

ICS 71.100.99
G 85/89



ZZB

浙江 制造 团体 标准

T/ZZB 0683—2018

左旋肉碱富马酸盐

L-carnitine fumarate

ZHEJIANG MADE

2018 - 10 - 26 发布

2018 - 11 - 30 实施

浙江省品牌建设联合会 发布

前 言

本标准依据GB/T 1.1—2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》的规定起草。

本标准由浙江省浙江制造品牌建设联合会提出并归口。

本标准由浙江省标准化研究院牵头组织制定。

本标准主要起草单位：诚达药业股份有限公司。

本标准参与起草单位：浙江大学、浙江省食品添加剂和配料行业协会、杭州柘大飞秒检测技术有限公司、苏州鹏旭医药科技有限公司（排名不分先后）。

本标准主要起草人：王晓玲、卢刚、彭智勇、卢瑾、陈小红、姚春敏、谈春晓、刘明、谢俊清。

本标准由浙江省标准化研究院负责解释。

ZHEJIANG MADE

左旋肉碱富马酸盐

1 范围

本标准规定了左旋肉碱富马酸盐的基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标识、包装、运输、贮存和质量承诺。

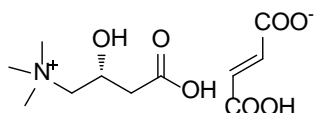
本标准适用于以左旋肉碱为起始物料经化学合成工艺制备得到的左旋肉碱富马酸盐。

化学名称：*(R)*-3-羧基-2-羟基-*N,N,N*-三甲基-1-丙胺富马酸盐

分子式： $C_{11}H_{19}NO_7$

分子量：277.27（按2016年国际相对原子质量）

结构式：



2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- GB 15346—2012 化学试剂 包装及标志
- GB/T 601 化学试剂 标准滴定液的制备
- GB/T 602 化学试剂 杂质测定用标准溶液的制备
- GB/T 603 试验方法中所用试剂及制品的制备
- GB/T 613 化学试剂 比旋光本领(比旋光度)测定通用方法
- GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法
- GB/T 8170 数值修约规则与极限数值的表示和判定
- GB/T 9724 化学试剂 pH值测定通则
- GB/T 9735 化学试剂 重金属测定通用方法
- GB/T 9741 化学试剂 灼烧残渣测定通用方法
- NY/T 920—2004 饲料级 富马酸
- 《中国药典》2015年版第四部

3 基本要求

3.1 设计研发

应具备左旋肉碱富马酸盐生产工艺设计及工艺参数优化的能力。

3.2 原材料

3.2.1 起始原料左旋肉碱中的杂质巴豆酰甜菜碱应不大于 0.5%，其他单一杂质应不大于 0.8%，具体检测方法参见附录 A。

3.2.2 主要原料富马酸的含量应不低于 99.0%，检测方法参见 NY/T 920—2004。

3.3 工艺与设备

3.3.1 应用自 DCS 系统进行生产过程管理，自动控制和记录生产工艺参数。

3.3.2 生产过程在 D 级洁净区内完成结晶、离心、干燥、筛分、金属探测操作，安装过滤器、金属探测器等设备。

3.3.3 配备对废弃物进行处理环保设施，如：降膜吸收器、废气吸收塔、蓄热焚烧炉（RT0）、厌氧反应器（UASB）、高效生化等处理设施。

3.4 检测能力

3.4.1 应具备表 1 项目的检测能力。

3.4.2 应配备比旋光度仪等检测设备。

3.4.3 应具备对关键原料质量进行验证的能力，如左旋肉碱的含量、杂质、比旋度、水分等。

4 技术要求

4.1 外观和性状

本品为白色结晶性粉末。

4.2 理化指标

应符合表 1 规定。

表 1 项目与指标

项目	指标
含量（按无水物计），w/%	≥ 99.0%
比旋度 $[\alpha]_{20}^{20}$ （以无水物计）/ $(^{\circ}) \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$	-16.5~-18.5
水分, w/%	≤ 1.0
炽灼残渣, %	≤ 0.5
重金属（以 Pb 计）, %	≤ 0.001
砷（以 As 计）, %	≤ 0.0002
pH	3.0~4.0
溶解度	澄清
左旋肉碱含量, w/%	58.5±1.0%
富马酸含量, w/%	41.5±1.0%

