

# 氢溴酸伏硫西汀首批国家对照品的研制

彭玉帅, 孙长迎, 文强, 赵文, 左宁, 尹利辉\* (中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629)

**摘要:**目的 研制定量和定性用氢溴酸伏硫西汀首批国家对照品。方法 采用核磁共振波谱、高分辨质谱、红外光谱和紫外光谱进行结构确证,采用2种高效液相色谱(HPLC)系统进行有关物质分析,用面积归一化法、主成分自身对照法计算HPLC纯度,采用HPLC法对均匀性、稳定性进行研究,并采用多种方法对其他理化性质进行考察,应用质量平衡法对该对照品进行赋值,并通过核磁共振定量法和差示扫描量热法(DSC)对含量结果的准确性进行验证。结果 确证了氢溴酸伏硫西汀首批国家对照品的结构,并测定其含量为99.9%。结论 研制的首批定量和定性用氢溴酸伏硫西汀国家对照品,可满足氢溴酸伏硫西汀原料及其制剂的质量控制需要。

**关键词:**氢溴酸伏硫西汀;对照品;结构确证;质量平衡法;核磁共振定量

doi:10.11669/cpj.2024.18.009 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)18-1735-06

## Development of the First Batch of National Reference Standard of Vortioxetine Hydrobromide

PENG Yushuai, SUN Changying, WEN Qiang, ZHAO Wen, ZUO Ning, YIN Lihui\* (NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish the first batch of national reference standard for quantitative and qualitative analysis of vortioxetine hydrobromide. **METHODS** The structure of vortioxetine hydrobromide was identified by means of  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS, IR and UV. HPLC purity was calculated via peak area normalization and principal component self-comparison. The homogeneity and stability were studied by HPLC, and other physicochemical properties were investigated using various analytical methods. The content was determined using mass balance method and verified by NMR quantitative method and differential scanning calorimetry. **RESULTS** The structure of the first batch of national reference substance of vortioxetine hydrobromide was confirmed and its content was determined to be 99.9%. **CONCLUSION** The development of the first batch of national reference substance of vortioxetine hydrobromide can meet the quality control requirements of raw material and preparations of vortioxetine hydrobromide.

**KEY WORDS:** vortioxetine hydrobromide; reference standard; structure confirmation; mass balance method; quantitative nuclear magnetic resonance

氢溴酸伏硫西汀(vortioxetine hydrobromide), 化学名为1-[2-(2,4-二甲基-苯硫基)-苯基]-哌嗪氢溴酸盐<sup>[1]</sup>,为强效5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,其在人体内与5-HT转运体有很高的亲和力,而对去甲肾上腺素(NE)转运体和多巴胺转运体亲和力较低。伏硫西汀通过与相应转运体和受体结合,可以发挥多种药理作用。由日本武田药品工业株式会社和丹麦灵北制药有限公司联合研制,于2013年在欧洲和美国上市,2017年在我国上市,目前该药已获全球70多个国家批准上市,主要用于治疗成人重度抑郁症<sup>[2-5]</sup>。目前,氢溴酸伏硫西汀原料及其制剂国内外药典均未收载,经

查询国家药品监督管理局网站,国产氢溴酸伏硫西汀片共有11个批准文号,8个生产厂家生产,同时,国内进口品种为丹麦灵北制药有限公司生产的原研氢溴酸伏硫西汀片。然而目前却没有该产品的国家对照品,为了更好地控制产品质量,满足监管及生产的需要,亟须研制氢溴酸伏硫西汀的国家对照品,以保证氢溴酸伏硫西汀片安全、有效和质量,并满足药品监管部门对药品质量的监管需求。

化学标准物质的定值较为常用的方法是化学质量平衡法<sup>[6-7]</sup>,通过测定样品中有关物质、水分及其他挥发性成分等检测项目,对样品进行赋值。

**基金项目:**国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室科研项目资助(2023HYZX26);2023年度国家药品标准制修订研究课题资助(2023Y12,2023Y15)

