

中图分类号: R917; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)07-0099-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.07.018



## 盐酸二氧丙嗪片溶出度测定方法研究\*

马方圆, 柴冰阳, 雷慧兰, 占丽, 陈楷, 王亚丽<sup>△</sup>

(新疆维吾尔自治区药品检验研究院·新疆药品质量控制重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 建立测定盐酸二氧丙嗪片溶出度的高效液相色谱(HPLC)法。方法 采用桨法进行溶出度试验,以900 mL水为溶出介质,转速为75 r/min,溶出时间为45 min;色谱柱为资生堂C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为乙腈-0.5%磷酸二氢钾溶液-三乙胺(35:65:0.2, V/V/V)(用磷酸调pH至6.8±0.1),流速为1 mL/min,检测波长为264 nm,柱温为25℃,进样量为50 μL。结果 盐酸二氧丙嗪的质量浓度在1.97~9.85 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好(R<sup>2</sup>=1.000 0, n=5);HPLC法能较好地测定盐酸二氧丙嗪的溶出量,6个厂家的16批样品中盐酸二氧丙嗪的溶出度均在标示量的75%以上,且不同厂家的不同批次样品的盐酸二氧丙嗪溶出行为存在明显差异。结论 所建立的溶出度测定方法简单方便、专属性强、重复性好、结果准确,且能较好地体现盐酸二氧丙嗪片剂的质量差异,可用于其质量控制。

**关键词:**溶出度测定;高效液相色谱法;盐酸二氧丙嗪

### Dissolution Test Method of Dioxopromethazine Hydrochloride Tablets

MA Fangyuan, CHAI Bingyang, LEI Huilan, ZHAN Li, CHEN Kai, WANG Yali<sup>△</sup>

(Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Drug Control · Xinjiang Key Laboratory of Drug Quality Control, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the dissolution test of Dioxopromethazine Hydrochloride Tablets. **Methods** The dissolution test was carried out by the paddle method, with 900 mL of water as the dissolution medium, the rotation speed was 75 r/min, and the dissolution time was 45 min. The chromatographic column was Shiseido C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), and the mobile phase was acetonitrile - 0.5% potassium dihydrogen phosphate solution - triethylamine (35 : 65 : 0.2, V / V / V, adjusted to pH 6.8 ± 0.1 with phosphoric acid), the flow rate was 1 mL / min, the detection wavelength was 264 nm, the column temperature was 25 °C, and the injection volume was 50 μL. **Results** The linear range of dioxopromethazine hydrochloride was 1.97 - 9.85 μg / mL (R<sup>2</sup> = 1.000 0, n = 5). The HPLC method could effectively determine the dissolution volume of dioxopromethazine hydrochloride. The dissolution rates of dioxopromethazine hydrochloride in 16 batches of samples from six manufacturers were all above 75% of the labeled volume, and there were significant differences in the dissolution behavior of dioxopromethazine hydrochloride in different batches of samples from different manufacturers. **Conclusion** The established dissolution test method is simple, convenient, highly specific, reproducible, and accurate, and it can better reflect the quality differences of Dioxopromethazine Hydrochloride Tablets, which can be used for the quality control of Dioxopromethazine Hydrochloride Tablets.

**Key words:** dissolution test; HPLC; dioxopromethazine hydrochloride

\*基金项目:国家药品标准制修订研究课题[2021H020]。

第一作者:马方圆,女,回族,硕士,高级实验师,研究方向为药品检验,(电子信箱)mafangyuan900731@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:王亚丽,女,大学本科,高级实验师,研究方向为药品检验,(电子信箱)1351683565@qq.com。

