

R 语言辅助依匹哌唑片辅料相容性与处方优化

颜携国, 曾哲, 张国立

(深圳善康医药科技股份有限公司, 广东 深圳 518118)

摘要: 目的: 利用 R 语言综合评价依匹哌唑片辅料的相容性, 以筛选出与药物成分兼容的辅料, 为制剂开发提供科学依据。方法: 应用差示扫描量热技术(DSC)对药物与辅料混合样品进行筛选检测, 并使用高效液相色谱法(HPLC)对普基特设计条件下放置的样品进行检测, 筛选具有相容性的辅料。采用均匀设计法优化的依匹哌唑片处方并与原研制剂进行溶出行为比较。结果: 依匹哌唑与一水乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、交联聚维酮和硬脂酸镁等辅料的相容性良好, 所制备的依匹哌唑片与原研制剂具有相似的溶出行为。结论: 将 R 语言应用于药物的研究开发, 有望在提高研发效率、降低成本、保证质量等方面提供一种新的思路。

关键词: 依匹哌唑; 辅料相容性; R 语言; 普基特设计; 均匀设计

中图分类号: TQ460 文献标志码: A 文章编号: 1008-021X(2024)24-0039-06

DOI:10.19319/j.cnki.issn.1008-021x.2024.24.074

R Language Assisted Excipient Compatibility and Formulation Optimization of Epirubicin Tablets

YAN Xieguo, ZENG Zhe, ZHANG Guoli

(Shenzhen ScienCare Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518118, China)

Abstract: Objective: The compatibility of the excipients of brexpiprazole tablets was comprehensively evaluated using R language to screen the excipients to ensure they were compatible with the drug components and to provide a scientific basis for formulation development. Methods: Differential scanning calorimetry was applied to test mixed samples of drugs and excipients. High-performance liquid chromatography validated the samples placed under plackett-burman design conditions for compatible excipients. Brexpiprazole tablet formulations optimized using a uniform design method and dissolution behavior were compared with the commercial formulation. Results: The compatibility of brexpiprazole with excipients such as lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, corn starch, crosslinked polyvinyl ketone, and magnesium stearate was good, and the prepared brexpiprazole tablets had a similar dissolution behavior as the commercial formulation. Conclusion: The application of R language to the research and development of drugs is expected to provide a new way of thinking for improving the efficiency of research and development, reducing cost, and ensuring quality.

Key words: brexpiprazole; compatibility excipients; R language; plackett-burman; uniform design

精神分裂症属于严重精神障碍^[1], 在中国患病率持续攀升, 加权终身患病率达 0.6%, 这对患者个人、家庭和社会均造成巨大负担^[2-3]。患者死亡率是普通人群的 2 到 3 倍^[4], 预期寿命减少 20% 至 30%, 生命折损约 14.5 a^[5]。家庭因长期照护承受经济和心理重压, 家庭成员精神健康亦受影响, 社会污名化和歧视加剧患者家庭困境, 患者可能因精神病性症状对社会安全构成威胁^[6-7]。因此, 精神分裂症需要得到全方位的管理和照顾, 减轻其对家庭和社会的危害。依匹哌唑(Brexpiprazole)作为一种新型的非典型抗精神病药物, 在治疗精神分裂症和耐药性抑郁症中表现出积极作用, 该药物由大冢制药株式会社(Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd)和灵北公司(H. Lundbeck A/S)联合开发, 2015 年在美国 FDA 获得批准上市。相对于阿立哌唑, 其保留了对多巴胺能激动作用以及对积极、消极或认知症状的潜在有益影响, 改善躁动、焦虑或静坐不能等缺点^[8-9]。

在药物研发领域, 原辅料相容性和处方的优化一直是关键环节。以往, 依赖于商业软件进行相关研究, 需要高额的授权费用和持续的维护支出。采用自行编程的 R 语言实现依匹哌唑的原辅料考察和处方优化, 依据研究需求和数据特点进行个性化编程, 更精准地处理和分析实验中的复杂数据, 挖掘出潜在的规律和关系。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

DSC 4000 差示扫描量热仪(美国, PerkinElmer); 电子天平(瑞士, 梅特勒-托利多); pH 计(瑞士, 梅特勒-托利多); SHH-1000SD-2T 恒温恒湿箱(中国, 上海一恒科学仪器有限公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国, Agilent Technologies); 依匹哌唑(中国, 山东特珐曼药业有限公司); 一水乳糖(德国, MEGGLE Pharma); 微晶纤维素(德国, JRS); 无水磷酸氢钙(日本, FUJI Chemical); 羟丙纤维素(日本, 曹达株式会社); 聚维酮 K30(美国, Ashland); 低取代羟丙纤维素(日本, 信越化工); 交联羧甲基纤维素钠(德国, DFE Pharma); 玉米淀粉(法国, ROQUETTE); 硬脂酸镁(中国, 安徽山河药用辅料股份有限公司); 硬脂富马酸钠(德国, JRS); 羟丙甲纤维素(美国, Ashland); 滑石粉(中国, 广西龙广滑石开发股份有限公司)其他试剂为市售分析纯。

