盐酸溴己新的晶型表征及其在颗粒和分散片中的晶型稳定性

张韩一兰[1]，胡宇华[1]，张　嵩[2]，徐卫国[2]，杨庆云[1]*
（1. 中国医学科学院&北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室，北京 100050；
2. 江西亿友药业有限公司，江西抚州 331800）

摘要：盐酸溴己新（**1**）是一种常用祛痰药，存在多晶型现象，晶型转变可能影响其药效。该研究采用红外光谱（IR）法、粉末X射线衍射（PXRD）分析和差示扫描量热（DSC）法对**1**颗粒和**1**分散片进行晶型表征，探究了其在制备和贮存过程中**1**的晶型稳定性。通过IR法和PXRD法可鉴别出**1**的3种不同晶型；而DSC法对不同晶型的特征区分不明显，不可用于**1**晶型表征。IR法和PXRD法分析结果显示，在颗粒、分散片的制备过程中，以及在高温、光照、高湿条件下贮存，晶型A均未发生晶型转变，稳定性良好。该研究为产品质量控制水平的提高和生产过程的监测提供了试验数据。

关键词：盐酸溴己新；晶型；稳定性；颗粒；分散片
中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1104-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.017

Crystal Form of Bromhexine Hydrochloride and Its Crystal Stability in Granules and Dispersible Tablets

ZHANG Hanyilan[1], HU Yuhua[1], ZHANG Song[2], XU Weiguo[2], YANG Qingyun[1]*
(*1. State Key Lab. of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050; 2. Jiangxi Yiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Fuzhou 331800*)

ABSTRACT: Bromhexine hydrochloride(**1**) is a commonly used expectorant, showing a polycrystalline phenomenon. Crystal transformation might affect its efficacy. Infrared spectroscopy(IR), powder X-ray diffraction(PXRD), and differential scanning calorimetry(DSC) analyses were adopted to characterize crystal patterns of **1** in its granules and dispersible tablets, and the crystal stability of **1** during the preparation and storage processes was studied. Through IR and PXRD analyses, three different crystal forms of **1** could be identified, while the characterization results of three different crystal forms by DSC were not remarkable. The results indicated that crystal form A of **1** showed good crystal stability and did not undergo crystal transformation during the preparation processes of granules and dispersible tablets or storage under high temperature, light, and high humidity conditions. This paper provided data for improving quality control levels and monitoring the production process.

Key Words: bromhexine hydrochloride; crystal form; stability; granule; dispersible tablet

盐酸溴己新（bromhexine hydrochloride，**1**，图1），化学名称为*N*-(2-氨基-3,5-二溴苄基)-*N*-甲基环己胺盐酸盐，广泛用于治疗慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿等呼吸系统疾病[1—3]，作用机制主要为降低痰液黏度、促进肺通气和咳痰、清除残余病毒[4]。近期相关研究表明，**1**有望成为治疗新型冠状病毒感染（COVID-19）的候选药[5—7]。目前，国内上市的**1**制剂只有片剂和注射剂，缺乏适合儿童服用的剂型。

1存在多晶型现象。KONG等[8]在1984年首次解析了**1**的1种晶型（经对比为本研究中的晶型

收稿日期：2022-09-19
基金项目：江西省重大科技研发专项(20203ABC28W017)
作者简介：张韩一兰(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：药物质量控制。
通信作者：杨庆云(1978—)，女，博士，研究员，从事药物质量控制研究。
E-mail：yqy@imm.ac.cn

B）；HUANG 等[9] 开发了用于 **1** 晶型鉴别的 X 射线吸收精细结构光谱法。但目前对 **1** 制剂制造工艺过程中晶型稳定性的系统研究尚未见报道。不同晶型药物的理化性质和临床疗效等可能存在较大差异，且晶型可能随环境变化发生转变，进而影响药物在体内的溶解和吸收。因忽视多晶型现象而导致药物在生产和贮存过程中发生转晶、引起药害事件的情况并不罕见，如氯霉素棕榈酸酯的 3 种晶型生物利用度差异明显，曾因忽视了其多晶型研究，导致上市后出现了药品生物利用度降低的事故[10]。因此，应深入研究药物晶型，明确晶型种类和药用晶型，考察制剂制备过程和贮存过程中的晶型稳定性。

