

中华人民共和国医药行业标准

药 用 中 间 体 3-氯-4-氟苯胺

YY/T 0213—95

1 主题内容与适用范围

本标准规定了药用中间体 3-氯-4-氟苯胺的技术要求、试验方法、检验规则、包装、标志、运输和贮存的要求。

本标准适用于化学合成法制得的 3-氯-4-氟苯胺,在制药工业中作为诺氟沙星等药物的中间体。

2 引用标准

中华人民共和国药典一九九〇年版二部

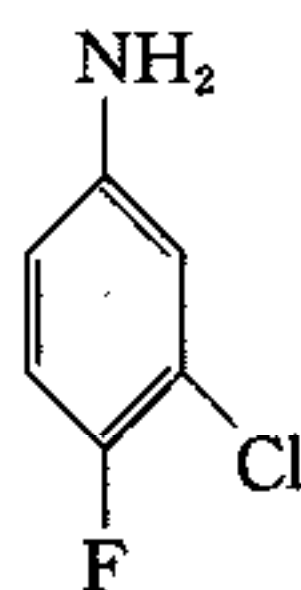
3 化学名称、分子式、结构式、分子量

化学名称:3-氯-4-氟苯胺

3-chloro-4-fluoro aniline

分子式: C_6H_5ClFN

结构式:



分子量:145.57(按 1987 年国际原子量)

4 技术要求

4.1 性状

本品为无色或浅黄色至浅棕色的结晶,于空气中颜色逐渐变深,本品易溶于苯、乙醇,不溶于水。

4.2 项目和指标

项 目	指 标
含量(以 C_6H_5ClFN 计), %	≥ 98.5
熔点, °C	43.0~47.0
澄清度	不浓于 2 号浊度标准液
溶液颜色	不深于橙黄 3 号

续表

项 目	指 标
水分, %	≤ 0.2
杂质总量, %	≤ 1.2

5 试验方法

除特别注明外,试验中所用试剂为分析纯试剂,水为蒸馏水或相应纯度的水,溶液为水溶液,测定中所需溶液在未注明时,均按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录制备。仪器设备为一般实验室仪器设备。

5.1 鉴别

5.1.1 试剂和溶液

5.1.1.1 氢氧化钠溶液:取氢氧化钠(GB 629)适量,加水配成 0.01 mol/L 的溶液。

5.1.1.2 稀盐酸:取盐酸(GB 622)234 mL,加水稀释至 1 000 mL,即得。

5.1.1.3 茜素氟蓝溶液:取茜素氟蓝 0.19 g,加氢氧化钠溶液(0.3 mol/L)12.5 mL,加水 800 mL 和乙酸钠结晶 0.25 g,溶解后用盐酸(见 5.1.1.2)调节 pH 为 5.4,用水稀释至 1 000 mL,摇匀。

5.1.1.4 稀乙酸:取冰乙酸(GB 676)60 mL 加水稀释至 1 000 mL,摇匀。

5.1.1.5 乙酸钠溶液:取 12 g 乙酸钠(GB 693),加稀乙酸(见 5.1.1.4)使溶解成 100 mL。

5.1.1.6 硝酸亚铈溶液:取硝酸亚铈 0.22 g,加水 50 mL 使溶解,加硝酸(GB 626)0.1 mL 和盐酸羟胺(GB 6685)50 mg,用水稀释至 1 000 mL 摇匀,即得。

5.1.1.7 亚硝酸钠溶液:取亚硝酸钠(GB 633)7.2 g,加无水碳酸钠(GB 639)0.10 g,加水适量使溶解成 1 000 mL,摇匀,浓度为 0.1 mol/L。

5.1.1.8 碱性-萘酚溶液:取氢氧化钠溶液(2.5 mol/L)10 mL 使溶解,即得(临用新制)。

5.1.2 鉴别方法

5.1.2.1 取供试样品约 7 mg,照氧瓶燃烧法(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 38 页)进行有机破坏,用水 20 mL 与氢氧化钠溶液(0.01 mol/L)6.5 mL 为吸收液,俟燃烧完毕后,充分振摇;量取吸收液 2 mL,加茜素氟蓝溶液 0.5 mL,再加乙酸钠溶液 0.2 mL,用水稀释至 4 mL,加硝酸亚铈溶液 0.5 mL,应即显蓝紫色。

5.1.2.2 取供试样品约 50 mg 加稀盐酸 1 mL 和水 5 mL,必要时缓缓加热使溶解,放冷,加亚硝酸钠溶液(0.1 mol/L)数滴,再滴加碱性-萘酚溶液数滴,应即生成橙红色沉淀。

5.2 含量测定

按气相色谱法(《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 31 页第三法)测定。

5.2.1 试剂、内标和标准样品

5.2.1.1 95%乙醇(GB 679)。

5.2.1.2 对溴苯胺(内标物质)。

5.2.1.3 3-氯-4-氟苯胺标准样品。

5.2.2 溶液的配制

5.2.2.1 标准溶液:称取 3-氯-4-氟苯胺标准样品 0.3 g(准确至 0.000 2 g)和对溴苯胺 0.4 g(准确至 0.000 2 g),置 25 mL 量瓶中,用 95%乙醇稀释至刻度,摇匀。

