

doi: 10.11751/ISSN.1002-1280.2020.07.02

双黄连口服液质量分析

吴雪琴, 王胜义, 王磊, 王富河, 吴亮红, 崔东安*, 孙研

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 甘肃省中兽药工程技术研究中心, 兰州 730050)

[收稿日期] 2020-03-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 07-0009-09 [中图分类号] S853.74

[摘要] 考察市售不同厂家生产的双黄连口服液的质量控制。依据 2015 版《中国兽药典》二部双黄连口服液质量标准^[1], 采用薄层色谱法和高效液相色谱法, 分析双黄连口服液中的黄芩苷、绿原酸和连翘苷的色谱特征和含量。结果表明, 测定 18 批双黄连口服液的合格率为 33.33%; 而定性检测合格的比例为 66.67%; 黄芩苷含量范围为 0.17% ~ 439.61%, 黄芩苷含量合格率为 61.11%; 绿原酸含量范围为 0.02% ~ 231.48%, 绿原酸含量合格率为 33.33%; 连翘苷含量范围为 0.46% ~ 341.87%, 连翘苷含量合格率为 38.89%。源于 18 个厂家的双黄连口服液的合格率仅为 33.33%, 且双黄连口服液中主要成分含量相差较大, 因此, 应从中药材的源头控制及制剂生产环节全过程进行产品质量控制, 确保产品质量稳定可控。

[关键词] 双黄连口服液; 薄层色谱; 高效液相色谱法; 黄芩苷; 绿原酸; 连翘苷

Quality Analysis of Shuanghuanglian Oral Liquid

WU Xue-qin, WANG Sheng-yi, WANG Lei, WANG Fu-he, WU Liang-hong, CUI Dong-an*, SUN Yan

(Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences, Gansu Provincial Veterinary Medicine Engineering and

Technology Research Center, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: CUI Dong-an, E-mail: 751826907@qq.com

Abstract: To investigate the quality control of Shuanghuanglian oral liquid produced by different manufacturers. According to the quality standard of Shuanghuanglian oral liquid in 2015th of Chinese Veterinary Pharmacopoeia, the chromatographic characteristics and contents of Baicalin, Chlorogenic acid and Forsythin in Shuanghuanglian oral liquid were analyzed by Thin layer chromatography and High-performance liquid chromatography. The results showed that the qualified rate of 18 batches of Shuanghuanglian oral liquid was 33.33%, the qualified rate of qualitative test was 66.67%, the content of baicalin ranged from 0.17% to 439.61%, the qualified rate of Baicalin was 61.11%, the content of chlorogenic acid ranged from 0.02% to 231.48%. The qualified rate of chlorogenic acid was 33.33%, phillyrin was 0.46% - 341.87%, phillyrin was 38.89%. Conclusion: the

基金项目: 农产品质量安全监管(2130109); 宁夏回族自治区重点研发项目(2019BEF02003); 兰州市人才创新创业项目(2018-RC-91)

作者简介: 吴雪琴, 主要从事中兽药产品质量方面研究。

通讯作者: 崔东安。E-mail: 751826907@qq.com

qualified rate of Shuanghuanglian oral liquid from 18 manufacturers is only 33.33%, and the content of main components in Shuanghuanglian oral liquid is quite different. The quality control should be carried out from the source control of Chinese medicinal materials and the whole process of preparation production to ensure the stability and controllability of product quality.

Key words: Shuanghuanglian oral liquid; TLC; high performance liquid chromatography; Astragalin; Chlorogenic acid; Forsycerin

中兽药作为我国兽医医疗系统的重要组成部分,在疾病预防和治疗方面发挥着重要作用。在全球高度重视细菌耐药性和抗生素慎重使用背景下,中兽药逐步成为保障动物源食品安全的重要战略工具^[2]。另一方面,绿色、无抗的中兽药亦成假兽药盛行的重灾区。由农业农村部组织的兽药质量监督抽检和风险监测报告结果显示,中药类产品不合格率偏高,不合格项目主要集中在产品性状、鉴别、检查项和含量等,并有些中兽药产品中检出非法添加物^[3-4]。因此,监测中兽药产品质量总体水平和状态,发现可能影响药品质量与安全的因素及隐患,为进一步强化对中兽药产品质量的监管、不断提高中兽药产品安全有效和质量水平的可控、保障动物用药安全和动物源食品安全提供有力的技术支撑。

双黄连口服液由金银花、黄芩和连翘三味中药提取精制而成,具有辛凉解表、清热解毒的功效^[1]。现代药理学研究表明,双黄连口服液具有广谱抑菌^[5]、抗病毒^[6]、解热抗炎^[7]、免疫调节^[8]等作用。在治疗畜禽感冒、炎症、病菌感染等疾病的临床效果好,而且其毒副作用小,因此在兽医临床的应用广泛。同时,双黄连制剂,组方精简,疗效确切,因此是兽药企业青睐的产品,目前有 1245 个兽药企业具有双黄连制剂的生产批准文号,其中有 569 个企业生产双黄连口服液。

