

- 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¹, 王玉霞^{2*}, 宋少辉³, 刘俊敏³, 林泉松³, 陈 正³

[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, 临床试验中要求其具有与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^[1], 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^[2]。

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

糖降肾康颗粒是从牛蒡子中富集牛蒡子总木脂素苷制成的中药制剂。本研究通过对该颗粒制剂临床试验安慰剂的处方和制备工艺研究,建立质量评价标准,并通过人工评分对安慰剂模拟效果进行评价与统计分析^[3-4],证实糖降肾康颗粒安慰剂作为临床试验样品的可信性,为中药新药临床试验中的安慰剂制备提供一种参考。

1 材料

1.1 仪器 LD510 电子天平(沈阳龙腾电子有限公司); ACS-30 电子计价天平(上海花潮电器有限公司); KJZ-10 快速搅拌制粒机(上海信谊制药技术装备公司); YK-90 II 摇摆式颗粒机(柳州市第三机床厂); GZB-5 沸腾制粒干燥机(重庆南方制药机械厂); CS101-4 热风循环烘箱(重庆设备厂); JD200-3 电子天平(沈阳龙腾电子有限公司)。

1.2 试剂与药物 糖降肾康颗粒[重庆科瑞制药(集团)有限公司,批号 20150501、20150502、20150503]。DS101 焦糖色(上海爱普食品工业有限公司,批号 1501220);食品级柠檬黄(上海染料研究所有限公司,批号 12114076);可溶性淀粉(湘潭县淀粉制品有限公司,批号 F1-1503036);甜菊素(北

京天安甜菊糖制品有限公司,批号 201409-19);药用乙醇(武汉陈义泰化工有限公司,批号 150311030602)。

2 方法与结果

2.1 制备方法

2.1.1 矫味剂 糖降肾康颗粒为中药 5 类新药,原处方工艺为牛蒡子提取物 240 g、可溶性淀粉 750 g、其他辅料(甜菊素)10 g,其处方中主药牛蒡子提取物,具有中药特殊的色泽、口味和气味,因此,不能采用仅去掉主药的方法制备,需通过对该中药剂型、相似程度、忌糖患者的安全性、给药途径要求等方面考虑,来选择恰当的矫味剂。综合检索相关文献资料,依据临床应用限度,将主药稀释 10 倍或 20 倍作为安慰剂使用^[5],这样保留其原有特有的口味,即选择牛蒡子提取物用量的 10% 和甜菊素、苦味剂(蔗糖八乙酸酯、苦精)和甜菊素作为矫味对比使用,结果见表 1。糖降肾康颗粒原治疗药物因含有特殊的气味和药味,用不同比例、不同种类的苦味剂均无法调整出这种味道,选择牛蒡子提取物用量的 10% 加入混合使用,可有效改变糖降肾康颗粒安慰剂的味道,具体加入量随最终确定的填充剂、矫色剂进行微调。

表 1 矫味剂筛选结果

矫味剂	比例	性状
10%牛蒡子提取物-可溶性淀粉-甜菊素	24 : 966 : 10	有糖降肾康颗粒特有的药味和气味,味甜,微苦
蔗糖八乙酸酯-可溶性淀粉-甜菊素	2 : 988 : 10	无糖降肾康颗粒特有的药味,味苦,甜味不明显
苦精-可溶性淀粉-甜菊素	0.5 : 989.5 : 10	无糖降肾康颗粒特有的药味,味苦涩,甜味不明显

2.1.2 填充剂 糖降肾康颗粒安慰剂填充剂的筛选在原处方已使用可溶性淀粉为主要稀释剂的基础之上,使用原处方中牛蒡子提取物用量的 10%,剩余需其他辅料代替 90% 牛蒡子提取物,因此,综合文献检索,针对颗粒剂的特性,选择不同填充剂,包括可溶性淀粉、乳糖、麦芽糊精、糊精等进行不同填充剂的处方研究,研究各辅料对糖降肾康颗粒安慰剂溶化性影响情况,结果见表 2。糖降肾康颗粒治

疗药物水溶液轻微浑浊,瓶底无明显沉淀物。本研究安慰剂制剂处方填充剂选用糊精代替原处方中 90% 的牛蒡子提取物成分,与原治疗药物溶化性最为接近,能满足颗粒剂溶化性的要求,也能满足治疗适应症忌糖患者的要求,因此,在原处方可溶性淀粉的基础之上,选用糊精作为填充剂,具体加入量再根据制粒后颗粒的颜色、气味、味道、形状、质感等特征方面进行微调。

