

的局限性,特别是当供试品为多晶型混合物或熔融时分解的物质,就难以准确地测定其纯度。

附录 VIII R 制药用水中总有机碳测定法

本法用于检查制药用水中有机碳总量,用以间接控制水中的有机物含量。总有机碳检查也被用于制水系统的流程控制,如监控净化和输水等单元操作的效能。

制药用水中的有机物质一般来自水源、供水系统(包括净化、贮存和输送系统)以及水系统中菌膜的生长。

通常采用蔗糖作为易氧化的有机物、1,4-对苯醌作为难氧化的有机物,按规定制备各自的标准溶液,在总有机碳测定仪上分别测定相应的响应值,以考察所采用技术的氧化能力和仪器的系统适用性。

对仪器的一般要求 有多种方法可用于测定总有机碳。对这些技术,只要符合下列条件均可用于水的总有机碳测定。

(1)总有机碳测定技术应能区分无机碳(溶于水中的二氧化碳和碳酸氢盐分解所产生的二氧化碳)与有机碳(有机物被氧化产生的二氧化碳),并能排除无机碳对有机碳测定的干扰。

(2)应满足系统适用性试验的要求。

(3)应具有足够的检测灵敏度(最低检出限为每升含碳等于或小于 0.05mg/L)。

采用经校正过的仪器对水系统进行在线监测或离线实验室测定。在线监测可方便地对水的质量进行实时测定并对水系统进行实时流程控制;而离线测定则有可能带来许多问题,例如被采样、采样容器以及未受控的环境因素(如有机物的蒸气)等污染。由于水的生产是批量进行或连续操作的,所以在选择采用离线测定还是在线测定时,应由水生产的条件和具体情况决定。

总有机碳检查用水 应采用每升含总有机碳低于 0.10mg,电导率低于 1.0 μ S/cm(25 $^{\circ}$ C)的高纯水。所用总有机碳检查用水与制备对照品溶液及系统适用性试验溶液用水应是同一容器所盛之水。

对照品溶液的制备 蔗糖对照品溶液 除另有规定外,取经 105 $^{\circ}$ C 干燥至恒重的蔗糖对照品适量,精密称定,加总有机碳检查用水溶解并稀释制成每升中约含 1.20mg 的溶液(每升含碳 0.50mg)。

1,4-对苯醌对照品溶液 除另有规定外,取 1,4-对苯醌对照品适量,精密称定,加总有机碳检查用水溶解并稀释制成每升中含 0.75mg 的溶液(每升含碳 0.50mg)。

供试溶液 离线测定 由于水样的采集及输送到测试装置的过程中,水样很可能遭到污染,而有机物的污染和二氧化碳的吸收都会影响测定结果的真实性。所以,测定的各个环节都应十分谨慎。采样时应使用密闭容器,采样后容器顶空应尽量小,并及时测试。所使用的玻璃器

皿必须严格清洗有机残留物,并用总有机碳检查用水做最后淋洗。

在线测定 将总有机碳在线检测装置与制水系统连接妥当。取水及测定系统都须进行充分的清洗。

系统适用性试验 取总有机碳检查用水、蔗糖对照品溶液和 1,4-对苯醌对照品溶液分别进样,依次记录仪器总有机碳响应值。按下式计算,以百分数表示的响应效率应为 85%~115%。

$$\frac{r_{ss} - r_w}{r_s - r_w} \times 100$$

式中 r_w 为总有机碳检查用水的空白响应值;

r_s 为蔗糖对照品溶液的响应值;

r_{ss} 为 1,4-对苯醌对照品溶液的响应值。

测定法 取供试制药用水适量,按仪器规定方法测定。记录仪器的响应值 r_U ,除另有规定外,供试制药用水的响应值应不大于 $r_s - r_w$ (0.50mg/L)。

此方法可同时用于预先经校正并通过系统适用性试验的在线或离线仪器操作。这种由在线或离线测定的水的质量与水样在水系统中的采集位置密切相关。应注意水样的采集位置必须能真实反映制药用水的质量。

附录 VIII S 制药用水电导率测定法

本法是用于检查制药用水的电导率进而控制水中电解质总量的一种测定方法。

电导率是表征物体导电能力的物理量,其值为物体电阻率的倒数,单位是 S/cm(Siemens)或 μ S/cm。

纯水中的水分子也会发生某种程度的电离而产生氢离子与氢氧根离子,所以纯水的导电能力尽管很弱,但也具有可测定的电导率。水的电导率与水的纯度密切相关,水的纯度越高,电导率越小,反之亦然。当空气中的二氧化碳等气体溶于水并与水相互作用后,便可形成相应的离子,从而使水的电导率增高。水中含有其他杂质离子时,也会使水的电导率增高。另外,水的电导率还与水的 pH 值与温度有关。

