

为了推动兽用中药制剂工艺的传承与创新发展,本文在总结中兽医方剂传承基础上,研究兽用中药粉碎与超微粉碎、提取等现代工艺发展,剖析中药制剂剂型定位及生产投料存在的问题,探索兽用中药制剂工艺传承创新导向和途径,对《中国兽药典》制剂通则提出修改建议,为兽用中药制剂研究和2025年版《中国兽药典》编撰提供参考。

兽用中药制剂工艺的传承与创新

□顾进华 龚旭昊 李慧杰
董玲玲 王伯晓

兽用中药在“丸散膏丹”等传统剂型的基础上,借鉴人用中药经验,建立了多种工业化生产的制剂形态,又创新发展了灌注剂、微粉剂、可溶性粉剂等新剂型,《中国兽药典》制剂通则已相对完善。

为了更好地满足兽医临床使用需求、适应规模化养殖生产需求,必须坚持守正创新,承继中兽医方剂精髓,充分利用提取、超微粉碎等现代工艺促进新剂型研发;准确定位各类兽用中药剂型,确保兽用中药制剂与工艺高质量发展。

中兽医方剂的传承

中兽医方剂

几千年来,中兽医临床按照“理法方药”应用方剂防治动物疾病,方剂包括“方”与“剂”,即处方与制剂。

中兽医方剂传承有序。《中国兽药典》收录了《元亨疗马集》《伤寒论》《太平惠民和剂局方》《本事方》《丹溪心法附余》《蕃牧纂验方》《痊癰通玄论》《温病条辨》《医宗金鉴》方剂 24 个: 清肺散、郁金散、曲蘖散(桑)、茴香散、桂心散、橘皮散、红花散、当归散、秦艽散、巴戟散、千金散、决明散、朱砂散、镇心散、青黛散、雄黄散、乌梅散、五苓散、四逆汤、牡蛎散、银翘散、通关散、桃花散、槐花散。另外,《中国兽药典》还将《伤寒论》《太平惠民和剂局方》《备急千金要方》《外台秘要》《疫症一得》《脾胃论》《小儿药证直诀》《医方集解》中的白头翁汤、茵陈蒿汤、大承气汤、麻杏石甘汤、理中汤、二陈汤、四君子汤、独活寄生汤、黄连解毒汤、清瘟解毒饮、补中益气汤、六味地黄汤、百合固金汤 13 个方剂改为口服液或散剂收载。

传统制剂形态

中兽医传统制剂以“汤剂”“煎煮”“散剂”为主要代表,制剂工艺主要是煎煮与粉碎。

汤剂。汤剂是将药物用煎煮或浸泡后去渣取汁的方法制成的液体剂型。汤剂是我国应用最早、最广泛的一种剂型。汤剂适应中医的辨证施治,随症加减的原则。汤剂具有制备简单易行,吸收快,能迅速发挥药效。

煮散。煮散是汤剂的一种,将药物的粗颗粒制成细粉或粗粉分装,以水或引药共煎煮,连同药沫一起或去渣服用的液体药剂。唐代将煮散与一般汤、散区别开来,如《备急千金要方》中的续命煮散、独活煮散、防风煮散、茯神煮散等;兽用中药“为末、开水冲调,候温灌服或煎汤灌服”沿用至今。煮散便于保管,比汤剂煎煮时间短,可以充分利用药材。

散剂。散剂是药物经粉碎、均匀混合制成的粉末状制剂,分为内服散剂和外用散剂。散剂便于保管,较汤剂稳定,有利于规范化发展。

兽用中药制剂工艺发展

提取加工是中药生产现代化的重要环节。目前,兽用中药剂型包括散剂、微粉剂、可溶性粉、合剂(口服液)、颗粒剂、注射剂、灌注剂、片剂、流浸膏与浸膏剂,以及丸剂、酏剂、錠剂等。应用最广泛、市场份额最大的是散剂,其次是口服液、颗粒剂等。

经提取加工制备的兽用中药制剂包括合剂(口服液)、注射液、灌注剂,以及经提取制备的散剂、颗粒剂与片剂

等。提取加工专业技术要求高,与制剂生产的社会化分工成为趋势。

从散剂到微粉剂

一般粉碎可以实现散剂的生产,按粉末分等,散剂可分为最粗粉、粗粉、中粉、细粉、最细粉、极细粉。所得到的药材粒径最多能达到 150—200 目。超微粉碎是 20 世纪 90 年代兴起的高新技术,采用现代粉体工艺对中药进行细胞级粉碎,实现超微粉化,并在不同剂型中灵活应用。一般将中药超微粉碎至 300 目(< 48μm)以上,也有将中药粉碎至 10μm 甚至更小,细胞破壁率达 95% 以上。

