

STELLA KO
MTTW, 2022



USP643 and TOC Theory

Total Organic Carbon

METTLER TOLEDO



■ USP

- Relevant Sections of the USP
- 〈643〉 TOC - Calibration & Performance
- 〈643〉 TOC – SST
- TOC Maintenance

■ Theory

- Why Measure TOC?
- TOC Basic Theory
- Principals of Operation

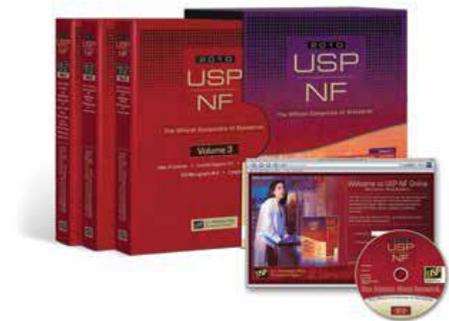
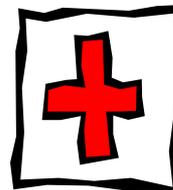
■ Application

- UPW Make-up & Distribution System
- Pharma Application

■ Instrument

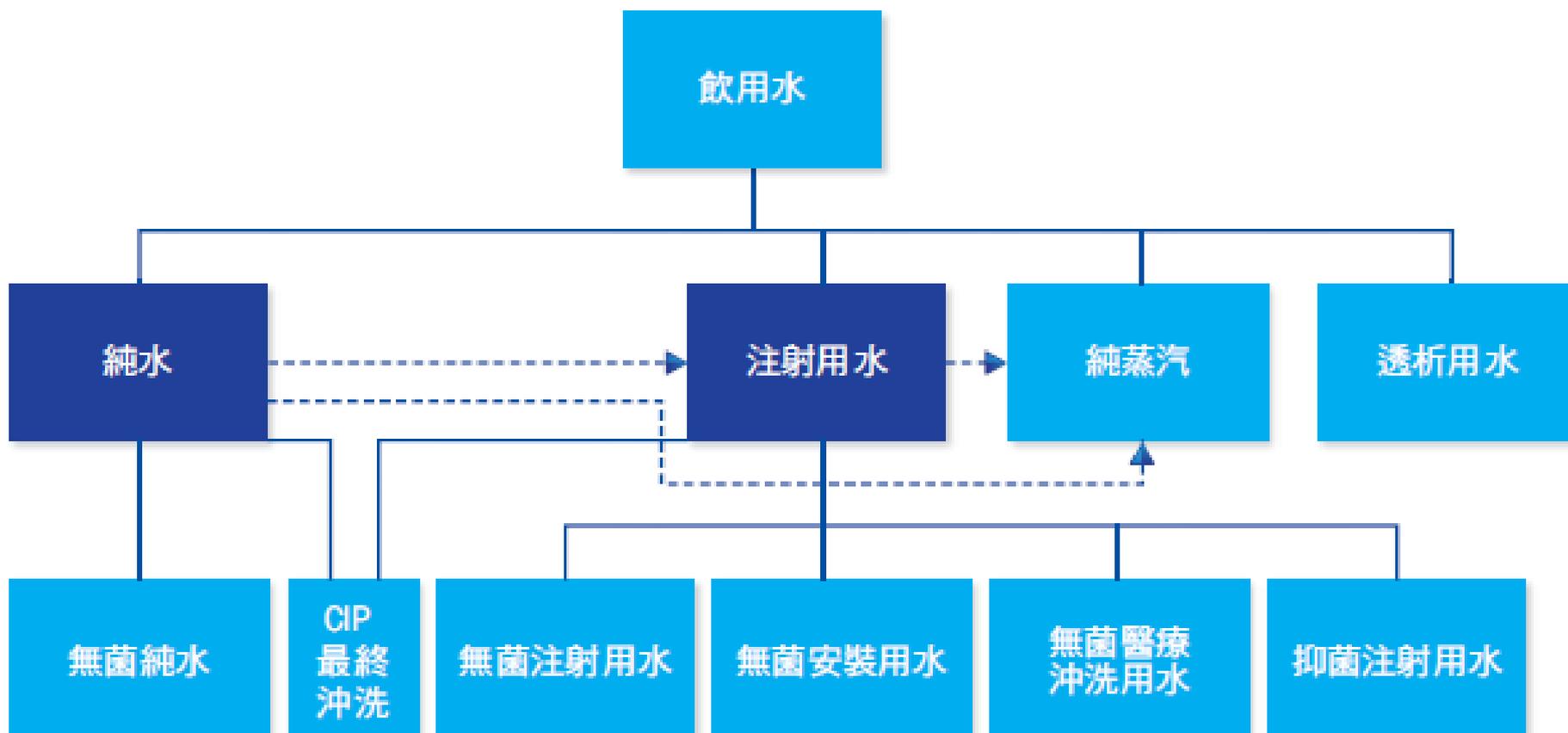
- Introduction
- Workshop

- The USP is the U.S. Pharmacopeia, the latest version is USP 32
- It is a private, not-for-profit, *non-governmental* organization.
- There are no political or governmental links.
- **It is dedicated to the development of quality standards for the benefit of the public health.**
- To improve the health of people around the world through public standards and related programs that help ensure the **Quality, Safety,** and **Benefit** of medicines and foods.



The USP establishes standards for the benefit of public health... they are legally enforced by the FDA.

圖 1: 製藥用水來源



Bulk Water for Injection(s) - Today

Attribute ¹	USP	EP	JP
Production Method	Distillation or suitable process	Distillation	Distillation, RO with UF, from Purified Water
Source Water	US, EU, Japan, WHO drinking water	Human consumption	JP water specification
Total Aerobic (cfu/100 mL) ²	-	10	-
Conductivity (μ S/cm at 25° C) ³	1.3 (3 stage)	1.3 (3 stage)	2.1 offline
TOC (mg/L)	0.5	0.5	0.5 (0.3 for control)
Bacterial Endotoxins (EU/mL)	0.25	0.25	0.25
Nitrates (ppm)		0.2	Effective JP 16
Heavy Metals (ppm)			
Acidity/Alkalinity			
Chloride			
Sulfate			
Nitrite			
Ammonium (mg/mL)			
Oxidizable Substances (/100 mL)			
Residue on Evaporation (mg)			

Note 1: All tests are maximum, unless otherwise stated.

Note 2: Microbiological testing is considered to be harmonized, with the exception noted that the EP test is written into the Production section, and the USP test is contained in a non-compendial general information chapter

Note 3: Limits are temperature dependent

Note 4: Not required effective Jan 1, 2009.

Attribute ¹	USP	EP	JP
Production Method	Suitable process	Suitable process	Distillation, ion-exchange, UF, or combination
Source Water	US, EU, Japan, WHO drinking water	Human consumption	JP water specification
Total Aerobic (cfu/mL) ²	100	100	100
Conductivity (μ S/cm at 25° C) ³	1.3 (3 stage)	5.1 (1 stage)	2.1 offline
TOC (mg/L)	0.5	0.5 (optional)	0.5
Bacterial Endotoxins (EU/mL)			
Nitrates (ppm)		0.2	Effective JP 16
Heavy Metals (ppm)			
Acidity/Alkalinity			
Chloride			
Sulfate			
Nitrite			
Ammonium (mg/mL)			
Oxidizable Substances (/100 mL)		<0.1 mL ⁴ 0.02 KMnO ₄	
Residue on Evaporation (mg)			

Note 1: All tests are maximum, unless otherwise stated.

Note 2: Microbiological testing is considered to be harmonized, with the exception noted that the EP test is written into the Production section, and the USP test is contained in a non-compendial general information chapter

Note 3: Limits are temperature dependent

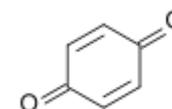
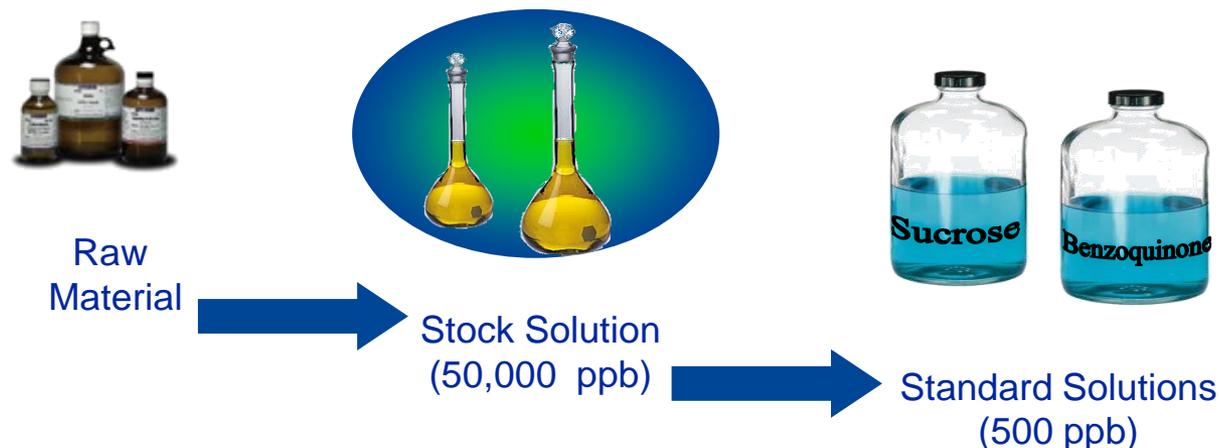
Note 4: Alternative to TOC

Note 5: Not required effective Jan 1, 2009 if WFI conductivity requirements are met

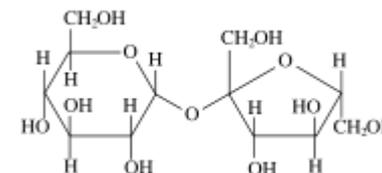
- Limit of Detection of 0.050 mg C/L (50 ppb TOC)
- Must distinguish inorganic carbon, i.e., CO_2 , HCO_3^-
- Must meet System Suitability testing periodically
- Calibrate according to the manufacturer's recommendations

- **Question:** What is System Suitability Testing?
- **Answer:** The process of challenging a TOC analyzer to convert sucrose and p-benzoquinone to another detectable species (CO_2) equally.

