

4 结论

从神黄豆果实乙醇提取物乙酸乙酯萃取部分共分离鉴定了 15 个化合物, 分别为(*S*)-5-(3,4-dihydroxyphenyl)- γ -valerolactone(**1**), 亚油酸甘油酯(**2**), β -谷甾醇(**3**), 芦荟大黄素(**4**), 大黄酸(**5**), (-)-表阿夫儿茶精(**6**), 儿茶素(**7**), epizfzelechin-(4 β →8)-epizfzelechin(**8**), 荜花素(**9**), 槲皮苷(**10**), 香叶木素(**11**), sitoindoside I(**12**), 5 α ,8 α -过氧-(22E, 24R)-麦角甾-6,22-二烯-3 β -醇(**13**), 香草酸(**14**), 胡萝卜苷(**15**)。除 **3**、**6**、**12**、**15** 外, 其余化合物均为首次从该植物中分离得到。

REFERENCES

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae Agendae Academiae Sinicae Edit. Flora Reipublicae Popularis Sinica (中国植物志) [M]. Vol 39. Beijing: Science Press, 1988: 133.
- [2] HUANG B, HUANG Z Y, WU L B, et al. Chemical constituents from *Cassia agnes* Brenan [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2012, 24(4): 437-439.
- [3] SOUSUKE N, MASAHIRO H, NORIYUKI N, et al. Synthesis of γ -valerolactones as the tea catechin metabolites [J]. Heterocycles, 2008, 76(2): 1001-1005.
- [4] WANG L Q, ZHAO Y X, ZHOU J, et al. The chemical constituents of *Houttuynia cordata* Thunb [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2007, 38(12): 1788-1790.
- [5] ZHAO M, DUAN J A, CHE C T, et al. Steroids and anthraquinones from *Astragalus hoantchy* [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2003, 34(3): 216-219.
- [6] LI J L, WANG A Q, LI J S, et al. Studies on the anthraquinones of *Hotao rhubarb*(*Pheum hotaoense*) [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2000, 31(5): 321-324.
- [7] YIN A W, HUANG S J. Chemical constituents from the stem of *Crataegus cuneata* Sieb. et Zucc [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2012, 24(7): 897-899.
- [8] SATOSHI M, CHEN R F, NISHIOKA I, et al. Tannins and related compounds. LXI.¹⁾ Isolation and structures of novel bi- and triflavanoids from the leaves of *Cassia fistula* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(1): 39-47.
- [9] VASCONCELOS M J, SILVA A M, CAVALEIRO A S. Chromones and flavanones from *Artemisia campestris* subsp. Maritime [J]. Phytochemistry, 1998, 49(5): 1421-1424.
- [10] YANG Z Y, WEI Y F, ZHOU Z H, et al. Vasorelaxant effect on isolated rabbit aortic rings and chemical constituents of *n*-butanol fraction from leaves of *Magnolia officinalis* Rehd et Wils [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2012, 24(3): 298-302.
- [11] LU W J, YA Q K, CHEN J Y, et al. Chemical constituents from herb of *Buchnera cruciata* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2012, 43(6): 1079-1081.
- [12] YANG R P, WU D, WU L J, et al. Isolation and identification of steroids from the leaves of *Magnolia sieboldii* K. Koch [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2009, 26(11): 874-877.
- [13] ZHANG X Q, YE W C, ZHOU S X, et al. Chemical constituents from *Cyclocarya paliurus*(Batal) Iljinsk [J]. China J Chin Materia Medica(中国中药杂志), 2005, 30(10): 791-792.

收稿日期: 2014-02-13

盐酸氨溴索在果糖输液中的降解途径

俞建光(南京工业大学生物与制药工程学院, 南京 210009)

摘要: 目的 研究盐酸氨溴索注射液在果糖输液中的降解途径。方法 对氨溴索在果糖注射液中的降解产物以质谱进行结构解析。结果 氨溴索在果糖注射液中产生反式-4-(6, 8-二溴-1, 2 二氢喹唑啉-3(4H)-基)环己醇, 杂质的产生与果糖的降解相关。结论 成功推测了盐酸氨溴索注射液与果糖输液配伍时的降解产物的结构, 并阐明其产生路径。

关键词: 盐酸氨溴索; 果糖; 降解; 杂质

中图分类号: R284.1; R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)11-1359-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.11.015

Degradation Pathway of Ambroxol Hydrochloride in Fructose Infusion

YU Jianguang(College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the degradation pathway of ambroxol hydrochloride injection in fructose infusion. **METHODS** The structures of degradation products of ambroxol in fructose infusion was elucidated by MS. **RESULTS** The degradation product of ambroxol in fructose infusion was trans-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)cyclohexanol.

作者简介: 俞建光, 男, 博士, 助理研究员

Tel: 13813870066

E-mail: yjg@njtech.edu.cn

Impurities produced were related to fructose degradation. **CONCLUSION** The structure of degradation product of ambroxol in fructose infusion has elucidated, and the pathway has revealed.

