

临床试验用中药颗粒安慰剂相似性提升的关键技术探讨

丁可欣^{1,2}, 徐辰琪^{1,2}, 张三妹^{1,2}, 王思琪^{2,4}, 王优杰^{1,2}, 洪燕龙^{2,3}, 林 晓^{2,4*}, 吴 飞^{1,2*}

1. 上海中医药大学创新中药研究院, 上海 201203

2. 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

3. 上海中医药大学中医健康服务协同创新中心, 上海 201203

4. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

摘要:近年来, 中药制剂安慰剂制备和评价的基本原则已被明确提出和应用实践, 包括安全性、相似性、适用性和可控性4个基本属性, 及模拟制剂和临床试验药物制剂的双重身份。在此基础上, 随着安慰剂在临床应用愈加广泛、品质要求逐步提高, 相似性作为确保临床试验盲法实施的关键属性, 愈发受到重视。除了模拟关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)及选择合适的感官参数表征方法外, 一些新的思路和设计被提出, 用以进一步提升中药制剂安慰剂与其模拟对象的相似性。以模拟难度最大的剂型——中药颗粒安慰剂为例, 限定安慰剂处方为纯辅料, 以确保临床试验盲法为关键目标, 提出了基于CQAs提取和有效模拟的中药颗粒安慰剂制备策略, 包括对关键感官参数随时间变化规律的模拟, 及探索安慰剂处方中关键原料感官性质在制剂制备过程中的传递规律, 并对气味模拟策略和新的评价技术提出展望, 为中药颗粒安慰剂的品质提升和临床应用提供参考。

关键词: 中药制剂; 临床试验用安慰剂; 颗粒剂; 相似性; 感官指标-时间变化规律

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)10-3739-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.10.030

Discussion on key technologies for improving similarity of traditional Chinese medicine granules placebo in clinical trials

DING Kexin^{1,2}, XU Chenqi^{1,2}, ZHANG Sanmei^{1,2}, WANG Siqi^{2,4}, WANG Youjie^{1,2}, HONG Yanlong^{2,3}, LIN Xiao^{2,4}, WU Fei^{1,2}

1. Innovative Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai 201203, China

3. Shanghai Innovation Center of TCM Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

4. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: In recent years, the basic principles for the preparation and evaluation of traditional Chinese medicine (TCM) placebos have been established and implemented, including the four basic attributes of safety, similarity, applicability and controllability, as well as the dual identity as simulated preparations and clinical trial preparations. On this basis, with the increasing clinical applications of placebo and the gradual improvement of quality requirements, similarity as the most critical attribute to ensure the implementation of clinical trial blinding, has gained increasing attention. In addition to clarifying the critical quality attributes (CQAs) of the simulation and selecting appropriate sensory parameter characterization methods, some new ideas and designs have been proposed to further

收稿日期: 2024-12-28

基金项目: 上海市卫健委临床研究专项资助项目(201940296, 202140347); 上海中医药大学慢性病防治与健康服务省部共建协同创新中心(A1-U24-308-01); 上海市科技计划项目“上海市健康辨识与评估重点实验室”(21DZ2271000)

作者简介: 丁可欣, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂工艺与质量。E-mail: dingkexin2403@163.com

*通信作者: 林 晓, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂技术研究。E-mail: shutcmlx@163.com

吴 飞, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药制剂工艺与质量研究。E-mail: wufei_shutcm@126.com

enhance the similarity between TCM placebos and their simulated objects. This study focuses on TCM granules, the dosage form most challenging to simulate, where placebo formulations are typically limited to pure excipients to maintain clinical blinding. The placebo preparation strategy of TCM granules based on the extraction and effective simulation of CQAs is proposed. It also includes the simulation of the change rule of key sensory parameters with time and the exploration of the transfer rule of the sensory properties of key raw materials in the placebo prescription in the preparation process. The odor simulation strategy and new evaluation technology are proposed, aiming to provide reference for the quality improvement and clinical application of TCM granule placebo.

Key words: traditional Chinese medicine preparation; placebo for clinical trials; granules; similarity; sensory index-time change curve

中药制剂安慰剂是对特定中药制剂的模拟,与其模拟对象同时用于临床试验,以评估模拟对象的真实疗效。其应用特点要求中药制剂安慰剂应满足安全性、相似性、适用性和可控性的基本原则^[1]。安全性是安慰剂用于临床试验时的基本要求,指不产生明显的不良反应;适用性指安慰剂不应产生药效或含有与疗效相关的活性成分,不会干扰对模拟对象疗效的评价;相似性指安慰剂与模拟对象应在包装、标签等外观上完全一致,颜色、气味、味道、口感及其他关键的物性参数尽量接近,确保受试者及研究者无法分辨;可控性指安慰剂与安慰剂所使用的原料和辅料均应有明确的质量标准,安慰剂应满足安全、稳定、均一,及其检查项应符合制剂通则的要求。其中相似性直接影响临床试验盲法的实施,进而影响临床试验的评价结果甚至整个试验的成败。针对中药颗粒安慰剂制备和评价的关键问题,以确保临床试验盲法为核心目标和原则^[2-3],应聚焦相似性这一关键属性,尤其是感官指标的相似性模拟和评价,进行深入研究。

