

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.18.020

盐酸溴己新滴丸工艺优选及其盐酸溴己新含量测定

金伟华¹, 邓凯文^{1△}, 蒲志强¹, 陈 华¹, 吴舒仪²

(1. 中国人民解放军西部战区总医院药剂科, 四川 成都 610083; 2. 川北医学院药学院, 四川 南充 637000)
摘要:目的 优选盐酸溴己新滴丸制备工艺, 并建立测定其中盐酸溴己新含量的高效液相色谱(HPLC)法。方法 采用单因素试验法优选滴丸制备工艺。色谱柱为 Eclipse XDB - C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为醋酸溶液(以三乙胺调 pH 至 3.2) - 甲醇(45:55, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 247 nm, 柱温为 30 ℃, 进样量为 10 μL。结果 优选的滴丸制备工艺为, 聚乙二醇(PEG)4000:PEG 6000 = 1:1(m/m), 冷凝剂为液状石蜡, 其温度为(10 ± 2)℃, 药物:基质 = 1:15(m/m), 药液滴制温度控制在 90 ~ 95 ℃, 滴制距离为(10 ± 2)cm, 滴速以每滴 3 ~ 4 s 为佳。盐酸溴己新质量浓度在 0.041 2 ~ 0.206 0 mg/mL 范围内与峰面积线性关系良好($r = 0.999\ 4, n = 5$);精密性、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0%;平均加样回收率为 100.14%, RSD 为 1.34%($n = 9$)。3 批样品的平均含量分别为每丸含 2.57, 2.80, 2.60 mg。结论 优选的该滴丸制备工艺可行, 且效果好;所建 HPLC 法操作简单、专属性强、准确可靠, 可用于盐酸溴己新滴丸中盐酸溴己新的含量测定。

关键词: 盐酸溴己新; 盐酸溴己新滴丸; 高相液相色谱法; 含量测定

中图分类号: R917; R927; R943

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)18-0082-04

Optimization of Preparation Process of Bromhexin Hydrochloride Dropping Pills and Content Determination of Bromhexin Hydrochloride in the Pills

JIN Weihua¹, DENG Kaiwen^{1△}, PU Zhiqiang¹, CHEN Hua¹, WU Shuyi²

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, China 610083; 2. Department of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Bromhexin Hydrochloride Dropping Pills, and to establish a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the content determination of bromhexin hydrochloride in the Pills. **Methods** The preparation process of dropping pills was optimized by the single factor test. The chromatographic column was Eclipse XDB - C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was acetic acid solution (adjusted to pH 3.2 with triethylamine) - methanol (45 : 55, V/V), the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 247 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. **Results** The optimal preparation process of the drop pills was as follows: polyethylene glycol (PEG)4000:PEG6000 = 1:1 (m/m), the condensing agent was liquid paraffin, the temperature was (10 ± 2) ℃, the drug:matrix was 1:15 (m/m), the dropping temperature was controlled at 90 - 95 ℃, the dropping distance was (10 ± 2) cm, and the best dropping speed was 3 - 4 s per drop. The linear range of bromohexidine hydrochloride was 0.041 2 - 0.206 0 mg/mL ($r = 0.999\ 4, n = 5$). The RSDs of precision, stability and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery of bromohexidine hydrochloride was 100.14% with an RSD of 1.34% ($n = 9$). The average contents of the three batches of samples were 2.57, 2.80 and 2.60 mg/pill, respectively. **Conclusion** The optimal preparation process of the dropping pills is feasible and has good effect. The established HPLC method is simple, specific, accurate and reliable, which can be used for the content determination of bromhexin hydrochloride in Bromhexin Hydrochloride Dropping Pills.

