

高效称量指南



制药行业
明智之选

高效称量的实用指南
全心全意优化您的工作流程

METTLER TOLEDO

前言

各位读者：

在有严格法规监管的制药行业，无论是研发、生产、质检或是其他部门，实验室效率和产能都受到高度关注，同时，必须符合GLP/GMP的严格要求。制药行业正处于与日俱增的压力之下，需要提高过程效率、采用精益流程和实现自动化以减少耗时性流程，以及使用Six Sigma体系和POBOS(固体制药操作标准，麦肯锡公司)以帮助改善绩效。此指南旨在帮助实验室辨别其工作流程内的具体区域，以便更好地优化工作流程，进而大大提高生产量。本指南也会讨论四个常用的制药流程，并提出过程改善的建议。

梅特勒-托利多

前言	3
1 简介	4
1.1 日常操作和人体工程设计	4
1.2 准确度和常规测试	4
1.3 数据完整性、连通性和工作流程指导	5
1.4 外部物理影响	5
1.5 安全柜和通风柜	5
2 应用程序和工作流程	6
2.1 胶囊填充	6
2.2 恶劣环境下培养基的制备	8
2.3 利用滴定仪进行简单样品制备	10
2.4 标准制备	12
3 结论	14
4 相关链接	15

1 简介

制药公司在满足合规性方面投资巨大又耗费时间。效率问题和具体瓶颈问题的确认是提高绩效的关键，采用自动化和软件解决方案可使工作流程标准化并减少动手时间和书面工作。以下会介绍常见的问题。

1.1 日常操作和人体工程学

天平属于精密仪器，需要维护和保养以确保其能持续正确工作，这对日常重复作业具是非常重要的。为确保卓越性能，天平应该始终保持清洁无污染，以保证后续的使用者不受污染和有害物质影响。

符合人体工程学也十分重要。当需要长期使用天平工作时，用户应该确保自身处于一个舒适的坐姿和站姿。天平放置好后，可在必要时竖起立柱支架并支起支脚。站着操作天平的用户应该尽量避免弯腰或者低头。为确保测量结果可被所有操作者轻松读取，天平应该具有大数字的显示屏，并且其亮度、对比度和显示角度也都应该可调节。双开设计的秤盘确保所有用户，无论是左手操作还是右手操作，都能轻松进行称量，此外还有光学传感器和脚踏开关可提供无接触的天平操作。如果需要称量重物，可将天平放置于地面或膝盖高度的位置，尽量缩短搬运距离。简单的步骤，例如使用椅子而非凳子，或者将天平显示器调节至眼睛高度 — 安装在墙上或者放置于终端支架上 — 帮助用户持续改善舒适度，提高工作效率和保持用户健康。

1.2 准确度和常规测试

称量设备的定期校准和监控是ISO, GLP和GMP质量管理体系重要的一部分，完全符合风险管理流程。这可确保仪器持续进行高标准工作，满足技术参数标准并符合法规要求。此种要求在经合组织的出版物《良好的实验室操作原则》中“4.2章：设备的使用、校准和维修”中有明确规定，内容为“根据标准操作程序，研究中使用的仪器应该定期进行检查、清洁、维修和校准。这是检测设备管理的职责，以确保仪器可符合其工作用途。”美国药典将这一规范进行深化，“美国药典41章”推荐采用风险管理方法，用于安排称量仪器的校准和例行检测。

任何实验室应用程序或工作流程的首要步骤就是确保所有天平具有及时校准，仪器的常规测试实时更新；优化维修程序和平天平校准间隔将有助于提高称量准确度和减少停运时间。一般而言，实验室天平需要定期进行灵敏度漂移测试 — 砝码质量与显示数值之间的差别，使用与天平最大量程相同质量的砝码。然后是重复性，定义为天平5%量程以下的10次测量结果的标准偏差。更多测试包括线性误差和四角误差，将由专业服务工程师进行一年一次或一年两次的天平校准。