It is required by USP <643> and EP 2.2.44



■ 1,4-benzoquinone chemical structure



■ Sucrose molecule chemical structure

- Measure TOC of 0.50 mg C/L (500 ppb C as sucrose), R_s .
- Measure TOC of 0.50 mg C/L (500 ppb C as *p*-benzoquinone), R_{ss} .
- Measure TOC of water used to prepare these solutions, R_w . Not to exceed 100 ppb.
- Response shall be between 85 and 115%!

$$\text{Response} = 100 \times \left(\frac{R_{ss} - R_w}{R_s - R_w} \right)$$

- R_s , Sucrose ~516 ppb
- R_{ss} , p-benzoquinone ~499
- R_w , Reagent Water ~15-20 ppb

$$\text{Response} = 100 \times \left(\frac{499 - 15}{516 - 15} \right) = 96.7\%$$

Standard Service Products -

After installation, service required every 6 months



*For Pharmaceutical end-users only

Basic Preventative Maintenance	UV Lamp and Filter Replacement TOC Calibration
Full Preventative Maintenance	UV Lamp and Filter Replacement Flow, Temperature, Conductivity and TOC Calibration

- **Pharma – 500 ppb** Residual compounds remain in the manufacturing process, the potential for side effects from toxic levels of contaminants increases
- **MicroE – 2-3 ppb** Oxidation film has poor insulation withstand voltage and reduces Wafer's life
- **Power – 20ppb** The high temperature and high pressure environment of the generator oxidizes organic carbon molecules into carbonic acid, which in turn erodes the turbine



Water	Typical TOC (Range)	Typical TOC present as Particulates
Bog	33 ppm (10 to 60)	4 ppm
Marsh	17 ppm (10 to 60)	3 ppm
Eutropic lake	12 ppm	3 ppm
Oligotrophic lake	2.2 ppm	0.2 ppm
River	7.0 ppm (1 to 10)	2.5 ppm
Precipitation	1.1 ppm	0.1 ppm
Ground Water	700 ppb	
Sea Water	500 ppb	50 ppb
Waste Water	up to 1000 ppm	
Process Waters	very wide range	
Drinking Water	100 ppb to 10 ppm	
Purified Water	1 ppb to 500 ppb	
Ultrapure Water	0.1 ppb to 10 ppb	

Table Showing Total Organic Carbon levels in various types of water

- Leachates and humic acids and other organic sources
 - Large molecules
 - Complex mixtures
 - Some man-made waste... pesticides?



leaves

most
probable

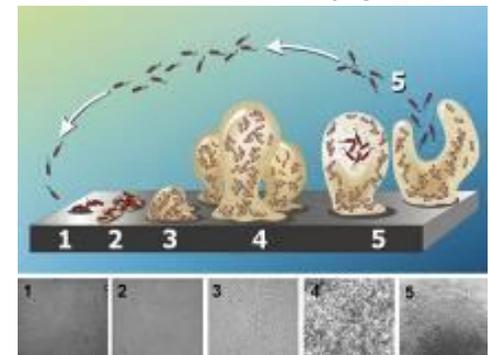
leachate (*n.*) A product or solution formed by leaching, especially a solution containing contaminants picked up through the leaching of soil. Pesticides or fertilizers can leach through soil.

Humic acid is one of the major components of humic substances which are dark brown and major constituents of soil organic matter humus that contributes to soil chemical and physical quality and are also precursors of some fossil fuels. They can also be breakdown products from **leaves**.

- Degradation of the water system
 - RO membranes
 - Filters
 - Ion-exchange resins
 - High Purity Water Pumps
- Formation within water system
 - Biofilm?

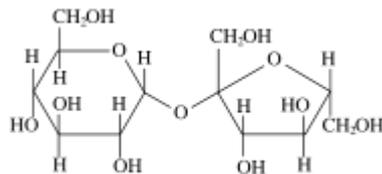
particulates

biofilm

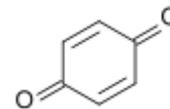


A **biofilm** is a complex aggregation of microorganisms marked by the excretion of a protective and adhesive matrix.

- TOC is about the ability to break bonds and to convert "undetectable organic" molecules into a chemical form that is detectable
 - Convert to methane in a GC/FID (Flame Ionization Detector)
 - Convert to CO₂ and detect by infrared
 - Convert to CO₂ and detect by conductivity
- This is done by BREAKING BONDS and OXIDIZING
- UV oxidation breaks the carbon-carbon bonds through the generation of hydroxyl radicals to produce carbon dioxide and water. It is the dissolved carbon dioxide that we then measure.

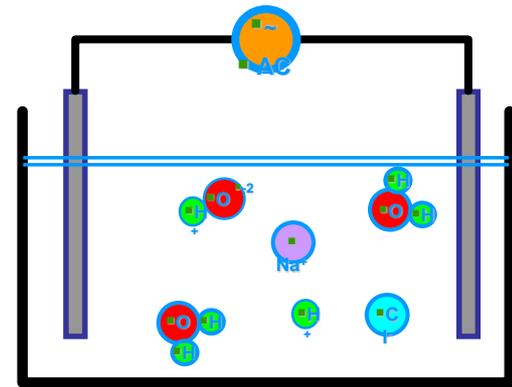


■ **Sucrose molecule
chemical structure**

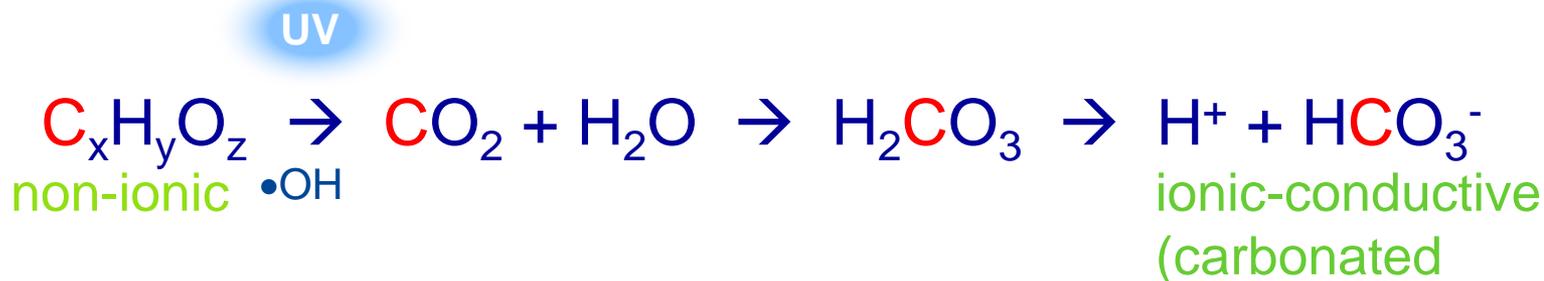


■ **1,4-benzoquinone
chemical structure**

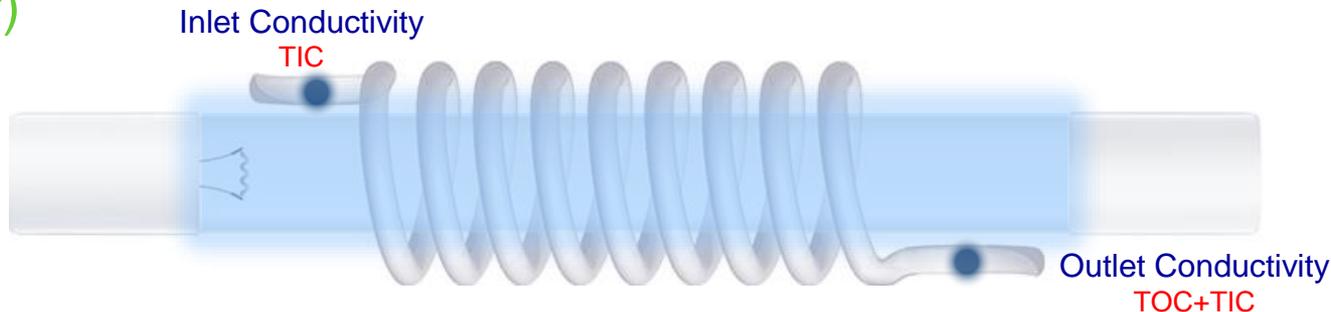
- Conductivity measurement in UPW is the measurement of total ionic (conductive) impurity.
 - Dozens of ions in water
 - No specificity
- TOC measurement in UPW is the measurement of total organic (usually non-conductive) impurity.
 - Hundreds/thousands of organics in water
 - No specificity
- TOC is a conductivity based measurement. Thornton is a world leader in this field



