

天然冰片、艾片、合成冰片中残留溶剂测定及风险分析

沈 敏¹, 黄逸文², 鲁 辉², 郭 青^{3*}, 闵春艳^{2*}

(1. 苏州卫生职业技术学院, 江苏 苏州 215000; 2. 苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215000; 3. 江苏省食品药品监督检验研究院, 江苏 南京 210019)

摘要: **目的** 对天然冰片、艾片、合成冰片纯化工艺中正庚烷、正己烷、环己烷、异辛烷、乙酸乙酯、乙醇残留量进行控制。**方法** 建立顶空气相色谱法, DB-624 毛细管柱 (30 m×0.53 mm, 3.0 μm); FID 检测器; 程序升温。对 34 批天然冰片、12 批艾片、34 批合成冰片测定残留溶剂, 并进行风险分析。**结果** 天然冰片中部分批次检出乙醇, 部分批次同时检出正己烷、环己烷、异辛烷和正庚烷, 44% 样品正己烷超标; 艾片中部分批次检出正己烷、环己烷和异辛烷, 残留量均符合规定; 合成冰片中所有批次均同时检出正己烷、环己烷、异辛烷、正庚烷, 残留量均符合规定。**结论** 3 种冰片中有机溶剂均有不同程度的残留, 且残留量与其纯度有一定的关系。其中天然冰片中正己烷的残留带来的风险较高, 建议在其质量标准中增加对正己烷的控制。

关键词: 天然冰片; 艾片; 合成冰片; 残留溶剂; 顶空气相色谱; 风险分析

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2023)06-1914-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.028

Determination and risk analysis of residual solvents in *Borneolum*, *L-Borneolum* and *Borneolum Syntheticum*

SHEN Min¹, HUANG Yi-wen², LU Hui², GUO Qing^{3*}, MIN Chun-yan^{2*}

(1. Suzhou Vocational Health College, Suzhou 215000, China; 2. Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215000, China; 2. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019, China)

ABSTRACT: **AIM** To determine and control the residuals of ethanol, *n*-hexane, ethyl acetate, cyclohexane, isooctane and *n*-heptane in *Borneolum*, *L-Borneolum* and *Borneolum Syntheticum*. **METHODS** The established method of headspace gas chromatography with a FID detector using DB-624 (30 m×0.53 mm, 3.0 μm) as the capillary column through programmed temperature rise was applied upon thirty-four batches of *Borneolum*, twelve batches of *L-Borneolum*, and thirty-four batches of *Borneolum Syntheticum* for the risk analysis. **RESULTS** *Borneolum* was observed with ethanol in some batches; and concomitant *n*-hexane, cyclohexane, isooctane, *n*-heptane in some batches; and totally 44% *n*-hexane exceeding the specifications. *L-Borneolum* was detected with *n*-Hexane, cyclohexane and isooctane in some batches, and yet the residual amounts were all within the specifications limits. All batches of *Borneolum Syntheticum* were detected with residual *n*-hexane, cyclohexane, isooctane and *n*-heptane within the specifications limits. **CONCLUSION** Because three kinds of borneol are generally found with residual solvents whose quantity are proportionally associated with the purity, in particular, the residual *n*-hexane-generated high risk in *Borneolum*, we suggest to include the control of *n*-hexane into the quality specification of *Borneolum*.

KEY WORDS: *Borneolum*; *L-Borneolum*; *Borneolum Syntheticum*; residual solvents; headspace gas chromatography; risk analysis

收稿日期: 2022-05-13

基金项目: 国家药典委员会药品标准制修订研究课题 (2018Z046)

作者简介: 沈 敏 (1980—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药化学研究。Tel: (0512) 62690998, E-mail: 45668327@qq.com

* 通信作者: 郭 青 (1964—), 女, 博士, 主任药师, 从事中药质量研究。Tel: (025) 86251121, E-mail: guoqing580@gmail.com

