой средним квадратом эффекта), и компонентов дисперсии, обусловленных внутригрупповым разбросом (называемой средним квадратом ошибки). Если верна нулевая гипотеза H_0 , то следует ожидать сравнительно небольшое различие выборочных средних значений из-за случайной изменчивости.

Полученные дисперсии необходимо сравнивать с помощью критерия Фишера (формула (8)), проверяющего, действительно ли отношение дисперсий значимо больше одного.

5.4.4.4 Дисперсионный анализ позволяет исследовать влияние одной или нескольких независимых переменных (например, параметров процесса) на одну зависимую переменную (например, показатель качества) и оценить значимость этого влияния. Если влияние параметра незначительное, его можно исключить из дальнейшей обработки.

Дисперсионный анализ даже на небольших выборках дает статистически более значимые результаты, чем критерий Стьюдента.

Пример использования дисперсионного анализа для сравнения двух выборок приведен в приложении В.

5.5 Исследование зависимостей

5.5.1 Корреляционный анализ

5.5.1.1 Корреляционный анализ позволяет установить зависимость между случайными величинами.

5.5.1.2 Для количественной оценки зависимости между случайными величинами используют коэффициент линейной корреляции Пирсона r (далее – коэффициент корреляции), который предполагает, что выборки распределены по нормальному закону. Коэффициент корреляции r принимает значения ± 1 . Чем ближе значение коэффициента корреляции r по модулю к единице, тем теснее взаимосвязь между случайными величинами. При значении коэффициента корреляции r по модулю близкому к нулю, взаимосвязь почти отсутствует. Отрицательное значение коэффициента корреляции r свидетельствует об обратной зависимости, положительное значение – о прямой зависимости.

5.5.1.3 Коэффициент корреляции r вычисляют по формуле (15):

$$r_{x,y} = \frac{s_{xy}}{s_x s_y} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (15)$$

где s_{xy} – выборочная ковариация величин x и y ;

s_x, s_y – стандартные отклонения величин x и y соответственно;

x_i, y_i – случайные величины.

Значения коэффициента корреляции r представлены на рисунке 3.

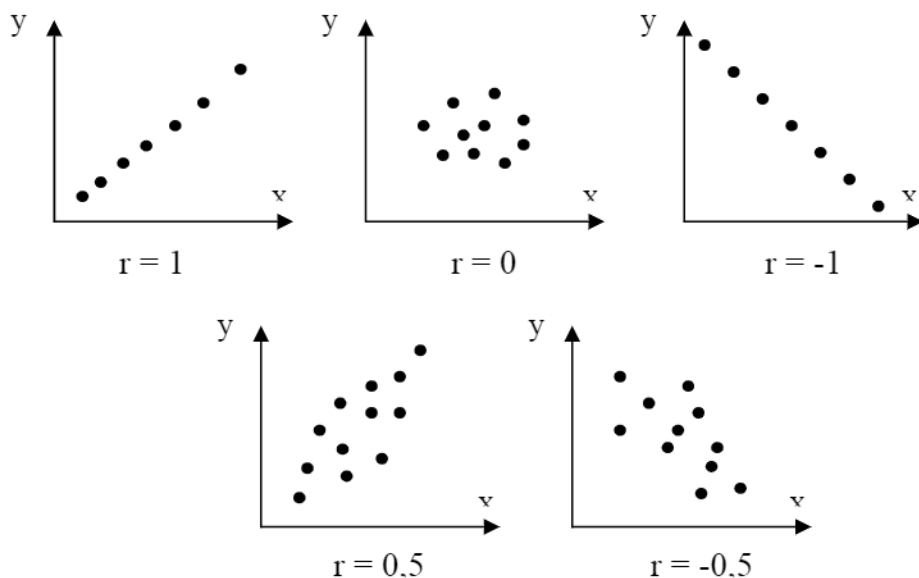


Рисунок 3 – Значения коэффициента корреляции Пирсона r

5.5.1.4 Для определения статистической значимости коэффициента корреляции r (подтверждения взаимосвязи между случайными величинами) используют критерий Стьюдента, который рассчитывают по формуле (16):

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2}. \quad (16)$$

Если расчетное значение критерия Стьюдента больше табличного, то случайные величины являются взаимосвязанными с доверительной вероятностью P . Число степеней свободы в данном случае ($f = n - 2$).

5.5.1.5 Для изучения наличия или отсутствия зависимости между случайными величинами можно использовать дисперсионный анализ (см. 5.4.4). Если расчетное значение критерия Фишера больше табличного, то существует зависимость между переменными. В другом случае зависимость отсутствует.

5.5.2 Регрессионный анализ

5.5.2.1 Регрессионный анализ позволяет найти функциональную зависимость между зависимой и независимой переменными и оценить неизвестные параметры, задающие данную зависимость $y = F(x)$.

Значения параметров находят с помощью метода наименьших квадратов: сумма квадратов отклонений наблюдаемых (экспериментальных) точек от прямой (плавной кривой) должна быть минимальной. Использование данного метода обосновано предположением о нормальном распределении случайных переменных.

5.5.2.2 В случае если зависимость переменных описывает прямая, метод наименьших квадратов выглядит следующим образом:

$$F(x) = \sum_{i=1}^n (y_i - (a + bx_i))^2 \rightarrow \min. \quad (17)$$

5.5.2.3 Прямая линия на плоскости задается уравнением $y = a + bx$. Коэффициенты регрессии a и b определяют по формулам (18) и (19) соответственно:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}, \quad (18)$$

$$b = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}, \quad (19)$$

где \bar{y} , \bar{x} – средние значения зависимой и независимой переменных.

5.5.2.4 Простая регрессия (регрессия с одной независимой переменной) может быть представлена в линейном и нелинейном (например, полиномиальном) виде.

Пример – Зависимость вида $y = ax^2 + bx + c$ является полиномом второй степени, и задача регрессии заключается в нахождении коэффициентов a , b и c .

5.5.2.5 В случае множественной регрессии (наличие более одной независимой переменной) линия регрессии не может быть отображена в двумерном пространстве, однако может быть построено линейное уравнение, содержащее все эти переменные. Общий вид уравнения регрессии имеет вид (20):

$$y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_i x_i x_j + \sum b_i x_i^2 + \sum b_i x_j^2, \quad (20)$$

где b_0 – свободный коэффициент;

$b_i x_i$ – линейное влияние независимой переменной на зависимую переменную;

$b_i x_i x_j$ – парное влияние независимой переменной на зависимую переменную;

$b_i x_i^2$, $b_i x_j^2$ – квадратичные эффекты.

