

《回收三丁基氧化锡二甲苯溶液》

团体标准编制说明

1 任务来源

本标准由浙江华海药业股份有限公司提出，由浙江省生态环境与辐射防治协会立项，由浙江省生态环境与辐射防治协会标准化技术委员会归口。

2 团体标准制订的意义

三丁基氧化锡，其化学式为 $C_{24}H_{54}OSn_2$ ，分子量为596.20，CAS号为56-35-9，别名包括BTBTO、TBTO、Bistributyltin oxide等。它是一种无色液体，沸点为 $180^{\circ}C/2.0\text{ mmHg}$ ，密度为 $1.170g/cm^3$ 。三丁基氧化锡又名三正丁基氧化锡、双(三正丁基锡)氧化物、氧化双三丁基锡、六丁基二锡氧化物、丁蜗锡，常温下是一种无色或淡黄色油状液体，不溶于水，可溶于普通有机溶剂，对酸和水敏感。该化合物具有高生物活性，可作为催化剂用于酯化、缩合、氧代偶联等有机合成反应，还可用于合成 α,β -不饱和甲基酮、异恶唑等有机化合物。三丁基氧化锡为高毒化合物，吞食有毒，对眼睛和皮肤有刺激作用，吸入少量该物质的蒸汽几分钟就可能会产生毒性，对水生生物有极高毒性，可能对水体环境产生长期不良影响。

制药行业中，三丁基氧化锡作为新型抗高血压药物沙坦类药物上四氮唑合成工序催化剂使用，合成完成后分离产生废催化剂，因具有毒性等特性而常常在最终处理阶段归类为危险废物进行处置。结合实际药品生产工艺，上四氮唑合成工序产生的三丁基氧化锡废催化剂溶液由于GMP等原因收集后无法再套用至原有工艺生产，上四氮唑合成为首部工序，该部分物料本身杂质少、纯度高，具有较高的回收利用价值。根据实验，该部分含三丁基氧化锡废催化剂溶液进行适当的处理和提纯后，

可作为化工原料再次投入市场，这不仅可以减少企业污染物排放，同时通过销售回收产品实现资源的循环利用，创造额外的经济效益。根据目前市场行情，三丁基氧化锡原料产品市场售价14万/吨，回收三丁基氧化锡二甲苯溶液拟出售价格约3万/吨，华海药业现有生产规模下预计能够产生约6吨/年，折合经济效益18万元/年，后期技改扩充项目实施后产量将进一步所提升。

由于三丁基氧化锡不溶于水，溶于有机溶剂，同时对酸和水敏感，列入《中国严格限制的有毒化学品名录》按高毒化学品管理，为保证产品性质稳定，故实际回收阶段采用有机溶剂溶液的形式制成产品。考虑到上四氮唑合成工序以二甲苯为溶剂，故实际回收产品制成三丁基氧化锡二甲苯溶液。

根据调查，截止目前抗高血压药物沙坦类药品上四氮唑合成工序回收的三丁基氧化锡二甲苯溶液产品尚无相关的国家标准、行业标准和团体标准可为企业生产活动提供依据。为了贯彻《中华人民共和国循环经济促进法》等国家法律法规和政策文件要求，规范回收三丁基氧化锡二甲苯溶液资源化利用行为，提升产品质量，设立行业门槛，降低回收三丁基氧化锡二甲苯溶液后续资源化利用的环境风险和安全风险，本次开展《回收三丁基氧化锡二甲苯溶液》团体标准研究。

制订本标准的目的意义是：

一、填补标准空白，引导行业规范回收

团体标准的建立能凝聚行业共识，增加生产和使用方的信用度和权威性，有利于构建三丁基氧化锡二甲苯溶液产品资源化利用的完整通道，控制污染，保护环境，同时实现可观的环境效益和经济效益，更好的服务国家经济社会发展。

二、保证产品性能与质量满足使用、管理要求

本标准以相关产品质量标准为基础，制定回收三丁基氧化锡二甲苯溶液质量标准，保证产品的使用价值；同时，依据原料来源情况，结合相关控制指标及控制标准，制定产品限制指标，保障产品的使用安全性。根据实际生产原理及生产工艺，制定保障产品质量的工艺控制节点要求。标准的建立符合市场需求，统一规范产品的质量和指标，买卖双方可依据标准签订合同，提高交易的透明度、效率。

3 编制过程

根据2019年1月9日《国家标准化管理委员会、民政局关于印发《团体标准管理规定》的通知》等有关文件要求，团体标准要与国家标准、行业标准相互协调、相互支撑。按照《标准化法》和GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》、T/CAS1.1-2017《团体标准的结构和编写指南》及《浙江省生态环境与辐射防治协会团体标准管理办法》的规定执行。

