

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)04-0105-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.04.019



## 光散射法测定盐酸溴己新原料药粒度分布\*

朱碧楠<sup>1</sup>, 赵波<sup>2</sup>

(1. 浙江省食品药品检验研究院·国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室·全省生物医药接触材料重点实验室, 浙江 杭州 310052; 2. 浙江家和制药有限公司, 浙江 嘉兴 314204)

**摘要:**目的 建立测定盐酸溴己新原料药粒度分布的光散射法。方法 使用激光粒度分析仪、湿法进样, 根据分散条件单因素考察结果设定试验条件, 样品折射率为 1.626, 吸收率为 0.1; 泵转速为 2 000 r/min; 样品分散剂为正己醇-正己烷(1:9, V/V), 超声强度为 10, 分散时间为 5 min。结果 样品  $d_{0.1}$ ,  $d_{0.5}$ ,  $d_{0.9}$  中间精密度的试验结果的 RSD 均小于 5.0% ( $n=3$ ), 重复性试验结果的 RSD 均小于 3.0% ( $n=6$ )。检测结果显示, 样品的粒度较分散, 大小粒径均有一定比例, 粒径分布范围与激光粒度分析法得出的结果基本相符, 与显微镜法所得结果相符。结论 所建方法重复性、耐用性好, 操作简便, 可用于盐酸溴己新原料药粒度及粒度分布的测定。

**关键词:** 盐酸溴己新; 原料药; 粒度; 分布; 光散射法

### Determination of Particle Size Distribution of Bromhexine Hydrochloride Active Pharmaceutical Ingredient by Light Scattering Method

ZHU Binan<sup>1</sup>, ZHAO Bo<sup>2</sup>

(1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control·NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation·Zhejiang Key Laboratory of Biopharmaceutical Contact Materials, Hangzhou, Zhejiang 310052, China; 2. Zhejiang Jiahe Pharmaceutical Co., Ltd., Jiaxing, Zhejiang 314204, China)

**Abstract: Objective** To establish a light scattering method for the particle size distribution determination of bromhexine hydrochloride active pharmaceutical ingredient. **Methods** A laser particle size analyzer with wet method sampling were used. Based on the results of single-factor investigation of dispersion conditions, the experimental conditions were set as follows the refractive index of sample was 1.626 the absorptivity was 0.1; the pump rotational speed was 2 000 r/min; the sample dispersant was *n*-hexanol-*n*-hexane (1:9, V/V); the ultrasonic intensity was 10, and the dispersion time was 5 min. **Results** The RSDs of the intermediate precision test results for  $d_{0.1}$ ,  $d_{0.5}$ ,  $d_{0.9}$  were all lower than 5.0% ( $n=3$ ), and the RSDs of the repeatability test results were all lower than 3.0% ( $n=6$ ). The test results showed that the particle sizes of samples with  $d_{0.1}$ ,  $d_{0.5}$ , and  $d_{0.9}$  were relatively dispersed, with a certain proportion of large and small particle sizes, and the distribution range was basically consistent with the results obtained by caser particle size analysis method, which was consistent with the results obtained by the microscope method. **Conclusion** The established method demonstrates good repeatability and robustness, and is easy to operate, which can be used for the determination of particle size and particle size distribution of bromhexine hydrochloride active pharmaceutical ingredient.

**Key words:** bromhexine hydrochloride; active pharmaceutical ingredient; particle size; distribution; light scattering method

盐酸溴己新是一类可直接作用于支气管、降低痰液中酸性黏多糖含量、促进呼吸道黏膜纤毛运动的祛痰药物<sup>[1-2]</sup>。1961年由德国勃林格殷格翰公司开发, 1973年我国开始研制, 并自1977年起收录于《中国药

\*基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目[2025ZY01093]; 浙江省药品监督管理局科技计划项目[2024007]。

第一作者: 朱碧楠, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药物分析, (电子信箱)15158045609@163.com。

39(6):822-826.

