盐酸氨溴索吸入用溶液的质量标准研究

罗 疆[1]，姜艳平[1]，王 健[1]，李慧义[2]，吴闻哲[1]*

（1. 中国医药工业研究总院，医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 国家药典委员会，北京 100061）

摘要：为制订盐酸氨溴索吸入用溶液药典标准，参考 4 家国内企业标准，对本品关键指标（包括有关物质、递送特性、pH 值、渗透压摩尔浓度等）进行研究，并根据检测结果对质量标准进行方法优化和验证。最终确定了可准确测定有关物质、递送特性、pH 值、渗透压摩尔浓度的通用方法和限度。采用该方法对各厂家产品进行检测验证，结果均显示合格。建立的新标准不低于《中华人民共和国药典》对吸入溶液和盐酸氨溴索注射液的要求，可用于各厂家盐酸氨溴索吸入用溶液的质量控制。

关键词：盐酸氨溴索；吸入用溶液；质量标准；质量控制

中图分类号：R917；R974+.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)11-1433-06

引用：罗 疆，姜艳平，王 健，等. 盐酸氨溴索吸入用溶液质量标准研究［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1433-1438. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.009

Research on the Quality Standards of Ambroxol Hydrochloride Inhalation Solution

LUO Jiang[1], JIANG Yanping[1], WANG Jian[1], LI Huiyi[2], WU Wenzhe[1]*

(*1.National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061*)

ABSTRACT: In order to formulate the pharmacopoeia standard of ambroxol hydrochloride inhalation solution, the key indicators of this product, including related substances, delivery characteristics, pH value, and osmolarity, were studied by referring to standards of four domestic enterprises. The methods for quality standard were optimized and verified according to the test results. The general methods and limits for accurately determining relevant substances, delivery characteristics, pH value, and osmolarity were ultimately established. This method was used to test and verify products from various manufacturers, and all results showed compliance. The newly established standards shall not be lower than the requirements of *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* for inhalation solutions and ambroxol hydrochloride injection, and can be used for quality control of ambroxol hydrochloride inhalation solutions from various manufacturers.

Key Words: ambroxol hydrochloride; solution for inhalation; quality standard; quality control

盐酸氨溴索（ambroxol hydrochloride，**1**）是一种多效黏液调节药物，核心作用包括降低痰液黏度（通过解聚酸性多糖、调节黏蛋白分泌）和促进痰液排出（刺激纤毛运动与肺泡表面活性物质释放），兼具抗氧化、抗炎、抗感染特性。**1** 适用于成人与儿童的多种呼吸道疾病，如治疗哮喘、COPD、支气管肺炎，以及围术期肺部并发症的预防[1]。近年来的临床指南重点推荐其雾化剂型应用。《儿童呼吸系统疾病雾化治疗合理应用专家共识》[2] 指出 **1** 可改善痰液性状、增强气道清除能力，且儿童耐受性良好。《雾化祛痰临床应用的中国专家共识》[3] 强调 **1** 雾化吸入能直接调节黏液分泌，对机械通气患者联合物理祛痰效果显著。雾化剂型具有肺组织浓度高（高于血浆 20 ～ 25 倍）、规避首过效应、不良反应少等优势，临床显示良好的疗效与依从性[1]。

收稿日期：2025-04-15

基金项目：药典委“吸入用盐酸氨溴索溶液国家标准提升”课题（编号 2022H019）

作者简介：罗 疆，硕士，从事经鼻及吸入给药制剂研究。

通信作者：吴闻哲，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药制剂研究。

吸入溶液的质量控制特点包括无菌要求、理化性质适配呼吸道生理特点（如pH值、渗透压摩尔浓度、可见异物和不溶性微粒）、雾化粒径精准控制（递送特性研究）以及杂质监控。ChP 2020年版已收载**1**原料药及其口服溶液、片剂、注射液、胶囊、缓释胶囊、糖浆等剂型，但尚未制订**1**吸入用溶液质量标准。本中心2022年承担了药典委课题，进行**1**吸入用溶液的质量标准研究。本研究汇总了其中几个重要检测项目（包括有关物质、递送特性、pH值、渗透压摩尔浓度等）的标准修订过程，以期为生产厂家和科研机构对该品种的后续质量研究及控制提供参考。

