

# 左旋肉碱的杂质分析与控制研究

张莉, 孔戈, 曲壮志, 杨会芬, 谢丹  
(东北制药集团股份有限公司, 辽宁沈阳 110027)

**摘要:** 目的 研究左旋肉碱杂质来源并控制限定范围, 解决产品质量缺陷, 提升产品质量。方法 通过试验改变反应温度找出杂质产生原因, 进而得到控制杂质产生的最优条件。结果与结论 当反应温度在 65℃ -75℃ 时, 反应时间控制在 12h 左右, 反应转化率最高, 杂质巴豆甜菜碱可以进行限制或消除, 从而提高产品的内在质量, 使化学合成的左旋肉碱品质更加接近甚至超越生物发酵的产品, 服务广大民众。

**关键词:** 左旋肉碱; 杂质; 控制

**中图分类号:** O657.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-6490 (2016) 02-0188-02

## Analysis and Control of impurities in L-carnitine

Zhang Li, Kong Ge, Qu Zhuang-zhi, Yang Hui-fen, Xie Dan

**Abstract:** The purpose of this study L-carnitine impurity sources and controls to limit the scope to address the product quality defects, improve product quality. By changing the reaction temperature test method to find out the cause of impurity, and then to give the optimal conditions for the control of impurities produced. Results and Conclusion When the reaction temperature is 65 °C -75 °C, the reaction time is controlled at around 12h, the reaction conversion rate was the highest impurity crotonobetaine can be restricted or eliminated, thereby improving the intrinsic quality of the product, so that the chemical synthesis of L-carnitine quality closer even beyond bio-fermentation products, services and the general public.

**Key words:** L-carnitine; impurity; control

左旋肉碱的研究始于 20 世纪初期。1905 年, 俄国人 Gulewitsch 和 Krimberg 从肉类提取物中发现了 L-肉碱, 自此以后, 各国科学家进行了深入的研究, 早期的研究发现, L-肉碱是一种类维生素营养品并将其命名为维生素 Bt。1985 年在芝加哥召开的国际营养学术会议上, 将左旋肉碱指定为“多功能营养品”<sup>[1]</sup>。随着人们对左旋肉碱认知程度的提高, 左旋肉碱的市场需求越来越大, 经研究发现, 左旋肉碱对动物生长具有相应的促进作用, 目前国外已进行肉碱饲料、饵料的试验, 作为饲料被猪、牛、鸡、鱼摄入从而间接提高人体的左旋肉碱摄入量, 提高人的补充量和机能。据资料调查显示目前全世界左旋肉碱市场需求共有 4 万余 t, 其中 60%~70% 为饲料添加剂<sup>[2]</sup>, 可见其市场前景。

左旋肉碱工业获取途径主要有以下途径: 一是化学合成方法; 二是生物发酵法, 三是生物提取法<sup>[3, 4, 5]</sup>; 其中生物提取法由于成本高昂、收率低, 不利于工业化应用; 化学合成和生物发酵两种方法左旋肉碱工业应用比较成熟; 国外 Lonza 公司就采用生物发酵方法制备左旋肉碱, 该方法对装备技术要求高, 生产周期长, 产品质量优良; 国内生产厂家普遍采用化学合成方法得到左旋肉碱, 化学合成方法相对于生物发酵法, 装备水平要求低, 生产周期较短, 产能大, 但产品质量稍逊于生物发酵方法, 主要以食品及饲料添加剂为主, 仅有个别企业的产品品质已经趋近生物发酵工艺, 可供应国内药用需求, 但是还无法突破欧美的技术门槛。

为了使左旋肉碱质量进一步提升, 使化学合成的左旋肉碱品质更加接近甚至超越生物发酵, 服务广大民众, 我们重点研究化学合成法中杂质的产生及控制, 尤其是杂质巴豆甜菜碱 (简称杂质 A), 对该物质进行限制或消除, 从而提高产品的内在质量<sup>[6]</sup>。

### 1 实验部分

#### 1) 仪器与试剂

Shimadzu GC-MS2010 (EI) 质谱仪; ARX-300 型核磁共振仪 (Bruker 公司); 合成左旋肉碱主要原料由企业内部提供;

