

药用辅料山梨醇中还原糖控制分析的研究进展

房思萌, 隋玉荣, 韩晓捷*

天津市药品检验研究院, 天津 300070

摘要: 山梨醇是一种 *D*-葡萄糖醇, 不仅是一种常用的药用辅料, 还广泛用于化妆品和食品行业。不同企业生产的山梨醇中还原糖含量存在一定差异。残留的还原糖在制剂过程和药品贮存过程中, 可能会与含氨基的药物活性成分 (API) 发生美拉德反应, 产生一些与还原性糖偶联的降解产物, 影响产品的质量。对山梨醇的生产工艺、各国药典对山梨醇的质量控制、还原糖残留的测定方法进行了总结, 对山梨醇中还原糖与 API 发生美拉德反应所产生的杂质的控制进行了分析, 以期为新产品开发和药品质量控制研究提供借鉴。

关键词: 山梨醇; 还原糖; 葡萄糖; 果糖; 美拉德反应; 杂质

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)02-0478-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.042

Research progress on control and analysis of reducing sugar in sorbitol

FANG Si-meng, SUI Yu-rong, HAN Xiao-jie

Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

Abstract: Sorbitol is a *D*-glucose alcohol, which is not only a commonly used medicinal excipient, but also widely used in cosmetics and food industry. There are certain differences in reducing sugar in sorbitol from different manufacturers. In the preparation process and drug storage process, the residual reducing sugar may occur Maillard react with the amino-containing active pharmaceutical ingredient (API) to produce some degradation products coupled with reducing sugar, which will affect the quality of the product. This paper summarizes the production process of sorbitol, the quality control for sorbitol in pharmacopoeia of various countries, and the determination method of reducing sugar residue, and analyzes the control of impurities produced by the Maillard reaction of reducing sugar and API in sorbitol, in order to provide reference for development of new products and study of drug quality control.

Key words: sorbitol; reducing sugar; glucose; fructose; Maillard reaction; impurity

山梨醇是一种 *D*-葡萄糖醇, 是甘露醇的同分异构体。*D*-山梨糖醇为无色针状结晶或白色晶体粉末, 有清凉甜味, 易溶于水, 难溶于有机溶剂, 耐酸、耐热性能好, 与氨基酸、蛋白质等不易发生美拉德反应。山梨醇不仅是一种常用的药用辅料, 还广泛用于化妆品和食品行业。在口服固体/液体制剂中作为辅料, 山梨醇可作为稀释剂、增塑剂和稳定剂^[1-4]; 在注射剂和局部用制剂中作为药物活性成分, 山梨醇可作为渗透性泻药^[5]。山梨醇中的还原糖是指具有还原性的糖类, 所有的单糖 (除二羟内酮)、醛糖、酮糖都是还原糖, 包括葡萄糖、果糖、半乳糖、乳糖、麦芽糖等大部分双糖也是还原糖, 蔗糖除外。

国内生产药用山梨醇的厂家很多, 在国家药品

监督管理局药品审评中心原辅料登记备案的厂家中, 作为药用辅料备案的有 11 家, 作为原料药备案的有 6 家, 其中已批准在上市制剂使用的原料/辅料厂家有 9 家。不同生产企业的山梨醇中还原糖含量存在一定差异。残留的还原糖在制剂过程和药品贮存过程中, 可能会与含氨基的药物活性成分 (API) 发生美拉德反应, 产生一些与还原性糖偶联的降解产物, 这种降解产物可能不稳定, 在某些条件下会进一步降解, 从而影响产品的质量, 并对药品质量研究提出挑战, 因此本文对山梨醇的生产工艺、各国药典对山梨醇的质量控制、还原糖残留的测定方法进行了总结, 对山梨醇中还原糖与 API 发生美拉德反应所产生的杂质的控制进行了分析, 以期为新