1　仪器与试药

LC-20AT型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）；ME104T型十万分之一电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；PB-10型pH计和MSA6.6S-0CE-DM型微量精密分析天平（德国赛多利斯公司）；Gonotec Osmomat 3000型渗透压仪（德国Gonotec GmbH公司）。

0.9%氯化钠注射液（山东科伦药业有限公司，批号D19080304A）；**1**吸入用溶液（4个厂家产品的规格均为2 mL∶15 mg；其中1家产品为塑料安瓿包装，其他3家产品均为棕色玻璃安瓿包装）；**1**对照品（含量100.0%，批号100599-202106）、**1**杂质A（批号510025-201702）、**1**杂质B（批号510026-202003）、**1**杂质D（批号510028-201902）和**1**杂质E（批号510029-202003）均购于中国食品药品检定研究院；渗透压溶液标准物质（北京海岸鸿蒙标准物质技术有限责任公司，规格2 mL，批号P2519725）；乙腈、磷酸为色谱纯，磷酸氢二铵为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　有关物质

2.1.1　色谱条件

色谱柱 Welch Xtimate C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相0.01 mol/L磷酸氢二铵溶液（用磷酸调至pH 7.0）和乙腈（体积比50∶50），等度洗脱；检测波长248 nm；流速1.0 mL/min；柱温25 ℃；进样量20 μL。

2.1.2　溶液配制

溶剂：流动相。

供试品溶液：精密量取**1**吸入用溶液3 mL，置20 mL量瓶中，加入溶剂定容并混匀，即得。

0.2%自身对照溶液：精密量取供试品溶液0.2 mL，置100 mL量瓶中，加入溶剂定容，混匀，制成0.2%自身对照溶液。

1杂质混合校正标准品溶液：分别精密称取一定量**1**杂质A、B、D、E，各加入50%乙腈水溶液溶解并稀释至250 μg/mL；精密量取一定量的各单杂溶液，置同一量瓶中，加入50%乙腈水溶液稀释至25 μg/mL，作为**1**杂质混合校正标准品贮备溶液（以下简称“混杂贮备液”）。精密量取系列体积的混杂贮备液，分别加入50%乙腈水溶液稀释至3.00、2.25、1.50、1.20、0.75、0.38、0.15 μg/mL。

1校正标准品溶液：精密称取一定量**1**对照品，加入50%乙腈水溶液溶解后稀释至25 μg/mL，作为校正标准品贮备溶液。后续同**1**杂质混合校正标准品溶液制备方法稀释，可得。

单杂定位液：分别精密称取一定量的盐酸氨溴索以及盐酸氨溴索杂质A、B、D、E，加溶剂稀释成单杂定位液（22.5 μg/mL）。

准确度溶液：分别精密称取一定量**1**杂质A、B、D、E，配制成杂质A、D、E的混杂贮备溶液（22.5 μg/mL），和杂质B的单杂贮备溶液（22.5 μg/mL）；另取4个厂家的上市制剂溶液，各置20 mL量瓶中，按表1配制准确度试验溶液，各考察水平平行配制3份，加入溶剂定容，混匀。精密量取100%加标准确度试验溶液0.2 mL，置100 mL量瓶中，用溶剂定容，作为0.2%自身对照溶液。精密量取一定量杂质A、D、E的混杂贮备溶液和杂质B的单杂贮备溶液，分别加溶剂稀释至2.25 μg/mL和3.38 μg/mL，作为对照溶液（外标）。专属性试验溶液配制同

表1　准确度试验溶液配制表

Tab.1　Preparation Table of Accuracy Test Solutions

加入的试剂/mL	制剂本底（空白）	准确度试验溶液的加标浓度水平/%		
		50	100	150
杂质A、D、E混杂贮备溶液	—	1	2	3
杂质B的单杂贮备溶液	—	1.5	3	4.5
制剂溶液	3	3	3	3