本标准的制订按规定的通用程序：提案、立项、起草、征求意见、技术审查、批准、编号、发布、复审进行。

4 主要参加单位和工作组成员及其所做的工作

本标准由浙江华海药业股份有限公司牵头，浙江省生态环境与辐射防治协会组织，联合嘉兴同济环境研究院、浙江华海立诚药业有限公司等起草小组共同起草。

表1 主要参加单位及工作组成员所做工作

主要参加单位	主要参加人员	主要工作
浙江省生态环境与辐射防治协会	何伟	统筹协调
嘉兴同济环境研究院	许兴中	资料收集、调研及标准编制
浙江华海药业股份有限公司	尹学长	标准修改
浙江华海药业股份有限公司	叶侠	资料收集、调研及标准编制
浙江华海药业股份有限公司	胡佳兴	资料收集
浙江华海药业股份有限公司	陈泽楷	资料收集

5 标准编制原则和确定依据

5.1 标准编制原则

本标准起草遵循规范性、科学性、适用性、先进性、必要性和可行性原则，促进行业实现回收三丁基氧化锡二甲苯溶液资源化、生产工艺现代化、产品环保无害化、市场竞争规范化。

（1）规范性原则

本标准根据GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》、T/CAS1.1-2017《团体标准的结构和编写指南》及《浙江省生态环境与辐射防治协会团体标准管理办法》等相关规定进行编写。

（2）科学性原则

根据企业制订标准原则，确保标准能够代表行业发展的水平、标准的可行性、可靠性和科学性要求。

（3）适用性原则

本标准制订过程中，主要起草人员现场考察了企业，并与企业座谈，了解了企业的主要原料情况、生产工艺、产品结构等情况，多次多方征求意见、交换观点及采纳建议、反复修改，使标准更好地适应企业的现状实际与未来发展。

（4）先进性原则

查阅了相关的法律法规、标准资料、科研论文，考察了先进的生产工艺，确保本标准在国内的先进性。

（5）必要性原则

为了进一步规范和完善企业产品市场，提升产品质量，提高产品的利用率，规范市场分级秩序，提高企业、社会经济效益，促进持续发展；同时推进监管的可操作性、规范化和程序性。

（6）可行性原则

本标准以应用场景相关产品质量标准为基础，综合考虑用户对产品质量的要求和企业的实际质量状况，符合市场经济的发展需求，先进可行。

5.2 主要工作思路

根据查找到的国内外标准资料，综合考虑了用户对产品质量的要求和各生产企业的实际质量状况，力求使本次制定的标准技术先进，经济合理，安全可靠，以适应市场经济的发展、药品质量控制、何对外贸易的需求，文件制定的主要内容包括：

——对工艺设置和条件进行认真研究，优化指标的设置；

——对所制订的项目及指标，根据需要制定配套的测试方法，为产品检测提供可行手段；

——对产品的包装，检验规则等方面的内容做相应的规定。

文件适用范围的考虑：

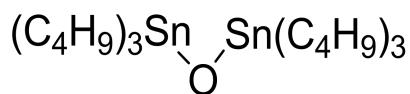
本文件适用于抗高血压药物沙坦类药品生产企业，在上四氮唑合成工序（以二甲苯为溶剂）生产过程中产生的含三丁基氧化锡分层有机相，按以下工艺流程得到的回收三丁基氧化锡二甲苯溶液。

溶剂回收工艺：以沙坦类药品生产过程中上四氮唑合成工序（以二甲苯为溶剂）产生的含三丁基氧化锡分层有机相为原料，经过蒸馏、过滤除杂后得到三丁基氧化锡二甲苯溶液，回收过程不涉及化学反应。

5.2.1 回收产品概况

化学名称：三丁基氧化锡

分子式：



分子量：596

性状：红色至粉红色透明油状物，几乎不溶于水，可溶于有机溶剂。

5.2.2拟利用去向

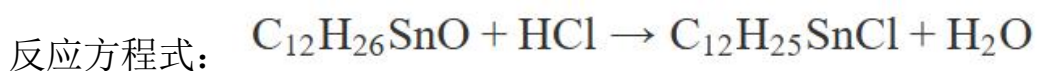
拟利用去向：拟出售给贵州名泰化工科技有限公司等企业作为生产三丁基氯化锡的生产原料，制得的三丁基氯化锡作为新型抗高血压药物沙坦类药合成的催化剂。

典型利用工艺说明：

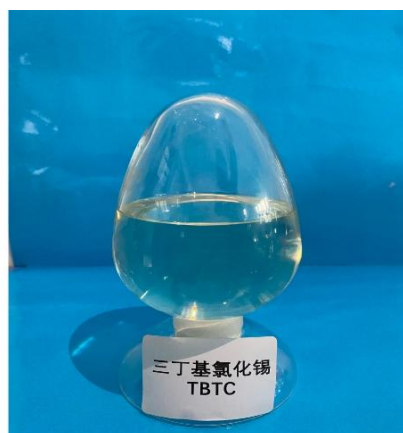
制备基本原理：三丁基氧化锡+盐酸反应生产三丁基氯化锡，由于上述2种物质均不溶于水，可溶于有机溶剂，故实际生产阶段本身即需加入有机溶剂进行萃取。