闵春艳 (1979—), 女, 博士, 主任中药师, 从事中药质量研究。Tel: (0512) 67079940, E-mail: minchunyan322@163.com

冰片味辛、苦，性微寒，归心、脾、肺经，具有开窍醒神、清热止痛之功效^[1]，临床应用范围广泛，常作为佐使药物应用于心脑血管系统等疾病以及皮肤烧烫伤的治疗^[2-5]，又称龙脑，化学名 2-莰醇，分子式 C₁₀H₁₈O，有右旋、左旋、消旋，往往还含有杂质成分异龙脑（异莰醇，C₁₀H₁₈O）和樟脑（2-莰酮，C₁₀H₁₆O）。根据来源^[6]和成分不同，从樟科植物樟的新鲜枝、叶中经提取加工制成的为天然冰片（右旋龙脑），主要成分是右旋龙脑；从菊科植物艾纳香的新鲜叶中经提取加工制成的为艾片（左旋龙脑），主要成分是左旋龙脑；通过对樟脑的还原反应或通过松节油中 α-蒎烯经酯化水解等化学合成方法得到的为冰片（合成龙脑），主要成分为左右旋龙脑的消旋混合物，三者除了分子立体构型不同外，纯度也有所差异（天然冰片应含 96.0% 以上的右旋龙脑，不得检出异龙脑，可含有 3.0% 以下的樟脑；艾片应含 85.0% 以上的左旋龙脑，可含 5.0% 以下的异龙脑和 10.0% 以下的樟脑；合成冰片应含 55.0% 以上的消旋龙脑，可含 0.50% 以下的樟脑，未限定异龙脑的含量，但实际含量在 35% 以上），从而对纯化工艺提出了更高的要求。

前期报道，天然冰片、艾片主要采用水蒸气蒸馏法、超临界 CO₂ 萃取法等手段从植物中提取，再经升华提纯得到^[7-8]；合成冰片主要以 α-蒎烯为生产原料，在催化剂作用下发生酯化反应，再加入 NaOH 水解得到^[7]，而生产企业往往通过有机溶剂重结晶或柱层析对三者进一步纯化，常以 120 汽油^[9-10]、中沸点石油醚^[11-12]、乙酸乙酯^[13]、乙醇^[13]等为结晶溶剂或柱层析洗脱剂，故有必要对上述有机溶剂的残留进行测定，但目前 2020 年版《中国药典》尚未对冰片中的残留溶剂进行控制，而且仅文献 [14] 报道了对冰片中苯、甲苯、二甲苯的测定。本实验基于冰片精制工艺，建立顶空气相色谱法对纯化过程中正庚烷、正己烷、环己烷、异辛烷、乙酸乙酯、乙醇 6 种潜在有机溶剂进行测定，并对 34 批天然冰片、12 批艾片、34 批合成冰片中的上述结果进行风险分析。

1 材料

Agilent 7890B 型气相色谱仪配置 FID 检测器、Agilent 7697A 型自动顶空进样器（美国 Agilent 公司）；XSE205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。N，N-二甲基甲酰胺（DMF，德国 Merck 公司）。正庚烷（99.4%，批号 50721）、正己烷

（99.5%，批号 50728）、环己烷（99.9%，批号 30506）、异辛烷（99.5%，批号 41206）、乙酸乙酯（99.9%，批号 31202）、乙醇（99.9%，批号 41225）（德国 Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司）。天然冰片（右旋龙脑）来自江西、云南、江苏、广东、湖南 6 家生产企业，共 34 批；艾片（左旋龙脑）来自贵州某生产企业，共 12 批；合成冰片（合成龙脑）来自湖南、云南、四川、广西、江苏 7 家生产企业，共 34 批，均经苏州市药品检验检测研究中心闵春艳主任中药师鉴定为正品。

