

DOI:10.20283/j.cnki.1006-5687.2025.01.29

· 药物制剂 ·

阿立哌唑口服溶液的工艺摸索研究

黄冬强, 战崇轩

(万特制药(海南)有限公司, 海南海口 570314)

摘要: **目的** 通过不同的考察指标, 对阿立哌唑口服溶液配制参数进行摸索, 确定最佳制备工艺。 **方法** 选取参比制剂进行对比研究, 考察影响阿立哌唑口服溶液制备的关键工艺参数, 采用确定的工艺参数进行样品制备, 参比制剂和自制制剂同步进行影响因素考察, 检测关键项目进行质量评价。 **结果** 自制制剂与参比制剂在影响因素条件下, 含量、有关物质、pH 值等无显著差异。 **结论** 阿立哌唑口服溶液小试制备工艺合理, 可为后期批量放大提供支持性依据。

关键词: 阿立哌唑口服溶液; 关键工艺参数; 影响因素考察; 参比制剂

中图分类号: R971.1

Research on the process exploration of aripiprazole oral solution

HUANG Dongqiang, ZHAN Chongxuan

(Wante Pharmaceutical (Hainan) Co., Ltd, Haikou 570314, China)

ABSTRACT: Objective To explore the preparation parameters of aripiprazole oral solution through different evaluation indicators and determine the optimal preparation process. **Methods** A comparative study was conducted by selecting reference formulations to investigate the key process parameters affecting the preparation of aripiprazole oral solution. The determined process parameters were used for sample preparation, and the influencing factors of the reference formulation and self-made formulation were simultaneously investigated. Key items were tested for quality evaluation. **Results** There were no significant differences in content, related substances, pH value, etc. between the homemade formulation and the reference formulation under the influencing factors. **Conclusion** The small-scale preparation process of aripiprazole oral solution is reasonable and can provide supporting evidence for later batch scaling up.

Key words: Aripiprazole oral solution; Key process parameters; Investigation of influencing factors; Reference preparation

精神分裂症是目前常见的精神病, 患者会有不同程度的思维、情感及行为的不协调, 不仅会影响患者的生活和工作, 还会给家庭和社会带来沉重负担, 因此对精神分裂症患者要尽早采取有效的治疗措施, 尽可能减少疾病带来的危害^[1-2]。阿立哌唑商品名为 ABILIFY[®]^[3], 系二氢喹啉酮衍生物, 分子式为 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$, 分子量为 448, 2002 年 11 月被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗精神分裂症^[4]。阿立哌唑为生物药剂学分类系统 (BCS) 中的 II 类药物^[5], 其具有低溶解性、高渗透性的生物药剂学特征, 阿立哌唑在给药后 14 d 内达到稳态浓度, 平均消除半衰期约为 75 h, 以溶液形式口服时, 阿立哌唑吸收良好, 在相同剂量下, 溶液中阿立哌唑的血浆浓度高于片剂中的血浆浓度^[4], 口服

溶液吸收优于片剂, 究其原因是口服溶液剂中的药物完全溶解, 以分子或者离子状态均匀分散在溶媒中, 制剂经口服进入胃肠道后, 药物无溶出及二次释放过程, 吸收快速^[6], 与口服固体制剂相比, 口服溶液生物利用度优势是显而易见的, 因此对阿立哌唑口服溶液工艺进行开发, 具有积极的意义, 能更好满足患者的需求。

1 材料

1.1 仪器 BS223S 电子天平 (Sartorius); ME204E 电子天平 (METTLER TOLEDO); MT-FE28 pH 计 (METTLER TOLEDO); FE-20pH 计 (METTLER TOLEDO); 457 电子称 (深圳安普特); DK-S24 恒温水浴锅 (上海申贤恒温设备); RH digital 磁力搅拌器 (IKA); SHH-100GD-2 药品强光照射试验箱 (重庆市永生实验仪器厂); DHG-9240A 型电热恒温鼓风

