甜味剂种类及用量对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响

欧彩玲[1,2,3]，陈晶晶[2]，王 琴[2]，王晓飞[2*]

（1. 安徽中医药大学药学院，安徽合肥 230012；2. 上海欧米尼医药科技有限公司，上海 201203；
3. 长三角药物高等研究院，江苏南通 226133）

摘要：为改善氨溴特罗口服溶液的稳定性，通过全因子试验设计分析不同种类和用量的甜味剂对氨溴特罗口服溶液稳定性存在的影响。结果显示，甜味剂用量越低，稳定性越好；甜味剂中含有的甲醛是影响盐酸氨溴索稳定性的关键物质。通过优化甜味剂的来源及用量、减少溶液中甲醛的含量，可减少氨溴特罗口服溶液中杂质的产生。同时，通过稳定性试验数据建立预测模型，预测得到自制氨溴特罗口服溶液在 25 ℃条件下放置约 3.64 年，杂质 E 达到 0.2%。

关键词：氨溴特罗口服溶液；盐酸氨溴索；化学稳定性；甲醛；山梨醇；甘油

中图分类号：R944.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)04-0577-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.014

Influences of Type and Amount of Sweeteners on Chemical Stability of Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution

OU Cailing[1,2,3], CHEN Jingjing[2], WANG Qin[2], WANG Xiaofei[2*]

(*1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012; 2. Shanghai Omni Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Nantong 226133*)

ABSTRACT: To improve the stability of ambroxol hydrochloride and clenbuterol hydrochloride oral solution, a full factorial design of experiment was used to analyze the influences of type and amount of sweeteners on stability of the title oral solution. The results showed that the lower amounts of the sweeteners used, the more stable the ambroxol hydrochloride and clenbuterol hydrochloride oral solution would be. And, formaldehyde in the sweeteners was a key substance that affected the stability of ambroxol hydrochloride. By optimizing the source and amount of sweeteners and reducing the content of formaldehyde in the solution, impurity contents in the title oral solution could be reduced. Meanwhile, a prediction model was established based on the experimental data of stability tests. It was predicted that the impurity E content in the self-made ambroxol hydrochloride and clenbuterol hydrochloride oral solution would reach 0.2% in about 3.64 years when the samples were stored at 25 ℃.

Key Words: ambroxol hydrochloride and clenbuterol hydrochloride oral solution; ambroxol hydrochloride; chemical stability; formaldehyde; sorbitol; glycerol

氨溴特罗口服溶液是目前国内临床上唯一的由黏液溶解剂和 β_2 受体激动药组成的复方制剂，主要活性成分为盐酸氨溴索（ambroxol hydrochloride，**1**）和盐酸克仑特罗（clenbuterol hydrochloride，**2**），其安全性和有效性已被确证[1—2]。尽管氨溴特罗口服溶液已上市多年，但 **1** 的降解及杂质[3]问题依然是该复方制剂研发和产品质量控制的难点。据文献[4—5]报道，**1** 可与甲醛环合得到特定杂质 B［反式 4-(6,8- 二溴 -3,4- 二氢喹唑啉 -3- 基）环己醇盐酸盐］，继而被氧化成氧化性杂质。氨溴特罗口服溶液中除含有原料药外，还含有甜味剂、潜溶剂、

收稿日期：2022-09-07

作者简介：欧彩玲(1994—)，女，硕士研究生，专业方向：新型制剂开发。

通信作者：王晓飞(1982—)，男，博士，高级工程师，从事吸入制剂等复杂制剂的研究开发。

E-mail：xfwang@omni-pharma.com

pH 调节剂等辅料，其中甜味剂用量最大。甘油及糖醇类物质（如山梨醇等）常作为甜味剂。

《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP2020）规定甘油需要控制醛与还原物质的含量，同时有研究 [6] 表明，处方中甘油含量偏高的氨溴特罗口服溶液在加速［(40±2)℃、相对湿度 (RH) (75±5)％］试验条件下杂质 B 含量相对偏高。目前药用辅料通常遵循药典标准，尽管有很多检测控制项，但这些项目可能并不适用于针对具体制剂的具体需求。例如，山梨醇的药典标准中不包含对甲醛的控制，而以葡萄糖为原料、通过浸渍 - 甲醛还原法 [7] 制备的山梨醇中却可能含有甲醛。原因可能是葡萄糖在高温条件下易产生副产物甲醛 [8]，进而与 **1** 反应产生有关物质。