- 
- [10] 阳文武,郭 娅,朱泽兵,等. 中药中多环芳烃残留量的检测及摄入危害的分析[J]. 华西药学杂志,2023,38(5):564-568. [15] 余 成,罗 琳,陈 岚,等. 卤化丁基橡胶塞中可提取多环芳烃的GC-MS/MS筛查法[J]. 药物分析杂志,2020,40(4):681-687.
- [11] 肖钦钦,刘绪平,段和祥,等. GC-MS法测定盐酸金霉素眼膏中16种多环芳烃含量[J]. 中国抗生素杂志,2019,44(3):383-388. [16] 刘丽娜,金红宇,管 珂,等. 固相萃取-同位素内标-GC-MS/MS法测定根及根茎类中药材中18个多环芳烃残留量[J]. 药物分析杂志,2023,43(3):448-456.
- [12] 王志娟,王 婉,李海玉,等. 气相色谱-串联质谱法测定家用豆浆机中18种多环芳烃迁移量[J]. 理化检验:化学分册,2017,53(10):1140-1145. [17] 何成军,王 颖,钟慈平,等. QuEChERS-GC-MS/MS法快速测定地黄中12种多环芳烃[J]. 中成药,2023,45(11):3834-3839.
- [13] 薄晓文,张 敏,郭利娟,等. 气相色谱-质谱法测定药用丁基橡胶塞中18种多环芳烃的含量[J]. 分析科学学报,2021,37(5):680-685. (收稿日期:2024-10-10;修回日期:2026-02-24)
- [14] 童 星,曾 莹,陈银卿,等. 食品接触用橡胶中18种多

盐酸二氧丙嗪片为糖衣片或白色片,主要用于镇咳、平喘,也用于治疗荨麻疹、皮肤瘙痒等症。口服后的最大血药浓度出现在0.47~3.87 h<sup>[1]</sup>,镇咳作用出现在服药后的0.5~1.0 h,持续4.0~6.0 h或更长,对于混合性食物,胃完全排空的时间需3.0~4.0 h。溶出度是指活性药物在规定条件下从片剂、胶囊剂、颗粒剂等普通制剂中溶出的速率和程度<sup>[2]</sup>,药物在体内的吸收和利用效率与药物的溶出度具有直接关系。体外溶出试验通常被认为可预测药物的体内行为和生物利用度<sup>[3]</sup>,是固体制剂体外工艺控制的重要指标,对评价固体制剂的内在质量尤为重要。该产品的质量标准收录在2020年版《中国药典(二部)》,但无相应的溶出度测定方法,且目前盐酸二氧丙嗪片溶出度检测方法相关研究极少,为提高检测标准,本研究中依据药品质量标准制定相关规范<sup>[4]</sup>,参照普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则<sup>[5]</sup>,参考文献[6-14],建立了测定盐酸二氧丙嗪片溶出度的高效液相色谱(HPLC)法,为该制剂的质量控制和临床安全用药提供参考。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

AT7smart型自动溶出仪(瑞士Sotax公司);RC-806型溶出仪(天大天发科技有限公司);S220型pH计(瑞士Mettler Toledo公司);AE240型电子天平(梅特勒托利多科技<中国>有限公司,精度为十万分之一);LC-20A型HPLC仪、LC-40D型HPLC仪(日本Shimadzu公司);SK8210LHC型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司,功率为500 W,频率为53 kHz)。

### 1.2 试药

盐酸,磷酸,三乙胺,磷酸二氢钾,醋酸钠,冰醋酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);乙腈(色谱纯,赛默飞世尔科技<中国>有限公司);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,含量为99.8%,供含量测定用);盐酸二氧丙嗪原料(丹东医创药业有限责任公司,批号为20170415);16批盐酸二氧丙嗪片(生产厂家分别为A,B,C,D,E,F,样品编号分别为A1,A2,A3,B1,B2,B3,C1,C2,C3,D1,D2,D3,E1,E2,E3,F,规格均为每片5 mg),样品信息见表1。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:资生堂C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.5%磷酸二氢钾溶液-三乙胺(35:65:0.2,V/V/V)(用磷酸调pH至6.8±0.1);流速:1 mL/min;检测波长:264 nm;柱温:25℃;进样量:50 μL。在此色