Key words: bromohexidine hydrochloride; Bromhexin Hydrochloride Dropping Pills; HPLC; content determination

第一作者: 金伟华, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)jwh311@sina.com。

[△]通信作者: 邓凯文, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)460742656@qq.com。

- 2017, 13(14): 24 - 26.
- [11] 何春龙, 张 屏, 鞠爱华, 等. 灵芝超微粉、普通粉和灵芝提取物高效液相色谱指纹图谱的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 575 - 578.
- [12] 刘 宁. 灵芝药材的质量标准及指纹图谱研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2009.
- [13] 范 雷, 余 乐, 余华丽, 等. 灵芝中 3 种三萜酸的含量测定与特征图谱研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(8): 1040 - 1045.
- [14] 李保明, 古海锋, 李 晔, 等. HPLC 测定不同产地灵芝中 9 种三萜酸[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3599 - 3603.
- [15] 李保明, 华正根, 王洪庆, 等. 不同生长期灵芝子实体三萜酸和多糖含量测定[J]. 食药用菌, 2016, 24(1): 51 - 53.
- (收稿日期: 2021 - 12 - 01; 修回日期: 2022 - 03 - 18)

滴丸是指将固体基质和药物加热熔融后,滴入不相混溶的冷凝液中,熔融液滴在冷凝液中收缩成丸,最终冷凝成固态的制剂^[1-3],具有“三效”(即速效、高效、长效)的优势。滴丸多为舌下含服,药物通过舌下黏膜直接吸收,进入血液循环,避免了吞服时肝脏的首过效应及药物在胃内的降解损失,使药物能以高浓度到达靶器官,迅速起效。盐酸溴己新作为一线药物,主要用于治疗急、慢性支气管炎及支气管扩张等引起的多量黏痰而不易咯出,其滴丸剂型应用广泛。为此,本研究中采用单因素试验法优选盐酸溴己新滴丸制备工艺,并以高效液相色谱(HPLC)法测定该滴丸中盐酸溴己新含量。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

AL204型电子天平(梅特勒-托利多仪器<上海>有限公司,精度为0.1 mg);GT-2013QTS型固特智能双频双功率超声波清洗机(广东固特超声股份有限公司);DZKW-4型电子恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司);ZB-2E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司);1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);PHS-3C型精密pH计(上海康仪仪器有限公司)。

1.2 试剂

盐酸溴己新滴丸(批号分别为20210409、20210412、20210413,西部战区总医院自制,规格为每粒0.036 g,含药量为96.25%~104.87%);盐酸溴己新原料药(晋城海斯制药有限公司,批号为20161106,含量 $\geq 99\%$);盐酸溴己新对照品(Medchemexpress LLC,批号为15159,含量 $\geq 98\%$);聚乙二醇4000(PEG4000,批号为2019042301),聚乙二醇6000(PEG6000,批号为2019091801),均购自成都市科隆化学品有限公司。

2 方法与结果

2.1 滴丸制备方法^[4-6]

2.1.1 滴丸基质选择

选择基质时首先考虑水溶性基质,常用基质为聚乙二醇类。PEG4000的熔点低,滴丸放置过程中易变形或发生粘连,而PEG6000制备的滴丸成型性和硬度均较好^[7],本研究中经过反复多次试验,最终采用了PEG4000:PEG6000=1:1(m/m),以达到滴丸完整、无拖尾、软硬适中的效果。

2.1.2 冷凝剂选择

常用水溶性基质的冷却剂为液状石蜡、甲基硅油,前者表面张力较大、黏度较小,而后者反之^[8]。本研究经试验发现,液状石蜡作为冷凝液效果更佳,且价格低廉,较适合于大生产应用,故选其作为冷凝剂。

2.1.3 药物与基质配比选择

药物与基质配比过低,滴丸的质地变硬,药效下降;过高,滴丸成型率将降低^[9],本试验中最终选择了药物:基质=1:15(m/m)的配比,效果良好,且质量差异^[10]符合要求。

