

制药实验室



用户安全与
数据管理
解决方案

天平
快速水份测定仪
pH 计
滴定仪
紫外可见分光光度计
移液器
折光率仪和密度计
熔点仪和滴点软化点仪
热分析

实验室合规指南 无缝衔接药品生产

METTLER TOLEDO

目录

1.	制药监管环境	4
1.1.	监管概述	4
1.2.	利用“良好的测量管理规范”管理产品生命周期	6
2.	无缝遵循用户和数据管理解决方案	9
2.1.	One Click — 强制合规的用户界面	9
2.2.	LabX 软件 — 专业的合规解决方案	11
3.	天平和砝码	16
3.1.	用于确保日常结果质量的 GWP 认证功能	16
3.2.	StatusLight — 天平准备情况概览	19
3.3.	使用外部砝码进行常规测试	21
3.4.	为实验室天平提供的服务项目	22
3.5.	天平的数据管理	26
4.	快速水份测定仪	28
4.1.	轻松跟踪结果和处理数据	28
4.2.	安全功能和日常性能测试	30
4.3.	为快速水份测定仪提供的服务项目	30
5.	pH 计和电极	34
5.1.	智能电极管理 — 数据安全和简便操作	34
5.2.	专业的电极监测功能	36
5.3.	将 SOP 内置到方法中 — 仪器上的用户指导	37
5.4.	针对 pH 计和电极可提供的服务	38
6.	电位滴定仪和卡尔费休水分仪	42
6.1.	即插即用滴定管和电极	42
6.2.	滴定的测量不确定度	43
6.3.	安全样品称量	44
6.4.	方法验证	45
6.5.	LabX 重新评估与计算	46
6.6.	为电位滴定仪和卡尔费休水分仪提供的服务项目	47

7.	紫外可见分光光度计	51
7.1.	修订后的关于光学性能验证的标准	51
7.2.	CertiRef — 符合药典的自动化性能验证	53
7.3.	新版 CertiRef 模块	53
7.4.	线性套装 (PDC 与烟酸)	54
7.5.	为紫外可见分光光度计提供的服务项目	55
8.	移液器	57
8.1.	移液器软件可确保数据安全性和合规性	57
8.2.	为移液器提供的服务项目	58
8.3.	集成移液器服务管理: SmartStand 和 PipetteX	60
9.	折光率仪和密度计	61
9.1.	超越系列密度计	61
9.2.	超越系列折光率仪	62
9.3.	为折光率仪和密度计提供的服务项目	64
10.	熔点仪和滴点仪	68
10.1.	超越系列熔点仪	68
10.2.	超越系列滴点仪	69
10.3.	为熔点仪和滴点仪提供的服务项目	71
11.	热分析	75
11.1.	符合当前标准	75
11.2.	验证支持	75
11.3.	21 CFR 第 11 部分	75
11.4.	可靠的结果	76
11.5.	用于热分析系统的服务产品	76
12.	结论	78
13.	其他资源	79
14.	参考文献	80

1. 制药监管环境

制药行业监管非常严格。即使不是开展业务的先决条件，国内和国际标准和法规（例如 Good Manufacturing Practice）也变得越来越重要。公司现在会分配大量资源，以确保实施规定并进行过程验证。¹

但是，规定通常只提供宽泛的指导（例如“必须校准测量设备”），还需要制造商对标准进行定义，以便确保符合规定（例如校准频率）。这种蓄意模糊为制造商提供了必要的灵活性，以便使质量控制程序适应特定程序要求，但也同时对哪些规范是完整又详尽的，产生了不一致的理解。因此，深入了解法规、程序、技术和计量是确保合规性的关键。



图 1: 正确的化学分析和称量结果在整个质量过程中具有重要作用

制药生产中的化学分析或称量应用通常只是复杂过程中的一部分。但是，称量应用会明显影响到最终产品的质量 and 完整性。例如，pH 测量对于实现配液或制剂过程中批次的均匀性和一致性至关重要。

计划购买新的分析或称量解决方案时，公司通常会根据相关的法规和用户要求（URS）文档中的公司流程确定要求。一旦选择并安装了仪器后，必须进行设备认证和流程验证（若需要），以便证明安装的解决方案满足 URS 中规定的要求以及符合规定和流程规范。

分析或称量应用的相关规定有哪些？例如，应该如何选择、安装并验证称量系统？应该如何制定维护和服务流程？本指南旨在概述与制药实验室的分析和称量流程相关的监管环境，并推荐符合标准和合规性解决方案。

具体而言，本指南将介绍制药行业如何利用集成了高科技功能以及巧妙设计的先进产品，确保在整个产品生命周期内遵守法规。

1.1. 监管概述

在制药过程中，国内和国际一系列法规和行业标准均可提供指导，以帮助确保产品的安全性和有效性。以下章节将介绍其中最主要的标准和法规。

1.1.1. Good Manufacturing Practice

Good Manufacturing Practice (GMP) 可视为最重要的法规, 定义了药品安全、有效生产的规则。GMP 法规并非前提条件, 但包含了制造商必须遵循的基于一般准则的指南。例如, 这些准则包括流程验证、记录、操作人员培训和防止交叉污染。但是, 他们通常参照药典来制定具体的标准和方法。这需要由制造商根据 GMP 准则设计生产流程和质量控制方案。

大多数国家均已立法规定, 药厂必须遵循 GMP 程序并制定他们自己的 GMP。但是, 两个主要机构凭借其强劲的全球影响力推动了 GMP 的普及。这两个机构为美国食品与药品管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA)。

FDA 长期以来一直在制药、食品和化妆品行业的程序和立法的制定中发挥主导作用。它规制了美国联邦法规第 21 章 (21 CFR)。尤其是 21 CFR 第 210 和 211 部分与药品生产相关, 也称为“current Good Manufacturing Practice” (cGMP)²。如果美国以外的制造商希望将药品出口到美国, 则必须遵守 FDA 法规, 因此 FDA 管理具有巨大的国际影响力。美国是最大的药品生产和消费市场, 因此这显得尤为重要。21 CFR 第 11 部分定义了将电子记录和电子签名视为纸质记录的可靠替代方式的标准, 有关详细信息, 请参阅本文的第 2.2.1 章。

在欧盟, EMA 为欧盟成员国提供了统一的 GMP 指南 (EudraLex Volume 4)³ 并制定了针对药品的集中式授权程序。世界各国的众多监管机构已采用由世界卫生组织 (WHO) 制定的国际 GMP⁴。

由于制药行业和市场的全球化快速发展, 监管机构正力图统一法规并促进更迅速和更高效的药品开发与生产流程。例如, ICH (人用药品注册技术要求国际协调会) 已制定了生产和检测原料药 (API)⁵ 的统一指南。美国、欧洲和日本等成员国以及其他一些国家已采用了这些指南。这些指南正逐渐成为全球公认的 API 生产的约定俗成的标准。同样, 国际药品监查合作计划 (PIC/S) 旨在统一药品⁶ 领域的 GMP 法规和检察院的质量体系。PIC/S 成员为来自许多国家及 WHO 和 UNICEF 等国际组织的监管机构。

不遵守 GMP 法规将受到严厉惩罚。例如, 美国 FDA 将对以下背离和违反行为依法惩处⁷:

- 检测后, FDA 将问题记录在 483 表中并进行沟通, 该表为检查结果清单。但是, 483 表并非有关合规性的最终测定。公司被要求在 15 日内提交回复。
- 如果对回复不满意, FDA 将发出一封警告信 (此信函是由该机构发给工厂的公文), 列出违反 GMP 规定的主要事项。工厂一般有三周时间采取适当措施纠正这些问题。
- 如果未采取并充分执行适当措施, 该机构可能会对公司予以罚款、停止运营以及禁止销售或从市场召回所有相应批次的产品。在极为严重的情况下, 该机构可能会禁止销售或从相关企业召回所有产品、停止运营并对责任人予以刑事起诉。

1.1.2. 药典

制药行业的核心文件为“药典”, 它是介绍化学和生物药物的测试要求、剂型以及药品分析方法的已发布标准的汇编。这些标准的定义有助于确保药品的特性、药效、质量、纯度和一致性。第一部药典由美国药典委员会 (USP) 发布。

如今有很多国家药典和一些国际药典, 包括 WHO 的国际药典⁸和欧洲药典 (EUP)。然而, USP 被视为约定俗成的标准, 其标准和方法经常被其他药典采用。在大部分国家, 各自的国家药典是具有法律约束力的文件。在美国, USP 和《国家处方集》被美国联邦食品、药品和化妆品法案指定为美国药品市场的官方汇编 (USP-NF)⁹。

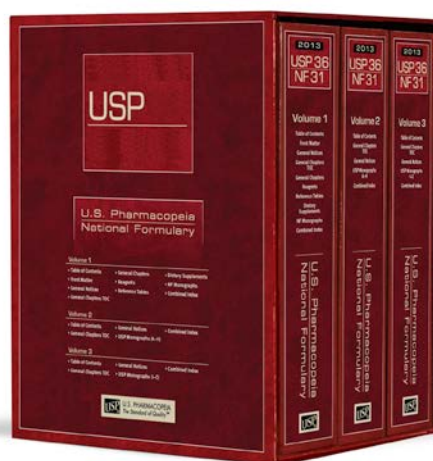


图 2: 美国药典 (USP) 是制药行业的主要标准之一

1.1.3. 国际标准化组织

国际标准化组织 (ISO) 是一个旨在设定工业和商业标准的国际组织。然而, 这些标准无任何法律约束力。ISO 组织的代表来自公认的国家标准机构, 每一位成员都代表一个国家。对于制药过程中的称量的质量问题, 该组织发布的其中一个最重要的标准便是 ISO 9001:2015¹⁰, 其最后更新时间为 2015 年。

该标准为质量管理体系 (QMS) 设定了标准并基于大量质量管理准则。第三方认证机构可为公司授予 ISO 9001:2015 认证。如今, 170 多个国家的一百多万家公司和组织都实施了该标准。该标准能够在全球被采纳的一个原因在于主要的采购商越来越多地要求其供应商拥有 ISO 9001 认证。

1.2. 利用“良好的测量管理规范”管理产品生命周期

在制药研究实验室和生产工厂操作精密仪器始终意味着游走在较高的过程有效性与重大的过程风险之间。极少有行业像制药业一样, 使用不符合规格的测量仪器会导致非常严重的后果。

为了保证符合内外部规范和规定、改进数据和产品质量并最大限度地降低消费者风险, 必须确保根据基于风险的应用过程评估、专业调试、安装、维护和校准来选择仪器, 并且操作人员需获得足够的培训。

梅特勒-托利多根据 Good Measuring Practices 计划, 制定了一些基于风险的科学管理指南。

这些指南作为一种有形手段, 旨在将相当通用且完善的操作说明 (例如“良好的实验室管理规范” (GLP) 或 GMP) 转化为自己产品组合的具体指导原则, 然而, 这也完全适用于任何其他制造商的仪器。

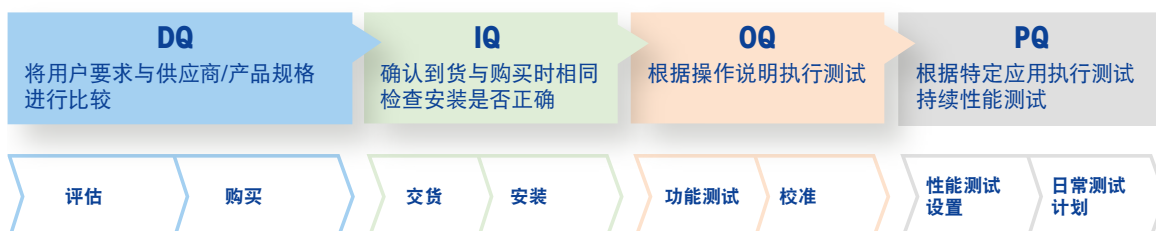


图 3: Good Measuring Practices

Good Measuring Practices 包括四个部分 (图 3) : 设计认证 (DQ)、安装认证 (IQ)、运行认证(OQ) 和性能认证 (PQ)。

这些认证一起可以提供可靠指导, 以帮助评估过程风险以及确定测量设备的最佳测试和维护计划。每日都对您的过程安全和仪器性能充满信心, 完全符合制药行业的法规规范。



图 4: Good Measuring Practices 列出了仪器生命周期中的五个步骤

每个生命周期的五个步骤

本指南后面章节详述的每个 Good Measuring Practices guidelines 指南都可分为代表仪器生命周期关键时刻的五个步骤。

这些指南可提供咨询支持, 从购买前的考虑事宜。一直到仪器多年运行期间的测试、校准和维护干预建议。

针对仪器生命周期的所有这些阶段, Good Measuring Practices 顾问可提供流程框架, 以最大限度地提高操作安全性。因此, 每个指南都可被视为简单易学的流程, 以识别正确的质量保证措施, 在任何指定的 QMS 中操作实验室仪器。

在仪器生命周期的以下五大基本步骤的每个步骤中, 都通过观察风险性和安全性来均衡过程风险与测试和操作效率:

- **评估应用、环境和仪器要求** — 详细了解制定高效工作流程, 同时实现过程安全、获得高质量结果并保证安全的数据处理需要考虑的所有标准。
- **选择仪器** — 确定符合任何预算的最佳设备组合和服务计划, 确保长期以来的过程要求符合性。
- **仪器安装/操作人员培训** — 确保对仪器进行专业的安装和设置, 并由仪器厂商专家指导用户熟悉操作基本知识。
- **初始认证/定期校准** — 为专门的日常操作测试和发布仪器, 确保完全符合内部质量标准以及全球和地方行业规范和准则。
- **日常操作** — 由操作人员提供详细的最佳过程验证频率和方法指导, 并由制造商的服务团队提供预防性维护计划以及重新校准的建议。

Good Measuring Practice 指南生命周期的每一步都包含与业务相关的内容, 供任何制药公司各部门的责任经理借鉴, 包括通常专注于产品质量和过程盈利能力的质量保证经理、部门主管或采购主管。

然而, 这些指南对无故障应用也非常有帮助, 因此对于仪器操作人员而言很重要, 可为顺畅、不中断的工作流程提供基础知识和实用技巧与诀窍。

这些指南可在以下方面提供帮助:

- **质量保证** — 这些指南将操作人员的应用专业知识、制造商的技术熟练程度、以及仪器内置的测试和提醒功能相结合, 为获得高质量、高度准确测量结果提供科学基础。
- **最小化风险** — 制定这些指南旨在通过确定和执行操作方法, 确保流程一致性, 同时符合质量保证和重视环境影响的监管要求, 从而帮助积极管理过程风险。
- **服务优化** — 每种指南都为成本优化同时提供工艺允差安全限度, 以及遵循“根据需要进行测试, 但尽可能减少测试次数”的测试和服务方案提供建议。
- **具有审计价值的文件记录** — 这些指南还提供关于梅特勒-托利多设备认证包和校准证书的信息, 这些信息采取审计需求的格式, 在任何监管机制下均完全符合行业标准和规范、专业记录仪器的测量性能及其与符合/不符合标准相关的解释。
- **稳定性和可持续性** — 最后同样重要的是, 遵循指南能够提高过程稳定性和精益工作流程, 从而有助于实现生态可持续性, 并减少由于过度测试和/或产品质量差而导致的过程浪费。

所有这些指南都可确保很高的过程质量 (特别是与专业咨询相结合时), 从而有助于预防由于生产延误、返工或召回、或罚款甚至诉讼等金钱损失而导致经济损失的糟糕结果。这些指南也有助于增强顺利进行内部质量审核和外部审计的信心。

2. 无缝遵循用户和数据管理解决方案

2.1. One Click — 强制合规的用户界面

One Click™ 一种直观的使用理念，旨在提高日常实验室工作的安全性和效率。用户能够定制显示屏和快捷键，以便快速、轻松地开始分析和工作流程（图 5）。简单易用的梅特勒-托利多超越系列仪器可减少实验室工作的错误并提升效率。

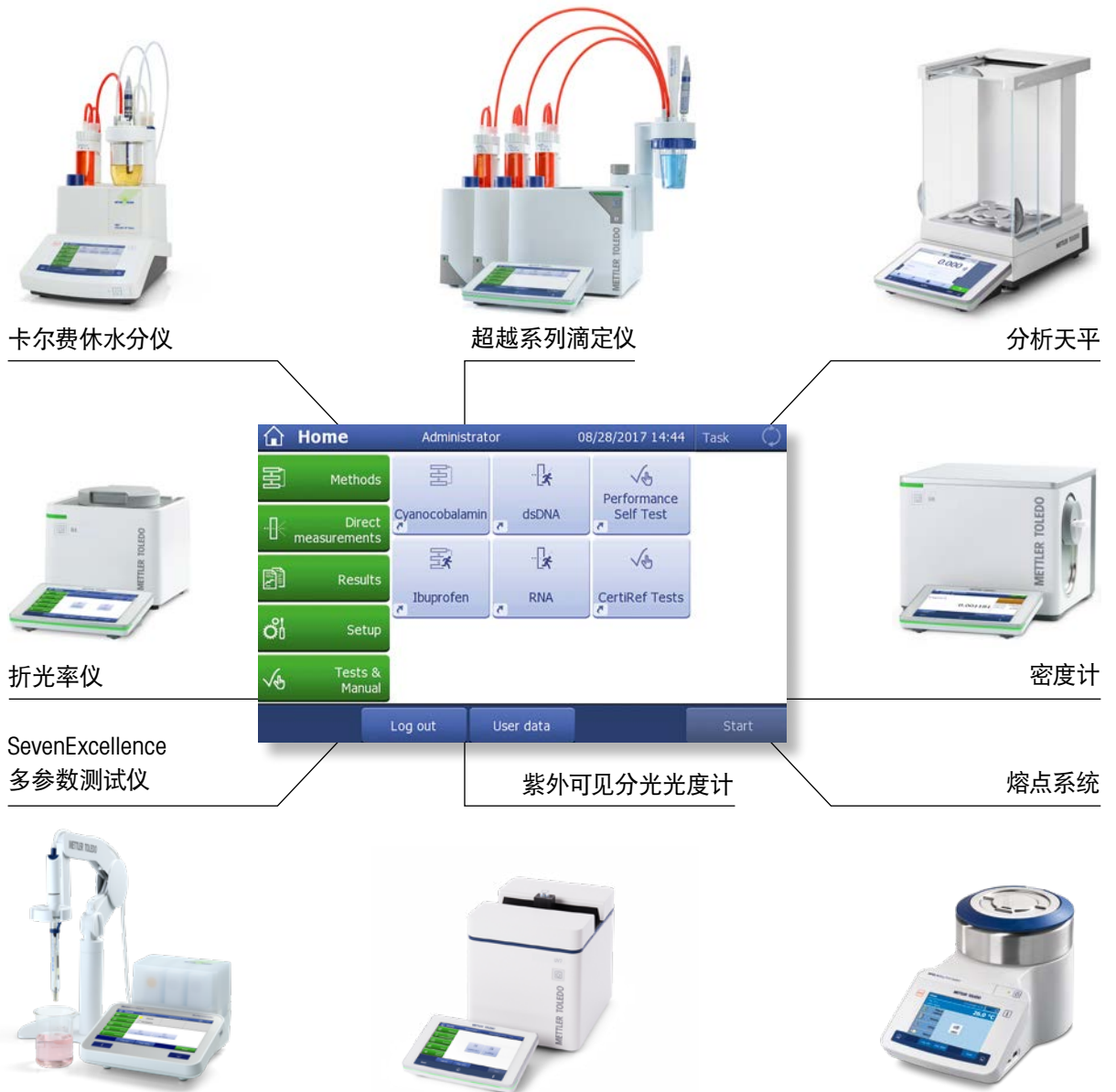


图 5: One Click 用户界面支持监管环境中的合规性

2.1.1. One Click 一键支持用户管理

先进的用户管理能帮助您创建和管理每个用户的登录凭据。您还可以限制每个用户可访问的仪器或系统范围以及可用的功能。

只需一个用户名和密码便可访问该用户可用的所有应用。例如, 您可以控制:

