

ICS 65.100.20
G 25



ZZB

浙江 制造 团体 标准

T/ZZB 0895—2018

盐酸安非他酮

Bupropion hydrochloride

ZHEJIANG MADE

2018 - 12 - 24 发布

2018 - 12 - 31 实施

浙江省品牌建设联合会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 基本要求	1
4 技术要求	3
5 试验方法	4
6 检验规则	12
7 标签、包装、运输和贮存	14
8 质量承诺	14
附录 A（规范性附录） 间氯苯丙酮检测方法	15
附录 B（规范性附录） 叔丁胺检测方法	17

ZHEJIANG MADE

前 言

本标准按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

本标准由浙江省品牌建设联合会提出并归口。

本标准由浙江蓝箭万帮标准技术有限公司牵头组织制定。

本标准主要起草单位：浙江普洛家园药业有限公司。

本标准参与起草单位：普洛药业股份有限公司、杭州师范大学、浙江省化工学会、全国化学标准化技术委员会有机分会、通标标准技术服务有限公司（SGS）、山东昌邑家园化工有限公司（排名不分先后）。

本标准主要起草人：厉凤英、吴朝刚、皋海涛、庄江海、吴淑阳、金秀云、卢玲玲、余珍艳、史向红。

本标准由浙江蓝箭万帮标准技术有限公司负责解释。

ZHEJIANG MADE

盐酸安非他酮

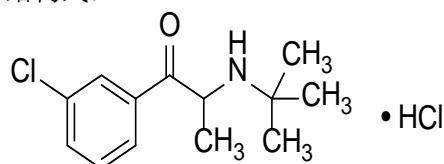
1 范围

本标准规定了盐酸安非他酮的基本信息、基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标签、包装、运输和贮存、质量承诺等内容。

本标准适用于以间氯苯丙酮、叔丁胺为起始原料，经溴化、胺化、成盐、精制等步序制得的盐酸安非他酮产品。

化学名称：（±）-2-叔丁基氨基-3'-氯苯丙酮盐酸盐。

结构式：



CAS号：31677-93-7。

分子式： $C_{13}H_{18}ClNO \cdot HCl$ 。

分子量：276.20。

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/T 603—2002 化学试剂 试验方法中所用制剂及制品的制备

GB 8978 污水综合排放标准

GB 18597 危险废物贮存污染控制标准

DB33/ 2015—2016 化学合成类制药工业大气污染物排放标准

药品生产质量管理规范（2010年修订）（卫生部令第79号）

中华人民共和国药典2015年版 二部

中华人民共和国药典2015年版 四部

3 基本要求

3.1 原料

3.1.1 起始原料间氯苯丙酮应符合表1要求。

表1 起始原料间氯苯丙酮的技术要求

项目	指标	
外观	白色或类白色结晶粉末	
鉴别	红外光谱图应与对照品的图谱一致	
色谱纯度 (HPLC)	苯丙酮	≤0.10%
	对氯苯丙酮	≤0.10%
	邻氯苯丙酮	≤0.10%
	3, 4-二氯苯丙酮	≤0.10%
	3, 5-二氯苯丙酮	≤0.10%
	最大单个未知杂质	≤0.10%
	总杂质	≤1.0%
	间氯苯丙酮	≥99.0%
水分	≤0.5%	

3.1.2 检测方法见附录 A。

3.1.3 主要原料叔丁胺应符合表 2 要求。

表2 主要原料叔丁胺的技术要求

项目	指标
外观	无色透明液体
鉴别 (GC)	样品主峰的保留时间与对照品的一致
叔丁胺 (GC)	≥99.5%
水分	≤0.1%

3.1.4 检测方法见附录 B。

3.2 生产设备

3.2.1 生产设备应耐受生产过程物料的腐蚀。

3.2.2 应配备化学合成反应系统、精馏塔溶剂回收系统、精密过滤系统以及洁净除尘系统等。

3.3 过程控制和车间卫生

3.3.1 生产线应配备集散型控制系统 (DCS 系统)，实现流程化、管道化、密闭化，有效地避免污染和交叉污染。

3.3.2 成品结晶、干燥和包装等工序应在 D 级洁净控制区内进行

3.3.3 整个车间的设计应符合 CGMP 和 ICHQ7 要求。

3.4 安全环保

3.4.1 安全管理方面：固体物料投料采用真空上料机，减少对开盖投料的风险；采用DCS控制系统，对反应过程的工艺参数进行远程控制；所有反应釜都设置有氮封系统，实现反应过程中全程氮气保护。