中药颗粒剂具有使用便捷、适用范围广、稳定性好等优势,广泛用于临床疾病治疗^[4-5],并且中药配方颗粒作为中药现代化的重要产物,行业热度与临床使用率逐年上升^[6],使得临床试验对中药颗粒安慰剂的应用需求大大增加。目前,在中药临床研究中安慰剂剂型使用排名前 3 的是颗粒剂、胶囊剂、丸剂,分别占 38.8%、23.3%、9.5%^[7]。与其他剂型不同,中药颗粒剂的安慰剂制备,须同时确保颗粒和溶液 2 种状态下的相似性,且因服用时溶液的味道、气味、口腔刺激等感官特点能够被受试者充分感知,故模拟难度最高。目前,中药颗粒安慰剂制备主要面临以下技术瓶颈:(1)多状态相似性控制困难,需同步实现颗粒形态与溶液状态的物理性质匹配,工艺调控复杂度显著增加;(2)气味模拟难度大,中药特殊气味源于挥发性成分(如萜类、醛类化合物)的复杂组合,其浓度梯度控制、稳定性

维持尚缺乏有效方案;(3)溶解行为一致性差,颗粒剂溶解后易出现溶液不均一或沉降速度差异,可能与辅料特性及制备工艺参数相关^[8]。然而,除国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(试行)》^[9]和中华中医药学会发布的《中成药安慰剂模拟效果评价规范》^[10]团体标准外,在制备技术和质量评价方面中药安慰剂尚缺少足够实用的指导原则或技术标准。本研究以中药颗粒剂安慰剂为例,提出以相似性提升为导向的中药安慰剂开发策略,为突破上述研究瓶颈提供解决方案。

旨在以中药制剂模拟过程中的关键参数为指标,通过制剂处方筛选、制剂工艺和质量控制研究等环节制备出高品质的安慰剂,Guo 等^[3]、吴梅等^[11-12]提出中药制剂安慰剂制备的关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)的概念。能够有效确保中药颗粒安慰剂相似性的 CQAs 包括:颜色、味道、气味、口感、粒度、澄清度、沉降等感官参数和物理性质参数。一系列的中药制剂安慰剂的研究实践验证了以上理念的可行性^[13-16],本文以此为基础对进一步提升中药颗粒安慰剂的相似性进行探讨。

1 中药制剂安慰剂的相似性品质对临床试验盲法实施的影响

在中药制剂安慰剂研究和应用刚起步的阶段,受限于评价体系不健全、关注度不足、技术积累薄弱、材料和设备适配性低等一系列问题,中药制剂安慰剂的研究集中于确保相似性,而忽略了可控性等其他属性,其中安慰剂中使用不超过 10% 提取物浸膏成为行业共识,但这在确保适用性方面存在一定隐患。因为,中药的起效机制尚不明确,有研究者提出“显效理论”,认为中药通过一系列弱作用物质的叠加^[17]产生疗效;另有观点基于“阈值效应模型”,指出复方中活性成分仅需达到临界浓度即可触发药效^[18];此外,中药复方/药对的比例调控也被视为起效的关键机制之一^[19-20]。这些规律均体现了

中药特色的量效关系，也很好地解释了有些临床试验中添加少量提取物的安慰剂甚至与模拟对象的药效相当的现象^[21]。近年来，随着药用辅料和食品添加剂种类的增加，制药设备和感官评价技术的进步，及在中药临床研究要求不断提高的背景下^[9,22]，基于行业对中药制剂安慰剂制备技术与质量控制方法的储备^[23-26]，研究重心已转向高阶相似性目标，即在安全性、适用性和可控性的前提下提升相似性，确保临床试验盲法实施效果和临床试验结果的真实可靠。