兽医领域较早就开展了超微粉碎技术在兽用中药现代化生产上的应用研究。《中国兽药典》新增的“微粉剂”,规定粒度范围为“小于 48μm 的颗粒应不得少于 95%、大于 75μm 的颗粒应不得过 2%”,其粒度大小相当于 200—800 目的颗粒。

中药的超微粉碎可以有效提高中药的生物利用率,减少药材浪费,对缓解中药材相对缺乏、道地药材稀缺的境况有十分重要的现实意义。一些贵重药材及临床上以粉末入药的中药,如沉香、蜈蚣、全蝎等,可以采用现代中药细胞超微粉碎技术,制成中药配方颗粒。在遵循中医药理论的前提下,中药超微粉与传统中药的各种剂型相结合,中医药的疗效得到有效提高。通过研究不同剂型中草药添加剂对猪肉品质(物理性状,以及呈味氨基酸、必需不饱和脂肪酸及胆固醇等化学性状)的影响发现,中药制成超微粉剂添加后的效果要优于颗粒剂。

合剂(口服液)

兽用中药的合剂,又称口服液,之所以将合剂和口服液合二为一,主要是考虑到兽医用药的特殊性,用于大动物的单次给药包装剂量相当于小动物的群体用药包装剂量,针对不同的使用对象难以区分合剂和口服液。合剂(口服液)的具体品种一般采用“口服液”命名,如双黄连口服液、玉屏风口服液、白头翁口服液、杨树花口服液、银黄提取物口服液、麻杏石甘口服液、清瘟解毒口服液、藿香正气口服液等。

注射剂

兽用中药注射剂以单味药制备为主,如《中国兽药典》收录的黄芪多糖注射液、板蓝根注射液、鱼腥草注射液、柴胡注射液,以及《兽药质量标准》收录的博落回注射液、穿心莲注射液、苦参注射液、苦木注射液、四季青注射液、黄藤素注射液、南柴胡注射液等。二味药以上制备的有银黄提取物注射液、金根注射液、双黄连注射液、注射用双黄连、丁菊莲注射液、麻杏石甘注射液等。

兽用中药注射剂一般适用于活性成分较为清楚的中药,但多味药制备的注射液活性成分研究是个难题,特别是有石膏等组成的注射液。

兽用中药注射液一般通过肌肉注射给药,兽医领域运用经络理论,开展穴位注射给药研究与应用,取得的经验和成效值得总结和推广。

灌注剂

灌注剂是我国兽医领域在 20 世纪 90 年代开发的新剂型。南京农业大学宋大鲁等对促孕灌注液的作用机理、质量控制等进行了一系列研究。《中国兽药典》2000 年版中药部在收载促孕灌注液的同时,根据其通过子宫灌注给药、有别于一般溶液和注射剂的特点,首次确立新剂型“灌注剂”,建立制剂通则。子宫灌注剂在奶牛子宫内膜炎和卵巢疾病等繁殖疾病的防治中发挥着巨大

的作用。子宫灌注剂同时具有局部和全身作用。一方面,用药后可直接作用于子宫局部,产生抗菌消炎及对损伤组织的修复作用;另一方面,药物经子宫局部吸收后可产生全身作用,是防治奶牛子宫内膜炎和卵巢疾病等繁殖疾病的良好剂型。灌注剂已经从子宫灌注拓展到乳房灌注,品种不断丰富,如山楂子宫灌注剂、山楂乳房灌注剂、三花当归灌注液。

可溶性粉剂

中药可溶性粉是借鉴化学药品可溶性粉建立的新剂型。《中国兽药典》2020 年版首次收载,两者的主要区别在于水分测定限度 6% 与 10% 的不同要求,另外,中药可溶性粉对含量均匀度一般不作要求。中药可溶性粉适用于畜牧养殖与兽医临床饮水给药,品种包括黄芩可溶性粉、双黄连可溶性粉、银黄可溶性粉等。

