

中图分类号: R927.2; R974<sup>+</sup>.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)11-0078-03  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.11.017



# 盐酸溴己新葡萄糖注射液中盐酸溴己新含量测定方法改进\*

王婷婷, 陈乃江<sup>△</sup>

(江苏省连云港市食品药品检验检测中心, 江苏 连云港 222006)

**摘要:**目的 改进盐酸溴己新葡萄糖注射液中盐酸溴己新的含量测定方法。方法 通过更换现行局颁标准 YBH10902004-2016Z 和 YBH04412004-2016Z 中的流动相, 以及稀释供试品溶液以减少葡萄糖的进样量, 改进含量测定方法。色谱柱为 Phenomenex Gemini C<sub>18</sub> 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 1.0 g, 加 900 mL 水使溶解, 用 0.5 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.0, 用水稀释至 1 000 mL) - 乙腈(20:80, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 柱温为 40 °C, 检测波长为 249 nm, 进样量为 10 μL。结果 盐酸溴己新色谱峰的理论板数均大于 2 000; 盐酸溴己新质量浓度在 5.21~83.39 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好( $r = 0.9999, n = 8$ ); 精密度、重复性、稳定性试验结果的 RSD 均小于 2.0%; 平均加样回收率为 99.54%, RSD 为 1.53% ( $n = 9$ )。6 批样品中盐酸溴己新的含量为 40.31~41.96 μg/mL ( $n = 2$ )。结论 所建立的方法操作简便、专属性强、准确度高、重复性好, 可用于样品中盐酸溴己新的含量测定。

**关键词:** 盐酸溴己新葡萄糖注射液; 盐酸溴己新; 含量测定

## Improvement in the Content Determination Method of Bromhexine Hydrochloride in Bromhexine Hydrochloride and Glucose Injection

WANG Tingting, CHEN Naijiang

(Lianyungang Inspection Testing Center of Food and Drug, Lianyungang, Jiangsu, China 222006)

**Abstract: Objective** To improve the content determination method of bromhexine hydrochloride in Bromhexine Hydrochloride and Glucose Injection. **Methods** The content determination method was improved by replacing the mobile phase in the current bureau of standards YBH10902004-2016Z and YBH04412004-2016Z, and diluting the test solution to reduce the injection volume of glucose. The chromatographic column was Phenomenex Gemini C<sub>18</sub> column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was phosphate buffer (1.0 g of potassium dihydrogen phosphate was dissolved in 900 mL of water, it was adjusted to pH 7.0 with 0.5 mol/L of sodium hydroxide solution, and diluted to 1 000 mL with water) - acetonitrile (20:80, V/V), the flow rate was 1.0 mL/min, the column temperature was 40 °C, the detection wavelength was 249 nm, and the injection volume was 10 μL. **Results** The theoretical plate numbers of bromhexine hydrochloride chromatographic peaks were all more than 2 000. The linear range of bromhexine hydrochloride was 5.21 - 83.39 μg/mL ( $r = 0.9999, n = 8$ ). The RSDs of precision, repeatability, and stability test results were lower than 2.0%. The average recovery of bromhexine hydrochloride was 99.54% with an RSD of 1.53%

\* 基金项目: 江苏省食品药品监督管理局科研项目[20170230]。

第一作者: 王婷婷, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)124603079@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 陈乃江, 大学本科, 主任药师, 研究方向为药物分析, (电话)18036611589(电子信箱)459213946@qq.com。

Chem, 2018, 26(2): 366 - 375.

[10] TODA I, IDE T, FUKUMOTO T, et al. Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(3): 616 - 622.

[11] 王春, 陆博, 冯莉, 等. 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗干眼的效果和安全性评价[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(11): 1002 - 1004.

[12] AMANO S, INOUE K. Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction[J]. Clin Ophthalmol, 2017, 11: 1677 - 1682.

[13] 曹宪勇, 贺琳, 许昌平, 等. 临时性泪道塞联合地夸磷索钠滴眼液治疗中重度干眼的效果[J]. 广东医学, 2021, 42(11): 1324 - 1327.

[14] 黄蒂, 宋殊琪, 吴真真, 等. 地夸磷索钠滴眼液对干眼患者视觉质量及相关生存质量的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(29): 115 - 118.

