



İlaç Proses Suyu Uyumluluğu

Global Farmakope Gereklilikleri için

METTLER **TOLEDO**

İçindekiler

	Sayfa
1. Su Kalitesi Standartları	3
2. USP nedir?	3
2.1 Su Saflığını İzlemek için İletkenlik ve Toplam Organik Karbon (TOC)	3
3. USP <645> Hedefleri	4
3.1 USP <645> İletkenlik	4
3.1.1 On-line ölçüm Avantajları	4
3.2 Sıcaklık ve USP <645>	5
3.3 <645> İletkenlik Prosedürü	5
3.3.1 Aşama 1	5
3.3.2 Aşama 2 & 3	6
3.4 USP için Kalibrasyon Gereklilikleri Özeti <645>	6
3.5 Önerilen Kalibrasyon İşlemi	7
3.5.1 Transmitter veya Ölçüm Elektronikleri Kalibrasyonu	7
3.5.2 Sensör Kalibrasyonu	8
3.5.3 Sensör Hücre Sabitini Doğrulamak/ Kalibre Etmek için Kullanılan Tipik Yöntemler	8
3.5.4 Sensör Sıcaklığını Doğrulamak/ Kalibre Etmek için Kullanılan Tipik Yöntemler (RTD)	9
3.5.5 Dijital İletkenlik Sensörleri Kullanılarak Hücre Sabitinin Kalibrasyonu	9
3.5.6 Kalibrasyon Sıklığı	9
4. Sıcaklık ve USP <1644>	10
4.1 Neden Sıcaklık Dengelemeli İletkenlik Ölçümü Yapmanız Gerekliyor?	10
5. USP <643> Toplam Organik Karbon	11
5.1 Sistem Uygunluk Testi (SST)	11
5.1.1 Sistem Uygunluk testi (SST) Prosedürü	11
6. Yerinde Temizleme için Son Durulama Validasyonu (CIP)	12
7. EP, JP, ChP, IP ve Diğer Farmakope Gereklilikleri	14
8. FDA 21 CFR Bölüm 11 ve EC GMP Ek 11 ile Uyumluluk	17
8.1 21 CFR Bölüm 11 Ne Zaman Geçerlidir?	17
8.2 Sistem Erişimi ve Veri Koruması	17
9. METTLER TOLEDO Thornton'un Standart Geliştirmeye Olan Katkıları	18

Thornton 1964 yılında Dr. Richard Thornton (Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde profesördür, MIT) tarafından kurulmuştur ve 2001 yılından beri METTLER TOLEDO Proses Ölçü ve Kontrol Ekipmanları Bölümünün bir parçasıdır. Şirketin pazarlama liderliği, Yüksek Saflık ve Ultra Saf Su uygulamaları alanında uzmanlaşmış yenilikçi analitik cihazlar ve sensörlerle gösterilmiştir; buna şunlar da dahildir: İlaç Prosesleri, Biyoteknoloji, Mikroelektronik ve Güç Üretimi.

METTLER TOLEDO Thornton personeli, ASTM, ISPE, PDA, AIChE, SEMI ve USP gibi çeşitli bilimsel organizasyonlarda aktiftir. Aşağıdaki alanlarda kapsamlı araştırma gerçekleştirilmiştir:

- Ultra Saf Su İletkenliği
- Yüksek Sıcaklık UPW
- TOC ve Ozon (O₃)
- Çözünmüş Oksijen ve CO₂
- Kalibrasyon ve Sıcaklık Dengelemesi

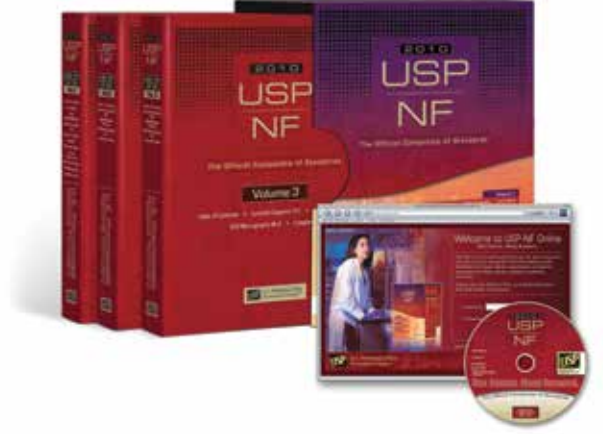
ISM® Bir Ölçümden Çok Daha Fazlasını Sağlar

Akıllı Sensör Yönetimi (ISM) bir sensöre dahil edilmiş, kanıtlanmış bir teknolojidir, güvenilir dijital sinyal verir, ve özel fabrika ve geçerli kalibrasyon verileri sensörde saklar. Bir sensörün bakıma, kalibrasyona veya değişikliğe ihtiyacı olduğunu tahmin eder.

1. Su Kalitesi Standartları

Saflaştırılmış Su (PW), Yüksek Derecede Saflaştırılmış Su (HPW), Enjeksiyonluk Su (WFI) ve Saf Buhar dünya çapında Farmasötik üretim işlemlerinde kullanılmaktadır. Ulusal ve uluslararası yetkililer Saf Su ve diğer su dereceleri için su kalite standartları tesis etmişlerdir. Temel yetkililer şunlardır:

ABD Farmakope (USP)
Avrupa Farmakope (EP)
Japon Farmakope (JP)
Çin Farmakope (ChP)
Hindistan Farmakope (IP)



2. USP nedir?

Amerika Birleşik Devletleri Farmakope (USP), devletle ilişkili olmayan, ABD'de üretilen veya satılan reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, kozmetik ürünleri ve diğer sağlık bakım ürünleri için resmi kamusal standart belirleyen bir kurumdur. USP ayrıca gıda maddeleri ve diyet destek ürünleri için de yaygın olarak kabul edilen standartlar belirler. Ayrıca, kamusal sağlık için kritik olan bu ürünlerin kalitesi, saflığı, kuvveti ve tutarlılığı için de standartlar belirler. USP standartları dünya çapında 130'dan fazla ülkede bilinmekte ve kullanılmaktadır. Bu standartlar, yaklaşık 200 yıldan beri dünya çapında kamusal sağlık sağlanmasına yardımcı olmaktadır.

2.1 Su Saflığını İzlemek için İletkenlik ve Toplam Organik Karbon (TOC)

İletkenlik ve Toplam Organik Karbon (TOC) Saflaştırılmış Suda, Enjeksiyonluk Suda ve Saf Buhar çökeltisinde iyonik ve organik saflık kontrolü için ölçümdür. Bölüm <645> Su İletkenliği ve <643> Toplam Organik Karbon, ABD Farmakope ekipman doğrulaması, çevrimiçi işlem kontrolü ve üretim için su salımı için öncelikli test yöntemlerini sağlamaktadır. USP spesifikasyonları kullanılmakta olan alternatif teknolojileri sınırlandırmaz ya da engel olmaz, bu analitik sistemlerin nasıl nitelendirileceğine, cihaz sonuçlarının nasıl yorumlanacağına ve Sistem Uygunluğu Testi (SST), algılama sınırı, cihaz çözünürlüğü ve sensör ve iletili veya ölçüm elektronikleri için kalibrasyon gerekliliklerini TOC için kullanılan ölçüm cihazlarında standartların nasıl belirleneceğine yönelik kılavuz sağlar.