兽用中药制剂问题分析

兽用中药制剂的原料包括药材、中药饮片、提取物和有效成分,采用什么样的原料投产,是兽用中药制剂规范生产的第一关。

兽用中药制剂剂型定位

由于兽药使用对象各异,大到马牛羊猪,小到鸡鸭鹅、兔犬猫,甚至蚕鱼蜂,兽药使用需求多样,兽药剂型各异。兽药剂型定义到使用的哪个环节,需要将哪些临床使用形态确定为制剂,都需要合理分析、准确定位。科学定位兽药剂型,有助于确保各类兽药制剂能在最适宜的 GMP 生产条件下生产,减少不必要的浪费。如蚕用胶囊剂,临床上使用需要打开胶囊,将药物倒出方可使用,与其他动物口服胶囊不同,蚕药所用胶囊只是包装材料,应该考虑将蚕用胶囊定位为胶囊包装的散剂或颗粒剂。再如,与饲料拌和使用的散剂、颗粒剂等,有的与饲料混合制成颗粒料(饵料)后由动物自行采食,能否将“与饲料混合制成的颗粒料”纳入颗粒剂或称为预混剂,值得研究。

中药制剂投料问题分析

药材投料与饮片投料。2005 年版之前的《中国兽药典》与同时期《中国药典》制剂通则都是采用“药材”“药材提取物”等描述投料对象,如“散剂系指药材或药材提取物经粉碎、均匀混合制成的粉末状制剂……”;2010 年版《中国兽药典》与《中国药典》将“药材”改为“饮片”,如“散剂系指饮片或提取物经粉碎、均匀混合制成的粉末状制剂……”;《中国药典》自 2015 年版起在制剂通则中将中药与化学药的制剂定义合二为一,如“散剂系指原料药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂”;2015 年、2020 年版《中国兽药典》仍保留 2010 年体例和制剂定义表述。

对于兽药而言,虽然可以把“净药材”归为“饮片”之列,但“药材”仍是生产兽用中药制剂的主要原料。2020 年版《中国兽药典》收载的 209 种“成方制剂和单味制剂”使用的药材有 303 种(1337 次),使用的炮制品仅 47 种(92 次)。

兽用中药工业生产体系中并没有独立的药材炮制(饮片)生产环节,简单的净制、切制通过生产的“前处理”解决。2020 年版《兽药生产质量规范》(GMP)附录“中药制剂生产质量管理”的特殊要求“适用于中药材前处理、中药提取和中药制剂的生产、质量控制、贮存、发放和运输,要求“对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。”也就是说,兽药 GMP 允许“药材和饮片”作为中药制剂的起始物料。

需要结合兽用中药生产需求,修订《中国兽药典》有关表述,在保障生产和中药药性、药效的发挥之间找到一个均衡点。

提取物投料问题。兽药制剂生产必须依照制剂处方投料。国家标准或新兽药注册标准[处方]或新兽药工艺规程中是否采用“提取物”或“细粉”投料非常明确。处方药味不是提取物的,如将提取物作为初始物料,则不符合兽药标准,也不符合兽药 GMP 生产规定。即使是名称标注“提取物”的,如“女贞子提取物”“益母草经提取物”,由于是分别由女贞子、益母草经提取加工制成的散剂,也不能将女贞子提取物、益母草提取物作为初始物料。

兽药国家标准(中国兽药典、兽药质量标准)共有 5 个制剂以提取物投料,近年来的新兽药注册品种也有部分制剂以提取物投料,相关品种见表 1。新

药研究过程中,《中国兽药典》收载的“药材和饮片”“植物油脂和提取物”都可以成为制剂研究的原料,采用提取物组方的制剂被批准为新兽药后,可采用相应提取物投料生产。

细粉投料问题。“饮片细粉”投料与目前的生产管理要求存在一定的差距。所谓“饮片细粉”是由“饮片”粉碎而来,兽药国家标准并未建立独立的“饮片细粉”标准,直接购买药材粉末进行制剂生产,存在诸多风险隐患,如难以从外观性状或横切面判断药材真伪、较难避免非法添加,也容易购入提取过后的药渣粉末,目前,《中国兽药典》尚未收载细粉投料的品种。

思考与建议

坚持以临床疗效为导向

遵循中兽医理论,按照辨证论治、理法方药,君臣佐使筛选临床使用安全有效的方剂,重视经典名方、经验方的临床价值,以既往古籍及现代文献记载以及实际临床应用过程中的经验数据为基础开展筛选和评价。