本课题组开发了多种规格的 **1** 颗粒和 **1** 分散片[11—12]，与常规儿童用液体制剂相比，具有服用方便、性质稳定、剂量准确的优点，适于不同年龄段儿童服用，可有效提高患者服用顺应性。本研究联合采用红外光谱（IR）法、粉末 X 射线衍射分析（PXRD）分析和差示扫描量热（DSC）法等对 **1** 晶型进行系统研究，深入考察了 **1** 颗粒和 **1** 分散片制备工艺对晶型的影响，研究了药物晶型稳定性的影响因素。

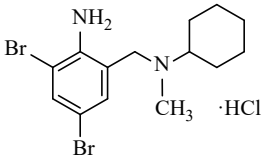


图 1 1 的化学结构

Fig.1 Chemical Structure of **1**

1 仪器与试药

D5000 型 PXRD 仪（德国 Siemens 公司）；Nicolet 5700 型傅里叶变换红外光谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；DSC-1 型 DSC 仪和 HB43-S 型快速水分测定仪（瑞士 Mettler Toledo 公司）；DP30A 型单冲式压片机（北京国药龙立科技有限公司）；DHG-9040A 型鼓风干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；mini 型流化床（德国 Glatt 公司）；HNP-250GSD-2 型药品光照稳定性试验箱（重庆盖博试验设备有限公司）。

1 对照品（晶型 A，色谱纯度 99.84%；晶型 B，色谱纯度 99.08%；晶型 C，色谱纯度 99.15%）为实验室自制；**1** 原料药（批号 XGYZ20180402、XGYZ20180403，色谱纯度分别为 99.84%和 99.68%）、其他辅料均由江西亿友药业有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 晶型样品的制备方法

通过改变溶剂条件（单一、混合）与配比、晶体生长温度（低温、高温）及制备方法（重结晶、旋转蒸发）等工艺参数，筛选不同晶型样品的制备条件。共制备了 3 种不同晶型的 **1** 对照品，分别为：晶型 A，可采用 95%乙醇或甲醇作为重结晶溶剂制备[13]；晶型 B，可采用 70%乙醇作为重结晶溶剂制备[14]；晶型 C，可采用无水乙醇作为重结晶溶剂制备。各晶型样品经干燥，研磨，过 150 μm 孔径的筛网，备用。

2.2 晶型的表征方法

2.2.1 DSC 分析

称取样品 2 ～ 4 mg，置标准铝坩埚（40 μL）中，以标准铝坩埚作为参比坩埚，置 DSC 仪中进行分析。设置条件为：升温速率 10 ℃ /min；升温区间 30 ～ 300 ℃；炉内气体 氮气。

结果（图 2）表明，3 种晶型 **1** 的 DSC 图谱中均只有 1 个熔融吸热峰，晶型 A、晶型 B 和晶型 C 的峰值分别在 248.76、248.61 和 248.68 ℃，峰形尖锐，未见其他溶剂峰或转晶峰。融化吸收能量分别为 196.14、205.00 和 206.12 mJ。3 种晶型的 DSC 图谱吸热峰位置和形状均无明显不同，仅能量吸收值稍有差异，不宜作为 **1** 晶型鉴别的表征手段。

2.2.2 IR 分析

称取样品约 1 mg，加 KCl（$m_{样品}$ ∶ m_{KCl}=1 ∶ 200）共同研磨，压片后进行检测。3 种晶型 **1** 的 IR 谱图（图 3）基本一致，**1** 分子结构中的主要官能团，如氨基、苯环、甲基和亚甲基等都存在。**1** 对照品 3 种晶型的 IR 图谱可通过 2 600 和 860 ～ 880 cm^{-1} 2 处峰形的不同加以区分，如表 1 所示。