**作者简介:**彭玉帅,女,硕士,助理研究员 研究方向:药物质量控制研究 \***通讯作者:**尹利辉,男,硕士,主任药师,博士生导师,研究员 研究方向:药物质量控制研究 Tel:(010)53851547

定性方法通常采用核磁共振、高分辨质谱、红外光谱、紫外光谱和 X-射线衍射等方法对其结构进行分析,保证其结构的准确。本研究采用质量平衡法对氢溴酸伏硫西汀进行定值,同时采用核磁共振定量法和差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)对结果进行佐证,保证赋值结果的准确。对分装后的样品进行了均匀性和稳定性的考察。研制的我国首批氢溴酸伏硫西汀国家对照品,可供氢溴酸伏硫西汀及相关制剂高效液相色谱(HPLC)法鉴别、含量测定及其他检查时作对照用。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

1260 液相色谱仪(Agilent 公司);傅里叶变换红外光谱仪、Orbitrap Exploris 120 液相色谱-质谱联用仪、ICS5000 离子色谱仪(Thermo 公司);紫外分光光度计(日本岛津);XPE26 电子天平、S220-B 酸度计(Mettler Toledo 公司);AVANCE III HD 600 核磁共振波谱仪、D8 Advance 粉末 X 射线衍射仪(Bruker 公司);动态水分吸附仪(SMS 公司);WGLL-65BE 鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);TM0610 马弗炉(美诚);DSC214 差示扫描热量仪、TG209F1 热重分析仪(耐驰);Milli Q 纯水机(Millipore 公司)。

### 1.2 试剂与试药

氢溴酸伏硫西汀原料药(四川仁安药业有限责任公司);磷酸氢二铵、磷酸、三氟乙酸、溴化钾(分析纯);甲醇、乙腈(色谱纯);氘代二甲基亚砜(纯度 99.9%);马来酸(纯度 99.94%);0.1% 甲酸-水、乙腈(质谱级)。

## 2 实验方法

### 2.1 结构确证

**2.1.1 核磁共振** 称取待标品适量,溶解于氘代二甲基亚砜中,在 600 MHz 核磁共振仪上采集一维<sup>1</sup>H 谱、一维<sup>13</sup>C 谱和二维 g-COSY、HSQC 和 HMBC 谱。

**2.1.2 质谱** 采用高分辨质谱,离子源为 HESI,正离子检测模式,喷雾电压 3 600 V,雾化气温度 350 °C,离子传输线温度 320 °C,鞘气流量 4.8 L · min<sup>-1</sup>,辅助气流量 12.1 L · min<sup>-1</sup>,质谱扫描范围为 *m/z* 100 ~ 1 000。流动相为乙腈-含体积分数 0.1% 甲酸的水溶液,流速 0.3 mL · min<sup>-1</sup>。

**2.1.3 红外光谱** 采用溴化钾压片法制样,扫描

范围 400 ~ 4 000 cm<sup>-1</sup>,扫描次数为 32,分辨率为 4.000,经傅里叶变换红外光谱仪扫描。

**2.1.4 紫外光谱** 取待标品适量,用甲醇溶解,置于石英比色皿中,用紫外可见分光光度计在 200 ~ 400 nm 波长内进行扫描,狭缝宽度 1 nm。

**2.1.5 粉末 X 射线衍射** 采用粉末 X 射线衍射法对待标品的晶型进行鉴别,Cu 靶,Lynx EYE XE-T 探测器,电压 40 kV,电流 40 mA,狭缝系统:Soller Slit: 2.5 mm,DS:0.6 mm,扫描范围(2θ)3° ~ 40°,扫描速度 0.2 s · step<sup>-1</sup>,扫描间隔 0.02°。

### 2.2 质量分析方法

**2.2.1 HPLC 纯度** 采用 2 种 HPLC 色谱系统测定,方法 1 的色谱柱为 Waters X-bridge shield RP<sub>18</sub> 柱(4.6 mm × 150 mm,3.5 μm),柱温 30 °C,流动相 A 为 10 mmol · L<sup>-1</sup> 的磷酸盐缓冲液(取磷酸氢二铵 1.32 g,加水 1 000 mL 使溶解,用磷酸调节 pH 至 5.5)-甲醇(9:1),流动相 B 为甲醇,梯度洗脱,0 ~ 5 min,90% A;5 ~ 6 min,90% A → 75% A;6 ~ 20 min,75% A → 30% A;20 ~ 25 min,30% A → 20% A;25 ~ 32 min,20% A;32 ~ 33 min,20% A → 15% A;33 ~ 53 min,15% A;53 ~ 53.1 min,15% A → 90% A;53.1 ~ 60 min,90% A。流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,检测波长 226 nm。供试品溶液的质量浓度为 1 mg · mL<sup>-1</sup>,自身对照溶液浓度为 1 μg · mL<sup>-1</sup>,进样体积为 5 μL。

