

## · 专论 ·

含挥发油饮片配方颗粒国家标准现状  
与制定技术对策分析赵剑锋<sup>1</sup>, 张雪<sup>1</sup>, 祁进<sup>2</sup>, 宋宗华<sup>1\*</sup>

1. 国家药典委员会, 北京 100061;

2. 北京市药品检验研究院, 北京 102206

【摘要】 中药配方颗粒试点工作结束以来, 国家药品监督管理局已分2批颁布了196个中药配方颗粒的国家标准。对已颁布的中药配方颗粒国家标准进行梳理, 截至目前, 仅有薄荷、荆芥、苍术(北苍术)、连翘(青翘)、肉桂5个配方颗粒制法项目涉及挥发油提取及包合工序。其中连翘(青翘)、苍术(北苍术)配方颗粒制法项明确了挥发油加入量, 尚未对挥发油含量进行控制; 薄荷、荆芥、肉桂配方颗粒制法项未明确挥发油加入量, 但对挥发油含量上、下限进行了规定。通过对比分析上述含挥发油饮片配方颗粒国家标准制法及含量测定项目, 对何种饮片配方颗粒需要收集挥发油、挥发油加入量, 以及如何控制中药配方颗粒中挥发油含量等问题进行探讨分析, 以期为今后含挥发油饮片配方颗粒国家标准的制定提供参考。

【关键词】 配方颗粒; 挥发油; 国家标准; 质量控制

【中图分类号】 R286 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4890(2023)04-0773-04

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220413001

## Analysis of National Standard for Formula Granules Containing Volatile Oil and Formulation Technical Countermeasures

ZHAO Jian-feng<sup>1</sup>, ZHANG Xue<sup>1</sup>, QI Jin<sup>2</sup>, SONG Zong-hua<sup>1\*</sup>

1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China;

2. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206, China

【Abstract】 Following the trials of formula granules, the National Medical Products Administration (NMPA) has issued 196 national standards of formula granules in two batches. The present study summarized the existing national standards of formula granules and found that up to now, only *Menthae Haplocalycis Herba*, *Schizonepetae Herba*, *Atractylodis Rhizoma*, *Forsythiae Fructus*, and *Cinnamomi Cortex* granules involved extraction and inclusion of volatile oil in the preparation sections. The preparation sections of *Forsythiae Fructus* and *Atractylodis Rhizoma* granules specified the content of volatile oil, but the content of volatile oil was not controlled. The preparation sections of *Menthae Haplocalycis Herba*, *Schizonepetae Herba*, and *Cinnamomi Cortex* granules did not specify the content of volatile oil, but specified the upper and lower limits of the volatile oil content. This study compared and analyzed the above-mentioned national standards and content determination of formula granules containing volatile oil and explored the certain granules needing volatile oil, the added amount of volatile oil, and the control of the volatile oil in the formula granules, which provided references for the formulation of national standards of formula granules containing volatile oil.

【Keywords】 formula granules; volatile oil; national standard; quality control

2021年11月1日, 为期27年的中药配方颗粒试点工作结束, 由国家药品监督管理局颁布的首批160个中药配方颗粒国家标准同步实施。截至目前, 国家药品监督管理局已分2批颁布了196个中药配方颗粒的国家标准, 其中连翘(青翘)、苍术(北苍

术)、荆芥、肉桂、薄荷与其他饮片配方颗粒在制法上存在一定差异, 除煎煮、浓缩、干燥、制粒等共有工序外, 还涉及挥发油提取及包合工序。挥发油是广泛存在于中药中的一类重要挥发性物质, 在抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等方面均具有一定的作