[8] DUBCZAK J, REID N, TSUCHIYA M. Evaluation of limulus amebocyte lysate and recombinant endotoxin alternative assay for an assessment of endotoxin detection specificity[J]. *Europ J Phar Sci*, 2021, 159: 1-6.

[9] 颜明艳, 王月, 顾华鑫, 等. 鲎试剂产业在中国的发展现状及相关建议[J]. *生物学杂志*, 2018, 35(2): 88-91.

[10] 顾晓勇, 钟金香, 关杰耀, 等. 基于鲎试剂需求的中国鲎资源保护的迫切性研究[J]. *中国渔业经济*, 2021, 2(39): 109-116.

[11] 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: 95-97.

[12] 李树徐, 梁进. 微量动态显色法定量检测3种大输液的细菌内毒素[J]. *中国药师*, 2014, 17(6): 1052-1054.

[13] 杨海燕, 辛琰琰, 周继春, 等. 冠心宁注射液中细菌内毒素含量的微量动态显色法定量检测研究[J]. *中医药导报*, 2020, 26(12): 40-43.

[14] 裴宇盛, 陈晨, 耿颖, 等. 微量动态显色法与动态显色法的等效性评价[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(7): 1107-1110.

[15] PEI YS, CAI T, CHENG C, et al. Study on quality control method for pyrogen of monophosphoryl lipid A adjuvant[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(8): 1174-1177.

(收稿日期: 2025-03-07; 修回日期: 2025-09-29)

典》。现临床使用的主要剂型包括单方或复方的片剂、胶囊剂、注射剂、口服溶液剂及气雾剂等。原料药粒度是制剂开发和质量控制的关键参数之一,药物粒度的控制对药物的有效性、稳定性及安全性均具有重要意义。盐酸溴己新作为生物药剂学分类系统(BCS)Ⅳ类药物,粒度分布可直接影响药物溶解度、溶解速度、含量均匀度、稳定性等;而从工艺角度,原料药和辅料的粒度分布可影响制剂过程中物料的流动性、混合均匀性和可压性,进而影响药品质量<sup>[3-9]</sup>。在仿制药一致性评价技术指南中也明确指出,粒度与粒度分布是原料药的关键理化特性,需在药学评价中进行分析<sup>[10]</sup>。2020年版《中国药典(四部)》收录了3种粒度测定方法,即显微镜法、筛分法和光散射法<sup>[11]</sup>(2025年版《中国药典》新增光阻法,但主要适用于微米级大乳粒的检测)。光散射法因其测量速度快、精度高、重复性好,可用于研究颗粒的形态、大小、分布等优点,已逐渐成为原料药粒度分布研究的热点,美国药典/国家处方集(USP/NF, 429章)及欧洲药典(EP, 11版)对粒度的光衍射法测定原理、开发方法和验证方法等也做了一定说明。模式上,干法虽具有测试速度快,操作简单的优点,但通过“碰撞”分散,具有“打碎”的风险,且每个样品仅能测量1次,缺少重复性,而粒度测定的重复性和稳定性是重要的考察指标<sup>[12]</sup>。湿法通过循环分散系统将样品与液体均匀混合并输送到测量区,再返回循环分散系统的粒度测试方式,可实现多次重复测定。故本研究中优先选择湿法建立测定盐酸溴己新原料药粒度分布的模型。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Mastersizer 2000 激光粒度分析仪及工作站, Hydro2000 S型湿法进样器(英国 Malvern 仪器有限公司); BX-53型显微镜(Olympus <中国>有限公司)。

### 1.2 试药

盐酸溴己新原料药[厂家提供,批号分别为WB501U210303202201(参比)、RK004320211002202202(用于方法学研究)、RK004320221103202301(小粒径)];正己烷、正己醇(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为80068618, 20200814)。

