

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.15.010

中药复方安慰剂的制作方法及其质量评价

黄庆花, 肖 静*, 孙艳梅, 胡向丹

(广东省中医院大学城医院, 广东省广州市番禺区小谷围街中环西路 55 号, 510006)

摘要 中药复方安慰剂包括汤剂、颗粒剂、丸剂、散剂等剂型, 制作方法均涉及到辅料法及其配比问题, 其质量评价方法目前主要有人工打分法和电子仿生测评法, 但现阶段中药安慰剂的制备水平不高且尚无统一的模式和标准, 而质量评价标准亦有待统一。安慰剂制作的成功与否直接关系到整个试验的质量和成败, 而一个可靠的质量评价标准会让制备成功的安慰剂具有更强劲的论证力。故建议无论何种剂型, 都应当实事求是地制订颜色、味道等方面的标准, 以便在实际操作中严格遵守; 并且在制作好后一定要按照标准做好质量评价工作, 以确保安慰剂的真实作用。

关键词 中药复方安慰剂; 赋形剂; 人工打分法; 电子仿生测评法

第二次世界大战之前, 欧美国家的医生已经开始使用没有生理活性的药品(安慰剂)来治病, 距今安慰剂在医药界的应用已有几百年的历史。随着循证医学的兴起, 中医药临床研究对安慰剂的重视程度与日俱增, 在过去的 20 余年中, 使用安慰剂对照的临床试验迅速增加。有学者认为, 安慰剂对照在试验结果的准确性上具有无与伦比的优势, 也是科学验证新药临床疗效必须使用的手段^[1]。因此, 在中药新药临床试验过程中, 应首先通过设置安慰剂对照确定新药的绝对疗效后, 再行进一步的临床试验。然而目前中药复方安慰剂现状是: 制备水平有待提高, 质量评价标准有待客观统一。在已发表的使用安慰剂对照的中药临床试验中, 较少有对安慰剂的具体制作方法进行描述, 即便描述, 多数也仅是提示安慰剂含有玉米淀粉、焦糖、食用色素以及苦味剂等, 或仅仅是口头描述其与对照药物在形态、颜色、口感、包装大小及外观上无区别, 而无具体制作方法。有的研究中虽有安慰剂的具体选料及配比, 但也没有合理的质量评价描述。这一状况导致对安慰剂对照的试验设计是否真正实现了盲法产生质疑, 使随机盲法对照试验的论证强度大打折扣, 因此, 我们有必要对中药复方安慰剂的制作及质量评价方法进行梳理和探讨。

1 中药复方安慰剂的制作方法

因不同剂型安慰剂的稳定性及制备难度差异较大, 不宜一概而论, 故而分述之。

1.1 中药汤剂的安慰剂制作

1.1.1 单纯辅料法 辅料亦称赋形剂, 是本身不含药效成分、用来帮助制剂成型的物料, 目前多采用食用色素、食品添加剂中的苦味剂等, 但因汤剂成分复杂、色味独特, 虽多有研究对此进行探索, 如选择食用焦糖、苦瓜、麦芽共同煎煮取汁后制作与小儿清肺饮口味非常接近的安慰剂^[2]; 采用食用苦味素及焦谷芽等制作与中药治疗组色、味接近的汤剂安慰剂^[3], 但目前仍未有公认、统一的辅料配比标准, 每一新药复方临床研究的安慰剂制作中都当根据其独特的色味去摸索其合适的辅料配比。

1.1.2 辅料+药物稀释法 日本报道过使用 10 倍或 20 倍稀释汤药作为安慰剂使用^[4], 从严格意义上来说, 并不能排除其治疗作用, 但考虑到制作安慰剂的复杂性, 在汤剂安慰剂制作方法不够成熟时仍不失为一个权宜之计。在中德合作中医药治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究中采用了含有 5% 试验药成分作为临床中药安慰剂对照, 此方法是基于该研究组在前期实验中得出的结果, 即安慰剂(含 5% 原药加辅料组、含 10% 原药加辅料组)对胃肠动力没有影响、并无镇痛抗炎的作用, 这一结果也为临床中药安慰剂的制作提供了实验依据^[5]。