3.4.2 废气处理引进德国杜尔的RTO热力焚烧处理工艺，执行DB33/2015—2016化学合成类制药工业大气污染物排放标准。

3.4.3 污水处理按照“清污分流、分质处理、节约用水、一水多用”的原则，达到国家GB 8978—1996《污水综合排放标准》规定的三级标准后，进入城镇污水处理厂处理达标排放，排污口规范化建设，设置在线监控装置。

3.4.4 危险固废按照GB 18597危险固体废物贮存污染控制标准中的要求实施。按照“资源化、减量化、无害化”处置原则，处置过程符合国家有关固废处置的技术规定，不会对环境造成二次污染。

3.5 检测要求

应具备对原料及成品进行全项目检验的能力。

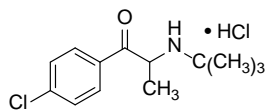
4 技术要求

应符合表3中的要求。

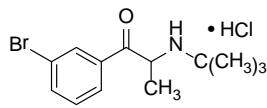
表3 盐酸安非他酮技术要求

项目		指标	
外观		白色或类白色结晶性粉末	
鉴别	红外光谱	红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致	
	氯化物 (Cl ⁻)	应符合规定	
	紫外光谱	在 251nm 和 299nm 的波长处有最大吸收，在 227nm 和 278nm 的波长处有最小吸收	
溶液的澄清度与颜色		应符合规定	
水分		≤0.5%	
氯化物 (Cl ⁻) 含量		12.6%~13.1%	
炽灼残渣		≤0.1%	
重金属		≤10 mg/kg	
溴化物 (Br ⁻)		≤0.1%	
酸度 (pH)		4.0~6.0	
含量 (滴定，以无水物计)		≥99.0%	
有关物质	间氯苯甲酸 (见 5.12.1)	≤0.10%	
	有关物质 A	(见 5.12.2)	≤0.05%
	有关物质 B		≤0.05%
	有关物质 D		≤0.05%
	任何其他单个杂质		≤0.05%
	总杂质 (包括间氯苯甲酸方法杂质)		≤0.5%
	2-溴-3'-氯苯丙酮 (见 5.12.3)		≤3.3 mg/kg
叔丁胺 (见 5.12.4)		≤0.060%	
残留溶剂	异丙醇	(见 5.13.1)	≤500 mg/kg
	醋酸丁酯		≤500 mg/kg
	苯	(见 5.13.2)	≤2 mg/kg

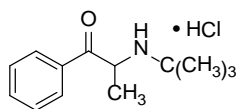
注1: 有关物质 A: 2-(叔丁胺基)-4'-氯苯丙酮盐酸盐



注2: 有关物质 B: 2-(叔丁胺基)-3'-溴苯丙酮盐酸盐



注3: 有关物质 D: 2-(叔丁胺基)苯丙酮盐酸盐



5 试验方法

5.1 安全提示及一般要求

5.1.1 试验方法规定的一些试验过程可能导致危险情况, 操作者应采取适当的安全和防护措施。

5.1.2 除特别标明外, 试验中高效液相法和气相法所用溶剂应为色谱纯, 其它试剂应为分析纯, 水应为纯化水, 测定中所需试液在未注明时, 均按《中华人民共和国药典》2015版四部的规定制备。

5.2 外观

样品目测应为白色或类白色结晶性粉末。

5.3 鉴别

5.3.1 红外光谱

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0402测定。

5.3.2 氯化物(Cl⁻)

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0301测定, 应显氯化物鉴别(1)反应。

5.3.3 紫外光谱

将样品配成10 μg/mL的水溶液, 按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0401测定, 在251 nm和299 nm的波长处有最大吸收, 在227 nm和278 nm的波长处有最小吸收。

5.4 溶液的澄清度与颜色

取样品0.5 g, 加水20 mL溶解后, 溶液应澄清无色; 如显浑浊, 与《中华人民共和国药典》2015版四部通则0902第一法中1号浊度标准液比较, 不得更浓; 如显色, 与《中华人民共和国药典》2015版四部通则0901第一法中黄色1号标准比色液比较, 不得更深。