Уравнение регрессии для трех независимых переменных имеет вид (21):

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_4 x_1 x_2 + b_5 x_1 x_3 + b_6 x_2 x_3 + b_7 x_1^2 + b_8 x_2^2 + b_9 x_3^2, \quad (21)$$

где $b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6, b_7, b_8, b_9$ – коэффициенты регрессии.

5.5.2.6 Коэффициенты регрессии a и b принимают любые значения. Коэффициенты регрессии не симметричны, т.е. изменяются при изменении значений случайных величин x_i и y_i .

5.5.2.7 В качестве характеристики степени аппроксимации в регрессионном анализе используют коэффициент детерминации R^2 , который измеряется в процентах и показывает, какая доля дисперсии результативного признака объясняется влиянием независимых переменных. Чем выше значение коэффициента детерминации (чем ближе к 100 %), тем эффективнее модель.

Коэффициент детерминации R^2 для двух переменных определяют как квадрат коэффициента линейной корреляции Пирсона r .

5.5.2.8 После построения уравнения регрессии необходимо провести проверку адекватности модели, чтобы определить, насколько достоверно уравнение описывает экспериментальные точки.

Гипотезу об адекватности уравнения регрессии проверяют при помощи критерия Фишера. Расчетным значением критерия Фишера является отношение дисперсии адекватности к дисперсии воспроизводимости. Если расчетное значение критерия Фишера меньше табличного, то модель адекватная. Для определения табличного значения критерия Фишера необходимо задать доверительную вероятность P и рассчитать число степеней свободы для двух дисперсий.

Пример исследования зависимости с использованием корреляционного и регрессионного анализов представлен в приложении Г.

5.5.3 Планирование эксперимента

Для получения данных, необходимых для построения регрессионной модели, используют планы эксперимента. Различают планы первого и второго порядка.

К планам первого порядка относят полный факторный эксперимент (ПФЭ). Планирование по ПФЭ осуществляется при наличии предположения о том, что объект исследования может быть достоверно описан линейными уравнениями. При этом факторы варьируются на двух уровнях (верхний уровень – плюс 1 и нижний уровень – минус 1).

Количество опытов определяют по формуле (22):

$$N = 2^k, \quad (22)$$

где k – число факторов.

Матрица ПФЭ для трех факторов (с $2^3 = 8$ опытами) приведена в таблице 3:

Таблица 3

№ опыта	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

Планы второго порядка используют на практике в тех случаях, когда объект валидации не может быть описан линейными уравнениями, в этом случае количество уровней варьирования должно быть не менее трех. К планам второго порядка относят планы Бокса-Хантера, планы Коно, планы Бокса, планы Кифера и другие.

Сопоставительный анализ планов эксперимента приведен в таблице 4.

Таблица 4

План эксперимента	Количество точек		Расположение точек
	2 фактора	3 фактора	
ПФЭ	4	8	В
Бокса-Хантера	13	20	В, З, Ц
Коно	9	21	В, Р, Ц
Бокса	5	14	В, Г
Кифера	9	26	В, Р, Г

В – вершины.
 З – звездные точки.
 Ц – центр области планирования.
 Р – середины ребер.
 Г – середины двумерных граней.

Согласно таблице 4 план Бокса-Хантера для двух факторов содержит точки, находящиеся в вершинах гиперкуба (4), точки в центре области планирования (5) и точки находящиеся на некотором расстоянии (α) от центра области планирования (4). Схематично данный план представлен на рисунке 4.

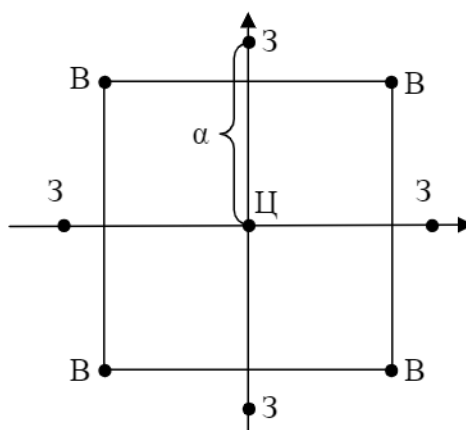


Рисунок 4 – Гиперкуб плана Бокса-Хантера для двух факторов

Выбор планов эксперимента зависит от того насколько экономично, с наименьшим числом опытов и информативно необходимо оценить объект валидации.

6 Методы статистического управления процессом

6.1 При планировании и выполнении валидации используют следующие статистические методы управления процессом:

- причинно-следственная диаграмма (диаграмма «рыбий скелет», диаграмма Исикавы);
- диаграмма Парето;
- контрольные карты;
- гистограмма;
- диаграмма разброса;
- расслоение;
- контрольный листок.

6.2 Причинно-следственная диаграмма позволяет выявить и систематизировать наиболее существенные факторы и условия, влияющие на конечный результат (показатель) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Причинно-следственная диаграмма

Для построения причинно-следственной диаграммы необходимо следующее:

- определить целевой показатель;
- выявить влияющие факторы и условия, которые оказывают воздействие на целевой показатель;
- выявить совокупность причин, оказывающих влияние на факторы и условия.

При составлении плана дальнейших действий необходимо проанализировать диаграмму (расставить факторы и условия по значимости).

Показатели процессов характеризуются разбросом значений. Исследование причин заключается в поиске параметров, которые оказывают значительное влияние на разброс показателей, для включения их

в план валидации. Факторы, которые можно выразить количественно, анализируют с помощью диаграммы Парето (см. 6.3)

Причинно-следственные диаграммы используют при планировании валидации для определения критических стадий и параметров процессов, выяснения причин неудовлетворительных результатов валидации.

6.3 Диаграмму Парето строят для выявления наиболее значимых факторов, которые влияют на показатели процесса.

В основе диаграммы Парето лежит принцип 80/20, согласно которому 20 % причин приводят к 80 % проблем. Цель построения диаграммы является выявление этих причин для принятия мер по их устранению.

Диаграмма Парето показывает в убывающем порядке относительное влияние каждой причины на показатель процесса (см. рисунок 6).