On-Line 6000TOC Measurements by UV Oxidation/Conductivity



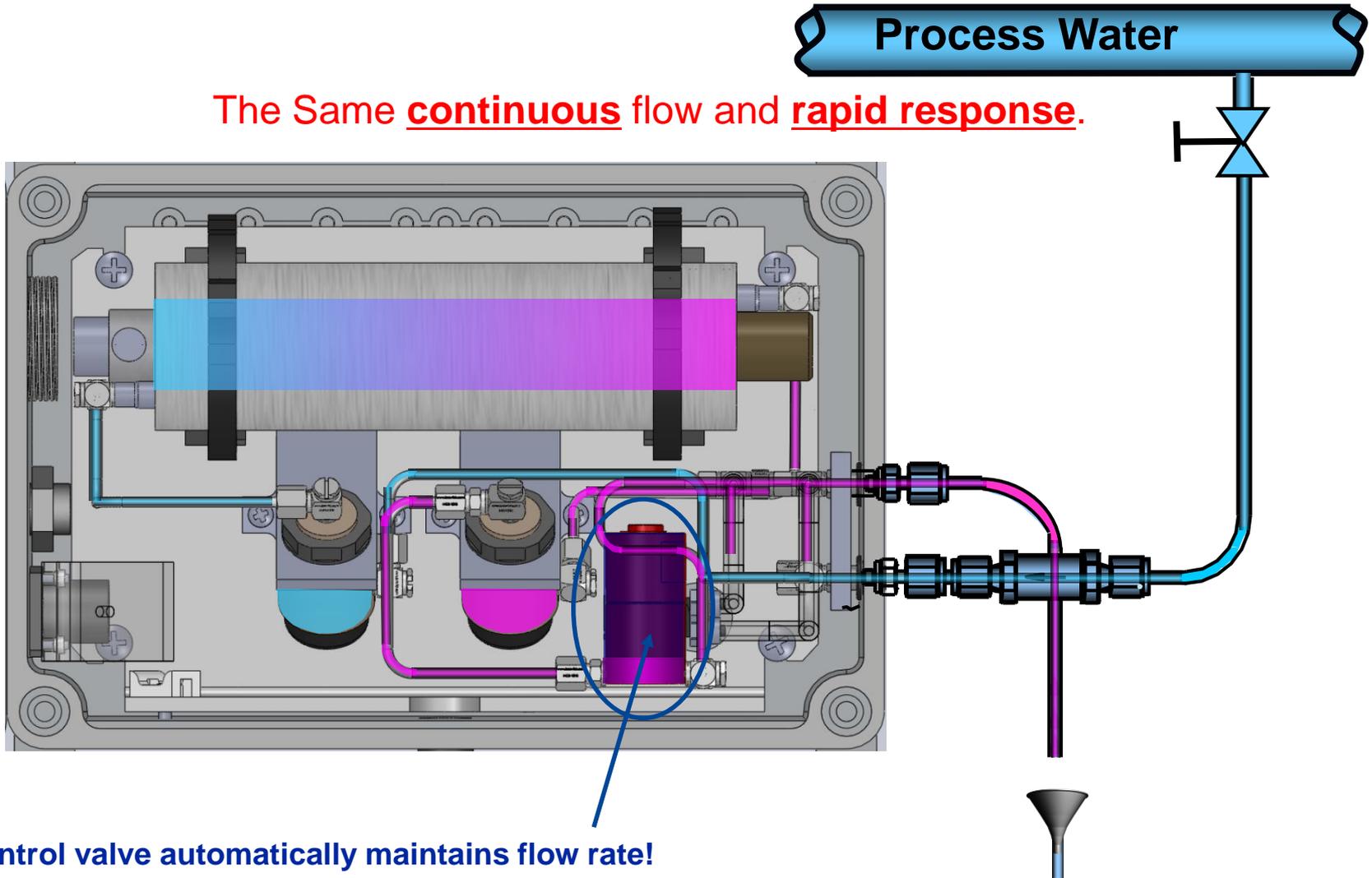
water)



$$\text{Outlet (TOC+TIC)} - \text{Inlet (TIC)} = \text{TOC}$$

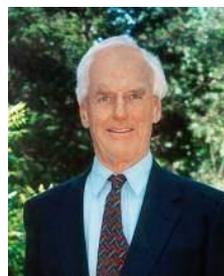
Ultra violet light at 185 nm breakdowns non-ionic organic species which are then measured by conductivity sensors

The Same continuous flow and rapid response.

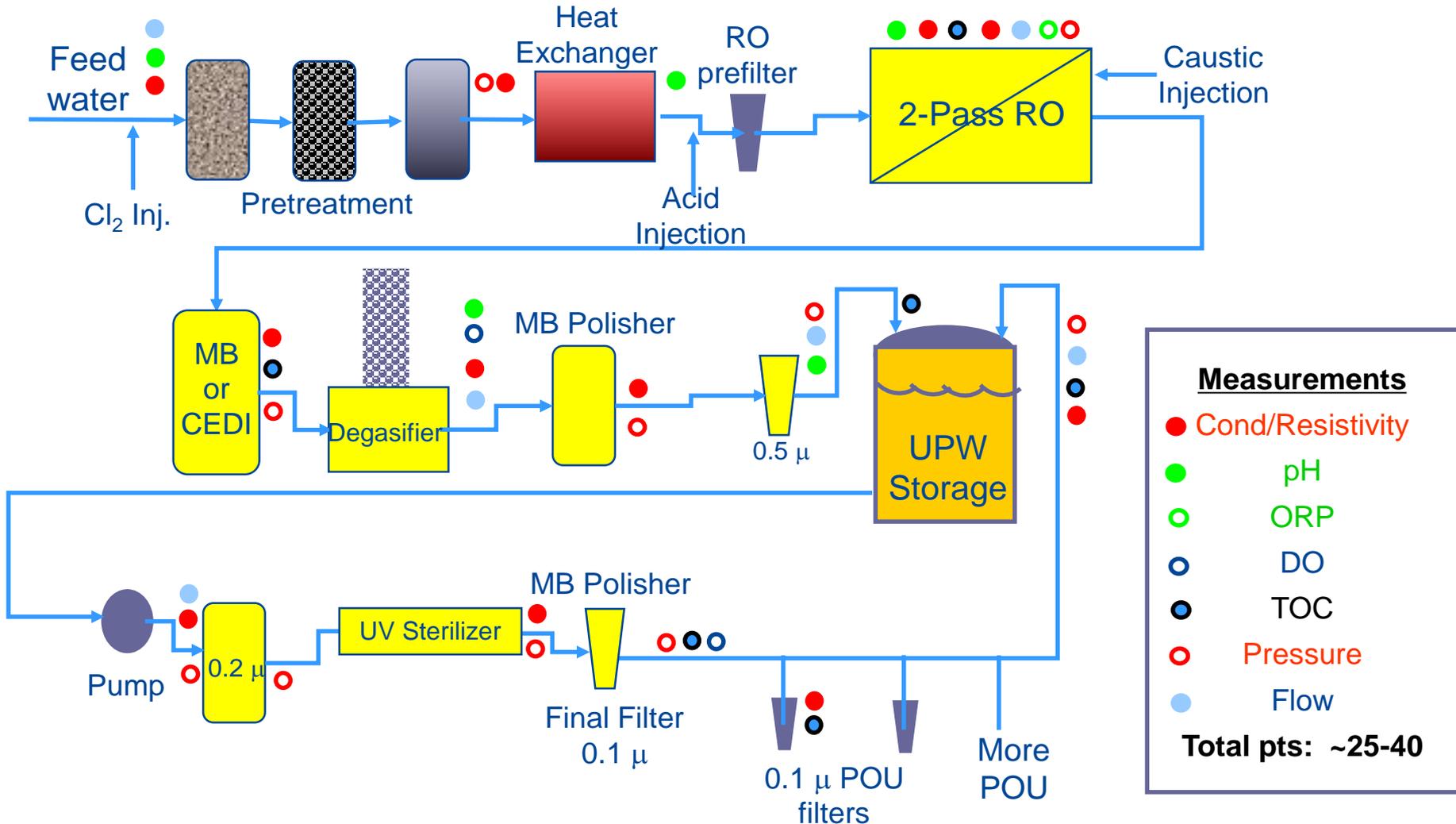


Control valve automatically maintains flow rate!

- 1964 Dr. Richard Thornton, an MIT professor, founded Thornton Inc. in USA
2001 Acquired by Mettler-Toledo and integrated into Process Analytics Division



Widely considered as the leader in the production of high quality resistivity / conductivity sensors and the Thornton/Light Curve
Long history of community marketing successful at establishing brand recognition at key international organizations such as USP (A. Bevilacqua), EP, JP, FDA, SEMI & PV (J. Cannon) and ASTM (D. Gray)
Strong working relationships at system fabricators



The audit-ready solution for all TOC applications



Water Purification

- Monitor TOC levels of systems producing:
 - Water for Injection (WFI)
 - Purified Water (PW)



Final Rinse

- Ensure **final rinse** completion with TOC after Clean in Place (CIP) applications



Point-of-use

- TOC sensor located after RO purification, storage and distribution at water point-of-use

What can happen in 6 minutes?

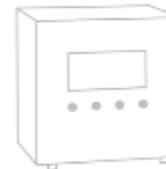
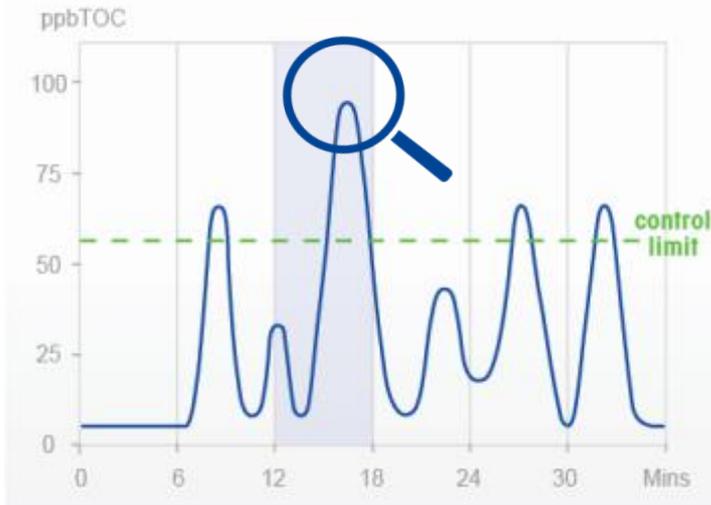
- A lot of good (and bad) measurement data can be missed in 6 minutes - if your data is limited to snapshots of information
- Unlike at-line batch analyzers, the 6000TOCi provide **continuous, real-time data** to show exactly when an excursion starts and ends.