收稿日期: 2022-10-18

作者简介: 房思萌 (1987—), 女, 吉林延边人, 副研究员, 硕士, 主要从事药品检验研究。E-mail: fangsimeng521@163.com

*通信作者: 韩晓捷 (1980—), 女, 天津人, 副研究员, 从事生化药品和生物制品检验与质量研究。E-mail: hxjtdc@163.com

产品开发和药品质量控制研究提供借鉴。

1 山梨醇的生产工艺

规模化生产山梨醇的方法主要有氢化法、电化学法和生物发酵法。氢化法是目前最常用的生产方法,采用葡萄糖、蔗糖、纤维素等为原料,通过催化氢化转化为山梨醇。有研究表明二步氢化法可缩短常规方法的氢化时间,降低还原糖的含量^[6-8]。电化学法和生物发酵法都是以葡萄糖和果糖为原料,前者通过电解还原原料制备山梨醇,但其原料的转化率不如催化加氢高,且易产生甘露醇副产物^[9];后者则是在微生物的酶作用下将葡萄糖、果糖或乳糖转化为山梨醇^[10-11],根据所选菌种和发酵工艺的

不同,残留葡萄糖的量也有所差异。质量好的山梨醇中还原糖的质量分数低于 0.1%,总糖的质量分数低于 0.2%,而一般的山梨醇中还原糖的质量分数在 0.3%左右,总糖的质量分数在 1.5%左右^[12]。目前山梨醇的纯化工艺还在不断地完善,以降低还原糖,获得高质量的山梨醇,尤其是用于注射剂的产品。

2 各国药典中山梨醇的质量标准

《中国药典》2020 年版^[13]、《欧洲药典》10.8 版^[14]、《英国药典》2022 版^[15]、《美国药典》2022 版^[16]和《日本药典》第 18 版^[17]中均收载了山梨醇的质量标准,其中关于还原糖、总糖检查项的限度比较见表 1。

表 1 各国药典中山梨醇的质量标准比较(部分内容)

Table 1 Comparison on quality standards of sorbitol in pharmacopoeia of different countries (part of content)

药典	还原糖	总糖
《中国药典》2020 年版	取本品 10.0 g, 所得氧化亚铜质量不得过 67 mg	取本品 2.1 g, 所得氧化亚铜质量不得过 50 mg
《欧洲药典》10.8 版、《英国药典》2022 版	以葡萄糖计 $\leq 0.2\%$	
《美国药典》2022 版	以葡萄糖计 $\leq 0.3\%$	
《日本药典》第 18 版	取本品 20.0 g, 消耗 0.02 mol/L 高锰酸钾不得过 6.3 mL	取本品 20.0 g, 消耗高锰酸钾不得过 6.3 mL

还原糖残留量测定中,《中国药典》规定所得氧化亚铜的质量不得过 67 mg,约相当于以葡萄糖计不得过 0.28%,《欧洲药典》、《美国药典》分别规定不得过 0.2%、0.3%,《日本药典》规定约相当于以葡萄糖计不得过 0.10%,最严格,《美国药典》的限度最宽,与《日本药典》相比,两者相差约 3 倍。

总糖包括具有还原性的葡萄糖、果糖、戊糖、乳糖和在测定条件下能水解为还原性的单糖的蔗糖、麦芽糖等。总糖的限度以《中国药典》2020 年版为参考依据,所得氧化亚铜的质量不得过 50 mg,《欧洲药典》和《美国药典》没有规定总糖量,《日本药典》换算为同等条件下所得氧化亚铜的质量不得过 5.0 mg,仍最严格,两者相差 10 倍。

3 还原糖的测定方法

常见的还原糖的检测方法中,容量分析方法是根据游离醛基或酮基的还原性来测定,仪器分析方法有高效液相色谱法、气相色谱法和离子色谱法。

3.1 高锰酸钾法

还原糖在碱性条件下将铜盐还原为氧化亚铜,加硫酸铁后,氧化亚铜被氧化为铜盐,以高锰酸钾

溶液滴定氧化作用后生成的亚铁盐,再根据高锰酸钾消耗量计算氧化亚铜的量,计算出还原糖的量,该法为《日本药典》山梨醇标准中还原糖的测定方法^[17],其对还原糖的种类没有选择性,只计算还原糖总量。

3.2 斐林法

当斐林溶液与还原糖共热时,酒石酸钾钠铜被还原析出氧化亚铜红色沉淀,分别用热水、乙醇、乙醚洗涤沉淀,将沉淀物干燥至恒定质量,根据氧化亚铜沉淀的质量计算还原糖量。该法为《中国药典》2020 年版山梨醇标准中还原糖的测定法^[13],其对还原糖的种类也没有选择性。