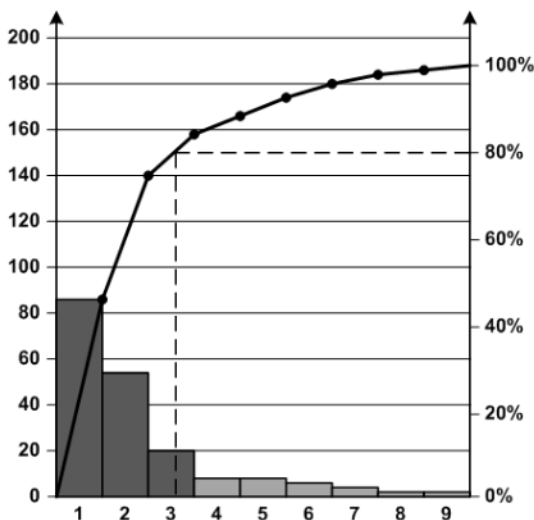


Рисунок 6 – Диаграмма Парето

Для построения диаграммы Парето необходимо:

- выявить факторы, оказывающие влияние на процесс, определить коэффициенты значимости (степень влияния на проблему) для каждого фактора;
- подготовить оси (одну горизонтальную и две вертикальные линии). Нанести на левую ось ординат шкалу с интервалами от нуля до общей суммы числа выявленных факторов, а на правую ось ординат – шкалу с интервалами от 0 % до 100 %, отражающую процентную меру фактора. Разделить ось абсцисс на интервалы в соответствии с числом исследуемых факторов;
- построить столбиковую диаграмму. Высота столбца (откладывается по левой шкале) должна соответствовать коэффициенту значимости для каждого фактора. Столбцы необходимо расположить в порядке убывания (уменьшения значимости фактора). Последний столбец характеризует «прочие», т.е. малозначимые, факторы, и может быть выше соседних;
- начертить кумулятивную кривую (кривую Парето) – ломаную, соединяющую точки накопленных сумм. Каждую точку расположить над соответствующим столбцом столбиковой диаграммы, ориентируясь на его правую сторону;
- провести горизонтальную линию от правой оси диаграммы до кумулятивной кривой на уровне 80 % итоговой суммы. Из точки пересечения опустить перпендикуляр на горизонтальную ось. Этот перпендикуляр разделяет факторы (группы факторов) на значимые (располагаются слева) и незначимые (располагаются справа).

На основании диаграммы Парето разрабатывают мероприятия по совершенствованию процесса. После реализации принятых мероприятий диаграмму Парето строят повторно. При сравнении диаграмм Парето, построенных до и после совершенствования процесса, оценивают эффективность принятых мер.

Диаграмму Парето целесообразно применять совместно с причинно-следственной диаграммой на стадии планирования валидации.

6.4 Контрольные карты позволяют контролировать текущие рабочие параметры процесса и показывают отклонения от среднего значения. Контрольные карты используют для оценки степени статистической управляемости процесса. При анализе контрольных карт необходимо учитывать следующие характеристики: смещение к контрольным границам или выход за их пределы, смещение к центральной линии, систематическая тенденция (тренд), периодичность.

Контрольные карты основываются на четырех принципах:

- все процессы с течением времени отклоняются от заданных требований;

- отклонения отдельных точек являются непрогнозируемыми;
- стабильный процесс изменяется случайным образом; группы точек стабильного процесса имеют тенденцию находиться в прогнозируемых границах;
- нестабильный процесс отклоняется в силу воздействия неслучайных факторов.

Контрольные карты позволяют использовать текущие данные процесса, чтобы установить границы, в которых должны находиться характеристики процесса.

Использование контрольных карт позволяет определить факторы, вызывающие отклонения процесса от заданных требований и исключить их влияние.

В зависимости от признака различают контрольные карты по количественному и альтернативному признаку.

Контрольные карты по количественному признаку используют количественные данные, получаемые в результате измерения непрерывной случайной величины, которая служит характеристикой процесса, и предназначены для:

- статистического анализа технологических операций;
- проведения статистического регулирования технологических процессов.

Выделяют следующие виды контрольных карт по количественному признаку:

- контрольные карты индивидуальных значений, \bar{x} -карта;
- контрольные карты средних значений, \bar{x} -карта;
- контрольные карты размахов, R -карта;
- контрольные карты стандартных отклонений, s -карта;
- контрольные карты медиан, Me -карта;
- контрольные карты скользящих размахов, MR -карта;
- совмещенные контрольные карты, $\bar{x} - R$ карта, $\bar{x} - s$ карта, $Me - R$ карта, $x - MR$ карта.

В приложении Д приведены некоторые виды контрольных карт по количественному признаку.

Контрольные карты по альтернативному признаку применяют при оценке показателей процесса по количеству несоответствий или числу несоответствующих единиц продукции.

Основные виды контрольных карт по альтернативному признаку:

- контрольные карты долей несоответствующих единиц, p -карта;
- контрольные карты числа несоответствующих единиц, np -карта;
- контрольные карты числа несоответствий, c -карта;
- контрольные карты числа несоответствий на единицу продукции, u -карта.

$\bar{x} - R$ карту используют для управления и валидации процессов, показатели которых представляют собой непрерывные величины (например, масса и геометрические размеры капсул или таблеток). Исходные данные представляют собой последовательность выборок, для каждой из которых вычисляют среднее значение \bar{x} и выборочный размах значений R .

x -карта замещает $\bar{x} - R$ карту в случаях, когда данные собирают через большие интервалы времени или группирование данных не эффективно. На карту наносятся сами значения исследуемых показателей.

$\bar{x} - s$ карту, как и $\bar{x} - R$ карту, строят по данным, представляющим непрерывные величины, полученные на выходе процесса, и всегда применяют парами. Карта размаха эффективна при малых объемах выборки. Выборочное стандартное отклонение s – эффективный показатель изменчивости процесса, особенно при больших объемах выборки.

$Me - R$ карта альтернативна $\bar{x} - R$ карте. Карта медиан не требует большого числа вычислений.

$Me - R$ карту можно применять для сравнения результатов нескольких процессов или одного процесса на последовательных стадиях, поскольку одна карта показывает медиану и разброс.

$x - MR$ карту используют при дорогостоящих измерениях или когда результат процесса относительно однороден в любой точке. Данная карта менее чувствительна при обнаружении изменчивости процесса.

np -карту строят по данным, представляющим число несоответствующих единиц (например, незаполненных блистеров, негерметичных флаконов) или их долей p в последовательности выборок фиксированного объема n .

p -карту в отличие от np -карты применяют в случае выборок различного объема. В этом случае исходные данные организуют в виде последовательности значений двух переменных: объем выборки n и число изделий или долей p .

c -карту строят при постоянном объеме выборки или материала по данным, представляющим число несоответствий в партии.

u-карта подобна *c*-карте, но число несоответствий подсчитывают на единицу продукции. *u*-карту применяют также в случаях более одной единицы продукции, и если объем выборки меняется.