- 用户可访问的方法或应用
- 是否以只读形式访问
- 用户是否可更改设置
- 用户可访问的系统范围
- 每个用户可访问的资源 (如果您有多个资源)

用户管理:

- 有助于提高企业的总体安全性
- 使您的用户更轻松访问其所需的功能和数据
- 简化梅特勒-托利多服务在您的组织内的部署

例如, 实验室技术人员需要访问其实验室所采用的部分分析方法, 而实验室管理人员可以配置该方法的工作方式。

2.1.2. 生物识别用户 ID

使用 LogStraight™ 生物指纹识别器, 操作人员只需将手指放到读取器上, 分析仪器或天平可立即识别其身份。LogStraight 使用户管理更加方便, 同时符合 21 CFR 第 11 部分或其他标准。仪器可根据指纹扫描识别用户, 并自动分配预定义的用户权限。这无需使用繁琐的用户名和密码系统, 提高了数据和系统安全性。



图 6: 使用生物指纹识别器 LogStraight, 无需输入用户名, 无需繁琐的密码管理

2.1.3. 应用方法 — 用户特定 SOP

使用 One Click 一键启动，只需轻触主屏幕的快捷键便可启动方法，即一系列具有固定预设参数的分析步骤（图 7）。One Click 一键启动是一种快速便捷的革新方法，可确保始终以相同的设置和方法来执行分析。One Click 一键启动可在相同的参数情况下采用同一种方法连续测量大量样品，而与用户无关。这不仅可以提高测量的可重复性和可再现性，而且能够提高效率，确保合规性。



图 7: 定义适用于每个用户的方法，并在主屏幕上创建快捷方式

可通过综合的用户管理系统，将 One Click 一键启动设置的修改权限严格限制到某些用户组。One Click 一键启动可启动预设的梅特勒-托利多方法，可用于启动带有用户单独设置和定义参数的方法。

One Click 一键启动可自动生成统计数据，包括所有样品的平均值和标准偏差，快速指示生成数据的性质。

2.2. LabX 软件 — 专业的合规解决方案

LabX® 是一款统一的软件平台，旨在管理您所有的梅特勒-托利多仪器及其生成的数据。通过完全位于屏幕上的用户指导，这款易于使用的软件包可以提高实验室生产力，同时实现法规合规性。LabX 集成了多种功能，可满足从最小公司一直到大型全球化企业的需求，涵盖了最先进的应用，同时能够实现到实验室信息管理系统 (LIMS) 的自动数据导出。

2.2.1. LabX 如何帮助实现 21 CFR Part 11 合规性

美国 (FDA) 和欧洲委员会均制定了相关条例, 规定受监管公司可提交电子记录, 以替代纸质文件。

这些电子记录可替代纸质记录, 以供提交、检查和归档。这些条例规定, 必须制定适当措施, 以确保此类电子记录的完整性、确实性以及可靠性。

监管条例明确规定并要求采取三个层面的控制措施:

1. 管理层面, 例如个人身份识别以及电子记录的不可更改性等定义。
2. 流程层面, 例如使用和维护系统的标准操作程序 (SOP)。
3. 技术层面, 例如软件内置功能, 如系统的安全性和访问权限, 以及审核追踪。任何不基于仪器或软件的系统都不能单独实现合规性。

必须实施以上三个层面的控制措施才能实现法规符合性。

21 CFR 第 11 部分 (“电子记录; 电子签名”)² 规定了 FDA 将电子记录及其电子签名视为与纸质文件和手写签名具有同等效力的标准。其定义将电子记录和电子签名视为可信、可靠且与纸质记录和签名具有同等效力的标准。此外, 还要求 FDA 监管的行业执行控制、审核追踪、验证、电子签名以及记录处理电子数据所设计的软件系统。

21 CFR 第 11 部分适用于在美国开展业务的公司, 而欧盟委员会还针对欧洲市场制定了适用于计算机系统的 GMP 附录 11 (“计算机化系统”) 第 4 卷。与 FDA 法规相似, 附录 11 适用于 GMP 法规适用区域所使用的各种形式的计算机化系统。附录 11 适用于用计算机化系统取代手动记录的情况; 产品质量、过程控制或质量保证不应因此而降低, 也不应存在与过程相关的风险。

表 1 和表 2 简要概述了 21 CFR Part 11 以及欧洲附录 11 中对实验室仪器至关重要的所有元素。具体来说, 利用 LabX 可达到技术层面完全合规。有关具体 LabX 解决方案的详细信息, 我们将参考专门针对本主题的白皮书; 其中详细介绍了以下各点的确切解决方案。

21 CFR 第 11 部分和欧盟附录 11 的法规比较复杂, 要求实施技术、管理和流程三个层面的控制措施, 以确保合规。LabX 集成了所有必要的技术控制措施, 使其能够支持实验室的法规合规性。LabX 系统加上梅特勒-托利多提供的专业的验证文档和服务, 为您提供了绝大部分的帮助。只需实施少量管理和流程控制措施, 便可保证合规性。

21 CFR 第 11 部分	LabX
封闭系统的控制措施	
使用封闭系统创建、修改、维护或传输电子记录的人员应采用程序和控制措施来确保电子记录的真实性、完整性以及适当情况下的保密性，并确保签署人员无法轻易否定签署记录的不真实性。此类程序和控制措施应包含以下内容：	✓
11.10 (a) 验证系统，以保证准确性、可靠性、统一性能以及辨识无效性或修改记录的功能。	
11.10 (b) 能够生成准确完整的人类可读和电子记录副本，方便监管机构检查、审核以及拷贝。如果对监管机构执行此类电子表审核和拷贝的能力有任何疑问，应联系监管机构。	✓
11.10 (c) 保护记录，使其在整个记录留存期间保持准确性并可随时检索。	✓
11.10 (d) 仅限授权人员访问系统。	✓
11.10 (e) 使用安全的、计算机生成的、标记时间的审核追踪，单独记录操作人员执行创建、修改或删除电子记录的输入和操作的日期和时间。记录修改不得掩盖先前记录的信息。此类审核追踪文档的保留时间至少应与主体电子记录所需的时间一样长，应可用于监管机构进行审核和拷贝。	✓
11.10 (f) 通过恰当的操作检查，以加强对允许的操作步骤和活动顺序的控制（如果适合）。	✓
11.10 (g) 实施权限检查，确保只有被授权人员才可以使用系统、使用电子签名、进行操作或使用或计算机系统输入输出设备、更改记录或执行操作。	✓
11.10 (h) 使用设备（例如终端机）检查，确定（根据情况）数据输入源或操作说明的有效性。	✓
11.10 (i) 确定开发、维护或使用电子记录/电子签名系统的人员具有执行所分配任务所需的教育水平、培训和经验。	✓
签名证明	
11.50 (a) 已签名的电子记录应包含可清楚指明以下信息的签名相关信息： (1) 签署者的印刷体姓名； (2) 签名的日期和时间；以及 (3) 签名相关含义（例如审核、批准、职责或作者）。	✓
11.50 (b) 本部分 (a)(1)、(a)(2) 和 (a)(3) 段指明的事项受与适用于电子记录的相同控制措施的约束，应纳入人类可读形式的电子记录中（例如电子显示或打印输出）。	✓
签名/记录链接	
11.70 电子记录和电子记录的手写签名应链接至其对应的电子记录，以确保签名不会被删除、复制或传输，以通过常见方式伪造电子记录。	✓
通用要求	
11.100 (a) 每个人的电子签名应独一无二，其他人不得重复使用或再分配给其他人。	✓
电子签名组成部分和控制措施	
11.200 (a) 未基于生物识别技术的电子签名应： (1) 至少使用两个不同的组成部分，例如识别代码和密码。 (i) 当一个人在一个独立的持续受控的系统登录期间内签署了一系列的签名，签署的第一个签名将使用所有的电子签名成分。后续签署的签名应使用至少一种的电子签名的成分。该成分只能由个人签署，并且设计成只能由个人来使用。 (ii) 当一个人不在一个独立的持续受控的系统登录期间内签署一个或多个签名时，每一个被签署的签名应使用所有的电子签名成分。	✓

11.200 (b) 未基于生物识别技术的电子签名应： (2) 仅限被其真实的所有者使用；以及 (3) 被管理和实施，确保他人（而非真正签署者）尝试使用其个人电子签名时需要两个或以上的人员的协助。	✓
识别代码/密码的控制措施 11.300 基于识别代码结合密码的形式进行电子签名的人员应实施一定的控制措施，确保其安全性和完整性。此类控制措施包括：	✓
11.300 (a) 维护每个识别代码和密码组合的唯一性，防止两个人使用相同的识别代码和密码组合。	✓
11.300 (b) 确保定期检查、收回或修改识别代码和密码（例如防止密码过期等事件）。	✓
11.300 (c) 遵循丢失管理规程，以电子形式取消已遗失、被盗、丢失或可能受到破坏的令牌、卡片以及可生成识别代码或密码信息的其他设备的授权，并采用严格的相关控制措施进行临时或永久性更换。	✓
11.300 (d) 采用交易保护措施，防止未经授权使用密码或识别代码，及时检测并向系统安全部门（必要时可向组织管理层）报告未经授权的使用。	✓

表 1: 21 CFR 第 11 部分

EU GMP 附录 11	LabX
6. 准确性检查 对于手动输入的重要数据，应额外检查数据准确性。该检查可由其他操作人员或通过可靠的电子方式进行。风险管理应说明在系统中输入错误或不准确数据的危害程度以及潜在后果。	✓
8. 打印输出 8.1 应可获得电子存储数据的清晰打印副本。	✓
8.2 对于支持批次发放的记录，应可生成打印输出记录，以说明是否曾更改原始数据。	✓
9. 审计追踪 应根据风险评估考虑在系统中创建 GMP 相关的所有更改和删除记录（系统生成的审核追踪）。应记录更改或删除 GMP 相关数据的原因。需要提供审核追踪，并且可转换为可读形式并定期审核。	✓
12. 安全 应采取物理或逻辑控制措施，仅限授权人员访问计算机化系统。防止未经授权进入系统的使用方法包括，使用钥匙、通行卡、带密码的个人代码、生物识别，或者限制访问计算机设备和数据存储区域。	✓
14. 电子签名 可采用电子签名形式签署电子记录。电子签名应： (a) 在公司范围内，与手写签名具有同等效力； (b) 永久性链接到其相应记录； (c) 包含签名的时间和日期。	✓

表 2: EU 附录 11

2.2.2. SmartSample — 仪器工作流程支持

样品称量几乎是所有滴定应用不可或缺的部分。此制备步骤存在称量数据抄写错误或混淆样品顺序的风险。

高效无误的滴定工作流程

如果将每个样品重量和 ID 手工记录在记录簿上或写在样品烧杯上, 然后键入滴定仪中, 手工记录滴定样品重量和 ID 将是一项费力且容易出错的任务。新的 SmartSample™ 系统可通过 SmartTag 射频标识 (RFID) 标签自动将样品数据从天平传到滴定仪, 从而改善工作流程。SmartTag 可直接贴在样品烧杯上或可拆卸杯套上, 可储存样品 ID、重量和其他相关数据。

自动化数据传输

使用梅特勒托利多超越系列分析天平的 RFID 选件是开始自动化数据传输的第一步。SmartSample 允许编辑输入字段, 以存储重量、批次编号和产品编号等所有必需信息。可通过 SOP、监管法规或法律要求定义所需样品数据。SmartSample 的另一个实用功能是可自动递增 ID 号, 例如 123、124、125 以此类推。

自动化数据传输的第二步是利用 InMotion™ 自动进样器读取 RFID 标签。开始滴定之后, 样品烧杯上 RFID 标签中的所有样品数据传输到滴定仪的存储器中, 用于结果分析和描述。

进行自动化、无误的传输之前, 样品信息只需记录一次。无需手动记录或输入数据, 可节省每个样品的宝贵时间, 并避免传输错误。

有关 SmartSample 和滴定工作流程的详细信息, 请参考本文中的第 6.3 章。

3. 天平和砝码

称量是分析流程的第一个步骤，而天平是实验室必不可少的设备。样品制备占据了高达 60% 的实验室时间，确保称量仪器在第一时间提供精确结果至关重要。这可以避免不合格错误和成本高昂的返工。无论您想称量几公斤还是仅仅几毫克的物品，梅特勒-托利多称量和加样仪器都可为您提供优异的性能和创新技术，使您的日常工作更加轻松、无误差和合规。下一章将专门介绍为实现行业准则和监管标准（如 GLP/GMP、ISO 和 USP—特别是通则 41¹¹ 和 1251¹²）合规性提供支持的称量创新。

3.1. 用于确保日常结果质量的 GWP 认证功能

Good Weighing Practice™ (GWP®) 是实现准确和可重现结果的全球称量标准（参见下面的表 3 和第 3.4.1 节）。GWP（图 8 和图 9）代表了称量的最高质量标准，天平屏幕上的 GWP 认证标签可证实天平已通过风险评估（GWP Verification），在其中已按照相关允差与规格*定义和确认了最小称量值和安全称量范围。

全新的 XPR 分析、精密和微量天平的 GWP 认证功能填补了 GWP Verification 咨询服务和仪器自身之间的空白。它会主动监测所有质量相关功能和设置，通过屏幕上表明结果是否正确的图标来确保结果位于安全称量范围内并且是正确的。

* 注：USP 通则 1251 将最小称量值定义为天平的下限，低于该值即不符合要求的称量允差。最小称量值是指样品重量，不含去皮容器。应定期对每台天平的最小称量值进行一致性评估，因为它可能受称重传感器的类型和性能、用户、位置和环境条件影响。考虑到天平性能或操作偏差，建议称量的重量要超出最小称量值。这意味着称量时应使用一个安全系数，尽量降低出现缺乏校准、不合格 (OOS) 或超出允差范围 (OOT) 结果的风险。安全系数的大小取决于风险。对于更为关键的应用和不稳定的环境，其安全系数应高于严格受控环境下不太关键的操作的安全系数。

工作原理详情

XPR 天平的 GWP 认证功能可通过每一次测量自动检查并记录结果是否位于已定义的安全称量范围内。该功能将确认，执行测量时仪器正在正常运行，可产生满足实验室定义的过程允差的结果。

可靠的日常结果质量的 GWP 认证

- 主动监测天平状态
- 确保准确的可再现结果
- 记录每次称量结果



图 8: GWP 认证标签

只要通过了符合 GWP 指南的日常测试、内部校正功能为活动状态且正在运行、天平已经调平且校准、未违反 MinWeigh 功能，且未更改与称量性能相关的天平设置，测量结果就会获得 GWP 认证标签（参见下面的内容）。



图 9: 称量屏幕上显示的 GWP 认证标签

GWP 认证标签显示在称量显示屏上, 每个结果均可打印。该标签将确认, 在测量时天平运行正确, 因此结果可信。因此确保有效结果的可追溯性, 使得审计就好像日常工作一样简单。


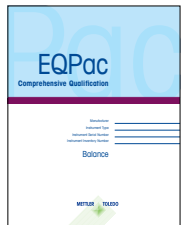

	检定	文件记录
日常操作	<p>在经过认证 (基于 GWP Verification) 的天平进行测量, 称量结果值得信赖</p> <ul style="list-style-type: none"> • 及时正确地执行校准 • 按时进行日常测试, 并通过测试 • 内校功能有效, 校正合格 • 不违反 MinWeigh 功能: 天平结果在安全称量范围内 • 天平水平调节 	<p>GWP 认证</p> 
PQ	<p>在实际操作条件下验证天平性能 (风险评估)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 测量性能满足特定过程和质量要求 (即允差、法规和环境) • 确定定义的安全称量范围 • 提供使用有效期内校准和测试所需的所有必要信息 (测试内容、频率、校验砝码/砝码等级) 	<p>GWP 验证</p> 
OQ	<p>已校准天平, 符合过程要求并在定义允差范围内正确称量</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已确定测量不确定度 • 确定最小称量值 	<p>校准证书</p> 
IQ	<p>在现场专业安装并配置天平; 用户已参加培训</p>	<p>安装包</p> 
DQ	<p>已选择正确的天平 (根据您的具体准确度和过程要求)</p>	<p>GWP Recommendation</p> 

表 3: GWP 是认证过程的最后一个步骤

3.2. StatusLight — 天平准备情况概览

在受监管行业工作的质量保证专家必须对其天平进行校准和测试，以确保获得准确的结果并符合规定。StatusLight™ 是一个即时的视觉指示器，向梅特勒-托利多超越系列天平会操作人员显示，天平是否水平、已经过校准、所有日常测试均为最新。



图 10: 天平内置安全功能可确保获得有效结果

这对药品质量控制实验室特别有帮助，因为 USP <41> 规定，每台天平都应“在[其]工作范围内校准，并[符合]规定的重复性和准确度要求。”天平的内置安全功能可确保结果始终有效。如果出现任何问题或未符合允差要求，操作人员将收到警告。可立即采取纠正措施，避免以后成本昂贵的返工。LevelControl、MinWeigh 和自动内部校正功能（参见下面的内容）可确保符合法规。天平历史保留对天平设置的所有称量相关更改的记录。为提高安全性，还可在用户管理中对设置实行密码保护。

