



METTLER TOLEDO  
过程分析

TOC、微生物、  
电导率、电阻率和  
臭氧测量解决方案

## 有关法规合规性、分析和在线放行的 制药用水指南

METTLER TOLEDO

## 目录

	页码
<b>制药用水概述</b>	
制药用水的制备	3
药典概述	9
制药用水的行业趋势	11
<b>过程分析技术与智能传感器管理</b>	
确保PAT环境下的制药用水合规性	12
<b>总有机碳</b>	
总有机碳测量是制药用水系统的关键控制点	18
提高水处理系统性能 — 连续实时TOC测量	20
在CIP和清洁验证应用中测量TOC的价值	23
案例研究: 实时TOC分析有助于确保水纯度	24
<b>微生物</b>	
制药用水处理系统的实时微生物监测	26
在线微生物检测的五大过程控制优势	28
案例研究: 用于实时监控和控制的在线微生物监测仪	29
<b>电导率/电阻率</b>	
通过电导率/电阻率测量确保无离子杂质	31
制药用水的校准解决方案	32
案例研究: 原位清洁系统制造企业信赖METTLER TOLEDO	33
<b>臭氧</b>	
可靠、经济的消毒 臭氧的功效	34
制药用水的臭氧消毒应用与控制	35
案例研究: 纯化水系统中的关键臭氧测量	38

METTLER TOLEDO《制药用水指南》为您提供关于制药用水生产的无可估量且便捷的信息来源,并深入分析了生产这些制药用水所不可或缺的应用。我们的手册提供了有关水纯化技术和系统功能、关键测量值、全球药典法规要求及最新技术等关键主题的关键信息,以便为您的设计、操作、控制、验证和水处理系统合规性提供帮助。

METTLER TOLEDO致力于为制药行业客户提供测量、监测和控制解决方案,同时确保所有液体分析测量符合法规。数十年来,METTLER TOLEDO在过程分析领域一直处于行业领先地位,可确保提供准确、可靠的测量,并提供满足这一创新行业苛刻需求的强大解决方案。

### 出版商/制作

Mettler-Toledo Thornton, Inc.  
900 Middlesex Turnpike  
Billerica, MA 01821  
美国

### 图像

METTLER TOLEDO AG  
Bosch Packaging Technology  
Gefinge  
Christ Pharma & Life Science GmbH  
Veolia Water  
USF Water Purification GmbH  
Suncombe Ltd.  
istockphoto.com  
dreamstime.com

如有技术更改,恕不另行通知  
© Mettler-Toledo AG 12/2018

## 制药用水的制备

虽然公众认为市政供水是“纯净的”，但制药行业认为市政供水（给水）只是生产纯水的起点。水是制药生产中使用最广泛的材料，制药用水是跨制药行业所有领域的多功能资源。水被用作原材料、溶剂、配料、试剂和清洁剂，通过各种“纯化”形式生产而成。

制药过程中使用的纯化水（PW）和注射用水（WFI）通常为当地合适的原水来制备，这些原水通过适当的工艺生产出来。

如今，制药公司将巨大的资金投入在顶尖仪器、净化设备、存储与分配系统，尤其是水处理系统的校准与认证中。通过了解水、其来源和杂质以及纯化方法的功能和局限性，水系统不仅可以满足制药公司的要求，而且还可以满足全球药典法规要求。

### PW和WFI的全球药典要求

1. 原水要求
2. 制药方法要求：
  - a. PW — 任何方法均可，但必须满足质量要求
  - b. WFI — USP — 蒸馏或等效甚至更优的方法；EP — 蒸馏或反渗透与DI和/或UF相结合；JP — 蒸馏或RO/F结合；ChP和IP — 仅蒸馏
3. 微生物要求
4. 内毒素要求（WFI和纯净蒸汽）
5. <645> 电导率
6. <643> TOC
7. “无添加物”规定



本章概述了原水、纯化方法和用于保障制药用水系统的质量和认证的测量技术。

### 原水要求

“它由符合美国环境保护署国家饮用水基本规定、欧盟日本饮用水规范或世界卫生组织饮用水质量指南的水制备而成。” **USP 40**

市政给水水源可以是地表水，也可以是地下水。杂质因水源而异，以下显示了一些主要的差异；

地下水	地表水
较高的矿物质含量	较低的矿物质含量
低有机水平	较高的有机水平
较高的硬度水平	较高的总溶解固体水平
较小的温度变化	温度变化范围广

由于原水的质量和特性对于纯化具有重要影响，因此药典规定了生产PW和WFI的原水。制药厂应定期与其原水供应商沟通，并要求提供年度给水测试报告。为进一步了解给水以及其纯化所需的技术，下面列出了在供水中发现的污染物类别。

### 原水中的污染物

水中的杂质可分为六个主要类别：溶解电离固体、溶解电离气体、溶解非电离固体（有机物）、不溶颗粒物、细菌/藻类和热原。不同地区和季节的给水纯度存在显著差异。

### 总溶解固体 (TDS)

一种在水中溶解的有机和无机盐总量的度量，通过在180°C下干燥残留物获得。溶液中所有离子的总和通常通过电导率或电阻率测量来估算。TDS测量通常用于评估反渗透装置的性能。

### 总电离固体和气体

溶液中溶解离子的浓度，以NaCl（氯化钠）的浓度单位表示。这可以确定用于水净化的离子交换树脂的使用寿命，其通过测量特定电阻计算得出。气体（二氧化碳和氧气）会影响水质和系统性能。

### 总固体量

水中的总固体量包括溶解固体和悬浮固体。总固体量通过对蒸发前后的给水样品进行称量来确定。

### 微生物

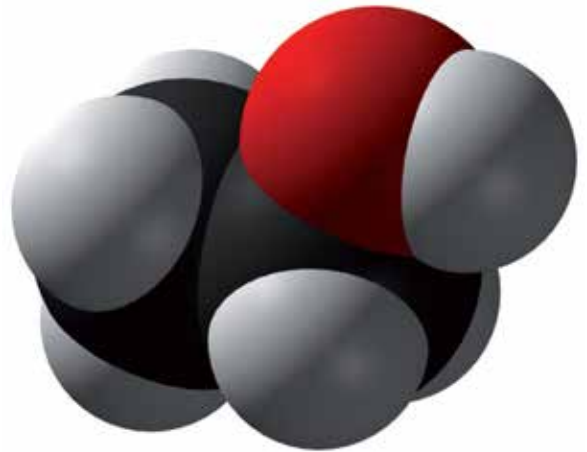
细菌、病毒和热原（内毒素）。

### 不溶颗粒

沙子、污垢和腐烂物。

### 有机物

有机物是一个大类，包括含有碳和氢的天然分子和人造分子。水中的所有生命物质均由有机分子组成。最常见的是植物性腐烂的副产品，如丹宁酸、木质素和腐植酸。通过了解水中的各种污染物以及不同纯化过程的去除能力，可设计出能够生产制药厂所需水质的系统。我们提供一系列纯化技术，下文简要描述了主要的纯化技术。



有机分子

### 主要水净化技术

下图总结了不同净化技术与水中常见的污染物的去除能力。

制药用PW和WFI通过组合使用不同的纯化技术来生产。除了原水，每本药典还规定了生产方法，但对于PW而言，所用技术由系统设计者决定，唯一要求是水质符合药典的规定。对于WFI，为了符合USP、EP和JP的药典要求，WFI可通过蒸馏或替代方式生产，但对于ChP和IP，必须使用蒸馏方式。最终纯化过程必须为蒸馏。



E =优 (能够完整或近乎全部清除) G =良 (能够去除大部分) P =差 (少量或不去除)	污染物的主要类别					
	溶解 电固体	溶解 电离气体	溶解 有机物	不溶颗粒	细菌/ 藻类	热原/内毒素/ 病毒
<b>净化方式</b>						
蒸馏	E	G/E (1)	E	E	E	E
去离子 (EDI)	E	E	P	P	P	P
反渗透	G(2)	P	G	E	E	E
活性炭吸附	P	P(3)	E/G (4)	P	P	P
微滤	P	P	P	E	P	P
亚微米过滤	P	P	P	E	E	P
超滤	P	P	G(5)	E	E	E
紫外氧化	P	P	E/G (6)	P	G(7)	P

- (1) 水的电阻率取决于CO<sub>2</sub>的吸收
- (2) 浓度取决于给水的最初浓度。
- (3) 活性炭将通过吸收清除余氯。
- (4) 与其他净化过程设备组合使用时, 特殊等级活性炭会展示出色的有机污染物清除能力。
- (5) 超滤作为分子筛, 已展示出其基于膜的额定截留分子量, 减少具体给水中有机污染物的能力。
- (6) 185 nm UV氧化已被证明在后处理中使用, 可以有效清除微量有机污染物。
- (7) 254 nm UV消毒器不能物理清除细菌, 其杀菌或抑菌能力受限于强度、照射时间和流速。

纯化给水以供制药行业使用需要一系列步骤。目的是去除给水中的杂质, 同时最大限度减少来自净化系统部件、储罐、分配系统以及可能的生物膜生长带来的额外污染。选择正确的纯化技术和仪器来监测系统对于成功至关重要。

### 反渗透

与渗透原理本身相关联时, 可以最好地理解反渗透。所有人在初学化学时进行的一项实验中, 会使用半渗透膜 (可渗透水但不可渗透盐的膜) 分离两种溶液: 盐水溶液和纯水。纯水将流过膜以稀释盐水溶液。这就是渗透过程。当压力施加到盐水溶液时, 可以克服甚至逆转渗透的自然过程。如果压力足够, 纯水可以通过膜从盐水溶液压出并进入容器的纯水侧。这就是反渗透过程。

在制药用水生产的反渗透过程中, 还需要使用一张膜分离被污染的水。膜可由醋酸纤维素、聚酰胺、聚砜或多种专利配方制成。有两种常见配置: “中空纤维” 和 “螺旋缠绕”。中空纤维膜看起来像是一把吸管聚集成束, 螺旋缠绕物类似于螺旋状。

由于反渗透设备生产的水的质量直接取决于进水质量, 并且由于目前离子的有效去除率超过97%, 因此反渗透被广泛用作净化给水的预处理过程, 之后再将给水引入离子交换装置或蒸馏系统。

### 蒸馏

蒸馏是最古老的水净化形式, 自从人类首次在洞穴中将水煮沸后就沿用至今。这是一个独特的过程, 因为它通过相变去除水分, 留下杂质。在蒸馏过程中,



将水加热至沸点，并在两个相变的第一相变中从液体变为固体。固体离子物质、颗粒、微生物、内毒素和大部分溶解的有机污染物都留在锅炉中。然后，纯蒸汽通过冷却管，在第二相变中从蒸汽变成液体。对于WFI的生产，通常在制药蒸馏系统中引入已通过各种其他技术预处理的水。预处理用于降低蒸馏系统的维护成本并确保蒸馏液的质量。蒸馏是唯一一种可以100%去除微生物污染物（细菌、病毒或热原）的纯化方法。

## 去离子

去离子或离子交换过程也被误称为除盐。《化学技术百科全书》将去离子定义为：

**“离子在固相和液相之间的可逆互换，其中，固体结构没有发生永久性变化。”**

在离子交换过程中，将用到一种由小球形苯乙烯聚合物组成的树脂，其与二乙烯基苯交联，表面带有化学键合的官能团。可使用一种称为强酸阳离子的树脂来交换正离子（阳离子）。这种树脂提供氢离子（ $H^+$ ）进行交换。负离子（阴离子）的交换使用强碱性阴离子树脂。此时，可以使用氢氧根离子（ $OH^-$ ）进行交换。

除离子器通常有两种形式：复床和混合床配置。在复床配置中，阳离子和阴离子树脂位于两个独立的柱中或位于同一柱中的两个分层中。复床除离子器的优点是：与类似规模的混合床系统相比，它的净水产量更大，但是产水质量较低。