Контрольные карты являются оптимальным методом сбора и обработки данных при валидации процессов таблетирования, капсулирования, наполнения ампул и флаконов, упаковывания.

Правила построения, расчет контрольных границ и интерпретация контрольных карт приведены в СТБ 1505.

6.5 Гистограмма наглядно показывает распределение количественных данных. На рисунке А.1 (приложение А) приведен пример гистограммы нормального распределения. Гистограмму строят для получения визуальной информации о процессе и принятия решения по его улучшению (см. 5.3.4).

Вид гистограммы зависит от способа разбиения на интервалы (от количества интервалов). При нормальном распределении большинство результатов измерений располагается ближе к центру распределения с постепенным уменьшением при смещении от центра.

Гистограммы используют для наглядного представления результатов валидации.

6.6 Использование диаграммы разброса при статистической обработке данных позволяет подтвердить или опровергнуть гипотезу о наличии зависимости между целевыми показателями и параметрами процесса, а также выявить неучтенные при планировании валидации зависимости.

При построении диаграммы разброса данные измерений изображают точками на графике. Для получения достоверных результатов необходимо, чтобы число данных было не менее 30. По виду диаграммы разброса судят о наличии или отсутствии между двумя параметрами корреляционной зависимости. О наличии корреляционной зависимости между параметрами можно говорить в том случае, когда разброс данных имеет линейную тенденцию.

Диаграмма разброса представляет часть корреляционного анализа (см. 5.5.1).

6.7 При расслоении необходимо разделить участки процесса с существенно различающимися условиями или по отдельности проанализировать данные, собранные при различных условиях (например, рассмотреть по отдельности выборки, полученные от отдельных матриц таблеточного пресса или индивидуальных дозаторов для других лекарственных форм).

В качестве фактора расслоения могут быть выбраны любые параметры, определяющие условия получения данных (оборудование, операторы, время сбора данных, различие используемых средств измерения и т.д.)

Метод расслоения применяют для выяснения причин появления несоответствий. Метод расслоения применяют как самостоятельно, так и совместно с другими статистическими методами: при построении причинно-следственной диаграммы, диаграммы Парето, гистограммы и контрольных карт.

6.8 Контрольный листок используют для записи данных измерений и упорядочения их для дальнейшего использования.

Применяют следующие виды контрольных листков:

- контрольный листок для регистрации результатов измерений в ходе производственного процесса;
- контрольный листок для регистрации видов несоответствий;
- контрольный листок для оценки воспроизводимости и работоспособности технологического процесса.

Сбор данных с помощью контрольных листков не требует больших затрат труда и времени. В контрольных листках регистрируют результаты измерений, производимые постоянно или периодически. Контрольные листки можно оформлять как протоколы, прилагаемые к отчету по валидации.

7 Оценка возможностей процесса

7.1 Оценку возможностей процесса начинают после проведения анализа стабильности процесса на основе контрольных карт Шухарта по [7] и его улучшения.

7.2 К основным показателям возможностей процесса относят:

- индексы, отражающие изменчивость процесса по отношению к техническим требованиям, C_p и P_p (без учета настроенности процесса на центр поля допуска);
- индексы, отражающие изменчивость и настроенность процесса на центр поля допуска по отношению к техническим требованиям, C_{pk} и P_{pk} ;
- коэффициенты воспроизводимости и пригодности CR и PR .

Ни один индекс в отдельности не применим ко всем процессам и ни один конкретный процесс нельзя полностью описать одним индексом.

7.3 Количественную оценку возможностей процесса проводят при выполнении следующих условий:

- процесс находится в статистически управляемом состоянии (статистически стабилен);
- рассматриваемый показатель качества распределен по нормальному закону;
- задан центр и (или) границы поля допуска;
- изменчивость процесса относительно мала.

7.4 Для расчета основных показателей возможности процесса используют формулы (23) – (32).

Индекс воспроизводимости процесса C_p без учета настроенности процесса на центр поля допуска рассчитывают по формуле (23):

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma_1}, \quad (23)$$

где USL, LSL – наибольшее и наименьшее предельные значения соответственно;

σ_1 – выборочное стандартное отклонение процесса, стабильность которого установлена;

σ_1 определяют в зависимости от вида контрольной карты Шухарта по [7]:

– при использовании \bar{x} - и R -карт Шухарта σ_1 оценивают по формуле (24):

$$\sigma_1 = \frac{\bar{R}}{d_2}, \quad (24)$$

где \bar{R} – средний размах;

d_2 – коэффициент, зависящий от объема выборки n в R -карте.

– при использовании \bar{x} - и s -карт Шухарта σ_1 оценивают по формуле (25):

$$\sigma_1 = \frac{\bar{s}}{c_4}, \quad (25)$$

где \bar{s} – среднее значение стандартных отклонений отдельных выборок;

c_4 – коэффициент, зависящий от объема выборки n в s -карте.

– при использовании x - и MR -карт Шухарта σ_1 оценивают по формуле (26):

$$\sigma_1 = \frac{\bar{R}}{d_2}. \quad (26)$$

где \bar{R} – среднее значение скользящих размахов;

d_2 – коэффициент, зависящий от числа n точек, использованных для расчета скользящих размахов в MR -карте.

Значения коэффициентов d_2 и c_4 приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Зависимость коэффициентов d_2 и c_4 от объема выборки n

n	d_2	c_4	n	d_2	c_4
2	1,128	0,7979	14	3,407	0,9810
3	1,693	0,8862	15	3,472	0,9823
4	2,059	0,9213	16	3,532	0,9835
5	2,326	0,9400	17	3,588	0,9845
6	2,534	0,9515	18	3,640	0,9854
7	2,704	0,9594	19	3,689	0,9862
8	2,847	0,9650	20	3,735	0,9869
9	2,970	0,9693	21	3,778	0,9876
10	3,078	0,9727	22	3,819	0,9882
11	3,173	0,9754	23	3,858	0,9887
12	3,258	0,9776	24	3,895	0,9892
13	3,336	0,9794	25	3,931	0,9896

Индекс пригодности процесса P_p без учета настроенности процесса на центр поля допуска рассчитывают по формуле (27):

$$P_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma_T}, \quad (27)$$

где σ_T – выборочное стандартное отклонение объединенной выборки (оценивает полную изменчивость процесса), которое вычисляют по формуле (28):

$$\sigma_T = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n-1}}, \quad (28)$$

где \bar{X} – среднее средних арифметических значений.