干燥箱(上海一恒科技有限公司);LC-20AT 高效液相色谱仪(shimadzu);HWS-450 智能恒温恒湿箱(宁波海曙赛福实验仪器)。

1.2 药品与试剂 阿立哌唑(万特制药(海南)有限公司,批号 170401);甘油(南昌白云药业有限公司,批号 20180114);丙二醇(东营市海科新源化工有限责任公司,批号 120703C);乳酸(四川金山制药有限公司,批号 171201);依地酸二钠(湖南尔康制药股份有限公司,批号 102320170903);羟苯甲酯(江西阿尔法高科药业有限公司,批号 20171101);羟苯丙酯(湖南尔康制药股份有限公司,批号 110720180401);果糖(石家庄华旭药业有限责任公司,批号 1711005);蔗糖(漳州市漳福糖业有限公司,批号 171218C);香精(高田香料(南通)有限公司,批号 11209015);氢氧化钠(湖南尔康制药股份有限公司,批号 100920180106);乙腈(色谱级,TE-DIA,批号 0234170703D);甲醇(色谱级,TEDIA,批号 0134170413D);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 参比制剂的选择 参考国家药品监督管理局发布的普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则^[7],原研药品在国内未上市,可选择在美国、欧盟、日本上市并具有参比制剂地位的药品作为参比制剂,因此选择欧盟上市的 ABILIFY[®]作为参比制剂,规格:1 mL:1 mg,批号:2497056,对参比制剂含量、有关物质、pH 等进行检测,为后期工艺研究提供依据。

2.2 处方组成 参比制剂阿立哌唑口服溶液(ABILIFY[®])的处方组成有阿立哌唑、甘油、丙二醇、乳酸、依地酸二钠、羟苯甲酯、羟苯丙酯、果糖、蔗糖、香精、氢氧化钠^[4]。各辅料在处方中所起的作用详见表 1,根据参比制剂的处方组成,自制制剂的处方组成与参比制剂保持一致,选用相同的辅料进行自制制剂工艺摸索研究。

2.3 原料药溶解体系及溶解方式考察 原料药在水、0.1 mol/L 盐酸溶液或 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液中几乎不溶^[8];根据原料药的性质,进行原料药溶解体系及溶解方式的考察,筛选及确定最佳溶解条件,溶解体系及实验结果分别详见表 2 及表 3。表 2 和表 3 结果表明,原料药在甘油、丙二醇、甘油+丙二醇的体系中不能溶解,在甘油+乳酸的混合体系中能溶解,鉴于在甘油+乳酸的混合体系中,加热与不加热条件下原料药的溶解时间相差较大,选择在加热条件下将

原料在甘油+乳酸的混合体系中进行溶解。

2.4 防腐剂溶解体系及溶解方式考察 羟苯甲酯在水中极微溶^[9],羟苯丙酯在热水中微溶,在水中几乎不溶^[10];根据防腐剂的性质,进行防腐剂溶解体系及溶解方式的考察,筛选及确定最佳溶解条件,溶解体系及实验结果分别详见表 4 及表 5。表 4 和表 5 结果表明,防腐剂在甘油体系中常温及加热条件下均不溶解;在甘油+丙二醇体系中加热条件下能溶解,常温条件下不能溶解;在丙二醇体系中在常温、加热条件下均能溶解,且加热条件下的溶解时间优于常温条件下的溶解,故采用丙二醇体系、加热条件下进行防腐剂的溶解。

表 1 参比制剂辅料种类及分析

辅料名称	作用
甘油	溶剂、增稠剂
丙二醇	溶剂
乳酸	pH 调节剂
依地酸二钠	稳定剂
羟苯甲酯	防腐剂
羟苯丙酯	防腐剂
果糖	甜味剂
蔗糖	甜味剂
香精	矫味剂
氢氧化钠	pH 调节剂
纯化水	溶剂

表 2 原料药不同的溶解体系考察表

物料名称	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4
阿立哌唑	√	√	√	√
甘油	√	-	√	√
丙二醇	-	√	√	-
乳酸	-	-	-	√

√:加入该物料;-:未加入该物料

表 3 原料药不同溶解条件考察结果

样品	不同条件溶解时长	
	常温溶解	45℃加热溶解
样品 1	搅拌 1 h,未见溶解	搅拌 1 h,未见溶解
样品 2	搅拌 1 h,未见溶解	搅拌 1 h,未见溶解
样品 3	搅拌 1 h,未见溶解	搅拌 1 h,未见溶解
样品 4	30 min 溶解	17 min 溶解