5 试验方法

5.1 一般规定

除非另有说明，在分析中仅使用确认为分析纯的试剂和 GB/T 6682 中规定的二级水。

试验方法中所用标准滴定溶液、杂质测定用标准溶液、制剂及制品，在没有注明其他要求时，均按GB/T 601、GB/T 602和GB/T 603之规定制备。

5.2 外观和性状

取适量试样置于清洁、干燥的白瓷盘中，在自然光线下观察其色泽和状态。

5.3 含量（按无水物计）

5.3.1 原理

以冰乙酸为溶剂，结晶紫为指示剂，高氯酸为标准溶液滴定本品结构中的碱性氮。

5.3.2 试剂和材料

甲酸：分析纯。

冰乙酸：分析纯。

乙酸汞：分析纯。

结晶紫指示液：取结晶紫0.5g，加冰乙酸100ml使溶解。

高氯酸标准滴定溶液：C(HClO₄)=0.1mol/L。

5.3.3 测定

取本品0.15g，精密称定，置于250ml锥形瓶中，加甲酸3ml、冰乙酸40ml溶解，再加乙酸汞10ml，摇匀；加2滴结晶紫指示液，用高氯酸标准滴定液(0.1mol/L)滴定至溶液显蓝绿色，并将滴定的结果用空白试验校正，平行测试两次。

5.3.4 结果计算

试样中左旋肉碱富马酸盐含量按式(1)计算：

$$\text{左旋肉碱富马酸盐}\% = \frac{(V - V_0) \times C_0 \times 27.727}{m \times (1 - w\%)} \% \dots\dots\dots (1)$$

式中：

V——滴定试样溶液所消耗的高氯酸标准滴定液的体积(ml)；

V₀——滴定空白溶液所消耗的高氯酸标准滴定液的体积(ml)；

C₀——高氯酸标准滴定液的实际浓度 (mol/L)；

m——样品的重量 (g)；

w——样品的水分 (%)。

5.3.5 重复性

取两次平行测定结果的算术平均值为测定结果，保留至小数点后两位。平行测定结果的绝对值之差不大于0.3%。

5.4 比旋度

按GB/T 613规定执行（试样溶液的质量浓度为20mg/ml）。

5.5 水分

按GB/T 606 规定执行。

5.6 炽灼残渣

按GB/T 9741规定执行。

5.7 重金属

按GB/T 9741规定执行。

5.8 砷

按照《中国药典》2015年版第四部通则<0822>规定执行。

5.9 pH

按GB/T 9724规定执行。

5.10 溶解度

取本品2.5g，置50ml纳氏比色管中，加水50ml，50℃水浴加热使溶解，溶液应澄清。

5.11 左旋肉碱含量

由已测定的左旋肉碱富马酸盐的含量，按式(2)计算：

$$\text{左旋肉碱}\% = \text{左旋肉碱富马酸盐}\% \times \frac{161.2}{277.27} \dots\dots\dots (2)$$

式中：

161.2——左旋肉碱的分子量；

277.27——左旋肉碱富马酸的分子量。

5.12 富马酸含量

5.12.1 原理

以水为溶剂，酚酞为指示剂，氢氧化钠为标准溶液滴定本品结构中的富马酸。

5.12.2 试剂和材料

酚酞指示液：1g/L。

氢氧化钠滴定液：C(NaOH)=0.5mol/L。

5.12.3 测定

取本品1.0g，精密称定，置于250mL三角锥形瓶中，加水50ml，必要时加热使溶解。加2~3滴酚酞指示液，用氢氧化钠滴定液（0.5mol/L）滴定至溶液显淡粉红色为终点。

5.12.4 结果计算

按式(3)计算富马酸的百分含量：

$$\text{富马酸}\% = \frac{(V - V_0) \times C_0 \times 5.8035}{m \times (1 - w\%)} \% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

V——样品消耗氢氧化钠滴定液的体积(mL)；

C_0 ——氢氧化钠滴定液的浓度(mol/l)；

m——样品的重量(g)；

w——样品的水分(%)。

6 检验规则

6.1 组批

产品以同一生产工艺、同一条生产线生产、在一个干燥器干燥混合的均匀产品为一批，按批编号。

6.2 抽样

被抽检的物料与产品是均匀的，且来源可靠，应按批取样。若总件数为n，则当 $n \leq 3$ 时，每件取样；当 $3 < n \leq 300$ 时，按 $\sqrt{N} + 1$ 件随机取样；当 $n > 300$ 时，按 $\sqrt{N} / 2 + 1$ 件随机取样。每件取5g，产品取完后，将所有样品进行等样混合，均分成2份，一份分发给检验员进行检测，一份作为留样模拟市售包装进行留样。

6.3 检验

6.3.1 出厂检验

本品应按照本标准规定的项目，对每批产品进行全项检查。生产厂应保证所有出厂的产品均符合标准的要求，并附有一定格式的产品合格证。

6.3.2 型式检验

型式检验项目为第4章中4.1、4.2、4.3规定的所有项目。型式检验一般每一年至少进行一次，有下列情况之一时应增加型式检验：

- a) 新产品的试制定型鉴定；
- b) 正式生产时，如原料、工艺有较大改变可能影响到产品质量；
- c) 出厂检验的结果与上次型式检验有较大差异时；
- d) 国家质量监督机构提出要求时。