## 2 方法与结果

### 2.1 分散介质选择

盐酸溴己新在正己烷中不溶,在甲醇中略溶,在乙醇中微溶,在水中极微溶解。因微量溶解可能会对粒径产生影响,故水不作为盐酸溴己新良好的分散介质,而选择正己烷为分散介质(折射率为1.375),但盐酸溴己新在正己烷中悬浮性差,无法充分混悬于分散介质中,

且测定完毕后仪器中残留较大,需在每次测定间多次频繁清理,考虑加入润湿剂增加溴己新分散效果。可溶于正己烷的物质较少,尝试使用大豆卵磷脂<sup>[12]</sup>,仍存在上述问题。进一步考察添加10%正己醇,盐酸溴己新在正己醇-正己烷(1:9, V/V)中完全不溶,且能较好地分散。

### 2.2 供试品溶液制备

取样品约50 mg,置烧杯中,加入正己醇-正己烷(1:9, V/V)溶液5 mL,混匀,即得。

### 2.3 分散条件单因素考察

泵转速:室温条件下(10~30℃,下同),泵转速小于1 000 r/min时,较大颗粒存在逐渐沉降风险,当转速大于3 000 r/min时,可能会产生气泡,造成结果不稳定,变异系数较大,造成结果失真。综合分析,选择考察1 500, 2 000, 2 500 r/min的泵转速。于正己烷中加入供试品溶液,使遮光度为10%~20%, 1 500, 2 000, 2 500 r/min转速下搅拌,测定粒度6次。结果 $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 在各转速下较稳定(见图1A),最终泵转速选择2 000 r/min。

超声分散与分析时间:室温条件下,设置超声强度为10,分别超声分散0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 min后测定粒度。结果随分散时间延长, $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 逐渐下降,5 min时达到平台值(见图1B),为避免超声时间过长导致结构破碎,故最终选择超声强度为10,分散时间为5 min。进一步对稳定性进行考察,每30 s测定并分析1次,连续30次,共14.5 min,测定结果基本稳定(见图1C)。

测样时间:最佳测定时间取决于样品的粒度及粒度分布,粒度分布范围广的物质需较长测定时间,以确保正确反映样品的粒度分布情况。室温条件下,设背景时间为10 s,分别考察10 s和20 s测定时间下的粒度,结果基本稳定,无明显差异(见图1D),故选择用时较少的10 s。

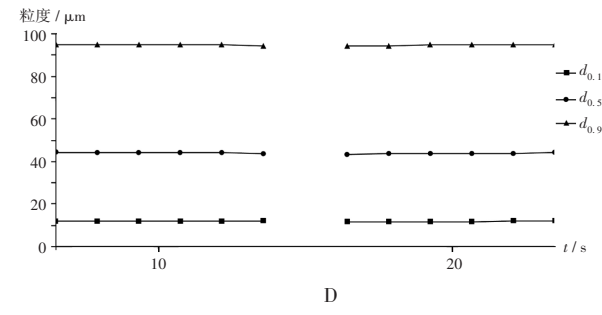
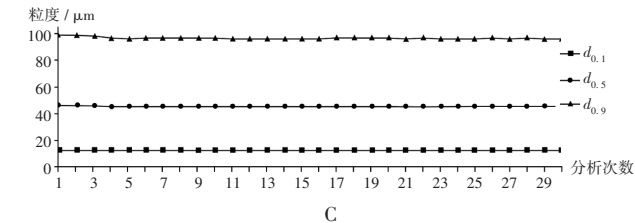
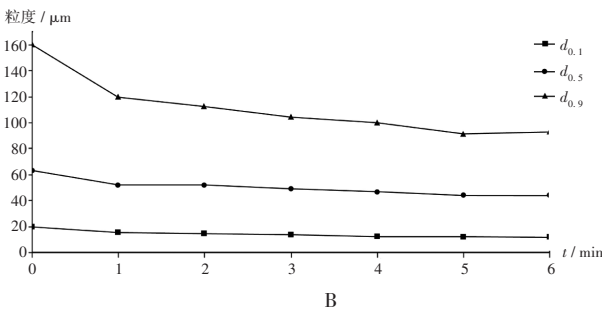
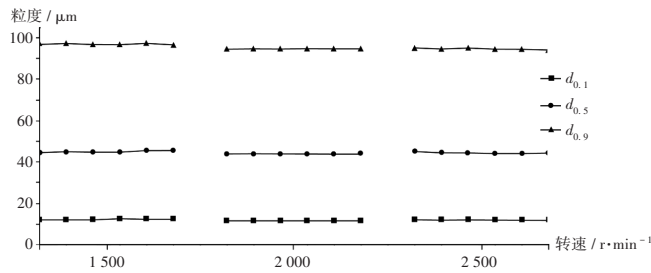
### 2.4 光学参数考察