三丁基氧化锡和盐酸制备三丁基氯化锡的具体步骤如下：

- 1) 准备原料：首先准备三丁基氧化锡和盐酸。
- 2) 反应条件：将三丁基氧化锡加入到适量的盐酸中，通常在室温下进行反应，反应过程中需要保持适当的搅拌，以确保反应均匀进行。
- 3) 分离和纯化：反应完成后，通过适当的中合、分离和纯化步骤获得三丁基氯化锡。这可能包括蒸馏、萃取等步骤，以去除未反应的原料和其他杂质。



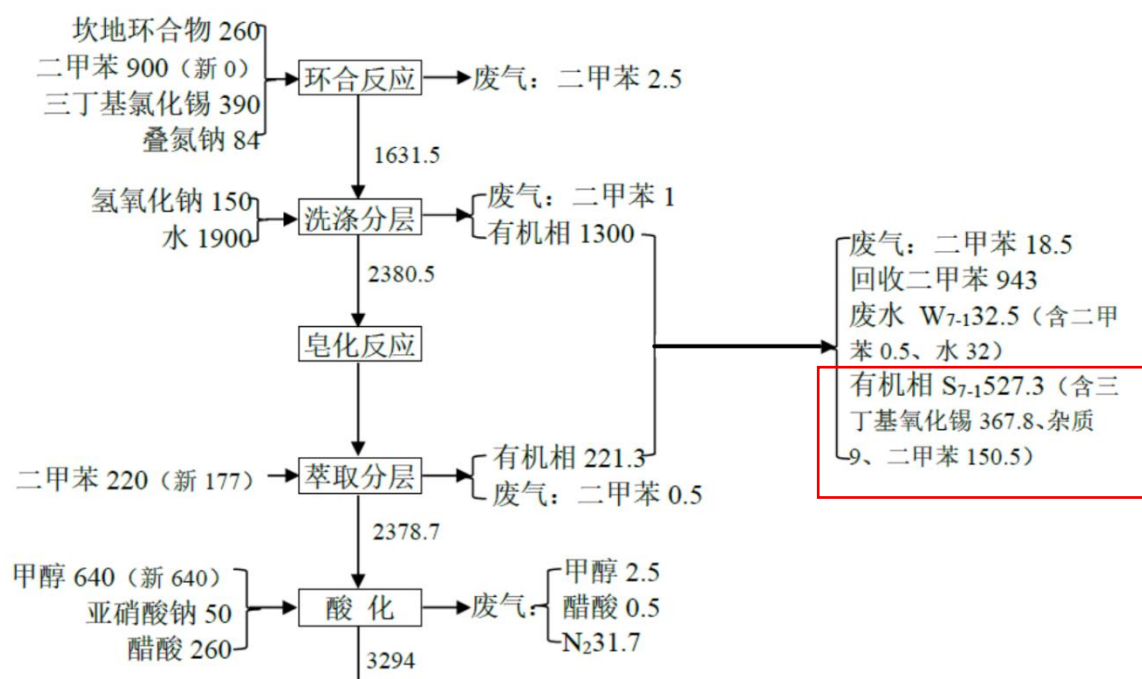
产品三丁基氯化锡：沸点145-147℃，71-173℃/25mmHG，密度1.118-1.202，熔点：-9℃，溶于乙醇、庚烷，苯和甲苯、二甲苯。不溶于冰水，在热水中水解，有腐蚀性。



5.2.3回收工艺流程

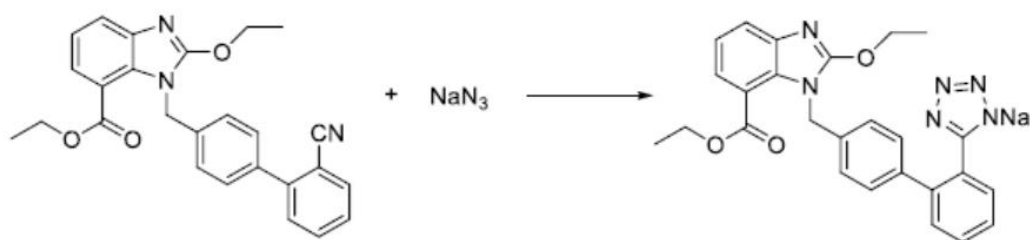
1) 上四氮唑工序

上四氮唑工艺：坎地沙坦酯以坎地环合物为起始原料，经反应得到坎地沙坦。

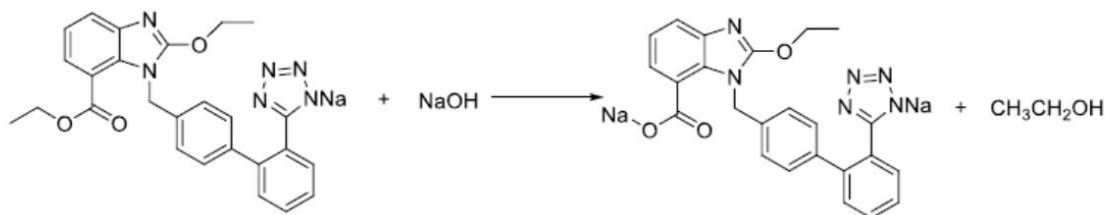


(一) 上四氮唑工序 (摩尔收率 82.5%)