1.2 热分析实验

依匹哌唑与各种辅料按质量比为 1:1 分别于研钵中充分研磨, 混合, 备检。样品置于 DSC 4000 的铝制坩埚中, 氮气进行保护, 测试条件: 40 °C 恒温后, 以 10 °C/min 速率升温, 升温范

收稿日期: 2024-07-31

作者简介: 颜携国, 制药工程师, 主要从事新型制剂给药系统。

围: 40~200 ℃。

1.3 化学分析

1.3.1 实验设计

采用 R 语言(Version 4.4.1)编写普基特设计(Plackett-Burman)程序,考察依匹哌唑的原辅料相容性。实验设计按表 1。称取原料药和各辅料,置于同一西林瓶中用毛细管混合均匀,在不同温度和湿度条件下考察原辅料的相容性。对影响原料药的因素进行系统评价,样品放置时间为 30 d,按有关物质方法检测,以混合粉末中原料药的纯度作为评价指标,考察原辅料间的相容性。采用密封盒子中添加 CH₃COOK·1.5H₂O 饱和溶液控制低湿度。

表 1 实验中使用的低(-)和高(+)水平变量

变量	低(-)	高(+)
(A) 微晶纤维素/mg	0	20
DW(B) 无水磷酸氢钙/mg	0	20
(C) 玉米淀粉/mg	0	20
(D) 甘露醇/mg	0	20
(E) 羟丙纤维素/mg	0	10
(F) 低取代羟丙纤维素/mg	0	10
(G) 温度/℃	40	60
(H) 湿度/%	25	75

1.3.2 检验样品前处理

将供试品涡旋混合 3 min,在 200 mL 量瓶中精密量取供试品溶液 0.4 mL,加稀释液(0.1%磷酸溶液-乙腈体积比 70:30)超声溶解并定容至刻度。

1.3.3 色谱条件

色谱柱: Phenomenex Kinetex C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 流动相 A: 0.1%磷酸溶液,流动相 B: 乙腈-甲醇(体积比 80:20) 检测器波长为 215 nm,保持 35 ℃的柱温,1.0 mL/min 流速,10 μL 的进样量。按表 2 梯度洗脱,检查依匹哌唑有关物质放置前后的变化。

表 2 HPLC 梯度洗脱表

时间/min	流动相 A 体积分数/%	流动相 B 体积分数/%
0	75	25
5	75	25
35	5	50
45	10	90
53	10	90
58	75	25
65	75	25

1.4 制剂制备

称取依匹哌唑与经过筛选的填充剂、崩解剂混合;配置粘合剂溶液,喷洒至造粒用粉末,进行湿法造粒;烘干颗粒,加入润滑剂再次混合,并且采用 6 mm 直径的冲头压制依匹哌唑未包衣素片;配置薄膜包衣液,进行包衣,即得。

1.5 溶出度考察

溶出度试验按照日本药典的溶出度试验方法(桨式法,50 r/min)进行,使用 pH 值为 4.5 的磷酸氢二钠-柠檬酸缓冲溶液(900 mL)作为试验液。保持溶出介质在(37±0.5) ℃。在开始测试后的 10,15,20,30 和 45 min 取样品溶液,并通过 0.45 μm 聚偏二氟乙烯(PVDF)注射器过滤器过滤。

