

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.7.12

# 从双黄连口服液分析中兽药提取制剂的应用前景

樊克锋<sup>1</sup>, 汤法银<sup>1</sup>, 赵建平<sup>1</sup>, 王长林<sup>1</sup>, 马霞<sup>1</sup>, 孙素琴<sup>2</sup>, 周群<sup>2</sup>

(1.河南牧业经济学院, 郑州 450000; 2.清华大学, 北京 100084)

[收稿日期] 2016-12-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 07-0064-06 [中图分类号] S851.66

**[摘要]** 和中兽药非提取制剂(散剂)相比,中兽药提取制剂具有显著优点。在中兽药现代化进程中,目前过于片面追求现代化制剂工艺和指标性质量标准,导致生产累积成本增高,从而失去了经济动物应用价值。针对经济动物临床应用特点,中兽药提取制剂应遵循中兽医药客观特点及发展规律,既要满足药剂学要求,又要保持中兽医药特色,即充分利用现代先进制剂技术,保持制剂成本符合经济规律。

**[关键词]** 中兽药提取制剂;制剂成本;口服液;浸膏剂;可溶性粉散

## Analysis of the Application Prospect of Extract Preparation of Traditional Veterinary Drug from Shuanghuanglian Oral Liquid

FAN Ke-feng<sup>1</sup>, TANG Fa-yin<sup>1</sup>, ZHAO Jian-ping<sup>1</sup>, WANG Chang-lin<sup>1</sup>, MA Xia<sup>1</sup>, SUN Su-qing<sup>2</sup>, ZHOU Qun<sup>2</sup>

(1.Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou 450000, China; 2.Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract:** Compared with non-extracted preparation of traditional veterinary drug, extracted preparation of traditional veterinary drug has obvious advantages, but to pay attention to the modernization of one-sided preparation process and indicators of quality standards, resulting in increased production costs, lost the economic value of animal. According to the characteristics of clinical application of economic animal, veterinary drug preparation in veterinary medicine should follow the objective characteristic and the law of development, not only to meet the requirements of pharmacy, and to keep the Chinese veterinary medicine characteristics, namely to make full use of modern advanced preparation technology, and keep the cost of preparation in accordance with economic rules.

**Key words:** extract preparation of traditional veterinary drug; preparation costs; oral liquid; extract agent; soluble powder

中兽药是兽医药学主要部分,在当前绿色健康 养殖方面具有广泛应用和广阔前景。中兽药提取

**基金项目:** 河南省青年骨干教师项目基金(2013GGJS-191)

**作者简介:** 樊克锋, 硕士, 清华大学化学系访问学者。从事现代分析技术对中药质量品质的研究。E-mail: fanke333@aliyun.com



综合分析可以得知,第一,生产累积成本较低的制剂是汤剂、浸膏剂及可溶性粉散;第二,能以“全组分保留”的制剂是汤剂、浸膏剂及其他不需分离纯化的部分制剂等;第三,满足畜禽饮水给药的制剂是汤剂、口服液、浸膏剂及可溶性固体制剂等。对于经济动物来说,因汤剂商品化程度较低,最有应用价值的应该是浸膏剂(稠浸膏),次之是可溶性粉散剂。固态可溶性粉散剂稳定性好于液态浸膏剂。

## 2 双黄连口服液制剂工艺分析

### 2.1 双黄连口服液制备工艺及其药剂学要求<sup>[3-4]</sup>

【处方】金银花 375 g,黄芩 375 g,连翘 750 g (共 1500 g)。

【制法】黄芩(单煎 3 次,浓缩)→浓缩液(HCl 酸沉,静置 12 h,过滤)→沉淀(水溶,NaOH 中和,醇沉,过滤)→醇沉物 A(弃去)+滤液(HCl 酸沉,静置 12 h,过滤)→滤液(乙醇回收)+沉淀(乙醇洗至中性)→黄芩苷制品(备用品 1)。

金银花+连翘(合煎 2 次)→合煎液(浓缩)→浓缩液(二次醇沉)→醇沉物 B(弃去)+合并上清液(回收乙醇至无醇味)→制备液(备用品 2)

备用品 1 溶解于备用品 2 中→配液(加水适量,NaOH 液调中性,冷藏 3 d,过滤)→滤液(加矫味剂、防腐剂,调中性,加水定溶至 1000 mL,静置,过滤,灌装,灭菌)→双黄连口服液(1 mL 药液相对原药材 1.5 g)

