

• 制剂与质量 •

D-101 型大孔吸附树脂预处理方法的研究

贾存勤^{1,2}, 李阳春², 屠鹏飞^{1*}, 张洪全¹

(1. 北京大学医学部 药学院, 北京 100083; 2. 甘肃农业大学草业学院, 甘肃 兰州 730050)

摘要:目的 建立 D-101 型大孔吸附树脂的预处理方法。方法 采用正交试验设计以洗脱液中甲苯、萘的量及其紫外吸收值为指标(254 nm), 考察了 D-101 型大孔吸附树脂预处理过程中的影响因素。结果 溶剂和温度是树脂预处理中两个关键因素。建立了 D-101 型大孔吸附树脂预处理的优选工艺为柱温为 60 ℃, 先用 2% NaOH 浸泡洗脱, 再用乙醇浸泡洗脱, 洗脱体积流量为 2 BV/h, 乙醇用量为 3.5 倍柱体积(BV), 此时乙醇洗脱溶液的吸光度约为 0.4。结论 该 D-101 型大孔吸附树脂的预处理工艺简单、生产周期短、环境污染小且预处理过程可用 UV 在线监测。

关键词: D-101 型大孔吸附树脂; 预处理; 甲苯; 萘

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: B

文章编号: 0253-2670(2006)02-0193-04

Pretreatment of D-101 macroporous adsorption resin

JIA Cun-qin^{1,2}, LI Yang-chun², TU Peng-fei¹, ZHANG Hong-quan¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Health Science Center, Peking University, Beijing 100083, China;

2. School of Grass Sciences, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730050, China)

Abstract: **Objective** To develop a method for the pretreatment of D-101 macroporous adsorption resin (MAR). **Methods** The influence factors of pretreatment conditions were studied by orthogonal test according to the content of toluene and naphthalene in the eluate and its UV absorbance (254 nm). **Results** Solvent and temperature were two key factors to the pretreatment process. The optimized method was established. D-101 MAR was eluted by 2% NaOH for 2 bed volumes (BV) of MAR and then by ethanol for only 3.5 BV at 2 BV/h at 60 ℃. At the end of elution, the UV absorbance of ethanol eluate was about 0.4. **Conclusion** The operation of D-101 MAR pretreatment is easy and the cycle is short. The process has little contamination to the environment and can be monitored by a on-line UV monitor.

Key words: D-101 macroporous adsorption resin (D-101 MAR); pretreatment; toluene; naphthalene

随着中药现代化的不断深入和中药新药研发的发展, 大孔吸附树脂已广泛应用于中药及天然药物提取液中有效成分的富集和纯化^[1~3]。但是, 目前市场上普通的商品树脂均为化工树脂, 常含有一定量未聚合的单体、致孔剂、分散剂和交联剂等有机溶剂, 如苯、甲苯、二甲苯、苯乙烯、二乙烯苯、二乙苯、萘及一些直链烷烃等, 都具有不同程度的毒性, 不仅造成药品的不安全性, 还影响到树脂的吸附性能。因此, 商品树脂使用前必须经过预处理, 以除去树脂中的有机残留物。为了确保使用大孔吸附树脂纯化的中药产品的安全性, 国家食品药品监督管理局(SFDA)多次组织专家进行讨论, 并发布会议纪要, 要求采用大孔吸附树脂纯化的中药产品必须建立树脂有机残留物的限量检查标准, 并列入标准正文。因

此树脂预处理的质量直接关系到中药产品的质量。

树脂预处理常用的方法有回流法、渗漉法和水蒸汽蒸馏法等, 所采用的溶剂主要有乙醇、甲醇、丙酮、异丙醇及稀盐酸、稀氢氧化钠溶液等。目前树脂的预处理方法大多采用渗漉法, 即将树脂装柱, 加有机溶剂浸泡, 洗脱, 再浸泡, 洗脱, 加 2%~5% 盐酸溶液浸泡, 洗脱, 水洗至 pH 值中性, 加 2%~5% 氢氧化钠溶液浸泡, 洗脱, 水洗至 pH 值中性。此类方法溶剂用量约为 10~20 柱体积(BV), 树脂预处理周期约为 3~5 d, 不仅处理成本高, 时间长, 效果差, 而且环境污染也较大。