2 方法

2.1 色谱条件 Agilent DB-624 色谱柱（30 m×0.53 mm，3.0 μm）；程序升温（初始 40℃，维持 7 min，以 20℃/min 升至 200℃，维持 3 min）；载气 N₂，体积流量 4.9 mL/min；进样口温度 200℃；分流进样，分流比 10：1；FID 检测器温度 250℃；顶空进样，顶空瓶体积 20 mL，进样体积 1 mL；平衡温度 80℃，定量环温度 100℃，传输管温度 110℃；平衡时间 30 min；GC 循环时间 25 min。

2.2 溶液制备

2.2.1 空白溶液 精密量取 DMF 1 mL，置于 20 mL 顶空瓶中，加盖密封，即得。

2.2.2 对照品溶液 精密称取乙醇 500 mg、正己烷 29 mg、乙酸乙酯 500 mg、环己烷 388 mg、异辛烷 100 mg、正庚烷 500 mg，置于同一 100 mL 量瓶中，DMF 稀释至刻度，摇匀，精密量取 5 mL，置于 50 mL 量瓶中，DMF 稀释至刻度，摇匀，精密量取 1 mL，置于 20 mL 顶空瓶中，加盖密封，即得。

2.2.3 供试品溶液 取本品约 100 mg，精密称定，置于 20 mL 顶空瓶中，精密加入 DMF 1 mL，加盖密封，超声处理约 1 min 使其溶解，轻轻摇匀，即得（每 1 mL 约含本品 100 mg）。

2.2.4 加标溶液 取本品约 1 g，精密称定，置于 10 mL 量瓶中，精密加入适量对照品溶液，DMF 溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 1 mL，置于 20 mL 顶空瓶中，加盖密封，即得。

3 结果

3.1 方法学考察

3.1.1 专属性考察 取“2.2”项下空白、对照品、加标溶液（100% 限度水平）适量，在“2.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，对照品溶液中乙醇、正己烷、乙酸乙酯、环己烷、异辛烷、正庚烷依次出峰，各残留溶剂色谱峰之间

