

# 多酶片崩解时限检查方法的探讨

黄敏<sup>1\*</sup>,覃志高<sup>2#</sup>(1.广西中医药大学附属瑞康医院药物研发中心,南宁 530007;2.广西壮族自治区南宁食品药品检验所,南宁 530001)

中图分类号 R927.1;R975\*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)17-1598-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.23

**摘要** 目的:拟对多酶片崩解时限检查方法提出修改建议。方法:对多酶片崩解时限检查方法进行系统、全面的分析。结果:多酶片崩解时限检查方法在品种项下及共性标准中均无检验依据。结论:建议在《中国药典》中应及时补充、完善多酶片崩解时限检查方法。

**关键词** 多酶片;双层片;崩解时限;检查

## Discussion about Disintegration Time Limit Inspection of Multienzyme Tablet

HUANG Min<sup>1</sup>, QIN Zhi-gao<sup>2</sup> (1. Drug R&D Center, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of TCM, Nanning 530007, China; 2. Nanning Institute for Food and Drug Control, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To put forward suggestions to revise inspection method for disintegration time limit of Multienzyme tablet. METHODS: The inspection methods for disintegration time limit of Multienzyme tablet were analyzed systematically and completely. RESULTS: No inspection basis was found in inspection method for disintegration time limit of Multienzyme tablet in respects of varieties and common standards. CONCLUSIONS: It is suggested to supplement and perfect inspection method in time in *Chinese Pharmacopoeia* for disintegration time limit of Multienzyme tablet.

**KEY WORDS** Multienzyme tablet; Bilayer tablet; Disintegration time limit; Inspection

多酶片作为助消化药,用于胰腺疾病引起的消化障碍和缺乏胃蛋白酶或病后消化机能减退引起的消化不良症<sup>[1-2]</sup>。为了同时补充两种酶类,在临床上常制成肠溶衣与糖衣的双层包衣片,内层为胰酶,外层为胃蛋白酶。笔者对该药进行检验时发现,该品种的崩解时限检查“无法可依”。经查询并比较其他双层片,结合该药的剂型特点,提出具体的修改建议,供有关部门修订或增订时参考。

## 1 资料与方法

对多酶片质量标准和历版《中国药典》附录中有关片剂崩解时限检查内容及复方氨茶碱片(多酶片与该双层片具有剂型、崩解时限规定相一致的要求,可以作为参考)崩解时限检查标准进行系统而全面的比较和分析。

## 2 结果

### 2.1 相关标准现状

2.1.1 多酶片相关标准<sup>[3]</sup>:“【性状】本品为肠溶衣与糖衣的双层包衣片,内层为胰酶,外层为胃蛋白酶。【检查】应符合片剂项下有关的各项规定[1995年版《中国药典》(二部)附录 I A]”。

2.1.2 片剂项下标准<sup>[3]</sup>:1995年版《中国药典》片剂项下包括了普通片及各种特殊片型的崩解时限,之后各版药典<sup>[4-6]</sup>也包含该项目,但所有版本药典均未对双层片的崩解时限如何检查

作出规定,其中<sup>[3-6]</sup>:“糖衣片应在1 h内全部崩解。肠溶衣片先在盐酸溶液(9→1 000)中检查2 h,每片均不得有裂缝、崩解或软化现象;继将吊篮取出,用少量水洗涤后,每管加入挡板1块,再按上述方法在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中进行检查,1 h内应全部崩解”。

2.1.3 复方氨茶碱片相关标准<sup>[7]</sup>:“【性状】本品为白色和棕色双层片。崩解时限 白色层在人工胃液中30 min内全部崩解;棕色层在人工胃液中3 h内不全部崩解,3 h后将药片转入人工肠液中,应在3 h以内全部崩解”。

### 2.2 存在问题

个体品种标准之间崩解时限内容不完整或描述过度节省,使个体品种标准所依据的《中国药典》相关项目中相关内容缺失而导致该项目检查无法可依。

## 3 分析与建议

### 3.1 检验方法判断依据

由于多酶片关于检查项目的内容描述为“应符合片剂项下有关的各项规定[1995年版《中国药典》(二部)附录 I A]”,所以应理解为片剂项下与此剂型相关的项目都需检验(检查),其中也包括崩解时限项目(该药检查项下未有溶出度、释放度等检查要求)。但是在片剂项下的所有款项中,没有双层片的任何内容(直至2010年版《中国药典》也没有),检验者无法根据现有的标准准确无误地对多酶片进行崩解时限检查。通常,某一药品固体剂型进行何种崩解时限检查,是依据性状项下的描述来判断的(即:×××糖衣片按糖衣片检查;×××肠溶

\* 副主任药师。研究方向:新制剂研发。电话:0771-3892112。E-mail:13517719369@163.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:药物分析。电话:0771-3132340。E-mail:nnqzg@163.com