D-101 大孔吸附树脂是以苯乙烯为结构骨架, 以二乙烯苯为交联剂聚合而成, 为目前使用最广泛的树脂之一。凌宁生等^[4]对 D-101 树脂的预处理作

收稿日期: 2005-05-08

基金项目: “十五”国家科技攻关项目(2001BA701A02)

作者简介: 贾存勤(1973—), 男, 甘肃农业大学 2003 届硕士, 现北京大学药学院 2003 级在读博士生。E-mail: jiacunqin@tom.com

* 通讯作者 屠鹏飞 Tel: (010) 82802750 E-mail: pengfeitu@bjmu.edu.cn

了报道,认为树脂经过 9 BV 乙醇洗脱即可安全使用,但处理效率仍较低。为了降低 D-101 树脂的预处理成本,提高处理效率,本实验对其预处理方法进行了系统研究,并对有机残留物进行了检测,同时采用紫外可见分光光度法建立树脂预处理过程的快速监测方法。结果表明,本法工艺简单、环境污染小、溶剂用量少、预处理时间短,处理后的树脂中有机残留物达到 SFDA 的有关要求。

1 仪器与试剂

美国安捷伦 6890 气相色谱仪,氢火焰离子化检测器(FID),1 μL 气相进样器(Hamilton 公司);电子分析天平(Sartorius BP 110 S 德国);TU-1901 紫外可见分光光度计;树脂色谱柱为自制;试剂均为分析纯(北京化学试剂厂);D-101 型大孔吸附树脂(天津农药总厂树脂分厂)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件:HP-5 石英毛细管柱(30 m $\times$ 0.32 mm, 0.25 μm);FID 检测器,温度 250 $^{\circ}\text{C}$;进样口:200 $^{\circ}\text{C}$,不分流;柱温:40 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 1 min,以 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温至 125 $^{\circ}\text{C}$,恒温 3 min,再以 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 继续升温至 150 $^{\circ}\text{C}$,恒温 3 min;载气:氮气($\geq 99.999\%$),流量 0.5 mL/min;尾气:30 mL/min,空气:300 mL/min,氢气:30 mL/min;进样量:1 μL 。

2.2 线性关系考察:分别精密称取甲苯和萘对照品 0.100 9 g 和 0.092 0 g,加乙醇定容至 10 mL,配制成 10.090 mg/mL 和 9.200 mg/mL 的贮备液。分别取贮备液适量,加乙醇稀释,使其为 1、10、50、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列溶液,以上述色谱条件测定。以峰高为纵坐标,质量浓度为横坐标,计算回归方程,甲苯: $Y=1.1942X+1.10186$, $r=0.9996$;萘: $Y=1.428X+3.15$, $r=0.9977$ 。

2.3 供试品溶液的制备:取树脂的乙醇洗脱溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.4 树脂预处理条件考察:因素水平见表 1,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计,称取树脂 15.0 g 进行预处理,溶剂用量为 3 BV,收集最后 0.5 BV 的洗脱溶液,测定甲苯和萘的量。结果见表 2,对表 2 的数据进行方差分析,结果见表 3。

结果表明,以甲苯为指标考察时,因素 A 是显著因素,以萘为指标考察时,因素 A 和 B 是显著因素。造成这种差异的原因是甲苯较易洗脱,因素 B 影响减小,而萘不易洗脱,因素 B 就成为显著因素。

由表 2、表 3 可见,溶剂和温度是显著因素,洗脱速度对洗脱效果有一定影响,乙醇浸泡时间影响

表 1 影响 D-101 大孔吸附树脂预处理的因素水平

Table 1 Factors and levels of D-101 MAR pretreatment

水平	因素			
	A 溶剂	B 温 度/ $^{\circ}\text{C}$	C 洗脱速度/ ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	D 浸泡 时间/h
1	甲醇	60	2.0	0
2	异丙醇	40	1.6	6
3	乙醇	30	1.0	12