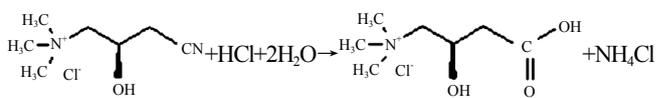
收稿日期: 2016-01-22

作者简介: 张莉 (1969—), 女, 辽宁沈阳人, 工程师, 主要从事药物合成技术及生产管理。

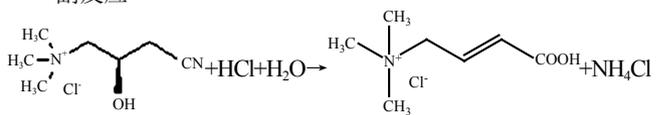
其余所用试剂均为国药集团沈阳化学试剂公司产品, 使用前未经纯化处理。

#### 2) 合成路线

##### 主反应



##### 副反应



##### 3) 实验过程

称量一定量的 L-卡内腈, 加入规定量的盐酸, 浸泡溶解后, 搅拌反应, 分别于不同温度条件下进行保温反应, 反应完毕后, 通过离子交换得到左旋肉碱水溶液, 经减压浓缩, 得到左旋肉碱产品, 检测产品质量。

### 2 结果与讨论

#### 1) 摸索杂质产生的条件

采用室温条件不变, 调整不同反应时间, 检测反应情况及杂质情况。

表1 室温下反应时间对杂质及反应情况的影响

反应时间 h	12	24	36	48	60	72	144
杂质情况	未检出						
转化率 %	12.3	15.3	19.4	20.2	23.0	28.5	31.9

由表 1 可见, 当在室温条件下时, 反应缓慢, 杂质 A 一直未检出状态, 正反应优先进行, 副反应不是伴生反应; 推断杂质 A 的产生与温度有较大的关系, 可能高温条件下产生该物质。

#### 2) 寻求控制杂质的温度条件

以反应时间 12 小时为基础, 按照不同温度条件下, 检测反应情况及杂质情况, 进行杂质对比分析。

(下转第 191 页)

贡献自己的力量。

#### 4 小结

计算机网络技术是时代发展的产物，要在新的时期大力推广使用，要在实践的过程中不断地发现问题，从而找到具体的方法解决问题，做到趋利避害，扬长避短，努力促进社会主义在新时期的新发展，促进实现伟大的中国梦。

#### 参考文献

- [1] 周丽, 李瑞霞. 浅谈计算机网络安全 [J]. 科技信息 (科学教研), 2008, (11): 79+59.
- [2] 蒲果. 计算机网络技术在水利水电工程中的应用 [J]. 水利水电施工, 2010, (3): 88-90.

(上接第180页)

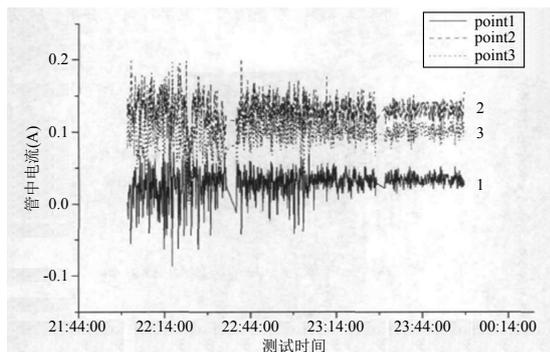


图1 测试管段各点的电流变化

#### 3.4 测试结果分析

对管地电位结果进行分析后，检测的3个点的管地点位在地铁运营阶段出现较大的波动，在地铁运行时，管地电位的正向偏移量上限接近0.2V，在行驶的地铁数量减少后，管地电位的波动减弱，平均值逐渐降低。在地铁停止行驶后，电位的波动开始平缓。接受测试的管道受到的影响较为严重，杂散电流和轨道交通的运营状况存在关联。1号和2号测试点电位的平均数值相差较小，超过正常限度，两点附近可能存在腐蚀，3号平均值较大，说明管道状况良好。对管中测试电

