

白芍解郁颗粒中大孔吸附树脂残留物质量标准的研究

杨士友¹, 顾攀², 孙备¹, 常宫², 吕凌¹

(1 安徽省药物研究所, 安徽 合肥 230022; 2 安徽省丰原科技发展有限公司, 安徽 蚌埠 233010)

摘要:目的: 研究控制白芍解郁颗粒中大孔吸附树脂残留物的质量标准。方法: 采用气相色谱顶空进样法测定样品中的树脂残留物。结果: 以毛细管柱 HP-FFAP, 柱温采取程序升温, FID 为检测器, 载气为氮气, 顶空温度为 75℃, 顶空时间为 20min, 进样针温度为 80℃, 以该方法测定样品中的甲苯、二甲苯、苯乙烯、1, 2-二乙基苯; 采用毛细管柱 HP-5, 柱温 40℃, FID 为检测器, 载气为氮气, 顶空温度为 70℃, 顶空时间为 20min, 进样针温度为 80℃, 按该方法测定样品中的苯和正己烷。结论: 所采用的方法简便、可靠, 可用于本品的树脂残留物测定。

关键词: 白芍解郁颗粒; 大孔吸附树脂; 残留物; 气相色谱

中图分类号: R284.1 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)06-0011-04

Study on the Quality Standard of Macroporous Resin Remains of Baishaojieyu Keli

YANG Shi-you¹, GU Pan², SUN Bei¹, CHANG Gong², LU Ling¹

(1 Anhui Institute of Materia Medica, Hefei 230022, China;

2 Anhui Fenyuan Technical Development Ltd. Company, Benbu 233010, China)

Abstract: Object: To Study the quality standard which can control the macroporous resin remains in Baishaojieyu Keli. Methods: The content of remains was determined by headspace GC method. Results: Toluene, xylene, styrene and 1, 2-diethylbenzene were determined using an HP-FFAP capillary column with nitrogen as the carrier gas. Programming raised the column temperature. The headspace temperature was 75℃ and the headspace time was 20minutes. An HP-5 capillary column was used to determine benzene and hexane. The column temperature was 40℃, the headspace temperature was 70℃, and the headspace time was 20minutes. Conclusion: The method is convenient, credible, and it can be used to determine resin remains in Baishaojieyu Keli.

Key words: Baishaojieyu Keli; Macroporous resin; Remains; GC

白芍解郁颗粒的处方的主要成分为白芍, 在该产品的提取过程中采用了大孔吸附树脂对白芍提取物进行纯化, 得到含芍药苷浓度较高的浸膏, 即保留了有效成分, 又去除了不需要的杂质, 达到了中药现代化的目的。由于大孔吸附树脂是采用有机合成的方法进行制备的, 因此在树脂中残留有甲苯、苯、正己烷等有机溶剂, 为了确保用药的安全, 有必要对成品中残留的有机溶剂成分进行检测, 并制定相应的限度。本文主要研究白芍解郁颗粒中树脂残留有机溶剂成分的检测方法和质量标准。

1 仪器和实验材料

1.1 仪器 美国 Agilent 6890Plus 气相色谱仪, Agilent 7894 型顶空进样器; FID 检测器; HP-FFAP 型

毛细管柱; HP-Agilent HP-5 型毛细管柱; Agilent6890 型色谱工作站。

1.2 实验材料 白芍解郁颗粒, 安徽省药物研究所提供。二甲基亚砜, 中国医药集团上海化学试剂公司; 氯苯, 蚌埠电化试剂厂; 苯系物环境标准品(甲醇), 合肥市环境检测中心站提供, 购自国家环保总局标准样品研究所; 苯乙烯, 中国医药集团上海化学试剂公司生产; 正己烷, 上海永华特种化学试剂厂生产; 苯, 色谱纯, 上海化学试剂一厂生产; 1, 2-二乙基苯, 瑞士 Fuka Chemika 公司生产。

2 甲苯、二甲苯、苯乙烯、1, 2-二乙基苯测定方法的研究

2.1 色谱条件及系统适应性 毛细管柱 HP-FFAP, 25m × 0.25mm × 0.25μm; 柱温采用程序升温: 自 40℃ 恒定 1min, 以 7℃/min 升温, 一直到 90℃; 检测器为 FID, 温度 220℃; 进样口温度 180℃; 进样量为 1mL;

载气为氮气, 压力 24Psi; 顶空温度为 75℃, 顶空时间为 20min, 进样针温度为 80℃。

内标溶液为用 2% 二甲亚砷水溶液配制的浓度为每 mL 含 22.10 μ g 氯苯的溶液。对照品溶液用内标溶液配制, 配制成每 mL 含 20.78 μ g 甲苯、20.76 μ g 二甲苯、19.93 μ g 苯乙烯和 21.10 μ g 1,2-二乙基苯的混合溶液, 吸取 0.5mL 置于 25mL 的顶空瓶中, 密封瓶口, 作为对照品溶液。

