

中药口服制剂中辅料应用的常见问题

孙立霞¹, 申向荣¹, 赵晓霞¹, 张永文^{2*}
(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

摘要: 在中药口服制剂处方中由于研究不充分, 往往导致辅料应用不合理的问题, 可能会对其质量产生较大影响, 甚至影响有效性和安全性, 目前在儿童用制剂中因辅料导致的或与辅料相关的药品问题较为明显。本文从丸剂、颗粒剂、口服液体制剂等剂型及儿童用中药口服制剂出发, 对辅料应用常见问题进行了梳理, 并介绍了对相关问题的认识及分析, 以期对中药制剂研究、质量标准建立及辅料安全应用提供参考。

关键词: 中药口服制剂; 辅料; 丸剂; 颗粒剂; 口服液体制剂; 儿童用药

中图分类号: R944 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)11-3129-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.036

为了达到制剂目的, 一般需添加不同功能的辅料, 它作为非活性物质时除了赋形、充当载体、提高稳定性外, 还具有增溶、助溶、调节释放等重要功能, 可能会影响制剂质量、安全性、有效性。目前, 中药制剂尚存在辅料种类、用量等研究不充分的情况, 若不合理选择应用会影响其质量, 甚至影响有效性和安全性。本文就中药口服制剂中辅料应用的常见问题进行了分析, 以期对中药制剂研究、质量标准建立及辅料安全应用提供参考。

1 丸剂中蜂蜜应用的合理性

丸剂常用辅料为蜂蜜, 它是具有药材标准的特殊辅料, 可影响制剂成型, 也可能在一定程度上影响药物有效性和安全性。由于蜂蜜黏合力强, 可延缓药物崩解并使其功效持久, 对其吸收利用均有一定影响, 而且一般还具有解毒、“和百药”的作用, 可减轻毒性, 降低不良反应发生, 故被认为是药理活性明显的特殊辅料, 而且在蜜丸中用量较大, 往往与药物协同作用而增强后者疗效, 有利于疾病的治疗。但目前对制剂处方中蜂蜜用量筛选及该辅料变更尚未得到充分关注, 故应充分认识其作为辅料的特性而合理应用, 从而达到预期目的。

1.1 缓释作用 由于蜂蜜的缓释功能可影响药物吸收速度和程度, 故应关注其用量对丸剂溶散时限、释放速率的影响, 特别是含朱砂、雄黄等有毒药味的蜜丸。六味地黄丸(水蜜丸)溶散与释药特性研究显示, 不同厂家或同一厂家不同批号样品的释放特征具有一定差异^[1]。有学者对不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学进行研究, 发现水泛丸、浓缩丸释放速度最快最完全; 小蜜丸、糊丸、水蜜丸次之, 后期释放比较完全, 具有一定的缓释特征; 大蜜丸释放速度和程度较慢^[2]。另外, 由于不同丸剂中蜂蜜用

量不等, 其缓释效果也有所差异, 若变更该辅料或其用量, 则应进行全面对比研究来明确其变更的合理性。

1.2 药辅合一 蜂蜜收载于 2020 年版《中国药典》一部药材项下, 用量为 15~30 g, 故可认为它既能作为辅料, 又具有药材的特点。无论是在制剂、适应症或功能主治方面, 都要充分考虑蜜丸中蜂蜜的应用, 不能将其作为普通辅料, 若蜂蜜功能主治与药品功能主治或安全性相关, 应进行安全性、有效性全面评价。

2 颗粒剂中辅料应用的合理性

中药药用物质具有易吸湿、黏度大、用量大、流动性差、可压性差等特点, 故中药颗粒剂易存在溶化性不合格、吸湿性强等问题。通过辅料优选, 可大幅降低物料物理属性对工艺过程及产品质量的影响, 提高药物溶化性, 降低药物吸湿性, 适应设备需要, 解决成型等问题。

2.1 辅料对溶化性的影响

2.1.1 含蔗糖颗粒 溶化性是控制中药颗粒剂质量的关键指标, 而且常用辅料蔗糖也会对其质量产生影响。由于医药级蔗糖成本较高, 有生产厂家采用食品级蔗糖与食用白砂糖代替, 可能会影响中药颗粒剂质量^[3]。为避免该问题, 应严格要求蔗糖等杂质限量, 建立相应质量标准, 同时制剂在制备过程中应选择药用级或精制蔗糖。

