

[ 科研报道 ]

## 陈皮油微乳处方的优化

许锦涛<sup>1</sup>, 郑家勤<sup>1</sup>, 王晗毓<sup>1</sup>, 吴辰君<sup>1</sup>, 王 浚<sup>1</sup>, 董自波<sup>1,2\*</sup>

(1. 江苏海洋大学药学院, 江苏 连云港 222005; 2. 海洋药用资源开发工程研究中心, 江苏 连云港 222005)

**摘要:**目的 优化陈皮油微乳处方。方法 正交试验优化水蒸气蒸馏提取工艺。以陈皮油为油相, 纯化水为水相, 通过伪三元相图制备微乳, 选择合适的乳化剂和助乳化剂, 星点设计-响应面法优化处方。结果 最佳提取工艺为料液比 1:10, 浸泡时间 1 h, 提取时间 6 h; 最佳处方为乳化剂用量 26.10%, 助乳化剂用量 26.10%, 油相用量 47.80%, 水相用量 47.80%。所得微乳平均粒径为 14.70 nm, PDI 为 0.070, 呈球形或近似球形颗粒, 粒径范围 10~100 nm。

**结论** 该方法稳定可靠, 可用于制备淡蓝色澄清、透明、均匀、性质稳定的陈皮油微乳。

**关键词:** 陈皮油; 微乳; 伪三元相图; 星点设计-响应面法

**中图分类号:** R944

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)07-2262-05

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.033

自上世纪中后期以来, 微乳技术得到了迅速发展, 尤其是在中药制剂研究领域, 国内研究主要集中在中药单味药或复方制剂<sup>[1]</sup>, 它是由油相、水相、乳化剂和助乳化剂按一定比例混合而成的一种热力学稳定体系<sup>[2]</sup>, 一般分为 W/O 型、O/W 型、复合型, 粒径在 10~100 nm 之间<sup>[3]</sup>。陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮, 具有理气健脾、燥湿化痰等功效, 临床上用于治疗脘腹胀满、食少吐泻、咳嗽痰多等<sup>[4]</sup>, 其中陈皮油具有平喘、化痰、行气之功效<sup>[5]</sup>, 主要成分为 D-柠檬烯<sup>[6]</sup>, 但因其难溶于水, 性质不稳定, 从而限制了应用<sup>[7]</sup>。微乳具有流动性较强、黏度较小、粒径较小等特点, 故陈皮油制成该剂型后能提高生物利用度, 增强稳定性, 并便于储存<sup>[8]</sup>。本实验通过伪三元相图<sup>[9]</sup>得到陈皮油微乳处方, 再利用星点设计-响应面法<sup>[10]</sup>优化处方, 再对其外观、粒径、多分散指数<sup>[11]</sup> (PDI) 等指标进行评价, 以期为进一步相关研究提供实验依据。

### 1 材料

1.1 仪器 KDM 型调温电热套 (苏州学森仪器设备有限公司); JJ224BC 型电子分析天平 (上海赛多利斯贸易有限公司); ZNCL-GS 智能磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); Nano ZS 激光粒度仪 (英国 Malvern 公司); 小型台式高速离心机 (德国 Eppendorf 公司)。

1.2 试剂与药物 陈皮油 (自制); 吐温 80 (Tween-80)、

蓖麻油聚氧乙烯醚 35 (EL-35)、PEG400 (上海麦克林生化科技有限公司); 聚氧乙烯氢化蓖麻油 (CO-40) (上海源叶生物科技有限公司); 甘油、无水乙醇 (国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 药材 陈皮购自安徽省亳州市药材总公司中西药公司, 经江苏海洋大学药学院秦昆明研究员鉴定为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮。

### 2 方法与结果

#### 2.1 水蒸气蒸馏提取工艺优化

##### 2.1.1 单因素试验

2.1.1.1 料液比 称取 50 g 陈皮, 置于 1 000 mL 圆底烧瓶中, 加入 10 倍量水浸泡过夜, 发现吸收较完全, 再分别以料液比 1:6、1:8、1:10、1:12、1:14 提取 4 h, 结果见表 1, 选择 1:8、1:10、1:12 进行后续考察。根据 2020 年版《中国药典》方法测定陈皮油提取率, 公式为提取率 = (陈皮油质量/陈皮质量) × 100%。