混合床去离子器包含填充在单个柱中的阴离子和阳离子树脂的混合物。只有混合床除离子才能产生电阻率为18.178兆欧姆的水，这在理论上是没有离子的水。

离子交换技术旨在去除水中的离子或带电物质。即使除离子过程之后水将具有离子纯净性，水仍将包含非电离固体和气态物质（有机物）、细菌、病毒和热原。这些不带离子电荷物质，不能通过离子交换过程去除。

## 电除盐

电除盐（EDI，也称为EDR、CDI和CEDI）是一种将离子交换树脂、离子选择膜和电流相结合，以去除水中的带电荷污染物的技术。反渗透通常在EDI前使用，以确保EDI模块不会因盐分含量高而过载。通常，反渗透可以去除约97%的离子。EDI可以去除99%的剩余离子以及二氧化碳、有机物和硅。在电除盐过程中，

水通过多个充满阳离子或阴离子选择性膜之间的离子交换树脂的腔室。在电场影响下，阴离子与阳离子通过膜迁移至阳极与阴极。通常，EDI产水的电阻率为11至18.2MΩ-cm (25°C时)，总有机碳 (TOC) 含量低于20 ppb。由于系统内的电荷条件可以抑制微生物的生长，细菌含量被降至最低。

## 活性炭吸附

在吸附过程中，水中的有机杂质与活性炭表面形成低能量化学键。由于吸附是一种仅去除有机物和氯的技术，因此在其他纯化过程之前，通常用作去除大量有机杂质的预处理。活性炭在去除氯和其他氧化剂方面非常有效，其相比其他化学试剂，速率约为2到4倍。去除氧化剂后，微生物生长的机会增加，因此必须对其进行控制和监测。

## 紫外线

254nm波长的紫外线可用作杀菌使用。该波长可以干扰细菌的分裂能力。185nm的紫外线可以把有机污染物分解为CO<sub>2</sub>和水，然后通过离子交换去除。

## 过滤

可通过两种方法之一进行过滤：深层过滤或膜过滤。深层过滤器可由容器中的沙子或纤维缠绕在滤芯上制成。这两种方法都能以机械方式过滤出沉淀物和颗粒物。

而膜过滤则是通过单层膜材料进行物理过滤。膜材料由人造树脂制成，可以是疏水性的，也可以是亲水性的。孔径受到严格控制，因此可以完全去除直径大于孔径的颗粒。在制药系统中，过滤通常限于预处理部分，因为虽然过滤器可以捕捉污染物，但细菌有可能通过膜过滤器。

## 控制和监测水系统

已知给水源并选择了净化技术之后，了解控制和监测系统需要利用哪些参数就变得至关重要。



电导率/电阻率是水中离子数量的电化学测量值，表示为电导或电阻测量值。制药行业必须报告其PW或WFI的电导率。TOC是水的总有机碳含量的测定，也是国际药典法规所要求的测量。下页的图表提供了部分参数指南，应将这些参数用于对制药用水系统的控制和监测。

## 制药用水系统的校准与维护

安装水系统后，必须制定并执行合格且经过验证的预防性维护和校准计划。药典要求测量参数需经过校准。当地或国际检测机构将定期检查所有制药用水处理系统，以确保制药厂符合当地或国际法规。最后，制药公司负责对水处理系统进行验证和持续校准，确保系统符合药典要求并通过检察官审计。

## 小结

本章讨论了水中常见的杂质。我们还详细介绍了水净化技术和监测水系统所需的测量参数。通过了解给水和净化系统，可以确保纯化水或注射用水的持续稳定供应。

# 制药用水概述

处理过程	参数															
	电导率/ 电阻率	除 盐率	温度	TOC	pH	ORP	流量	回收 率	微生物	内毒素	压力, 液位	DO	O <sub>3</sub>	浊度	伏特 (VDC)	电流 (mA)
颗粒过滤																
筒式过滤器			•				•				•					
多介质过滤器	•		•				•				•					
软水器	•		•				•				•					
脱氯							•									
活性炭 (GAC) 过滤器	•			•		•	•				•					
除氯SBS、SMBS注入 — *PID控制																
断流水箱			•								•					
化学添加物																
pH调节剂 (酸/苛性碱注入) — *PID控制						*										
中和罐 — *PID 控制						*	*	•								
纳滤和超滤							•				•					
反渗透																
单极	•	•	•	•	•		•	•	•		•					
双极/三级	•	•	•	•	•		•	•	•		•					
除盐	•	•	•	•	•		•	•			•			•		
离子交换																
混床 (自动模式、维护模式)	•			•			•				•	•				
CEDI、EDI、EDR、CDI	•	•		•			•	•							•	•
蒸馏	•		•	•								•				
臭氧 (注入或破坏)													•			
UV 254 (微生物控制) / (臭氧破坏)													•			
UV 185 (TOC破坏)				•												
除气装置	•		•									•				
最终过滤							•				•					
DI储罐	•		•	•							•		•			
储罐	•		•	•					•		•		•			
分配回路 (*用于WFI回路)	•		•	•			•		•	*	•	•	•			
纯净蒸汽	•			•							•					
CIP最终冲洗验证 (*使用WFI)	•			•					•	*						

\* 仅用于PID控制。  
不同处理过程推荐参数概述。



## 药典概述

美国药典 (USP) 定义了各种制药用水类型, 具体如下:

- 纯化水
- 无菌纯化水 (SPW)
- 注射用水
- 无菌注射用水 (SWFI)
- 抑菌性注射用水
- 无菌吸入用水
- 无菌冲洗水
- 无菌纯净蒸汽

制药用水的两种常用等级为PW和WFI。要求非常相似; 然而, WFI具有一些额外的制备和微生物要求:

- WFI通常通过蒸馏制备, 但根据各国药典, 也可以进行其他最终净化步骤。
- WFI需满足PW的所有要求, 包括细菌内毒素 (热原) 的规格。
- 此外, WFI的微生物限度 (或建议含量) 低于PW的1000倍。

### 不同药典规定的纯化水生产及其要求

“纯化水是…”	
美国药典 (USP) :	“...通过适当过程获得的水”
欧洲药典 (EP) :	“...通过蒸馏、离子交换、反渗透或任何其他合适的方法制备”
日本药典 (JP) :	“...通过离子交换、蒸馏、反渗透、超滤或这些方法的组合进行纯化”
中国药典 (CP) :	“...通过蒸馏、离子交换或反渗透获得”
印度药典 (IP) :	“...通过蒸馏、离子交换或任何其他适当的方式制备”

纯化水的药典要求					
	USP	EP	JP	CP	IP****
电导率 (μS/cm)	<1.3*	<5.1*	<2.1*	<5.1*	<1.3*
TOC (μg C/L, ppb)	<500	<500**	<500	<500	<500
微生物 (cfu/mL)	<100	<100	<100	<100	<100
硝酸盐 (ppm)	非必须	<0.2***	不得检出	0.06	0.2
重金属 (ppm)	非必须	<0.1***	非必须	<0.1	<0.1
pH	非必须	非必须	非必须	5.0–7.0	非必须

\*限值为25°C。阶段1限值取决于温度。请见下表。

\*\*测试为可选。可由易氧化物测试替代。

\*\*\*如果满足WFI电导率要求, 则不需要。

ND — 不得检出

NR — 非必需

USP <645>第1阶段要求			
用于无温度补偿条件下的电导率测量			
温度°C	最大电导率µS/cm	温度°C	最大电导率µS/cm
0	0.6	55	2.1
5	0.8	60	2.2
10	0.9	65	2.4
15	1.0	70	2.5
20	1.1	75	2.7
25	1.3	80	2.7
30	1.4	85	2.7
35	1.5	90	2.7
40	1.7	95	2.9
45	1.8	100	3.1
50	1.9		

### 不同药典规定的注射用水生产及其要求

“注射用水是…”	
美国药典 (USP) :	“...蒸馏或与蒸馏相当或优于蒸馏的纯化过程”
欧洲药典 (EP) :	“...蒸馏或反渗透与DI和/或UF相结合”
日本药典 (JP) :	“...通过蒸馏或结合反渗透与超滤进行制备”
中国药典 (CP) :	“...通过蒸馏制备”
印度药典 (IP) :	“...通过蒸馏获得”

药典的注射用水要求					
	USP	EP	JP	CP	IP
电导率 (µS/cm)	<1.3*	<1.3*	<1.3*, 2.1离线	<1.3*	<1.3*
TOC (µg C/L, ppb)	<500	<500	<500	<500	<500
细菌 (cfu/100mL)	<10	<10	<10	<10	<10
内毒素 (EU/mL)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
硝酸盐 (ppm)	非必须	<0.2**	不得检出	0.06	0.2
重金属 (ppm)	非必须	非必须	非必须	<0.1	PW要求
pH	非必须	非必须	非必须	5.0–7.0	非必须

\*限值为25°C。阶段1限值取决于温度。

\*\*如果满足WFI电导率要求, 则不需要。

ND — 不得检出

NR — 非必需

## 制药用水的行业趋势

近年来，高纯水处理行业取得了重大进展和变化。

### 主要趋势包括：

- 药典水法规的制定与全球融合
- 工业安全和环境法规有所改善
- 工业跨国公司 (MNC) 寻求国际集成供应解决方案
- 绿色工程提高了能源效率，大大增加了回收水和循环水的需求
- 从化学处理 (臭氧除外) 转向物理处理
- 臭氧正日益广泛地应用于水系统的消毒
- 工程师更喜欢单一来源的整体解决方案
- 实时微生物检测
- 新系统的安装数量超过现有系统的更换和升级
- 在法规上更加重视“实时过程控制、决策和干预”的在线测量
- 更加强调进行主动和预防性的维护，而不是被动和仓促的维修
- 一次性部件和系统使用率正在随着低成本一次性技术的提高而提高

METTLER TOLEDO Thornton在仪器技术、创新的智能传感器管理 (ISM<sup>®</sup>) 和实时控制方面取得了进步，可满足对测量部件和系统的发展趋势要求。



# 确保在倡导PAT环境下 符合制药用水的要求

制药与生物制剂的质量与安全取决于生产过程中所用水的纯度。愈加严格的药典要求和新的举措，例如过程分析技术 (PAT) 和质量源于设计 (QbD) 等新措施，为生命科学公司提出了更严峻的挑战。一种新的分析传感器技术，即智能传感器管理提供高级过程控制，令PAT更易实现，并始终确保制药用水的质量。

注射用水、纯化水、纯净蒸汽冷凝水、血液透析用水、无菌注射用水等……：各种制药用水和用水系统意味着它们的生产正在成为一个越来越专业的过程，需要高度可靠的仪器。

FDA于2002年推出一项名为“21世纪制药行业现行药品生产管理规范：一种基于风险的方法”计划。FDA通过该计划积极呼吁采用过程分析技术 (PAT) 工具作为设计、分析和控制药品生产过程的机制，旨在提高生产安全、合规产品的效率，同时降低对最终产品测试的依赖性。PAT鼓励生产商通过确定和定义关键工艺过程参数 (CPPs)，同时对这些CPP采用即时的方式（最好是在线方式）进行监控，从而达到对工艺过程的完全了解。此概念对于水生产过程极其关键，因为水是全球每个生产者应用最广泛的原材料和辅料。此外，水生产是一项全年无休的过程，水是一种连续生产的材料，通常不按批次生产，可储存，因此持续监测对于连续的生产运营至关重要。

