

## 瓜蒌滴丸安慰剂的制备及其效果评价

林倩<sup>1</sup>, 赵赞赞<sup>1</sup>, 柏道鸣<sup>2</sup>, 高鹏<sup>1</sup>, 孙志强<sup>2\*</sup>

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 山东禹泽药康产业技术研究院有限公司, 山东 德州 251200

**摘要:** **目的** 探索瓜蒌滴丸安慰剂的制备方法, 评价其效果。 **方法** 采用单因素试验筛选瓜蒌滴丸安慰剂的处方中基质、填充剂、着色剂、矫味剂、包衣溶剂, 确定最佳处方和生产工艺。对安慰剂的外观、气味、颜色、口味4个方面进行评价, 采用人工打分的方法进行安慰剂模拟效果评价。 **结果** 瓜蒌滴丸安慰剂的最佳处方为: 聚乙二醇 4000 70 g、聚乙二醇 6000 59.5 g、聚山梨酯 80 3.5 g、焦糖 10 g、牛奶巧克力棕 1.2 g、蔗糖八醋酸酯 4 g、可溶性淀粉 51.8 g, 制成 1 000 丸瓜蒌滴丸, 共 200 g。安慰剂与试验药在外观、气味、颜色和口味基本一致。 **结论** 瓜蒌滴丸安慰剂能够满足实验的需求, 可为中药特色的临床安慰剂的制备提供参考。

**关键词:** 瓜蒌滴丸; 安慰剂; 外观; 气味; 颜色; 口感; 效果评价

**中图分类号:** R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1379-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.007

## Preparation of Guaxie Dropping Pills placebo and its effect evaluation

LIN Qian<sup>1</sup>, ZHAO Zan-zan<sup>1</sup>, BAI Dao-ming<sup>2</sup>, GAO Peng<sup>1</sup>, SUN Zhi-qiang<sup>2</sup>

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Yuze Pharmaceutical Industry Technology Research Institute Co., Ltd., Dezhou 251200, China

**Abstract: Objective** To explore the preparation method of Guaxie Dropping Pill placebo and evaluate its effect. **Methods** The single factor test was used to screen the matrix, fillers, colorants, flavors, and coating solvents in the prescription of Guaxie Dropping Pills to establish the best prescription and production process. The appearance, smell, color, and taste of the preparation were evaluated, and the artificial scoring method was used to evaluate the placebo simulation effect. **Results** The best placebo prescription for Guaxie Dropping Pills is: polyethylene glycol 4000 70 g, polyethylene glycol 6000 59.5 g, polysorbate 80 3.5 g, caramel 10 g, milk chocolate brown 1.2 g, sucrose octaacetate 4 g, and soluble starch 51.8 g. Guaxie Dropping Pills placebo of 1 000 pills were obtained with a total weight of 200 g. The appearance, smell, color, and taste of placebo were basically the same as those of Guaxie Dropping Pills test drug. **Conclusion** The placebo of Guaxie Dropping Pill can meet the needs of this study, and can provide a reference for the preparation of clinical placebo with characteristics of traditional Chinese medicine.

**Key words:** Guaxie Dropping Pills; placebo; appearance; smell; color; taste; evaluation

安慰剂是一种无治疗作用的药物, 并且其剂型、大小、颜色、质量、气味、口味等都与临床实验中的药物一致, 能有效地避免偏倚, 并且其不发挥药效作用, 是实施双盲实验研究的关键环节<sup>[1]</sup>。化学药制剂大多成分单一, 安慰剂的制作难度不大, 但中药具有独特的外观、味感和气味, 在制作不同剂型的安慰剂时很难达到与受试药物一致。滴丸系指原料药物与适宜的基质加热熔融混匀, 滴入

不相混溶、互不作用的冷凝介质中制成的球形或类球形制剂。本实验通过对瓜蒌滴丸安慰剂的研发和模拟效果评价, 探索中药安慰剂的制备和评价方法, 为中药安慰剂的研发和制备提供参考。

### 1 仪器与试药

DWJ-2000S-DP 多功能滴丸实验机, 烟台百药泰中药科技有限公司; BY-400 滚筒式薄膜包衣机, 长沙市雨花区中胜制药机械厂; JJ-1 精密增力电动

收稿日期: 2021-03-19

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制项目(2018ZX09301-011-001)