研究以双黄连口服液产品为研究对象,依据 2015 版《中国兽药典》二部双黄连口服液质量标准,采用薄层色谱法和高效液相色谱法,分析双黄连口服液中黄芩苷、绿原酸和连翘苷的色谱特征和含量,对市售双黄连口服液进行质量考察,为进一步提升双黄连口服液质量控制提供技术依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品和对照品 在市面上随机购买 18 个不同厂家的药品,将其进行编号 1-18。绿原酸对照品(110753-201817)、黄芩苷对照品(110715-201821)、连翘苷对照品(110821-201816)。

1.1.2 仪器与试剂 高效液相色谱 U-3000(赛默飞世尔科技(中国)有限公司);SP-20E 全自动点样仪(上海科哲生化科技有限公司);GoodLook-1000 型全自动薄层色谱成像系统(上海科哲生化科技有限公司);SGel 型电动喷雾器(德国 DESAGA 公司);ME235S 型微量分析天平(赛多利斯公司);AL104 电子天平(梅特勒-托利多有限公司);KH5200 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);硅胶 G 板 200 mm × 100 mm(青岛海洋化工厂生产);聚酰胺薄膜(国药集团化学试剂有限公司);中性氧化铝柱(Agela Technologies);精密鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)

甲醇、乙腈为色谱纯;乙醇、醋酸、三氯甲烷、硫酸等为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 定性鉴别^[1]

1.2.1.1 黄芩苷、绿原酸的定性鉴别方法^[1] 供试品溶液的制备:分别量取 18 个厂家的双黄连口服液 1 mL,分别加 75% 乙醇溶液 5 mL,摇匀,既得。

对照品溶液的制备:精密称取黄芩苷对照品 11.49 mg,绿原酸对照品 1.14 mg,加入 75% 乙醇分别定容在 10 mL 量瓶中,浓度为 1.122 和 0.114 mg/mL。

方法测定:照薄层色谱法试验,吸取上述三种溶液各 2 μL,分别点于同一聚酰胺薄膜上,以 36% 乙

酸为展开剂,展开,取出,晾干,置紫外光灯 365 nm 下检视。检查供试品色谱中,在与黄芩苷对照品、绿原酸对照品色谱相应的位置上,是否显相同颜色的荧光斑点。

1.2.1.2 连翘苷的薄层鉴别方法^[1] 供试品溶液的制备:分别量取 18 个厂家的双黄连口服液 1 mL,分别加甲醇 5 mL,摇匀,静置,取上清液,既得。

对照品溶液的制备:精密称取连翘苷对照品 5.13 mg,加甲醇定容在 10 mL 量瓶中,浓度为 0.513 mg/mL。

方法测定:照薄层色谱法试验,吸取上述两种溶液各 5 μ L,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以三氯甲烷-甲醇(5:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 10% 的硫酸乙醇溶液,在 105 $^{\circ}$ C 加热至斑点显色清晰。检查供试品色谱中,在与连翘对照品色谱相应的位置上,是否显相同颜色的斑点。

1.2.2 含量测定

1.2.2.1 黄芩苷、绿原酸含量测定^[1] 色谱条件: Waters Symmetry \odot C18 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈为 A、0.4% 磷酸溶液为 B 如表 1 梯度洗脱;体积流量 1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}$ C;检测波长 324 nm;在上述色谱条件下,理论塔板数按绿原酸峰计算不应低于 6000。

表 1 黄芩苷、绿原酸洗脱梯度表

Tab 1 Gradient table of Baicalin and chlorogenic

acid elution		
时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0~10	10	90
10~20	10 \rightarrow 40	90 \rightarrow 60
20~25	40 \rightarrow 50	60 \rightarrow 50
25~30	50 \rightarrow 10	50 \rightarrow 90
30~35	10	90

供试品溶液的制备:分别精密量取 18 个厂家的双黄连口服液 1 mL,置 50 mL 量瓶中,加 50% 甲醇适量,超声处理 20 min,放置至室温,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,经微孔滤膜过滤,即得。每个样品平行 3 次。

对照品溶液的制备:精密称取黄芩苷对照品 20.20 mg,绿原酸对照品 1.53 mg,分别置 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇定量使溶解并稀释至刻度,摇匀,经微孔滤膜过滤,即得。

样品含量测定:在上述色谱条件下,分别精密吸取对照品溶液和不同厂家供试品溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪。

结果分析:根据对照品、供试品的峰面积,以外标法计算样品中黄芩苷、绿原酸的含量,用 SPSS 21.0 进行分析,结果以平均值 \pm 标准偏差表示。

1.2.2.2 连翘苷含量测定^[1] 色谱条件: Waters Symmetry \odot C18 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈:水(25:75);检测波长 278 nm;体积流量 1.0 mL/min;柱温:30 $^{\circ}$ C;在上述色谱条件下,理论塔板数按连翘苷峰计算不应低于 6000。

