

中图分类号: R974⁺.2; R927.2; R917
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.015

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)07-0073-04



盐酸二氧丙嗪片的含量、含量均匀度及溶出度测定方法研究

谭艳萍, 朱清丽, 涂蓉荣, 李 宁, 朱远锋

(陕西省安康市食品药品检验检测中心, 陕西 安康 725000)

摘要:目的 完善盐酸二氧丙嗪片的质量标准。方法 采用高效液相色谱法测定5个厂家样品的含量及含量均匀度, 色谱柱为菲罗门 SuperLu C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-0.2 mol/L 醋酸铵溶液-三乙胺(45:55:0.3, V/V/V, 用冰醋酸调 pH 至 5.0), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 264 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 20 μL。按 2020 年版《中国药典(四部)》附录 0931 溶出度与释放度测定法 小杯法测定溶出度, 以 200 mL 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质, 转速为 100 r/min, 取样时间为 30 min。结果 盐酸二氧丙嗪的质量浓度在 10~100 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r=0.999\ 3, n=6$); 检测限为 0.443 8 μg/mL, 定量限为 1.528 7 μg/mL; 精密性、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 1.0%; 平均加样回收率为 100.06%, RSD 为 0.75% ($n=9$)。5 个厂家样品的平均标示量含量分别为 97.71%, 98.98%, 100.02%, 97.79%, 99.01% ($n=2$), 均在规定的范围内。含量均匀度($A+2.2\ S$)分别为 7.31, 8.69, 8.24, 8.13, 6.31, 均一性符合标准(≤ 15)。平均溶出量分别为 91.25%, 96.56%, 89.48%, 95.23%, 86.24%, 均符合拟订限度($\geq 80\%$)。结论 所建立的方法可靠易行, 专属性、重复性均良好, 灵敏度高, 可更好地实现产品的质量控制, 为厂家提升生产工艺水平提供参考。

关键词: 盐酸二氧丙嗪片; 高效液相色谱法; 含量测定; 含量均匀度; 溶出度

Determination of Content, Content Uniformity and Dissolution Rate of Dioxypromazine Hydrochloride Tablets

TAN Yanping, ZHU Qingli, TU Rongrong, LI Ning, ZHU Yuanfeng

(Ankang Food and Drug Testing Center, Ankang, Shaanxi, China 725000)

Abstract: **Objective** To improve the quality standard of Dioxypromazine Hydrochloride Tablets. **Methods** High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine the content and content uniformity of samples from five manufacturers, the chromatographic column was Phenomenon SuperLu C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was methanol-0.2% ammonium acetate solution-triethylamine (45:55:0.3, V/V/V, adjusted pH to 5.0 with glacial acetic acid), the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 264 nm, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 20 μL. According to the dissolution and release determination method (the small cup method) in appendix 0931 of the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume IV), the dissolution rate was determined, the dissolution medium was 200 mL of 0.1 mol/L hydrochloric acid solution, the rotation speed was 100 r/min and the sampling time was 30 min. **Results** The linear range of dioxypromazine hydrochloride was 10-100 μg/mL ($r=0.999\ 3, n=6$). The limit of detection was 0.443 8 μg/mL, and the limit of quantification was 1.528 7 μg/mL. The RSDs of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 1.0%. The average recovery rate of dioxypromazine hydrochloride was 100.06% with an RSD of 0.75% ($n=9$). The average labeled contents of samples from five manufacturers were 97.71%, 98.98%, 100.02%, 97.79%, 99.01% ($n=2$), all within the specified range. The content uniformities ($A+2.2\ S$) of samples from five manufacturers were 7.31, 8.69, 8.24, 8.13, and 6.31, respectively, and all of which met the standard (≤ 15). The average dissolution rates of samples from five manufacturers were 91.25%, 96.56%, 89.48%, 95.23%, and 86.24%, respectively, all of which met the proposed limits ($\geq 80\%$). **Conclusion** The established method is reliable and feasible, with good specificity and repeatability, high sensitivity, which can better control product quality, and provide a reference for manufacturers to improve their production process level.