2.1.2 无蔗糖颗粒 为提高糖尿病患者的顺应性, 很多中药颗粒剂企业将有糖型颗粒变更为无糖型, 同时辅料也作相应调整, 但常会出现产品溶化性变差或检验不合格的问题, 这是未充分考虑辅料对颗粒溶化性的影响。因此, 颗粒剂在选择辅料种类及用量时应将溶化性作为评价指标之一, 研究添加促进溶化性的辅料, 关注溶化性测定方法及终点判断的准确性, 从而使得颗粒溶化性合格。

收稿日期: 2020-01-20

作者简介: 孙立霞 (1988—), 女, 硕士, 审评员, 从事中药、天然药药学技术审评工作。Tel: (010) 85242873, E-mail: sunlx@cde.org.cn

* 通信作者: 张永文 (1966—), 男, 博士, 研究员, 高级审评员, 从事天然药物化学研究、中药和天然药物药学评价与研究。E-mail: zhangyw@njucm.edu.cn

2.2 辅料对吸湿性的影响 由于中药提取物自身及其辅料的理化特性，中药颗粒剂大多具有不同程度的吸湿性，这首先会引起制剂潮解、结块、流动性降低等现象，甚至造成某些指标的降低^[4]，影响其本身物理、化学、生物特性，并往往会影响到质量及疗效的稳定性^[5]。筛选吸湿性小的辅料可降低颗粒吸湿性，并且不同辅料的防潮效果也不同，如微粉硅胶、微晶纤维素、可溶性淀粉、磷酸氢钙、乳糖等对制剂吸湿率的影响程度有所差异^[6]。

2.3 影响辅料种类及用量选择的其他因素 选择达到药物预期质量辅料的种类和用量还与制粒方法、压片工艺、原辅料关键质量属性、载药量、大生产可行性等因素有关，例如压片时黏冲、颗粒剂或胶囊剂内容物结块时，应采用抗潮性、抗黏性好的辅料；若处方中含有较多药材原粉，则可压性较差，需要添加强力较大的黏合剂和可压性较好的辅料；湿法制粒辅料用量大，而流化床制粒可减少其加入量^[7]；当制剂含有挥发性成分时，为避免其损失可将其制成包合物，其常用加入方法为 β -环糊精包合、直接喷入，两者各有优缺点，应结合挥发油稳定性及大生产制剂设备的可行性、适应性进行考察。

3 口服液体制剂中防腐剂、增溶剂应用的合理性

微生物可能会在液体制剂中常规条件下繁殖，尤其是多剂量包装的制剂中，加入防腐剂用于防止或抑制微生物的生长更显必要。目前，中药口服液体制剂中防腐剂、增溶剂的加入种类和用量存在研究不充分的情况，忽略了安全性的本质要求，缺乏充分的安全性数据或相关文献支持，故对此应加以关注。

3.1 防腐剂种类及用量

3.1.1 必要性 中药口服液中防腐剂常见种类为苯甲酸钠、山梨酸、羟苯乙酯、山梨酸钾等，有的品种添加 2 种或 2 种以上，是否有必要添加防腐剂及其种类和用量应引起注意。由于防腐剂存在产生不良反应的风险，有些情况下不应添加，同时要避免采用复杂防腐剂体系，而且很多单味中药及复方制剂本身就具有抑菌杀菌作用^[8-11]，故应在满足微生物限度要求的前提下尽可能开发无防腐剂的制剂以满足不同患者的需要。

3.1.2 用量 如果药物本身不具有充分的抗菌效力，则应根据制剂特性添加适宜抑菌剂，以期防止制剂在正常贮藏或使用过程中由于微生物污染和繁殖使其发生变质，从而对使用者造成危害，尤其是对于多剂量包装的制剂^[12]，并且其种类及用量应进行充分研究后再确认。有学者进行了小儿中药口服液微生物污染溯源分析，推测其防腐剂山梨酸可能对污染微生物无效或作用微弱^[13]。

当制剂中必须添加防腐剂时，其浓度应该控制在能够满足抗菌功能的最低水平，故在制剂研究过程中应关注其加入的必要性及种类和用量的准确性，同时应考虑适宜 pH，根据具体品种特点、抑菌效力和稳定性考察结果、安全性数据或相关文献资料等方面进行充分研究后确定用量。如果涉及防腐剂变更，则需进行规定范围内抑菌剂最低浓