1.6 稳定性考察

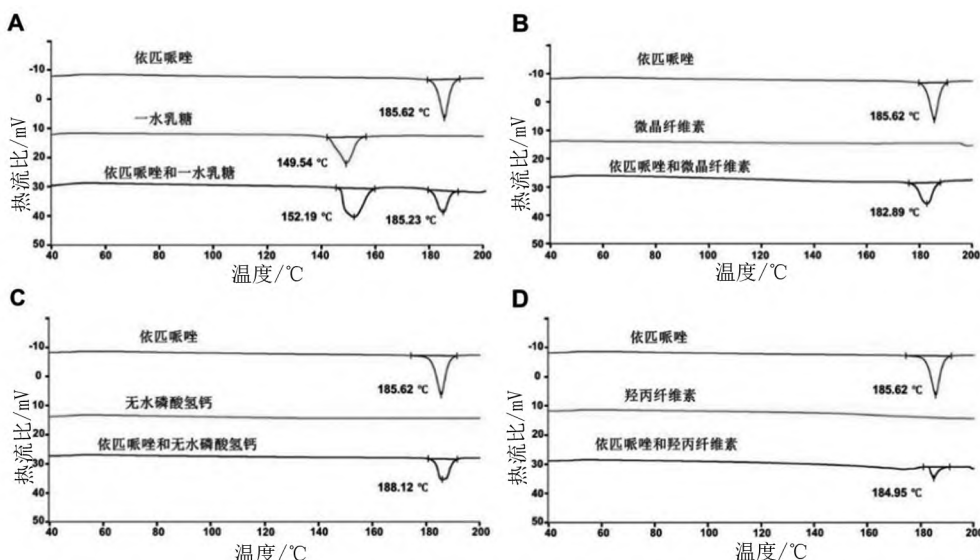
按照《中国药典》2020 年版的原料药与药物制剂稳定性指导原则记载^[10],对优化后处方进行稳定性考察:将多批次自制的依匹哌唑片置于设定温度(40±2) ℃和相对湿度(75%±5%)条件下放置,分别于第 1,2,3 和第 6 月末取样,考察片剂的外观性状、含量、有关物质及释放度。

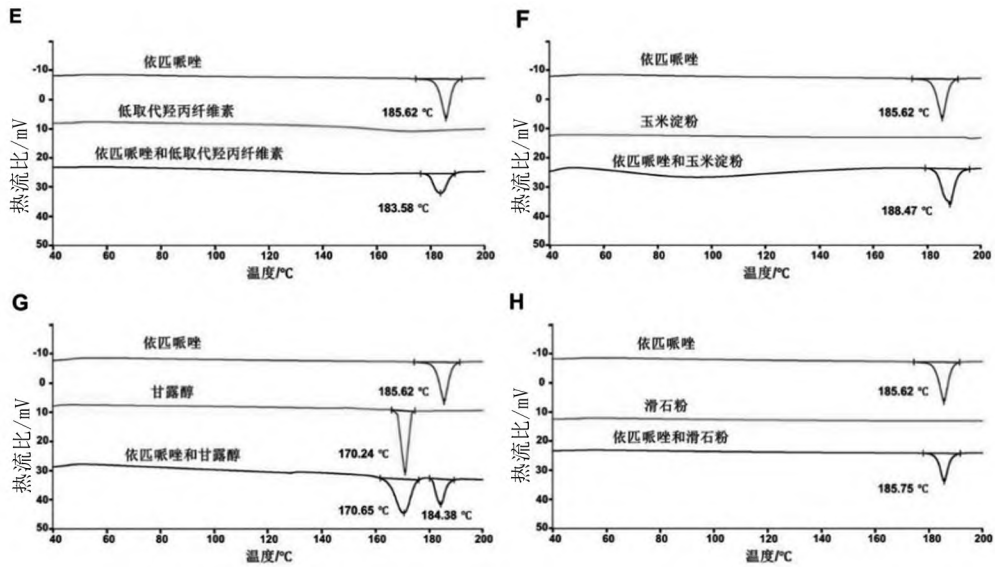
2 结果与讨论

2.1 热分析结果

结果显示,依匹哌唑分别与各种辅料混合后,进行热分析检测。依匹哌唑在 185.62 ℃ 出现熔融峰,属于 I 型晶型^[11]。与一水乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、羟丙纤维素、低取代羟丙纤维素、玉米淀粉、甘露醇、滑石粉辅料混合后,依匹哌唑的熔融峰在 182.89~188.47 ℃ 之间,没有显著发生位移、产生新的熔融峰,推测依匹哌唑与各辅料间不具有配伍禁忌。见图 1。

其次,依匹哌唑分别和硬脂酸镁、羟丙甲纤维素混合后,进行热分析检测,依匹哌唑在 180.11~181.62 ℃ 左右的熔融峰,与单一依匹哌唑原料比较,熔融峰有轻微偏移。硬脂酸镁大量使用时与活性物质有不相容的情况,但是实际应用过程由于使用量减少,对结果影响较小,甚至可以忽略。因此需要进一步研究,无法判断。见图 2,按依匹哌唑原料、辅料和原辅料 1:1 质量比混合排布热分析曲线。