为此，本研究拟通过考察甜味剂的种类与用量对氨溴特罗口服溶液中有关物质的影响，找到影响稳定性的根本原因，以提高该口服溶液的稳定性。此外，尝试通过阿伦尼乌斯公式对产品的贮存稳定性进行预测。期望通过本项研究内容，能提醒制剂工作者根据具体制剂的特性要求对所使用的主要辅料进行针对性分析和控制，建立合理的内控标准，以提高药品研发的质量和效率。

1　仪器与试药

LC-20AT 型高效液相色谱仪［日本岛津国际贸易（上海）有限公司］；YP-SD1000 型药品稳定性试验箱（上海苏盈试验仪器有限公司）；XS64 型万分之一分析天平、BT125D 型十万分之一分析天平（瑞士梅特勒 - 托利多仪器有限公司）；IQ7000 型纯水系统（美国密理博贸易有限公司）。

氨溴特罗口服溶液［参比制剂，赛诺菲 - 安万特（德国）有限公司，商品名 Spasmo-Mucosolvan® Saft，规格 5 mL ： **1** 7.5 mg 和 **2** 0.005 mg，批号 180213］；**1** 原料药（北京莱瑞森医药科技有限公司，含量 99.3％，批号 AME140211120）；**2** 原料药（上海华源医药有限公司，含量 100.1％，批号 CBH-0121120）；苯甲酸钠（批号 F305C200601）、1,2- 丙二醇（批号 F108C201001）（湖北葛店人福药用辅料有限公司）；山梨醇（3 种来源：a 厂家，批号 F303C200702；b 厂家，批号 F904G；c 厂家，批号 21070801。产品记作山梨醇 a ～ c）；甘油（3 种来源：d 厂家，批号 GY20210902；e 厂家，批号 20200830；f 厂家，批号 20210703。产品记作甘油 d ～ f）；石榴香精（上海克曼克斯香料有限公司，批号 J20102006）；L-(+) - 酒石酸（贵州紫欣鸿药用辅料有限公司，批号 010300420003）；甲醛溶液（国药集团试剂有限公司，分析纯，质量分数 37％～ 40％，批号 20170721）；糖精钠（湖南华纳大药厂手性药物有限公司，批号 201211）。

2　方法与结果

2.1　有关物质的检测方法

色谱柱 Shim-pack GIST C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相　A 为乙腈，B 为磷酸盐缓冲液，线性梯度洗脱程序如表 1 所示；检测波长　248 nm；流速　1.2 mL/min；柱温　30 ℃；进样量　20 μL。

表 1　测定有关物质的线性梯度洗脱程序

Tab.1　Linear Gradient Elution Program for Determination of the Related Substances

t/min	A/％	B/％
0	22	78
55	60	40
56	22	78
80	22	78

本法专属性良好，准确度、耐用性及回收率均满足分析要求。

2.2　甲醛含量检测

色谱柱 Waters Nova-Pak C_{18} 柱（3.9 mm×150 mm，4 μm）；流动相　A 为乙腈，B 为去离子水，线性梯度洗脱程序如表 2 所示；检测波长　355 nm；流速　1.5 mL/min；柱温　40 ℃；进样量　50 μL。

表 2　测定甲醛的线性梯度洗脱程序

Tab.2　Linear Gradient Elution Program for Determination of Formaldehyde

t/min	A/％	B/％
0	17	83
30	17	83
33	70	30
38	70	30
40	17	83
50	17	83

本色谱条件下，甲醛质量浓度在 5 ～ 105 μg/mL 范围内与峰面积的线性关系良好，相关系数 R^2 为 0.999 6。本法专属性良好，准确度及回收率均满足定量分析要求。

2.3 自研样品的制备

以赛诺菲 - 安万特公司的氨溴特罗口服溶液（Spasmo-Mucosolvan® Saft）为参比制剂 [9]，设计自研样品的组成如下：**1** 和 **2** 为活性药物成分，苯甲酸钠为防腐剂，1,2- 丙二醇为潜溶剂，甘油、山梨醇为甜味剂，酒石酸为 pH 调节剂，香精钠为口味调节剂等。本研究测试的氨溴特罗口服溶液处方（100 mL）如表 3 所示。

