

基于 ASKCOS 平台人工智能辅助 HPLC 法测定洛索洛芬钠凝胶贴膏中有关物质

白 杰, 朱琪琦, 陆晔辉, 刘 跃, 朱静娟*

云南白药集团无锡药业有限公司, 江苏 无锡 214142

摘 要: **目的** 应用人工智能驱动的大数据平台辅助预测洛索洛芬钠凝胶贴膏的降解产物, 并建立 HPLC 法测定有关物质。**方法** 通过 ASKCOS 平台人工智能辅助预测洛索洛芬钠凝胶贴膏中可能产生的降解杂质, 定性确证了杂质 1 (洛索洛芬甘油酯)、杂质 2 (洛索洛芬甘油缩酮)、杂质 3 (洛索洛芬薄荷醇酯)。采用 OMNI Phantom C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 pH 2.5 磷酸水溶液-甲醇, 采用梯度洗脱, 检测波长 222 nm, 体积流量 1.0 mL/min, 进样体积 20 μL。采用加校正因子的主成分自身对照法对杂质进行定量。**结果** 杂质 1、2、3 分别在 0.05~15.48、0.13~15.48、0.10~15.26 μg/mL 线性良好, 平均回收率分别为 101.5%、100.9%、97.6%, RSD 值分别为 1.42%、2.2%、1.95%。**结论** 方法简便快速、定量结果准确, 对建立洛索洛芬钠制剂中有关物质的定量方法具有参考意义。

关键词: 洛索洛芬钠; ASKCOS 平台; 有关物质; 洛索洛芬甘油酯; 洛索洛芬甘油缩酮; 洛索洛芬薄荷醇酯; 高效液相色谱
中图分类号: R927.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)12-3048-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.011

Determination of related substances in Loxoprofen Sodium Gel Patches by HPLC assisted by artificial intelligence based on ASKCOS platform

BAI Jie, ZHU Qiqi, LU Yehui, LIU Yue, ZHU Jingjuan

Yunnan Baiyao Group Wuxi Pharmaceutical Co., Ltd., Wuxi 214142, China

Abstract: Objective To assist in predicting degradation products in Loxoprofen Sodium Gel Patches using an integrating AI-driven big data platforms, and to establish an HPLC method for determining related substances. **Methods** Through the ASKCOS platform, artificial intelligence was used to predict potential degradation impurities in Loxoprofen Sodium Gel Patches. Impurity 1 (loxoprofen glyceride), impurity 2 (loxoprofen glycerol ketone), and impurity 3 (loxoprofen menthol ester) were qualitatively confirmed. Chromatographic separation was performed on OMNI Phantom C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), with the mobile phase consisting of phosphate buffer (pH 2.5) - methanol. Gradient elution was performed at a detection wavelength of 222 nm, a flow rate of 1.0 mL/min, and an injection volume of 20 μL. Quantification of the impurities was conducted using the principal component self-control method with correction factors. **Results** Impurities 1, 2, and 3 all exhibited good linearity within the ranges of 0.05 – 15.48, 0.13 – 15.48, and 0.10 – 15.26 μg/mL, respectively, with average recoveries of 101.5%, 100.9%, and 97.6%, and RSD values of 1.42%, 2.2%, and 1.95%. **Conclusion** The method is simple, rapid, and provides accurate quantitative results, offering reference value for establishing quantitative methods for related substances in loxoprofen sodium preparations.

Key words: Loxoprofen Sodium Gel Patches; ASKCOS platform; related substance; loxoprofen glyceride; loxoprofen glycerol ketone; loxoprofen menthol ester; HPLC

洛索洛芬钠是一种常用的非甾体抗炎药物, 其原料药和制剂的质量控制直接关系到临床用药的安全性和有效性。在药品的生产制备、储存过程中, 受起始原料、合成工艺、环境条件等因素影响, 可能引入或产生多种有关物质, 包括原料药合成副产

物、制剂降解产物等^[1-2]。这些杂质可能影响药物的稳定性和疗效, 某些特定杂质还可能引发潜在的不良反应。洛索洛芬钠片剂、凝胶贴膏剂应用较广泛, 其制剂相关降解杂质研究已有报道^[3-5]。洛索洛芬钠凝胶贴膏作为复杂的多组分体系, 在长期储存中面