方法 2<sup>[8]</sup> 的色谱柱为 Waters X Select HSS PFP(4.6 mm × 250 mm,3.5 μm),柱温 40 °C,流动相 A 为 0.03 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液(含 0.02% 磷酸)-甲醇(50:50),流动相 B 为 0.03 mol · L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液(含 0.02% 磷酸)-甲醇(10:90),梯度洗脱,0 ~ 8 min,100% A → 70% A;8 ~ 38 min,70% A;38 ~ 50 min,70% A → 0% A;50 ~ 60 min,0% A;60 ~ 60.1 min,0% A → 100% A;60.1 ~ 70 min,100% A。流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,检测波长 226 nm。供试品溶液的质量浓度为 1 mg · mL<sup>-1</sup>,自身对照溶液浓度为 1 μg · mL<sup>-1</sup>,进样体积为 10 μL。

**2.2.2 溴离子含量测定** 本研究通过离子色谱法测定氢溴酸伏硫西汀中氢溴酸盐的含量,色谱柱为 Dionex IonPac AS11(4 mm × 250 mm,5 μm),预柱 Dionex IonPac AG11(4 mm × 50 mm,5 μm);淋洗液为 25 mmol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钾溶液,等度洗脱;流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>;柱温 30 °C;进样量为 25 μL;采用电导检测器。精密称取氢溴酸伏硫西汀待标品适量,用水溶解并稀释至氢溴酸伏硫西汀的浓度约为 0.1 mg · mL<sup>-1</sup>;另精密称取溴化钾适量,用水溶解

并稀释至溴化钾浓度约为  $0.3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 作为对照品溶液。

**2.2.3 干燥失重** 按《中国药典》2020 年版四部通则 0831 干燥失重测定法, 取待标样品约 1 g, 精密称定, 置烘箱内, 于  $105 \text{ }^\circ\text{C}$  干燥至恒重。

**2.2.4 炽灼残渣** 按《中国药典》2020 年版四部通则 0841 炽灼残渣检查法, 取待标样品约 1 g, 精密称定, 置坩埚中, 于  $750 \text{ }^\circ\text{C}$  炽灼至恒重。

**2.2.5 热重分析** 样品盘自动送入加热炉中, 开始吹扫氮气。起始温度  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 最高温度  $800 \text{ }^\circ\text{C}$ , 结束温度  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 计算样品遗留残渣, 作为炽灼残渣的辅助方法。

**2.2.6 动态蒸汽吸附** 本研究实验温度为  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ , 氮气体积流量为  $200 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 相对湿度以 10% 的变化递进, 由 20% 逐渐增加到 90%, 再逐渐降低到 20%, dm/dt 模式, 即达到平衡后自动进入下个湿度。设定自动测定样品质量时间间隔为 5 s, 自动记录样品质量时间间隔为 1 min。

**2.2.7 核磁共振定量法** 采用 zg30 脉冲序列同时测定待标品氢溴酸伏硫西汀和内标物马来酸的  $^1\text{H-NMR}$  图谱, 测定温度  $26.85 \text{ }^\circ\text{C}$ , 频率  $600.13 \text{ MHz}$ , 扫描宽度 20.027 6, 脉冲角度 30, 采样次数 64, 弛豫延迟时间 20 s。分别精密称取氢溴酸伏硫

西汀约 10 mg 与内标物质马来酸约 1.5 mg, 置同一离心管中, 加 1 mL 氘代二甲基亚砷溶解。平行配制 3 份样品溶液, 选择图 1 中 14 号碳原子上的氢谱  $\delta_{\text{H}} 7.25$  处样品信号和内标氢谱  $\delta_{\text{H}} 6.27$  处响应信号, 计算伏硫西汀的含量。