“100%加标准确度试验溶液”。

2.1.3 各有关物质校正因子

各厂家对校正因子的规定存在显著差异。其中，有 1 个厂家未采用主成分自身对照法，而是运用杂质外标法来测定杂质含量，因此未提供校正因子。其余 3 个厂家中，仅有 1 家给出了各杂质的校正因子，另外 2 家则仅规定了杂质 B 的校正因子。

按“**2.1.2**”项下方法配制得到 0.15 ～ 3 μg/mL 的 **1** 和杂质混合校正标准品溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件测定，获得相应的峰面积（*A*）- 质量浓度（*c*）标准曲线。按照主成分斜率 / 杂质斜率计算相对校正因子，结果如表 2 所示。可见，在 0.15 ～ 3 μg/mL，各杂质线性关系良好。

表 2 杂质 A、B、D、E 的线性和相对校正因子结果

Tab.2 Linearity and Relative Correction Factor Results for Related Substances A, B, D, and E

化合物	标准曲线方程	斜率	*r*	相对校正因子
有关物质 A	*A*=44 221*c*+269.15	44 221	0.999 9	0.7
有关物质 B	*A*=20 037*c* - 679.49	20 037	0.999 8	1.4
有关物质 D	*A*=28 740*c* - 889.21	28 740	0.999 8	1.0
有关物质 E	*A*=47 616*c*+207.07	47 616	0.999 9	0.6
1	*A*=28 952*c* - 218.79	28 952	0.999 9	—

2.1.4 有关物质限度

各厂家企业质量标准中有关物质限度的差异较大：所有厂家均对杂质 B 限度有要求，从≤ 0.1%到≤ 0.3%；其他单杂限度多为≤ 0.2%；其中 1 家对各杂质之和的控制较严格，为≤ 0.4%，其他各家均为≤ 1.0%

本品日最大剂量为 45 mg，参考 ICH Q3B[4] 计算得鉴定限为 0.20%，界定限为 0.44%。同时参考 **1** 注射液的限度：杂质 B 峰面积不大于对照溶液主峰面积的 1.5 倍（0.3%），其他单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积（0.2%），各杂质峰面积的和不大于对照溶液主峰面积的 5 倍（1.0%）。

最终建议有关物质限度为：杂质 A ≤ 0.2%；杂质 B ≤ 0.3%；杂质 D ≤ 0.2%；杂质 E ≤ 0.2%；其他单杂≤ 0.2%；各杂质之和≤ 1.0%。

2.1.5 分析方法验证

按“**2.1.2**”项下方法配制得到 **1** 溶液、各单杂定位溶液、专属性试验溶液，按“**2.1.1**”项下色谱条件测定。专属性验证结果显示，溶剂及各杂质定位液在对照品溶液主峰的保留时间处无干扰峰出现，表明溶剂与各杂质均不影响主峰的准确定位（如图 1 所示）。进一步观察专属性试验溶液的色谱图，结果显示主峰与其前、后相邻杂质峰的分离度分别为 4.39 和 3.06，均显著高于 ChP 2020 年版中分离度≥ 1.5 的要求（如图 2 所示）。综上所述，该分析方法可有效区分主峰与杂质峰，且无基质及杂质干扰，专属性良好，能够满足后续样品中目标成分定量分析的需求。

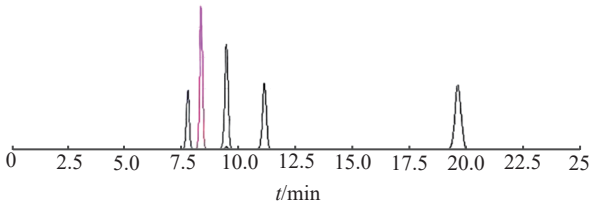


图 1 溶剂、各杂质定位液、对照品溶液的色谱图

Fig.1 Chromatograms of Solvent, Impurity Location Solutions, and Reference Solution