5.5 水分

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0832第一法测定。

5.6 氯化物 (Cl⁻) 含量

精密称取0.5 g样品,加50mL水溶解,按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0701电位滴定法,用0.1 mol/L的硝酸银滴定液滴定,并将滴定结果用空白试验校正。每1 mL硝酸银滴定液(0.1 mol/L)相当于3.545 mg的氯离子。

5.7 炽灼残渣

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0841测定。

5.8 重金属

取炽灼残渣下遗留的残渣,按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0821第二法测定。

5.9 溴化物 (Br⁻)

5.9.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下:

- 标准溴化钾溶液:称取已在105℃干燥至恒重的溴化钾0.1489 g于100 mL容量瓶中,加水溶解定容,摇匀;
- 样品溶液:取样品1.0 g,加10 mL水溶解,加入3滴浓盐酸和1mL三氯甲烷,边振摇边滴加2%氯胺T溶液(临用新制)3滴;
- 对照溶液:移取1.0 mL标准溴化钾溶液,加入10 mL水、3滴浓盐酸和1 mL三氯甲烷,边振摇边滴加2%氯胺T溶液(临用新制)3滴。

5.9.2 测定

比较样品溶液和对照溶液的颜色,样品溶液的颜色不得深于对照溶液的颜色。

5.10 酸度 (pH)

取样品0.5 g,加水20 mL溶解,按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0631测定。

5.11 含量测定(滴定,以无水物计)

精密称定样品0.2 g,加冰醋酸20 mL与醋酐10 mL溶解,按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0701电位滴定法,用高氯酸滴定液(0.1 mol/L)滴定,并将滴定结果用空白试验校正。每1 mL高氯酸滴定液(0.1 mol/L)相当于27.62 mg的C₁₃H₁₈ClNO·HCl。

5.12 有关物质

5.12.1 间氯苯甲酸

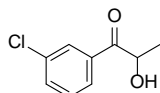
5.12.1.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下(注:所有分析用溶液均应避光,并在一天内使用):

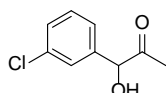
- 流动相A:乙腈:水=10:90,每1 L流动相A中加入0.4 mL三氟乙酸;
- 流动相B:乙腈:水=95:5,每1 L流动相B中加入0.3 mL三氟乙酸;
- 稀释液:甲醇:0.001 mol/L盐酸=20:80;
- 间氯苯甲酸储备溶液:精密称取间氯苯甲酸工作对照品,加甲醇溶解并稀释成浓度为0.06 mg/mL的溶液;

- e) 有关物质 C、F 储备溶液：分别精密称取有关物质 C 工作对照品和有关物质 F 工作对照品，
 f) 加甲醇溶解并稀释浓度均为 0.1 mg/mL 的溶液；
 g) 系统适应性溶液：分别移取间氯苯甲酸储备溶液和有关物质 C、F 储备溶液，用稀释液稀释，
 间氯苯甲酸、有关物质 C、有关物质 F 的浓度分别为 1.2 μg/mL、2 μg/mL、2 μg/mL；
 h) 标准溶液：移取间氯苯甲酸储备溶液，用稀释液稀释至间氯苯甲酸浓度为 1.2 μg/mL；
 i) 样品溶液：精密称取盐酸安非他酮样品，用稀释液溶解并稀释成浓度为 600 μg/mL 的溶液。

注1：有关物质 C：1-(3-氯苯基)-2-羟基-1-丙酮



注2：有关物质 F：1-(3-氯苯基)-1-羟基-2-丙酮



5.12.1.2 色谱仪条件

色谱仪条件具体如下：

- a) 色谱柱：十八烷基硅烷键合硅胶柱(C18) (4.6×100mm, 3.5μm)；
 b) 波长：UV 226nm；
 c) 柱温：40℃；
 d) 流速：1.5mL/min；
 e) 进样量：5μL；
 f) 运行时间：19min；
 g) 梯度：具体要求见表 4。

表4 梯度

时间 (min)	0	3.4	10.0	10.1	13.0	13.2	19.0
流动相 A (%)	90	87	15	0	0	90	90
流动相 B (%)	10	13	85	100	100	10	10

5.12.1.3 系统适应性

进系统适应性溶液1针，有关物质F与有关物质C的分离度 ≥ 1.3 ，有关物质C与间氯苯甲酸的分离度 ≥ 1.5 ；进标准溶液6针，间氯苯甲酸峰面积的RSD $\leq 5.0\%$ 。

