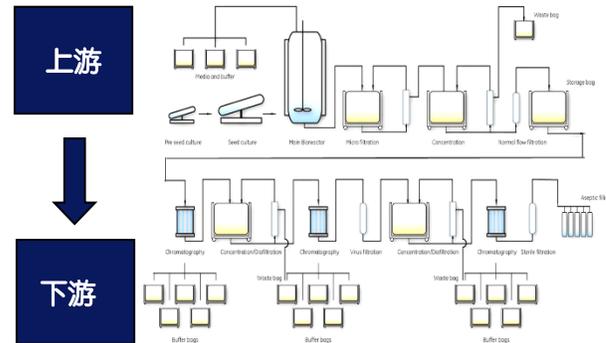


根据工艺能力判断合适的总有机碳（TOC）限值

观察

根据擦拭和淋洗样品总有机碳（TOC）的历史或当前数据而采用工艺能力方法，能够证明清洁工艺及用于此工艺的程度是否可行、可实现、可检验。在图1所示的工艺中，上下游过程都使用 1 ppm C 的“默认”限值，此限值将用于确定工艺能力。但是，TOC 样品通常接近 TOC方法的检测限（LOD）或定量限（LOQ），因此最可行的方法是使用单侧接受标准来显示工艺能力。对于单侧接受标准来说，工艺能力比率是 C_{npk} ，而不是传统的 C_{pK} 方法。



评估限值

对于任何清洁工艺来说，要评估两个清洁验证关键性质量属性（TOC擦拭和淋洗样品）的某个接受标准是否切实可行和可以实现，通常对于特定的生产工艺，使用工艺能力指数。如果从工艺中采集的历史或当前TOC数据满足特定的工艺能力比率，则TOC与对特定工艺的当前接受标准，适用于清洁验证。为表明这种判断，请看以下例子，表现了使用这个特定的设备，对特定的生产工艺进行的清洁工艺的合适程度。

将评估以下TOC接受标准：

- 上下游TOC擦拭样品：< 1 ppm C
- 上下游TOC淋洗样品：< 1 ppm C

统计原理

要评估已建立的接受标准是否切实可行和可以实现，

需使用工艺能力指数。工艺能力指数旨在确定，考虑到已经观察到的当前与历史上的 TOC 擦拭与淋洗数据的变化率，该清洁工艺是否能够满足此接受标准。为了判断此方法是否合适，合适的工艺意味着，已建立的接受标准从统计学的角度来看，是合理的。合适的工艺是指能够确保工艺能力指数大于或等于 1.25 的工艺。此特定比率与传统的大于 1.33 不同，因为清洁验证接受标准是单侧规格¹。

为了选择工艺能力指数的正确计算方法，需同 TOC 擦拭和淋洗数据分布一起来考虑接受标准的类型（单侧或双侧）。如果 TOC 擦拭和淋洗接受标准 < 1.0 ppm C，则选用工艺能力指数以适用于单侧规格。但是，评估 TOC 擦拭和淋洗数据的正态分布，很重要。通常来说，清洁验证样品的数据不是正态分布，因此建议进行数据转换，以确定用于计算工艺能力指数的近似正态或百分比分布²。例如，用第二页的原始数据表来确定直方图和百分比分布。建议用 MiniTab 或 SAS JMP 等统计程序来确定直方图和百分比分布。

样品类型	总TOC样品	某个 TOC 值（以 ppm 或 mg/L 为单位）的 TOC 结果的数量									
		<0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
淋洗	100	95	3	1	0	1	0	0	0	0	0
擦拭	200	185	5	5	1	0	1	2	0	0	1

确定TOC擦拭百分比分布

目前用于特定产品清洁过程的清洁验证，使用对设备性能确认（PQ）或持续确认（定期监测）和产品转换所进行的整个清洁过程的 TOC 擦拭和淋洗数据。以上示例数据用直方图形式来确定正态分布。如上表所示，数据展示了同正态分布的明显偏离。大部分数据非常接近方法的检测限，因此将数据转换为近似正态分布是不合理的。所以，TOC 擦拭数据要求用百分比分布来计算工艺能力比率，百分比分布应由统计程序来确定。

在此示例中，TOC 擦拭数据的百分比分布确定了 TOC 擦拭数据的 99.5% 为 0.8 ppm 或 800 ppb，TOC 淋洗数据的百分比分布确定了 TOC 淋洗数据的 99.5% 为 0.6 ppm 或 600 ppb。这些数值在用百分比分布来计算单侧规格工艺能力指数时很重要。对于新的清洁工艺，可升级或更换现行方法，用 TOC 来验证关键性的清洁工艺参数（TACT）。

确定擦拭和淋洗样品的TOC工艺能力

确定百分比分布之后，应使用以下公式来确定TOC擦拭和淋洗样品的工艺能力指数。对于单侧规格（如清洁验证应用中的规格），指数计算公式为：
 $C_{npk} = (USL - \text{中位数}) / (p(0.995) - \text{中位数})$

其中：

- C_{npk} = 非参数工艺能力指数
- USL = Upper Specification Limit, TOC清洁验证擦拭和淋洗样品的规格上限值
- 中位数 = 样品的 50% 百分比分布。由于 TOC 数据的 50% 非常接近检测限，因而 TOC 样品的中位数通常为 0.1 ppm，或者0与检测限的中点值。
- $p(0.995)$ = 数据的 99.5 %

可以用此计算方法和相应的百分比分布（擦拭：0.8 ppm；淋洗：0.6 ppm）来计算工艺能力（ C_{npk} ）

如下：TOC擦拭： $C_{npk} = 1.4$ ；TOC淋洗： $C_{npk} = 1.8$

单侧接受标准的合格工艺是指能力指数大于或等于 1.25 的工艺，这表明清洁验证工艺及其关键性参数（时间、搅拌/速度、浓度、温度）能够满足TOC擦拭和淋洗所收集样品的 < 1 ppm 的标准。

参考文献

1. Montgomery, D.C., (1991). Introduction to Statistical Quality Control, 统计质量控制入门, John Wiley and Sons; New York, New York, 第 373页
2. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, 统计方法手册, 第6.1.6节, What is Process Capability? 什么是工艺能力? <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/index.htm>



扫二维码，
关注 Sievers 分析仪官方微信。