3. USP <645> Hedefleri

1. Mevcut su kalitesinin bütünlüğünü sağlama
2. Tarihi geçmiş yaş kimyasal testleri değiştirme
3. Test sonuçlarını nitelendirme
4. Çevrimiçi teste teşvik etme
5. Gerekli test miktarını hafifletme
6. Test güvenilirliğini artırma

3.1 USP <645> İletkenlik

İlaç Prosesi amaçlı yıgın sular; Enjeksiyonluk Suyu, Yüksek Ölçüde Saf Suyu, Saflaştırılmış Suyu ve Saf Buharı içerir. Çoğu global farmakopeler bu suları üretmek için gereklilikleri belirler. ABD’de, iletkenlik yönetmelikleri ABD’yi işaret eder. Diğer farmakopelerle uyumlulaştırılmış test bölümü <645> kısmındaki farmakope. İletkenlik testi USP Saf Su, Enjeksiyonluk Su ve Saf Buhar Çökeltisi için bir gerekliliktir. USP <645>, Hat üstünde veya hat dışında ölçümü içeren 3 aşamalı bir test yöntemidir. Aşama 2 ve 3 hat dışı ölçümü temsil ederken, on-line iletkenlik ölçümü Aşama 1 tarafından kapsanır. Aralık 2008’de, USP <645> on-line ölçüm kullanımına teşfik etmek için eklenmiştir:

“On-line iletkenlik ölçümü gerçek zamanlı ölçümler ve gerçek zamanlı proses kontrolü ile, karar ve müdahale için fırsatlar sağlar. On-line iletkenlik ölçümleri için su örnekleri toplarken önlem alınmalıdır. Örnek, örnek alma yönteminden, örnek alma kabından ve ortam karbon dioksit konsantrasyonu ve organik buharlar gibi çevresel faktörlerden etkilenebilir.”

3.1.1 Online ölçüm Avantajları

On-line ölçümün pek çok avantajı vardır. En önemli avantajlardan birisi de on-line ölçümün, numune alınmasıyla, kullanımıyla ve taşınmasıyla ilişkili hataları hafifletmesi veya ortadan kaldırmasıdır. Ayrıca, su sürekli olarak üretildiğinde ve tüketildiğinde, on-line ölçüm gerçek zamanlı işlem bilgileri ve tam su geçmişi sağlayan kaydedilebilen ve analiz edilebilen gerçek zamanlı verilerin toplanmasını sağlar. On-line ölçüm, hat dışı ölçüme alternatif olarak basit, maliyet tasarrufu sağlayan bir ölçümdür.

Basitleştirilmiş Uyumluluk

ISM sensör kalibrasyon verilerini dahili olarak yükleyerek ve yazılı kayıt tutmayı azaltarak yönetmelik uyumluluğunu basitleştirir.

3.2 Sıcaklık ve USP <645>

Sıcaklık su kalitesindeki değişiklikleri gözlemlemek için temel bir parametredir, çünkü su örneklerindeki iletkenlik ölçümlerinin üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. USP <645> bu şekilde sıcaklığın önemini açıklayabilir:

“Sıcaklığın, yüksek ve düşük değerlerde su numunelerinin iletkenlik değerleri üzerinde önemli bir etkisi olduğundan, pek çok cihaz teorik olarak 25°C’de gözlemlenecek değeri görüntülemek için gerçek değeri otomatik olarak düzeltir. Bu tipik olarak iletkenlik sensörüne yerleştirilmiş bir sıcaklık sensörü ve cihaz devresindeki algoritma ile yapılır. Bu sıcaklık dengeleme algoritması doğru olmayabilir. Bu yöntemdeki iletkenlik değerleri sıcaklık dışı dengelenmiş ölçümlerdir.”

Başka bir deyişle, üreticiler arasındaki sıcaklık dengeleme algoritmalarında yeniden üretilebilirlik olmadığından, USP <645> sıcaklıkla dengelenmemiş iletkenlik ölçümleri gerektirir. METTLER TOLEDO Thornton Cihazları aynı ileticiyi ve sensörleri kullanarak dengelenmemiş ve dengelenmiş ölçümlerin rapor edilmesini sağlar.

3.3 <645> İletkenlik Prosedürü

3.3.1 Aşama 1

Aşama 1 hat dışı ölçüm için tasarlanmıştır.

Hat üstünde sıcaklık ve sıcaklık dışı dengelenmemiş iletkenlik ölçülür. Ölçülen sıcaklık değeri bir sonraki en düşük 5°C’ye yuvarlanır ve ayarlanan sıcaklık değeri aşağıdaki tabloya yerleştirilir. Ölçülen iletkenlik bu tablodaki değerden daha yüksek değilse, su <645> gerekliliklerini karşılar.

Aşama 1: Sıcaklık ve İletkenlik Gereklilikleri			
Sıcaklık (°C)	Maksimum İletkenlik (µS/cm)	Sıcaklık (°C)	Maksimum İletkenlik (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 Aşama 2 & 3

Hat dışı testler farklı gerekliliklere sahiptir ve sonuçların elde edilmesi daha zor olabilir. Aşama 2 ve 3'te, numune karıştırılır (su numunesini atmosferik CO₂ ile dengelemek için) ve sıcaklık 25° ± 1°C'ye ayarlanır. İletkenlik 2,1 µS/cm'nin altındaysa, su <645> gerekliliklerini karşılar.

Ancak, su örneği 2,1 µS/cm'nin üzerindeyse, kullanıcı Aşama 3'e geçer. Aşama 3'te, örnek sıcaklığı 25°C ± 1°C'de tutulur. Su örneğine doyunlaştırılmış potasyum klorid çözeltisi eklenir ve pH en yakın 0,1 pH birimine getirilir. Aşama 2'deki iletkenlik değeri verilen bir pH değeri için (bkz. Tablo 2, USP <645>) referans alınan iletkenlikten daha yüksek değilse, <645> gerekliliklerini karşılar. Ölçülen iletkenlik bu değerden daha fazlaysa veya pH 5.0 - 7.0 aralığının dışındaysa, su iletkenlik için <645> gerekliliklerini karşılamaz.

3.4 USP için Kalibrasyon Gereklilikleri Özeti <645>

Su iletkenliği kalibre edilmiş cihaz kullanılarak doğru bir şekilde ölçülmelidir. USP <645> hem iletici hem de ölçüm elektronikleri ve sensör için kalibrasyon gerekliliklerine sahiptir. İleticiler veya ölçüm elektronikleri (dijital sensörler) için gereklilikler şunlardır:

- Doğrulanmış sıcaklık ölçüm devresi.
- Dengelenmemiş iletkenliği ve direnci rapor eder.
- 0,1 µS/cm. 1.0 µS/cm görüntüleme çözünürlüğü kabul edilemez.
- Sensörü izlenebilir hassasiyet (%0,1) rezistörüyle değiştirerek performansı ± 0,1 µS/cm'de doğrulayın. Örneğin: 0,1 cm⁻¹ hücre sabitli 50 kΩ rezistör 2,0 ± 0,1 µS/cm görüntülemelidir.



