

盐酸左西替利嗪片有关物质的色谱-质谱结构鉴定

王伟姣, 曾三平*, 蒋涛, 周明, 李晓燕

(湖南省药品检验研究院, 长沙 410001)

摘要 目的: 采用 LC-MS 技术对盐酸左西替利嗪片中有关物质进行结构鉴定。**方法:** 采用 Welch Xtimate C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 以甲醇-四氢呋喃-磷酸盐溶液 (磷酸二氢钠 3.1 g, 用水溶解稀释至 1 000 mL, 用磷酸调节 pH 至 2.9) (44.5:5.5:50) 为流动相等度洗脱, 对盐酸左西替利嗪片中有关物质进行分离; 应用 Kinetex C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 以水 (含 0.05% 甲酸)-甲醇 (含 0.05% 甲酸) 流动相梯度洗脱, 采用色谱-质谱 (MSⁿ) 技术测定离子准确质量并分析离子特征, 结合对照品确证有关物质结构; 结合处方分析, 推测未知杂质结构, 并揭示杂质产生的来源。**结果:** 在所建立条件下, 盐酸左西替利嗪与其有关物质分离良好, 检测出 10 个有关物质, 并综合分析、鉴定了有关物质结构, 推测其中最大的未知杂质为左西替利嗪与残留乙醇酯化生成的 2-[2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乙酯, 另 2 个较大未知杂质为是左西替利嗪的羧基与乳糖不同位置的羟基产生的酯化产物 (R)-2-[2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乳糖酯。**结论:** 本研究为盐酸左西替利嗪片的处方研究及制剂工艺提供指导。

关键词: 盐酸左西替利嗪; 有关物质结构鉴定; 未知杂质; 杂质二级质谱裂解途径; 乳糖; 乙醇; LC-Triple TOF/MS; 2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙酸; 2-[2-[4-[(4-氯-3-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸; (R)-2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乳糖酯; (R)-2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乳糖酯; 2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙烷-1-醇; (R)-1-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪; 2-[2-[2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙氧基]乙酸; 2-[2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乙酯; 2-[2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]2-氧代乙氧基]乙酸; (4-氯苯基)(苯基)甲基酮

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2017)02-0252-13

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.02.10

Qualitative analysis of an unknown impurity in levocetirizine hydrochloride tablets by LC-MS

WANG Wei-jiao, ZENG San-ping*, JIANG Tao, ZHOU Ming, LI Xiao-yan

(Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China)

Abstract Objective: To identify the related substances in levocetirizine hydrochloride tablets by LC-MS technique. **Methods:** A Welch Xtimate C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was adopted for the separation with a mixture of methanol, tetrahydrofuran and phosphate buffer (3.1 g of monobasic sodium phosphate in water,

* 通信作者 Tel:(0731)82275888; E-mail: 1650330404@qq.com

第一作者 Tel:(0731)82275830; E-mail: wwj1022@126.com

adjusted with phosphoric acid to a pH of 2.9) (44.5:5.5:50) as mobile phase by isocratic elution. A Kinetex C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) column and gradient elution with water (with 0.05% formic acid) and methanol (with 0.05% formic acid) were applied in the LC-MS system. The structures of the related substances were speculated by LC-MS (MSⁿ) for accurate ion mass determination and elucidation, and further verified by spectroscopic analysis and prescription analysis. **Results:** Levocetirizine hydrochloride and the related substances were well separated under the established conditions. Ten related substances in levocetirizine hydrochloride tablets were characterized, the most abundant unknown impurity was determined as ethyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate, an esterified product of levocetirizine hydrochloride and ethanol, and the other two abundant unknown impurities were preliminarily determined as lactoseyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate, esterified products of levocetirizine hydrochloride and lactose. **Conclusion:** The study provided valuable guiding principles for both formulation research and manufacturing process of levocetirizine hydrochloride tablets.