2.1.1.2 浸泡时间 固定料液比 1:10, 提取时间 6 h, 分别浸泡 0.5、1、1.5、2、2.5 h, 结果见表 1, 选择 1、1.5、2 h 进行后续考察。

2.1.1.3 提取时间 固定料液比 1:10, 浸泡时间 1 h, 连续提取 7 h, 结果见表 1, 可知随着提取时间延长陈皮油提取率先快速增加后趋缓, 故选择 4、5、6 h 进行后续考察。

收稿日期: 2021-05-26

基金项目: 国家自然科学基金面上基金 (81773968); 江苏省教育厅高校优秀科技创新团队资助项目 (2019); 连云港市“花果山英才计划”项目 (2019)

作者简介: 许锦涛 (1992—), 女, 硕士生, 从事中药制剂研究。Tel: 15261342280, E-mail: xujintao1109@163.com

\*通信作者: 董自波 (1970—), 男, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药药理与中药制剂的二次开发研究。Tel: 13961315321, E-mail: dongzibo999@163.com

网络出版日期: 2021-09-27

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210927.1555.002.html>

表 1 单因素试验结果

| 因素     | 水平     | 提取率/%   |
|--------|--------|---------|
| 料液比    | 1 : 6  | 0.318 8 |
|        | 1 : 8  | 0.320 2 |
|        | 1 : 10 | 0.322 6 |
|        | 1 : 12 | 0.319 4 |
|        | 1 : 14 | 0.319 0 |
| 浸泡时间/h | 0.5    | 0.386 0 |
|        | 1      | 0.390 8 |
|        | 1.5    | 0.391 5 |
|        | 2      | 0.391 9 |
|        | 2.5    | 0.392 1 |
| 提取时间/h | 3      | 0.251 6 |
|        | 4      | 0.388 9 |
|        | 5      | 0.397 1 |
|        | 6      | 0.402 2 |
|        | 7      | 0.402 5 |

2.1.2 正交试验 在单因素试验基础上,按  $L_9(3^4)$  表进行正交试验<sup>[12]</sup>,因素水平见表 2,结果见表 3,方差分析见表 4。由此可知,各因素影响程度依次为提取时间( $C$ )>料液比( $A$ )>浸泡时间( $B$ ),最优工艺为  $A_2B_1C_3$ ,即料液比 1 : 10,浸泡时间 1 h,提取时间 6 h。

表 2 正交试验因素水平

| 水平 | 因素    |          |          |
|----|-------|----------|----------|
|    | A 料液比 | B 浸泡时间/h | C 提取时间/h |
| 1  | 8     | 1        | 4        |
| 2  | 10    | 1.5      | 5        |
| 3  | 12    | 2        | 6        |

表 3 正交试验设计与结果

| 试验号   | 因素                    |                       |                       |                       | 挥发油     |      |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|------|
|       | A                     | B                     | C                     | D(空白)                 | 得量/g    | 得率/% |
| 1     | 1                     | 1                     | 1                     | 1                     | 0.168 7 | 0.34 |
| 2     | 1                     | 2                     | 2                     | 2                     | 0.182 3 | 0.36 |
| 3     | 1                     | 3                     | 3                     | 3                     | 0.198 2 | 0.40 |
| 4     | 2                     | 1                     | 2                     | 3                     | 0.195 5 | 0.39 |
| 5     | 2                     | 2                     | 3                     | 1                     | 0.209 3 | 0.42 |
| 6     | 2                     | 3                     | 1                     | 2                     | 0.159 8 | 0.32 |
| 7     | 3                     | 1                     | 3                     | 2                     | 0.199 9 | 0.40 |
| 8     | 3                     | 2                     | 1                     | 3                     | 0.148 0 | 0.30 |
| 9     | 3                     | 3                     | 2                     | 1                     | 0.150 1 | 0.30 |
| $k_1$ | 1.10                  | 1.13                  | 0.96                  | 1.06                  | —       | —    |
| $k_2$ | 1.13                  | 1.08                  | 1.05                  | 1.08                  | —       | —    |
| $k_3$ | 1.00                  | 1.02                  | 1.22                  | 1.09                  | —       | —    |
| $R$   | $4.34 \times 10^{-2}$ | $3.67 \times 10^{-2}$ | $8.67 \times 10^{-2}$ | $1.00 \times 10^{-2}$ | —       | —    |
| SS    | $3.24 \times 10^{-3}$ | $2.10 \times 10^{-3}$ | $1.16 \times 10^{-2}$ | $1.68 \times 10^{-4}$ | —       | —    |