Key words: Dioxypromazine Hydrochloride Tablets; HPLC; content determination; content uniformity; dissolution rate

盐酸二氧丙嗪片具有较强的镇咳作用及抗组胺、解除平滑肌痉挛、抗炎和局部麻醉作用, 主要用于镇咳、平喘及治疗荨麻疹、皮肤瘙痒症等。其现行标准收载于 2020 年版《中国药典(二部)》^[1], 质量标准中含量均匀度、含量测定均采用紫外分光光度吸收系数法测定, 且未建立溶出度测定方法, 难以全面控制药品质量。溶出度是指活性药物在固定条件下从片剂、胶囊剂或颗粒剂

等普通制剂中溶出的速率和程度^[2], 是固体药物制剂有效性评价的重要指标, 故有必要建立其溶出度测定方法。有研究者采用高效液相色谱(HPLC)法对保健品中盐酸二氧丙嗪进行了研究^[3-4], 但采用 HPLC 法测定盐酸二氧丙嗪片的含量、含量均匀度及溶出度的报道很少。本研究中参考文献^[5-12], 建立了盐酸二氧丙嗪片的含量、含量均匀度及溶出度测定方法。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Shimadzu LC-2030型高效液相色谱仪(配有色谱工作站、紫外检测器),UV-2600型紫外分光光度计,均购自日本Shimadzu公司;ADFC12AD型全自动溶出取样收集系统(天津天大天发科技有限公司);KQ-500DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率为500 W,频率为40 kHz);SECURA225D-1CEU型电子分析天平(赛多利斯仪器<北京>有限公司,精度为0.01 mg);Milli-Q Integral 5型纯水/超纯水一体机(美国Merck Millipore公司)。

1.2 试药

盐酸二氧丙嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100299-201803,纯度为99.8%);甲醇(色谱纯,美国Sigma-Aldrich公司,批号为67-56-1);三乙胺(批号为20230301),乙酸铵(批号为20171007),氢氧化钠(批号为20170917),均为分析纯,购自天津市科密欧化学试剂有限公司;磷酸二氢钾(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司,批号为YD20201108);水为自制超纯水;盐酸二氧丙嗪片(厂家A-E,批号分别为20230201,20220902,20221201,13-230201084,03221001)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:菲罗门SuperLu C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.2 mol/L醋酸铵溶液-三乙胺(45:55:0.3, V/V/V,用冰醋酸调pH至5.0);流速:1.0 mL/min;检测波长:264 nm;柱温:30 °C;进样量:20 μL。

2.2 溶液制备

取盐酸二氧丙嗪对照品12.5 mg,精密称定,置50 mL容量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液溶解并定容,摇匀,即得对照品贮备液。精密量取对照品贮备液5 mL置25 mL容量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液定容,摇匀,即得对照

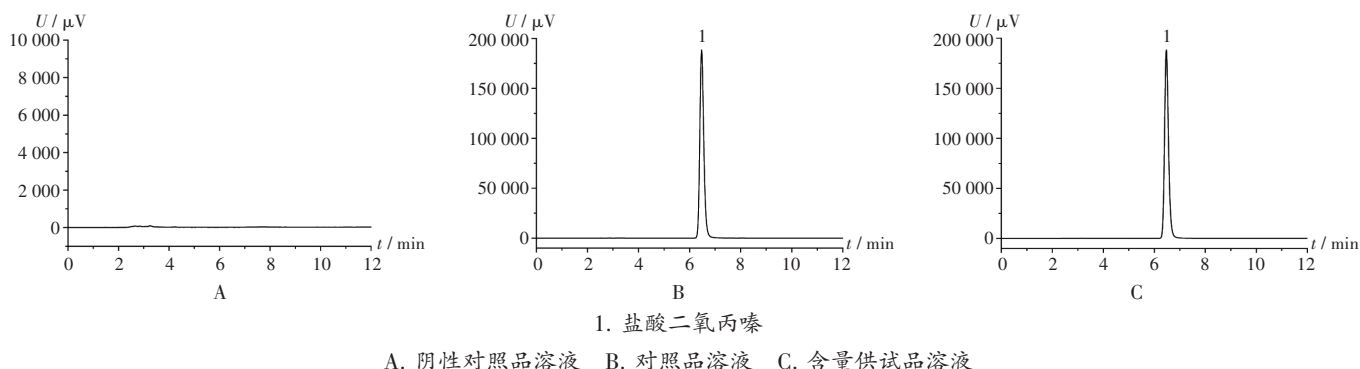
品溶液。取样品20片,除去糖衣层,精密称定,研细,取细粉适量(约相当于盐酸二氧丙嗪12.5 mg),精密称定,置50 mL容量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液适量,超声使其溶解,用0.1 mol/L盐酸溶液定容,摇匀,滤过,再精密量取续滤液5 mL,置25 mL容量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液定容,摇匀,即得含量供试品溶液。取样品10片,研细,取细粉适量,精密称定,置100 mL容量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液适量,超声使溶解,用0.1 mol/L盐酸溶液定容,摇匀,滤过,取续滤液,即得含量均匀度供试品溶液。按盐酸二氧丙嗪片处方制备不含盐酸二氧丙嗪的阴性对照品,按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