表1 盐酸二氧丙嗪片样品信息

厂家	样品编号	批号	厂家	样品编号	批号
A	A1	20190602	D	C3	20190502
	A2	20190802		D1	190402
	A3	20200107		D2	191204
B	B1	1902207	E	D3	03200101
	B2	2002208		E1	20191002
	B3	2002209		E2	20191003
C	C1	20190301	F	E3	20191005
	C2	20190501		F	20190601

谱条件下,理论板数按盐酸二氧丙嗪峰计应不低于2 000。

### 2.2 溶液制备

精密称取盐酸二氧丙嗪对照品适量,加相应溶出介质,稀释成质量浓度为5 μg/mL的溶液,即得对照品溶液。取样品1片,置900 mL溶出介质中,按相应试验条件操作,取溶出液10 mL,0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,即得供试品溶液。

### 2.3 溶出度测定条件筛选

#### 2.3.1 溶出介质选择

稳定性考察:为保证试验结果的准确性,测定多个取样点,以保证测定时间内盐酸二氧丙嗪溶出量的稳定性,故对盐酸二氧丙嗪在不同溶出介质中的稳定性进行考察。采用4种不同pH的溶出介质[水、0.1 mol/L盐酸溶液(pH 1.0)、醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)]分别稀释2.2项下对照品溶液,使盐酸二氧丙嗪的质量浓度为5 μg/mL,各取适量,分别于室温放置0,5,10,15,20,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,以峰面积为评价指标进行稳定性考察。结果的RSD分别为0.16%,0.11%,0.15%,0.10%(n=6),表明对照品溶液在这4种溶出介质中室温放置24 h内的稳定性均良好。

溶出度曲线考察:参照《美国药典》中相应盐酸溶液、醋酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液的配制方法<sup>[6]</sup>,制备pH分别为1.0,2.0,3.0,4.0,5.0,6.0,7.0,8.0的缓冲液,作为相应pH的溶出介质。另取醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)分别作为pH 4.5和pH 6.8的溶解介质。取过量的盐酸二氧丙嗪原料约100 mg,置5 mL容量瓶中,加溶出介质,使之成为饱和溶液。取适量,超声处理(功率为500 W,频率为53 kHz)30 min,精密量取10 μL,置10 mL容量瓶中,加溶出介质定容,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,即得供试品溶液。因质量浓度较大,故进样量选择10 μL,按2.1项下色谱条件进样测定,按方法学考察项下的线性回归方程计算在每种

溶出介质中的质量浓度,进而得到不同pH溶出介质中盐酸二氧丙嗪的溶出度,并绘制溶出度曲线。结果见图1,表明盐酸二氧丙嗪在pH 4.0~8.0的溶出介质中的溶出度较好,在酸性条件下的溶出度较差。

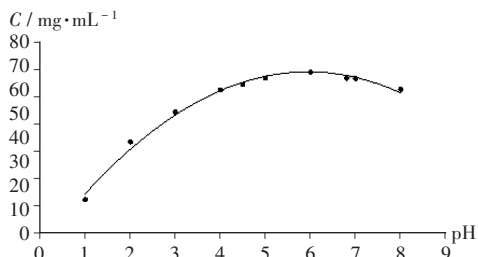


图1 盐酸二氧丙嗪在不同pH溶出介质中的溶出度曲线  
Fig. 1 Dissolution profile of dioxpromazine hydrochloride in different pH dissolution media

溶出度测定预试验:一般在进行制剂溶出行为考察时均要考察多条溶出曲线<sup>[7]</sup>。参考FRIEDEL等<sup>[8]</sup>的研究结果,选择水、0.1 mol/L盐酸溶液(pH 1.0)、醋酸盐缓冲液(pH 4.5)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)4种不同pH溶液作为溶出介质,分别对厂家A生产的盐酸二氧丙嗪片制剂进行溶出度预试验。篮法和桨法是各国现行药典收载最普及的溶出度测定方法,对于片剂的溶出度考察,如无特殊要求,通常采用桨法<sup>[9]</sup>,溶出介质的体积为900 mL,温度控制在37.0℃。服用盐酸二氧丙嗪片的患者无年龄限制,且以成年人人居多,75 r/min最接近成年人模拟体内的溶出速率,故选择转速为75 r/min进行预试验,分别于5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60, 90, 120 min时进行溶出度测定。结果见图2。可见,4种溶出介质的溶出曲线略有差异,因盐酸二氧丙嗪在酸性条件下的溶出度小于在水和pH6.8磷酸盐缓冲液中的溶出度。同时,在相同时间内,盐酸二氧丙嗪在水中的溶出度最高,短时间内的溶出曲线波动性最小,说明盐酸二氧丙嗪在水中的溶解性最好且稳定。连续两点的溶出量均达85%以上,且差值在5%以内,即为溶出的终止点。4种溶出介质的累计溶出度在25 min时均能达到85%以上,故拟以30 min为溶出终点。