表 4 正交试验方差分析

| 因素    | 离均差平方和                | 自由度 | 均方                    | $F$ 值  | $P$ 值 |
|-------|-----------------------|-----|-----------------------|--------|-------|
| A     | $3.24 \times 10^{-3}$ | 2   | $1.62 \times 10^{-3}$ | 19.283 | <0.05 |
| B     | $2.10 \times 10^{-3}$ | 2   | $1.05 \times 10^{-3}$ | 12.501 | >0.05 |
| C     | $1.16 \times 10^{-2}$ | 2   | $5.80 \times 10^{-3}$ | 68.992 | <0.05 |
| D(空白) | $1.68 \times 10^{-4}$ | 2   | $0.84 \times 10^{-4}$ | —      | —     |

注:  $F_{0.05(2,2)} = 19.00$ ,  $F_{0.01(2,2)} = 99.00$ 。

2.2 伪三元相图

2.2.1 乳化剂、助乳化剂用量筛选 分别选择 EL-35、CO-40、Tween-80 作为乳化剂,PEG400、甘油、无水乙醇作为助乳化剂。先固定  $K_m$  值(乳化剂用量与助乳化剂用量的比值)为 1,向 50 mL 干净干燥烧杯中分别按油相与混合乳化剂比例 10 : 0、9 : 1、8 : 2、7 : 3、6 : 4、5 : 5、4 : 6、3 : 7、2 : 8、1 : 9、0 : 10 依次加入乳化剂、助乳化剂、陈皮油,在 500 r/min、(37±2)℃ 条件下进行磁力搅拌,待初乳液混匀后缓慢滴加纯化水,使溶液由澄清变浑浊再变澄清,或由浑浊变澄清,当澄清至不再变化时记录临界点加水量<sup>[13]</sup>,通过马尔文激光粒度仪进行测定,以确定粒径是否符合要求。再将油相、水相、混合乳化剂分别作为 3 个顶点绘制伪三元相图,见图 1。

2.2.2  $K_m$  值确定 由图 1 可知,以 EL-35 为乳化剂,甘油为助乳化剂,在  $K_m$  值为 1 时微乳区域最大。 $K_m$  值分别取 1/3、1/2、2/3、1、3/2、2、3,油相与 Ts 比例分别取 10 : 0、9 : 1、8 : 2、7 : 3、6 : 4、5 : 5、4 : 6、3 : 7、2 : 8、1 : 9、0 : 10,依次加入烧杯后在 500 r/min、(37±2)℃ 条件下制备微乳,通过绘制伪三元相图比较微乳区域大小,见图 2。由此可知,以 EL-35 为乳化剂,甘油为助乳化剂, $K_m$  值为 1/2 时,微乳面积最大。

2.3 星点设计-响应面法 由“2.2”项下结果可知,随着含油量、 $K_m$  值变化,微乳区域大小也有所改变,其中  $K_m < 1/2$  或  $> 2$  时无法形成微乳或存在大量的凝胶区而影响其形成,同时含油量>70% 时也较难形成微乳。因此,在文献[14]报道与单因素试验基础上,本实验确定了以含油量、 $K_m$  值为影响因素,粒径、PDI 为评价指标,星点设计-响应面法优化处方,因素水平见表 5,结果见表 6。由此确定,含油量为 10%~60%, $K_m$  值为 0.5~2。

表 5 星点设计-响应面法因素水平

| 因素      | 水平     |       |      |       |       |
|---------|--------|-------|------|-------|-------|
|         | -1.414 | -1    | 0    | 1     | 1.414 |
| 含油量/%   | 10     | 17.32 | 35   | 52.68 | 60    |
| $K_m$ 值 | 0.5    | 0.72  | 1.25 | 1.78  | 2     |