目前法规文件表明^[9,27]，在中药创新药开发或特定的临床研究中，鼓励在临床试验中优先使用安慰剂对照，或基础治疗加载安慰剂；安慰剂的质量影响临床试验的质量，应当加强制剂处方和工艺研究，建立全过程质量控制体系，保证安慰剂质量稳定，尤其是安慰剂与模拟对象在外观、气味等方面的相似性，以保证盲法实施。而目前临床试验应用的中药制剂安慰剂，在以感官参数为特点的品质指标方面的研究水平不足，尤其是在制剂过程控制与质量标准研究等环节，导致安慰剂与其模拟对象的相似性未能获得有效保证^[2]。基于课题组前期发表的综述研究^[2]，综合万方与中国知网数据库，本文以截至 2024 年 6 月 4 日的临床研究数据为样本，对所用中药制剂安慰剂的质量进行统计分析，见表 1。2014—2024 年筛选后纳入有效文献共 225 篇，分析显示 107 篇（47%）文献未严格遵循相似性控制这一关键步骤；116 篇（51%）文献仅通过外包装的相似性来实施相似性控制，其中 7 篇（3.1%）甚至将外包装作为唯一控制指标；仅有 2 篇（1%）文献探讨了安慰剂颗粒与模拟制剂溶解后的性状相似性，而对颗粒的物理化学特性的相似性评估严重缺乏，如颜色、味道、气味、关键质地属性等。进一步对所用中药制剂安慰剂的处方情况进行统计分析，见表 2。扣除处方未提及的研究数目，2003 年以来的中药制剂安慰剂处方以纯辅料至不超过 10%提取物添加为主，且与 2003—2013 年相比，2014—2024 年纯辅料处方的研究数目增加了接近 50%，含 5%~10%提取物处方的研究数目增加了近 7 倍。说明行业认识到了中药制剂安慰剂适用性的重要性，但是限于制剂技术水平和模拟技术手段，导致纯辅料处方数目的增长并不理想。进一步对所用中药制剂安慰剂的临床试验结果进行统计分析，见表 3。仅检索到 1 项研究未证实试验药物相较于

表 1 不同时期中药制剂安慰剂研究的相似性控制水平对比

Table 1 Comparison of similarity control levels of placebo studies of traditional Chinese medicine in different periods

安慰剂处方特点	质量控制指标/项		
	2002 年及以前	2003—2013 年	2014—2024 年
有效控制相似性	0	0	2
未有效控制相似性（其中仅有外包装相似性描述）	2	60（12）	116（7）
未提及相似性控制	4	104	107
总计	6	164	225

表 2 不同时期中药制剂安慰剂研究的处方特点对比

Table 2 Comparison of prescription characteristics of traditional Chinese medicine placebo research in different periods

安慰剂处方特点	处方数量		
	2002 年及以前	2003—2013 年	2014—2024 年
纯辅料	0	38	55
不超过 5%提取物	0	5	6
5%~10%提取物	0	8	63
其他药食添加	3	16	4
未提及	3	97	97
总计	6	164	225

表 3 不同时期中药制剂安慰剂研究临床试验结果对比

Table 3 Comparison of clinical experimental results of placebo study of traditional Chinese medicine preparations in different periods

临床试验结果	研究数		
	2002 年及以前	2003—2013 年	2014—2024 年
试验药物疗效与安慰剂对照有显著性差异	6	164	224
试验药物疗效与安慰剂对照无显著性差异	0	0	1
总计	6	164	225
“破盲”被纳入数据剔除或脱落标准	0	9	12
“破盲”未纳入数据剔除或脱落标准	6	155	213
总计	6	164	225

安慰剂的疗效优势，结论仅验证了安全性，进一步凸显了安慰剂对照在中药随机双盲试验中的必要性。此外，仅 21 篇文献明确将药物破盲纳入临床试

验数据剔除或脱落标准,提示当前盲法试验设计标准仍需进一步优化,以提升数据和结论的可靠性。

2 中药颗粒安慰剂相似性进一步提升的几个关键问题

中药制剂安慰剂的相似性研究难点在于感官指标的测定、模拟和评价,与化学指标、物性参数相比,中药制剂的感官参数测定更为困难,定性定量测定设备和方法长期未受重视,研究尚存在提升空间^[28]。在中药学科内,目前仅在中药炮制、中药质量控制、中药制剂等一些领域对颜色、气味和味道等感官指标的测定和科学内涵有一些探索性的研究和实践^[11,29-30],并未形成较为系统的成熟技术体系。而对于这些中药感官指标的模拟,目前也仅用于中药制剂安慰剂的研究领域,处于初步探索阶段。在早期研究基础上^[31-32],课题组率先将中药制剂安慰剂制备的关键参数分为剂型特征属性和感官特征属性,以物性检测技术结合综合感官评价技术,对这些参数进行表征和模拟。目前,已经完成了藿苓生肌颗粒安慰剂、疏风解毒胶囊安慰剂、碧雪散安慰剂、保肺颗粒安慰剂等的药学研究^[13,16],内容包括制剂处方、制剂工艺、质量标准及稳定性研究。基于上述研究的实践,本团队构建了以相似性为核心导向的中药制剂安慰剂方法学框架,并形成了常用中药味道、气味的感官评价数据库^[33-34]、常用色素的颜色模拟数据库^[35]等关键基础数据信息。为提高安慰剂与模拟对象的相似性以确保临床试验盲法的实施,以颗粒安慰剂为例,目前中药制剂安慰剂模拟和相似性评价的技术瓶颈主要体现在以下几个方面。

