

天舒滴丸正丁醇去除工艺优选及正丁醇残留量检测

王锦玉¹, 张旭^{1,3}, 仝燕^{1*}, 吴建雄², 徐连明², 王智民¹

- (1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
2. 江苏康缘药业股份有限公司现代中药研究院, 江苏连云港 222000;
3. 天津中医药大学, 天津 300073)

[摘要] 目的: 优选天舒滴丸正丁醇去除最佳工艺, 并对其中间体浓缩液进行正丁醇残留量检测。方法: 采用正交试验设计, 运用气相色谱法测定正丁醇残留量, 并以正丁醇残留量为正交试验考察指标, 优选最佳工艺。结果: 最佳去除工艺为 80 ℃ 旋转蒸发 3 次, 每次加入 0.25 倍量水, 正丁醇残留量检测方法回收率为 101.13%, RSD 1.10%, 符合药典规定限量标准。结论: 优选得到的去除工艺稳定可行, 正丁醇残留量检测方法简便, 重复性好, 可作为该产品的企业内控质量标准之一。

[关键词] 正舒滴丸; 正丁醇; 正交试验; 气相色谱法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0015-03

Optimal Technique for Eliminating *n*-Butyl Alcohol and Determination of *n*-Butyl Alcohol Vestigial in Tianshu Dropping Pills

WANG Jin-yu¹, ZHANG Xu^{1,3}, TONG Yan^{1*}, WU Jian-xiong², XU Lian-ming², WANG Zhi-min¹

- (1. Institute of Chinese Material Medica, China Academy of Chinese Material Science, Beijing 100700, China;
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. LTD, Jiangsu 222000, China;
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China.)

[Abstract] **Objective:** To establish a optimum process for eliminating *n*-butyl alcohol in TianShu dropping

[收稿日期] 2011-01-25

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005; 2009ZX09308-003; 2009ZX09313-032)

[第一作者] 王锦玉, 助理研究员, 研究方向: 中药新剂型

[通讯作者] *仝燕, 研究员, 研究方向: 中药剂型, Tel: 010-84027721

- [3] 朱晓亮, 曾抗, 陈飞龙. 紫外分光光度法测定鬼臼毒素壳聚糖膜剂中鬼臼毒素的含量[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(5): 769.
- [4] 孙进. 口服药物吸收与转运[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 322.
- [5] 陈晓昱, 张志荣, 任科, 等. 辣椒碱-羟丙基-β-环糊精包合物制备鉴定及热力学稳定性研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(4): 394.
- [6] 苏柘僮, 杨明, 吴品江, 等. 胆酸-羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺及相溶解度研究[J]. 中成药, 2009, 31(3): 380.
- [7] 周慧, 韩玉梅, 郑一敏, 等. 芒果苷-羟丙基-β-环糊精包合物的制备[J]. 重庆工学院学报(自然科学), 2009, 23(9): 40.
- [8] Higuchi T, Connors K A. Phase solubility techniques J [J]. Adv Anal Chem Instrum, 1965, 4: 117.
- [9] 金小江, 周建平. 环糊精包合特性及包合常数的测定和预测[J]. 药学进展, 2005, 29(11): 491.
- [10] 汪世龙, 姚思德, 李义久, 等. 鬼臼毒素及其衍生物的光敏性研究[J]. 化学物理学报, 1997, 10(5): 432.

[责任编辑 仝燕]

pills and detect vestigial of *n*-butyl alcohol in intermediate of concentrated solution. **Method:** To use the orthogonal experimental design method and be taken as evaluating norms by vestigial of *n*-butyl alcohol, the analysis of vestigial of *n*-butyl alcohol was carried out on GC and optimized the conditions. **Result:** The optimal technique for eliminating *n*-butyl alcohol was 80 °C reduced-pressure distillation with three times. The solution add 0.25 times of water every time. The recovery of eliminating *n*-butyl alcohol was 101.13% with RSD of 1.10%. **Conclusion:** The optimal technique was convenient, efficient, accurate, reliable and with good replications.