良好的称量管理规范(GWP®)是梅特勒-托利多独有的风险测试管理规范，可为特定的风险管理流程进行量身定制，并为梅特勒-托利多或者其他厂家的天平提供完全安心的常规测试和校准。GWP确保所有天平满足测量准确度要求，例如：ISO, GMP 和GLP，同时提供例行测试方法和测试频率、测试砝码和通过/失败标准，以及所采用的SOP等建议。测试频率的选择、创建特殊天平 and 应用程序的测试时间表、避免过于繁复的检查、减少仪器停工时间，同时保证测试质量，提高生产效率。

1.3 数据完整性、连通性和工作流程指南

数据完整性指的维护和确保整个天平使用周期内的数据准确性，同时可安全无误地从企业流程管理软件(ERP)和实验室信息管理系统(LIMS)进行数据输入输出。准确称量是所有的称量流程的基石 — 实际上它是任何下游分析流程的首要步骤 — 在这一步产生的任何错误都会对数据完整性和产品质量具有重要影响。

应该有相应的SOP，并且把工作流程指导发给员工以改善数据完整性。从手动转变为电子化流程，采用自动程序和数据管理软件以替代实验室日志、电子表格甚至是打印输出，这些都具有重大的影响。全自动流程中注册一个单独系统，通过使用实验室的LIMS(实验室信息管理系统)来记录一批待处理的样品，细化过程并使用分析方法，以电子形式记录所有数据。通过采用向导式、无纸化过程来淘汰手动数据输入，从而避免转录时发生错误。数据质量得到改善，所有的技术控制对确保符合GxP规范(包括电子记录和签名)是必要的。操作时间缩短，工作效率得到提高。

1.4 外部物理影响

天平对外部影响十分敏感，外部影响会对称量准确性产生重大影响。以下是天平稳定性和准确性的典型影响因素：

- 剧烈的温度变化、阳光，以及样品、称量容器、天平和环境之间的温差。
- 开门开窗、天平附近的人员流动、空调系统或使用安全柜、通风柜或手套箱产生的空气湍流。
- 称量容器或者样品上的静电。这些静电在短期内无法消散，通常需要几个小时才会从低导电率的材料上消散，例如：玻璃、塑料、粉末或颗粒。
- 称量台附近或相邻房间的其他仪器或设备的振动，甚至实验室上下地板的振动。
- 由于称量盘的定位，具有磁性的样品会显示出不同的质量。

这些影响可能会导致天平结果的读取漂移，稳定时间过长，称量结果不具有重复性。此外，如果天平自身可以识别某个错误，那么天平会暂时中断运行程序，进行必要的修复。谨慎控制这些外部物理影响，尽可能减少或消除这些影响效应，确保更快速、更稳定或更准确的称量、大大改善了工作流程中基本称量步骤，让称量流程更简单、耗时更短。

1.5 安全柜和通风柜

许多物质具有危险性，因此需要在安全柜或通风柜中进行处理。但是，此情况下，称量枯燥耗时，原因在于：

- 在使用安全柜的集成手套的情况下，难以评估和操作天平。
- 打开天平的门时会产生空气湍流，导致称量不稳定。
- 在中性大气(氩毯)的情况下，静电也会对称量具有较大影响。
- 难以进行数据处理；由于纸张存在受污染的风险，所以不建议在安全柜中使用打印机。

为保证称量合规，精心设计的防风罩具有全自动、独立操作的门，可保护秤盘和去皮容器不受气流的影响，此外，网格秤盘的表面积设计的很小，可减少空气湍流的影响。针对便捷操作，红外传感器和脚踏式开关选件可提供无手触式的操作，电子数据记录或Bluetooth® 蓝牙技术可实现安全柜外打印，避免柜内打印的潜在污染风险。这些选配件组合带来的效果是更短的稳定时间和更快的称量结果。

