

制水系统操作 培训教程

ZHISHUIXITONG
CAOZUO
PEIXUNJIAOCHENG



姜 辉◎主编

国家高技能人才培养教程

制水系统操作培训教程

主 编 姜 辉

编 者 平振杰 邹 桃 何 通



 郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

制水系统操作培训教程 / 姜辉主编. — 郑州:
郑州大学出版社, 2017. 6
ISBN 978-7-5645-4404-1

I. ①制… II. ①姜… III. ①制药工业—工业用水—
给水系统—技术培训—教材 IV. ①TQ460.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 136520 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

郑州泰宏印刷有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:12

字数:270 千字

版次:2017 年 6 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371—66966070

印次:2017 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-4404-1

定价:45.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换

编审委员会

主 任：张橡楠

副主任：李光勇 李昌勤 贾和平

编 委：王复斌 段昉伟 李 丽 王建涛

丁 辉 樊予惠 杨晓晨 王 颖

郑 珂 费 娜 姜 辉 杨校宁

刘瑞凯 张 敏 程 静 牛四清

董仲生 张晓晨 梁 洁

P 前言 reface

制药用水生产技术是构建药学类专业实践教学体系的重要组成部分,是培养从事药品生产和质量控制等岗位的必修课程。为适应药物制剂工业的不断发展,以及《中华人民共和国药典》(2015 版)和《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(简称 GMP)的变化,培养一专多能、踏实认真的高技能型人才,编写本教材。

本教材在编写中打破传统学科体系,遵循“贴近企业、贴近岗位、贴近学生”的原则,以实训情境为框架,基于制药生产工作过程,在重视知识和能力拓展的基础上突出技能训练。本书共设置了四个模块,包括:法规要求、制药用水概述、制药用水制水设备、水系统管理。每个实训环节再分解为具体任务来完成,任务单元中涵盖了制剂设备、药物检验、GMP 等核心知识和技能,强调了实践过程的连贯性和工作过程化,从而使受培训者进入工作岗位后更快地适应实际操作和技术应用工作,为今后工作打下坚实基础。

本书的编写得到了河南医药技师学院和开封制药(集团)有限公司的大力支持,限于编者水平有限,缺乏经验,错误及不妥之处在所难免,恳请广大读者批评指正,以使教材更加丰富完善。

编 者

2017 年 5 月



项目一	GMP 相关法规要求	001
项目二	认识制药用水	003
任务一	认识制药用水	003
任务二	掌握制药用水标准及应用	005
任务三	制药用水理化检测操作	008
项目三	制水设备	015
任务一	制水设备介绍	015
任务二	纯化水制备操作	045
任务三	注射用水制备操作	063
项目四	水系统的设计与管理	075
附录一	2010 版 GMP	136
附录二	无菌药品	173

水在药品生产中用作药品的成分、溶剂、稀释剂等。水极易滋生微生物并助其生长，微生物指标是其最重要的质量指标；水又是良好的溶剂，尤其是与自然界失去平衡的纯化水和注射用水，具有极强的溶解能力和极少的杂质，广泛用于制药设备和系统的清洗。工艺用水在制药企业中的用量特别大，其制备的设备清洁、保管不当，给生产带来的危害是不可估量的，所以，我们应有科学严谨的工作作风，以确保药品生产的质量。