表 4 防腐剂不同的溶解体系考察表

物料名称	样品 1	样品 2	样品 3
羟苯甲酯	√	√	√
羟苯丙酯	√	√	√
甘油	√	-	√
丙二醇	-	√	√

√:加入该物料;-:未加入该物料

表 5 防腐剂不同溶解条件考察结果

样品	不同条件溶解时长	
	45℃ 加热溶解	50℃ 加热溶解
样品 1-甲酯	不溶	不溶
样品 1-丙酯	不溶	不溶
样品 2-甲酯	6 min 溶解	2 min 溶解
样品 2-丙酯	7 min 溶解	3 min 溶解
样品 3-甲酯	不溶	14 min 溶解
样品 3-丙酯	不溶	20 min 溶解

2.5 甜味剂溶解体系及溶解方式考察 果糖、蔗糖均为水溶性辅料,在水中极易溶解,根据甜味剂的性质,进行甜味剂溶解体系及溶解方式的考察,筛选及确定最佳溶解条件,溶解体系及实验结果分别详见表 6 及表 7。表 6 及表 7 结果表明,在总体积为 15% 的纯化水中,果糖、蔗糖的溶解效果不佳,在总体积为 20%、25% 的纯化水中,两者均能溶解,且在 25% 的纯化水中比 20% 的纯化水中溶解快,且在加热条件下,55℃ 比 50℃ 溶解时间短,故采用 25% 总体积的水,55℃ 条件下进行果糖、蔗糖的溶解。

2.6 依地酸二钠、香精的溶解考察 依地酸二钠在本品处方中起着稳定剂的作用,处方中用量不足 0.5%,其在处方中占比小,又为溶解于水的辅料,无需额外对其进行溶解研究,直接采用依地酸二钠与水按照 1:10 的比例在常温下溶解即可;本品中所用的香精为液态,在本品配制过程中可直接加入药液中,无需额外对其进行溶解研究。

2.7 pH 值范围的考察 阿立哌唑口服溶液参比制剂 pH 实测值为 3.28,液体制剂的 pH 值对其稳定性有重要影响,故需考察适宜的 pH 值范围。故以参比制剂 pH 值为参考,自制制剂采用氢氧化钠

作为 pH 调节剂,设计 pH3.0、pH4.0 梯度进行样品的制备,不同 pH 梯度制备的样品按照《中国药典》2020 年版四部通则 9001^[11] 要求,进行影响因素放样,考察稳定性,确定合理的 pH 值范围,具体考察结果见表 8。表 8 结果表明,不同 pH 梯度样品的性状无明显变化;不同 pH 梯度样品的 pH 值、含量与 0 天样品相比,基本无变化,稳定性佳;不同 pH 梯度样品的有关物质与 0 天样品相比,高温 60℃ 条件下,对羟基苯甲酸与总杂含量略微偏高,应为高温条件下防腐剂的酯键断裂所引起的,除了高温条件外,其余条件下的有关物质检测与 0 天样品相比,基本无变化。综上所述,样品在 pH 值 3.0~4.0 时质量稳定,暂定自制制剂的 pH 值为 3.0~4.0。

表 6 甜味剂不同的溶解体系考察表

物料名称	样品 1	样品 2	样品 3
果糖	√	√	√
蔗糖	√	√	√
纯化水占总体积比例	15%	20%	25%

√:加入该物料;-:未加入该物料。

表 7 甜味剂不同溶解条件考察结果

样品	不同条件溶解时长		
	45℃ 加热溶解	50℃ 加热溶解	55℃ 加热溶解
样品 1-果糖	7 min 溶解	6 min 溶解	4 min 溶解
样品 1-蔗糖	搅拌 1 h,仍有不溶物	搅拌 1 h,仍有不溶物	搅拌 1 h,仍有不溶物
样品 2-果糖	4 min 溶解	3 min 溶解	3 min 溶解
样品 2-蔗糖	搅拌 1 h 30 min,仍有不溶物	18 min 溶解	17 min 溶解
样品 3-果糖	3 min 溶解	2 min 溶解	2 min 溶解
样品 3-蔗糖	10 min 溶解	8 min 溶解	5 min 溶解