分别将颗粒吸收率设为1, 0.1, 0.01, 0.001, 样品折射率设为1.400, 1.500, 1.626, 1.700, 测定粒度。室温条件下,当折射率为1.400时,粒度分布图出现双峰,且样品拟合相对较差,不予采用;其他光学参数对本样品的影响较小,各参数下均可得到相对较好的拟合,选择拟合残差值较小,且与加权残差值差异较小的折射率和吸收率组合参数作为最优参数。查询资料颗粒折射率为1.626,考虑本样品为浅色有机化合物粉末,故选择颗粒折射率为1.626,吸收率为0.1。统计残差和加权残差良好。结果见表1、图2。

### 2.5 粒度测定

#### 2.5.1 试验条件

设定分散介质折射率为1.375,颗粒折射率为1.626,颗粒吸收率为0.1,背景测量时间为10 s,样品测



A. 泵转速 B. 分散时间 C. 分析时间 D. 测样时间  
图1 粒度变化趋势图

A. Pump rotational speed B. Dispersion time C. Analysis time  
D. Sample testing time

Fig. 1 Trend of particle size changes

表1 光学参数考察结果(%)

Tab. 1 Results of optical parameters(%)

折射率	吸收率[残差(加权残差)]			
	1	0.1	0.01	0.001
1.400	0.670(0.685)	0.690(1.126)	2.254(4.160)	0.926(1.701)
1.500	0.662(0.678)	0.674(0.888)	0.693(0.825)	0.960(0.968)
1.626	0.659(0.676)	0.682(0.768)	0.736(0.797)	0.847(0.825)
1.700	0.659(0.677)	0.694(0.753)	0.738(0.776)	0.809(0.789)

量时间为10 s, 计算模型为通用模型。向样品槽中加入正己烷溶液, 转速2000 r/min, 待系统稳定后, 对光并测量背景。样品加入样品槽后遮光率(被颗粒散射和吸收的光占光总量的百分比)控制在10%~20%, 开启超声强度为10, 超声时间为5 min。

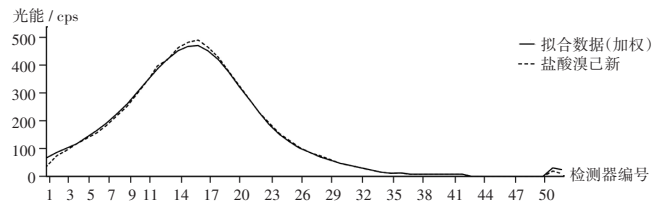


图2 光散射拟合图

Fig. 2 Light scattering fitting curve

### 2.5.2 方法学考察

中间精密度试验: 取2.2项下供试品溶液(批号为RK004320211002202202)适量, 摇匀, 加入样品槽, 按2.5.1项下试验条件进样, 测定粒度, 连续测定3 d。结果的RSD均小于5.0%(n=3), 表明中间精密度良好。详见表2。

表2 中间精密度试验结果(μm, n=3)

Tab. 2 Results of the intermediate precision test(μm, n=3)