【性状】棕红色澄明液体。

【检查】相对密度不低于 1.12。

【鉴别测定】TLC 和 HPLC 测定绿原酸、黄芩苷和连翘苷。

【用法】口服(饮水或拌料)。

### 2.2 双黄连口服液制剂工艺分析<sup>[5-6]</sup>

2.2.1 浸提方法分析 第一,黄芩单煎成本增加。目前尚无试验表明黄芩、二花和连翘三药合煎产生毒副作用或者减低疗效。若“以无毒副作用和不降低功效为基本原则”,尽可能合煎以简化工艺,降低成本。第二,黄芩单煎三次,在大规模生产中第三

次煎煮获取浸出物与增加的生产累积成本不相当。

2.2.2 纯化方法分析 纯化过程是提取制剂最复杂过程,也是问题最多的过程。第一,从整个工艺过程来看,采用了两次酸沉和三次醇沉,累积增加了大量时间、溶剂、设备、安全等生产成本,并且会导致有效化学成分丢失。第二,从性状要求来看,纯化目的主要是除去“所谓杂质”(多糖、蛋白等水溶性大分子易沉淀物质),以满足制剂外观(澄明度)性状要求。核心问题在于此“所谓杂质”是否应该或必须除去?

虽然中药活性成分往往是例如黄酮、蒽醌、挥发油等次级代谢小分子产物,但其生源物质都是多糖、蛋白等初级代谢大分子物质,因中药中活性与非活性成分其生源代谢途径是相关的,这些大分子物质不仅是营养性生命物质,也有一定的特殊潜活性,所以在其制剂生产或检验过程中除去或忽略这些“所谓杂质”,而只关注和评价那几个“所谓活性指标成分”是不科学也不客观的处理方法。

2.2.3 检验方法分析 检验方法包括定性分析检验和定量分析检验。

第一,定性分析检验。【性状】项规定“澄明液体”,即要求无沉淀物,和制剂工艺流程相呼应,但问题是“沉淀物为何物?没有过程评价。”如果没有过程评价,就为制假造假埋下伏笔:即只需提取物勾兑即可满足规定;【检查】项规定相对密度不低于 1.12,没有标明其内容物成分、性质、含量等,除了规定的绿原酸、黄芩苷和连翘苷等指标成分外,还有其他成分吗?【鉴别】和【测定】项检验绿原酸非专属性指标成分不合适。既然【测定】用 HPLC 定量分析,没必要在【鉴别】中做 TLC 法定性分析。

第二,定量分析检验。【测定】项利用 HPLC 测定绿原酸、黄芩苷和连翘苷。《药典》规定 1 mL 口服液制剂以绿原酸、黄芩苷和连翘苷计分别不得少于 0.60、10.0、0.30 mg。以此为据,按处方用量(1500 g)和制剂生产量(1000 mL)折合计算,理论上绿原酸、黄芩苷和连翘苷在相应药材中含量( $x_1$ )最低限分别不低于 0.16%、2.7%和 0.04%即是合格

的。而在《药典》药材项另有规定:金银花、黄芩和连翘中对应的绿原酸、黄芩苷和连翘苷含量( $x_2$ )最

低限为 1.5%、9.0% 和 0.15%。数据统计及分析讨论如表 2。

表 2 双黄连口服液制剂和处方药材中指标成分限量规定及其分析讨论

Tab 2 Analysis and Discussion on the limits of index components of oral liquid preparation and Chinese herbal medicines of Shuanghuanglian prescription

	制剂( $x_1$ )	药材样品检验处理方法	二花( $x_2$ )	黄芩( $x_2$ )	连翘( $x_2$ )	损失率( $(x_2-x_1)/x_2$ )
绿原酸	0.16%	50%甲醇超声 30 min	1.5%			89.3%
黄芩苷	2.7%	70%乙醇回流 3 h		9.0%		70.0%
连翘苷	0.04%	甲醇超声 25 min			0.15%	73.3%
合格性 制假造假 可能性 分析讨论	1.取 1 份处方量(1500 g)药材,以合适醇水溶剂回流提取,回收乙醇(重复利用),加水稀释至药典规定指标性成分“最低合格量”的“最大体积”(远多于 1000 mL),调色,即可。 2.符合检查项要求;棕红色澄明液体,检测指标成分满足最低限要求。 3.特点:溶剂极性可调,工艺相对简单,产品得率倍增,生产成本降低,符合药典规定。					
分析结果	1.制剂纯化过程经过“两次酸沉和三次醇沉”工艺,成分损失严重。 2.因检验方法、检验环节及检验标准等缺陷或环节错位而有“合格性制假造假”的可能性。					

