盐酸二氧丙嗪颗粒质量标准的完善

邱 娟，张碧珊，李玮玲*
（广州市药品检验所，广东广州 510160）

摘要：为了更好地控制盐酸二氧丙嗪（**1**）颗粒的质量，参照 ChP 2020 年版，增订有关物质检查项。建立了 HPLC 法，色谱柱采用 Phenomenex Luna C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm），流动相为乙酸盐缓冲液和乙腈（75 ∶ 25），流速为 1.0 mL/min，检测波长为 264 nm，柱温 30 ℃。结果显示，14 批次样品的有关物质总量为 0.3%～2.3%。该研究为更加有效地控制 **1** 颗粒的质量，以及其他药品质量标准的完善提供参考。

关键词：盐酸二氧丙嗪；颗粒剂；过敏性哮喘；荨麻疹；有关物质；质量标准
中图分类号：R917 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)02-0239-05
引用：邱 娟，张碧珊，李玮玲. 盐酸二氧丙嗪颗粒质量标准的完善 [J]. 中国医药工业杂志，2025, 56(2): 239-243.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.02.013

Improvement of Quality Standards of Dioxopromethazine Hydrochloride Granules

QIU Juan, ZHANG Bishan, LI Weiling*
(*Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160*)

ABSTRACT: In order to better control the quality of dioxopromethazine hydrochloride (**1**) granules, a HPLC method for determination of the related substances was established with the reference to Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition. The Phenomenex Luna C_{18} column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used, with the mobile phase of ammonium acetate buffer solution-acetonitrile (75 ∶ 25). The flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 264 nm, and the column temperature was 30 ℃. The results showed that the total amount of related substances in the 14 batches of samples was in the range of 0.3% to 2.3%. This study provided a reference for more effectively controlling the quality of **1** granules and improving quality standards for other drugs.

Key Words: dioxopromethazine hydrochloride; granule; allergic asthma; urticaria; related substance; quality of standard

盐酸二氧丙嗪（dioxopromethazine hydrochloride，**1**）颗粒多为儿童用药，主要用于治疗小儿咳嗽、过敏性哮喘、荨麻疹及皮肤瘙痒症[1—3]，在 ChP 2020 年版、USP 43、《英国药典》（BP 2023）、EP 11.0、《日本药局方》（JP 18）均未有收载。ChP 2020 年版二部收载了 **1** 原料药及片剂。通过查询 NMPA 网站的数据库，目前国内有 6 家生产企业，除南通久和药业有限公司执行国家食品药品监督管理局标准 YBH05872008 外，其余企业均执行国家药品标准化学药品地标升国标第二册 WS-10001-(HD-0181)-2002（地标升国标）。后者中没有有关物质检查项，前者采用 HPLC 法测定有关物质，但方法中没有合理的系统适用性要求。因此，2 个现行标准均无法有效评价产品的质量。

针对 **1** 颗粒剂质量标准的局限性，国家药典委员会对该品种开展了标准提高工作，以期更好地控制产品质量。本研究结合标准提高研究情况，对 **1**

收稿日期：2024-04-06
基金项目：2017 年度国家药品标准提高项目（化药 288）
作者简介：邱 娟（1979—），女，硕士，副主任药师，从事化学药品检验及化药质量标准研究。
通信作者：李玮玲（1977—），女，硕士，主任药师，从事化学药品检验及化药质量标准研究。
E-mail：llwwling@163.com

颗粒剂标准中增订有关物质检查项的研究思路进行详细阐述，以期为 **1** 的质量研究提供参考。

1　仪器与试药

2695 型高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；TU- Ⅱ型暗箱式紫外分析仪（上海科哲生化科技有限公司）。

1 颗粒样品（企业 A，批号 M1 ～ M4；企业 B，批号 M5 ～ M7；企业 C，批号 M8 ～ M10；企业 D，批号 M11 ～ M13；企业 E，批号 M14），规格均为每袋 1.5 mg；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 100%，批号 100299-2018003）；乙腈为色谱纯，乙酸铵、冰乙酸、30%过氧化氢溶液、盐酸、氢氧化钠均为分析纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱 Phenomenex Luna C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相　乙酸盐缓冲液（取 0.05 mol/L 乙酸铵溶液 1 000 mL，加入三乙胺 1 mL，用冰乙酸调至 pH 6.0）和乙腈（75 ∶ 25）；检测波长 264 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