工作原理详情

绿色 StatusLight 确认称量可以安全进行：测试、调整、调平以及设置均正常。黄色指示灯表示警告，如可能很快需要进行某些测试。红色 StatusLight 表示天平未准备好操作，需要执行纠正措施。其他警告功能表示有错误（如仪器未调平或者校准已过期），指导功能将提示立即采取纠正措施。



图 11: 绿色、黄色或红色 StatusLight 表明了天平的称量就绪性

3.2.1. MinWeigh 功能可确保符合过程允差

通过 MinWeigh 功能, 在称量过程中只要样品净重低于预设的最小称量值, 称量值将保持显示红色 (图 12)。达到安全称量范围之后, 该值的数字立即变为黑色, 明确表示已经符合过程允差要求。该功能还支持自 2019 年 8 月 1 日起生效、经过修订的 USP <41>, 其中规定日常操作中应遵循天平的最小称量值。有关最小称量值及其可接受标准, 请见 USP <41> 和白皮书《根据美国药典称量: USP 通则 41 和 1251》¹³。



图 12: 称量值将保持红色, 直到符合过程允差

LevelControl 警告功能

当天平不平稳时, 内置 LevelControl 功能将发出警告。终端上的 LevelGuide 功能可帮助在几秒之内正确调平天平 (图 13)。



图 13: 终端 LevelGuide 功能可帮助正确调平天平

3.2.2. 自动温度和可编辑时间的内部校正

自动内部校正的目的 (图 14) 是通过内置砝码的调整来修正任何由于温度或长期使用导致的漂移。USP <1251> 公告通则指出, 对于已启用内置校正砝码功能的天平, 使用外部砝码进行灵敏度测试的频率可以更低。由于内部校正可以检测和纠正系统偏差, 因而它可以部分取代用户用外部砝码执行的外部灵敏度测试。然而, 由于内部砝码不可追溯, 必须定期使用可追溯的外部砝码来执行灵敏度测试。

满足预定义标准 (时间和/或温度标准) 后即可执行内部校正。

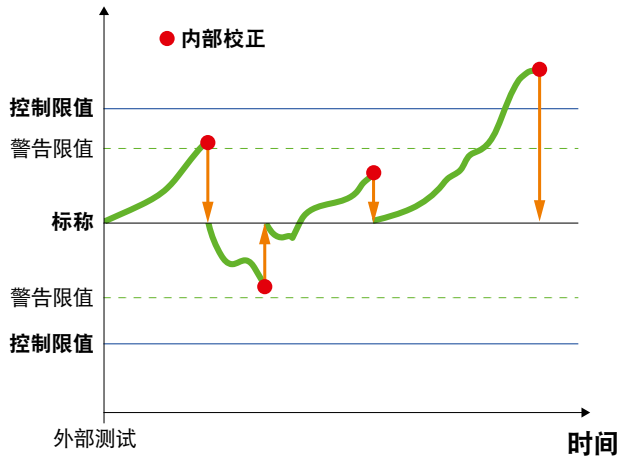


图 14: 自动内部校正纠正任何由于温度变化或时间产生的漂移

3.3. 使用外部砝码进行常规测试

通则 <41> (强制性) 准则规定, 必须使用校准后的天平进行精确称量。企业为了确保在两次校准时间间隔内获得一致的准确称量结果, 应定期对天平进行准确性和重复性测试。使用可追溯的砝码进行这些日常测试, 可确保天平在定义的过程允差范围内工作。执行外部测试的频率取决于天平使用频率以及称量过程的重要程度和允差。对于天平评估所需的准确度和重复性测试及其允许限值, USP <41> 作了如下说明: 对于准确度测试, 可接受的测试砝码为天平量程的 5 – 100%。必须在接近天平量程 (最大系统误差) 的高载荷条件下确定准确度 (USP 将其定义为系统误差), 如果低于天平量程的 5%, 便无法可靠检测 (见图 15a)。

与之相反, 应使用低于天平量程 5% 的小砝码, 执行重复性测试和最小称量值测定 (见图 15b)。在低量程范围内, 重复性是误差的主要源头, 几乎与测试砝码无关。如果使用较大的砝码 (超过量程的 5%), 重复性受测试砝码的影响较小, 因而重复性会提高, 导致最小称量值升高。

工作原理详情

GWP Verification 服务可根据称量风险提供最佳日常测试计划并指定使用的正确校验砝码。

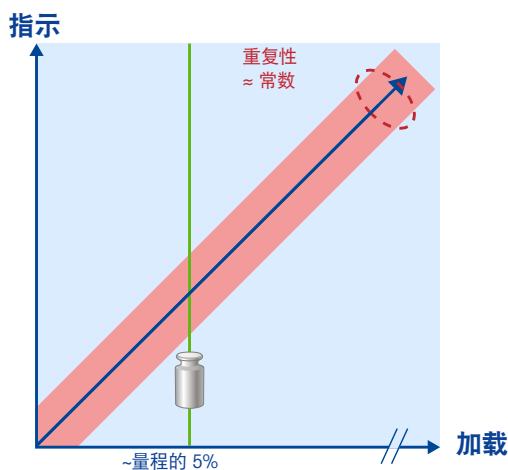


图 15a: 对于重复性测试, 测试砝码重量应小于天平量程的 5%

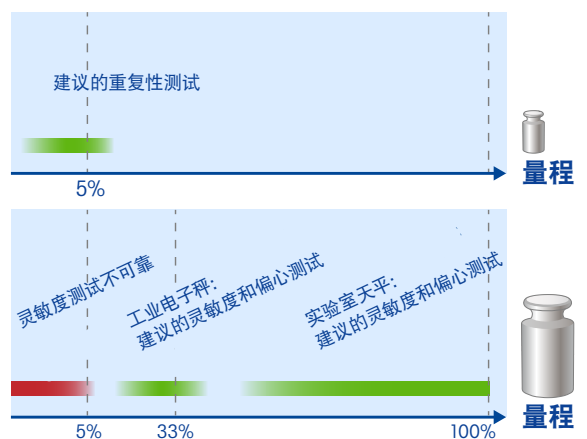


图 15b: 对于准确性测试, 测试砝码重量应在天平量程的 5 – 100% 之间

3.3.1. CarePacs 校验砝码

CarePac® 砝码组集合了所需的一切功能 (图 16)，能确保满足 GWP 以及 ISO、GLP 和 GMP 的要求。

为了符合 GWP 要求，CarePac 砝码组配有两个砝码，以便正确执行测试。两个校验砝码的标称值和精度等级经过精心挑选，分别对应 5% 和 100% 的天平量程——正是 USP <41> 和 <1251> 针对天平测试的推荐之选。



图 16: CarePac 砝码组可帮助确保完全符合 GWP 以及 ISO、GLP 和 GMP

3.4. 为实验室天平提供的服务项目

在制药行业，称量只是整个药品开发、质量控制和生产过程中的其中一个步骤，但是它非常重要。由于其严重影响最终结果的整体质量和完整性，监管规定要求进行该步骤以确保在称量设备的整个生命周期内获得准确和可追溯性的结果。

梅特勒-托利多服务可帮助您满足标准并优化操作以通过内部和外部审核。同时，还可帮助您获得准确结果，避免出现成本昂贵的不合格结果，并延长设备使用寿命。

3.4.1. 良好的称量管理规范

梅特勒-托利多开发的 GWP 可作为安全选择、校准和操作任意制造商的新型或现有称量设备的全球科学称量标准。它提供可重复的称量结果书面文档记录，证明结果符合实验室和制造业当前所有质量标准。



图 17: Good Weighing Practice 是一个优化全新称量设备和现有称量设备的科学称量标准

准确的结果

不准确的称量结果可导致有缺陷的分析标准、不合格的结果、不一致的批次质量、返工、产量下降，甚至更糟糕的是产品召回。GWP 有助于避免所有这些情况。

首先，免费的 GWP 建议可帮助您选择正确的天平或秤，且准确度满足您的过程和质量要求，同时还能兼顾到环境条件和监管要求。另外，该建议可集成到设备的正式 DQ 中（另请参见第 1.2 节）。

GWP Verification 可评估现场性能，通过确定其测量不确定度和最小称量值来限定称量设备的安全称量范围。同时，它还可证明您的天平和秤适合预期用途并且符合监管要求（如 USP <41>）。如果发现仪器性能欠佳，则 GWP Verification 建议立即执行测量，以确保符合过程和质量要求。

校准时间间隔和日常测试

USP、GLP、GMP 和 ISO 等质量标准要求进行持续的设备监控。但是，这些标准没有提供其实施情况的任何具体信息。例如，适用于成品药品的 US cGMP 的 21 CFR 第 211.68 (a) 部分规定“应当根据设计用于确保正确性能的书面计划，定期校准、检测或检查自动、机械或电子设备[...]。”

在许多情况下，确定适当的测试程序是一项艰巨耗时的任务，需要占用宝贵的资源。事实上，许多制药公司进行大量天平测试，认为增加测试频率可提高安全性和合规性。GWP Verification 可帮助您确定持续性能验证所需的具体方法和频率，其中包含设备正规校准以及在两次校准间隔期间执行的具体测试。它可显示测量是否多余、太过严格，甚至是错误的。它通过基于科学标准 GWP 的风险评估方式对您的实际测试流程进行评估，并明确指出可以优化测试的哪些方面，可以节省哪些成本，而不会影响符合法规要求。

为提高安全性，可激活梅特勒-托利多 XPR 天平中的内置 GWP 认证质量保证功能，以确保及时、正确且以可追溯方式完成所有测试。

审核证明记录

不充分或不具体的设备文档可导致收到 FDA 483 报告、警告信，增加心理压力和额外费用。GWP Verification 可提供通过任何外部或内部审核所必需的全套文件记录。它将证明您遵守外部要求以及内部质量管理要求（如 Six Sigma 和精益制造），在很多情况下，后者是同等重要甚至更为严格的。

3.4.2. 安装包（包括首次培训）

梅特勒-托利多设备安装和优质服务确保新设备按时启动并运行，可即刻提供优异性能，以获得符合生产率，质量和监管要求的结果。

安装包由专业安装、设置和配置、首次用户培训以及记录设备认证组成（表 4）。后者因监管环境而异。因此可提供三个级别的安装包以满足您的特定需求：

- **StarterPac 安装** — 保证正常运行的安装；
- **IPac 标准认证** — 具有可追溯文件记录的安装；
- **EQPac 全面认证** — 具有符合严格监管要求的全面测试和文件记录的安装。

在制药行业，由于 EQPac 可通过最高级别的追溯性应对所有常见的认证步骤，因此通常为首选。将详细记录所有设备设置、测试程序、规格范围以及结果，以便作为监管机构审核的客观凭证。

使用制造商设计的方案，可避免创建您自己的程序相关的工作和成本。

最佳实践表明应将安装包与根据您的要求单独订购的初始校准相结合。请参考下面的校准详细信息。

	Starter Pac	IPac	EQPac
设备	天平 自动化加样	天平 自动化加样	天平 自动化加样
标准和规定	内部标准	ISO、GMP/GLP、USP、 标准认证	ISO、GMP/GLP、USP、 综合认证
DQ			
支持设计和供应商资质认证			●
IQ			
执行并记录设备安装	●	●	●
符合监管标准			●
OQ			
根据制造商规格执行初始性能测试	●	●	●
用户对设备的熟悉程度	●	●	●
安装包中记录的校准情况		●	●
PQ			
支持用户设置 SOP		●	●
日志授权用户		●	●
重新认证相关咨询			●
定期维护相关咨询			●
购买砝码相关咨询			●

表 4: 三个级别的安装包



图 18: 最好的做法是将安装包与单独订购的初始校准相结合

3.4.3. 日常操作

称量设备在整个生命周期必须保持可靠运行，生成有文件记录凭证的准确且可追溯结果。因此，以下服务可帮助您保持监管合规性，避免出现停机并控制成本。

校准

校准是确保准确称量最具成本效益且最安全的方法。通过定期天平校准和校正可以实现安全称量，确保合规，并且避免因不准确称量导致的成本。因此，校准和校正必须在称量设备的整个生命周期内定期进行。



图 19: 需使用经认证的砝码定期执行校准，以确保准确称量

通过采用一致程序并遵循本地和全球法规和标准实现并保持合规，例如：

- ISO 标准
- GLP 和 GMP
- USP

在一种创新方法中，我们的**准确校准证书** (ACC) 将天平的性能与称量过程允差相关联，超越普通行业标准，并利用校准结果帮助提高称量过程质量，提高盈利能力。

预防性维护

尽管预防性维护在监管环境中并非强制性要求，但其有助于实现准确称量。但是，如果预防性维护的构成包括配置优化、用户培训以及软件更新，则有助于实现理想的设备性能。由经过厂家培训以及认证的技术人员执行的预防性维护旨在通过定期监测设备偏移并将设备恢复至正常运行条件来避免出现故障。综合预防性维护计划最具说服力的理由就是通过减少设备故障的概率并延长设备使用寿命来降低成本。为客户量身定制的服务包从基本的经济型，到全包含的无风险选项，有很多选择。

性能验证

由经授权的技术人员定期执行维护和校准被公认为是监测天平精确度不可或缺的操作。

但是，日常使用期间必须定期检查天平，以检测超出过程允差范围的情况。因此，定期日常测试是用户验证设备性能的一种方法。正如上文所述，GWP Verification 将确定持续性能验证所需的具体方法和频率。

CarePacs (第 3.3.1. 节和后面一节) 可进一步支持客户进行天平型号特定的定期日常测试。

3.4.4. 其他服务

咨询和业务支持

由于时间和预算通常有限，您可能不会总是拥有实现业务目标所需的内部称量专业知识或技能。您可能需要帮助以确保符合标准和监管法规，甚至为称量设备的日常测试编写审核无误的 SOP。我们的 GWP SOP 咨询服务可帮助制药实验室按照 GWP 科学标准协调和简化其性能验证。它可帮助您完全符合适用法规要求，同时利用风险质量管理最大限度降低工作量和成本。

用户培训

不论您需要熟悉基本的实验室设备还是需要高级培训，我们都可提供有效的培训包，其中包括为质量管理人员提供支持，以帮助保持合规性。

3.5. 天平的数据管理

准确的称重过程对获得良好的分析结果或最终产品很重要，但无差错的数据处理对结果同样重要。如果称量结果只是简单地手写在笔记本上，然后手动输入到电子表格中，进行进一步处理，会有什么风险呢？事实上，出现抄写错误的风险相当高，由于数据缺乏可追溯性，可能会造成各种问题。为实现全面的审核追踪，需要避免手工抄录数据，或是任何在没有记录的情况下操纵数据的机会。

梅特勒-托利多实验室天平针对称量数据管理推出了一系列解决方案，适合各种应用、操作规模和预算。[数据管理白皮书](#)详述了各种方案。

	独立式天平	添加打印机	EasyDirect™ 软件	LabX® 软件
确保可追溯性	✓	✓	✓	✓
抄写错误风险低	✗	✓	✓	✓
称重过程的效率	✗	✓	✓	✓
元数据传输	✗	✓	✓	✓
无纸化实验室	✗	✗	✓	✓
审计跟踪（系统和数据）	✗	✗	✗	✓
集中数据存储	✗	✗	✗	✓
电子签名	✗	✗	✗	✓
数据完整性	✗	✗	✗	✓

表 5: 不同数据管理策略对比，指出各种策略所具备的数据可追溯性

- ✗ : 无法实现
- ✓ : 仅部分可能或仅在加倍努力后可实现
- ✓ : 完全支持

3.5.1. 添加打印机

在称量过程中，要消除抄写错误风险的最简单方法就是给天平添加一台打印机。这样就可以将称量结果和相关元数据打印出来。将打印的协议粘贴在实验室笔记本上，防止人工记录数据的错误。

优点: 直接打印是一种记录和存储测量数据的简单方法，无抄写错误。

缺点: 除非将数据手动输入软件中，否则无法进行数字化处理和分析。

3.5.2. 使用 EasyDirect Balance 软件

梅特勒-托利多 Advanced 或 Standard Level 天平给出了另一个解决方案— EasyDirect™ Balance 软件。EasyDirect 能够以电子方式收集、存储和处理称量结果和相关元数据（时间、日期、样品 ID 等）。一个许可证可连接多达 10 台天平。

优点: 从天平直接传输到 PC 的省却了任何手动抄写环节。EasyDirect Balance 等数据管理软件支持传输值及其相关元数据, 包括净重、毛重和皮重。可以在 PC 上查看结果, 或者以自定义的报告格式打印。

缺点: EasyDirect Balance 不具备集中存储数据、集中控制仪器以及 API 功能, 无法无缝整合至数据管理系统 (例如: LIMS、ELN 等) 中。报告时, 值可能被更改或忽略, 限制了可追溯性。这样, 将缺少审核跟踪, 本质上无法确定哪些人何时更改了哪些内容, 可能会降低数据准确性和可靠性。

3.5.3. 集成到网络中

梅特勒-托利多的 LabX 等仪器控制软件不仅仅可以采集和管理数据。用户按照 SOP 在全面指导下完成整个工作流程; 包括元数据的数据采用中央存储形式; 所有步骤都受到完全跟踪。这样, 结果的准确性得到很大提高, 并可确保追溯到数据来源。

优点: 自动传输数据, 消除抄写错误, 提高生产率。过程和计算都有用户指导, 以确保一致性, 消除返工和浪费。元数据与结果相关联, 支持完全可追溯性。各种导入和导出选项允许将数据传输到现有的网络、数据归档、LIMS、ERP 和其他知识管理系统。

缺点: 诸如 LabX 的完整解决方案在开始时要比纸质记录或直接传输到 PC 的解决方案更贵。但是, 由于减少了错误、节省了时间并实现了可追溯性 (简化了内外部审核), 初始费用通常可以很快获得补偿。对于高处理量或高风险的实验室来说更是如此。有关 LabX 的详情, 请参见第 2.2. 节。

4. 快速水份测定仪

对于水份测定, HX204 快速水份测定仪可提供最佳解决方案, 由于快速的卤素灯加热技术以及优异的称量性能, 提供准确、可靠和可重复的水份结果, 水份读数精度高达 0.001%。内置的控制图表确保测定结果易于追踪, 包括合格/不合格判定, 描述了水份含量长期的趋势。自动内部校正、LevelControl、使用点的温度校准等质量管理功能以及 SmartCal™ 快速水份测定仪测试物质(另请参见第 4.2.2 节)可保证系统性的仪器验证, 以随时获得准确结果。