3.3 二硝基水杨酸(DNS)法

在碱性条件下,DNS 与还原糖发生氧化还原反应,生成 3-氨基-5-硝基水杨酸,该产物在煮沸条件下显棕红色,且在一定浓度范围内葡萄糖的量与溶液的吸光度值呈正比。因其显色的深浅只与糖类游离出的还原基团的数量有关,而对还原糖的种类没有选择性,故 DNS 法适合用在多糖(如纤维素、半纤维素和淀粉等)水解产生的多种还原糖体系中。

Deshavath 等^[18]研究结果显示其他活性羰基（如糠醛、5-羟甲基糠醛和呋喃）的存在也可能与 DNS 发生反应，导致测定还原糖的量不准确。

3.4 高效液相色谱法

该法专属性强、分析效率高、操作自动化，已成为糖类分析最重要的手段之一。由于糖类物质没有紫外特征吸收，需经衍生化带上发色基团后才能用紫外检测器，操作相对繁琐，因此紫外检测器检测山梨醇的研究鲜有报道。高效液相色谱法检测还原糖常联用的检测器有示差检测器（RID）、蒸发光检测器（ELSD）和电子喷雾检测器（CAD）。

3.4.1 RID 阿地拉·阿不都拉等^[19]采用 HPLC-RID 法测定了苹果中果糖、山梨醇、葡萄糖和蔗糖，该法线性关系较好、检测限（0.03~0.10 mg/mL）和定量限（0.09~0.30 mg/mL）低。王小亮等^[20]建立了 HPLC-RID 法测定盐酸氨溴索口服液中蔗糖和山梨醇的方法，该法测定蔗糖和山梨醇的定量限均为 8.0 μg ，且两者的分离度大于 1.5。盛玉博等^[21]使用离子排阻色谱柱建立检测黄热病减毒活疫苗中乳糖和山梨醇的 HPLC 法。《中国药典》2020 年版四部药用辅料山梨醇中有关物质检测亦是 HPLC-RID 法^[13]，但需要注意的是该检测器灵敏度较低，易受温度影响，且无法进行梯度洗脱。

3.4.2 ELSD 吴国真等^[22]建立天麻中活性成分天麻素和风味物质果糖、葡萄糖和蔗糖同时测定方法，以氨基色谱柱为分离柱，采用 HPLC-ELSD 对 4 种成分进行分离、分析，色谱条件优化后 4 种糖类峰形和分离度良好，可同时进行测定。同样，有研究者采用 HPLC-ELSD 法测定氨基酸原料和生化丸中的果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖等还原糖，结果表明该方法具有良好的系统适用性、线性、回收率和精密度^[23-24]。以上方法经优化可用于山梨醇中还原糖的检测，但该法灵敏度较低，耐用性和稳定性不足，不宜建立梯度洗脱方法。

3.4.3 CAD CAD 是一种通用型质量检测器，尤其适用于紫外无吸收或弱吸收的物质，可直接分离测定单糖、双糖和低聚糖，使用对照品可对单糖、多糖进行准确定量。张雪等^[25]开发了同时测定白及中主要单糖和双糖（果糖、甘露糖、葡萄糖、蔗糖）的 HPLC-CAD 法，该法也可应用于多糖水解样品的成分组成和含量分析。谭必琴等^[26]建立了 HPLC-CAD 法测定蜂蜜中果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖，各成分分离度良好，检测灵敏度较高。王莹等^[27]对

比了 ELSD 和 CAD 法检测注射用益气复脉中果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖，经验证，两种方法经优化均符合实验需求，但 CAD 检测器较 ELSD 检测器灵敏度更高、重现性更好，且操作简便，对各种结构类型化合物响应一致性好，易于建立梯度方法，显示了相对于传统的 ELSD 和 RID 等检测器在山梨醇中还原糖检测方面的优势。

3.5 气相色谱法

该法测定糖类需要对样品进行硅烷化衍生，但直接进行衍生化会产生大量衍生物，不利于定性定量分析，可采用两步衍生，先进行羟化反应，再进行硅烷化反应，从而减少衍生物数量。Mechri 等^[28]采用气相色谱法测定橄榄树根和根系土壤中甘露醇、山梨醇和肌醇，该方法步骤繁琐，使用的试剂毒性较大，适用性不强。