第三、检验方法、环节和标准缺陷。在检查方法上,用指标性成分代替整体中药检测是不科学的方法,尤其采用例如绿原酸这种非专属性指标成分;在检查环节上,制剂中质量检查项目都是滞后性、选择性的结果检测,不是全过程、全组分检查,导致检查与生产脱节或无关;在检查标准上,指标少、标准低、专属性差,易于出现“合格性”制假造假。

第四、生产和检验过程脱节、成本错位。二者相比较属典型“产大检小”,即企业大规模加工生产成本过高,实验室分析检验标准偏低,因检验的滞后性导致二者严重脱节。

2.2.4 给药方式分析 和散剂相比中兽药提取的口服液制剂最大革命是改变了给药方式,因可以饮水大大降低养殖劳动力成本,适合大规模自动化禽业养殖集中给药。如果以“不堵塞饮水线(器)为最低标准”,那么,双黄连口服液制备过程就不必采用复杂的分离纯化工艺,保留“所谓杂质”从而大大降低生产成本。

### 3 双黄连浸膏剂或可溶性粉散剂可行性分析

3.1 双黄连浸膏剂或可溶性粉散剂制备工艺及其药剂学要求

3.1.1 双黄连浸膏剂制备工艺 金银花+黄芩+连翘(建立药材宏观和微观质量数据库)→合煎(优化工艺:方法、次数、水量、时间等)→合煎液→浓缩收膏(优化工艺:方法、温度、程度等)→清膏(测相对密度,算收膏率,助悬,矫味,防腐,定溶,灌装,灭菌)→双黄连稠浸膏剂制品。

3.1.2 双黄连可溶性粉散剂制备工艺 金银花+黄芩+连翘(建立药材宏观和微观质量数据库)→合煎(优化工艺:方法、次数、水量、时间等)→合煎液→浓缩(优化工艺:方法、温度、程度等)→浓缩液→干燥(优化工艺:方法、温度、时间、水份等)→干浸膏(称重,加可溶性填充剂,定量,混合,分装)→双黄连可溶性粉散剂制品。

3.2 双黄连浸膏剂或可溶性粉散剂制备工艺及其药剂学分析

3.2.1 制备工艺分析 相比口服液制剂,浸膏剂和可溶性粉采用合煎提取,没有分离纯化工艺,生产累积成本低,化学全组分保留。主要方法和目的是“简化和转移工艺”,即把生产中的酸沉分离工艺简化省去,把醇沉纯化工艺转移到鉴别测定环节,平衡生产与检验“产大检小”失衡脱节现象,做到大规模生产成本降级,实验室检验全面可靠。

3.2.2 制剂性状分析 可溶性固体粉散剂均匀稳定,水溶性好。稠浸膏剂黏性大,大分子悬而不沉,即均质性好,浓度高(属高渗体系),稳定性好,不易霉变。二者达到在不影响制剂疗效和临床应用(饮水)的前提下,既保留全组分,又保持均匀度和稳定性,降低生产成本。

3.2.3 鉴别与测定分析 第一,进行全过程质量控制。从药材至中间体(出膏率)再到制剂建立全过程相关分析检验,确保工艺流程稳定可靠;第二,进行全组分分析检验,从化学成分生源关系上来说,所有成分都是整体相关存在的,即不论是规定的小分子指标成分,还是被纯化分离的大分子成分,都要进行相关分析检验;第三,多方法相结合分析检验,从药材至中间体再到制剂产品,结合生产检验工艺过程要求和化学成分性质特点,分别采用宏观整体分析(如红外光谱技术<sup>[7]</sup>)和微观化学分析相结合,达到宏观微观和定性定量全面分析。

#### 4 讨论与小结

中兽药现代化发展具有多方位全局性特点。面临着几大难题:第一,基础问题,即中兽药化学物质基础的认知;第二,标准问题,即科学客观质量标准的制定;第三,技术问题,即制剂工艺技术的提高;第四,成本问题,也是最大瓶颈问题,即对于畜禽动物来说的经济价值问题。

4.1 中兽药化学成分整体多样性意义 中兽药化学成分是复杂的,体现在整体性、多样性、相关性、差异性 & 未知性等特点。这种整体多样性的物质基础体现和满足了中兽医治病防病的根本原则和临床需要——整体辩证施治。所以,一方面,用一个或几个指标成分来表征中兽药化学成分的整体多样性是不客观不科学;另一方面,对于中兽药提取制剂(尤其传统制剂)生产工艺过于倚重现代分离纯化技术、追求满足化学药剂学表征要求,显然不符合中兽医临床应用特点,也不适合经济动物临床应用。