4.1. 轻松跟踪结果和处理数据

在制药产品的生产过程中, 需定期测试水份含量, 以确保全面过程控制。梅特勒-托利多的快速水份测定仪允许用户定义控制限值, 为每个重要产品设定合格/不合格标准。内置的控制图表可跟踪并显示水份含量的长期变化; 多达 3,000 个测量值可以以干燥曲线图形形式保存, 并且可以随时调用。另外, 为了达到 ALCOA+ 要求(即结果不可存储在仪器上), 可通过以太网接口将数据和方法参数自动或手动发送至 FTP 服务器, 或者导出至 U 盘、纸带或 A4 打印机。同时, 可使用“零结果”功能进行本地删除, 确保仪器的存储器中不留有任何结果。

4.1.1. 明确的合格/不合格判定



图 20: 绿色和红色显示色分别表示结果是否在定义的允差范围内

可对每个产品和/或方法定义单独的干预和警告限值, 以便在实验室和工厂车间快速作出合格/不合格判定。通过显示屏上的绿色或红色信息清晰地显示结果。合格/不合格说明也将包含在相应的测量报告中。

4.1.2. 自动描述水份的变化趋势

控制图表结合实时干燥曲线, 确保数据和结果一目了然。下面的控制图表表明了每个被测产品的水份含量随着时间发生的变化, 提供了结果概览, 将立即显示测量是否超出了设定控制限值。可通过单击控制图表上的相应结果来查阅每个测量值。

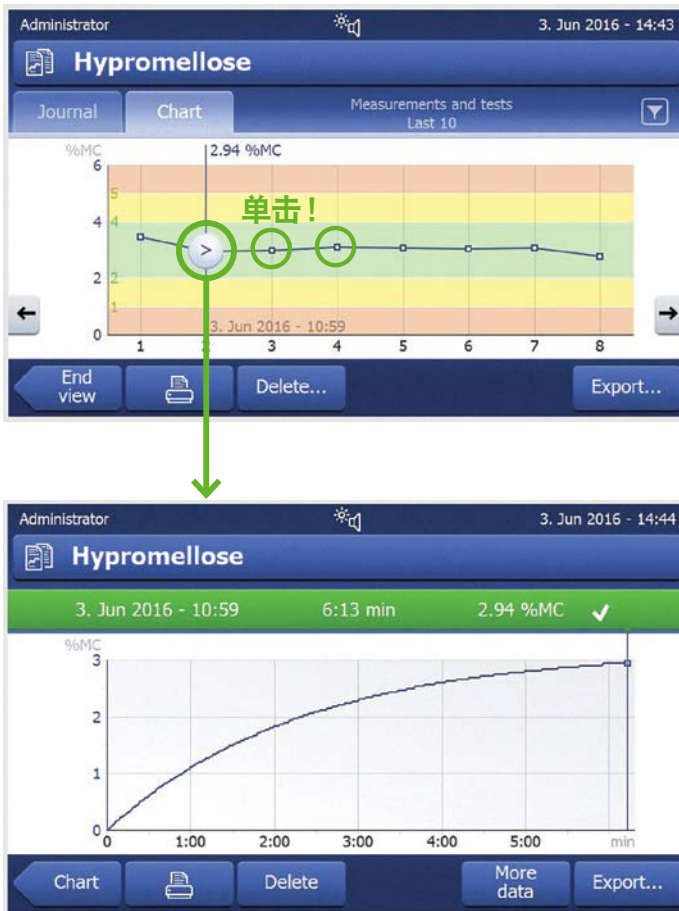


图 21: 可通过点击控制图表上的相应结果查看单个测量值

4.1.3. 便捷的打印和数据处理

HX204 和 HS153 快速水份测定仪具有简单方便的结果导出和打印功能。不论直接连接仪器还是通过网络连接, 无论通过纸带打印机还是 A4 页面打印机, 结果均可在测量后自动打印。此外, 还可以将 PDF 测量报告保存在 FTP 服务器中。测量报告可以是显示单次测量结果的报告, 也可以是包含多个选定测量的汇总报告。

4.1.4. 带有方法评估的用户管理

HX204 最多可创建十个用户组, 总共 30 个配置文件, 并且均具有可定制访问权限。每个用户组均可分配特定的权限 — 例如, 允许创建或启动方法、质量管理和数据管理。用户只能看到提供给他们权限, 防止仪器滥用, 并且只能访问与其自己密码保护的配置文件相关联的方法集, 限制混淆情况的发生。

4.1.5. 利用 QuickPredict 预测结果

QuickPredict™ 是梅特勒-托利多快速水份测定仪 HX204 和 HS153 的一种嵌入式软件功能, 可最大程度缩短测定时间。此前, 得到测定最终结果需要 5 – 15 分钟甚至更长时间, 而现在, 在测定开始后的很短时间 (测定开始后 2 – 5 分钟) 内即可预测得到。因此, 用户可以基于特定的预测进行进一步分析/过程步骤, 加快了决策速度, 节省了时间和资金。(详情请参见指南《预测结果, 缩短测定时间》¹⁴。)

4.2. 安全功能和日常性能测试

维护仪器性能和减少不合格风险要求对仪器进行正确设置,并由服务提供商和用户执行测试。除必要的日常校准和测试之外, HX204 快速水份测定仪还具备优异的集成安全功能,可确保全面的仪器验证,以随时获得正确的结果。

4.2.1. 集成安全功能

集成到 HX204 快速水份测定仪中的重要安全功能是自动内部校正和 LevelControl。自动内部校正功能使用内部砝码自动校正和校准天平,以便获得准确、一致的称量结果。无需使用外部砝码频繁地进行手动测试,省时省力。如果仪器未正确调平,内置的电子 LevelControl 功能则会发出警告;仪器的调平状态也会显示在输出结果中。

4.2.2. 日常性能测试

监测快速水份测定仪性能的关键测试为测试和校正加热和称量单元,以及使用 SmartCal 执行的全方位仪器测试。接下来,我们将详细讨论加热单元的测试、校正以及 SmartCal 测试。

温度校准和校正

可在 80°C 和 200°C 之间的任意两个温度点校正和测试 HX204 快速水份测定仪,但是这两个温度之间必须保持 60°C 的温差。HX204 可为使用点的温度测试提供第三个测试温度。灵活的温度测试和校正功能可确保仪器在特定的工作条件下保持最佳性能。可将电子温度校准部件轻松安装到仪器中,通过 One Click 启动测试并完全自动执行。完成测量后,仪器可立即告知温度值在预定义允差限值范围内还是需要校正。生成的所有数据以及日期、时间和温度校准部件 ID 将保存在测试和校正历史记录中。

使用 SmartCal 进行性能验证

SmartCal 测试基于采用卤素水份测定仪执行定期测试。SmartCal 是包含特定的水份含量的标准物质,可用作验证快速水份测定仪性能的集成测试。它就像一个放大镜,当仪器的特性只有非常小的变化时显示较大的水份含量变化。全方位仪器测试只需 10 分钟,并可自动指导用户逐步完成整个过程。测试结束后,仪器可清楚显示仪器是否在生产规格范围内工作,是否可放行进行日常测试。所有测试结果均存储在仪器中,使用 SmartCal 进行的日常测试的结果可以随着时间的变化提供仪器性能的概览。数据将与日期、时间和 SmartCal 批号仪器进行存储。可随时查看和调阅每个测试以及所有测试数据,表明性能趋势的总体概览,了解是否需要进一步诊断和/或维护。

4.3. 为快速水份测定仪提供的服务项目

与实验室天平类似,准确、可追溯的水份测定对于制药产品质量而言至关重要,且必须符合适用的质量标准。

4.3.1. 安装包(包括初始培训)

我们针对快速水份测定仪的三个级别的安装包与实验室天平相同。由训练有素的技术人员针对实验室需求进行量身定制的专业安装、设置和配置,确保快速高效启动。为实现无误操作,须对指定的实验室人员开展系统操作培训。

	Starter Pac	IPac	EQPac
设备	快速水份测定仪	快速水份测定仪	快速水份测定仪
标准和规定	内部标准	ISO、GMP/GLP、USP、标准认证	ISO、GMP/GLP、USP、综合认证
DQ			
支持设计和供应商资质认证			●
IQ			
执行并记录设备安装	●	●	●
符合监管标准			●
OQ			
根据制造商规格执行初始性能测试	●	●	●
用户对设备的熟悉程度	●	●	●
安装包中记录的校准情况		●	●
PQ			
支持用户设置 SOP		●	●
日志授权用户		●	●
重新认证相关咨询			●
定期维护相关咨询			●
购买砝码相关咨询			●

表 6: 三个级别的安装包



图 22: 预防性维护和校准是获得最佳性能的必要条件

4.3.2. 日常操作

快速水份测定仪结果的准确性可能会受到几个因素的影响。其中最重要的因素是加热温度可变性、称量精确度和样品特征。要想获得最佳性能和可靠结果，应执行预防性维护，并应在定义的时间间隔校准快速水份测定仪。因为快速水份测定仪的特性，在维护期间应校准加热和称量设备；使用 SmartCal 的测试又增加了一项可运行能力的指示。

校准

校准加热单元（如果发现超出允差则进行校正）是获得正确水份结果的关键。由于样品的低层受热不足，温度过低可能无法确保所有水份蒸发。如果加热温度过高，样品组分可能会氧化或燃烧。作为快速水份测定仪部分的天平也必须进行校准。称量和加热单元校准的结果被记录在校准证书中，加热单元的结果附在水份附录中。



图 23: 应校准快速水份测试仪的加热单元和称量单元

预防性维护

除定期进行的实验室天平的预防性维护（例如，清洁、检查和恢复称量单元）外，也必须特别注意校正加热单元。偏离将对精确度产生不利影响，导致加热温度发生变化。另一个重点是防护性玻璃、反射仪和电极的清洁，因为这些部件的污染可能导致不准确的结果。盖子（可能为电动马达上盖）、用户显示终端、加热器和温度传感器功能测试也应成为预防性维护的一部分。

性能验证

由于难以控制的各种因素，任何设备的性能都有可能运行过程中发生变化。因此强烈建议用户定期验证快速水份测定仪性能，以防止出现令人厌烦的返工，甚至造成生产批次损失。

快速水份测定仪的性能通常通过使用经过认证的砝码和温度校准套件来分别单独测试称量和加热模块来进行验证。然而，快速水份测定仪两个核心单元的单独立验证并不考虑仪器的总体功能：换句话说，不考虑准确分析水份含量的能力。而 SmartCal 测试物质（参见第 4.2.2 节）只需十分钟即可提供快速水份测定仪全面的性能评估结果。



图 24: SmartCal 是一种独特的测试物质, 可验证快速水份测定仪的性能

5. pH 计和电极

SevenExcellence™ 多参数测试仪是一款模块化台式仪表, 可用于 pH、电导率、离子浓度、氧化还原电位和溶解氧的精确测量 (配备相应的模块, 图 24)。SevenExcellence™ 仪表提供全面的安全管理功能, 支持校准、测量和数据采集过程中全阶段的工作流程。其独特设计使仪表的常规任务和专业测量均符合 GLP 的严格要求。



图 25: SevenExcellence 为您的工作流程提供多种安全管理功能

5.1. 智能电极管理 — 数据安全和简便操作

pH 计为实验室通用仪器, 跟踪最后一次执行校准的人员以及时间比较困难。为了安全起见, 通常每次开始测量前均需要校准。智能电极管理 ISM®, 可以避免猜测, 减少错误。

特别地, 这些电极可以被仪表自动识别并检查信息以确保电极和相应已选择的测量模式一一对应 (例如 pH、溶解氧等) 另外, 校准数据存储在电极中, 并且在连接仪表时自动传输到仪表里以备日后使用。

工作原理详情

5.1.1. 安全电极识别

ISM 电极连接至 SevenExcellence 仪表时, 会立即进行识别, 并将梅特勒-托利多电极唯一序列号和产品名传输到仪表。电极连接后, 可将其名称 (如 InLab® Expert Pro-ISM) 进行修改, 以便在同时使用多个相同类型电极的情况下避免发生混淆, 但是, 序列号为唯一的, 无法修改, 可确保在电极的整个生命周期实现完全可追溯性。

ISM®

图 26: 智能电极管理



图 27: ISM 可保证电极自动识别

5.1.2. 始终保存最新的校准数据

ISM 电极校准后，新的校准数据立即从仪表传输至电极的芯片中。当电极连接至新仪表时，当前电极校准数据将立即传输到该仪表中。若设置校准提醒并且校准日期在该校准提醒范围内，则无需再次执行校准。若校准日期在该提醒范围外，将禁用电极。需要重新进行校准。

最后五次的校准数据储存在 ISM 电极中，可随时检索以供查阅或传输至电脑或打印机中。

5.1.3. 确保备份证书

斜率、偏差值和测试日期等出厂校准数据均存储在电极中，并可以随时查看和将其传输至电脑或打印机。这就保证了任何 ISM 电极在其整个生命周期内的完全可追踪性；还可随时创建校准证书。

5.1.4. 易于监测电极寿命

电极的使用历史必然会影响其性能。为了深入了解导致性能问题出现的原因，并帮助使用者判断何时应该更换电极，将自动监测 ISM 电极在其有效期内所暴露的最高温度。

5.2. 专业的电极监测功能

电极是 pH 测量系统中唯一直接接触样品的部件。因此，其状态和性能对精确和准确测量的影响最大。定期、恰当的校准和合适的维护对于保持电极的良好状况至关重要。根据使用情况，每个电极的性能都会随使用时间的延长而逐渐下降。因此，很难监测电极性能并预测何时需要进行特别维护，甚至更换电极。

通过 SevenExcellence 的预防性功能，可以消除这些顾虑。校准频率通过电极检查功能控制（参见下面的内容），SevenExcellence 在电极性能下降时也会有相应的提示。这可确保您能随时获得可靠电极！



图 28: SevenExcellence 可保证正确校准

工作原理详情

5.2.1. 校准频率可控

对于连接至 SevenExcellence 的每个电极，可根据需求定义其校准时效。校准时效指两次校准之间的间隔时间。当超过电极校准时效时，会向操作人员发送校准提醒，甚至阻止电极使用直至进行校准。此功能可严格控制校准频率。

5.2.2. 电极检查 — 总是使用恰当电极

如果测量值在电极的校准标液范围内，则此时的 pH 测量最准确。校准数据表明了电极状况：斜率越高并且零点漂移值越小，则表示校准越好。

执行测量之前，仪器会通过电极检查方法功能（图 28）检查斜率、漂移和上次的校准点。如果检查的值与选择的方法不对应，仪器则会根据要求显示详细信息，甚至禁止电极执行测量。



图 29: 运行电极检查之后, 仪器显示信息, 或根据需要禁用电极

5.2.3. 电极状态显示一目了然

SevenExcellence 可自动分析每个电极的校准数据。然后, 将在测量屏幕上通过清晰的图标显示已用电极的状态。您可以立即看到电极是否处于良好状况, 或是否需要维护或更换 (图 29)。

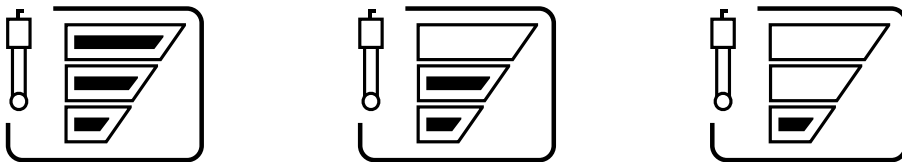


图 30: 电极状态图标可指示电极状态

5.3. 将 SOP 内置到方法中 — 仪器上的用户指导

为了确保合规性, 通常会要求用户严格遵循内部或外部质量标准中的特定测量流程。外部标准的一个典型示例为超纯水的电导率测量 (USP <645> 规定)。SevenExcellence 可将此类工作流程或 SOP 内置到“方法”中。单个方法功能可涵盖一个工作流程的每个步骤, 允许仪表指导用户一步一步完成整个过程, 并自动执行所需的计算。

方法可从仪表的方法列表中启动, 也可通过快捷方式从主屏幕直接启动 (图 30)。因此可以快速启动工作流程, 确保每个用户严格遵循必要的流程, 避免错误。

通过 U 盘进行简单的导入/导出, 即可将方法轻松从一个仪表传输到另一个仪表。



图 31: 单击快捷键立即启动方法

5.4. 针对 pH 计和电极可提供的服务

控制样品和试剂的 pH 值和电导率对获得准确、可重复的结果至关重要。因此必须选择最适合您整个工作流程的仪表。根据您的应用选择正确的电极可简化自动化和合规性，仪表和电极的正确校准和维护可提高一致性和可靠性。

梅特勒-托利多深知控制实验中可变性的重要性，并清楚电化学测量中可能出现的问题。我们所提供的服务不仅仅是修复已损坏的仪器。我们良好的电化学管理规范™ (GEP™) 帮助您降低风险并遵守法规要求。正确安装和初始前专业的培训可确保新设备的正常运行。校准服务、预防性维护以及再认证服务可帮助您获得准确结果、通过审核以及延长设备使用寿命。

5.4.1. 良好的电化学管理规范

GEP 可以在整个产品生命周期内指导您完成任务，检测可能存在的风险并找到适当的工具避免风险。

电极种类繁多多样，不同的应用需要选择不同的电极，同时考虑到监管市场和过程安全的问题（如制药企业），如何选择正确的电极是常规应用中的难点。

风险检查

改进电化学过程的第一步是了解可能存在的风险。GEP 风险检查可以在 5 分钟内告诉您更好地完成哪些步骤，并提出可行的操作建议。



图 32: 良好的电化学管理规范

GEP 服务和专业知识

梅特勒-托利多可以从产品生命周期的最开始为您提供支持 — 设备评估及选型。指导您选择正确的仪表及附属设备；同时使用我们的电极产品指南可为您的应用找到合适的电极。

专业的合规性安装文件以及用户熟悉操作可避免不必要的错误。定义仪器的日常操作流程以及校准频率是确保仪器性能和精确性的关键。GEP 以广泛的电化学专业知识为依据，为您提供易于使用的工具和文库。

5.4.2. 安装包 (包括首次培训)

梅特勒-托利多可提供设备的安装和认证服务，确保设备性能优异并且正常运行，从而获得符合生产率、质量和监管要求的结果。



图 33: 设备安装和认证服务确保新设备的正确运行

安装包由专业安装、设置、首次使用用户培训以及设备认证记录文件组成。后者因监管环境而异。因此可提供三个级别的安装包以满足您的特定需求：

- **StarterPac 安装服务包** — 确保安装正确
- **IPac 标准认证服务包** — 具有可追溯文件记录
- **EQPac 全面认证服务包** — 具有符合严格监管要求的全面测试和文件记录

在制药行业，由于 EQPac 可通过最高级别的可追溯性应对所有常见的认证步骤，因此通常为首选。将详细记录所有设备设置、测试程序、规格范围以及结果，以便作为监管机构审核的客观凭证。

