

## 揭密清洁验证中的最大残留限值（MCL）计算

药品生产中清洗过程的主要目的之一，是去除产品或洗涤剂残留，以防止潜在污染转移到生产的下一产品中。确保不会出现这种情况的一个必要程序，是建立经科学证明的合格标准限值。本应用文献专为使用TOC建立合格标准进行逐步讲解。

### 合格标准的Sievers推导

合格标准的Sievers推导是一个多步计算，并将碳和API贡献系数应用到最终的合格标准结果上。每一步骤的说明如下：

#### [1] 每日容许摄入量

每日容许摄入量（ADI）被认为是安全水平，通常与毒性水平一起用于合格标准计算，以减少各批次之间的残留风险。根据生产的产品，通过应用安全系数，从未观察到作用剂量NOEL（Non-observed Effect Level）值计算至ADI值。

#### [2] 后续产品中的最大残留限值（MCL，Maximum Carryover Limit）

可计算MCL以显示后续产品B中产品A浓度的绝对量。此计算中的大多数系数可在法规档案、产品标签和公司规定的验证文件（如主计划、协议、认证或步骤）中非常容易找到。以下修正的公式（原来由Foreman和Mullen开发）给出允许的最大残留浓度。

$$MCL = \frac{ADI \cdot B_{batch}}{B_{max\ dose}}$$

其中：

MCL = 最大残留限值（mg/L）

ADI = 每日允许摄入量（mg）

B<sub>batch</sub> = 后续产品B的批量（mg）

B<sub>max dose</sub> = 产品B的最大剂量（mg）

#### [3] 单位表面积的绝对限值

计算MCL之后，下一步是确定共用生产设备的表面积上可能污染含量的残留限值。

$$\text{单位表面积的限值} = \frac{MCL}{SSA}$$

其中：

MCL = 最大残留限值（mg/L）

SSA = 用于生产产品A和B的设备的共用表面积（cm<sup>2</sup>）

有时无法确定MCL计算中的某些系数。例如，在开发阶段，确定产品A和B的剂量规定可能太早。因此建议使用体积计算以确定正常运行时设备的处理容量。

$$MCL = \frac{ADI \cdot \text{基于设备总容量的批体积}}{SSA}$$

其中：

MCL = 最大残留限值（mg/L）

ADI = 每日允许摄入量（mg）

矩形设备的容积 = 长 x 宽 x 深（cm<sup>3</sup>）

圆柱形设备的容积 = 圆形面积 x 深（cm<sup>3</sup>）

圆锥形设备（如V型混合器）的容积 = 圆形面积 x 深/3（cm<sup>3</sup>）

SSA = 用于生产产品A和B的设备的共用表面积（cm<sup>2</sup>）

务必认识到此系数的推导，是假设所有产品残留体积均匀分布在设备的共用表面积。推导的下一步提供一种解决方案，通过验证的TOC分析方法确定所分析的擦拭或漂洗样品中的限值。

#### [4] 每个样品分析响应的绝对限值

当为通过直接（擦拭）和间接（漂洗）样品的分析响应计算清洁验证样品中的绝对限值时，有两种选择。



$$\text{每个样品的限值} = \frac{\text{SSA限值} \cdot \text{SA}}{V}$$

其中：

SSA的限值 = 根据设备的共用表面积计算的MAC限值 (mg/L cm<sup>2</sup>)

SA = 如果使用棉签，所擦拭的面积 (cm<sup>2</sup>)

V = 用于脱附棉签的体积，(从棉签顶部提取化合物) 或漂洗的样品体积 (mL)

此推导显示TOC分析响应的擦拭样品或漂洗样品的绝对限值。用于提取棉签化合物的体积不应进行调节，以补偿更大的分析响应，或其他品牌的TOC仪在低水平（低于1ppm）时灵敏度较差的问题。

### [5] API和碳贡献回收系数（专用于TOC分析）

API和碳贡献回收系数可使用化合物的分子量进行计算。碳百分比 (%C) 从化合物的经验公式推导。

API与碳贡献回收系数 =

$$\text{产品的API\%} \times \frac{\text{mg C} \times 100}{\text{MW}} \times \text{每个样品的限值}$$

其中：

产品API% = 产品中API的浓度

mg C = 分子式中的碳的量乘以12

MW = 化合物的分子量

每个样品的限值 = 样品中的浓度 (mg/L, ppm)

考虑到TOC是专用于测定溶液中碳浓度的分析方法，此步骤对于确定使用TOC清洁验证的合格标准至关重要。

### 使用TOC合格标准进行产品分组

在评测多个产品以及被认为是“最恶劣组份”的潜在化合物的合格标准之后，产品分组表和TOC一起使用，以确定适当的合适水平。在合格标准计算时，更改产品、批次、API和碳贡献，很容易实现。在计算出以不同的顺序分批的各产品组的结果后，应通过科学判断选择合格标准。

表1显示在批次产品B之后的产品D，导致最恶劣的情况的。因此，提倡基于最恶劣的情况，选择的合格限值。

### 进一步说明

科学地说，MCL定义为在最后批次产品“B”中产品“A”的总浓度。这只是假定产品“A”的所有残留将在产品“B”的指定批次均匀混合。最重要的是，产品知识、工艺、清洗剂、清洗过程和分析方法，为建立最好地显示清洗过程能力的标准，提供有力的支持，并确保后续的产品不会受到污染。使用包含碳百分比系数的Sievers推导，使得MCL公式可用于计算可量化的TOC限值；没有碳百分比系数时，MCL得到的是可量化的化合物浓度，而不是TOC浓度。

### 参考资料

- 1 FDA网址: [http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search\\_Drug\\_Name](http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name)

表1. 产品生产顺序

产品线	下一生产产品				
	A	B	C	D	E
A	2.50 (ppm)	3.12 (ppm)	3.00 (ppm)	3.50 (ppm)	3.50 (ppm)
B	3.27 (ppm)	1.87 (ppm)	3.64 (ppm)	1.00 (ppm)	2.76 (ppm)
C	1.25 (ppm)	1.25 (ppm)	1.96 (ppm)	1.25 (ppm)	1.75 (ppm)
D	2.00 (ppm)	2.29 (ppm)	3.27 (ppm)	2.75 (ppm)	2.00 (ppm)
E	3.12 (ppm)	1.96 (ppm)	3.00 (ppm)	1.15 (ppm)	2.00 (ppm)

\*通用电气公司的商标，可在一个或多个国家注册。

更多信息请访问[www.geinstruments.com](http://www.geinstruments.com)。从“联系我们”部分寻找您就近的销售合作伙伴。



**美国**  
GE Analytical Instruments  
6060 Spine Road  
Boulder, CO 80301 USA  
电话: +1 800 255 6964  
电话: +1 303 444 2009  
传真: +1 303 444 9543  
info@geinstruments.com  
[www.geinstruments.com](http://www.geinstruments.com)

**欧洲**  
Unit 3 Mercury Way  
Urmston, Manchester, M41 7LY  
United Kingdom  
电话: +44 (0) 161 866 9337  
传真: +44 (0) 161 866 9630  
generaluk.instruments@ge.com

**中国**  
上海浦东张江高科技园区  
华佗路1号, 1号楼7层  
邮编: 201203  
电话: 021-38777775 (上海)  
010-58223984 (北京)  
服务热线: 800-915-9966  
邮箱: geai.china@ge.com  
网址: [www.geinstruments.com](http://www.geinstruments.com)

©2005, 通用电气公司。版权所有。

300 00112 修订版 B  
MC06-216