2.3 方法学考察

专属性试验:精密量取2.2项下对照品溶液、含量供试品溶液、阴性对照品溶液各10 μL,按2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果含量供试品溶液色谱中,在与对照品溶液色谱相同保留时间处有相应色谱峰出现,且阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。详见图1。

线性关系考察与检测限、定量限确定:取2.2项下对照品贮备液适量,用流动相稀释成质量浓度分别为10, 30, 50, 70, 90, 100 μg/mL的系列对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以盐酸二氧丙嗪质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 42\,177X - 27\,757$ ($r = 0.999\,3$, $n = 6$)。结果表明,盐酸二氧丙嗪的质量浓度在10~100 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。取对照品溶液,用0.1 mol/L盐酸溶液依次稀释成不同质量浓度的溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,分别以信噪比(S/N)为3:1和10:1时的质量浓度确定检测限和定量限,结果盐酸二氧丙嗪的检测限为0.443 8 μg/mL,定量限为1.528 7 μg/mL。

精密度试验:精密量取2.2项下对照品溶液20 μL,



1. 盐酸二氧丙嗪

A. 阴性对照品溶液 B. 对照品溶液 C. 含量供试品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Dioxypromazine hydrochloride

A. Negative reference solution B. Reference solution C. Content test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果的 RSD 为 0.03%($n=6$),表明仪器精密度高。

重复性试验:取同一批样品(批号为 20230201)适量,精密称定,按 2.2 项下方法平行制备含量供试品溶液 6 份,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果的 RSD 为 0.43%($n=6$),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取同一批样品(批号为 20230201)适量,按 2.2 项下方法制备含量供试品溶液,分别于 0,2,4,6,8,10,12,24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果的 RSD 为 0.05%($n=8$),表明含量供试品溶液在室温下放置 24 h 内稳定性良好。

加样回收试验:取已知含量的样品(批号为 20230201)30 片,除去糖衣,研细,取 9 份,精密称定,取盐酸二氧丙嗪对照品适量,再分别精密称定,用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释成高、中、低 3 个水平质量浓度的溶液,每个质量浓度平行 3 份,按 2.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算回收率。结果见表 1。

表 1 加样回收试验结果($n=9$)

Tab. 1 Results of the recovery test ($n=9$)

样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD (%)
9.88	7.79	17.63	99.49	100.06	0.75
9.92	7.93	17.81	99.50		
9.90	7.99	17.92	100.38		
10.10	9.97	20.07	100.00		
9.91	10.01	20.01	100.90		
9.85	10.20	20.04	99.90		
9.82	12.23	21.99	99.51		
9.87	12.17	22.23	100.56		
9.91	12.15	21.98	99.34		

2.4 样品含量与含量均匀度测定

含量测定:分别取 A-E 厂家的样品各 2 份(1 号样、2 号样),按 2.2 项下方法制备含量供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件分别进样测定 2 次,记录峰面积,按外标法计算样品标示量含量。结果见表 2。

表 2 样品含量测定结果(%, $n=2$)

Tab. 2 Results of the content determination of dioxypromazine hydrochloride in samples (%, $n=2$)

厂家	1 号样		2 号样		$\bar{X}$	RSD
	1	2	1	2		
A	97.74	97.93	97.59	97.58	97.71	0.17
B	98.46	98.48	99.50	99.50	98.98	0.60
C	99.32	99.21	100.74	100.81	100.02	0.87
D	97.60	97.56	97.90	98.11	97.79	0.27
E	99.69	99.62	98.38	98.34	99.01	0.76

含量均匀度测定:取 A-E 厂家的样品,按 2.2 项下方法制备含量均匀度溶液,再按 2.1 项下色谱条件进样

测定,记录峰面积。按 $A+2.2S$ 计算含量均匀度,结果分别为 7.31,8.69,8.24,8.13,6.31,均未超过盐酸二氧丙嗪片均一性标准(≤ 15)^[2],符合要求。