衣片按肠溶片检查;×××胶囊按胶囊剂检查),而多酶片的描述为“性状 本品为肠溶衣与糖衣的双层包衣片,内层为胰酶,外层为胃蛋白酶”,则让人无法判断其为哪种片型。另外,虽然上述描述提及“双层包衣片”,并标明“内层为胰酶,外层为胃蛋白酶”但未指明内层是何种包衣,外层是何种包衣,检验者只能根据经验自行判断,往往用一种方法行不通后,再换另一种方法进行检验,得出的结果合理性令人质疑。笔者多方咨询求证,大部分资深检验者的看法如下:包裹内层胰酶的应该是肠溶衣,包裹外层胃蛋白酶的应该是糖衣。这种观点在临床用药方面可能得到验证:患者服用该药后,外层的糖衣在规定的时间内(胃部)崩解而释放出外层的胃蛋白酶发挥作用,内层的肠溶衣保护胰酶进入肠道后再崩解而释放出来发挥作用。因此,笔者建议将多酶片的性状描述具体化、明确化,如修改为“本品为肠溶衣与糖衣的双层包衣片,内层为由肠溶衣包裹的胰酶,外层为由糖衣包裹的胃蛋白酶”,则可以消除原标准产生的判断模糊性。

### 3.2 检查项目增订建议

复方氨茶碱片崩解时限的检查方法与《中国药典》收载的片剂崩解时限共性方法不一致,属于“除另有规定外的”情形,所以该项目在检查项中应单独列出,这样就不会产生歧义。多酶片也应参照此标准进行修订,但由于其本身的特殊性,应对各层的崩解时限进行深入研究,制订符合该药临床用药要求的合理参数,使之能真正发挥应有的疗效。就外层包衣来说,由于其包裹胃蛋白酶,应该在胃部释放出来,所以必须在药片进入小肠之前崩解,否则外层则失去疗效;同样,内层包衣包裹胰酶,必须进入小肠后才能崩解,否则胰酶不起作用。有研究<sup>[9]</sup>表明,人的胃排空时间一般为15~45 min,故需要在胃部释放药物的双层片,其外层片的崩解时间在30 min内为宜;而需要在肠部释放药物的内层片则最少应在120 min以后崩解方可避免损失。对于多酶片,不能单纯认为其外层为糖衣片而规定其崩解时限为60 min;另外,胰酶是否能进入肠部发挥作用,取决于肠溶衣在胃部停留时是否能保持完整无缺,这一过程最少应保持120 min;最后,进入肠部的内层片应尽快发挥作用,应在60 min全部崩解。基于上述观点,建议将多酶片的崩解时限单列如下:取本品6片,以《中国药典》崩解时限项下的装置与方法检查,在盐酸溶液(9→1 000)中,外层片应在30 min内全部崩解;继续检查2 h,各内层片均不得有裂缝、崩解或软化现象;继将吊篮取出,用少量水洗涤后,每管加入挡板1块,再按上述方法在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中进行检查,1 h内应全部崩解。

## 4 讨论

### 4.1 标准提高主次兼顾

部颁标准自1989年<sup>[9]</sup>起收载了多酶片的质量标准,1998年进行了一次修订,检验内容(只有崩解时限)无任何改动,此后不再有任何修改,标准明显老化。一些在当时看来理所当然的项目经过十几年的发展,现在明显感觉到存在缺陷,却一直没有被关注,这与整个社会的标准发展导向密切相关(现在

标准提高方向大都向高精端仪器方面发展),致使使用普通仪器检验(检查)的项目几乎没有投入人力、物力、财力的投入,即未主次兼顾,这类项目的标准提高也无从谈起。笔者建议,国家除了发展高科技检测技术外,应分配一定的力量对原有的项目进行整理与提高,从而达到各种项目齐头并进,使药品质量标准全方位提高的目的。

### 4.2 标准梳理势在必行

目前,我国药品存在企业标准、部颁标准、新药转正标准、地标升国标、《中国药典》五大类标准,对很多版本很旧的标准进行标准提高与增(修)订却由于职能部门职权更替迟迟不能开展。第九届药典委员会秘书长周福成在2010年版《中国药典》编制工作报告<sup>[10]</sup>中指出:继续做好2010年版《中国药典》的后续工作,其中包括:在2010年版《中国药典》基础上,将现有的部、局颁标准集中清理、整合汇编成新的《国家药品标准集》,彻底解决长期以来国家药品标准文本杂乱及有效法定标准溯源困难的问题。

### 4.3 剂型覆盖理应齐全

虽然双层片早已被国家药品标准所收载,但至今未有任意版本的《中国药典》收载双层片这一剂型,对双层片的标准描述尚为空白,其崩解时限规定无从谈起,造成该剂型(包括剂型及检查通则)在《中国药典》中没有“法律地位”的尴尬局面。所以,《中国药典》应及时补充双层片这一剂型及其相关检查项目的质量标准。

## 参考文献

- [1] 冯东辉,丘海轶.参苓白术散联合多酶片治疗小儿厌食症疗效评价[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):315.
- [2] 卫生部药典委员会.卫生部药品标准:二部:第六册[S].1998:37.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].1995年版.北京:化学工业出版社,1995:附录3、63-65.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2000年版.北京:化学工业出版社,2000:附录5、6、72-74.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2005年版.北京:化学工业出版社,2005:附录5、6、71-72.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录5、6、83、85、124.
- [7] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第十二册[S].2002:158-159.
- [8] 郑敏,许祥丽.利用三维超声及等回声型造影剂测定胃排空时间[J].医学影像学杂志,2010,20(3):386.
- [9] 卫生部药典委员会.卫生部药品标准:生化药品:第一册[S].1989:9-10.
- [10] 周福成.2010年版《中国药典》编制工作报告[R].中国药典2010年版轮训教材,2010:7-12.

(收稿日期:2013-01-06 修回日期:2013-02-28)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