Keywords: levocetirizine hydrochloride; identification of related substances; unknown impurity; MS spectrum of impurity and fragmentation pathway; lactose; ethanol; LC-Triple TOF/MS; 2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)acetic acid; 2-[2-[4-[(4-chloro-3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetic acid; lactoseyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate; lactoseyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate; 2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethan-1-ol; (R)-1-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine; 2-[2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]ethoxy]acetic acid; ethyl 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate; 2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]-2-oxoethoxy]acetic acid; (4-chlorophenyl)(phenyl)methanone

盐酸左西替利嗪(levocetirizine hydrochloride, R-(-)-2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸二盐酸盐,图1)是盐酸西替利嗪的左旋体^[1],也是西替利嗪的活性成分,为新一代组胺H₁受体拮抗剂。本品用于缓解变态反应性疾病的过敏症状,在临床上继承了盐酸西替利嗪起效快和抗过敏作用强的特性^[2-4],克服了盐酸西替利嗪嗜睡等中枢神经系统副反应^[5-8]。目前国内外药典均未收载盐酸左西替利嗪原料药及其制剂,英国药典收载了盐酸西替利嗪原料药,美国药典及中国药典收载了盐酸西替利嗪原料药及其制剂^[9-11]。

该品种的现行质量标准均为各生产企业的注册标准,仅部分注册标准设置了有关物质项,为评价该品种及原料药的现实水平,故对有关物质进行了研究。按拟定的有关物质检查方法对8家生产企业共23批次盐酸左西替利嗪片进行有关物质测定,可检出10个杂质。经查阅文献和试验研究,有4个杂质属于英国药典中盐酸西替利嗪收载的已知杂质A、B、

E和G^[9],其余均为未知杂质,其中相对保留时间为0.55的未知杂质3的量最高达到0.43%,相对保留时间为0.58的未知杂质4的量最高达0.58%,相对保留时间为1.38的未知杂质8的量最高达1.80%。鉴于有关物质对药品质量安全的重要性,本研究建立了适用于盐酸左西替利嗪片有关物质检查的高效液相色谱及电喷雾正离子化的高分辨质谱(Triple TOF)分析方法,并结合处方工艺,通过质谱综合分析鉴定其结构,并推测3个较大未知杂质的来源,为提高该品种的质量提供参考依据[13-16]。

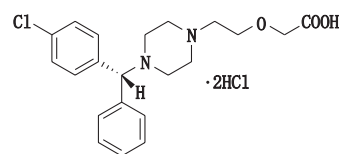


图1 盐酸左西替利嗪的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of levocetirizine hydrochloride

1 仪器与试药

LC20AT 高效液相色谱系统(岛津); AB Sciex

Triple TOF 5600 液质联用仪 (AB SCIEX 公司); Phenomenex Kinetex C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm; 填料: 十八烷基硅烷键合硅胶) 色谱柱, Welch Xtimate C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm; 填料: 十八烷基硅烷键合硅胶) 色谱柱; XP205 电子天平 (Mettler Toledo 公司)。

磷酸二氢钠为分析纯, 四氢呋喃、甲醇及甲酸均为色谱纯, 水为纯化水; 盐酸左西替利嗪片 (规格: 5 mg; 国内抽验样品共 23 批, 涉及 8 家生产企业); 盐酸西替利嗪 EP 杂质 (Molcam Corporation): 杂质 A 为 (RS)-1-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine, 杂质 B 为 (RS)-2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine-1-yl]acetic acid, 杂质 C 为 (RS)-2-[2-[4-[(2-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine-1-yl]ethoxy]acetic acid, 杂质 D 为 1,4-bis[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine, 杂质 E 为 (RS)-2-[2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine-1-yl]ethoxy]ethoxy]acetic acid (ethoxycetirizine), 杂质 F 为 2-[2-[4-(diphenylmethyl)piperazine-1-yl]ethoxy]acetic acid, 杂质 G 为 (RS)-2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]piperazine-1-yl]ethan-1-ol。

2 方法与结果

2.1 探索性研究拟定的有关物质检查方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Welch Xtimate C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-四氢呋喃-磷酸盐溶液 (磷酸二氢钠 3.1 g, 用水溶解稀释至 1 000 mL, 用磷酸调节 pH 至 2.9) (44.5:5.5:50); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长: 231 nm; 柱温: 35 °C; 进样量: 20 μL。