时间	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$	时间	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$
第1天	11.886	44.175	94.726	$\bar{X}$	12.216	44.092	94.263
第2天	12.823	43.767	94.263	RSD(%)	4.31	0.66	0.49
第3天	11.938	44.335	93.800				

重复性试验: 取样品(批号为RK004320211002202202), 按2.2项下方法制备供试品溶液, 平行6份, 按2.5.1项下试验条件进样, 测定粒度。结果的RSD均小于3.0%(n=6), 表明方法重复性良好。详见表3。

表3 重复性试验结果(μm, n=6)

Tab. 3 Results of the repeatability test(μm, n=6)

序号	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$	序号	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$
1	11.806	44.206	94.804	5	11.937	44.171	94.781
2	11.848	44.233	94.815	6	11.925	43.964	94.505
3	11.893	44.233	94.745	$\bar{X}$	11.886	44.175	94.726
4	11.910	44.245	94.707	RSD(%)	0.42	0.24	0.12

### 2.5.3 样品粒度测定

取3批样品各适量, 按2.2项下方法制备供试品溶液, 按2.5.1项下试验条件进样, 测定粒度。结果见表4和图3。结果可见, 样品粒度分布较分散, 大小粒径均有一定比例。进一步通过显微测定法, 经显微镜放大200倍验证<sup>[13]</sup>(见图4), 粒径分布范围与前法基本相符。可见, 激光粒度分析(湿)法可有效区分筛分工艺产生的不同粒径范围的原料药。

表4 样品粒度测定结果(μm)

Tab. 4 Results of sample particle size determination(μm)

批号	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$
RK004320211002202202	11.906	44.049	93.943
RK004320221103202301	5.839	19.140	43.290
WB501U210303202201	9.190	34.799	78.405

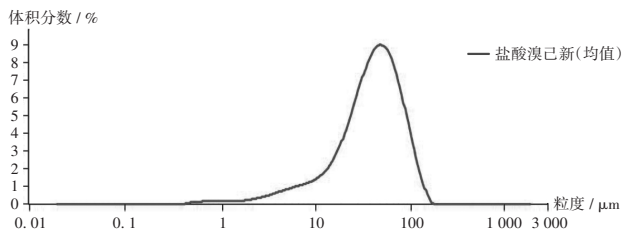


图3 粒度分布(批号为RK004320211002202202)

Fig. 3 Particle size distribution (with batch number of RK004320211002202202)

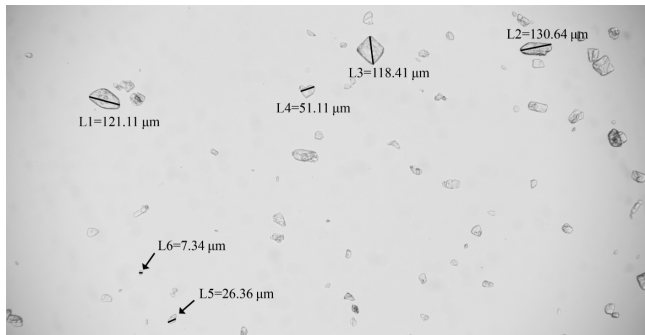


图4 样品显微镜图(批号为RK004320211002202202)

Fig. 4 Micrographs of sample (with batch number of RK004320211002202202)

### 3 讨论

本研究中建立了以激光粒度仪、湿法进样测定盐酸溴己新原料药粒度分布的方法,通过对转速、超声时间、光学参数等条件的考察,选择了最佳的测量参数,并进行了方法学验证。

对于激光衍射法,准确性、重复性是粒度测定的关键考察指标。而在干法和湿法的选择上,原理上,干法分散是采用压缩空气作为分散介质,分散的效果与压力设置有关,颗粒通过以下3种作用实现分散:速度梯度、颗粒之间互相碰撞和颗粒与管壁之间的碰撞,本质均为“碰撞”分散。而湿法分散可通过超声作用(改变时间、功率),机械力(改变搅拌方式、循环方式)和不同的分散剂(改变粒子静电稳定、空间位阻、静电位阻),从多维度、不同原理实现良好的分散,更好地改变粒子的团聚现象。此外,重复性是选择激光衍射法进行粒度测定的关键考察指标,干法只能单次测定,在此方面存在不足,湿法可重复循环测定的特点,可满足试验对重复性及重现性的要求。

