

制酸力检查在抗酸类中药复方制剂质量标准中的应用现状与思考

申向荣¹, 钟露苗², 周跃华^{1*}

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 湖南长沙 410013)

摘要: 制酸力检查可在一定程度上反映药物疗效, 是抗酸类药物质量标准中具有重要意义的检查项目。本文对我国已上市抗酸类中药复方制剂的质量标准进行梳理, 并将 2020 年版《中国药典》中的制酸力检查方法与《欧洲药典》《美国药典》《日本药局方》进行对比, 发现已上市抗酸类中药复方制剂有 89 个品种, 但仅有 6 个 (占比 6.7%) 质量标准中建立了制酸力检查项。因此, 建议开展相关研究, 在抗酸类中药复方制剂质量标准中建立制酸力检查方法, 从而反映药物生物活性, 提高标准可控性, 并参考 2020 年版《中国药典》收录的铝碳酸镁咀嚼片质量标准中的制酸力检查方法, 结合相关品种具体情况开展研究, 合理制定该类中药制剂的制酸力检查方法及限度要求。

关键词: 抗酸类中药复方制剂; 质量标准; 制酸力检查; 2020 年版《中国药典》

中图分类号: R927.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)01-0203-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.01.037

胃酸过多是胃肠疾病常见症状之一, 会伤及胃、十二指肠黏膜, 造成胃溃疡或十二指肠溃疡等疾病。临床上常用抗酸药中和胃内过多胃酸, 可使胃液 pH 升至 3~5, 从而减弱或解除胃酸对胃、十二指肠黏膜的侵蚀和对溃疡面的刺激, 并降低胃蛋白酶活性, 发挥缓解疼痛和促进愈合的作用^[1]。

抗酸药的疗效与抗酸活性密切相关, 在体外实验中常用制酸力评价其功效^[2-5]。2005 年, 药审评中心网站以电子刊物的形式建议治疗消化性溃疡的中药制剂质量标准中增加制酸力检查。目前, 2020 年版《中国药典》^[6]、43 版《美国药典》^[7]、17 版《日本药局方》^[8]、9.0 版《欧洲药典》^[9]、2021 版《英国药典》^[10] 等各国药典的通则或各论中收录了制酸力检查方法, 但涉及抗酸类中药复方制剂的相关研究甚少。因此, 本文对抗酸类中药质量标准现状进行梳理, 对国内外药典中的制酸力检查方法进行对比, 就抗酸类中药复方制剂建立制酸力检查方法等问题进行讨论, 供同行参考。

1 我国已上市抗酸类中药复方制剂的基本情况

本研究对符合以下条件的已上市相关中药制剂进行了梳理, 包括 (1) 功能主治 (或适应症) 为制酸 (或临床症状表现为胃酸过多、泛酸、吞酸等), 而且适应症为消化性溃疡或慢性胃炎等疾病 (包括民族药的培根本布、巴达干病等); (2) 处方药味含有可中和胃酸的成分; (3) 含有可中和胃酸成分药味的制备工艺为直接粉碎入药。

1.1 品种 据不完全统计, 我国已上市的抗酸类中药复方制剂有 89 个, 具体见表 1。

1.2 质量标准来源 由表 1 可知, 89 个品种中有 13 个收载于 2020 年版《中国药典》, 44 个收载于卫生部颁标准, 17 个收载于地方标准上升为国家标准, 4 个收载于国家药监局批准的中药新药标准, 9 个收载于新药转正标准, 2 个收载于保健药品标准。其中, 药典收录的品种分别为猴头健胃灵胶囊、猴头健胃灵片、仲景胃灵丸、安胃片、快胃片、溃疡散胶囊、四方胃胶囊、四方胃片、胃康胶囊、胃疡宁丸、胃药胶囊、乌贝颗粒、乌贝散。

