团体标准

《N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的检测》

（报批稿）

编制说明

《N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的检测》标准编制组

二O二一年六月

一、项目背景

1．任务来源

2021年4月河北省标准化协会办公室下达“《2021年度第二批协会标准制订计划》的通知”，批准“N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的检测”标准立项，由中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司承担标准制定任务。

2．工作简要过程

本标准制定工作于2021年4月开始启动，中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司收到标准制定任务通知后，成立了标准编制组，确定了人员分工和工作计划。

2021年4月至2021年5月，编制组查阅了相关资料，细化了标准制定的要点，编制了标准草案；

2021年5月至2021年6月，标准编制组通过标准试验验证解决了标准制定工作中相关技术问题。根据试验验证结果，制定了标准征求意见初稿。

2021年6月至2021年7月，标准编制组向相关单位发送标准征求意见稿，并征求意见。

2021年7月至2021年8月，编制组根据各单位提出的修改意见和建议，进一步修改完善标准征求意见稿。邀请相关专家，开展专家审定会，对标准征求意见稿进行了研讨。

2021年8月至2021年9月，编制组根据专家审定会提出的修改意见和建议，进一步修改完善，形成标准征求意见终稿及编制说明，最后完成报批稿的上报。

二、制定标准的必要性和意义

N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺在药物、农药、糖类及蛋白合成中应用广泛。近年来由于抗前列腺癌药物阿比特龙的上市，作为其原料的N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺的用量也急剧增加。阿比特龙自2011年上市以来，用量逐年增加，随着其仿制药市场的逐渐打开，其原料药的增长将更为客观，预期最近几年内将以不低于30%的速率增长。这也将导致N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺的用量也急剧增加。仅强生每年用量在70吨左右，并呈明显的上升趋势。

N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺的项目研发为中船重工（邯郸）派瑞特种气体有限公司（718所下属子公司，以下简称派瑞特气）自主研发的首创工艺。打破其合成传统工艺的成本束缚，提高产品的竞争力，成为我司新的利润增长点。作为大宗的医药中间体，该产品的研发，也将建立起派瑞与医药企业的联系，为我司医药中间体研发打开局面。

为明确N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺标准，查询了相关行业、国家、国际标准，目前并未有相关标准正式发布。国内外均缺乏N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺标准，迫切需要制定N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的测定标准，以促进国内行业发展，增强国产医药中间体的竞争力。

经过查阅相关文献，结合用户的使用标准，目前常见的N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺产品技术指标如下表1所示：

表1 N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺技术指标

|  |  |
| --- | --- |
| 项目 | 指标要求 |
| N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺纯度，10-2 ≥ | 99.0 |
| 苯胺含量，10-2 ≤ | 0.30 |
| N-苯基三氟甲磺酰亚胺含量，10-2 ≤ | 0.50 |
| 水分含量,10-2 ≤ | 0.20 |

三、主要技术内容

标准主要内容规定了N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的测定方法，包括测定原理、测定条件、测定步骤及测定结果处理等。采取的主要分析方法如下：

1、N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺含量的测定

试样用二氯甲烷溶解后，高效液相进行测定，以面积归一法作为分析方法。

2、苯胺含量的测定

试样用二氯甲烷溶解后，高效液相进行测定，以面积归一法作为分析方法。

3、N-苯基三氟甲磺酰亚胺含量的测定

试样用二氯甲烷溶解后，高效液相进行测定，以面积归一法作为分析方法。

4、水分含量的测定

待测样品中水分参与碘对二氧化硫的氧化，第一步是与水反应，第二步是将第一步的产物亚砷酸-三氧化二砷络合物与甲醇反应，以促进第一步的反应。

卡尔费休水分仪滴定过程是由两端供电的双铂电极完成，而卡尔费休水分测定仪从去极化双铂电极中获得的电流信号控制滴定，当溶液中只有碘时，没有电流通过点击极化。当达到滴定终点时（水反应完成），溶液中的游离碘存在，使电极去极化，电流突然增加，从而使一个电极的碘氧化，另一个电极上的碘（I2）的量减少，此时，样品可根据消耗的卡尔费休试验剂量计算产品中的含水量。