2.1 中药颗粒模拟 CQAs 的提取

对于中药颗粒来说,用于相似性模拟的 CQAs 可以分为感官特征和剂型特征属性 2 个方面:感官

特征属性主要包括包装、颜色、味道和气味等参数,剂型特征属性主要包括规格、装量、密度、粒度、休止角、引湿性、溶化性、相对密度、溶液澄清度(浊度)、溶液沉降、溶液黏度等参数。包装、规格、装量等参数的相似性可通过相关手段有效确保,但颜色、味道、气味等感官特征和剂型特征属性的关键参数是中药颗粒安慰剂品质和相似性确保的关键,须通过专属制剂技术研究来完成。

需要指出的是,不同的中药颗粒在模拟过程中的 CQAs 是不同的。对于混悬颗粒而言,无论是含有生药粉的混悬颗粒,还是新型干混悬颗粒,其在模拟过程中的溶散行为均显著区别于常规可溶颗粒,具体而言,其溶散特性应描述为不溶化性、悬浮稳定性及沉降动力学特征的综合体现。对于吞服型颗粒来说,需要额外关注除感官参数之外的颗粒在口腔中的一些口感参数,如颗粒感、黏附性、润湿性等。对于可溶颗粒来说,需要关注的 CQAs 由处方组成和制备工艺共同决定,如处方中的含糖量高低、辅料类型影响对颗粒引湿性的模拟;制备工艺的多样性影响对溶液溶化性和沉降行为的模拟等。

2.2 中药颗粒的模拟策略:从溶液到颗粒,从处方到工艺

中药颗粒的模拟需要考虑颗粒和溶液 2 种状态下的相似性,以杏苿感咳颗粒、藿苓生肌颗粒、疏风解毒颗粒和保肺颗粒为例,可观察到不同水温溶解对溶液颜色有影响(图 1)。除去溶液的外观受到水温的影响之外,2 种状态下安慰剂与其模拟对象的相似性主要与安慰剂的制剂处方和制备工艺相关。因为在溶液状态下,制剂的颜色、气味和味道等关键感官指标能够快速高效模拟,且这些指标主要取决于处方组成,但是具体的制备工艺也会对一些关键的感官参数产生显著的影响,如颗粒颜色、



A~D-杏苿感咳颗粒、藿苓生肌颗粒、疏风解毒颗粒、保肺颗粒在 20、40、60、80、100 °C 水温下的溶解情况。

A—D-dissolution of Xingqin Ganke Granules, Huofeng Shengji Granules, Shufeng Jiedu Granules, Baofei Granules at 20, 40, 60, 80, 100 °C.

图 1 中药颗粒在不同溶解水温下的外观对比

Fig. 1 Comparison of appearance of Chinese medicine granules at different dissolved water temperatures

溶液的澄清度等^[14]。因此,中药颗粒安慰剂一般采用从溶液到颗粒、从处方到工艺的模拟策略。即先在溶液状态下进行中药颗粒安慰剂的制剂处方研究,获得初步的制剂处方;然后结合制剂工艺的考察和优化,一方面形成安慰剂的制法工艺参数,另一方面也对上述制剂处方进行适当调整。当然,在进行制剂工艺放大过程中,随着规模和制剂设备的变化,工艺参数和制剂处方都还可能需要进行适当的调整,以确保安慰剂产品的制剂可行性与其模拟对象的相似性。