[15] 周进, 李丽, 石玉萍, 等. 地夸磷索钠联合玻璃酸钠治疗 FS-LASIK 术后干眼的临床效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(15): 137 - 140.

[16] 刘子彬, 张蕊, 李能, 等. 3% 地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(8): 1271 - 1276.

[17] 侯玉荣. 地夸磷索钠联合常规药物治疗干眼症的临床效果与安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14): 153 - 156.

[18] 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: 480 - 483.

[19] 吴立军, 姜红祥, 周晶. 天然药物化学(第6版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 33.

(收稿日期: 2022-07-21; 修回日期: 2022-12-21)

( $n = 9$ ). The content of bromhexine hydrochloride in six batches of samples was in the range of 40.31 - 41.96  $\mu\text{g} / \text{mL}$  ( $n = 2$ ).

**Conclusion** The established method is simple, specific, accurate, and reproducible, which can be used for the content determination of bromhexine hydrochloride in samples.

**Key words:** Bromhexine Hydrochloride and Glucose Injection; bromhexine hydrochloride; content determination

盐酸溴己新有较强的黏痰溶解作用,主要用于治疗慢性支气管炎及其他呼吸道疾病<sup>[1-2]</sup>。国内生产企业有石家庄四药有限公司和江西科伦药业有限公司,目前分别执行局颁标准 YBH04412004 - 2016Z<sup>[3]</sup>和 YBH10902004 - 2016Z<sup>[4]</sup>,均采用高效液相色谱法测定盐酸溴己新的含量。实际操作中,以2种流动相体系测定盐酸溴己新时会发生粘针现象,重复性差,现行标准难执行<sup>[5]</sup>。为了更有效地控制产品质量,确保临床疗效,本研究中改进了盐酸溴己新的含量测定方法,并进行了方法学验证,以为盐酸溴己新葡萄糖注射液质量标准的完善提供参考。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

U3000型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司);BP211D型电子分析天平(德国赛多利斯公司,精度为十万分之一);KH-700DE型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司,功率为700 W,频率为40 kHz);Milli-Q型超纯水仪(德国默克密理博公司)。

### 1.2 试剂

盐酸溴己新对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100427-201903,含量为99.8%,规格为100 mg);乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯,水为超纯水;盐酸溴己新葡萄糖注射液(石家庄四药有限公司,批号分别为1808023102,1809113102,1809113103;江西科伦药业有限公司,批号分别为B18051902, B18080804, B18080901),规格均为每瓶100 mL,含盐酸溴己新4 mg、葡萄糖5 g。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾1.0 g,加900 mL水使溶解,用0.5 mol/L氢氧化钠溶液调节pH至7.0,用水稀释至1000 mL) - 乙腈(20:80, V/V);流速:1.0 mL/min;柱温:40 °C;检测波长:249 nm;进样量10  $\mu\text{L}$ 。理论板数按盐酸溴己新峰计应不低于2000。

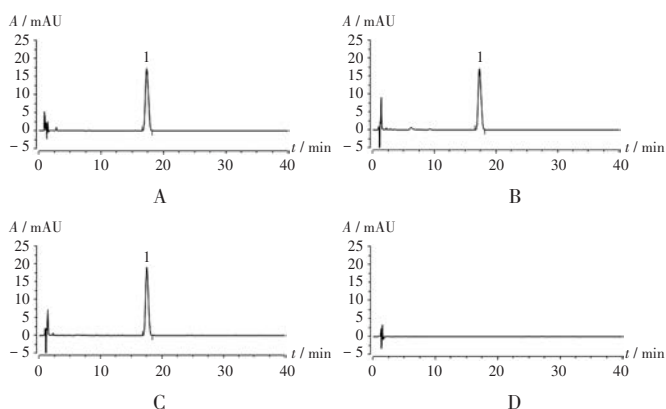
### 2.2 溶液制备

取盐酸溴己新对照品20.89 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加甲醇溶解并定容,摇匀,作为盐酸溴己新对照品贮备液(质量浓度为0.2085 mg/mL)。精密量取盐酸溴己新对照品贮备液适量,加甲醇定量稀释成每1 mL含盐酸溴己新20.85  $\mu\text{g}$ 的溶液,滤过,取续滤