1.3 制酸相关药味 由表 1 可知, 在 89 个品种中有 69 个中药复方制剂、20 个中西药复方制剂, 其所含制酸相关药味见表 2。

表 2 显示, 中药复方制剂中含中和胃酸成分的药味有海螵蛸 (乌贼骨)、寒水石 (南寒水石)、珍珠层粉 (或珍珠母、珍珠粉)、牡蛎、瓦楞子、鸡蛋壳、陇马陆, 出现频率较高的药材大多为矿物、贝壳类, 主要含碳酸钙等, 而中西药复方制剂中化学药有溴丙胺太林、次硝酸铋、碳酸氢钠、碳酸镁、重质碳酸镁、三硅酸镁、氧化镁、氢氧化铝、硫酸铝、氢氧化铝、碳酸钙, 其中碳酸氢钠、碳酸镁、碳酸钙、氧化镁可中和胃酸; 氢氧化铝、硫酸铝、三硅酸镁在中和胃酸的同时, 可保护胃黏膜; 溴丙胺太林为 M 受体阻断剂, 能抑制胃酸分泌; 次硝酸铋具有胃黏膜保护作用。

1.4 制酸力检查项目收载情况 据不完全统计, 已上市抗酸类中药复方制剂的质量标准中收载制酸力检查项的有 6 个品种, 其中胃康胶囊为 2020 年版《中国药典》收载品种, 正胃片、陇马陆胃药片为卫生部颁药品标准品种, 海

收稿日期: 2021-04-13

作者简介: 申向荣 (1981—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药新药药理学评价工作。Tel: (010) 85242888, E-mail: shenxr@cde.org.cn

* 通信作者: 周跃华 (1963—), 男, 硕士, 主任药师, 从事中药新药药理学评价工作。Tel: (010) 85242879, E-mail: zhouyh@cde.org.cn

表1 我国已上市的抗酸类中药复方制剂信息

序号	名称	标准来源	制酸相关药味
1	安胃胶囊	卫生部颁中药第5册	海螵蛸(去壳)
2	安胃颗粒	新药转正第52册	海螵蛸(去壳)
3	安胃片	2020年版《中国药典》	海螵蛸(去壳)
4	安胃止痛散	地方标准上升为国家标准	海螵蛸(漂)、珍珠母
5	安中片	卫生部颁中药第5册	牡蛎(煨)
6	草香胃康胶囊	卫生部颁中药第20册	海螵蛸
7	陈香露白露胶囊	国家药监局批新中成药	次硝酸铋、碳酸氢钠、碳酸镁
8	二十一味寒水石散	卫生部颁藏药第1册	寒水石
9	复方陈香胃片	卫生部颁中药第18册	碳酸氢钠、重质碳酸镁、氢氧化铝
10	复方猴头胶囊	卫生部颁中药新药	蔗糖铝、次硝酸铋、三硅酸镁
11	复方拳参片	卫生部颁中药第10册	海螵蛸
12	复方田七胃痛胶囊	卫生部颁中药第16册	瓦楞子、氧化镁、碳酸氢钠
13	复方田七胃痛片	卫生部颁中药第20册	瓦楞子(煨)、氧化镁、碳酸氢钠
14	复方胃宁胶囊	国家药监局批新中成药	海螵蛸
15	复方胃宁片	卫生部颁中药第8册	海螵蛸
16	复胃散胶囊	卫生部颁中药第6册	海螵蛸
17	甘芪和胃颗粒	保健药品标准	海螵蛸
18	肝胃气痛片	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠
19	谷海生片	卫生部颁中药第19册	海螵蛸
20	海贝胃疡胶囊	地方标准上升为国家标准	海漂蛸
21	海甘胃片	地方标准上升为国家标准	海螵蛸、溴丙胺太林
22	海洋胃药	卫生部颁中药第18册	牡蛎(煨)、瓦楞子(煨)
23	海洋胃药丸	新药转正第36册	牡蛎(煨)、瓦楞子(煨)
24	猴头健胃灵胶囊	2020年版《中国药典》	海漂蛸
25	猴头健胃灵片	2020年版《中国药典》	海漂蛸
26	活胃胶囊	卫生部颁中药第15册	碳酸氢钠
27	健胃愈疡胶囊	国家药监局批新中成药	珍珠层粉
28	健胃愈疡颗粒	新药转正第27册	珍珠层粉
29	健胃愈疡片	新药转正第08册	珍珠层粉
30	快胃片	2020年版《中国药典》	海螵蛸
31	溃疡胶囊	卫生部颁中药第11册	瓦楞子、鸡蛋壳、珍珠粉
32	溃疡宁片	卫生部颁中药第3册	海螵蛸
33	溃疡散胶囊	2020年版《中国药典》	海螵蛸
34	利肝和胃丸	卫生部颁蒙药第1册	寒水石(凉制)
35	六味寒水石散	卫生部颁藏药第1册	寒水石
36	龙七胃康片	地方标准上升为国家标准	氢氧化铝、氧化镁、次硝酸铋
37	陇马陆胃药片	卫生部颁中药第15册	陇马陆全粉
38	那如八味丸	卫生部颁蒙药第1册	石决明(煨)
39	平溃散	地方标准上升为国家标准	海螵蛸
40	三味甘露散	卫生部颁藏药第1册	寒水石(水煮)
41	神曲胃痛胶囊	卫生部颁中药第20册	氢氧化铝、碳酸氢钠
42	神曲胃痛片	卫生部颁中药第20册	氢氧化铝、碳酸氢钠
43	十七味寒水石丸	卫生部颁藏药第1册	寒水石
44	十味消食散	卫生部颁藏药第1册	寒水石(制)
45	十一味寒水石散	卫生部颁藏药第1册	寒水石