表 2 树脂预处理 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Table 2 $L_9(3^4)$ Orthogonal test result of MAR pretreatment

试验号	A	B	C	D	甲苯/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	萘/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$
1	1	1	1	1	1.5	6.0
2	1	2	2	2	3.1	44.4
3	1	3	3	3	3.7	47.7
4	2	1	2	3	4.8	8.4
5	2	2	3	1	4.7	25.2
6	2	3	1	2	21.8	30.6
7	3	1	3	2	17.6	43.6
8	3	2	1	3	43.6	52.7
9	3	3	2	1	74.2	74.0
甲 K_1	8.3	23.9	66.9	80.4		
苯 K_2	31.3	51.4	82.1	42.5		
K_3	135.4	99.7	26	52.1		
R	42.4	25.3	18.7	12.7		
萘 K_1	98.1	58.0	89.3	105.2		
K_2	64.2	122.3	126.8	118.6		
K_3	170.3	152.3	116.5	108.8		
R	35.4	31.4	9.1	4.5		

表 3 方差分析

Table 3 Variance analysis

	方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
甲苯	A	3 057.802	2	1 528.901	7.458	$P<0.05$
	B	981.642	2	490.821	2.394	
	C	561.229	2	280.615	1.369	
	D	258.829	2	129.415	0.631	
	误差	820.06	4	410.03		
萘	A	1 957.696	2	978.848	13.869	$P<0.05$
	B	1 547.442	2	773.721	10.963	$P<0.05$
	C	250.242	2	125.121	1.773	
	D	32.062	2	16.031	0.227	
	误差	282.30	4	70.575		

$$F_{0.05}(2,4)=6.940 \quad F_{0.01}(2,4)=18.000$$

不明显,因此,根据实验结果综合分析,选定的优选洗脱条件为 $A_1B_1C_0D_0$,为了尽可能除去有机溶剂,确定洗脱条件为 $A_1B_1C_3D_2$,即溶剂为甲醇,洗脱温度为 60 $^{\circ}\text{C}$,洗脱速度为 1.0 mL/min (约 2 BV/h),浸泡时间为 6 h。

但在实际生产中,溶剂选择时,甲醇的毒性较大,容易造成人体危害,异丙醇价格较贵,因此选择乙醇作为洗脱溶剂;浸泡一定时间有助于树脂中有机残留物溶出,太长则影响到生产周期,实际生产浸泡时间为 1 h。考虑到实际生产,树脂的预处理方法

为:溶剂为乙醇,洗脱温度为 60 ℃,洗脱速度为 2 BV/h,乙醇浸泡时间为 1 h。

2.5 稀碱液浸泡对树脂预处理的影响:分别称取 15.0 g D-101 树脂两份装柱,按以下两种方法试验:(1) 1 份以正交试验所确定的条件处理树脂,即在 60 ℃条件下,用 95%乙醇浸泡 1 h 后洗脱,洗脱速度为 1.0 mL/min,收集洗脱液,每 0.5 BV 为 1 份,共收集 4 BV;(2) 另 1 份先用 5% NaOH 浸泡 2 h 后洗脱,洗脱速度 1.5 mL/min,共洗脱 2 BV,用去离子水洗至 pH 值中性,以下操作同(1)。采用气相色谱仪分别测定每 1 份洗脱液中甲苯和萘及采用紫外可见分光光度计在 254 nm 处测定紫外吸收值,结果见表 4 和表 5。D-101 树脂经稀氢氧化钠溶液浸泡洗脱后乙醇洗脱液的气相色谱图见图 1。

表 4 乙醇洗脱液紫外吸收值

Table 4 Comparison of UV absorbance of ethanol eluate

洗脱液量/BV	紫外吸收值	
	5% NaOH 浸泡	5% NaOH 未浸泡
0.5	3.00	1.32
1.0	3.00	3.00
1.5	2.82	3.00
2.0	1.33	3.00
2.5	0.66	1.64
3.0	0.49	0.75
3.5	0.41	0.52
4.0	0.12	0.42

