

# 制药用水系统关键质量属性-电导率

赵辉

## 篇首语

电导率是制药用水系统的关键质量属性之一。

## 前言

制药用水是药品生产工艺中的重要组分，是药品生产过程中最广泛应用的公用工程，还是设备/系统清洗的主要组成部分。关于纯化水和注射用水的要求在药典中进行了规定。需要注意的是，制药用水的标准对系统的生命周期有重要的影响。必须证明系统能持续地生产和分配符合规定标准的制药用水。

## 风险评估与关键质量属性

制药用水和蒸汽的用户应基于对产品和生产工艺的充分地理解以及系统设备的能力来制定适宜的质量控制标准，还要负责确认每步药品生产工艺所用水和蒸汽的质量与最终产品规定质量的符合性。

用户需要确定：

- 每个工艺步骤需要确定特定的制药用水用途
- 制药用水系统各操作单元的能力
- 影响规定的制药用水系统质量（化学的、物理的、和/或微生物的）的关键参数

而制药用水系统标准中，虽然各个国家或组织的药典对纯化水与注射用水的检测指标项各不相同，但是其 4 个关键质量属性均是需要重点管控的内容：

- 电导率
- 总有机碳
- 微生物限度
- 细菌内毒素

本篇将对制药用水系统关键质量属性之一--电导率进行说明。

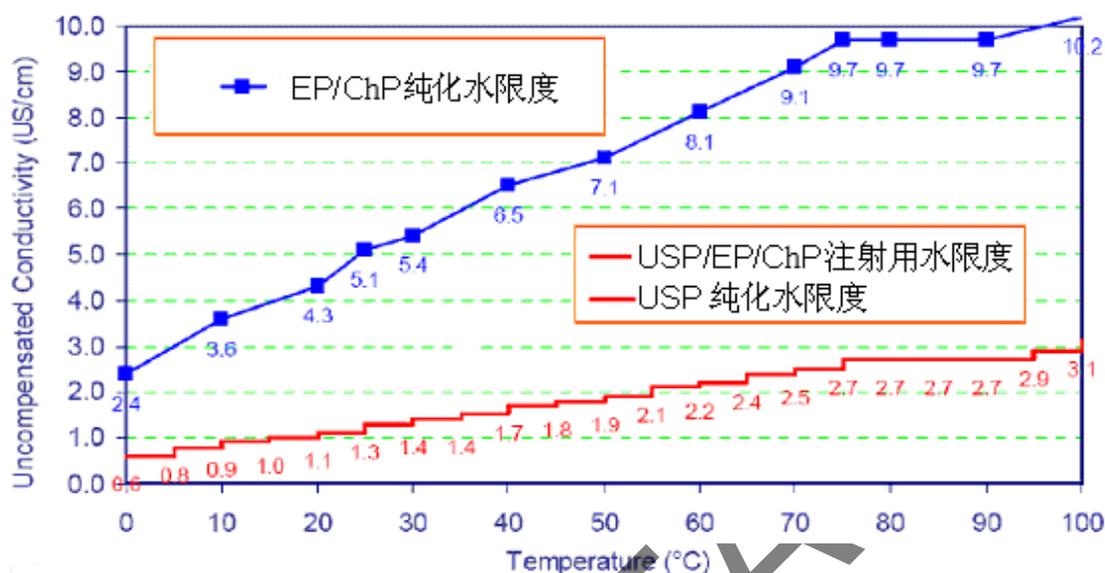
## 电导率

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  $\mu\text{S}/\text{cm}$ 。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。

电导率测定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，详细的检测方法可参见《中国药典》2015 版四部中的“通则 0681 制药用水电导率测定法”。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  $0.1\mu\text{S}/\text{cm}$ ，仪器精度应达到 $\pm 0.1\mu\text{S}/\text{cm}$ 。

温度对样品的电导率测定值有较大影响，如下图所示。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。因此电导率测定法须采用非温度补偿模式，温度测量的精确度应在±2℃以内。目前，在线电导率检测技术已在制药用水系统中得到普及与推广，在线电导率仪的正确安装位置应能反映使用水的真实质量。在线检测的最佳位置一般为管路中最后一个“用水点”阀后，且在回储罐之前的主管网上。



《中国药典》和《欧洲药典》的纯化水可使用在线或离线电导率仪完成、记录测定温度。在图中，找到测定温度对应的电导率值即为限度值，如测定温度未在图中列出，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，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。

内插法的计算公式为：

$$K=(T-T_0) \times (K_1-K_0) / (T_1-T_0)+K_0$$

式中，K 为测定温度下的电导率限度值；k<sub>1</sub> 为表中高测定温度的最接近温度对应的电导率限度值；K<sub>0</sub> 为表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<sub>1</sub> 为表中高于测定温度的最接近温度；T<sub>0</sub> 为表中低于测定温度的最接近温度。

《美国药典》纯化水和注射用水、《欧洲药典》注射用水和《中国药典》注射用水需采用“三步法”进行电导率的测试，可使用在线或离线电导率仪完成。

第一步：在图中找到不大于测定温度的最接近温度值，图中对应的电导率值即为限度值，如测定的电导率值不大于图中对应的限度值，则判为符合规定；如测定的电导率值大于图中对应的限度值，则继续进行下一步测定。

第二步：取足够量的水样(不少于 100ml)至适当容器中，搅拌，调节温度至 25℃，剧烈搅拌每隔 5min 测定电导率。当电导率值的变化小于 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，继续进行下一步测定。

第三步：应在上一步测定后 5min 内进行，调节度至 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，在 pH 值与电导率限度表中找到对应的电导率限度，并与第二步中测得的电导率值比较，如第二步中测得的电导率值不大于该限度值，则判为符

合规定；如第二步中测得的电导率超出该限度值或 pH 值不在 5.0~7.0 范围内，则判为不符合规定。

pH	电导率/( $\mu$ S/cm)	pH	电导率/( $\mu$ S/cm)
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		

《中国药典》灭菌注射用水采用如下方法进行电导率测定调节温度至 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 25 $\mu$ S/cm；标示装量为 10ml 以上时，电导率限度为 5 $\mu$ S/cm。测定的电导率值不大于限度值，则判为符合规定；如电导率值大于限度值，则判为不符合规定。

### 电导率的监控与趋势分析

制药水系统的储存与分配单元均需要进行水质电导率监控与行动。电导率传感器一般设计在回水管路上，系统通过该传感器监控电导率数值，同时该数值反馈至系统控制柜。当电导率数值到达一定值时，系统做出相应的处理。

日常生产中应对制药用水的持续运行进行监测，包括电导率的监测，同时建立制药用水的监测计划。至少每年对监测的数据进行趋势分析，可以了解季节性的趋势，可以基于数据分析改变取样频率，还可以设定或调整以前设定的警戒限和行动限。

### 说明

制药用水系统关键质量属性的确认可通过对分配系统的用点取样检测或是通过在线仪器（如果药典允许并且技术能够达到）来完成。当使用在线测试进行符合性测试或“放行”测试时，其确认过程中的一项就是确证用点水质可以通过在线仪表真实的表示出来。其中的一项困难就是取样检测可能会得到比在线检测相对较差的质量，尤其是电导率和 TOC。需要注意控制这些操作对制药用水系统关键质量属性的影响。