关于剂型选择,活性成分难以把握的,往往制成散剂、微粉剂、丸剂,或是颗粒剂、片剂、溶液剂等;活性成分较为清楚的,可以经提取制成合剂(口服液)、可溶性粉、注射剂等。

提取工艺的研究与确定

提取工艺是现代制剂生产的关键工艺,必须以临床研究数据为基础,按临床药效来确定工艺路径与参数。工艺先进性的追求应该服从于药效保证要求。对中药活性物质的认识与提取程度关系见表 2。

需要正确认识和对待有效成分或指标确定,开展正交试验需要关注指标选择是否适宜。

《中国兽药典》制剂通则的修订

《中国兽药典》是国家监督管理兽药质量的法定技术标准。《中国兽药典》规定,二部收载的凡例、附录对未载入本版兽药典但经国务院兽医行政管理部門颁布的其他兽用中药国家标准具同等效力,其附录收载的制剂通则系按照兽药剂型分类,针对剂型特点规定基本技术要求。

适时修订《中国兽药典》制剂通则中的制剂定义,对于创新发展和规范各类制剂的生产至关重要。

关于药材与饮片投料的界定,与《中国药典》仅用“原料药物”表述不同,《中国兽药典》对兽用中药制剂使用的“原料”做了明确描述。建议在《中国兽药典》各类兽用中药制剂定义中纳入药材投料情形,如将散剂定义修改为“药材/饮片、提取物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂,分为内服散剂和外用散剂”。

关于提取工艺与提取物投料的选择,《中国兽药典》剂型定义涉及提取工艺的,不宜跨过提取工序从提取物开始描述,建议将定义中的“饮片提取物”改为“饮片经提取”;关于粉碎工艺与细粉投料问题,《中国兽药典》剂型定义涉及粉碎工艺的,不宜跨过粉碎工序从细粉开始描述,建议将有关制剂定义中的“饮片细粉”表述改为“饮片经粉碎”。与此相关的是,要正确界定中药“前处理”工序,不宜将制剂生产工艺中的“提取”“粉碎”视为前处理,避免成为生产企业直接购买提取物和细粉投料生产的托辞。

关于散剂概念。由于兽用中药散剂定义中未提及辅料,兽用中药散剂是否允许加辅料的问题,一度存在争论。在散剂的新类型“提取散”(如“荆防败毒提取散”)出现以后,特别是“可溶性粉剂”定义中规定“可根据需要加入适宜辅料”,散剂中是否可以根据处方设计加入辅料已不是问题。建议借鉴人用药散剂(包括中药、化药)在定义中规定辅料使用的方式,在兽用中药散剂定义中加入“或与适宜的辅料”的表述;另将“可溶性粉剂”可根据需要加入适宜辅料”说明性文字亦转换为“或与适宜的辅料”的表述。

制剂工艺的不断进步,是兽用中药发展的必由之路,更是保障现代养殖业高质量发展的现实需要。准确把握兽用中药制剂内涵,不断完善《中国兽药典》兽用中药制剂通则,科学解决中药剂型定位、规范投料生产等诸多问题,保障兽用中药制剂工艺传承和创新发

展,还需要继续努力。

作者单位: 中国兽医药品监察所(农业农村部兽药评审中心)、农业农村部中兽医生物学重点实验室



你的奶牛躺卧是否舒适?



■资料图片

大多数优秀的奶农都会告诉你,一头舒适的奶牛每天会躺卧休息 14 至 16 小时。奶牛通常是在挤奶和采食之间进行休息,休息时奶牛进行反刍。这对产奶量至关重要,而且当饲养密度过大或者天气原因导致奶牛躺卧不舒服时,产奶量往往是首先受到影响的。

