

兽药原料药中溶剂残留醋酸丁酯、正丁醇检测方法的研究

杨文亮（宁夏泰益欣生物科技有限公司，宁夏 银川 750205）

摘要：本文基于气相色谱测定泰乐菌素系列兽药原料药残留溶剂方法建立，通多对所建立方法的条件优化及筛选，确定了最优实验条件。通过实验验证，该方法在检测替米考星残留溶剂醋酸丁酯的检测限在 1.5ppm，最小定量限为 5.0ppm。正丁醇的检测限 2.9ppm，定量限为 10.0ppm。分析加过表明，本文构建的泰乐菌素系列产品的残留溶剂检测方法，不仅可以有效控制产品质量，还能够有效分离醋酸丁酯和正丁醇，达到检测准确的目的。

关键词：兽药原料药；残留；气相色谱；醋酸丁酯；正丁醇

0 前言

醋酸丁酯作为优良的有机溶剂，广泛应用于硝化纤维清洗，在人造革、织物及塑料加工过程中用作溶剂，在各种石油加工和制药过程中用作萃取物，也用于香料复配及杏、梨、香蕉、菠萝等各种香味剂的成分。急性毒性较小，但有麻醉和刺激作用，在 34~50mg/L 浓度下对人的眼、鼻、有相当强烈的刺激，在高浓度下会引起麻醉。

正丁醇主要用于制造邻苯二甲酸、脂肪族二元酸及磷酸的正丁酯类增塑剂，它们广泛用于各种塑料和橡胶制品中，也是有机合成中制丁醛、丁酸、丁胺和乳酸丁酯等的原料。还是油脂、药物（如抗生素、激素和维生素）和香料的萃取剂，醇酸树脂涂料的添加剂等，又可用作有机染料和印刷油墨的溶剂，脱蜡剂。属低毒类，人吸入 $303 \times \text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 年，粘膜刺激，嗅觉减退，人吸入 $606 \text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 年，红细胞数减少，偶见眼刺激症状；人吸入 $150 \sim 780 \text{mg}/\text{m}^3 \times 10$ 年，眼有灼痛感，全身不适，角膜炎。

在兽药原料药生产过程中，部分的有机残留溶剂无法完全去除，这些有机残留溶剂在临床应用的没有疗效，因此在生产过程中尽可能的去除，以保证生产的原料药符合 GMP 规范。诸多有机溶剂对环境以及人体都会产生直接性的威胁，为了确保药物的质量和环境保护，就必须针对其中所残留的溶剂予以科学合理化的管理控制。因此建立高效简洁的残留溶剂检测方法十分重要。本文通过气相色谱构建了一个高效检测兽药原料药中醋酸丁酯、正丁醇残留溶剂的方法。

1 材料与方法

1.1 材料

气相色谱仪（配 FID 检测器）、顶空进样器、聚乙二醇毛细管柱、醋酸丁酯；正丁醇；DMF。

1.2 气相条件

流速：2.3mL/min；柱温：以 100℃ 保持 6min，然后以 30℃/min 升温至 160℃，保持 2min；汽化室温度：200℃；检测器温度：250℃；吹扫流量：10.0mL/min；

分流比：20:1。

1.3 顶空条件

进样量：1mL；加热炉温度：100℃；定量环温度：110℃；传输线温度：120℃；平衡时间：30min。

2 实验步骤

2.1 对照溶液的制备

分别取醋酸丁酯 50mg、正丁醇 50mg，置 100mL 容量瓶中，加 N,N-二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5mL，置顶空瓶中，密封，作为对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

分别称取供试品（泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素颗粒、磷酸泰乐菌素、磷酸替米考星、替米考星）0.10g，精密称定，置于 10mL 容量瓶中，用 N,N-二甲基甲酰胺溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5mL，置顶空瓶中，密封，作为供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

将对照品溶液置于顶空进样器中平衡 30min 后注入气相色谱仪，记录色谱图，进样 5 次，醋酸丁酯和正丁醇峰的理论塔板数均 > 5000，分离度均 > 1.5，RSD 值分别为 0.5%、1.9%。

2.4 重复性

分别称取泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素颗粒、磷酸泰乐菌素、磷酸替米考星、替米考星供试品，分别制备 6 份供试品溶液，按规定条件检测所得醋酸丁酯 6 针峰面积的 RSD 值分别为 0、8.4%、3.5%、4.3%、7.4%、2.1%，测得正丁醇 6 针峰面积的 RSD 值分别为 0、7.0%、5.1%、9.7%、5.0%、4.9%。

2.5 精密度

分别称取泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素颗粒、磷酸泰乐菌素、磷酸替米考星、替米考星供试品，分别制备 12 份供试品溶液，按规定条件检测所得 12 针峰面积的 RSD 值分别为 8.2%、9.0%、6.9%、3.8%、9.8%、2.3%，测得正丁醇 12 针峰面积的 RSD 值分别为 0、5.2%、7.8%、8.7%、7.4%、5.6%。