5.12.1.4 样品测定

进样品溶液2针，记录色谱图。

5.12.1.5 结果计算

按式 (1) 计算间氯苯甲酸含量：

$$\text{间氯苯甲酸含量}(\%) = \frac{A_i}{A_s} \times \frac{C_s}{C_U} \times 100 \dots\dots\dots (1)$$

式中:

A_i ——样品溶液中中间氯苯甲酸的峰面积;

A_s ——标准溶液中中间氯苯甲酸的峰面积;

C_s ——标准溶液中中间氯苯甲酸的浓度, $\mu\text{g/mL}$;

C_U ——样品溶液中盐酸安非他酮的浓度, $\mu\text{g/mL}$ 。

5.12.2 有关物质 A、B、D、任何其他单个杂质及总杂质

5.12.2.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下:

- 稀释液, 甲醇:水=1:1;
- 供试液: 精密称取样品, 用稀释液溶解并稀释成 2 mg/mL 的溶液;
- 对照溶液: 精密量取 A 供试液, 用稀释液稀释 100 倍, 摇匀, (每批各配自身对照溶液)。

5.12.2.2 仪器设备

高效液相色谱仪带紫外检测器。

5.12.2.3 色谱条件

具体色谱条件如下:

- 色谱柱: 辛烷基硅烷键合硅胶柱 (C8) (4.6*150 mm, 5 μm);
- 检测波长: 250 nm;
- 流速: 1.0 mL/min;
- 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$;
- 进样体积: 20 μL 。

5.12.2.4 系统适应性

标准溶液1#连续进6针, 有关物质A的相对保留时间为0.92, 有关物质B的相对保留时间为1.14, 杂质D的相对保留时间为0.38, 有关物质A、B与盐酸安非他酮的分离度应不小于1.3, 重复进样时, 按盐酸安非他酮计算, 相对标准偏差应不大于2.0%, 按盐酸安非他酮有关物质B计算, 相对标准偏差应不大于5.0%。

5.12.2.5 样品测定

供试液和对照溶液各进一次, 记录色谱数据。

5.12.2.6 结果计算

按式(2)计算杂质含量:

$$\text{杂质含量}(\%) = \frac{F \times A_i}{A_s} \times 100 \dots \dots \dots (2)$$

式中:

F——相对校正因子, 其中杂质 A (F=0.71), 杂质 B (F=1.23), 杂质 D (F=0.68), 其余杂质 (F=1.00);

A_i ——供试液中所得的杂质峰的峰面积;

A_s ——对照溶液中所得的主峰的峰面积。

5.12.3 2-溴-3'-氯苯丙酮

5.12.3.1 试剂和溶液

0.025 mol/L磷酸缓冲液:称取6.8 g磷酸二氢钾,加约1900 mL水溶解,用1 mol/L的NaOH溶液调pH=7.0,并用水稀释至2000 mL,摇匀。

流动相:0.025 mol/L磷酸缓冲液:甲醇:四氢呋喃=50:39:11。

空白溶液(稀释液):甲醇:水=1:1。

2-溴-3'-氯苯丙酮标准储备溶液:精密称取2-溴-3'-氯苯丙酮,先用甲醇溶解稀释至浓度为15μg/mL,再用水稀释至浓度为1.5 μg/mL。

2-溴-3'-氯苯丙酮标准溶液:移取2-溴-3'-氯苯丙酮标准储备溶液,用稀释液定容并稀释至浓度为0.3 μg/mL,相对样品浓度为3.75 mg/kg。

样品溶液:精密称取样品,用水溶解稀释至浓度为0.08 g/mL。精密移取此溶液,再加入二倍体积的二氯甲烷,萃取,静置,分层,移取下层二氯甲烷溶液,在35 °C以下减压蒸干,再在圆底烧瓶中加入蒸前二氯甲烷一半量的稀释液,使圆底烧瓶底部的乳白色固体完全溶解,取此溶液进行HPLC分析(该溶液6小时内稳定)。

5.12.3.2 色谱条件

色谱条件具体如下:

- a) 仪器:高效液相色谱仪带紫外检测器;
- b) 色谱柱:辛烷基硅烷键合硅胶柱(C8)(4.6×150 mm, 5 μm);
- c) 检测波长:UV 250 nm;
- d) 流速:1.0 mL/min;
- e) 柱温:25 °C;
- f) 进样体积:20 μL;
- g) 运行时间:3倍的主峰保留时间。