①环合反应 (摩尔收率 86.8%)



②皂化反应 (摩尔收率 95%)



副反应:

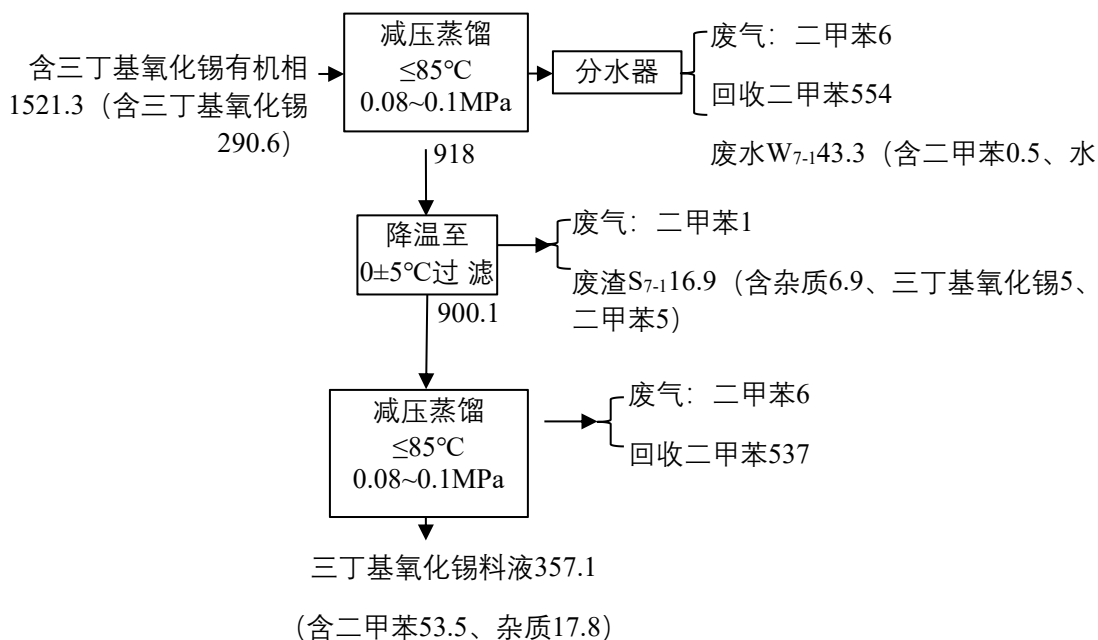


2) 三丁基氧化锡二甲苯溶液回收工艺

以坎地沙坦酯的上四氮唑工序中的分层有机相为原料（以二甲苯为溶剂），经过蒸馏、过滤除杂后得到三丁基氧化锡，不涉及化学反应。

工艺步骤说明:

将含有三丁基氧化锡的有机相转移至蒸馏釜中，控制蒸馏釜温度 $\leq 85^\circ\text{C}$ ，真空度 $0.08\sim 0.10\text{MPa}$ 之间进行减压蒸馏出 $600\pm 50\text{L}$ 二甲苯。将料液进行降温至 $0\pm 5^\circ\text{C}$ ，保温养晶1小时。养晶结束使用二合一进行过滤，分离有机相中析出的固体废渣。将滤液转移至蒸馏釜并控制蒸馏釜温度 $\leq 85^\circ\text{C}$ ，真空度 $0.08\sim 0.10\text{MPa}$ 之间进行减压蒸馏出 $600\pm 50\text{L}$ 二甲苯。蒸馏完毕得到三丁基氧化锡二甲苯溶液。



工艺流程和产污节点图

单位: kg/批

5.2.4回收产品质量确定依据

本标准规定了三丁基氧化锡二甲苯溶液的检验规则，其试验方法引用的考虑：

三丁基氧化锡、二甲苯的含量的测定采用气相色谱法，参照GB/T 9722中规定的检测方法；

色度引用GB/T 3143规定的检测方法；

密度引用GB/T 1884 规定的检测方法；

水分含量引用 GB/T 6283 规定的检测方法；

本标准规定了三丁基氧化锡二甲苯溶液标志、包装、运输和贮存要求等。

根据产品的生产工艺、生产过程中使用的相关化学试剂产品，结合企业自检测试报告单（详见附表），确定产品指标要求（见表1）。

6 三丁基氧化锡二甲苯溶液相关标准情况

对相关标准资料的收集工作，经起草单位进行国内外标准资料的收集工作，本次制定团体标准无国内标准可采用，国外标准仅英国标准学会发布的《氧化三丁基锡规范》（BS 4630-1970），发布时间较早，且适用范围为氧化三丁基锡在英国及相关地区的生产、使用和质量控制。现有市场在售产品仅采样企业质量标准，提供三丁基氧化锡质量百分比指标。

7确定标准的主要内容

7.1本标准涉及的产品范围

本标准适用于适用于抗高血压药物沙坦类药品生产过程中上四氮唑合成工序（以二甲苯为溶剂）产生的含三丁基氧化锡分层有机相，经蒸馏、除杂工艺处理后得到的三丁基氧化锡二甲苯溶液，作为生产三丁基氯化锡工业品的原料。