Transmitter Gereklilikleri ve METTLER TOLEDO Thornton Transmitterleri			
USP Spesifikasyonu	M800 (ISM®)	M300 (ISM)	M300 (Analog)
Rezistörler belirtilen doğruluğun %0,1'i kadar doğrudur, NIST'a veya eşdeğer ulusal otoriteye izlenebilir	%0,05 - %0,1 NIST izlenebilir		
1.3 µS/cm'de sensörsüz cihaz doğruluğu ± 0,1 µS/cm'dir	±0.004 µS/cm (±%0,3'lük değer)		
Cihaz ekranı 0,1 µS/cm'ye çözünürlük	0.001 µS/cm		
Sıcaklık dışı dengelenmiş iletkenlik veya direnç rapor edilmelidir	Sıcaklık dışı dengelenmiş ve sıcaklığı dengelenmiş iletkenlik veya direnç rapor edilmiştir.		

İletkenlik sensörleri için USP <645> kalibrasyon gereklilikleri şunları içerir:

- Sıcaklık doğruluğu $\pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Hücre sabiti doğruluğu ve bilinen $\pm \%2$.
 - Sensörü belirtilen iletkenlikle bir çözeltide kalibre edin (NIST'tan, kimyasal tedarikçiden, vb.).
 - Sensörü belirli bir iletkenlikte hazırlanan bir çözeltide kalibre edin (ASTM D1125 standart veya ultra saf su).
 - Sensörü ve diğer kalibre edilmiş sensörü genellikle aynı üreticiden kalibre edin.

3.5 Önerilen Kalibrasyon İşlemi

Genel olarak, tam bir ölçüm sistemi şunlardan oluşur: ölçüm elektronikleri veya iletici, tipik olarak ölçüm devresi içerir, sensör ve kablo sensöre ve ileticiye bağlanır. Aşağıdaki parametreler kalibre edilmiş sistem oluşturmak için tamamen kalibre edilmiş olmalıdır:

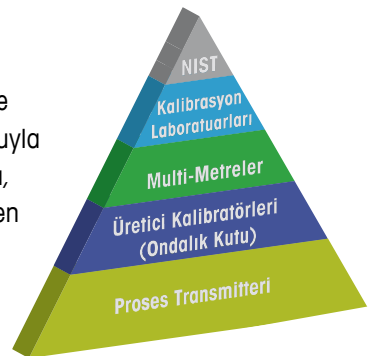
1. Ölçüm elektronikleri veya sıcaklık devresi
2. Ölçüm elektroniklerinin direnç devresi
3. Sensör sıcaklık ögesi
4. Sensör hücre sabiti



Sensör Gereklilikleri ve METTLER TOLEDO Thornton Sensörleri		
USP Spesifikasyonu	UniCond® Sensörleri	Analog Sensörler
Hücre sabiti doğruluğu: $\pm \%2$ 'lik referans çözeltisi kullanır (örn. ASTM D1125 veya diğer referans çözeltisi)	Hücre sabiti doğruluğu $\pm \%1$ ASTM D1125, D5391'e kalibrasyon izlenebilirliği ve Ultra Safık Suyu	
Sıcaklık doğruluğu: $\pm 2^{\circ}\text{C}$	25°C'de $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$ NIST'a sıcaklık izlenebilirliği	

3.5.1 Transmitter veya Ölçüm Elektronikleri Kalibrasyonu

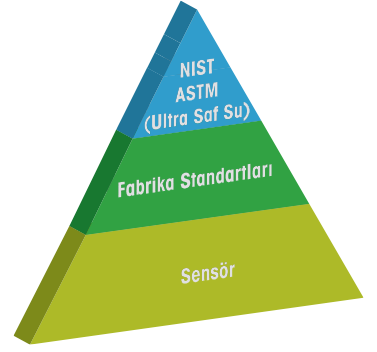
İleticiler ve ölçüm elektronikleri kalibre edildiğinde, tüm aralık rezistörlerini ve dahili devreyi doğrulamak ve kalibre etmek önemlidir. Bu onluk devre kutusuyla veya üreticinin kalibrasyon cihazıyla geleneksel olarak yapılır. Bu cihazlarda, izlenebilir rezistörler sıcaklığı ve iletkenliği simüle etmek için kullanılır. Ölçülen sıcaklık ve iletkenlik daha sonra izlenebilir sıcaklık ve dirençle karşılaştırılır. Ayarlar elektronik devresini kalibre etmek gerektiğinde yapılır.



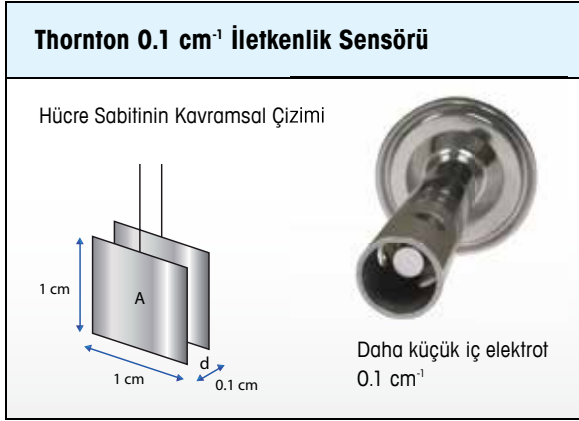
Transmitter İzlenebilirliği

3.5.2 Sensör Kalibrasyonu

Hücre Sabiti: Bir sensör hücre sabiti örneğin 0.1 cm^{-1} ’lik bir nominal değere sahip olduğunda, kesin hücre sabiti daha yüksek doğruluk elde etmek için ayrı olarak kalibre edilir. Bu başka bir kalibre edilmiş ölçüm sistemiyle karşılaştırmalı bilinen bir çözelti kullanılarak yapılır. Hücre sabitinin fabrika kalibrasyonları onaylı ve izlenebilir ASTM standardına uygundur, sıcaklık ise izlenebilir NIST’a uygundur.



Sensör İzlenebilirliği



$$\text{İletkenlik Hücre Sabiti} = \frac{\text{Uzunluk}}{\text{Alan}} = \frac{0.1 \text{ cm}}{1 \text{ cm}^2} = 0.1 \text{ cm}^{-1}$$

Uzunluk – elektrotlar arasındaki mesafe

Alan – elektrotlar arasında etkili çapraz kesitsel sıvı alanı

3.5.3 Sensör Hücre Sabitini Doğrulamak/Kalibre Etmek için Kullanılan Tipik Yöntemler

Bir sensörün hücre sabitinin kalibre edilmesi çeşitli yöntemler kullanılarak elde edilir.

1. Sensörlerin doğrulanması veya kalibrasyonu ve başka bir kalibre edilmiş sensör.
2. Bilinen bir iletkenliğe sahip bir çözeltideki sensörün doğrulanması veya kalibrasyonu. Bu amaç için iletkenlik çözeltileri satın alınabilir veya ASTM standart yöntemleri veya Ultra Saf Su kullanılarak belirli bir iletkenlik değerinde satın alınabilir veya hazırlanabilir.