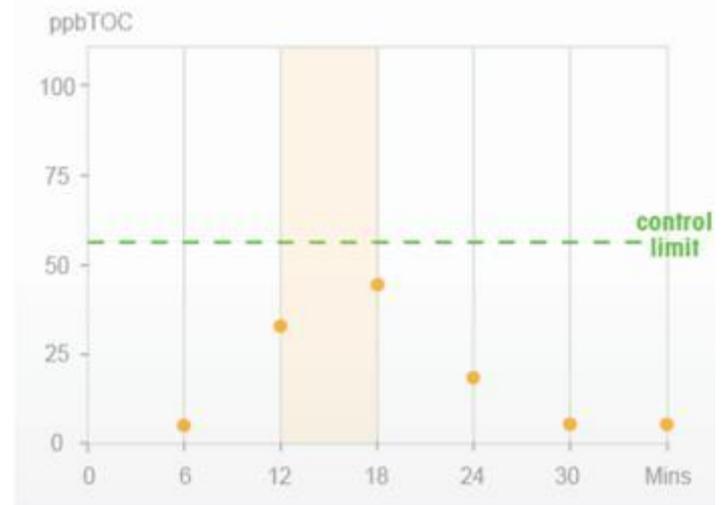
Watch the video*
"What can happen in 6 minutes?"



6000TOCi Sensor - Continuous, real-time measurement



At-line Batch Analyzer - Batch measurement, 6+ minutes



VS.

*Internet connection required to watch video

Verifiable sensor performance with Predictive Diagnostics

- The 6000TOCi with the M800 transmitter offers a unique set of diagnostics to verify during an audit that your TOC analyzer was operating appropriately during its use.
- Ensures your TOC system is always measuring effectively and efficiently.



Lamp Dynamic Lifetime Indicator

Predictive diagnostic tool that ensures the UV oxidation lamp is providing oxidation according to specification.

TTM – Time to Maintenance

Indicates when services are required, including Calibration, SST and ballast.

Sensor Alarms & Excursion Counters

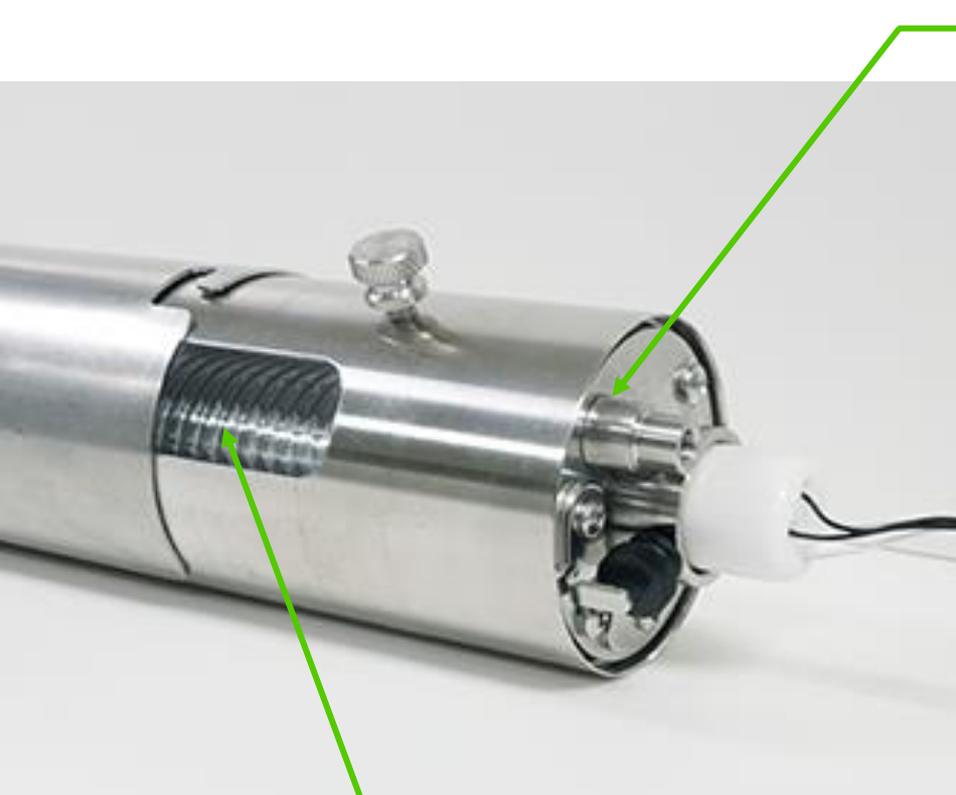
Clearly alerts you if there is an identifiable problem with your TOC measurements.

Advanced diagnostic tool for simple maintenance

- The lamp DLI predictive diagnostic tool ensures accurate status of your lamp life hours remaining to minimize unplanned maintenance
- Based on known lamp life characteristics the lamp DLI algorithm projects the lamp lifetime based on power cycling of the TOC lamp
- All UV lamps degrade over time. Much like how cycling a light switch on and off degrades the life of your household lights, so does power cycling of your TOC lamp
 - Multiple lamp power cycles per hour rapidly degrades a lamp
 - Few lamp power cycles per day has very little impact
 - Lamp DLI can distinguish this difference



Solid design based on proven technology is more robust with improved oxidation performance characteristics



Stainless steel fittings



Advanced optical modeling enhancements improve repeatability, reproducibility and stability



Fast (< 1 minute response time)



New, more robust coil with oxidation chamber view port



Durable SS tube fittings

Viewing port allows quick inspection for contamination or rouge

A robust product meeting process application requirements

Rugged Enclosure

- Powder coated metal back enclosure
- Molded plastic front enclosure
- Easy to clean
- Consistent PRO Branding



USB

- Direct printer capabilities
- Data logging

Service Access

- Full access through front cover
- Side access for UV lamp replacement



RFID Technology

- Semi-automated calibration and system suitability test
- Radio frequency identification (RFID) enabled for error proof solution data transfer

LED Indicators

- At-a-glance status

Isolated Connections

- Left side electrical connections
- Right side water connections



A functional and effective design for dependable measurement

Robust Enclosure

- Powder coated metal
- Gasket lined

Separated Electrical & Wet Components

- Elevated PCB & electrical connectors

Removable Service Panels

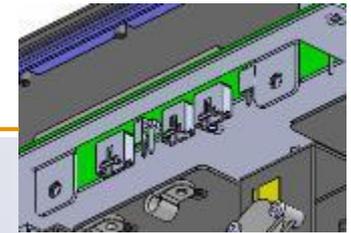
- PCB board
- Back panel

Easy Access Side panel

- UV lamp access
- USB printer capable
- USB data logger

Universal Ballast

- 100-240 VAC



Centralized Signal & Control Connectors

Efficient Sample Flow Path

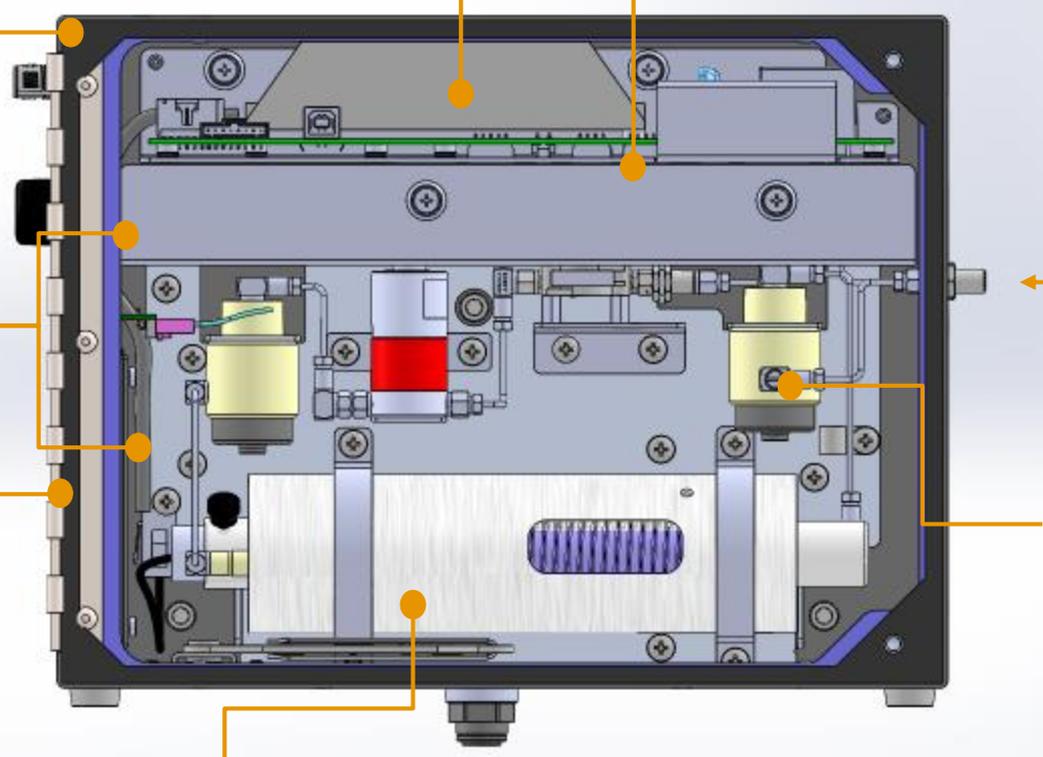
- Compression fittings
- 316SS tubing
- Shortened flow path

Conductivity Sensor Enhancement

- Optimized flow velocity for more efficient measurement

Oxidation Chamber Enhancement

- Quartz coil optimization
- Quartz chamber view port



Proven technology - NEW features and value for improved TOC performance!



