

采用逆向工程方法研究盐酸托莫西汀口服溶液

曾 倩¹, 吴雪英², 王伟婷¹, 段琪琳², 黄志军¹

1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院 (武汉 430070)

2. 健民药业集团股份有限公司 (武汉 430052)

【摘要】目的 对盐酸托莫西汀口服溶液进行逆向工程研究, 确定其处方比例。**方法** 采用 HPLC 法测定参比制剂中苯甲酸钠、山梨醇和木糖醇的处方量, 分光光度法结合 pH 检测法测定磷酸二氢钠和磷酸的处方量, 其他方法确定三氯蔗糖含量、自制口服溶液中芳香剂的种类和用量。**结果** 测得规格为 100 mL 的盐酸托莫西汀口服溶液中托莫西汀含量为 0.4 g, 苯甲酸钠约为 0.08 g, 山梨醇约为 3.3 g, 木糖醇约为 30.0 g, 磷酸约为 0.08 g, 磷酸二氢钠约为 1.3 g, 三氯蔗糖约为 0.05 g, 草莓香精约为 2.0 g。**结论** 逆向工程研究能有效解析盐酸托莫西汀口服溶液的处方组成及用量, 所制备的样品质量与参比制剂基本相同, 品质易控。

【关键词】 盐酸托莫西汀口服溶液; 逆向工程; 处方研究

Reverse engineering study of atomoxetine hydrochloride oral solution

Qian ZENG¹, Xue-Ying WU², Wei-Ting WANG¹, Qi-Lin DUAN², Zhi-Jun HUANG¹

1. School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China

2. Jianmin Pharmaceutical Group Co.Ltd., Wuhan 430052, China

Corresponding author: Zhi-Jun HUANG, Email: huangzhijun@whut.edu.com

【Abstract】Objective To determine the oral solution of atomoxetine hydrochloride prescription proportion by reverse engineering study. **Methods** The contents of sodium benzoate, sorbitol and xylitol in the reference preparation were determined by HPLC, the contents of sodium dihydrogen phosphate and phosphoric acid were determined by spectrophotometry combined with pH detection. Other methods were used to determine the content of sucralose and the type and dosage of aromatics in the self-researched oral solution. **Results** The 100 mL oral solution of atomoxetine hydrochloride contains 0.4 g of atomoxetine, 0.08 g of sodium benzoate, 3.3 g of sorbitol, 30.0 g of xylitol, 0.08 g of phosphoric acid, 1.3 g of sodium dihydrogen phosphate, 0.05 g of sucralose and 2.0 g of strawberry flavor. **Conclusion** Reverse engineering research can effectively analyze the prescription composition and consumption of atomoxetine hydrochloride oral solution. The quality of the prepared sample is basically the same as that of the reference preparation, and the quality is easy to control.

【Keywords】 Atomoxetine hydrochloride oral solution; Reverse engineering; Prescription study

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202305009

通信作者: 黄志军, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: huangzhijun@whut.edu.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

逆向工程是对产品进行解析,旨在确定目标产品的处方比例与制备工艺的方法。该方法被广泛应用在发达国家仿制药研发过程中,近年来在中国制药行业逐渐兴起,适合用于开发各种剂型的药物^[1-4]。盐酸托莫西汀为肾上腺能递质再摄取抑制药,适用于治疗6岁及以上儿童和青少年的注意缺陷与多动障碍^[5-7]。由于给药剂量随患者体重而改变,胶囊剂给药不方便^[8]。盐酸托莫西汀在水中略溶,在溶液状态下化学性质稳定,因此可选择制成口服溶液剂。口服溶液剂中药物分散度较大,吸收快而奏效迅速,口感好,患者依从性好。根据国家药监局公布的《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》(2019年第25号)和仿制药参比制剂目录(第二十六批)^[9],选择礼来公司国内上市的盐酸托莫西汀口服溶液为参比制剂,利用逆向工程方法^[10]对参比制剂的处方比例进行探究。处方中苯甲酸钠、磷酸以及磷酸二氢钠会影响药品稳定性及安全性;山梨醇和木糖醇可能会影响胃肠道转运^[11];草莓香精、三氯蔗糖、山梨醇和木糖醇等对药物口味有极大影响,虽与安全性和有效性无直接关系,但本品的原料味苦,适宜的口味有助于提高药物可接受性及治疗依从性。因此本文对盐酸托莫西汀口服溶液中苯甲酸钠、山梨醇、木糖醇、磷酸及磷酸二氢钠5种关键辅料的具体用量进行检测分析,确定其用量;采用其他方法确定三氯蔗糖含量以及芳香剂的种类和用量;为盐酸托莫西汀口服溶液的处方工艺开发及生产提供参考依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪、示差折光检测器、HP8453 型紫外光度计(美国安捷伦);LC-2030C Plus 高效液相色谱仪(日本岛津);FE28 型 PH 计、ME203E 千分之一天平、ME104E 万分之一天平、XPE105DR 十万分之一天平[梅特勒-托利多(仪器)上海有限公司]、PGJ-10/20-AS 型超纯水仪(武汉品冠仪器设备有限公司)。

1.2 试药

盐酸托莫西汀口服溶液参比制剂(礼来公司,批号:9061A、9062A);盐酸托莫西汀原料药(山东朗诺制药有限公司,批号:20050010210);磷酸二氢钠(上海麦克林生化科技有限公司,批