2.6 专属性

依次精密量取空白溶液、对照品溶液、供试品溶液按规定的条件检测。检测得出空白空白溶液对对照品和供试品溶液均无干扰，各产品中醋酸丁酯与正丁醇的分离度均> 1.5。

2.7 线性与范围和检测限、定量限

分别配制醋酸丁酯和正丁醇浓度相当于对照溶液浓度的 48%、60%、72%、84%、108%、120% 的系列对照溶液，顶空进样检测，记录峰面积。

以浓度为横坐标，峰面积为纵坐标进行回归分析，得醋酸丁酯、正丁醇的回归方程分别为： $y=165.7x$ ($r=0.999$)， $y=90.4x$ ($r=0.998$)

线性范围分别为：249.6~624.0 $\mu\text{g/mL}$ 、251.6~629.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

醋酸丁酯和正丁醇的检测限分别为 1.5ppm、2.9ppm，定量限分别为 5ppm、10ppm。

2.8 回收率

分别制备醋酸丁酯和正丁醇的浓度分别均为 500 $\mu\text{g/mL}$ 、1000 $\mu\text{g/mL}$ 、1500 $\mu\text{g/mL}$ 的对照溶液，每个浓度各 3 份，共 18 份。再分别吸取三个不同浓度的溶液各 5mL 至于顶空瓶中。

按规定的条件进行检测，测得 500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的醋酸丁酯和正丁醇的平均回收率分别为 100.2%、96.6%，1000 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的醋酸丁酯和正丁醇的平均回收率分别为 95.2%、97.1%，1500 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的醋酸丁酯和正丁醇的平均回收率分别为 93.8%、99.9%，醋酸丁酯和正丁醇三个不同浓度回收率的 RSD 值分别为 6.0%、3.8%。

2.9 耐用性

分别将对照溶液及供试品溶液按规定的条件下检测在不同加热时间、不同载气流速、不同色谱柱、不同进样温度所得醋酸丁酯和正丁醇含量的 RSD 值结果如下表 1 (标准要求：RSD $\leq 10.0\%$)。

3 小结与讨论

本文通过使用 DMF 作为溶剂，将兽药原料药如：泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素、酒石酸泰乐菌素颗粒、磷酸泰乐菌素、磷酸替米考星、替米考星完全溶解，使用顶空进样方式，气相色谱法对兽药原料药中的醋酸丁酯及正丁醇溶剂残留进行检测。通过对该方法的系统性、重复性、精密度、专属性、线性、检测限、定量限、回收率、耐用性的验证，其各项结果均符合兽药典标准，并能有效的对兽药原料药中的醋酸丁酯及正丁醇残留进行检测有效分离，达到检测准确的目的，从而证明该分析方法可用于实际检测，且有效，也能够为日常检测效率的提高起到积极推进作用，便于一线操作人员操作。使用此方法已在宁夏泰益欣生物科技有限公司检测上述产品溶剂残留检测中使用，从而良好地控制了产品质量。

参考文献：

[1]Charleston B, Gate J J, Aiken I A. Assessment of efficacy of tilmicosin as a treatment for Mycoplasma infections in chickens[J]. Avian pathol, 1988, 27(2):190-195.
[2] 朱模忠. 兽药手册 [M]. 化学工业出版社, 2002:568-569.
[3] 徐福亮. 动物专用半合成大环内酯类抗生素 - 替米考星 [J]. 中国动物保健, 2005(6):54-57.
[4] 韦建强, 王瑾, 姚洪平, 等. 抗菌新药替米考星在兽医临床应用简介 [J]. 医学动物防治, 2006, 22(7):22-25.
[5] 中国兽药典委员会. 兽药质量标准 2006 年版 [M]. 北京: 中国兽药典委员会, 2006.
[6] 李有业. 首选大环内酯类抗生素防治 PRDC 的理论依据和有效用法 [J]. 吉林畜牧兽医, 2004(11):47-49.
[7] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 [M]. 北京: 中国兽药典委员会出版, 2006.

作者简介：

杨文亮 (1988-)，男，汉族，宁夏银川人，宁夏泰益欣生物科技有限公司，助理实验师，大专。

表 1

名称	泰乐菌素		酒石酸泰乐菌素		酒石酸泰乐菌素颗粒		磷酸泰乐菌素		磷酸替米考星		替米考星	
项目	醋酸丁酯	正丁醇	醋酸丁酯	正丁醇	醋酸丁酯	正丁醇	醋酸丁酯	正丁醇	醋酸丁酯	正丁醇	醋酸丁酯	正丁醇
不同加热时间	-	-	1.9	1.6	5.5	3.4	4.0	5.1	9.5	9.1	1.5	6.3
不同载气流速	-	-	8.0	9.9	9.8	7.0	8.2	9.9	7.6	7.9	2.1	3.6
不同色谱柱	-	-	8.1	3.2	5.1	4.9	5.5	7.6	5.6	9.5	3.4	6.3
不同进样口温度	-	-	8.1	8.4	8.2	1.8	4.1	4.6	6.8	7.9	1.5	5.4