供试品溶液的制备:分别精密量取 18 个厂家的双黄连口服液 1 mL,分别加在中性氧化铝柱(100~12 目,6 g,内径为 1 cm)上,用 70% 乙醇 40 mL 洗脱,收集洗脱液,浓缩至干,残渣加 50% 甲醇适量,温热使溶解,转移至 5 mL 量瓶中,并稀释至刻度,摇匀,经微孔滤膜过滤,即得。每个样品平行 3 次。

对照品溶液的制备:精密称取连翘苷对照品 6.46 mg,置 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇定量使溶解并稀释至刻度,摇匀,经微孔滤膜过滤,即得。

样品含量测定:在上述色谱条件下,分别精密吸取对照品溶液和不同厂家供试品溶液各 10 μ L,注入液相色谱仪,检测。

结果分析:同 1.2.2.1 黄芩苷、绿原酸含量测定分析方法。

2 结果

2.1 定性鉴别结果

2.1.1 黄芩苷、绿原酸定性鉴别结果 黄芩苷、绿原酸薄层色谱鉴别结果见图 1~图 7,供试品色谱中,样品 1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、18 中的黄芩苷,样品 1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、15、16、18 中的绿原酸在与对照品色谱相应的位置

上有相应的斑点,而样品 8、9、14、15、17 中的黄芩苷,样品 9、14、16、17 中的绿原酸在与对照品色谱相应的位置上无相应的斑点。

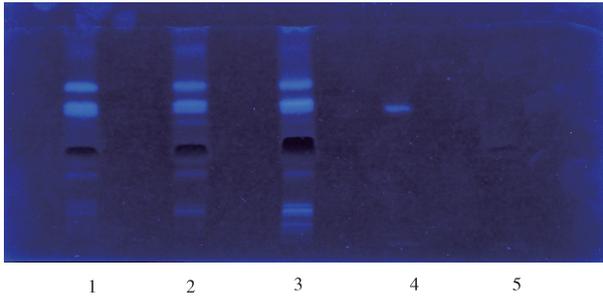


图 1 1-3:双黄连口服液样品 3.2.1;4:绿原酸对照品;5:黄芩苷对照品

Fig 1 1-3: Shuanghuanglian oral liquid sample 3.2.1; 4: Chlorogenic Acid reference substance;5: Baicalin reference substance

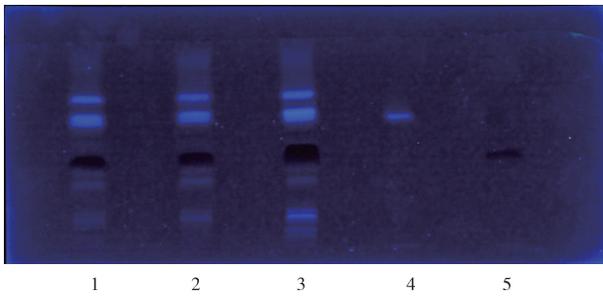


图 2 1-3:双黄连口服液样品 6.5.4;4:绿原酸对照品;5:黄芩苷对照品

Fig 2 1-3:Shuanghuanglian oral liquid sample 6.5.4; 4:Chlorogenic Acid reference substance;5:Baicalin reference substance

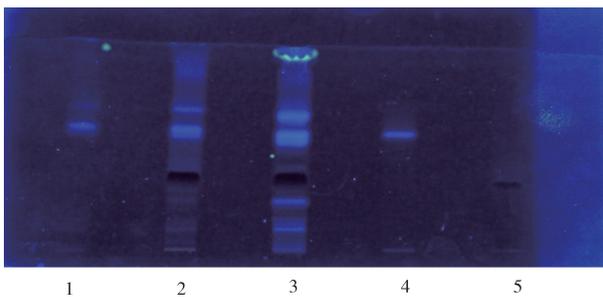


图 3 1-3:双黄连口服液样品 8.7.6;4:绿原酸对照品;5:黄芩苷对照品

Fig 3 1-3: Shuanghuanglian oral liquid sample 8.7.6; 4: Chlorogenic Acid reference substance;5: Baicalin reference substance

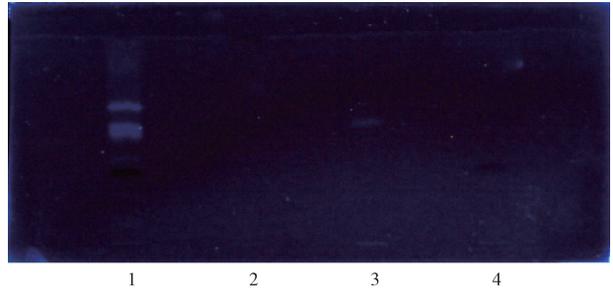


图 4 1-2:双黄连口服液样品 10.9;3:绿原酸对照品;4:黄芩苷对照品

Fig 4 1-2:Shuanghuanglian oral liquid sample 10.9; 3:Chlorogenic Acid reference substance;4:Baicalin reference substance