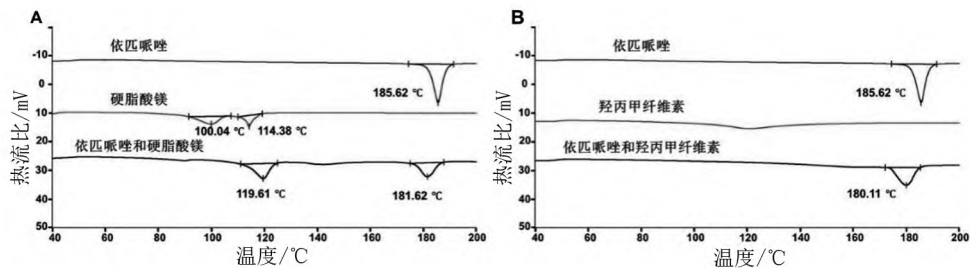


A-水乳糖, B-微晶纤维素, C-无水磷酸氢钙, D-羟丙纤维素, E-低取代羟丙纤维素, F-玉米淀粉, G-甘露醇, H-滑石粉。

图 1 依匹哌唑和各相容性辅料的热分析图谱

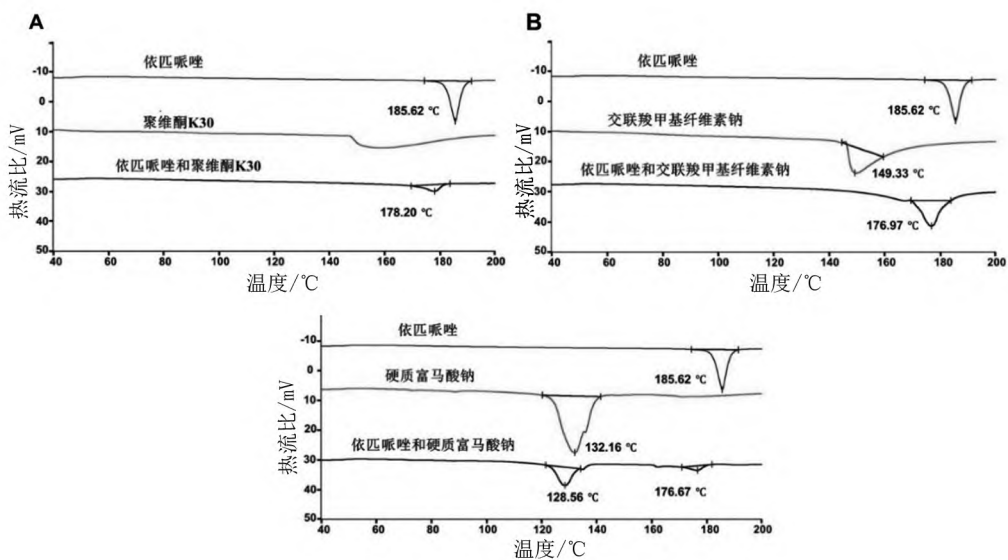
依匹哌唑分别与聚维酮 K30、交联羧甲基纤维素钠、硬质富马酸钠混合后,进行热分析检测,依匹哌唑在 176.67~178.20 °C 左右的熔融峰与单一依匹哌唑原料比较,熔融峰发生明显的偏

移。依匹哌唑与聚维酮 K30、交联羧甲基纤维素钠混合后的热分析图显示其辅料熔融峰消失,这是明显的不相容表现。见图 3。



A-硬脂酸镁, B-羟丙甲纤维素。

图 2 依匹哌唑和具有不相容趋势辅料的热分析图谱



A-聚维酮 K30, B-交联羧甲基纤维素钠, C-硬质富马酸钠。

图 3 依匹哌唑和各种不相容辅料的热分析图谱

2.2 化学分析结果

普及特细设计属于非正规构造的正交设计,利用其特点能够有效降低实验次数获得满意的效果。调用 FrF2 数据包中 pb

函数,得到 12 行的 Plackett-Burman 设计表,再调用 daewr 数据包中 OptPB(12, 8, randomize = FALSE),得到最终的实验设计表(表 3)。根据实验结果 $y = c(99.60, 99.71, 99.62, 99.64,$

99.58, 99.59, 99.44, 99.60, 99.67, 99.57, 99.47, 99.68), 调用 aov.y 和 summary 函数进行方差分析(见表4)。其次,调用 lm.y 和 summary 函数对结果回归,回归模型的 R^2 为 0.993 9, F 值是 60.71, p 值是 3.12×10^{-3} 。最后,调用 MEPlot 函数,得到原辅料

实验的水平效应图,结果显示微晶纤维素、甘露醇、羟丙纤维素和湿度的效应为正,而无水磷酸氢钙、玉米淀粉、低取代羟丙纤维和温度的效应为负,见图5。图4为依匹哌唑的空白溶剂 HPLC 图谱和含量图谱。