**2.2.8 DSC 定量** 经研究, 氢溴酸伏硫西汀的熔点约为  $232 \text{ }^\circ\text{C}$ , 因此本实验选择起始温度为  $205 \text{ }^\circ\text{C}$ , 终止温度为  $250 \text{ }^\circ\text{C}$ , 升温速率  $0.4 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ , 氮气载气流速  $40 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 测定待标品的纯度。

### 3 结果与讨论

#### 3.1 结构研究

**3.1.1 核磁共振鉴别** 对待标品的  $^1\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$  谱信号进行归属 (表 1), 确证了待标品的结构, 见图 1。

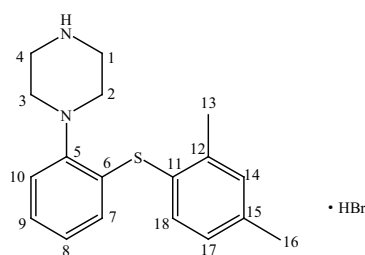


图 1 氢溴酸伏硫西汀结构式

Fig. 1 Structure of vortioxetine hydrobromide

表 1 氢溴酸伏硫西汀核磁信号归属

Tab. 1 Spectroscopic data of vortioxetine hydrobromide

Position	$\delta_{\text{C}}$	DEPT	HSQC ( $\delta_{\text{H}}$ )	gCOSY ( $\delta_{\text{H}}$ )	HMBC ( $\delta_{\text{H}}$ )
1,4	44.00	CH <sub>2</sub>	3.25 (d, $J=5.0$ )	-	2,3
2,3	48.64	CH <sub>2</sub>	3.20 (d, $J=5.0$ )	-	1,4
5	148.26	-	-	-	7,9,10
6	133.83	-	-	-	8,9,10
7	126.30	CH	6.42 (dd, $J=8.0, 1.3$ )	8	8
8	125.61	CH	6.96 ~ 6.99 (m)	7,9,10	9,10
9	126.52	CH	7.13 ~ 7.17 (m)	8	7
10	120.78	CH	7.13 ~ 7.17 (m)	8	8
11	127.30	-	-	-	16,17
12	139.78	-	-	-	13,18
13	21.20	CH <sub>3</sub>	2.33 (s)	14	17
14	132.25	CH	7.25 (s)	13,17	13,16
15	142.10	-	-	-	16,18
16	20.65	CH <sub>3</sub>	2.25 (s)	-	-
17	128.57	CH	7.11 (d, $J=8.0$ )	18,14	13
18	136.18	CH	7.33 (d, $J=7.8$ )	17	-