2.5 溶出度测定^[2]

2.5.1 溶出条件考察

溶出方法选择:取同一批样品(批号为 20230201)适量,分别用篮法、桨法(溶出体积为 500 mL)及小杯法(溶出体积为 200 mL),以 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质,以转速为 100 r/min 进行溶出试验,分别于 5,10,15,20,30,45,60,75 min 时取样,滤过,取续滤液作为供试品溶液,每次取样后均补充相同体积的溶出介质,按 2.1 项下色谱条件进样测定,计算溶出量并绘制溶出曲线。结果小杯法的溶出效果优于篮法和桨法,故选择小杯法。原因可能为篮法和桨法测定的供试品溶液质量浓度在线性范围低段边缘,且其规格为 5 mg,属小剂量含量,片剂的崩解和待测组分溶出较慢。详见图 2 A。

溶出介质选择:取同一批样品(批号为 20230201)适量,采用小杯法,转速为 100 r/min,分别以水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 200 mL 为溶出介质进行试验,分别于 5,10,15,20,30,45,60,75 min 时取样,滤过,取续滤液作为供试品溶液,每次取样后均补充相同体积的溶出介质,按 2.1 项下色谱条件进样测定,计算溶出量,并绘制溶出曲线。结果表明,盐酸二氧丙嗪片在 0.1 mol/L 盐酸溶液中整体溶出效果较好,且其更符合人体胃液环境,故选择 0.1 mol/L 盐酸溶液为溶出介质。详见图 2 B。

转速与取样时间选择:取同一批样品(批号为 20230201)适量,采用小杯法,以 0.1 mol/L 盐酸溶液 200 mL 为溶出介质,分别以 75,100 r/min 为转速,分别于 5,10,15,20,30,45,60,75 min 时取供试品溶液各 10 mL,滤过,每次取样后均补充相同体积的溶出介质,按 2.1 项下色谱条件进样测定,计算溶出量,并绘制溶出曲线。结果在 2 种转速条件下,30 min 时溶出量均大于 80%,但在 100 r/min 条件下 20 min 后进入溶出平台期,按连续 2 个取样时间点的溶出度不超过 5% 的原则,最终转速选择 100 r/min,取样时间选择 30 min。详见图 2 C。

2.5.2 溶出度测定方法

根据 2.5.1 项下考察结果,确定盐酸二氧丙嗪片溶出度测定方法为,取样品,按 2020 年版《中国药典(四部)》附录 0931 溶出度与释放度测定法,以 0.1 mol/L 盐酸溶液 200 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,依法操作,在 30 min 时取溶液 10 mL,滤过,取续滤液作为溶出度供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进样测定,计算溶出度。

2.5.3 溶出度测定^[13]

分别取 A-E 厂家的样品,按 2.5.2 项下方法测定,

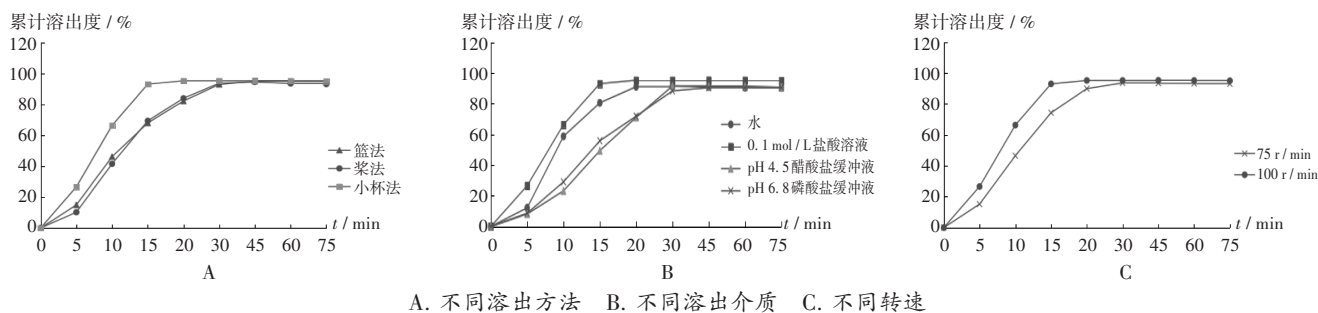


图2 盐酸二氧丙嗪片溶出曲线

A. Different dissolution methods B. Different dissolution media C. Different rotational speeds

Fig.2 Dissolution curves of Dioxipromazine Hydrochloride Tablets

结果5个厂家盐酸二氧丙嗪片的平均溶出量均大于85%,但溶出效果有差异(平均溶出量分别为91.25%, 96.56%, 89.48%, 95.23%, 86.24%),表明不同厂家的辅料及工艺对溶出行为有重要影响。综合考虑,限度设定为标示量的80%。