号:C13008178);磷酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:20200603);草莓香精(新未来生物制品成都有限公司,批号:20200413);三氯蔗糖(江西阿尔法高科药业有限公司,批号:20200301);山梨醇(中国食品药品检定研究院,批号:101109-201402);木糖醇(QUALITY CONTROL CHEMICAL INC.,批号:17-APR-21-01,含量:99.57%);苯甲酸钠(中国食品药品检定研究院,批号:100433-201702,含量:99.7%);磷酸二氢钾、抗坏血酸、钼酸铵、酒石酸锶钾均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料种类及用量选择依据

参照礼来公司在日本上市的盐酸托莫西汀口服溶液的 IF (interview form) 文件^[12]、在欧洲上市的盐酸托莫西汀口服溶液公开审评报告^[13],确定口服溶液的辅料种类。各辅料作用分析如下:苯甲酸钠作为抑菌剂;磷酸二氢钠作为缓冲剂;磷酸作为 pH 调节剂;山梨醇、木糖醇及三氯蔗糖作为甜味剂;草莓香精为芳香剂。本试验主要对盐酸托莫西汀口服溶液参比制剂处方中的5个关键成分苯甲酸钠、山梨醇、木糖醇、磷酸及磷酸二氢钠的用量进行分析测定,参考专利 CN105705135A^[14]信息,通过收集不同辅料的特性,利用实验室常见的各种分析仪器,决定采用高效液相色谱法测定参比制剂中苯甲酸钠、山梨醇和木糖醇的处方量,分光光度法结合 pH 检测法测定磷酸二氢钠和磷酸的处方量,其他方法确定三氯蔗糖含量以及芳香剂的种类和用量,结合参比制剂辅料的检测结果,最终确定辅料用量。

2.2 测定苯甲酸钠的量

2.2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent Zorbax SB C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); pH 3.0 离子对溶液(取磷酸 4.5 g, 置 1 L 水中,用 2 mol · L⁻¹ 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 3.0,加入 8 g 庚烷磺酸钠);正丙醇-pH 3.0 离子对溶液(10:90)为流动相 A;正丙醇-pH 3.0 离子对溶液(35:65)为流动相 B;梯度洗脱方式见表 1;柱温:40℃;流速:1.0 mL · min⁻¹;检测波长:215 nm;进样量:10 μL。

2.2.2 溶液配制

2.2.2.1 溶剂

正丙醇-pH 3.0 离子对溶液(30:70)。

表1 梯度洗脱程序

Table1. Gradient elution procedure

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0~8	100~35	0~65
8~15	35	65
15~15.5	35~100	65~0
15.5~18	100	0

2.2.2.2 供试品溶液

精密量取盐酸托莫西汀口服溶液 5 mL，置 100 mL 量瓶中，加溶剂溶解并稀释至刻度。

2.2.2.3 对照品溶液

取苯甲酸钠对照品、盐酸托莫西汀对照品适量，精密称定，加溶剂溶解并定量稀释成每 1 mL 中含 40 μg 苯甲酸钠和 0.2 mg 托莫西汀的溶液。

2.2.2.4 苯甲酸钠空白样品溶液

取苯甲酸钠空白样品（原料和其他辅料的种类和比例同盐酸托莫西汀口服溶液，但未加入苯甲酸钠）1 mL，置 20 mL 量瓶中，用溶剂稀释至刻度。

2.2.3 方法学考察

2.2.3.1 专属性试验

精密量取上述苯甲酸钠空白样品溶液、供试品溶液和对照品溶液各 10 μL，注入液相色谱仪，

记录色谱图见图 1。结果表明：苯甲酸钠空白样品峰在相对于苯甲酸钠峰的相对保留时间约为 0.4 之前、2.3 之后出峰，与苯甲酸钠峰分离良好，不干扰苯甲酸钠的测定。

2.2.3.2 线性试验

精密称取苯甲酸钠对照品 40.19 mg，置 50 mL 量瓶中，用溶剂定容摇匀后精密移取 5 mL 于 50 mL 量瓶中，用溶剂稀释至刻度作为线性贮备液。分别取贮备液 3, 4, 5, 6, 7 mL 于 10 mL 量瓶中，溶剂定容，得到浓度分别为 24, 32, 40, 48, 56 μg · mL⁻¹ 的梯度溶液。分别于液相色谱仪中进样各梯度溶液 10 μL，记录色谱图，以峰面积 (A) 对浓度 (C, μg · mL⁻¹) 作曲线，得苯甲酸钠回归方程: $A = 17100C + 8722.7$ ($r = 0.9997$)，结果表明，苯甲酸钠在 24~56 μg · mL⁻¹ 范围内线性关系良好。

2.2.3.3 回收率试验

分别移取 5 mL 的苯甲酸钠空白样品溶液于 9 个 100 mL 量瓶中，分为 3 组，分别加入 3.20, 4.00, 4.80 mg 的苯甲酸钠对照品，加溶剂适量，超声使溶解后再用溶剂定容。溶液分别进样 10 μL，记录峰面积，得到苯甲酸钠的平均回收率 99.98%，RSD 为 0.34% (n=9)。