3.6 离子色谱法

采用阴离子交换色谱柱-脉冲安培检测（HPAEC-PAD）法检测糖类化合物，糖类分子具有电化学活性，在强碱淋洗液中可呈离子化状态，从而在交换柱上被保留而得到分离，不需要衍生化处理，检测灵敏度高。郭亚娟等^[29]报道了采用离子色谱法测定甘露醇中的葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖，定量限为 5~10 $\mu\text{g/mL}$ ，检测限为 2~5 $\mu\text{g/mL}$ 。在碱性条件下，铁氰化钾与还原糖反应生成亚铁氰化钾。还原糖的量与生成的亚铁氰化钾的浓度呈比例关系，而亚铁氰化钾是一种电化学活性物质，可通过电化学安培法测定其氧化电流，根据电流信号可计算还原糖的量，Butler 等^[30]采用该原理检测制药车间中甘露醇、山梨醇和葡萄糖粉末，该法同样也可以应用到山梨醇中还原糖检测。

4 还原糖参与的美拉德反应

山梨醇中的还原糖可能与药物活性成分发生美拉德反应。美拉德反应是法国化学家 L. C. Maillard 于 1912 年提出。现在认为，所谓美拉德反应，是广泛存在于食品、饲料加工中的一种非酶褐变，是氨基化合物（如胺、氨基酸、蛋白质等）和羰基化合物（如还原糖、脂质以及由此而来的醛、酮、多酚、抗坏血酸、类固醇等）之间发生的非酶反应，也称为羰氨反应^[31]。因此，如果 API 具有伯胺或仲胺，并且制剂中使用了还原糖（如乳糖等）或含还原糖的物质作为辅料，则美拉德反应可能是药物降解中最重要的化学机制之一。山梨醇作为稀释剂，在药物制剂中用量占比较大，山梨醇中的葡

葡萄糖、果糖等可能会与药物活性成分发生美拉德反应,而产生相应的美拉德反应产物。已证实的美拉德反应产物对人体有害的物质主要是杂环胺、5-羟甲基糠醛、丙烯酰胺、糖基化终末产物等,这类化合物与许多慢性退化性疾病如糖尿病、白内障、阿尔茨海默病、尿毒症、视网膜病等疾病的发生和人体的衰老都存在着一定的关系^[32-34]。

1999 年 10 月美国食品药品监督管理局批准罗氏公司磷酸奥司他韦干混悬剂上市。该品种辅料中含 85%以上的山梨醇,山梨醇中残留的还原糖在制剂过程中与奥司他韦偶联产生降解杂质,即葡萄糖相关杂质 I、II,两者可相关转化,为制剂中特有杂质,是该产品在产品开发、稳定性考察和质量控制过程中尤需关注^[35-36]。此外,还有研究报道富马酸比索洛尔会与各种还原性碳水化合物发生美拉德反应^[37],6-氨基己酸溶液和赋形剂柠檬酸和山梨糖醇发生美拉德反应^[38],抗病毒药物阿德福韦酯、泛昔洛韦、替诺福韦酯、阿昔洛韦、更昔洛韦与还原糖类均可发生美拉德反应^[39],使用山梨醇作为辅料的氨基酸制剂都会发生美拉德反应,尤其是碱性氨基酸和含硫氨基酸的量会因此而减少。

减少以山梨醇为辅料的药物制剂的美拉德反应产物的生成,可从以下几个方面着手:(1)辅料控制:对可能与药物活性成分发生反应的辅料进行更严格的内控要求,尤其是还原糖的量,建立专属性强的测定方法;(2)工艺考察或优化:通过对制剂处方和工艺的考察和优化,如采用分次制粒等方式,尽量减少含还原糖的辅料与 API 的直接接触;(3)添加抑制剂、抗氧剂,如 2 价金属离子 (Ca^{2+} 、 Mg^{2+}),减少美拉德反应产生杂质的量,降低杂质的增长趋势^[39];(4)制剂的微环境:美拉德反应产物的生成和转化还与温度、时间、pH 值、水分等微环境有着密切的关系,在药品全生命周期中都应重点关注。