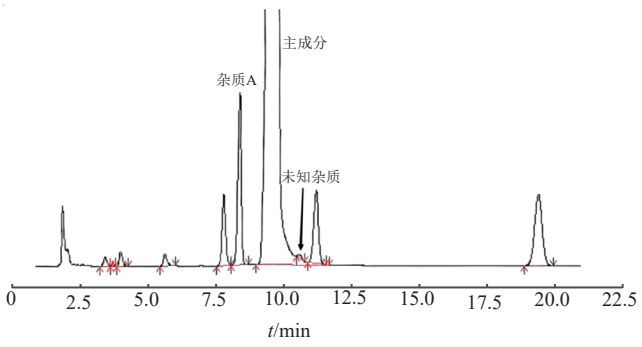


图 2 专属性试验溶液色谱图

Fig.2 Chromatogram of Specificity Test Solution

参考抛弃限（0.05%，根据参考的 4 家企业质量标准拟定）和定量限（0.002 5%，实测结果），精密称取 **1** 适量，加入溶剂稀释制成 0.01%的灵敏度试验溶液，多次进样，记录信噪比并计算峰面积 RSD（*n*=6），结果如表 3 所示。本品有关物质采用自身对照加校正因子计算，相对校正因子试验中各杂质配制质量浓度在 0.15 ～ 3.00 μg/mL，灵敏度试验

溶液的配制质量浓度为 0.112 5 μg/mL，后者虽然未包含在前者范围内，但相差不大。根据相对校正因子试验结果（范围在 0.7 ～ 1.6），有理由推断各杂质和主成分在质量浓度 0.112 5 μg/mL（0.01%）的情况下绝对响应值相差不大，峰面积 RSD 为 3.73%，信噪比均约为 70，提示灵敏度良好。

表 3　灵敏度试验结果

Tab.3　Results of Sensitivity Test

溶液名称	限度（质量浓度）	峰面积	峰面积 RSD/%	信噪比 *S/N*（噪声选取范围 12 ～ 16 min）
抛弃限溶液	0.05%（0.562 5 μg/mL）	15 564	/	291.38
定量限溶液	0.002 5%（0.028 1 μg/mL）	741	/	18.36
灵敏度溶液	0.01%（0.112 5 μg/mL）	3 036	3.73	73.08
		2 978		71.49
		2 949		73.25
		2 854		72.77
		2 786		70.46
		2 772		72.11

按“**2.1.2**”项下方法配制得到准确度试验溶液和其对应的 0.2%自身对照溶液，以及外标对照溶液。按“**2.1.1**”项下色谱条件测定，以 0.2%自身对照加校正因子计算，有关物质 A、B、D、E 的平均回收率（*n*=9）分别为 110.42%、107.10%、103.92%、101.29%，RSD 分别为 1.07%、1.62%、0.83%、1.30%。以杂质对照品外标法计算，有关物质 A、B、D、E 的平均回收率（*n*=9）分别为 101.91%、110.97%、104.99%、102.04%，RSD 分别为 1.06%、1.61%、0.82%、1.30%。

在各有关物质回收率的计算中，当采用 0.2%自身对照加校正因子的方法时，有关物质 A 的回收率偏高。经分析，原因是使用了实际计算所得校正因子（保留小数点后 3 位）的近似值（保留小数点后 1 位），导致计算结果偏大。然而，在有关物质定量过程中，结果略微偏高不会对其安全性评估产生显著影响。对于有关物质 B，无论采用 0.2%自身对照加校正因子计算，还是杂质对照品外标法计算，回收率均偏高；同理，这种情况影响也较小。有关物质 D 和 E 的回收率均在 106%以内，2 种方法的计算结果基本没有差别。综合来看，使用 2 种方法计算的准确度均符合要求，考虑到经济性和易操作性，建议用自身对照加校正因子法代替杂质对照品外标法。