收稿日期: 2025-05-07

作者简介: 白 杰 (1995—), 男, 主管药师, 硕士, 主要从事药物质量分析研究。E-mail: 1371082519@qq.com

*通信作者: 朱静娟, 女, 主管药师, 硕士。E-mail: 2724291814@qq.com

临严峻的化学稳定性挑战^[6]，其复杂的基质组成与药物活性成分间的相互作用，常引发不可预见的降解反应^[7]。微量降解产物的结构解析依赖高成本的 NMR、LC-MS/MS 联用等技术手段，且缺乏预测性评估手段，增大了降解杂质定性的难度。

近年来，人工智能（AI）技术成为当今科技领域最热门的话题之一，已经在各个领域展现出了惊人的能力和潜力^[8-9]。在化学领域，多个 AI 驱动平台已展现出显著价值。如 IBM RXN 在反应预测准确率方面表现稍好，由默克推出的 Synthia（原为 Chematica）凭借其高度结构化的反应规则库在复杂分子逆合成分析中颇具优势，而 Reaxys 则以其庞大的化学数据库和智能检索功能著称。ASKCOS 由 MIT 研究团队开发，于 2018 年推出，并在 2024 年进一步优化了反应路径的动态可视化和交互式参数调节功能^[10]。该平台整合了机器学习算法、化学知识库和自动化实验数据，支持逆合成路线设计、反应条件预测和机制分析 3 大核心功能；作为公共科研工具，其代码和部分数据库已在 GitHub 公开，向学术界和工业界开放，其方法创新为分析化学领域提供了跨学科启示。这些平台共同构成了 AI 化学分析的工具生态，为药物研究提供了多角度解决方案。就使用流程而言，ASKCOS 平台的操作相对简便。首先通过结构编辑器输入目标分子的化学结构，平台随后会生成多条可能的合成路径。用户可根据反应步骤数、预测收率或试剂可用性等参数对结果进行筛选。对于每条路径，平台会提供详细的反应条件建议，并给出相应的置信度评分。这一系统化的分析流程，为追踪制剂中未知杂质的来源和形成机制提供了实用方法。本研究将 ASKCOS 平台引入制剂质量分析领域，通过 AI 辅助预测了洛索洛芬钠凝胶贴膏中可能产生的降解杂质，通过先

预测后定性的方式确证了洛索洛芬钠凝胶贴膏中的未知降解杂质。在此基础上建立了 HPLC 方法，并采用加校正因子的主成分自身对照法对洛索洛芬钠凝胶贴膏中杂质进行定量检测。

1 基于 ASKCOS 平台的降解产物预测和验证

ASKCOS 作为人工智能驱动的化学反应预测工具，其核心功能包括逆合成路线设计、多组分反应条件优化和产物路径推演。在杂质预测中，通过输入洛索洛芬钠（目标化合物）和辅料成分中活性较强的丙三醇、薄荷醇的分子结构，平台可基于已知反应规则库和机器学习模型模拟发生该化学反应，生成潜在的降解路径和杂质结构^[11-13]，见图 1，并且通过概率评分量化各反应路径发生的可能性。











Rank ↑	Product	Probability	Max. Score	Molecular Weight	Predict impurities
1		0.2437	-36.897	320.2	
2		0.2092	-37.050	320.2	
3		0.2013	-37.088	248.1	
4		0.1753	-37.227	384.3	
5		0.1099	-37.693	320.2	

图 1 降解产物结构预测及其生成概率、相对分子质量分析
Fig. 1 Prediction of degradation product structures with their formation probability and molecular weight analysis

ASKCOS 的预测显示，洛索洛芬钠凝胶贴膏中生成的降解产物，其相对分子质量分布范围为 232.1~384.3。上述预测结果结合稳定性研究样品中实际检测到的降解杂质，通过对照品保留时间，并结合 LC-MS 技术根据精确相对分子质量、二级碎片离子等信息（表 1）确认在稳定性样品中杂质 1、2、3 均有生成，其余预测杂质未检出。