最后，天平会自动称量您的样品，并在紊流环境下关门，十分稳定。此外，集成的自动化的去静电装置也可处理附有静电的物质。

2 应用程序与工作流程

许多制药过程会得益于称量技术领域和实验室软件领域的进步。每个应用程序(胶囊填充、培养基的制备、天平与滴定仪的连通性、以及标准品制备)都包括由一系列步骤组成的工作流程，其中许多流程是用于研究、药品开发、生产和质量控制(图1)。

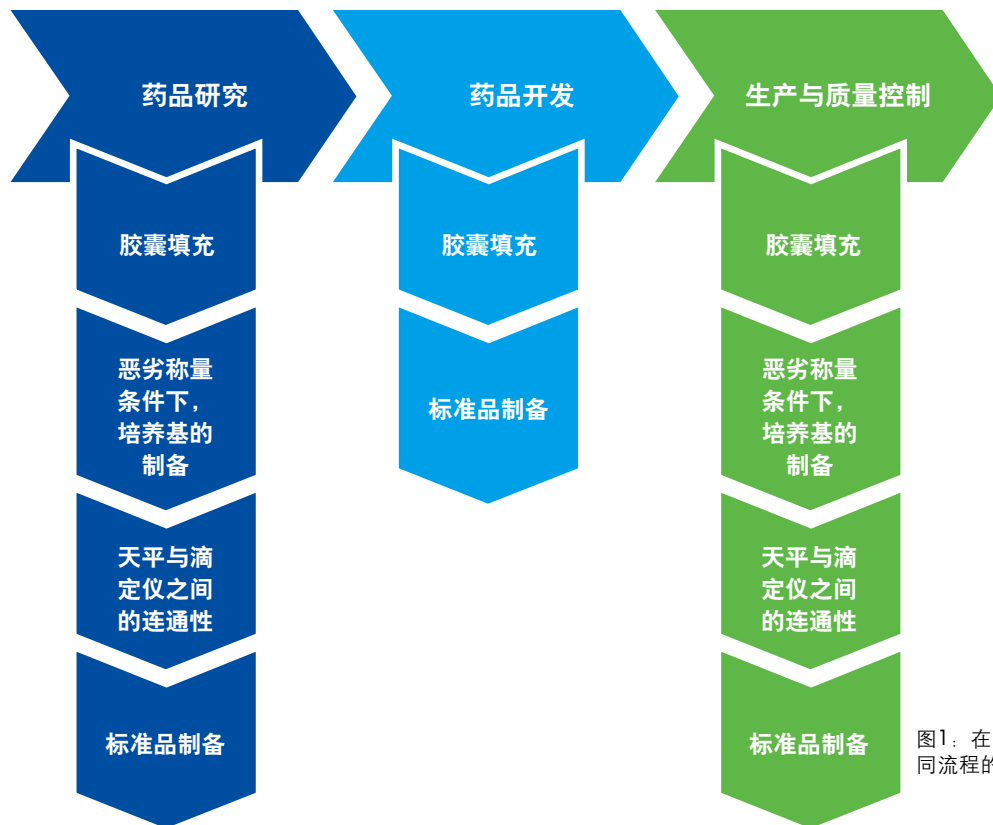


图1：在药品研究与开发不同流程的典型应用程序

3.1至3.4节描述了每个单独工作流程的常见应用，说明了潜在的问题所在并指出可能的解决方案。

2.1 胶囊填充

工作流程描述

临床前和临床阶段是药品开发领域最耗时耗力的阶段，需要对一群病人进行细致管理以评估药品的有效性。始终保持研究信息(包括用于药品评估的病人身份和实验数据)的完整性。

典型工作流程(图2)，包括：

- 检查病人的身份并记录他们的体重。
- 胶囊中的每种活性药物成分(API)和辅料的质量计算。
- 胶囊中每种化合物的准确质量。
- 给病人服用的药品量的管理。

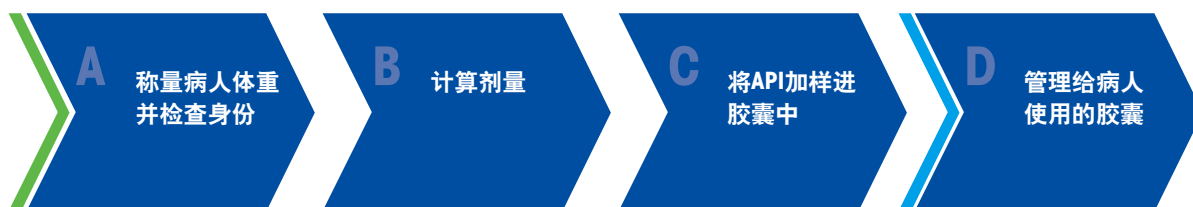


图2：胶囊填充的典型流程

工作流程中的可能改善之处

胶囊填充流程具有许多风险。

- 以安全稳定的方式对研究对象进行识别，避免人为误差。理想的方式是使用无线电频率识别 (RFID) 技术，但是将这种技术集成进工作流程比较困难。
- 动态称量是一项枯燥的任务，需要专业且操作便捷的仪器。合适的药品量必须与病人的体重相匹配，而工作任务往往也因个人体重的波动而变得复杂。
- 将药品成分加样进小的胶囊中是一项非常枯燥又易出错的任务，并且这项任务对实验室技术人员具有潜在的健康威胁。手动称量加样进胶囊中的微量化合物是一项艰巨的任务，需要熟练的手眼配合以避免样品的溢出。
- 适当的文件保存，最好以电子形式。然而，电子文件形式难以整合进实验室；大多数情况下，纸质的文件仍然在使用。