常温下供试品溶液中各杂质的含量在 8 h 内基本不变，稳定性良好，满足测定要求。

2.1.6　样品中有关物质的测定

将 4 家厂商的上市产品提前放入 40 ℃、相对湿度 75%的恒温恒湿稳定箱中，分别在 0、1、2、3 个月时取样进行有关物质检测。此外，对厂家 1 来源的临期产品进行有关物质检测。结果如表 4 所示。由表 4 可见，4 家厂商的上市产品经加速试验 3 个月后有关物质均在限度内。

表 4　加速试验中 4 种上市产品有关物质的检测结果/%

Tab.4　Results of Related Substances in Four Marketed Products in Accelerated Stability Tests /%

厂家	时间	杂质 B	杂质 A	杂质 D	杂质 E	未知总杂	总杂
厂家 1	0 天	0.049	0.010	—	—	0.016	0.075
	1 个月	0.145	/	—	—	0.032	0.177
	2 个月	0.153	0.010	—	—	0.030	0.193
	3 个月	0.148	0.011	—	—	0.026	0.185
厂家 2	0 天	0.023	0.005	—	0.003	0.015	0.046
	1 个月	0.022	0.004	—	0.004	0.029	0.059
	2 个月	0.017	0.008	—	0.004	0.020	0.049
	3 个月	0.014	0.006	—	0.004	0.023	0.047
厂家 3	0 天	0.021	0.005	—	0.008	0.013	0.047
	1 个月	0.020	0.005	—	0.016	0.044	0.085
	2 个月	0.019	0.008	0.003	0.027	0.046	0.103
	3 个月	0.013	0.006	0.007	0.037	0.052	0.115
厂家 4	0 天	0.023	0.007	—	—	0.042	0.072
	1 个月	0.020	0.004	—	0.002	0.055	0.081
	2 个月	0.016	0.005	—	0.002	0.054	0.077
	3 个月	0.012	0.005	—	0.002	0.054	0.073
厂家 1	临期	0.048	0.006	—	—	0.042	0.096

注：“—”表示未检出。

2.2　递送特性测试

2.2.1　色谱条件

色谱柱 Welch Xtimate C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 0.01 mol/L 磷酸氢二铵溶液（用磷酸调至 pH 7.0）和乙腈（体积比 50 ∶ 50），等度洗脱；检测波长 248 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

系统适用性要求为：在系统适用性溶液色谱图中，氨溴索与降解产物峰（相对保留时间约为 0.8）

之间的分离度应大于 4.0。

2.2.2 递送速率和递送总量测试

呼吸模拟器设定为成人模式，将呼吸模拟接口、滤膜支架、呼出收集支架、PARI LC SPRINT 雾化杯和 PARI BOY 压缩机依次连接，将 **1** 吸入用溶液用 0.9%氯化钠注射液按 1 ∶ 1（体积比）稀释后加入雾化杯，同步开启压缩机和呼吸模拟器进行样品采集。雾化结束后将各部件上的药液用 50%乙腈水溶液洗脱后分别稀释至一定浓度（接近对照液浓度）作为供试品溶液。精密称取 **1** 适量，加入溶剂溶解并稀释制成每 1 mL 含 **1** 6 μg 的溶液，作为对照溶液。将配制好的供试品溶液和对照溶液按“**2.2.1**”项下条件测定，结果如表 5 所示，4 家厂商产品的递送速率和总量相近，RSD 不超过 10%。

2.2.3 空气动力学粒径分布测试

将新一代撞击器（next generation impactor，NGI，置 4 ℃冷柜）连接真空泵（流速为 15 L/min）、雾化杯和压缩机，将 **1** 吸入用溶液用 0.9%氯化钠注射液按体积比 1 ∶ 1 稀释后加至雾化杯中，同步开启真空泵和压缩机进行样品采集。雾化结束后将各部件上的药液用 50%乙腈水溶液洗脱，稀释成供试品溶液。对照品溶液配制方法同“**2.2.2**”项。将配制好的供试品溶液和对照溶液按“**2.2.1**”项下条件测定，结果如表 6 和图 3 所示。结果显示，雾化时长 4 min，4 种 **1** 吸入用溶液的平均微细粒子剂量（fine particle dose，FPD）为 3 385.0 μg，RSD 为 1.84%；平均空气动力学中位径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）为 4.436 μm，RSD 为 1.51 %；平均几何标准偏差（geometric standard deviation，GSD）为 2.122，RSD 为 2.64%。故采用本品推荐的 PARI LC SPRINT 雾化杯与 PARI BOY 压缩机进行雾化测试，4 种产品的递送特性差异不大。