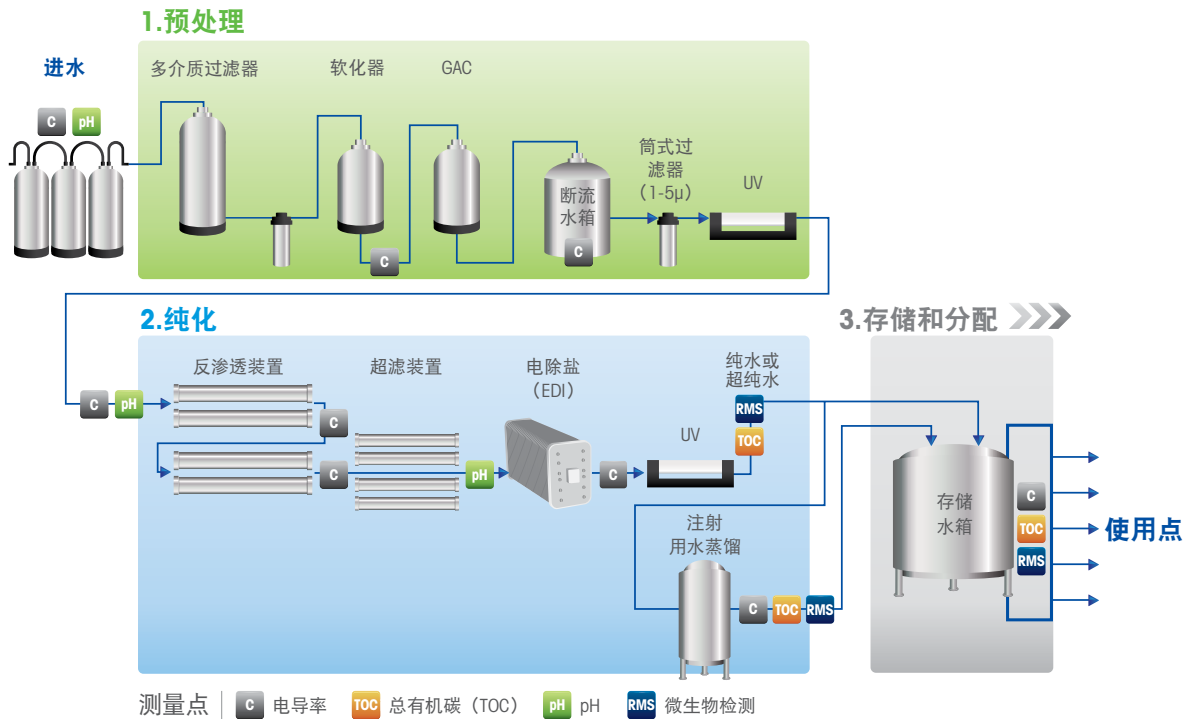
## 过程控制vs最终产品控制

在生产过程中和生产后进行水监测和分析的重要性不容置疑；然而，对于最终产水测试和水系统过程控制的优点的看法因功能而异。水处理系统所有者（生产或工程设计），在从原水到预处理到纯化再到最终分配的整个水处理系统中，配备过程分析测量和物理量仪器来测量和控制水的生产和质量。部分处理过程测量值包括电导率、TOC、溶解氧、pH、ORP、硅、浊度、流速、除盐率%、液位、温度和压力。



当设计水处理系统时，需要为水处理系统配备这些测量设备，以验证每个纯化步骤 (IQ和OQ) 的功能和性能。水处理系统生产期间，操作员在整个净化过程中监测这些不同的测量值，确保各个工艺步骤正常执行。整个净化系统的测量项目有许多，下列举了一个例子进行说明。例如，温度是证明正确巴氏消毒（在热循环中）的CPP，过滤器压差是确定更换过滤器正确时间的关键测量值。





制药用水制备系统示意图

终端产品质量测试的目的在于确保各批产品中的每一个样品都安全且满足药典标准，以及质量一致并获得认可。虽然经常会使用到“质量”一词，但至今仍未对其进行明确地定义。对于纯水和注射用水（WFI）等高纯水，“质量”通常代表其已经满足电导率、TOC、微生物总数和内毒素（仅限WFI）的特定要求并且因为水是关键原料，因此认为可用于确保水质和一致性。根据当地药典要求，可能需要进行其他化学测试。

负责终端产品质量测试的质量保证小组将根据USP <643>总有机碳、USP <645>水电导率等章节和其他特定测试因素对水进行测试，这通常在实验室内开展。这就是水与其他药品的不同之处。大多数的药品都是成批生产、检查、测试和投入市场。水并不是成批进行生产的。水的生产过程是连续的，不断进行重新循环，并且往往是全天候消耗。当执行QA测试时，没有机会，也没有必要去暂停使用水。因此，在完成测试之前，生产用水是存在一定的风险的。

质量保证所面临的挑战是需要经常测试水，以确保生产中正在使用（或已经使用）的水安全且符合使用时的规格要求。实现此目的地传统方法是定期在水处理系统的所有使用点抽样。根据水处理系统的大小和设计，以及最终药品的风险程度，质量保证小组可能会在使用点抽样，大概一天1-3次。对于具有50到100个使用点的设备而言，这需要大量的资源来完成TOC和电导率测试。每天测试的样品越多，消耗的成本和资源也越多，而且还会造成其他工作推迟，但用户感觉更安全。减少测试的样品或取样点可以降低成本，但会承担更大的风险。

### 测量高纯度制药用水的物化性质

测量高纯度制药用水的挑战并不仅限于实验室测试的频率和成本。当尝试在实验室内测量水的“质量”时，尤其是电导率和TOC测试，制药用水本身将会产生异常的分析问题。正如在水处理系统管路或罐体所测量来看，纯水或WFI的电导率范围一般在2.0 μS/cm到0.055 μS/cm (0.5 – 18.2 MΩ-cm) 之间。

然而，从分配系统取出水样、收集到干净的容器内，再送到实验室的整个过程中，即使在最干净的环境中，一旦暴露到空气中，最干净的水的电导率也将增加0.8–1.2  $\mu\text{S}/\text{cm}$ 。

这是由于空气中的 $\text{CO}_2$ 与水快速发生反应，生成碳酸( $\text{H}_2\text{CO}_3$ )。 $\text{H}_2\text{CO}_3$ 是一种弱酸，有一部分会快速分解形成 $\text{H}^+$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 离子，从而造成电导率增加至 $\sim 1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。您无法阻止 $\text{CO}_2$ 这一空气中的成分来控制或防止这种反应。此外，用于运输样品的所有部件均存在有机蒸汽(香水、人类呼吸、清洁剂)和污染的风险。容器上任何微小的清洁剂残留或指纹都会对样品产生不利影响。

但是，由于 $\text{CO}_2$ 造成的电导率增加也会掩盖通过电导率测量的水的真实质量。以METTLER TOLEDO Thornton 研发部门对两种类型的水(在线1和在线2，见图1)的

理解的，因为这是周围环境中的 $\text{CO}_2$ 作用的结果。然而，此情况下有关水质的信息有所丢失。虽然两种在线水的电导率数据集仍存在明显的区别，但这两种离线数据集彼此几乎无法区别。从在线到离线转换时，离线样品的变化范围较大(非测量噪声，而是杂质噪声)，其因周围 $\text{CO}_2$ 数量而异。

另外，第35个样品的在线1电导率从0.055  $\mu\text{S}/\text{cm}$ 到 $\sim 0.07 \mu\text{S}/\text{cm}$ 的小幅增长量完全不能在离线样品中检测到。在超低离子控制对过程至关重要的应用中，在线测量是检测微小变化的唯一方法。

测量TOC时也观察到类似的结果。容器内收集的水样一旦暴露在空气中之后，其TOC测量值总是会比在线管道中的测量值高。在这种情况下，电导率升高不是由 $\text{CO}_2$ 引起的：在这些环境下，水的纯度很高(通常为 $< 50 \text{ ppb}$ ，一般 $< 10 \text{ ppb}$ )，但正是因为容器的清洁度

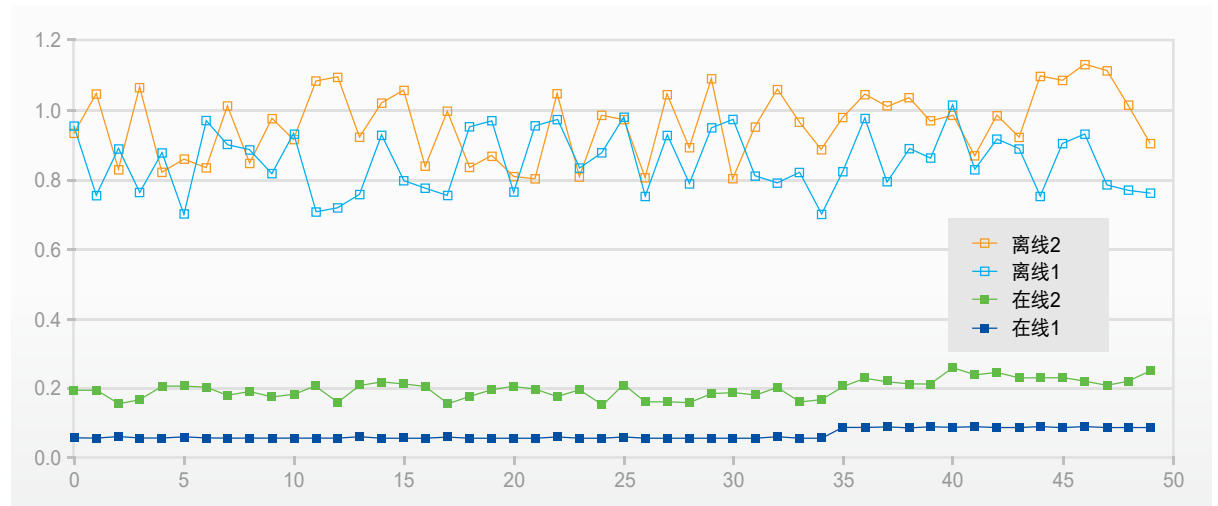


图1: 两种高纯水样品的在线和离线电导率测量比较

研究为例。它们均是高纯度的水样，电导率 $< 0.2 \mu\text{S}/\text{cm}$  ( $> 5 \text{ M}\Omega\text{-cm}$ )，但在线1和在线2之间存在明显的区别。此外，在第35个样品中检测到在线1的电导率增加量极其小。使用相同的仪器在不接触空气的情况下，于在线水系统分配回路内实时测量这两个样品。

另外两个水样(离线1和离线2)与在线测量的水样相同，并且使用相同的传感器和变送器进行测量，只不过它们是先分配到一个干净的容器内，五分钟之后才进行测量。两种样品类型电导率的增加是完全可以

(清洁剂残留物、手印等)、空气中的有机蒸汽、技术人员的呼吸、香水等，造成了离线样品的读数偏高。

就高纯水的电导率和TOC测量而言，实验室仪器或流程并没有问题；问题出在于已改变的样品。

#### 药典中的高纯水“智能”在线过程分析的好处

虽然上述许多测量用于控制水处理系统，但电导率和TOC测量仍然是监控最严密的参数，通过它们可了解离子和有机杂质是否在水净化系统的控制之内。

就过程控制的好处而言，水处理系统工程师坚持认为这应当归因于在线实时测量。一个小时或一天后才进行测量并不能帮助控制一个连续运转的水净化系统。由于电导率是一种与温度高度相关的测量，因此还应对这些电导率测量值进行温度补偿，以确保最佳过程控制实践（以及符合USP <1644>溶液电导率测量的理论与实践）。

智能传感器管理 (ISM<sup>®</sup>) 是METTLER TOLEDO在过程测量领域的一个独特创举，通过采用智能数字传感器和通信以及实时过程分析技术改进在线过程控制，从而支持PAT等法规倡议。

ISM是一种高级数字传感器技术，包括预测性诊断、远程传感器校准（或作为过程的一部分）、即插即测式启动和电子文档。这些功能可以让用户更好地了解过程参数，从而提高可靠性、过程安全性和效率；降低拥有成本；提高可追溯性。