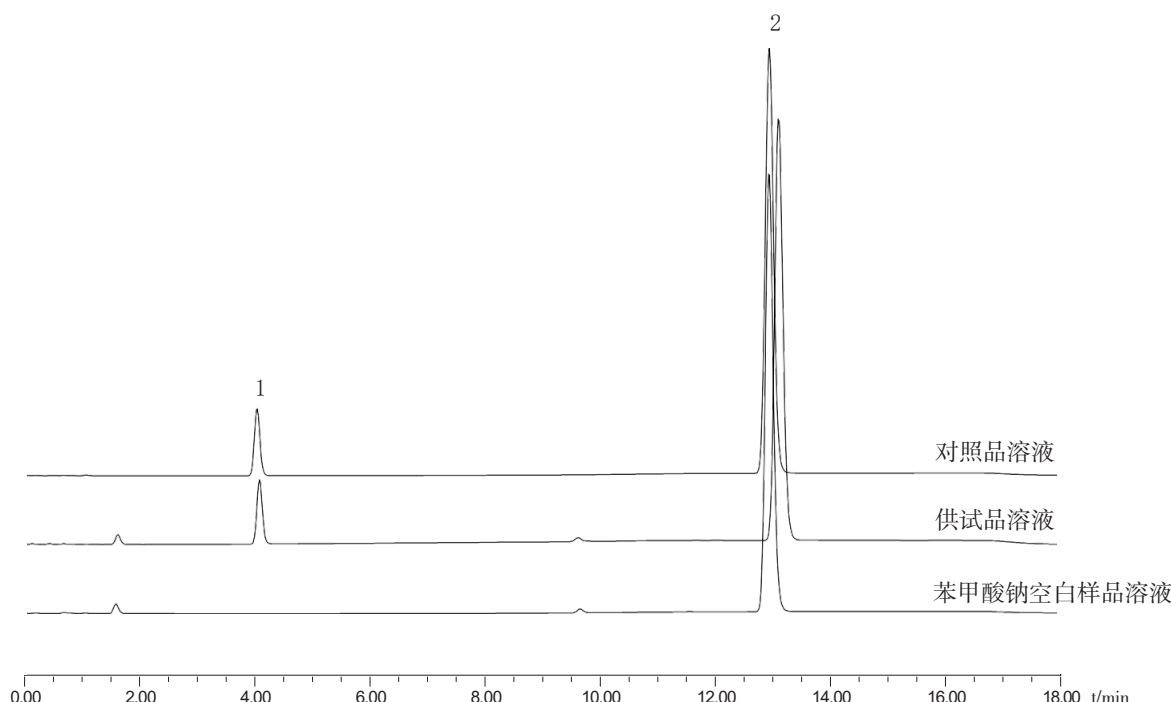


图1 苯甲酸钠空白样品干扰试验色谱图

Figure 1. Chromatogram of blank sample interference test

注：1. 苯甲酸钠；2. 盐酸托莫西汀

2.2.3.4 精密度试验

取对照品溶液连续进样6针,记录色谱图,计算苯甲酸钠峰面积的的 $RSD=0.17\%$ ($n=6$),可知方法的精密度良好。

2.2.3.5 重复性试验

取供试品溶液,照上述苯甲酸钠测定法,分别测定6次苯甲酸钠含量,结果苯甲酸钠含量平均值为 $0.799\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, RSD 为 0.56% ($n=6$),可知方法重复性良好。

2.2.4 样品含量测定

取批号为9061A与9062A的两批参比制剂,制备供试品溶液,照苯甲酸钠含量测定法测定含量,结果两批参比制剂中苯甲酸钠平均含量为 $0.8\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$,即每瓶(100 mL)苯甲酸钠用量为0.08 g,后续通过抑菌效力试验,进一步确认了苯甲酸钠用量合理性。本方法不仅能检测参比制剂中苯甲酸钠的用量,还能用于测定本品中的盐酸托莫西汀的含量,方法实用方便。

2.3 测定山梨醇和木糖醇的用量

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Phenomenex[®] Rezex RHM-Monosaccharide H⁺ 强阳离子氢型交换柱(300 mm × 7.8 mm);检测器:示差折光检测器;流动相:水;流速: $0.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;柱温: $60\text{ }^{\circ}\text{C}$;进样量: $20\text{ }\mu\text{L}$ ^[15]。

2.3.2 溶液配制

2.3.2.1 供试品溶液

精密量取参比制剂盐酸托莫西汀口服溶液5 mL,置50 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。

2.3.2.2 对照品溶液

精密称取山梨醇82.5 mg,木糖醇753.2 mg,置于同一25 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度摇匀。

2.3.2.3 山梨醇空白样品溶液

量取山梨醇空白样品(原料和其他辅料的种类和比例同盐酸托莫西汀口服溶液,但未加入山梨醇)5 mL,置50 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。

2.3.2.4 木糖醇空白样品溶液

量取木糖醇空白样品(原料和其他辅料的种类和比例同盐酸托莫西汀口服溶液,但未加入木糖醇)5 mL,置50 mL量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。

2.3.2.5 对照品贮备液

精密称取山梨醇330.93 mg,木糖醇3 012.96 mg,置于同一50 mL量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀。

2.3.3 方法学考察

2.3.3.1 专属性试验

于液相色谱仪中精密进样上述空白样品溶液、对照品溶液及供试品溶液各 $20\text{ }\mu\text{L}$,空白样品溶液平行试验3次。结果见图2、图3、图4。