5.12.3.3 系统适应性

进标准溶液3针,记录色谱图,系统适应性要求:2-溴-3'-氯苯丙酮的S/N≥8,2-溴-3'-氯苯丙酮峰面积的RSD≤15%。

5.12.3.4 样品测定

进样品溶液2针,记录色谱图。

5.12.3.5 结果计算

按式(3)计算2-溴-3'-氯苯丙酮含量:

$$2\text{-溴-3'-氯苯丙酮含量 (mg/kg)} = \frac{A_i}{A_s} \times \frac{C_s}{C_i} \times 100 \dots\dots\dots (3)$$

式中:

- A_i——样品溶液中2-溴-3'-氯苯丙酮的峰面积;
- A_s——标准溶液中2-溴-3'-氯苯丙酮的峰面积;
- C_s——标准溶液中2-溴-3'-氯苯丙酮对照品的浓度, μg/mL;
- C_i——样品溶液浓度, g/mL。

5.12.4 叔丁胺

5.12.4.1 试剂和溶液

流动相A: 乙腈。

流动相B: 0.1%磷酸溶液。

空白溶液(稀释液): 水。

叔丁胺标准溶液: 精密称取叔丁胺工作对照品, 用水溶解定容, 浓度为9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 相对样品浓度为0.06%。

样品溶液: 精密称取样品, 用纯水溶解定容, 浓度为15 mg/mL 。

衍生化试剂的配制: 精密称取N-2, 4-二硝基氟苯-L-丙氨酸胺, 用二甲亚砜溶解并定容, 浓度为2 mg/mL 。

0.5 mol/L碳酸氢钠溶液。

稀盐酸溶液(3:1, V/V)。

5.12.4.2 色谱条件

色谱条件具体如下:

- 仪器: 高效液相色谱仪带紫外检测器;
- 色谱柱: 十八烷基硅烷键合硅胶柱(C18) (4.6 \times 150 mm, 5 μm);
- 检测波长: UV 340 nm;
- 流速: 1.0 mL/min;
- 柱温: 25 $^{\circ}\text{C}$;
- 进样体积: 5 μL ;
- 运行时间: 30 min。
- 梯度: 具体要求见表5。

表5 梯度

时间 (min)	0	15	25	25.1	30
A (%)	25	40	40	25	25
B (%)	75	60	60	75	75

5.12.4.3 系统适应性

进标准溶液3针, 叔丁胺的S/N \geq 30, 叔丁胺峰面积的RSD \leq 10.0%。

5.12.4.4 样品测定

衍生化反应: 移取样品溶液50 μL 到2mL棕色进样瓶中, 加入0.5 mol/L碳酸氢钠溶液 100 μL , 在涡旋混合器上混匀后, 立即加入500 μL 衍生化试剂, 在涡旋混合器上混匀5秒之后, 放入45 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴槽中反应30 min, 加入100 μL 稀盐酸溶液(3:1, V/V)中和, 敞口混匀并冷却到室温进样分析。

注1: 空白溶液和叔丁胺标准溶液, 按照上面样品溶液的衍生化反应操作方法, 也要衍生操作。标准溶液和样品溶液均在16小时内稳定。

注2: 进样品溶液2针, 记录色谱图。

5.12.4.5 结果计算

按式(4)计算叔丁胺含量:

$$\text{叔丁胺含量 (\%)} = \frac{A_i}{A_s} \times \frac{C_s}{C_i} \times 10^{-1} \dots\dots\dots (4)$$

式中:

A_i ——样品溶液中叔丁胺的峰面积;

A_s ——标准溶液中叔丁胺的峰面积;

C_s ——标准溶液中叔丁胺的浓度, $\mu\text{g/mL}$;

C_i ——样品溶液浓度, mg/mL 。

5.13 残留溶剂

5.13.1 异丙醇和醋酸丁酯

5.13.1.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下:

- a) 异丙醇, 醋酸丁酯(分析纯);
- b) 二甲基亚砜(DMSO)(色谱纯);
- c) 纯化水;
- d) 空白溶液(BS): 10% DMSO水溶液;
- e) 异丙醇标准溶液: 精密称取异丙醇, 用DMSO稀释至异丙醇浓度大约为500 $\mu\text{g/mL}$;
- f) 醋酸丁酯标准溶液: 精密称取醋酸丁酯, 用DMSO稀释至醋酸丁酯浓度大约为500 $\mu\text{g/mL}$;
- g) 系统适应性溶液: 精密移取异丙醇标准溶液和醋酸丁酯标准溶液, 用空白溶液(BS)稀释至
- h) 异丙醇、醋酸丁酯浓度大约为40 $\mu\text{g/mL}$;
- i) 样品测试液: 精密称取样品到10 mL顶空瓶中, 加空白溶液(BS)至浓度约为0.04 g/mL 。
- j) (准备两份)。