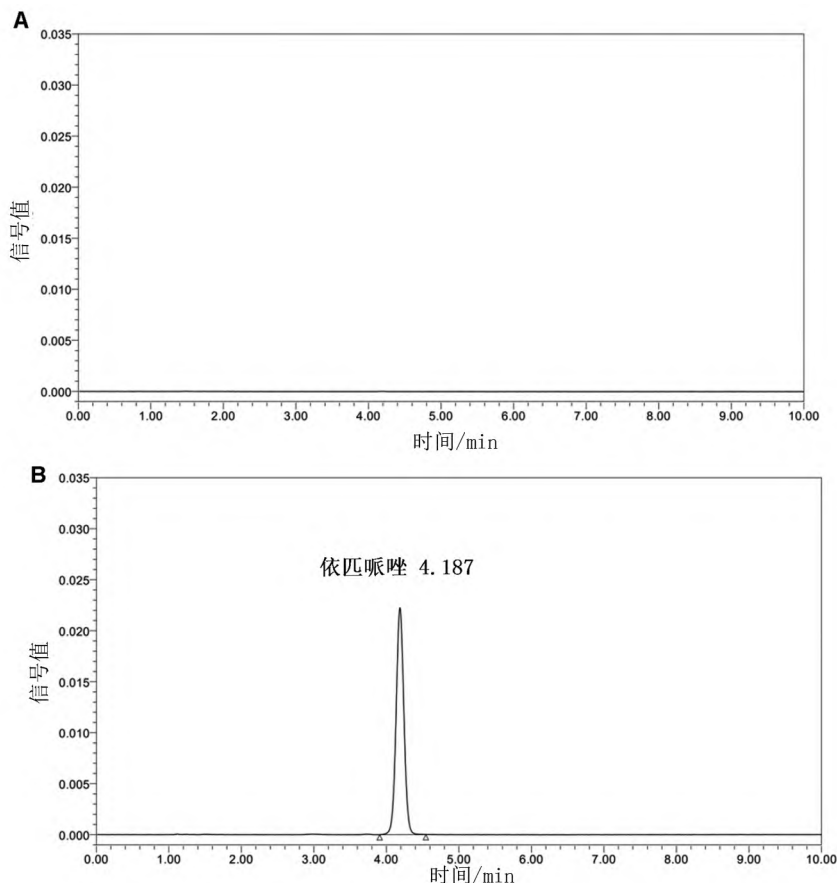


图4 依匹哌唑的空白溶剂 HPLC 图谱和含量图谱

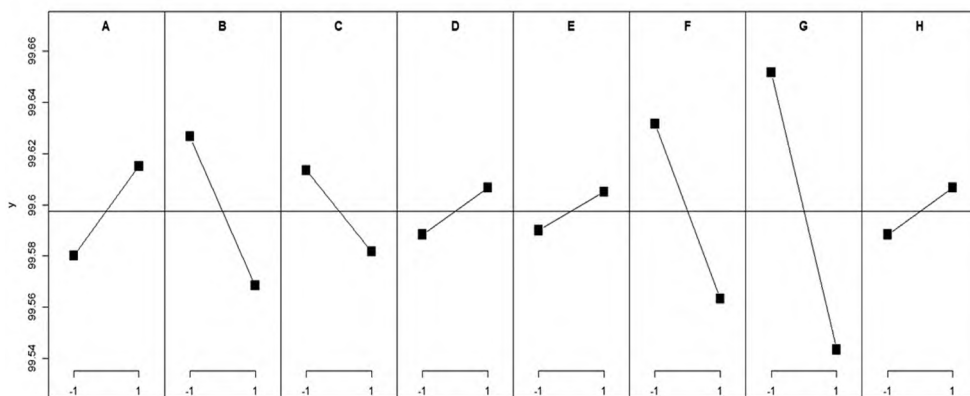


图5 原辅料试验的水平效应图

表3 Plackett-Burman 设计方案与结果

序号	变量							纯度/%	
	微晶纤维素/mg	无水磷酸氢钙/mg	玉米淀粉/mg	甘露醇/mg	羟丙纤维素/mg	低取代羟丙纤维/mg	温度/℃		湿度/%
1	20	0	20	0	0	0	60	75	99.60
2	20	20	0	20	0	0	40	75	99.71
3	0	20	20	0	10	0	40	25	99.62
4	20	0	20	20	0	10	40	25	99.64
5	20	20	0	20	10	0	60	25	99.58

表 3(续)

序号	变量						温度/°C	湿度/%	纯度/%
	微晶纤维素/mg	无水磷酸氢钙/mg	玉米淀粉/mg	甘露醇/mg	羟丙纤维素/mg	低取代羟丙纤维/mg			
6	20	20	20	0	10	10	40	75	99.59
7	0	20	20	20	0	10	60	25	99.44
8	0	0	20	20	10	0	60	75	99.60
9	0	0	0	20	10	10	40	75	99.67
10	20	0	0	0	10	10	60	25	99.57
11	0	20	0	0	0	10	60	75	99.47
12	0	20	0	0	0	0	40	25	99.68

