布地奈德有关物质的合成

邵振平[1,2]，雷灵芝[2]，张　晶[3]，杨健国[3]，王友富[2*]

（1. 浙江中医药大学，浙江杭州 310053；2. 浙江神洲药业有限公司，浙江台州 317300；3. 台州学院，浙江台州 318000）

摘要：为有效控制布地奈德（**1**）的质量，该研究合成了 EP 11.0 版中收载的 4 个有关物质，分别是 16*α*,17-[(1*RS*)-亚乙基双（氧基）]-11*β*,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮（有关物质 B）、16*α*,17-[(1*RS*)-丁亚基双（氧基）]-11*β*-羟基-17-（羟甲基）-D-高雄甾-1,4-二烯-3,17a-二酮（有关物质 C）、16*α*,17-[(1*RS*)-丁亚基双（氧基）]-9*α*-溴-11*β*,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮（有关物质 J）、16*α*,17-[(1*RS*)-丁亚基双（氧基）]-21-羟基孕甾-1,4-二烯-3,11,20-三酮（有关物质 L）。其中，有关物质 B、C 和 L 的合成方法尚未见报道。上述有关物质均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 结构确证。

关键词：布地奈德；糖皮质激素；有关物质；合成；质量控制

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)09-1070-06

引用：邵振平, 雷灵芝, 张晶, 等. 布地奈德有关物质的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1070-1075. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.006

Synthesis of the Related Substances of Budesonide

SHAO Zhenping[1,2], LEI Lingzhi[2], ZHANG Jing[3], YANG Jianguo[3], WANG Youfu[2*]

(*1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053; 2. Zhejiang Shenzhou Pharmaceutical Co., Ltd, Taizhou 317300; 3. Taizhou University, Taizhou 318000*)

ABSTRACT: To support the quality control of budesonide, related substances B, C, J, and L specified in EP 11.0 were synthesized, namely 16*α*,17-[(1*RS*)-ethylidenebis(oxy)]-11*β*,21-dihydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione (related substance B), 16*α*,17-[(1*RS*)-butylidenebis(oxy)]-11*β*-hydroxy-17-(hydroxymethyl)-D-homoandrosta-1,4-diene-3,17a-dione (related substance C), 16*α*,17-[(1*RS*)-butylidenebis(oxy)]-9*α*-bromo-11*β*,21-dihydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione (related substance J) and 16*α*,17-[(1*RS*)-butylidenebis(oxy)]-21-hydroxy-pregna-1,4-diene-3,11,20-trione (related substance L). The synthetic methods for related substances B, C, and L had not been previously reported in the literature. The chemical structures of these related substances were confirmed by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS.

Key Words: budesonide; glucocorticoid; related substance; synthesis; quality control

布地奈德（budesonide，**1**），化学名为 16*α*,17*α*-(22*R*,*S*)-丙基亚甲基二氧-孕甾-1,4-二烯-11*β*,21-二羟基-3,20-二酮，是一种非卤化糖皮质激素，由英国阿斯利康公司研发。1981 年，**1** 首次在瑞典上市[1]。**1** 的局部抗炎作用强，可抑制早期的支气管痉挛及晚期的变态反应，是治疗过敏性哮喘的重要药物之一[2-3]。**1** 可通过吸入给药方式治疗哮喘[4]，或通过鼻喷给药治疗过敏性鼻炎[5]。此外，**1** 缓释胶囊在免疫球蛋白 A 肾病的临床治疗中也发挥着重要作用[6]。

文献[7]报道的 **1** 合成路线如图 1 所示。

以 21-乙酰氧基孕甾-1,4,9(11),16-四烯-3,20-二酮（**2**）为起始原料，经高锰酸钾氧化，得 16*α*,17*α*-二羟基孕甾-21-乙酰氧基-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮（**3**）。**3** 经 *N*-溴代丁二酰亚胺（*N*-bromosuccinimide，NBS）溴化，得 9*α*-溴代-11*β*,16*α*,17*α*-三羟基孕甾-21-乙酰氧基-1,4-二烯-3,20-二酮（**4**）。**4** 在锌 / 六