7.2回收三丁基氧化锡二甲苯溶液的技术要求

依据产品使用要求，确定产品的技术要求情况如表1所示。

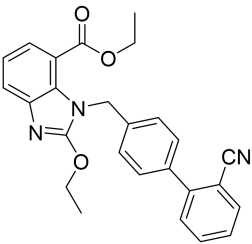
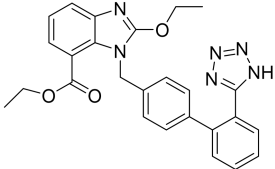
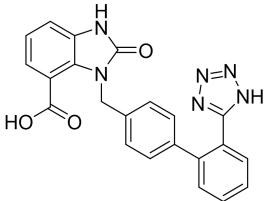
表1 回收三丁基氧化锡二甲苯溶液的技术要求

检测项目 Test	标准 Criteria
*外观	淡粉色至淡红色透明液体
机械杂质	无
*有关物质 (GC)	
二甲苯, w%	≤20
三丁基氧化锡, w%	≥70
其他单个未知杂质, w%	≤3
总杂质, w%	≤10
密度(20°C)/kg/m³	1100
水分, w%	≤4
注：生产商应用户要求提供可能存在的主要杂质的信息，必要时提供杂质含量数据。	

7.3 杂质的分析说明

根据企业现有坎地沙坦酯的上四氮唑合成工序，分析三丁基氧化锡二甲苯溶液可能存在的物料如下：

表2 三丁基氧化锡二甲苯溶液潜在物料列表

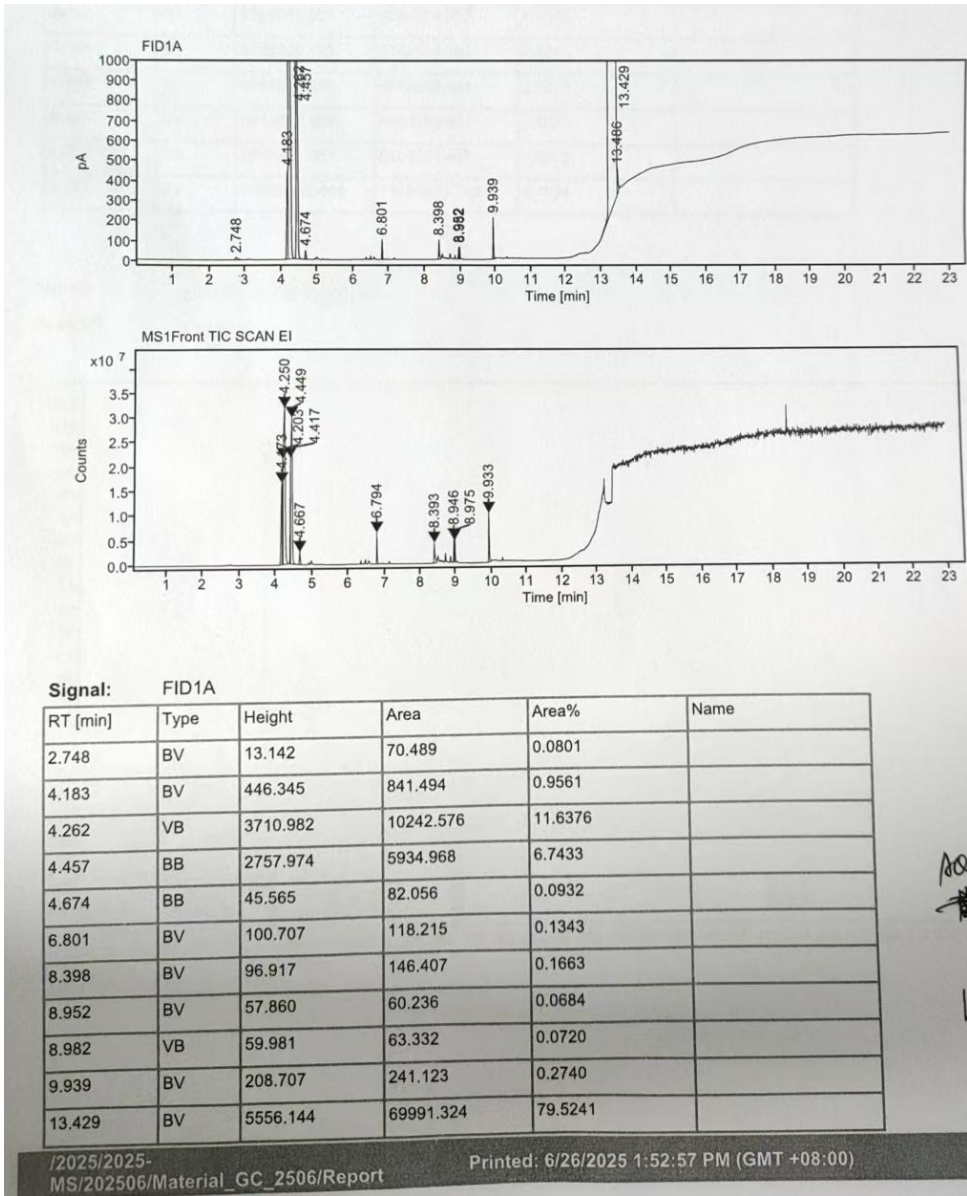
序号	杂质名称	杂质结构式	杂质类别	杂质来源
1	坎地环合物		有机杂质	原料
3	坎地乙酯		有机杂质	中间态
4	坎地酮		有机杂质	降解杂质