续表 1

序号	名称	标准来源	制酸相关药味
46	舒肝愈疡片	卫生部颁中药新药	珍珠层粉
47	四方胃胶囊	2020年版《中国药典》	海螵蛸(去硬壳)
48	四方胃片	2020年版《中国药典》	海螵蛸、浙贝母
49	天凤胃痛散	卫生部颁中药 14 册	鸡蛋壳(炒)
50	胃复胶囊	新药转正 41 册	海螵蛸
51	胃复宁胶囊	卫生部颁中药第 2 册	鸡蛋壳
52	胃康胶囊	2020年版《中国药典》	海螵蛸
53	胃可宁(片)	卫生部颁中药第 7 册	珍珠层粉
54	胃刻宁片	地方标准上升为国家标准	海螵蛸
55	胃溃疡宁片	新药试行 2000	牡蛎(煨)、海螵蛸
56	胃灵合剂(胃灵液)	卫生部颁中药第 6 册	海螵蛸
57	胃逆康胶囊	新药转正 32 册	瓦楞子(煨)
58	胃散	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠、碳酸镁
59	胃舒宁胶囊	国家药监局批新中成药	海螵蛸
60	胃舒片	卫生部颁中药第 15 册	鸡蛋壳
61	胃舒止痛片	地方标准上升为国家标准	牡蛎(煨)
62	胃太平胶囊	卫生部颁中药第 20 册	海螵蛸(去壳)
63	胃疼宁片	卫生部颁中药第 18 册	鸡蛋壳粉
64	胃痛宁片	卫生部颁中药第 17 册	氢氧化铝
65	胃痛片	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠
66	胃痛舒片(溃疡灵片)	卫生部颁中药第 14 册	海螵蛸
67	胃欣舒胶囊	地方标准上升为国家标准	海螵蛸
68	胃疡宁丸	2020年版《中国药典》	珍珠层粉
69	胃药胶囊	2020年版《中国药典》	海螵蛸(漂)、鸡蛋壳(炒)、煨珍珠母
70	胃友新片	地方标准上升为国家标准	氢氧化铝
71	温胃降逆颗粒	地方标准上升为国家标准	牡蛎
72	乌贝胶囊	新药转正第 38 册	海螵蛸(去壳)
73	乌贝颗粒	2020年版《中国药典》	海螵蛸(去壳)
74	乌贝散	2020年版《中国药典》	海螵蛸(去壳)
75	乌甘散(胃溃疡散)	卫生部颁中药第 8 册	海螵蛸(去硬壳)
76	香砂胃痛散	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠
77	新健胃片	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠
78	延胡胃安胶囊	地方标准上升为国家标准	乌贼骨
79	元和正胃片	地方标准上升为国家标准	碳酸氢钠
80	珍黄胃片	卫生部颁中药第 18 册	珍珠层粉、瓦楞子(煨)、碳酸钙
81	珍杉理胃片	新药转正第 40 册	珍珠层粉
82	珍珠层粉	卫生部颁中药第 06 册	珍珠壳内层部份粉末
83	正胃片	卫生部颁中药第 17 册	次硝酸铋、氧化镁、氢氧化铝
84	智托洁白丸	卫生部颁藏药第 1 册	寒水石
85	仲景胃灵片	卫生部颁中药第 17 册	牡蛎
86	仲景胃灵丸	2020年版《中国药典》	牡蛎
87	壮西六味散	卫生部颁蒙药第 1 册	寒水石(热制)
88	壮西六味丸	卫生部颁蒙药第 1 册	寒水石(热制)
89	紫楼止痛胶囊	保健药品标准	海螵蛸