收稿日期：2025-09-18

作者简介：邵振平，硕士研究生，专业方向：药物合成。

通信作者：王友富，高级工程师，从事药物合成工艺的研究。

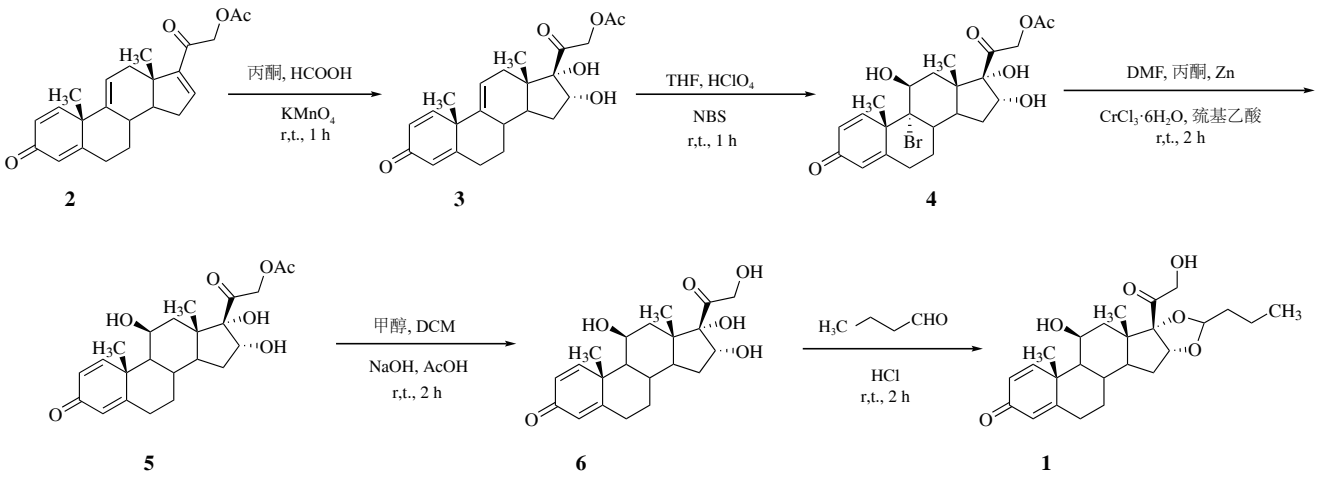


图 1　1 的文献合成路线

Fig.1　Synthetic Route Literature **1** in the Literature

水合三氯化铬作用下脱溴，得 11*β*,16*α*,17*α*- 三羟基孕甾 -21- 乙酰氧基 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**5**）。**5** 经氢氧化钠水解，得 16*α*- 羟基泼尼松龙（**6**）。最后，**6** 与正丁醛经缩合反应，得目标产物 **1**。总收率 48.2%（以 **2** 计），纯度 99.89%。

EP 11.0 版收录了 **1** 的 12 个有关物质（A ～ L）。文献 [8-13] 报道了有关物质 A、D、E、F、G、H、I、K 的合成路线；文献 [11] 虽报道了有关物质 J 的合成方法，但未见收率；而有关物质 B、C 和 L 的合成方法尚未见报道。本研究设计并合成了有关物质 B、C 和 L，并开发了有关物质 J 的新合成路线，以期为 **1** 的质量控制提供一定参考。

有关物质 B，化学名为 16*α*,17-[(1*RS*)- 亚乙基双（氧基）]-11*β*,21- 二羟基孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮，推测是 **1** 合成过程中使用的原料正丁醛中含有乙醛，与化合物 **6** 经缩合反应得到。据此，设计了有关物质 B 的合成路线（图 2）。总收率 60.9%（以 **6** 计），纯度 97.36%。

有关物质 C，化学名为 16*α*,17-[(1*RS*)- 丁亚基双（氧基）]-11*β*- 羟基 -17-（羟甲基）-D- 高雄甾 -1,4- 二烯 -3,17a- 二酮，推测是化合物 **6** 发生 D-homo 重排，然后与正丁醛经缩合反应得到。据此，