度的抑菌效力试验^[14]。

3.2 增溶剂种类及用量 中药口服液中为增大难溶性成分的溶解度，有时会添加增溶剂，如为了增加藿香正气口服液中广藿香油、紫苏叶油的溶解度，加入了一定量聚山梨酯 80。

部分增溶剂可能与一些严重不良反应相关，也有聚氧乙烯蓖麻油的安全性报道，它在临床应用中出现了较多不良反应，如急性超敏反应、神经毒性、细胞毒性等^[15]。但目前在药品研发生产的实际过程中，尚未进行充分研究就加入了一定量的增溶剂，是否有安全性隐患及加入必要性应引起关注。

当制剂中必须添加增溶剂时，其种类及用量应根据具体品种特点及不同剂型、人群的情况，结合安全性数据或相关文献资料等进行充分考察后确定，并且以较低的浓度使难溶性药物增加较大的溶解度，同时不降低药物疗效和稳定性，无刺激性和不良反应，将用量控制在日允许摄入量范围内，以期保证药物安全性。

4 辅料在儿童用中药口服制剂中的特殊要求

在儿童用制剂中因辅料导致的或与辅料相关的药品问题较明显，基于风险或安全性考虑，对其辅料有特殊要求，应考虑不同年龄群体可能的敏感性。儿童用药辅料用量应严格控制在安全剂量范围内，如矫味剂用量可参考 FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会 (JECFA) 制定的每日允许摄入量 (ADI) 值。

4.1 安全性问题 儿童正处于生长发育阶段，具有独特的生理特点，药物在其体内呈现的药动学与药效学特征与成人存在较大差异，因器官功能发育尚不够成熟健全，他们对药物的不良反应较成年人更敏感^[16]。近年来，儿童用药的安全性问题已经引起世界范围内的关注，其辅料应用是重要因素之一。一项有关新生儿接受非肠道药物的研究表明，其辅料苯甲醇、丙二醇具有潜在毒性风险，特别对接受持续输液治疗者危害更大^[17]。

中药制剂中有不良反应报道，或儿童用药时有潜在不良反应/事件风险的辅料包括聚山梨酯 80、苯甲酸钠、乙醇、乳糖^[18]，除此之外，一些儿童用药中的着色剂与过敏反应有关^[19]，如偶氮染料，应加以关注^[20]。另外，有安全风险的着色剂，如叠氮染料和其他合成着色剂，当仅为美观目的时不应用于儿童用药物。

4.2 儿童与成人制剂中辅料种类及用量的不同 儿童用口服液体制剂一般会添加矫味剂、着色剂、防腐剂等辅料，虽然其用量较少，但对儿童或婴幼儿可能产生安全性风险。据报道，中国儿童药物不良反应发生率为 12.9%，是成人的 2 倍；新生儿药物不良反应发生率为 24.4%，更是达到成人的 4 倍^[16]，并且国际上辅料的安全性数据绝大多数基于成人剂量，有关儿童用药辅料安全性的报道不足^[21]。在儿童用药物研发过程中，应在保证其药效、稳定性、口感、微生物控制、剂量均匀性和其他产品必需因素的基础上，将辅料种类和用量控制在最少。很多上市药品的适应症人

群从成年人扩大至儿童，其用法与用量虽已相应酌减，但对于儿童这一特殊群体，将成人制剂不做任何调整而直接应用是否合理值得商榷。

4.3 矫味剂应用的合理性

4.3.1 种类 儿童用药的另 1 个主要问题是固体剂型吞咽不便，常需做成口服液、冲剂、分散片等剂型，其面临的一大问题是如何矫味。常用矫味剂有蜂蜜、蔗糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、甜菊糖苷等，同时也应考虑其本身理化性质、在制剂过程中稳定性及儿童安全用量问题，以期保证用药的安全性。

4.3.2 稳定性 三氯蔗糖在口服制剂中常用作矫味剂，具有稳定性好的特点，但在 180 ℃ 下加热该溶液或它加甘氨酸溶液 60 min 时，会导致挥发性呋喃衍生物的形成，并且其 pH 值急剧下降至 2 以下^[22]，2016 年欧洲食品安全局（EFSA）建议延伸它在幼儿（1~3 岁）特殊医疗用途食品中使用的安全性^[23]。甜菊糖苷在高温下及酸、碱性介质（pH 3~9）中稳定，还具有可长期贮存、不发酵、不发生褐变反应的特点^[24]，但有后苦味。阿斯巴甜稳定性随温度升高而降低，在 130 ℃ 时损失 15%，并且 pH 对其稳定性也有较大影响，强酸强碱都有不利作用^[25]。