Sensör hücre sabiti kalibre edilirken, kalibre edilen iletici ve benzer kablo uzunluğu kullanılmalıdır.

Kolay Sensör Kullanımı

ISM sensörleri önceden kalibre edilmiştir. Anında Ölçüm özelliğiyle hatasız işlem sağlar.

3.5.4 Sensör Sıcaklığını Doğrulamak/Kalibre Etmek için Kullanılan Tipik Yöntemler (RTD)

Sıcaklığın kalibre edilmesi tipik olarak ölçülen sıcaklığın referans sıcaklıkla karşılaştırılmasını içerir. Sıcaklığı doğrularken ve kalibre ederken, kalibre edilmiş bir iletici veya ölçüm elektronikleri ve benzer uzunlukta bir kablo kullanılmalıdır ve sıcaklık referans sistemi aynı sıvıya ve kaba dahil edilmelidir.

3.5.5 Dijital İletkenlik Sensörleri Kullanılarak Hücre Sabitinin Kalibrasyonu

UniCond® İletkenlik/Direnç Sensörü geliştirmesi ölçüm devresini ve fiziksel sensörü tek bir üniteye birleştirir. Sensör ve ölçüm devresi ayrılmaz ve aynı anda bir sistem olarak fabrikada kalibre edilmişlerdir, ortaya tek bir hata sınırı olan, geleneksel analog bir sensör çıkmıştır. Bu durumda, dijital iletici ölçüm devresinde yer almaz ve bu nedenle sıfır hata ortaya çıkarır.

USP <645> ile uyumluluk hem sensör hücre sabiti kalibrasyonu hem de ölçüm devresi gerektirir. Ölçüm devresi NIST'ta ve hücre sabiti ASTM'de izlenebilir. UniCond sensörlerinin ölçüm devresi kurulumdan önce kalibre edilir.

UniCond Sensörü, ölçüm devresi ileticinin değil sensörün içine dahil edilir ve UniCond Kalibrasyon Modülü ölçüm devresinin kalibrasyonunu sağlamak ve işleme dahil etmek için benzersiz şekilde takılır.

3.5.6 Kalibrasyon Sıklığı

USP test kılavuzlarına ve iyi ölçü birimi uygulamalarına uyumlu olması için, kalibrasyon periyodik olarak yapılmalıdır. USP de dahil olmak üzere çoğu farmakope bir kalibrasyon sıklığı belirtmez; bu ayrı ayrı üreticilerin kendi önerilerine bırakılır. Endüstri normları tipik olarak kalibrasyonun yıllık olarak gerçekleştirilmesini önerir.



UniCond Hijyen Sensörü

4. Sıcaklık ve USP <1644>

Ölçüm bölümü <1644> mevcut durumda USP tarafından serbest bırakılmıştır. Bu bölüm, teoride, çalışmada, kalibrasyonda ve iletkenlik ölçümü sistemlerinin bakımında teknik kılavuzluk sağlar. Dikkat gerektiren bir husus da ilaç proses suyu sistemlerini kontrol etmek için sıcaklık dengeleme kullanımı açısından tartışmadır.

USP <1644>, USP <645> tarafından gerekli görülen hariç tüm ölçüm noktaları için sıcaklık dengeleme kullanımı önermektedir. USP <645> Enjeksiyonluk Su (WFI) ve Saflaştırılmış Su (PW) için sıcaklık dışı dengelenmiş ölçüm gerektirir, ancak bu yalnızca ölçüm/rapor noktası için geçerlidir. Bu en çok son kullanım noktasından sonra tanktaki geri dönüş döngüsünde bulunur. Avrupa Farmakope (EP) de USP <645> ile aynı gerekliliklere sahiptir, ancak uygun bir validasyondan sonra tüm ölçüm noktalarında sıcaklık dengelemesine izin verir.

4.1 Neden Sıcaklık Dengelemeli İletkenlik Ölçümü Yapmanız Gerekiyor?

Cevap proses kontrolü içindir. İletkenlik ölçümü su sıcaklığından etkilenir. Sıcaklık dengeleme iletkenlik ölçümlerindeki bu etkiyi ortadan kaldırır ve kontroller ve alarmlar için sabit bir eşik sağlar. 25°C standart referans sıcaklık olarak dünya çapında ilaç endüstrisi tarafından kabul edilmiştir. Saf ve ultra saf suların iletkenlik ölçümleri bu referans sıcaklığa dengelendiğinde, tüm su sistemi tam proses kontrolü altında olur.

METTLER TOLEDO Thornton ileticileri esnektir, sıcaklık dengelemeli iletkenliği, sıcaklık dışı dengelenmiş iletkenliği ve aynı iletkenlik döngüsündeki sıcaklık değerlerinin tümünü görüntüleme potansiyeline sahiptir. Bu geri dönüş döngüsündeki ölçüm/rapor noktasının hem sıcaklık dışı dengelenmiş iletkenlik değerini hem de enjeksiyonluk su ve saf su için sıcaklığı rapor edebilir, aynı zamanda sıcaklık dengeli ölçümler kullanılarak sistemi kontrol eder. İleticilerimiz benzersiz bir USP alarm noktası özelliği sunarak USP <645> ve USP <644> ile kolayca uyumluluk sağlar.



M800 İletici ve UniCond Hijyen Sensörü

5. USP <643> Toplam Organik Karbon

Toplam Organik Karbon, karbon olarak ölçülen ilaç proses sularındaki mevcut organik safsızlıkların bir ölçümüdür. Organik moleküller kaynak sudan, saflaştırma ve dağıtım sistemi malzemelerinden ve sistemindeki biyofilm büyümesinden suya aktarılır.

TOC analizi için pek çok uygun yöntem mevcuttur. USP Bölüm <643> bir yöntemi diğerinden üstün tutmaz ya da sınırlandırmaz, ancak bu teknolojilerin nasıl nitelendirileceğine ve daha iyi bir sınır testi için nasıl yorumlanacağına dair kılavuz sağlar. Tüm yöntemler organik karbon arasında belirlenmelidir, çözünmüş CO₂ ve organik moleküllerin oksidasyonundan oluşturulan birkarbonat ve CO₂ gibi kaynaklardaki suda mevcut olmalıdır.

USP <643>, TOC cihazının uygunluğunu saptamak için aşağıdaki kriterleri kullanır:

1. <0,05 mg carbon/L veya 50 ppb TOC'luk bir Algılama Sınırına sahip olmalıdır
2. Üretici önerilerine göre kalibre edilmelidir.
3. CO₂, HCO₃⁻ gibi organik karbonu organik moleküllerin oksidasyonundan oluşturulan CO₂'den ayırt etmelidir
4. Periyodik olarak Sistem Uygunluk Testini (SST) geçmelidir

5.1 Sistem Uygunluk Testi (SST)

Organik karbon doğada ve su arıtım işlemlerinde çeşitli biçimlerde çıktığından, çok çeşitli oksidasyon halleri ve kimyasal formlar örnek sularda bulunmuştur. Sistem Uygunluk Testinin amacı kendi ölçüm kapasitesine meydan okuyan organik kimyasalların iki türüne eşit yanıt veren bir TOC cihazına meydan okumaktır. USP <643> Sukroz ve 1, 4-Benzokuinon olarak iki kimyasal belirtir. Farklı kimyasal yapılarından ötürü, Sukroz ve 1,4-Benzokuinon TOC ölçüm teknolojisinin bağ kırma ve oksidasyon kapasitesine karşı koyar. USP <643> SST'nin kalibre edilmiş bir cihaz üzerinde periyodik olarak gerçekleştirilmesini gerektirir.