2.2.3 PXRD 分析

称取样品 50 mg 置样品架上，用玻璃板压平，于室温（20 ℃）记录衍射图谱，辐射源为 CuK_α，石墨单色器，管压为 40 kV，管流为 150 mA，2θ

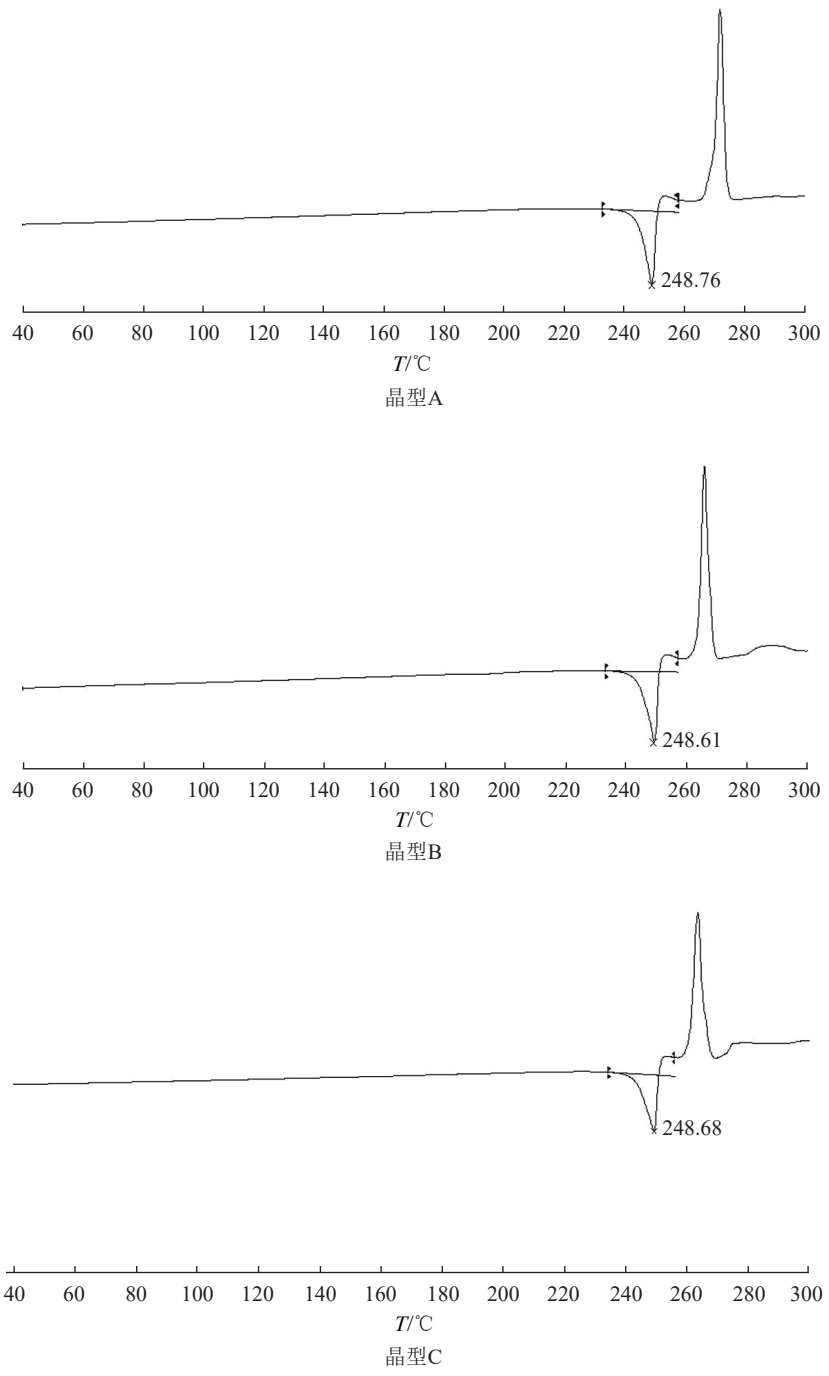


图 2　3 种晶型 1 的 DSC 曲线

Fig.2　DSC Curves of Three Crystal Forms of **1**

扫描范围为 3° ～ 80°，扫描速度为 8(°)/min，步长为 0.02°，发散狭缝（DS）为 1°，防散射狭缝（SS）为 1°，接受狭缝（RS）为 0.15 mm。结果如图 4 所示，3 种晶型的 PXRD 图谱存在显著差异，晶型 A 特征衍射峰的 2θ 值（峰强度）为：6.99°(9 157，100％)、28.26°(3 536，38.62％)、35.76°(5 429，95.29％)；晶型 B 特征衍射峰的 2θ 值（峰强度）为：3.36°(78 121，100％)、17.88°(16 897，21.63％)；晶型 C 特征衍射峰的 2θ 值（峰强度）为：6.99°(32 000，100％)、14.17°(20 336，63.55％)。