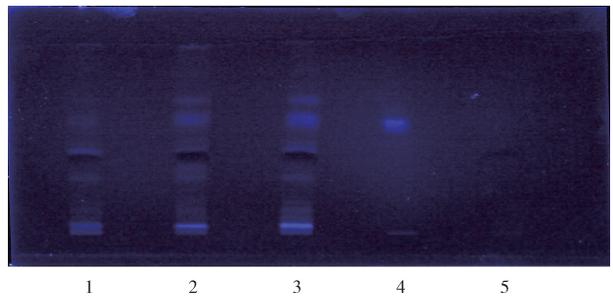


图 5 1-3:双黄连口服液样品 13.12.11;4:绿原酸对照品;5:黄芩苷对照品

Fig 5 1-3:Shuanghuanglian oral liquid sample 13.12.11; 4:Chlorogenic Acid reference substance;5:Baicalin reference substance

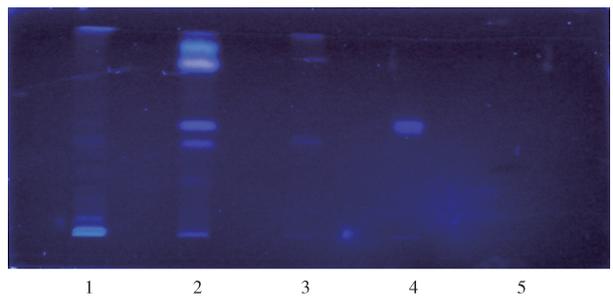


图 6 1-3:双黄连口服液样品 16.15.14;4:绿原酸对照品;5:黄芩苷对照品

Fig 6 1-3:Shuanghuanglian oral liquid sample 16.15.14; 4: Chlorogenic Acid reference substance;5: Baicalin reference substance

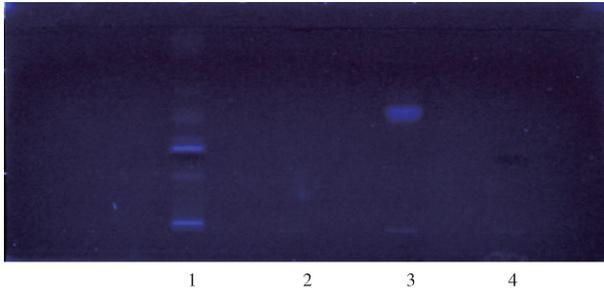


图 7 1-2:双黄连口服液样品 18.17;3:绿原酸对照品;
4:黄芩苷对照品

Fig 7 1-2:Shuanghuanglian oral liquid sample 18.17;
4:Chlorogenic Acid reference substance;5:Baicalin
reference substance

2.1.2 连翘苷定性鉴别结果 连翘苷薄层色谱鉴别结果见图 8~图 12,供试品色谱中,样品 1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13 中的连翘苷在与对照品色谱相应的位置上有相应的斑点,而样品 9、14、15、16、17、18 中的连翘苷在与对照品色谱相应的位置上无相应的斑点。

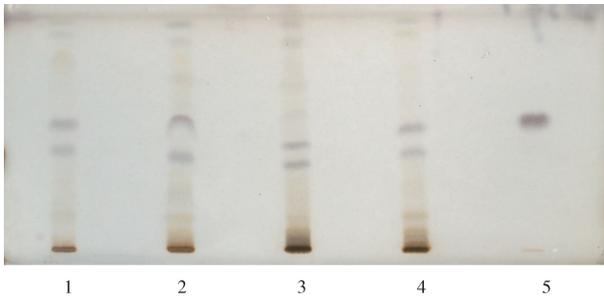


图 8 1-4:双黄连口服液样品 4.3.2.1;5:连翘苷对照品

Fig 8 1-4:Shuanghuanglian oral liquid sample 4.3.2.1;
5:Phillyrin reference substance

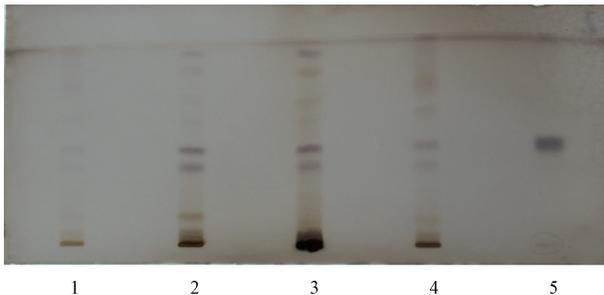


图 9 1-4:双黄连口服液样品 8.7.6.5;5:连翘苷对照品

Fig 9 1-4:Shuanghuanglian oral liquid sample 8.7.6.5;
5:Phillyrin reference substance