表 8 不同 pH 梯度样品影响因素对比研究结果

批号	放样条件	放置天数	性状	pH	主药含量	羟苯甲酯含量	羟苯丙酯含量	有关物质(%)				
								对羟基苯甲酸	杂质 G	杂质 F	杂质 J	总杂
SI70623-1	—	0 d	澄清透明	3.00	98.7	99.0	98.9	0.30	0.07	未检出	0.08	0.16
SI70623-2			澄清透明	4.01	99.2	99.5	99.3	0.18	0.07	未检出	0.08	0.15
SI70623-1	光照	10 d	澄清透明	2.92	98.6	98.8	98.8	0.28	0.07	未检出	0.08	0.16
SI70623-2			澄清透明	3.87	99.2	99.5	99.5	0.18	0.07	未检出	0.08	0.16
SI70623-1	高温 60℃	10 d	澄清透明	2.98	98.3	98.0	98.0	1.81	0.21	0.01	0.08	0.50
SI70623-2			澄清透明	3.93	98.6	99.2	99.2	0.44	0.17	0.02	0.08	0.42
SI70623-1	冻融试验	12 d	澄清透明	2.99	99.4	99.7	99.6	0.37	0.07	未检出	0.08	0.16
SI70623-2			澄清透明	4.01	99.4	99.6	99.5	0.19	0.07	未检出	0.08	0.16
SI70623-1	低温试验	12 d	澄清透明	2.95	98.7	98.9	98.9	0.38	0.08	未检出	0.08	0.17
SI70623-2			澄清透明	3.97	99.6	99.6	99.7	0.18	0.07	未检出	0.08	0.15

2.8 配制工艺 根据 2.2–2.7 的相关研究,初步确定阿立哌唑口服溶液的配制工艺,工艺如下:在 45℃ 加热条件下将乳酸加入甘油中进行搅拌,搅拌均匀后加入阿立哌唑,搅拌至原料药溶解,为溶液 1;在 50℃ 加热条件下将羟苯甲酯加入丙二醇中进行搅拌,甲酯溶解后继续加入羟苯丙酯,搅拌至溶解,为溶液 2;采用 25% 总体积的水进行加热,在 55℃ 条件下进行,分别加入果糖、蔗糖,搅拌至溶液澄清透明,为溶液 3;将依地酸二钠加入 10 倍量水中,搅拌至溶解,为溶液 4;将溶液 2 加入溶液 1 中进行混合,搅拌均匀后加入溶液 3,搅拌均匀后加入溶液 4,搅拌均匀后加入香精,最后加入氢氧化钠进行搅拌,定容后即得成品。

2.9 制剂影响因素试验对比研究 根据 2.8 描述的配制工艺,采用确定的工艺参数进行一批小试制剂样品的制备,考察其理化性质及稳定性,验证其可行性。按照按照《中国药典》2020 年版四部通则 9001^[11]要求,将参比制剂(批号:2497056)与自制制剂(批号:S170721)分别于光照、高温 40℃、高温

60℃ 条件下放置 10 d,于第 10 天取样,其中自制制剂在高温 60℃ 分别进行正放、侧放、倒放三种放置条件的考察,参比制剂在高温 60℃ 仅进行正放放置条件的考察;参比制剂与自制制剂按照低温、冻融试验操作方法进行低温、冻融试验,对比研究参比制剂和自制制剂的稳定性,影响因素试验重点考察样品的性状、pH 值、主药含量、羟苯甲酯含量、羟苯丙酯含量、有关物质,研究结果详见表 9。表 9 结果表明,自制制剂、参比制剂在各影响因素条件下放置 10 d 后,外观性状、pH 值、主药含量、羟苯甲酯含量、羟苯丙酯含量均无显著变化,但自制制剂高温 60℃ 条件下有关物质均略有增长,变化趋势与参比制剂一致;自制制剂、参比制剂高温 40℃ 条件下放置 10 d 后有关物质均无显著变化,可见二者在高温 40℃ 条件下稳定;自制制剂、参比制剂在光照及低温、冻融条件下有关物质均无显著变化,可见二者在光照及低温、冻融条件下稳定;综上所述,可以判断自制制剂与参比制剂稳定性一致。