表 6 星点设计-响应面法设计与结果

| 试验号 | 含油量/% | $K_m$ 值 | 平均粒径/nm | PDI   |
|-----|-------|---------|---------|-------|
| 1   | 17.32 | 0.72    | 14.61   | 0.124 |
| 2   | 17.32 | 1.78    | 14.62   | 0.170 |
| 3   | 52.68 | 0.72    | 15.53   | 0.081 |
| 4   | 52.68 | 1.78    | 14.00   | 0.151 |
| 5   | 35.00 | 0.50    | 14.65   | 0.106 |
| 6   | 35.00 | 2.00    | 13.87   | 0.197 |
| 7   | 10.00 | 1.25    | 14.83   | 0.106 |
| 8   | 60.00 | 1.25    | 15.55   | 0.081 |
| 9   | 35.00 | 1.25    | 13.96   | 0.082 |
| 10  | 35.00 | 1.25    | 13.82   | 0.080 |
| 11  | 35.00 | 1.25    | 13.95   | 0.081 |
| 12  | 35.00 | 1.25    | 13.67   | 0.078 |
| 13  | 35.00 | 1.25    | 13.73   | 0.075 |

按“2.2.1”项下方法制备微乳,通过 Design-Expert8.0 软

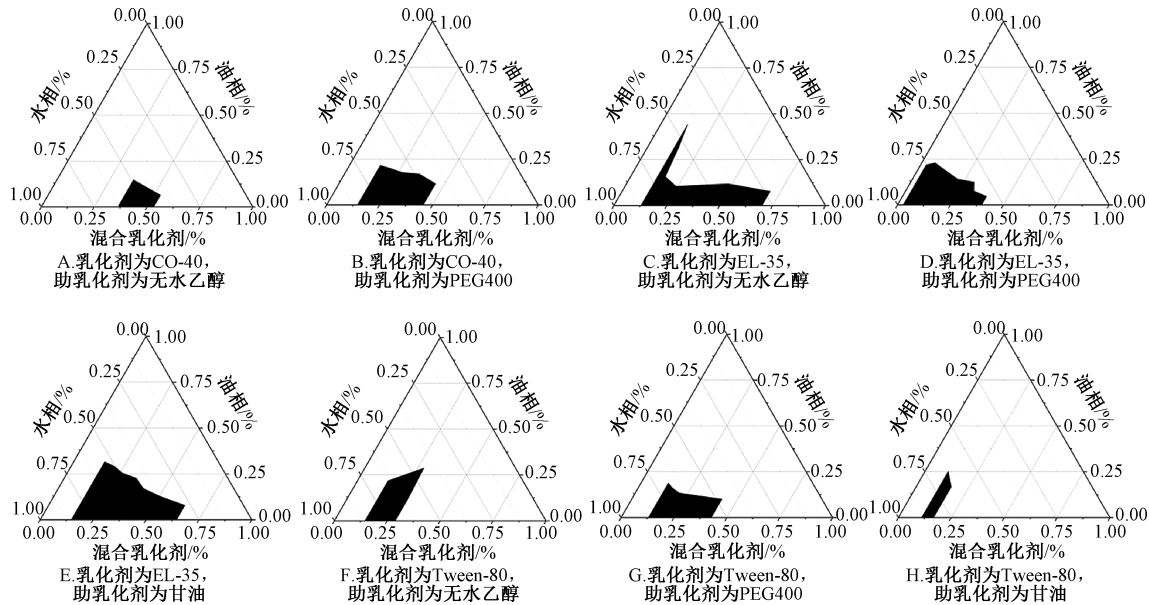


图1 不同乳化剂与助乳化剂形成的微乳伪三元相图 ( $K_m=1$ )