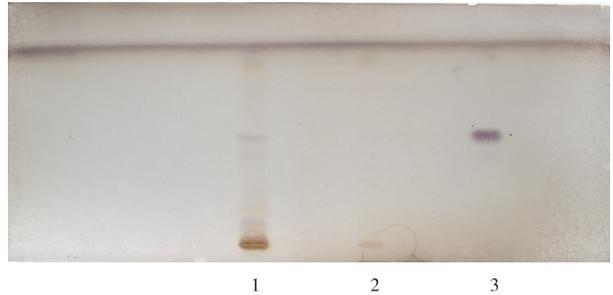


图 10 1-2:双黄连口服液样品 10.9;3:连翘苷对照品

Fig 10 1-2:Shuanghuanglian oral liquid sample 10.9;
3:Phillyrin reference substance

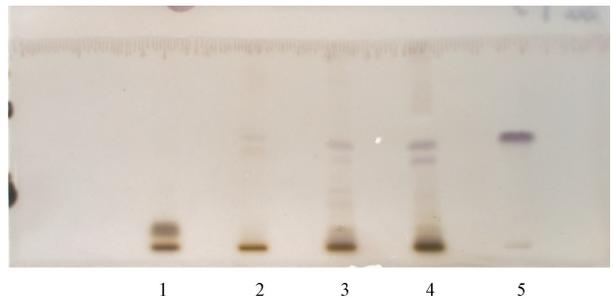


图 11 1-4:双黄连口服液样品 14.13.12.11;
5:连翘苷对照品

Fig 11 1-4:Shuanghuanglian oral liquid sample
14.13.12.11;5:Phillyrin reference substance

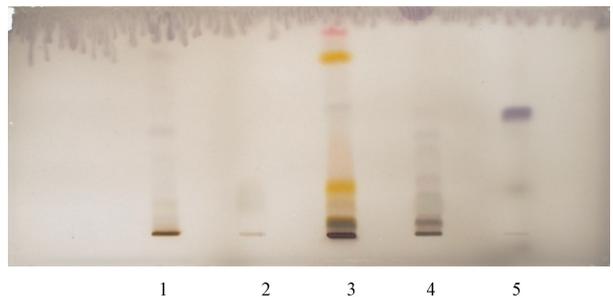


图 12 1-4:双黄连口服液样品 18.17.16.15;
5:连翘苷对照品

Fig 12 1-4:Shuanghuanglian oral liquid sample
18.17.16.15;5:Phillyrin reference substance

2.2 含量测定结果

2.2.1 黄芩苷、绿原酸含量测定结果 《中国兽药典》二部规定:双黄连口服液每 1 mL 含黄芩以黄芩苷计不得少于 10.0 mg^[1]。

双黄连口服液黄芩苷含量测定结果见表 2, 样品 1、2、3、4、5、6、7、11、12、13、18 中的黄芩苷含量均高于 10.0 mg/mL, 而样品 8、9、10、14、15、16、17 中的黄芩苷含量均低于 10.0 mg/mL。

表 2 双黄连口服液黄芩苷含量测定结果

Tab 2 Determination of Baicalin in Shuanghuanglian

oral liquid				
样品	黄芩苷含量/(mg · mL ⁻¹)			平均值 ± 标准偏差
1	46.68	44.77	40.43	43.96 ± 3.20
2	14.11	16.38	12.81	14.43 ± 1.80
3	15.29	16.68	12.92	14.96 ± 1.90
4	12.42	10.78	10.26	11.15 ± 1.12
5	12.40	12.88	10.31	11.86 ± 1.37
6	21.78	22.40	19.33	21.17 ± 1.62
7	20.28	20.14	17.79	19.40 ± 1.40
8	0.02	0.01	0.03	0.02 ± 0.01
9	0.02	0.02	0.03	0.02 ± 0.01
10	6.42	3.74	5.34	5.17 ± 1.35
11	18.13	17.31	17.16	17.54 ± 0.52
12	14.15	13.00	13.69	13.61 ± 0.57
13	11.26	9.75	10.72	10.58 ± 0.77
14	0.03	0.02	0.01	0.02 ± 0.01
15	0.05	0.07	0.04	0.05 ± 0.02
16	0.57	0.55	0.59	0.57 ± 0.02
17	0.03	0.02	0.01	0.02 ± 0.01
18	10.04	10.65	10.85	10.51 ± 0.42

《中国兽药典》二部规定: 双黄连口服液每 1 mL 含金银花以绿原酸计不得少 0.60 mg^[1]。

双黄连口服液绿原酸含量测定结果见表 3, 样品 1、2、3、4、6、11 中的绿原酸含量均高于 0.60 mg/mL, 而样品 5、7、8、9、10、12、13、14、15、16、17、18 中的绿原酸含量均低于 0.60 mg/mL。

2.2.2 连翘苷含量测定结果 《中国兽药典》二部规定: 双黄连口服液每 1 mL 含连翘以连翘苷计不得少于 0.30 mg^[1]。

双黄连口服液连翘苷含量测定结果见表 4, 样品 1、2、3、4、6、7、11 中的连翘苷含量高于 0.30 mg/mL, 而样品 5、8、9、10、12、13、14、15、16、17、18 中的连翘苷含量低于 0.30 mg/mL。