5.2 Sistem Uygunluk testi (SST) Prosedürü

1. Bu çözeltileri hazırlamak için kullanılan su TOC'unu ölçün, R_w
(R_w 0,1 mg C/L'yi aşmamalıdır (100 ppb))
2. 0,50 mg C/L'lik TOC'u ölçün
(sukroz olarak 500 ppb C), R_s
3. 0,50 mg C/L'lik TOC'u ölçün
(p-benzokuinon olarak 500 ppb C), R_{ss}
4. Yanıt %85 ve %115 arasında olmalıdır.

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



5000TOCi Analizör

6. Yerinde Temizleme için Nihai Durulama Validasyonu (CIP)

Zorluk: nihai durulama için su kalitesi üretimde kullanılan su kalitesine eşit olmalıdır ve kullanıcı nihai durulamayı valide etmeli ve sistemi üretim için hızlıca geri yüklemelidir. Nihai durulamanın ekipman, kaplar, kapaklar ve tabaklar için kullanılan nihai durulaması için temizlik ve durulama kılavuzu ilaç prosesi içeriğindeki bir maddenin üretimindeki nihai aşamada veya tıbbi bir ürünün içeriğinde kullanılan su kalitesiyle aynı olmalıdır.

CIP için nihai durulama validasyonu hat dışı ölçüm kullanan ilaç şirketleriyle aynı olmalıdır. Nihai durulamanın bir laboratuvarında veya tesiste doğrulanması gerektiğinde, bu üretim döngüsünde bir gecikme meydana getirebilir. Pek çok ilaç şirketi için, durulama gereklilikleri açık değildir veya test edilmemişlerdir ya da çoklu döngü için durulanmamışlardır ve pahalı, yüksek kalitede ilaç proses suyunu israf etmektedir. Aşağıda nihai CIP durulama ve Enjeksiyonluk Su (WFI) ve Saflaştırılmış Su (PW) için farmakope gereklilikleri gösterilmektedir. Temizleme kılavuzları mevcut temizleme adımlarına değil nihai durulamaya odaklanmaktadır, bu nedenle CIP işlemi değil nihai durulamanın su kalitesi onaylı olmalıdır.

METTLER TOLEDO Thornton's 450TOC analizör, nihai durulamanın enjeksiyon suyu ve saf suyun farmakope gerekliliklerini karşılamak için TOC'ü ve iletkenliği aynı anda izleyebilen portatif bir ünedir.

CIP için Kullanıcı Amaçları:

- Kaliteyi doğrulamak için nihai durulama sırasında su kalitesini izlemek
- Üretime koymadan önce temizlemeyi doğrulamak
- Sistemi olabildiğince hızlı bir şekilde üretime geri yüklemek

Neden Portatif TOC Ölçümü?

- TOC'ü ve iletkenliği aynı anda kontrol etmek
- Saatler değil, saniyeler içinde sonuçlar
- Parça örnekten örnek alma hatalarını ortadan kaldırmak
- Anında doğrulama yaparak arıza süresini kısaltmak



CIP Nihai Durulama Test Kapları

CIP Nihai Durulama Kılavuzu		
Ekipmanın, Kapların, Kapakların Temizliği/Durulaması	Ürün Tipi	Minimum Kabul Edilebilir Su Kalitesi
Nihai durulama	API	API Üretiminde kullanılan su kalitesinin aynısını kullanın
Ekipman, kap ve kapak CIP'ı da dahil nihai durulama	İlaç Prosesi ürünleri - steril değil	Saflaştırılmış su veya tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan ile aynı kalitedeki su, Saflaştırılmış Sudan daha yüksek kalitedeyse
Ekipman, kap veya kapak CIP'ı da dahil başlangıç durulama, geçerliyse.	Steril Ürünler	Saflaştırılmış Su
Ekipman, kap ve kapak CIP'ı da dahil nihai durulama	Steril parental olmayan ürünler	Saflaştırılmış su veya tıbbi ürünlerin üretiminde kullanılan ile aynı kalitedeki su, Saflaştırılmış Sudan daha yüksek kalitedeyse
Ekipman, kap ve kapak CIP'ı da dahil nihai durulama	Steril parental ürünler	Enjeksiyonluk Su (WFI)

Enjeksiyonluk su (WFI) ve Saf Su (PW) için Farmakope Gerekliklikleri		
Üretim Yöntemi	Enjeksiyonluk Su (WFI)	Saflaştırılmış Su (PW)
Üretim Yöntemi	Distilasyon	Uygun işlem
Kaynak Su	US, EU, Japonya, WHO içme suyu	US, EU, Japonya, WHO içme suyu
Toplam Aerobik (cfu/100 mL) ²	10	NA
Toplam Aerobik (cfu/mL) ²	NA	100
İletkenlik (25°C'de µS/cm)	25°C'de 1.3 (3 aşama)	25°C'de 1.3 (3 aşama) EP 5.1 (1 aşama)
TOC (mg/L)	0.5	0.5
Bakteriyel Endotoksinler (EU/mL)	0.25	NA
Nitratlar (ppm) – EP yalnızca	0.2	0.2
Bakteriyel Endotoksinler (EU/mL)	NA	< 0.1 mL ⁴ 0.02 KMnO ₄



Taşınabilir 450TOC Analizörü

7. EP, JP, ChP, IP ve diğer Farmakope Gereklilikleri



Herhangi bir ülkenin farmakopesi amacı ürün kimliği, saflık ve kuvvet örn., kalite için zorunlu standartların yasal yaptırımını sağlamaktır. Ürünleri belirli bir ülkede pazarlamak için, o ülkenin kısaltmasının karşılanması gerekir. Dünya çapında 40 üzerinde kısaltma vardır, pek çok kısaltma pek çok ülke için zorunludur. Sonuç olarak, birden fazla ülkede satılması planlanan ürünler üretiyorsanız, birden fazla ülkenin kısaltmasını karşılamamız gerekir.

Son yirmi yıldır, USP Avrupa Farmakopeyle (EP) ve Japon Farmakopeyle (JP) Farmakope Tartışma Grubunun (PDG) bir parçası olarak birlikte çalışmaktadır. Bu grup monografların ve genel bölümlerin "Uyumlaştırılmasını" sağlar. Uyumlaştırma tanımı "belgenin uyumlaştırılmış prosedürü tarafından test edilen bir farmasötik madde veya ürün aynı sonuçları ortaya koyuyorsa ve aynı kabul/rej kararına varılıyorsa, farmakope genel bölümü veya diğer farmakope belgesi uyumlaştırılmıştır." şeklindedir. Uyumlaştırma amacı farmasötik maddeler ve ilaçlar için tutarlı spesifikasyonlar, testler/prosedürler ve kabul kriterleri geliştirmektir. İlaç endüstrisine faydası tutarlı test setlerinin oluşturulmasıdır, bir test seti her bir ülkenin tanıma, saflık ve kuvvet gerekliliklerini karşılıyorsa, teste azaltma ve basitleştirme eklenmez.