对于电导率和相关温度测量而言，采用ISM技术的UniCond<sup>®</sup>传感器可存储独特的出厂和用户传感器校准信息，并通过内置于传感器内的在线可校准电子回路以及到变送器的数字通讯提高测量精度。配有ISM技术的总有机碳传感器和嵌入式数字电导率传感器可保存以前的校准和系统适应性记录，并显示校准和维护时间间隔提醒。

ISM技术允许TOC传感器显示水系统的长期峰值和平均值读数，通过识别两个测量点（峰值和平均值）简化合规性记录的保存程序，这些测量点可针对长达24小时的数据进行配置。此外，还会监控和显示连续测量值。结合峰值、平均值和连续TOC测量值可以支持PAT倡议，并促进CPP的实时控制。

此外，ISM传感器的独有特性是能在连续监测生产过程的同时预测维护需求，其中包括校准日程，从而避免成本高昂的意外停机。pH传感器等消耗品从ISM预判性指示器中获益，后者可判断显示传感器的使用寿命状态（老化）和维护时间。可提前计划更换消耗品的服务和校准间隔，从而节省时间和成本。

## ISM突破了传统模拟传感器面临的种种限制

智能传感器管理技术有助于消除在保持水系统合规性方面面临的一系列问题。例如：

- 传感器故障：动态使用寿命指示器 (DLI) 和维护时间 (TTM) 工具提供特定的数据，警告传感器老化或需要维护。
- 校准日期计划：ISM传感器会提前通知即将进行的校准操作，避免错过或延迟校准。
- 提供关键的法规信息：电子文档表明所需检测已经完成并提供相关数据来支持法规合规性。
- 系统校准：METTLER TOLEDO Thornton UniCond校准仪和制药用水验证器是允许对数字传感器和测量电路进行校准的唯一工具，可确保测量系统符合全球药典标准。

## 即插即测 — 快速更换预校准的传感器，以节省时间和成本

ISM技术的一大独特优势是每个传感器都可保存自己的校准数据记录，并允许用户在传感器安装位置（如需要）之外的其他地方进行传感器校准。基于上述特性，传感器预校准可以在受控的良好环境中进行，而不是只能在实际过程中进行。然后，预校准传感器可在最短的时间内在测量点进行更换。多个传感器可以进行批量校准并保存它们对应的最新校准数据，然后储存供过程环境备用。

由于可随时提供传感器的实时状态数据，生产过程可以更高效地运行，并且可以对关键测量回路的潜在故障进行监测。ISM还有助于识别出可能导致下次意外停机的传感器。传感器状态信息（如传感器老化）有助于优化维护间隔；因此，操作员仅在需要采取措施时才干预。

### ISM提供内置的计数器追踪CIP和SIP循环

数字ISM传感内置一个原位清洗(SIP)和原位灭菌(SIP)计数器,该计数器可检测传感器暴露于热循环的时间。在连接至ISM变送器时,来自数字传感器的状态数据将自动加载到变送器中。当超过该特定测量点允许的最大热循环次数时,将会发生警报。这样,可识别出并且避免使用在过程中发生故障的传感器。此外,无需手动记录每个传感器的CIP/SIP历史,因为循环次数储存在传感器本身。



M800 ISM iMonitor显示传感器状态

### 多参数ISM变送器提供同时测量多种参数

METTLER TOLEDO Thornton提供全套数字传感器系列,可在单个多通道仪器上使用多个过程控制传感器,从而减少对多个变送器、多个备件、多次控制面板安装和不同用户界面的需求。METTLER TOLEDO的所有ISM传感器均可提供更高的测量性能,并且实时传达有关过程管理和控制的主要信息。

ISM传感器适用于下列参数:

- 电导率(温度)
- TOC
- pH
- 臭氧

具有ISM功能的变送器和传感器都提供必要的工具,以便充分利用数字在线测量技术的优势。在线监控整个系统的关键点,可在使用点本地或通过远程提供数据。

### 结论

从总拥有成本的角度上考虑,制药用水生产中的在线测量系统应用的成本分配与实验室取样有所不同。实验室取样的成本基础包括取样材料、清洁容器(使用清洗水的开支)和劳动力(记录取样位置、收集样品和测量样品)成本。一般的取样数可能包括所有使用点每天1-3个样品。即使样品和使用点很少,但还是要坚持每个工作日都这么做。但是,当收回安装在线变送器的成本之后,可通过数据采集系统免费传输数据。因此,通过在线测量,可显著节省人力/时间并将节省的人力和时间用于更重要的操作。

在线测量可以在选定的关键点进行连续测量,尤其是在使用点(POU)。终端产品分析可实时确保产品质量。根据USP <645>:“选定的采样仪器位置必须反映所用水的质量。”在这种情况下,测量点可能位于最后一个POU之后返回储罐的位置。如果水质满足有关回水的法规要求,则此前POU的水质也符合规格。



在线测量的最大优势在于可以消除关于产品质量的不确定性。对于离线QA系统，通常会在收集样品一个小时、一天或更长时间之后才执行终端控制测量。例如，如果TOC结果不合格，则需要开始代价高昂的调查并就水及自上一次测试以来与水有接触的产品做出多个决定。

低风险、简单、经济有效的替代方法是使用具有智能传感器管理预测性诊断功能的连续在线测量仪器。此类系统每秒生成一次测量结果，可以监测整个水系统以实现实时过程控制和PAT目标，此外，还可监控传感器的“健康”状况，以显著提高生产安全性。



M800 变送器可兼容多个ISM传感器



M800变送器显示实时趋势、峰值和平均TOC

# 总有机碳测量 是制药用水系统的关键控制点

制药用水系统中的有机杂质控制通常被误解。该系统中产生的水通过摄入、注射、移植、皮透和经由其他医疗过程与人（和动物）接触。通常认为水中的有机杂质必须保持在低水平，以保护患者。事实上，我们一直通过食品、饮料和有机药物摄入（注射、移植等）有机物。相对于我们吃、喝或服用的药品量而言，制药用水中的任何残留有机物都微乎其微。

药典要求测量和控制PW和WFI系统中的总有机碳有两个主要原因。首先，TOC的数量和趋势是整体纯化过程控制的关键指标。其次，TOC是细菌的重要食物来源，TOC和细菌计数之间存在定性关系。

水净化系统以饮用水作为原材料（通常质量无法准确确定），并在连续运行的一系列净化过程中生产药用用水（PW、HWP、WFI）（请参阅“制药用水概览”）。每个净化过程都旨在去除特定类型的杂质，如颗粒、硬度（ $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ ）、游离氯、有机物、金属、气体、微生物等，从而生成安全且适合在制药测试、过程和产品中使用的水。差压和除盐率等测量值表明了RO系统的效率和性能。在这个受监管的环境中，TOC测量不仅是成品水的必需测量，TOC值也是整个系统净化过程的关键指标。低且稳定的TOC水平是活性炭、反渗透、保安过滤器、电除盐和其他单独的净化步骤正确净化水的信号。TOC测量不仅表明水的TOC值低，还表明制药（纯化）系统的过程控制水平。

TOC测量被误解的另一个原因是它们与微生物计数有关。在科学会议上经常讨论的问题（USP也经常



有机物结构

使用以从终端用户获得反馈)是：“我正在执行在线TOC测量，所以我可以停止微生物测试吗？”答案是“不可以”。自2008年以来，USP在第643章“总有机碳”中的表述一直非常明确。

“TOC测量不能替代内毒素或微生物控制。虽然食物来源（TOC）和微生物活性之间存在定性关系，但并不存在直接的数字相关性。”

在最好的情况下，TOC测量可以作为微生物和内毒素控制的指标，但不能替代这些测试。

例如，假设0.5 $\mu\text{m}$ 球形微生物由~10%的碳组成且密度为1g/mL。如果水的TOC为500ppb，并且所有TOC均为细菌，则为~ $10^6$ 微生物/mL，或大约为微生物控制WFI限值的10000倍！换种说法就是：当WFI限值为10 cfu/100 mL时，该样品中TOC的量为0.00005 ppb！换言之，TOC测量不能用于细菌计数，但可以用于监测和控制总水净化过程。

这种理念也适用于用水进行清洁的过程。虽然各种酸和碱溶液常常用于原位清洁 (CIP) 应用中的管道和容器冲洗, 但硬件的典型最后清洗是使用PW或WFI。过去, 验证管道/容器清洁度和健康状况的方法是使用拭子样品收集残留物, 然后执行HPLC分析。如果需要制备大量样品, 则这些结果需要数小时或数天。但是, 由于希望通过减少系统停机时间来降低成本,

行业开始自问: “我能否确定是否可以用更有效的方式清洁系统?” 一种常见的方法是在最后的水清洗过程中使用TOC和电导率测量。如果污水 (排出系统的水) 的TOC和电导率等于或类似于进入系统的水的质量, 则散装污水和容器已洗干净。[注意: 这种方法并不能确保某些化学品没有粘在系统壁上。但是, 常规的酸/碱清洁和卫生设计确实可以确认没有化学品残留。]

使用METTLER TOLEDO产品, 即可满足USP <643>和EP法规要求		
药典要求	USP <643> / EP/JP规格要求	METTLER TOLEDO产品性能
		6000TOCi 4000TOCe 450TOC
检出限	0.050 mg/L	<0.001 mg/L
校准	要求	NIST可追溯
区分无机碳与有机碳	要求	测量初始电导率以确定IC无机碳
满足系统适应性	85 – 115%	典型性能为95–100%
在线或离线测量	两者均可	能够在线和离线运行

# 提高水处理系统性能 连续实时TOC测量

如要保障使用点水质，需要快速识别总有机碳是否超限。在线、连续流动TOC分析仪确保不会错失任何超限信息。

有机物通过土壤中的浸出物（通常来自植被、动物粪便和土壤的分解）进入天然水系统。水中的有机化合物对于从饮用水到制药生产中使用的纯水的所有水纯度水平来说都是一个问题。

用于生产纯化水和注射用水的原水是主要药典中所示的饮用水。饮用水的质量会根据气候变化和市政处理策略而发生季节性的变化，从而产生不同的TOC浓度。在制药过程中，由于有机物是水净化系统中细菌的食物来源，会污染最终产品，因此是需要控制的污染物。

水系统中TOC负载的变化可能是由原水中的TOC波动、水系统部件性能下降、水净化系统效率降低或生物膜造成的。这种变化可能会影响微生物控制。由于水系统内的变化经常突然发生，因此快速检测系统性能的偏差对于最大限度降低TOC负载影响至关重要。

## 持续测量

在这一讨论中，连续测量定义为监测过程的物理、化学或生物属性的测量，即每相隔几秒就进行一次测量。这种连续测量技术基于通过传感器的恒定样本流以及在短时间内测量过程变化的能力。可使用此类TOC分析仪快速识别超限情况。快速识别功能可实现即时响应和干预，以防止在生产过程中使用不合规水或不合规水到达UPW储存罐。这种快速响应功能可以快速检测和隔离系统故障，从而显著节约成本。连续流动监测TOC分析仪可以提供实时测量，可最大限度减少超限对制药用水的影响。



## 偏移和实时恢复

除了测量与控制之外，TOC分析仪还用于监测与基线测量的偏移（有时快速、有时间歇发生）。此类偏移是由于在纯化过程中存在或释放了污染物造成的。



这种偏移可能是持续数秒或数分钟的短暂中断，例如阀门打开和关闭，然后返回基线读数。也可能是较长的中断，从而导致长期基线漂移或诸如RO膜缺陷之类的变化。也可能是由于耗水量或消毒周期导致的正常循环行为。对于这些类型的偏移，快速、连续和实时测量技术是TOC测量的重要工具。

当中断时间很短或是间歇性时，快速更新速率可以检测到偏移，而批次采样测量可能不会检测到间歇性故障。如果存在显著的基线偏移，则批次采样测量系统在检测能力方面与连续测量系统类似。连续和批次监测数值都将发生变化。如果测量技术将快速响应时间与连续测量相结合，则可对过程进行严密而快速（实时）的检测。这种速度与连续测量的结合可以实现对不合格水快速判断，并直接排放或再循环，而非不慎将其直接或间接用于接触产品，如清洁/冲洗过程。