表2 抗酸类中药复方制剂处方中制酸相关药味信息

序号	制酸相关药味	主要成分	处方出现次数/次	处方频率/%
1	海螵蛸(乌贼骨)	碳酸钙	35	39.3
2	寒水石(南寒水石)	碳酸钙	14	15.7
3	碳酸氢钠	—	13	14.6
4	珍珠层粉(或珍珠母、珍珠粉)	碳酸钙	12	13.5
5	牡蛎	碳酸钙、硫酸钙、磷酸钙	8	9.0
6	瓦楞子	碳酸钙、氧化镁	7	7.9
7	氢氧化铝	—	7	7.9
8	鸡蛋壳	碳酸钙	6	6.7
9	次硝酸铋	—	4	4.5
10	氧化镁	—	4	4.5
11	碳酸镁	—	3	3.4
12	陇马陆	碳酸钙、多糖、蛋白质、醛、酮、醌等	1	1.1
13	硫糖铝	—	1	1.1
14	三硅酸镁	—	1	1.1
15	溴丙胺太林	—	1	1.1
16	碳酸钙	—	1	1.1

注：陇马陆为多足纲圆马陆科动物宽跗陇马陆 *Kronoplitus svenhedini* (Verhoeff) 的干燥全体，含碳酸钙。

甘胃片、胃友新片、龙七胃康片为地方标准上升为国家标准品种，检查方法均以消耗盐酸量为评价指标，以指示剂显色为滴定终点判断标准。

2 制酸力检查方法现状

2.1 国外药典 《美国药典》^[7]和《日本药局方》^[8]将制酸力检查收载于药典通则，明确其通用测定方法，并在各论项下规定具体品种的制酸力检查的限度和/或检查方法，但《欧洲药典》^[9]和《英国药典》^[10]未在通则收载制酸力检查，仅在相关品种标准中收载该方法。

《日本药局方》将制酸力检查定义为以与胃酸反应并消耗胃酸实施控制的原料药或制剂为对象所进行的酸中和能力的实验，原料药以每1g消耗的盐酸滴定液(0.1 mol/L)的量(mL)表示，制剂用每日剂量(剂量不同时，以最小剂量计)消耗的盐酸滴定液(0.1 mol/L)的量(mL)表示，各论项标题是Acid-consuming capacity(酸消耗能力)或Acid-neutralizing Capacity(酸中和能力)。通则中固体制剂的制酸力检查方法为取适量原料或制剂样品，精密称定，置于200 mL具塞玻璃瓶中，精密加入盐酸滴定液(0.1 mol/L)100 mL，闭塞，在(37±2)℃下振摇1 h，滤过，小心添加盐酸滴定液(0.1 mol/L)以防产生气体，如有必要则冷却后再次过滤，精密量取50 mL滤液，用氢氧化钠滴定液(0.1 mol/L)滴定过量的盐酸(pH测定法，终点pH为3.5)，同法进行空白实验。液体制剂的前处理方式稍有不同，其他操作方法基本一致。