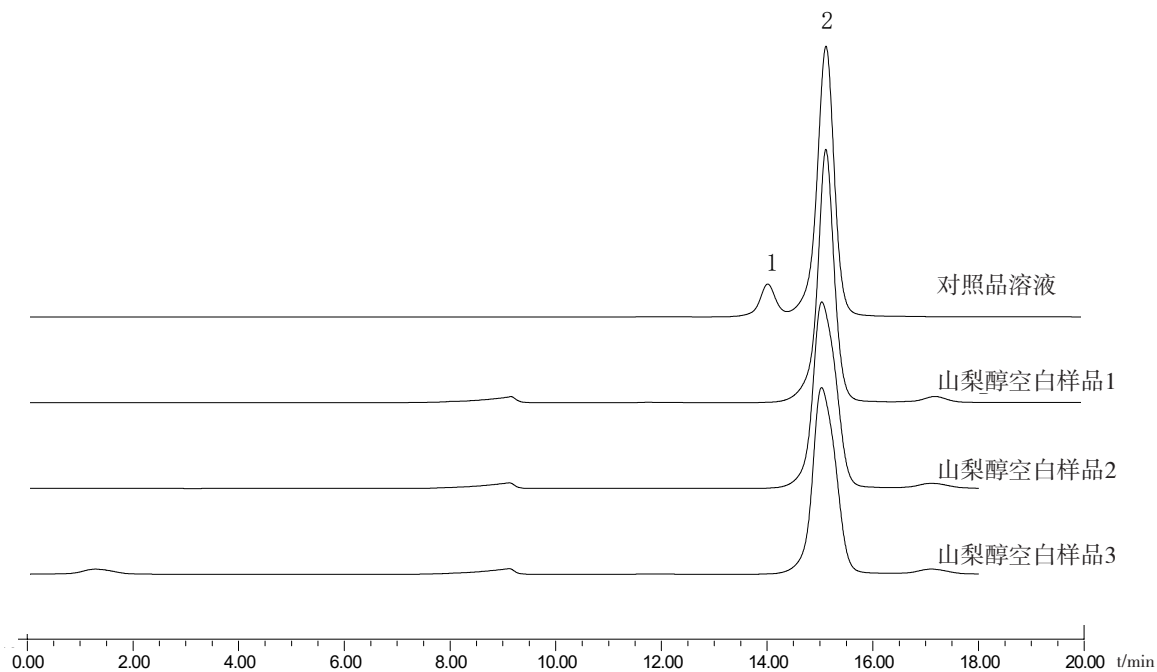


图2 山梨醇空白样品干扰试验色谱图

Figure 2. Chromatogram of Sorbitol blank sample interference test

注: 1. 山梨醇; 2. 木糖醇

山梨醇空白样品不干扰本品山梨醇含量测定,木糖醇空白样品不干扰本品木糖醇含量测定,方法的专属性好。对照品溶液色谱图中山梨醇与木糖醇依次出峰,山梨醇峰与木糖醇峰分离度为1.89,系统适用性良好。

2.3.3.2 线性试验

分别移取3,4,5,6,7 mL对照品贮备液于10 mL量瓶内,用水稀释至刻度,摇

匀,得到山梨醇浓度为2.0,2.6,3.3,4.0,4.6 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,木糖醇浓度为18,24,30,36,42 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的梯度溶液。分别于液相色谱仪进样20 μL ,记录色谱图,以峰面积(A)对浓度(C , $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)作曲线,得山梨醇回归方程为: $A=341.79C-4718.3$ ($r=0.9998$);木糖醇回归方程为: $A=328.44C+17400$ ($r=0.9998$)。可知山梨醇在2.0~4.6 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内,木糖醇在