表 2 填充剂筛选结果

填充剂	比例	溶化性
10%牛蒡子提取物-可溶性淀粉-甜菊素	24 : 966 : 10	溶化性较差,底部出现较明显的一层白色沉淀物
10%牛蒡子提取物-可溶性淀粉-乳糖-甜菊素	24 : 750 : 216 : 10	溶化性与原糖降肾康颗粒溶化性基本一致,溶液轻微浑浊,瓶底无沉淀物
10%牛蒡子提取物-可溶性淀粉-麦芽糊精-甜菊素	24 : 750 : 216 : 10	制粒时出现颗粒难以成粒,粘附在筛网上,不容易成粒
10%牛蒡子提取物-可溶性淀粉-糊精-甜菊素	24 : 750 : 216 : 10	溶化性与原糖降肾康颗粒溶化性基本一致,溶液轻微浑浊,瓶底无沉淀物

2.1.3 色泽调配 通过溶化,观察糖降肾康颗粒及溶化后的溶液颜色,选择棕色和黄色的色调,分析常用的色素,选择常用的焦糖色素、食用巧克力棕色素、柠檬黄色素作为糖降肾康颗粒安慰剂色泽的调配。用选定的处方,10% 牛蒡子提取物、可溶性淀粉、糊精,再加上调色剂,单独或联合使用,并按糖降肾康颗粒的制备方法制备糖降肾康颗粒安慰剂,考察其颗粒颜色、做溶化性后水溶液颜色的情况,结果见表 3。糖降肾康颗粒治疗药物颜色为淡黄棕色的颗粒,采用焦糖色素与柠檬黄色素混合使用(40 : 1)时,所得糖降肾康颗粒安慰剂颗粒、做溶化后的水溶液颜色与原治疗药物最为接近,而其他比例的矫色剂均存在不同程度的差异性,比较接近的食用巧克力棕色素,又存在

异味,并且颜色较红。因此,选择焦糖色素与柠檬黄色素混合使用(40 : 1)作为糖降肾康颗粒安慰剂的矫色剂。

2.1.4 处方确定 针对糖降肾康颗粒的制备特点,通过上述矫味剂、矫色剂、填充剂的研究,拟定的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。

2.1.5 调色调味溶液配制 取纯化水 400 g,依次加入焦糖色素 5 g、柠檬黄 0.125 g、甜菊素 10 g,电动搅拌溶解,得色调味溶液。

2.1.6 制备工艺 称取牛蒡子提取物 24 g、糊精 216 g,并用等量递增法混合后,加入可溶性淀粉 750 g,混合均匀,加入色调味混合溶液,制得软材用 12 目筛网过筛,

表 3 矫色剂筛选结果

矫色剂	比例	颜色
焦糖色素-柠檬黄色素	20 : 1	与原糖降肾康颗粒比较, 颗粒颜色较深, 为棕色; 水溶液颜色较深, 并泛红
焦糖色素-柠檬黄色素	30 : 1	与原糖降肾康颗粒比较, 颗粒颜色深, 为棕色; 水溶液颜色较深, 为棕色
焦糖色素-柠檬黄色素	40 : 1	与原糖降肾康颗粒比较, 颗粒颜色一致, 为淡黄棕色; 水溶液颜色基本一致
食用巧克力棕色素-柠檬黄色素	40 : 1	与原糖降肾康颗粒比较, 颗粒颜色深, 为棕色, 并有异味; 水溶液颜色较深, 为棕色, 并泛红

制湿颗粒, 沸腾床干燥, 筛粉机整粒, 包装, 得糖降肾康颗粒安慰剂。

2.2 效果评价 本产品 in 包装、用法用量上 with 试验药物一致, 因本品中牛蒡子提取物具有特殊的色泽、口味和气味, 通过电子舌等检验设备仪器不能正确判断本产品安慰剂与临床试验药物的区别。因此, 采用通用的人工打分法进行研究^[5-12], 针对糖降肾康颗粒建立明确的糖降肾康颗粒安慰剂效果评价方法。

2.2.1 人工评价标准 取部分糖降肾康颗粒与糖降肾康颗粒安慰剂分别分装, 并通过随机的方法分别标为 A 药和 B 药, 再取一部分糖降肾康颗粒作为对照品, 评判者分别对其外观 (颗粒大小、性状等)、颜色 (颗粒颜色、溶化后水溶液颜色等)、气味 (直接打开及溶化后的气味、味道及口服产生的味道等) 进行评分。评分标准为与对照品完全一致 10 分, 比较相似 8 分, 不确定 5 分, 差异较大 3 分, 完全不一样 0 分, 介于 2 个等级之间的根据情况打分, 将评分值填于计分表中。

2.2.2 统计学分析 通过 SPSS19.0 软件进行处理, 将盲法测试结果输入计算机, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 推断性分析采用 t 检验。 $P > 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2.3 人工评价