Индекс воспроизводимости C_{pk} , учитывающий настроенность процесса на центр поля допуска, рассчитывают по формуле (29):

$$C_{pk} = \min \left[\frac{USL - \bar{x}}{3\sigma_1}, \frac{\bar{x} - LSL}{3\sigma_1} \right]. \quad (29)$$

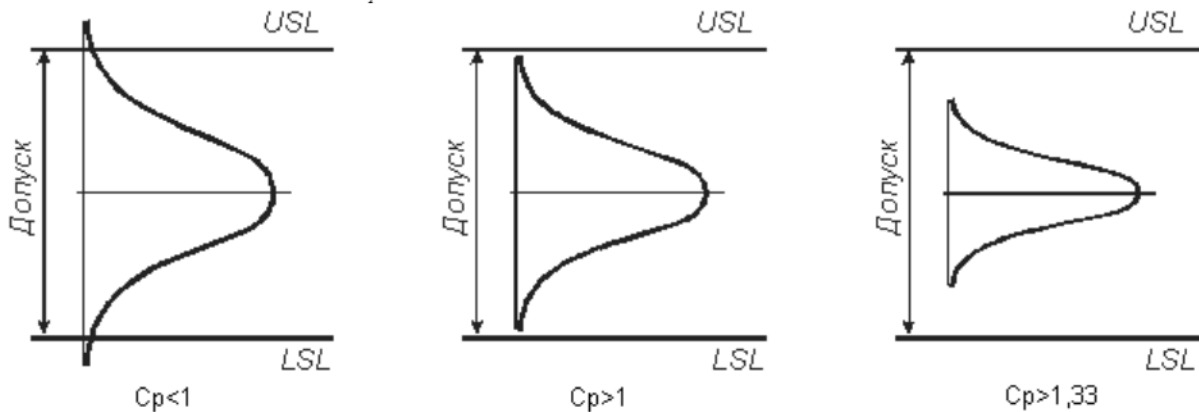
Индекс воспроизводимости C_{pk} , как правило, применяют в случаях односторонних допусков.

Индекс пригодности P_{pk} , учитывающий настроенность процесса на центр поля допуска, рассчитывают по формуле (30):

$$P_{pk} = \min \left[\frac{USL - \bar{X}}{3\sigma_T}, \frac{\bar{X} - LSL}{3\sigma_T} \right]. \quad (30)$$

Индексы пригодности P_p и P_{pk} должны использоваться только для сравнения или вместе с C_p и C_{pk} .

7.5 Управляемым считается статистически стабильный процесс, индекс воспроизводимости которого превышает единицу. Статистически управляемым считается статистически стабильный процесс, индекс воспроизводимости которого $C_p > 1,33$ (см. рисунок 7).



а) Статистически стабильный процесс не управляем

б) Статистически стабильный процесс управляем

в) Статистически стабильный процесс статистически управляем

Рисунок 7 – Значения индекса воспроизводимости

Коэффициент воспроизводимости процесса CR стабильного процесса рассчитывают по формуле (31):

$$CR = \frac{1}{C_p}. \quad (31)$$

Коэффициент пригодности процесса PR , стабильность которого не подтверждена, рассчитывают по формуле (32):

$$PR = \frac{1}{P_p} \quad (32)$$

Если $CR < 1$ и $PR < 1$, то процесс управляемый, т.е. брак отсутствует.

7.6 Если процесс идеально центрирован, то индексы воспроизводимости C_p и C_{pk} равны, при смещении процесса C_{pk} становится меньше, чем C_p . То же справедливо для индексов пригодности P_p и P_{pk} .

7.7 По известным значениям C_p и C_{pk} определяют интервал, в котором находится ожидаемый уровень несоответствий. По значению C_{pk} из таблицы 6 определяют максимально возможное значение ожидаемого уровня несоответствий, по значению C_p – минимально возможное (СТБ ГОСТ Р 50779.44).

Таблица 6 – Связь индексов воспроизводимости C_p и C_{pk} стабильных процессов с ожидаемым уровнем несоответствий продукции

Значение C_p или C_{pk}	Уровень несоответствий продукции в		Значение C_p или C_{pk}	Уровень несоответствий продукции в	
	процентах несоответствующих единиц продукции, %	числе несоответствующих единиц на миллион единиц продукции, ppm		процентах несоответствующих единиц продукции, %	числе несоответствующих единиц на миллион единиц продукции, ppm
0,33	32,2	322 000	1,00	0,27	2700
0,37	26,7	267 000	1,06	0,15	1 500
0,55	9,9	99000	1,10	0,097	970
0,62	6,3	63000	1,14	0,063	630
0,69	3,8	38000	1,18	0,040	400
0,75	2,4	24000	1,22	0,025	250
0,81	1,5	15000	1,26	0,016	160
0,86	0,99	9900	1,30	0,0096	96
0,91	0,64	6400	1,33	0,0066	66
0,96	0,40	4000			

Пример – При оценке возможностей процесса получены следующие значения индексов: $C_p = 0,81$ и $C_{pk} = 0,69$. В этом случае ожидаемый уровень несоответствий от 1,5 % до 3,8 %.

Вследствие использования выборочных оценок для получения C_p и C_{pk} и ограниченности объемов наблюдения приведенные в таблице 6 значения ожидаемых уровней несоответствий могут отличаться от фактически наблюдаемых уровней несоответствий действующих процессов. Поэтому значение ожидаемых уровней несоответствий используют только для предварительных оценок качества процессов и мониторинга улучшений.

7.8 Значения показателей возможности процессов устанавливаются при планировании валидации с учетом уровня оптимизации, технической оснащенности и автоматизации процессов, а также характера выпускаемой продукции. Систему статистических показателей возможностей процесса рекомендуется рассчитывать периодически для получения полной статистической информации о состоянии процесса и составляющих его изменчивости.

7.9 Другие требования и примеры расчета показателей возможностей процесса приведены в СТБ 1505 и СТБ ГОСТ Р 50779.44.