	Starter Pac	IPac	EQPac
设备	pH、氧化还原电位、电导率、离子浓度和溶解氧仪表	pH、氧化还原电位、电导率、离子浓度和溶解氧仪表	pH、氧化还原电位、电导率、离子浓度和溶解氧仪表
标准和规定	内部标准	ISO、GMP/GLP、标准认证	ISO、GMP/GLP、综合认证
IQ			
执行并记录设备安装	●	●	●
OQ			
根据制造商规格执行初始性能测试	●	●	●
电极输入校准记录在安装包中		●	●
所有接口的功能测试		●	●
用户对设备的熟悉程度	●	●	●
PQ			
支持用户设置 SOP			●
再认证和定期维护相关咨询		●	●

表 7: 安装包的三个级别

使用制造商设计的方案, 可节约时间及降低成本。

5.4.3. 日常操作

要获得准确和可追溯的结果, 必须根据定义程序执行操作。电极必须正确校准和维护, 溶液必须仔细处理, 仪表性能必须恰当评估。以下服务可帮助您保持监管合规性, 避免出现停机并控制成本。

校准

校准可通过采用认证的电阻器和服务工具验证所有电极输入误差来确定测量设备的性能。通过日常 pH 计和电导率仪的校准, 可以实现安全测量, 确保合规并且避免不准确测量造成的成本。

预防性维护

可通过预先计划的定期维护来防止出现意外停机。由经过我们工厂培训和认证的技术人员执行的预防性维护可保证持续准确且可靠的操作。该服务包括整个 pH 计或电导率仪的检测、清洁和测试, 最终通过降低停机可能性来降低成本, 延长设备使用寿命。



图 34: EQPac 确保设备按时运行

性能验证

电化学系统中的电极是最敏感的部件。权威技术人员可帮助您正确维护电极，制定日常电极性能验证和校准的具体方法，确保获得一致且准确的结果。



图 35: 由我们的工厂培训认证技术人员执行的预防性维护可保证操作的准确性

6. 电位滴定仪和卡尔费休水分仪

在如今的竞争环境中，拥有合适的设备对于实现高效的工作流程而言至关重要。梅特勒-托利多滴定仪可快速提供准确和精确的结果，符合法规要求，并充分发挥员工技能。

6.1. 即插即用滴定管和电极

我们的即插即用 (PnP) 滴定管和电极均配有 RFID 芯片，该芯片可存储滴定剂和电极的所有相关数据。它们可将滴定剂和电极相关信息自动传输至任何梅特勒-托利多滴定仪，当执行新的滴定度测定或电极校准，或者对滴定剂或电极数据进行任何其他更改时，信息也可自动更新。此便捷功能可消除抄写错误，轻松实现 GLP 合规性。



图 36: 即插即用电极 (左) 和滴定管 (右) 自动将滴定剂和电极的相关信息传输至滴定仪

工作原理详情

6.1.1. 将信息存储在您需要的地方

滴定剂名称、其标定的浓度、滴定度以及上次标定滴定度的日期均直接存储在位于每个滴定管底部的 RFID 芯片中，每个电极上的 RFID 芯片则记录电极名称、序列号和校准数据 (斜率和偏差值) 等信息。每次执行新的滴定度测定或电极校准时，可自动更新信息 (滴定度、斜率、用户名、方法用户名等) 并将其分别存储在滴定管和电极的 RFID 芯片中。

以电子形式将相关滴定数据直接存储在滴定管和电极中可确保滴定必需信息的访问性，简化了实验过程。此外，可避免混淆不同的滴定剂和电极，同时可在不同仪器之间以可追溯的方式轻松交换电极和滴定管，从而符合 [Good Titration Practice™ \(GTP®\)](#) (参见第 6.6.1. 节) 的要求，即实现可靠无风险滴定的五步计划。

6.1.2. 自动识别和存储

将 PnP 滴定管或电极连接到滴定仪之后将进行自动识别，并自动读取 RFID 芯片上的信息。启动方法之后，将执行资源检查，滴定仪可验证应用所需的滴定管、滴定剂、泵等资源是否已到位且随时可用。例如，如果未连接所需电极，可通过显示屏上的弹出窗口信息告知用户，且不会启动方法。资源检查将确保在恰当的滴定设置就位时才执行分析。

6.1.3. 监测滴定剂和电极的有效期和使用寿命

GTP 要求定期监测滴定度值和校准数据。因为这些值会随时间而发生变化，所以必须定期更新电极滴定度和校正数据。

为了确保充分的监测，可定义滴定剂和电极有效期和使用寿命的到期日，并分别存储在滴定管和电极的 RFID 芯片中。有效期是指必须执行新的滴定度测定或校准之前的时间段，而使用寿命是指需要更换之前资源可以持续的时间段。

如果资源已过期，则可定义不同的操作。如果使用过期资源启动方法，用户则会收到警告，或整个方法被禁用，直到再次进行滴定度测定或校准，或者更换资源。这些警告可防止用户使用过期的资源执行分析。

6.2. 滴定的测量不确定度

测量结果必须包含统计数据评估和不确定度估值，以符合质量标准。Measurement Uncertainty Pac (MuPac) 是 GTP 服务的附加部分，可高效计算滴定应用的测量不确定度。该计算基于最新版 Eurachem/CITAC 指南“量化分析测量中的不确定度 (QUAM)”，因此能够满足 ISO 17025 要求。

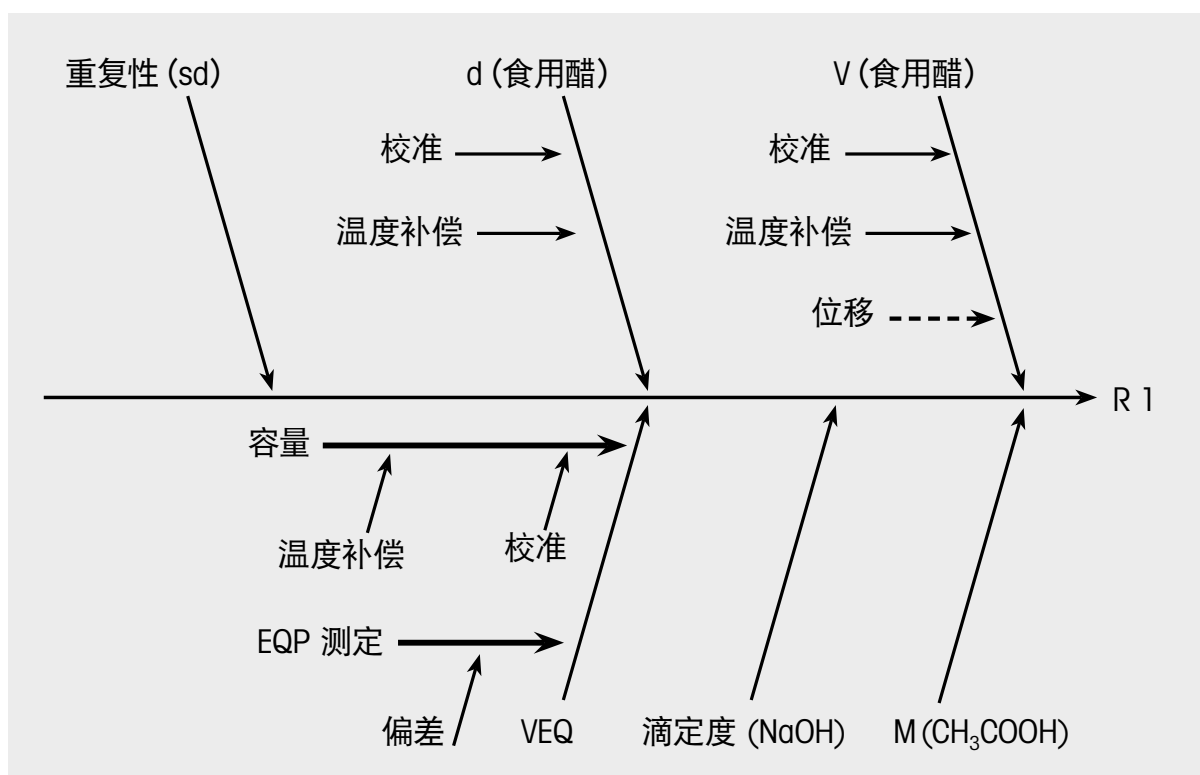


图 37: 测量不确定度包能够计算滴定的测量不确定度

工作原理详情

计算化学分析结果的测量不确定度的程序包括以下 4 个步骤：

步骤 1 — 明确被测变量

第一步的目的是描述实验室中进行的滴定程序。此信息已经包含在 SOP 中，描述了分析程序的各个步骤和具有直接相关的所有变量和参数的被测变量的方程式，例如达到等当点的滴定剂消耗量。

步骤 2 — 识别不确定度的所有相关来源

第二步是要识别不确定度的所有主要来源，并了解其对被测变量的测量不确定度的影响。这是评估测量结果不确定度的最难步骤之一，这是因为：一方面存在忽略不确定度重要来源的风险，另一方面可能会重复计算其他影响因素。使用因果图是避免出现此类问题的有效方法。

步骤 3 — 量化不同的不确定度组成

在测量不确定度计算的第 3 步中，将每个添加到因果图中的不确定度来源进行量化并转换为标准偏差。

步骤 4 — 计算组合测量不确定度

最后，使用不确定度的传播原理来计算综合的不确定度。

6.3. 安全样品称量

自动化不仅与效率相关（如以最少的人工投入获得最大生产量），还能够通过提高再现性以及避免抄写错误来帮助用户提高质量和数据安全性。在这方面，用于单一样品以及 InMotion 自动进样器的 SmartSample 称量系统（图 37）可通过 RFID 技术提高效率。粘贴在样品烧杯底部的 RFID 芯片可记录样品信息并通过无线方式进行传输，因此可消除称量过程中的抄写和排序错误（参见第 2.2.2. 节了解详细信息）。



图 38: SmartSample 可通过消除称量过程中的抄录和排序错误来提高效率

工作原理详情

通过 SmartSample, 用户可以直接在天平处输入样品的跟踪码和其他相关信息。提供了所需信息之后, 天平将这些信息与样品重量一起写入滴定杯上粘贴的 RFID 标签中。操作人员无需再在滴定仪上重复输入一遍信息, 省下来的时间可以用于其他工作, 大大提高了工作效率。

自动化样品跟踪功能使得样品 ID 和样品重量不会混淆, 样品也不会放置在 InMotion™ 自动进样器的错误位置, 因此避免了混淆和抄写错误。由于避免了样品标签错误, 不再需要重新测试, 因此进一步提高了实验室的效率。不论重复使用型还是一次性滴定杯, SmartSample 都是您实验室的绝佳解决方案。将 RFID 芯片直接贴在任何手洗型滴定杯上; 对于一次性使用的 100 mL 梅特勒-托利多塑料滴定杯或者在清洗机中清洁的玻璃滴定杯, 则使用可更换的杯套。

6.4. 方法验证

方法验证的目的是通过提供文件资料证明所采用的方法达到相应的检测要求。验证试验的正确序列很少有指南指明, 而最优的验证序列则与方法息息相关。因此, 梅特勒-托利多开发和测试了一种适用于滴定方法的分步方法验证程序。将在 [滴定应用手册 16](#) 中介绍此程序。此外, 此手册还详细介绍了推荐的限值、提示与技巧以及某些实例。



图 39: 方法验证确保用于特定测试的分析程序的适用性

工作原理详情

本程序包括以下测定内容:

步骤 1 — 准确度

准确度是指采用的数值(约定、实际或接受参考值)与测量值之间一致性的接近程度。根据多个系列标准样品或已知浓度样品的滴定来测定此参数。对比测定平均值和实际/参考值,记录两个值之间的差值。差值越小,准确度越高。

步骤 2 — 精确度

精确度是指根据同一个样品的多个副本获得的一系列测量值之间一致性的接近程度,是测量值可重复性的指征。对各样品系列(由一种样品的多个副本组成)进行统计学评估,以获得标准偏差,表示方法的精确度。

步骤 3 — 线性和系统误差

线性是指分析方法在给定范围内获得与分析物浓度成正比的测试结果的能力。在一个样品系列中,系统误差可能会影响结果。滴定分析中的系统性误差指的是不正确的溶剂空白值等误差,或来自方法本身的更常规的问题。可针对不同大小样品执行多个分析以测定这两个数值。作为样品大小函数的滴定剂消耗量线性回归可表示系统误差,而以图表形式表示的样品大小可能会显示滴定方法的非线性关系。

步骤 4 — 稳健度

稳健度描述滴定方法对文件记录中列出的程序参数的故意微小变化是否敏感,例如 pH 值、分析物体积、电极清洗和浸洗或环境情况。它表明正常使用期间方法的适用性和可靠性。可通过进行多个测量,同时控制和改变程序参数来测试稳健性。在不同条件下测定的所有结果都应具有可比性。

步骤 5 — 定量限

定量限(LOQ)是指在精确度和准确度都符合要求的前提下,能被定量测定的最小分析物浓度。LOQ 是通过逐渐减小的分析物量对若干样品系列进行滴定而测定的。将每个系列绘制相对标准偏差和分析物含量曲线图。然后将在给定的相对标准偏差下与所需精确度对应的量选择为 LOQ。

完整流程在[滴定应用手册 16](#)中描述,其中还提供了推荐限值、提示、技巧和一些示例。

6.5. LabX 重新评估与计算

LabX 实验室软件可用于集中管理方法,通过网络控制一系列滴定仪,将数据自动导出到 LIMS 以及更多其他功能。有关 LabX 的详细信息,请参阅第 2.2. 章。

工作原理详情

6.5.1. 完整的原始数据

LabX 可存储结果评估和计算所需的所有原始数据。评估滴定时，滴定剂耗量非常重要，此数据可通过滴定曲线以数学方法获取。对于传统滴定仪，可通过仪器的内置软件自动执行原始数据的评估和结果的计算。然而，有时因为滴定方法设置错误或基体效应导致的曲线形状不佳，需要手动重新评估滴定曲线。



图 40: LabX 可存储滴定曲线，以供重新评估测量数据

6.5.2. 重新评估滴定曲线和审核追踪

通过存储所有测量数据，LabX 还能对任何滴定曲线进行后续的重新评估。例如，可更改滴定曲线检测阈值和趋势等评估参数，以及使用不同的值或重新计算的结果进行新的分析。更改评估参数或者当量点之后，将立即自动重新计算所有结果。

此外，如果启动方法之前输入了不正确的设置，如样品 ID、重量或密度或者计算不正确的公式，LabX 还能在后期处理中修正这些设置，而无需进行新的测量。为了保证符合规定，将在审核追踪中记录所有更改，以便在需要时轻松追溯。

6.5.3. 结果限值

在质量控制和日常分析中，结果必须符合内部或监管等质量标准。这就表示，获取的结果必须在定义的允差范围内。使用梅特勒-托利多滴定仪，可在滴定方法中定义每个结果的绝对限值，以及设置多个样品的最大相对标准偏差。结果超出这些限值范围时，将对其进行明确标记或自动中止分析。这有助于对任何不合格结果做出快速反应。

6.6. 为电位滴定仪和卡尔费休水分仪提供的服务项目

在滴定应用中，获得一致和可比较的结果对于满足 GLP、ISO、FDA、HACCP 和药典等国际标准而言至关重要。我们的服务可保证仪器安装的专业性，您的操作人员接受足够培训，仪器得以正确维护，以提供值得您信赖的可靠结果。

6.6.1. Good Titration Practice

GTP 使用一个步骤计划为整个投资期保驾护航。根据需求选择滴定系统,专业的安装和培训是可靠且无风险滴定的基础。GTP 可减少与滴定相关的风险,有助于:

步骤 1 与 2 — 评估与选型

要选择正确的分析系统,不仅需要了解当前的需求,还必须考虑到将来的增长需求。使用我们的专业咨询服务评估您的需求和选择适合您的系统,为使用正确的仪器迈出第一步。

步骤 3 与 4 — 安装与认证

Good Measuring Practice 准则要求对质量控制或生产中使用的分析仪器进行专业调试和认证。这些活动必须以易于理解和可追溯的方式记录下来。梅特勒-托利多提供的服务完全支持认证过程,包括所有记录和专业培训,让您具备正确操作滴定系统所需的信心和技能。

步骤 5 — 日常操作

合适的用户培训以及定期的滴定系统维护可减少出现日常测量错误的几率。梅特勒-托利多拥有多年的专业知识和丰富经验,您可以通过查阅专业的文献资料或者咨询经验丰富的销售顾问获得。用户还可以在研讨会中更新自己的知识。梅特勒-托利多定期保养和维护提供定制服务,确保通过最少的投入在最大程度上避免常见风险。



图 41: Good Titration Practice 涵盖仪器的整个生命周期

6.6.2. EQPac/IPac

符合法规

早在进行实验室日常工作之前安全滴定和遵守法规的意识就已经开始。全面的滴定认证包 (表 8) 满足最严格的法规要求和质量要求, 同时通过专业执行的 IQ/OQ 认证程序进行测试和记录, 确保设备合规性, 提供质量审核所需的可追溯性。也可根据需要提供用于系统适用性测试的应用特定 SOP (支持定期的 PQ 日常测试)。

选择适合您需求的梅特勒-托利多安装包:

	IPac 标准认证	EQPac 综合认证
安装认证 — 对在合适的环境条件下执行完整交付和正确安装进行验证。	●	●
操作认证 — 功能、操作和性能认证测试, 以确认仪器在安装地点的准确性能。	●	●
用户熟悉度 — 操作人员和维护人员的培训概述。	●	●
生命周期支持 — 针对监管环境提供综合测试和文件记录支持的性能认证和维护认证。	●	●
初始校准 — 可追溯性校准证书满足质量、行业和监管要求。		●
标准文件记录 — 适用于受监管行业或内部要求的设备认证标准证明文件。	●	
综合文件记录 — 适用于受严格监管行业的设备认证详细证明文件。		●

表 8: 滴定安装包

我们的 IQ、OQ 和 PQ 均支持 OMCL 指南。

6.6.3. 日常操作

分析仪器须在其整个生命周期内保持可靠性能、生成有文件记录的准确和可追溯结果。为此, 以下服务可帮助您保持法规合规性, 避免出现停机并控制成本。

预防性维护

预防性维护有助于满足准确和可靠结果的要求。由工厂训练有素且通过认证的技术人员执行预防性维护, 可通过定期监测设备性能下降情况以及将设备恢复至正常状态来降低停机风险。定期执行预防性维护有助于延长设备的使用寿命。