液,作为对照品溶液。精密量取样品5 mL,置10 mL容量瓶中,加流动相稀释成每1 mL含盐酸溴己新20  $\mu\text{g}$ 的溶液,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。按处方工艺制备不含盐酸溴己新的阴性样品,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3种溶液各适量,按2.1项下色谱条件进样测定。色谱图见图1。



1. 盐酸溴己新

A. 对照品溶液 B, C. 供试品溶液(批号分别为1808023102, B18051902) D. 阴性对照品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Bromhexine hydrochloride

A. Reference solution B, C. Test solution (batch numbers were 1808023102 and B18051902, respectively) D. Negative reference solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

线性关系考察:分别精密吸取盐酸溴己新对照品贮备液(质量浓度为0.2085 mg/mL)适量,加甲醇稀释,得质量浓度分别为5.21, 10.42, 20.85, 31.27, 41.70, 52.12, 62.54, 83.39  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的系列对照品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,以对照品溶液质量浓度( $X, \mu\text{g} / \text{mL}$ )为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.26X - 0.1023$  ( $r = 0.9999, n = 8$ )。结果表明,盐酸溴己新质量浓度在5.21 ~ 83.39  $\mu\text{g} / \text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密吸取对照品溶液(质量浓度为20.85  $\mu\text{g} / \text{mL}$ )10  $\mu\text{L}$ ,按2.1项下色谱条件重复进样测定6次,记录峰面积。结果盐酸溴己新峰面积的RSD为0.81% ( $n = 6$ ),表明仪器精密度良好。

重复性试验:取同一批(批号B18051902)样品,依法平行制备供试品溶液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。结果盐酸溴己新平均

含量为41.16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $RSD$ 为1.03% ( $n=6$ ), 表明方法重复性良好。

稳定性试验: 取同一批(批号B18051902)样品, 依法制备供试品溶液, 分别于0, 2, 4, 8, 12, 16, 24 h时按2.1项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果峰面积的 $RSD$ 为0.98% ( $n=7$ ), 表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

加样回收试验: 精密量取9份已知含量的样品(批号B18051902)5 mL, 置20 mL容量瓶中, 分为3组, 每组分别精密加入对照品溶液(质量浓度52.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 2, 4, 6 mL, 加流动相稀释并定容, 摇匀, 按2.2项下方法制备供试品溶液, 按2.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算加样回收率。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( $\mu\text{g}$ ) | 加入量( $\mu\text{g}$ ) | 测得量( $\mu\text{g}$ ) | 回收率(%) | $\bar{X}$ (%) | $RSD$ (%) |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------|---------------|-----------|
| 205.8                 | 104.24               | 310.01               | 99.97  |               |           |
| 205.8                 | 104.24               | 309.64               | 99.62  |               |           |
| 205.8                 | 104.24               | 306.44               | 96.55  |               |           |
| 205.8                 | 208.48               | 416.16               | 100.90 |               |           |
| 205.8                 | 208.48               | 413.36               | 99.56  | 99.54         | 1.53      |
| 205.8                 | 208.48               | 409.84               | 97.87  |               |           |
| 205.8                 | 312.72               | 520.32               | 100.58 |               |           |
| 205.8                 | 312.72               | 516.56               | 99.37  |               |           |
| 205.8                 | 312.72               | 523.02               | 101.44 |               |           |

耐用性试验: 选取不同型号的色谱柱[CAPCELL PAK  $C_{18}$ 柱(250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), Phenomenex Gemini  $C_{18}$ 柱(250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), Waters Symmetry  $C_{18}$ 柱(250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ )], 按2.1项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果样品中的盐酸溴己新峰与其他峰分离完全, 表明方法耐用性良好。

## 2.4 样品含量测定

分别取6批样品, 各2份, 依法制备供试品溶液, 按2.1项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 并计算含量。结果见表2。

表2 盐酸溴己新含量测定结果( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $n=2$ )