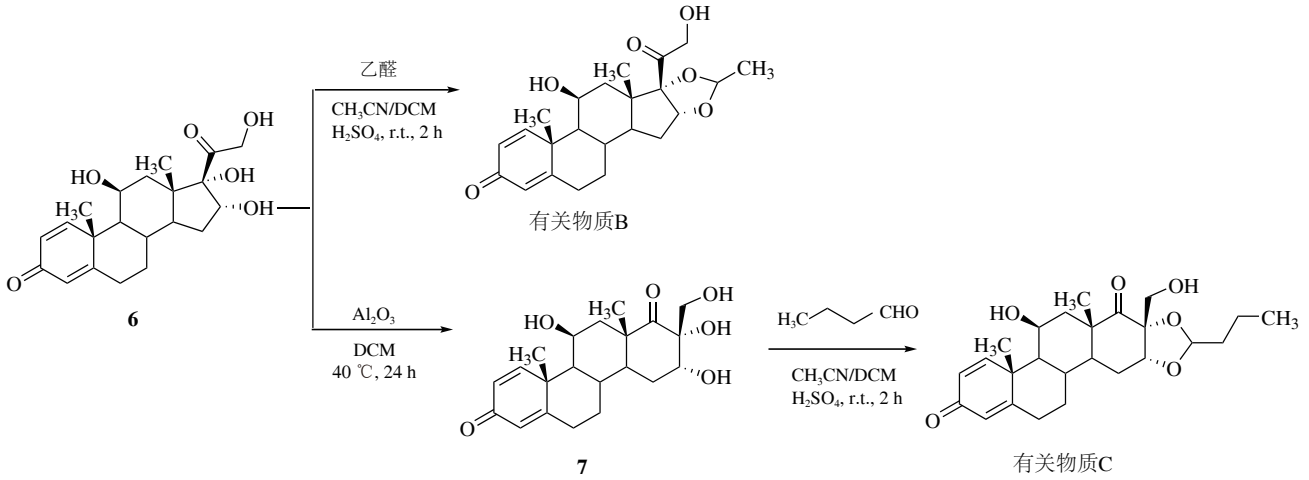


图 2　有关物质 B 和 C 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of Related Substances B and C

设计了有关物质 C 的合成路线（图 2）。化合物 **6** 在氧化铝催化下重排，得化合物 16*α*,17*α*,11*β*- 三羟基 -17-（羟甲基）-D- 高雄甾 -1,4- 二烯 -3,17a- 二酮（**7**）；然后 **7** 与正丁醛缩合得有关物质 C。总收率 50.2%（以 **6** 计），纯度 94.83%。

有关物质 J，化学名为 16*α*,17-[(1*RS*)- 丁亚基双（氧基）]-9*α*- 溴 -11*β*,21- 二羟基孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮，推测是未完全反应的 **4** 经水解、缩合反应得到。但是，化合物 **4** 在碱性条件下易形成 9*β*,11*β*- 环氧 -16*α*,17*α*,21- 三羟基 - 孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮。因此，本研究以化合物 **3** 为原料，在碱性条件下水解得 16*α*,17*α*,21- 三羟基孕甾 -1,4,9(11)- 三烯 -3,20- 二酮（**8**），**8** 再经溴化反应得 9*α*- 溴 -11*β*,16*α*,17*α*,21- 四羟基孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**9**），最后与正丁醛缩合得有关物质 J（图 3）。总收率 62.3%（以 **3** 计），纯度 97.87%。

有关物质 L，化学名为 16*α*,17-[(1*RS*)- 丁亚基双（氧基）]-21- 羟基孕甾 -1,4- 二烯 -3,11,20- 三酮，推测是 **1** 的氧化降解杂质。因此，本研究采用化合物 **5** 与正丁醛进行缩合反应，所得化合物 16*α*,17-[(1*RS*)- 丁亚基双（氧基）]-11*β*- 羟基 -21- 乙酰氧基孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（**10**）经氧化、碱性水解，得有关物质 L（图 4）。总收率 54.3%（以 **5** 计），纯度 97.53%。