本品应由生产厂的质量监督检验部门按照本标准规定的项目，对每批产品进行全项检查。生产厂应保证所有出厂的产品均符合标准的要求，并附有一定格式的产品合格证。

6.4 判定规则

检验结果按GB/T 8170中规定的修约值比较法进行。检验结果如有任何一项指标不符合本标准的要求时，则应加倍取样件数，重新取样进行复验，重新检验结果中若有一项指标不符合本标准的要求，则整批产品为不合格。

7 标签、包装、运输和贮存

7.1 标签

本产品包装标识应符合GB 15346—2012规定。

7.2 包装

内包装采用符合药用标准要求的低密度聚乙烯袋，外层为铝塑袋，两层分别用捆扎绳扎紧，或用于其相当的其他方式封口。外包装采用防潮的全纸桶，并加盖密封。每桶净含量为25Kg或根据用户要求而定。

7.3 运输

运输过程中应避光、防潮、防高温、防止包装破损，不得与有毒有害的物质混运。

7.4 贮存

产品应贮存在通风、干燥、避光处，不得与有毒有害物质混储。

8 质量承诺

8.1 产品应具有可追溯性。

8.2 在规定的包装、贮存条件下，原包装保质期为 24 个月。

8.3 当用户验收时发现包装损坏、污染或产品质量不符标准或稳定性发生问题时，生产商应免费更换相应数量产品或采用满足客户要求的处理方案。

8.4 用户对产品质量有异议时，生产商应在 24 小时内作出处理和响应，及时为用户提供服务和解决方案。

ZHEJIANG MADE

附录 A (规范性附录)

左旋肉碱中有关物质(巴豆酰甜菜碱、其他单一杂质)的测定 高效液相色谱法

A.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下:

- a) 乙腈;
- b) 磷酸二氢钾;
- c) 氢氧化钠;
- d) 巴豆酰甜菜碱标准品。

除非另有说明,本法所用试剂均为分析纯,应符合GB/T 6682二级水的规定。

A.2 仪器和设备

A.2.1 高效液相色谱仪(配紫外检测器或二极管阵列检测器)。

A.2.2 分析天平:万分之一天平、十万分之一天平。

A.3 HPLC色谱条件

色谱柱: NH_2 250×4.6 mm×5 μm 或同等色谱柱(推荐使用APS-2 Hypersil)。

检测波长: 205 nm。

柱温: 30℃。

流速: 1.0 ml/min。

进样量: 25 μl 。

流动相: 磷酸二氢钾缓冲液(取磷酸二氢钾6.81 g,加水1000 ml,用氢氧化钠试液调节pH至4.7):
乙腈=35: 65。

A.4 溶液配制

空白溶液: 流动相。

样品溶液: 取本品0.1 g,精密称定,置20 ml容量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度。

对照溶液(a): 准确吸取样品溶液1.0ml,置100ml容量瓶中,加流动相稀释至刻度。准确吸取1.0ml,置10ml容量瓶中,加流动相稀释至刻度。

对照溶液(b): 取巴豆酰甜菜碱标准品12.5 mg,精密称定,置50 ml容量瓶中,加水溶解并稀释至刻度。准确吸取1.0 ml置10 ml容量瓶中,用流动相稀释至刻度。

分离度测试液: 取巴豆酰甜菜碱标准品10.0 mg,置于10 ml容量瓶中,加水溶解并稀释至刻度。准确吸取1.0ml置于10ml容量瓶中,再加入本品0.1 g,加流动相稀释至刻度。

A.5 测试过程

分别进空白溶液1针，分离度测试液1针，对照溶液5针，样品溶液1针。

A.6 系统适应性

空白溶液对相关色谱峰无干扰。

分离度测试液中左旋肉碱和巴豆酰甜菜碱的分离度应不小于0.9。

前5针对照溶液中，按巴豆酰甜菜碱的峰面积计算相对标准偏差应不大于2.0%。

A.7 结果计算

A.7.1 按式(A.1)计算巴豆酰甜菜碱的含量：

$$\text{巴豆酰甜菜碱}\% = \frac{m_0 \times x \times A_i}{25 \times \bar{A} \times m} \times 100\% \dots\dots\dots (\text{A.1})$$

式中：

A_i ——样品溶液中巴豆酰甜菜碱的峰面积；

\bar{A} ——前5针对照溶液中巴豆酰甜菜碱的平均峰面积；

m_0 ——巴豆酰甜菜碱标准品的称样量(g)；

m ——样品的称样量(g)；

x ——巴豆酰甜菜碱标准品的纯度。

A.7.2 按式(A.2)计算未知单一杂质的含量：

$$\text{未知单一杂质}\% = \frac{A_i}{A \times 1000} \times 100\% \dots\dots\dots (\text{A.2})$$

式中：

A_i ——样品溶液中未知单一杂质的峰面积；

A ——对照溶液(a)中左旋肉碱的峰面积。