2.2　溶液配制

供试品溶液：取 **1** 颗粒剂样品内容物适量，加入乙酸盐缓冲液使溶解，并稀释制成每 1 mL 中约含 **1** 0.15 mg的溶液，用0.45 μm的滤膜滤过，取续滤液，即得。

对照溶液：精密量取供试品溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，用乙酸盐缓冲液定容，摇匀即得。

灵敏度溶液：精密量取对照溶液 1 mL，置 20 mL 量瓶中，用乙酸盐缓冲液定容，摇匀即得。

2.3　系统适用性试验

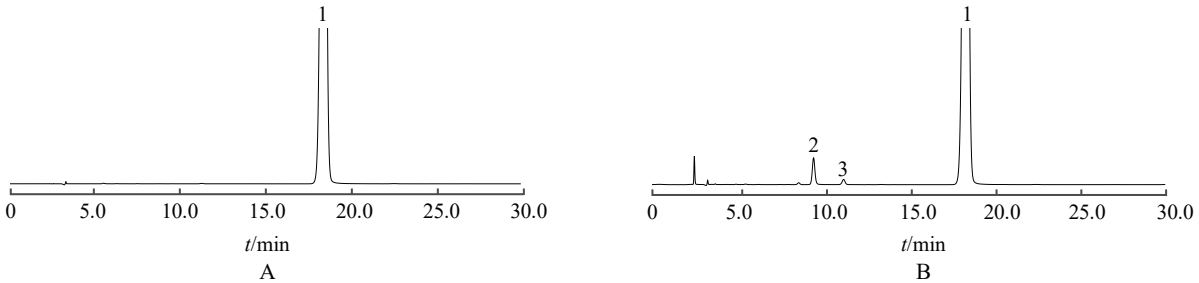
取 **1** 对照品适量，用乙酸盐缓冲液溶解并定量稀释制成 0.15 mg 的溶液，量取上述溶液 10 mL，在距离紫外光（366 nm）灯下 10 cm 内，放置 30 min，加入 30%过氧化氢溶液 0.2 mL，水浴加热 5 min，即得系统适用性溶液。

取系统适用性溶液，按“**2.1**”项下色谱条件测定。结果如图 1 所示，在 **1** 相对保留时间（relative retention time，RRT）0.50 ～ 0.65 内产生 2 个降解产物（杂质Ⅰ和杂质Ⅱ），两峰之间的分离度大于 3.0，提示方法适用性良好。按“**2.2**”项下方法制备灵敏度溶液，按“**2.1**”项下色谱条件测定，记录色谱图，结果如图 1 所示。**1** 峰的信噪比为 18，符合要求。

2.4　专属性试验

取企业 B（批号 M7）样品 2 袋，将内容物全部置20 mL量瓶中，用乙酸盐缓冲液溶解并定容，摇匀，作为贮备液。分别取上述贮备液 2 mL，进行如下破坏试验。①置紫外光灯（分别为 254 和 366 nm）下照射 30 min，放至室温；②加入 30%过氧化氢溶液 0.2 mL；③加入 30%过氧化氢溶液 0.2 mL，水浴加热 5 min，放至室温；④加入 5 mol/L 氢氧化钠溶液 0.2 mL，水浴加热 5 min，放至室温，再加入 5 mol/L 盐酸约 0.2 mL 中和；⑤加入 5 mol/L 盐酸 0.2 mL，水浴加热 5 min，放至室温，再加入 5 mol/L 氢氧化钠溶液约 0.2 mL 中和；⑥水浴加热 30 min，放至室温。将上述未破坏溶液、光破坏、氧化破坏、碱破坏、酸破坏和加热破坏样品，分别按“**2.1**”项下色谱条件测定，并记录色谱图，结果如图 2 所示。