《美国药典》通则中散剂、非咀嚼片等的制酸力检查方法为吸取30.0 mL 1.0 mol/L盐酸滴定液至供试品中，同时用磁力搅拌器搅拌15 min，准确计时，加入酸后立即开始滴定，在不超过另外5 min的时间内，用0.5 mol/L氢氧化钠滴定液滴定过量的盐酸，在保持pH 3.5下稳定10~15 s，按公式计算所消耗盐酸量。如果被测样品制酸力较大，则用60.0 mL 1.0 mol/L盐酸滴定液，并在计算中进行适当修改。

2.2 2020年版《中国药典》 2020年版《中国药典》^[6]与《欧洲药典》、《英国药典》一样，均未在通则收载制酸力检查，仅在相关品种标准中收载该方法。例如，胃康胶囊为取装量差异项下的内容物约0.2 g，精密称定，将适量细粉(约相当于海螵蛸0.1 g)置于250 mL带塞三角瓶中，精密加入盐酸(0.1 mol/L)50 mL，密塞，在(37±2)℃下不断振摇1 h，放冷，滤过，弃去初滤液，精密量取续滤液25 mL，以酚酞为指示剂，用氢氧化钠液(0.1 mol/L)滴定。

2.3 检测条件 《美国药典》通则中明确了多种剂型样品的前处理和制备方法，对PH计的校正、温度控制[(37±3)℃]、搅拌设备[磁力搅拌器、搅拌速度(300±30) r/min、搅拌棒的尺寸大小]等都进行了详细规定。《日本药局方》《欧洲药典》在品种各论中规定了实验条件，如《日本药局方》收载的硫糖铝专论中制酸力检查方法中规定了振动频率为150 r/min，振幅为20 mm；《美国药典》《欧洲药典》《英国药典》均以滴定至pH 3.5为终点；在《欧洲药典》《英国药典》收载的部分品种项下的制酸力检查方法中，列入了滴定不同时间点pH值要求，一定程度上反映了中和胃酸速度及其动态过程，避免因pH过高而引发胃酸分泌反射性增加。

2020年版《中国药典》收载的铝碳酸镁咀嚼片^[11]制酸力检查法也规定了详细的实验条件，即以pH值为终点，并将中和胃酸过程中不同时点的pH值要求纳入了标准，具体方法为用溶解度与释放度测定法(通则0931第三法)装置，取含量测定项下的细粉适量(约相当于铝碳酸镁0.5 g)，过5号筛，精密称定，置于溶解杯中，取预热至37℃热水190 mL，加少量水使细粉分散均匀，再一边振摇一边缓慢加入剩余的水，以200 r/min转速搅拌1 min，精密加入预热至37℃的盐酸滴定液(1 mol/L)10 mL，开始计时，在10、20 min时分别测定溶液(37℃)pH值(均应为3.0~4.2)，再精密加入预热至37℃的盐酸滴定液

(1 mol/L) 6 mL, 继续搅拌 1 h, 用氢氧化钠滴定液 (0.1 mol/L) 滴定至 pH 值 3.5。

3 思考与建议

3.1 建议抗酸类中药复方制剂建立制酸力检查项 本文发现, 我国已上市抗酸类中药复方制剂有 89 个品种, 但仅有 6 个品种 (占比 6.7%) 的质量标准中列入了制酸力检查项。制酸力可在一定程度上反映药物的生物活性, 与抗酸类药物的治疗作用密切相关, 是具有较高质控价值的重要指标, 并且操作方法简便易行, 但由于该方法仅能用于抗酸类药物, 在中药质量标准中的应用较少, 未能引起足够重视, 同时以指示剂显色为终点的老方法也不适用于颜色较深的中药制剂, 直接影响其推广。因此, 建议加强相关研究, 在抗酸类中药复方制剂质量标准中建立制酸力检查方法以提高其可控性。