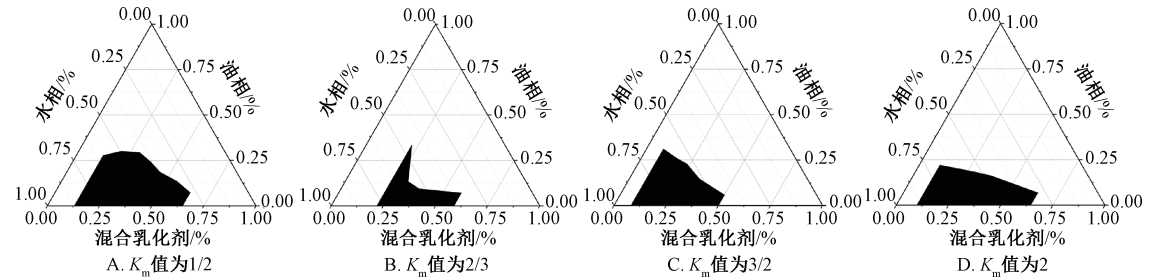


图2 不同  $K_m$  值形成的微乳伪三元相图

件进行方差分析,见表7~8。由此可知,模型具有高度显著性 ( $P<0.01$ ),失拟项  $P>0.05$ ,  $AB$ 、 $A^2$ 、 $B^2$  对粒径和PDI的影响较显著 ( $P<0.05$ )。

表7 粒径方差分析

| 来源    | 离均差平方和 | 自由度 | 均方    | F值     | P值       |
|-------|--------|-----|-------|--------|----------|
| 模型    | 4.93   | 5   | 0.99  | 44.33  | <0.000 1 |
| A     | 0.86   | 1   | 0.86  | 38.70  | 0.000 4  |
| B     | 0.22   | 1   | 0.22  | 9.77   | 0.016 7  |
| AB    | 0.59   | 1   | 0.59  | 26.68  | 0.001 3  |
| $A^2$ | 0.30   | 1   | 0.30  | 13.57  | 0.007 8  |
| $B^2$ | 3.15   | 1   | 3.15  | 141.87 | <0.000 1 |
| 残差    | 0.16   | 7   | 0.022 | —      | —        |
| 失拟项   | 0.089  | 3   | 0.030 | 1.77   | 0.292 3  |
| 纯误差   | 0.067  | 4   | 0.017 | —      | —        |
| 总离差   | 5.08   | 12  | —     | —      | —        |

通过 Design-Expert8.0 软件进行拟合,得方程分别为  
粒径 =  $16.272 4 - 1.034 0X_1 - 0.090 1X_2 - 0.041 1X_1X_2 + 0.741 4X_1^2 + 2.153 8 \times 10^{-3} X_2^2$ ;  
PDI =  $0.319 9 - 0.298 7X_1 - 4.321 6 \times 10^{-3} X_2 + 6.403 1 \times 10^{-4} X_1X_2 + 0.133 6X_1^2 + 3.847 0 \times 10^{-5} X_2^2$ 。  
响应面分析见图3。由此可知,当固定  $K_m$  值时,随着含油量增加粒径和PDI均先减小再增大;当固定含油量时,随着  $K_m$  值增加两者也均先减小再增大;随着  $K_m$  值增大,会形成凝胶区,从而影响微乳形成。最终确定,含油量为

表8 PDI 方差分析

| 来源    | 离均差平方和                 | 自由度 | 均方                     | F值     | P值       |
|-------|------------------------|-----|------------------------|--------|----------|
| 模型    | 0.019                  | 5   | $3.900 \times 10^{-3}$ | 232.73 | <0.000 1 |
| A     | $7.484 \times 10^{-3}$ | 1   | $7.484 \times 10^{-3}$ | 446.64 | <0.000 1 |
| B     | $1.716 \times 10^{-3}$ | 1   | $1.716 \times 10^{-3}$ | 102.38 | <0.000 1 |
| AB    | $1.440 \times 10^{-4}$ | 1   | $1.440 \times 10^{-4}$ | 8.59   | 0.022 0  |
| $A^2$ | $9.796 \times 10^{-3}$ | 1   | $9.796 \times 10^{-3}$ | 584.57 | <0.000 1 |
| $B^2$ | $1.006 \times 10^{-3}$ | 1   | $1.006 \times 10^{-3}$ | 60.03  | 0.000 1  |
| 残差    | $1.173 \times 10^{-4}$ | 7   | $1.676 \times 10^{-5}$ | —      | —        |
| 失拟项   | $8.650 \times 10^{-5}$ | 3   | $2.883 \times 10^{-5}$ | 3.74   | 0.1173   |
| 纯误差   | $3.080 \times 10^{-5}$ | 4   | $7.700 \times 10^{-5}$ | —      | —        |
| 总离差   | 0.020                  | 12  | —                      | —      | —        |