结果显示，样品溶液未破坏时，**1** 主峰保留时间（retention time，RT）约为 16 min，在 RRT 0.50 ～ 0.65



A—未破坏对照品溶液；B—系统适用性溶液。

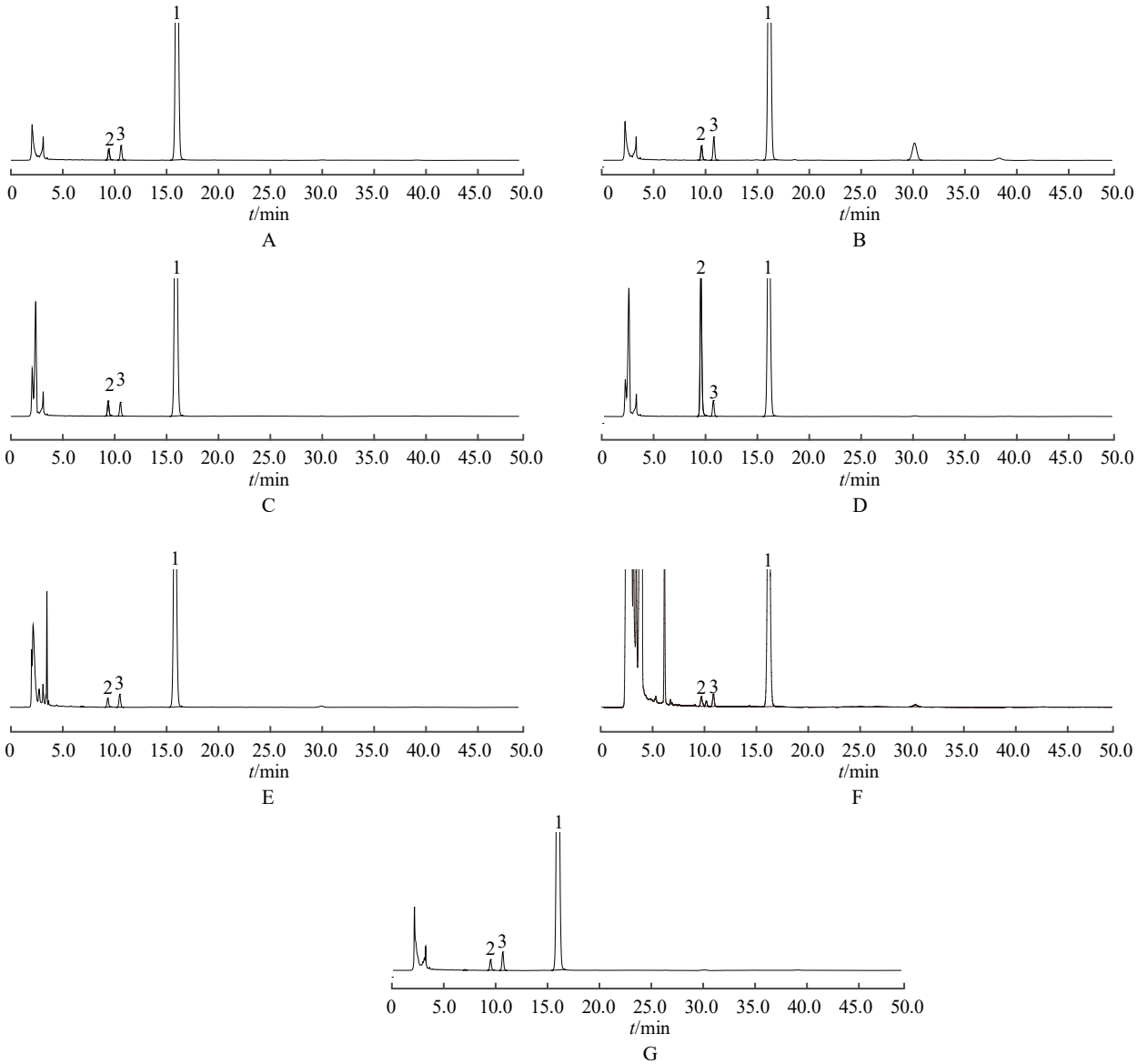
1—**1**；2—杂质Ⅰ；3—杂质Ⅱ。

图 1　系统适用性色谱图

Fig.1　Chromatograms of System Suitability

间有 2 个杂质峰，杂质Ⅰ（RT 为 9.6 min）和杂质Ⅱ（RT 为 10.8 min）。样品溶液在各破坏条件下均会产生一定量降解产物。① 254 nm 紫外光的破坏影响不大，但 366 nm 紫外光则分别使杂质Ⅰ和杂质Ⅱ略微增加 0.4%和 1.0%，同时产生了 1 个较为明显的光降解产物（RT 为 30 min）。②氧化破坏使杂质Ⅰ增加 0.8%。③氧化、加热同时破坏使杂质Ⅰ增加 22.7%。④酸破坏明显产生了 2 个降解产物（RT 3.5 min 和 RT 6.0 min），但对杂质Ⅰ和杂质Ⅱ影响不大。⑤碱破坏对杂质Ⅰ和杂质Ⅱ影响不明显。⑥加热破坏使杂质Ⅰ减少 0.2%，使杂质Ⅱ增加 0.2%。各破坏性样品色谱图中邻近主峰处均无降解产物生成，杂质Ⅰ、杂质Ⅱ和主峰分离明显。综上所述，366 nm 紫外光破坏使样品明显生成杂质Ⅱ，氧化＋加热破坏则会明显产生杂质Ⅰ。

另取 0.15 mg/mL 的 **1** 对照品溶液 10 mL，共 2 份。一份先在紫外光灯（366 nm）下照射 30 min 后，加入 30%过氧化氢溶液 0.2 mL，水浴加热 5 min；

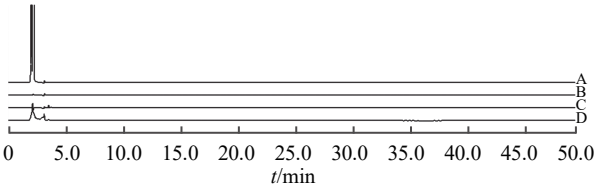