\* 【通信作者】 宋宗华, 主任药师, 研究方向: 中药质量控制; E-mail: songzonghua@chp.org.cn

用,是中药发挥疗效的重要物质基础<sup>[1]</sup>。为了尽量减少挥发油的损失,中医临床煎煮富含挥发油的饮片时通常采取“后下”方式,缩短煎煮时间以最大化地保留挥发油成分;中药现代化生产过程中通常采用包合等制剂工艺来增加挥发油的稳定性,减少挥发油的挥发<sup>[2]</sup>。中药配方颗粒的提取媒介为水,仅有少数中药饮片的煎液中能够提取出一定量的挥发油,在大生产过程中,如果不单独提取一定量挥发油并对其进行包合,经过提取、浓缩、干燥、制粒等操作,挥发油在中药配方颗粒中难以保留。此外,受中药饮片质量、生产设备及工艺等的影响,不同企业生产的中药配方颗粒中挥发油的含量及配比可能存在一定差异<sup>[3]</sup>。因此,含有挥发油的饮片配方颗粒国家标准从制定之初就备受关注,企业及科研院所也将其质量控制作为研究重点<sup>[4-7]</sup>。本文结合《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》(以下简称技术要求)中含挥发油饮片配方颗粒相关要求<sup>[8]</sup>,对挥发油在中药配方颗粒国家标准中的现状及质量控制进行对比分析,重点针对什么情况需要收集挥发油、挥发油加入量,以及如何控制中药配方颗粒中挥发油含量等问题进行探讨,以期为更好地制定含有挥发油饮片配方颗粒国家标准提供参考。

## 1 何种饮片配方颗粒需要收集挥发油

目前,中药配方颗粒标准制定的主要依据是国家药品监督管理局发布的技术要求,其中“对于中药饮片标准中规定有挥发油含量测定项目的以及中医临床处方规定‘后下’的含挥发油成分的中药饮片,其煎煮液应采用适宜的挥发油含量测定方法测定煎煮液中挥发油含量”<sup>[8]</sup>。通过对比目前颁布的5个含挥发油饮片配方颗粒的国家标准,发现连翘、荆芥、肉桂、薄荷均收载于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版(一部),且品种项下设置了挥发油含量测定项目,并规定了含量下限<sup>[9]</sup>。此外,在中医临床处方中规定荆芥、肉桂、薄荷“后下”,企业根据技术要求对连翘、荆芥、肉桂、薄荷标准煎液挥发油进行了表征,并将表征结果转移到大生产实际工艺中,在标准制法项收集一定量的挥发油。苍术(北苍术)同样收载于《中国药典》2020年版(一部),品种项下未对挥发油含量限度进行规定,其也不是中医临床处方中“后下”的品种,但是苍术(北苍术)配方颗粒标准制法项下规

定了挥发油工序(表1)。目前,对苍术(北苍术)化学成分的研究主要集中在挥发油方面,其挥发油中主要含有苍术素、茅术醇和桉叶醇等成分,具有抗炎、抑制小肠蠕动和利尿等作用<sup>[10-11]</sup>。企业在对苍术(北苍术)标准煎液研究时发现,如果苍术(北苍术)配方颗粒中不加入煎煮过程中同时收集的一定量挥发油,可能会影响其中苍术素的含量,甚至有可能影响苍术(北苍术)配方颗粒的疗效。因此,企业对苍术(北苍术)饮片标准煎液挥发油进行了收集和表征,苍术(北苍术)配方颗粒制法项下同时收集了挥发油。

此外,笔者发现即使《中国药典》2020年版中部分品种饮片项下明确规定了挥发油限度,但是相应的配方颗粒标准中却未提取、收集挥发油。例如,《中国药典》2020年版规定,干姜挥发油质量分数测定不得少于0.8%,但是干姜标准煎液中挥发油含量非常低,甚至提取不到。因此,干姜配方颗粒制法项下未同时收集干姜挥发油。挥发油也并不一定都是有效成分,甚至有一定毒性<sup>[12]</sup>,如《中国药典》2020年版细辛药材项下收载了挥发油含量测定项目,但是据文献研究表明细辛挥发油具有一定毒性<sup>[13-14]</sup>,因此在细辛配方颗粒标准煎液研究中,即使其中能提取出一定量挥发油,也不再考虑收集挥发油加入清膏中,以此降低细辛配方颗粒的毒性。这类品种在未来中药配方颗粒标准研究中应予以重视,是未来中药配方颗粒标准研究中值得重点关注的问题。