47.80%,  $K_m$  值为1,即粒径、PDI分别为14.63 nm、0.067时效果最好。

2.4 验证试验 根据优化处方进行3次验证试验,结果见表9,可知粒径、PDI平均值分别为14.70 nm、0.070,与理论值14.63 nm、0.067接近(相对偏差分别为0.5%、4.3%),表明工艺稳定可靠。

表9 验证试验结果 ( $n=3$ )

| 试验号 | $K_m$ 值 | 含油量/% | 粒径/nm | PDI   |
|-----|---------|-------|-------|-------|
| 1   | 1.02    | 47.79 | 14.67 | 0.070 |
| 2   | 1.00    | 47.84 | 14.79 | 0.074 |
| 3   | 1.01    | 47.82 | 14.63 | 0.066 |

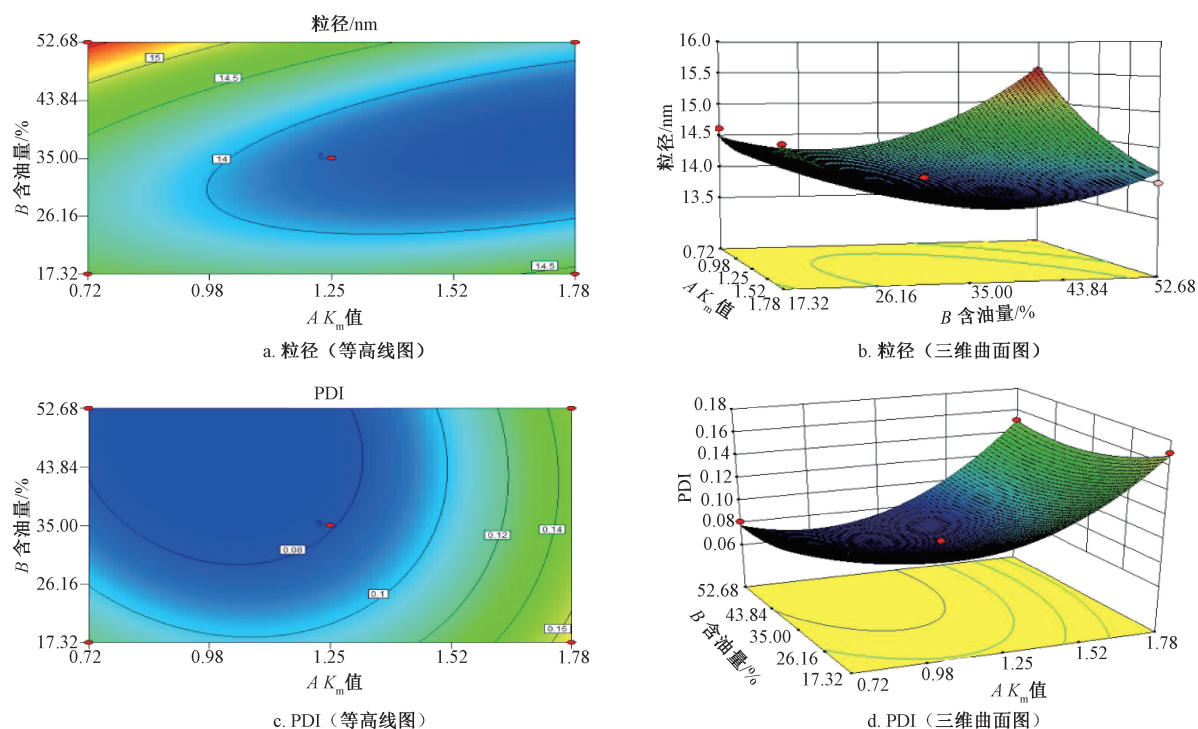


图 3 各因素响应面分析图

### 3 微乳理化性质检查

3.1 外观性状 微乳澄清透明,呈略微弱的淡蓝色,再分别滴加亚甲蓝溶液、苏丹Ⅲ溶液,发现前者较快扩散到微乳体系中,而后者一直停留在表面,表明它为 O/W 型,见图 4。