2.3 基于感官参数随时间变化规律的相似性模拟

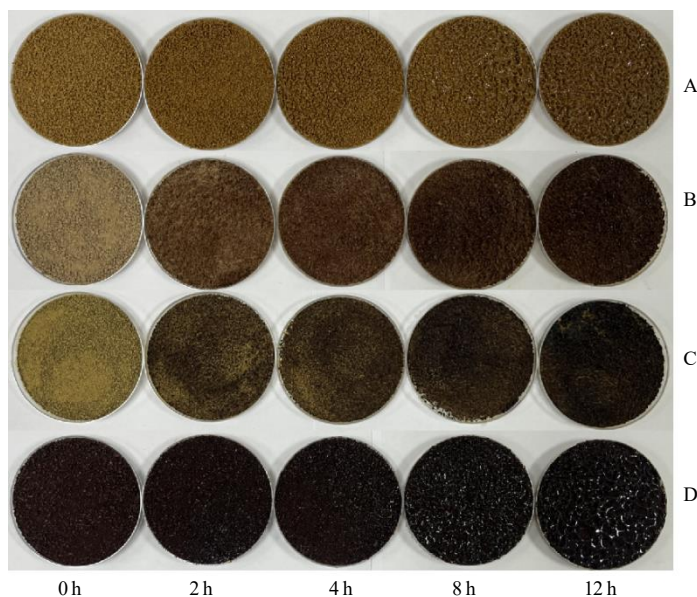
从制剂工序流程来看,中药颗粒安慰剂与其模拟对象的相似性,应体现在颗粒、包装等环节;结合稳定性考察试验来看,相似性还应体现在不同时间点的包装和颗粒;从临床应用的角度来看,相似性还应体现在拆开包装的颗粒和溶液制备完成到服用完毕。与传统中药复方制剂质量控制的技术思路一致,目前的安慰剂相似性控制主要是从制剂角度来实施,包括制剂工序和稳定性实验 2 个角度,对拆开包装的颗粒及颗粒溶解后的溶液在放置过程中的相似性控制尚未有实践。

从临床试验盲法实施的角度来看,患者服药的时间,即上述颗粒的包装拆开和溶液制备完成到服

用完毕,是药品充分暴露在患者面前的关键时间,这段时间的相似性对盲法确保至关重要。以杏苿咳颗粒、藿苿生肌颗粒、疏风解毒颗粒和保肺颗粒为例,图 2、3。颗粒裸露及溶液在室温条件下放置过程中,颗粒会因引湿导致流动性和颜色发生持续变化,溶液会因冷却导致颜色、澄清度和沉降发生持续变化,这些感官参数的变化情况需要充分引起重视和有效模拟,否则易成为临床试验盲法实施的缺口。应对模拟对象进行系统性探索,包括室温放置下(不带包装)颗粒的引湿-颜色随时间变化和溶液的沉降-澄清度-颜色随时间变化规律,并以此作为模拟目标进行安慰剂的制剂处方筛选、制剂工艺研究及质量标准研究,充分保证安慰剂的相似性。

2.4 关键原料感官性质在安慰剂制备和稳定性考察过程中的传递规律研究

制剂处方是安慰剂相似性的首要保障,为获得确定的临床评价结果,中药制剂安慰剂的制剂处方应尽量使用纯辅料。对于中药颗粒安慰剂来说,用以模拟颜色、味道、气味和澄清度的辅料属于处方的关键原料,这些辅料的 CQAs,尤其是溶化性、引湿性、颜色、味道、气味等参数,决定了安慰剂与其模拟对象的相似性。处方中辅料的上述参数在制剂过程中随着溶解、加热、干燥、压制、混合等



A~D-杏苿咳颗粒、藿苿生肌颗粒、疏风解毒颗粒、保肺颗粒引湿 0、2、4、8、12 h 前后的颜色变化。

A—D-color changes before and after 0, 2, 4, 8, 12 h of Xingqin Ganke Granules, Huoqin Shengji Granules, Shufeng Jiedu Granules, Baofei Granules induced wetness.

图 2 室温放置条件下中药颗粒引湿前后的颜色变化情况对比

Fig. 2 Under condition of room temperature, color change of traditional Chinese medicine granules before and after wetting was compared



A~D-杏岑感咳颗粒、藁苓生肌颗粒、疏风解毒颗粒、保肺颗粒溶液放置 10、30、60、120、180 min 外观变化。
A—D-changes in appearance of Xingqin Ganke Granules, Huoling Shengji Granules, Shufeng Jiedu Granules, Baofei Granules solution left for 10, 30, 60, 120, 180 min.

图 3 室温放置条件下中药颗粒溶液的外观变化情况对比

Fig. 3 Comparison of appearance changes of traditional Chinese medicine granules solution at room temperature

工艺步骤的实施可能会产生变化，也可能在稳定性考察过程中发生变化^[36]。所以对感官模拟辅料的这些性质在制剂工艺和稳定性过程中传递规律的探索，可以对安慰剂制剂工艺的过程进行深入阐述和有效控制。

为研究这样的传递规律，须建立感官指标的量化测定方法，包括颜色模拟辅料、味道模拟辅料等化学指标的定量测定，及制剂颜色、味道、气味等指标的综合感官测定。有助于评价制剂过程中混合、干燥、制粒等工序的工艺参数的合理性和可靠性，也能作为质量标准中的可控性项目^[15-16]，用于稳定性试验过程中考察安慰剂的品质变化情况及其与模拟对象的相似性情况^[23,37]。