表 1 3 种晶型 1 的 IR 特征峰

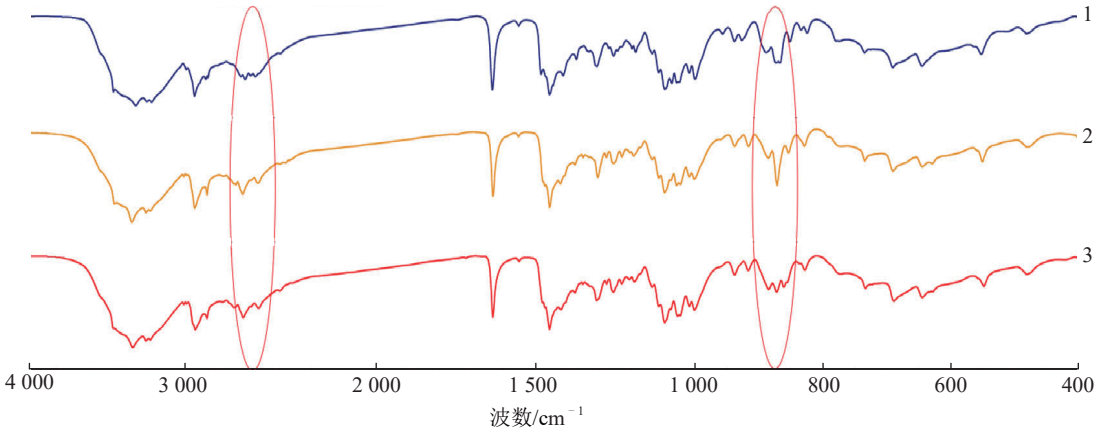
Tab.1 IR Characteristic Peaks of Three Crystal Forms of **1**

晶型	IR特征峰	
	2 500～2 600 cm^{-1}	860～880 cm^{-1}
A	宽峰，多重峰	峰形尖锐
B	尖峰，双峰	峰形尖锐
C	尖峰，双峰	峰形较宽

2.3 制剂的制备方法

2.3.1 1 颗粒

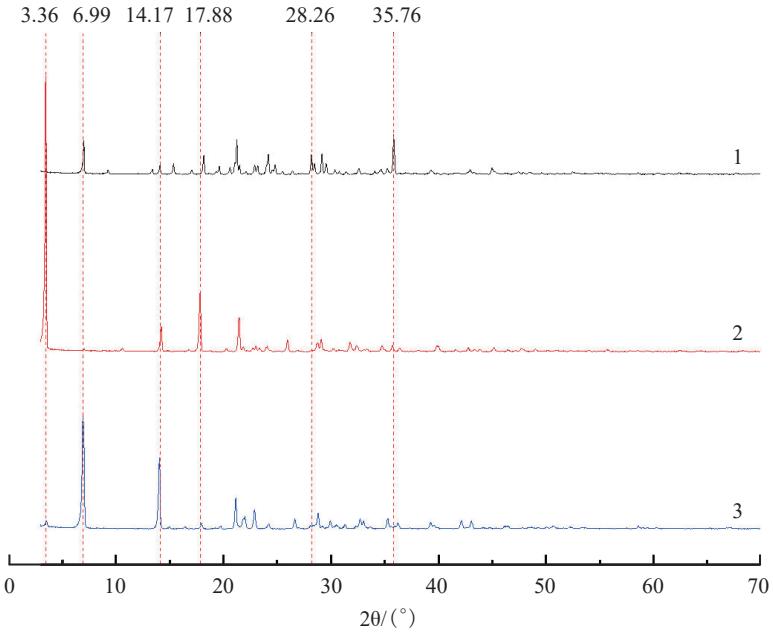
按文献[11]报道：将乳糖 164.2 g、山梨醇 328.3 g、二氧化硅 5 g 混合均匀，得空白辅料；将空白辅料与 3 种晶型的 **1** 分别以 $m_{空白辅料}$ ∶ m_1=1 ∶ 1 的比例混合均匀，得混粉；以纯净水为湿润剂制成软材，