的分离度最小，为 2.0（异辛烷、正庚烷）；空白溶液中各残留溶剂色谱峰的出峰位置无干扰；3 种

冰片加标溶液中各残留溶剂色谱峰与相邻峰的最小分离度为 1.8。

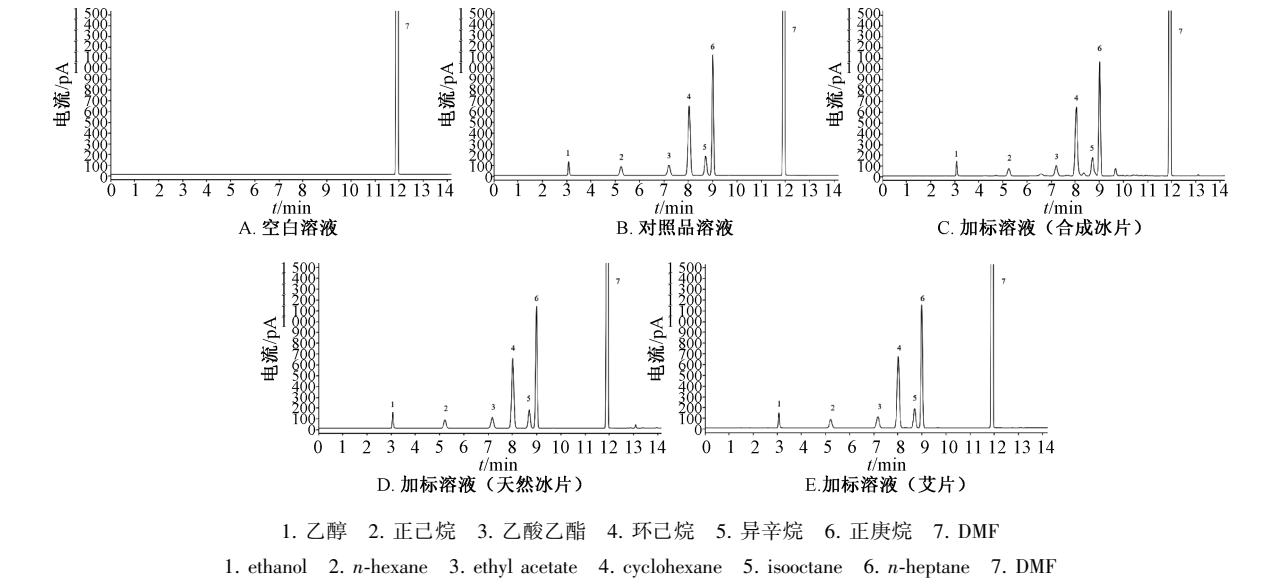


图 1 各残留溶剂顶空气相色谱图

Fig. 1 Headspace gas chromatograms of various residual solvents

3.1.2 线性关系考察 取“2.2.2”项下对照品溶液适量，DMF 逐步稀释，在“2.1”项色谱条件下进样测定 6 次。以各残留溶剂质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，并以信噪

比（S/N）约为 3 时的质量浓度为检测限（LOD），S/N 约为 10 时的质量浓度为定量限（LOQ），结果见表 1，可知各残留溶剂在各自范围内线性关系良好。

表 1 各残留溶剂线性关系

Tab. 1 Linear relationships of various residual solvents

残留溶剂	回归方程	<i>r</i>	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LOD/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	LOQ/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	LOQ 溶液 RSD/%
乙醇	$Y=0.859\ 8X-2.383\ 1$	0.999 5	3.253~976.0	8.1	32.5	9.1
正己烷	$Y=18.209X+2.934\ 2$	0.999 9	0.314 5~62.90	0.8	3.1	1.9
乙酸乙酯	$Y=1.475\ 1X-2.496\ 6$	0.999 3	4.004~971.2	10.0	40.0	1.0
环己烷	$Y=11.426X-0.662\ 4$	0.999 8	0.418 8~765.0	1.0	4.2	2.1
异辛烷	$Y=11.17X-0.501\ 4$	0.999 4	0.418 2~206.8	1.0	4.2	1.2
正庚烷	$Y=10.728X-2.499\ 4$	0.999 5	0.356 7~976.2	0.9	3.6	2.6

注：在残留溶剂的 LOQ 质量浓度至限度质量浓度的 200% 范围内取 6 个质量浓度点进行测定。

3.1.3 精密度试验 按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份对照品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，测得乙醇、正己烷、乙酸乙酯、环己烷、异辛烷、正庚烷峰面积 RSD 分别为 0.8%、2.0%、1.0%、1.3%、1.9%、1.6%，表明仪器精密度良好。

3.1.4 重复性试验 取本品（天然冰片批号 C01170705，艾片批号 120224，合成冰片批号 BP1812006）适量，按“2.2.4”项下方法平行制备 6 份加标溶液（100% 限度水平），在“2.1”项色谱条件下进样测定，测得天然冰片中乙醇、正己烷、乙酸乙酯、环己烷、异辛烷、正庚烷含量 RSD 分别为 2.5%、4.9%、4.1%、4.5%、6.0%、5.4%，艾片中分别为 1.1%、4.7%、2.2%、3.0%、3.7%、3.3%，合成冰片中分别为 2.8%、2.5%、2.9%、2.5%、2.4%、2.7%，表明该方法重复性良好。

3.1.5 溶液稳定性 取对照品溶液适量，在室温下放置 1~2 d 后在“2.1”项色谱条件下进样测定，测得乙醇含量为 98.5%~105.1%，正己烷含量为 98.3%~110.0%，乙酸乙酯含量为 96.1%~107.0%，环己烷含量为 96.8%~105.1%，异辛烷含量为 96.2%~110.0%，正庚烷含量为 96.7%~108.8%，表明溶液在 2 d 内稳定性良好。