上述 4 个化合物的结构均经 ^{1}H NMR、^{13}C NMR 和 HRMS 确证。

实验部分

16*α*,17-[(1*RS*)- 亚乙基双（氧基）]-11*β*,21- 二羟基孕甾 -1,4- 二烯 -3,20- 二酮（有关物质 B）

将化合物 **6**（11.29 g，30 mmol，按文献[7] 自制）、

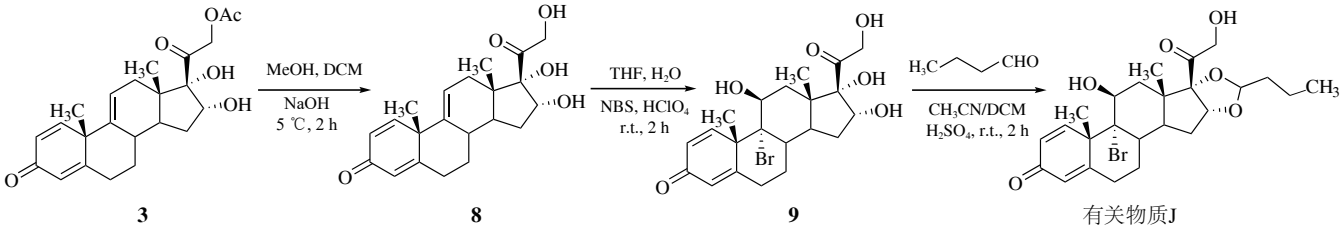


图 3　有关物质 J 的合成路线

Fig.3　Synthetic Route of Related Substance J

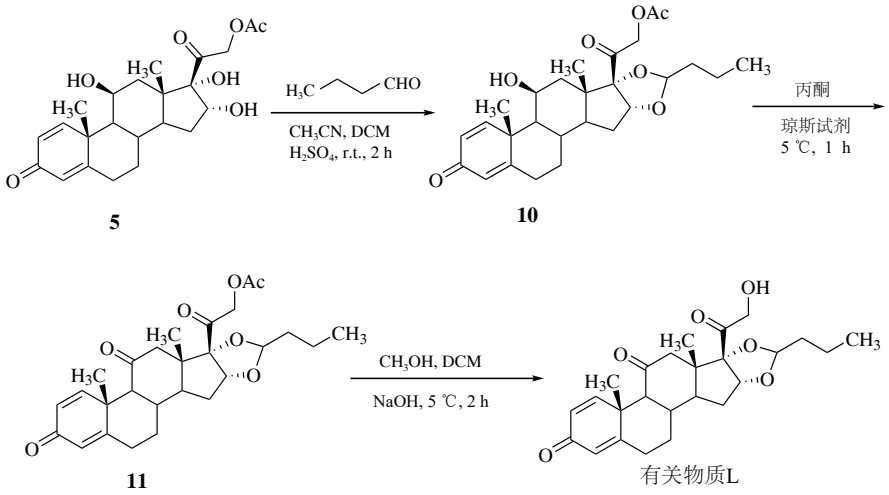


图 4　有关物质 L 的合成路线

Fig.4　Synthetic Route of Related Substance L

乙腈（100 mL）、DCM（100 mL）和 40% 乙醛水溶液（10 mL，90 mmol，上海易恩化学技术有限公司）加至 500 mL 反应瓶中，室温条件下加入 98%浓硫酸（0.08 g），反应 2 h。加入纯化水（100 mL）搅拌 30 min 后静置分层，水相用 DCM（20 mL×2）萃取，有机相合并后依次用饱和碳酸氢钠溶液（50 mL×3）和饱和氯化钠溶液（50 mL）洗涤，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂。向剩余物中加入甲基叔丁基醚（50 mL），冷却至 5 ℃析晶，抽滤，得白色固体，即有关物质 B（7.35 g，60.9%）。mp 155 ～ 158 ℃。纯度 97.36 %［HPLC 归一化法：色谱柱 Hypersil C_{18}柱（4.6 mm×250 mm，3 μm）；流动相 A 为水，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 75%；5—40 min，A 75 %—60 %；40—60 min，A 60 %—25 %；60—70 min，A 25%）；柱温 25 ℃；检测波长 240 nm；流速 1.5 mL/min；进样量 10 μL。与 **1** 的相对保留时间为 0.43］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.27 ～ 7.29（m, 1H）, 6.26 ～ 6.29（m, 1H）, 6.02 ～ 6.03（m, 1H）, 5.18 ～ 5.36（m, 1H）, 4.75 ～ 4.92（m, 1H）, 4.60 ～ 4.72（m, 1H）, 4.50 ～ 4.51（m, 1H）, 4.19 ～ 4.29（m, 1H）, 3.11 ～ 3.13（m, 1H）, 2.58（td, *J*=13.4、4.9 Hz, 1H）, 2.33 ～ 2.37（m, 1H）, 2.04 ～ 2.11（m, 2H）, 1.92 ～ 1.97（m, 3H）, 1.58 ～ 1.84（m, 4H）, 1.45（s, 3H）, 1.34（d, *J*=4.7 Hz, 1H）, 1.27（d, *J*=4.8 Hz, 1H）, 1.13 ～ 1.18（m, 2H）, 0.92 ～ 1.00（m, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 210.0, 209.3, 186.7, 186.6, 170.0, 169.9, 156.2, 156.2, 127.9, 122.5, 105.2, 101.7, 98.1, 97.5, 83.7, 82.4, 69.9, 69.7, 67.2, 67.2, 55.3, 55.1, 52.8, 49.7, 47.4, 45.9, 44.1, 41.2, 40.8, 34.0, 33.9, 33.5, 32.9, 31.9, 31.9, 31.0, 30.4, 21.2, 21.1, 21.0, 18.9, 17.7, 17.4；HRMS（*m*/*z*）: 403.211 3［M+H］$^+$。