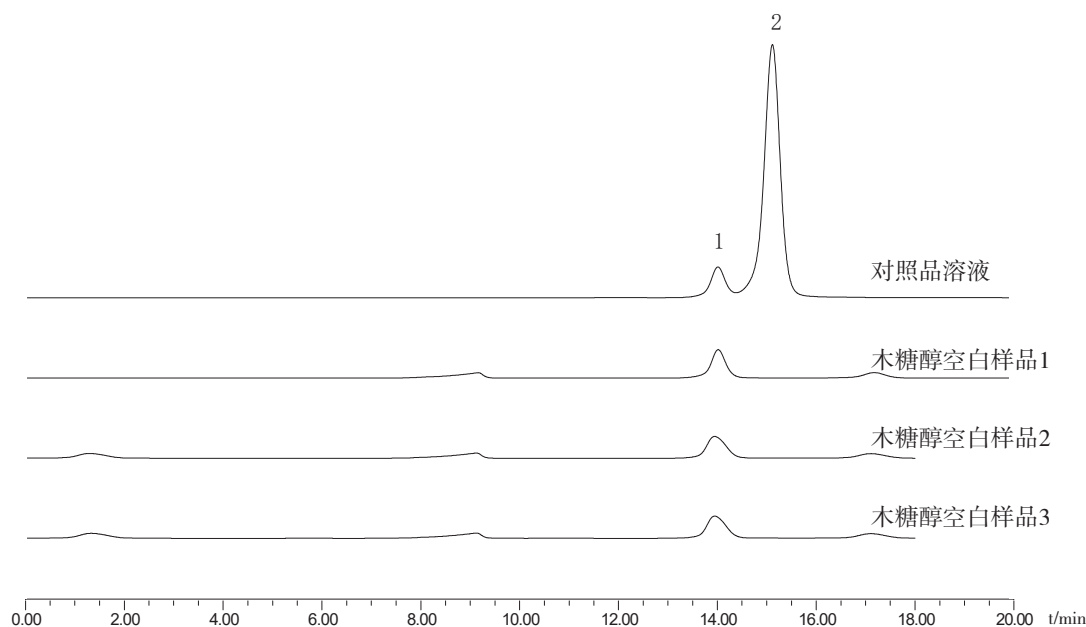


图3 木糖醇空白样品干扰试验色谱图

Figure 3. Chromatogram of Xylitol blank sample interference test

注: 1. 山梨醇; 2. 木糖醇

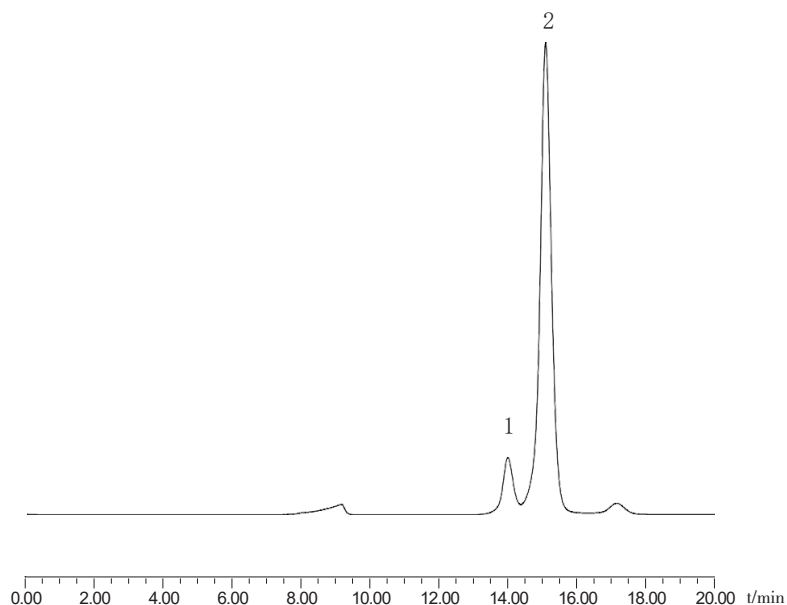


图4 供试品溶液色谱图

Figure 4. Chromatogram of test solution

注: 1. 山梨醇; 2. 木糖醇

18~42 mg·mL⁻¹ 浓度范围内, 线性关系均良好。

2.3.3.3 回收率试验

分别量取 5 mL 的山梨醇空白样品溶液于 9 个 50 mL 量瓶中, 分为 3 组, 分别加入 132, 165, 198 mg 的山梨醇对照品, 用水溶解并定容作为山梨醇回收率试验溶液。同法制备木糖醇回收率试验溶液。取对照品溶液与回收率试验溶液, 分别于液相色谱仪进样 20 μL, 记录色谱图。按外标法计算山梨醇及木糖醇检出量, 计算得山梨醇的平均回收率为 98.53%, *RSD* 为 0.80% (*n*=9); 木糖醇的平均回收率为 99.14%, *RSD* 为 0.29% (*n*=9)。

2.3.3.4 精密度试验

于液相色谱仪中连续进样 6 针对照品溶液, 记录山梨醇与木糖醇峰面积, 结果山梨醇峰面积 *RSD* 为 0.08% (*n*=6); 木糖醇峰面积 *RSD* 为 0.13% (*n*=6), 表明方法的精密度良好。

2.3.3.5 重复性试验

按“2.3.2.1”项下方法平行配制 6 份供试品溶液, 分别进样 20 μL, 测定峰面积。结果计算得盐酸托莫西汀口服溶液中山梨醇的平均含量为 32.200 mg·mL⁻¹, *RSD* 为 0.23% (*n*=6); 木糖醇的平均含量为 294.869 mg·mL⁻¹, *RSD* 为 0.21% (*n*=6), 可知方法重复性良好。

2.3.4 样品含量测定

取 9061A 批与 9062A 批参比制剂所制备的样品溶液与对照品溶液, 按照山梨醇与木糖醇含量测定法测定含量, 结果计算得两批参比制剂中山梨醇含量分别为 32.668 mg·mL⁻¹ (*n*=2)、32.042 mg·mL⁻¹ (*n*=2), 木糖醇含量分别为 298.143 mg·mL⁻¹ (*n*=2)、293.856 mg·mL⁻¹ (*n*=2)。可知每瓶 (100 mL) 盐酸托莫西汀口服溶液中

含有山梨醇的量约为 3.3 g, 木糖醇的量约为 30 g。

2.4 测定磷酸和磷酸二氢钠的量

2.4.1 试验原理

酸性介质中, 正磷酸盐会在钼盐存在下同钼酸铵发生反应, 生成的磷钼杂多酸可被抗坏血酸还原成磷钼蓝 (蓝色络合物), 在 722 nm 处有最大吸光度^[16-17]。

2.4.2 溶液的配制

2.4.2.1 磷酸根标准溶液 (0.02 mg·mL⁻¹)

称取于 100~105 °C 条件下干燥恒重的磷酸二氢钾 0.7165 g, 置于 1 000 mL 量瓶中, 用水定容后作为标准溶液贮备液。精密移取 2 mL 贮备液于 50 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.4.2.2 供试品溶液