* 通讯作者: xiaojingson2004_@126.com

另有研究^[8]参考此方法,采用的中药安慰剂制备工艺流程:按照原治疗药物制备工艺加入同类、等量的辅料,再参照原治疗药物的形、色、气、味,选择调节稀释剂、矫色剂及矫味剂的类型和加入量,待空白制剂与原治疗药物的形、色、气、味相同或相似时,加入 0~20% 原单位治疗药,计算各辅料的配比关系;按照配比关系,称取原治疗药物、赋形剂、矫色剂和矫味剂,再按照原治疗药物的剂型制备得到中药安慰剂。我们认为,此方法制备的安慰剂性状与原治疗药物相似程度高,且安慰剂无生理活性,更适用于临床试验研究。

1.2 中药颗粒安慰剂的制作

中药颗粒安慰剂的制作首先应当仔细分析目标中药复方颗粒制剂的特性,再比较各种辅料的特性,以寻找更合适的辅料,之后再行原料的配比。如王云飞等^[9]在制备冠心病方(协定方,免煎颗粒,组成为人参、半夏、陈皮等)安慰剂时,比较了淀粉、糊精、麦芽糊精、乳糖等辅料,结果发现,淀粉、糊精水溶性、口感、可压性(颗粒成型性)较差,乳糖溶化性、成型性较好但有甜味,麦芽糊精溶化性、口感、成型性均比较理想,所以最后选择麦芽糊精作为安慰剂的基质;选择食用色素焦糖、柠檬黄、日落黄、苋菜红等作为矫色剂;选择食品添加剂苦味剂(糖八乙酸酯)作为矫味剂。安慰剂制备过程中,调味剂和着色剂的选择严格按照国家药用辅料质量标准和食品添加剂使用卫生标准执行。在进行原料的配比时,由于原料的不同配伍比例对制成品的颜色和口味影响很大,尤其是矫色剂的配伍比例,其细微变化都会使试验结果发生很大改变。经过多次配比筛选,最终选择 2% 的焦糖色素(以下均以总固体量计)、0.35% 柠檬黄色素、0.04% 日落黄色素及 0.04% 的苦味剂与麦芽糊精加水溶解后喷雾得喷干粉,喷干粉再制成颗粒,结果安慰剂颗粒与试验药品颗粒颜色以及相应比例溶解后的汤液颜色基本接近,苦味也基本接近。但最大的问题是口尝后缺少药味,为了保证在不影响临床药效的情况下尽可能保证安慰剂与药品口感接近,经课题组反复推敲试制,决定采取加少量药品粉的办法,结果选择加 3% 的药品粉至喷干粉中,这相较于稀释汤药的安慰剂制作方法来讲有所提高,结果比较理想,基本也能得到专家认可,此试验为中药颗粒安慰剂的制作开启了新思路。

1.3 中药丸、散剂及胶囊安慰剂的制作

每一味中草药都有其自身独特的气味,这就使

得在模拟中药复方安慰剂时遇到了极大的挑战。在制作丸、散等剂型的中药复方安慰剂时,应当根据不同中药复方的气味特点选择适合的辅料,再根据一定的标准进行配置。如在胃癌前病变早期诊断治疗的关键技术研究^[8]中,采用的试验药物为摩罗丹,该药品为棕色小蜜丸,味甜、微苦,其安慰剂最初由摩罗丹原生产厂家生产,但由于辅料选择不佳导致安慰剂容易崩解而不能使用;课题组对辅料进行了筛选,并经多次试验确定了各辅料的配比:黄豆粉 100 g(过 80 目筛)、淀粉 100 g、碳黑色素 1 g、炼蜜 70 g,后经使用该配比所制棕色小蜜丸气味特点、崩解度等均达到了所制定的试验药物的标准。此外,由于丸散剂对崩解度的把握要求较高,为了不影响安慰剂的使用和盲法的实施,建议把试验药物和安慰剂都在制成丸或散后再装入特制的胶囊中,这样也能减少药物剂型改变所致的药物代谢差异等方面的影响,降低破盲率。我们认为,这种通过合适的剂型辅助装置比如胶囊加锁装置使得试验在进行时不会破盲的方法在丸散及胶囊剂的设计中也是可行的。例如,DBCapsTM全覆盖设计(其胶囊帽完全覆盖胶囊体部,只暴露体部下端圆滑部分)、CONI-SNAPTM的锥形轮圈(tapered rim)设计等都使得胶囊封闭后无法再次打开,从而真正做到双盲,从这一方面确保试验数据的准确性^[8]。