最近在意大利进行的一项研究比较了两种垫料(麦秸和杨树刨花)对奶牛健康和舒适度的影响。该课题组重点比较卧床的清洁度和奶牛在卧床上休息时的舒适度。

这项研究是在栓系式牛舍中进行的,研究人员认为结果最适用于这种牛舍。

在这项研究中,38 头处于泌乳中期的荷兰斯坦奶牛被饲养在同一个牛舍里,它们被分成两组,每个卧床提供 7 公斤的刨花或麦秸。

该研究仅持续了 10 天,因此没有发现产奶量或者牛奶质量存在差异,但是奶牛清洁度和垫料的微生物水平存在差异。

在整个研究过程中,卧床垫料是刨花的奶牛更干净,但是使

用过的垫料微生物含量更高。卧床垫料是麦秸的奶牛更脏,但是使用过的垫料微生物含量较低。研究人员得出结论,刨花的水分含量低于麦秸,这解释了清洁度的差异。

根据该研究设定的行为基准,躺卧在麦秸上的奶牛似乎更舒服。麦秸垫料上的奶牛休息频率和干物质采食量都要更高,这都被认为是奶牛舒适度的标志。

研究人员得出的结论是,这两种卧床垫料对于栓系式牛舍来说都是可以接受的,但是是否应用于其他类型牛舍,或者其他水平的添加量是否合适,仍然需要收集更多的数据。

虽然这项研究只是牛舍中发生的一件小事,但是垫料的作用及其对奶牛舒适度和健康的影响非常重要。无论你的牛场使用什么垫料,这些相同的基准都可以用于确定牛场垫料的使用情况。干燥的垫料、干净的奶牛以及

与乳房相关的奶牛健康问题的低发病率表明垫料正在发挥其作用——保持奶牛干燥、健康和舒适。

(养牛派)

“三喂”解决畜禽维生素缺乏

喂发芽饲料 一般用大麦、燕麦、绿豆等进行发芽,因其富含胡萝卜素及 B 族维生素,给幼畜禽和泌乳的奶畜及种公畜饲喂,效果明显。

喂发酵饲料 将精饲料发酵喂畜禽,也是增加畜禽饲料维生素的一种好方法。因为发酵饲料中繁殖了大量酵母菌,既能增加饲料中蛋白质,又能增加多种维生素,尤其是 B 族维生素的增加较为显著。(制作方法是,用新鲜面包酵母 100 克,溶于适量温水中,拌入精料 50—75 千克,搅拌均匀装入缸中,上面盖麻袋保温,经 12—20 小时即发酵成熟,待散发出酒香味,即可加 30% 的精料饲

喂。如能添加些鱼粉,发酵更好营养更丰富。

喂松针饲料 冬春用松柏树针叶可代替青饲饲料。松针不仅含有蛋白质中十几种氨基酸和十几种常量及微量元素,而且富含大量的维生素 E、胡萝卜素及叶绿素和激素、杀菌素等,能防止畜禽维生素缺乏、保证幼禽正常生长发育,提高畜禽生产性能。只要在畜禽饲料中加入 0.05% 的产卵率可提高 6.1%,喂育肥猪增膘快,可提高 12% 左右。松针全年均可采集,但以冬春季采集质量最好,营养含量最高。

(黄文)

夏季要防奶牛风湿病

夏季高温多湿,往往会采取诸如安装风扇、建遮阳棚、使用水帘、冲洗牛体、调整饲料等多种措施,以降低牛体温度。但若这些措施使用不当,会使奶牛患上风湿病。

一、发病原因

风邪侵袭畜体引起病症,多见于春季,但由于夏季气温高,人们多用电扇直接吹向奶牛躯体给奶牛降温,或把奶牛拴系于室外阴凉、通风之处。在夜晚气温下降之时,若电扇风速过大或拴系之处有穿堂风、贼风,风邪就容易侵入牛体引发疾病。而“湿”是因环境湿度太大,多见于潮湿季节。若奶牛长期在这种环境下生活,湿邪就会侵入牛体,使奶牛出现四肢关节肿痛、肌肉麻木、腹下浮肿、皮肤湿疹、腹泻下痢等症状。

二、临床症状

一般奶牛患上风湿病后,刚开始走路跛腿,疼痛,迈小步,但跛行症状随运动逐步减轻,甚至

完全消失,但休息后再走,又瘸又痛。此后,随着病情发展,患牛大多数拱腰,四肢僵硬,伸屈困难,起卧困难,不能行走,局部肌肉出现肿胀现象,触诊发硬,有疼痛感。严重时,病牛大幅度拱腰,四肢不能站立、或站立不稳。

三、治疗方法

1、用 1% 水杨酸钠溶液 200 毫升、5% 碳酸氢钠溶液 300 毫升,混合静脉注射,每天一次,连用 1 周。也可用碘化钙、溴化钙等制剂,交替使用,各用一个疗程;2、用氯化可的松 20 毫升,加 10% 水杨酸钠 100 毫升,混合一次注射;或 2.5% 醋酸可的松 5—10 毫升,穴位注射,隔天一次,连用 3—5 次;3、为通经活血,可同时肌肉或穴位注射威灵仙注射液,每次 5—10 毫升,连用 3 次;4、为祛风止痛、治疗跛行,可肌肉或穴位注射威灵仙注射液,每次 5—10 毫升,每天一次,连用 3 次。

(杨果平)