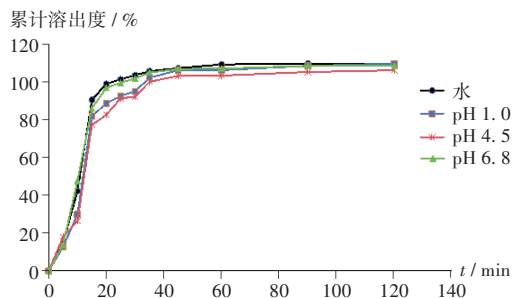


图2 盐酸二氧丙嗪在4种溶出介质中的溶出度曲线考察结果  
Fig. 2 Results of the dissolution curves of dioxpromazine hydrochloride in four dissolution media

### 2.3.2 溶出方法、取样时间与转速选择

由上述试验可见,最适宜的溶出介质为水和磷酸盐缓冲液(pH 6.8),且盐酸二氧丙嗪在这2种溶出介质中的溶出度无显著差异,本着节约资源和优化试验方法的原则,最终确定溶出介质为水。选用厂家A生产的盐酸二氧丙嗪制剂进行试验。分别对篮法和桨法的转速(50,75,100 r/min)进行考察,溶出介质体积为900 mL,为模拟人体温度将试验温度控制在37.0℃,取样时间点选择10,20,30,45,60 min,考察相同转速的不同溶出方法的溶出度。结果显示,相同转速的桨法的溶出度优于篮法;不同转速的桨法考察中发现,75 r/min的溶出速率较均匀,转速为100 r/min的溶出速率过快,10 min即达到90%,而50 r/min的溶出速率过慢,45 min才达到90%,综合考虑,最终采用转速为75 r/min的桨法模拟人体胃肠道的状态。详见图3。

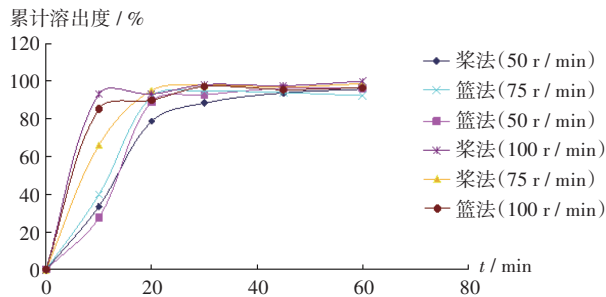


图3 盐酸二氧丙嗪在不同转速的桨法与篮法中的溶出度  
Fig. 3 Dissolution of dioxpromazine hydrochloride in paddle and basket methods at different speeds

### 2.3.3 溶出终点选择

取6个厂家生产的盐酸二氧丙嗪片制剂各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,分别于20,30,45 min时考察其溶出度。由图4可见,45 min时的溶出度波动范围最小,故45 min的溶出度更能反映不同厂家在不同制作工艺条件下制作样品的实际溶出水平。

## 2.4 溶出度测定

### 2.4.1 方法学考察

线性关系考察:取盐酸二氧丙嗪对照品9.87 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加流动相溶解并定容,摇匀,精密量取0.2,0.4,0.6,0.8,1.0 mL,分别置10 mL容量瓶中,加流动相稀释并定容,摇匀,即得质量浓度为1.97,3.94,5.91,7.88,9.85 μg/mL的系列对照品溶液。分别吸取50 μL,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、平均峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得回归方程Y = 93 955 X - 3 803.4 (R<sup>2</sup> = 1.000 0, n = 5)。结果表明,对照品溶液的质量浓度在1.97~9.85 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取线性关系考察项下盐酸二氧丙嗪