3.1.6 加样回收率试验 取本品（天然冰片批号 C01170705，艾片批号 120224，合成冰片批号

BP1812006) 适量, 按“2.2.4”项下分别制备 3 份, 在“2.1”项色谱条件下进样测定, 计算回 50%、100%、150% 水平加标溶液, 每个水平平行 收率, 结果见表 2。

表 2 各残留溶剂加样回收率试验结果 (n=9)

Tab. 2 Results of recovery tests for various residual solvents (n=9)

残留溶剂	天然冰片		艾片		合成冰片	
	平均回收率/%	RSD/%	平均回收率/%	RSD/%	平均回收率/%	RSD/%
乙醇	108.5	2.6	106.3	1.1	111.2	2.8
正己烷	98.9	4.9	96.2	4.7	100.7	2.7
乙酸乙酯	104.6	4.1	101.0	2.2	106.5	2.9
环己烷	98.9	4.5	94.3	3.0	98.5	2.7
异辛烷	96.7	6.0	91.5	3.7	96.3	3.0
正庚烷	96.2	5.4	91.4	3.3	96.5	2.7

3.2 含量测定 检出正己烷、环己烷、异辛烷、正庚烷, 占样品总
3.2.1 天然冰片 表 3 显示, 1 家企业有 1 批检 数的 71%; 所有批次样品均未检出乙酸乙酯。
出乙醇, 占样品总数的 3%; 5 家企业有 24 批同时

表 3 天然冰片中各残留溶剂含量测定结果

Tab. 3 Results of content determination of various residual solvents in *Borneolum*

厂家	批号	含量/%					
		乙醇	正己烷	乙酸乙酯	环己烷	异辛烷	正庚烷
企业 A	130226	—	0.016	—	0.029	0.004	0.001
	140226	—	0.034	—	0.062	0.005	0.000 4
	140224	—	0.032	—	0.063	0.005	0.000 4
	140227	—	0.036	—	0.058	0.005	0.000 4
	140228	—	0.047	—	0.055	0.005	0.001
	130128	—	0.021	—	0.035	0.004	0.002
	120325	—	0.014	—	0.025	0.003	0.001
	130311	—	0.023	—	0.037	0.004	0.002
	140225	—	0.037	—	0.064	0.005	0.001
	120306	—	0.016	—	0.024	0.005	0.001
	20170302	—	0.051	—	0.066	0.004	0.002
	20171101	—	0.039	—	0.056	0.006	0.004
	20180101	—	0.052	—	0.083	0.004	0.001
	20180102	—	0.043	—	0.064	0.005	0.003
	20180103	—	0.063	—	0.069	0.007	0.003
企业 B	150413	—	0.054	—	0.065	0.004	0.001
	150409	—	0.049	—	0.060	0.004	0.001
	150408	—	0.044	—	0.064	0.004	0.001
	130321	—	0.025	—	0.039	0.005	0.002
	130328	—	0.030	—	0.044	0.005	0.002
	130402	—	0.030	—	0.045	0.005	0.003
企业 C	C01170705	0.021	—	—	—	—	—
	C01170703	—	—	—	—	—	—
	C01170718	—	—	—	—	—	—
	C01170605	—	—	—	—	—	—
	C01170606	—	—	—	—	—	—
企业 D	181101	—	0.002	—	0.050	0.013	0.011
企业 E	20170902	—	0.020	—	0.040	0.006	0.002
企业 F	201810221	—	0.001	—	0.081	0.012	0.001
	201810222	—	—	—	—	—	—
	201810223	—	—	—	—	—	—
	201810224	—	—	—	—	—	—
	201812191	—	—	—	—	—	—
	201812192	—	—	—	—	—	—