精密移取 5 mL 盐酸托莫西汀口服溶液参比制剂于 1 000 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀。

2.4.3 试验方法

精密移取供试品溶液 2 mL 于 50 mL 量瓶中, 依次向各瓶中加入适量水, 2 mL 钼酸铵溶液 (26 g·L⁻¹) 和 3 mL 抗坏血酸溶液 (20 g·L⁻¹), 用水稀释至刻度, 摇匀, 室温下放置 10 min, 于 722 nm 处, 用 1 cm 比色皿, 以空白调零测定其吸光度, 如图 5 所示。

2.4.4 标准曲线

分别移取 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 mL 磷酸根标准溶液于 8 个 50 mL 量瓶中, 按照上述试验方法测其吸光度。以测得的吸光度为纵坐标 (*A*), 相应的 PO₄³⁻ 含量 (*C*, μg·mL⁻¹) 为横坐标绘制标准曲线, 得回归方程: $A = 0.3453C - 0.0986$ ($r = 0.9998$), 可知 PO₄³⁻ 在 0.4330~3.1960 μg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好。

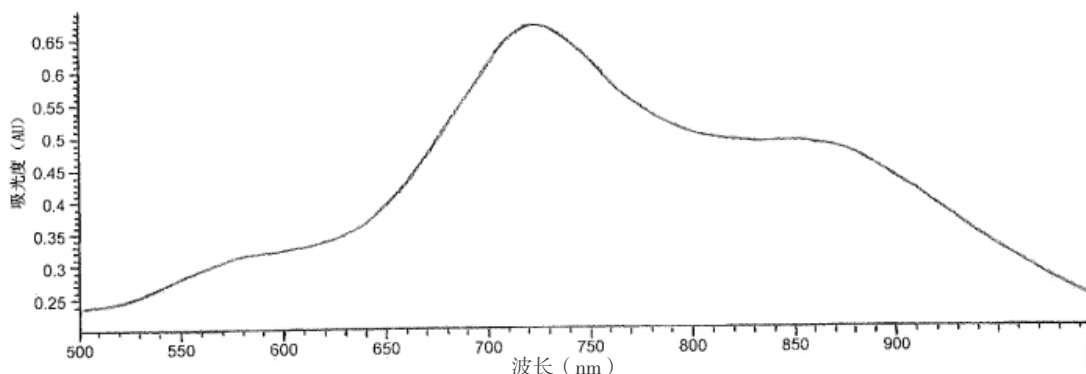


图5 参比溶液紫外光谱图

Figure 5. Ultraviolet spectrum of reference solution

2.4.5 磷酸根结果计算

经测定，盐酸托莫西汀口服溶液参比制剂的吸光度为 0.6657，代入回归方程得试样溶液中 PO_4^{3-} 浓度为 $2.2134 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，最终计算可知参比制剂中 PO_4^{3-} 浓度为 $11.067 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.4.6 磷酸和磷酸二氢钠含量确定

经多次测验得知参比制剂的 pH 范围在 3.9~4.0 之间。根据磷酸根含量测定结果和参比制剂 pH 测定结果，配制含磷酸与磷酸二氢钠不同比例的盐酸托莫西汀口服溶液（其他辅料种类、用量均相同），测定其 pH，结果见表 2。结果显示：规格为 100 mL 的盐酸托莫西汀口服溶液中含磷酸 0.08 g、含磷酸二氢钠 1.3 g 时，溶液 pH 为 3.98，在参比制剂 pH 范围内。

2.5 确定三氯蔗糖含量以及芳香剂的种类和用量

本试验参比制剂专利实施例 1 中树莓香精用量为 $1.47\% (\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ ，为规避专利权，本试验计划在其他辅料相同的情况下，加入不同比例的三氯蔗糖、草莓香精或泡泡糖香精与参比制剂进行口味对比，通过口感测评结果确定合适的三氯蔗糖含量、香精种类及用量。

结果表明：泡泡糖香精与草莓香精相比，气味较浓，稍有刺激性，而草莓香精气味相对清淡，更易接受，故确定香精种类为草莓香精。随着香精用量增加，香味变浓郁，当草莓香精用量为 2.0%，三氯蔗糖用量为 0.05% 时，气味最为适宜，与参比制剂相比，甜味、苦味及香味的程度均无明显差别，自制产品与参比制剂口感基本一致。故确定自研口服溶液香精种类为草莓香精，每瓶

(100 mL) 用量为 2.0 g。每瓶 (100 mL) 三氯蔗糖用量为 0.05 g 时口味最佳。

2.6 口服溶液的制备工艺

2.6.1 原辅料溶解工艺的筛选

对原料药溶解温度进行考察，以溶解时间及溶解现象为指标，选择合适的原料药溶解温度，结果见表 3。

结果表明，原料在 $< 25^\circ\text{C}$ 下溶解较慢，在 $41\sim 50^\circ\text{C}$ 范围内和 $51\sim 60^\circ\text{C}$ 范围内溶解时间相差不大，且能较快溶解；得到的制剂有关物质检测结果两者也无差异，均符合内控质量标准规定。故原料的溶解温度在 $41\sim 60^\circ\text{C}$ 范围内均可。