在一系列实时测试中，通过对精选的典型有机化学物进行测试比较了三种基于电导率的TOC系统（CF-TOC、TOC A 和 TOC B）。所有化学品均以10 ppb 碳的浓度制备。使用高纯水（TOC <5 ppb）冲洗每台分析仪30分钟。将有机溶液泵入每个分析仪5分钟，并且观察TOC数据长达1小时以跟踪响应。对于测试的所有系统，计算出一个因为进水管长度的延迟为  $21 \pm 5$  秒。在这些测试条件下，对连续流动TOC技术（CF-TOC）和其他两种技术进行了评估。

用10ppb TOC 2-丙醇（异丙醇或IPA）进行测试。CF-TOC分析仪在不到一分钟的注入时间内以比例响应对IPA作出响应（图1）。与之相比，TOC A的响应相似，但是在偏移开始后5分钟才响应。在类似测试（图2）中，TOC B响应与TOC干扰成比例，但是在注入IPA后8分钟才响应。同样，在这两种情况下（图1和图2），5分钟偏移在TOC A和TOC B检测到之前结束。

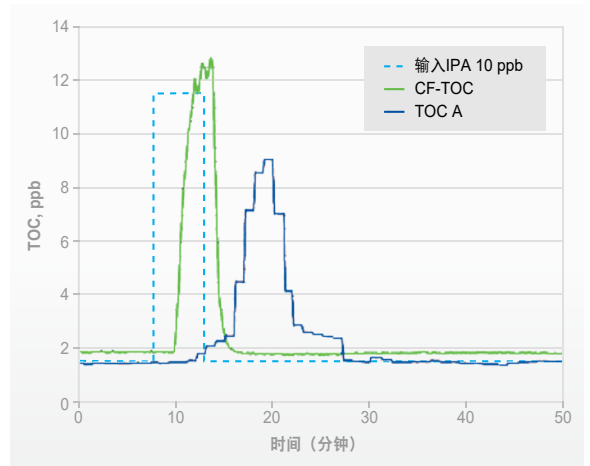
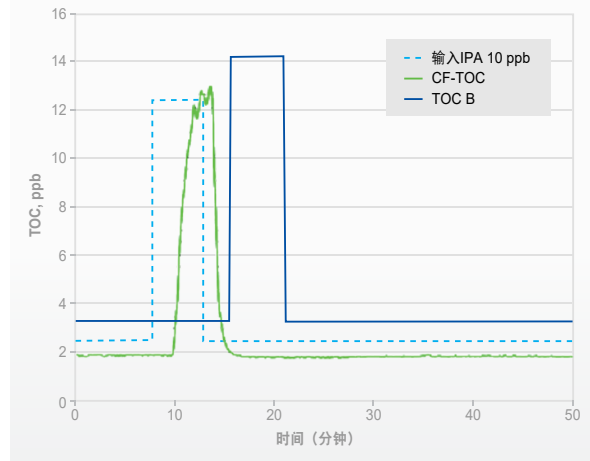


图1: IPA响应曲线。CF TOC与TOC A。

CF-TOC技术可在偏移出现后2分钟内对其做出响应，还可实时检测偏移消失情况。当实验室中的离散批量测量更为常见时，对1升水进行采样大约需要5秒（在10小时的一天中，这表示采样时间<0.014%），这意味着水在>99.98%的时间内不被监控。由于水生产是一个持续的纯化和消耗过程，因此可通过实时检测和分析来完善水系统监控。

当发生偏移时，必须将TOC分析仪的准确度与其及时响应和识别异常情况的能力关联起来。也就是说，如果测量系统的取样周期较低，则检测风险事件的能力较低。如果取样频率较高，则检测风险能力较高。对某个事件进行连续监控，才能完整检测到该事件。

如果偏移持续时间被视为窗口，而我们可以在此期间确定TOC分析仪的响应系数，则采用连续测量技术的分析仪将立即做出响应，并且由于该响应在发生偏移期间，因此更准确。相反，如果分析仪的主要响应由于响应时间慢而发生在异常状态之后，则其



2 IPA CF TOC TOC B

集成误差更高，并表现出更大的响应误差。实时恢复误差包含响应速度和恢复百分比或分析仪响应。那么实时误差的定义是：

$$\text{实时恢复误差\%} = 100 \times \left( \frac{\text{Abs} [R(t) - I(t)]}{I(t)} \right)$$

其中I(t)为在时间t时的输入干扰，R(t)为在时间t时I(t)的相应传感器测量，Abs为绝对值。由于响应是瞬时的并且与干扰相等，因此完美的响应是R(t)始终等于I(t)。由此，一个适用分析仪的总恢复误差将为所有实时恢复误差的总和，并等于零，即

$$\text{适用传感器的总回收率误差} = \sum_{i=0}^i \text{实时回收率误差}(i) = \text{零点}$$

事实上，由于这些方程是以与基线响应的偏差来计算的，而基线响应会因分析仪类型而异，因此这些方程为相对误差。

如果针对IPA使用从图1和图2中的响应曲线中收集的数据计算了所有测试分析仪的总恢复误差，则图3中的折线图即为结果。根据图3，发生偏移后，TOC分析仪的响应延迟时间越长，累积误差就越大。由于其精度以及在干扰开始后2分钟内作出了响应，CF-TOC的总误差较低。

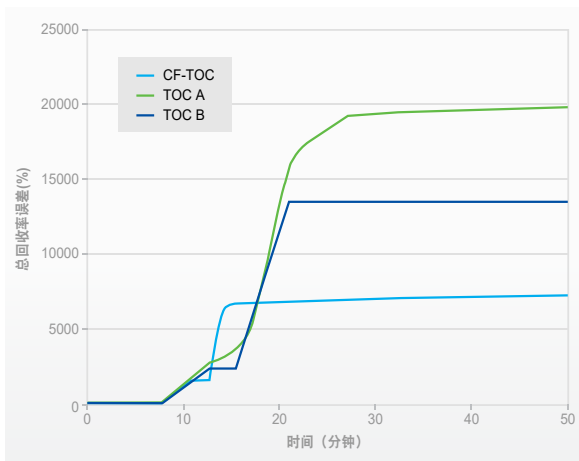


图3: 随着时间的推移累积的总误差

图4显示实验结束时的总恢复误差最终值。如条形图所示，总恢复误差取决于有机化合物和所用分析仪。条形图显示了按有机化合物分组的TOC测量系统的总恢复误差。条形图的值越低，分析仪对注入的有机化合物的完美响应就越接近。误差不同表明，没有一台分析仪对所有测试的有机化合物作出了完美的响应。如果显示NR，则表明在测量期间没有观察到响应，或观察到小于1ppb的与基线的偏移。

每个仪器都有一个可变的实时恢复错误，具体取决于所注入的有机化合物。这些化合物中的每一种都代表了组成TOC测量的水净化系统中可能存在的数千种化合物中的一种。

在实时水系统中，对偏移的响应速度和恢复到正常条件的响应在实时监测中都非常重要。TOC测量系统需要对偏移快速响应，然后在偏移结束时同样快速地恢复。

## 结论

实时连续流动TOC分析仪可快速对偏移作出响应，并有机会实时响应和排放受污染的水。这可减少系统偏移导致的停机时间，最大限度提高效率，降低与产品损失、人力和设备相关的成本。简而言之，通过了解UPW系统特性，可以更严格地控制整个水净化过程。它可确保终端用户能获得可靠的优质水，以用于各种生产用途。

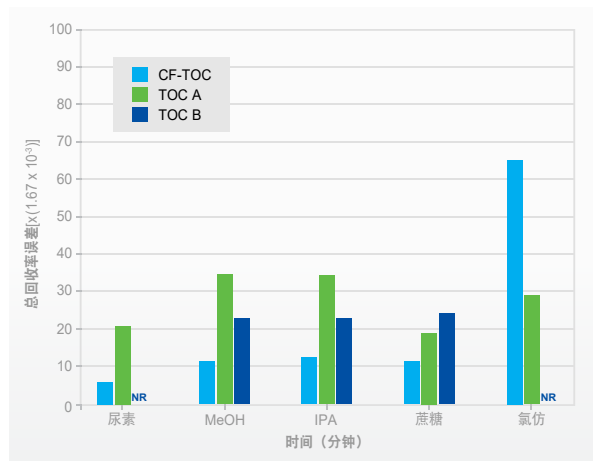


图4: 总回收率误差摘要 — NR 表示无响应

## TOC测量 在CIP和清洁验证过程中的应用

在药品生产过程中，工艺容器、发酵罐、工艺管道、药品罐装机、以及与产品接触的其他设备必须采用用户设定并得到验证的清洁方法。彻底的清洁过程用于防止不同的产品批次之间或容器壁以及设备上微生物积聚而导致的交叉污染。清洁包括WFI冲洗或原位蒸汽。过程容器经常采用原位清洁方法，这种方法一般先用酸，然后用苛性碱冲洗。最后使用WFI冲洗可以确保用于清洁容器的所有化学品都已被清除，而且工艺容器可以重新投入生产。在清洁过程中使用WFI或PW清洗的所有场合，当排水和给水的TOC和电导率一样时，容器或设备都可被认为是“清洁的”。[注：本分析不包括任何残留在容器壁上的残留物或生物膜。]

目前，控制清洁应用的趋势是：最后的WFI或PW冲洗达到预先设定的时间，同时监测电导率，直至符合特定水质时为止。一旦水质得到充分改进，抓取最终冲洗产品的样品进行实验室分析、或TOC浓度的批次分析、或其他分析如高效液相色谱（HPLC）等。这一耗时的程序不仅可造成明显的设备停机，而且会导致样品污染。在清洁周期的最后冲洗阶段实时地连续在线监测TOC和电导率，而不是抓取样品或进行批次样品分析，是监测最后清洗周期清洁过程的改进措施。

通过连续监测最后漂洗水的TOC和电导率质量，可以更好地保持过程控制，从而节约时间和用水。Thornton系列TOC和电导率传感器提供连续的在线实时监测，可确保CIP或清洁周期由水质而不是预设的时间或清洁周期数来确定，从而缩短清洁周期，实现彻底清洁，进而符合规定。



### 满足清洁过程的TOC和电导率仪器要求

对于适用于特定设备的清洁方法和验证过程，由每个制药用户依据内部的良好生产管理规范（GMP）制定。但是，由于用于CIP和清洁过程的WFI或PW水与工艺设备和容器接触，因此这些水必须符合USP的相关TOC和电导率检测标准。

此类TOC标准包括0.05 mg碳/L（50 ppb）的检出限、传感器校准能力、传感器能够满足系统适应性测试（SST）的要求。该SST通过两种标准溶液对TOC传感器进行检测（500 ppb蔗糖和500 ppb对苯醌），并要求TOC仪器能够对这些标准物质以及溶液用水作出有效响应，该响应效率必须在85–115%的范围内。

在内部快速、轻松地进行校准和SST的能力是用于CIP和清洁过程的任何TOC分析仪的重要特点之一，因为它可进一步减少代价昂贵的设备停机时间，并且对内部验证进行密切控制。如果由于工艺容器重力排水或者其他限制，导致很少或没有水流入TOC分析仪，可将Thornton泵模块配件与Thornton 4000TOCe和6000TOCi系列配合使用，不断地把水样品送至分析仪以便准确监测。