2.4 甜味剂用量对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响

2.4.1 不同用量的山梨醇和甘油对有关物质的影响

由于 **1** 本身具有苦味 [10]，需要添加甜味剂及香精进行掩味处理及口味调节。参比制剂中甜味剂的含量约占处方总量的 30%。有研究 [11] 表明，减少糖醇类和甘油等甜味剂的用量有利于提高氨溴特罗口服溶液的化学稳定性。本项考察了山梨醇和甘油（如表 3 中处方①、②和④所示）对氨溴特罗口服溶液的影响，照“**2.1**”项下色谱条件检测口服溶液中的杂质含量，结果如图 1 所示。

由图 1 可见，相比于处方①样品，处方②样品杂质含量有所下降，处方④样品杂质含量下降更加明显，说明处方中含有山梨醇和甘油会使杂质 B 和总杂显著增长。

在上述氨溴特罗口服溶液处方中，山梨醇和甘油质量浓度分别为 245 和 125 mg/mL。在此基础上，利用全因子试验设计进行两因子两水平一中心点（如表 4 所示）的研究，分别制备含高、中、低用量水平［分别为全处方用量（如处方①所示）的 100%、55% 及 10%］山梨醇和甘油的口服溶液，考察二者用量调整后对制剂稳定性的影响。所得不同处方在 20 ℃环境中放置 2 h，照“**2.1**”项下色谱条件检测口服溶液中的杂质含量，得到不同处方口服溶液的初始杂质含量（如图 2A 所示）。结果表明，当山梨醇和甘油用量均为低水平时，杂质 B 的含量出现最低值，为 0.07%。将此处方（处方⑧）和参比制剂同时于高温（60±2）℃下放置 5、10 d，测得的杂质含量变化趋势如图 2B 所示。

图 2A 表明，所有受试处方中，处方⑧样品中杂质 B 及总杂含量最低，其次是处方⑥和处方⑦样品，这些样品中山梨醇和甘油的含量均为中、低水平。图 2B 表明，与参比制剂中总杂的增长趋势相比，处方⑧样品中总杂的增长趋势显著减缓。以上结果说明，减少甜味剂的用量，尤其是减少山梨醇的用量

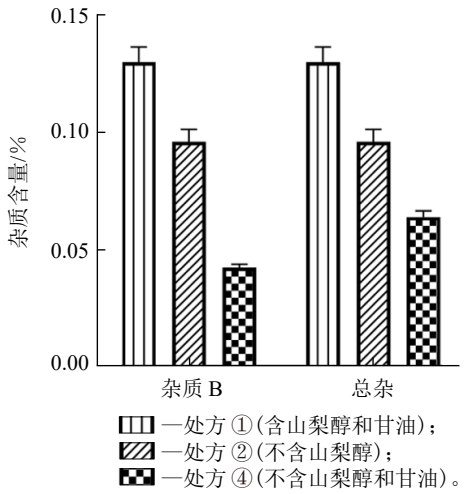


图 1 山梨醇和甘油对有关物质含量的影响（*n*=3）

Fig.1 Effects of Sorbitol and Glycerol on Contents of the Related Substances（*n*=3）

表 3 氨溴特罗口服溶液（规格 100 mL）**处方汇总表** [1)]/g

Tab.3 Summary of Formulation of Ambroxol Hydrochloride and Clenbuterol Hydrochloride Oral Solution (Specification: 100 mL)

物料名称	处方①/g	处方②/g	处方③/g	处方④/g	处方⑤/g	处方⑥/g	处方⑦/g	处方⑧/g	处方⑨/g
山梨醇	24.5	/	24.5	/	24.5	2.45	13.5	2.45	2.45
甘油	12.5	12.5	/	/	1.25	12.5	6.88	1.25	1.25
糖精钠	/	/	/	/	/	/	/	/	0.10

注：[1)] 各组每 100 mL 口服溶液处方中均含 **1** 0.15 g，**2** 0.000 1 g，苯甲酸钠 0.20 g，1,2- 丙二醇 3.20 g，石榴香精 0.10 g，L(+)- 酒石酸 0.12 g，补加纯化水至足量。

表 4　山梨醇和甘油用量筛选的全因子试验设计 [1)]

Tab.4　Full Factorial Experimental Design for Screening of the Amounts of Sorbitol and Glycerol