表 1 降解杂质的质谱信息

Table 1 Mass spectrometric information of degradation impurities

名称	分子式	离子模式	实测值 m/z	碎片离子 m/z
杂质 1（洛索洛芬甘油酯）	$C_{18}H_{24}O_5$	$[M+H]^+$	321.15	338.20, 343.10, 359.15, 365.00
杂质 2（洛索洛芬甘油缩酮）	$C_{18}H_{24}O_5$	$[M-H]^-$	319.10	113.00, 183.05, 229.05, 246.00
杂质 3（洛索洛芬薄荷醇酯）	$C_{25}H_{36}O_3$	$[M+NH_4]^+$	402.30	142.00, 408.30, 201.15, 423.20

在稳定性试验高温加速条件下，洛索洛芬可能通过酯化反应与配方辅料中的甘油、薄荷醇结合，形成杂质 1、3。同时在酸性催化条件下，洛索洛芬

与甘油发生亲核加成，生成半缩酮中间体，该中间体进一步与过量甘油缩合，最终形成缩酮类降解杂质 2。上述反应路径均属于典型的热力学驱动降解

机制, 相关杂质的产生与原料分子中的羧酸基团活性位点、辅料相容性密切相关, 降解途径见图 2。

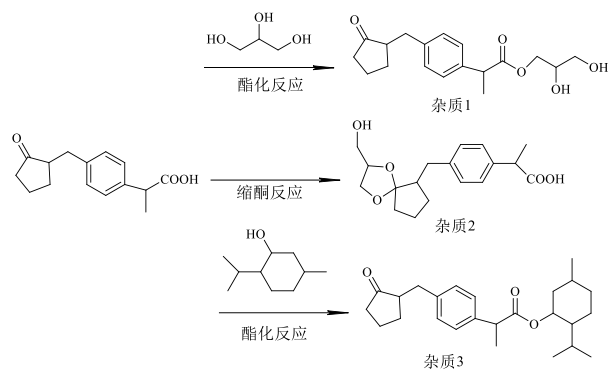


图 2 杂质降解途径示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the impurity degradation pathway

2 方法学验证

2.1 仪器与试剂

1260 Infinity II 高效液相色谱仪 (Agilent Technology); LCMS-8030 三重四级杆液相色谱质谱联用仪 (Shimadzu); KH-250B 超声波清洗器 (南京科尔); ML 204 电子分析天平 (Mettler Toledo); FE20K pH 计 (Mettler Toledo); LHH-250GSD 药品稳定性试验箱 (上海一恒科学仪器有限公司)。

洛索洛芬钠凝胶贴膏购自日本第一三共株式会社, 批号 L103N3、L023N3、C073N3。洛索洛芬钠对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 100638-202104, 质量分数 87.5%); 杂质 1 (洛索洛芬甘油酯, 批号 100725-202203, 质量分数 95.2%)、杂质 2 (洛索洛芬甘油缩酮, 批号 100725-202203, 质量分数 97.4%); 杂质 3 (洛索洛芬薄荷醇酯, 批号 100725-202203, 质量分数 99.9%) 均购自深圳市恒丰万达医药科技有限公司。实验用水为纯化水, 甲醇和乙腈为色谱纯, 其他试剂均使用分析纯试剂。

2.2 色谱条件

OMNI Phantom C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为 pH 2.5 磷酸水溶液 (A) - 甲醇 (B), 梯度洗脱 (0.0~25.0 min, 64% A; 25.0~40.0 min, 64%~43% A; 40.0~50.0 min, 43%~30% A; 50.0~65.0 min, 30%~64% A), 检测波长 222 nm, 体积流量 1.0 mL/min, 进样体积 20 μL。

2.3 溶液的制备

2.3.1 稀释剂的制备 制备甲醇 - 水 (80:20)。

2.3.2 洛索洛芬钠对照品溶液的制备 取洛索洛芬钠对照品 25 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中,

加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。再取 0.1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.3 杂质对照品溶液的制备 分别取杂质 1、2、3 对照品各 25 mg, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密量取上述溶液 2 mL, 置 20 mL 量瓶中, 用稀释剂定容, 混匀, 作为杂质对照品储备溶液 (100 μg/mL)。再取 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为杂质对照品溶液 (10 μg/mL)。