KEY WORDS: ambroxol hydrochloride; fructose; degradation; impurity

盐酸氨溴索(沐舒坦, ambroxol hydrochloride)是黏痰溶解剂, 促进呼吸道内黏膜液分泌物的排除, 减少黏液的滞留, 便于痰液的排出^[1-2]。临床上其注射液常与葡萄糖、氯化钠、果糖、林格等大输液配伍后滴注。有多篇文献^[3-5]报导其与一些药品存在配伍禁忌, 但这些报道多停留在对外观等表面现象的描述, 这些禁忌的原因也多为与碱性药液配伍后氨溴索游离、溶解度降低后析出有关。本文以果糖注射液与盐酸氨溴索进行配伍, 发现在果糖注射液中降解较快, 以 MS 对降解产物进行了结构解析, 并对降解的机理进行了分析。

1 仪器与试剂

2010A 高效液相色谱仪(日本岛津); AB Sciex 4000 QTRAP 质谱仪(美国 AB Sciex); 岛津 2450 紫外分光光度计(日本岛津)。

盐酸氨溴索注射液(沐舒坦, 德国 Boehringer Ingelheim 公司, 批号: 127369, 规格: 2 mL : 15 mg); 果糖注射液(四川科伦药业股份有限公司, 批号: 2012082011, 规格: 250 mL : 25 g)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

参照中国药典 2010 年版二部收载的盐酸氨溴索有关物质色谱条件进行试验^[6], 色谱柱为: Cosmosil C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 0.01 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵溶液(磷酸调节 pH 值至 7.0)-乙腈(50 : 50); 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 248 nm。

2.2 质谱条件

电离源为电喷雾电离源(ESI); 毛细管电压 3 kV; 雾化气(N₂)温度为 350 °C; 雾化气流量为 400 L·h⁻¹; 源温为 120 °C; 锥孔电压为 30 V; 正离子模式检测。

2.3 降解产物收集

模拟临床使用方法, 将 5 mL 盐酸氨溴索注射液, 注入 250 mL 果糖注射液中, 于室温放置。分别在 0, 2, 4, 6, 8 h 取样, 按“2.1”项下色谱条件进样。结果发现: 相对主峰保留时间约 0.8 处的杂质峰随着放置时间的延长出现显著增加, 该杂质从 0 h 的 0.2% 增加至 8 h 的 3.1%, 典型的色

谱图见图 1, 经验证, 图上其余的峰为溶剂峰。

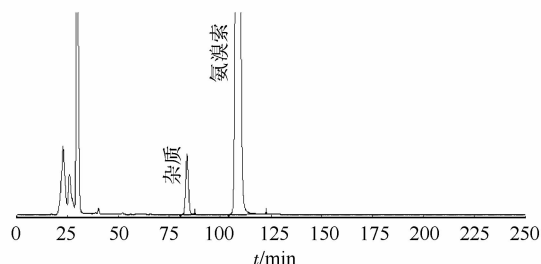


图 1 降解产物检查图谱

Fig. 1 HPLC chromatogram of degradation product

由于流动相含盐, 无法以 LC-MS 联用技术在线测试, 故收集该杂质出峰时的液相馏分, 氮气吹干备用。

2.4 质谱及解析

将“2.3”项下的降解产物用甲醇溶解后, 按“2.2”项下条件进行质谱检测, 并对 $m/z=390.8$ 的分子离子峰进行二级质谱分析。结果见图 2。

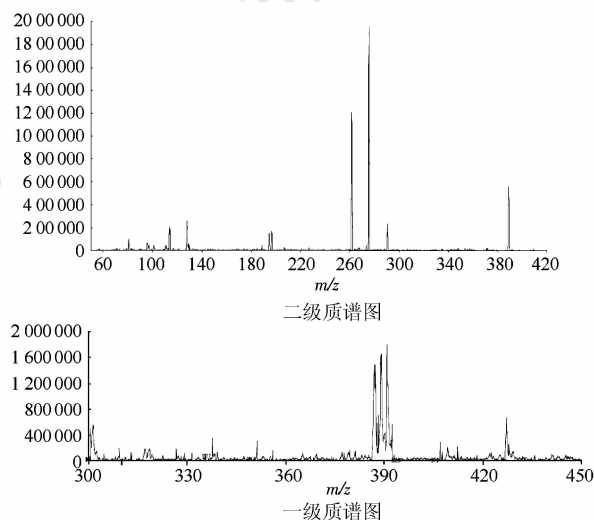


图 2 降解产物的质谱图

Fig. 2 MS spectrum of the degradation product

根据质谱测定结果, 结合 EP7.0^[7]所列的盐酸氨溴索的杂质谱, 分析该杂质为反式-4-(6, 8-二溴-1, 2 二氢喹啉-3(4H)基)环己醇(杂质 B)。为验证这一结果, 取杂质 B 对照品(购于 Toronto Research Chemicals Inc, 批号: 9-1HB-63-1, 含量: 99.0%), 进行质谱测定, 结果一致。氨溴索及降解产物结构式见图 3。