同时应当注意的是,无论安慰剂剂型如何,在其制作过程中一定要保证安慰剂和试验用药为同一个厂家或药房生产,且产品的批号、包装等都要保证一致,以免破盲。

2 中药复方安慰剂的质量评价方法

中药安慰剂的制备是一个拟形、拟色、拟味和拟气的过程,与当前中药制剂矫味和掩味研究是一个相对的过程,其成果可以相互借鉴和印证。作为一种模拟制剂,为了评价其制作水平和效果,中药安慰剂显然更需要一套合适的客观评价指标。中药安慰剂的外观(颜色、黏稠度和硬度等物理性质)、味道和气味是最重要的,而这三方面的数据也是可以量化或测试的。

2.1 人工打分法

安慰剂的一个重要标准是患者在服用试验药物和安慰剂时能达到双盲的效果^[10],故现有的中药安慰剂质量评价侧重于从安慰剂盲法实施的有效性方面着手进行。如 Brinkhaus 等^[11]提出安慰剂质量检查清单(placebo quality checklist),从盲法实施

是否成功的角度来评价安慰剂的质量;王雪峰等^[9]采用正交设计法,通过对样品外观、颜色和口味等项目打分的方式选出合适的添加配比,制作出外观和气味尽可能逼真的安慰剂;温泽淮等^[12]和王云飞等^[1]均采用人工打分(厂家工作人员,医护人员和患者)的方式对安慰剂外观和口感进行打分评价。但有研究者认为,已有的相关研究均是依赖于人工评价,不能将评价项目客观化和数字化,且此类方法受主观、客观因素干扰较大,外界环境、评测者身体状况、精神状态等都可能影响结果的准确性^[13],因此,目前安慰剂的质量评价是行业面临的共性问题,亟待解决。

2.2 电子仿生测评法

现阶段,光度色度仪、浊度计、黏度计和物性测定仪可以测定安慰剂的颜色、浊度、黏度和硬度等一系列表现物理性质。传统的味道评价为人工品评,但人工评价的误差和非量化特点决定了其可重复性较差这一缺点。国外早有将电子鼻用于口服溶液剂气味分析的研究^[14];亦有学者提出可以将电子舌用于食用甜味剂的客观评价^[15],并与人工评价进行了比较;国内也已经有将电子舌和电子鼻应用于中药样品味道和气味鉴别的研究^[16-19]。通过智能仿生的生物膜技术模拟人的味觉和嗅觉,对中药样品的味道和气味进行区分和鉴别,这为对安慰剂的味道和气味等指标进行客观的检测和评价提供了一个新的思路。国内研究者^[20-21]在这一方面做了大胆的尝试和探索,即采用智能感官分析等新技术,建立起一套符合中药特点的分析方法,并用此方法实现了藿香正气颗粒安慰剂的客观化评价。

总之,现阶段中药安慰剂的制作尚无统一的模式和标准可以遵循。我们建议,汤剂安慰剂最好采用单纯辅料法制作,因为这样可以保证其无药理作用,但单纯的辅料法往往难以达到色味俱似的要求,且实际操作中要找出适当的辅料配比又费时费力,所以可以选择配合药物稀释法一起制作,但在行药物稀释法时,一定要做好预实验,以确保稀释后的药物没有药理学作用。对于颗粒安慰剂,建议用合适配比的辅料模拟原药的颜色、味道,再喷适量的原药粉以模拟其气味,至于所用原药粉的量亦要做好预实验以保证其无药理作用。对于丸、散剂及胶囊安慰剂,丸、散剂可以考虑更换为胶囊剂,而胶囊剂采用加密装置以防破盲确实更为安全。但应当注意的是,无论何种剂型,都应当实事求是地制订一些颜色、味道相似等方面的标准,以便在实