遮光率是激光粒度测定中表示悬浮液光学浓度的重要参数,在测量过程中遮光率过大时,粒子浓度过高,易发生二次散射,遮光率较小时,样品中介质颗粒的浓度太低,测定结果的代表性较差。应以不发生二次散射,且有足够的粒子浓度为宜,故本研究中设为10%~20%。

从模型选择上,盐酸溴己新粒度范围较宽,单峰模式针对分布较窄的样品,而多重窄峰模式适用于样品中有

需要区分的几个峰分布区间的测量,均存在模型失真,最终选择通用模式<sup>[14]</sup>,通过数学模型拟合获得粒度分布。

综上所述,粒度分布研究在原料药、辅料及后续制剂的研究中均占有一席之地,涉及药品研发及生产的整个生命周期,均应将粒度分布纳入风险评估体系,进而保证药品质量,确保生产一致性。所建方法操作简单,稳定性好,可准确、快速测定盐酸溴己新的粒度分布。该研究对后续生产工艺的调整和质量把控提供了参考,为国内药品质量评估提供了数据支持。

### 参考文献

- [1] 许明哲,刘毅,何兰,等. 影响盐酸溴己新注射剂临床使用质量的因素研究[J]. 药物分析杂志,2021,41(2):359-369.
- [2] ZANASI A, MAZZOLINI M, KANTAR A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine [J]. Multidiscip Resp Med, 2017, 12(1): 7-21.
- [3] 何驰宇,朱雪萍,胡玉玺. 口服固体制剂粒度和粒度分布相关问题探讨[J]. 药学研究,2023,42(11):884-890.
- [4] 曾凡彬. 影响难溶性药物口服固体制剂溶出特性的理化因素——晶型和粒度[J]. 中国新药杂志,2002(7):507-509.
- [5] TRANT TD, TRAN KA, TRAN HL. Modulation of particle size and molecular interactions by sonoprecipitation method for enhancing dissolution rate of poorly water-soluble drug [J]. Ultrason Sonochem, 2015, 24: 256-263.
- [6] 沈丹丹,曾令高,许娟,等. 激光粒度仪测定环索奈德粒度分布的应用研究[J]. 中国抗生素杂志,2019,44(8):946-952.
- [7] 张银龙,冯悦,李巧霞,等. 帕博西尼的粒度激光散射测定方法的建立和验证[J]. 药物分析杂志,2019,39(3):436-440.
- [8] 姜学美,肖波,邹玉明,等. 复方倍他米松注射液粒度及粒度分布测定方法研究[J]. 中国药业,2021,30(10):68-72.
- [9] 吴燕,刘菁,安彦,等. 甲基纤维素粒度与粒度分布测定法研究[J]. 药物分析杂志,2019,39(4):755-762.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 化学仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求(试行)[A/OL]. (2016-05-26)[2024-05-23]. <https://www.nmpa.gov.cn/xgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20160817223701893.html>.
- [11] 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,2020:145-147.
- [12] 宋晓娇,夏俊,陈峰,等. 粒度检测方法研究及其在口服吸入制剂研发中的应用[J]. 药物评价研究,2019,42(12):2319-2324.
- [13] 郑敏侠,辛芳,刘晓峰. Mastersizer 2000型激光粒度仪技术参数对粒度分布的影响[J]. 中国粉体技术,2013,19(1):76-80.
- [14] 阮昊,徐东海,陈悦,等. 激光衍射法测定对乙酰氨基酚粒度分布的方法研究[J]. 中国现代应用药学,2023,40(2):213-218.

(收稿日期:2025-02-13;修回日期:2025-09-13)