表 5 乙醇洗脱液中含甲苯和萘的量

Table 5 Toluene and naphthalene in ethanol eluate

洗脱液量/BV	5% NaOH 浸泡		5% NaOH 未浸泡	
	甲苯/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	萘/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	甲苯/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	萘/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
1	196	139.8	未检出	未检出
2	16	64.0	20.4	57.2
3	7.6	5.2	9.4	8.4
3.5	未检出	未检出	未检出	未检出

由图 1 和表 4 可见,对 D-101 树脂,在加热条件下,稀碱溶液浸泡洗脱后乙醇的洗脱效果优于不用稀碱溶液。

2.6 D-101 树脂预处理过程中紫外监测方法的建立:对 D-101 树脂的乙醇洗脱液在 200~400 nm 进行了扫描,结果最大吸收波长为 256 nm,为了操作方便,选择了常用的 254 nm 作为检测波长。

由表 4 可见,乙醇洗脱液的紫外吸收值(254 nm)随着乙醇用量增加而减小,在加热的条件下,稀碱溶液浸泡洗脱后乙醇洗至 3 BV 和 3.5 BV 时其紫外吸收值分别为 0.49 和 0.41,其有机残留物已很低,气相色谱检测表明,各有机残留物均低于 10

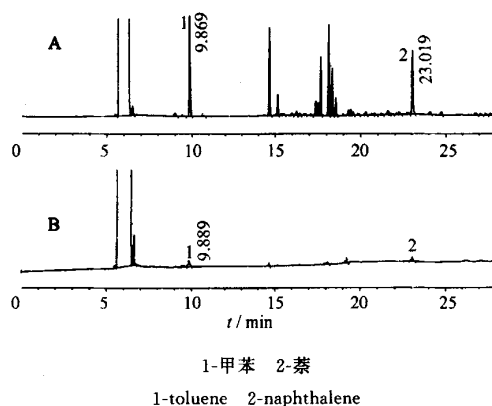


图 1 1 BV (A)和 3 BV (B)稀碱洗后乙醇洗脱液气相色谱图

Fig. 1 GC Chromatograms of ethanol eluate for 1 BV (A) and 3 BV (B) after diluent base elution

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 。因此,采用紫外吸收值监测树脂预处理过程的方法为:在 254 nm 处测定乙醇洗脱液的紫外吸收值,当紫外吸收值约为 0.4 时,树脂基本处理干净。

2.7 D-101 树脂预处理工艺的确定:由表 4 和图 1 可见,在加热条件下,稀碱溶液浸泡洗脱后乙醇洗至 3 BV 时,乙醇洗脱液中有机残留物已很低,气相色谱检测表明,各有机残留物均低于 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。经过多次中试试验,D-101 树脂的预处理工艺为:树脂装柱,加 5% NaOH 浸泡 2 h,洗脱,洗脱速度为 4 BV/h,共洗脱 2 BV;去离子水洗至 pH 值中性,加热至 60 ℃,加乙醇浸泡 1 h,洗脱,洗脱速度为 2 BV/h,乙醇用量约为 3.5 BV;紫外检测器在线监测,预处理结束时,乙醇洗脱液的紫外吸收值约为 0.4。

3 讨论

3.1 甲苯为 D-101 树脂中主要有机残留物之一,也是沸点较低的溶剂,萘是有机残留物中沸点较高的有机物,预试验表明该物质最难除去。因此,洗脱过程采用这两种有机物作为考察指标。

3.2 表 4 和表 5 结果表明,当乙醇洗至 3 BV 时,洗脱液中甲苯和萘已小于 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,溶液紫外吸收值为 0.49。从图 1 可看出,其他有机物色谱峰也已很小,但溶液的紫外吸收值较高,其原因有待于进一步探讨。

3.3 表 4、表 5 和中试试验结果表明,利用溶液紫外吸收值(254 nm)监测树脂的预处理过程是可行的,其操作简便,成本很低,可实现在线监测。但是利用洗脱溶液紫外吸收值来比较准确地监测树脂的预处理水平,还需要累积更多的数据。

References:

[1] Ma Z S. The application of macroporous adsorption resin on

- the research of medical sciences [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中草药), 1997, 19 (12): 40-41.
- [2] Shi Z Q, Shi R F, Fan Y G, et al. Application of polymer adsorbent in extraction of medical herbals [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32 (7): 660-662.
- [3] Tu P F, Jia C Q, Zhang H Q. The application of macroporous adsorption resin on new drug research and production of TCM [J]. *World Sci Tech: Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中医药现代化), 2004, 6 (3): 22-28.
- [4] Ling N S, Liu Z Q, Li L, et al. Analysis of benzene-series residues in D-101 macroporous resin used for TCM [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33 (2): 122-124.