际操作中严格遵守;并且在制作好后一定要按照标准做好质量评价工作,以确保安慰剂的真实作用。

参考文献

- [1] 毕京峰. 安慰剂对照设计在中药新药临床试验中的应用研究 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [2] 王雪峰, 董丹, 刘芳, 等. 中药临床试验研究安慰剂制作初探 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(12): 966-967.
- [3] 谢志军, 温成平, 范永升, 等. 中医药随机、双盲、安慰剂对照临床试验的质量控制探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6): 1479-1481.
- [4] 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.
- [5] 林媚, 唐旭东, 王凤云, 等. 肠安 I 号及低浓度原药对照安慰剂的实验药效学研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(5): 273-278.
- [6] 罗丹. 中药颗粒剂的安慰剂评价及制备工艺研究 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [7] 王云飞, 阮新民, 吴煥林, 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.
- [8] 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.
- [9] Podczek F, Jones BE. Pharmaceutical capsules [M]. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press, 2004: 92.
- [10] 张宏伟, 刘建平. 临床试验中的盲法 [J]. 中医杂志, 2007, 48(5): 408-410.
- [11] Brinkhaus B, Pach D, Ludtke R, et al. Who controls the placebo? Introducing a placebo quality check list for pharmacological trials. [J]. Contemp Clin Trials, 2008, 28(2): 149-156.
- [12] 温泽淮, 王奇, 梁伟雄, 等. 生脉胶囊治疗慢性心衰双盲随机对照试验中盲法的实施 [J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(4): 315-318, 322.
- [13] 吴飞, 王俊杰, 洪燕龙, 等. 中药安慰剂制备和临床使用的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2161-2164.
- [14] Zhu L, Seburg RA, Tsai E, et al. Flavor analysis in a pharmaceutical oral solution formulation using a nelectronic - nose [J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 34(3): 453-461.
- [15] 林少宝, 丘通强, 李征. 食用甜味剂的评价方法 [J]. 现代食品科技, 2007, 23(3): 99-101, 82.
- [16] 李小芳, 何倩灵, 杨红, 等. 电子舌在评价大黄颗粒矫味效果中的应用 [J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(2): 80-82, 91.
- [17] 吴飞, 杜瑞超, 洪燕龙, 等. 电子舌在鉴别中药枳实药

- 材产地来源中的应用 [1]. 中国药理学杂志, 2012, 10 (5): 808-813.
- [8] 王燕霞, 谢一辉, 龚嘉华, 等. 电子舌在食品药品中的应用 [J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(2): 79-82.
- [9] 韩玉. 电子鼻在苍术质量评价中的应用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.

- [20] 王茹茹, 刘玉洁, 杨添钧, 等. 中药安慰剂评价客观量化的思考 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3): 485-489.
- [21] 王茹茹, 罗丹, 何祖新, 等. 藿香正气颗粒安慰剂客观量化评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 91-95.

Preparation Method and Quality Evaluation of Chinese Medicine Compound Placeboes

HUANG Qinghua, XIAO Jing, SUN Yanmei, HU Xiangdan

(University Town Branch, Guangdong Provincial Chinese Medicine Hospital, Guangdong, 510006)

ABSTRACT Chinese medicine compound placeboes include decoction, granules, pills, powder and so on. Pharmaceutical preparation methods involve excipient method and the matching problem. The quality evaluation methods mainly include the manual scoring method and the electronic bionic assessment method. But the preparative level of Chinese medicine placeboes is not high and there is no unified mode and standard currently. Quality evaluation standard also remains to objective unification. The success or failure of placeboes production is directly related to the quality of the trials. And a reliable quality evaluation standard will provide more effective argumentation to prepare successful placeboes. The authors suggested that formulate standards in aspects of color and taste should be build for all dosage forms, in order to strictly obey in actual operation. And operators must make quality evaluation well according to the standards after the placeboes been prepared to ensure true effects of those placeboes.