表 3 双黄连口服液绿原酸含量测定结果

Tab 3 Determination of Chlorogenic Acid in Shuanghuanglian oral liquid

样品	绿原酸含量/(mg · mL ⁻¹)			平均值 ± 标准偏差
1	1.57	1.25	1.34	1.39 ± 0.17
2	1.08	1.05	0.91	1.01 ± 0.09
3	0.81	0.74	0.69	0.75 ± 0.06
4	0.83	0.67	0.69	0.73 ± 0.08
5	0.20	0.17	0.17	0.18 ± 0.02
6	1.24	1.08	1.11	1.14 ± 0.09
7	0.58	0.48	0.49	0.52 ± 0.06
8	0.43	0.31	0.35	0.36 ± 0.06
9	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
10	0.52	0.40	0.40	0.44 ± 0.07
11	0.88	0.93	0.89	0.9 ± 0.03
12	0.52	0.49	0.53	0.51 ± 0.02
13	0.11	0.11	0.10	0.11 ± 0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
15	0.03	0.02	0.02	0.02 ± 0.01
16	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
17	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
18	0.06	0.08	0.18	0.11 ± 0.07

表 4 双黄连口服液连翘苷含量测定结果

Tab 4 Determination of Phillyrin in Shuanghuanglian oral liquid

样品	连翘苷含量/(mg · mL ⁻¹)			平均值 ± 标准偏差
1	0.51	0.48	0.53	0.51 ± 0.02
2	0.48	0.44	0.45	0.45 ± 0.02
3	0.95	0.81	0.82	0.86 ± 0.08
4	0.52	0.46	0.45	0.47 ± 0.04
5	0.29	0.29	0.25	0.28 ± 0.02
6	1.00	1.02	1.06	1.03 ± 0.03
7	0.92	0.83	0.90	0.88 ± 0.05
8	0.09	0.09	0.08	0.09 ± 0.00
9	0.03	0.01	0.01	0.02 ± 0.01
10	0.24	0.19	0.18	0.2 ± 0.03
11	0.55	0.55	0.55	0.55 ± 0.00
12	0.23	0.25	0.24	0.24 ± 0.01
13	0.07	0.08	0.08	0.08 ± 0.00
14	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
15	0.03	0.01	0.01	0.02 ± 0.01
16	0.01	0.04	0.04	0.03 ± 0.02
17	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
18	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00

计算双黄连口服液黄芩苷、绿原酸及连翘苷含量与含量限度的百分比见表 5,黄芩苷含量与含量限度的百分比 $\geq 150\%$ 比例为 22.22%、 $\leq 100\%$ 比例为 38.89%。黄芩苷含量与含量限度的百分比最高为 439.61%,而最低的为 0.17%,相差很大。绿原酸含量与含量限度的百分比 $\geq 150\%$ 比例为 16.67%、 $\leq 100\%$ 比例为 66.67%。绿原酸含量与含量限度百分比最高为 231.48%,而最低的为 0.02%,相差较大。连翘苷含量与含量限度的百分比 $\geq 150\%$ 比例为 38.89%、 $\leq 100\%$ 比例为 61.11%,连翘苷含量与含量限度的百分比最高为 341.87%,而最低的为 0.46%,相差较大。

表 5 双黄连口服液黄芩苷、绿原酸及连翘苷含量与含量限度的百分比

Tab 5 Content and limit of Baicalin, chlorogenic acid and Phillyrin in Shuanghuanglian oral liquid

样品	含量与含量限度的百分比		
	黄芩苷	绿原酸	连翘苷
1	439.61%	231.48%	169.64%
2	144.30%	168.53%	151.08%
3	149.64%	124.42%	287.08%
4	111.53%	121.58%	157.90%
5	118.62%	29.87%	92.93%
6	211.70%	190.27%	341.87%
7	194.01%	86.07%	294.91%
8	0.21%	60.35%	28.94%
9	0.23%	0.13%	5.23%
10	51.66%	73.57%	67.99%
11	175.36%	149.73%	183.53%
12	136.12%	85.32%	80.22%
13	105.78%	17.95%	26.18%
14	0.20%	0.25%	0.46%
15	0.54%	4.08%	5.01%
16	5.70%	0.10%	9.08%
17	0.17%	0.02%	1.19%
18	105.12%	17.78%	1.30%