# 实时TOC分析 保证水纯度

案例  
研究

为了防止细菌滋生，需要对制药用水系统进行精确地TOC监测和控制。一家欧洲纯水系统生产商采用在线Thornton仪器为确保客户水质稳定。

USF Water Purification GmbH设计、制造与维护反渗透与连续电除盐纯化水与高纯水处理系统。该公司为整个奥地利和东欧的制药行业客户提供服务。这支团队于上世纪90年代初成立（当时隶属于US Filter，后来该公司先后由Vivendi和Siemens Water收购）。USF采用全自动工艺生产使用80°C热水进行消毒的系统。为了方便客户，该公司还提供仪器校准与维护服务，这些客户包括Actavis、Teva、Pfizer、Novartis、Boehringer Ingelheim、Baxter、Fresenius、Ebewe与GL Pharma。

## 在线过程监测提供实时分析

METTLER TOLEDO Thornton测量系统作为USF工程师的指定产品已经使用近二十年。Thornton产品具有创新特点、技术功能并且坚固耐用解决方案，帮助USF成功地向欧洲市场领先的制药公司提供高质量的水处理系统，并因此建立并且保持了经久不衰的美誉。

Thornton 6000TOCi与多通道多参数型变送器配套使用，是测定制药用水中TOC含量的高性能系统，同时符合国际制药法规的相关要求。Thornton分析仪提供精准的TOC测量，并可在不到1分钟内作出响应。总经理Walter Lintner介绍说：“其他批量式系统需要很长的时间作出响应，这在发生严重的TOC污染时有可能会造成减产损失。”

## USP和EP的TOC检测要求

1996年，在USP 23增补条款5中，电导率与TOC测量作为控制纯化水PW和注射用水中导电粒子和有机杂质的最佳检测方法得到正式官方认可。USP <645>“水电导率”与USP <643>“总有机碳”章节在制药行业中第一次将电导率和TOC检测方法引入用于设备



验证、在线过程控制与产品水放行。此外，USP规范还对用于TOC与电导率测量的测量仪器进行了规定，如：系统适用性、检测限、仪器分辨率以及关于分析仪的校准规定。同时，除了微生物与内毒素（仅用于WFI）之外，所有用于大量水质检测的USP湿法化学测试指标全部取消。EP在2.2.44中的检测方法和检测限方面与USP <643>相同。后来对于全球药典的更新继续将TOC与电导率测量作为法规监察的重点。

## 为什么在PAT倡议中使用TOC传感器？

TOC传感器用于计量水中有机杂质的浓度。为确保水质以及水净化系统的性能，进行不断监测很重要，可确保当出现异常情况时，尤其是当有机物突变时及时采取行动。这种方法现已纳入FDA的过程分析技术倡议当中。PAT计划推广使用实时测量方法，目标为确保优秀的产品品质。这使得产品的实时放行成为可能，从而提高生产操作效率。如果在纯化水或者注射用水中进行与USP/EP相关的TOC测量时使用一台TOC仪器，在技术选型方面应符合USP <643>与/或EP 2.2.44中的当前专论。（见“提高水处理系统性能——连续实时TOC测量”）。



### 服务与支持至上

Lintner先生说，从价格、性能与易用性的角度看，Thornton TOC与多参数变送器是“进行TOC在线测量的理想系统。我们的纯化系统通常显示成品水中的TOC值低至5 ppb。当TOC值很低时，不会支持细菌滋生，从而使我们的制药客户更好地进行控制。”

Thornton TOC监测系统坚固耐用并且易于维护。Lintner先生补充说：“Thornton仪器的优点之一是软件，它不仅直观易用，而且可使我们快速高效地进行校准。我们之所以使用Thornton仪器，是因为无论是产品、价值还是应用支持，全部会使客户受益匪浅。”



6000TOCi ISM智能 TOC分析仪

M800变送器

## 制药用水系统中的实时微生物监测



保证纯化和注射用水的质量对于制药行业而言至关重要。在线分析对于水的电导率和总有机碳的实时化学指标监测发挥着主要作用。然而，由于缺乏在线实时仪器进行微生物污染检测，因此这一关键性测量主要采用基于实验室平板培养的方法。此类药典测试方法在取样后5-7天才能得到水中微生物结果。这种情况会导致带来很大的麻烦，因为在线电导率和TOC监测允许实时放行制药用水，但由于无法识别同一时间段内的微生物含量突变，因此放行仍被延迟。

制药行业也面临着多个分配回路和多个使用点取样的挑战。由于取样方法错误或由技术人员或样品容器或环境造成的取样污染，使用点微生物测试的“阳性”结果中很大一部分（行业内估计为80%）实际上是假阳性。而假阳性检查耗时并且代价高昂，一些行业专家估计每次事件的成本大约需要5000-18000美元。

由于每个生产工厂有大量使用点，并且平板计数较为耗时，因此一个点一个月可能只能测试几次。这就更增加了监测点发现微生物并采取有效措施的难度。

此外，采集样品进行测试时，只是在特定时间在水系统或使用点采集很小体积的水样，这使得分析问题复杂化。

### 药典指南

FDA的过程分析技术倡议、USP <1223>验证替代微生物检测方法总则章节和EMA（欧洲药品管理局）实时公布指南均支持实时、在线微生物检测的开发和利用。

美国药典的一般信息章节USP<1231>“制药用水”长期支持在线、连续监测制药用水，以便记录历史的过程数据，以确保水系统得到控制并继续生产质量可接受的水。

在USP <1231>中，纯水的药典限制为100 cfu/mL，注射用水（WFI）为10 cfu/100mL，这是传统的水质微生物要求。然而，“水样采集方案在识别持续的水系统性能变化方面能力有限，因此难以提供持续的趋势分析，因为“随机”取样只能提供动态水系统的快照。”<sup>1</sup>

总则章节<1223>“验证替代方法”鼓励选择、评估和使用在线技术作为常规方法的替代方法。第<1223>章为替代方法的规范、鉴定和实施提供指导和方法。

“如果替代方法和/或流程在准确性、灵敏度、精确度、专属性、或自动化或计算机化数据的适应性方面,或者其他特殊情况下具有优势,则可加以应用。”  
USP <1223>

USP <1223>和EP (5.1.6) 是用于验证替代性微生物方法的信息文件,其中详细说明了不同技术和流程的验证程序。此外,FDA和EMA也出台了替代性微生物检测方法的准则。

这些计划和制药行业对增加实时监控纯化制药用水的需求,促使了仪器的进一步发展,从而使生命科学公司减少了对基于培养基、耗时的实验室测量结果的依赖性。

## 在线测量微生物污染

实时微生物测量方法可加速微生物检测,甚至可以改进制药用水系统的微生物质量控制。改进后的测试和响应速度能够缩短药品的上市时间。此外,它还有助于加深对水纯化过程的了解。实时微生物检测有助于增强对水系统回路中实时微生物含量的真实了解,并及时对偏差事件做出反应。

实时水系统监测可加深对过程的了解,从而确保水系统控制并提高产品安全性。用户在放行之前已经知道微生物质量,因此可以立即对偏差趋势做出反应,从而降低监管风险和经济损失。通过减少取样和实验室测试,取样所带来的人为污染变少,从而减少了误报调查。连续过程趋势还可以降低消毒频率、降低成本并减少水系统部件的损耗。

1) Novel Concept for Online Water Bioburden Analysis: Key Considerations Applications and Business Benefits  
American Pharmaceuticals Review, July 2013

# 在线微生物检测的 五大过程控制优势

## 1. 提供实时数据，全面了解超标

平板计数法是一种传统的微生物测量法，可以对样本采集后五天以上的微生物进行指示。相比之下，通过将激光诱导荧光和米氏散射技术相结合的办法，可以用自荧光单位（AFU）的形式对水系统中存在的微生物进行连续计数。使用这种方法，操作人员可以实时观察水系统的变化和超标情况。

## 2. 立即对污染作出反应

在传统方法中，调查微生物污染和水的召回都是根据平板计数法结果作出的反应，但这些结果无法提供超标的具体细节，包括污染的时间和严重程度。所以在发生偏差开始的几天内，可能不会采取行动。然而，凭借连续AFU数据，可以主动利用趋势信息降低和减少排放受污染水所造成的风险。只要设备在正常运行过程中建立了基线或平均AFU水平，用户就可以分析水系统状态是如何影响水系统中微生物的数量。

这样可以提高过程透明度，更好地了解水系统的变化（如液压变化、需求波动、维护等）是如何影响污染风险的。

## 3. 优化消毒频次

水系统消毒的成本非常高，有时还会增加某些部件的损耗，并会限制生产或释放水的时间。通常，消毒频次是基于多种参数水系统控制相关的历史信息，这些参数可基于连续的在线测量结果，如TOC和电导率。

采用传统的实验室微生物测量的平板计数法，在取样后的五天或更多天后，才能提供水系统污染的情

况。这限制去了解水系统何时需要进行消毒的能力。通过采用实时测量，设备操作人员可使用连续趋势数据来分析消毒前后的基线变化。还允许通过确定水系统由于测到的微生物量增加而去进行消毒处理，来优化消毒频率。通过优化消毒频率，可以降低设备的消毒成本并减少水系统中某些部件的损耗。

## 4. 确定消毒有效性

消毒循环的持续时长也是基于历史信息，这经常会延迟水生产和释放时间，超过必要的时间。例如，某一设备可能会使用长达六小时的消毒标准，实际上，四小时的消毒时间就足够了。

利用实时数据和已确立的基线，设备可在加热消毒时监测AFU计数的变化。由于该过程具有连续性，用户可以观察到AFU计数增加和上升趋势，表明消毒处理正在清除堆积在系统中的微生物和生物粘膜。随着消毒处理的继续进行，AFU趋势将回落至已确立的基线水平。监测到AFU数据的上升和下降，可增加操作人员对消毒循环有效性的信心。

## 5. 提高生产效率，加快水质放行

依赖实验室方法测量微生物时，水质和风险的水平可能无法确定。使用可提供实时数据的在线测量方法，水系统的基线可用于优化消毒频率和管理消毒后的冲洗循环。由于能够观察到数据下降趋势并且AFU计数回落至基线，操作人员可以确定何时没有风险。因为操作人员确信冲洗时间充足并且水系统处于控制之中，提前释放水的能力，并对生产产生积极影响。



# 用于实时监控和控制的 在线微生物监测仪

案例  
研究

对于制药企业来说，在线测量可实现过程控制，并对水的质量进行实时监控。一家领先的生物科技公司凭借Thornton的在线7000RMS™微生物检测分析仪改善了其过程。

电导率和总有机碳 (TOC) 是两个药典过程分析参数，几十年来已经成为公认的在线测量标准。然而，当涉及到监测WFI或PW的微生物污染时，市场却在使用一个多世纪以前开发的实验室方法。制药行业、药典和监管机构指出、认可并强调了实时监控微生物污染能力的必要性。集成在线微生物测量在过程控制中具有显著优势。

FDA和EMA正在大力推广过程分析技术 (PAT) 倡议，以鼓励使用在线仪器进行实时过程控制。最近欧洲WFI生产方法的变化进一步强调了实时过程分析的使用。

目前，制药行业利用可以连续监测的在线微生物系统对这一药典参数进行过程控制。利用实时微生物检测为该行业带来了诸多优势，包括实时检测微生物浓度、提高产率、减少冲洗用水以及优化消毒过程。

## 利用连续数据，提高过程效率

一家领先的生物技术公司对7000RMS进行了评估，将其作为过程监测工具与平板计数相结合，作为促进对其用水系统变质情况做出快速反应的整体控制策略的一部分。

7000RMS分析仪安装在总回点位，在一套符合GMP要求的常温WFI回路上。在四个月的评估期间，由控制系统 (Building Control System) 采集数据。使用7000RMS时，客户在正常操作期间观察到稳定的自荧光单位 (AFU) 读数，在消毒周期期间观察到AFU计数增加。在评估的前30天，公司为其系统建立了AFU基线、警报和操作极限。