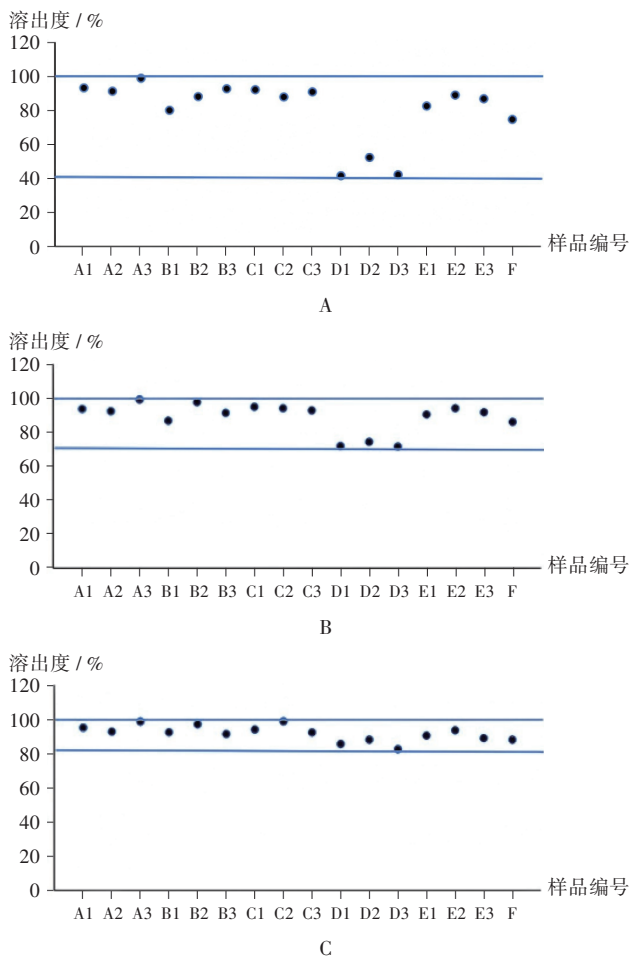


图4 不同厂家的盐酸二氧丙嗪片在不同时间的溶出度  
A. 20 min B. 30 min C. 45 min

Fig. 4 Dissolution of Dioxpromazine Hydrochloride Tablets from different manufacturers at different times

对照品溶液(5.91 μg/mL)适量,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0.06% (n=6),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取厂家A的样品(编号为A1)6片,按2.2项下方法制备供试品溶液,分别于2,4,8,12,24 h时按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以峰面积为评价指标进行稳定性考察。结果的RSD < 2.0% (n=5),表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

加样回收试验:取厂家A的样品(编号为A1)9份,按2.2项下方法制备供试品溶液,各精密量取20 mL,平均分为3组,每组3份,各精密吸取10 mL,分别置20 mL容量瓶中,各加入质量浓度为50 μg/mL的盐酸二氧丙嗪对照品溶液0.9,1.1,1.3 mL,用溶出介质定容,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液进样测定,并计算回收率。结果见表2,表明方法准确度良好。

表2 加样回收试验结果(n=9)

Tab. 2 Results of the recovery test (n=9)

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$ (%)	RSD(%)
2.578	2.25	4.726	95.47		
2.578	2.25	4.726	95.47		
2.578	2.25	4.724	95.38		
2.578	2.75	5.224	96.22		
2.578	2.75	5.257	97.42	96.96	1.49
2.578	2.75	5.247	97.05		
2.578	3.25	5.804	99.26		
2.578	3.25	5.787	98.74		
2.578	3.25	5.752	97.66		