流结果进行分析后发现，此处杂散电流的产生也和地铁的运行情况有关。分析各点电流数值后，3号点与2号点之间存在杂散电流，导致电流升高，管地电位处于较低水平。2号点与1点之间存在电流排放渠道，电流小，管地电位较高，说明两点间的埋地管道受到严重腐蚀，管中电流和管地电位检测的结果保持一致。对图1进行分析后知晓，车站和隧道的参比电极让外部土壤的参比电极出现波动和地铁的行驶状况有关，车站的参比电极比外土壤外的电位高，隧道盾构部分的电位比土壤部分低，试验结果与理论相符。

#### 4 结束语

杂散电流产生的危害较为严重，需要采取预防措施，及时排放此类电流。但采取此类措施已经无法满足需求，还需要采取措施对杂散电流造成的腐蚀进行监控。对目前的技术进行分析，排流技术的研发已经遇到瓶颈，研究人员应将更多的精力放置在杂散电流的检测上，结合测试结果进行问题分析。

#### 参考文献

- [1] 丁清苗, 范胡铭, 莫小元, 等. 基于正交试验的机场供油管线的腐蚀影响因素研究 [J]. 材料导报: 纳米与新材料专辑, 2015, 14 (S2): 271-274.
- [2] 周卫军, 张瑶, 金焱, 等. 埋地管道钢制套管内杂散电流腐蚀穿孔机理研究 [J]. 全面腐蚀控制, 2014, 25 (10): 53-57.
- [3] 蔡力, 王建国, 樊亚东, 等. 地铁走行轨对地过渡电阻杂散电流分布的影响 [J]. 高电压技术, 2015, 41 (11): 3604-3610.

(上接第188页)

由表2可见，温度对反应的进行具有决定性的影响，低温条件下，反应完成度较低，没有副反应，当温度超过65℃后，反应转化率大幅增加，未出现副反应，随着温度增加至75℃时，转化率到达最大值，但副反应开始出现，而继续增加温度到85℃后，转化率下降，副反应增加，即杂质A含量增加，因而温度在65-75℃，反应转化率及杂质情况均相对比较理想。

表2 不同温度对杂质及反应情况的影响

温度/℃	25	35	45	55	65	75	85
杂质A%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	0.1	4.8
转化率%	15.3	42.5	67.2	82.1	98.2	98.6	93.5

#### 3) 找出控制杂质的最优条件

以反应温度65℃-75℃为基础，调整反应时间，分别8小时，12小时，16小时，检测反应情况及杂质情况。

表3 不同反应时间对杂质及反应情况影响

反应时间/h	8	12	16
杂质情况%	未检出	未检出	0.8
转化率%	92.5	98.9	97.2

由表3可见，在65℃-75℃条件下，反应时间控制在12h左右，反应完成度与杂质情况均是比较理想的。

#### 3 结论

调整工艺参数温度可以确定杂质产生条件，改变反应温度及反应时间，可以找出控制杂质的最优条件，即反应温度65℃-75℃，反应时间12小时，此条件帮助我们在工业生产中较好的控制化学合成的左旋肉碱中杂质A含量，使得到的产品质量及指标均达到较优的水平，供应国内药用需求，突破欧美的技术门槛。

#### 参考文献

- [1] 王玉萍, 陈师勇等. 测定巴豆甜菜碱的新方法及其在肉碱研究中的应用 [J]. 食品科学, 2000, 21 (11): 44-46.
- [2] 吕民主, 胡迎利, 白姝红, L-肉碱的制备和应用 [J]. 饲料工业, 2001, 22 (5): 35-37.
- [3] 姜琳琳, 左旋肉碱的合成方法 [J]. 赤峰学院学报, 2008, 24 (1): 39-40.
- [4] 张凤清, 张丽君, 周长民, 左旋肉碱的制备方法 [J]. 当代化工, 2008, 37 (3): 316-318.
- [5] 张海燕, 左旋肉碱的研究及应用 [J]. 中国食品添加剂, 1997, (2): 4-7.
- [6] 王京钟, 王筱桂, L-左旋肉碱对人体运动能力的影响 [J]. 中国食品添加剂, 2003, (5): 40-43.