## 2 含挥发油配方颗粒标准中挥发油加入量的确定

技术要求中明确“对于中药饮片含挥发油且其传统煎煮需‘后下’的,商业规模生产时可先行提取挥发油,然后按‘标准汤剂’中挥发油含量转移率范围,计算出挥发油加入量,按比例重新加入。”<sup>[8]</sup>为提高中药配方颗粒中挥发油的含量与稳定性,目前含挥发油饮片配方颗粒均采用环糊精对挥发油进行包合,尽量与标准汤剂中挥发油限度保持一致。从已颁布的5个含挥发油饮片的中药配方颗粒标准比较来看,连翘(青翘)和苍术(北苍术)饮片配方颗粒挥发油加入量最为明确,制粒连翘配方颗粒1000 g需加入同时收集的挥发油0.7 mL;苍术(北苍术)配方颗粒制法项下规定:挥发油加入量为饮片量(每生产配方颗粒1000 g需投料饮片

表 1 已颁布 5 个含挥发油饮片配方颗粒标准对比情况

| 品种              | 挥发油加入量                       | 配方颗粒挥发油含量限度/% | 饮片挥发油含量限度/% |
|-----------------|------------------------------|---------------|-------------|
| 连翘（青翘）<br>配方颗粒  | 加入连翘挥发油包合物（相当于 0.7 mL 连翘挥发油） | 无             | 不得少于 2.0    |
| 苍术（北苍术）<br>配方颗粒 | 取饮片量的 0.04% 挥发油包合            | 无             | 无           |
| 荆芥配方颗粒          | 收集挥发油适量                      | 0.25~0.60     | 不得少于 0.6    |
| 肉桂配方颗粒          | 提取挥发油适量                      | 1.50~5.20     | 不得少于 1.2    |
| 薄荷配方颗粒          | 同时提取挥发油适量                    | 0.25~0.50     | 不得少于 0.4    |

注：均为环糊精包和。

2700 g) 的 0.04%，即需加入挥发油 1.08 g。由于连翘（青翘）与苍术（北苍术）配方颗粒国家标准均未设置挥发油含量测定项目，因此在制法项下明确了挥发油具体用量。荆芥配方颗粒、肉桂配方颗粒、薄荷配方颗粒国家标准制法均未明确挥发油加入量，不同企业根据实际生产工艺确定挥发油加入量。

目前，不同中药配方颗粒企业生产设备、生产工艺均存在差异，对挥发油提取和包合都有一定的影响。各企业应结合实际生产情况，对标准煎液挥发油含量及包合、干燥等工艺影响因素进行考察，从而确定挥发油加入量。连翘（青翘）与苍术（北苍术）配方颗粒中挥发油加入量也应当根据不同企业工艺适当调整，而并非明确具体用量，但前提是应该通过含量测定等方法控制中药配方颗粒中挥发油的质量。本文以薄荷配方颗粒为例，介绍了含挥发油饮片配方颗粒国家标准中挥发油加入量的确定过程。企业提供的薄荷标准汤剂数据显示，18 批薄荷标准汤剂挥发油质量分数实测值为 0.075%~0.250%（以饮片量计， $\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$ ），均值为 0.133%；以出膏率计挥发油质量分数为 0.25%~1.01%，均值为 0.58%，挥发油转移率实测值为 9.38%~33.78%，均值为 17.90%（表 2）。企业结合标准汤剂关键参数及包合工艺中包合率、包合产率，取饮片量相当的挥发油，用  $\beta$ -环糊精等配料包合，形成包合物。