16*α*,17-［（1*RS*）-丁亚基双（氧基）］-11*β*-羟基-17-（羟甲基）-D-高雄甾-1,4-二烯-3,17a-二酮（有关物质 C）

将化合物 **6**（3.76 g，10 mmol，按文献[7]自制）、DCM（100 mL）和氧化铝（3.0 g）加至 250 mL 反应瓶中，升至 40 ℃，回流、搅拌反应 24 h。反应液过滤，滤液减压蒸除溶剂，得白色固体 **7**（3.68 g，9.8 mmol），待用。

将上述所得的 **7**（3.68 g，9.8 mmol）、乙腈（30 mL）、DCM（30 mL）和正丁醛（4 mL，45 mmol，上海易恩化学技术有限公司）加至 250 mL 反应瓶中，室温条件下加入 98%浓硫酸（0.03 g），继续反应 2 h。反应液中加入纯化水（30 mL），搅拌 30 min 后静置分层，水相用 DCM（10 mL×2）萃取，有机相合并后依次用饱和碳酸氢钠溶液（20 mL×3）和饱和氯化钠溶液 20 mL 洗涤，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂；向剩余物中加入乙酸乙酯（20 mL），冷却至 5 ℃析晶，抽滤，得白色固体，即有关物质 C（2.16 g，50.2%）。mp 226 ～ 229 ℃。纯度 94.83%（HPLC 归一化法，条件同有关物质 B。与 **1** 的相对保留时间为 0.51）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 7.24（d, *J*=10.1 Hz, 1H）, 6.28（dd, *J*=10.1、1.7 Hz, 1H）, 6.03（s, 1H）, 5.01（t, *J*=4.2 Hz,1H）, 4.51（d, *J*=2.9 Hz, 1H）, 4.43 ～ 4.47（m, 1H）, 3.77（q, *J*=11.8 Hz, 2H）, 2.60（td, *J* =13.6、4.8 Hz, 1H）, 2.32 ～ 2.44（m, 3H）, 2.23（ddt, *J* =15.5、11.3、4.2 Hz, 1H）, 2.11（dd, *J* =15.2、2.8 Hz, 1H）, 1.82 ～ 1.92（m, 1H）, 1.66 ～ 1.76（m, 1H）, 1.50 ～ 1.62（m, 4H）, 1.45（s, 3H）, 1.29 ～ 1.35（m, 6H）, 1.16 ～ 1.20（m, 2H）, 0.89（t, *J*=7.4 Hz, 3H）；^{13}C NMR（100 MHz, $CDCl_3$）δ: 211.3, 186.3, 169.3, 155.5, 128.2, 122.4, 104.1, 83.6, 68.9, 64.6, 54.0, 47.0, 43.8, 42.5, 41.67, 35.8, 33.1, 31.7, 29.7, 25.1, 21.0, 17.4, 16.5, 14.0；HRMS（*m*/*z*）: 453.219 8［M+Na］$^+$。

16*α*,17-［（1*RS*）-丁亚基双（氧基）］-9*α*-溴-11*β*,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮（有关物质 J）