2.1.4 药液滴制温度确定

在配制药液过程中发现,药液温度升高药液变稀,制成的滴丸常为哑铃状,丸重减轻^[5,9]。反之,温度若过低,药物的黏滞度会变大,受重力的影响,液滴会变大,则丸重增加^[6,8]。经多次试验才得到较满意的滴丸剂。其混合搅匀,药液滴制温度控制在90~95℃,液状石蜡冷凝液温度为 $(10\pm 2)^\circ\text{C}$ 。

2.1.5 滴距与滴速确定

滴制距离若太短,液滴冷凝时间太短,滴丸不能很好地成型^[6,8];另一方面,若滴制时的滴速越快,则液滴会越扁越小,滴速越慢,滴丸则会越大越重^[9,11]。经预试验考察,最终确定滴制距离为 $(10\pm 2)\text{cm}$,滴速以每滴3~4 s为佳。

2.1.6 滴丸制备

根据优选的技术参数,称取PEG4000、PEG6000各7.5 g,置玻璃烧杯混合熔融,再称取盐酸溴己新1.0 g,加入混合搅匀,控制药液滴制温度为90~95℃,滴速为每滴3~4 s,液状石蜡作为冷凝液,温度为 $(10\pm 2)^\circ\text{C}$,滴制距离为 $(10\pm 2)\text{cm}$,用5 mL注射器吸取药液,制备盐酸溴己新滴丸^[12-14],共成功制得375粒。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件^[13-16]

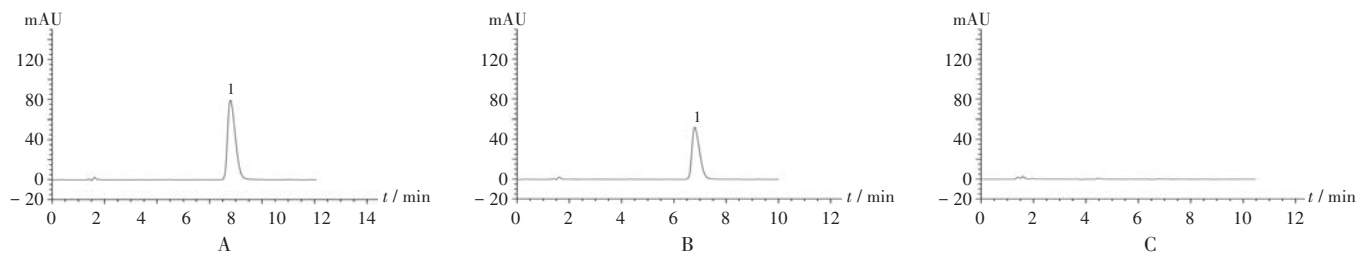
色谱柱:Eclipse XDB-C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:醋酸溶液(冰醋酸40 mL,置1 000 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,用三乙胺调pH至3.2)-甲醇(45:55, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:247 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2.2 溶液制备

取盐酸溴己新对照品适量,精密称定,加入流动相溶解,配制成质量浓度为0.206 mg/mL的对照品溶液。取同一批次的样品3丸,置烧杯中,加入流动相,超声(功率300 W,频率33/40 kHz)处理,溶解后置100 mL容量瓶中,定容,摇匀,滤过,即得供试品溶液。取按滴丸处方及工艺制成的不加盐酸溴己新的基质丸3丸,按供试品溶液制备方法制成阴性对照品溶液。

2.2.3 方法学考察

系统适用性试验:分别精密吸取2.2.2项下3种溶液各10 μL,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果供试品溶液色谱中,在与对照品溶液保留时间相同处有相应色谱峰,理论板数以盐酸溴己新峰计应



1. 盐酸溴己新
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液
图1 高效液相色谱图
1. Bromhexine hydrochloride
A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