**3.1.2 高分辨质谱** 待标品的质谱图 (图 2) 显示, 加氢准分子离子峰为 299.156 9, 与伏硫西汀的理论相对分子质量 298.150 4 一致。根据其二级质谱碎片推测待标品的裂解规律见图 3, 符合伏硫西

汀的结构特征。

**3.1.3 红外光谱鉴别** 氢溴酸伏硫西汀待标品的红外光吸收图谱主要特征吸收峰与其结构相符, 见图 4。其中  $3159 \text{ cm}^{-1}$  处有仲胺基 ( $-\text{N}-\text{H}$ ) 的伸缩

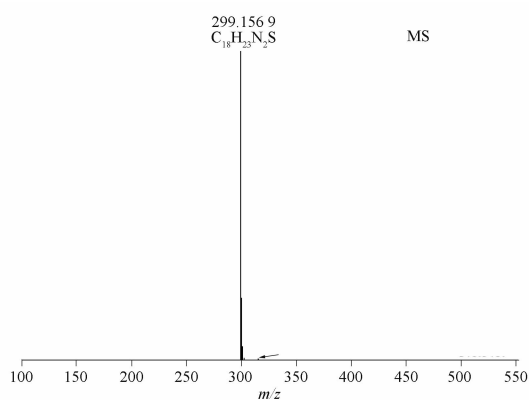


图2 伏硫西汀质谱图

Fig. 2 Mass spectra of vortioxetine hydrobromide

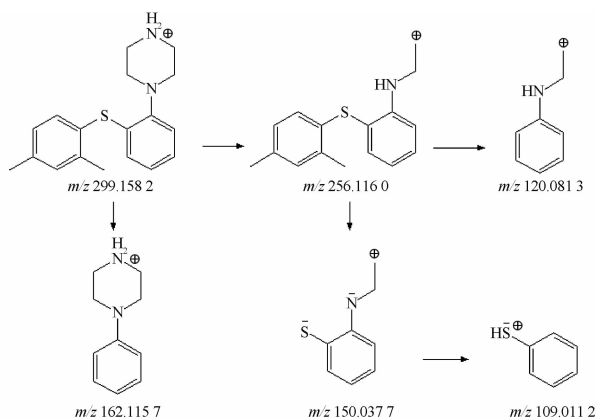
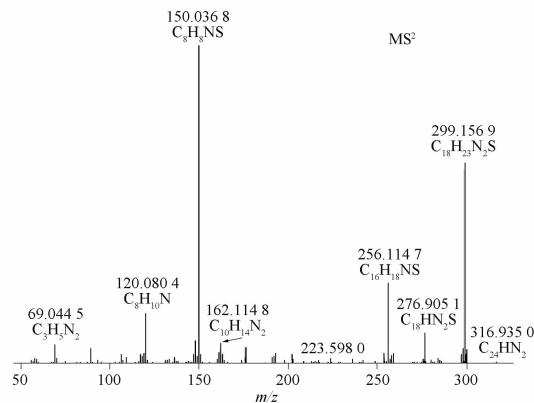


图3 伏硫西汀质谱裂解途径

Fig. 3 Fragmentation process of vortioxetine

振动,在  $1579\text{ cm}^{-1}$  处有仲胺基(-N-H)的面内弯曲振动,在  $3063\text{ cm}^{-1}$  处有苯环(-C-H)的伸缩振动,在  $2916$  和  $2819\text{ cm}^{-1}$  处有甲基(-C-H)的伸缩振动,在  $1601$ 、 $1579$  和  $1466\text{ cm}^{-1}$  处有苯环骨架(-C-C)的伸缩振动,在  $1440\text{ cm}^{-1}$  处有甲基(C-H)的弯曲振动,在  $927$ 、 $821$  和  $748\text{ cm}^{-1}$  处有苯环(C-H)的面外变形振动,在  $748$  和  $680\text{ cm}^{-1}$  处有苯环(C-H)的面外弯曲振动,在  $680\text{ cm}^{-1}$  处有硫醚(C-S-C)的伸缩振动,在  $502\text{ cm}^{-1}$  处有叔胺(C-N-C)的变形振动。

**3.1.4 紫外光谱** 本品在  $209$ 、 $227$  和  $251\text{ nm}$  波长处有最大吸收, $209$  和  $227\text{ nm}$  是苯环的  $\pi$ - $\pi^*$  跃迁所产生的 K 带吸收峰, $251\text{ nm}$  是-S-和苯环的  $n$ - $\pi^*$  跃迁所产生的 R 带吸收峰,见图 5。

**3.1.5 晶型** 氢溴酸伏硫西汀具有多晶型现象,不同的晶型具有不同的分子排列方式和不同的理化性质,从而影响药物的稳定性、生物利用度和药效等<sup>[8]</sup>。本研究待标品的粉末 X 射线衍射图谱

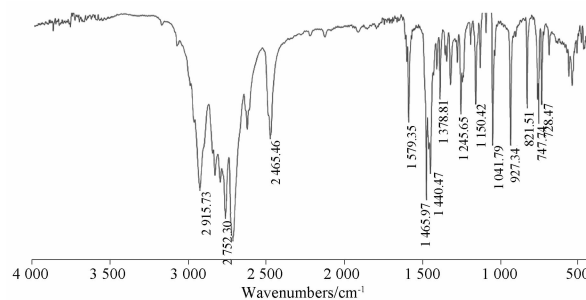


图4 氢溴酸伏硫西汀红外光吸收图谱

Fig. 4 Infrared absorption spectrum of vortioxetine hydrobromide

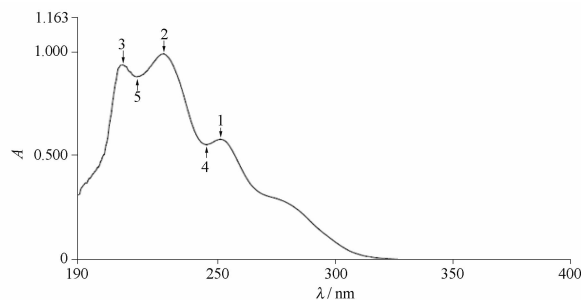


图5 氢溴酸伏硫西汀紫外吸收光谱

Fig. 5 Ultraviolet absorption spectrum of vortioxetine hydrobromide

(PXRD) 在  $2\theta = 6.83^\circ$ 、 $9.66^\circ$ 、 $13.72^\circ$ 、 $14.55^\circ$ 、 $20.65^\circ$ 、 $29.33^\circ$ 、 $29.64^\circ$  有特征衍射峰(图 6),表明待标品为 B 晶型,和文献[9]一致。