解决方案

梅特勒-托利多的天平(例如：XPE206DR分析天平)的量程为220g，典型的最小称量值为6mg，可读性为0.005mg，可与梅特勒-托利多的Quantos相结合使用，确保准确的胶囊加样，避免样品溢出。



QB-PS XPE自动加样器

Quantos 具有一系列的选件，可满足实际中的任何需要，包括用于单个胶囊填充的1对1加样系统，用于12个或12个以上胶囊的1对12手动加样器，以及1对30大型全自动加样器QS30，此加样器具有30个加样位置，只需一个按钮即可提供精准的加样。



用于单个胶囊的1对1加样器



用于12个或12个以上胶囊的1对12手动加样器



用于全自动胶囊填充的QS30 Quantos自动加样器

Quantos自动加样技术和专门设计的加样头可进行微量药品(3到100mg)的自动加样，并且可对小至4号胶囊进行加样，精准无溢出，同时还有对加样量的精准记录。Quantos自动加样系统可完美集成进PDS ToxData®临床试验管理软件(PDS病理数据系统公司)，实现双向数据传输，支持复杂的研究。

梅特勒-托利多的XPE系列天平具有完全的可追溯性。每个研究对象都配备RFID标签，可通过与精密天平和分析天平相连接的读取模块进行识别。同时，XPE系列天平还具有以下特性：高效的动态称量模块和优化秤盘和选配件，可进行快速、高效的动态称量。

2.2 恶劣称量条件下培养基的制备

工作流程介绍

培养基(分子生物学或微生物实验室用于培养微生物的营养解决方案)是通过一个配方的过程制成的。在这个配方过程中，每个单独的成分都需要根据要求的量进行单个加样以制成预定的混合物(图3)。目标量会根据最后的体积需要而不同。由于一些成分可能难闻、有毒或多尘，培养基往往需要在通风柜或其他通风罩中制备，使用的精密天平的可读性范围从1mg至0.01g。微量元素(例如：铜和铁)的浓度往往非常低，通常也需要在分析天平上进行单独称量。