表 5 呼吸模拟测试结果

Tab.5 Simulated Breathing Nebuliser Testing Results

测试项目	厂家 1	厂家 2	厂家 3	厂家 4	均值	RSD/%
递送速率 /（μg·min^{-1}）	480.8	523.5	517.7	451.3	493.3	6.85
递送总量 /μg	5 316.3	4 443.5	4 801.7	5 051.3	4 903.2	7.85
递送百分率 /%	38.75	30.05	33.67	35.81	34.57	10.60
雾化杯残留 /μg	7 043.0	8 911.0	7 934.0	6 758.0	7 661.5	12.69
呼出量 /μg	1 142.0	830.5	1 021.0	1 791.0	1 196.1	34.85

2.3 pH 值

除 1 个厂家产品的质量标准中规定 pH 值范围为 4.0 ～ 5.3，其他厂家产品均为 4.5 ～ 5.5。本品作为吸入用溶液，应符合 ChP 2020 年版四部通则 0111 中“吸入液体制剂使用前其 pH 值应在 3 ～ 10 内”的要求。且本品说明书中提及“本品应避免与导致混合

表 6 NGI 测试的 APSD 结果

Tab.6 APSD Results after NGI Testing

部件或层级	累积药量 /μg					RSD/%
	厂家 1	厂家 2	厂家 3	厂家 4	均值	
雾化杯	9 626.0	8 386.0	9 358.0	8 468.0	8 959.5	6.98
L 连接管	105.3	108.8	91.1	130.1	108.8	14.81
层级 1	365.5	406.8	357.1	426.0	388.9	8.47
层级 2	600.4	751.0	593.5	681.3	656.6	11.35
层级 3	1 176.4	1 199.2	1 173.3	1 154.7	1 175.9	1.55
层级 4	1 450.3	1 485.9	1 457.8	1 414.5	1 452.1	2.02
层级 5	1 064.3	1 118.5	1 086.2	1 068.6	1 084.4	2.27
层级 6	462.1	499.2	470.4	437.6	467.3	5.44
层级 7	230.2	242.4	233.9	233.9	235.1	2.20
MOC	146.2	124.0	141.3	172.3	146.0	13.69
FPD[1)]/μg	3 353.1	3 470.0	3 390.0	3 326.8	3 385.0	1.84
FPF[2)]/%	59.87	58.46	60.48	58.17	59.25	1.87
MMAD[3)]/μm	4.399	4.495	4.361	4.490	4.436	1.51
GSD[3)]	2.077	2.160	2.071	2.180	2.122	2.64

注：[1)] FPD 指层级 4 到 MOC 层收集的药量之和；[1)]FPF 为 FPD 在递送药量中所占的百分比，递送药量为 L 连接管到 MOC 层收集的药量之和；[3)] MMAD 和 GSD 由 Copley Inhaler Testing Data Analysis Software 计算得到。