考虑到山梨醇、木糖醇溶解吸热且用量较大，并结合专利 CN105705135A^[11] 中溶解山梨醇和木糖醇的温度为 42°C ，故在溶解主药的温度范围基础上对辅料的加入方式进行筛选，记录辅料的溶解时间及溶解现象，筛选出较佳工艺，见表 4。

结果表明：原辅料一步溶解与原辅料分两步溶解所需时间相差不大，故采取原辅料一步溶解的工艺制备样品。

2.6.2 口服溶液配制过程

取约 60% 处方总量的纯化水于容器中并加热到 $41\sim 60^\circ\text{C}$ ；按照处方组成中的比例依次向容器中添加盐酸托莫西汀、苯甲酸钠、磷酸二氢钠、磷酸、山梨醇、木糖醇及三氯蔗糖，搅拌至完全溶解；待药液温度降至 $20\sim 30^\circ\text{C}$ 后按照处方比例添加相应量的草莓香精并搅拌使其溶解；用纯化水定容后搅拌均匀；接着检验中间产品质量（性状、pH、含量）；中间产品检验合格后将药液经 $0.45 \mu\text{m}$ 聚丙烯过滤器过滤；最后灌装封口包装。

表2 加入不同比例的磷酸与磷酸二氢钠时溶液pH测定值 (n=2)

Table 2. pH measurement value of solution when adding different proportion of phosphoric acid and sodium dihydrogen phosphate (n=2)

磷酸加入量 (g)	磷酸二氢钠加入量 (g)	溶液pH
0.040	1.350	4.31
0.080	1.300	3.98
0.121	1.250	3.59

表3 原料药溶解温度考察试验

Table 3. Investigation test on dissolution temperature of crude drug

溶解温度 (°C)	搅拌转速 (r · min ⁻¹)	溶解时间 (min)	溶解现象
<25	100~150	20	无色澄清液体
25~40	100~150	8	无色澄清液体
41~50	100~150	2	无色澄清液体
51~60	100~150	1	无色澄清液体

表4 加料方式考察试验

Table 4. Investigation test on feeding method

工艺	操作方法	搅拌速度 ($r \cdot \text{min}^{-1}$)	溶解时间 (min)	现象
工艺1	将60%处方总量的纯化水控温至41~60℃, 依次加入处方量的盐酸托莫西汀、磷酸二氢钠、磷酸、苯甲酸钠、山梨醇、木糖醇及三氯蔗糖	100~150	10	无色的澄清液体
工艺2	①将60%处方总量的纯化水控温至41~60℃, 依次加入处方量的盐酸托莫西汀、磷酸二氢钠、磷酸、苯甲酸钠	100~150	2	无色的澄清液体
	②将60%配制总量的纯化水控温至41~60℃, 依次加入处方量的山梨醇、木糖醇及三氯蔗糖	100~150	7	无色的澄清液体

3 讨论

美国食品药品监督管理局辅料数据库中收录的口服液体制剂苯甲酸钠每瓶最大用量为 330 mg, 山梨醇最大用量为 594 mg · mL⁻¹, 木糖醇最大用量为 450 mg · mL⁻¹, 磷酸最大用量为 1.87 mg · mL⁻¹, 磷酸二氢钠最大用量为 40 mg · mL⁻¹, 三氯蔗糖最大用量为 12 mg · mL⁻¹, 草莓香精最大用量为 400 mg · mL⁻¹。除香精外, 本品所使用的其余辅料的种类及用量与参比制剂 Strattera[®] 基本一致, 尤其是可能影响胃肠道转运的山梨醇及木糖醇含量一致, 各辅料的用量均在 FDA 辅料数据库收录的口服制剂中辅料最大安全用量范围内。

经检测, 自制制剂与参比制剂 pH 均在 3.9~4.0 范围内; 相对密度分别为 1.123 g · cm⁻³、1.122 g · cm⁻³; 对映异构体含量分别为 0.08%、0.09%; 有关物质含量分别为 0.14%、0.13%; 含盐酸托莫西汀按托莫西汀计含量分别为 99.3%、99.5%。自制口服溶液的理化性质和质量检查结果与参比制剂相比无显著差异。以上测定结果表明本试验所确定的盐酸托莫西汀口服溶液处方合理, 制备工艺重现性好, 制得的药品质量稳定, 可以为患者提供安全、有效、质量可靠的药品。

本试验采用逆行工程方法对盐酸托莫西汀口服溶液进行解析, 通过国家知识产权局网站检索得到参比制剂的专利信息, 从而确定处方组成, 根据辅料特性确定并建立各辅料的定量测定方法, 通过对关键工艺参数进行筛选探索出最佳制备工艺并制定相应的生产操作规程。本试验所制备的盐酸托莫西汀口服溶液能为国内注意缺陷与多动障碍患者提供更多的药物选择。逆行工程方法的应用有效的降低了该制剂的开发难度, 缩短了制剂研发周期, 降低了研发成本。