2.1.2 溶液的制备

2.1.2.1 供试品溶液 取样品 5 片量, 置 25 mL 量瓶中, 加流动相适量振摇使盐酸左西替利嗪溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。

2.1.2.2 对照溶液 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.1.2.3 空白辅料溶液 取收集到的所有片剂生产企业处方中各成分的量除盐酸左西替利嗪外制成混合空白辅料, 再按供试品溶液的制备方法制成空白辅料溶液。

2.1.3 结果

按拟定的有关物质检查方法对 8 家生产企业共 23 批次盐酸左西替利嗪片进行有关物质测定, 可检出 10 个杂质。按照不加校正因子自身对照法计算杂质量, 其中相对保留时间为 0.55 的未知杂质的量最高达到 0.43%, 相对保留时间为 0.58 的未知杂质的量最高达 0.58%, 相对保留时间为 1.38 的未知杂质的量最高达 1.80%。

2.2 探索性研究的 LC-MS 方法

2.2.1 色谱及质谱条件

2.2.1.1 色谱条件 色谱柱: Kinetex C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm); 流动相: A 相为水 (含 0.05% 甲酸), B 相为甲醇 (含 0.05% 甲酸), 线性梯度洗脱 (0~5 min, 50%B; 5~15 min, 50%B → 60%B); 流速: 0.3 mL · min⁻¹; 进样体积: 2 μL。

2.2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI), 正离子扫描模式; 一级质谱扫描范围 100~2 000 *m/z*, 二级质谱扫描范围 6MS/MS, each 50~1200 *m/z*, IDA。

2.2.2 溶液的制备

2.2.2.1 盐酸左西替利嗪片供试品溶液 取盐酸左西替利嗪片粉适量 (约相当于盐酸左西替利嗪 5 mg), 加入甲醇-水 (50:50) 1 mL, 超声 (500 W, 40 kHz) 2 min 助溶, 微孔滤膜滤过, 取续滤液即得。

2.2.2.2 盐酸西替利嗪 EP 杂质溶液 取盐酸西替利嗪 EP 杂质 A~G 各约 5 mg, 加入甲醇-水 (50:50) 1 mL, 超声 (500 W, 40 kHz) 2 min 助溶, 微孔滤膜滤过, 取续滤液即得。

2.2.3 LC-MS/MS 分析

分别取盐酸左西替利嗪片供试品溶液及盐酸西替利嗪 EP 杂质溶液, 按“2.1.1”项条件进行检测, 样品共检出 10 个杂质, 其中 4 个为 EP 中的已知杂质 A、B、E、G。不同生产企业由于生产工艺不同, 杂质的检出个数略有不同。图 3 为其中 1 家企业样品的基峰图 (Base Peak Chromatogram, BPC) 及 UV 图, 根据各杂质的一级及二级质谱图 (图 4~12), 并结合处方分析, 分别推测出该企业样品中杂质的结构 (表 1)。另外, 由于杂质 3、4 及杂质 8 普遍存在于各企业样品中, 且部分企业样品中这些杂质含量较高, 所以本文也重点阐述了对这 3 个杂质结构进行确证的推理过程、裂解途径; 并结合处方分析, 推断出其生成途径。