作者简介: 林倩, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术、新剂型。E-mail: 1076617370@qq.com

\*通信作者: 孙志强, 从事中药制剂新技术、新剂型研究。E-mail: 215078606@qq.com

搅拌器, 常州市鑫鑫实验仪器有限公司; DZF-6020AB 真空干燥箱, 林茂科技(北京)有限公司; 101-2BA 电热恒温鼓风干燥箱, 上海圣科仪器设备有限公司; RE-5210A 旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; SHB-III 型台式循环水式多用真空泵, 郑州长城科工贸有限公司; HSW-2 洗丸机, 慧神九思(北京)科技有限公司; XS105 十万分之一天平, Mettler Toledo 公司。

聚乙二醇 4000 (药用级, 批号 20200401, 江西阿尔法高科药业有限公司); 聚乙二醇 6000 (药用级, 批号 20191003, 江西阿尔法高科药业有限公司); 聚山梨酯 80 (药用级, 批号 10423201, 南京威尔药业股份有限公司); 焦糖色 (食品级, 批号 920113361, 上海爱普食品工业有限公司); 牛奶巧克力棕 (食品级, 批号 20211011, 上海染料研究所有限公司); 胃溶型薄膜包衣预混剂 (药用级, 批号 200518, 安阳天助药业有限责任公司); 可溶性淀粉 (药用级, 批号 170610, 湖北展望药业有限公司); 糖粉 (药用级, 批号 20191201, 蓬莱深奥生物科技研究所); 糊精 (药用级, 批号 180202C, 曲阜市天利药用辅料有限公司); 微晶纤维素 (药用级, 批号 200301A, 曲阜市天利药用辅料有限公司); 95%乙醇 (药用级, 批号 121018, 河南天冠生物工程股份有限公司); 蒸馏水, 实验室自制。

## 2 方法与结果

### 2.1 安慰剂的制备流程

按照筛选的合适用量, 将聚乙二醇 4000 加热至熔融 (恒温 80 °C), 呈无色透明液体, 加入聚山梨酯 80, 充分搅拌均匀, 再加入 80 °C 加热熔融的聚乙二醇 6000, 搅拌均匀, 最后加入处方量的矫味剂和着色剂, 150 r/min 搅拌至均匀的膏状, 并且无肉眼可见的颗粒。称取处方量的辅料, 少量多次地加入到一直处于搅拌状态的熔融液中, 搅拌均匀, 然后将熔融液加入滴丸机的储液缸中, 控制药物温度稳定在 80 °C 左右, 滴丸滴至 10 °C 的二甲基硅油 350 中。在实验过程中, 要保证滴丸形状圆整和正常滴丸外形大小颜色一致; 滴丸滴制结束后, 转笼去除滴丸表面的硅油, 干燥, 选丸, 包薄膜衣, 密封包装。

### 2.2 单因素试验筛选处方

**2.2.1 基质和填充剂的选择** 基质的作用为作为赋形剂和药物载体; 填充剂的作用能够改善物料性能, 增容, 增重, 本实验中还能充当药物。瓜蒌滴

丸为黑色滴丸, 味苦, 制备瓜蒌滴丸的安慰剂从基质和辅料两个方面来考察处方中主药的替代物。以聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 为基质, 聚山梨酯 80 为表面活性剂。在安慰剂制备时, 选择合适的辅料代替药物是主要问题。查阅相关文献可知, 安慰剂常用的辅料有可溶性淀粉、可压性淀粉、糖粉、糊精、乳糖、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等, 试验分别对其进行考察, 结果见表 1。试验药的平均丸质量为 200 mg, 平均丸径为 5.00 mm, 最后选择可溶性淀粉为安慰剂的最佳辅料。

表 1 辅料筛选结果

Table 1 Screening results of excipients

辅料	平均丸质量/mg	平均丸径/mm
可溶性淀粉	201	4.93
糖粉	186	4.83
糊精	187	4.85
微晶纤维素	195	4.90

**2.2.2 着色剂的选择** 着色剂的作用为改善制剂的颜色, 本实验中模仿瓜蒌滴丸的颜色。根据瓜蒌滴丸的色泽 (黑色), 挑选出牛奶巧克力棕 (棕色) 和焦糖 (黑色) 进行模拟原药颜色, 分别对其进行考察, 结果见表 2。最终选择 5% 的焦糖色和 0.6% 的牛奶巧克力棕作为安慰剂的着色剂。