项目一 GMP 相关法规要求

第九十六条 制药用水应当适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应当采用饮用水。

第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

第九十八条 纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。

第九十九条 纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用 70℃ 以上保温循环。

制药用水的定义、用途

制药用水通常指制药工艺过程中用到的各种质量标准的水。对制药用水的定义和用途，通常以药典为准。各国药典对制药用水通常有不同的定义、不同的用途规定。

制药工艺用水的质量标准

在《中华人民共和国药典》(2015 版)中，规定纯化水检查项目包括：酸碱度；硝酸盐；亚硝酸盐；氨；电导率；总有机碳；易氧化物；不挥发物；重金属；微生物限度。其中总有机碳和易氧化物两项可选做一项。与 2010 版相比，增加了电导率和总有机碳的要求，取消了氯化物、硫酸盐与钙盐的检验项目。在《中华人民共和国药典》(2015 版)中，规定注射用水检查：pH 值；氨；硝酸盐与亚硝酸盐、电导率、总有机碳、不挥发物与重金属；细菌内毒素；微生物限度。与 2010 版相比，增加了电导率和总有机碳的要求。在《中华人民共和国药典》2015 版中，规定灭菌注射用水检查：pH 值；氯化物、硫酸盐与钙盐；二氧化碳；易氧化物；硝酸盐与亚硝酸盐、氨、电导率、不挥发物与重金属；细菌内毒素。

《美国药典》中的描述

①纯化水(参看 USP 专论)。纯化水用于非注射用药产品的辅剂和其他制药应用的，例如与非注射剂产品接触的设备 and 材料的清洗。除非另有规定，纯化水也用于所有指定水的测试和化验分析(参看总要求)。纯化水必须符合离子和有机化学纯度的要求，

并且必须使其免受微生物的污染。用于纯化水制造的原水的最低质量是饮用水,这种原水可能通过使用包括去离子、蒸馏、离子交换、反渗透、过滤或其他适当的纯化程序来被净化。纯化水系统必须被验证,以便能够可靠地、连续地生产和分配供应化学和微生物质量合格的水。在室温条件下工作的纯化水系统特别易受微生物污染并生成顽固生物膜,生物膜就是污水中生长微生物和内毒素导致水质不合格的原因。这些系统要求连续清洗和微生物监控以确保在用户点获得适当的微生物质量的水。

②注射用水(参看 USP 专论)。注射用水作为肠外用药产品的辅剂和其他必须控制细菌内毒素产品的制备,以及其他制药应用,像与肠外用药产品接触的设备和材料的清洗。《美国药典》规定,注射用水必须由符合美国环境保护协会或欧共体或日本法定要求的饮用水经蒸馏或反渗透纯化而得。这种水源可能需要经过一些预处理使它适于接下来的蒸馏操作(或是依据药典的其他任何一种验证工艺)。处理过的水必须满足纯化水的所有化学要求以及一个生物内毒素标准要求。因为内毒素是由各种易于危害水质的微生物产生的,所以系统中净化、存储、分配注射用水的设备和程序必须设计成能够减小或防止微生物污染并能去除原水中的内毒素。注射用水必须被验证,以便能够可靠地、连续地生产和分配预定质量要求的注射用水。

项目二 认识制药用水

任务一 认识制药用水

一、概述

工艺用水作为制药原料,各国药典定义了不同质量标准和使用用途的工艺用水(见图 2-1)。鉴于水在制药工业中的重要用途,各国药典对制药用水的质量标准及用途都有明确要求,一般应根据各生产工序或使用目的与要求选用适宜的制药用水。