注：—表示未检出。

3.2.2 艾片 表 4 显示,有 4 批样品检出正己烷、环己烷,2 批样品检出异辛烷,所有批次样品均未检出乙醇、乙酸乙酯、正庚烷。

3.2.3 合成冰片 表 5 显示,所有批次样品均同时检出正己烷、环己烷、异辛烷、正庚烷,并且均未检出乙醇、乙酸乙酯。

表 4 艾片中各残留溶剂含量测定结果

		Tab. 4 Results of content determination of various residual solvents in <i>L-Borneolum</i>					
厂家	批号	含量/%					
		乙醇	正己烷	乙酸乙酯	环己烷	异辛烷	正庚烷
企业 G	120224	—	—	—	—	—	—
	130318	—	—	—	—	—	—
	140211	—	—	—	—	—	—
	150519	—	—	—	—	—	—
	20171213	—	—	—	—	—	—
	20181219	—	—	—	—	—	—
	20150110	—	—	—	—	—	—
	20180124	—	—	—	—	—	—
	20180303	—	0.020	—	0.008	—	—
	20180503	—	0.025	—	0.083	0.005	—
	20180909	—	0.019	—	0.062	0.003	—
	20180121	—	0.016	—	0.007	—	—

注：—表示未检出。

表 5 合成冰片中各残留溶剂含量测定结果

		Tab. 5 Results of content determination of various residual solvents in <i>Borneolum Syntheticum</i>					
厂家	批号	含量/%					
		乙醇	正己烷	乙酸乙酯	环己烷	异辛烷	正庚烷
企业 H	130503	—	0.002	—	0.039	0.010	0.009
	130507	—	0.002	—	0.043	0.010	0.011
	130516	—	0.002	—	0.048	0.012	0.015
	140112	—	0.002	—	0.047	0.012	0.012
	130611	—	0.001	—	0.033	0.013	0.015
企业 I	140303	—	0.001	—	0.044	0.012	0.012
	131120	—	0.001	—	0.025	0.007	0.005
	130711	—	0.001	—	0.029	0.009	0.008
	140124	—	0.001	—	0.031	0.009	0.008
	140328	—	0.002	—	0.041	0.011	0.012
企业 J	160318	—	0.002	—	0.071	0.012	0.037
	161111	—	0.003	—	0.052	0.015	0.021
	161112	—	0.002	—	0.045	0.014	0.016
	161210	—	0.002	—	0.042	0.014	0.015
	161211	—	0.002	—	0.044	0.013	0.016
	170619	—	0.005	—	0.064	0.015	0.035
	170901	—	0.003	—	0.041	0.012	0.020
	170902	—	0.008	—	0.054	0.013	0.025
	170903	—	0.002	—	0.033	0.010	0.014
	171004	—	0.003	—	0.040	0.011	0.017
	180112	—	0.001	—	0.050	0.014	0.017
	180309	—	0.001	—	0.058	0.016	0.020
	180521	—	0.001	—	0.061	0.016	0.023
	180623	—	0.002	—	0.031	0.034	0.005
	180701	—	0.002	—	0.040	0.027	0.021
企业 K	BP1812002	—	0.003	—	0.044	0.032	0.024
	BP1812003	—	0.003	—	0.041	0.029	0.021
	BP1812004	—	0.003	—	0.042	0.029	0.024
	BP1812005	—	0.003	—	0.038	0.028	0.020
	BP1812006	—	0.002	—	0.032	0.025	0.013
企业 L	BP1712016	—	0.001	—	0.033	0.014	0.010
	BP1806004	—	0.003	—	0.041	0.024	0.024
企业 N	180909	—	0.001	—	0.022	0.016	0.003
企业 O	1807003	—	0.000 2	—	0.010	0.006	0.001

注：—表示未检出。

3.3 风险分析

3.3.1 限度分析 2020 年版《中国药典》规定，正己烷、环己烷属于应限制使用的“二类溶剂”，限度分别为 0.029%、0.388%；乙醇、乙酸乙酯、正庚烷属于对人体低潜在毒性的“三类溶剂”，限度均为 0.5%；异辛烷属于没有足够毒理学数据的“四类溶剂”，通常按照其他普通单个有机杂质的限度控制在 0.1%^[15]。