Tab. 2 Results of the content determination of bromhexine hydrochloride in samples ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $n=2$ )

| 生产厂家       | 批号         | 含量    |
|------------|------------|-------|
| 石家庄四药有限公司  | 1808023102 | 40.45 |
|            | 1809113102 | 41.96 |
|            | 1809113103 | 40.80 |
| 江西科伦药业有限公司 | B18051902  | 41.16 |
|            | B18080804  | 40.31 |
|            | B18080901  | 41.79 |

## 3 讨论

标准YBH04412004-2016Z中, 以甲醇-0.05 mol/L醋酸铵溶液(89:11,  $V/V$ )为流动相, 取供试品溶液于

249 nm波长处测定; 标准YBH10902004-2016Z中, 以甲醇-水-0.01 mol/mL三乙胺的甲醇溶液(95:5:1.5,  $V/V/V$ )为流动相, 取供试品溶液于249 nm波长处测定。但实际操作中发现, 供试品溶液中的葡萄糖遇到流动相中的甲醇时会析晶, 造成色谱峰鬼峰, 重复进样时峰面积的 $RSD$ 为17%, 提示仪器精密度差。究其原因, 供试品溶液和流动相中甲醇浓度过高, 故本研究中改进局颁标准YBH04412004-2016Z和YBH10902004-2016Z中盐酸溴己新的含量测定方法。

查阅文献[6-10], 片剂、注射剂、滴丸剂、滴鼻剂、吸入粉雾剂等单一制剂中盐酸溴己新含量测定已有相关报道, 但关于复方制剂盐酸溴己新葡萄糖注射液中盐酸溴己新含量尚无报道。曾采用原标准的色谱条件, 将样品分别用流动相、水稀释2倍后再次进样, 结果供试品溶液的粘针现象未明显改善。分别考察了流动相甲醇-水溶液、乙腈-水溶液、乙腈-磷酸盐缓冲液, 发现乙腈洗脱能力强, 出峰较快, 流动相中不加磷酸盐时色谱峰理论板数达不到要求, 定量不准确。故选择乙腈-磷酸盐缓冲液作为流动相。将供试品溶液用乙腈-磷酸盐缓冲液稀释1倍后进样, 进一步减少葡萄糖的进样量, 原方法存在问题是鬼峰和重复进样精密度差及粘针。更换流动相、稀释供试品溶液后, 盐酸溴己新色谱峰的理论板数均大于2000。

综上所述, 改进后的方法操作简便、专属性强、重复性好、结果准确可靠, 符合定量要求, 可用于盐酸溴己新葡萄糖注射液的质量控制。

## 参考文献

- [1] 郝春艳, 王丹, 黄娟. 祛痰剂盐酸氨溴索注射液不同剂量辅助治疗老年肺炎的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2017, 12(30): 139-140.
- [2] 胡志润. 盐酸溴己新葡萄糖注射液治疗老年慢性支气管炎发作期疗效观察[J]. 中国社区医师, 2016, 32(24): 42.
- [3] YBH04412004-2016Z, 国家食品药品监督管理总局国家药品标准[S].
- [4] YBH10902004-2016Z, 国家药品监督管理局标准(试行)[S].
- [5] 陈乃江, 李玲, 王婷婷. 盐酸溴己新葡萄糖注射液质量标准改进建议[J]. 中国药业, 2020, 29(10): 65-68.
- [6] 郑凯, 王玉红, 杨阔. 反相离子对高效液相色谱法测定盐酸溴己新及其片剂的含量[J]. 中国药业, 2010, 19(8): 32-33.
- [7] 赵连民. 高效液相色谱法测定盐酸溴己新注射液的含量[J]. 中国当代医药, 2010, 17(8): 112.
- [8] 金伟华, 邓凯文, 蒲志强, 等. 盐酸溴己新滴丸工艺优选及其盐酸溴己新含量测定[J]. 中国药业, 2022, 31(18): 82-85.
- [9] 金伟华, 蒲志强, 陈华, 等. 盐酸溴己新滴鼻剂的研制及含量测定与透皮性能评价[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(2): 166-169.
- [10] 徐华丽, 陶志强, 曾媛, 等. 盐酸溴己新吸入粉雾剂的质量与稳定性考察[J]. 中国药师, 2018, 21(6): 1002-1006.

(收稿日期: 2022-07-15; 修回日期: 2022-11-28)