2.5 中药制剂安慰剂的气味模拟策略及展望

与颜色、味道的模拟相比，中药气味的模拟难度更大，一方面在于气味的种类更多、呈味机制和物质基础更加复杂，另一方面在于目前可以使用的模拟手段较为有限。目前的中药制剂安慰剂的气味模拟一般采用以下几种方式：（1）添加一定比例的中药提取浸膏或挥发油；（2）使用类似气味的物料，如用薄荷醇模拟龙脑的气味；（3）使用香精等。这些模拟策略各有优缺点，在复方制剂气味模拟时一般单独或者混合使用，见表 4。

表 4 中药制剂安慰剂的不同气味模拟方案的比较
Table 4 Comparison of different odor simulation schemes of traditional Chinese medicine placebos

技术方案	技术优点	技术缺点
中药提取浸膏或挥发油添加	气味相似性好	适用性存在隐患
类似气味的物料使用	气味相似性较好	替代物料的种类较少，适用范围窄
香精	适用性好	相似性尚需提升

当使用食品添加剂香精来模拟中药制剂的气味，因香精本身也是一种由多种香基和辅料组成的制剂，使用时会带来一些问题，包括其配方的固定及额外引入多种辅料可能导致安慰剂处方的稳定性存在隐患，尤其是液体制剂。对于食品行业来说，香精既是用于食品的原料，同时也是使用香料调配的制成品，所以其有足够且安全的香料成分，而这些成分对应相应的气味类型^[38]。在将来的中药制剂的气味模拟中，安全可食用的香料通过合适的应用方式或许可在中药气味模拟中发挥更好的作用。

但是香料的应用也会带来一系列需要解决的问题：资质、安全性和稳定性。目前用于中药制剂或安慰剂中的香精是通过食品添加剂的身份确认使用资质，用量限度通过食品添加剂国家标准（GB 2760）在食品中的用量及其中的关键成分的安全性指标（联合国粮农组织和世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会，每日允许摄入量）共同约束。香料是否也都可以按照这个方式来确认资质和安全性需要验证。香料多为挥发性化合物，很多具有不饱和结构基团，其在中药颗粒安慰剂中的应用应建立相应的感官和化学定量分析方法，此外，可以通过包裹、包合、结合等制剂手段提高其化学稳定性，对于提升安慰剂中香料的稳定性具有较高价值。

当然，为了最大程度确保安慰剂与模拟对象在气味上的相似性，建议通过整个新药研发全局设计的角度，提前对模拟对象的气味进行设计从而大幅度降低安慰剂制备时气味模拟的难度。在不影响药物疗效和临床应用的前提下，技术设计包括：（1）剂型的设计；（2）制剂处方中特殊成分的制剂学处

理，如矫味/掩味技术；（3）额外添加具有气味掩盖功能的香精香料，以掩盖处方中不易模拟的气味等。同样的策略也可以用在味道模拟上。

3 中药颗粒安慰剂相似性提升及研究的技术展望

3.1 标准研究和制定

现今中医药标准化研究受到广泛关注，国际标准、国家标准、行业标准、地方/团体标准、企业标准等不同种类的标准建设均在开展，建立标准也是中药行业发展的趋势之一。传统中药产品技术标准体系，涵盖中药材种子、饮片、提取物及配方颗粒

的产品标准、分类标准、试验标准与术语标准，不同的是，除了中华中医药学会发布的《中成药安慰剂模拟效果评价规范》^[10]团体标准外，中药制剂安慰剂的标准尚未有效开展。中药颗粒安慰剂的标准研究主要涉及2个方面^[39]：感官分析相关的基础标准，及中药制剂安慰剂处方和工艺相关的规范标准、规程标准和指南标准。其中感官分析相关的标准可以借鉴或参考食品及相关行业已有的基础标准，见表5，而中药制剂安慰剂处方和工艺相关的专业标准则亟需系统化制定和完善。

表5 与中药颗粒安慰剂相关的感官分析方面的国家标准

Table 5 National standards for sensory analysis related to placebos for traditional Chinese medicine granules	
标准名称	标准代码
感官分析 方法学 检测和识别气味方面评价员的入门和培训	GB/T 15549-2022
感官分析 方法学 量值估计法	GB/T 19547-2004
感官分析 方法学 采用三点强迫选择法测定嗅觉、味觉和风味觉察阈值的一般导则	GB/T 22366-2022
感官分析 定量响应标度使用导则	GB/T 39501-2020
感官分析 食品感官质量控制导则	GB/T 29605-2013
感官分析 产品感官宣称证实导则	GB/T 43396-2023
感官分析方法 质地剖面检验	GB/T 16860-1997
感官分析 味觉敏感度的测定方法	GB/T 12312-2012
感官分析 产品颜色感官评价导则	GB/T 21172-2022
感官分析成对比较检验	GB/T 12310-2012
感官分析方法 三点检验	GB/T 12311-2012
感官分析方法 二-三点检验	GB/T 17321-2012
感官分析 方法学 “A” - “非 A” 检验	GB/T 39558-2020