在 34 批天然冰片中，有 15 批正己烷含量超过 2020 年版《中国药典》限度值，不合格率为 44%，其中 7 批超过限度值的 150%，占比 21%，而其他溶剂残留量均远低于相应限度值。残留溶剂测得方法准确度一般要求为 80%~120%，重复性要求为不超过 20%^[16]，故以超过 2020 年版《中国药典》限度值的 80% 为高风险样品，发现有 17 批符合该标准，占比 50%。由于溶剂残留带来的超标风险较高，故建议在天然冰片质量标准中增加对正己烷的控制。

在 12 批艾片中，6 种残留溶剂含量均符合 2020 年版《中国药典》规定；1 批样品中正己烷含量超过 2020 年版《中国药典》限度值的 80%，风险率为 8%，而其他溶剂的残留量均远低于相应限度值。

在 34 批合成冰片中，6 种残留溶剂含量均符合 2020 年版《中国药典》规定，而且全部小于相

应限度的 20%，溶剂残留带来的风险较低。

3.3.2 每日允许暴露量（PDE）分析 根据人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）在 Q3C《残留溶剂指导原则》^[17]中基于各残留溶剂毒理学数据建立的规定，正己烷、环己烷、乙醇、乙酸乙酯、正庚烷 PDE 分别为 2.9、38.8、50、50、50 mg/d。按药品日摄入量为 10 g 来计算每种处方中各残留溶剂的通用限度。但 3 种冰片常作为佐使药在复方中使用，处方中实际用量较少，故取天然冰片 0.9 g，艾片、合成冰片各 0.3 g，计算三者中 6 种残留溶剂每日摄入量（DI），公式为 DI=各溶剂残留量×用量上限，DI 与 PDE 比值大于 1 表示有健康风险^[18]。结果，34 批天然冰片中正己烷最大 DI 为 0.6 mg/d，比值为 0.2；12 批艾片中正己烷最大 DI 为 0.08 mg/d，比值为 0.03，均远小于 1，故在其他处方所含成分不会再引入残留溶剂的前提下，3 种冰片中残留溶剂带来的健康风险较低。

3.4 冰片中残留溶剂与纯度的关系 表 6 显示，在天然冰片中，检出残留溶剂的样品，其主成分含量、纯度明显高于未检出残留溶剂的样品；在艾片中，检出残留溶剂的样品，其主成分含量、纯度也高于未检出残留溶剂的样品；在合成冰片中，均检出残留溶剂，未作比较分析；天然冰片中正己烷、环己烷平均残留量、主成分含量、纯度均高于艾片、合成冰片。

表 6 残留溶剂主成分含量、纯度测定结果

Tab. 6 Results of residual solvents, principal component content and purity determination

测定项目	限度值/%	平均值/%		
		天然冰片	艾片	合成冰片
正己烷	0.029	0.032	0.020	0.002
环己烷	0.388	0.053	0.040	0.042
乙醇	0.5	0.021	—	—
异辛烷	0.1	0.005	0.004	0.016
正庚烷	0.5	0.002	—	0.016
乙酸乙酯	0.5	—	—	—
含量*	96.0/85.0/55.0	98.12	92.93	58.46
异龙脑*	不得检出/5.0/未规定	0.04	0.09	38.43
樟脑*	3.0/10.0/0.50	1.03	5.03	0.18
其他杂质	未规定	0.13	0.60	2.88

注：—表示未检出。* 为 2020 年版《中国药典》规定。

由于 2020 年版《中国药典》对 3 种冰片的含量、纯度均作出规定，而且对天然冰片的含量要求及异龙脑的控制要求明显高于艾片、合成冰片，故本实验采用石油醚等有机溶剂对前者进行多次重结晶以满足要求，但也增大了己烷类有机溶剂的残留风险，同时还发现有 1 家企业采用低毒乙醇对天然