1—原料药（批号 XGYZ20180402，晶型 A）与 KCl 的片剂；2—晶型 B 与 KCl 的片剂；3—晶型 C 与 KCl 的片剂。

图 3 3 种晶型 1 的 IR 图谱

Fig.3 IR Spectra of Three Crystal Forms of **1**



1—晶型 A；2—晶型 B；3—晶型 C。

图 4 3 种晶型 1 的 PXRD 图谱

Fig.4 PXRD Patterns of Three Crystal Forms of **1**

过 830 μm 孔径的筛网，于 40 ℃烘箱干燥至减失质量为 2.0%～6.0%，整粒，得 3 种晶型的 **1** 颗粒。

2.3.2　1 分散片的制备方法

按文献[12]报道：将微晶纤维素 7.5 g、交联聚维酮 8.0 g、乳糖 6 g、预胶化淀粉 3 g 和硬脂酸镁 0.8 g 混合均匀，制得空白辅料；将空白辅料与 3 种晶型的 **1** 分别以 $m_{空白辅料}$∶m_1=7∶3 的比例混合均匀，以纯净水为润湿剂制成软材，过 830 μm 孔径的筛网，于 45 ℃烘箱中干燥至减失质量为 2.0%～6.0%；整粒，用压片机压片，得 3 种晶型的 **1** 分散片。

2.4　1 颗粒及分散片的晶型分析

采用 PXRD 和 IR 分析 2 种方法监测 **1** 颗粒和分散片制备过程中 **1** 的晶型变化情况，考察制备过程对晶型的影响。

在 **1** 颗粒和分散片的处方[13—14]中，**1** 质量分数分别为 2%和 6.66%，由于辅料占比较高，会导致不同晶型 **1** 的特征峰被掩盖，因此需要进行主药占比的筛选。按上述处方配制 2 种制剂的空白辅料，按表 2 所示比例混合空白辅料和 **1** 晶型 A，混粉采用 IR 和 PXRD 法进行分析。

表 2　不同处方 1 颗粒和分散片的 IR 和 PXRD 分析结果

Tab.2　Results of IR and PXRD Analyses of Different Formulations of **1** Granules and Dispersible Tablets

剂型	**1**质量分数/%	IR(2 500～2 600 cm^{-1})	PXRD/(°)
颗粒混粉	2	—	—
	5	—	—
	10	—	—
	30	宽峰，多重峰	6.99，28.26
	50	宽峰，多重峰	6.99，28.26
分散片混粉	6.6	—	—
	20	—	6.99，28.26
	30	宽峰，多重峰	6.99，28.26
	50	宽峰，多重峰	6.99，28.26

注：—表示未检出晶型 A 的特征峰。

结果（表 2）显示，**1** 颗粒和分散片中 **1** 质量分数 >30%时，均能检出晶型 A 的 IR 特征峰型（图存编辑部）。**1** 颗粒中 **1** 质量分数 >30%时，能检出晶型 A 的 PXRD 特征峰；**1** 分散片中 **1** 质量分数 >20%时，能检出晶型 A 的 PXRD 特征峰。由于在 **1** 颗粒的制粒过程中，**1** 质量分数为 30%的混粉成粒性较差，因此选择 **1** 质量分数为 50%进行后续的晶型考察。

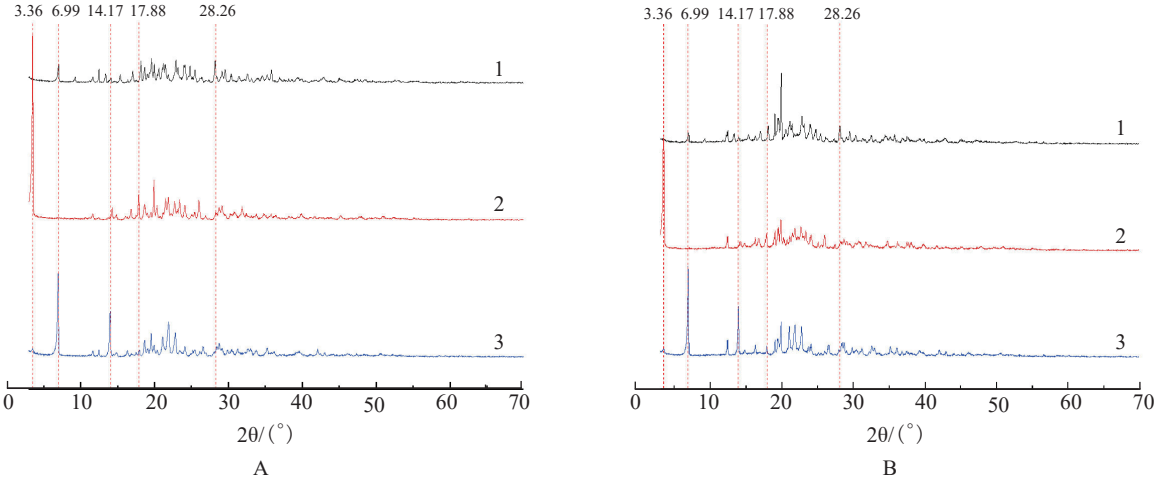
取“**2.3**”项下制备的 **1** 颗粒和 **1** 分散片，采用 IR 法和 PXRD 法分别进行晶型监测。2 种制剂的 IR 谱图（图存编辑部）中，2 500～2 600 cm^{-1} 处的特征峰仍可用于区分晶型 A 与其他 2 种晶型；而 860～880 cm^{-1} 处的信号因辅料干扰，不能区分 3 种晶型，后续的晶型鉴别试验中不再采用 IR 图谱中 860～880 cm^{-1} 处的信号。2 种制剂的 PXRD 图谱如图 5 所示，不同晶型 **1** 与辅料混合后，均能检出对应晶型的特征信号，且晶型 A 的特征信号（6.99°和 28.26°）较弱，晶型 B（3.36°和 17.88°）和晶型 C（6.99°和 14.17°）的特征信号较强，因此 PXRD 法可用于鉴定制剂中 **1** 的晶型。