处方编号	山梨醇	甘油
处方⑤	1	－1
处方⑥	－1	1
处方①	1	1
处方⑦	0	0
处方⑧	－1	－1

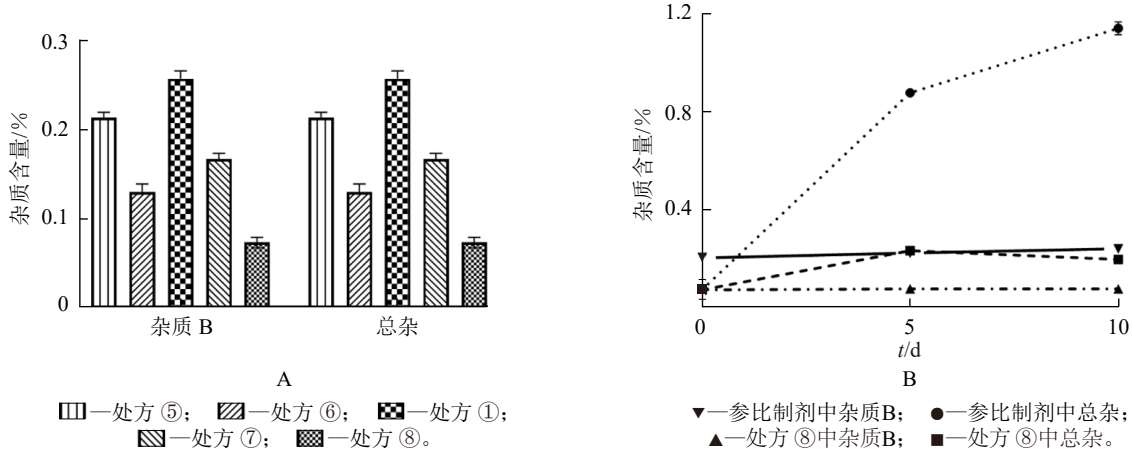
注：[1)]1、0、－1 表示高、中、低水平。

有利于提高氨溴特罗口服溶液的稳定性。

2.4.2　山梨醇和甘油用量的优化

利用 Minitab® 18.1 软件的试验设计（design of experimental，DoE）功能分析并优化氨溴特罗口服溶液中山梨醇和甘油的用量。以图 2A 对应的初始杂质 B 含量作为响应值，绘制标准化效应 Pareto 图及等值线图，结果如图 3 所示。

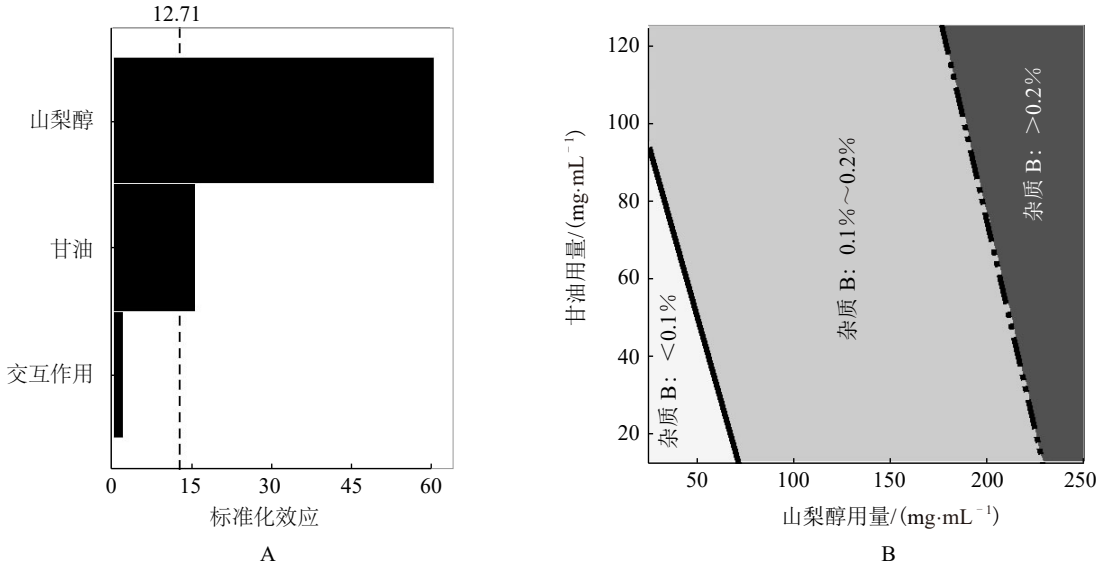
从图 3A 可见，山梨醇和甘油的用量对杂质 B



A—不同用量山梨醇和甘油样品的初始杂质含量；B—参比制剂和处方⑧样品在 60 ℃下放置 10 d 期间的杂质含量变化趋势。

图 2　不同用量山梨醇和甘油样品的杂质含量（n=3）

Fig.2　Impurity Contents of Samples with Different Amounts of Sorbitol and Glycerol (n=3)