3 讨论

在双黄连口服液中,黄芩苷含量范围为 0.17%

~ 439.61%、绿原酸含量范围为 0.02% ~ 231.48%、连翘苷含量范围为 0.46% - 341.87%,黄芩苷含量差别尤为突出。绿原酸、连翘苷含量与含量限度的百分比 $< 100\%$ 比例分别为 66.67%、61.11%,绿原酸含量不合格是造成双黄连口服液质量问题的主要因素。各厂家药材产地、来源不同对双黄连口服液主要成分含量差异有很大影响。黄芩中黄芩苷含量一般在范围 7.95% ~ 32.5%^[9-10],但大多在 14.1% ~ 32.5%^[11],一些道地药材中黄芩苷的含量略低于药典中的 9%;金银花中绿原酸含量一般在范围 1.5% ~ 4.60%^[12-14];连翘中连翘苷含量一般在 0.15% ~ 0.90%^[15-16],一般青翘中的连翘苷含量高于老翘。因此在选用药材时,各厂家应严格控制药材质量,不能只局限于道地药材,应从供给稳定性和质量稳定性选择优质的药材。在生产质量控制时,应以临床疗效为导向,确定药材来源,遵循“药材好,药才好”原理,从中药材源头全过程质量控制。

中药不同于化学药,不仅其成分复杂,生产工艺也较难控制,并容易出现漏洞。各厂家生产工艺有所不同,也会造成制剂主要成分含量存在差异。因此各厂家不仅要加强生产过程监管,在中药制剂中更应严格控制好工艺环节操作。从药材的提取、萃取、干燥、混合制剂等过程中都会影响产品最终质量。中药制剂不是质量标准规定出来的,也不是按照质量标准检验出来的,而是生产出来的。生产工艺作为中药制剂成为最终产品的一道工序,对其质量有着决定性的作用。基于“质量源于设计”理念,优化建立双黄连口服液的生产工艺,并对生产工艺过程中的各个环节进行调控,确保中药制剂质量控制稳定性和有效成分的均一性,提升产品市场竞争力。

黄芩苷是一种相对不稳定的化合物,遇光、热易分解变化^[10];绿原酸是一种不稳定的化合物,在室温下或遇光易分解变化,尤其是在溶液状态下稳定性更差。双黄连口服液在保存过程中绿原酸含量下降明显^[17],导致尚处于有效期内的产品经常出现质量不合格的问题。氧化强度和酸碱度对连

翘苷稳定性影响较大^[15]。因此严格控制双黄连口服液的 pH 值,建议用棕色瓶保存生产后的双黄连口服液,良好保存和使用,防止产品质量下降。

4 建 议

在黄芩苷的薄层鉴别中,兽药典要求双黄连口服液含量不低于 10.0 mg/mL^[1],但薄层鉴别中黄芩苷对照品浓度为 0.1 mg/mL,结果中样品斑点明显大于对照品斑点,且对照品斑点较淡,建议薄层鉴别黄芩苷对照品浓度应为 1.0 mg/mL。建议展开剂用 36% 的醋酸,能使黄芩苷与绿原酸斑点良好的分离,方便鉴别。展开剂展开时,温度不宜过高,不利于样品中黄芩苷与绿原酸分离。制备黄芩苷标品溶液时,因其不易溶解,本试验采用超声的方法使其较快溶于甲醇。

pH 值是影响绿原酸含量的敏感因素^[17],pH 值越大,绿原酸含量下降越快。因此在生产过程中严格控制 pH 值,防止绿原酸含量下降。建议将双黄连口服液的 pH 值范围适当降低。

2015 版《中国兽药典》(二部)未规定含量上限,黄芩苷含量范围为 0.17% ~ 439.61%、绿原酸含量范围为 0.02% ~ 439.61%、连翘苷含量范围为 0.46% ~ 341.87%,双黄连口服液主要成分的含量存在较大的差异,黄芩苷尤为突出,临床实际给药量会影响临床疗效。这一结果提示临床,主要成分含量差异可能会造成各产品临床疗效存在显著性差异,应选用质量稳定、信誉度高的厂家生产的药品。因此,建议药典质量标准规定含量上限,以此进一步完善和提高质量标准,同时加强质量标准的研究和控制。

参考文献:

[1] 中国兽药典委员会. 中国兽药典二部,2015 年版 [S]. Commission of Chinese Veterinary Pharmacopoeia. Chinese Veterinary Pharmacopoeia Part II,2015[S].

[2] 袁万哲,赵兴华,何欣,等. 禁抗、限抗、减抗背景下,兽药创制的出路[J]. 中国动物保健品,2019,11:5-6.

Yuan W Z, Zhao X H, He X, et al. The way out of veterinary drug creation under the background of anti-resistance, Limited anti-resistance and reduced anti-resistance[J]. China Animal

Healthcare Limited,2019,11:5-6.

[3] 农业农村部关于公布 2019 年第三期兽药质量监督抽检情况的通知[Z]. Circular of the Ministry of Agriculture and rural areas of the People's Republic of China, on the announcement of the sampling inspection of the third phase of Quality Supervision of veterinary drugs in 2019[Z].

[4] 农业农村部办公厅关于公布 2020 年第一期兽药质量监督抽检情况的通报[Z]. Circular of the General Office of the Ministry of Agriculture and rural areas of the People's Republic of China on the announcement of the sampling inspection of the first phase of Quality Supervision of veterinary drugs in 2020[Z].

[5] 徐海瑛,王树芳,王丽,等. 双黄连口服液联合庆大霉素的体外抗菌作用研究[J]. 医药导报,2013,32(1):19-22.