## 了解消毒频率和持续时间

该公司的标准操作规程 (SOP) 要求每周进行一次热消毒，时间为凌晨00:30至上午10:00。在此过程之前和过程期间，公司采用7000RMS来监测用于评估消毒效果和持续时间的实时趋势数据。消毒前AFU基线数据没有发生变化，这表明可以增大消毒周期之间的时间间隔。这种过程变化将降低消毒成本，并防止

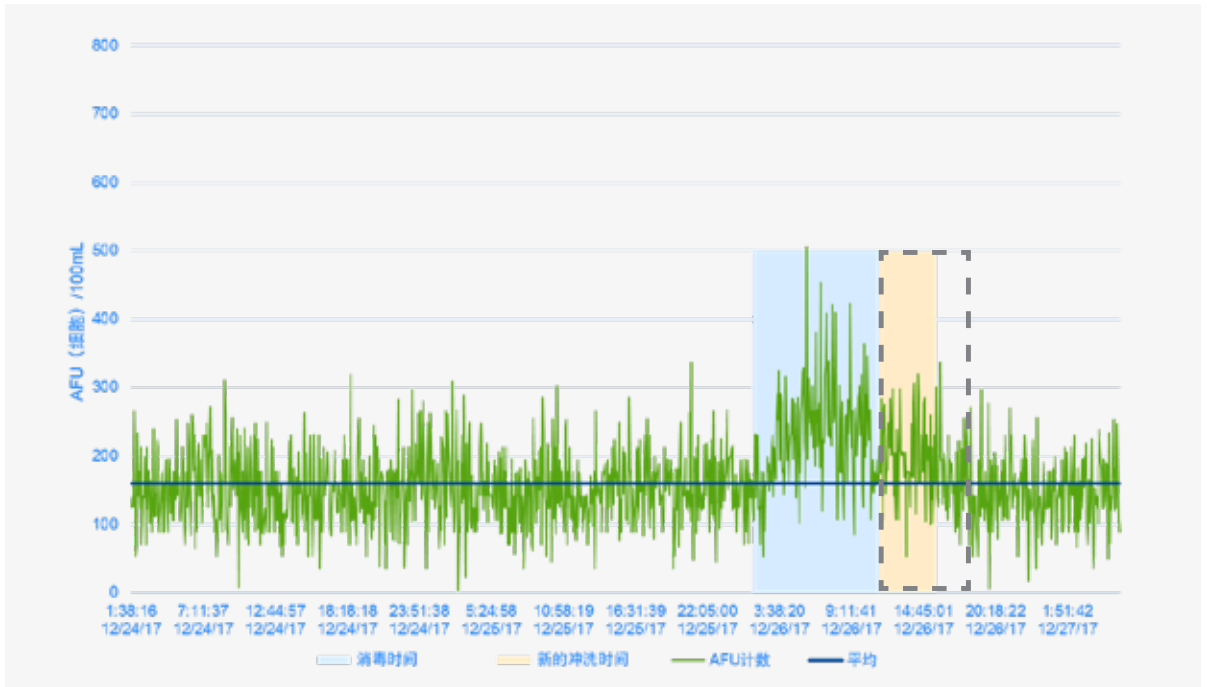


图1: 消毒和冲洗过程中的AFU趋势数据。虚线表示原冲洗时间。

对水系统部件过早的更换。此外，该公司观察到每次消毒后AFU基线都得到了恢复，这表明消毒有效。利用这一趋势数据，该公司得以优化其消毒周期，从而减少停机时间并提高整体生产率。

### 优化系统冲洗时间

实时趋势数据分析，还可使客户减少消毒后的冲洗时间。根据客户的SOP，冲洗时间需要6小时。他们利用7000RMS和已建立的AFU基线对趋势数据进行解释并得出结论：AFU计数在冲洗仅4小时后就处于可接受的范围（图1）。这样就为显著缩短其冲洗时间并提前2小时放水提供了可能，从而使产生时间得以延长。

### 实时监测改进过程

该生物技术公司发现，在其水系统中采用7000RMS有诸多优势。优化消毒频率和冲洗持续时间可降低能源成本。由于采样和实验室测试次数减少，关键样品点和调查次数减少，人工成本也会降低。实时监测还可以更快速地对达到操作或警报水平的过程参数做出补救反应，同时提高对过程的了解和产品安全。

### 加强控制，最大限度降低风险

除了提高过程效率外，7000RMS提供的趋势数据也使客户能够更好地理解他们的水系统动态。随着对正常系统事件如何影响微生物和生物膜的理解更加全面，偏差事件变得更容易识别。可以根据实时结果做出关键决策，降低水质不合格的风险。

## 通过电导率/电阻率测量 确保无离子杂质

测量水的电导率或电阻率可评估总离子浓度（是否有杂质），从而确定其是否适用于制药生产。

在线仪器是测量超纯水系统中低含量离子杂质最常用的方法。这项技术在微量离子污染物的识别中经过了行业测试，采用这种技术时，增加1 ppb氯化钠浓度可在25 °C下将水的电导率从0.055提高到0.057  $\mu\text{S}/\text{cm}$ 。这种差异在如今的仪器中很容易测量。水的电导率使用电导率仪和电极测量，测量值以毫西门子/厘米（ $\mu\text{S}/\text{cm}$ ）为单位。电阻率以兆欧·厘米（ $\text{M}\Omega\text{-cm}$ ）为单位，是电导率的倒数。

电导率传感器还可用于TOC测量，样品在紫外线氧化后，可用该传感器量化非离子有机化合物向导电物质的转变。

USP纯化水、注射用水、血液透析用水和纯净蒸汽冷凝水均需要进行电导率测试。

欧洲药典修订了WFI和高纯水相关EP专著的电导率要求，自2004年7月1日起生效。此类用水需要进行USP纯化水、WFI、血液透析用水和纯净蒸汽均需进行的相同的电导率限值测试。此测试要求与USP <645>中的水电导率测试一致。



UniCond 2电极电导率传感器，带ISM

## 校准解决方案 适用于制药用水

METTLER TOLEDO Thornton开发了简单的分析校准器，可与相应的UniCond传感器和M300模拟变送器固件配合使用，从而轻松证明电导率和温度测量电路符合USP <645>水电导率的电子精确度规格要求以及全球药典要求。

### 制药用水校准仪

电导率校准仪可用于调整位于变送器或传感器中的电子测量回路，使其符合电子精确度规格。可通过校准检查、调整或标定仪器，通常通过将其与公认标准进行比较来实现。为了满足全球药典法规要求，需要定期进行电导率校准。



电导率校准表

### 制药用水验证器

制药用水验证器是专门设计的工具，可验证变送器的测量显示是否准确，并能验证电缆一端与变送器之间的通信。制药用水验证器根据USP <645>指南在特定点确认电子元件的准确性。



### Thornton校准仪和验证器：

- 易于使用的单元可确认测量电子元件的电导率和温度准确性要求，确保其符合USP <645>“电导率”的要求
- 简单的菜单引导变送器界面可指导用户完成验证过程
- 精确度达 $\pm 0.1\mu\text{S}/\text{cm}$ ;  $\pm 2^\circ\text{C}$
- 包括NIST可追溯的电阻器，确保获得全球认可
- 符合USP、EP、JP、ChP、IP以及其他国际药典要求
- 可与UniCond传感器的Thornton M800和M300ISM以及模拟传感器的M300模拟变送器配套使用。
- 为药典制药用水应用所需，以证明符合USP <645>和全球水电导率法规的仪器要求
- 建议用于所有 $<5\ \mu\text{S}/\text{cm}$ 的低电导率制药用水应用



# 原位清洗系统制造企业 信赖METTLER TOLEDO

## 案例 研究

在线电导率测量技术在原位清洁系统的高效运行中发挥着至关重要的作用，可确保最高清洁水平以及对清洁溶液的最佳控制。由于Thornton电导率仪具有出色的性能与可靠性，因此受到一家领先的CIP系统生产商的青睐。

Suncombe Ltd是英国领先的移动式原位清洁系统制造企业和卫生工艺设计企业之一。

该公司于1961年成立，它在为生物制药、食品和其他卫生行业设计和制造清洁和卫生工艺技术方面拥有着丰富的知识。Suncombe的产品销往需要高质量、可靠CIP系统的英国、欧洲和其他海外公司。

### CIP应用

CIP清洁程序是一个由多道工序构成的过程。清洗溶液在储罐中制备完成，然后在特定配方中使用，从而对容器、管道等装置进行清洁。在循环结束时，使用纯水进行最终冲洗。通过在线电导率测量对过程中的不同阶段（例如：开始添加酸碱或者用水冲洗）进行有效控制。系统对溶液的电导率进行检测，然后向工艺控制系统提供结果，以管理CIP程序。

### 新型移动式CIP系统

当Suncombe推出最新系列移动式CIP系统时，需要使用最高标准的仪器。Suncomb总监Dave Adams介绍说：“我们的CIP系统在设计上可融入最高质量的设备，以确保在每次使用时提供可靠的结果。我们之所以选择METTLER TOLEDO Thornton的电导率分析仪用于我们的MobileCIP™系统，是因为我们以往使用他们的产品时均能够获得出色的结果。METTLER TOLEDO提供了一流的服务与支持，因此我们将其视为我们卓越的战略伙伴。”

### 对电导率设备的期望

制药客户的CIP系统中的电导率设备需要诸多条件，其中包括：



- Tri-Clamp® 传感器连接
- 电导率的范围为0.01 uS/cm至500 mS/cm
- 液接部件材料证书，包括USP <88> VI级
- 可为温度和电导率提供模拟输出信号的变送器
- 设计符合卫生标准的传感器

### METTLER TOLEDO解决方案

METTLER TOLEDO Thornton提供一种采用M300双通道电导率变送器的电导率测量系统。一台变送器可同时连接两个传感器。M300有两种尺寸，1/4 DIN专门用于面板安装应用，1/2 DIN适用于面板、管式或墙壁安装应用。

系统采用Thornton 2电极电导率传感器进行最终冲洗控制，并采用Thornton 4电极电导率传感器控制清洁剂。这两种传感器均采用卫生设计，并配有Tri-Clamp过程接头以及3.1 B和VI级材料证书，以满足制药行业的要求。

## 可靠、经济的消毒 臭氧的作用

长久以来，制药用水系统消毒依靠化学或加热过程。但是如今，臭氧发生装置作为新的消毒方式，正在在更多水系统中安装应用。臭氧 ( $O_3$ ) 是一种三原子结构的不稳态氧，用作消毒剂时消毒效果是氯的2500倍。另外，臭氧和有机物反应将最终分解成 $CO_2$ ，不仅可去除颜色与气味，而且可去除有生物膜赖以生长的食物来源。臭氧剂量需保持适当浓度，并在臭氧脱除装置前后对其进行监测，符合药典水中“无添加物”的规定。

过去十年间，臭氧作为一种灭菌方法，其使用量不断升高，原因有多方面，其中包括：微生物和生物膜控制的有效性、避免了有害的卤化副产品、因臭氧制备成本低而带来的成本效益以及臭氧去除的零成本（与传统化学品相比）。



臭氧分子

此外，使用热量或蒸汽对大型制药用水系统进行定期消毒的费用不断升高，这将增加运营预算，制药公司对此非常关注。由于能源成本已经增长，因此使用臭氧已经愈发受到青睐，这种趋势将会延续。

# 臭氧消毒的应用与控制 适用于制药用水

臭氧是一种注入到水中或者在水中电解生成的强氧化性气体。溶解臭氧可在几分钟内转化成氧，具体取决于水温（下图）与pH值，因此必须对其按需生成。与可生成三卤甲烷和其他致癌化合物的氯及其相关化合物不同，臭氧几乎不会留下任何有害分解产物。

诸如次氯酸盐与相关化合物之类的液态灭菌化学物质或生物杀灭剂为液体/液态混合物。最新研究表明，与PTFE相比，生物膜疏水性更强，可防止液态生物杀灭剂渗透生物膜。臭氧作为一种强有力的氧化溶解气体可较大程度渗透与破坏生物膜。