Keywords Chinese medicine compound placeboes; excipient; the artificial scoring method; the electronic bionic assessment method

(收稿日期: 2014-10-15; 修回日期: 2014-12-20)

编辑: 崔京艳

中医杂志社医海林音像书店邮购图书目录

- | | | | |
|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| ●国医大师临床丛书 | 骨伤病 24 | 伤寒论临床发挥 68 | 柴浩然医论医案集 128 |
| 李济仁医论医选集 98 | 神经精神疾病 24 | 内经临床运用 79 | 林沛湘学术经验集 138 |
| 中医古籍文献学 (第2版) 228 | 儿科疾病 25 | ●其它图书 | 康复评定学 148 |
| 张琪学术思想探赜 78 | 老年疾病 25 | 抗微生物药物合理应用手册 39 | 现代脉诊学 148 |
| ●名老中医方药心得丛书 | 风湿免疫及内分泌疾病 28 | 让“胰岛”动起来——我是这样战 | 岭南本草集锦 148 |
| 祁宝玉眼科方药心得 50 | 社区常见疾病预防与保健 29 | 胜糖尿病的 (第3版) 39 | 章次公医案经验集 (增补版) 158 |
| 晁恩祥临证方药心得 58 | 社区急症 29 | 中药药对表解 (修订版) 39 | 中药血清药物化学 188 |
| 俞长荣临床经验集 68 | 流行病与传染病 29 | 手法治疗骨科软组织损伤图谱 39.8 | 天然产物化学研究 198 |
| 姜良铎内科方药心得 68 | 社区医学检查诊断技术 29.8 | 章次公《药理学》点校 48 | 广西特色中草药资源选编 498 |
| 段富津方剂学讲课实录 78 | 肾脏及血液疾病 29.9 | 病毒性疾病中医治疗学概要 54 | 千金翼方论译 110 |
| 周文泉老年病临证经验集 79 | 耳鼻咽喉及口腔科疾病 29.9 | 全国名老中医柴瑞霖临床经验集萃 78 | 当代中医外治精要 48 |
| 徐福松男科纲目 88 | 泌尿生殖疾病 30 | 病毒性传染病中医治疗概要 58 | 中医百年百名中医临床家丛书 340 |
| 白兆芝临证经验集萃 88 | 外科疾病 30 | 黄德彰医文精华 68 | 张氏医通 49 |
| ●名医讲学荟萃 | 眼科疾病 35 | 陈雨苍中医妇科临床经验 68 | 简明实用中医学 63 |
| 裘沛然讲《内经》 38 | 消化疾病 35 | 中医学概论 (英文版) 68 | 冯氏锦囊秘录 94 |
| 张琪讲临床 42 | 社区护理 35 | 中医学导论 69.8 | 医宗金鉴 86 |
| 孟庆云讲中医经典 58 | ●中医药科学方法学研究系列丛书 | 常见肿瘤的非手术治疗 79 | 伤寒论现代研究与临床应用 38 |
| ●农村卫生适宜技术推广丛书 | 中医学科学方法特征与沿革 69 | 张灿理医论医案纂要 79 | 国医大师验案精粹 (内科篇) 58 |
| 地方性疾病中医诊疗技术 27 | 当代中医药学家谈科学思维与方法 88 | 中医药学名词内科学妇科学儿科学 88 | 经方化裁—伤寒论现代研究丛刊 36 |
| 中药炮制实用技术 29.8 | 古代中医药名家学术思想与认识论 98 | 脊髓损伤的中西医结合康复治疗 98 | 以上书均免费邮寄, 欲购者 |
| 农村实用针灸技术 34 | 中医理论技术发展的方法学思考 118 | 中国的藏医 (汉文、藏文、英文) 98 | 请汇款至北京市东直门内南小街 |
| 农村实用液体疗法 37 | 中医临床基础医学研究 128 | 现代中成药的药材炮制 98 | 16号中医杂志社医海林音像书 |
| 灾害医学救治技术 39.8 | ●重读中医经典丛书 | 刘炳凡医论医案 118 | 店图书部收, 邮政编码: 100700。 |
| ●社区医师中医诊疗规范丛书 | 金匱要略临床运用 48 | 华廷芳学术经验集 128 | 电话: (010) 64035632。请在汇款 |
| 心血管病 22 | 金匱要略临床精要 59 | 临床常见疾病影像诊断及治疗原则 | 单附言栏写清所购书名、册数及 |
| 社区康复 22 | 伤寒论临床精要 59 | 128 | 邮编。 |
| 肿瘤 24 | 伤寒论临床运用 59 | 糖络杂论 (第2版) 128 | |
| 呼吸疾病 24 | 内经临床精要 59 | 伤寒论方剂当代研究 128 | |