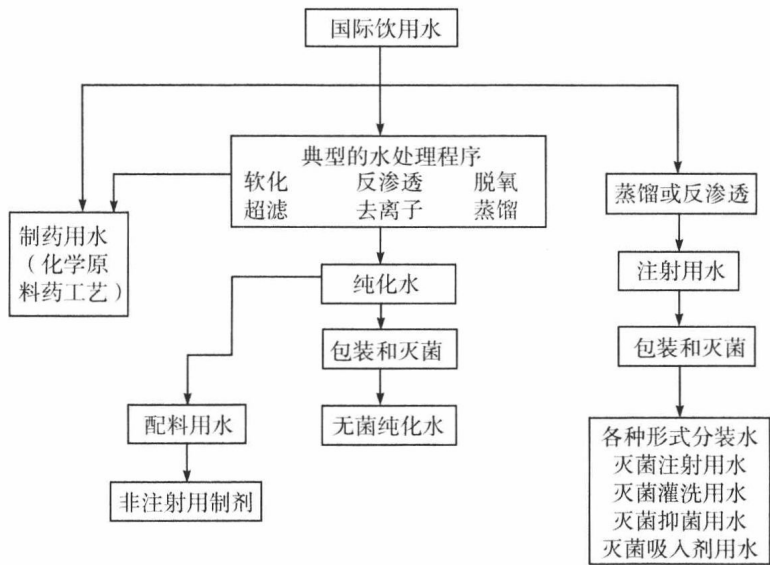


图 2-1 工艺用水工序流程

我国幅员辽阔,各地水质不同,季节的变化也会导致水质的巨大变化,我国制药企业使用的最初原料水未必常年符合饮用水的标准要求,须将其进一步处理以适合不同的工艺需求。一般来说,药企在制剂生产过程中涉及容器清洗、配液及原料药精制纯化等所需要使用的水,此类用水以纯化水和注射用水为主。

制药用水制备从水系统的设计、管材选择、制备过程、贮存、分配和使用均应符合药品生产质量管理规范的要求。而且要求制水系统应经过验证,并建立日常监控、检测和报告制度,有完善的原始记录备查,制药用水系统应定期进行清洗和消毒,消毒可以采用热处理或化学处理等方法。采用的消毒方法及化学处理后消毒剂的取出应经过验证。

在生产前准备工作中要对工艺用水进行质量检查。生产区 QA 人员根据请验单按《工艺用水监控规程》中规定的取样频次、取样点提前进行取样,根据不同要求进行理化

分析或微生物检验。2015 版《中华人民共和国药典》中纯化水和注射用水的重要检测项目是电导率和总有机碳(TOC)。

二、分类

药品生产工艺中使用的水统称工艺用水。工艺用水根据药物剂型不同,所用种类也不同。根据《中华人民共和国药典》(2015 版)规定,根据其水质和使用范围不同,工艺用水分为饮用水、纯化水、注射用水、灭菌注射用水四种。

(一) 饮用水(Drinking Water, DW)

饮用水通常为自来水公司提供的自来水或深井水,又称原水,其质量必须符合我国现行的《生活饮用水卫生标准》(GB5749—2006)。原水不能直接用作制剂的制备或试验用水,但可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水,也可作为药材的提取溶剂。

(二) 纯化水(Purified Water, PW)

纯化水是指水中的电解质几乎完全去除,水中不溶解的胶体物质与微生物微粒、溶解气体、有机物等也已被去除至很低程度的水。2015 版《中华人民共和国药典》规定:纯化水为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适应的方法制备的制药用的水,不含任何附加剂,其质量应符合纯化水项下的规定。采用离子交换法、反渗透法、超滤法等非热处理制备的纯化水一般又称去离子水。采用特殊设计的蒸馏器用蒸馏法制备的纯化水一般又称蒸馏水。

纯化水有多种制备方法,应严格监测各生产环节,防止微生物污染,确保使用点水质。

(三) 注射用水(Water for Injection, WFI)

注射用水为纯化水经蒸馏所得的水,应符合细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止细菌内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分装。其质量应符合注射用水项下的规定。注射用水可作为配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗用水。

为保证注射用水的质量,应减少原水中的细菌内毒素,监控蒸馏法制备注射用水的各生产环节,并防止微生物的污染。应定期清洗与消毒注射用水系统。注射用水的储存方式和静态储存期限应经过验证,确保水质符合质量要求,例如可以在 80℃ 以上保温或 70℃ 以上保温循环或 4℃ 以下的状态下存放。

(四) 灭菌注射用水(Sterile Water for Injection, SWFI)

灭菌注射用水为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得,不含任何添加剂,主要用于注射灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合 2015 版《中华人民共和国药典》注射用水项下的规定。灭菌注射用水灌装规格应适应临床需要,避免太多次使用造成污染。

任务二 掌握制药用水标准及应用

一、工艺用水水质标准

(一) 饮用水(Drinking Water, DW)