A—未破坏制剂溶液；B—光照破坏（366 nm）；C—氧化破坏；D—氧化加热破坏；E—碱破坏；F—酸破坏；G—加热破坏。
1—**1**；2—杂质Ⅰ；3—杂质Ⅱ。

图 2　破坏试验色谱图

Fig.2　Chromatograms of Stressing Tests

另一份先加入 30%过氧化氢溶液 0.2 mL 水浴加热 5 min，再置紫外光灯（366 nm）下照射 30 min。2 份破坏性溶液照“**2.1**”项下色谱条件测定，结果显示，在 RRT 0.50 ～ 0.65 处均生成 2 个降解产物杂质Ⅰ和杂质Ⅱ，且杂质量的差异不明显，说明破坏顺序不影响降解产物。由实验室中的不同人员照“**2.3**”项下方法配制系统适用性溶液，再照“**2.1**”项下色谱条件测定，所得结果一致。按处方工艺称取辅料，按“**2.2**”项下供试品溶液配制方法制备不含 **1** 的空白辅料溶液，照“**2.1**”项下色谱条件测定，结果显示色谱图中前 3 min 内出现的色谱峰为蔗糖或色素（如图 3 所示）。



A—色素；B—香精；C—甘露醇；D—蔗糖。

图 3　辅料的色谱图

Fig.3　Chromatograms of Excipients

2.5　线性试验

精密称取 **1** 对照品适量，加入乙酸盐缓冲液溶解并稀释，制成质量浓度分别为 0.075、0.375、0.75、1.125、1.5、1.875、2.25、3.0 μg/mL 的系列线性试验溶液，并按“**2.1**”项下色谱条件进行测定。以 **1** 质量浓度 *c* 为横坐标、峰面积 *A* 为纵坐标，进行线性回归。结果显示，**1** 浓度为 0.075 ～ 3.0 μg/mL 时与 *A* 线性关系良好，标准曲线方程为 *A*=37 509.41*c* – 216.70（*r*=0.999 9）。