Приложение А (справочное)

Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального

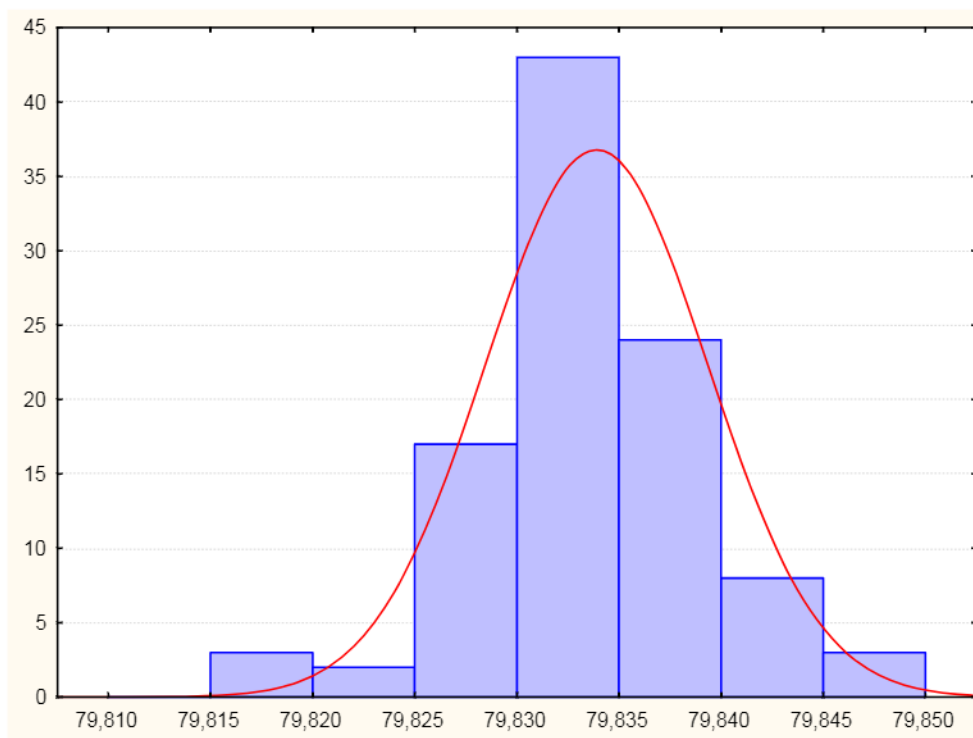


Рисунок А.1 – Гистограмма и график плотности нормального распределения

А.1 Проверка распределения на нормальность:

- распределение визуально является нормальным;
- коэффициент асимметрии $A = -0,062$;
- коэффициент эксцесса $E = 1,246$.

Среднеквадратичная ошибка асимметрии $\sigma_{as} = 0,241$.

$$\frac{A}{\sigma_{as}} = \frac{0,062}{0,241} = 0,257 < 3.$$

Таким образом, коэффициент асимметрии A является статистически незначимым, и асимметрия считается несущественной.

Среднеквадратичная ошибка эксцесса $\sigma_{ek} = 0,478$.

$$\frac{E}{\sigma_{ek}} = \frac{1,246}{0,478} = 2,607 < 3.$$

Таким образом, коэффициент эксцесса E является статистически незначимым, и эксцесс считается незначительным, его величиной можно пренебречь.

Приложение Б
(справочное)

Табличные значения коэффициента Фишера и коэффициента Стьюдента

Таблица Б.1 – Коэффициенты Фишера F для доверительной вероятности P = 0,95 и различных значениях степеней свободы f_1 и f_2

f_2	$f_2=1$	2	3	4	5	6	7	8
1	161	200	216	225	230	234	237	239
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,36	19,37
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,88	8,84
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07
12	4,75	3,88	3,49	3,26	3,11	3,00	2,92	2,85
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45
50	4,04	3,19	2,80	2,57	2,41	2,30	2,23	2,14
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94

Окончание таблицы Б.1

f_2	9	10	12	20	50	∞
1	241	242	244	248	252	254
2	19,38	19,39	19,41	19,44	19,47	19,50
3	8,81	8,78	8,74	8,66	8,58	8,53
4	6,00	5,96	5,91	5,80	5,70	5,63
5	4,78	4,74	4,68	4,56	4,44	4,36
6	4,10	4,06	4,00	3,87	3,75	3,67
7	3,68	3,63	3,57	3,44	3,32	3,23
8	3,39	3,34	3,28	3,15	3,03	2,93
9	3,18	3,13	3,07	2,93	2,80	2,71
10	3,02	2,97	2,91	2,77	2,64	2,54
12	2,80	2,76	2,69	2,54	2,41	2,30
20	2,39	2,35	2,28	2,12	1,96	1,84
50	2,08	2,04	1,96	1,80	1,61	1,45
∞	1,88	1,83	1,75	1,57	1,36	1,00

Таблица Б.2 – Коэффициенты Стьюдента t для доверительной вероятности P = 0,95 и различных значениях степеней свободы f

f	t	f	t
1	12,71	13	2,16
2	4,30	14	2,15
3	3,18	15	2,13
4	2,78	16	2,12
5	2,57	17	2,11
6	2,45	18	2,10
7	2,37	19	2,09
8	2,31	20	2,09
9	2,26	30	2,04
10	2,23	40	2,02
11	2,20	60	2,00
12	2,18	∞	1,96

Приложение В (справочное)

Пример сравнения двух выборок с использованием дисперсионного анализа

Исходные данные представлены в таблице В.1. Предположим, что данные в выборках подчиняются нормальному закону распределения.

Таблица В.1 – Исходные данные

Выборка 1	11,2	9,5	12,1	13,2	10,5	11,1	11	12,1
Выборка 2	7,6	8,2	9,3	10,1	12	7,3	6,2	7,0

Используя однофакторный дисперсионный анализ, получим результаты, представленные в таблице В.2 и таблице В.3:

Таблица В.2 – Общая таблица

Номер выборки	Счет	Сумма выборки	Среднее значение	Выборочная дисперсия
Выборка 1	8	90,7	11,3375	1,27125
Выборка 2	8	67,7	8,4625	3,6169643

Таблица В.3 – Таблица дисперсионного анализа

Различия	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	$F_{расч}$	Уровень значимости	$F_{табл}$
Между группами	33,07	1	33,07	13,53	0,00248	4,6
Внутри групп	34,22	14	2,444			

$F_{расч} > F_{табл}$, т.е. различие между средними значениями статистически значимо (уровень значимости 0,00248).