冰片进行纯化。因此，建议在满足纯度规定的基础上增加对 3 种冰片中残留溶剂的控制（尤其是正己烷），或选用乙醇等毒性更小的“三类溶剂”作为精制溶剂。

4 讨论与结论

本实验建立了顶空进样气相色谱法对 34 批天

然冰片、12 批艾片、34 批合成冰片中正庚烷、正己烷、环己烷、异辛烷、乙酸乙酯、乙醇 6 种残留溶剂进行测定，发现均有不同程度的残留，而且残留量与样品纯度有显著相关性。其中，44% 的天然冰片中正己烷含量超过 2020 年版《中国药典》限度值，50% 的天然冰片中正己烷含量超过限度值的 80%，溶剂残留带来的超标风险较高；虽然溶剂残留量带来的健康风险较低，但前提是含冰片药品中其他处方成分不会再引入残留溶剂；艾片、合成冰片中有机溶剂残留量均符合 2020 年版《中国药典》规定，风险较低。因此，建议在天然冰片质量标准中增加对正己烷的控制。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020.

[2] 岳 思，李 铮，郑卫红. 冰片舒张血管作用及其机制研究[J]. 中药药理与临床，2021，37(5)：59-63.

[3] 张英睿，王 建，董泰玮，等. 冰片对血脑屏障通透性影响机制的研究进展[J]. 中成药，2020，42（12）：3236-3240.

[4] 赵洋洋，郭玉洪，黄汕梅，等. 冰片引经作用的探讨及其分子机制研究进展[J]. 南京中医药大学学报，2021，37(1)：150-155.

[5] Zheng Q, Chen Z X, Xu M B, *et al.* Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: a preclinical systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25 (1)：1617-1633.

[6] 马 青，马 蕊，靳保龙，等. 天然冰片资源研究进展[J].

中国中药杂志，2021，46(1)：57-61.

[7] 白育军，何希瑞，白亚军，等. 冰片及其酯/酰胺类生物物的合成和活性研究进展[J]. 化学通报，2021，84(11)：1173-1185.

[8] 陈楚阳，毕亚凡，王本俊. 龙脑樟提取天然冰片的清洁生产工艺[J]. 化工进展，2017，36(6)：2270-2274.

[9] 熊开斌，阮金兰. 合成龙脑制备片状冰片的结晶工艺研究[J]. 化学工程，2019，47(3)：35-39.

[10] 何洪城，崔 琳，陈茜文，等. 天然冰片的精制工艺优化研究[J]. 湖南林业科技，2013，40(3)：14-17.

[11] 黄丽荣，覃宛平，骆 衡. 重结晶法纯化右旋龙脑的工艺研究[J]. 云南化工，2020，47(12)：81-84.

[12] 王秋萍，何 珺，王黔阳，等. 艾纳香中艾片纯化工艺研究[J]. 云南农业大学学报（自然科学），2017，32(5)：889-894.

[13] 崔 琳. 天然冰片的精制工艺优化研究[D]. 长沙：中南林业科技大学，2015.

[14] 林应椿. 毛细管气相色谱法测定冰片中有机溶剂残留量[J]. 福建分析测试，2006(4)：24-25.

[15] 杜 娟，魏双艳，徐晓阳，等. 气相色谱法测定替格瑞洛原料药中 6 种残留溶剂[J]. 郑州大学学报（医学版），2017，52(5)：621-624.

[16] United States Pharmacopeia. < 1467 > Residual solvents-verification of compendial procedures and validation of alternative procedures[S]. 2021.

[17] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for residual solvents Q3C（R8）[EB/OL]. [2019-08-13]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Guideline_Step4_2021_0422_1.pdf.

[18] 谢 莉，邹 维，肖 瑶，等. 3 种药食同源药材中 8 种有害金属元素测定及初步健康风险评估[J]. 中成药，2021，43(8)：2263-2267.