表 4 相容性分析结果

来源	估值	标准偏差	t 值	P (> t)	显著性
模型	99.60	3.44×10 ⁻³	28 987.13	9.05×10 ⁻¹⁴	***
微晶纤维素	1.75×10 ⁻²	3.44×10 ⁻³	5.09	1.46×10 ⁻²	*
无水磷酸氢钙	-2.92×10 ⁻²	3.44×10 ⁻³	-8.49	3.43×10 ⁻³	**
玉米淀粉	-1.58×10 ⁻²	3.44×10 ⁻³	-4.61	1.92×10 ⁻²	*
甘露醇	9.17×10 ⁻³	3.44×10 ⁻³	2.67	7.58×10 ⁻²	
羟丙纤维素	7.50×10 ⁻³	3.44×10 ⁻³	2.18	0.12	
低取代羟丙纤维素	-3.42×10 ⁻²	3.44×10 ⁻³	-9.94	2.16×10 ⁻³	**
温度	-5.42×10 ⁻²	3.44×10 ⁻³	-15.77	5.55×10 ⁻⁴	***
湿度	9.17×10 ⁻³	3.44×10 ⁻³	2.67	7.58×10 ⁻²	

注: * P<0.05, ** P<0.005, *** P<0.001。

2.3 处方优化结果

根据原辅料相容性的结果,选取 x_1 : 一水乳糖/微晶纤维素(总量质量比 1:1~6:1)、 x_2 : 玉米淀粉(5~30 mg)、 x_3 : 羟丙纤维素(1~3 mg)、 x_4 : 低取代羟丙纤维素(5~15 mg) 作为考察因子。检索均匀设计表^[12],调用 matrix 函数建立框架,如表 5。 $\ln(y \sim x_1 + x_2 + x_3 + x_4)$ 将 y 与 $x_1 \sim x_4$ 建立线性回归,调用 summary 函数,结果显示模型 $y = 41.83 - 0.79X_1 + 2.57 X_2 + 0.21X_3$, R^2 为 0.997, F 值是 221, p 值是 4.51×10^{-3} 。调用 cor 函数查看变量的相关性, y 与 x_2 (玉米淀粉)的相关性 0.94,如表 6。从残差图(图 6,表 7)可以看出绝大部分的点落下 ±2 倍标准差范围内且不呈现任何有规律的趋势,因此满足随机误差项

的方差齐性假设。调用 cooks.distance 函数和 dffits 函数分析强影响点,结果可知 4 号点略偏离 -1,疑似异常点。推测实验 4 存在误差,可能与湿法制粒工序有关。最后,使用 DAAG 数据包中 vif 函数,方差膨胀因子诊断法分析多重共线性结果 $x_1 \sim x_3$ 均无大于 10,不存在严重的多重共线性。

选择两组处方进行压片包衣,考察溶出度。第一组(001): x_1 为 4:1、 x_2 为 25 mg、 x_3 为 2.0 mg、 x_4 为 12 mg,第二组(002): x_1 为 4:1、 x_2 为 20 mg、 x_3 为 1.0 mg、 x_4 为 10.0 mg。溶出结果与市售制剂在平行条件下进行溶出度比较,结果显示具有相似的溶出行为,见图 7 和表 8。

表 5 依匹哌唑片处方优化的均匀设计表

序号	设计				方案				相似因子
	x_1	x_2	x_3	x_4	z_1	z_2	z_3	z_4	
1	1	2	3	6	1:1	10.0	1.5	15.0	47
2	2	4	6	5	2:1	20.0	3.0	12.5	52
3	3	6	2	4	3:1	30.0	1.0	10.0	55
4	4	1	5	3	4:1	5.0	2.5	7.5	42
5	5	3	1	2	5:1	15.0	0.5	5.0	46
6	6	5	4	1	6:1	25.0	2.0	2.5	51

表 6 处方中变量的关系

	x_1	x_2	x_3	x_4	y
x_1	1.00	0.20	-0.20	-1.00	-0.12
x_2	0.20	1.00	-0.20	-0.20	0.94
x_3	-0.20	-0.20	1.00	0.20	-0.06
x_4	-1.00	-0.20	0.20	1.00	0.12
y	-0.12	0.94	-0.06	0.12	1.00

表 7 强影响点分析结果

顺序	高杠杆点	CD_i	Wk_i
1	0.67	0.25	8.16×10^{-1}
2	0.67	0.25	8.16×10^{-1}
3	0.67	1.00	-7.75×10^7
4	0.67	1.00	-5.48×10^7
5	0.67	0.25	8.16×10^{-1}
6	0.67	0.25	8.16×10^{-1}

注: CD_i : Cook 距离是统计学中用于诊断回归分析中是否存在异常数据的一种度量; Wk_i : Welsch-Kuh 距离是一种用于度量数据点对统计推断影响的尺度。