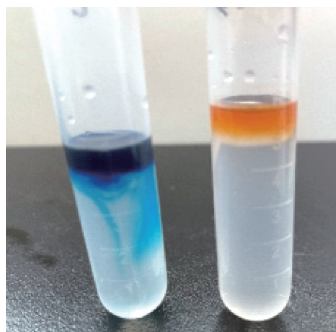


图 4 微乳外观性状

3.2 形态 将微乳滴在覆有支持膜的铜网上,静置 20 min 后滤纸片吸干,再滴加 2% 磷钨酸溶液,置于铜网上负染 10 min,待自然挥干后在透射电子显微镜下观察,见图 5。

3.3 稳定性 将微乳在 5 000 r/min 下离心 30 min,发现离心前后未见分层,表明其稳定性良好。

### 4 讨论

本实验采用最常用的水蒸气蒸馏法提取陈皮油,最佳提取条件为料液比 1 : 10,浸泡时间 1 h,提取时间 6 h,因药材未粉碎,故提取率略低于先前文献 [15] 报道。微乳制备方法较简单,常用高压均质法<sup>[16]</sup>、加油滴定法和加水滴定法等,其中加水滴定法最常见,在处方合理的情况下均能形成,与各组分的加入顺序无关,具有吸收快、靶向释放、增加溶解度等特点<sup>[17]</sup>。判断溶液是否为微乳的最有

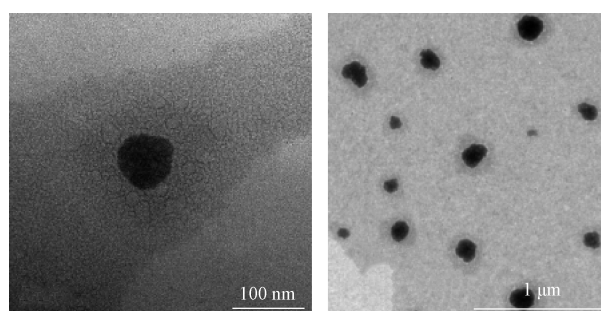


图 5 微乳形态

效直接办法就是测定粒径和 PDI,在一定范围内,粒径越小表示微乳体系越稳定,PDI 越小则表明微乳中颗粒分散越均匀,因此,在筛选陈皮油微乳处方时,以两者和 PDI 为指标能得到最佳处方组成。星点设计-响应面法是一种采用非线性数学模型拟合进行二阶实验设计的方法,相比较均匀设计法具有实验次数少、精密度高、预测性好等特点<sup>[18]</sup>。本研究采用加水滴定法制备陈皮油微乳,在伪三元相图筛选最佳处方的基础上,经星点设计-响应面法对处方组成进行优化,验证试验表明其重复性良好,方法可行。综上所述,本研究制备了澄清透明、分布均匀显微弱淡蓝色的陈皮油微乳,其粒径较小,分散均匀,稳定性更好,为进一步扩大陈皮油的应用奠定了基础。

### 参考文献:

- [1] 蔡晓婧,张 华. 中药自微乳化释药系统的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3586-3589.
- [2] Chen X Q, Zhou M M, Wang Z Z, et al. Preparation and research of oil in water microemulsion[J]. Mater Sci Forum,