表 9 自制制剂与参比制剂影响因素对比研究结果

批号	放样条件	放置天数	性状	pH	主药含量	羟苯甲酯含量	羟苯丙酯含量	有关物质(%)				
								对羟基苯甲酸	杂质 G	杂质 F	杂质 J	总杂
S170721	—	0 d	澄清透明	3.20	98.70	101.00	99.80	0.18	0.07	未检出	0.08	0.15
2497056			澄清透明	3.28	100.40	99.56	99.87	1.24	0.04	未检出	未检出	0.15
S170721	光照	10 d	澄清透明	3.19	97.70	99.00	98.30	0.18	0.08	0.01	0.08	0.21
2497056			澄清透明	3.50	99.63	98.38	98.33	1.42	0.05	未检出	未检出	0.18
S170721	高温 40℃	10 d	澄清透明	3.24	98.70	99.80	98.70	0.21	0.07	0.01	0.08	0.16
2497056			澄清透明	3.50	100.50	99.18	99.15	1.52	0.05	未检出	未检出	0.13
S170721	高温 60℃	10 d 正放	澄清透明	3.28	99.40	99.30	96.90	0.52	0.12	0.01	0.08	0.30
			澄清透明	3.27	98.50	99.10	95.80	0.53	0.13	0.01	0.08	0.33
			澄清透明	3.29	98.90	99.10	96.10	0.53	0.13	0.01	0.08	0.33
2497056	10 d 正放		澄清透明	3.46	98.86	98.06	97.79	2.54	0.15	未检出	未检出	0.44
S170721			澄清透明	3.19	97.80	98.60	97.80	0.18	0.07	0.01	0.08	0.16
2497056	冻融试验	12 d	澄清透明	3.49	99.95	99.21	98.79	1.47	0.05	未检出	未检出	0.19
S170721			澄清透明	3.23	97.30	98.80	97.80	0.18	0.07	0.01	0.08	0.16
2497056	低温试验	12 d	澄清透明	3.50	98.82	98.11	97.61	1.51	0.05	未检出	未检出	0.15
S170721			澄清透明	3.23	97.30	98.80	97.80	0.18	0.07	0.01	0.08	0.16

3 讨论

口服溶液与口服固体制剂相比,其工艺相对简单,工艺难点在于配制过程中原辅料的溶解配伍、物料的加入顺序、原辅料配制过程的温度控制等^[12–15],在工艺摸索过程中一定要关注溶液混合过程中,是否有固体析出现象,而且对于溶解时间过长的工艺需慎重使用,由实验室向商业化生产线进行转移放大时,需要关注工艺的一致性和可操作性^[16],溶解时间过长的工艺不仅会出现放大效应,还会额外增加生产成本,因此在工艺摸索过程中一定要选择最优参数,

方可进行后续的放大研究。通过阿立哌唑口服溶液小试工艺的参数研究,采用确定的关键工艺参数进行一批样品的制备,自制制剂与参比制剂同步进行影响因素考察,通过关键项目的检测,自制制剂与参比制剂性状、pH 值、有关物质、主药含量、防腐剂含量无显著差异,结果表明自制制剂制备工艺合理可控,可为后期批量放大提供支持性依据。

参考文献

1 李秀英,陈莹,陈宏. 国产帕利哌酮缓释片治疗稳定期精神分裂症的疗效与安全性[J]. 中国药房,2023,34(24):3051–3054.