Consistent Measurements with Stability

Audit-ready continuous, Real-time TOC Analysis

Enhanced Data Assurance for Global Compliance

Automatic solution recognition and data transfer minimizes errors and saves time



RFID identification requires MT solutions

RFID tag ensures solutions are installed in the correct order

Smaller 250 ml bottles are more convenient and easy to handle

RFID automatically transmits unique solutions data directly to M800



450TOC

- Portable analyzer
- USB outputs
- Full regulatory compliance



4000TOCe with M300 G1

- Basic TOC measurement
- Full regulatory compliance
- Transmitter Configuration Tool (TCT)



6000TOCi with M800

- Premium sensor and powerful touch-screen M800 transmitter and TCT
- TOC performance enhancements and stability
- USB data logging and printer capabilities
- New ISM diagnostics



符合法規的自信



符合製藥用水規定

遵循全球藥典要求

METTLER TOLEDO

目錄

	頁次
1. 水質純度標準	3
2. 什麼是 USP?	3
2.1 用於監測水質純度的電導率及「總有機碳」(TOC) 測量:	3
3. USP <645> 的目標	4
3.1 USP <645> 電導率	4
3.1.1 線上測試的優點	4
3.2 溫度與 USP <645>	5
3.3 <645> 電導率程序	5
3.3.1 階段 1	5
3.3.2 階段 2 和 3	6
3.4 USP <645> 校正要求概要	6
3.5 建議的校正流程	7
3.5.1 傳輸器或測量電子設備校正	7
3.5.2 感測器校正	8
3.5.3 驗證/校正感測器電極常數的典型方法	8
3.5.4 驗證/校正感測器溫度 (RTD) 的典型方法	9
3.5.5 使用數位電導率感測器校正電極常數	9
3.5.6 校正頻率	9
4. 溫度與 USP <1644>	10
5. USP <643> 總有機碳	11
5.1 系統合適性測試 (SST)	11
5.1.1 SST 程序	11
6. 原位清潔 (CIP) 的最終沖洗驗證	12
7. EP、JP、ChP、IP 和其他藥典的要求	14
8. 符合 FDA 21 CFR 第 11 部分及 EC GMP 附則 11 之規定	17
8.1 何時適用 21 CFR 第 11 部分之規定?	17
8.2 系統存取與資料保護	17
9. METTLER TOLEDO Thornton 對多項標準的制訂有何貢獻	18

Thornton 由麻省理工學院教授 Richard Thornton 博士於 1964 年所創辦，並自 2001 年起隸屬於 METTLER TOLEDO 製程檢測部門。Thornton 公司堪稱市場領導者，因為其提供多款創新的分析儀器及感測器，專門支援各種產業的高純度與超純水應用，包括 製藥業、生技業、微電子業及發電產業。

METTLER TOLEDO Thornton 的人員活躍於各種科學組織，例如 ASTM、ISPE、PDA、AIChE、SEMI 和 USP。目前已針對以下主題進行了大量研究：

- 超純水的電導率
- 高溫 UPW
- TOC 與臭氧 (O₃)
- 溶氧與二氧化碳
- 校正與溫度補償

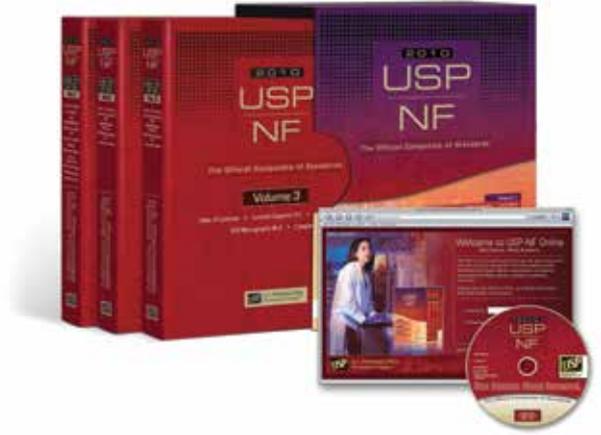
ISM[®] 提供的功能遠不僅止於測量

智慧感測管理 (ISM) 技術備受肯定，嵌入於感測器內，能輸出穩定的數位訊號、保有獨特的原廠與目前的校正資料，並能預測感測器的維護、校正或更換需求。

1. 水質純度標準

全世界的製藥製程都會用到純水 (PW)、高純水 (HPW)、注射用水 (WFI) 及純蒸汽。許多國家與國際權責機構已針對純水及其他級別的用水建立水質標準。這些重要機構所制定的標準包括：

- 《美國藥典》
- 《歐洲藥典》(EP)
- 《日本藥典》(JP)
- 《中國藥典》(ChP)
- 《印度藥典》(IP)



2. 什麼是 USP ?

美國藥典委員會 (United States Pharmacopeial Convention, USP) 是一個正式的非政府公共標準設立機構，針對在美國製造或販售的處方藥和非處方藥、化妝品及其他健康照護產品設立規範標準。USP 也針對食品原料及膳食補充劑設立許多受到廣泛認可的標準。同時也針對這些產品的品質、純度、強度及一致性設立標準，其對公共健康具有極大的重要性。USP 制訂的標準受到廣泛的認可，在全球超過 130 個國家/地區也受到採用。這些標準已經協助守護全球的公共健康將近 200 年之久。

2.1 用於監測水質純度的電導率及「總有機碳」(TOC) 測量

電導率及總有機碳 (TOC) 儀器的測量，旨在針對大量純水、注射用水和純蒸汽濃縮物的離子和有機雜質進行控管。《美國藥典》<645> 水電導率及 <643> 總有機碳的章節，針對設備的驗證、線上製程控管及生產水源的釋出提供了最早的測試方法。USP 規格並未限制或排斥使用其他的替代技術，而是指引如何驗證這些分析系統的合格性、解讀儀器結果，並針對用於 TOC 與電導率的測量文件設立標準，像是系統合適性測試 (SST)、偵測限制、儀器解析度，以及感測器和傳輸器或測量電子設備的校正需求。

3. USP <645> 的目標

1. 確保現有水質的潔淨性
2. 取代過時的濕式化學測試
3. 將測試結果量化
4. 鼓勵線上測試
5. 減少所需的測試量
6. 強化測試的可靠性

3.1 USP <645> 電導率

用於製藥用途的總體水包括注射用水、高純水、純水及純蒸汽。全球大部分的藥典都對這些用水的生產設有規定。在美國，關於電導率的規範是介紹於《美國藥典》第 <645> 測試章節中，其內容與全球其他的藥典協調一致。電導率測試是 USP 純水、注射用水和純蒸汽冷凝物的必備要件。USP <645> 是一項三階段測試方法，當中需要進行線上或離線測試。第 1 階段介紹了線上電導率測試，第 2 及第 3 階段則介紹了離線測試。USP <645> 曾於 2008 年 12 月修訂，藉此鼓勵使用線上測試：

「線上電導率測試可提供即時的測量結果，並讓作業員能即時進行製程控制、做出決策和進行介入。在為離線電導率測量收集水樣時，應當採取預防措施。採樣方法、樣本容器，以及環境二氧化碳濃度和有機水汽等環境因素，都可能對樣本造成影響。」

3.1.1 線上測試的優點

執行線上測試有幾個好處。其中一項關鍵的好處在於，線上測試能降低收集、處理和運送樣本的出錯率，甚至完全不出錯。此外，由於用水會持續地生產和消耗，線上測試能讓您收集即時資料，並可予以記錄和分析，提供即時的製程資訊和完整的用水歷程記錄。相對於離線測試，線上測試提供了一個簡單且具成本效益的替代測量選擇。

更輕易符合規定

藉由將感測器校正資料儲存於內部，並減少保留書面記錄的次數，ISM 能讓您更輕鬆地符合監管規定。

3.2 溫度與 USP <645>

溫度是觀察水質變化的一項關鍵參數，原因在於其會對水樣的電導率測量造成顯著的影響。USP <645> 如此描述了溫度的重要性：

「當水樣處在高溫及低溫時，溫度會對水樣的電導率讀數造成顯著的影響，因此許多儀器都會自動修正實際的讀數，以呈現出理論上將會在 25°C 時觀察到的值。這通常是透過內嵌於電導率感測器中的溫度感測器、以及儀器電路中的演算法來完成的。但這種溫度補償演算法可能不夠準確。在此方法中，電導率的值是在未補償溫度的情況下測出的。」

換句話說，由於製造商之間使用的溫度補償演算法欠缺再現性，因此 USP <645> 要求進行非溫度補償式電導率測量。METTLER TOLEDO Thornton 儀器能利用相同的傳輸器和感測器，同時回報未經補償和經過補償的測量結果。

3.3 <645> 電導率程序

3.3.1 階段 1

階段 1 主要和線上測量有關。

會在線上測量溫度和非溫度補償式電導率。測量的溫度值會無條件捨去至下一個最低的 5°C 間隔，而下表列出了經調整後的溫度讀數。如果測量出來的電導率低於或等於表格中的上限，則此水即符合 <645> 的要求。

階段 1：溫度與電導率要求			
溫度 (°C)	最大電導率 (µS/cm)	溫度 (°C)	最大電導率 (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		

3.3.2 階段 2 和 3

離線測試則有不同的要求，要測出結果的難度也較高。在階段 2 和 3 中，樣本會經過攪拌（讓水樣與大氣中的二氧化碳平衡），而且溫度會調整至 $25^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的範圍內。如果電導率低於 $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，則此水樣即符合 <645> 的要求。

然而，如果水樣的電導率高於 $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ ，則使用者需進入到階段 3。在階段 3 當中，樣本的溫度會維持在 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 之間。並會將飽和的氯化鉀溶液加入到水樣中，接著將酸鹼值決定至最接近的 0.1 酸鹼值單位。如果在階段 2 中得到的電導率讀數，低於或等於某特定酸鹼值所參考的電導率（參見 USP <645> 的表格 2），則其即符合 <645> 的要求。如果測量出來的電導率高於此值，或酸鹼值在 5.0 - 7.0 的範圍之外，則此水樣並不符合 <645> 的電導率要求。

3.4 USP <645> 校正要求概要

必須使用經過校正的儀器來準確地測量用水的電導率。USP <645> 對於傳輸器與測量電子設備以及感測器已制定多項校正要求。有關傳輸器或測量電子設備（適用於數位感測器）的要求包括：

- 溫度測量電路必須經過驗證。
- 報告未經補償的電導率或電阻率。
- 顯示解析度達 $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。不接受 $1.0 \mu\text{S}/\text{cm}$ 解析度。
- 以可追溯精度 (0.1%) 電阻器來替代感測器，以驗證效能表現達 $\pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。
舉例而言：電極常數為 0.1 cm^{-1} 的 $50 \text{ k}\Omega$ 電阻器應該要能顯示 $2.0 \pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 。