3 中药配方颗粒中挥发油质量控制现状

挥发油是中药发挥疗效的一类重要活性成分，但其含量低且提取过程影响因素众多，因此是中药质量控制的难题之一<sup>[15]</sup>。《中国药典》2020 年版（四部）收录了挥发油测定法（通则 2204），采用水蒸气蒸馏法直接从煎煮液中蒸馏出挥发油，通过读取挥发油量计算挥发油的含量，根据挥发油相对密度

表 2 18 批薄荷标准汤剂中挥发油含量及转移率

| 批号         | 饮片挥发油 | 标准煎液挥发油 |      | 挥发油转移率 |
|------------|-------|---------|------|--------|
|            |       | 以饮片量计   | 以收率计 |        |
| 1226100-01 | 0.68  | 0.075   | 0.39 | 11.03  |
| 233200-02  | 0.80  | 0.075   | 0.42 | 9.38   |
| 232100-03  | 0.79  | 0.075   | 0.25 | 9.49   |
| 233200-04  | 0.71  | 0.200   | 0.68 | 28.17  |
| 233300-05  | 0.77  | 0.150   | 0.82 | 19.48  |
| 236600-06  | 0.83  | 0.100   | 0.53 | 12.05  |
| 237200-07  | 0.66  | 0.150   | 0.81 | 22.73  |
| 214100-08  | 0.73  | 0.075   | 0.27 | 10.27  |
| 215004-09  | 0.79  | 0.075   | 0.40 | 9.49   |
| 223100-10  | 0.81  | 0.110   | 0.61 | 13.58  |
| 223900-11  | 0.82  | 0.100   | 0.54 | 12.20  |
| 226100-12  | 0.74  | 0.100   | 0.37 | 13.51  |
| 277700-13  | 0.66  | 0.200   | 0.80 | 30.30  |
| 276300-14  | 0.78  | 0.100   | 0.43 | 12.82  |
| 276000-15  | 0.81  | 0.250   | 0.95 | 30.86  |
| 276400-16  | 0.74  | 0.250   | 1.01 | 33.78  |
| 276700-17  | 0.69  | 0.100   | 0.41 | 14.49  |
| 276100-18  | 0.70  | 0.200   | 0.78 | 28.57  |
| 平均值        | 0.75  | 0.133   | 0.58 | 17.90  |

分为甲法和乙法<sup>[16]</sup>。为了更好地控制中药制剂中挥发油质量，《中国药典》2020 年版（一部）收录了指纹图谱及气相色谱法含量测定等方法。近年来，气相色谱法在含挥发油的中药质量控制应用中也越来越普及<sup>[17-19]</sup>。目前，中药配方颗粒国家标准挥发油质量控制主要应用《中国药典》2020 年版中收录的挥发油测定法。荆芥、肉桂及薄荷饮片配方颗粒在制法项下均未明确挥发油加入量，但是在含量测定项下规定了挥发油含量的上、下限。连翘（青翘）与苍术（北苍术）饮片配方颗粒在制法项下均明确了挥发油加入量，但由于配方颗粒生产过程中加入

挥发油量过少,导致容量法测定配方颗粒中挥发油含量需较大样本量,因此在含量测定项未制定挥发油含量测定方法。为防止中药配方颗粒出现挥发油添加量不足或者不添加等问题,对中药配方颗粒国家标准制法项明确加入挥发油的应当采用适当技术方法对其质量进行合理控制。例如,研究发现苍术(北苍术)煎液中苍术素与挥发油含量存在一定的相关性,因此,对苍术(北苍术)饮片配方颗粒中苍术素进行含量测定的同时,还可以达到间接控制苍术(北苍术)中挥发油含量的目的。据文献报道,连翘挥发油具有重要的生物活性,可以探索采用有机溶剂萃取结合气相色谱-质谱法对连翘挥发油中某种相对稳定的成分(如 $\beta$ -蒎烯)进行含量测定,实现对连翘配方颗粒中挥发油的间接控制<sup>[20]</sup>。