4.3.3 用量 FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会（JECFA）制定的三氯蔗糖每日允许摄入量（ADI）为 0~15 mg/kg 体质量^[23]；考虑到所有甜菊醇糖苷的最终代谢产物通常均为甜菊醇，该组织制定的每日允许摄入量（ADI）[以甜菊醇（各种甜菊糖苷水解后产生的甜菊醇的量）当量计] 为 0~4 mg/kg 体质量^[26]。另外，还制定了阿斯巴甜每日允许摄入量（ADI）为 0~40 mg/kg 体质量^[26]。

5 结语

当选择辅料时，应首先关注其种类和用量的合理性。考虑到中药、天然药物的特点，在制剂设计时一般均需考虑减少服用量以提高用药顺应性，同时应在辅料用量尽可能少的前提下获得良好的成型性^[27]。在制剂处方筛选过程中，除了知晓辅料理化性质和功能外，还应了解其安全性数据或日允许摄入量，并结合药物具体用法用量、适应症等因素，采用合理的指标来评价制剂质量，基于充分研究的前提下最终确定辅料种类和用量。加强对中药口服制剂辅料应用的研究，将在一定程度上推动中药的传承创新，需加以重视。

参考文献：

[1] 翁夏蒙, 石森林, 吴素香, 等. 不同厂家六味地黄丸溶散与释药特性的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 44-48.

[2] 叶英响, 陈 烨, 翁夏蒙, 等. 不同类型六味地黄丸的物质组释放动力学特征及其可视化表征[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4425-4431.

[3] 任廷凯. 蔗糖工厂的发展现状与设计研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.

[4] 金颖成, 刘 力, 徐德生. 数学模型参数在中成药固体制剂防潮中的应用[J]. 上海医药, 2012, 33(19): 49-52.

[5] 王文化, 葛少波, 张 杰, 等. 中药颗粒剂的防潮措施[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 174-176.

[6] 罗世江. 不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果探讨[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(5): 917-918.

[7] 杨凌宇, 季巧遇, 张楠楠, 等. 防潮技术在中药颗粒剂中的应用进展[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(2): 150-152.

[8] 李亚娜, 陶庆春. 中药抑菌的研究现状及思考[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 198-200.

[9] 方永江, 李建娥, 孙玉华. 新疆抗菌中草药的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2007, 1(4): 65-66.

[10] 胡 欢, 左国营, 张泽萍. 36 种中药材体外抗菌活性筛选研究[J]. 广西植物, 2018, 38(4): 428-440.

[11] 唐 飞, 刘美辰, 张世洋, 等. 广藿香、厚朴配伍前后挥发油化学成分及抗菌活性对比研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 478-483.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[13] 丁 勃, 刘 艳, 孙 铜, 等. 中药口服液微生物污染溯源分析及污染风险的评价与控制[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(10): 1311-1315.

[14] 国家药品监督管理局. 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2021-02-10]. <http://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/4ec3dca752a82347bdf24ad3d3e85113>.

[15] 高 鹏, 涂家生. 聚氧乙烯蓖麻油及其安全性研究进展[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(1): 59-63.

[16] 米清仙. 儿童用药现状及思考[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(1): 136-138.

[17] Shehab N, Lewis C L, Streetman D D, *et al.* Exposure to the pharmaceutical excipients benzyl alcohol and propylene glycol among critically ill neonates[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(2): 256-259.

[18] 许 锦, 刘 彬, 王庆阳, 等. 某三级甲等儿童医院中成药说明书辅料标明情况及风险控制建议[J]. 中国药师, 2018, 21(11): 2020-2022.

[19] Pollock I, Young E, Stoneham M, *et al.* Survey of colourings and preservatives in drugs[J]. *Brit Med J*, 1989, 299(6700): 649-651.

[20] Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients[J]. *IL Farmaco*, 2002, 58(8): 541-550.

[21] European Medicines Agency. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [EB/OL]. London: 2006 [2019-09-28]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf.

[22] Magnuson B A, Roberts A, Nestmann E R. Critical review of the current literature on the safety of sucralose[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106(Pt A): 324-355.

[23] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Safety of the proposed extension of use of sucralose (E955) in foods for special medical purposes in young children[J]. *EFSA J*, 2016, 14(1): 4361.

[24] 陈高伟, 刘钟栋. 天然甜味剂替代蔗糖的研究[J]. 中国食品添加剂, 2019, 30(7): 173-179.