为进一步验证制备过程和贮存过程中 **1** 晶型的转变情况，取“**2.3**”项下制备的 3 种晶型的 **1** 颗粒，按 $m_{晶型A}$∶$m_{晶型B}$∶$m_{晶型C}$=5∶1∶1、10∶1∶1、25∶1∶1、50∶1∶1、100∶1∶1 的比例混合，进行 PXRD 分析，对比晶型 B 特征峰（3.36°）和晶型 C 特征峰（6.99°）及相对强度。结果显示，当混晶中晶型 A 占比超过 50 时，PXRD 谱图中能清晰分辨晶型 B 和 C 的特征信号，说明如果有 2%的晶型 A 转变为晶型 B 或 C，即可观察到 PXRD 特征信号的变化，可用于检测 **1** 晶型的转变情况。

综上所述，晶型 A 的 **1** 颗粒和分散片的制备过程中，检测到晶型 A 的特征信号，未检测到晶型 B 和晶型 C 的特征信号，表明制备过程中 **1** 未发生转晶现象。

2.5　1 颗粒及分散片的晶型稳定性

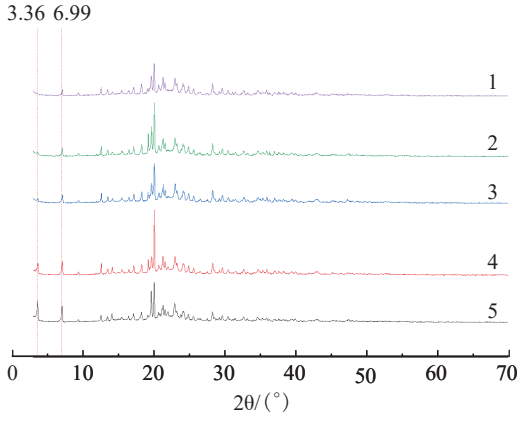
为考察 **1** 颗粒和分散片在贮存过程中 **1** 的晶型稳定性，采用晶型 A 的 **1** 制备颗粒和分散片，分别于高温（60 ℃）、光照（4 500±500）lx、高湿［相对湿度（RH）：颗粒为（75±5）%，分散片为（60±5）%］条件下放置 30 d，于 d5、d10 和 d30 取样，研磨后采用 IR 和 PXRD 法分析，监测其晶型变化情况。PXRD 图谱如图 7、8 所示。结果显示，各个时间点的 **1** 颗粒和分散片样品的 IR 图谱在 2 500～



1—晶型 A 与辅料混粉；2—晶型 B 与辅料混粉；3—晶型 C 与辅料混粉。

图 5 不同晶型的 1 颗粒（A）和 1 分散片（B）的 PXRD 图

Fig.5 PXRD Patterns of **1** Granules (A) and **1** Dispersible Tablets (B) with Different Crystal Forms



1 ～ 5—*m*（晶型 A）：*m*（晶型 B）：*m*（晶型 C）分别为 100：1：1、50：1：1、25：1：1、10：1：1 和 5：1：1。

图 6 3 种晶型混合颗粒 PXRD 图

Fig.6 PXRD Patterns of Mixture of Three Crystal Forms

2 600 cm^{-1} 处均为宽峰、多重峰，PXRD 图谱均检出晶型 A 的特征信号（6.99° 和 28.26°），IR 法未检出晶型 B 和晶型 C 的特征信号（图存编辑部），表明 2 种制剂在 30 d 内晶型稳定性良好。