序号	杂质名称	杂质结构式	杂质类别	杂质来源
5	叠氮钠	NaN ₃	无机杂质	原料
6	氢氧化钠	NaOH	无机杂质	原料
7	亚硝酸钠	NaNO ₂	无机杂质	原料
8	甲醇	CH ₃ OH	残留溶剂	溶剂
9	冰乙酸	CH ₃ COOH	残留溶剂	溶剂
10	乙酸钠	CH ₃ COONa	无机杂质	副产物
11	二甲苯	C ₈ H ₁₀	残留溶剂	溶剂

针对小试获得的样品，本次开展了气相色谱-质谱联用(GC-MS)、液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析，分析结果如下：

1) 气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析

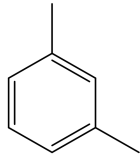
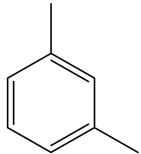
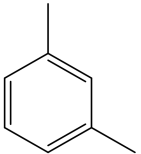
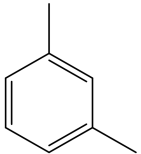
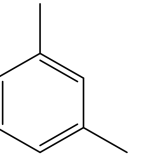
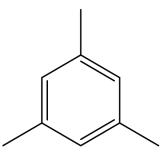
图谱：

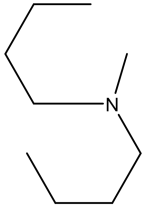
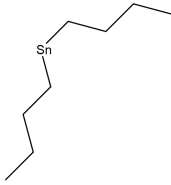
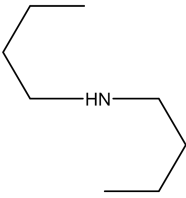
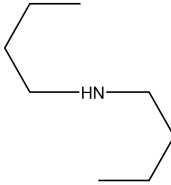
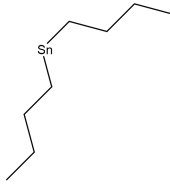


Sequence Summary Report				
RT [min]	Type	Height	Area	Area%
13.486	VV	131.760	220.451	0.2505
Signal: MS1Front TIC SCAN EI				
RT [min]	Type	Height	Area	Area%
4.173	BV	16560804.791	32371773.522	10.2467
4.203	VV	21534003.751	30336910.845	9.6026
4.250	VB	31902608.761	114874970.191	36.3616
4.417	BV	21590914.000	19249909.488	6.0932
4.449	VB	29812765.376	76890270.020	24.3383
4.667	BB	2565681.051	4699809.937	1.4876
6.794	BV	6366029.193	7744118.857	2.4513
8.393	BV	4154851.260	6562282.161	2.0772
8.946	BV	4619576.822	4856292.947	1.5372
8.975	VB	4695882.887	5168381.421	1.6360
9.933	BV	10006065.844	13168841.102	4.1684

杂质分析：

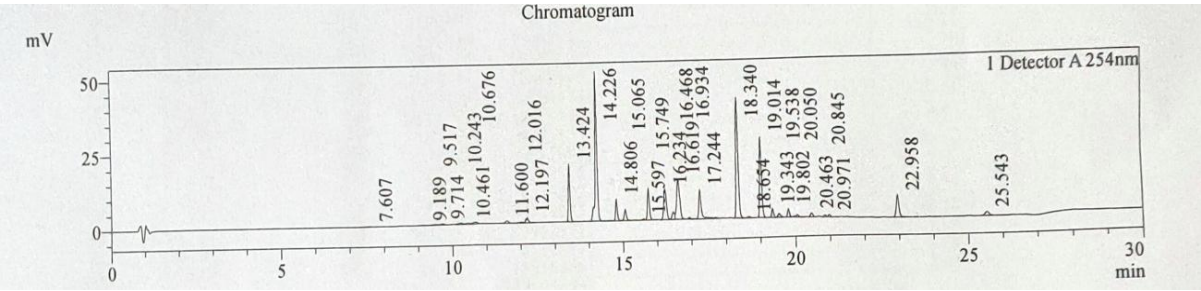
表3 气相色谱-质谱联用(GC-MS)分析杂质种类表

杂质名称	二甲苯	二甲苯	二甲苯	二甲苯	二甲苯	三甲苯
保留时间	RT4.17	RT4.20	RT4.25	RT4.41	RT4.45	RT4.66
分子量	106	106	106	106	106	120
峰面积占比	10.25	9.6	36.36	6.09	24.34	1.49
结构式						

杂质名称	未知	二丁基锡	未知	未知	二丁基锡	
保留时间	RT6.79	RT8.39	RT8.95	RT8.97	RT9.93	
分子量	143	232	129	129	232	
峰面积占比	2.45	2.08	1.54	1.64	4.17	
结构式						