饮用水为天然水经净化处理所得的水,其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》。

(1)为防止介水传染病的发生和传播,要求生活饮用水不含病原微生物。

(2)水中所含化学物质及放射性物质不得对人体健康产生危害,要求水中的化学物质及放射性物质不引起急性和慢性中毒及潜在的远期危害(致癌、致畸、致突变作用)。

(3)水的感官性状是人们对饮用水的直观感觉,是评价水质的重要依据。生活饮用水必须确保感官良好,为人民所乐于饮用。

生活饮用水水质标准共 35 项。其中感官性状和一般化学指标 15 项,主要为了保证饮用水的感官性状良好;毒理学指标 15 项、放射指标 2 项,是为了保证水质对人不产生毒性和潜在危害;细菌学指标 3 项,是为了保证饮用水在流行病学上的安全而制定的。

(二) 纯化水(Purified Water, PW)

2015 版《中华人民共和国药典》要求:纯化水为蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得供药用的水,不含任何附加剂。纯化水性状为无色澄清液体,无臭无味;酸碱度符合药典要求;氨含量 $\leq 0.3 \mu\text{g/mL}$;亚硝酸盐、二氧化碳和不挥发物符合药典要求;硝酸盐含量 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$;重金属 $\leq 0.1 \mu\text{g/mL}$;易氧化物符合药典要求;电导率 $\leq 4.3 \mu\text{S/cm}(20^\circ\text{C})$ 。

在制水工艺中通常采用在线检测纯化水的电阻率值的大小,来反映水中各种离子的浓度。由于生产纯化水的过程中存在水质被污染的可能性,所以对各种生产装置要特别注意是否有微生物污染,对其各个部位及其流出的水应经常监测,尤其是当这些部位停用几小时后再使用时。为防止微生物的滋生和污染,应定期清洗设备管道、更换膜组件或再生离子交换树脂。

(三) 注射用水(Water for Injection, WFI)

2015 版《中华人民共和国药典》要求:注射用水为纯化水经蒸馏所得的水。注射用水性状为无色的澄明液体,无臭,无味;pH 值应为 5.0~7.0;氨含量不得超过 0.000 02%;硝酸盐不得超过 0.000 006%;亚硝酸盐不得超过 0.000 002%;电导率应 $\leq 1.1 \mu\text{S/cm}(20^\circ\text{C})$;总有机碳(TOC)不得超过 0.50 mg/L;不挥发物的遗留残渣不得超过 1 mg;重金属含量不得超过 0.000 01%;细菌内毒素应小于 0.25 EU/mL;微生物限度中细菌、霉菌和酵母菌总数每 100 mL 不得超过 10 个。

注射用水必须在防止细菌内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分类。注射用水制

备装置应定期清洗,消毒灭菌,验证合格后方可投入使用。注射用水水质应逐批检测,保证符合 2015 版《中华人民共和国药典》标准。

(四)灭菌注射用水(Sterile Water for Injection,SWFI)

灭菌注射用水为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量符合灭菌,注射用水项下的规定。

二、工艺用水的应用

(一)应用

世界各国、地区或组织对于工艺用水的定义、水质要求和用途的规定不尽相同。在《中华人民共和国药典》(2015 版)附录中,对工艺用水的应用范围做了相关要求(见表 2-1)。

1. 饮用水

饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外,也可作为饮片的提取溶剂。

2. 纯化水

纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水;可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂;可用为口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂;可作为非灭菌制剂用器具的精洗用水;也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

3. 注射用水

饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外,也可作为饮片的提取溶剂。

表 2-1 工艺用水的用途

类别	应用范围
饮用水	1. 药品包装材料粗洗用水、中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等用水 2. 《中华人民共和国药典》同时说明,饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水,除另有规定外,也可作为药材的提取溶剂
纯化水	1. 非无菌药品的配料、直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水、非无菌原料药精制工艺用水、制备注射用水的水源、直接接触非最终灭菌棉织品的包装材料粗洗用水等 2. 可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水 3. 可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂 4. 口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂 5. 非灭菌制剂用器具的精洗用水,也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂;纯化水不得用于注射剂的配制与稀释