2.3.4 系统适用性溶液的制备 精密量取上述对照品适量, 置于 10 mL 量瓶中, 加稀释剂至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.5 供试品溶液的制备 取洛索洛芬钠凝胶贴膏适量, 置于 50 mL 锥形瓶中, 加入稀释剂 25 mL, 超声 1 h 后, 冷却, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.6 对照溶液的制备 精密量取洛索洛芬钠凝胶贴膏供试品溶液 0.1 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用稀释剂定容至刻度, 混匀, 即得。

2.3.7 空白辅料溶液的制备 精密称取处方中除洛索洛芬钠外的其他辅料, 按供试品溶液的制备项下方法进行操作, 即得。

2.4 降解产物确证

按照稳定性实验要求对洛索洛芬钠凝胶贴膏进行预处理, 将批号 L103N3 洛索洛芬钠凝胶贴膏样品置于恒温恒湿箱 6 个月后取出, 其中加速条件为温度 (40±2) °C, 相对湿度 75%±5%。制备供试品溶液, 进样分析, 与预测杂质对照品匹配, 通过色谱保留时间、紫外光谱吸收特征进行交叉验证, 确认 3 种杂质均在稳定性样品中生成。在此基础上, 采用加校正因子的主成分自身对照法进行了方法学验证^[14-15]。

2.5 专属性与系统适用性试验

取稀释剂、空白辅料溶液、杂质对照品溶液、洛索洛芬钠对照品溶液、系统适用性溶液和供试品溶液, 进样分析, 记录相应色谱图。结果稀释剂、空白辅料峰对洛索洛芬钠凝胶贴膏中的相关杂质峰无干扰, 各色谱峰间分离度均符合验证要求。

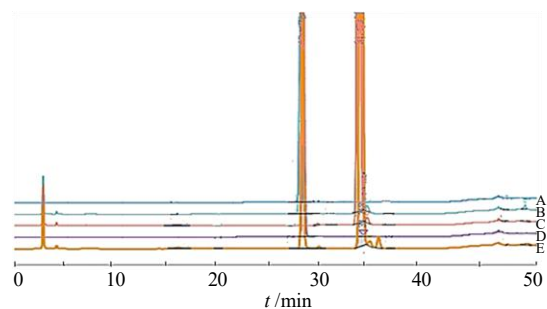
2.6 强制降解试验

精密称取洛索洛芬钠凝胶贴膏样品 6 份, 每份 0.8 g, 分别置于 50 mL 具塞锥形瓶中进行系统性强制降解研究。实验组设置包含对照组 (未经处理)、酸破坏 (2 mL 1 mol/L HCl 溶液, 室温反应 2 h)、

碱破坏（2 mL 1 mol/L NaOH 溶液，室温反应 2 h）、氧化破坏（2 mL 30% H₂O₂ 溶液，室温反应 2 h）、高温破坏（50 mL 80% 甲醇超声提取 1 h 后 80 ℃水浴 5 h）和光照破坏（50 mL 80% 甲醇超声提取 1 h 后 5 000 lx±500 lx 光照 7 d）。酸碱处理组分别通过中和反应调节至中性，其余各组经稀释定容后过 0.45 μm 微孔滤膜处理。各样品溶液进样分析，结果见图 3。各强制降解条件下的质量守恒维持在 90%~110%，主成分色谱峰纯度验证符合要求（> 990），主峰保留时间为 26.0 min，主峰与邻近杂质峰的分离度均大于 1.5，降解产生的次生杂质未形成共洗脱现象。该方法在酸碱、氧化、高温、强光照条件下均保持优异的选择性，满足分析方法专属性的验证要求。

2.7 线性关系和校正因子

精密量取洛索洛芬钠和杂质 1、2、3 的对照品溶液，分别转移至 10 mL 量瓶中，稀释剂定容至刻度，分别配制 0.05、7.89、10.53、13.16、15.79 μg/mL 洛索洛芬钠对照品溶液，0.05、5.16、10.32、12.38、15.48 μg/mL 杂质 1 对照品溶液，0.13、5.16、10.32、



A-酸破坏, B-碱破坏, C-高温破坏, D-光照破坏, E-氧化破坏。
A-acid degradation, B-base degradation, C-thermal degradation, D-photolytic degradation, E-oxidative degradation.