3.2 复合辅料的开发

以引湿性为例，传统中药所用辅料多为引湿性不强的辅料，以确保制剂的成型性和产品的稳定性，而安慰剂所用的辅料则不然。为了有效模拟对象在引湿方面的特点，如提取物浸膏的引湿性，颗粒安慰剂需使用引湿性较强的辅料。对一些中药制剂安慰剂常用辅料的引湿性进行筛选考察^[16]，结果表明，在相同引湿时间下，菊粉的增重百分比最高，大豆肽粉和聚维酮（pvp）K30次之，这3种辅料的引湿性较强。除了引湿，中药颗粒溶液的澄清度、沉降等特点主要来自于提取物浸膏，源自其中所含的小分子糖、有机酸、鞣质等成分的物理性质传递。针对制剂过程中中药提取物以及一些辅料的引湿性强、流动性差、可压性差、溶化性差等问题，当前的复合辅料开发通过解决上述问题来改善制剂性能。而对于中药制剂安慰剂来说，现有的主要辅料不能有效模拟中药提取物和制剂的引湿性和溶

化性等特点^[40]，故需要进行用于中药制剂安慰剂的复合辅料开发。中药制剂安慰剂的复合辅料开发应遵循逆向设计策略，即利用或放大辅料的缺点，以提高安慰剂与其模拟对象的相似性。

3.3 新表征设备的应用

近年来的中药制剂安慰剂的研究实践表明，在质量研究过程中采用化学手段一般用于确保安慰剂的适用性和可控性，而采用感官分析手段一般用于安慰剂的相似性评价。

因为可以基于化合物数据库对特征的挥发性成分进行定性或定量测定，近年来，气相色谱-离子迁移谱联用技术和快速气相色谱电子鼻已用于药品和食品等多个领域对样品的气味进行表征，可以形成样品的气味指纹图谱。因为中药制剂安慰剂与其模拟对象的气味相似性主要是基于化学物质基础不同的气味相似性，这样才能同时确保安慰剂的适用性属性，所以这些技术用于中药制剂安慰剂的

相似性评价上会存在一些问题,而用于安慰剂与模拟对象之间的适用性评价则具有合理性。

一般情况下,中药颗粒溶液是浑浊不透光的,不稳定体系,随着时间流逝和温度下降,溶液会出现不同程度的沉降,分散悬浮性能测试仪是基于光散射原理对溶液的不同部位进行测试,不仅用于散剂和干混悬剂等混悬体系的稳定性测试。还可用于中药颗粒溶液的沉降性能表征和评价^[4]。除了沉降性能之外,吴梅^[24]还尝试采用酶标仪对溶液的澄清度进行表征,并成功用于多种安慰剂的相似性评价中。