参考文献

- 杨俊, 温美强, 杨广雪, 等. 逆向工程在尼群地平片仿制中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(12): 1409-1420. [Yang J, Wen MQ, Yang GX, et al. Application of reverse engineering in the imitation of nitrendipine tablets[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2022, 39(12): 1409-1420.] DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0112.
- 范坤, 丁珮, 韩晓璐, 等. 基于逆向工程的复方咖啡因无水吞服颗粒的开发及研究 [J]. 药学学报, 2022, 57(8): 2512-2519. [Fan K, Ding P, Han XL, et al. Development and research of compound caffeine waterless swallowed granules based on reverse engineering[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2022, 57(8): 2512-2519.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0117.
- 尚海巍. 凝胶贴膏中挥发性成分的“逆向工程”分析 [J]. 辽宁科技学院学报, 2022, 24(6): 37-40. [Shang HW. "Reverse Engineering" Analysis of Volatile Components in Gel Cataplast[J]. Journal of Liaoning Institute of Science and Technology, 2022, 24(6): 37-40.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-3723.2022.06.010.
- 凌骅, 余丽花, 黄志军, 等. 呋塞米口服溶液的逆向工程研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(10): 1907-1910. [Ling H, Yu LH, Huang ZJ, et al. Reverse engineering of furosemide oral solution[J]. China Pharmacist, 2021, 24(10): 1907-1910.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.10.027.
- 谢凤, 刘晓峰, 林泓, 等. 注意缺陷/多动障碍儿童服用盐酸托莫西汀治疗的疗效与安全性观察 [J]. 中南药学, 2020, 18(11): 1920-1927. [Xie F, Liu XF, Lin H, et al. Efficacy and safety of atomoxetine hydrochloride in children with attention deficit/hyperactivity disorder[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(11): 1920-1927.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.11.030.

- 6 单艳红,陈一心.盐酸托莫西汀治疗注意缺陷多动障碍患儿的疗效及安全性[J].临床精神医学杂志,2020,30(5):345-348.[Shan YH,Chen YX.The efficacy and safety of atomoxetine in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder[J].Journal of Clinical Psychiatry,2020,30(5):345-348.] DOI:10.3969/j.issn.1005-3220.2020.05.017.
- 7 李长秀,詹英杰,黄妙巧.盐酸托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍的效果探讨[J].中国实用医药,2020,15(13):145-147.[Li CX,Zhan YJ,Huang MQ.Effect of Atomoxetine Hydrochloride on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children[J].China Practical Medicine,2020,15(13):145-147.] DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.13.064.
- 8 饶斯清,陈楚雄,杨梦心,等.盐酸托莫西汀胶囊在健康人体的药动学研究[J].广东药学院学报,2010,26(2):115-118.[Rao SQ,Chen CX,Yang MX,et al.Pharmacokinetics of atomoxetine hydrochloride capsules in healthy volunteers[J].Journal of Guangdong Pharmaceutical University,2010,26(2):115-118.] DOI:10.3969/j.issn.1006-8783.2010.02.002.
- 9 国家药品监督管理局.仿制药参比制剂目录(第二十六批)[EB/OL].(2020-04-17)[2022-09-05].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200417163201362.html>.
- 10 于风平,贺敦伟,闫敏,等.口服固体制剂中淀粉类辅料含量的"逆向工程"分析[J].中国药事,2018,32(3):348-353.[Yu FP,He DW,Yan M,et al."Reverse Engineering" analysis of starch excipient in oral solid preparations[J].Chinese Pharmaceutical Affairs,2018,32(3):348-353.] DOI:10.16153/j.1002-7777.2018.03.010.
- 11 向俊,王芳斌,荆辉华,等.基于不同检测器高效液相色谱法测定食品中糖醇的研究[J].食品与机械,2018,34(9):92-95.[Xiang J,Wang FB,Jing HH,et al.Analysis and assessment of two kinds of high performance liquid chromatography methods to detect xylitol, sorbitol and maltitol in foods[J].Food and Machinery,2018,34(9):92-95.] DOI:10.13652/j.issn.1003-5788.2018.09.019.
- 12 PMDA.ストラテラ内用液0.4%[EB/OL].(2020-07)[2022-09-05].https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_1179050S1022_1_09.
- 13 礼来公司.Strattera 4mg/mL oral solution[EB/OL].(2021-02-08)[2022-09-05].<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6827/smpc#EXCIPIENTS>.
- 14 M.S墨梅,A.K罗伊.阿托莫西汀溶液:中国专利,CN105705135A[P].2016-06-22.
- 15 田甜,柳艳云,江燕.高效液相色谱法测定软胶囊壳中山梨醇的含量[J].中国检验检测,2021,29(2):34-36.[Tian T,Liu YY,Jiang Y.Determination of sorbitol in soft capsule shell by HPLC[J].China Inspection Body & Laboratory,2021,29(2):34-36.] DOI:10.16428/j.cnki.cn10-1469/tb.2021.02.011.
- 16 王洋洋,刘庆旺,范振忠,等.磷酸根离子检测的研究方法[J].化学工程师,2021,35(12):57-60.[Wang YY,Liu QW,Fan ZZ,et al.Research progress of phosphate ion detection[J].Chemical Engineer,2021,35(12):57-60.] DOI:10.16247/j.cnki.23-1171/tq.20211257.
- 17 江丽芳.磷钼蓝分光光度法测定高纯H₂O₂中微量磷酸根[J].化学工程与装备,2009,(6):118-122.[Jiang LF.Spectrophotometry determination of trace phosphorus in H₂O₂ by phospho-molybdenum blue[J].Chemical Engineering & Equipment,2009,(6):118-122.] DOI:10.3969/j.issn.1003-0735.2009.06.046.

收稿日期:2022年9月22日 修回日期:2023年01月06日
本文编辑:钟巧妮 周璐敏