图3：培养基制备的典型工作流程

工作流程中潜在的改善之处

培养基的制备过程在以下几个方面具有潜在的改善之处。目前，从称量舟到五升烧杯，称量在许多实验室设备中发挥作用；当出现错误加样时，称量舟可轻松进行纠正。紊流、湍流或气流对天平来说是一个非常不理想的工作环境，因为气流会对秤盘产生力的作用，导致天平难以去皮、漂移和读数不稳定、稳定时间过长、以及称量准确性差。结果导致任务耗时、生产率下降、影响培养基制备的重复性。

安全柜或通风柜的使用会产生许多称量问题，但通过精心设计的防风罩可大大减少这些问题，保护秤盘和去皮容器不受气流影响。虽然这是一种避免称量错误的良好的解决方案，但是仍然需要考虑一些不利条件：

- 称量操作期间，防风罩的门必须开关多次，而这是一个耗时的过程。
- 操作人员的手、去皮容器、培养基成分和样品必须经过防风罩的侧门才能接触到秤盘；不符合人体工程学。
- 大体积或重的去皮容器难以进行处理。
- 防风罩需要进行额外清洁，所有部件拆卸下来才可以进行彻底的清洁。
- 有一些化合物具有粘性，难以移除。为了彻底的清洁，防风罩的有些部分可能需要在洗碗机中进行清洁。

为确保完全的可追溯性，过程中的重要信息必须被记录。这些信息包括：用户ID、配方名、制备日期和时间、有效期限、批号、使用的化合物、目标量、加样量、以及pH值。这些信息往往采用手写的方式记录在实验室备忘录中或仪器打印输出质量和pH的信息，而这两种方式既耗时又易出错。

解决方案

这些问题的解决方案，大多数是对称量仪器的正确选择。所有梅特勒-托利多XPE和XS 分析天平都具有表面积极小的SmartGrid™悬挂式秤盘，相比于传统秤盘，此秤盘可大大减小称量室中空气湍流的影响。独立的防风罩具有可左右开关的自动门，可减小称量室中气流的影响，同时，无需手触的操作减小了交叉污染的风险。综合效果是稳定时间更短、获取结果更快。



此外，所有可读性为0.01g和0.005g 的梅特勒-托利多XPE和XS精密天平都具有SmartPan™，此创新型秤盘可在无防风罩的情况下准确称量小至5mg的样品。例如：与具有传统秤盘的天平相比，XS6003SD5精密天平具有更小的最小称量值，并能够以快两倍的稳定时间称量更小的样品。



2.3 利用滴定仪进行简单样品制备

工作流程介绍

在制药产业，公司不同产品配方的质量控制是极其重要的。例如，在过氧化苯甲酰的定量分析中需要使用移液器，许多痤疮制剂中的活性成分直接与皮肤接触。确保制备成分的正确性至关重要。典型的工作流程(图4)如下：

- 将滴定烧杯放置于秤盘上，然后去皮，手动记录化合物ID、天平、日期、时间等信息。
- 称量烧杯中的化合物。
- 将烧杯转化成滴定仪。
- 操作滴定仪。



图4：API定量分析的典型工作流程

工作流程中的可能改善之处

在制药等监管性行业中，可追溯性至关重要。工作流程中的每一步都必须进行严格记录，以确保符合法规要求，而文档记录又要求人工检查样品ID和数据记录。有以下注意事项：

- 当手动记录时，存在抄录错误的内在风险。
- 如果标签不正确或难以辨认，那么天平与滴定仪之间的手动转移可能会造成样品的混淆。
- 将错误的称量结果转移至滴定仪会产生错误的数据。