表 2 着色剂筛选结果

Table 2 Colorant screening results

着色剂	用量/%	颜色
焦糖色	7	深黑色
	5	浅黑色
牛奶巧克力棕	1.2	黄棕色
	0.6	浅棕色
焦糖色和牛奶巧克力棕	7+1.2	棕褐色
	5+0.6	黑色

**2.2.3 矫味剂的选择** 矫味剂的作用是改善制剂的味道, 本实验中模仿中药的苦味。瓜蒌滴丸味苦, 但苦味程度不高。根据苦味程度级别, 选择苦味程度较低的蔗糖八醋酸酯, 其被收录在《中国药典》2020 年版的药品辅料品名目次中。需要进行实验来确定蔗糖八醋酸酯的用量, 因此分别考察 0.5%、1.0%、2.0%、3.0% 的蔗糖八醋酸酯用量效果, 结果见表 3。最终选择 2.0% 的蔗糖八醋酸酯作为安慰剂的矫味剂用量。

表3 矫味剂筛选结果

Table 3 Screening results of correctives

蔗糖八醋酸酯用量/%	味觉
0.5	味涩, 不苦
1.0	稍有苦味
2.0	苦味明显
3.0	苦味明显

**2.2.4 包衣溶剂的选择** 包衣的作用是掩盖药物的不良气味, 防潮、避光、隔绝空气以增加药物的稳定性, 控制释药部位和释药速度, 改善外观。薄膜衣采用胃溶型薄膜包衣预混剂(黑色)。取本品100 g, 加入适量的溶剂中(一般以水或是不同体积分数的乙醇为溶剂), 连续搅拌至液体成为均匀一致的混悬液, 作为备用包衣。分别对溶剂的选择和用量进行考察, 结果见表4。最终选择将100 g的薄膜衣用65%乙醇600 mL溶解。

表4 包衣溶剂和其用量的筛选结果

Table 4 Screening results of coating solvents and their dosage

溶剂	状态
水	有明显的小颗粒
400 mL 65%乙醇	稍有小颗粒
600 mL 65%乙醇	均一混悬液
800 mL 65%乙醇	均一混悬液, 溶液稍稀

### 2.3 最佳处方和生产工艺

确定的瓜蒌滴丸安慰剂的最佳处方为: 聚乙二醇4000 70 g、聚乙二醇6000 59.5 g、聚山梨酯80 3.5 g、焦糖10 g、牛奶巧克力棕1.2 g、蔗糖八醋酸酯4 g、可溶性淀粉51.8 g, 制成1000丸瓜蒌滴丸, 共200 g。

最佳生产工艺为: 称取70 g聚乙二醇4000, 加热(80 °C)至熔融, 呈无色透明液体, 然后加入3.5 g聚山梨酯80, 150 r/min充分搅拌均匀; 再加入80 °C加热熔融的聚乙二醇6000 59.5 g搅拌均匀; 将10 g焦糖和1.2 g牛奶巧克力棕混合均匀, 加到基质中搅拌均匀; 再加入4 g蔗糖八醋酸酯搅拌均匀; 最后少量多次将51.8 g可溶性淀粉加入到一直处于搅拌状态的熔融液中, 搅拌至液体呈均匀黑色并且无肉眼可见的颗粒, 然后将熔融液加入滴丸机的储液缸中, 控制药物温度稳定在80 °C左右, 滴至10 °C的二甲基硅油350中, 洗丸, 干燥, 选丸, 包薄膜衣。

### 2.4 安慰剂的效果评价

安慰剂的制作过程是一个拟形、拟色、拟味、拟气的过程, 目前国外有采用安慰剂质量检查清单(PQC)的方法<sup>[2]</sup>, 根据盲法实施是否成功对安慰剂质量做出评价, 但是此方法目前缺乏可靠的依据。目前行业内的相关研究人员均根据安慰剂的外观、颜色、口味等进行评分, 以综合评分结果作为考察指标<sup>[3]</sup>。

本实验采用人工打分的方法进行瓜蒌滴丸安慰剂模拟效果评价。将试验药和安慰剂分装, 采用完全随机的方法分别标注为A药和B药, 由医护人员、制剂人员和患者共50人分别对安慰剂制剂的外观、气味、颜色、口味4个方面进行评价, 揭盲后可知A药为试验药, B药为安慰剂。数据采集后, 通过SPSS 25软件进行统计分析。