### pH 7时的溶解臭氧衰减速度：

温度°C	半衰期
15	~30分钟
20	~20分钟
25	~15分钟
30	~12分钟

### 臭氧制备

传统的臭氧发生器通过让干燥的空气或氧气穿过高压电极之间，高压电极间的电晕放电将一部分氧气转化为臭氧。这一过程与雷电时发生的现象相似。然后，这些气体混合物通过水箱的分配系统或管道上的文丘里喷射器和水进行混合接触。进行充分混合接触从而最大限度提高臭氧溶解度。多余的空气将通过呼吸口排出系统。

另外一种臭氧生成方法为使用专用催化剂对水电解，从而产生臭氧、氧气和氢气。将氢排出系统，臭氧在生成后被直接释放至工艺用水的旁路。



### 臭氧用于制药用水生产消毒

制药用水系统通常需要使用热水/蒸汽、传统化学品或臭氧进行灭菌消毒。水加热系统必须确保充分保持整个循环回路中水的温度。加热大量水并在整个系统内使其保温需要耗费大量的能源。即使是已经经过保温隔热处理的管道系统造成的热量损失也会对设备空调系统造成额外的负担。因此，热消毒系统以其高能耗和使用成本而被人熟知。

传统的化学处理虽然从微生物角度来看很有效，但不仅要承担化学成本，还要承担化学品去除成本以及增加的停机时间和风险，才能保证将化学品从水系统中冲洗掉。

臭氧为工业公认的用于消毒制药、生物技术与个人护理产品水处理系统的绝佳替代品。它符合国际药典要求，由于它在紫外光照射下将会衰变为氧气，因此绝“无任何添加物”。需要在臭氧脱除紫外等后对臭氧进行监测，以确保在将水分配至生产区域或实验室内的使用点之前，臭氧已被完全去除。

### 臭氧监测

在持续供送臭氧系统中，通常需要对臭氧进行在线测量与控制。为了对水系统进行可靠消毒，需要在三个关键点进行臭氧监测（如图1所示）。

周期期间，整个分配系统内达到并保持所需臭氧浓度。在此循环期间，水不用于生产。储罐中臭氧的浓度以及消毒循环过程中臭氧的浓度和时间将视具体系统情况以及其标准操作程序来确定。臭氧的浓度范围在系统正常运行期间可低至0.03 ppm，而在系统消毒循环期间又有可能高至0.35 ppm。

对于使用臭氧消毒的纯水系统而言，臭氧仪器在正确控制消毒与定期灭菌，从而帮助符合法规要求方面起着至关重要的作用。

### 用于测量与控制臭氧的仪器

溶解臭氧仪器分为多种功能与价格。为了在确保绝佳性能、高度可靠性、易维护性以及合理成本的基础上进行测量，METTLER TOLEDO Thornton为溶解臭氧的测量提供了三种多参数仪器平台。

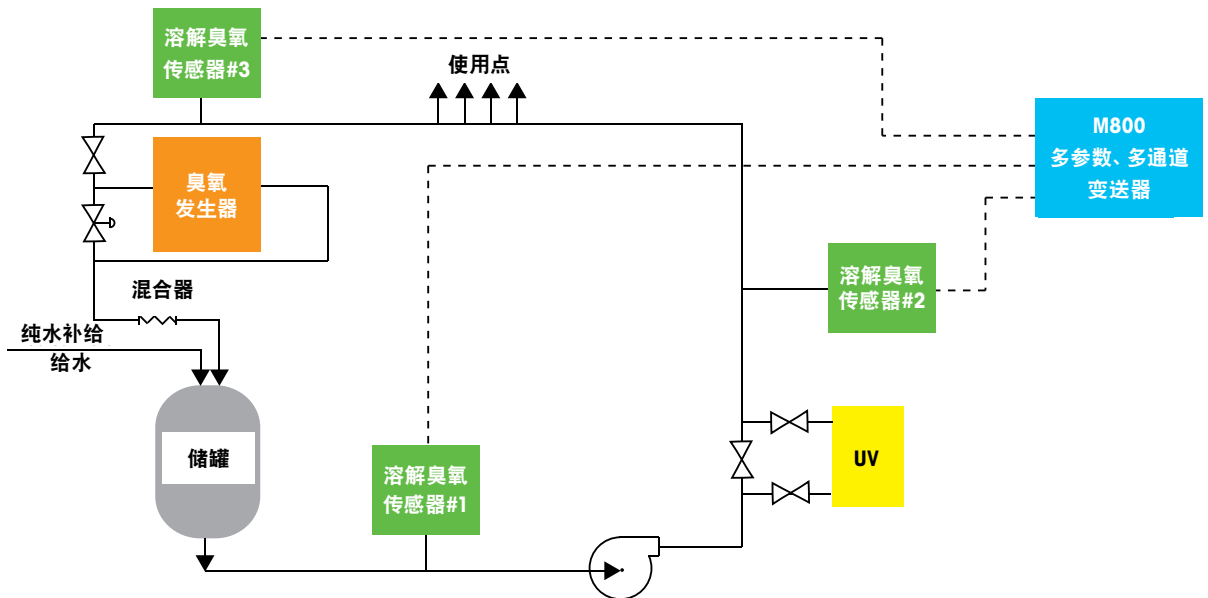


图1: 臭氧监测点

第一个臭氧测量点（传感器1）位于在储水箱后，用于确保达到高效消毒的适当臭氧浓度。此外，还可提供用于控制臭氧发生器所需臭氧产率的信号。第二个测量点（传感器2）位于臭氧破坏系统（254 nm紫外光）后面，用于确保在将水分配至生产使用点之前臭氧分解。对整个分配回路进行消毒时，使用第三个测量点（传感器3）。该点位于循环回路末端，以确保在消毒

### 单点测量

针对基本的制药用水应用，METTLER TOLEDO Thornton M300分析仪/变送器提供了一到两个通道，用于测量溶解臭氧与/或电导率及温度。如果需要少量测量点，则这是一个经济的选择。



## 多参数测量

为满足多个测量点的要求，METTLER TOLEDO Thornton M800变送器最多可满足四个臭氧、电导率与TOC为任意组合的分析传感器。后面两项是大多数药典的要求。对于需要臭氧、电导率与温度三种测量的制药用水系统而言，这些最多具有八个模拟输出的四通道变送器提供了理想平台。在其他系统中，M800这四个分析通道还可以对溶解氧、pH值或ORP进行测量，另外还提供两个用于流量测量的附加通道。

M800平台采用具有智能传感器管理 (ISM<sup>®</sup>) 功能的数字传感器。ISM传感器包括完整的测量电路以及传感器内部数字信号转换功能，此外还装有保存传感

器数据、校准与诊断信息的存储器。凭借不断更新的动态寿命指示器与维护时间等可帮助臭氧与其他传感器，避免非必要维护与费用，ISM可提供预测性维护工具。还可对ISM传感器进行远程校准，然后毫不费力地在线安装。

## 结论

臭氧消毒是用于制药、生物技术与个人护理产品水处理系统的有效消毒方式。为了确保在消毒周期与正常操作期间臭氧浓度或臭氧破除符合要求，臭氧仪器对合理测量与控制起着重要作用。METTLER TOLEDO Thornton利用一系列极为便利的仪器平台为臭氧测量提供可靠的解决方案，从而符合不同系统设计要求。



M300变送器



M800变送器



pureO<sub>3</sub>

## 纯化水系统中 关键的臭氧测量

## 案例 研究

臭氧是一种强力消毒剂，同时也是具备极强氧化性的氧化媒介，因此有可能对制药产品造成破坏。在纯化水系统中，臭氧测定对于确保水的纯度至关重要。Christ Pharma & Life Science驻上海分公司因准确性与耐久性而选用Thornton臭氧传感器。

Christ Pharma & Life Science GmbH与可瑞制药用水处理设备（上海）有限公司（之前属于BWT Group）在欧洲和亚洲设有运营中心，它们提供一系列先进技术，用于生产制药与生命科学行业研发与生产环境所需的各种等级用水。Christ Pharma & Life Science上海分公司建有一座生产基地，这里曾生产其LOOPO纯化水存储与分配系统。LOOPO可保持纯化水、高纯水以及注射用水的质量。该系统已经通过中国的GMP测试以及相关欧洲药品生产测试。

### 分析仪表性能是关键

在LOOPO系统中，使用由水本身生成的臭氧对制药用纯化水进行消毒，从而降低受到环境空气中臭氧所产生外部污染的风险。由于臭氧属于强力氧化剂，有可能破坏最终产品，因此在第一个使用点之前，用紫外光对水进行照射，以确保将所有臭氧降解。因此，在LOOPO系统中进行准确臭氧测量非常重要，当出现异常臭氧值时必须向系统操作人员发出警报，从而采取纠正措施。当出于对装置进行全面消毒的目的将使用点关闭时，将紫外灯关闭，然后臭氧含量高的水会在整个系统中循环。此时消毒程度可直接被在系统臭氧浓度所影响。在LOOPO分配系统的三个位置点进行臭氧测定：紫外灯前，紫外灯后，以及位于最终使用点之后的回路中。

### Thornton仪器的重要功能

在进行臭氧检测时，Christ采用METTLER TOLEDO Thornton的溶解臭氧传感器与变送器。Thornton的高质量分析仪器在Christ的纯化水系统中发挥着重要作用，确保其客户的制药产品达到卓越质量。可瑞制药



用水处理设备（上海）有限公司高级项目经理谷经理介绍说：“臭氧传感器系统的性能直接关系到消毒过程的可靠性，因此相当重要。Thornton仪器运行稳定，而且性能始终良好。”

### 臭氧传感器经久耐用，并且很少需要维护

传感器的主体采用具有耐腐蚀性的不锈钢制成。强化硅膜性能高且持久耐用，符合应用环境的需求。谷经理介绍说：“在实际应用中，如果对臭氧膜进行定期维护，那么它的最长使用寿命可达两年。”必须对传感器中的电解液定期更换，不过这种维护工作非常简单，只需几分钟便可完成。在更换电解液或薄膜之后，需要将传感器放入臭氧化样品中进行长时间极化。需要时，一台传感器可检测一个以上样品的臭氧含量。对于每份样品，在读取实际臭氧值之前，需要花费足够长的冲洗时间获得稳定的臭氧值。

## 灵活测量, 并可监测多达四个通道

除了臭氧传感器之外, METTLER TOLEDO Thornton还提供一系列兼容性强的变送器平台。Thornton M300变送器具有双通道测量功能, 并可监测臭氧与电导率传感器组合。M800型号变送器最多可监测四个通道测量参数, 他们可以是臭氧、TOC与电导率传感器的任意组合。由于这些变送器配置方便与灵活, 并且具有清晰简洁的界面, 因此Christ Pharma & Life Science GmbH与可瑞制药用水处理设备(上海)有限公司在其显示臭氧含量的各种系统中同时采用了这两种型号。

## 可靠性能

自1995年起, Christ已经在其300多套制药用纯化水系统中采用臭氧发生器。Thornton臭氧传感器是这些系统的常规组件之一。谷经理说:“经验证明, 这种传感器具有始终如一的高质量与耐久性。”

LOOPO为Christ Pharma & Life Science GmbH的注册商标。



M300变送器



pureO<sub>3</sub>

[www.mt.com/pro](http://www.mt.com/pro)

访问网站, 了解更多信息

**METTLER TOLEDO Group**

过程分析事业部

本地联系方式: [www.mt.com/pro-MOs](http://www.mt.com/pro-MOs)

如有技术更改, 恕不另行通知

©2018年12月METTLER TOLEDO版权所有。保留所有权利。

ISM、UniCond、7000RMS和pureO<sub>3</sub>是METTLER TOLEDO Group的商标。

PA1003ZHS修订版A 12/18