表 8 各处方的溶出结果

批号	溶出度 / %					溶出度预测值 / %	溶出度实测值 / %
	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min		
3A99QC4	45.1	57.7	67.0	74.1	79.9	-	-
001	42.3	56.7	64.4	72.8	77.4	100	82
002	44.8	57.2	66.1	73.6	78.1	90	95

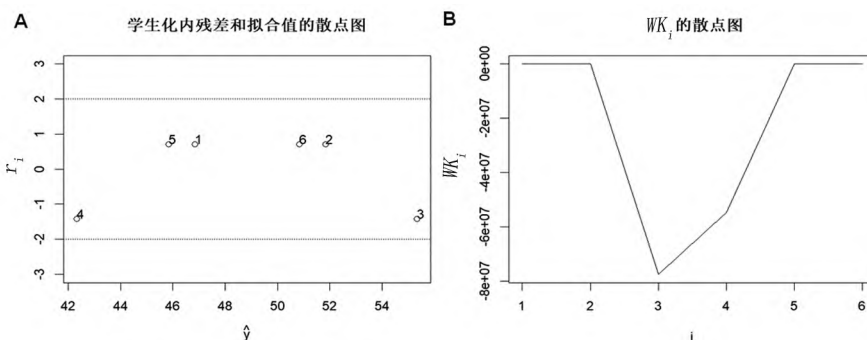


图 6 各处方优化散点图

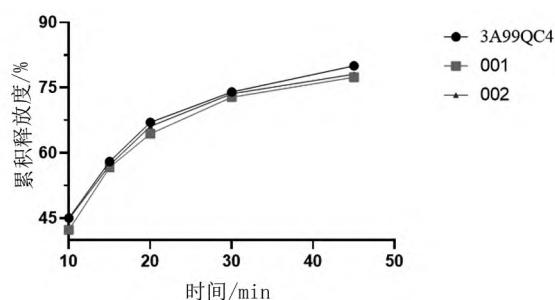


图 7 自研制剂与市售制剂溶出度比较

2.4 稳定性考察

如表 9 在加速稳定性条件(40 °C ,75% RH) 和长期稳定性条件下(25 °C ,60% RH) ,产品外观、含量、有关物质和溶出度均无显著性变化,意味自研依匹哌唑片达到稳定性良好,满足产品的质量要求。

表 9 依匹哌唑片(批号 002) 稳定性研究结果

项目	保存状态	保存条件	时间 / 月	实验项目	实验结果
加速试验	铝塑包装	40 °C ,75% RH	6	外观 ,含量 ,有关物质 ,溶出度	无显著性变化
长期试验	铝塑包装	25 °C ,60% RH	6	外观 ,含量 ,有关物质 ,溶出度	无显著性变化

3 结论

基于 Plackett-Burman 实验设计提供了一种有别于传统实验设计的原辅料相性考察方法,能够更直观的判断结果的适用性。通过合理的调整可以极大地降低 Plackett-Burman 实验设计引起的辅料间浓度不一的影响,发挥其优势。

将 R 语言应用于药物的研发,代码的开源性和可编辑性不仅突破了传统商业软件的限制,还为其他研究人员能够清晰地了解整个分析过程,便于对研究结果进行验证和重复,有望在提高研发效率、降低成本、保证质量等方面为药物研发提供一种新的思路。

参考文献

[1] JAUHAR S ,JOHNSTONE M ,MCKENNA P J.Schizophrenia [J].Lancet ,2022 ,399: 473-486.
 [2] COLLABORATORS GBDMD. Global ,regional ,and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories ,1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J].Lancet Psychiatry ,2022 ,9(2) : 137-150.
 [3] HUANG Y ,WANG Y ,WANG H ,et al.Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J].Lancet Psychiatry ,2019 ,6(3) : 211-224.

(下转第 48 页)

3 结论

奥拉帕利 (Olaparib) 是全球首款获批上市的口服多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂, 通过抑制 PARP 酶活性和防止 PARP 与 DNA 解离, 协同 DNA 损伤修复功能缺陷, 杀死肿瘤细胞, 原研由阿斯利康和默沙东 - MSD 联合开发, 商品名为 Lynparza。自 2014 年 12 月 19 日奥拉帕利获 FDA 批准以来, 目前已获批的适应症有治疗卵巢癌、乳腺癌、去势抵抗性前列腺癌、胰腺癌、输卵管癌、腹膜癌等多项适应症。自上市以来, 奥拉帕利的销售额逐年增长。阿斯利康 2022 年财报显示, 奥拉帕利全年销售额已达 26.38 亿美元。2022 年在中国院内的销售额同比增长了 18.5% 突破 10 亿大关, 且市场扩张趋势明显。因此, 该产品具有广阔的市场前景。

