

## 0211 制药用水

~~水是药物生产中用量大、使用广的一种辅料，制药用水用于药物生产过程和药物制剂的制备。~~

本版兽药典中所刊载的制药用水，因其使用的范围不同而分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水。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。兽药生产企业应确保制药用水的质量符合预期用途的要求。

~~纯化水、注射用水和灭菌注射用水的原水通常为饮用水。~~

制药用水~~的制备从~~系统的设计、材质选择、制备过程、贮存、分配~~和~~、使用~~和维护等~~均应符合兽药生产质量管理规范的要求。

制水系统应经过~~确认~~/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与消毒，消毒可以采用热处理或化学处理等方法。采用的~~清洗与~~消毒方法，以及化学处理后~~清洗剂与~~消毒剂的去除应经过~~确认~~/验证。

**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》。

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，一般也可~~作为饮片的提取溶剂。

**纯化水** 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备~~的制药用水~~所得，其质量应符合~~本通则附1~~纯化水~~项下~~的规定，不含任何附加剂，。

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、~~滴眼用制剂等~~灭~~菌~~制剂所用饮片的提取溶剂；内服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂；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等。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

~~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。~~

**注射用水** 为纯化水经蒸馏所得~~的水~~，其质量应符合注射用水的规定；或为通过一个等同于蒸馏的纯化工艺制备所得，其制备工艺应符合监管部门有关要求，其质量应符合有关规定。为无色的澄明液体。不含任何附加剂。

注射用水的储存方式和储存期限应经过~~确认~~/验证，确保水质符合质量要求。

~~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，以及容器的精洗。

~~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。~~

**灭菌注射用水** 为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得，其质量应符合灭菌注射用水

的规定。不含任何添加剂。

灭菌注射用水主要用于注射用**灭**无菌药品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。

灭菌注射用水灌装规格应与临床需要相适应，避免大规格、多次使用造成的污染。

**微生物监测** 采用下列方法，或经充分验证的等同或更优方法，进行微生物监测。

纯化水取样不少于 1ml，注射用水取样不少于 100ml，经薄膜过滤法处理，采用 R2A 琼脂培养基，30-35℃培养不少于 5 天，依法检查（通则 1105）。可根据监测数据适当调整检验量，以能够监测到微生物数量变化。

纯化水微生物限度标准为不大于 100cfu/ml，注射用水微生物限度标准为不大于 10cfu/100ml。应在满足限度标准的前提下，设置适当的警戒限度和纠偏限度，以监测不良趋势。如用于高风险制剂或无菌工艺，可根据需要设定更严格的警戒限度和纠偏限度。

**R2A 琼脂培养基处方及制备：**酵母浸出粉0.5g、蛋白胨0.5g、酶蛋白水解物0.5g、葡萄糖0.5g、可溶性淀粉0.5g、磷酸氢二钾0.3g、无水硫酸镁0.024g、丙酮酸钠0.3g、琼脂 15g、纯化水1000ml。除葡萄糖、琼脂外，取上述成分，混合，微温溶解，调节pH值使加热后在 25℃的pH值为7.2±0.2，加入琼脂，加热溶化后，再加入葡萄糖，摇匀，分装，灭菌。

**R2A 琼脂培养基适用性检查试验** 照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）中“计数培养基适用性检查”的胰酪大豆胨培养基的适用性检查方法进行，试验菌株为铜绿假单胞菌和枯草芽孢杆菌。应符合规定。

#### 附 1：纯化水

**总有机碳** 不得过 0.50 mg/L（通则 0682）。

**易氧化物** 取本品 100ml，加稀硫酸 10ml，煮沸后，加高锰酸钾滴定液（0.02mol/L）0.10ml，再煮沸 10 分钟，粉红色不得完全消失。

以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项。

**电导率** 按制药用水电导率测定法（通则 0681）中纯化水测定法测定，应符合规定。

如按制药用水电导率测定法（通则 0681）中注射用水测定法测定，电导率按判定法第一步判定符合规定，即为电导率符合规定，可不再进行酸碱度、重金属、硝酸盐、亚硝酸盐和氨检查

如按制药用水电导率测定法（通则 0681）中注射用水测定法测定，电导率按判定法第一步判定不符合规定，但按判定法第二步或第三步判定符合规定，即为电导率符合规定，可不再进行酸碱度和重金属检查。

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

**重金属** 取本品 100ml，加水 19ml，蒸发至 20ml，放冷，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 与水适量使成 25ml，加硫代乙酰胺试液 2ml，摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 1.0ml 加水 19ml 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.00001%）。

**硝酸盐** 取本品 5ml 置试管中，于冰浴中放冷，加 10%氯化钾溶液 0.4ml 与 0.1%二苯胺硫酸溶液 0.1ml，摇匀，缓缓滴加硫酸 5ml，摇匀，将试管于 50℃水浴中放置 15 分钟，溶液

产生的蓝色与标准硝酸盐溶液〔取硝酸钾 0.163g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，用水稀释成 100ml，再精密量取 10ml，用水稀释成 100ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于  $1\mu\text{g NO}_3$ ）〕 0.3ml，加无硝酸盐的水 4.7ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000006%）。

**亚硝酸盐** 取本品 10ml，置纳氏管中，加对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液（1→100）1ml 及盐酸萘乙二胺溶液（0.1→100）1ml，产生的粉红色，与标准亚硝酸盐溶液〔取亚硝酸钠 0.750g（按干燥品计算），加水溶解，稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，用水稀释成 100ml，摇匀，再精密量取 1ml，用水稀释成 50ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于  $1\mu\text{g NO}_2$ ）〕 0.2ml，加无亚硝酸盐的水 9.8ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000002%）。

**氨** 取本品 50ml，加碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟；如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000ml）1.5ml，加无氨水 48ml 与碱性碘化汞钾试液 2ml 制成的对照液比较，不得更深（0.00003%）。

**微生物监测** 按照制药用水（通则 0211）中微生物监测的要求进行。

**注：**基于风险评估，必要时，可按下述方法测定本品的不挥发物：取本品 100ml，置 105℃ 恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干，并在 105℃ 干燥至恒重，遗留残渣不得过 1mg。