#### 2.4.2 溶出度方法耐用性试验

滤膜影响试验:采用0.20 μm与0.45 μm微孔滤膜对盐酸二氧丙嗪的溶出液进行过滤,取适量进行溶出度测定,结果不同孔径的滤膜对溶出度测定结果的影响可忽略不计,且0.20 μm微孔滤膜过滤较费力,故最终选用0.45 μm微孔滤膜。

溶出条件耐用性试验<sup>[10]</sup>:考察仪器转速( $X \pm 5$ )r/min、溶出介质的温度( $37.0 \pm 0.5$ )°C、不同品牌溶出度测定仪(Sotax AT7smart型溶出试验仪、天大天发R-860型溶出度测定仪)对盐酸二氧丙嗪溶出量的影响。结果仪器品牌、溶出介质的温度偏差( $37.0 \pm 0.5$ )°C、转速( $X \pm 5$ )r/min对盐酸二氧丙嗪溶出量的测定结果影响不大,表明该溶出条件的耐用性较强。

#### 2.4.3 样品溶出度测定

根据2.3项下筛选出的最优溶出条件(溶出介质、溶出方法、转速),以水为溶出介质,取2.2项下对照品溶液和供试品溶液各适量,按2.1项下色谱条件对6个厂家的16批样品进行溶出度测定,结果见图5和图6。可见,6个厂家的样品溶出度均在其标示量的75%以上。

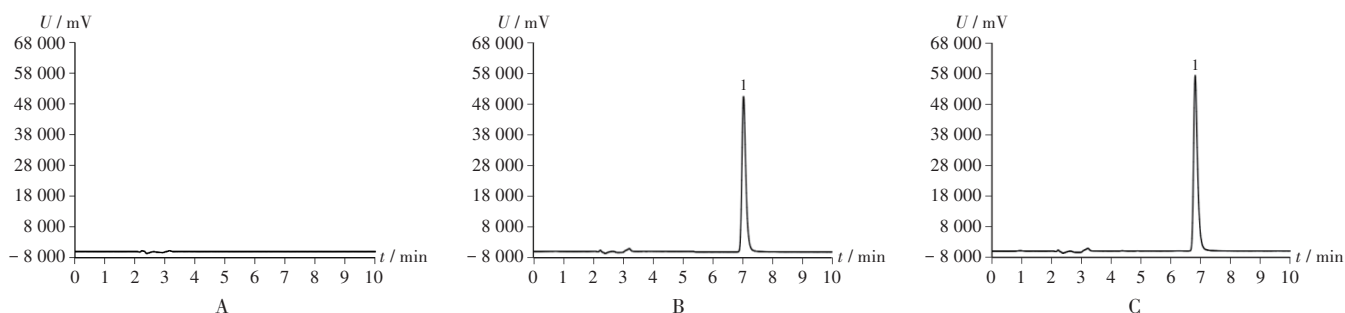
### 3 讨论

#### 3.1 溶出度测定条件筛选

通过对溶出介质、溶出方法、溶出转速、取样时间、滤膜吸附影响等方面进行综合考察,最终确定盐酸二氧丙嗪片溶出度测定方法按2025年版《中国药典(四部)》附录0931 第二法溶出度测定法<sup>[2]</sup>操作,以900 mL水为溶出介质,转速为75 r/min,在45 min时取溶液10 mL,采用0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,作为溶出度测定的供试品溶液。按2.1项下色谱条件进样测定,暂定最低限度为标示量的75%。

#### 3.2 溶出度测定方法选择

盐酸二氧丙嗪片为临床常用镇咳平喘药,口服后



1. 盐酸二氧丙嗪  
A. 溶出介质(水) B. 对照品溶液 C. 供试品溶液

图5 盐酸二氧丙嗪片溶出度测定高效液相色谱图

1. Dioxipromazine hydrochloride

A. Dissolving medium (water) B. Reference solution C. Test solution

Fig. 5 HPLC chromatograms of the dissolution test of Dioxipromazine Hydrochloride Tablets