A—山梨醇和甘油对杂质 B 含量（α=0.05）影响的标准化效应 Pareto 图；B—杂质 B 含量与甘油、山梨醇用量关系的等值线图。

图 3　山梨醇和甘油用量的 DoE 分析

Fig.3　DoE Analysis of the Amounts of Sorbitol and Glycerol

含量的影响具有显著的统计学意义，但二者交互作用的影响不显著。图 3B 中实线左侧和实线与虚线之间的区域分别代表杂质 B 含量<0.1%和介于 0.1%和 0.2%时所对应的山梨醇和甘油用量范围；虚线右侧代表杂质 B 含量 >0.2%时山梨醇和甘油的用量范围。由图 3B 可见，若要使 100 mL 口服溶液中杂质 B 含量≤ 0.2%，如果甘油用量为 0，则山梨醇的最大用量应≤ 22.8 g；而如果山梨醇用量为 0，则甘油的最大用量应≤ 12.5 g；并且，2 种甜味剂的任意一种用量增多，另一种要相应减少。

2.5 甜味剂种类对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响

2.5.1 甲醛对 **1** 有关物质的影响

辅料中作为甜味剂的山梨醇和甘油本身可能都会引入醛与还原物质。为研究醛与还原物质对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响，配制了 1.5 mg/mL 的 **1** 溶液，加入甲醛进行试验。将 **1** 溶液 50 mL 作为对照组，将加入甲醛（1.35 mg）的 **1** 溶液 50 mL 作为试验组。分别用以制备氨溴特罗口服溶液，照“**2.1**”项下的方法进行检测，所得初始杂质含量结果如图 4 所示。

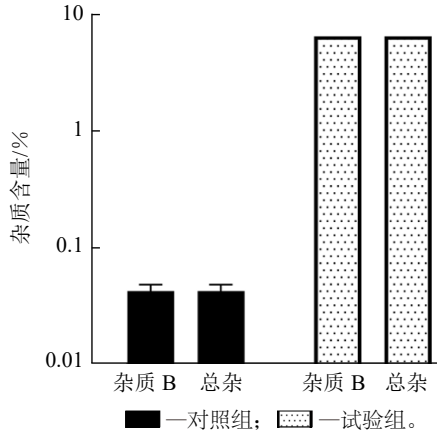


图 4 对照组和试验组对口服溶液中初始杂质含量的影响（*n*=3）

Fig.4 Effects of the Control and Experimental Groups on Initial Impurity Contents in the Oral Solutions (*n*=3)

由图 4 可见，以试验组溶液制备的口服溶液中初始杂质 B 的检出量为 6.58%，显著高于对照组制品，说明甲醛的加入对杂质 B 含量的增长有显著促进作用，对其他单杂无明显影响。

2.5.2 不同来源山梨醇和甘油的质量差异研究

选取不同厂家来源的山梨醇和甘油，照“**2.2**”项下色谱条件检测其中甲醛的含量，结果如图 5A 所示。另外，使用以上不同厂家来源的山梨醇和甘油照表 3 中的处方③和处方②制备氨溴特罗口服溶液，并照“**2.1**”项下色谱条件检测相应样品中的杂质含量，结果如图 5B 所示。

图 5A 表明，受试样品中，山梨醇 b 和甘油 d 中的甲醛含量最少，分别约为 5.60 和 5.50 μg/mL，二者检测结果相近。同时，图 5B 表明，采用不同厂家来源的山梨醇和甘油制备的氨溴特罗口服溶液样品中测得的杂质 B 含量变化趋势与相应厂家来源的山梨醇和甘油中所含甲醛的含量变化趋势一致。