5 结语

还原糖的含量对于山梨醇的质量至关重要,由于山梨醇的制备工艺、纯化手段不同,其还原糖含量存在一定的差异,各生产企业可结合根据国内外药典的要求,制定更严格的标准,通过工艺改善和重结晶精制的方法,获得高纯度的山梨醇作为药用辅料,尤其是注射剂级别。在药品研发初期,以质量源于设计的研发思路,充分考虑山梨醇等辅料是否与 API 发生反应,通过处方工艺手段最大程度地减少美拉德反应产物,并进行充分的稳定性试验考

察,合理制定药品在不同条件下贮存的有效期。在药品质量控制中选择科学、准确的方法定量测定还原糖含量,对发生美拉德反应的降解杂质进行化学结构确证,并进行定性、定量测定。此外,山梨醇中各种还原糖的分析手段还有待进一步拓展和更新,还原糖与 API 反应的产物及其相似结构化合物的鉴定和分离也有待研究,这些反应产物是否有安全性问题还有待进一步探讨。山梨醇作为制剂中重要的辅料之一,其还原糖的质量控制研究尤为重要,对相关制剂产品研发和药品全生命周期的质量控制都具有非常重要的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sheskey P J, Cook W G, Cable C G. *Handbook of Pharmaceutical Excipients (Eight edition)* [M]. London: Pharmaceutical Press, 2017: 906-909.
- [2] Hurychová H, Ondřejček P, Šklubalová Z, et al. The influence of stevia on the flow, shear and compression behavior of sorbitol, a pharmaceutical excipient for direct compression [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(2): 125-131.
- [3] Juvonen H, Antikainen O, Lemmens M, et al. The effect of relative humidity and formulation variables on chewable xylitol-sorbitol tablets [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120573.
- [4] Choi S, Viswanathan P, Sherwat A, et al. Effects of sorbitol on the pharmacokinetics of lamivudine solution and the FDA's decision to increase the dose of lamivudine solution for pediatric patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(5): 785-787.
- [5] Hattori K, Akiyama M, Seki N, et al. Gut microbiota prevents sugar alcohol-induced diarrhea [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 2029.
- [6] Gromov N V, Medvedeva T B, Rodikova Y A, et al. One-pot synthesis of sorbitol via hydrolysis-hydrogenation of cellulose in the presence of Ru-containing composites [J]. *Bioresour Technol*, 2021, 319: 124122.
- [7] Ribeiro L S, Órfão J J M, Pereira M F R. Simultaneous catalytic conversion of cellulose and corncob xylan under temperature programming for enhanced sorbitol and xylitol production [J]. *Bioresour Technol*, 2017, 244(Pt 1): 1173-1177.
- [8] Du H, Ma X, Jiang M, et al. Efficient Ni/SiO₂ catalyst derived from nickel phyllosilicate for xylose hydrogenation to xylitol [J]. *Catalysis Today*, 2021, 365: 265-273.
- [9] Kwon Y, de Jong E, van der Waal J K, et al. Selective electrocatalytic oxidation of sorbitol to fructose and sorbose [J]. *ChemSusChem*, 2015, 8(6): 970-973.