5.13.1.2 仪器设备

气相色谱仪, 配备程序升温功能和顶空进样装置, 氢火焰检测器。

5.13.1.3 气相色谱仪条件

气相色谱仪条件如下:

- a) 柱子: 6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱(30.0 $\text{m} \times 0.53 \text{ mm}$, 3.00 μm);
- b) 进样口温度: 140 $^{\circ}\text{C}$;
- c) 检测器温度: 260 $^{\circ}\text{C}$;
- d) 载气: N_2 , 恒压3.28 psi;
- e) 流速: 柱流量: 4.8 mL/min ; 线速度: 35 cm/sec ;
- f) 分流比: 5:1;
- g) 空气流量: 300 mL/min ;
- h) 氢气(H_2)流量: 30 mL/min ;
- i) 尾吹 N_2 (Make-up gas flow): 30 mL/min ;
- j) 程序升温: 40 $^{\circ}\text{C}$ 保持5分钟, 再以10 $^{\circ}\text{C/min}$ 升温到180 $^{\circ}\text{C}$ 。
- k) 顶空条件:
 - 1) 进样体积: 1 mL ;

- 2) 顶空瓶加热温度 Vial temp. 80 °C;
- 3) 定量环加热温度 Loop temp. 100 °C;
- 4) 传输管线加热温度 TR. line temp. 110 °C;
- 5) GC 仪器循环时间 GC Cycle time 35.0 min;
- 6) 顶空瓶加热平衡时间 Vial EQ. time 20.0 min;
- 7) 加压时间 Pressurization time 0.20 min;
- 8) 定量环填充时间 Loop Fill time 0.10 min;
- 9) 定量环平衡时间 Loop EQ. time 0.20 min;
- 10) 进样时间 Inject time 1.00 min.

5.13.1.4 系统适应性

移取系统适应性溶液到顶空瓶中，加盖密封。用顶空进样装置进样6次，并记录下色谱图。要求异丙醇，醋酸丁酯峰之间的分离度 $R \geq 3$ ，色谱图中的异丙醇，醋酸丁酯峰面积的相对标准偏差 $RSD \leq 15\%$ 。

5.13.1.5 样品测试

取系统适应性中异丙醇，醋酸丁酯峰面积的平均值作为标准溶剂的峰面积。用顶空进样装置进样样品测试液，每份进一次，并记录下色谱图。

5.13.1.6 结果计算

用外标法按式（5）计算样品中溶剂的含量：

$$\text{异丙醇, 醋酸丁酯的残留 (mg/kg)} = \frac{A_i}{A_s} \times \frac{C_s}{C_i} \dots\dots\dots (5)$$

式中：

- A_i ——样品中相应溶剂的峰面积；
 C_i ——样品溶液浓度, g/mL；
 A_s ——相应标准溶剂的峰面积；
 C_s ——相应标准溶剂的浓度, $\mu\text{g/mL}$ 。

5.13.2 苯残留

5.13.2.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下：

- a) DMSO（二甲基亚砜，色谱纯）；
- b) 苯（分析纯）；
- c) 空白溶液(BS)：二甲基亚砜（DMSO）（色谱纯）；
- d) 标准溶液：精密称取苯，用空白溶液溶解稀释至浓度为 0.2 $\mu\text{g/mL}$ ；
- e) 样品溶液：精密称取样品至顶空瓶中，用空白溶液溶解制成浓度为 0.1 g/mL 溶液，加盖密封。

5.13.2.2 仪器

仪器要求如下：

- a) 气相色谱仪型号：Agilent 7890A 或等同仪器，配备程序升温功能，氢火焰检测器；
- b) 顶空进样装置：Agilent G1888 或等同仪器；

c) 色谱工作站: HP CHEMSTATION。

5.13.2.3 色谱条件

色谱条件具体如下:

- a) 柱子: 6%氰丙基苯基-94%二甲基聚硅氧烷为固定液的毛细管柱(30.0 m×0.32 mm×1.8 μm);
- b) 检测器温度: FID 240 °C;
- c) 进样口温度: 200 °C;
- d) 载气: N₂, 恒流 1.5 mL/min; 线速度(约): 26 cm/sec;
- e) 分流比: 1:1;
- f) 空气流量: 300 mL/min;
- g) 氢气(H₂)流量: 30 mL/min;
- h) 尾吹N₂(Make-up gas flow): 30 mL/min;
- i) 程序升温: 40 °C保持5 min, 以10 °C/min升温到220 °C保持5 min; 后运行240 °C保持5 min。
- j) 顶空条件:
 - 1) 进样体积: 1 mL;
 - 2) 顶空瓶加热温度 Vial temp. 80 °C;
 - 3) 定量环加热温度 Loop temp. 100 °C;
 - 4) 专输管线加热温度 TR. line temp. 110 °C;
 - 5) GC 仪器循环时间 GC Cycle time 40.0 min;
 - 6) 顶空瓶加热平衡时间 Vial EQ. time 30.0 min ;
 - 7) 加压时间 Pressurization time 0.20 min;
 - 8) 定量环填充时间 Loop Fill time 0.10 min;
 - 9) 定量环平衡时间 Loop EQ. time 0.20 min;
 - 10) 进样时间 Inject time 1.00 min;
 - 11) 顶空瓶摇晃模式 Shake high。

5.13.2.4 系统适应性

进标准溶液1针, 记录色谱图, 系统适应性要求: 苯的信噪比S/N应≥8。

5.13.2.5 样品测定

进样品溶液2针, 记录色谱图。

5.13.2.6 结果判断

样品溶液中检出的苯的峰面积应小于标准溶液中苯的峰面积。

6 检验规则

6.1 组批

按《药品生产质量管理规范(2010年修订)》的规定, 经一个加工或若干加工过程生产的、具有预期均一质量和特性的一定数量成品为一批。

6.2 检验类别

产品检验分为出厂检验和型式检验，具体见表6。

表6 检验类别

项目		出厂检验	型式检验
外观		√	√
鉴别	红外光谱	√	√
	氯化物 (Cl ⁻)	√	√
	紫外光谱	√	√
溶液的澄清度与颜色		√	√
水分		√	√
氯化物 (Cl ⁻) 含量		√	√
炽灼残渣		√	√
重金属		√	√
溴化物 (Br ⁻)		√	√
酸度 (pH)		√	√
含量 (滴定, 以无水物计)		√	√
有关物质	间氯苯甲酸	√	√
	有关物质 A	√	√
	有关物质 B	√	√
	有关物质 D	√	√
	任何其他单个杂质	√	√
	总杂质 (包括间氯苯甲酸方法杂质)	√	√
	2-溴-3'-氯苯丙酮	—	√
	叔丁胺	√	√
残留溶剂	异丙醇	√	√
	醋酸丁酯	√	√
	苯	—	√

正常生产情况下，2-溴-3'-氯苯丙酮、苯残留每年至少检测一批。有下列情况之一时，应进行型式检验：

- 工艺验证时；
- 原材料、设备有较大改变，可能影响产品质量时；
- 根据供需双方有合同要求时；
- 当国家产品质量监督管理机构提出要求时。

6.3 取样方法

按《药品生产质量管理规范（2010年修订）》的规定要求进行取样。

6.4 判定规则

有一项不合格，则判本批产品为不合格，不得出厂。

7 标签、包装、运输和贮存

7.1 标签

产品标签上应有产品名称、生产企业名称、地址、批号、批量等信息。也可根据客户要求设计。

7.2 包装

产品先用聚乙烯袋包装，封口，再装入纸板桶中。也可根据客户要求或订货协议，采用其它形式的包装。

7.3 运输

在运输过程中应避免日晒、雨淋和受热，搬运装卸时小心轻放，不得与有毒、有害及有腐蚀性等物质混装载运。

7.4 贮存

本品宜在不超过25℃，避光密闭条件下贮存。

8 质量承诺

8.1 生产商应建立质量管理体系，保证产品的可追溯性。

8.2 样品在规定包装、贮存条件下，原包装保质期为48个月。

8.3 客户正常接收产品后对产品质量有异议的，应在24小时内作出处理和响应，及时为客户提供服务和解决方案。

附 录 A
(规范性附录)
间氯苯丙酮检测方法

A.1 外观

目测法。

A.2 鉴别 (IR)