2.6 建立模型预测有关物质变化

通过以上研究结果可以看出，随着时间的增长，口服溶液中杂质含量也不断增长，可选用阿伦尼乌斯经验公式 [12] 利用短时间内获得的稳定性数据预测杂质含量的变化趋势及药物贮存期，以筛选化学稳定性较佳的处方组成。阿伦尼乌斯公式的指数式如式①所示，推导可得式②。

$$k=Ae^{-E_a/RT} \qquad 式①$$

$$\ln k=-\frac{E_a}{RT}+C \qquad 式②$$

式中：k 为温度 T 时的反应速度常数；A 为阿伦尼乌斯常数；E_a 为实验活化能；T 为绝对温度；R 为摩尔气体常数；e 为自然对数的底。

以 ln$k$ 对 1/T 作图应为一条直线，其斜率为 $-E_a/R$。若温度分别为 T_1 和 T_2 时，反应速率常数分别为 k_1 和 k_2，表达式如式③所示。

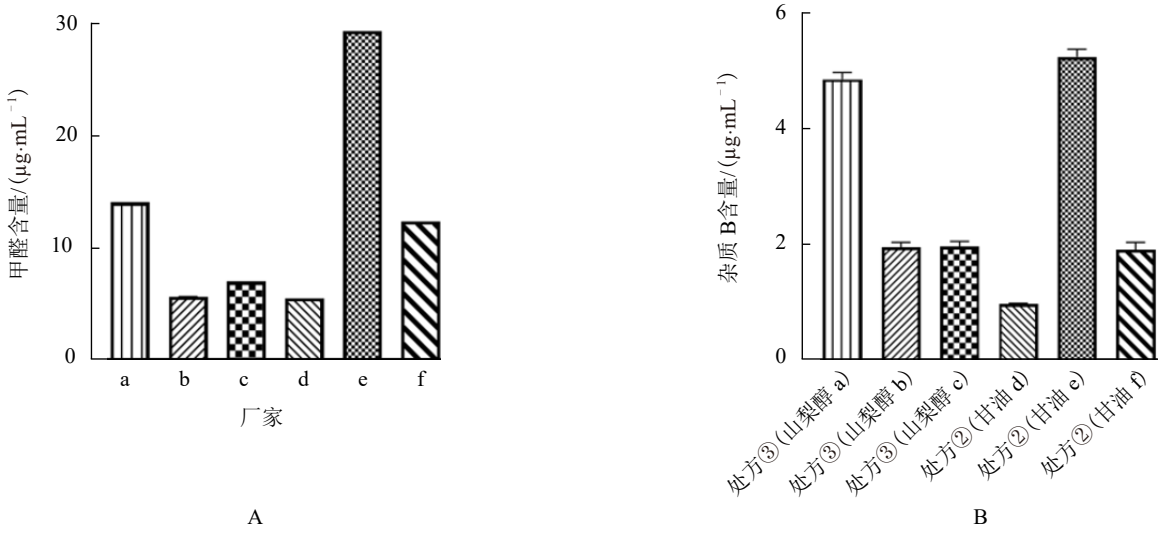
$$\ln\frac{k_2}{k_1}=-\frac{E_a}{R}\left(\frac{1}{T_2}-\frac{1}{T_1}\right)=-\frac{E_a}{R}\frac{T_1-T_2}{T_1-T_2} \qquad 式③$$

由式③外推求得药物在 30 和 25 ℃下的速率常数 k_{303} 和 k_{298}，并由此算出室温下药物杂质增长至合格限度以上所需要的时间。

若将山梨醇和甘油的用量皆调节为全处方量的 10%，其对 **1** 的掩味作用将减弱，需要添加其他甜味剂调节口服溶液的味道。本研究选用糖精

钠进行口味调节，照表 3 中的处方⑨制备，所得样品分别放置在 60 和 40 ℃、中间［(30±2) ℃、RH (65±5) %］和长期［(25±2) ℃、RH (60±10) %］条件下进行稳定性考察。选取 60 ℃条件下放置 10、70 d，以及 40 ℃条件下放置 90、120 d 时样品中的杂质含量数据进行分析，获得拟合模型并用以推测中期和长期试验条件下样品的贮存稳定性。参比制剂和自研处方⑨样品 60 和 40 ℃条件下的杂质含量数据如表 5 所示。

参比制剂样品无论是在 60 ℃还是 40 ℃条件下，随着时间的增长，杂质 E 的增长的趋势均较快，且参比制剂在 60 ℃放置 10 和 70 d 时杂质 E 含量已明显高于杂质 B 含量。同时有研究 [13] 表明，杂质 E 为 **1** 的氧化杂质，且随着时间增长，杂质 E 增长趋势明显快于杂质 B，更易超出合格限，故选择杂质 E 的增长趋势进行药物贮存期的稳定性预测。