2.6　检测限（LOD）和定量限（LOQ）

将“**2.5**”项下质量浓度最低的试验溶液逐级稀释，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，将信噪比为 3 作为 LOD，信噪比为 10 作为 LOQ。结果显示，LOD 和 LOQ 分别为 0.25 ng（0.008 3%）和 0.8 ng（0.028%）。

2.7　稳定性试验

取 **1** 颗粒剂样品（企业 B 样品，批号 M5）适量，按“**2.2**”项下方法制备成供试品溶液，于室温放置 24 h，每隔 4 ～ 6 h 按“**2.1**”项下色谱条件进行测定。结果显示，图谱中杂质峰的个数不变，最大单个杂质量和杂质总量的 RSD（*n*=6）分别为 0.68%和 0.55%，说明供试品溶液于室温放置 24 h 内稳定。

2.8　耐用性试验

取“**2.3**”项下系统适用性溶液，按“**2.1**”项下色谱条件，分别考察了不同品牌色谱柱［Shim-pack GIST C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）、Inertsil ODS-3 C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）、YMC-Triart C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）、Phenomenex Luna C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）］和流动相的不同 pH 值（5.9、6.0、6.1）等条件变化对检测结果的影响。结果表明，以上条件发生变化时，系统适用性溶液色谱图中在 RRT 0.50 ～ 0.65 内的 2 个降解产物峰之间的分离度均大于 3.0，说明方法耐用性良好。

2.9　样品测定

取 5 家企业共 14 批样品，按“**2.2**”项下方法分别制备成供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进行测定，采用不加校正因子的主成分自身对照法，扣除蔗糖峰后计算有关物质含量。测定结果如表 2 所示。由于本研究为化学药品标准提高项目，有关物质检查项为增订项目，起草的质量标准尚未公示，有关物质限度的制定还待多方上会讨论。

3　讨论

3.1　系统适用性

本研究参考了 ChP 2020 年版 **1** 原料药项下有关物质检查的色谱系统，但检测结果显示，该色谱系统（pH 6.5）不能有效分离样品中的杂质。因此，调整 pH 值分别为 6.8、6.0 和 5.5 对该色谱系统进行考察。结果显示，当 pH 值发生由 6.8→6.0→5.8→5.5 的变化时，**1**、杂质Ⅰ和杂质Ⅱ在不同品牌 C_{18} 柱上的 RT 逐渐变小，其中杂质Ⅰ变化幅度不大，杂质Ⅱ变化幅度较杂质Ⅰ大，**1** 的变化幅度最大，即 **1** 对 pH 值变化最敏感。在 pH 值逐渐减小的过程中，杂质Ⅰ和杂质Ⅱ之间的分离度随之逐渐减小。当 pH 值为 5.8 时，两峰合二为一，而杂质Ⅱ与 **1** 之间的分离度也逐渐减小。当 pH 值为 5.5 时，杂质Ⅱ比杂质Ⅰ先出峰。综上所述，pH 6.0 的色谱系统能保证在多品牌色谱柱上，主峰的保留时间适宜，杂质Ⅰ和杂质Ⅱ分离大于 3.0。

经过专属性试验对不同破坏条件的考察，确定

表 1 有关物质测定结果

Tab.1 Determination Results of the Related Substances

生产企业	批号	单个杂质 /%	杂质总量 /%
A	M1	0.4	0.5
	M2	0.4	0.4
	M3	0.5	0.6
	M4	0.1	0.3
B	M5	1.6	3.2
	M6	2.5	4.8
	M7	2.6	4.8
C	M8	0.5	0.8
	M9	0.8	2.0
	M10	1.0	2.3
D	M11	0.5	0.8
	M12	0.4	0.8
	M13	0.5	0.6
E	M14	0.3	0.5