3.2 关注制酸力检查适用范围 制酸力检查仅适用于作用机理为中和胃酸、处方中含中和胃酸成分的药味且直接粉碎入药的品种, 其他作用机理 (如质子泵抑制、黏膜保护、M 受体阻断等) 或提取后入药者并不适合, 需引起注意。

3.3 增加制酸力检查的检测指标 6 个已建立制酸力检查方法的中药品种质量标准中仅规定了消耗盐酸总量, 未对中和胃酸的速度过程进行规定。在 2020 年版《中国药典》收录的铝碳酸镁咀嚼片及部分国外药典收录品种的制酸力检查项下, 将中和胃酸的速度和过程纳入标准, 以防 pH 过高引起胃酸分泌反弹。因此, 建议在中药复方制剂制酸力检查指标中除了消耗盐酸总量外, 还需增加反应中和胃酸的速度和过程。

3.4 关注制酸力检查终点的灵敏性 目前, 抗酸类中药质量标准中收录的制酸力检查方法均以指示剂变色为判断终点, 但由于该类制剂颜色往往较深, 一些指示剂颜色突变变化不明显, 导致易受主观因素影响, 而《美国药典》《欧洲药典》《日本药局方》收录的制酸力检查均以 pH 3.5 为终点。因此, 建议中药制酸力检查的终点判断由指示剂变色改为 pH 3.5。

3.5 细化制酸力检查条件 搅拌方式、搅拌速度、搅拌时间, 振摇频率、幅度、时间, 温度等因素对实验结果具有明显影响, 但在已上市中药的质量标准中上述条件不够详细。因此, 建议参照 2020 年版《中国药典》收录的铝碳酸镁咀嚼片质量标准, 明确规定制酸力检查条件。

3.6 制酸力要求合理制定 在相关新药研究过程中, 建议对药效研究、临床试验结果、制酸力检查数据之间的相关性进行分析, 根据具体品种实际情况, 合理制定制酸力限度要求。

4 结语

目前, 在我国已上市抗酸类中药复方制剂的质量标准中, 大多未建立制酸力检查项, 故建议加强相关研究, 将该方法列入标准中。同时, 需完善制酸力检查方法和条件, 可参考 2020 年版《中国药典》收录的铝碳酸镁咀嚼片质量标准并结合品种具体情况, 合理制定制酸力检查方法及限度要求, 从而提高抗酸类中药复方制剂质量控制研究的科学性和合理性。

参考文献:

- [1] 杨宝峰, 陈建国. 药理学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 300.
- [2] Schleif R H. An approach to antacid evaluation[J]. *J Am Pharm Assoc*, 1957, 46(3): 179-183.
- [3] Fordtran J S, Morawski S G, Richardson C T. *In vivo* and *in vitro* evaluation of liquid antacids[J]. *New Engl J Med*, 1973, 288(18): 923-928.
- [4] Vatie J, Célice-Pingaud C, Farinotti R. Interests of the 'artificial stomach' techniques to study antacid formulations: comparison with *in vivo* evaluation [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998, 12(6): 573-583.
- [5] van Riet-Nales D A, van Aalst P, de Kaste D, et al. An improved *in vitro* method for the evaluation of antacids with *in vivo* relevance [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(2): 217-225.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1272-1273.
- [7] United States Pharmacopoeia Convention. The United States Pharmacopoeia 43: The National Formulary 38[S]. 2020.
- [8] Japanese Pharmacopoeia Commission. Japanese Pharmacopoeia [S]. 17th. 2017: 150.
- [9] Pheur Commission. European Pharmacopoeia 9.0[S]. 2017: 1685-1686.
- [10] British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia [S]. 2021.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版二部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1461-1462.