4 结语

围绕中药颗粒安慰剂的临床应用、制备方法与质量评价研究进展,聚焦相似性这个安慰剂的关键属性,本文深入分析目前安慰剂的技术瓶颈及解决方案。提出应对室温放置下颗粒及溶液的感官指标随引湿、沉降的时间变化规律开展探索,及对感官指标在安慰剂制备过程中的传递规律进行研究;并且针对提升中药颗粒安慰剂相似性提出以下技术展望:(1)拓展气味模拟思路;(2)开发新复合辅料以及应用新表征设备;(3)在行业开展技术标准体系研究的同时,从权威层面制定中药制剂安慰剂质量标准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张三妹,吴梅,吴飞,等. 确保盲法实施的中药安慰剂制备和评价关键问题 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6919-6930.
- [3] Guo N, Wu F, Wu M, *et al.* Progress in the design and quality control of placebos for clinical trials of traditional Chinese medicine [J]. *J Integr Med*, 2022, 20(3): 204-212.
- [4] 杨颖,单玲玲,许莉莉,等. 我国已上市中成药(颗粒剂)品种分析报告 [J]. 中国民族医药杂志, 2025, 31(1): 43-46.
- [5] Dou M H, Huang J Y, Yu M M, *et al.* HPLC combined with chemometrics for quality control of Huamoyan Granules or Capsules [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(3), 449-456.
- [6] 魏艳婷,周妙,李佳佳,等. 基于文献计量学的中药配方颗粒的热点与趋势分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(11):1318-1322.
- [7] 袁文静,廖嘉宝,陈周全. 中药安慰剂研究现状分析 [J]. 浙江中医杂志, 2025, 60(2): 186-187.
- [8] 史万忠,元唯安. 安慰剂对中药新药临床试验的影响及相关建议 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 817-821.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(试行)》的通告(2023年第41号) [EB/OL]. (2023-07-21) [2024-10-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c36e5f39426b9a402be39c89016ebe7c>.
- [10] 高蕊,陆芳,彭国平,等. 《中成药安慰剂模拟效果评价规范》[EB/OL]. (2022-10-25) [2024-11-21]. <https://www.cacm.org.cn/2022/10/25/20251/>.
- [11] Wu M, Guo C J, Guo N, *et al.* Similarity evaluation on the compound TCM formulation “huoling Shengji Granule” and its placebo by intelligent sensory evaluation technologies and the human sensory evaluation method based on critical quality attributes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6637326.
- [12] 吴梅,王俊杰,张继全,等. 响应面法优化藁苓生肌颗粒安慰剂干法制粒工艺研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5): 61-66.
- [13] 吴梅. 临床试验用藁苓生肌颗粒安慰剂的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [14] 郭成杰. 疏风解毒胶囊安慰剂的制备与质量评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [15] 郭宁. 中药碧雪散安慰剂的制备与质量评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2022.
- [16] 张三妹. 保肺颗粒安慰剂的制备及质量标准研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2024.
- [17] 蔡少青,王璇,尚明英,等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435-3443.
- [18] 徐国良,余日跃,李冰涛,等. 中药复方量效关系剂量阈研究方法探讨 [J]. 世界中医药, 2014, 9(1): 11-13.
- [19] 傅延龄,蔡坤坐,宋佳. 方药量效关系文献与理论思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 601-605.
- [20] 于淼,焦拥政,仝小林,等. 中药复方实验研究量效关系的进展与思考 [J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1517-1520.
- [21] 李禄金. 青娥丸治疗更年期综合征的临床试验定量设计与评价 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2015.
- [22] Guo J W, Chen X Y, Wu M L, *et al.* Traditional Chinese medicine FYTF-919 (Zhongfeng Xingnao Oral Prescription) for the treatment of acute intracerebral haemorrhage: A multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind, clinical trial [J]. *Lancet*, 2024, 404(10468): 2187-2196.
- [23] 郭宁,郭成杰,吴梅,等. 中药藁苓生肌颗粒安慰剂的质量标准探讨 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1421-

- 1427.
- [24] 吴梅. 中药新药临床试验用安慰剂数学模拟的方法学研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [25] Wu M, Tao W, Xia X F, *et al.* A novel quantified palatability evaluation method (saliva evaluation combined with electronic tongue evaluation) for traditional Chinese medicine oral formulations based on oral stimulation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 74: 103562.
- [26] Wu M, Tao W, Wang Y J, *et al.* Research on classification of the oral liquid formulations of traditional Chinese medicine and critical quality parameters affecting organoleptic properties based on apparent and oral texture for placebo simulation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 80: 104045.
- [27] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告 (2023 年第 20 号) [EB/OL]. (2023-02-10) [2024-10-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20230210173401120.html>.
- [28] 张天翼, 郭成杰, 郭宁, 等. 药效相关的中药感官指标测定方法的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 594-602.
- [29] 解达帅. 基于智能感官技术和模式识别的中药炮制“火候”的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [30] 刘梦楚. 基于“辨状论质”及气、味数字化的砂仁药材质量评价研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [31] 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 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [32] 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.
- [33] 郑晓. 基于处方与颗粒设计的矫味泡腾片研制及其在中药制剂矫味中的应用 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [34] 张三妹, 吴梅, 吴飞, 等. 中药气味的化学成分检测及物质基础研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(2): 332-341.
- [35] 张三妹, 林晓, 洪燕龙, 等. 基于鲸鱼算法优化反向传播神经网络的中药安慰剂溶液颜色模拟处方预测 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(16): 4437-4449.
- [36] 郭成杰, 鲜洁晨, 胡佳亮, 等. 基于特征属性相似性的疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺研究 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(22): 2098-2104.
- [37] 金诚, 杜若飞, 王权, 等. HPLC 法同时测定康儿灵颗粒中新橙皮苷二氢查耳酮和纽甜的含量 [J]. *上海中医药大学学报*, 2023, 37(5): 47-54.
- [38] 感官分析 方法学 检测和识别气味方面评价员的入门和培训: GB/T 15549—2022 [S]. 2023.
- [39] 标准化工作指南 第 1 部分: 标准化和相关活动的通用术语: GB/T 20000.1—2014 [S]. 2015.
- [40] 赵立杰, 王优杰, 冯怡, 等. 中药原料吸湿行为研究 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(3): 361-368.
- [41] 黄胜杰, 苏娟, 葛春丽, 等. 基于粉体表面改性的青黛干混悬剂制备与评价 [J]. *药学学报*, 2023, 58(5): 1347-1353.

[责任编辑 赵慧亮]