图 3 强制降解试验 HPLC 图谱

Fig. 3 HPLC Chromatograms of the forced degradation test

12.38、15.48 μg/mL 杂质 2 对照品溶液，0.10、5.09、10.17、12.20、15.26 μg/mL 杂质 3 对照品溶液。进行色谱分析，记录各组分色谱峰的响应值。通过浓度-峰面积建立标准曲线，并基于线性方程斜率比值法确定各降解产物的相对校正因子 (*f*)，见表 2。结果表明，该方法在目标浓度范围内呈现良好的线性关系，满足痕量杂质定量分析要求。

表 2 洛索洛芬钠和杂质的检测限、定量限和线性范围

Table 2 LOD, LOQ, and linear range for loxoprofen sodium and related impurities

名称	回归方程	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	定量限/(μg·mL ⁻¹)	检测限/(μg·mL ⁻¹)	<i>r</i>	<i>f</i>
洛索洛芬钠	$Y=35.144 X+0.090 5$	0.05~15.79	0.05	0.017	0.999 0	/
杂质 1	$Y=30.412 X+1.077 0$	0.05~15.48	0.05	0.017	0.999 9	1.2
杂质 2	$Y=29.447 X-0.519 7$	0.13~15.48	0.13	0.040	0.999 8	1.3
杂质 3	$Y=25.836 X+3.945 8$	0.10~15.26	0.10	0.030	0.999 9	1.4

2.8 检测限和定量限

取洛索洛芬钠和杂质 1、2、3 对照品溶液，通过稀释剂进行逐级梯度稀释至定量限 (*S/N*=10) 和检测限 (*S/N*=3)，测定，记录色谱图，计算各色谱峰信噪比 (*S/N*)，结果表明，各杂质和主成分的检测灵敏度、定量限均满足方法学要求，见表 2。

2.9 重复性试验

取批号 L023N3 洛索洛芬钠凝胶贴膏样品，平行配制 6 份供试品溶液，分别测定降解杂质的峰面积，并计算 RSD。实验数据显示，杂质 1、2、3 峰面积的 RSD 值分别为 3.77%、3.04%、3.29%。

2.10 稳定性试验

取批号 L023N3 洛索洛芬钠凝胶贴膏样品，制备供试品溶液，置于室温环境中 0、8、24、48 h 进

样分析，并采集色谱图。实验数据显示，杂质 1、2、3 峰面积的 RSD 值分别为 2.64%、2.46%、2.95%，表明供试品溶液在室温条件下 48 h 内稳定。

2.11 回收率试验

精密称取空白辅料基质，定量转移至 50 mL 量瓶中，分别加入 100 μg/mL 杂质 1、2、3 对照品贮备液至其标准限度的 80%、100%、120% 水平，使用稀释剂定容后充分混匀，得到回收率测试溶液。针对杂质 1、2、3 分别独立平行配制不同质量浓度各 3 份溶液，进样测定峰面积值，计算回收率。实验数据显示：杂质 1、2、3 的平均回收率分别为 101.5%、100.9%、97.6%，RSD 值分别为 1.42%、2.2%、1.95%。结果表明，各杂质在辅料基质中的回收率均接近理论值。

2.12 耐用性试验

评估体积流量、色谱柱、波长、柱温等关键色谱参数在合理范围内变动对分离效果的影响。具体变动范围包括体积流量±0.1 mL/min、波长±2 nm、柱温±2 ℃，并更换为不同品牌色谱柱（Welchrom C₁₈）。结果表明，系统适用性溶液、供试品溶液色谱图中主峰与各杂质峰之间以及各杂质峰之间的分离度均符合规定。各杂质质量分数在不同条件下的测定结果与拟定条件相比，偏差均在±0.1%范围内，未见显著影响。