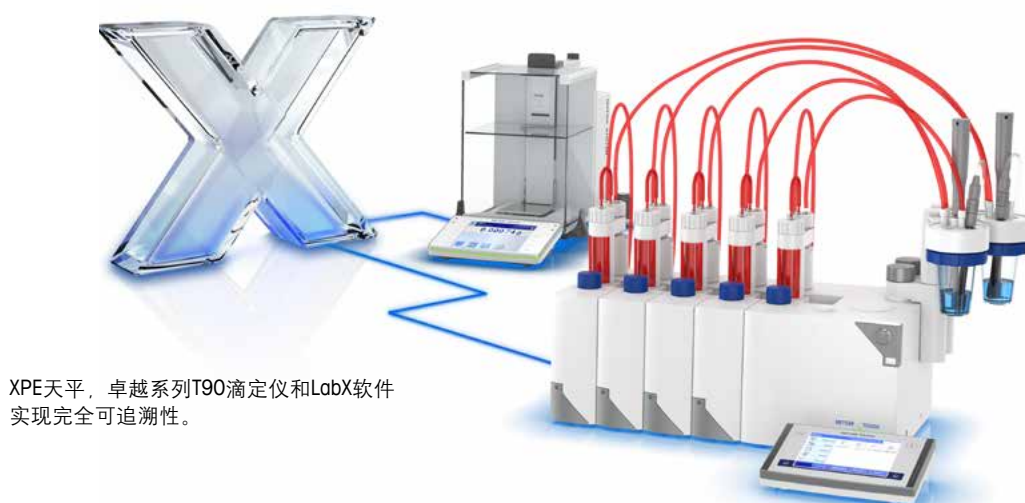
解决方案

过程安全十分必要。样品交叉的风险可通过使用梅特勒-托利多的XPE205分析天平来避免，XPE205分析天平具有SmartSample™(一种RFID识别器和打印机)和Smart Tags功能。Smart Tag(RFID标签)可实现对样品进行自动追踪，RFID标签中包括样品ID、称量值和滴定方法等有关信息，便于保存。无需手动记录。



RFID技术确保过程安全。

为实现工作流程每一步的完全可追溯性，梅特勒-托利多的LabX®实验室软件可适用于XPE和XSE系列天平以及滴定仪的卓越系列，此软件可在整个工作流程中对用户进行指导，并自动记录每一结果，同时，可将称量结果通过标签从天平转移至滴定仪，支持报告打印，确保完全的数据完整性。



XPE天平，卓越系列T90滴定仪和LabX软件
实现完全可追溯性。

称量之后，样品被转移至滴定仪，梅特勒-托利多的卓越系列T90滴定仪具有InMotion™自动加样器，可自动识别Smart Tag上的信息，记录样品ID和质量，并启动相应的方法，自动记录结果。



具有InMotion自动加样器和LabX软件的卓越系列T90滴定仪。

2.4 标准品制备

工作流程介绍

标准品制备是使用分析天平最常见的工作。工作流程(图5)通常包括一系列步骤，每个步骤都有其难题：

- 解决方案准备。样品和标准品都是通过在称量纸或称量舟上称量，然后转移至容量瓶后进行稀释至足量而获得的。连续进行多次稀释使浓度达到可供分析的程度。
- 利用HPLC等进行分析。
- 结果解读。
- 数据存储。



典型标准品制备流程。

工作流程中潜在改善之处

直接的工作流程可通过以下几种方法进行改善：

- 直接加样进容量瓶，减小因粉末溢出而产生的潜在错误。
- 天平具有一个标签打印机，可简化样品和标准管理。
- Quantos自动加样应用可进行粉末、液体或两者的安全加样，实现解决方案的高效和准确性。
- LabX实验室软件对用户进行一步一步的指导：开门、去皮、加样、计算和报告。这个自动化过程完全符合GxP法规。

解决方案

梅特勒-托利多提供许多称量解决方案以满足众多需求。容量标准和样品制备可从ErgoClips易巧称量组件和分析天平(例如：XPE205,可读性为0.01mg,量程为220g,最小称量值为14mg)的组合中获益，实现对去皮容器的直接加样。当称量时，打印机(例如：梅特勒-托利多的P58打印机)会打印容量瓶的标签。为实现至高的过程安全，最新的传感器技术、StaticDetect™和内置电极选件可检测并消除静电。