续表

类别	应用范围
注射用水	1. 直接接触无菌药品的包装材料的最后一次精洗用水、无菌原料药精制工艺用水、直接接触无菌原料药的包装材料的最后洗涤用水、无菌制剂的配料用水等 2. 注射用水可作为配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗用水
灭菌注射用水	灭菌注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合灭菌注射用水项下的规定

(二) 区别

纯化水与注射用水二者的区别(见表 2-2)还在于制水工艺。纯化水的制备工艺可以有各种选择,但各国药典对注射用水的制备工艺均有限定条件,如《美国药典》明确规定,注射用水的制备工艺只能是蒸馏及反渗透,《中华人民共和国药典》则规定注射用水的生产工艺必须是蒸馏。这些是各国根据本国的实际情况用以保证注射用水质量的必要条件。

表 2-2 注射用水与纯化水的主要区别

项目	纯化水	注射用水
微生物	<100 cfu/mL	<10 cfu/100 mL
热原	—	<0.25 EU/mL
生产方法	蒸馏、离子交换、反渗透其他适当的方法	纯化水经蒸馏或超滤其他适当的方法
使用	循环	70℃ 以上保温循环

制药用水的生产采用连续的处理步骤,每一步均有其特殊的水质控制要求,它必须达到设定的处理能力,此外,它还应能保护其后道步骤的有效运行。从微粒控制的角度看,反渗透、超滤及蒸馏可以认为是制水工艺的适当选择,数据(表 2-3)表明了杂质颗粒大小与水处理的关系。

表 2-3 杂质颗粒大小与水处理方法的关系

粒径/mm	10^{-7} 10^{-6}	10^{-5} 10^{-4}	10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^0 10^1	
分类	溶解物	胶体	悬浮物	
水处理方法	蒸馏	超滤	精密过滤	自然沉降过滤
	离子交换		混凝、澄清、过滤	
	电渗反渗透析			

工艺用水水质相关指标区别见表 2-4。

表 2-4 工艺用水水质相关指标区别

检验项目	饮用水	纯化水	注射用水
酸碱度		符合规定	
pH	6.5~8.5		5~7

续表

检验项目	饮用水	纯化水	注射用水
硝酸盐	<10 mg/L	<0.000 006%	同纯化水
亚硝酸盐	<1 mg/L	<0.000 002%	同纯化水
氨		<0.000 03%	同纯化水
电导率		符合规定,不同温度有不同规定值,如<4.3 μS/cm(20℃)	符合规定,不同温度有不同规定值,如<1.1 μS/cm(20℃)
总有机碳		<0.50 mg/L	同纯化水
易氧化物		符合规定	—
不挥发物		1 mg/100 mL	同纯化水
重金属		<0.000 01%	同纯化水
细菌内毒素		—	<0.25 EU/mL
微生物限度	100 个/L	100 个/1 mL	10 个/100 mL

任务三 制药用水理化检测操作

一、纯化水

(一)要求

纯化水应为为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水,不含任何添加剂。

(二)项目

1. 性状

本品为无色的澄清液体;无臭,无味。

2. 酸碱度

取本品 10 mL,加甲基红指示液 2 滴,不得显红色;另取 10 mL,加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴,不得显蓝色。

3. 硝酸盐

取本品 5 mL 置试管中,于冰浴中冷却,加 10%氯化钾溶液 0.4 mL 与 0.1%二苯胺硫酸溶液 0.1 mL,摇匀,缓缓滴加硫酸 5 mL,摇匀,将试管于 50℃水浴中放置 15 min,溶液产生的蓝色与标准硝酸盐溶液 0.3 mL 加无硝酸盐的水 4.7 mL,用同一方法处理后的颜色比较,不得更深(0.000 006%)。