将 **3**（8.01g，20 mmol，按文献[7]自制）、DCM（100 mL）和甲醇（150 mL）加至 500 mL 反应瓶中，搅拌降温至 5 ℃，加入氢氧化钠（0.5 g，12.5 mmol）继续反应 2 h。反应液用冰乙酸中和后，减压蒸除溶剂；向剩余物中加入纯化水（100 mL），析出白色固体，抽滤，得白色固体 **8**（7.11 g，19.8 mmol），待用。

依次将上述所得的 **8**（7.11 g，19.8 mmol）、

THF(180 mL)、纯化水(40 mL)和高氯酸(0.6 mL，5.78 mmol)加至500 mL反应瓶中，分次加入NBS(4.45 g，25 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，室温搅拌反应2 h。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调至pH 7左右，再加至纯化水(700 mL)中，室温搅拌析晶，过滤，滤饼经水洗后减压干燥，得白色固体**9**(8.5 g，18.7 mmol)，待用。

将上述所得的**9**(8.5 g，18.7 mmol)、乙腈(80 mL)、DCM(80 mL)和正丁醛(8 mL，90 mmol，上海易恩化学技术有限公司)加至500 mL反应瓶中，室温条件下加入98%浓硫酸(0.07 g)，继续反应2 h。反应液中加入纯化水(80 mL)，搅拌30 min后静置分层，水相用DCM(30 mL×2)萃取，有机相合并后依次用饱和碳酸氢钠溶液(40 mL×3)和饱和氯化钠溶液(40 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂；向剩余物中加入乙酸乙酯(30 mL)，冷却至5 ℃，析晶，抽滤，得白色固体，即有关物质C(6.35 g，62.3%)。mp 192 ～ 195 ℃。纯度97.87%(HPLC归一化法，条件同有关物质B。与**1**的相对保留时间为1.14)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 ～ 7.28(m, 1H), 6.33 ～ 6.35(m, 1H), 6.08(s, 1H), 5.19 ～ 5.30(m, 1H), 4.92(d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.52 ～ 4.68(m, 1H), 4.20 ～ 4.30(m, 1H), 3.12(s, 1H), 2.87 ～ 2.94(m, 2H), 2.59 ～ 2.68(m, 1H), 2.38 ～ 2.54(m, 2H), 2.16 ～ 2.28(m, 1H), 1.46 ～ 1.91(m, 12H), 0.91 ～ 1.00(m, 6H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 210.0, 208.9, 186.6, 186.5, 166.8, 166.5, 153.1, 153.0, 129.1, 124.9, 124.8, 108.7, 104.8, 97.8, 97.0, 84.6, 84.4, 83.3, 82.0, 75.5, 75.3, 67.3, 67.1, 50.3, 50.2, 47.6, 46.9, 46.2, 44.2, 37.6, 37.3, 37.1, 35.0, 34.9, 34.3, 32.8, 32.3, 30.5, 28.9, 25.0, 18.1, 17.8, 17.4, 16.7, 14.1, 13.9；HRMS(*m/z*): 511.151 5[M+H]$^+$。

16*α*,17-[(1*RS*)-丁亚基双(氧基)]-21-羟基孕甾-1,4-二烯-3,11,20-三酮(有关物质L)

将化合物**5**(12.55 g，30 mmol，按文献[7]自制)、乙腈(100 mL)、DCM(100 mL)和正丁醛(10 mL，113 mmol，上海易恩化学技术有限公司)加至500 mL反应瓶中，室温条件下分批加入98%浓硫酸(0.08 g)，继续反应2 h。加入纯化水(100 mL)，搅拌30 min后静置分层，水相用DCM(20 mL×2)萃取，有机相合并后，依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×3)和饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥后过滤，滤液减压蒸除溶剂；向剩余物中加入甲基叔丁基醚(50 mL)，冷却至5 ℃，析晶，抽滤，得白色固体**10**(11.5 g，24.3 mmol)，待用。

将上述所得的**10**(11.5 g，24.3 mmol)、丙酮(300 mL)加至500 mL反应瓶中，搅拌降温至5 ℃，加入琼斯试剂(15 mL，30 mmol，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，继续反应1 h；反应液中加入10%硫代硫酸钠水溶液(20 mL)，转移至纯化水(1 L)中。室温，搅拌析晶，过滤，所得粗产物经快速柱色谱[洗脱液：DCM和甲醇(体积比10 ∶ 1)]分离，得类白色固体**11**(8.05 g，17.1 mmol)，待用。