2.13 样品测定

分别配制洛索洛芬钠凝胶贴膏供试品溶液、对

照品溶液，进行测定，采用加校正因子的主成分自身对照法进行计算，结果见表 3，典型谱图见图 4。

表 3 洛索洛芬钠凝胶贴膏中有关物质测定结果 (n=3)
Table 3 Results of related substances in Loxoprofen Sodium Gel Patches (n=3)

批号	质量分数/%				
	杂质 1	杂质 2	杂质 3	最大单杂	总杂
C073N3	0.66	0.25	0.56	0.06	1.59
L023N3	0.53	0.19	0.38	0.05	1.20
L103N3	0.58	0.19	0.42	0.06	1.31

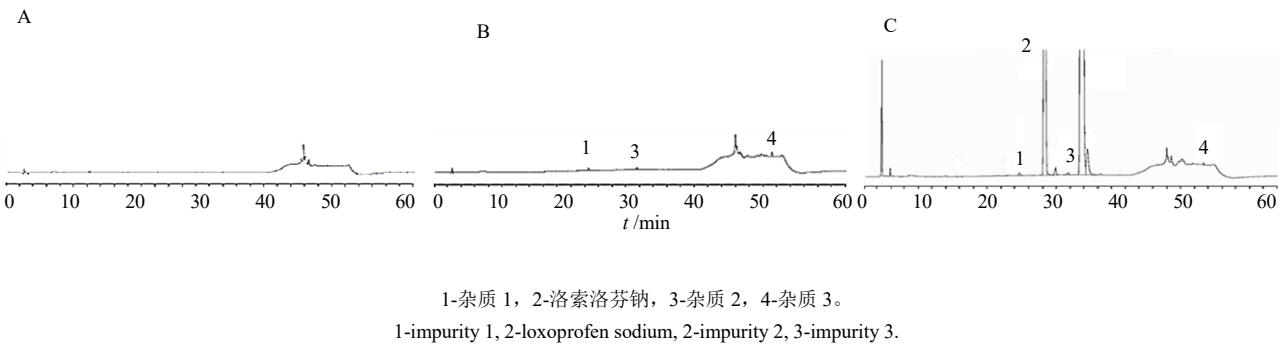


图 4 空白溶液 (A)、杂质对照品溶液 (B) 和洛索洛芬钠凝胶贴膏供试品溶液 (C) 的 HPLC 图谱
Fig. 4 HPLC Chromatograms of blank solution (A), impurity reference substance solution (B), and Loxoprofen Sodium Gel Patches sample solution (C)

3 讨论

由于洛索洛芬钠凝胶贴膏中 3 种降解杂质的极性存在显著差异 (杂质 1 亲水性突出, 杂质 3 疏水性较强), 采用等度洗脱模式难以实现有效分离。因此选择梯度洗脱方式, 通过优化调节流动相中强极性溶剂与弱极性溶剂的比例^[16], 调控各组分在 C₁₈ 色谱柱上的保留行为, 逐步改变流动相的洗脱强度, 从而优化各杂质在色谱柱上的保留特性。特别是杂质 3 的疏水性较强, 需要增加强极性溶剂比例以便洗脱杂质 3, 并调整总运行时间以改善峰形, 提升方法灵敏度和重现性。

在 HPLC 方法验证过程中, 重点考察了色谱柱对降解杂质分离效果的影响。结果表明, 采用 OMNI Phantom C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Welchrom C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 两种色谱柱时, 目标杂质的分离度、峰形、保留时间均保持一致, 满足系统适用性要求。然而, 当使用其他品牌或型号的 C₁₈ 色谱柱时, 因填料选择性、柱效或表面化学性质的差异, 相邻色谱峰可能出现分离度不足或共

洗脱现象。因此, 通过系统适用性试验规定了杂质的分离度阈值 (分离度≥1.2), 以确保方法在不同实验室条件下的重现性, 规避因色谱柱更换导致的分析偏差。

在洛索洛芬钠凝胶贴膏降解杂质的检测波长优化中, 需兼顾光谱特性和检测条件限制。3 种杂质在 196 nm 处虽呈现最大紫外吸收峰, 但此波长位于流动相甲醇的截止波长 (205 nm) 以下, 导致基线波动加剧、信噪比显著下降, 难以满足痕量检测的灵敏度和方法稳定性需求。相比之下, 222 nm 虽然不是杂质最大吸收波长, 但在该波长下各杂质的吸收强度仍处于较高水平, 且吸收曲线平缓, 同时流动相在此波长范围内无显著背景干扰, 可确保色谱峰分离度和积分准确性。因此, 最终选择 222 nm 作为检测波长。