- 2020, 1001: 110-114.
- [3] Xiao X N, Wang F, Zhou J, *et al.* Oral delivery of coix seed oil in o/w microemulsion: preparation, characterization, and *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2019, 54(1): 101325.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 200.
- [5] 周贤梅, 赵 阳, 何翠翠, 等. 陈皮挥发油对大鼠肺纤维化的干预作用(英文)[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(2): 200-209.
- [6] 李思琦, 李 华. 陈皮主要化学成分及质量控制研究进展[J]. *今日药学*, 2020, 30(12): 861-864.
- [7] 丁亚明. 柠檬烯的应用及橙皮中柠檬烯的实验室提取[J]. *职业技术*, 2007(16): 64.
- [8] Wu J Y, Li Y J, Han M, *et al.* A microemulsion of puerarin-phospholipid complex for improving bioavailability: preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluations[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(8): 1336-1341.
- [9] Liang Y L, Zou J B, Zhang X F, *et al.* Preparation and quality evaluation of a volatile oil microemulsion from *Flos magnoliae* and *Centipeda minima*[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4531-4540.
- [10] 袁惠卿, 蒋曙光. 星点设计效应面法优化非洛地平自微乳给药系统[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(6): 710-714.
- [11] 李 莉, 张 赛, 何 强, 等. 响应面法在试验设计与优化中的应用[J]. *实验室研究与探索*, 2015, 34(8): 41-45.
- [12] 卞振华, 张文明, 唐静月, 等. 正交试验优选生津润燥合剂制备工艺[J]. *中国药师*, 2021, 24(1): 152-155.
- [13] 罗国平, 妙 苗, 白 杨, 等. 伪三元相图法优化复方丁香油微乳制备工艺[J]. *中国药业*, 2020, 29(7): 87-89.
- [14] 王秀环, 季新燕, 冯前进. 麝香壮骨挥发油微乳处方的优化及质量评价[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(8): 3733-3738.
- [15] 陈占立, 孙爱平, 李知遥, 等. 正交试验优选陈皮挥发油的最佳提取工艺条件[J]. *中国药业*, 2010, 19(2): 42-43.
- [16] 杨佳佳, 李婉蓉, 彭剑青, 等. 香茅醇亚微乳的处方工艺优化研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(14): 1704-1710.
- [17] 陆姗姗, 赵玉荣, 姚俊宏, 等. 中药挥发油透皮吸收促进剂制剂技术的研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2477-2481.
- [18] 邱 颖, 朱 玲, 孙晓英. 星点设计-效应面优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究中的应用[J]. *海峡药学*, 2011, 23(2): 18-20.

## 糖降肾康颗粒临床安慰剂的制备

周在富<sup>1</sup>, 王玉霞<sup>2\*</sup>, 宋少辉<sup>3</sup>, 刘俊敏<sup>3</sup>, 林泉松<sup>3</sup>, 陈 正<sup>3</sup>

[1. 重庆化工职业学院, 重庆 401220; 2. 重庆医药高等专科学校, 重庆 400030; 3. 重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060]

**摘要:**目的 制备糖降肾康颗粒临床安慰剂。方法 以填充剂、矫味剂、调色剂用量为影响因素, 人工评分为评价指标, 优化糖降肾康颗粒安慰剂处方及其制备方法。结果 最佳处方为牛蒡子提取物用量 24 g, 可溶性淀粉用量 750 g, 糊精用量 216 g, 甜菊素用量 10 g, 焦糖色素用量 5 g, 柠檬黄用量 0.125 g。安慰剂与临床试验药物在外观、颜色、口味方面具有一致性, 不容易破盲。结论 该方法简便可行, 所得糖降肾康颗粒安慰剂可作为糖尿病肾病临床试验用药。

**关键词:** 糖降肾康颗粒; 临床安慰剂; 制备

**中图分类号:** R944

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)07-2266-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.034

安慰剂作为一种阴性对照的“模拟”药, 临床试验中要求其试验药物具有相同的外观性状、口感等, 但又同时要求安慰剂不含有与治疗作用相关的成分, 以观察试验药物的药物疗效。安慰剂处方研发与制备工艺, 是验证临床试验药物的关键因素。目前多数临床试验安慰剂采用不加入主药成分进行制备, 易造成安慰剂与临床试验药物在

性状、口味等方面具有明显区别<sup>[1]</sup>, 临床试验患者容易区分是否为安慰剂或临床试验药物, 尤其是中药产品, 因其固有的特性, 如不对安慰剂制备方法进行深入研究, 易造成临床试验的失败。研究表明, 低比例的辅料与辅料的共同使用, 对于保证安慰剂与受试药物的气、味和物性相似性有较好改善作用<sup>[2]</sup>。

收稿日期: 2020-08-26

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项项目(2014ZX09301307005)

作者简介: 周在富(1976—), 男, 高级工程师, 从事中药学研究。Tel: (023) 81886080, E-mail: 563892898@qq.com

\*通信作者: 王玉霞(1977—), 女, 硕士, 副教授, 从事中药学研究。Tel: (023) 62625262, E-mail: 68503890@qq.com