### 3.2 质量分析结果

**3.2.1 HPLC 纯度** 采用“2.2.1”中方法 1 测定,面积归一化法计算液相纯度为  $99.94\%$ ,自身对照法计算液相纯度为  $99.93\%$ 。方法 2 测定,面积归一化法计算液相纯度为  $99.95\%$ ,自身对照法

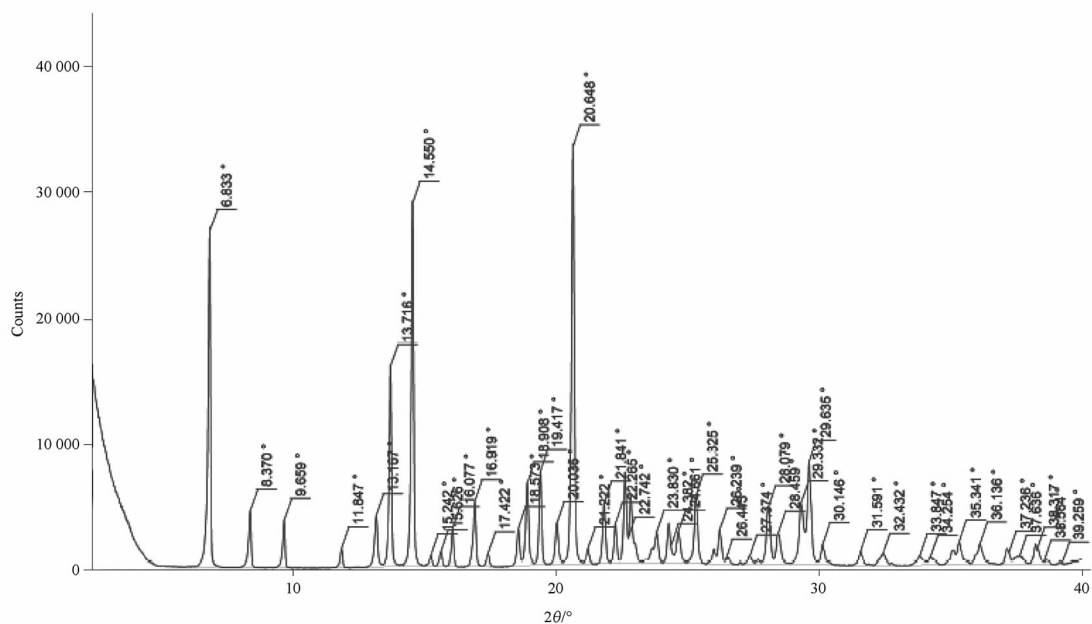


图6 氢溴酸伏硫西汀的粉末X射线衍射图

Fig. 6 PXRD spectrum of vortioxetine hydrobromide

计算液相纯度为99.94%，方法2的测定结果仅作为方法1结果的佐证。

**3.2.2 DSC 纯度** DSC法是应用广泛的热分析技术之一，可以方便快速地测出物质的熔点、结晶温度、比热及有机结晶物质的纯度，具有不需要对照样品、测量时间短和样品用量少等特点<sup>[10-12]</sup>。DSC测定是依据范霍夫方程(Van't Hoff Equation)，通过测定物质熔融DSC曲线计算杂质含量，采用差示扫描量热仪，从而实现有机化合物的纯度分析。本研究根据“2.2.8”项下方法测得待标品纯度为99.9%，相对标准偏差(RSD)为0.07% ( $n=5$ )。