我们的专业预防性维护服务包括:

- 检测和清洁
- 功能测试和调整
- 设备状况的文档记录
- 改善建议

校准

通过日常校准和校正可以实现安全滴定，确保完全合规并避免不准确测量导致的成本。采用梅特勒-托利多专有的校准和认证服务，让您对测量充满信心。我们的市场领先的技术和专业知识的可让您保持合规，高枕无忧。我们的专有校准工具可生成：

- 综合的审核证书
- 完全可追溯的电子文档
- 可根据需要从我们的安全数据库中检索证书

我们建议每年校准一次所有滴定仪、滴定管和卡尔费休加热炉。获得确认对电极输入、滴定管驱动器、滴定管的容量准确性以及炉温（如果使用）进行校准的证书无疑是对持续的设备性能和一致的测量精确度的最佳证明。



图 42: 使用日常校准和校正保证准确测量

性能验证

对于用户执行的日常性能验证，我们可根据您的应用提出日常测试建议。我们的系统适用性测试可满足您的 PQ 要求，以证实仪器可根据规格持续运行。

7. 紫外可见分光光度计

在紫外可见分光光度法中, 常规性能验证是确保仪器性能准确可靠的关键。美国药典与欧洲药典介绍了广泛接受的分光光度计性能验证指南, 以确保结果具有代表性并且正确无误。推荐的测试包括检查光度准确度和重复性、波长准确性和重复性、仪器分辨率以及杂散光测量。

美国与欧洲药典关于紫外可见分光光度法的章节^{15、16}最近进行了修订, 将光度线性验证纳入其中。为了顺应上述修订(自 2019 年末起正式生效), 梅特勒-托利多已对 CertiRef™ 自动化性能验证选配件进行了改进, 以确保符合规定。下方概述了与紫外可见分光光度法相关的重要修改, 并进一步探讨其影响和解决方案, 以确保合规性。

7.1. 修订后的关于光学性能验证的标准

在药典最近进行的修订中对光度线性验证提出了硬性要求, USP42-NF37 第二版增补以及 EUP 10 现已对此进行了明确规定。其他非法规强制的测试参数包括光度噪声、光度漂移和基线平直度。光谱测量时使用规定的液体或固体滤光片对这些参数进行评估(如下方表 9 所示)。

7.1.1. 光度准确度滤光片

烟酸现已批准用作光度准确度测定的滤光片。由于人工制备重铬酸钾 (PDC) 已经列在 REACH 法规的附录 XIV¹⁷ 中, 因此欧盟药典对此不再批准, 而是对烟酸溶液的制备方法进行了定义。但仍然完全允许在密封石英比色皿中使用经认证的 PDC 溶液。美国药典维持了 PDC 作为用于测定光度准确度与重复性的可接受的标准参照物的适用性, 并且与欧洲药典一样对烟酸进行了批准。

7.1.2. 光度线性检查

在最近的更新中, 美国药典与欧洲药典现已明确规定了必须检查分光光度计的光度线性。用于测定光度准确度的滤光片还可用于检查线性; 测试方法与验收标准在表 9 中进行了说明。

欧洲药典明确规定必须根据“预期的线性范围”测量多个浓度/滤光片, 具体取决于实验室的操作范围。对于大多数的制药应用, 后者低于 1.5 A, 对于烟酸, 这相当于 36 mg/L 浓度, 对于 PDC, 相当于 100 mg/L 浓度。USP42-NF37 明确要求在三个吸光度水平检查光度响应(准确度); 之前仅规定在“两个或以上的吸光度水平”进行测量。使用的标准参照物和浓度也取决于应用的操作范围。

7.1.3. 杂散光方法

杂散光, 即杂散辐射能量, 是分光光度法测量中一种常见的干扰因子。将其定义为源自于非仪器光源, 不遵循光路, 可能由于结构或设计缺陷、高阶衍射或反射光所致的光线。如果大量的杂散光到达检测器, 则分光光度计产生的吸光度值有可能出现错误。

参数	药典要求				新要求
	波长准确度和重复性	光度准确度和重复性	分辨率	杂散光	光度线性
测试目的	检查光谱中显示的波长是否正确, 确保没有偏移或偏差。	检查所测得的吸光度值是否正确。	检查仪器的分辨率, 从而检查结果的准确度。	确保分析结果不会因存在分析范围以外的光线而发生偏差。	线性度受杂散光的影响。仪器的非线性响应会导致测出的结果出现错误。
测试方法	测量固体或液体滤光片, 并将得到的峰值位置与参考波长进行比较。计算结果的标准偏差以评估重复性。	测量已知浓度和吸光度值的固体或液体滤光片, 并将测得的吸光度与参考吸光度值进行比较。计算结果的标准偏差以评估重复性。	测量正己烷中的甲苯溶液。测定与使用的样品相对应的波长下的最大和最小吸光度值。计算最大吸光度/最小吸光度比率。	方法 A (美国药典): 使用 10 mm 的比色皿测量溶液滤光片截止吸收波长, 用 5 mm 的比色皿测量溶液截止吸收波长作为空白。 方法 B (欧洲药典): 使用 10 mm 的比色皿测量溶液滤光片截止吸收波长, 用 10 mm 的比色皿参比溶液测量截止吸收波长作为参考。	测量多个已知浓度或吸光度的固体或液体滤光片。欧洲药典要求相关系数不小于 0.999, 而美国药典则规定无需进行该计算, 仅需证明在所选择的不同吸光度水平下符合可接受限值。
推荐使用的参比物	高氯酸中的氧化钒。	经认证的重铬酸钾溶液 (紫外区); 经认证的烟酸溶液 (紫外区); 经认证的中性密度滤光片 (可见光区)。	经认证的正己烷中的甲苯溶液。	经认证的氯化钾溶液。	经认证的重铬酸钾溶液 (紫外光区); 经认证的烟酸溶液 (紫外光区); 经认证的中性密度滤光片 (可见光区)。
限值	美国药典: 准确度 400 nm 以下: ±1 nm; 400 nm 以上: ±2 nm; 美国药典重复性: ≤0.5 nm。 欧洲药典: 准确度 400 nm 以下: ±1 nm; 高于 400 nm ±3 nm。	液体溶液的准确度限值: ±0.010 A (≤1 A); ±1% (>1 A)。 中性密度滤光片的准确度: ±0.008 A (≤1 A); ±0.8% (>1 A)。 重复性限值: ≤0.005 A (≤1 A); ≤0.5% (>1 A)。	欧洲药典: 限值在有关专论中单独列出。 美国药典: 对于大多数定量用途, 美国药典规定 ≥1.3。	方法 A: s ≤0.01 或 A ≥0.7 A。 方法 B: A _{最大} ≥2.0 A 或 % T _{最小} ≤1%。	美国药典: 所有测量的滤光片均符合光度准确度标准。 欧洲药典: R ² ≥0.999。

表 9: 在性能验证流程中评估的参数

欧洲药典确定的用于测量杂散光的方法尚未发生改变; 但是从表 9 中可以看到, 美国药典现已将欧洲药典确定的方法 B 纳入到了规定当中。

7.2. CertiRef — 符合药典的自动化性能验证

分光光度计性能是直接影响测量准确度和重复性的主要因素。因此，必须在监管环境中定期执行监测并提供证明文件。由于性能验证程序复杂且耗费时间，因此将其整合到分析工作流程中具有很大益处。为此，梅特勒-托利多开发了选配件 CertiRef，可自动校准和测试超越系列紫外可见分光光度计仪器的性能。CertiRef 模块为自动化验证超越系列紫外可见分光光度计 UV7、UV5 与 UV5Bio 的性能提供了符合药典的全面解决方案，采用简单的即插即用操作方式，并且可提供符合数据可靠性要求的可追溯结果。

安装时，CertiRef 模块的紧凑设计使其成为超越系列紫外可见分光光度计的主要特征。CertiRef 可始终保持安装到位状态，不会干扰使用八位 CuvetteChanger 自动多联池或 FillPalMini 泵的任何手动或自动测量。此外，也可将其拆除，与其他仪器配合使用。

7.3. 新版 CertiRef 模块

在 USP42–NF37 与 EUP 10 更新之前，两种 CertiRef 模块足以符合相关章节的规定。表 10 显示的是可使用这些 CertiRef 模块自动测量的光学参数。

CertiRef 测试	参比材料	EUP	USP
分辨率	正己烷空白液	●	●
	正己烷中的甲苯	●	●
波长准确度 波长重复性	氧化钬	●	●
光度准确度 光度重复性	高氯酸空白液	●	●
	重铬酸钾	●	●
杂散光 EUP	水空白液	●	–
	1.2% 的氯化钾水溶液	●	–
杂散光 USP	1.2% 的氯化钾水溶液, 0.5 cm 光程	–	●
	1.2% 的氯化钾水溶液, 1 cm 光程	–	●

表 10: 显示的是可使用 CertiRef 模块自动测量的光学参数

7.3.1. 更新后的 CertiRef 选配件

为了符合修订后的药典指南要求，已经对上述 CertiRef 选配件进行了改造与扩展；表 11 中提供了关于改动的概述。

	波长准确度	波长重复性	光度准确度	光度重复性	光度线性	杂散光	分辨率
欧洲药典 第 10 版	●		●		●**	●	如果专论提出要求。
USP42–NF37 第 2 版增补	●	●*	●	●	●**	●***	●

表 11: 当前版本的美国药典和欧洲药典所要求的分光光度计各项性能总结

* 阵列式分光光度计无需检查波长重复性。

** EUP 10 与 USP42–NF37 第 2 版增补中新增。

*** USP42–NF37 第 2 版增补现在允许使用方法 A 和 B。

7.3.1.1. CertiRef EUP (欧洲药典) (v2)

如上所述,在最近对 CertiRef 进行的更新中,用于光度准确度测试的 PDC 滤光片由烟酸所取代。尽管 PDC 依然是一种有效的标准参照物,但是为希望严格遵循新的欧洲药典指南的实验室提供了经过修订的模块。



图 43: 新的 CertiRef EUP (欧洲药典) 模块可在不干扰测量的情况下将 CertiRef 始终安装在分光光度计上,并且可自动运行以确保分光光度计合规

7.3.1.2. CertiRef USP

原版的 CertiRef USP 型号在各个方面依然完全符合对法规进行的相应修订。

7.4. 线性套装 (PDC 与烟酸)

为了符合光度线性测试要求,梅特勒-托利多推出了一套新的滤光片(名为线性套装或 LinSets)。LinSets 功能与 CertiRef 相似,只需将其插入分光光度计的顶部即可自动运行,无需操作员值守。提供用于美国药典与欧洲药典的版本,这些版本将烟酸与 PDC 分别作为紫外区的标准参比物(如图 43 所示)。LinSets 与 CertiRef 兼容,无需为了使用其他仪器而将其拆除。重要的一点是,仪器固件以及最新版本的 LabX 实验室软件支持使用这些选配件。



图 44: 全新的线性套装 (LinSets; 左侧为 LinSet PDC, 右侧为 LinSet 烟酸)。与 CertiRef 类似, LinSets 可保留在分光光度计上,不会对样品测量带来任何影响;此外, CertiRef 与 LinSets 也可共存,不必拆除其中任何一个

7.5. 为紫外可见分光光度计提供的服务项目

使用紫外可见分光光度计, 能够获得一致且可比较的结果是满足 GLP、ISO、FDA、HACCP 和药典等国际标准的必要条件。我们的服务可确保在合适的环境中对仪器进行专业安装, 并使其保持良好的运行状态, 以获得准确、可靠的结果。



图 45: 良好的紫外可见分光光度法操作规范

7.5.1. 良好的紫外可见分光光度法操作规范

良好的紫外可见分光光度法操作规范 (GUVPTM) 可通过五步生命周期计划最大限度降低风险, 提高测量质量。其可提供专业评估与选择工具、综合安装与认证服务以及培训和维护计划。将详细记录每个步骤, 以支持可追溯性和监管合规性。

步骤 1 与 2 — 评估与选择

优化 DQ 的 GUVPTM 工具 DQmate 可帮助您确定当前和未来需求。我们经验丰富的咨询人员可根据详尽的工作流程分析, 帮助您评估和选择最合适需求的紫外可见分光光度计系统, 包括仪器、附件和 PC 软件。

步骤 3 — 安装与认证

为符合监管要求, 安装时必须对分光光度计进行认证, 且相关文件记录须易于理解和可追溯。我们专业的设备认证服务符合最严格的监管要求, 包括支持正常操作、仪器清洁和维护的基本培训。

步骤 4 — 培训

经过恰当培训的用户会更少出错。EduPac 培训包可提供专家指导, 通过实际练习说明高效安全的操作规范。此外, 我们的应用文献、技术出版物和操作员研讨会也有助于确保实验室操作的专业性。

步骤 5 — 日常操作

保证仪器正常运行是日常操作的重要部分。利用我们的现场预防性维护和校准服务, 可正确维护您的仪器, 确保获得可靠、准确的结果。对于用户执行的日常测试, CertiRef 模块可根据 NIST 可追溯的 CRM 提供自动化 USP 或 EUP 合规性能验证。

7.5.2. 仪器认证

EQPac

梅特勒-托利多 EQPac 可为紫外可见分光光度计提供综合安装和详尽记录的认证解决方案。其符合最严格的安装、操作和性能认证监管要求。UV/VIS EQPac 是适用于监管环境的首选工具：

- **IQ** — 验证完全交付以及在合适环境条件下执行正确安装。
- **OQ** — 功能、操作和性能认证测试，用来确认仪器在 QC 或生产环境中的准确性能。
- **初始校准** — 使用符合 EUP 或 USP 规定的 CertiRef 模块执行的可追溯性校准认证符合质量、行业和监管要求。
- **用户熟悉度** — 操作人员和维护人员的培训概述，以确保正确操作仪器和附件。
- **生命周期支持** — 针对监管环境提供综合测试和文件记录支持的性能认证和维护认证。
- **综合文件记录** — 适用于受严格监管行业的设备认证详细证明文件。
- **符合** GMP、ISO、FDA、HACCP、USP 和 EUP

StarterPac

如果未要求详尽记录的综合认证，则 StarterPac 可提供简便快捷的解决方案，以记录紫外可见分光光度计的完整发货、正确安装和运行情况。用户将收到仪器操作和保养的基本说明。UV/VIS StarterPac 是您内部 QMS 的理想之选。

7.5.3. 日常操作

预防性维护

预防性维护有助于满足准确和可靠结果的要求。由经过原厂培训并认证的技术人员执行预防性维护，可通过定期监测设备性能下降情况以及将设备恢复至正常状态来降低停机风险。定期执行预防性维护有助于延长设备的使用寿命。

预测性维护包括：

- 检测和清洁
- 功能和运行检查
- 设备状况的文件记录

校准与认证

对于需要仪器调整或外部校准证书的审计或没有自己的 CertiRef 模块的实验室而言，我们技术娴熟的维护技术人员可使用独立 USP 或 EUP 合规的 CertiRef 模块执行认证。

利用 CRM 执行定期仪器校准和调整，您可以获得可靠测量值，实现合规性并避免因结果不准确而导致的重复分析成本。

8. 移液器

在制药行业等受监管环境中，需要证明 GLP/GMP 合规性。电动移液器、定期专家服务和预防性维护，以及集成的移液器服务管理系统使得移液器能够放心使用。

电动移液器有助于减少人为误差（手动移液器长期存在的问题），从而提高液体转移的准确性和可重复性。最新一代的电动移液器能够提供先进的功能，可显著提高过程安全性和可控性。从手动过渡到电动移液需要转变思维，但能为实验室带来可观回报。

通过频繁的移液器性能测试、预防性维护和校准，将检测出有缺陷的移液器并不再使用 — 降低了不正确结果的风险。移液器服务管理系统的出现是为了简化设备管理服务，为研究人员提供工作台上最新的服务状态。因此就消除了疑虑，有助于根据法规要求通过服务来标准化仪器流程。有关详细信息，请参见第 8.3 节。

8.1. 移液器软件可确保数据安全性和合规性

Rainin E4 XLS+ 电动移液器具有先进的管理和安全功能，可帮助受监管的实验室实现合规性，保证正确的移液器管理，比如，确保移液器不被用于非 SOP 实验流程。密码保护管理模式可用于配置移液器设置、移液程序和维护服务间隔报警。为了方便起见，可在同一支 E4 移液器中存储多个不同名称的移液配置，使得同一支移液器在不同的实验环境或实验任务中符合 SOP。执行维护验证时，可轻松访问 GLP 数据（通常与维护记录相关），具有防篡改功能。

为了加强控制，管理功能可将移液器使用限制于特定应用和预设的移液流程；实验室管理人员可删除不想要的移液模式和锁定模式，最大限度降低 SOP 不合规风险以及操作人员的编程错误。

此外，最新一代移液器嵌入了 RFID 芯片，用于移液器自动识别，满足日常校准监测要求，并显著简化序列号、生产日期和校准计划等数据采集工作。

8.1.1. 密码保护

密码保护可防止未经授权访问管理模式，从而阻止对移液器设置的更改。更改移液器设置的密码保护访问可通过提高 SOP 遵从性和防止有意无意的更改和错误来加强 Good Pipetting Practice™ (GPP™) 合规性。

8.1.2. 模式访问控制

在管理模式中，用户可选择解锁（可使用和修改）、锁定（可使用但不可修改）或隐藏（不可访问）某个模式。模式访问控制允许合规经理控制对移液功能和设置的访问，以及自定义移液器配置。经理可根据其具体需求和安全目标要求，选择仅在 E4 上激活一个模式或解锁、锁定或隐藏任意模式组合。模式访问控制功能可成为有用的 GPP 合规工具，从而更好地遵守实验室流程，防止出现移液错误以及意外更改移液器设置。

8.1.3. 时间/日期和报警控制

在管理模式中, 经理可锁定时间、日期和报警设置。这一特定方法可防止意外或蓄意更改 GLP 设置, 且无需锁定其他非 GLP 设置。防止更改时间/日期和报警设置对于维持受监管的移液器合规性至关重要。这对维持数据总体安全也非常重要。

8.1.4. 预设模式

除基本模式之外, 每个模式最多可存储 20 个实验流程。可单独命名预设模式, 并轻松编辑、访问和下载。存储常用实验流程有助于提高安全性、合规性和便捷性: 如果存储了标准流程, 则精确遵循 SOP 的可能性更大, 通过选择预定义的设置, 用户则可以节省时间。

8.2. 为移液器提供的服务项目

作为精密仪器, 移液器与其他重要的实验室仪器一样也要遵从校准和维护相关法规, 例如 GLP 和 GMP。只有定期执行维护和校准才能获得准确且可重复的移液结果。

从良好的移液技术到预防性维护和校准, 梅特勒-托利多为您的移液器提供全生命周期的支持和服务。

8.2.1. 良好移液操作规范 (GPP)