- [10] Zhang W, Chen J, Chen Q, *et al.* Sugar alcohols derived from lactose: lactitol, galactitol, and sorbitol [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(22): 9487-9495.
- [11] Erian A M, Sauer M. Utilizing yeasts for the conversion of renewable feedstocks to sugar alcohols - A review [J]. *Bioresour Technol*, 2022, 346: 126296.
- [12] 袁长富, 李仲良, 卢春山, 等. 山梨醇制备及转化催化剂研究进展 [J]. *化工生产与技术*, 2007, 14(1): 34-38.
- [13] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 604-605.
- [14] 欧洲药典 [S]. 10.8. 2022: 3865-3867.
- [15] 英国药典 [S]. 2022.
- [16] 美国药典 [S]. 2022.
- [17] 日本药典 [S]. 第 18 版. 2022: 1733.
- [18] Deshavanth N N, Mukherjee G, Goud V V, *et al.* Pitfalls in the 3,5-dinitrosalicylic acid (DNS) assay for the reducing sugars: Interference of furfural and 5-hydroxymethylfurfural [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 156: 180-185.
- [19] 阿地拉·阿不都拉, 蒲云峰, 党艳青. HPLC-RID 法测定苹果中果糖、山梨醇、葡萄糖和蔗糖 [J]. *农产品加工*, 2021, 11: 46-49.
- [20] 王小亮, 席志芳, 张秉华, 等. HPLC-RID 法测定盐酸氨溴索口服液中蔗糖与山梨醇的含量 [J]. *今日药学*, 2021, 31(10): 756-760.
- [21] 盛玉博, 李娜, 李占辉, 等. 检测黄热病减毒活疫苗中乳糖和山梨糖醇含量的 HPLC 的建立 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2018, 41(6): 279-282.
- [22] 吴国真, 王新茗, 王晓, 等. HPLC-ELSD 法同时测定天麻中天麻素、葡萄糖、果糖和蔗糖含量 [J]. *食品研究与开发*, 2021, 42(20): 142-147.
- [23] 孔鑫磊, 黄红英, 逯艳艳. HPLC-ELSD 法测定生化丸中 4 种糖含量 [J]. *中医药导报*, 2022, 28(2): 53-56.
- [24] 刘蕾, 姜峰, 欧阳汉霖, 等. HPLC-ELSD 法测定氨基酸原料药中 5 种糖类杂质 [J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(1): 66-70.
- [25] 张雪, 李铮, 张英涛, 等. HPLC-CAD 法同时测定白及中单糖、双糖的含量 [J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(2): 154-157.
- [26] 谭必琴, 赵勇, 刘雁鸣. HPLC-CAD 法同时测定蜂蜜中的果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖含量 [J]. *中国药师*, 2017, 20(7): 1316-1318.
- [27] 王莹, 刘莞汐, 岳洪水, 等. 电喷雾式检测器与蒸发光散射检测器用于注射用益气复脉中糖成分测定比较及方法准确性探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(22): 5511-5517.
- [28] Mechri B, Tekaya M, Cheheb H, *et al.* Determination of mannitol sorbitol and myo-inositol in olive tree roots and rhizospheric soil by gas chromatography and effect of severe drought conditions on their profiles [J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(10): 1631-1638.
- [29] 郭雅娟, 王彩媚, 林嗣翔, 等. 离子色谱法测定甘露醇中葡萄糖、甘露糖、蔗糖和果糖的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(3): 525-530.
- [30] Butler O, Forder J, Saunders J. Analytical protocol for the sensitive determination of mannitol, sorbitol and glucose containing powders in pharmaceutical workplaces by ion chromatography using a pulsed amperometric detector [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 106: 204-209.
- [31] 宫瑞泽, 霍晓惠, 张磊, 等. 美拉德反应对重要品质的影响及调控研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(1): 243-251.
- [32] Wang C, Liu Z, Hu T, *et al.* Potential neurotoxicity of 5-hydroxymethylfurfural and its oligomers: widespread substances in carbohydrate-containing foods [J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4216-4223.
- [33] Koszucka A, Nowak A, Nowak I, *et al.* Acrylamide in human diet, its metabolism, toxicity, inactivation and the associated European Union legal regulations in food industry [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(10): 1677-1692.
- [34] Asadipooya K, Uy E M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: Review of the literature [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(10): 1799-1818.
- [35] Winiarski A P, Infeld M H, Tscherne R, *et al.* Preparation and stability of extemporaneous oral liquid formulations of oseltamivir using commercially available capsules [J]. *J Am Pharm Assoc*, 2007, 47(6): 747-755.
- [36] 李青青, 王博, 吴中礼, 等. 磷酸奥司他韦干混悬剂中杂质谱解析及辅料降解杂质分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(15): 1974-1978.
- [37] Szalka M, Lubczak J, Naróg D, *et al.* The Maillard reaction of bisoprolol fumarate with various reducing carbohydrates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 59: 1-11.
- [38] Schou-Pedersen A M, Cornett C, Nyberg N, *et al.* Structure elucidation and quantification of impurities formed between 6-aminocaproic acid and the excipients citric acid and sorbitol in an oral solution using high-resolution mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 333-340.
- [39] Mazumder M A R, Hongprabhas P, Vasudevan R T. *In vitro* and *in vivo* inhibition of Maillard reaction products using amino acids, modified proteins, vitamins, and genistein: A review [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(12): e13089.

[责任编辑 解学星]