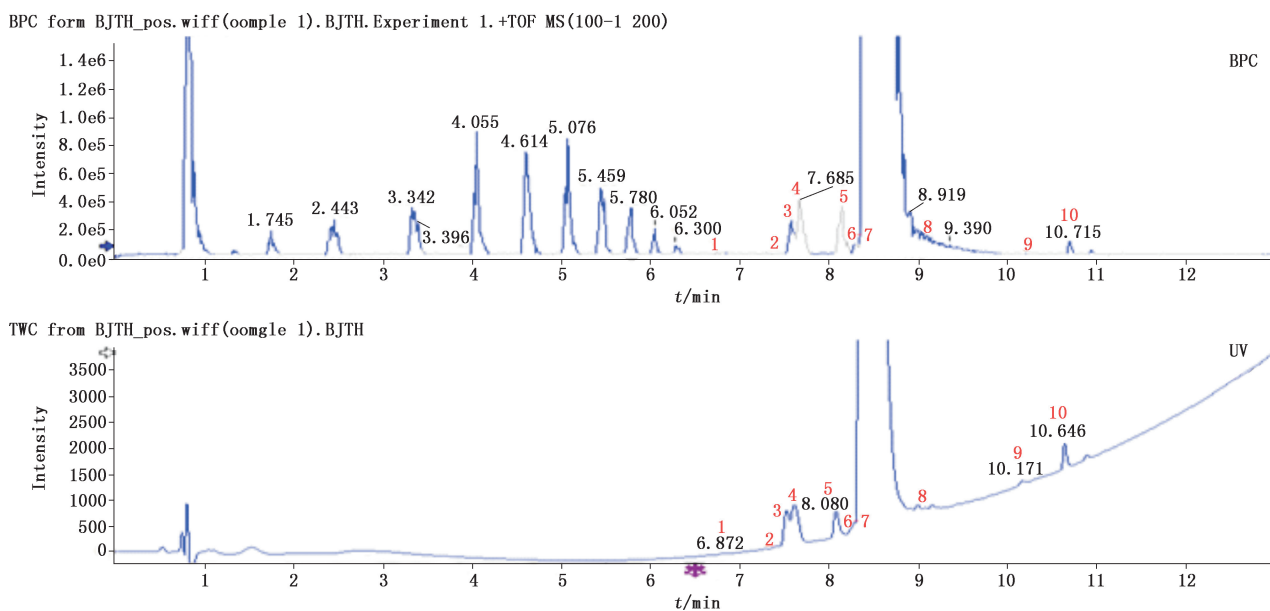


图 2 盐酸左西替利嗪片样品溶液基峰图及紫外色谱图

Fig.2 BPC and UV spectrum of sample solution of levocetirizine hydrochloride tablets