四、主要试验或验证情况说明

1．N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺、N-苯基三氟甲磺酰亚胺及苯胺含量的测定

（1）重复性试验

实验选择了3个批次的样品，每个样品平行测定3次。

采用的测定条件如下：

流动相：乙酸乙酯：正己烷=1:4；

流速：1 mL/min；

柱型：SIL-100 Å；

柱温：40 ℃；

波长：254 nm；

进样量：20 μL；

样品浓度：2 mg/mL；

测试时间：30 min。

在此测定条件下N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺、N-苯基三氟甲磺酰亚胺、苯胺含量的测定结果见表2。

表2 N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺、N-苯基三氟甲磺酰亚胺及苯胺含量检测结果

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 样品 | 检测结果 | | |
| N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺/% | N-苯基三氟甲磺酰亚胺/% | 苯胺/% |
| 样品一 | 99.93 | 0.016 | ≤DL |
| 99.93 | 0.015 | ≤DL |
| 99.92 | 0.015 | ≤DL |
| 样品二 | 99.82 | 0.020 | ≤DL |
| 99.91 | 0.020 | ≤DL |
| 99.92 | 0.020 | ≤DL |
| 样品三 | 99.98 | 0.010 | ≤DL |
| 99.98 | 0.010 | ≤DL |
| 99.98 | 0.010 | ≤DL |

通过实验证明各指标及主含量检测结果平行性较好，说明该仪器检测条件可行。

（2）比对检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺主含量及杂质含量进行检测，以验证检测方法对测定结果的差异性，验证结果见表3。

表3 N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺主含量及杂质含量的比对实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /%(M/M) | 测定值2  /%(M/M) | 平均值  /% (V/V) | 相对偏差  /% |
| N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺 | 99.85 | 99.90 | 99.88 | 0.03 |
| N-苯基三氟甲磺酰亚胺 | 0.015 | 0.016 | 0.0155 | 3.2 |
| 苯胺 | ≤DL | ≤DL | ≤DL | 0 |

对于杂质组分的检测，不同单位检测结果的相对偏差小于5%都是可以接受的，检测结果的相对偏差符合要求，说明建立的方法可行。

2. N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中水分的测定

（1）仪器条件的确定

按照GB/T 6283-2008化工产品中水分含量的测定卡尔·费休法（通用方法）建立检测条件。

（2）对比检测试验

由中科光析化工技术研究所和中国船舶工业化学物质检测中心两家检测单位对同一批次N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中H2O含量进行检测，以验证不同检测单位对测定结果的差异性，验证结果见表4。

表4 N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中H2O含量对比实验结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 成分 | 测定值1  /10-2(V/V) | 测定值2  /10-2(V/V) | 平均值  /10-2(V/V) | 相对偏差  /% |
| H2O | 0.0649 | 0.0645 | 0.0647 | 0.31 |

对于杂质组分的检测，不同单位检测结果的相对偏差小于5%都是可以接受的，检测结果的相对偏差符合要求，说明建立的方法可行。

五、征求意见情况

2021年4月制定的“N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺中杂质的检测”标准开始征求意见，征求单位包括：江西国化实业有限公司、芜湖纽科伦医药科技有限公司、上海康拓化工有限公司、河北工程大学、上海威方精细化工有限公司、山东省标准化研究院等共计6家，共征集意见5条，均按照意见对标准做了相应的修改，见“征求意见汇总处理表”。

六、重大分歧意见的解决过程和结果

无重大分歧意见。

七、采用国际标准和国外先进标准的情况

无。

八、与现行的法律、法规及国家标准、行业标准的关系

本标准为新制定标准，标准制定过程中依据国家法律、法规和有关标准规定，没有相互冲突的条款。

九、实施标准的要求和措施建议

标准实施后，应加强对使用单位的宣贯，特别是N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺生产单位和使用单位，使其了解标准的内容，测定步骤，规范N-苯基-双（三氟甲磺酰）亚胺的生产和使用，做到有章可循。