Uyumlaştırma, devam eden bir süreçtir ve ilaç proses sularına uygulaması 2000'den beri devam etmektedir. İlaç proses sularını uyumlaştırmak için birincil çabalar Saflaştırılmış Su ve Enjeksiyonluk Suya yöneliktir, bu ilaç üretiminde en yaygın kullanılan su formudur. Bu sular her ilaç üreticisi tarafından üretildiği ve kullanıldığı için, Saflaştırılmış Su ve Enjeksiyonluk Su için uyumlu hale getirilmiş bir testler setini destekleyen büyük bir endüstri inisiyatifi vardır. 1996'dan beri, SUP iletkenlikle daha önceki yaş kimyasal testleri değiştirmek için çaba harcamıştır ve TOC uygun cihaz spesifikasyonlarına uygun olarak testleri sınırlandırmıştır. 2000'de, EP benzer iletkenlik ve TOC testlerini uyarlamaya başlamıştır, ancak bu USP ile aynı değildir ve 2000'lerin sonunda, JP bu analitik testlerin benzerini uyarlamaya başlamıştır.

Ayrı ayrı farmakopelerin belirli ayrıntıları değişir, ancak "Büyük 3" farmakope oldukça yüksek düzeyde Uyumlaştırma gerçekleştirdiği için 1990'larda herhangi bir Uyumlaştırmaya tabi tutulmamıştır. Örneğin, kimyasal (iletkenlik ve TOC) ve enjeksiyonluk su (WFI) için mikrobiyal saflık testleri tamamen uyumlaştırılmıştır, ancak izin verilen üretim yöntemi değişebilir. Diğer yandan, Saflaştırılmış Su için izin verilen üretim yöntemleri üç bölgede tutarlıdır, ancak EP için iletkenlik sınırları USP'deki ve JP'deki iletkenlik sınırlarının üzerindedir.

Dünya küçüldükçe ve endüstriyel üretim daha küresel bir hale geldikçe, Hindistan (IP) ve Çin farmakopeleri daha ilgili bir hale gelmiştir. Bu ülkelerin farmakopeleri PDG'nin resmi üyeleri olmadığından, diğer farmakopeleri takip etmektedirler. Bunlar ve diğer farmakopeler, USP tarafından yönlendirilen aynı kimyasal saflık standartlarını benimsemektedir. Bazı kimyasal testler aynı kalsa da, iletkenlik ve TOC kimyasal saflık ve su sistemi işlem kontrolü için birincil indikatörlerdir.

*Yukarıda açıklanan testler ve spesifikasyonlar değişikliğe tabidir. Geçerli spesifikasyonları belirlemek için, ilgili ve geçerli farmakopeleri kullanın.

Yığınsal Saflaştırılmış Su ve Enjeksiyonluk Su

Özellik	USP	EP	JP	ChP	IP
Saf Su (PW) ve Enjeksiyonluk Su (WFI) için Kaynak Su	US, EU, Japonya, WHO içme suyu	İnsan tüketimi	JP su spesifikasyonu	Portatif su ve Saflaştırılmış Su	Portatif su ve Saflaştırılmış Su
SAFLAŞTIRILMIŞ SU					
Üretim Yöntemi	Uygun işlem	Uygun işlem	Damıtma, iyon değişimi, UF veya kombinasyon	Damıtma, iyon değişimi veya uygun işlem	Damıtma, iyon değişimi veya uygun işlem
Toplam Aerobik (cfu/mL)	100	100	100	100	100
İletkenlik (25°C'de µS/cm)	1.3 (3 aşama)	5.1 (1 aşama)	1.3 çevrimiçi veya 2.1 çevrimdışı	5.1 (1 aşama)	1.3 (3 aşama)
TOC (mg/L)	0.5	0.5 (isteğe bağlı)	0.5 (kontrol için 0.3)	0.5	0.5
Nitratlar (ppm)		0.2		0.2	Gerekli
Asidite/Alkalinite					Gerekli
Amonyum (ppm)				0.2	Gerekli
Oksitlenebilir Maddeler		Gerekli			
ENJEKSİYONLUK SU					
Üretim Yöntemi	Arıtma veya uygun işlem	Distilasyon	Arıtma veya UF ile RO, Saflaştırılmış Sudan	Distilasyon	Distilasyon
Toplam Aerobik (cfu/100 mL)	10	10	10	10	10
İletkenlik (25°C'de µS/cm)	1.3 (3 aşama)	1.3 (3 aşama)	1.3 çevrimiçi veya 2.1 çevrimdışı	1.3 (3 aşama)	1.3 (3 aşama)
TOC (mg/L)	0.5	0.5	0.5 (kontrol için 0.3)	0.5	0.5
Bakteriyel Endotoksinler (EU/mL)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Nitratlar (ppm)		0.2		0.2	Gerekli
Ağır Metaller				Gerekli	
Asidite/Alkalinite				Gerekli	
Amonyum (ppm)				0.2	

* Gölge kutular – test gerekmez

Farmakope Kalibrasyonu ve İletkenlik için Test Gereklilikleri

İLETKENLİK ELEKTRONİKLERİ (DİRENÇ ÖLÇÜMÜ)
• Gerekli kalibrasyon, frekans belirtilmemiş, üretici tarafından belirlenmiş, yıllık kabul edilen kalibrasyon.
• Doğrulanacak sıcaklık ölçümü devresi.
• Cihaz dengelenmemiş iletkenlik ve direnç rapor eder.
• Minimum 0.1 µS/cm ekran çözünürlüğü. 1.0 µS/cm çözünürlük kabul edilemez.
• Sensörü izlenebilir hassasiyet (%0,1) rezistörle değiştirerek performansı ±0.1 µS/cm'de doğrulayın. Örneğin: 0,1 cm-1 hücre sabitli 50 kΩ rezistör 2,0 ± 0,1 µS/cm görüntülemelidir.
İLETKENLİK SENSÖRÜ
• Hücre sabiti ± %2 olarak bilinir. • Sensörü bilinen iletkenlikte bir çözeltide kalibre edin (NIST'tan veya onaylı çözeltiden). • Sensörü belirli bir iletkenlikte hazırlanan bir çözeltide kalibre edin (ASTM D1125 standart veya ultra saf su) • Sensörü başka bir kalibre edilmiş izlenebilir sensörle kalibre edin - çevrimiçi veya laboratuvar içi gerçekleştirilir veya üreticiye iade edilir.
• Sıcaklık doğruluğu ± 2 °C.