标准硝酸盐溶液配制:取硝酸钾 0.163 g,加水溶解并稀释至 100 mL,摇匀,精密量

取 1 mL,加水稀释成 100 mL,再精密量取 10 mL,加水稀释成 100 mL,摇匀,即得(每 1 mL 相当于 1 μgNO_3)。

4. 亚硝酸盐

取本品 10 mL,置纳氏管中,加对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液(1→100)1 mL 与盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100)1 mL,产生的粉红色与标准亚硝酸盐溶液 0.2 mL 加无亚硝酸盐的水 9.8 mL 用同一方法处理后的颜色比较,不得更深(0.000 002%)。

标准亚硝酸盐溶液配制:取亚硝酸钠 0.750 g(按干燥品计算),加水溶解,稀释至 100 mL,摇匀,精密量取 1 mL,加水稀释成 100 mL,摇匀,再精密量取 1 mL,加水稀释成 50 mL,摇匀,即得(每 1 mL 相当于 1 μgNO_2)。

5. 氨

取本品 50 mL,加碱性碘化汞钾试液 2 mL,放置 15 min。如显色,与氯化铵溶液 1.5 mL,加无氨水 48 mL 与碱性碘化汞钾试液 2 mL 制成的对照液比较,不得更深(0.000 03%)。

氯化铵溶液配制:取氯化铵 31.5 mg,加无氨水适量使溶解并稀释成 1 000 mL,混匀即得。

6. 电导率

可使用在线或离线电导率仪完成,记录测定温度。在表 2-5 温度和电导率限度中,找到测定温度对应的电导率值即为限度值。如测定的电导率值不大于限度值,则判为符合规定;如测定的电导率值大于限度值,则判为不符合规定。

表 2-5 温度和电导率的限度表

温度/℃	电导率/ $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$	温度/℃	电导率/ $\mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$
0	2.4	60	8.1
10	3.6	70	9.1
20	4.3	75	9.7
25	5.1	80	9.7
30	5.4	90	9.7
40	6.5	100	10.2
50	7.1		

7. 易氧化物

取本品 100 mL,加稀硫酸 10 mL,煮沸后,加高锰酸钾滴定液(0.02 mol/L)0.1 mL,再煮沸 10 min,粉红色不得完全消失。

8. 不挥发物

取本品 100 mL,置 105℃恒重的蒸发皿中,在水浴上蒸干,并在 105℃干燥至恒重,遗留残留残渣不得超过 1 mg。

9. 重金属

取本品 100 mL,加水 19 mL,蒸发至 20 mL,放冷,加醋酸盐缓冲液(pH 值 3.5)2 mL 与水适量,使成 25 mL,加硫代乙酰胺试液 2 mL,摇匀,放置 2 min,与标准铅溶液 1.0 mL 加水 19 mL 用同一方法处理后的颜色比较,不得更深(0.000 01%)。

二、注射用水

(一)要求

注射用水为纯化水经蒸馏所得的水。

(二)项目

1. 检查

(1)pH 值

①仪器与用具:pH 计,50 mL 烧杯等。

②操作步骤

a. 按 pH 计操作规程操作,接通仪器电源,预热 10 min。

b. 照 pH 测定法项下的方法,用两种标准缓冲液分别对仪器进行定位和核对,误差应不大于 ± 0.02 pH 单位。

c. 取本品适量,先用邻苯二甲酸氢钾标准缓冲液校正仪器后测定,并重取本品重复测定,直至 pH 值在 1 min 内改变不超过 ± 0.05 为止。

d. 取本品适量,再用硼砂标准缓冲液校正仪器,再同纯化水检测法测定。

③结果判定

两次 pH 值的读数相差应不超过 0.1,取两次读数的平均值为其 pH 值,应为 5.0~7.0。

(2)氨

①仪器与用具:50 mL 纳氏比色管,2 mL 刻度吸管等。

②试液与试剂

碱性碘化汞钾试液,氯化铵溶液(取氯化铵 31.5 mg,加无氨水适量使溶解并稀释成 1 000 mL),无氨水。

③操作步骤与结果判定

a. 取 50 mL 纳氏比色管,加入本品 50 mL,加碱性碘化汞钾试液 2 mL,放置 15 min。

b. 如显色,应另取 1 支 50 mL 纳氏比色管,加氯化铵溶液 1.0 mL,加无氨水 48 mL 与碱性碘化汞钾试液 2 mL 制成对照管,比较两管的颜色,样品管不得深于对照管(0.000 02%)。