[**Key words**] Tianshu dropping pills; *n*-butyl alcohol; orthogonal experiments; GC-MS

天舒滴丸主要由川芎和天麻 2 味药物组成,具有活血平肝,通络止痛的作用^[1],主要用于血管神经性头痛及偏头痛等症的治疗。其生产过程中采用正丁醇逆流萃取技术进行了有效成分的精制,以减少药物的服用量,提高患者的用药适应性。该品种生产工艺为原料药经过提取浓缩后,用水饱和正丁醇逆流萃取,收集正丁醇萃取液,减压回收正丁醇,浓缩至稠膏,加适量辅料混匀,制成滴丸,其中正丁醇的去除仅凭经验操作,无实验依据,过程较为繁琐,且无正丁醇溶剂残留量检测。本文针对上述问题以实验为基础,结合正丁醇减压回收原理,考察了天舒滴丸中间体即正丁醇萃取液中正丁醇的最佳去除工艺,并建立了中间体浓缩液的正丁醇残留量检测方法。

1 仪器与试剂

天舒滴丸中间体由江苏康缘药业股份有限公司提供,批号 20101119;正丁醇为分析纯,北京化学试剂有限公司。

Agilent 7890 高效气相色谱仪,氢火焰离子化检测器(FID),EYELA OSB-2100 旋转蒸发仪,BSA2245S Sartorius 电子天平。

2 方法与结果

2.1 正丁醇去除工艺过程设计

2.1.1 设计原理 正丁醇-水物系为二元非均相共沸物,二者存在最低共沸点^[2],为 92.5 °C,因此,可向天舒滴丸中间体中加入水为夹带剂,与其中的正丁醇形成共沸物,从而使原来不易分离的物系能够获得较完全的分离,使药液中的正丁醇去除完全。

2.1.2 因素水平 选取加水量(以中间体体积倍数计),加水次数及旋蒸温度为考察因素,以正丁醇含量为评价指标,采用正交设计试验优选工艺参数。

2.1.3 正交试验方法 取天舒滴丸中间体 100 mL,置旋转蒸发仪中,按照正交试验设计因素水平表进行试验,旋转蒸发仪真空度指示值应小于

表 1 正丁醇去除工艺正交设计试验因素及水平

水平	A 加水量/倍	B 加水次数/次	C 旋蒸温度/°C
1	0.25	1	60
2	0.5	2	70
3	1	3	80

-0.085 MPa,即绝对压力小于 0.015 MPa,观察少有溶剂蒸出时,试验结束,如需加水,则重复此操作,所得中间体浓缩液用甲醇溶解并转移于 100 mL 量瓶中,并用甲醇定容,测定所得浓缩液样品中正丁醇含量。

2.2 正丁醇残留量含量测定^[3]

2.2.1 色谱条件 ZebronZB-WAX 毛细管柱(30.0 m × 250 μm, 0.25 μm),FID 检测器;进样口温度 230 °C,检测口温度 250 °C,体积流量 1 mL·min⁻¹,程序升温:起始温度 40 °C,保持 2 min,以 5 °C·min⁻¹,速率升至 100 °C,再以 25 °C·min⁻¹速率升至 250 °C,保持 2 min,进样量 1 μL,进样方式不分流进样。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称定 15.8 mg 正丁醇,置 250 mL 量瓶中,用甲醇溶解稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取正交试验样品溶液约 0.43 g,置 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解稀释至刻度,摇匀,从中取 1 mL 置 10 mL 量瓶中,再加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.4 线性关系考察 精密称取正丁醇对照品 8.52 mg,置 25 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为贮备液。分别精密吸取上述贮备液适量,以甲醇稀释配制 0.27 ~ 340.80 mg·L⁻¹的溶液,精密吸取 1 μL,注入气相色谱仪,峰面积(A)为纵坐标,质量浓度(C)为横坐标,进行线性回归,得回归方程 $A = 13\,098.05C + 6.61$ ($r = 0.999\,9$),表明正丁醇在 0.27 ~ 340.80 mg·L⁻¹与峰面积线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取同一对照品溶液按

2.2.1 项下色谱条件进行分析,连续进样6次,测得正丁醇峰面积的RSD 0.29%,说明该方法精密度高。

2.2.6 稳定性试验 取同一供试品溶液,分别在0,0.5,1,2,4,8 h检测,测得正丁醇峰面积的RSD 0.96%,说明供试品在8 h内稳定。

2.2.7 重复性试验 取同一正交试验样品按**2.2.3**项下方法制备6份供试品溶液,按**2.2.1**项下色谱条件进行分析,测得样品中正丁醇质量分数0.14%,RSD 0.91%,说明该方法重复性良好。