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0402测定。

A.3 色谱纯度 (HPLC)

A.3.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下：

- a) 流动相：水：乙腈=55：45；
- b) 系统适应性溶液：精密称取间氯苯丙酮工作对照品和对氯苯丙酮工作对照品，用流动相溶解并稀释为间氯苯丙酮浓度 0.4 mg/mL，对氯苯丙酮浓度为 0.4 μg/mL；
- c) 样品溶液：精密称取间氯苯丙酮样品，用流动相溶解并稀释为浓度 0.4 mg/mL。（注：样品溶液在 8 小时内稳定）。

A.3.2 仪器设备

高效液相色谱仪带紫外检测器

A.3.3 色谱条件

色谱柱：五氟苯基柱（4.6×250 mm，5 μm）。

检测波长：UV 210 nm。

流速：1.0 mL/min。

柱温：30 °C。

进样体积：5 μl。

运行时间：35 min。

A.3.4 系统适应性

进系统适应性溶液1针，对氯苯丙酮的S/N≥20，主峰与对氯苯丙酮的分离度≥1.5。

A.3.5 样品测定

进样品溶液2针，记录色谱图。

A.3.6 计算

按式 (A. 1) 计算单个杂质或总未知杂质的色谱纯度:

$$W_i = \frac{A_i}{\sum A_i \times F} \times 100\% \dots\dots\dots (A. 1)$$

式中:

W_i ——单个杂质或总未知杂质的色谱纯度;

A_i ——样品溶液中单个杂质或总未知杂质的峰面积;

$\sum A_i$ ——总的峰面积;

F ——各杂质的相对校正因子。

总杂质=总未知杂质+已知杂质。

A. 3. 7 各杂质的相对响应因子

各杂质的相对响应因子 F 见表A. 1。

表A. 1 各杂质的相对响应因子

名称	苯丙酮	对氯苯丙酮	邻氯苯丙酮	3, 4-二氯苯丙酮	3, 5-二氯苯丙酮	单个未知杂质
F	0. 34	0. 50	0. 63	0. 77	1. 06	1. 00

A. 3. 8 峰的鉴别

峰的鉴别见表A. 2。

表A. 2 峰的鉴别

名称	苯丙酮	邻氯苯丙酮	对氯苯丙酮	间氯苯丙酮	3, 4-二氯苯丙酮	3, 5-二氯苯丙酮
相对保留时间 (约)	0. 62	0. 82	0. 93	1. 00	1. 48	1. 63

A. 4 水分

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0832第一法测定。

附 录 B
(规范性附录)
叔丁胺检测方法

B.1 外观

目测法。

B.2 鉴别 (GC)

B.2.1 色谱条件

采用色谱纯度 (GC) 的色谱条件。

B.2.2 测定

待仪器稳定后,进对照品(分析纯),记录色谱图,样品与对照品的保留时间应一致。叔丁胺峰的保留时间约为3.3分钟。

B.3 色谱纯度 (GC)

B.3.1 试剂和材料

所需试剂和材料如下:

- a) 标准溶液:叔丁胺(分析纯);
- b) 样品溶液:叔丁胺样品。

B.3.2 仪器设备

采用气相色谱仪氢火焰检测器检测,用非校正因子面积归一化法定量计算。

B.3.3 色谱条件

色谱柱:(5%苯基)-甲基聚硅氧烷毛细管色谱柱(30.0 m×0.32 mm×0.25 μm);

进样口温度:200 ℃;

载气:N₂ 恒流模式,柱流量:1.0 mL/min;

分流比:50:1;

检测器:FID, 220 ℃; H₂:AIR:N₂=30:300:30

柱温:40 ℃保持15分钟。

进样量:0.2 μL。

B.3.4 系统适应性

进标准溶液1次,标准溶液叔丁胺理论塔板数≥10000。

B.3.5 测定

进样品溶液2次，记录色谱数据。

B.3.6 计算

用非校正因子面积归一法，按式 (B.1) 计算：

$$w = \frac{A_i}{\sum \epsilon A_i} \times 100\% \dots\dots\dots (B.1)$$

式中：

w ——SDA 的色谱纯度，%；

A_i ——SDA 峰的峰面积；

∑ A_i ——总的峰面积。

B.4 水分

按《中华人民共和国药典》2015版四部通则0832第一法测定。

ZHEJIANG MADE