Приложение Г (справочное)

Пример исследования зависимости с использованием корреляционного и регрессионного анализов

Г.1 Исходные данные представлены в таблице Г.1

Таблица Г.1 – Исходные данные

X	5,0	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0	70,0	80,0
Y	80,0	85,0	46,0	45,0	31,0	19,0	20,0	15,0	18,0

Предположим, что исходные данные подчиняются нормальному закону распределения.

Г.2 Корреляционный анализ

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент корреляции r(X,Y)	Коэффициент детерминации r ²	t- критерий	Уровень значимости p	N	Свободный член	Коэффициент при независимой переменной
X	40,56	26,51							
Y	39,89	2673	-0,91	0,83	-5,8	0,0006	9	77,106	-0,9117

Корреляционное поле представлено на рисунке Г.1.

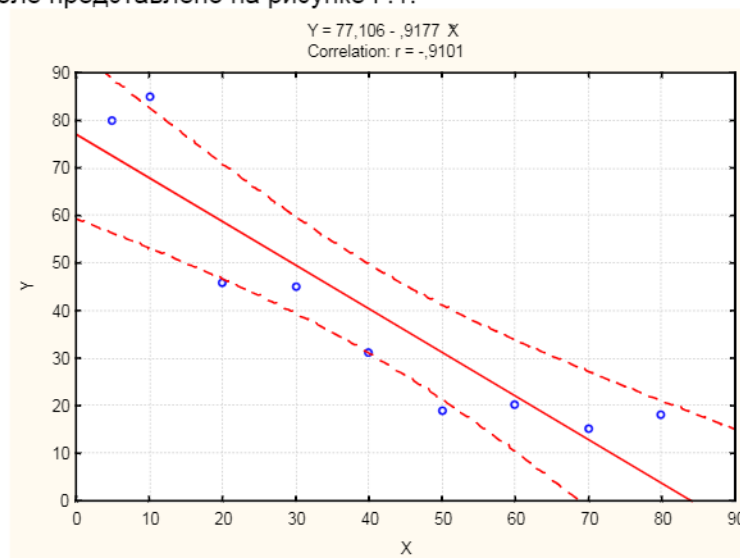


Рисунок Г.1

Коэффициент линейной корреляции Пирсона $r = -0,91$, т.е. наблюдается обратная, достаточно тесная зависимость между переменными.

Табличное значение критерия Стьюдента при $p=0,95$ $t_{\text{табл}} = 2,37$. Таким образом, переменные являются взаимосвязанными с доверительной вероятностью 95 %.

Г.3 Регрессионный анализ

Построим через точки (таблица Г.1) логарифмическую кривую, степенную кривую, полиномиальную кривую. Данные линии регрессии представлены на рисунке Г.2.

Результаты анализа построения кривых приведены в таблице Г.2.

Таблица Г.2

Зависимость	Уравнение регрессии	Коэффициент детерминации R ²
логарифмическая	$y = -27,3 \cdot \ln x + 132,8$	0,924
степенная	$y = 309,8 \cdot x^{-0,66}$	0,896
полиномиальная	$y = -3 \cdot 10^{-5} \cdot x^3 + 0,02 \cdot x^2 + 2,47 \cdot x + 96,9$	0,953

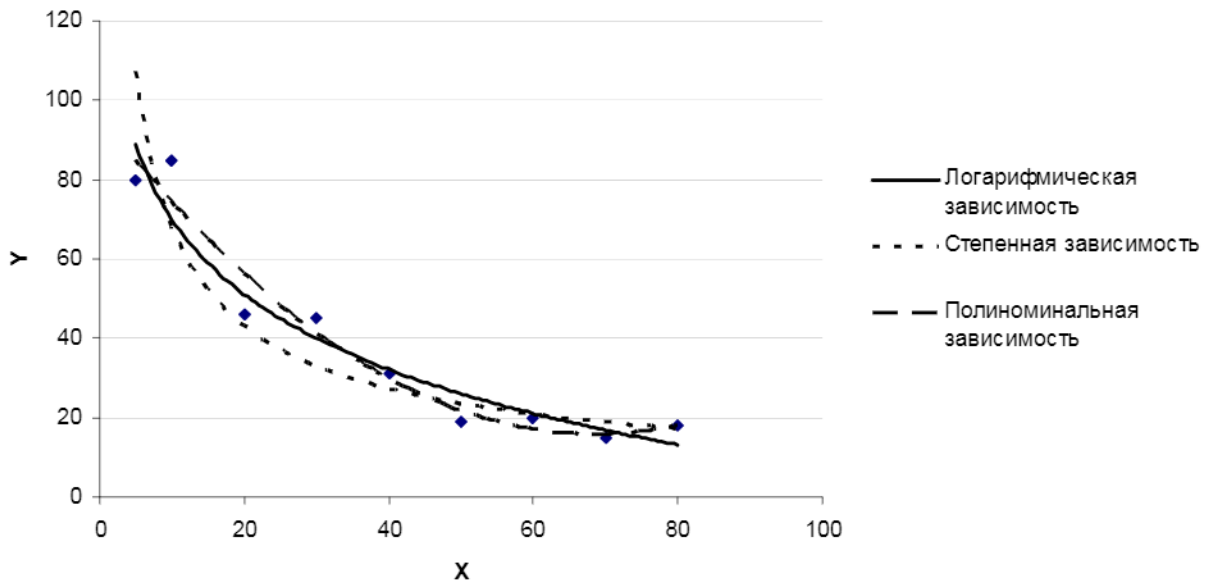


Рисунок Г.2

Из таблицы Г.2 следует, что полиномиальная модель более точно (на 95,3 %) описывает полученные данные.

Полиномиальная зависимость является адекватной моделью описания исходных данных.