将上述所得的**11**(8.05 g，17.1 mmol)、DCM(100 mL)和甲醇(50 mL)加至500 mL反应瓶中，搅拌降温至5 ℃，加入氢氧化钠(0.7 g，17.5 mmol)，继续反应2 h。反应液用冰乙酸中和，减压蒸除溶剂，向剩余物中加入纯化水(100 mL)，析出白色固体，抽滤，得白色固体，即有关物质L(6.98 g，54.3%)。mp 126 ～ 130 ℃。纯度97.53%(HPLC归一化法，条件同有关物质B。与**1**的相对保留时间为0.94)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63 ～ 7.66(m, 1H), 6.20 ～ 6.23(m, 1H), 6.09(s, 1H), 5.30(t, *J*=5.1 Hz, 1H), 5.20(d, *J*=6.1 Hz, 1H), 4.61 ～ 4.65(m, 1H), 4.14 ～ 4.24(m, 1H), 2.99(s, 1H), 2.85 ～ 2.88(m, 1H), 2.48 ～ 2.56(m, 1H), 2.40 ～ 2.43(m, 1H), 2.19 ～ 2.27(m, 2H), 1.99 ～ 2.10(m, 3H), 1.67 ～ 1.90(m, 3H), 1.50 ～ 1.56(m, 1H), 1.32 ～ 1.46(m, 6H), 0.92 ～ 0.97(m, 3H), 0.64 ～ 0.70(m, 3H)；^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ: 208.8, 207.3, 186.1, 165.6, 154.6, 127.9, 124.9, 108.7, 96.7, 83.9, 67.3, 60.4, 51.0, 50.9, 50.5, 42.2, 37.0, 36.0, 33.6, 32.6, 32.0, 18.8, 17.6, 16.0, 13.9；HRMS(*m/z*): 429.227 4[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] Tashkin D P, Lipworth B, Brattsand R. Benefit: risk profile of

budesonide in obstructive airways disease [J]. *Drugs*, 2019, **79**(16): 1757-1775.

[2] Beasley R, Harrison T, Peterson S, *et al*. Evaluation of budesonide-formoterol for maintenance and reliever therapy among patients with poorly controlled as thma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, **5**(3): e220615.

[3] 常婷, 杜秋燕. 特布他林结合布地奈德雾化吸入治疗小儿哮喘的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, **8**(12): 47-50.

[4] 程丽娜, 司旭柯, 张东平. 枸橼酸咖啡因联合布地奈德吸入治疗早产儿呼吸窘迫综合征效果及对肺功能的影响[J]. 世界临床药物, 2026, **47**(2): 178-183.

[5] Zhang Y, Shan C, Liu W, *et al*. Intranasal budesonide for rhinitis during a high airborne pollution period: a randomized controlled trial [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022, **18**: 56.

[6] 刘洋, 靳盼盼, 邱博, 等. 布地奈德缓释胶囊治疗免疫球蛋白A肾病的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, **29**(9): 1062-1069.

[7] 刘彦龙, 朱善良, 胡中元, 等. 布地奈德的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(8): 1111-1114.

[8] Arbez-Gindre C, Berl V, Lepoittevin J P, *et al*. Air oxidation of 17-hydroxycorticosteroids catalyzed by cupric acetate: formation of hemiacetal dimers [J]. *Steroids*, 2003, **68**(4): 361-365.

[9] 李久青, 蔡报彬, 浮绍东, 等. 一种布地奈德杂质EP-ZE的合成方法: CN201910480598.1 [P]. 2019-08-02.

[10] 李久青, 蔡报彬, 浮绍东, 等. 一种布地奈德杂质EP-ZG的合成方法: CN201910480593.9 [P]. 2019-08-09.

[11] Farmabios S R L. Process for the preparation of 16,17-acetals of pregnane derivatives with control of the epimeric distribution at the C-22 position: US6169178 [P]. 2001-01-02.

[12] 晁建平, 夏庆, 任津岩, 等. 布地奈德产品中杂质A的结构鉴定与合成[J]. 中国药物化学杂志, 2006, **16**(2): 74-78.

[13] 陈宏, 陈群, 隋博文, 等. 小儿哮喘药布地奈德的制备方法: CN201910014927.3 [P]. 2020-03-27.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

1069、1082、1110 页：公益广告