随机平均分A药或B药给20位评判者, 让评判者对其所分发到的药物的外观、气味、颜色、口味4个方面是否是试验药进行独立评分。允许评判者将药物掰碎或咬碎进行主观评价, 分值为0~10分, 0分代表肯定是安慰剂, 10分代表肯定是试验药。SPSS 25统计分析软件包建立数据库, 将各个组的测试结果输入计算机, 进行描述性统计, 采用t检验进行推断性分析。A、B药物在外观、颜色、气味、口味4个方面的可能性分数差异均无统计学意义, 结果见表5。

表5 评判者评分结果

Table 5 Judges' evaluation results

项目	评分	
	A药	B药
外观	9.60±0.516	9.50±0.527
气味	9.40±0.699	9.30±0.675
颜色	9.70±0.483	9.60±0.516
口味	9.10±0.738	8.90±0.738

另选未参加过上述瓜蒌滴丸安慰剂测试的评判者30人, 随机分为试验药组、安慰剂组, 每组各15人, 分别给其试验药和安慰剂, 各自独立从外观、颜色、气味、味道等进行整体评估, 允许对照药品说明书, 判断其是试验药还是安慰剂。同上述一样, 将数据导入SPSS 25软件中, 采用Fisher确切概率法, 根据结果显示, 两组的差异无统计学意义, 结果见表6。

表 6 评判者判断结果  
Table 6 Judges' judgment results

组别	n/例	判断结果	
		正确/例	不正确/例
试验药	15	9	6
安慰剂	15	5	10

### 3 讨论

根据单因素实验对瓜蒌滴丸安慰剂的制备进行考察,最终确定用聚乙二醇 4000 和聚乙二醇 6000 为药物基质,聚山梨酯 80 为表面活性剂,可溶性淀粉为填充剂,5%的焦糖色和 0.6%的牛奶巧克力棕为着色剂,2.0%蔗糖八醋酸酯为矫味剂,600 mL 65%乙醇溶解 100 g 的胃溶型薄膜包衣预混剂(黑色),可以得到均一的包衣混悬液。根据上述实验方法可以制得外观、气味、口感与瓜蒌滴丸相似的安慰剂。

在制剂相似度分析中,得出安慰剂与试验药在外观、颜色、气味基本一致,在口感上与试验药略有差别,但是分析结果显示其差异均无统计学意义。可以认为安慰剂与试验药在外观、气味、颜色和口味基本一致;在是试验药还是安慰剂的判断实验中,有很多安慰剂组的评测者认为其为试验药,说明评测者在没有比较的情况下单独评测试验药或安慰剂是基本无法做出正确判断的,从这两个安慰剂的模拟评价效果中可以看出瓜蒌滴丸安慰剂

能够满足本研究的需求,患者在未见到过瓜蒌滴丸的情况下不宜发生偏倚或破盲。本实验中的安慰剂中不含任何其他试验药物或对疾病起治疗作用的化学成分,而且经检验后质量合格,无毒,不会对临床试验结果产生影响。

中药成分复杂,而且其剂型多样,安慰剂的制备存在一定的难度<sup>[4]</sup>,不同制剂、不同药物的选料和配比都不相同,需要在具体的实验中摸索实验方法和配伍。中药新药临床试验中安慰剂的合理安全应用起着举足轻重的作用,安慰剂的使用能最大程度上真实反映出中药新药的疗效和安全性,希望本实验中瓜蒌滴丸安慰剂的研制方法能提供参考,探索出更合理的、更具有中药特色的安慰剂的制备方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Arnstein P, Broglio K, Wuhrman E, *et al.* Use of placebos in pain management [J]. *Pain Manag Nurs*, 2011, 12(4): 225-229.
- [2] Brinkhaus B, Pach D, Lüdtke R, *et al.* Who controls the placebo? Introducing a Placebo Quality Checklist for pharmacological trials [J]. *Contemp Clin Trials*, 2008, 29(2): 149-156.
- [3] 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.
- [4] 孙明月,陆芳,赵阳,等. 中药制剂银杏叶滴丸的安慰剂制备及模拟效果评价 [J]. *中草药*, 2019, 50(20): 4884-4888.

[责任编辑 解学星]