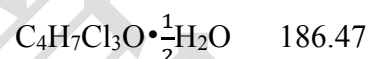
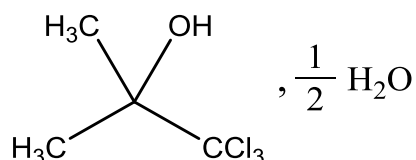


附件 1: 三氯叔丁醇药用辅料标准草案公示稿

三氯叔丁醇

Sanlǚ Shudingchun

Chlorobutanol



[6001-64-5]

本品为 2-甲基-1,1,1-三氯-2-丙醇半水合物。按无水物计，含 $\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}$ 不得少于 98.0%。

【性状】 本品为白色结晶；有微似樟脑的特臭。

本品在乙醇、三氯甲烷、乙醚或挥发油中易溶，在水中微溶。

熔点 取本品，不经干燥，依法测定（通则 0612），熔点不低于 77℃。

【鉴别】 （1）在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致。

（2）本品的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致（通则 0402）。

【检查】 酸度 取本品 5.0g，加乙醇 10ml，振摇使溶解，取 4ml，加乙醇 15ml 与溴麝香草酚蓝指示剂 0.1ml，摇匀，其颜色与对照液（取 0.01mol/L 氢氧化钠溶液 1.0ml，加乙醇 18ml 与溴麝香草酚蓝指示剂 0.1ml，摇匀）所显的蓝色比较，不得更深。

溶液的澄清度与颜色 取本品 5.0g，加乙醇 10ml 使溶解，依法检查，溶液应澄清无色；如显浑浊，与 2 号浊度标准液（通则 0902）比较，不得更浓；如显色，与黄色 1 号标准比色液（通则 0901 第一法）比较，不得更深。

丙酮 取本品 40mg，精密称定，置顶空瓶中，精密加水-N, N-二甲基甲酰胺 (40:60) 溶液 2ml 溶解，密封，作为供试品溶液。

另精密称取丙酮适量，用水-N, N-二甲基甲酰胺 (40:60) 溶液定量稀释制成每 1ml 中约含丙酮 0.02mg 的溶液，精密量取 2ml 置顶空瓶中，作为对照品溶液。

照含量测定项下的色谱条件，分流比为 3:1，90℃平衡 20 分钟，顶空进样。

供试品溶液色谱图中如有与丙酮保留时间一致的色谱峰，按外标法以峰面积计算，含丙酮不得过 0.10%。

三氯甲烷 取本品适量，精密称定，加正己烷定量稀释制成每 1ml 中约含三氯叔丁醇 1mg 的溶液作为供试品溶液。

另精密称取三氯甲烷适量，用正己烷定量稀释制成每 1ml 中约含三氯甲烷 0.06 μg 的溶液，作为对照品溶液。

除检测器为电子捕获检测器外，照含量测定项下的色谱条件，精密量取供试品溶液与对照品溶液各 1μl，分别注入气相色谱仪。

供试品溶液色谱图中如有与三氯甲烷保留时间一致的色谱峰，按外标法以峰面积计算，含三氯甲烷不得过 0.006%。

氯化物 取本品 0.50g，加稀乙醇 25ml，振摇溶解后，加硝酸 1.0ml 与稀乙醇适量使成 50ml，再加硝酸银试液 1.0ml，摇匀，在暗处放置 5 分钟，与对照液（取标准氯化钠溶液 5.0ml 加硝酸 1.0ml 与稀乙醇适量使成 50ml，再加硝酸银试液 1.0ml 制成）比较，不得更浓（0.01%）。

水分 取本品，照水分测定法（通则 0832）测定，含水分应为 4.5%~5.5%。

炽灼残渣 不得过 0.1%（通则 0841）。

【含量测定】照气相色谱法（通则 0521）测定。

色谱条件与系统适用性试验 以聚乙二醇（PEG-20M）（或极性相近）为固定液的毛细管柱为色谱柱；起始温度为 35℃，维持 5 分钟，以每分钟 20℃的速率升温至 135℃，维持 10 分钟；进样口温度为 260℃；检测器温度为 280℃；分流比为 10:1。三氯叔丁醇峰与内标物质峰的分离度应大于 5。