3 结论

本研究采用 IR、PXRD 和 DSC 法对 **1** 的 3 种晶型进行鉴别和表征。结果表明，3 种晶型 **1** 的 IR 图谱和 PXRD 图谱分别具有典型特征峰，可用于鉴别 3 种晶型；而 DSC 法难以区分 3 种晶型。相较而言，PXRD 法的灵敏度略优于 IR 法，但 IR 法操作简便，普适性更高，2 种方法各有特色，可根据实际情况采用。将 IR 和 PXRD 法用于研究 **1** 颗粒和分散片制备过程中晶型的变化，结果表明，**1** 颗粒和分散片的制备过程中可保持 **1** 晶型，未发生晶型转化。随后考察了用晶型 A 制备的 **1** 颗粒和分散片在高温、高湿和光照条件下的晶型稳定性，结果显示 30 d 内晶型 A 的 **1** 颗粒和分散片晶型稳定性良好，提示 **1** 的 2 种制剂在贮存和运输过程中不会发生转晶现象。

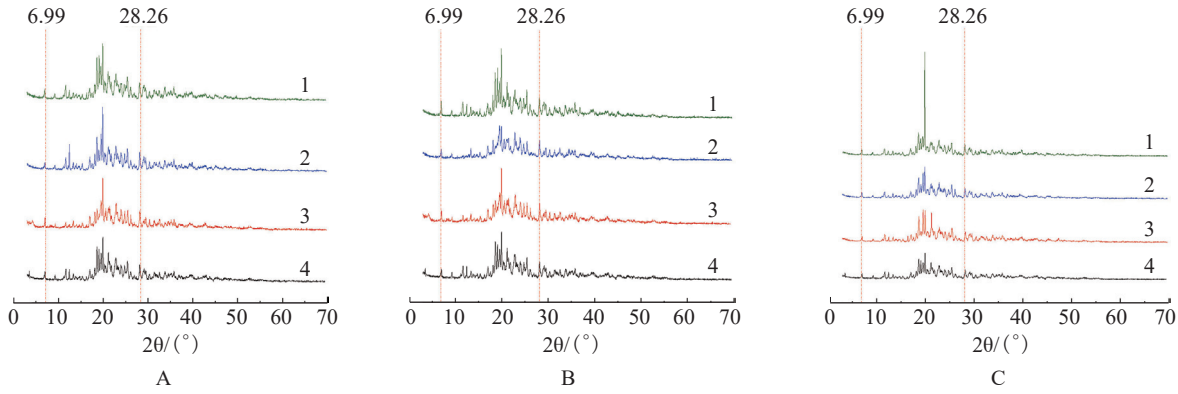
本研究为 **1** 晶型鉴别提供了检测方法和基础研究数据，对 **1** 及其制剂的质量控制和生产过程的监测具有重要意义和应用价值。

参考文献：

[1] HAMILTON W F, PALMER K N, GENT M. Expectorant action of bromhexine in chronic obstructive bronchitis [J]. *Br Med J*, 1970, **3**(5717): 260-261.

[2] OLIVIERI D, CIACCIA A, MARANGIO E, *et al*. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo [J]. *Respiration*, 1991, **58**(3/4): 117-121.

[3] LANGLANDS J H. Double-blind clinical trial of bromhexine as a mucolytic drug in chronic bronchitis [J]. *Lancet*, 1970, **295**(7644): 448-450.