Приложение Д
(справочное)

Примеры контрольных карт по количественному признаку



Рисунок Д.1 – Контрольная карта средних значений

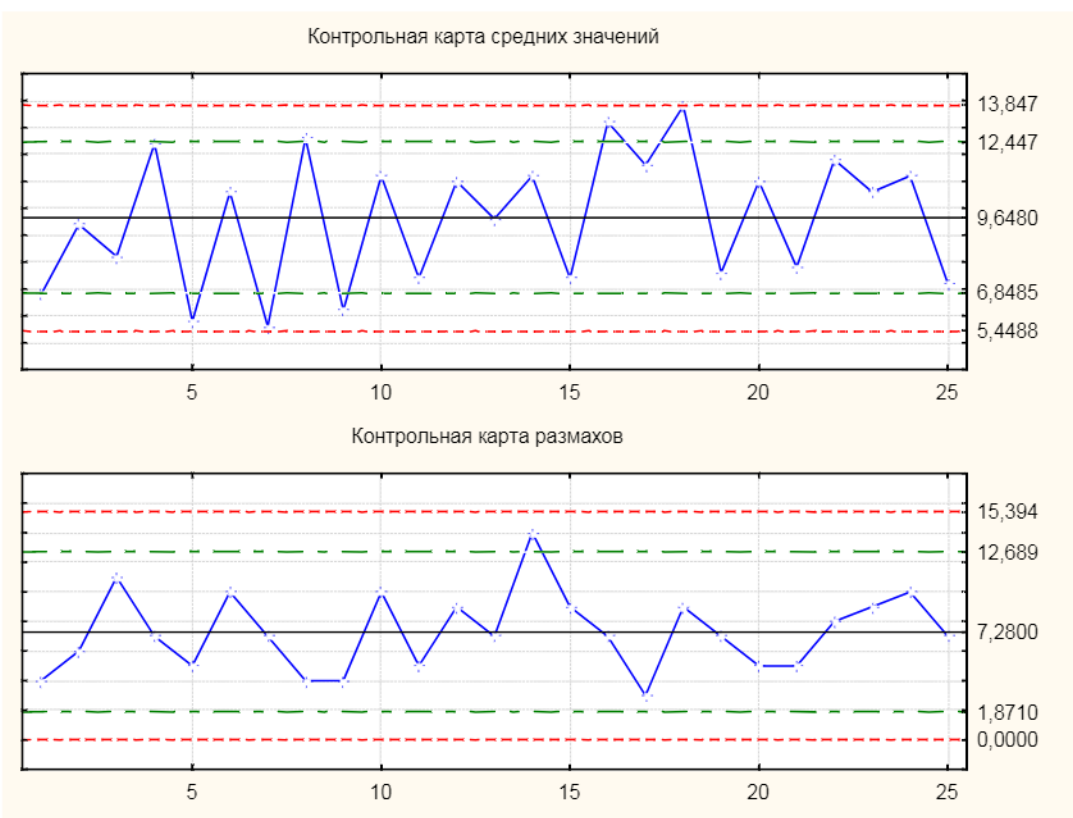


Рисунок Д.2 – Контрольная карта \bar{x} -R



Рисунок Д.3 – Контрольная карта $\bar{x}-s$

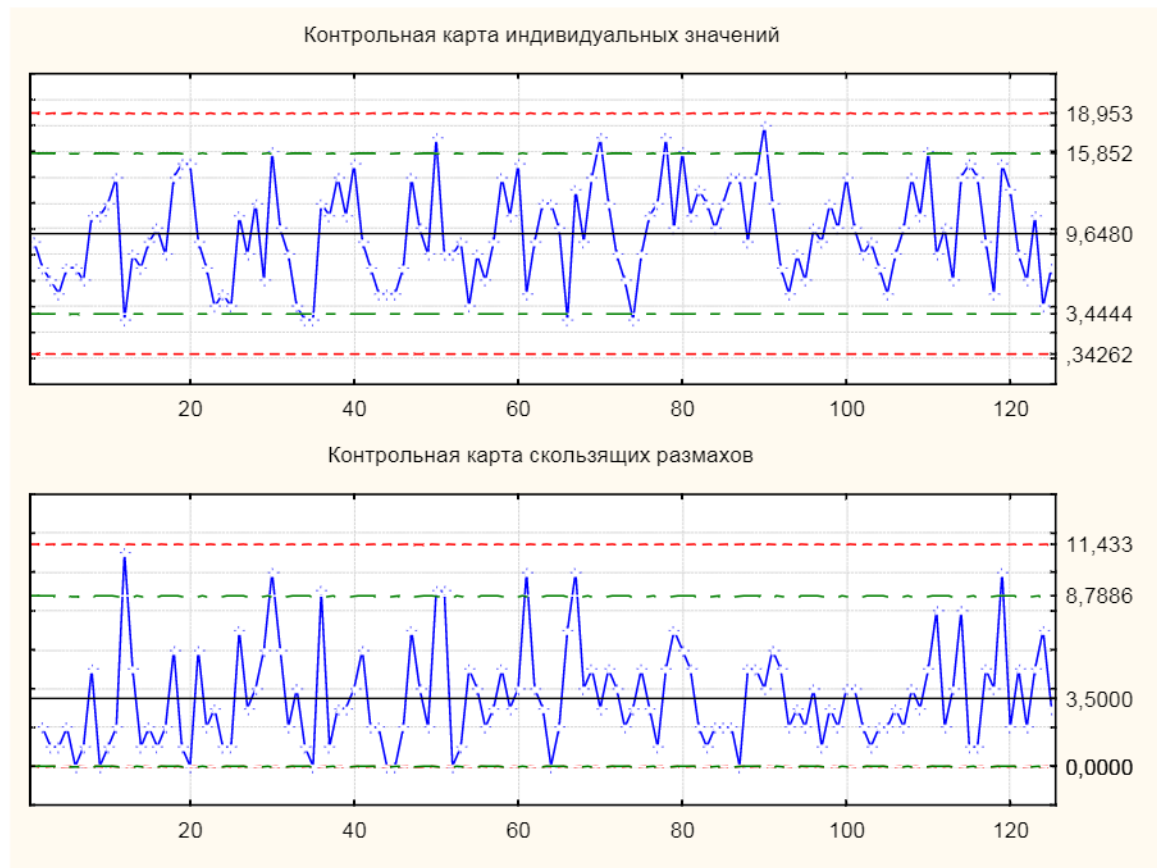


Рисунок Д.4 – Контрольная карта $x-MR$

Библиография

- [1] ГОСТ Р 51814.3-2001 Системы качества в автомобилестроении. Методы статистического управления процессами
- [2] ГОСТ Р 50779.22-2005 (ИСО 2602:1980) Статистические методы. Статистическое представление данных. Точечная оценка и доверительный интервал для среднего
- [3] Гмурман В.Е. Теория вероятности и математическая статистика – М.: Высшая школа, 2003
- [4] Муха В.С. Статистические методы обработки данных – Минск: Изд. центр БГУ, 2009
- [5] ГОСТ Р ИСО 5479-2002 Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения
- [6] Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте. Волгоград: ВолГМУ, 2005
- [7] ГОСТ Р 50779.42-99 (ИСО 8258-91) Статистические методы. Контрольные карты Шухарта