挥发油在中药配方颗粒中的作用应当引起重视。在以标准汤剂为基准衡量的基础上,应当坚持“传承精华、守正创新”,在中医药理论指导下,将相关科研成果转化为中药配方颗粒国家标准,通过现代科学技术应用更合理地开展含挥发油饮片配方颗粒标准的制定工作。但在现有科学证据不充足的条件下,应当坚持中医临床用药特点,重点关注中药饮片标准中规定有挥发油含量测定项目的及中医临床处方规定“后下”的含挥发油成分的中药饮片,坚持以标准汤剂为核心依据,按照“应加尽加”的原则,尽量还原中药传统煎煮工艺。国家药典委员会应当进一步发挥国家药品标准引领作用,适时制定含有挥发油饮片配方颗粒质量控制指导原则,持续引导企业发挥国家药品标准制定主体作用<sup>[21]</sup>,加强饮片标准煎剂研究、完善生产工艺、健全含有挥发油配方颗粒质量控制体系、制定挥发油内控标准,逐步完善含挥发油饮片配方颗粒国家药品标准,确保中药配方颗粒国家药品标准可以更好地服务于产业发展。

### 参考文献

- [1] 黄罗生,顾燕飞,李红. 中药挥发油及芳香性药物的研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(12):1605-1611.
- [2] 杨欢,詹雪艳,林宏英,等. 中药挥发油环糊精包合物研究现状[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(10):129-133.
- [3] 孟萌,李红玲,李凤丽. 中药挥发油于中医药现代化研究领域存在的几个问题思考[J]. 海峡药学,2020,32(10):18-22.
- [4] 魏梅,李振雨,陈向东,等. 中药配方颗粒国家标准研究技术关注点探讨[J]. 中国现代中药,2022,24(3):419-426.
- [5] 许鑫,姜慧洁,汪佳楠,等. 基于传统煎煮标准汤剂的桂枝配方颗粒制备及质量标准研究[J]. 中国药学杂志,2020,55(13):1103-1110.
- [6] 邓哲,焦梦姣,章军,等. 含挥发油饮片:肉桂饮片标准汤剂质量标准研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(5):885-890.
- [7] 邓哲,张凡,焦梦姣,等. 含挥发油饮片:姜黄饮片标准汤剂研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(5):879-884.
- [8] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号)[EB/OL]. (2021-01-26)[2022-04-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20210210145453181.html>.
- [9] 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,2020:142,177,243,394.
- [10] 刘国生,孙备,明亮. 苍术挥发油与水溶性成分的主要药理作用比较[J]. 安徽医科大学学报,2003,38(2):124-126.
- [11] 付梅红,朱东海,方婧,等. 苍术的化学、分子生物学和药理学研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(20):2669-2672.
- [12] 冯小龙. 挥发油类中药主要化学成分安全性预测研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2020,22(9):3065-3072.
- [13] 李仪奎,胡月娟. 细辛挥发油的毒性及对家兔脑电活动的影响[J]. 中国药理学通报,1986,2(4):24-27.
- [14] 李荣荣,杨勇,丁嘉信,等. 细辛不同提取物对小鼠急性毒性实验的比较研究[J]. 中国药物警戒,2012,9(6):321-324.
- [15] 刘媛,臧振中,伍振峰,等. 中药挥发油质量控制的现状、问题与对策[J]. 中草药,2018,49(24):5946-5951.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:233.
- [17] 王雅琪,杨国珍,伍振峰,等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展[J]. 中草药,2018,49(2):455-461.
- [18] 吕荷,张涛. 中药挥发油测定方法研究[J]. 中成药,2003,25(1):78-80.
- [19] 史万忠,倪力军,徐德生,等. 中成药中挥发油问题的探讨[J]. 中成药,2006,28(11):1653-1655.
- [20] 田丁,史梦琪,王赞. 连翘挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(10):1834-1842.
- [21] 宋宗华,王海南,王立新,等. 从中药配方颗粒标准研究探讨国家药品标准形成机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):206-211.

(收稿日期:2022-04-13 编辑:王笑辉)