仪器和操作参数

测定水的电导率必须使用精密的并经校正的电导率仪,电导率仪的电导池包括两个平行电极,这两个电极通常由玻璃管保护,也可以使用其他形式的电导池。根据仪器设计功能和使用程度,应对电导率仪定期进行校正,电导池常数可使用电导标准溶液直接校正,或间接进行仪器比对,电导池常数必须在仪器规定数值的 $\pm 2\%$ 范围内。进行仪器校正时,电导率仪的每个量程都需要进行单独校正。仪器最小分辨率应达到 0.1 μ S/cm,仪器精度应达到 $\pm 0.1\mu$ S/cm。

温度对样品的电导率测定值有较大影响,电导率仪可根据测定样品的温度自动补偿测定值并显示补偿后读数。水

附录 IX A 溶液颜色检查法

的电导率采用温度修正的计算方法所得数值误差较大,因此本法采用非温度补偿模式,温度测量的精确度应在±2℃以内。

测定法

1. 纯化水

可使用在线或离线电导率仪,记录测定温度。在表1中,测定温度对应的电导率值即为限度值。如测定温度未在表1中列出,则应采用线性内插法计算得到限度值。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1 温度和电导率的限度(纯化水)

温度/℃	电导率/μS·cm ⁻¹	温度/℃	电导率/μS·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		

内插法的计算公式为:

$$\kappa = \left(\frac{T - T_0}{T_1 - T_0} \right) \times (\kappa_1 - \kappa_0) + \kappa_0$$

式中 κ 为测定温度下的电导率限度值;

κ_1 为表1中高于测定温度的最接近温度对应的电导率限度值;

κ_0 为表1中低于测定温度的最接近温度对应的电导率限度值;

T 为测定温度;

T_1 为表1中高于测定温度的最接近温度;

T_0 为表1中低于测定温度的最接近温度。

2. 注射用水

(1)可使用在线或离线电导率仪。在表2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,则继续按(2)进行下一步测定。

(2)取足够量的水样(不少于100ml),置适当容器中,搅拌,调节温度至25℃,剧烈搅拌,每隔5分钟测定电导率,当电

表2 温度和电导率的限度(注射用水)

温度/℃	电导率/μS·cm ⁻¹	温度/℃	电导率/μS·cm ⁻¹
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		

导率值的变化小于0.1μS/cm时,记录电导率值。如测定的电导率不大于2.1μS/cm,则判为符合规定;如测定的电导率大于2.1μS/cm,继续按(3)进行下一步测定。

(3)应在上一步测定后5分钟内进行,调节温度至25℃,在同一水样中加入饱和氯化钾溶液(每100ml水样中加入0.3ml),测定pH值,精确至0.1pH单位(附录VI H),在表3中找到对应的电导率限度,并与(2)中测得的电导率值比较。如(2)中测得的电导率值不大于该限度值,则判为符合规定;如(2)中测得的电导率值超出该限度值或pH值不在5.0~7.0范围内,则判为不符合规定。

表3 pH值和电导率的限度

pH值	电导率/μS·cm ⁻¹	pH值	电导率/μS·cm ⁻¹
5.0	4.7	6.1	2.4
5.1	4.1	6.2	2.5
5.2	3.6	6.3	2.4
5.3	3.3	6.4	2.3
5.4	3.0	6.5	2.2
5.5	2.8	6.6	2.1
5.6	2.6	6.7	2.6
5.7	2.5	6.8	3.1
5.8	2.4	6.9	3.8
5.9	2.4	7.0	4.6
6.0	2.4		

3. 灭菌注射用水

调节温度至25℃,使用离线电导率仪进行测定。标示装量为10ml或10ml以下时,电导率限度为25μS/cm;标示装量为10ml以上时,电导率限度为5μS/cm。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。

附录 IX

附录 IX A 溶液颜色检查法

药物溶液的颜色及其与规定颜色的差异能在一定程度上反映药物的纯度。本法系将药物溶液的颜色与规定的标准比色液相比较,或在规定的波长处测定其吸光度,以检查其

颜色。

品种项下规定的“无色或几乎无色”,其“无色”系指供试品溶液的颜色与所用溶剂相同,“几乎无色”系指浅于用水稀释1倍后的相应色调1号标准比色液。

第一法

除另有规定外,取各品种项下规定量的供试品,加水溶