4.2 客观科学质量标准制定 中兽药质量标准难以制定原因就在于其化学成分过于复杂。但反过

来说,中兽药质量标准制定的根本原则是,必须能以体现和表征中兽药化学成分的“整体一致性、差异多样性、组分相关性、隐变未知性”等特点,符合中兽药化学特点,满足中兽医临床需要。

要建立中兽药科学质量标准体系,客观要求进行“全过程质量控制、全组分质量检测及多方法结合分析”,关键在于相关主管监管部门能够根据中兽药特点和动物临床应用的客观情况,审核和修订中兽药相关质量体系和质量标准,做到“减少生产工艺流程,降低生产工艺成本,增加相关检测项目,建立客观质量标准,健全质量检测体系”。

4.3 制剂技术提高和和生产成本控制相结合 遵循中兽医客观特点和发展规律,结合经济动物临床应用特点,尽可能利用现代化先进高效节能技术,既保持和发挥中兽医特色 and 优势,又有效降低生产成本。“以无毒副作用和不减低功效为底线原则”,若没有或无法证明这部分“所谓杂质”有毒副作用或减低功效,那么可有选择性保留这些物质(体现中兽药制剂“药辅合一”特点,不仅具有药用价值,同时起到黏合剂、增稠剂、填充剂等辅料作用),进而简化工艺,降低成本,符合经济动物药用价值规律。

4.4 深入领会《中医药法》精神,加快发展中兽药产业 2017 年 7 月 1 日《中医药法》已经实施。这是中医药发展史上具有里程碑意义的大事,将产生深远的国内国际影响。《中医药法》要落地生根,要有重大决策突破,首先要对现行的中医药政策、法规进行清理,对不符合中医药法的进行废止和修改。例如处理好“继承与创新”的关系,把中药按照“传统中药和现代中药”分类管理,在标准、法规、政策等上应区别对待。“传统中药”应重在传承应用,更重视疗效,以治病救人为首要任务,在继承的基础上,完善并修订检验标准,构建适合中药特点的中国标准化体系,重点突出“整体质量评价和过程质量控制”。“现代中药”重在创新发展,创新发展新方、新药、新工艺、新物质、新成分、新结构、新的作用机制,重视临床、药效、毒理实验评价,重视与

国际水平同步发展。

《中医药法》的实施也将对中兽医药事业、畜牧养殖产业和兽药加工业等产生深远影响,对解决中兽医药发展面临的突出问题,促进规范中兽医药事业发展等有重大现实意义。对于中兽药来说,因临床给药应用特点(多拌料或饮水)及受制剂成本瓶颈所限,传统中兽药的继承尤为重要。必须做到:①加强监督管理,杜绝制假造假;②重视动物药剂经济学特性,结合动物临床应用特点,简化制剂工艺,既保证有效安全,满足临床应用,又符合市场规律。

### 参考文献:

- [1] 刘汉清,倪健.中药药剂学[M].北京:科学出版社,2010.  
Liu Hanqing, Nijian. Pharmaceutics of Chinese Materia Medica [M]. Beijing: Science Press, 2010.
- [2] 胡功政.兽医药剂学[M].北京:中国农业出版社,2008.  
Hu Gongzheng. Veterinary Pharmaceutics [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2008.
- [3] 国家药典委员会,《中华人民共和国药典》(一部)[M].北京:

中国医药科技出版社,2015.

Chinese Pharmacopoeia Commission, Pharmacopoeia of the People's Republic of China (1st section) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015.

- [4] 国家兽药典委员会,《中华人民共和国兽药典》(二部)[M].北京:中国农业出版社,2015.  
National Commission on Veterinary Pharmacopoeia, People's Republic of China Veterinary Pharmacopoeia (2nd section) [M]. Beijing: China Agricultural Technology Press, 2015.
- [5] 石任兵,李祥.中药化学[M].北京:科学出版社,2005.  
Shi Renbing, Lixiang. Chinese Medicine Chemistry [M]. Beijing: Science Press, 2005.
- [6] 蔡宝昌.中药制剂分析[M].北京:高等教育出版社,2008.  
Cai Baochang. Analysis of traditional Chinese medicine preparations [M]. Beijing: Higher Education Press, 2008.
- [7] 孙素琴,周群,陈建波.中药红外光谱分析与鉴定[M].北京:化学工业出版社,2010.  
Sun Suqing, Zhouqun, Chen Jianbo. Infrared spectrum analysis and identification of Chinese herbal medicine [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2010.

(编辑:侯向辉)