5.2.3 系统适应性试验

以聚二乙二醇丁二酸酯(PDEGS)为固定相,用国产上海 102 白色担体(40~60 目),涂布浓度为 10%;柱温为 190℃。氢火焰离子化检测器,检测器温度 320℃。理论板数按 3-氯-4-氟苯胺计算应不低于 3 500,3-氯-4-氟苯胺与内标物质的分离度应大于 1.5,校正因子变异系数应不大于 2.0%。

5.2.4 校正因子的测定

取标准溶液 1~3 μL , 注入气相色谱仪, 按式(1)计算校正因子:

$$f = \frac{A_1 \cdot m_1}{A_2 \cdot m_2} \dots\dots\dots(1)$$

式中: f ——3-氯-4-氟苯胺的质量校正因子;

A_1 ——内标物质的峰面积;

m_1 ——内标物质的质量, g;

A_2 ——标准样品的峰面积;

m_2 ——标准样品的质量, g。

5.2.5 测定法

取样品溶液 1~3 μL , 注入气相色谱仪, 测定, 计算, 即得。

5.2.6 分析结果的表述

3-氯-4-氟苯胺的质量百分含量 $X(\%)$ 用式(2)计算:

$$X = \frac{f \cdot A_3 \cdot m_4}{A_4 \cdot m_3} \times 100 \dots\dots\dots(2)$$

式中: f ——3-氯-4-氟苯胺的质量校正因子;

A_3 ——样品的峰面积;

m_3 ——样品的质量, g;

A_4 ——内标物质的峰上面积;

m_4 ——内标物质的质量, g。

5.2.7 允许差

本方法两次平行测定的允许相对偏差在 1.5% 以内。

5.3 熔点的测定

按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 15 页熔点测定法测定。

5.4 澄清度的测定

5.4.1 溶液

稀盐酸(见 5.1.1.2)。

5.4.2 测定方法

称取本品 0.5 g(准确至 0.01 g), 置标准比浊管中, 加稀盐酸 20 mL, 水浴中 60℃ 加热 10 min, 溶解, 放冷至室温, 按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 58 页澄清度检查法试验, 溶液应澄清, 如显浑浊, 与 2 号浊度标准液比较, 不得更深。

5.5 溶液的颜色

5.5.1 试剂

95%乙醇(GB 679)。

5.5.2 测定方法

取本品 1 g(准确至 0.01 g), 加 95%乙醇 10 mL 温热振摇使溶解, 溶液应无色, 如显色则立即与橙黄色 3 号标准比色液(见《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 57 页第一法)比较, 不得更深。

5.6 水分的测定

取样品适量, 按《中华人民共和国药典》一九九〇年版二部附录 35 页水分测定法第一法(卡氏法)测定。

5.7 杂质总量的测定

5.7.1 试剂

95%乙醇(GB 679)。

5.7.2 仪器

气相色谱仪。

5.7.3 系统适应性试验

同 5.2.3。

5.7.4 测定方法

取本品适量,加 95%乙醇制成 1 mL 含 40 mg 的溶液,取此溶液 1.0 μ L 注入气相色谱仪,按面积归一化法计算杂质总量。

5.7.5 分析结果的表述

杂质总量的质量百分数 $X_1(\%)$ 用式(3)计算:

$$X_1 = \frac{A_5}{A_6} \times 100 \quad \dots\dots\dots (3)$$

式中: A_5 ——色谱图中杂质峰的总面积;

A_6 ——色谱图中所有峰的总面积。

6 检验规则

6.1 本产品应由生产厂的质量检验部门进行检验,生产厂应保证所有出厂的产品符合标准的要求,每件产品都应附有产品合格证。

6.2 使用单位可按照本标准对所收到的产品进行质量检验。

6.3 取样量按包装总件数 10%随机取样,少于 10 件取 3 件。取样需备有清洁、干燥、具有密闭性和避光性的样品瓶,瓶上贴有标签,注明产品名称、批号和取样日期、取样人签名及必要的说明。

取样时应用清洁适用的取样器,伸入每件包装的上、中、下三处,取足够量的样品研细等量混匀后,装入样品瓶中。每批产品取样二份,每份样品应为全检所需样品的三倍量,一份送化验室检验,另一份应密封保存,以备仲裁分析用。

6.4 如果在检验中有一项指标不符合标准,应加倍取样件数,重新取样品进行核验,产品重新检验的结果如有一项指标不符合标准,则整批产品为不合格品。

6.5 如供需双方对产品质量发生异议,可由双方协商选定仲裁单位,按本标准进行仲裁。

7 标志、包装、运输和贮存

7.1 包装上应有牢固的标志,内容应包括:产品名称(标明“药用中间体”字样)、批号、产品批文号、生产日期、净重、商标、生产厂名和贮存条件。

7.2 包装大小可根据用户的要求而定;包装材料必须保证产品密封、避光、防止运输中的破损。

7.3 运输时必须避免日晒、雨淋、受热、碰撞。

7.4 本品应在凉暗处密封保存。

7.5 按规定包装,原包装保质期为三年。

附加说明:

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局天津药物研究院归口。

本标准由天津市丽埠化工厂负责起草。

本标准起草人曹普忱、杜丽珍。