本研究通过热熔挤出技术制备奥拉帕利固体分散体制成片剂, 通过正交实验筛选出最优奥拉帕利片处方工艺, 并用 DSC 进行表征, 验证了热熔挤出技术制备奥拉帕利固体分散体提高奥拉帕利溶出度的可行性, 为仿制药的产业化开发提供参考和借鉴。本研究采用热熔挤出技术制备奥拉帕利固体分散体, 有研究表明固体分散体在贮存过程中易发生相分离和重结晶等固态物理稳定性下降等老化现象, 造成溶出速率减慢, 生物利用度下降, 因此, 在产品稳定性考察过程中要重点关注固体分散体晶型稳定性问题^[11-12]。作为 BCS IV 类药物, 体外溶出与体内溶出无相关性, 体外溶出与市售制剂相似并不意味着自制制剂与市售制剂体内生物等效, 后续将进行生物等效临床试验研究, 根据临床试验结果开发出体内外相关的区分力条件^[13]。

参考文献

[1] 申升. 固体分散体技术在制剂开发中的研究进展 [J]. 山东化工, 2023, 52(11): 86-88.

[2] 杨蓓蓓, 冯地桑, 潘昕, 等. 聚合物-表面活性剂二元体系抑制难溶性药物固体分散体的胃肠道析晶 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(9): 993-1004.

[4] CORRELL C U, SOLMI M, CROATTO G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors [J]. World Psychiatry, 2022, 21(2): 248-271.

[5] HJORTHJØJ C, STURUP A E, MCGRATH J J, et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Psychiatry, 2017(4): 295-301.

[6] KOTZEVA A, MITTAL D, DESAI S, et al. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries [J]. Journal of Medical Economics, 2023, 26(1): 70-83.

[7] WATSON A C, CORRIGAN P, LARSON J E, et al. Self-stigma in people with mental illness [J]. Schizophr Bull, 2007, 33(6): 1312-1318.

[8] MAEDA K, LERDRUP L, SUGINO H, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel

[3] 李旭东. 阿齐沙坦固体分散体的研究 [D]. 成都: 成都大学, 2023.

[4] 全萌. 热熔挤出技术制备黄芩素固体分散体及其体内外评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[5] 于宁, 何承辉, 黄伟, 等. 热熔挤出技术在药剂学研究中的应用 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(4): 437-443.

[6] 张晓阳, 应泽华, 郭抒博, 等. 固体分散体制备技术及质量控制研究进展 [J]. 中国粉体技术, 2024, 30(2): 96-112.

[7] 严梦梦, 吴秀娟, 朱恒清, 等. 基于溶解度参数法和差式扫描量热法优化筛选奥拉帕利固体分散体载体 [J]. 药学学报, 2022, 57(5): 1486-1494.

[8] 国家药典委员会编. 中国药典 (2020 年版四部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2020.

[9] 陈本川. 编译. 治疗晚期卵巢癌新药: 奥拉帕尼 (olaparib) [J]. 医药导报, 2015, 34(6): 846-849.

[10] 张娇, 黄欣, 胡瑞馨, 等. 奥拉帕利多晶型及晶型转化研究 [J]. 化学工业与工程, 2023, 40(1): 121-126.

[11] 付亭亭, 左文宝, 郭珏钰, 等. 固体分散体释药机制及物理稳定性研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(3): 275-280.

[12] 杨茜, 李慧义. 无定型固体分散体制剂的处方、工艺与质量控制策略 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(6): 743-749.

[13] GONZÁLEZ-GARCÍA I, MANGAS-SANJUÁN V, MERINO-SANJUÁN M, et al. In vitro-in vivo correlations: general concepts, methodologies and regulatory applications [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2015, 41(12): 1935-1947.

(本文文献格式: 王博. 热熔挤出技术制备奥拉帕利固体分散体 [J]. 山东化工, 2024, 53(24): 45-48.)

=====
(上接第 44 页)

serotonin - dopamine activity modulator [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 350(3): 605-614.

[9] MAEDA K, SUGINO H, AKAZAWA H, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2014, 350(3): 589-604.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-471.

[11] ZEIDAN T A, TILAK P A, TROTTA J T, et al. Structural diversity of brexpiprazole and related analogues: impact on solubility and drug delivery [J]. Crystal Growth & Design, 2018, 18(4): 2326-2334.

[12] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表 [M]. 北京: 科学出版社, 1994.

(本文文献格式: 颜携国, 曾哲, 张国立. R 语言辅助依匹哌唑片辅料相容性与处方优化 [J]. 山东化工, 2024, 53(24): 39-44.)