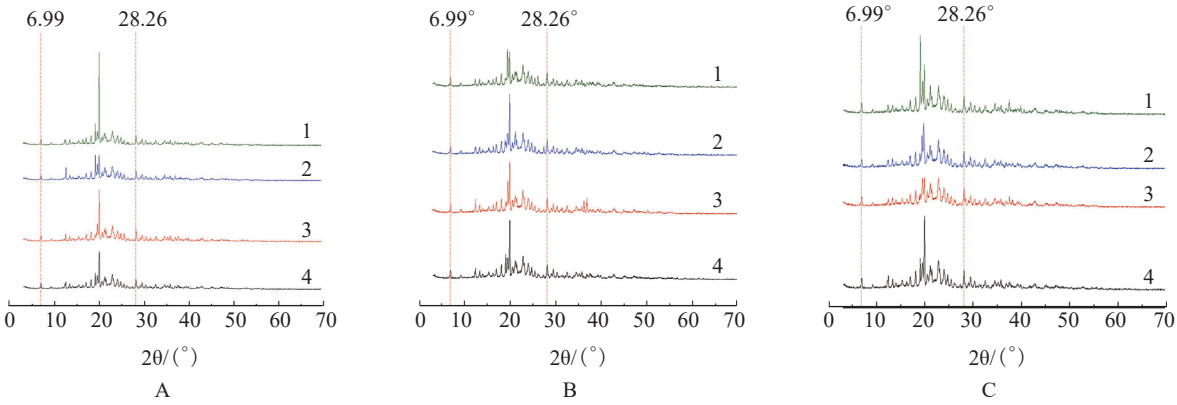


A—高温（60 ℃）；B—高湿［RH(75±5) %］；C—光照（4 500±500) lx。

1—放置 30 d；2—放置 10 d；3—放置 5 d；4—新制备。

图 7　1 颗粒稳定性试验的 PXRD 图

Fig.7　PXRD Patterns of **1** Granules in the Stability Test



A—高温（60 ℃）；B—高湿［RH(60±5) %］；C—光照（4 500±500) lx。

1—放置 30 d；2—放置 10 d；3—放置 5 d；4—新制备。

图 8　1 分散片稳定性试验的 PXRD 图

Fig.8　PXRD Patterns of **1** Dispersible Tablets in the Stability Test

[4] ZANASI A, MAZZOLINI M, KANTAR A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine [J]. *Multidiscip Respir Med*, 2017, **12**(1): 7.

[5] MIKHAYLOV E N , LYUBIMTSEVA T A, VAKHRUSHEV A D, *et al*. Bromhexine hydrochloride prophylaxis of COVID-19 for medical personnel: a randomized open-label study [J]. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2022, **2022**: 4693121.

[6] DEPFENHART M, DE VILLIERS D, LEMPERLE G, *et al*. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, **15**(5): 801-812.

[7] HABTEMARIAM S, NABAVI S F, GHAVAMI S, *et al*. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the transmembrane serine protease 2 [J]. *Pharmacol Res*, 2020, **157**: 104853.

[8] KONG C H, JUNG Y J, LEE S W. The crystal and molecular structure of bromhexine·HCl [J]. *Arch Pharm Res*, 1984, **7**: 115-120.

[9] HUANG Z N, SUZUKI H, ITO M, *et al*. Direct detection of the crystal form of an active pharmaceutical ingredient in tablets by X-ray absorption fine structure spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2022, **625**: 122057.

[10] CENSI R, DI MARTINO P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs [J]. *Molecules*, 2015, **20**(10): 18759-18776.
[11] 张对良, 杨庆云, 张 嵩. 一种盐酸溴己新颗粒剂及其制备工艺: 中国, 106109421A [P]. 2016-11-16.
[12] 张 嵩, 张对良, 杨庆云, 等. 一种盐酸溴己新分散片及其制备方法: 中国, 111358758A [P]. 2020-07-03.
[13] 徐卫国, 张文轩, 杨庆云, 等. 一种高效的盐酸溴己新的生产方法: 中国, 112266329A [P]. 2021-01-26.
[14] 张 凯, 程 诚, 杜玉民, 等. 一种盐酸溴己新晶体及其制备方法和用途: 中国, 102924295A [P]. 2013-02-13.

(上接第1087页)

[10] NOKHODCHI A, JELVEHGARI M, SIAHI M R, *et al*. Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges [J]. *Micron*, 2007, **38**(8): 834-840.
[11] SHAHZAD Y, SAEED S, GHORI M U, *et al*. Influence of polymer ratio and surfactants on controlled drug release from cellulosic microsponges [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **109**: 963-970.
[12] DESHMUKH K, PODDAR S S. Tyrosinase inhibitor-loaded microsponge drug delivery system: new approach for hyperpigmentation disorders [J]. *J Microencapsul*, 2012, **29**(6): 559-568.
[13] JELVEHGARI M, SIAHI-SHADBAD M R, AZARMI S, *et al*. The microsponge delivery system of benzoyl peroxide: preparation, characterization and release studies [J]. *Int J Pharm*, 2006, **308**(1/2): 124-132.
[14] 惠 慧, 姬怀雪, 赖 冉, 等. RP-HPLC法测定环吡酮胺发用洗剂的含量[J]. 临床合理用药杂志, 2012, **5**(35): 49-50.