丹参浸膏真空带式干燥工艺的研究

曾 艳, 刘雪松, 陈 勇, 瞿海斌, 程翼宇*

(浙江大学 中药科学与工程学系, 浙江 杭州 310027)

摘 要:目的 研究并确定丹参浸膏真空带式干燥的最佳工艺条件。方法 采用正交试验法和多指标综合评分法, 以丹参浸膏干燥产品含水率和丹参浸膏干燥速率为考察指标, 对影响丹参浸膏真空带式干燥过程的因素进行考察。结果 丹参浸膏真空带式干燥的最佳工艺条件为丹参浸膏含水率 40%, 丹参浸膏进料速率 1.5 mL/s, 输送带速率 5 cm/min。结论 采用真空带式干燥工艺生产丹参浸膏干燥颗粒, 干燥产品含水率低, 干燥速率快。

关键词:丹参; 真空带式干燥; 正交试验; 多指标综合评分法

中图分类号:R284.2; R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2006)02-0196-03

Optimization for vacuum belt drying process of *Radix Salvia Miltiorrhiza* extract

ZENG Yan, LIU Xue-song, CHEN Yong, QU Hai-bin, CHENG Yi-yu

(Department of Chinese Medicine Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: **Objective** To select the optimum conditions of the vacuum belt drying process of *Radix Salvia Miltiorrhiza* (RSM) extract. **Methods** The process was studied by using orthogonal test design and grading method for multi-index on the parameters of the water content of dried product and drying rate of RSM extract, the average quantity of vapour during unit time span, as the index. **Results** The optimum process determined by the grading method was listed as follows: water content of the extract before drying was 40%, the feeding speed was 1.5 mL/s, the belt speed was 5 cm/min. **Conclusion** This technology can increase the average quantity of vapour during unit time span and the drying product has high quality with lower water content and desirable drying rate.

Key words: *Radix Salviae Miltiorrhizae* (RSM); vacuum belt drying; orthogonal test; grading method for multi-index

丹参具有祛瘀止痛、活血通经等功效, 为内科及妇科常用中药。目前上市的丹参制剂有片剂、胶囊剂、丸剂等, 其生产过程均离不开干燥过程。常用的干燥技术有喷雾干燥、柜式干燥等, 由于浸膏黏性高、易结团及热敏性等特点, 采用这些方法干燥时易出现粘壁、损耗大等诸多问题^[1], 直接影响到丹参制剂产品的使用、质量、外观和成本, 因此研究适于丹参浸膏的高效干燥方法具有重要的现实意义。真空带式干燥技术具有干燥温度低、操作环境封闭、连续化生产等特点^[2], 已在食品工业等领域得到广泛应用。本实验使用正交试验设计^[3]和多指标综合评分

法^[4], 研究确定丹参浸膏真空带式干燥的最佳工艺条件。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料: 真空带式干燥机组 (由本实验室研制, 输送带长 5.2 m, 筒体直径 0.7 m, 计算机控制), AB204—N 电子天平 (Mettler-Toledo), NDJ—8S 黏度计 (上海精密仪器仪表有限公司), DHJ—9123A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏设备有限公司), 干燥器 (直径 35 cm)。丹参浸膏由杭州正大青春宝药业有限公司提供。

1.2 实验方法

收稿日期: 2005-07-22

基金项目: 国家“十五”科技攻关计划 (2004BA721A44)

* 通讯作者 程翼宇 Tel: (0571) 87952509 E-mail: chengyy@zju.edu.cn