傳輸器要求與 METTLER TOLEDO Thornton 傳輸器			
USP 規格	M800 (ISM®)	M300 (ISM)	M300 (類比)
電阻器的準確度達指定準確度的 0.1%，可追溯至 NIST 或同等的國家機構	0.05% - 0.1% NIST 可追蹤性		
在 $1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ 下、未配備感測器時的儀器準確度為 $\pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$	$\pm 0.004 \mu\text{S}/\text{cm}$ (讀數 $\pm 0.3\%$)		
儀器顯示解析度至 $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$	$0.001 \mu\text{S}/\text{cm}$		
必須報告非溫度補償式電導率或電阻率	報告未溫度補償式和溫度補償式電導率或電阻率		

USP <645> 有關電導率感測器的校正要求包括：

- 溫度必須準確至 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之間。
- 電極常數需已知準確至 $\pm 2\%$ 之間。
 - 在具有指定之電導率的溶液 (來自 NIST、化學供應商等) 中校正感測器。
 - 在製備至某個特定電導率的溶液 (ASTM D1125 標準或超純水) 中校正感測器。
 - 利用另一個校正過的感測器 (通常來自相同的製造商) 作對照來校正感測器。

3.5 建議的校正流程

一般而言，一套完整測量系統的組成元素包括測量電子設備或傳輸器 (當中通常會內含測量電路)、感測器，以及連接感測器與傳輸器的纜線。只有在完整校正以下參數的情況下，系統才算真正經過校正：

1. 測量電子設備或溫度電路
2. 測量電子設備的電阻電路
3. 感測器溫度元件
4. 感測器電極常數



感測器要求與 METTLER TOLEDO Thornton 感測器		
USP 規格	UniCond® 感測器	類比感測器
電極常數準確度：在使用參考溶液時達 $\pm 2\%$ (例如 ASTM D1125 或其他參考溶液)	電極常數準確度達 $\pm 1\%$ 校正可追溯至 ASTM D1125、D5391 和超純水	
溫度準確度： $\pm 2^{\circ}\text{C}$	$\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ (於 25°C) 溫度可追溯至 NIST	

3.5.1 傳輸器或測量電子設備校正

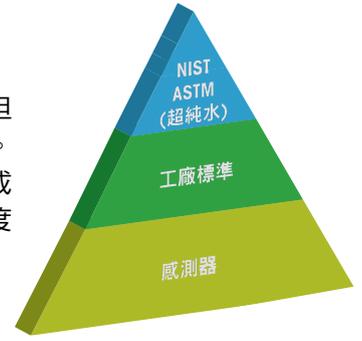
在傳輸器或測量電子設備經過校正後，必須驗證和校正全範圍電阻器和內部電路系統。以往這是利用十進位電阻箱或製造商的校正裝置來完成的。在這些裝置中，會使用可追溯電阻器來模擬溫度和電導率。而測量的溫度和電導率，接著會與可追溯的溫度及電阻率做比較。接著再按需求做調整以校正電子電路系統。



傳輸器可追溯性

3.5.2 感測器校正

電極常數：儘管感測器電極常數可能擁有標稱值（如 0.1 cm^{-1} ），但精準的電極常數通常還是會進行個別校正，以達到更高的準確性。而這是利用已知的溶液、並與另一個校正的測量系統做比較來完成的。電極常數的原廠校正經過認證且可追溯至 ASTM 標準，而溫度則可追溯至 NIST。



感測器可追溯性



$$\text{電導率電極常數} = \frac{\text{長度}}{\text{面積}} = \frac{0.1 \text{ cm}}{1 \text{ cm}^2} = 0.1 \text{ cm}^{-1}$$

長度 – 電極間的距離
面積 – 電極間流體的有效截面面積

3.5.3 驗證/校正感測器電極常數的典型方法

感測器的電極常數校正可以透過幾個方法來達成。

1. 與另一個校正的感測器做比較，來對感測器進行驗證或校正。
2. 在某種具有已知電導率的溶液中驗證或校正感測器。作為此用途的電導率溶液可以購得，或利用 ASTM 標準方法或超純水加以調製，以達到特定的電導率值。

在校正感測器電極常數時，應該要使用校正過的傳輸器和類似的纜線長度。

輕易處理感測器

ISM 感測器已經預先校正，搭配上隨插即測的簡易性，提供您零錯誤的操作體驗。

3.5.4 驗證/校正感測器溫度 (RTD) 的典型方法

在校正溫度時，通常會將測得的溫度與參考溫度作比較。在驗證和校正溫度時，應該使用校正過的傳輸器或測量電子設備以及類似的纜線長度，也應將溫度參考系統加入到相同的流體和容器中。

3.5.5 使用數位電導率感測器校正電極常數

先進的 UniCond[®] 電導率/電阻率感測器，將測量電路和實體感測器一併整合到單一裝置中。感測器和測量電路兩者不可分離，同時原廠也將其當作一個系統來校正，進而產生出單一誤差限度，與傳統類比感測器自行產生的誤差限度相同。在此情況下的數位傳輸器則與測量電路毫無關係，因此能夠達到零誤差的水準。

要符合 USP <645> 的要求，感測器電極常數和測量電路皆必須校正。測量電路可追溯至 NIST，而電極常數則可追溯至 ASTM。UniCond 感測器的測量電路在組裝前已預先校正。

就 UniCond 感測器而言，測量電路是併入於感測器 (而非傳輸器) 內，而且 UniCond 校正模組具有一項獨特的特點，適合讓您一邊在製程中進行安裝，一邊校正測量電路。

3.5.6 校正頻率

為了符合 USP 測試準則和良好的度量衡實務作法，必須定期進行校正作業。包括 USP 在內，大部分的藥典皆未特別指定校正的頻率，而是留給個別的製造商自行提出建議。產業規範一般是建議每年校正一次。



UniCond 衛生級感測器

4. 溫度與 USP <1644>

測試章節 <1644> 是 USP 最近才發布的章節。此章節為製藥使用者提供了電導率測量系統的技術指引，包括此系統的理論、操作、校正以及維護。也針對「使用溫度補償以控制製藥用水系統」作出了探討，而這點需要進一步思考。

除了一些必須符合 USP <645> 規定的測量點外，USP <1644> 建議為其他所有的測量點使用溫度補償。而 USP <645> 雖然要求針對注射用水 (WFI) 和純水 (PW) 進行非溫度補償式測量，但只限於在測試/報告點進行。此測試/報告點時常位於最後一個使用點之後的桶槽返回環路上。《歐洲藥典》(EP) 有著和 USP <645> 相同的要求，但允許在經過適當的驗證後，在所有測量點使用溫度補償。

4.1 您為何應進行溫度補償式電導率測量？

答案在於製程控制。水溫會影響電導率的測量結果。而溫度補償能徹底防止這種情況，並提供固定的控制項和警報閾值。全球製藥業一致將 25°C 視為標準的參考溫度。藉由將純水與超純水的電導率測量補償至這個參考溫度，整個用水系統將會受到完整的製程控制。

METTLER TOLEDO Thornton 傳輸器具有彈性，能從同一個電導率環路中顯示溫度補償式電導率、非溫度補償式電導率，以及溫度讀數。也就是說，返回環路上的測試/報告點能報告並未補償溫度之電導率的讀數，以及注射用水與純水的溫度，也能使用溫度補償式測量來控制系統。我們的傳輸器提供獨特的 USP 警報設定點功能，能讓您輕鬆遵守 USP <645> 及 USP <644> 的規定。



M800 感測器與 UniCond 衛生級感測器

5. USP <643> 總有機碳

「總有機碳」是一種度量法，會以碳的形式來測量製藥用水中的有機雜質。水中有機粒子的來源包括水源、純化和配送系統的物質，以及在系統中滋生的生物膜。

目前存在許多種可接受的「總有機碳」分析方法。USP <643> 章節並未特別推崇或限制其中的某一種方法，但已指引如何證明這些技術的合格性，以及如何解讀其結果以作為一種限制測試來使用。所有方法都必須區分出因為溶解的二氧化碳和重碳酸鹽等來源而存在於水中的無機碳，以及有機粒子在氧化後所產生的二氧化碳。

USP <643> 使用以下準則來建立「總有機碳」儀器的接受標準：

1. 檢出極限必須為每公升碳量 <math><0.05\text{ mg}</math> (50 ppb 總有機碳)
2. 必須依照製造商的建議進行校正
3. 必須區分出無機碳 (即二氧化碳、重碳酸鹽-) 與有機粒子在氧化後產生的二氧化碳
4. 必須定期通過系統合適性測試 (SST)

5.1 系統合適性測試 (SST)

由於有機碳以各種形態存在於自然界和水處理程序當中，因此水樣中往往可以找到各種氧化狀態和化學型態。「系統合適性測試」的目的在於挑戰「總有機碳」儀器，確認此儀器能對兩種挑戰其測量能力的有機化學物同樣做出反應。USP <643> 指定以蔗糖和 1,4-苯 作為這些化學物。由於化學結構不同，因此蔗糖和 1,4-苯 能用來挑戰「總有機碳」測量技術的鍵斷裂及氧化能力。USP <643> 要求必須對已校儀器定期實施 SST。

5.2 SST 程序

1. 測量用於調製這些溶液的水的總有機碳， R_w
(R_w 不應超過 0.1 mg C/L (100 ppb))
2. 測量蔗糖 0.50 mg C/L (500 ppb C) 的總有機碳， R_s
3. 測量對苯 0.50 mg C/L (500 ppb C) 的總有機碳， R_{ss}
4. 其反應應介於 85 至 115% 之間

$$\text{反應值} = 100 \times \left(\frac{R_{ss} - R_w}{R_s - R_w} \right)$$



5000TOCi 分析儀

6. 原位清潔 (CIP) 的最終沖洗驗證

目前面臨的挑戰是，用於最終沖洗的水質必須與生產用水的水質相當，而且使用者必須對最終沖洗進行驗證，並迅速地將系統回復到生產狀態。清潔和沖洗的準則為，設備、容器和封口最終沖洗作業的水質，應該和在製造醫療產品製藥原料製藥成分或賦形劑的最終階段所使用的水質相同。