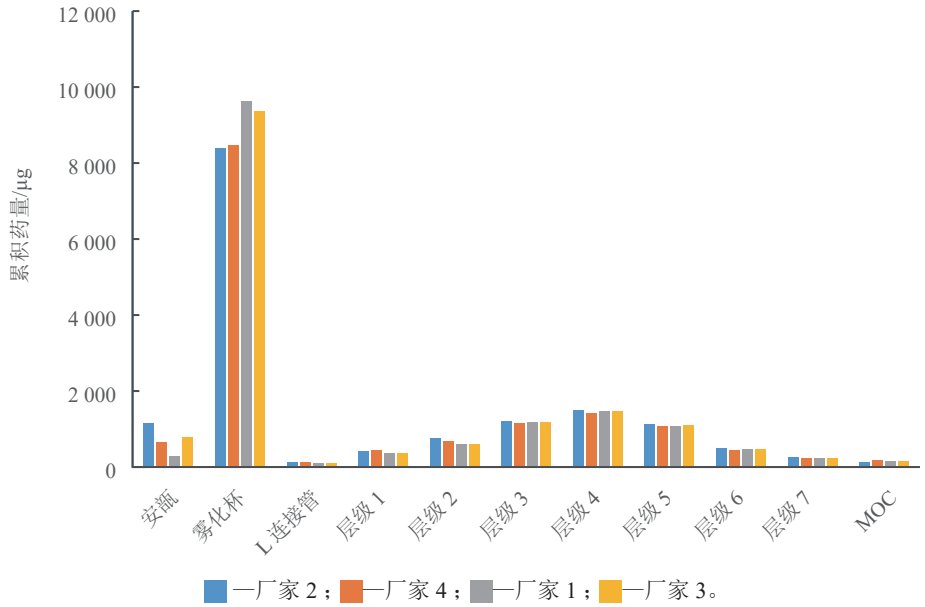


图 3　4 种上市产品经 NGI 测试后各个部件和层级累积的药量

Fig.3　Accumulated Drug Amounts in Different Components and Stages of Four Marketed Products after NGI Testing

溶液 pH 值高于 6.3 的药物混合使用，以防止 pH 值升高导致游离氨溴索失效或溶液浑浊。”可见，pH 值低于 6 有助于产品稳定。参考 **1** 注射液 pH 值 3.5 ～ 5.5 的要求，建议本品 pH 值规定为 4.0 ～ 5.5。

2.4　渗透压摩尔浓度

对 4 种上市产品的渗透压摩尔浓度进行测定，结果分别为 291、283、316、296 mOsmol/kg。除 1 个厂家规定为 285 ～ 333 mOsmol/kg 以外，其他厂家均规定为等渗范围（270 ～ 320 mOsmol/kg）。由于 ChP 2020 年版四部通则 0111 中未提及渗透压摩尔浓度范围，故建议不作规定或者规定渗透压摩尔浓度为 270 ～ 333 mOsmol/kg。

3　讨论

通过上述有关物质、递送特性、pH 值、渗透压摩尔浓度的测试研究，确定了本品的测定方法和限度范围，为 **1** 吸入用溶液上市产品的质量控制提供了统一的检验标准。由于肺部给药对制剂产品的质量要求较高，建立的新标准应不低于 ChP 2020 年版对吸入溶液和 **1** 注射液的要求。

通过对各厂家 **1** 吸入用溶液产品递送特性的测试研究可见，采用同一雾化装置进行测试，4 种 **1** 吸入用溶液的递送速率、递送总量和微细粒子剂量相差不大。鉴于研究中各厂家处方及用量相似，因此影响产品递送特性的关键因素更多取决于雾化装置，而非不同厂家的产品本身。故暂未将本品递送剂量、递送总量和微细粒子剂量列入质量标准。

致谢：国家药典委员会“盐酸氨溴索吸入用溶液质量标准的制订”项目基金对本项目给予大力支持。上海市食品药品检验研究院为本研究提供了可见异物、不溶性微粒等检测，在此一并感谢。

参考文献：

[1]　国家医疗保障局. 2022 年国家医保药品目录调整申报材料（公示版）- 吸入用盐酸氨溴索溶液 [EB/OL]. (2022-07-13)[2025-2-11]. https://www. nhsa. gov. cn/attach/Ypsn/YPSW202200143-W1/YPSW202200143-W1. pdf.

[2]　刘瀚旻, 符　州, 张晓波, 等. 儿童呼吸系统疾病雾化治疗合理应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022, **60**(4): 283-290.

[3]　中华医学会呼吸病学分会. 雾化祛痰临床应用的中国专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, **44**(4): 340-348.

[4]　人用药品技术要求国际协调理事会. ICH Q3B(R2): 新药制剂中的杂质 [S]. 第 2 版. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2006.