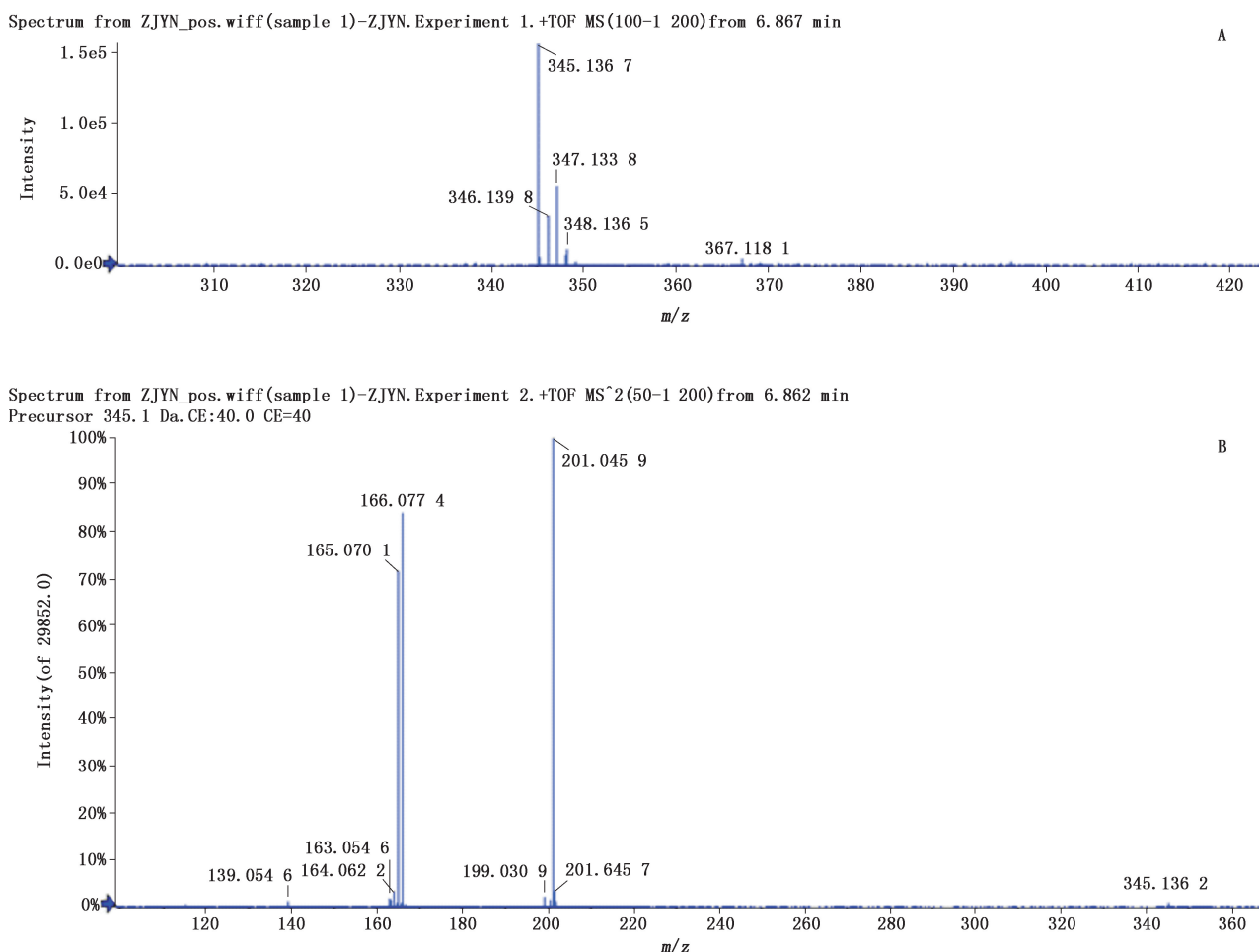


图 3 杂质 1 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)

Fig.3 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of impurity 1

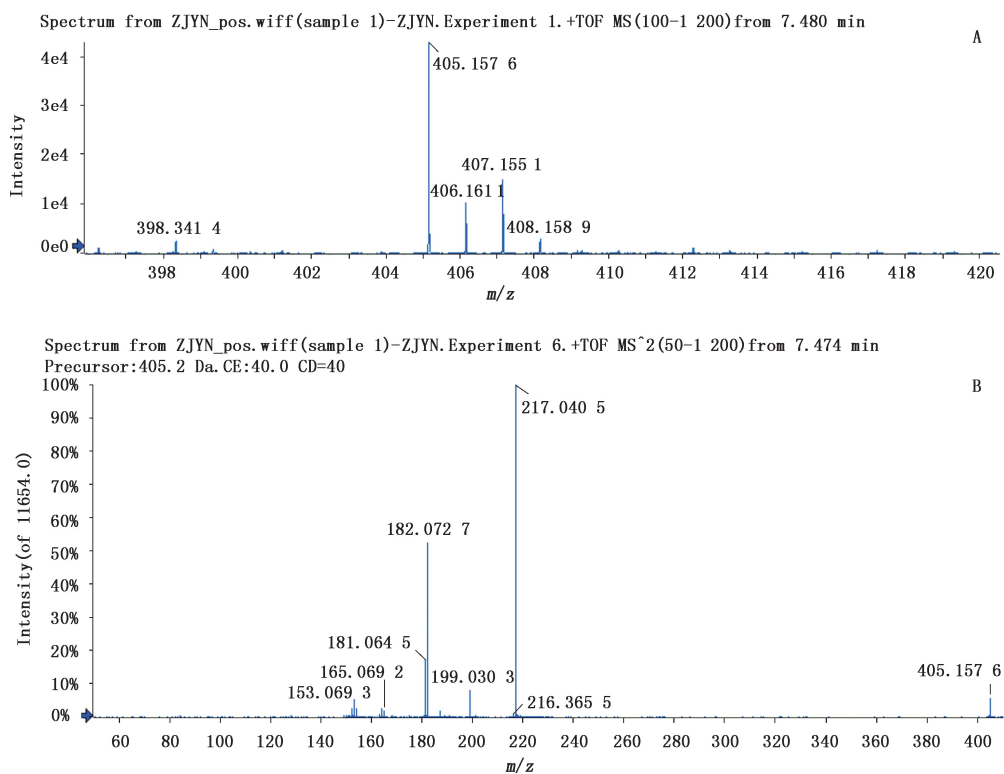


图4 杂质2的一级质谱图(A)和二级质谱图(B)
Fig.4 Original spectrum(A)and fragment ions spectrum(B) of impurity 2