(3)硝酸盐

①仪器与用具:10 mL 试管,1 mL 刻度吸管,5 mL 刻度吸管,电热恒温水浴等。

②试液与试剂

10%氯化钾,0.1%二苯胺硫酸试液,硫酸,标准硝酸盐溶液[取硝酸钾 0.163 g,加水

溶解并稀释至 100 mL,摇匀,精密量取 1 mL,加水稀释成 100 mL,摇匀,再精密量取 10 mL,加水稀释成 100 mL,摇匀,即得(每 1 mL 相当于 $1 \mu\text{gNO}_3$)],无硝酸盐的水。

③操作步骤与结果判定

a. 取 10 mL 试管两只,一支中加入本品 5 mL,作为样品管,另一支中加入标准硝酸盐溶液 0.3 mL 与无硝酸盐的水 4.7 mL,作为标准管。

b. 在上述两管中分别加 10%氯化钾溶液 0.4 mL 与 0.1%二苯胺硫酸溶液 0.1 mL,摇匀,缓缓滴加硫酸 5 mL,摇匀。

c. 将两管同置于 50°C 水浴中放置 15 min,取出比较两管产生的蓝色,样品管不得深于标准管(0.000 006%)。

(4)亚硝酸盐

①仪器与用具:25 mL 纳氏比色管,1 mL 刻度吸管,10 mL 刻度吸管等。

②试液与试剂

对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液(1→100),盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100),标准亚硝酸盐溶液[取亚硝酸钠 0.750 g(按干燥品计算),加水溶解,稀释至 100 mL,摇匀,精密量取 1 mL,加水稀释成 100 mL,摇匀,再精密量取 10 mL,加水稀释成 50 mL,摇匀,即得(每 1 mL 相当于 $1 \mu\text{gNO}_2$)],无亚硝酸盐的水。

③操作步骤与结果判定

a. 取 25 mL 纳氏比色管两只,一支中加入本品 10 mL,作为样品管,另一支中加入标准亚硝酸盐溶液 0.2 mL 与无亚硝酸盐的水 9.8 mL,作为标准管。

b. 在上述两管中分别加入对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液(1→100)1 mL 与盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100)1 mL,摇匀,比较两管产生的粉红色,样品管不得深于标准管(0.000 002%)。

(5)电导率

①仪器与用具:电导仪、烧杯等。

②操作步骤与结果判定

按照制药用水电导率测定法(《中华人民共和国药典》2015 年版附录 VIII S)测定。

a. 取本品直接测定,在表 2-6 中,不大于测定温度的最接近温度值,对应的电导率值即为限度值。如测定的电导率值小于或等于限度值,则判为符合规定,如大于限度值则继续按 b 进行下一步测定。

b. 取足够量的水样(不少于 100 mL),置适当容器中,搅拌,调节温度至 25°C ,剧烈搅拌,每隔 5 min 测定电导率。当电导率值的变化小于 $0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ 时,记录电导率,如测定的电导率小于或等于 $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$,则判为符合规定;如测定的电导率大于 $2.1 \mu\text{S}/\text{cm}$,则继续按 c 进行下一步测定。

c. 应在上一步测定后 5min 内进行,调节温度至 25°C ,在同一水样中加入饱和氯化钾溶液(每 100 mL 水样中加入 0.3 mL),测定 pH 值(应精确至 0.1 pH 单位),在表 2-7 中找到对应的电导率限度,并与 b 中测得的电导率值比较。如 b 中测得的电导率值不大于该限度值,则判为符合规定,如 b 中测得的电导率值超出限度值或 pH 值不在 5.0~7.0