标准品和样品解决方案的重量法制备有助于消除稀释错误。所有的梅特勒-托利多分析天平都可进行升级以加入Quantos自动加样技术，确保自动液体和粉末加样符合“USP第41章和第841章”的要求，通过加入自动加样器提高准确性和生产率。



为实现完全整合的工作流程，梅特勒-托利多的LabX实验室软件可连接并控制实验室的每一台天平。软件数据库可远程访问已连接的天平操作显示终端，为用户提供全程的指导并在不借助电脑的情况下实现数据输入，同时自动记录所有数据并打印报告。这可确保至高的效率，节约时间，降低成本，提高生产效率。



3 结论

本指南探讨了怎样通过分析实验室流程，识别并尽可能消除任何不必要的环节，介绍标准流程来提高工作效率和生产效率。自动化是制药工作流程中的许多典型问题的解决方案，可简化流程，消除人为错误，确保合规性。



4 相关链接

了解LabX实验室软件解决方案的更多信息，请访问：www.mt.com/labx

了解外部影响的更多信息，请访问：www.mt.com/lab-properweighing

了解Quantos自动加样器的更多信息，请访问：www.mt.com/quantos

了解实验室天平的更多信息，请访问：www.mt.com/balances

了解GWP和常规测试的更多信息，请访问：www.mt.com/gwp

了解SmartPan秤盘的更多信息，请访问：www.mt.com/smartpan

了解正确称量、清洁及USP41章合规性和在线培训课程的更多信息，请访问：www.mt.com/lab-elearning



GWP®实现准确称量

全球称量标准

Good Weighing Practice™ (GWP®)良好的称量管理规范是以科学为基础的全球称量标准，可实现称量系统的高效使用周期管理。针对风险而设计的解决方案可帮助您更好地控制整个测试过程，从而避免不合格的结果。



检测您的质量管理体系

GWP®验证确保准确的称量结果。GWP®为所有天平和称提供优化测试和校准，节约时间与成本。

用户利益

- 称量仪器的准确性是与您的过程公差相匹配的。
- 全面的总结报告为所有称量设备提供现状的概述。
- 优化常规测试和校准可持续节约成本。
- 审计证据和更新文件帮助您完善质量管理体系。

助您成功：您关注过程，我们关注测量。

► www.mt.com/gwp

www.mt.com

获取更多信息



梅特勒-托利多
实验室/过程分析/产品检测设备
地址：上海市桂平路589号
邮编：200233
电话：021-64850435
传真：021-64853351
E-mail: ad@mt.com

工业/商业衡器及系统
地址：江苏省常州市新北区
太湖西路111号
邮编：213125
电话：0519-86642040
传真：0519-86641991
E-mail: ad@mt.com

北京分公司
电话：010-58523688

天津分公司
电话：022-23195151

重庆分公司
电话：023-62955089

广州分公司
电话：020-32068786

成都分公司
电话：028-85975916

西安分公司
电话：029-87203500

哈尔滨分公司
电话：0451-51717644

杭州分公司
电话：0571-85271808

厦门分公司
电话：0592-2070609

郑州分公司
电话：0371-65628818

新疆分公司
电话：0991-3736253

昆明分公司
电话：0871-3156835

青岛分公司
电话：0532-85768231

济南分公司
电话：0531-86027658

石家庄分公司
电话：0311-86030316

南京分公司
电话：025-86898266

武汉分公司
电话：027-85712292

长沙分公司
电话：0731-82280150



欢迎添加实验室微信号



微信号：MT-LAB

梅特勒-托利多始终致力于其产品功能的改进工作。基于该原因，产品的技术规格亦会受到更改。
如遇上述情况，恕不另行通知。 Printed in P.R. China 2015/08