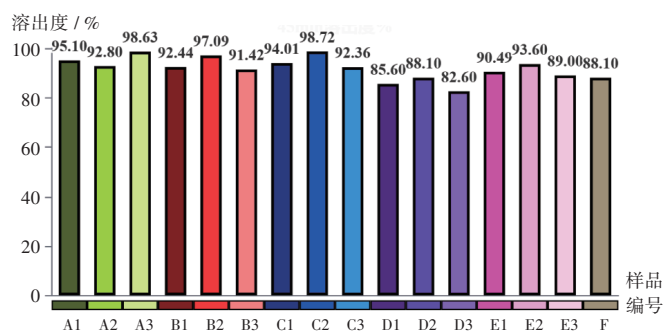


图6 不同厂家的盐酸二氧丙嗪片溶出度测定结果

Fig. 6 Results of the dissolution test of Dioxipromazine Hydrochloride Tablets from different manufacturers

是否能及时显效与其溶出速率紧密相关<sup>[12]</sup>, 该片剂的受众群体有儿童、成年人及老年人, 胃容量选取 900 mL 的溶出介质能较平均地反应各受众群体体内的溶出过程。盐酸二氧丙嗪片的规格均为每片 5 mg, 根据 2025 年版《中国药典(四部)》中含量测定用紫外-可见分光光度法<sup>[2]</sup>, 本课题组重新建立了灵敏度更高的 HPLC 法测定片剂的溶出度。

### 3.3 方法评价

本研究中采用新建立的盐酸二氧丙嗪片溶出度测定方法, 对 6 个厂家的 16 批次盐酸二氧丙嗪片进行了溶出行为考察, 结果各厂家的盐酸二氧丙嗪片在以水为溶出介质的条件下溶出行为存在明显差异。建立的盐酸二氧丙嗪片溶出度测定 HPLC 法, 检测结果准确性更高、专属性更强、重复性更好, 能更好地对盐酸二氧丙嗪片进行质量控制。

### 参考文献

[1] 陈冰冰, 徐鹏, 黄成珂, 等. 盐酸二氧丙嗪血药浓度的测定及其在健康志愿者体内的药动学[J]. 中国临床药学杂志, 2007, 16(1): 6-9.  
[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, 2025: 69, 192.  
[3] 赵悦清, 周仕海, 柳文洁, 等. 口服固体制剂溶出方法建立

和验证的技术探讨[J]. 药学报, 2018, 53(2): 202-209.

[4] 中国食品药品检定研究院. 中国药品检验标准操作规范(2019年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 175-744.  
[5] 国家药品监督管理局. 关于发布普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则和化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则的通告(2015年第3号)[A/OL]. (2015-02-05)[2024-05-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20150205120001100.html>.  
[6] The United States Pharmacopieial Convention. United States Pharmacopoeia [M/OL]. The United States Pharmacopieial Convention, 2021. <https://online.uspnf.com/uspnf/section/buffer-solutions>.  
[7] 张迪, 岳青阳, 张丽, 等. 不同厂家氟康唑胶囊在 4 种溶出介质中的溶出曲线比较研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(8): 1495-1497.  
[8] FRIEDEL HD, BROWN CK, BARKER AR, et al. FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products[J]. J Pharm Sci, 2018, 107(12): 2995-3002.  
[9] 杨晓菊, 谢沐风. 不同厂家格列美脲片溶出度的比较[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(10): 758-761.  
[10] 张宁. 普通口服固体制剂溶出度试验研究中需关注的问题[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(22): 2607-2610.  
[11] 伏圣青, 陈华, 南楠, 等. 艾司唑仑片溶出度检测方法的建立以及溶出曲线评价[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 885-888.  
[12] 孙悦. 盐酸氯丙嗪片溶出度一致性评价研究[J]. 天津药学, 2024, 36(2): 5-9.  
[13] 李国相, 车颜婷, 高迪, 等. 高效液相色谱法测定地氯雷他定口溶膜的溶出度和溶出曲线[J]. 中南药学, 2024, 22(2): 489-493.  
[14] 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.

(收稿日期: 2024-05-07; 修回日期: 2026-02-01)