不低于3 000;目标峰基线分离良好,且阴性对照无干扰。详见图1。

线性关系考察:分别精密吸取盐酸溴己新对照品溶液2,4,6,8,10 mL,置10 mL容量瓶中,再用流动相稀释,制得0.041 2,0.082 4,0.123 6,0.164 8,0.206 0 mg/mL系列对照品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以峰面积(Y)为纵坐标,质量浓度(X , mg/mL)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 12\,476 X - 125.52$ ($r = 0.999\,4$, $n = 5$)。结果表明,盐酸溴己新质量浓度在0.041 2~0.206 0 mg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察:取2.2.2项下对照品溶液,倍比稀释,以3倍及10倍信噪比(S/N)时的待测成分质量浓度记作检测限及定量限,得检测限为0.001 086 mg/mL,定量限为0.003 626 mg/mL。

精密度试验:取2.2.2项下对照品溶液适量,按2.2.1项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果的 RSD 为1.17% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取供试品溶液适量,室温下分别于0,2,4,8,24 h按2.2.1项下色谱条件进样,记录峰面积。结果的 RSD 为1.32% ($n = 5$),表明供试品溶液在室温下放置24 h内基本稳定。

重复性试验:分别取同批次(批号为20210409)样品6份,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,连续进样,记录峰面积并计算含量。结果平均含量为1粒滴丸约含2.67 mg盐酸溴己新, RSD 为1.71% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知含量的盐酸溴己新滴丸供试品溶液各10 mL,共9份,按盐酸溴己新低、中、高质量浓度分别精密加入对照品溶液,进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果加样回收率为98.47%~102.34%,平均100.14% ($RSD = 1.34\%$, $n = 9$)。

2.2.4 样品含量测定^[17]

取3批盐酸溴己新滴丸样品适量,每批平行3份,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,分别精密吸取10 μ L供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录其峰面积,并以外标法计算含量。结果3批滴丸的平均含量分别为每丸2.57,2.80,2.60 mg ($n = 3$)。

3 讨论

目前盐酸溴己新已制成栓剂、片剂、注射剂、气雾剂、糖浆剂、滴鼻剂及滴丸等剂型^[12,15]。且其他剂型中盐酸溴己新含量测定已有相关报道^[12-13,15-17],但滴丸剂型中该成分含量尚无报道。本研究中成功建立了滴丸单因素优选工艺及测定其中盐酸溴己新含量的HPLC法,优选工艺稳定可靠,含量测定方法操作简单、专属性强、准确可靠,可用于产品的质量控制在。

参考文献

- [1] 王 巍,陈建明.滴丸剂的特点及其应用[J].药学实践杂志,2003,21(4):201-203.
- [2] 医学教育网.滴丸剂具有哪些优点[EB/OL].(2018-07-27)[2021-09-20].<https://www.med66.com/chujizhuguanyaoshi/fudaojinghua/cd1807271325.shtmL>.
- [3] 胡律江,赵晓娟,郭慧玲.“建昌帮”四制香附有效组分速效滴丸制备工艺研究[J].亚太传统医药,2015,11(20):27-29.
- [4] 杜 丽,杜 艳,阎爱荣,等.硝苯地平缓释滴丸的制备含量测定和释放度考察[J].中国药物与临床,2018,18(3):415-416.
- [5] 宋宗辉,朱彩玉,张艺雯,等.肉桂醛滴丸的制备和质量评价[J].药学服务与研究,2019,19(4):250-254.
- [6] 夏海建,张振海,徐凤娟,等.正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J].中华中医药杂志,2013,28(10):2937-2941.
- [7] 燕宪海,张爱丽,田友清.葛花滴丸的制备工艺及葛根素的含量测定[J].安徽农业科学,2011,39(36):22319-22320.
- [8] 吉国辉,李 勇,朱家校,等.参茸滴丸制备工艺及有效成分含量测定方法的研究[J].广东药学院学报,2014,30(4):395-398.
- [9] 苏春梅,张 念,梁翠茵.苯巴比妥滴丸的制备工艺研究[J].齐鲁药事,2005,24(2):111-113.