2.3.1 生产厂家人员 由 20 名从事质量检验及制剂的工作人员分别对同一批次的糖降肾康颗粒与糖降肾康颗粒安慰剂进行评分, 独立对糖降肾康颗粒溶解前后的外观、颜色、气味等进行综合评分。结果, 糖降肾康颗粒与糖降肾康颗粒安慰剂在颗粒剂外观、颜色、气味 3 个方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 生产厂家人员判断结果得分 (分, $\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

项目	糖降肾康颗粒	糖降肾康颗粒安慰剂	t 值	P 值
外观	9.36 $\pm$ 1.18	9.25 $\pm$ 1.18	0.288	0.782
颜色	9.00 $\pm$ 1.26	8.86 $\pm$ 1.28	0.325	0.712
气味	9.13 $\pm$ 1.22	8.75 $\pm$ 1.18	0.436	0.674

2.3.2 委托承接临床试验单位人员 为了保证试验不破盲, 通过临床试验单位组织人员进行模拟临床试验的实际情况, 由 20 名工作人员分别对同一批次的糖降肾康颗粒与糖降肾康颗粒安慰剂进行评分, 独立对糖降肾康颗粒溶解前后的外观、颜色、气味等进行综合评分。结果, 糖降肾康颗粒与糖降肾康颗粒安慰剂在颗粒剂外观、颜色、气味 3 个方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

2.3.3 小结 本研究所得糖降肾康颗粒安慰剂与糖降肾康颗粒在外观、颜色、气味方面具有明显的一致性, 说明糖降肾康颗粒安慰剂与糖降肾康颗粒在临床应用中不容易破盲, 从而能够保证临床应用的要求。

表 5 临床试验研究人员判断结果得分 (分, $\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

项目	糖降肾康颗粒	糖降肾康颗粒安慰剂	t 值	P 值
外观	9.50 $\pm$ 1.03	9.38 $\pm$ 1.11	0.295	0.772
颜色	9.18 $\pm$ 1.11	8.84 $\pm$ 1.03	0.370	0.716
气味	9.24 $\pm$ 1.03	8.86 $\pm$ 1.18	0.420	0.686

3 讨论

中药颗粒剂口服使用, 病人需要通过溶化后服用, 不同状态过程中, 由于中药其自身所特有的口味和色泽, 人工模拟制作中药颗粒剂的临床安慰剂难度较大, 需考虑颗粒溶化前后一些性状的变化, 本研究采用低剂量的原料制作中药颗粒剂安慰剂和采用人工评分的办法评价安慰剂的效果, 不仅保证安慰剂与受试药物在外观、颜色、口味的一致性, 更解决本品溶解前后所产生的特殊中药味道。通过人工盲法打分模拟临床试验中患者是否能分辨出试验药物与安慰剂, 结果比较理想, 保证临床试验不容易破盲, 为中药新药临床试验安慰剂的制作提供参考。

参考文献:

- [1] 武胜萍, 徐立鹏, 郭宇, 等. 中国近 30 年临床研究中安慰剂的应用现状 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (7): 1410-1414.
- [2] 吴飞, 陆章琪, 胡佳亮, 等. 临床试验用中药安慰剂设计和质量控制研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27 (11): 1254-1261.
- [3] 闫晓楠, 张红茹. 双盲临床试验中中药颗粒安慰剂的制备及评价 [J]. 食品与药品, 2020, 22 (2): 108-111.
- [4] 陆芳, 唐健元, 赵阳, 等. 中药新药临床试验中安慰剂模拟效果评价与思考 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18 (11): 1163-1168.
- [5] 酒井伸也, 刘嘉嘉, 郭永梅. 关于中药的临床试验问题 [J]. 日本医学介绍, 2003, 24 (2): 91-93.
- [6] 郑文, 张恒. 民族医药新药研发中的问题与对策研究 [J]. 经济研究导刊, 2014 (32): 57-59.
- [7] 黄庆花, 肖静, 孙艳梅, 等. 中药复方安慰剂的制作方法 & 质量评价 [J]. 中医杂志, 2015, 56 (15): 1294-1297.
- [8] 罗丹. 中药颗粒剂的安慰剂评价及制备工艺研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [9] 毕京峰, 段俊国, 刘曾敏, 等. 安慰剂对照在中药临床研究中的作用探讨 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23 (4): 59-61.
- [10] 唐旭东, 卞立群, 高蕊, 等. 中药临床试验安慰剂制作探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29 (7): 656-658.
- [11] 张宏伟, 刘建平. 临床试验中的盲法 [J]. 中医杂志, 2007, 48 (5): 408-410.
- [12] 王云飞, 阮新民, 吴焕林, 等. 大型双盲临床试验中药安慰剂制备方法及效果评价研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22 (3): 255-258.