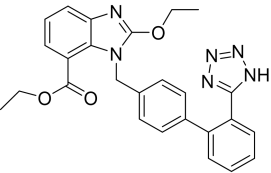
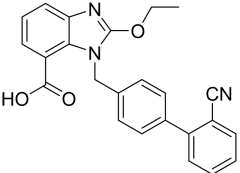
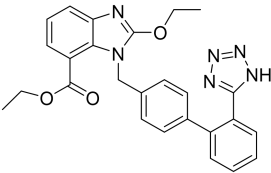
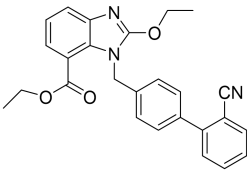
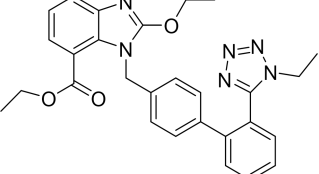
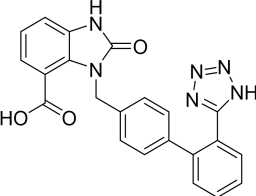
2) 液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析

图谱:



Peak Table					
Detector A 254nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height	Name
1	7.607	1779	0.184	124	
2	9.189	1083	0.112	102	
3	9.517	2783	0.288	271	
4	9.714	3260	0.338	398	
5	10.243	4475	0.464	494	
6	10.461	3290	0.341	381	
7	10.676	5613	0.582	631	
8	11.600	5010	0.519	874	
9	12.016	1842	0.191	235	
10	12.197	8939	0.926	1827	
11	13.424	65595	6.798	19444	
12	14.226	201732	20.907	50503	
13	14.806	25166	2.608	7230	
14	15.065	15038	1.559	3595	
15	15.597	2116	0.219	464	
16	15.749	41929	4.345	10560	
17	16.234	53705	5.566	10317	
18	16.468	12989	1.346	2556	
19	16.619	82426	8.542	13705	
20	16.934	2240	0.232	636	
21	17.244	51199	5.306	9895	
22	18.340	165861	17.189	41062	
23	18.654	2215	0.230	462	
24	19.014	111693	11.576	27375	
25	19.343	10985	1.138	2917	
26	19.538	6328	0.656	1283	
27	19.802	10607	1.099	2793	
28	20.050	4537	0.470	853	
29	20.463	5816	0.603	1366	
30	20.845	2325	0.241	600	
31	20.971	3268	0.339	824	
32	22.958	38746	4.016	7547	
33	25.543	10315	1.069	1320	
Total		964908	100.000	222641	

表4 液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析杂质种类表

杂质名称	坎地乙酯	环合物水解物	坎地乙酯异构体
保留时间	RT13.4	RT14.2	RT15.75
分子量	468	397	468
峰面积占比	6.80	20.91	4.34
结构式			
杂质名称	坎地环合物	乙基坎地沙坦	坎地酮
保留时间	RT18.3	RT19.02	RT20.4
分子量	425	496	412
峰面积占比	17.19	11.58	0.6
结构式			

3) 小结

根据实验结果，回收三丁基氧化锡二甲苯溶液中溶解性杂质主要包含二丁基锡、坎地环合物（原料）、乙基坎地沙坦、环合物水解物（水解杂质）、坎地乙酯（中间态）、坎地酮（降解杂质）。

三丁基氧化锡二甲苯溶液，作为生产三丁基氯化锡工业品的原料，作为抗高血压药物沙坦类药品催化剂使用。杂质类物质基本为沙坦类药品生产过程中的中间态和降解杂质，本身为药品制备过程中即会产生物质。回收产品使用不会引起生产过程污染物排放的变化，也不会影响制得的最终产品质量。

8关于检验方法的说明

8.1 警示

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。

8.2一般规定

本文件所用的试剂和水，在没有注明其他要求时均指分析纯试剂和GB/T 6682中规定的三级水。

8.3 外观的测定

取适量实验样品于比色管中，在自然光或荧光灯下，采用目视法。

8.4 机械杂质的测定

允许目测法，即将试样注入100mL 具塞玻璃量筒中，在室温(20℃±5℃)下观察，应没有悬浮和沉降的机械杂质。

8.5 含量的测定

8.5.1 仪器设备

——气相色谱仪：配有火焰离子化检测器，整机灵敏度和稳定性应符合GB/T 9722中有关规定。

——数据处理系统：色谱工作站。

——进样器：1μL 微量注射器或自动进样器。

——毛细色谱柱：固定相为6%氰丙基苯、94%二甲基硅氧烷，60m×0.32mm×1.8μm。

8.5.2 色谱仪操作

(1) 色谱操作条件

本文件推荐色谱操作条件如下：

仪器	安捷伦气相色谱仪配FID检测器		
色谱柱	HP-5,30m×0.25mm,0.25μm		
柱流速	1.0 mL/ min	进样量	1μl
进样口温度	300℃	检测器温度	310℃
分流比	50:1	——	——
柱温	80℃保持2min,20℃/min升至300℃，保持10min。		