TOC için Farmakope Kalibrasyonu ve Gereklilikleri

TOC GEREKLİLİKLERİ
• Cihaz 0,050 mg C/L'lik bir Algılama Sınırına sahip olmalıdır (50 ppb TOC).
• Üretici önerilerine göre kalibre edin.
• İnorganik karbonu ayrıştırmalıdır, örn., CO ₂ , HCO ₃ ⁻ , organik karbondan.
• Sistem Uygunluk Testini (SST) periyodik olarak karşılamalıdır.
SİSTEM UYGUNLUK TESTİ (SST)
• Bu çözeltileri hazırlamak için kullanılan su TOC'unu ölçün, R _w . 100 ppb'yi aşmaz.
• 0,50 mg karbon/L'lik konsantrasyonda hazırlanan TOC çözeltisini ölçün (sukroz olarak), R _s .
• 0,50 mg karbon/L'lik konsantrasyonda hazırlanan TOC çözeltisini ölçün (p-benzokuinon olarak), R _{ss} .
• Test için kabul edilen frekans UV lamba değişimi kadardır.
• Yanıt %85 ve 115 arasında olmalıdır.
$\text{Yanıt} = 100 \times \left(\frac{R_{ss} - R_w}{R_s - R_w} \right)$

8. FDA 21 CFR Bölüm 11 ve EC GMP Ek 11 ile Uyumluluk

1997’de, FDA gerekliliklerini karşılarken elektronik teknoloji kullanımına mümkün olduğunca izin vermek için kağıt kaynaklar yerine elektronik kayıtların kabulü için kriterler sağlamak amacıyla 21 CFR Bölüm 11 yönetmeliklerini yayınlamıştır. Bölüm 11 yürürlüğe girdikten sonra, Ajans dahilinde pek çok tartışma olmuştur ve ilaç endüstrisi yönetmeliğin olası yanlış anlamaları üzerine düşünülmüştür. Karmaşıklığından dolayı, FDA 21 CFR Bölüm 11 yönetmeliklerinin incelenmesi ve netleştirilmesi gerektiğine karar vermiştir. 2003 yılında, FDA ‘Endüstri Kılavuzu’ yayınlamıştır:

“FDA’ya gönderilen kurallar kapsamında korunması gereken kayıtlar açısından, bölüm 11’in dar kapsam yorumu altında, kişiler kağıt format yerine kayıtları elektronik formatta kullanmayı tercih ederse, bölüm 11 uygulanacaktır. Diğer yandan, kişiler elektronik kopyaların kağıt çıktılarını kullandığında ve bu kağıt kayıtlar geçerli kuralların tümünü karşıladığında ve kişiler kendi düzenlenen etkinliklerini gerçekleştirmek için kağıt kayıtlara güvendiğinde, FDA kişilerin “elektronik kayıtları kağıt kayıtlar yerine” kullandığını genellikle kabul etmez”...

8.1 21 CFR Bölüm 11 Ne Zaman Geçerlidir?

Yönetmelikler yalnızca ölçüm verilerini saklayan cihazlar için geçerlidir. Bu nedenle, METTLER TOLEDO Thornton iletilicileri için geçerli değildir, çünkü yalnızca ölçüm verilerini PLC, SCADA, vb. dönüştürür. Üretici cihazı veya sistem kayıt olarak kullanılan verileri saklamazsa ve yetkisiz erişimden, modifikasyondan veya silmeden şüpheleniliyorsa, 21 CFR Bölüm 11 geçerlidir ve validasyon, güvenlik ve bu kayıtların nitelendirilmesi gibi çeşitli kriterlere işaret edilmelidir. Lütfen 21 CFR Bölüm 11’in tüm ölçümler için geçerli olmayacağını, yalnızca kalite kaydının tutulacağını unutmayın. Ek olarak, elektronik kayıtlar kullanan bir cihaz veya sistemin bakımı için sahiplik maliyeti doğrulama maliyetinden kaynaklanandan daha yüksektir, güvenlik ve kayıt özelliklerinin 21 CFR Bölüm 11’i karşılaması gerekir.

8.2 Sistem Erişimi ve Veri Koruması

FDA 21 CFR Bölüm 11 ve EC GMP Ek 11’in yetkisiz erişim ve veri değişikliğinden korunması gerekir. METTLER TOLEDO Thornton iletilicileri, ölçüm girişlerine yetkisiz erişimi önlemek için çoklu parola seviyelerine (sensör kalibrasyon faktörleri) verici çıkışlarına (ayar noktaları, röleler, analog çıkışlar ve dijital çıkışlar) sahiptir ve bu nedenle 21 CFR Bölüm 11 gereklilikleri dahilinde istenen erişim korumalarına uyumludur.

Ölçüm iletilicileri ve cihazları, yanlışlıkla değiştirilebilen ya da silinebilen herhangi bir elektronik kayıt veya ölçüm verisi saklamaz ve bu nedenle iletiliciler 21 CFR Bölüm 11’in veri koruma gerekliliklerini karşılar. İleticiler ve cihazlar basitçe, son kullanıcıya ölçüm parametrelerini önceden seçilmiş bir zaman diliminde grafiksel olarak görüntülemek için bir özellik sağlar.

Ancak, çeşitli iletişim protokollerinden birisi ile vericiler ve cihazlar tarafından kağıt kayıtlar yerine elektronik kayıt için kullanılan PLC, SCADA veya Veri Toplama Sistemine (DCS) iletilen herhangi bir veri için, 21 CFR Bölüm 11 gereklilikleri su sistemindeki kayıt cihazı (PLC, SCADA veya DCS) için geçerli olur, iletilici/cihazın kendisi için geçerli olmaz.

9. METTLER TOLEDO Thornton'un Standart Geliştirmeye Olan Katkıları

İletkenlik ve TOC 1991'de yaş kimyasal test yöntemleri ile değiştirilmesi önerildiğinde, METTLER TOLEDO Thornton zaten önde gelen endüstri lideri ve standart geliştiricisiydi. İletkenlik için ASTM yöntemleri, 1989 yılında kurucumuz Dr. Thornton tarafından gerçekleştirilen çalışmada geliştirilmiştir. Şirketin teknik liderliği Drs. tarafından 1994 yılında kağıtlarla devam etmiştir. Morash ve Bevilacqua ve 2004'te Drs tarafından. Licht, Light, Bevilacqua ve Morash hakemli bilim dergisi Electrochemical and Solid-State Letters'ı yayınlamıştır.

Bu teknik makaleler, mikroelektronik endüstrisinde iletkenlik/direnç ölçüm sistemlerinde Thornton'un liderliğiyle birlikte USP'ye katkı sağlamıştır. Bu makaleler ultra yüksek saf sular için mikroelektronik endüstrisinin iletkenlik ölçümüne odaklanmıştır. Bu endüstrinin yüksek miktarlarda doğrulanabilen iyonsuz su iyi bir şekilde tesis edilmiştir, çünkü ultra saf su kimyası biliminde Thornton liderdir. Sonra, Thornton bilimsel literatür incelemesi ilaç endüstrisinin ve USP'nin analitik cihaz ve su saflık uzmanlığını Thornton'dan almasını sağlamıştır.

ISM®

Sistem Güvenilirliği

ISM istenen ürün kalitesi ve verimlilik tutarlılığı için üretim proses kontrolü sağlanmasına yardımcı olur.