對於使用離線測試方法的製藥公司而言，CIP 最終沖洗的驗證作業儼然成為一個十分難以應付的瓶頸。當必須在實驗室或廠外進行最終沖洗的驗證作業時，這便足以對生產週期造成延誤。對許多製藥公司而言，有關沖洗的要求並不明確，他們不是完全未進行測試，就是進行多個沖洗週期，白白浪費昂貴且高品質的製藥用水。以下列出了最終 CIP 沖洗作業的準則，以及注射用水 (WFI) 和純水 (PW) 的藥典規範。這些清潔準則主要著重於最終沖洗作業，而不是所牽涉到的清潔步驟，因此必須驗證的是最終沖洗作業 (而非 CIP 流程) 的水質。

METTLER TOLEDO Thornton 的 450TOC 可攜式分析儀可以同時監測「總有機碳」和電導率，以確保最終的沖洗作業能符合有關注射用水和純水的藥典規範。

使用者的 CIP 目標：

- 在最終沖洗期間監測水質以確認其品質
- 在進入生產前先確認清潔事宜
- 儘快讓系統回復至生產狀態

為什麼要進行可攜式「總有機碳」測量？

- 同時檢查「總有機碳」與電導率
- 在幾秒鐘內取得結果，而非數小時
- 徹底避免因抓樣而產生抽樣誤差
- 藉由現場驗證的方式來縮短停機時間



CIP 最終沖洗的測試容器

CIP 最終沖洗的指引		
設備、容器及封口的清潔/沖洗	產品類型	最低可接受水質
最終沖洗	API	使用與 API 製造程序中相同的水質
最終沖洗：包括設備、容器和封口的 CIP (若適用)	藥品 – 非無菌	純水；或使用與藥品製造程序中相同的水質 (若水質優於純水)
初始沖洗：包括設備、容器和封口的 CIP (若適用)	無菌產品	純水
最終沖洗：包括設備、容器和封口的 CIP (若適用)	無菌非親型產品	純水；或使用與藥品製造程序中相同的水質 (若水質優於純水)
最終沖洗：包括設備、容器和封口的 CIP (若適用)	無菌親型產品	WFI

有關注射用水和純水的藥典規範		
生產方法	注射用水 (WFI)	純水 (PW)
生產方法	蒸餾	適合的製程
水源	美國、歐洲、日本、WHO 飲用水	美國、歐洲、日本、WHO 飲用水
總好氧菌落數 (cfu/100 mL) ²	10	NA
總好氧菌落數 (cfu/mL) ²	NA	100
電導率 (μS/cm，於 25°C)	1.3 (階段 3)，於 25°C	1.3 (階段 3)，於 25°C EP 5.1 (階段 1)
總有機碳 (mg/L)	0.5	0.5
細菌內毒素 (EU/mL)	0.25	NA
硝酸鹽 (ppm) – 僅 EP	0.2	0.2
細菌內毒素 (EU/mL)	NA	< 0.1 mL ⁴ 0.02 KMnO ₄



可攜式 450TOC 分析儀

7. EP、JP、ChP、IP 和其他藥典的要求



任何國家/地區的藥典均旨在提供法律綱要*，為產品的特性、純度和強度（即其品質）概述許多可強制執行的標準。要在某個特定的國家/地區中銷售產品，就必須符合該國/地區所訂立的綱要。世界上目前存在超過 40 種綱要，當中有許多都可由多個國家/地區強制施行。因此，如果您是希望在多個國家/地區販售自家產品的製造商，您將必須遵守多個國家/地區的綱要。

過去二十年間，美國藥典委員會 (USP) 一直和《歐洲藥典》(EP) 及《日本藥典》(JP) 的發表機構密切合作，作為藥典討論小組 (PDG) 中的一員。此小組致力於追求專題論文及一般性章節的「一致性」。「一致性」的定義為「讓藥典的一般性章節或其他藥典文件能協調一致，讓製藥物質或產品在利用此文件中某個經過協調的程序來進行測試後，能產生出相同的結果，並在接受/拒絕方面作出相同的決定」。「一致性」旨在為製藥物質和藥品制訂出一致的規格、測試/程序以及接受標準。這對製藥業的好處在於建立一套統一的測試方法（而非彼此相異），如此一來就能透過同一套測試來滿足每一個國家/地區在特性、純度和強度上的要求，進而減少和簡化無任何附加價值的測試作業。

「一致性」這個概念至今仍持續適用，而且從 2000 年起便一直適用於製藥用水。「製藥用水一致化」的主要重心在於純水和注射用水，這兩者是製藥業中最常見的用水形式。由於各家製藥商都會製造和使用這兩種用水，因此能大大吸引業界支持為純水和注射用水使用一套統一的測試方法。自 1996 年起，USP 即率先以電導率和「總有機碳」限制測試搭配適當的儀器規格，來取代先前的濕式化學測試。在 2000 年，《歐洲藥典》(EP) 開始採用與《美國藥典》類似的電導率與「總有機碳」測試，而《日本藥典》(JP) 也在 2000-2009 年代的末期開始採用類似的分析測試。

儘管個別藥典的具體細節仍有所差異，但「三大」藥典已從 1990 年代毫無「一致性」可言的階段過渡到目前「一致性」非常高的階段。舉例而言，儘管許可的生產方法仍有所差異，但「注射用水」的化學（電導率與「總有機碳」）及微生物純度測試已完全一致化。另一方面，雖然三個地區在允許的純水生產方法上達到一致，但《歐洲藥典》(EP) 的電導率限制仍高於《美國藥典》和《日本藥典》(JP) 的電導率限制。

隨著地域的隔閡縮小、工業製造型態更加全球化，其他像是印度 (IP) 和中國 (ChP) 等眾多藥典之間的關聯性也正在提升。儘管這些國家/地區的藥典並非「藥典討論小組」(PDG) 的正式成員，但其內容確實跟隨著另一藥典的腳步來制訂。這些藥典以及其他的藥典，目前也採用 USP 所發布的相同類型化學純度標準。雖然部分化學測試確實依舊存在，但電導率與「總有機碳」是化學純度和水系統流程控制的主要指標。

*上述的測試或規格可能會有所變更。請使用相關的最新藥典來確定目前的規格。

大量純水和注射用水

屬性	USP	EP	JP	ChP	IP
純水和注射用水的水源	美國、歐盟、日本和 WHO 飲用水	人類消耗	日本水規格	飲用水或純水	飲用水或純水
純水					
生產方法	適合的製程	適合的製程	蒸餾、離子交換、超濾，或結合	蒸餾、離子交換或適合的流程	蒸餾、離子交換或適合的流程
總好氧菌落數 (cfu/mL)	100	100	100	100	100
電導率 (µS/cm，於 25°C)	1.3 (階段 3)	5.1 (階段 1)	1.3 線上或 2.1 離線	5.1 (階段 1)	1.3 (階段 3)
總有機碳 (mg/L)	0.5	0.5 (非必要)	0.5 (0.3 用於控制)	0.5	0.5
硝酸鹽 (ppm)		0.2		0.2	必要
酸度/鹼度					必要
鉍 (ppm)				0.2	必要
可氧化物質		必要			
注射用水					
生產方法	蒸餾或適合的製程	蒸餾	蒸餾或 RO (搭配超濾)，來自於純水	蒸餾	蒸餾
總好氧菌落數 (cfu/100 mL)	10	10	10	10	10
電導率 (µS/cm，於 25°C)	1.3 (階段 3)	1.3 (階段 3)	1.3 線上或 2.1 離線	1.3 (階段 3)	1.3 (階段 3)
總有機碳 (mg/L)	0.5	0.5	0.5 (0.3 用於控制)	0.5	0.5
細菌內毒素 (EU/mL)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
硝酸鹽 (ppm)		0.2		0.2	必要
重金屬				必要	
酸度/鹼度				必要	
鉍 (ppm)				0.2	

* 陰影方塊 – 非測試必要項

藥典有關電導率的校正與測試要求

電導率電子設備 (電阻測量)
<ul style="list-style-type: none"> • 需要校正、未指定頻率、由所有者決定、接受年度校正。 • 必須驗證溫度測量電路。 • 儀器需報告未經補償之電導率或電阻率。 • 顯示解析度最低達 0.1 μS/cm。不接受 1.0 μS/cm 解析度。 • 以可追溯精度 (0.1%) 電阻器來替代感測器，以驗證效能表現達 ± 0.1 μS/cm。舉例而言：電極常數為 0.1 cm⁻¹ 的 50 kΩ 電阻器應該要能顯示 2.0 ± 0.1 μS/cm。
電導率感測器
<ul style="list-style-type: none"> • 電極常數已知準確至 ± 2%。 <ul style="list-style-type: none"> • 在具有指定之電導率的溶液 (來自 NIST 或經認證的溶液) 中校正感測器。 • 在製備至某個特定電導率的溶液 (ASTM D1125 標準或超純水) 中校正感測器。 • 以另一個經校正的可追溯性感測器作為對照來校正感測器，並於生產線或實驗室中執行或送回給製造商。 • 溫度準確度達 ± 2 °C。

藥典有關「總有機碳」的校正與要求

「總有機碳」要求
<ul style="list-style-type: none"> • 儀器的檢出極限必須為 0.050 mg C/L (50 ppb 總有機碳)。 • 依循製造商的建議進行校正。 • 必須能區別無機碳 (即二氧化碳、重碳酸鹽) 與有機碳。 • 必須定期通過系統合適性測試 (SST)。
系統合適性測試 (SST)
<ul style="list-style-type: none"> • 測量用於調製這些溶液的水的總有機碳，R_w。不得超過 100 ppb。 • 為濃度調製到每公升碳量 0.50 mg 的蔗糖溶液，測量溶液中的總有機碳，R_s。 • 為濃度調製到每公升碳量 0.50 mg 的對苯 溶液，測量溶液中的總有機碳，R_{ss}。 • 接受的測試頻率取決於 UV 燈的更換。 • 反應值應介於 85 至 115% 間。
$\text{反應值} = 100 \times \left(\frac{R_{ss} - R_w}{R_s - R_w} \right)$