(2) 测定顺序

待仪器稳定后，依据表4的进样次序，依次进样空白、样品溶液0.2 μL（平行测试），记录色谱图。

表4 进样次序

溶液	进样次数	指标
空白	≥1	不得对检测峰有明显干扰
样品溶液1	1	平均值报告结果
样品溶液2	1	

8.5.3结果计算

三丁基氧化锡、二甲苯的含量结果按面积归一法计算，由空白造成的峰不计；小于0.01%的未知杂质不计；以平均值报告结果。主成分：三丁基氧化锡，出峰时间在12min左右。

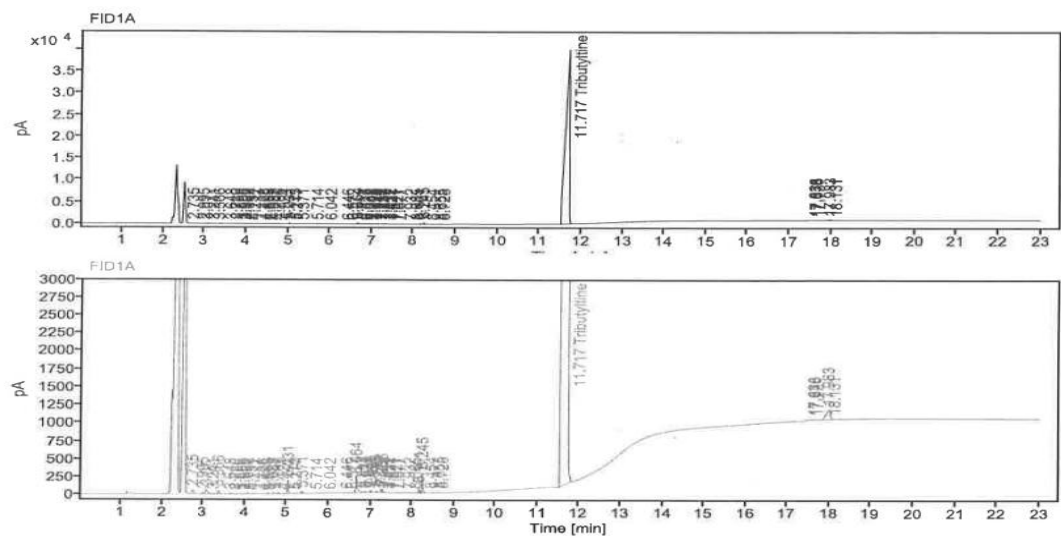


图1 典型色谱图

表5 参考保留时间

峰名称	保留时间(min)	相对保留时间
三丁基氧化锡	11.717	1
二甲苯（I）	2.695	0.230
二甲苯（II）	2.847	0.243
二甲苯（III）	3.034	0.259

8.6 密度的测定

按 GB/T 1884 的规定进行。

8.7 水分含量的测定

准确称取样品1.0g, 按 GB/T 6283 的规定进行。

9 专利

本标准不涉及专利。

10 采用国际标准和国外先进标准情况

无。

11 与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本标准遵循相关的法律、法规和强制性国家标准的要求，与我国现行相关法律、法规、规章及相关标准无冲突。

12 重大分歧意见的处理经过和依据

在本次征求意见阶段进行补充。

13 标准性质的建议说明

本标准为您推荐性标准。

14 标准水平分析

本标准技术指标先进合理、分析方法科学准确，可以满足用户的要求，其综合水平为国内先进水平。

15 贯彻标准的要求和措施建议

建议尽快发布本标准，并自发布之日起1个月实施。建议标准实施后组织标准宣贯，使标准应用单位了解标准内容，促进标准实施应用。

车间样品检测结果

检测项目	标准	车间样品检测结果 CZK-2264-28-06
*外观	淡粉色至淡红色 透明液体	淡粉色至淡红色透明液体
有关物质 (GC) 二甲苯I+二甲苯II+二甲苯III 三丁基氧化锡 其他单个未知杂质 总杂质	 ≤20% ≥70% ≤3% ≤10%	 14.52% 81.32% 1.7% 4.16%
结论：该批次符合要求		

检测项目	标准	车间样品检测结果 CZK-2264-28-05
*外观	淡粉色至淡红色 透明液体	淡粉色至淡红色透明液体
有关物质 (GC) 二甲苯I+二甲苯II+二甲苯III 三丁基氧化锡 其他单个未知杂质 总杂质	 ≤20% ≥70% ≤3% ≤10%	 14.49% 81.56% 2.06% 3.95%
结论：该批次符合要求		

检测项目	标准	车间样品检测结果 CZK-2264-28-04
*外观	淡粉色至淡红色 透明液体	淡粉色至淡红色透明液体
有关物质 (GC) 二甲苯I+二甲苯II+二甲苯III 三丁基氧化锡 其他单个未知杂质 总杂质	 ≤20% ≥70% ≤3% ≤10%	 14.66% 80.82% 2.42% 4.52%
结论：该批次符合要求		

三批次回收三丁基氧化锡二甲苯溶液外观：