2.2.8 加样回收率 精密称取同一正交试验样品约0.215 g,置10 mL量瓶中,各精密加入**2.2.2**项下配制对照品溶液3,5,7 mL,用甲醇溶解稀释至刻度,摇匀,从中取1 mL置10 mL量瓶中,再加甲醇稀释至刻度,摇匀,按**2.2.1**项下色谱条件进行分析,结果如表2所示。

表2 正丁醇加样回收率($n=9$)

取样量 /g	原有量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收 率/%	RSD/%
0.214 5	0.300 3	0.189 6	0.487 2	99.45	101.13	1.10
0.217 3	0.304 2	0.189 6	0.504 8	102.23		
0.216 8	0.303 5	0.189 6	0.500 2	101.44		
0.216 2	0.302 7	0.301 6	0.615 5	101.85		
0.216 7	0.303 4	0.301 6	0.618 9	102.30		
0.216 4	0.303 0	0.301 6	0.616 8	102.02		
0.215 9	0.302 3	0.442 4	0.742 3	99.68		
0.214 6	0.300 4	0.442 4	0.743 6	100.11		
0.215 6	0.301 8	0.442 4	0.752 1	101.06		

2.2.9 最低检出限 采用逐步稀释法进行测定,以信噪比约为3时计算最低检出限,结果显示正丁醇的最低检出限为0.32 ng。

2.2.10 正交试验样品中正丁醇含量测定 照上述方法对正交试验样品进行含量测定,结果见表3,方差分析结果见表4。

根据方差分析结果,加水次数与旋蒸温度对正丁醇的去除有显著性影响,加水量无显著性差异,可任选,为降低成本选A₁,得出正丁醇最佳去除工艺为A₁B₃C₃,即80℃旋转蒸发3次,每次加入0.25倍水。

2.3 最佳工艺验证试验 取天舒滴丸中间体3份,按照最佳去除工艺操作,测定中间体浓缩液中正

丁醇的平均含量为0.18%。

表3 正丁醇去除工艺正交试验样品中正丁醇测定

No	A	B	C	D	正丁醇质量分数/%
1	1	1	1	1	0.60
2	1	2	2	2	0.33
3	1	3	3	3	0.14
4	2	1	2	3	0.49
5	2	2	3	1	0.18
6	2	3	1	2	0.29
7	3	1	3	2	0.29
8	3	2	1	3	0.25
9	3	3	2	1	0.20
K ₁	0.36	0.46	0.38	0.33	
K ₂	0.32	0.25	0.34	0.30	
K ₃	0.25	0.21	0.20	0.29	
R	0.11	0.25	0.17	0.03	

表4 方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.02	2.00	0.01	10.09	
B	0.1	2.00	0.05	57.88	<0.05
C	0.05	2.00	0.02	26.28	<0.05
误差	0.00	2.00	0.00	-	-

注: $F_{0.05}(2,2)=19.0$, $F_{0.1}(2,2)=9.0$ 。

3 讨论

为考察此去除工艺对药物有效性的影响,进行了天舒滴丸中间体及中间体浓缩液中指标性成分的含量测定^[1],结果表明指标性成分阿魏酸及天麻素含量均无变化,说明该工艺安全合理,可操作性强。

正丁醇为《中国药典》规定的第三类溶剂,限度要求为不超过0.5%,天舒滴丸中间体采用最佳去除工艺后,正丁醇平均含量为0.18%,符合药典要求。

随着中药制剂的发展,正丁醇萃取技术将更多的应用于中成药提取与精制,而正丁醇去除与残留量检测成为生产中亟待解决的问题,是生产过程控制的关键环节,本试验即可成为天舒滴丸生产企业的内控质量标准,同时也为其他用到此项技术的品种提供思路与参考。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S]. 2010:524.
- [2] 袁海荣,杨银生. 盐酸四环素生产中废正丁醇回收工艺设计[J]. 西北药学杂志,2007,22(6):330.

[责任编辑 全燕]