A—不同厂家来源的山梨醇和甘油中甲醛的含量；

B—采用不同厂家来源的山梨醇和甘油制备的口服溶液中杂质 B 的含量。

图 5　不同来源山梨醇和甘油中甲醛的含量差异及用其制备的口服溶液中杂质 B 的含量差异（n=3）

Fig.5　Differences in Formaldehyde Content in Sorbitol and Glycerol Samples from Different Manufacturers and Differences in Impurity B Content in Oral Solutions Prepared with Sorbitol and Glycerol from Different Manufacturers (n=3)

表 5　参比制剂和处方⑨样品在 60 和 40 ℃条件下的杂质含量数据（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.5　Data on the Impurity Contents in the Reference Listed Drug and Formulation ⑨ Samples Stored at 60 and 40 ℃ ($\bar{x}\pm s$, n=3)

样品	放置温度/℃	放置时间/d	杂质B含量/%	杂质E[1)]含量/%	总杂含量/%
参比制剂	60	0	0.20±0.06	0.20±0.01	0.75±0.03
		10	0.23±0.08	0.32±0.02	1.11±0.02
		30	0.36±0.09	0.65±0.09	2.13±0.02
	40	0	0.20±0.06	0.20±0.04	0.75±0.08
		90	0.25±0.09	0.38±0.04	1.11±0.02
		180	0.34±0.03	0.59±0.02	1.48±0.04
自研样品	60	0	0.06±0.02	0.00±0.00	0.06±0.02
		10	0.07±0.06	0.04±0.00	0.07±0.06
		70	0.11±0.06	0.36±0.06	1.33±0.06
	40	0	0.06±0.02	0.00±0.00	0.06±0.02
		90	0.14±0.05	0.07±0.02	0.29±0.07
		120	0.12±0.06	0.09±0.02	0.30±0.06

注：[1)] 杂质 E 为 2- 氨基 -3,5- 二溴苯甲醛。

对 60 和 40 ℃条件下的杂质 E 变化趋势进行简单线性回归分析，由线性方程分别得 2 种温度下的反应速率常数（k_{333} 和 k_{313}）分别为 5.189×10^{-3} 和 7.564×10^{-4} d^{-1}。将 ln$k$ 对 1/T 作线性关系图，根据线性方程得到 30 和 25 ℃条件下的反应速率常数，可推导得到这 2 个温度下的预测模型：ln$k$= 2.622 $7\times10^{-4}/T$ 和 ln$k$=1.503 $8\times10^{-4}/T$。分别取处方⑨样品在 30 ℃放置 3、4 个月，以及在 25 ℃放置 4、6 个月的样品进行杂质含量检测，并使用上述模型预测杂质 E 的含量，结果如表 6 所示。由表 6 可见，预测结果与实测结果接近。若将杂质 E 的合格限定为≤ 0.2%，则在 30 ℃条件下需要约 2.09 年，杂质 E 含量达到 0.2%，在 25 ℃条件下则需要约 3.64 年。

表 6 30 和 25 ℃条件下处方⑨样品中杂质 E 含量的预测值和实测值（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.6 Predicted and Measured Values of Impurity E Content in Formulation ⑨ Samples Stored at 30 and 25 ℃ ($\bar{x}\pm s$, n=3)

放置温度/℃	放置时间/d	预测值/%	实测值/%
30	90	0.024	0.020±0.06
	120	0.031	0.030±0.02
25	120	0.018	0.012±0.01
	180	0.027	0.022±0.04

3 讨论

3.1 甲醛对稳定性的影响

甲醛与杂质 B 的产生相关，且在 **1** 溶液配制过程中，甲醛与 **1** 的反应灵敏。在氨溴特罗口服溶液的制备过程中，需严格控制环境及原辅料中引入的甲醛含量以保证制剂的稳定性。

3.2 山梨醇和甘油用量对稳定性的影响

对山梨醇和甘油用量的研究显示，山梨醇对氨溴特罗口服溶液化学稳定性的影响强于甘油。可能原因为：①糖醇类物质在加热过程中会产生甲醛[7—8]，并且产生的甲醛量可能高于甘油本身携带的甲醛量；②山梨醇在处方中的占比高于甘油。