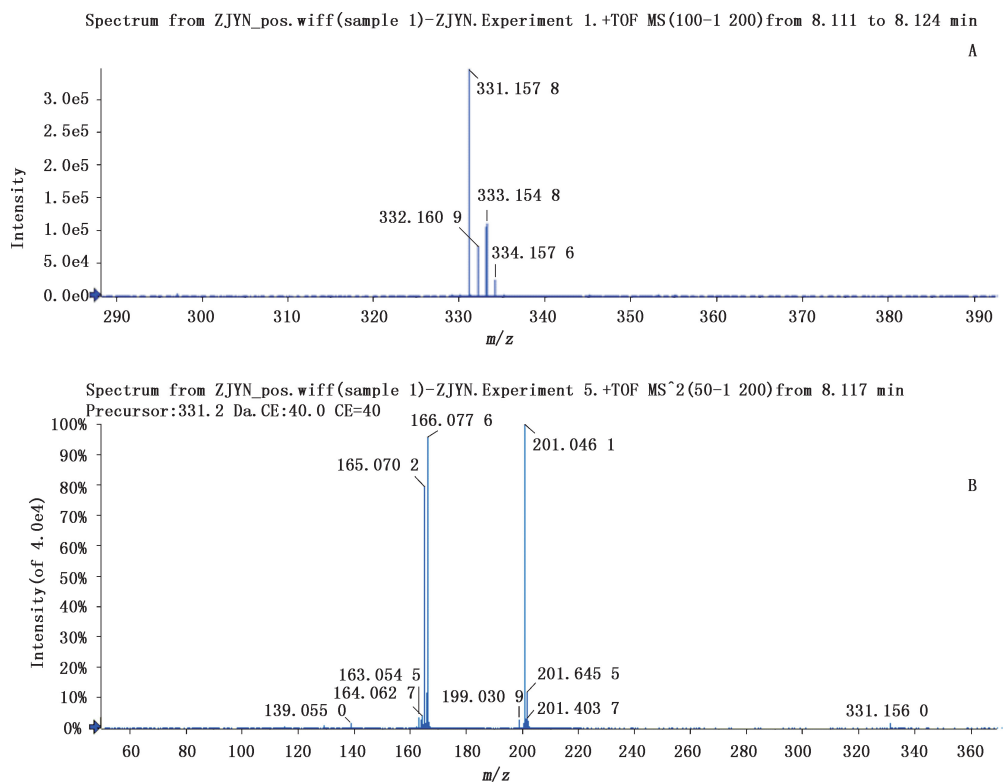


图5 杂质5的一级质谱图(A)和二级质谱图(B)
Fig.5 Original spectrum(A)and fragment ions spectrum(B) of impurity 5