供试品溶液的配制: 取供试品约 500mg, 精密称定, 置 25mL 的顶空瓶中, 加入内标溶液 0.5mL, 密封瓶口, 摇匀, 作为供试品溶液。

分别吸取供试品和对照品各 1mL, 顶空进样注入气相色谱仪中, 记录色谱峰面积, 按内标法计算。精密吸取对照品溶液 0.5mL 于 25mL 顶空瓶中, 密封瓶口, 顶空进样, 按甲苯、二甲苯、氯苯、苯乙烯、1,2-二乙基苯顺序山峰, 记录色谱图, 从色谱图中可见, 每两个色谱峰之间的分离度大于 1.5, 符合要求。

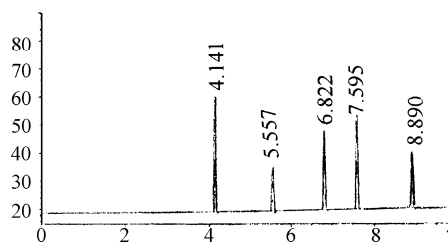


图 1 甲苯、二甲苯、氯苯、苯乙烯、1,2-二乙基苯的色谱图

2.2 检测限 以噪音的两倍为方法的检测限, 测得甲苯的检出限为 2ng、二甲苯的检出限为 1ng、苯乙烯的检出限为 1ng、1,2-二乙基苯的检出限为 1ng。

2.3 标准曲线 分别精密吸取对照品溶液适量, 配制成相应浓度的对照品溶液, 按照前法进样, 测得峰面积, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标, 计算出标准曲线。结果如下:

甲苯的标准曲线为 $Y = 10.7752X + 14.215$, $r = 0.9955$

二甲苯的标准曲线为 $Y = 5.335X + 0.33$, $r = 0.9975$

苯乙烯的标准曲线为 $Y = 14.7475X + 6.885$, $r = 0.9961$

1,2-二乙基苯的标准曲线为 $Y = 5.45X + 2$, $r = 0.9968$

2.4 重复性试验 称取同一批样品, 每份 500mg, 精密称定, 加入对照品溶液 0.5mL, 照前法进样, 结果见表 1。从表 1 结果可见, 本法重现性良好, 符合要求。

2.5 回收率试验 称取同一批号样品 6 份, 每份 500mg, 精密称定, 分别加入一定量的甲苯、二甲苯、苯乙烯和 1,2-二乙基苯的对照品溶液, 按上法分别制备供试品溶液, 顶空进样, 计算测得量和回收率, 结果见表 2。从表 2 结果可见, 甲苯、二甲苯、苯乙烯和 1,2-二乙基苯的回收率符合要求。

表 1 重复性试验结果

次数	峰面积			
	甲苯	二甲苯	苯乙烯	1,2-二乙基苯
1	100.35	46.43	100.88	32.26
2	101.19	45.66	97.80	31.90
3	101.50	45.01	97.36	32.75
4	97.77	44.97	100.69	33.14
5	98.15	44.26	98.26	33.24
RSD(%)	1.73	1.81	1.68	1.76

表 2 加样回收率试验结果

No	取样(mg)	被测成分	对照品		收率 (%)
			加入量(μ g/mL)	测得量(μ g/mL)	
1	500.24	A	10.05	10.02	99.71
		B	10.25	10.21	99.64
		C	9.98	9.89	99.17
		D	10.45	10.37	99.25
2	500.76	A	10.05	10.11	100.61
		B	10.25	10.28	100.26
		C	9.98	10.08	101.09
		D	10.45	10.58	101.30
3	500.59	A	10.05	9.96	99.11
		B	10.25	10.11	98.59
		C	9.98	9.80	98.22
		D	10.45	10.26	98.18
4	500.46	A	20.10	19.79	98.42
		B	20.50	20.33	99.15
		C	19.95	19.70	98.74
		D	20.89	20.64	98.80
5	500.27	A	20.10	19.90	98.98
		B	20.50	20.25	98.77
		C	19.95	19.80	99.23
		D	20.89	20.69	99.01
6	499.78	A	20.10	19.95	99.24
		B	50.50	20.30	99.00
		C	19.95	19.68	98.66
		D	20.89	20.66	98.88

A: 甲苯平均回收率 99.35%, RSD= 0.752%; B: 二甲苯平均回收率 99.24%, RSD= 0.623%; C: 苯乙烯平均回收率 99.19%, RSD= 1.012%; D: 1,2-二乙基苯平均回收率 99.24%, RSD= 1.080%。

2.6 样品测定结果 测定不同批号的三批样品, 结果见表 3。

表 3 样品测定结果(%)

样品批号	甲苯	二甲苯	苯乙烯	1,2-二乙基苯
010324	0.0003	0.00014	0.0001	0.00003
010331	0.0003	0.00014	0.0001	0.00003
010407	0.0003	0.00014	0.0001	0.00003