根据稳定性考察结果, 洛索洛芬钠凝胶贴膏在加速条件下放置 6 个月后, 杂质 1、2、3 的质量分数分别增长至 1.24%、0.72%、0.85%, 增长趋势明显。因此, 建议将上述杂质作为特殊杂质进行控制。

进一步研究推测,杂质 1、2、3 可能是洛索洛芬钠与制剂中辅料发生酯化反应所生成的降解产物,该过程在长期贮存中持续进行,并在高温条件下加速。鉴于该产品为已上市制剂,通过调整处方工艺控制杂质的可行性较低,更适宜通过严格控制贮藏条件来抑制杂质生成。建议在冷藏条件下储存,可有效延缓相关降解杂质的产生。

综上所述,本研究通过 ASKCOS 平台预测洛索洛芬钠凝胶贴膏潜在的降解杂质,结合实验验证确定了杂质的校正因子,并采用加校正因子的主成分自身对照法对降解杂质进行定量分析,此方法简便快速、定量结果准确,对建立洛索洛芬钠制剂中有关物质的定量方法具有参考意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 古丽丽,林龙,王梦琪,等.洛索洛芬钠合成路线图解[J].中国药物化学杂志,2022,32(5):413-416.
- [2] 毛宇成.洛索洛芬钠的合成工艺研究与杂质研究[D].上海:上海应用技术大学,2020.
- [3] 蒋蓓,王平,李荣,等.HPLC 法同时测定洛索洛芬钠片中的 5 个已知杂质[J].中国药品标准,2023,24(2):153-158.
- [4] 石蓓佳,纪宇,黄朝瑜.洛索洛芬钠杂质 2-[(4-乙酰基苯基)甲基]环戊酮研究[J].药物分析杂志,2015,35(12):2199-2203.
- [5] 文凤,何莉,殷报云,等.洛索洛芬钠凝胶贴膏甘油酯杂质的研究测定[J].中国处方药,2023,21(5):24-26.
- [6] Waterman K C. The application of the accelerated stability assessment program (ASAP) to quality by design (QbD) for drug product stability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(3): 932-937.
- [7] Prausnitz M R, Langer R. Transdermal drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(11): 1261-1268.
- [8] 付素琴,郝辰业,彭骏.人工智能应用于医院药学服务领域的文献计量学分析[J].中国药房,2024,35(4):494-499.
- [9] 潘娟,朱亚娟.基于 AI 的化学检测实验室质量控制方法[J].化学工程与装备,2025(1):124-126.
- [10] Gao H, Struble T J, Coley C W, et al. Using machine learning to predict suitable conditions for organic reactions [J]. *ACS Cent Sci*, 2018, 4(11): 1465-1476.
- [11] Coley C W, Jin W, Rogers L, et al. A graph-convolutional neural network model for the prediction of chemical reactivity [J]. *Chem Sci*, 2018, 10(2): 370-377.
- [12] Tetko I V, Karpov P, Van Deursen R, et al. State-of-the-art augmented NLP transformer models for direct and single-step retrosynthesis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5575.
- [13] Tu Z, Coley C W. Permutation invariant graph-to-sequence model for template-free retrosynthesis and reaction prediction [J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(15): 3503-3513.
- [14] 余振喜,庾莉菊,黄海伟,等.浅谈 HPLC 法测定有关物质时已知杂质的计算方法[J].中国药品标准,2010,11(4):278.
- [15] 朱莉娜,吴兆伟,吴斌,等.HPLC 校正因子法测定尼可地尔片的有关物质[J].中国药事,2023,37(7):808-816.
- [16] 张晓燕,徐慧娟,卢浩然,等.注射用美罗培南有关物质 HPLC 方法优化[J].中国处方药,2023,21(9):40-44.

【责任编辑 解学星】