**3.2.3 核磁共振定量** 核磁共振定量法已经广泛应用于化合物的定量<sup>[13-15]</sup>。本研究利用核磁共振光谱定量法对质量平衡法赋值结果进行验证。以核磁共振定量法计算氢溴酸伏硫西汀含量为100.3%，伏硫西汀含量为78.9%，( $n=3$ , RSD为0.33%)，伏硫西汀相对氢溴酸伏硫西汀的理论含量为78.7%，说明氢溴酸与伏硫西汀的摩尔比为1:1。

**3.2.4 溴离子含量** 化学药品中很多以盐的形式存在，来提高药物的稳定性及溶解性，一些药物分子中成盐位点不唯一，可能以多种比例成盐<sup>[16-17]</sup>，对于这类成盐药物的对照品标化，确定成盐比对于对照品赋值十分重要。参照“2.2.2”项下色谱条件按外标法以溴离子峰面积计算，待标品中溴离子含量为21.0%，溴离子相对氢溴酸伏硫西汀的理论含量

为21.1%，进一步证明伏硫西汀与氢溴酸的成盐比例为1:1，与理论值相符。

**3.2.5 动态蒸汽吸附** 动态蒸汽吸附可研究化合物在不同相对湿度下对水分的吸附情况<sup>[18]</sup>，为化学对照品的储存和分装条件提供支持。按照“2.2.6”项下方法研究，结果显示，随着环境相对湿度的变化，氢溴酸伏硫西汀相对质量变化始终小于0.1%，说明待标品不具引湿性，暴露在一定湿度的环境中既不会吸水又不会失水<sup>[19-20]</sup>。

### 3.3 对照品赋值

质量平衡法是一种世界卫生组织及欧洲药典均推荐使用的定值方法，作为药物标准物质的定值方法准确度高，因此，本次研制采用质量平衡法作为赋值方法。其中按“2.2.3”项下测定干燥失重结果为0.02%，按“2.2.4”项下测定炽灼残渣结果为0.04%，按“2.2.5”项下热重检查炽灼残渣结果同样为0.04%，HPLC纯度的测定结果以方法1计为99.93%。按质量平衡法(公式1)计算，本批对照品的含量(以氢溴酸伏硫西汀计)为99.87%，修约为99.9%。本研究同时使用核磁定量法和DSC法作为定值的佐证方法，结果表明3种方法结果相近。

$$\text{对照品含量} = (1 - \text{干燥失重} - \text{炽灼残渣}) \times \text{HPLC 纯度} \quad \text{公式(1)}$$

### 3.4 均匀性和稳定性考察

**3.4.1 均匀性考察** 氢溴酸伏硫西汀待标品分装后，随机抽取15支，每支平行测定2次，样品配制及

测定同“2.2.1”项方法1,以浓度/峰面积为Y轴,瓶号为X轴,用JMP软件进行单因子方差分析,结果 $P=0.31>0.05$ ,结果表明该批待标品瓶间均匀性良好。

**3.4.2 短期稳定性考察** 将分装后的氢溴酸伏硫西汀待标品置于70℃、RH 92.5%恒温恒湿箱中,考察本品在极端运输条件下14 d内的稳定性,依次在第0、1、3、7、14天分别取样2瓶,每瓶测定2次,样品配制及测定同“2.2.1”项方法1,以称样量/峰面积结果进行 $t$ 检验,结果表明1、3、7、14 d结果均与0 d无显著性差异,表明该批待标品在极端运输条件下14 d内稳定性良好。有研究表明,B晶型的氢溴酸伏硫西汀在温度150℃下放置1 h,以及相对湿度为92.5%的密闭干燥器内放置10 d后,其PXRD图谱未发生变化<sup>[21]</sup>,说明该晶型稳定性良好。后期将按照规范对稳定性进行长期跟踪考察。

## 4 结论

本研究采用质谱、红外、紫外以及核磁共振的方法对氢溴酸伏硫西汀的结构进行了确证,采用质量平衡法对首批氢溴酸伏硫西汀的国家对照品原料进行了赋值,并采用核磁定量法和DSC法对赋值结果进行验证,研制得到的氢溴酸伏硫西汀首批国家对照品纯度高、量值准确、稳定性好,为更好地控制氢溴酸伏硫西汀片质量提供了保障。