METTLER TOLEDO Thornton Akıllı Sensör Yönetimi



M800 İletici

- Çok parametrelili ölçüm esnekliği ile çok kanallı (2 veya 4) iletici
- Akıllı Sensör Yönetimi (ISM)
- Tak ve Ölç Basitliği
- iMonitor – önleyici bakım
- Dinamik Kullanım Ömrü Göstergesi
- Tüm sensörler için trend grafikleri
- Farmakope yönetmelikleri ile sağlanan güvence

Paralel olmayan performans ve doğruluk ile basit menü çalışması.



M300 İletici

- Çok parametrelili ölçüm esnekliğine sahip çok kanallı verici
- Akıllı Sensör Yönetimi (ISM)
- Tak ve Ölç Basitliği
- Bağlandıktan saniyeler sonra ölçümler alınabilir
- Kalibrasyon için tüm farmakope gerekliliklerini karşılar

Anında Ölçüm sensör özellikleri sayesinde hızlı ve kolay kurulum

1994 yılında, kimyasal testlerin ilgili iletkenlik sınır testine dönüştürme çabamız (örn., iletkenlik testini geçerseniz, mevcut altı kimyasal testin tümünü kesinlikle geçersiniz) olmuştur. Bu iletkenlik testinin benimsenmesi altı kimyasal testin tümünü değiştirmiştir. Benzer şekilde, sıcaklık dengeleme ile sağlanan teknik güçlükler nedeniyle, Thornton bir dizi çevrimiçi, sıcaklığa bağlı, iletkenlik sınırlarına sahip bir metodoloji geliştirmiştir, böylece iletkenlik ölçümlerinin sıcaklık dengeli olmaksızın işlem sıcaklığında gerçekleştirilmesini sağlamıştır.

2000'de, USP Farmasötik Sular Uzman Komitesi oluşturmuştur, bu yeni kurulan uzman komitesine su monografı ve ilgili test bölümleri için yasal tanımlar geliştirme ve bunları uygulama sorumluluğu verilmiştir. USP mevcut bir METTLER TOLEDO Thornton personelini 5 yıllık bir süreyle başkan olarak atamıştır, ardından 2005-2010 arasında başka biri 5 yıl süreyle yeniden seçilmiştir. Bu uzman komitesi, tek başına grup olarak artık sona ermiştir, ancak "su gözetim" sorumluluğu USP Kimyasal Analiz Uzman Komitesinde hala aynı METTLER TOLEDO Thornton uzmanındadır.

METTLER TOLEDO Thornton ve USP lideri tarafından yapılan çalışma USP iletkenlik ve TOC testlerinin genişlemesini sağlamıştır. <643> Toplam Organik Karbon ve <645> Su iletkenliği olarak bilinen bu testler EP, JP ve dünya çapındaki diğer farmakopelerde aynı analitik sınır testlerinin benimsenmesini sağlamıştır. Bugün, dünyadaki farmakopelerde yapılan bu spesifik testler Dr. Thornton ve takipçilerinin 50 yıldan beri çalışmalarında öncülük etmektedir.

(ISM®) sayesinde uyumluluk kolaydır



ISM ile 5000TOCi

- Tam işlem kontrolü ve kesin veri trendi
- Anında Ölçüm işlevi
- Anlık sapma bildirimi
- SST ve CAL için basitleştirilmiş kayıt tutma
- Sorunsuz bakım
- Dayanıklı, güvenilir sanal olarak hareketli parça içermez
- Tüm farmakopelerle uyumlu

Bir sensör uyumluluğuyla analizör gücü sağlama.



ISM ile UniCond®

- Sensörde dahili olarak saklanan iletkenlik Fabrika Kalibrasyon verileri
- Anında Ölçüm işlevi
- Dahili yüksek performanslı ölçüm devresi
- Dayanıklı dijital çıkış sinyali
- Farmasötik uyumluluk için tam kalibrasyon

Uyumluluk sağlamak için iMonitor (M800) tarafından izlenen kalibrasyon



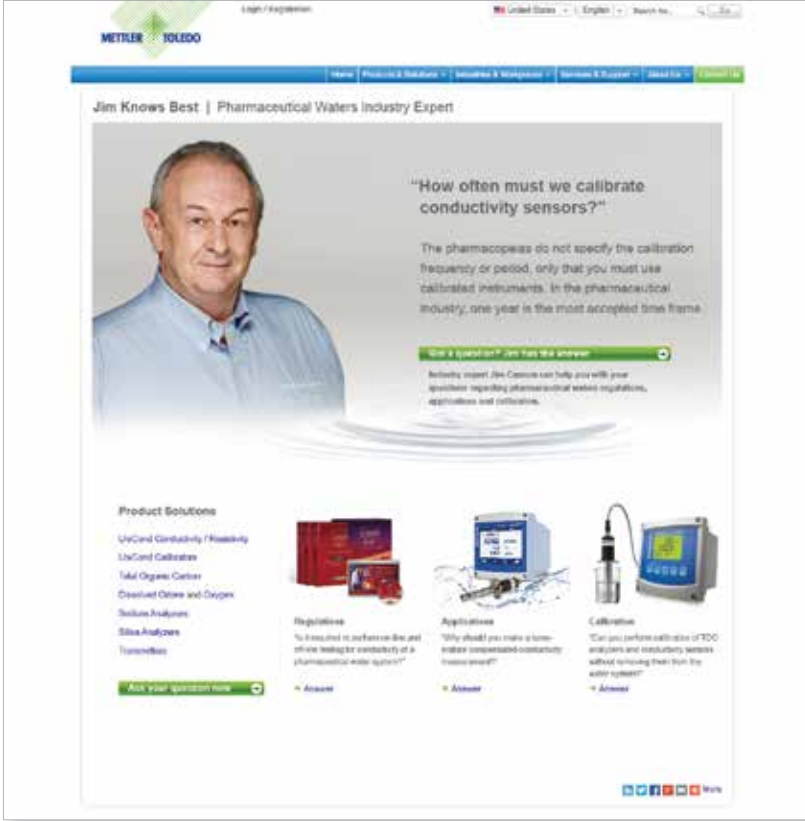
ISM ile Ozon

- Hızlı, doğru yanıt
- Yerleşik membran ile kolay bakım
- Anında Ölçüm işlevi
- Pozitif sıfır algılama
- "Ekli madde yok" kuralı ile sağlanan uyumluluk

Tam sanitizasyonu güvenli bir şekilde izleyin ve ozon imhasını onaylayın.

İlaç proses suyu sorunuz mu var?

Endüstri uzmanımız Jim Cannon'a sorun.



Yönetmelikler, uygulamalar ve kalibrasyon için sıkça sorulan sorular bölümümüzü çevrimiçi ziyaret edin.

► www.mt.com/jim-knows-best

www.mt.com/ism-pharma

Daha fazla bilgi için

Mettler-Toledo Thornton, Inc.

900 Middlesex Turnpike, Bldg. 8

Billerica MA, 01821 ABD

Telefon +1 781 301 8600

Faks +1 781 301 8701

Ücretsiz +1 800 510 PURE (Yalnızca ABD ve Kanada)

thornton.info@mt.com

Teknik değişikliklere tabidir

© 03/14 Mettler-Toledo Thornton, Inc.

58 087 004 Rev C 03/14