[25] 陈 刚, 于淑娟. 阿斯巴甜的热稳定性研究[J]. 食品工业科技, 2011, 32(7): 358-391.

[26] Cavagnari B M. Non-caloric sweeteners in pregnancy and lactation[J]. *Rev Esp Salud Publica*, 2019, 93: e201908052.

[27] 国家药品监督管理局. 中药、天然药物制剂研究技术指导原则[EB/OL]. [2019-09-28]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2092>.

中药熏洗防治肛瘘术后并发症的用药规律

梁 彪， 徐朝辉， 高家治， 施 展*
(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

摘要:目的 挖掘中药熏洗防治肛瘘术后并发症的用药规律。方法 检索 CNKI、万方、VIP、CBM 数据库建库至 2020 年 6 月 1 日关于中药熏洗防治肛瘘术后并发症的文献, 采用中医传承辅助平台 V2.5 软件对方用药频次、性味归经、组方规律、药物核心组合、新处方进行分析。**结果** 筛选出符合要求的文献 227 篇, 纳入中药处方 214 首、中药 151 味。其中, 用药频次≥10 次的药物共 45 味, 四气分类以寒性为主, 五味分类以苦味、辛味为主, 药物归经以肝经、大肠经为主。组方规律分析后, 得到高频药对 28 对, 最终演化得到核心组合 26 个、新处方 13 个。**结论** 中药熏洗防治肛瘘术后并发症以清热燥湿、消肿止痛、活血化瘀、敛疮生肌为主要原则, 可为临床治疗用药及新药开发提供一定的依据。

关键词:数据挖掘; 中医传承辅助平台; 肛瘘; 中药熏洗; 用药规律

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)11-3132-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.037

肛肠疾病是临床多发病, 流行病学调查显示, 中国城市居民其患病率为 51.14%^[1]。肛瘘是指肛管或直肠与肛门皮肤相通的一种病理性管道, 目前治疗以手术为主, 但术后容易出现肿痛、感染等并发症, 常导致创面迁延不愈, 故创面愈合是彻底治愈的关键^[2-3], 西医除了抗感染、常规换药以外并无理想措施, 而中医外治疗法在其中发挥了重要作用^[4-5]。

肛瘘术后通过熏洗, 可达到缩短创面愈合时间、消肿止痛等目的, 在临床上具有明显疗效^[6], 但目前对其并发症的研究大多侧重于机制及临床观察, 鲜有涉及处方用药规律。中医传承辅助平台是中国中医科学院中药研究所开发的用于挖掘名老中医学术思想和传承临床经验的重要工具^[7], 本研究采用该方法, 对 CNKI、万方、VIP、CBM 数据库中关于中药熏洗防治肛瘘术后并发症的文献进行挖掘, 探索组方用药规律, 以期为临床治疗和科研提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国学术

期刊数据库 (万方)、中文科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)。

1.2 检索条件 采用主题词或关键词, 检索词“肛瘘术后”“熏洗”“坐浴”“外洗”, 检索时间建库至 2020 年 6 月 1 日, 严格按照纳入、排除标准进行人工筛选。

1.3 处方筛选

1.3.1 纳入标准 ①符合肛瘘的中西医诊断标准; ②肛瘘术后中药复方熏洗的临床观察文献、临床随机对照研究文献、病例报告等; ③处方药味完整, 剂量准确; ④病例数 40 例以上, 治疗组、对照组有显著差异, 临床疗效有效率≥80%。

1.3.2 排除标准 ①未明确诊断; ②中药处方药味不完整, 剂量不准确; ③综述、Meta 分析; ④重复发表; ⑤动物、细胞实验; ⑥针刺、艾灸、微波等非药物治疗; ⑦联合西医治疗。

1.4 数据处理 进入“中医传承辅助平台 V2.5”软件中的“方剂管理”模块, 录入方剂信息, 建立中药熏洗防治

收稿日期: 2020-08-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81704080); 上海市杏林新星计划项目 [ZY (2018-2020) -RCPY-3020]

作者简介: 梁 彪 (1996—), 男, 硕士生, 研究方向为中西医结合防治肛肠疾病。Tel: 18390953632, E-mail: 578341559@qq.com

* 通信作者: 施 展 (1967—), 男, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合防治肛肠疾病。Tel: 18917670157, E-mail: 18917670157@189.cn

网络出版日期: 2020-12-28

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20201228.1101.002.html>