## REFERENCES

- [1] SHAN X X, LI L H. A new antidepressant: vortioxetine[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2016, 35(5): 330-334.
- [2] CHRISTENSEN M C, LOFT H, FLOREA I, et al. Efficacy of vortioxetine in working patients with generalized anxiety disorder[J]. *CNS spectrums*, 2019, 24(2): 249-257.
- [3] WANG Y H, TANG C Q, TAN H H, et al. Clinical effect of vortioxetine hydrobromide and Duloxetine hydrochloride capsules in the treatment of patients with major depressive disorder[J]. *Capital Food Med* (首都食品与医药), 2021, 28(1): 72-73.
- [4] WANG C. Efficacy and safety evaluation of vortioxetine hydrobromide in the treatment of major depressive disorder[J]. *Beijing Med J* (北京医学), 2019, 41(5): 425-426.
- [5] REN Y P, WANG Y C, HAO Y C, et al. Bioequivalence of vortioxetine hydrobromide tablets in chinese healthy volunteers[J]. *China Pharm* (中国药师), 2022, 25(7): 1162-1166.
- [6] FENG Y C, WANG C, TIAN Y, et al. Establishment of national reference standard of fluconazole impurity H[J]. *Chin Pharm J*

(中国药学杂志), 2018, 53(17): 1516-1522.

- [7] LIU B, REN L P, ZHANG T, et al. Verification of national reference standard of N-glycyl-L-tyrosine[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2020, 55(22): 1890-1894.
- [8] KE X, LUO T, ZHAO C W. Method for determining the related substances of vortioxetine hydrobromide; China, 202110192890.0 [P]. 2022-08-30.
- [9] CAO Y D, SHI C K, XIAO X, et al. Interplay between thermodynamics and kinetics on polymorphic behavior of vortioxetine hydrobromide in reactive crystallization[J]. *Org Process Res Dev*, 2020, 24(7): 1233-1243.
- [10] ZHANG S Y, LI X M, WANG H F, et al. Purity determination of five typical endocrine disrupting compounds by differential scanning calorimetry[J]. *Metrol Sci Tech* (计量科学与技术), 2022, 66(7): 22-27.
- [11] CHEN Q, GU H, ZHOU Y S, et al. Determination of organic crystalline substances purity by DSC single-peak method[J]. *Mod Chem Ind* (现代化工), 2023, (S2): 287-293.
- [12] ZHANG Y J, WU X F, XIAO X Y. Determination of the purity of sulfonamide chemical reference materials by differential scanning calorimetry[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2022, 39(1): 93-96.
- [13] HU W Q, LIU Q F, DING Y, et al. Determination of nirmatrelvir by quantitative nuclear magnetic resonance[J]. *J Instrum Anal* (分析测试学报), 2023, 42(7): 876-881.
- [14] CHEN Z L, JIN L L, XU Y W, et al. Qualitative and quantitative analysis of vemurafenib by nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2023, 32(7): 747-751.
- [15] HUANG T, WANG J Y, ZHANG W, et al. Research progress in the application of quantitative nuclear magnetic resonance method in recent decade[J]. *Chem Reagents* (化学试剂), 2023, 45(6): 123-130.
- [16] LIU C X, LI J, WU J M, et al. Determination of chloride ion in valacyclovir hydrochloride by ion chromatograph[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2017, 26(3): 271-273.
- [17] WANG X W, MENG L L, CAI D N, et al. Application progress of ion chromatography in biological and pharmaceutical fields[J]. *Phys Test Chem Anal* (理化检验(化学分册)), 2022, 58(11): 1355-1364.
- [18] GLASS S V, BOARDMAN C R, THYBRING E E, et al. Quantifying and reducing errors in equilibrium moisture content measurements with dynamic vapor sorption (DVS) experiments[J]. *Wood Sci Technol*, 2018, 52(4): 909-927.
- [19] XIONG J, LIU Y, NING B M, et al. Study on stability of methylparaben and sodium methyl parahydroxybenzoate reference standards[J]. *Drug Eval Res* (药物评价研究), 2020, 43(6): 1065-1070.
- [20] XIONG J, YANG H X, WU J M, et al. Moisture sorption properties research of chemical reference substances based on dynamic vapor sorption analysis technology[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2015, 50(6): 532-535.
- [21] ZHOU X B. The study of polymorphs and salts of the novel antidepressant vortioxetine[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2016.

(收稿日期:2024-03-07)