GPP 可帮助您实现监管合规性, 提高数据质量。Rainin 推出的 GPP 可分为五大部分, 是一个综合性、系统性的方法, 可确保在所有移液应用获得更高准确性和精确性。

在您的实验室实行 GPP 原则, 您的每一位团队成员将:

- 了解液体处理仪器的种类和如何选择
- 了解如何优化所涉及的每一个液体处理步骤的工作流程
- 掌握获得可靠数据必需的各种移液技能
- 了解人体工程学如何影响数据生成及移液的舒适度
- 意识到与移液器校准不通过相关的风险以及日常检查与专业服务不同



图 46: 良好移液操作规范

8.2.2. 日常操作

据估计, 在制药行业单支移液器故障导致的成本耗费至少为 11,000 美元。移液器的维护和校准是控制造成移液器不合格的相关不利因素最具成本效益的方法。

预防性维护

预防性维护无疑是移液器维护最重要的部分。由于 95% 的移液器故障都由一个或多个密封系统组件问题引起的, 密封组件的维护和更换对整体预防性维护计划非常关键。

建议更换时间间隔*:

- 密封圈 — 一年一次
- 套柄 — 每 3 年一次
- 活塞 — 每 3 – 5 年一次

* 因品牌和移液器而异

主动维护或更换密封系统组件是梅特勒-托利多移液器预防性维护的核心。

性能验证

测漏可帮助您发现密封系统是否存在问题。进行测漏有两种方式:

- 目测法: 将移液器设到最大体积, 将水吸至吸头内, 将移液器和吸头从液体中取出, 等待 15 秒以观察是否出现漏液。
- 真空测漏法: 使用压力传导来监测移液器密封系统是否出现问题。

这两种测漏方法均可由实验室工作人员或服务供应商现场进行。

另一种验证移液器性能的方法是用重量分析法测量所转移的体积。有一款新设备 **SmartCheck™** 可以将该方法变成简单的日常测试, 确保移液器适合用途。每次实验之前, 将移液器标称体积的液体分配至小巧的台式设备 SmartCheck, 分配四次, 60 秒内即可知道移液器是否符合可接受的允差。这样可以防止出现移液错误, 降低返工和材料浪费的几率。

校准

定期移液器保养和校准可降低甚至消除返工的可能性。当您考虑潜在的移液器故障影响时, 移液器校准和保养的投入是值得的。潜在影响包括返工、浪费耗材、审核, 甚至召回。

作为确保移液器准确度的标准方法, 每支移液器应每年至少校准一次。此外, 用于生产受 FDA 监管药物的移液器一般也需要进行“调整前”校准, 即在维护之前对移液器进行性能评估。

大型制药公司已采用 GMP 和 GLP 规程。这意味着需要定期维护和校准每支移液器。尽管大多数移液器制造商建议每年进行一次维护, 但制药环境中的维护间隔时间要求通常更为严格。在大多数极端环境下, 维护间隔时间甚至缩短至每两月一次。



图 47: SmartCheck 设备可在一分钟内测试移液器性能, 确保您的移液器符合 SOP 规定的规范和功能

审核证明记录

梅特勒-托利多移液器校准软件可帮助完成整个校准流程, 确保校准数据的完全可追溯性。所有校准数据均存储在安全数据库中, 可确保符合 ISO 8655 和 FDA 21 CFR 第 11 部分的规定。每次校准您都会收到含有这些详细信息的校准证书。

8.3. 集成移液器服务管理: SmartStand 和 PipetteX

正确使用移液器和定期维护对于获得准确可靠的移液结果至关重要。SmartStand 智能移液器支架可确保实验室员工使用经校准的合规移液器连续工作。

通过与 PipetteX™ 资产管理软件配套使用, SmartStand 移液器支架可以高效地管理实验室的所有移液器。与管理移液器相关的所有任务均全面完成, 并符合用户、实验室管理人员、质量控制和采购部门的要求。

支架上手动或电动移液器的所有服务相关状态数据将直接显示给用户, 并最多可为四支电动移液器充电。SmartStand 读取每支 Rainin XLS® 和 XLS+™ 移液器的 RFID 芯片后, 将立即显示其服务状态。所有移液器信息均可用于下一个用户, 而没有任何限制, 因此大大提高了实验室内的透明度和效率。

所有移液器和相关过程步骤均可通过 PipetteX 软件实时管理。只需几次单击, 用户便可知晓在未来一个月、一个季度或者一年当中需要保养和校准的移液器。因此可以立即判断移液器是否符合 SOP, 移液器是否可用于某个特定任务, 或者是否需要重新校准。使用 SmartStand, 可以确定移液器的位置、指定的服务相关数据, 以及是否可根据 SOP 执行工作。这对于质量管理特别重要。



8.3.1 管理多个实验室

PipetteX 的服务器版本包括了一个中心数据库, 可用于连接多个不同实验室中 SmartStand, 因此可以远程管理多个实验室中的移液器使用情况。当移液器结束服务之后, SmartStand 会使用新的服务日期自动更新 PipetteX 数据库。因此使得 SmartStand 适用于实验室 4.0。

图 48: SmartStand 和 PipetteX 用于有效监控实验室的移液器

9. 折光率仪和密度计

9.1. 超越系列密度计

超越系列密度计是一种台式数字密度计，具有内置温度控制功能。超越系列密度计可测量液体样品的密度、比重或相关参数。由于 Peltier 控温非常精确，密度测定可以达到六位小数的准确度，折光率则可以达到五位小数。这些高端仪器可保证工作流程的各个阶段均实现合规性和最佳规范。

9.1.1. 无误的自动化校准

为确保超越系列密度计正确测量，建议定期采用已知标准物校准仪器。为避免在校准期间出现误差，可根据仪器的要求采用经过认证的标准物执行全自动校准流程。

校准流程

超越系列密度计校准是使用经过认证的、可追踪标准液进行的。只需将经认证的标准物置于 SC1 自动进样器上，使用条码阅读器扫描标准物的证书，便可开始校准。该仪器将自动执行以下步骤：

- 将标准液泵入测量池
- 测量标准液
- 比较测量值与证书上的数值
- 显示结果（通过或未通过）。所有校准数据将存储在仪器中，审核人员可随时调阅
- 将标准液泵回容器中
- 彻底清洁测量池
- 干燥测量池



9.1.2. 测量池



图 49: 数字密度计可保证获得可靠结果

数字密度计是一种非常精密的仪器，依赖于内置帕尔帖温度控制功能以及复杂算法，可确保结果的可靠性。但该仪器的一个常见误差源就是测量池清洁不彻底。如果未彻底清空之前测量的样品以及用于清洁的溶剂，则会污染下一样品，导致测量结果不准确。避免此类污染的简单方法是进行测量池检测。

测量池检测流程



图 50: 执行测量池检测，避免样品污染

为检查密度计测量池是否已彻底清洁和干燥，操作人员可按下触摸屏上相应的按钮进行测量池测试（图 49）。然后，该仪器测量“已空”的单元（实际上已充满空气）；接下来，将结果与测量温度下的空气值进行比较，该空气值已经存储在仪器中。

如果值位于定义的允差内，测量池则视为彻底清洁并干燥，可以测量下一个样品而不会产生任何污染风险；否则则会显示警告消息。

9.2. 超越系列折光率仪

与超越系列密度计相似，超越系列折光率仪也是一个内置了温度控制的台式仪器。此类仪器用来测量液体样品的折光率、白利糖度和相关参数，支持工作流程各个阶段的合规性。

9.2.1. 无误校准

为确保超越系列折光率仪正确执行测量，建议定期采用已知标准液校准仪器。在仪器出现提示时使用认证标准液运行完全自动化的校准过程，可以防止校准期间的错误。

校准流程

超越系列折光率仪校准使用经过认证的、可追踪的标准液进行。只需将经认证的标准物置于 SC1 自动进样器上，使用条码阅读器扫描标准物的证书，便可开始校准。该仪器将自动执行以下步骤：

- 将标准液泵入测量池
- 测量标准液
- 比较测量值与证书上的值
- 显示结果（通过或未通过）。所有校准数据将存储在仪器中，审核人员可随时调阅
- 将标准液泵回容器中
- 彻底清洁测量池
- 干燥测量池

9.2.2. 内置质量控制功能

折光率仪的常见应用是测量折光率或相关值，以检查产品是否在设定的限值范围内。通常使用阿贝折光率仪或数字折光率仪进行测量。然后将测量值与 LIMS、EXCEL 文档或打印表格中提供的该产品的目标值进行比较。超越系列仪器则允许在折光率仪上直接存储产品限值。

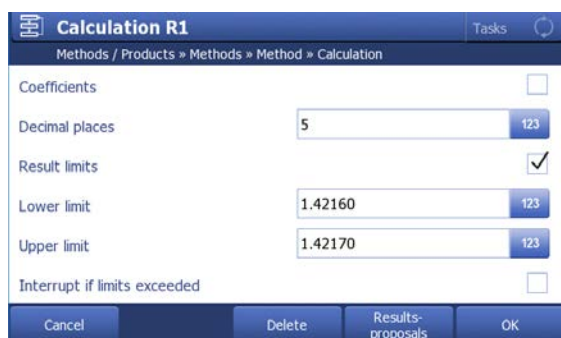


图 51: 折光率测量检查产品是否在限值范围内

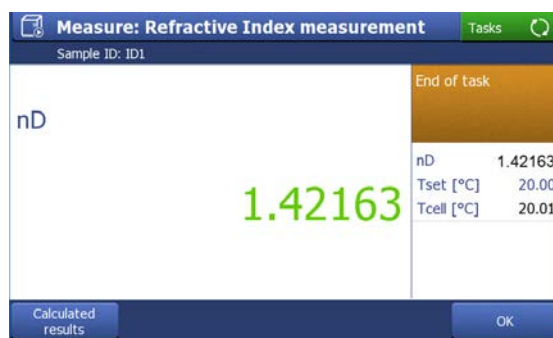


图 52: 测量之后显示通过/未通过消息

质控工作流程

执行测量之后，仪器可显示合格/不合格结果。此内置质量控制功能可避免出现抄录错误，并节省时间。

可将产品和限值直接输入折光率仪，或使用梅特勒-托利多的 LabX 软件从 Excel 文件或 LIMS 中导入。每个用户最多可在独立的超越系列仪器中定义 100 个产品。使用 LabX 软件最多可从现有产品数据库导入 20,000 个产品。

9.3. 为折光率仪和密度计提供的服务项目



图 53: 我们的维护技术人员可确保仪器提供准确结果

在密度计和折光率仪应用中, 获得一致和可对比结果对于满足 GLP、ISO、FDA、HACCP 和药典等国际标准至关重要。我们的服务可保证在合适的环境中対系统进行专业安装, 您的操作人员接受足够培训以及正确维护仪器, 从而提供值得信赖的可靠结果。

9.3.1. 良好的密度/折光测量管理规范

Good Density and Refractometry Practice™ (GDRP™) 良好的密度和折光率操作规范是一种支持实验室过程的 5 步指南。该规范涵盖仪器的整个生命周期, 有助于改进测量结果的质量, 降低风险和成本。利用 GDRP 降低风险并有助于:

- 符合法规要求
- 确保结果的准确性和精确性
- 提高生产率, 降低成本
- 专业认证和培训



图 54: 良好的密度和折光率操作规范

步骤 1 — 评估

选择恰当的分析系统需要了解当前的需求以及将来的要求。通过我们的专业咨询服务和需求文件记录，从第一步开始就步入正途。

步骤 2 — 选择

明确需求后，便可选择最适合的分析系统。这不仅包括测量仪器，还包含自动化和软件支持。

步骤 3 — 安装

从仪器安装地点开始，GDRP 可评估外部影响因素，例如阳光、漂移或振动等。采用最合适的与其他测量单元、自动化单元和/或计算机的连接选项进行专业安装有助于确保无故障运行。

步骤 4 — 认证

为符合监管要求，必须对仪器进行认证，且相关文件记录须易于理解和可追溯。我们专业的设备认证服务符合规定，包含支持仪器正常运行、清洁和维护的基本培训。

步骤 5 — 日常操作

为保证测量准确度和可靠性，GDRP 建议用户根据应用特定的 SOP 定期执行日常测试。此外，由梅特勒-托利多原厂培训并认证的服务工程师执行的预防性维护有助于保证可靠性能，同时也是日常操作的重要组成部分。

9.3.2. 仪器认证



图 55: 确保设备符合密度和折光测量认证包的规定

符合法规

全面的密度和折光率认证包 (表 12) 满足最严格的监管要求和质量要求: 使用专业化执行的 IQ/OQ 认证程序进行测试和记录将确保设备合规性, 提供质量审核所要求的可追溯性。还提供支持符合 PQ 标准的日常测试的应用特定 SOP。

选择适合您需求的梅特勒-托利多安装包:

	Ipac 标准认证	EQPac 综合认证
安装认证 — 对在合适的环境条件下执行完整交付和正确安装进行验证。	●	●
操作认证 — 功能、操作和性能认证测试, 以确认仪器在安装地点的准确性能。	●	●
用户熟悉度 — 操作人员和维护人员的培训概述。	●	●
生命周期支持 — 针对监管环境提供综合测试和文件记录支持的性能认证和维护认证。	●	●
初始校准 — 可追溯性校准证书满足质量、行业和监管要求。		●
标准文件记录 — 适用于受监管行业或内部要求的设备认证标准证明文件。	●	
综合文件记录 — 适用于受严格监管行业的设备认证详细证明文件。		●

表 12: 选择适合您的需求的密度或折光率安装包

9.3.3. 日常操作

分析仪器须在其整个生命周期内保持可靠性能、生成有文件记录的准确和可追溯结果。为此，以下服务可帮助您保持法规合规性，避免出现停机并控制成本。

预防性维护

预防性维护有助于满足准确和可靠结果的要求。由经过原厂培训并认证的技术人员执行预防性维护，可通过定期监测设备性能下降情况以及将设备恢复至正常状态来降低停机风险。定期执行预防性维护有助于延长设备的使用寿命。我们的专业预防性维护服务包括：

- 检测和清洁
- 功能测试和调整
- 设备状况的文件记录

校准与认证

定期校准是确保密度和折光率测量值准确度最经济有效且最安全的方法。利用 CRM 执行定期仪器校准和校正，您可以获得可靠测量值，实现合规性并避免因结果不准确而导致的重复分析成本。

梅特勒-托利多校准和认证服务采用了完全可追溯的 CRM 来检查仪器性能，并为审核提供校准证书。

性能验证

为获得准确的密度和折光率测量值，需定期执行常规性能验证和校正。梅特勒-托利多仪器可利用定义自动化提醒选项指导您完成整个验证过程。梅特勒-托利多提供了多种 CRM 可用于不同的应用；您的当地代表将非常高兴为您提供建议。

10. 熔点仪和滴点仪

10.1. 超越系列熔点仪

梅特勒-托利多超越系列熔点仪可以非常准确地测定熔点与熔程。自动透光率测量和以反射光模式进行的同步可视照相观测确保结果可靠。可同时测量多达六个样品并且加热与冷却时间更短（一种采用封闭炉体原理的产品），可使您同步进行多个样品测量。

10.1.1. 符合当前标准

配合使用超越系列熔点仪可满足所有主要标准，包括 EUP、USP 和日本行业标准 (JIS K0064)。两个关键功能：

- 该仪器根据药典模式配备了两种不同的评估算法，即阈值或终点评估。
- 可以采用直径最大为 1.8 毫米的活塞毛细管，确保测量符合所有标准方法。

10.1.2. 简单快速的识别物质和纯度检测

由于纯化步骤不完善，衍生反应机制或副反应可能会影响目标产品的质量，制药行业用于识别和评估化合物的标准程序可用于测定熔点温度。使用超越系列熔点仪，您可以测试定义最高熔点温度高达 400°C 的有机固体。

工作流程

该仪器可提供快速准确的方法，来实现自动和无需干预的熔点测定。混合熔融方法的工作流程如下：

- 用参比物质、检测物质以及这两种物质的混合物填充毛细管。
- 即使是纯度与预期纯度略有不同，也会观察到混合样品熔点下降，以保证正确识别物质。

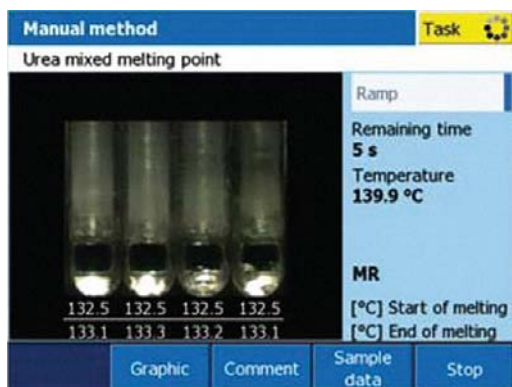


图 56: 使用超越系列熔点仪可以测试定义最高熔点温度高达 400°C 的有机固体

10.1.3. 沸点测定

制药公司在 API 生产时必须遵守严格法规。监管 API 的一种方式测试其物理特性，如沸点 (BP) – 从液相转化为气相的温度。使用超越系列熔点仪可以全自动测定 API 的沸点。由于沸点温度与压力相关，所有该仪器使用内置气压计测量环境压力，并自动计算海平面气压的补偿，确保获得经压力修正的结果。

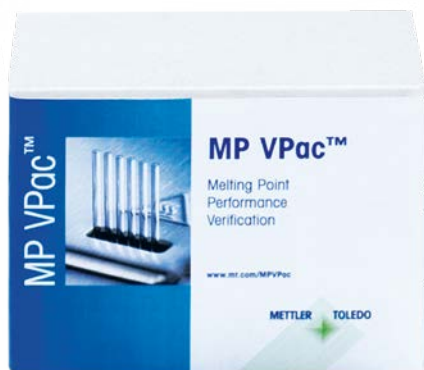


图 57: MP VPac™ 套件附带了预先灌装的三种不同认证参比物, 可实现超越系列熔点仪器的轻松验证

10.1.4. 熔点性能验证

通过温度校准进行性能验证是推荐的工作流程, 可确保其熔点仪的日常运作无误, 并确保结果的可靠性。

为避免操作人员影响样品制备的关键步骤, MP VPac™ 在预先填充的密封毛细管中提供了 3 种不同的认证参比物质, 可用于在仪器温度范围内简单验证其准确性。MP VPac CRM 套件完全符合修订版的 USP <741> “熔程或熔点温度”¹⁸。