根据测定的结果将甲苯的限度定为不得超过百万分之五, 二甲苯和苯乙烯的限度定为不得超过百万分之五, 1,2-二乙基苯的限度定为不得超过百万分之一。

3 苯、正己烷的测定方法研究

3.1 色谱条件和系统适应性研究 毛细管柱 HP-5, 30m × 0.25mm × 0.25um; 柱温 40 °C; 检测器为 FID, 温度 230 °C; 进样口温度 200 °C; 进样量为 0.8mL; 载气为氮气, 压力 24Psi; 顶空温度为 70 °C, 顶空时间为 20min, 进样针温度为 80 °C。

供试品溶液的配制: 取供试品约 200mg, 精密称定, 置 25mL 的顶空瓶中, 密封瓶口, 摇匀, 作为供试品溶液。

对照品溶液的配制: 取供试品约 200mg, 精密称定, 置 25mL 的顶空瓶中, 加入苯 1μL、正己烷 10μL, 密封瓶口, 摇匀, 作为对照品溶液。

分别吸取供试品和对照品各 1mL, 顶空进样注入气相色谱仪中, 记录色谱峰面积, 按单点标准加入法计算含量。从色谱图中可见, 每两个色谱峰之间的分离度大于 1.5, 符合要求。

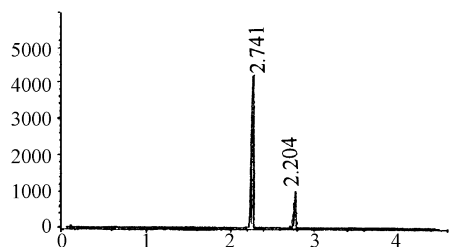


图 2 苯和正己烷的色谱图

3.2 检测限 以噪音的两倍为方法的检测限, 测得苯的检出限为 20ng、正己烷的检出限为 30ng。

3.3 标准曲线 分别精密吸取对照品溶液适量, 配制成相应浓度的对照品溶液, 按照前法进样, 测得峰面积, 以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标, 计算出标准曲线。结果如下:

苯的标准曲线为 $Y = 39086.22X + 3357.033$, $r = 0.9998$

正己烷的标准曲线为 $Y = 15900.11X +$

12354.41 , $r = 0.9998$

3.4 重复性试验 称取同一批样品, 每份 500mg, 精密称定, 加入对照品溶液苯 1μL, 正己烷 10μL, 照前法进样, 结果见表 4。从表 4 结果可见, 本法重现性良好, 符合要求。

表 4 重现性试验结果

次数	峰面积	
	苯	正己烷
1	12967.1	58283.3
2	13221.9	57634.8
3	12657.1	58400.5
4	13080.3	58647.3
5	13164.3	59041.6
RSD(%)		1.72
		0.88

3.5 回收率试验 称取同一批号样品 6 份, 每份 200mg, 精密称定, 分别加入一定量的苯、正己烷对照品溶液, 按上法分别制备供试品溶液, 顶空进样, 计算测得量和回收率, 结果见表 5。从表 5 结果可见, 苯、正己烷的回收率符合要求。

表 5 加样回收率试验结果

No	取样(mg)	被测成分	对照品		回收率 (%)
			加入量(μg/ml)	测得量(μg/ml)	
1	199.34	E	0.9	0.921	102.33
		F	6.0	5.897	98.28
2	200.39	E	0.9	0.917	101.89
		F	6.0	6.024	100.40
3	200.79	E	0.9	0.905	100.56
		F	6.0	5.872	97.87
4	201.04	E	1.8	1.839	102.11
		F	12.0	12.195	101.63
5	199.02	E	1.8	1.793	99.61
		F	12.0	12.201	101.68
6	200.37	E	1.8	1.767	98.17
		F	12.0	12.161	101.34

E: 苯平均回收率 100.78%, RSD= 1.64%; F: 正己烷平均回收率 100.21%, RSD= 1.71%

3.6 样品测定结果 测定不同批号的三批样品, 结果见表 6。

表 6 样品测定结果(%)

样品批号	苯	正己烷
010324	0.0001	0.000018
010331	0.00012	0.000019
010407	0.00008	0.000017

根据测定的结果将苯的限度定为不得超过百万分之二,正己烷的限度定为不得超过百万分之一。

4 讨论

大孔吸附树脂目前被广泛应用于中药分离提取过程中.它具有使用方便,成本低廉的优点,可以使处理的中药达到较高的纯度。但是大孔吸附树脂是采用化学合成方法生产的,在成品中残留有少量的有机溶剂成分,因此在使用过程中会在处理的样品中残留少量有机成分。对于采用大孔吸附树脂制成的中药成品,需要控制其残留的有机成分的含量^[1,2]。本文所研究的质量标准采用气相色谱顶空

进样法测定有机溶剂的残留量,方法简便可靠,能够有效地控制样品中树脂有机成分的残留量,从而保证产品的安全性。

参考文献:

- [1] 高晓燕,赵春颖,孟艳彬,等.咳喘宁胶囊中大孔吸附树脂残留物的检查[J].中成药,2003,25(9):721-723.
- [2] 许兴臣,李棣华,刘俊红,等.WLD- II型大孔吸附树脂中苯乙烯等残留物的测定[J].中国中西医结合外科杂志,2002,8(4):293-294.