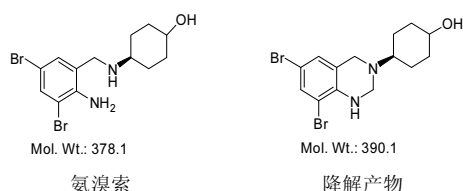


图3 氨溴索及降解产物结构式

Fig. 3 The structure of ambroxol and the degradation product

质谱解析如下：一级质谱图上显示出 5 个同位素峰，这与本品结构上含 2 个溴吻合。对 $m/z=389.1$ 的离子以离子阱进行进一步的轰击，碎片离子解析见图 4。

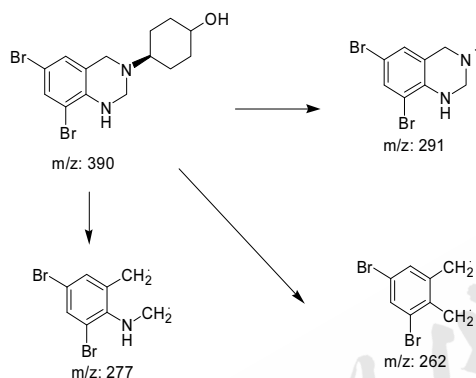


图4 碎片离子解析

Fig. 4 Parsing of fragment ions

3 讨论

氨溴索在果糖注射液中产生的杂质与氨溴索相比结构上多了一个碳，因此，必定是果糖输液中提供了碳源。

文献[8-9]报道，果糖易降解为 5-羟甲基糠醛 (5-HMF)，甲醛是这一过程中的大量副产物之一。推测：正是由于果糖注射液中甲醛的存在，导致氨溴索出现较快的降解。反应机制见图 5。

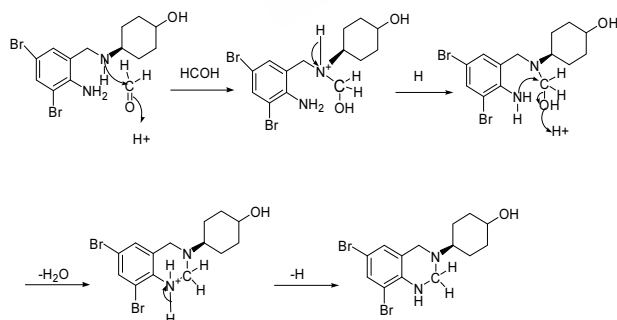


图5 降解产物的产生路径

Fig. 5 Degradation pathway of ambroxol

降解产物结构上产生了稳定的 6 元环，故该反应较易发生。

为了验证这一推测，将果糖注射液以 121 °C 煮沸 30 min 和 2 h 以强制降解，再行按“2.3”项下方法配伍，按“2.1”项下色谱条件进行测定，结果 8 h 后该杂质分别增加至 12%和 35%，这验证了推测的合理性。

研究结果提示：氨溴索在临床上与果糖注射液配伍使用时，配制后应尽快用完。

文献[10]报道，盐酸氨溴索与果糖配伍较稳定，采用该文献所使用的条件进行试验，结果与本文所采用条件测定结果基本一致。仔细分析该文，未将有关物质列入考察指标，仅考察了含量的变化，可能所采用果糖注射液中甲醛含量较低，因此含量的下降不显著(液相色谱法测定误差允许 2%)，进而导致结论和本研究不一致。

REFERENCES

- [1] LIU R Q, YANG J Z. Intravenous ambroxol hydrochloride caused one case of anaphylactic shock in children [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(13): 1073-1074.
- [2] YU X, LI S J, HUANG H Z, et al. Synthesis for ambroxol hydrochloride [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(3): 230-232.
- [3] WANG B, LI Z W, ZHONG M K. Compatibility between ambroxol hydrochloride injection and five kinds of antitoxic injection [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药学杂志), 2006, 15(3): 187-189.
- [4] DAI S P, YAN Q M, XIE Q L. The literature analyse of compatibility between ambroxol hydrochloride injection with other drugs [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2013, 25(1): 223-226.
- [5] LIN H Y. Compatibility between ambroxol hydrochloride and Vitamin B6 injection [J]. Strait Pharma J(海峡药学), 2008, 20(2): 17-18.
- [6] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 765-767.
- [7] EP7.0 [S]. 2008: 1365-1366.
- [8] WANG N N, CHEN S H. Preparation and application of 5-hydroxymethyl-furfural [J]. Chem Reagents(化学试剂), 2009, 31(8): 605-608.
- [9] ZHAO H B, HOLLADAY J E, BROWN H, et al. Metal chlorides in ionic liquid solvents convert sugars to 5-hydroxymethylfurfural [J]. Science, 2007, 316(5831): 1597-1600.
- [10] YE H, XIONG J H, LI X H. Investigation of the compatible stability of ambroxol hydrochloride injection in 5% fructose injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(5): 468-470.

收稿日期：2014-01-14