8. 符合 FDA 21 CFR 第 11 部分及 EC GMP 附則 11 之規定

1997 年，FDA 發布 21 CFR 第 11 部分規範，提供了「接受以電子記錄代替紙本記錄」的標準，藉以允許在盡可能最廣泛使用電子技術的同時，還能符合 FDA 所制定的要求。在第 11 部分生效後，由於可能會產生規範曲解的情況，因此 FDA 與製藥業曾對此進行諸多討論。有鑑於內容令人產生混淆，FDA 曾認定 21 CFR 第 11 部分的規範需要重新檢視和釐清。2003 年，FDA 發布了以下的「產業指引」：

「依照第 11 部分之範圍的狹義解釋，有關於必須依照謂詞規則保存或傳送給 FDA 的記錄，當個人選擇以電子格式的記錄代替紙本格式時，即在第 11 部分的適用範圍內。另一方面，若個人利用電腦來產生出電子記錄的紙本列印成品，且這些紙本記錄符合適用之謂詞規則的所有要求、而個人也倚賴這些紙本記錄來從事其受到控管的活動，則 FDA 一般並不會將這些個人視為『以電子記錄來代替紙本記錄』...」

8.1 何時適用 21 CFR 第 11 部分之規定？

這些規範僅適用於儲存測量資料的儀器。因此，其並不適用於 METTLER TOLEDO Thornton 傳輸器，因為 Thornton 傳輸器只是將測量資料傳輸至 PLC 與 SCADA 等設備。若製造商的儀器或系統本身會儲存資料，而且資料是當作記錄來使用、並容易遭人未經授權擅自存取、修改或刪除，則適用 21 CFR 第 11 部分，而且在這些記錄的驗證、安全性和資格條件方面必須滿足許多的標準。請注意，21 CFR 第 11 部分並不適用於所有的測量，只適用於會保留品質記錄的測量。此外，比起未使用電子記錄的儀器或系統，使用電子記錄的儀器或系統需花費較多的擁有成本來進行維護，因為必須負擔有關驗證、安全性及記錄資格條件的費用，以便符合 21 CFR 第 11 部分的規定。

8.2 系統存取與資料保護

FDA 21 CFR 第 11 部分及 EC GMP 附則 11 均要求避免他人未經授權擅自存取和變更資料。METTLER TOLEDO Thornton 傳輸器具備多重密碼層級，可避免他人未經授權擅自存取測量輸入（感測器校正因素）及傳輸器輸出（設定點、繼電器、類比輸出及數位輸出），因此能符合 21 CFR 第 11 部分對於存取保護的要求。

測量傳輸器和儀器通常不會儲存任何可能遭意外修改或刪除的電子記錄或測量資料，因此傳輸器能符合 21 CFR 第 11 部分有關資料保護的謂詞要求。傳輸器和儀器只是讓終端使用者能夠以圖形的方式，在某個預選的期間內檢視測量參數。

不過，當傳輸器和儀器透過數種通訊協定中的其中一種，將任何資料傳輸至 PLC、SCADA 或資料收集系統（DCS）以保留電子記錄而取代紙本記錄，21 CFR 第 11 部分的規定將適用於水系統上的記錄設備（PLC、SCADA 或 DCS），而非傳輸器/儀器本身。

9. METTLER TOLEDO Thornton 對多項標準的制訂有何貢獻

1991 年曾有人提議以電導率與「總有機碳」來取代濕式化學測試方法，當時 METTLER TOLEDO Thornton 便已是業界和相關標準制訂的領頭羊。ASTM 的電導率方法，乃是以我們的創辦者 Thornton 博士在 1989 年及更早的心血成果作為前提。而隨後的論文著作，也令 Thornton 公司的技術領導地位維持不墜，包括 1994 年 Morash 和 Bevilacqua 博士以及 2004 年 Licht、Light、Bevilacqua 和 Morash 博士之論文，其皆發表於同業評審科學期刊《Electrochemical and Solid-State Letters》中。

這些技術性論文，連同 Thornton 在微電子業電導率/電阻率測量系統上的領先地位，都為我們後來對 USP 的貢獻打下了基礎。這些論文回應了微電子產業對於超高純水的需求，將焦點著重於電導率的測量上。微電子產業過去確實需要大量可驗證的無離子水，而 Thornton 公司在超純水化學科學方面亦建立了穩固的領導地位。隨後，在閱覽過 Thornton 的科學文獻之後，製藥產業和 USP 均向 Thornton 尋求有關分析儀器與水質純化的專業技術。

METTLER TOLEDO Thornton 智慧感測管理 (ISM®)

ISM®

系統信心

ISM 能協助確保製造流程的控管，以一致達到所需的產品品質與產量。



M800 傳輸器

- 多通道(雙通道或四通道) 傳輸器，提供多重參數測量彈性
- 智慧感測管理 (ISM)
- 隨插即測，相當簡便
- iMonitor 方便進行預防性維護
- 動態使用壽命指示器
- 適用於所有感測器的趨勢圖形
- 確實地符合藥典規範

簡便的選單操作，並提供無與倫比的效能與準確性。



M300 傳輸器

- 多通道(雙通道或四通道) 傳輸器，提供多重參數測量彈性
- 智慧感測管理 (ISM)
- 隨插即測，相當簡便
- 在連接後的數秒內即可取得測量結果
- 符合所有藥典的校正要求

提供隨插即測的感測器功能，讓您輕鬆快速地安裝。

1994 年，我們先是將化學測試轉換為相關的電導率極限測試，即一旦您通過了電導率測試，則您必然能通過所有六項現有的化學測試。這項電導率的測試，自此便取代了原有的六項化學測試。同樣地，面對溫度補償所產生的技術性問題，Thornton 也發展出方法以建立一組隨溫度而變更的線上電導率極限，藉此在流程溫度下進行電導率測量而毋須進行溫度補償。

2000 年，USP 設立了 Pharmaceutical Waters Expert Committee 製藥用水專家委員會，這個新委員會的職責在於制訂和維持用水專題論文及其相關測試章節的法律定義。USP 也推選了 METTLER TOLEDO Thornton 的現任職員擔任該會的主席 (5 年任期)，之後並再次推舉此人連任 5 年任期 (2005 至 2010 年)。作為獨立性團體，這個專家委員會目前雖然已經結束，但「水質監測」的責任現在則落在倚賴 METTLER TOLEDO Thornton 相同專業技術的 USP 化學分析專家委員會身上。

METTLER TOLEDO Thornton 所付出的努力以及 USP 的領導地位，已使得 USP 的電導率與「總有機碳」測試得以進一步擴張。這些稱為 <643> 總有機碳與 <645> 水電導率的測試，也使後來的 EP、JP 和世界的其他藥典開始採用相同的分析極限測試。如今，這些由全球藥典所進行的特定測試，皆以 Thornton 博士所立下的創舉為前提，並以其後繼者過去 50 多年來所開創的成果為前提。

讓您輕易地符合規範



5000TOCi 搭配 ISM

- 完整的製程控制和精確的資料趨勢
- 隨插即測功能
- 立即通知偏移情形
- 簡化 SST 和 CAL 的記錄保存
- 輕鬆維護
- 堅固可靠的設計，幾乎沒有任何能移動的零件
- 符合所有藥典的要求

兼具分析儀的威力以及感測器的便利性。



UniCond® 搭配 ISM

- 電導率原廠校正資料儲存於感測器內部
- 隨插即測功能
- 整體式高效能測量電路
- 穩定的數位輸出訊號
- 完整校正，能符合製藥規範

由 iMonitor (M800) 追蹤校正，以確保合規性。



臭氧搭配 ISM

- 快速準確反應
- 插入式薄膜讓維護作業變得輕鬆簡單
- 隨插即測功能
- 正零偵測
- 確實遵守「未添加物質」的規則

讓您安心監測完整的衛生處理情況，並確認臭氧的破壞情形。

有製藥用水方面的疑問嗎？ 請詢問我們的產業專家 Jim Cannon。

The screenshot shows the Mettler-Toledo website. At the top, there is a navigation bar with links for Home, Products & Solutions, Services & Support, and About Us. Below the navigation bar, the main content area features a portrait of Jim Cannon, a Pharmaceutical Waters Industry Expert. A quote asks, "How often must we calibrate conductivity sensors?" and explains that in the pharmaceutical industry, one year is the most accepted time frame. Below the quote, there is a section titled "Product Solutions" with links to UVCond Conductivity/Resistivity, UVCond Calibrators, Total Organic Carbon, Dissolved Ozone and Oxygen, Seawater Analysis, Silica Analysis, and Transmitters. There are also three columns of questions and answers related to regulations, applications, and calibration.

請造訪我們的線上網站，瞭解製藥用水規範、應用和校正方面的常見問題。

► www.mt.com/jim-knows-best

www.mt.com/ism-pharma

For more information

Mettler-Toledo Pac Rim AG, Taiwan Branch
瑞士商梅特勒-托利多股份有限公司台灣分公司

台北市 11494 內湖區舊宗路二段 171 巷 17 號 2 樓
Tel: 02-2657-8898 · Fax: 02-2657-0776
台中市 40347 西區忠明南路 497 號 4 樓 A1
Tel: 04-2372-1528 · Fax: 04-2372-1529
高雄市 81359 左營區明誠二路 332 號 5 樓之 3
Tel: 07-550-8958 · Fax: 07-550-8938

技術資料將不定期變更
© 03/14 Mettler-Toledo Thornton, Inc.
58 087 004 Rev C 03/14