内标溶液的制备 取 2,2,2-三氯乙醇适量，加正己烷溶解并稀释制成每 1ml 中约含 15mg 的溶液，即得。

测定法 取本品约 100mg，精密称定，置 10ml 量瓶中，加内标溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，取 1μl，注入气相色谱仪，记录色谱图；另取三氯叔丁醇对照品约 100mg，精密称定，用内标溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，同法测定，按内标法以峰面积计算，即得。

【类别】药用辅料，抑菌剂和增塑剂等。

【贮藏】密封保存。

注：本品易升华。

起草单位：北京市药品检验研究院

联系电话：010-52779622

三氯叔丁醇药用辅料标准草案起草说明

EP10.0 及 BP2022 标准增订了本品两个杂质（丙酮和三氯甲烷）的检查方法。根据三氯叔丁醇合成工艺及含量测定研究时破坏试验结果发现，丙酮和三氯甲烷既是合成本品的起始原料（工艺杂质），也是主要降解产物，EP10.0 与 BP2022 也仅检查丙酮和三氯甲烷两个杂质，且方法相同。本次分别进行了如下研究，并增订了丙酮和三氯甲烷的检查法。

1. 色谱柱的选择 对比了 EP10.0/BP2022 有关物质检查采用的氰丙基(3)-苯基(3)-甲基(94)聚硅氧烷毛细管柱及《中国药典》2020 年版含量测定项下采用的 PEG-20M 毛细管柱，两种色谱柱均可有效分离丙酮和三氯甲烷。为简化操作，拟定方法选用了 PEG-20M 毛细管柱。

2. 溶剂的选择 考察了水-*N,N*-二甲基甲酰胺（40:60）、正己烷和二甲基亚砷三种溶剂，结合研究结果并考虑简化操作，丙酮检查采用 EP10.0/BP2022 有关物质检查项下水-*N,N*-二甲基甲酰胺（40:60）为溶剂，三氯甲烷检查采用《中国药典》2020 年版含量测定项下正己烷为溶剂。

3. 溶液浓度与检测器的选择 方法研究初期，尝试参考 EP10.0/BP2022，采用顶空进样方式，FID 检测器，同时检测丙酮和三氯甲烷。加标回收试验发现，供试品溶液浓度过大时，溶液粘度大，基质效应显著，顶空进样时气液平衡发生改变，导致丙酮回收率结果偏低。在降低供试品溶液浓度至 20mg/ml 时，丙酮回收率可符合要求，但此时供试品溶液浓度已无法满足 FID 同时检测三氯甲烷的灵敏度要求。故分别采用 FID 和 ECD 两种检测器检测丙酮和三氯甲烷。

4. 进样方式的选择 丙酮检查时，由于供试品溶液浓度较大（20mg/mL），为减少对色谱柱及进样口的污染，采用顶空进样方法。三氯甲烷检查时，供试品溶液浓度为含量测定项下供试品溶液浓度的十分之一，故采用与含量测定相同的直接进样方法。

5. 丙酮检查项下顶空平衡温度和平衡时间的选择 考察了 80℃，90℃和 95℃三个平衡温度，随着温度的增加，丙酮峰面积有增大的趋势。考虑到 95℃接近水的沸点，拟定标准设置平衡温度为 90℃，与 EP10.0/BP2022 规定相同。考察了 10min，20min 和 30min 三个平衡时间，丙酮峰面积基本一致，故选定平衡时间为 20min，与 EP10.0/BP2022 规定相同。

6. 限度的设定

参考 EP10.0/BP2022 限度，初步将拟定标准限度设定为丙酮“不得过 0.10%”，三氯甲烷“不得过 0.006%”。希望通过本次公示进一步收集相关数据和反馈意见。