Xu H Y, Wang S F, Wang L, et al. Antibacterial effect of Shuanghuanglian oral liquid combined with Gentamicin *in vitro* [J]. Medical reports,2013,32(1):19-22.

[6] 周雪梦,陆春妮,元元宝,等. 清开灵和双黄连口服液体内抗禽流感病毒作用[J]. 中草药,2011,42(7):1351-1355.

Zhou X M, Lu C N, Yuan W B, et al. Anti-avian influenza effect of Qingkailing and Shuanghuanglian oral liquid [J]. Chinese herbal medicine,2011,42(7):1351-1355.

[7] 邹忠杰,龚梦鹃,王淑美,等. 双黄连口服液抗炎作用的代谢组学研究[J]. 中成药,2013,35(1):19.

Zou Z J, Gong M J, Wang S M, et al. Metabonomics study on anti-inflammatory effect of Shuanghuanglian oral liquid[J]. Chinese Patent Medicine, 2013,35(1):19.

[8] 李瑾翡,黎 旸,陈 琪,等. 注射用双黄连的免疫毒性研究[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(3):172-174.

Li J F, Li Y, Chen Q, et al. Study on immunotoxicity of Shuanghuanglian injection [J]. New Chinese Materia Medica and its clinical pharmacology,2008,19(3):172-174.

[9] 薛黎明,秦雪梅,张丽增. 不同产地黄芩药材的黄芩苷含量测定及指纹图谱研究[J]. 中成药,2008,01(30):10-13.

Xue L M, Qin X M, Zhang L Z. Determination and fingerprint of Baicalin in *Scutellaria baicalensis* from different habitats [J]. Chinese Patent Medicine,2008,01(30):10-13.

[10] 李云静,张建遼,王 冰. 不同产地黄芩药材中黄芩苷等 5 种黄酮类成分含量的比较[J]. 时珍国医国药,2016,12(27):2985-2988.

Li Y J, Zhang J K, Wang B. Comparison of contents of Baicalin and other five flavonoids in *Scutellaria baicalensis* from different habitats[J]. Shizhen country medicine, 2016, 12 (27) : 2985

- 2988.
- [11] 武焯, 苏亮, 胡宇莉, 等. 不同产地黄芩中黄芩苷含量的对比研究[J]. 安徽农学通报(上半月刊), 2011, 17(07): 175-178.
- Wu X, Su L, Hu Y L, *et al.* Comparative Study on the content of Baicalin in *Scutellaria baicalensis* from different habitats [J]. Bulletin of agronomy of Anhui Province, 2011, 17(07): 175-178.
- [12] 辛华, 丰杰, 程若敏, 等. HPLC 测定不同产地金银花中绿原酸和木犀草苷[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 60-63.
- Xin H, Feng J, Cheng R M, *et al.* Determination of chlorogenic acid and Luteolin in *Flos lonicerae* from different habitats by HPLC [J]. Chinese Journal of Experimental Pharmaceutics, 2011, 17(2): 60-63.
- [13] 朱丹, 李琼, 张春花, 等. 不同产地金银花中绿原酸、木犀草苷和总黄酮含量的比较研究[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(1): 15-19.
- Zhu D, Li Q, Zhang C H, *et al.* Comparison of contents of chlorogenic acid, Luteolin glycoside and total flavonoids in honeysuckle from different habitats [J]. Journal of the Guangxi Medical University, 2016, 33(1): 15-19.
- [14] 解世全, 王帅, 孟宪生, 等. 不同产地金银花质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 80-83.
- Xie S Q, Wang S, Meng X S, *et al.* Quality evaluation of *Lonicera Japonica* from different producing areas [J]. Chinese Journal of Experimental Pharmaceutics, 2016, 22(5): 80-83.
- [15] 冯帅, 王晓燕, 李峰. 不同产地连翘的连翘苷及连翘酯苷 A 的含量比较[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(6): 514-515.
- Feng S, Wang X Y, Li F. Content comparison of forsythidin and forsythidin A in *Forsythia suspense* from different producing areas [J]. Journal of Shandong University of Traditional Chinese medicine, 2013, 37(6): 514-515.
- [16] 郑尚永, 顾樱花, 杨俊旺. 不同产地连翘中连翘苷含量差异比较[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(26): 15971-15972.
- Zheng S Y, Gu Y H, Yang J W. Comparison of Phillyrin content in *Fructus forsythiae* from different regions [J]. Anhui Agricultural Science, 2011, 39(26): 15971-15972.
- [17] 李建晨, 廖明丽, 贾玉捷, 等. 双黄连口服液中绿原酸含量的影响因素研究[J]. 河北科技大学学报, 2015, 36(5): 499-503.
- Li J C, Liao M L, Jia Y J, *et al.* Study on the influence factors of chlorogenic acid content in Shuanghuanglian oral solution [J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2015, 36(5): 499-503.

(编辑:陈希)