- 2 魏冬冬,邱娜娜,杨艳,等.阿立哌唑联合利培酮对精神分裂症患者认知功能和血清学指标的影响[J].天津药学,2024,36(3):41-44.
- 3 刘冬,魏春敏,王骏.阿立哌唑片生物等效性试验研究现状及其审评要求[J].药物评价研究,2024,47(1):10-16.
- 4 FDA. ABILIFY® Label[EB/OL]. (2020)[2024-12-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021436s044s045,021713s035s036,021729s027s028,021866s029s030lbl.pdf.
- 5 NICHD, FDA. Intra-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Oral Formulations Platform Report1[EB/OL]. (2011)[2024-12-10]. https://zy.yaozh.com/orangebook/NICHD_BCS.pdf.
- 6 李能进,冯亚茹,王若宁,等.儿童中药制剂常用剂型及共性技术应用研究现状及思考[J].南京中医药大学学报,2022,38(9):780-789.
- 7 国家药品监督管理局.普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则[EB/OL]. (2016-03-18)[2024-12-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtg-gtg/20160318210001725.html>.
- 8 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:662-663.
- 9 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:747.
- 10 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:745-746.
- 11 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:457-460.
- 12 姜喜凤,张新房,龚青,等.化学仿制药口服溶液剂的药学研究关注点[J].药物评价研究,2023,46(11):2295-2300.
- 13 杨凯歌,张梦婷,吴雪英,等.普瑞巴林口服溶液处方研究[J].中国药业,2024,33(15):42-48.
- 14 吴一凡,刘福利,王亚敏.儿童用口服溶液剂研发及审评中的药学关注问题[J].中国医药工业杂志,2022,53(11):1579-1582.
- 15 杨柳,何艳章,俊麟蛋,等.白琥珀酸铁口服溶液仿制药药学研究相关问题的考虑[J].中国新药杂志,2024,33(5):436-440.
- 16 颜若曦.从注册核查视角对药品研制质量管理要点的探讨[J].中国新药杂志,2024,33(1):28-35.

(上接 119 页)

- 10 曹优文,张安容.重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭 32 例临床观察[J].重庆医学,2008(13):1469-1470.
- 11 王鲁奇,许浩军,翟旭鹏,等.不同剂量新活素治疗难治性心力衰竭的疗效对比观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(31):27-28.
- 12 苏晓东.新活素治疗难治性心力衰竭的临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(76):155,159.
- 13 师东武,弓清梅,栗保平.新活素治疗难治性心力衰竭临床疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(3):277-278.
- 14 贺静,王瑶,白蓉,等.重组人脑利钠肽对急性心肌梗死后心力衰竭患者的疗效及不良反应观察[J].贵州医药,2022,46(9):1385-1386.
- 15 王新亮.冻干重组人脑利钠肽治疗年龄大于 60 岁 HFrEF 患者的临床研究[J].淮海医药,2022,40(2):141-144.
- 16 张玉霞.新活素治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的临床效果分析[J].中国现代药物应用,2022,16(4):1-3.
- 17 Wang B, Xu H, Li C, *et al.* Analysis of the effect of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on endothelial function in patients with acute myocardial infarction[J]. Pak Med Sci, 2021, 37(1):99-103.
- 18 雷芾华,牛敏瑞,陈金荣.新活素序贯诺欣妥治疗心力衰竭有效性及安全性 meta 分析[J].新疆医科大学学报,2023,46(1):108-116.
- 19 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- 20 付宝.新活素治疗急性心肌梗死伴心力衰竭患者临床疗效观察[J].实用中西医结合临床,2019,19(6):67-69.
- 21 周志超,陈杰,陈丹,等.新活素治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的效果研究[J].中国实用医药,2016,11(31):106-107.
- 22 Aukrust P, Yndestad A, Damas JK, *et al.* Inflammation and chronic heart failure—potential therapeutic role of intravenous immunoglobulin[J]. Autoimmun Rev, 2004, 3(3):221-227.
- 23 洗倩,黄瑞娜,吴铿,等.不同剂量新活素治疗充血性心力衰竭和安全性观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(24):3650-3652.
- 24 伍小霞.心源性休克应用注射用重组人脑利钠肽联合主动脉球囊反搏术的治疗效果观察[J].心血管病防治知识,2021,11(14):24-26.
- 25 董玉任,段宝民,王卫民,等.主动脉内球囊反搏在急性心肌梗死并发心源性休克抢救中对心功能、不良事件的影响[J].实用中西医结合临床,2019,19(3):9-10.
- 26 Zhang S, Wang Z. Effect of recombinant human brain natriuretic peptide (rhBNP) versus nitroglycerin in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(44):e4757.
- 27 江朔晨,杨肖平,卓闽彬.新活素治疗难治性心力衰竭患者的短期疗效观察[J].中国医药指南,2017,15(17):47-48.
- 28 刘蕊.我院老年慢病患者药品不良反应报告分析[J].天津药学,2024,36(3):16-20.