3 讨论

3.1 色谱条件选择

检测波长:曾在200~360 nm波长范围内对供试品溶液进行扫描,结果在226,264,291,328 nm波长处均有较大吸收,但在264 nm波长处的吸光度最高,故检查波长选择264 nm。

流动相:曾考察甲醇-0.1 mol/L醋酸铵溶液-三乙胺(65:35:0.3, V/V/V,用冰醋酸调pH至6.0),乙腈-0.5%磷酸二氢钾溶液-三乙胺(50:50:0.2, V/V/V),但色谱峰峰形效果不佳。调整醋酸铵体积分数,以甲醇-0.2 mol/L醋酸铵溶液-三乙胺(45:55:0.3, V/V/V,用冰醋酸调pH至5.0)为流动相,可使待测组分完全分离,且峰形更好。故选择2.1项下流动相。

3.2 溶剂选择

同时考察了流动相及0.1 mol/L盐酸溶液,待测组分均在上述2种溶剂中完全溶解,考虑与溶出度方法测定中溶出介质条件一致,故选择0.1 mol/L盐酸溶液为溶剂。

3.3 溶出结果分析

5个厂家的样品通过拟订的溶出度测定方法测定,虽溶出度均符合拟订限度,但不同厂家样品间的溶出行为有差异,分析原因可能与样品制粒方式、压片等生产工艺相关^[14-15]。建立其溶出度测定方法,能反映不同厂家样品的质量差异,提升质量标准,进一步提高药品质量,并为厂家提升生产工艺水平提供参考。

3.4 方法评价

本研究中建立的方法可靠易行,专属性、重复性均良好,灵敏度高,可更好地实现产品的质量控制,为厂家提升生产工艺水平提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1041.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 132-138.
- [3] 艾芸, 李卓, 白雪, 等. 高效液相色谱法测定保健食品中非法添加盐酸二氧丙嗪的不确定度分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(1): 156-160.
- [4] 于艳丽. 高效液相色谱-二极管阵列检测器测定兽药、保健食品中茶碱、二羟丙茶碱和盐酸二氧丙嗪[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(7): 2679-2685.
- [5] 王巧荣, 李洁. HPLC法同时测定复方四嗪利血平片中盐酸胍屈嗪、维生素B₆和磷酸氯喹的含量及含量均匀度[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(2): 216-219.
- [6] 王海洋, 王一博, 杨献玲, 等. HPLC法测定康乐鼻炎片中马来酸氯苯那敏的含量及含量均匀度[J]. 中国药品标准, 2023, 24(4): 428-431.
- [7] 朱清丽, 李鹏, 郭梦倩, 等. 高效液相色谱法测定盐酸吗啉胍片含量及其不确定度评定[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 60-64.
- [8] 屈晓萍, 屠相土, 李俊. 复方芦丁片溶出度测定方法的建立及应用[J]. 中国药业, 2023, 32(18): 81-84.
- [9] 邓思维, 徐然. 氨酚麻美干混悬剂溶出度测定法的建立[J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1840-1844.
- [10] 王丽琼. 高效液相色谱法测定酚氨咖敏胶囊的溶出度[J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1710-1713.
- [11] 朱清丽, 谭艳萍, 李宁, 等. 维生素C片含量测定的HPLC法及溶出度方法的研究[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(1): 44-48.
- [12] 赵悦, 张营, 杜益, 等. 雷贝拉唑钠肠溶片的溶出度研究及方法学验证[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(1): 25-30.
- [13] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度实验技术指导原则[A/OL]. (2015-02-05) [2024-02-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150205120001100.html>.
- [14] 国家药典委员会. 中国药典分析检测技术指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 474.
- [15] 刘超, 宗剑飞. 影响片剂溶出度的因素分析[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(3): 252-259.

(收稿日期: 2024-03-07; 修回日期: 2024-10-12)