工作流程

无需研磨样品和耗时的手动填充熔点毛细管。

- 只需将预填充的毛细管插入到 MP 仪器炉内。
- 可直接开始预编程的校准方法, 无需进行任何修改。
- MP VPac 中包含了三种参比物, 每一中都自带一份表明认证温度值的证书, 包括测量不确定度。因此, 后续测量所得到的熔点值是检查仪器准确性以及仪器是否需要校准的一种可靠方式。

MP VPac 是经济有效的自己动手的服务, 可在任何超越系列熔点仪上执行。

10.2. 超越系列滴点仪

使用创新的梅特勒-托利多超越系列滴点系统, 您可以通过全自动操作来确定聚合物、树脂、蜡及更多材料的滴点与软化点。符合标准的测量杯和测量方法确保结果的可比性。



图 58: 超越系列滴点系统可对两个样品进行全自动同时分析

10.2.1. 符合最新标准

符合 ASTM 和 EUP 等国际标准的操作简化了测量结果的比较。您可以借助点超越系列创新的样品载体以及样品制备工具来使用这些标准中指定的所有量杯。这有助于样品处理，确保正确灌装并允许重复测量，确保可靠和可重复的结果。

ASTM D3954、EUP 2.2.17、IP396 和 ISO 4625-2 只是超越系列滴点系统遵守的其中几个国际标准。

10.2.2. 可靠的结果

通常使用重复测量来评估给定测量过程的质量，因为统计比较有助于保证数据的安全。



图 59: 超越系列滴点系统可对两个样品进行全自动同时分析

超越系列滴点系统可同时对两个样品执行全自动同时分析, 提供平均值以及单个结果之间的差值。可以根据方法预先选择结果的四舍五入, 确保标准合规性。测量可包括结果的一致性检查和自动打印 (只需简单的一步), 可避免使用手工分析方法产生的抄写错误和操作人员引起的人为偏差。所有的结果都被安全存档并可随时跟踪。不论您采用纸带打印机或网络打印机打印结果, 还是将报告保存为 PDF 格式, 或者直接将包括视频在内的所有结果文件传输到 PC 上, 您始终可从测量获取最多的信息。另外, 逗号分隔值 (CSV) 格式结果的提供可让 LIMS 读取所选择的数据。

10.3. 为熔点仪和滴点仪提供的服务项目

在测定熔点和滴点/软化点时, 获得一致和可对比结果对于满足 GLP、ISO、FDA、HACCP 和药典等国际标准至关重要。我们的服务可保证对您的仪器进行专业安装, 您的操作人员接受足够的样品制备和操作规程培训, 仪器可提供值得您信赖的可靠结果。

10.3.1. 良好的熔点和滴点操作规范

Good Melting and Dropping Point Practice™ (GMDP™) 良好的熔点和滴点操作规范是支持实验室过程的 5 步指南。该规范涵盖仪器的整个生命周期, 有助于改进测量结果的质量, 降低风险和成本。



图 60: 良好的熔点和滴点操作规范

利用 GMDP 降低风险并有助于:

- 符合法规要求
- 准确和精确的结果
- 提高生产率并降低成本
- 专业认证和培训

步骤 1 — 评估

GMDP 对要求进行全面分析并推荐最适合的分析解决方案。通过我们的专业咨询服务和需求文件记录, 从第一步开始就步入正途。

步骤 2 — 选择

明确需求后, 便可选择最适合的分析系统。其中不但包括仪器, 还包括软件。

步骤 3 — 安装

我们专业的维护团队可提供可靠的仪器安装服务。GMDP 可确保根据综合可靠的程序进行安装。

步骤 4 — 认证

为符合监管要求，必须对仪器进行认证，且相关文件记录须易于理解和可追溯。我们专业的设备认证服务可满足监管要求并包括基础培训，以消除熔点和滴点测定过程中的主要误差源之一：样品制备。

步骤 5 — 日常操作

为保证测量的准确度和可靠性，GMDP 建议用户根据应用特定 SOP 定期执行日常测试。此外，由梅特勒-托利多原厂培训并认证的服务工程师执行的预防性维护有助于获得可靠性能，同时也是日常操作的重要组成部分。

10.3.2. 仪器认证

符合法规

熔点和滴点 EQPac 是最为完善的认证包，可满足最严格的监管和质量要求。综合测试和文件记录，以及专业的 IQ/OQ 认证程序可确保设备合规性，并提供质量审核所需的可追溯性。还提供支持常规 PQ 测试的应用特定 SOP。

熔点和滴点 EQPac 可提供：

- **IQ** — 验证在合适环境中执行完全交付和正确安装。
- **OQ** — 功能、操作和性能认证测试以确认仪器在安装地点的准确性能。
- **初始校准** — 可追溯性校准认证满足质量、行业和监管要求，包括 USP <741> “熔点范围或温度”。
- **用户熟悉度** — 操作人员和维护人员的培训概述。
- **生命周期支持** — 针对监管环境提供综合测试和文件记录支持的性能认证和维护认证。
- **综合文件记录** — 适用于受严格监管行业的设备认证详细证明文件。
- **符合** GMDP/GLP、ISO、FDA、HACCP、USP、EUP

StarterPac

如果未要求详尽记录的综合认证，则 StarterPac 可提供简便快捷的解决方案，以记录仪器的完整发货、正确安装和运行情况。用户将收到仪器操作和保养的基本说明。StarterPac 使您内部 QMS 的理想选择。



图 61: 由工厂训练有素的认证技术人员执行的预防性维护可保证性能可靠性

10.3.3. 日常操作

分析仪器须在其整个生命周期内保持可靠性能、生成有文件记录证据支持的准确和可追溯结果。为此，以下服务可帮助您保持法规合规性，避免出现停机并控制成本。

预防性维护

预防性维护有助于获取准确和可靠的结果。通过原厂培训并认证的技术人员执行预防性维护，可通过定期监测设备性能下降情况以及将设备恢复至正常状态来降低停机风险。定期执行预防性维护有助于延长设备的使用寿命。

我们的专业预防性维护服务包括：

- 检测和清洁
- 功能测试和调整
- 设备状况的文件记录

校准与认证

定期校准是确保确保准确的熔点和滴点/软化点结果的最经济有效且最安全的方法。利用 CRM 执行定期仪器校准和校正，您可以获得可靠测量值，实现合规性并避免因结果不准确而导致的重复分析成本。

梅特勒-托利多校准和认证服务使用 CRM，并为以药典或热力学规定模式执行的审核提供校准证书。更新的熔点校准程序采用的参比材料完全符合修订后的 USP 通则 741。



图 62: 选择标准套件或 MP VPac, 用于常规性能验证和调整

性能验证

为获得准确的熔点和滴点测量值,需定期且频繁执行日常性能验证和校正。梅特勒-托利多可为您提供必需的参比材料。

操作人员可使用梅特勒-托利多最新的 CRM 套件执行熔点日常性能检查和校正,且完全符合修订后的 USP <741>。选择操作人员填充和制备毛细管的标准套件或选择包含已填充和密封毛细管的 MP VPac,无需在手动制备参比材料上浪费宝贵的操作时间!

11. 热分析

热分析 (TA) 一词用于描述将样品的物理和化学属性测量为温度或时间函数的分析技术。样品经过一个温度程序, 其中包括一系列预先选择的分段, 在这些分段中将以固定速度进行加热或冷却, 或者保持等温。还可以在不同的气氛中进行研究, 如空气 (氧化) 或氮气 (惰性)。我们提供以下技术:

- DSC (差示扫描量热仪)
- TGA (热重分析仪)
- TMA (热机械分析仪)
- DMA (动态热机械分析仪)

11.1. 符合当前标准

我们的 TA 系统满足很多标准的要求, 包括 EUP 和 USP、ASTM、ISO 及 JIS。以下两个药典标准与制药应用相关:

- USP <891>, “热分析”¹⁹
- EUP 方法 2.2.34, “热分析”

我们的 TA 系统所涵盖的所有标准概览位于我们名为“热分析实践”²⁰中, 包含在购买的每个完整 TA 系统中。

11.2. 验证支持

验证对于获得可靠的结果来说至关重要。验证过程开始于设备认证, 然后是计算机系统验证, 然后是方法验证。

我们提供由本行业专家所编写的“热分析验证”手册²¹, 详细讨论了所有三个方面的内容。强烈建议将热分析领域的方法验证示例用于所有分析实验室。

本手册适用于那些必须对其设备和方法进行验证的, 对热分析验证理论和规章感兴趣的新晋从业人员。

关于玻璃化转变、纯度分析和含量测定方面的示例详细说明了如何运用这些理论来得到 SOP 以及验证方法文档。

11.3. 21 CFR 第 11 部分

FDA 和欧盟委员会针对公司可以提交电子记录来替代纸质文档的情况制定了法规 (另请参见上面的第 2.2 节)。

这些电子记录将替代纸质报告, 以供提交、检查和归档。这些条例规定, 必须制定适当措施, 以确保此类电子记录的完整性、真实性以及可靠性。

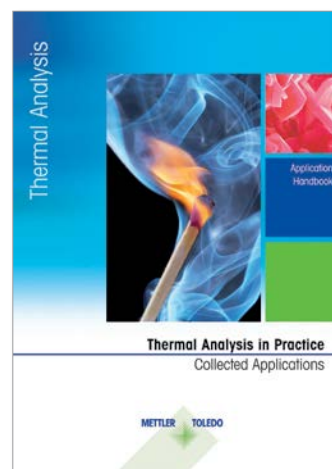


图 63: “热分析应用”

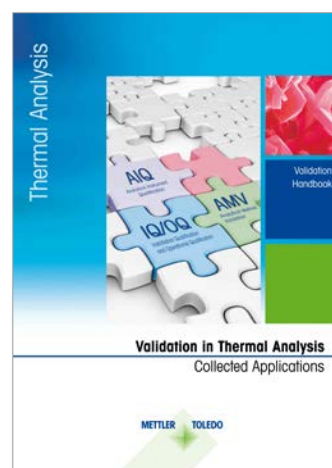


图 64: “热分析验证”

规定和要求的控制措施有三种类型：

1. **管理控制措施**，例如个人身份识别以及电子记录的不可更改性等定义。
2. **流程控制措施**，例如使用和维护系统的 SOP。
3. **技术控制措施**，例如软件内置功能，如系统的安全性和访问权限，以及审核追踪。任何不基于仪器或软件的系统都不能单独实现合规性。

对于 21 CFR 第 11 部分的合规性，必须实施上述所有三种控制措施。

STAR[®] 热分析软件支持以下技术控制措施的规定：

- 应用程序访问控制（密码）
- 用户级别管理（用户权限）
- 电子记录（文件完整性）
- 审核追踪（变更与系统历史记录）
- 电子签名（电子记录状态）

另外，STAR[®] 软件将确保最高的数据安全性水平：所有电子记录存储在关系数据库中，除了授权用户之外其他用户不能访问。

这是一个经过了充分证明且容易验证的软件解决方案，过去十年内在用户实验室通过了无数次审核。

11.4. 可靠的结果

使用我们的 TA 系统时，工作流程可以调整，因此由于人工抄写或评估偏见造成的用户错误可以避免：

- 样品可以使用条形码进行标识（另请参见第 2.2.2. 节）
- 天平的称量结果可以自动传输到 TA 软件（另请参见第 2.2.2. 节）
- 结果可以自动评估

11.5. 用于热分析系统的服务产品

我们的服务可保证对您的仪器进行专业安装，您的操作人员接受足够的操作规程、样品制备以及结果的评估和解释培训，仪器可提供值得您信赖的可靠结果。

11.5.1. 良好的热分析操作规范

Good Thermal Analysis Practice™ (GTAP™) 是一个用来支持您的实验室工作流程的五步骤指南。该规范涵盖仪器的整个生命周期，有助于改进测量结果的质量，降低风险和成本。

利用 GTAP 降低风险并有助于:

- 符合法规要求
- 确保结果的准确性和精确性
- 提高生产率并降低成本
- 专业认证和培训

11.5.2. 仪器认证

符合法规

热分析 EQPac 是最为完善的认证包, 可满足最严格的监管和质量要求。综合测试和文件记录以及专业化的 IQ/OQ 认证程序可确保设备合规性, 并提供质量审核所需的可追溯性。



图 65: Good Thermal Analysis Practice

热分析 EQPac 提供:

- **IQ** — 验证完全交付以及在合适环境条件下执行正确安装。
- **OQ** — 功能、操作和性能认证测试以确认仪器在安装地点的准确性能。
- **初始校准** — 可追溯性校准证书满足质量、行业和监管要求。
- **生命周期支持** — 针对监管环境提供综合测试和文件记录支持的性能认证和维护认证。
- **综合文件记录** — 适用于受严格监管行业的设备认证详细证明文件。
- **符合 GMDP/GLP、ISO、FDA、HACCP、美国药典、欧洲药典。**
- **用户熟悉度** — 操作人员和维护人员的培训概述。



图 66: 由工厂训练有素的授权技术人员执行的预防性维护保证性能可靠性

12. 结论

获得可靠的分析结果取决于初始样品的准确性。样品制备中的任何错误都会延续,甚至在之后的流程中被放大。

为确保精确和一致的测量,已制定了许多法规和标准(包括 GMP)。部分法规和标准(例如 USP-NF)已定义了具体标准,而其他法规和标准则设定了一般准则。在本指南中,我们审阅了分析和称量过程相关的标准和准则,并就如何确保符合法规要求给予指导。

与分析仪器和天平相关的法规总结如下:

- 设备应专为预期用途而设计,应防止药品污染且易于清洗。
- 制造商应选择具有适当量程和准确度的设备,以符合定义的过程公差。
- 应根据书面程序和已制定的计划校准称量设备。
- 需要对分析和称量系统进行认证并对过程进行验证,从而记录对所制定规定的合规性。
- 基于计算机硬件和软件的先进系统必须符合计算机系统的特定法规。

作为制药行业领先的仪器制造商和供应商,梅特勒-托利多非常注重合规性主题。为确保最高的合规性,所有超越系列实验室仪器均具备三个常见的产品设计和功能组件:

1. 仪器可提供多种用户管理、数据处理、工作流程支持相关的功能,可帮助实现合规性。
2. 有一些安全软件程序可操作实验室设备、管理数据以及将仪器集成到 LIMS 等。
3. 所有仪器均可维修保养,并为产品系列提供了合规性服务项目,这是正确校准和验证的先决条件。

13. 其他资源

指南

在我们的专业知识库中，您可以找到阐述实验室称量、分析仪器以及液体处理领域最重要以及热门主题的指南和白皮书。以下为我们针对制药实验室的推荐知识源：

- 制药实验室高效称量指南
- pH 工作流程优化指南
- 滴定自动化指南
- 药物赋形剂水份测定方法汇编

访问专业技术库

► www.mt.com/library



网上技术交流讲座

我们提供涉及不同主题的基于 web 的研讨会（在线研讨会）。您可以随时随地根据需要参与网上技术交流讲座。直播网上技术交流讲座的一个优点是您可以提出问题，与梅特勒-托利多专家和特邀嘉宾一起讨论感兴趣的课题。

► www.mt.com/webinars

应用和杂志

我们可提供全面的应用支持以及行业特定的杂志

滴定应用

► www.mt.com/titration_applications

水份应用

► www.mt.com/moisture-methods

分析化学用户通讯

► www.mt.com/anachem-usercom

14. 参考文献

1. Pharma Regulations Landscape 2020, Pharma IQ, 2014
2. U.S. Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations (CFR), Title 21
3. European Commission, Eudralex, Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice
4. WHO, Annex 3, Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles
5. ICH, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (API) Q7
6. PIC/S, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (Part 1)/API (Part 2)
7. FDA, Guidance for Industry, Formal Dispute Resolution: Scientific and Technical Issues Related to Pharmaceutical CGMP, 2006
8. WHO, The International Pharmacopoeia (Ph.Int.)
9. U.S. Pharmacopoeia, The United States Pharmacopoeia and The National Formulary (USP–NF)
10. ISO 9001:2015 Quality Management Systems—Requirements
11. USP General Chapter 41, “Balances”. USP42–NF37
12. USP General Chapter 1251, “Weighing on an Analytical Balance”. USP42–NF37
13. [Weighing According to US Pharmacopeia: USP General Chapters 41 and 1251. METTLER TOLEDO, 30540114A, 2019](#)
14. [Prediction of Results for Reduced Measurement Time. METTLER TOLEDO, 30527829, 2019](#)
15. USP General Chapter 857, “Ultraviolet-visible Spectroscopy”. USP42–NF37
16. 欧洲药典 (EUP) 10th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)
17. https://echa.europa.eu/documents/10162/23665416/svhc_supdoc_potassiumdichromate_publication_11698_en.pdf/e46683e3-faf0-4357-732c-c459270d6784
18. USP General Chapter 741, “Melting Range or Temperature”. USP42–NF37
19. USP General Chapter 891, “Thermal Analysis”. USP42–NF37
20. Wagner, Matthias. [Thermal Analysis in Practice](#). 2nd ed. Munich, New York: Hanser, 2017. 349 pp
21. Schnubell, Markus. [Validation in Thermal Analysis](#). METTLER TOLEDO Collected Applications, 2008. 232 pp

适用于药厂的 Good Measuring Practices

Good Measuring Practices 的五个步骤基于对测量需求和相关风险的评估。有了上述信息, Good Measuring Practices 将为选择、安装、校准和操作实验室仪器和设备提供简单的建议。

- 保证结果质量
- 符合法规要求、安全审核
- 提高生产率, 降低成本
- 专业认证和培训

Good Weighing Practice™

使用 GWP® 轻松确保获得更加精准的称量结果

Good Titration Practice™

可靠滴定操作 — 使用 GTP®

Good Electrochemistry Practice™

可靠的 pH 测量 — 一切源于 GEP™

Good Density and Refractometry Practice™

安全密度和折光率结果 — GDRP™ 为您保驾护航

Good Melting and Dropping Point Practice™

可靠的热值 — 通过 GMDP™ 优化

Good Thermal Analysis Practice™

快速安全的热分析结果 — 借助 GTAP™

Good UV/VIS Practice™

准确可靠的光谱 — 由 GUVPTM 保障

Good Pipetting Practice™

改善移液操作技法 — 使用 GPP™ 最大限度降低风险



了解有关 Good Measuring Practices 计划的更多信息

▶ www.mt.com/gp

www.mt.com

访问网站, 了解更多信息

METTLER TOLEDO Group

Lab Division Marketing

本地联系方式: www.mt.com/contacts

如有技术更改, 恕不另行通知

© 10/2020 梅特勒-托利多。保留所有权利

L00470ZHS

Group MarCom RITM651316 RK/JK