系统适用性溶液的制备方法为：对照品溶液经紫外光 (366 nm) 照射后再氧化、加热制得。研究表明，杂质Ⅱ的量随着照射时间和照射强度的增加而增大，因此分别考察照射时长 (30 min、1 h 和 4 h) 的影响，结果降解生成的杂质Ⅱ量分别为 1%、1.6%、2.4%。基于此，在光照破坏时规定，溶液距离光管小于 10 cm，可以保证照射强度，照射时长为 30 min，可以确保主成分不过度降解生成 RT 30 min 的杂质，能稳定生成杂质Ⅱ，结合氧化和加热降解生成杂质Ⅰ的现象，最终得到合理的系统适用性溶液。

3.2 供试品溶液的制备

本次研究征集到 5 家企业样品，各企业样品的处方工艺略有不同，单剂质量分别约为 1.9、3、3、0.9、1.4 g，规格均为 1.5 mg，主药含量均为单剂质量的 0.2%以下。因此，要制备成适宜浓度的供试品溶液，则样品取样量较大，且处方中的主要辅料为蔗糖，若研磨后取样，易吸潮。基于此，供试品溶液的制备方法为：直接取适宜的包装内容物颗粒进行配制。溶剂考察了乙酸盐缓冲液，以及乙腈和水 (75 ∶ 25)，测定结果显示无明显差异，但采用乙酸盐缓冲液做溶剂，基线较后者稍好。并且，将乙酸盐缓冲液作为溶剂时，供试品溶液比较澄清；用 0.45 μm 滤膜过滤，可减小蔗糖带来的黏稠度和色素的影响。空白辅料的考察证明，RT 3 min 左右的色谱峰为蔗糖和色素。

3.3 检测波长的选择

ChP 2020 年版中 **1** 原料药有关物质的检测波长为 258 nm。通过对 **1** 和辅料的紫外扫描观察到，**1** 的最大吸收波长在 264 nm，辅料的最大吸收波长在 258 nm。此外，对样品进行紫外扫描及测定时观察到，14 批样品中的主要杂质也在 264 nm 波长处有最大吸收，因此选择 264 nm 作为检测波长。

3.4 杂质检出及限度

有关物质检查方法中加入灵敏度试验，质量浓度为 0.075 μg/mL（供试品溶液的 0.05%），要求灵敏度溶液记录的色谱图中主峰的信噪比不少于 10，可确保能有效检出杂质而不受仪器灵敏度的影响。ChP 2020 年版中 **1** 原料药项下规定单个杂质限度不得过 0.5%，杂质总量不得过 1.0%。通过对 5 家生产企业 14 批样品的测定，均检出 RT 9.4 min 和 RT 10.8 min 的杂质峰，除其中 1 家企业的样品中 2 个杂质量均超过 1.0%外，其余企业的样品中 2 个杂质的量均分别不超过 0.5%和 1.0%。除部分样品已过效期或临近效期外，该品种的有关物质受多种因素影响。结合样品检测情况和研究结果，增订有关物质检查项保证产品安全性十分必要。

3.5 含量测定

现行标准均采用 HPLC 法测定含量及均匀度，但供试品溶液制备为：将 10 袋内容物，研细后取细粉约一袋量配制成 1.5 mg/mL 的溶液。实际操作中观察到，10 袋内容物量较大，研磨、取样的过程中易出现研磨不均匀、吸潮、取样误差大的情况，导致含量测定不准确。因此将含量测定方法修订为：取本品 10 袋，不需研磨，分别配成溶液 10 份，按“**2.1**”项下色谱条件，调整流动相比例进行测定，按外标法以峰面积计算每袋的含量，并求得 10 袋的平均含量作为含量测定结果，以避免取样过程中的各种误差影响。

参考文献：

[1] 陈孝治, 肖平田, 王钟林. 新编实用药物手册 [M]. 第 3 版, 长沙：湖南科学技术出版社, 2003: 386.

[2] 朱淑梅. 喉源性咳嗽的治疗探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, **17**(28): 4415-4416.

[3] 李翠娟, 王金来. 盐酸二氧丙嗪在咳嗽变异型哮喘中的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, **8**(6): 175-176.