3.3 模型预测有关物质变化情况的分析

在预测模型的建立过程中发现，杂质 E 的预测值均比实测值稍大。可能是模型建立过程中使用的试验数据存在检测误差，导致预测值偏高。这说明使用阿伦尼乌斯方程能预估不同温度和时间条件下杂质 E 的大致变化趋势，而准确数值还是需要通过检测获得。建立预测模型的目的在于帮助筛选和确定药物研发的方向，提高研发效率。

3.4 结论

目前市场上的药用辅料质量不一，在药品研发过程中更需要关注辅料对药品质量的影响，尤其是其中存在的可能对药品质量产生影响的物质。本研究从甜味剂的种类和用量出发，将甜味剂中的甲醛含量作为关键物质进行控制，得到化学稳定性可接受的配方。同时，通过阿伦尼乌斯经验公式建立拟合模型，预测杂质的增长趋势，有助于缩短研发时间和保证药品质量。

致谢：上海欧米尼医药科技有限公司朱宏伟、刘敏、张南星给予支持与帮助。

参考文献：

[1] 杨 光. 氨溴特罗口服溶液辅助治疗儿童常见呼吸系统疾病的疗效及安全性观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, **11**(18): 3-4.

[2] 张艳冬. 氨溴特罗口服液治疗婴幼儿哮喘的疗效观察[J]. 医药前沿, 2016, **6**(10): 202-203.

[3] 俞建光. 盐酸氨溴索在果糖输液中的降解途径[J]. 中国现代应用药学, 2014, **31**(11): 1359-1361.

[4] 陈仕云, 何 勇, 高永好, 等. 盐酸氨溴索葡萄糖注射液有关物质的合成[J]. 化学试剂, 2019, **41**(10): 1098-1100.

[5] 梁富文, 丁现帅. 盐酸氨溴索关键杂质的制备和控制[J]. 化工时刊, 2020, **34**(4): 12-13.

[6] 章志红, 姚方程, 胡 丰. 一种提高盐酸氨溴索稳定性的方法: 中国, 102258462A [P]. 2011-11-30.

[7] 徐三魁, 王向宇, 梁丽珍, 等. 葡萄糖加氢制山梨醇Ru/C催化剂的活性及TPR研究[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2006, **27**(2): 67-69.

[8] 刘 毅, 吴建敏, 姚 晓, 等. 盐酸溴己新葡萄糖注射液的5-羟甲基糠醛检查方法研究[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(22): 2612-2615.

[9] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十六批)的通告(2020年第27号)[EB/OL]. (2020-04-17)[2022-05-11]. https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200417163201362.html.

（下转第609页）

62(5): 469-470.

[8] DAHHAM S S, TABANA Y, ASIF M, *et al*. β-Caryophyllene induces apoptosis and inhibits angiogenesis in colorectal cancer models [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(19): 10550.

[9] PAULA-FREIRE L I G, ANDERSEN M L, GAMA V S, *et al*. The oral administration of trans-caryophyllene attenuates acute and chronic pain in mice [J]. *Phytomedicine*, 2014, **21**(3): 356-362.

[10] MACHADO K C, ISLAM M T, ALI E S, *et al*. A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene [J]. *Phytother Res*, 2018, **32**(12): 2376-2388.

[11] GERTSCH J, LEONTI M, RADUNER S, *et al*. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, **105**(26): 9099-9104.

[12] CHEN H, YUAN J, HAO J, *et al*. α-Humulene inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and induces apoptosis through the inhibition of Akt signaling [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, **134**: 110830.

[13] NUUTINEN T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus* [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **157**: 198-228.

[14] TISSERAND R, YOUNG R. Essential oil safety: a guide for health care professionals [J]. *J Herb Med*, 2013, **4**(3): 172-173.

（上接第583页）

[10] 朱广辉, 刘博峰, 朱德志. 一种盐酸氨溴索掩味制剂及其制备方法: 中国, 108113971A [P]. 2018-06-05.

[11] BERND P, KATRIN B, UWE S, *et al*. Cough medicine containing ambroxol hydrochloride: AU, 2015261940B2 [P]. 2020-07-09.

[12] 侯新朴. 物理化学(第6版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 208-214.

[13] ÖNCEL H, ÇAPAN Y, PINARBAŞLI O, *et al*. Stabilized pharmaceutical syrup composition comprising terbutaline sulphate and ambroxol hydrochloride: WO, 2018/182546 A1 [P]. 2020-07-08.