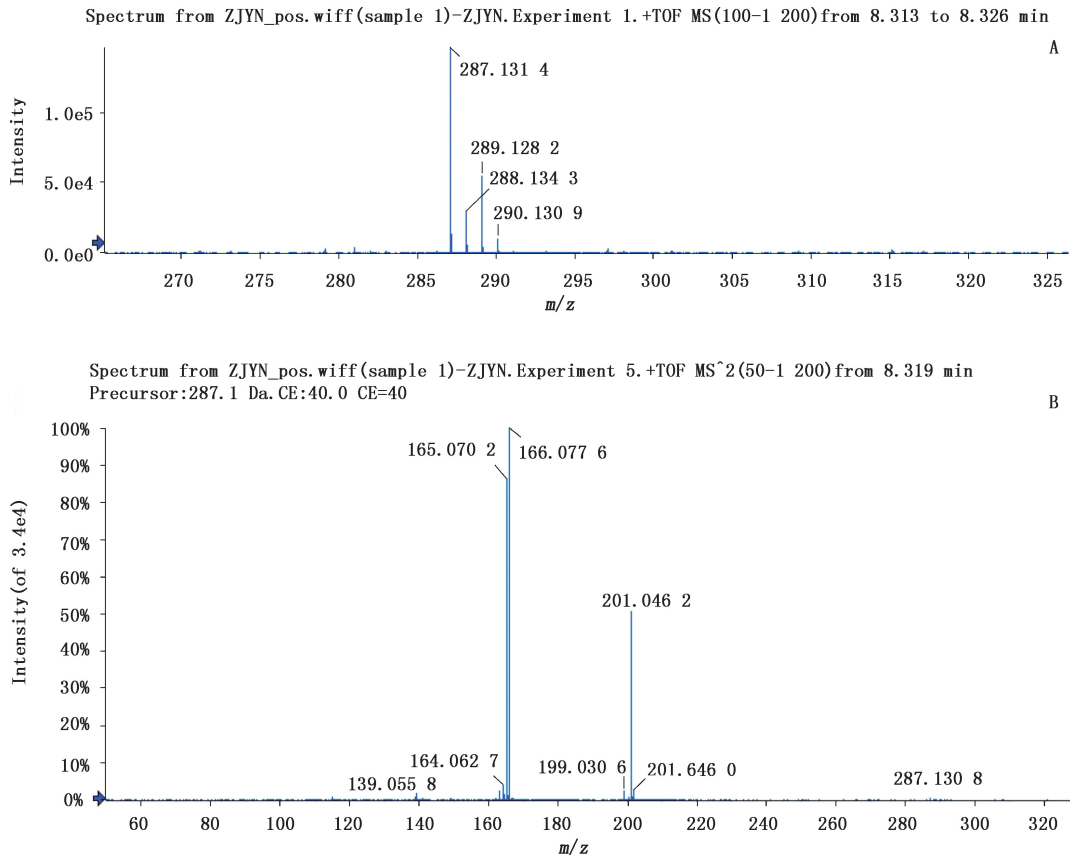


图 6 杂质 6 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)

Fig. 6 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of impurity 6

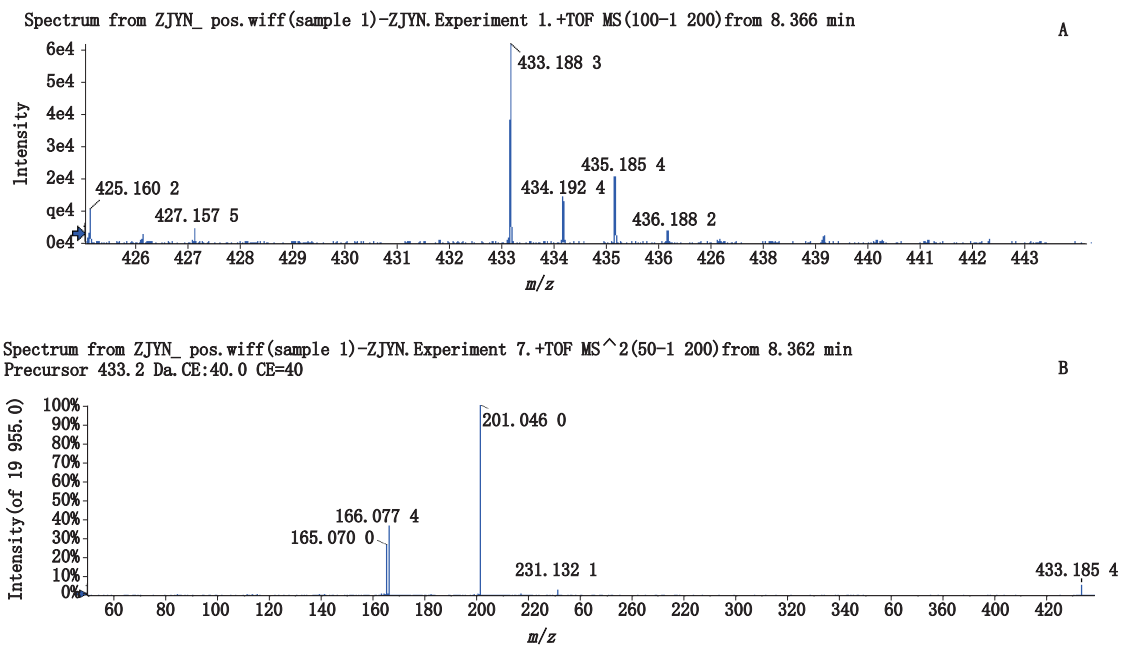


图 7 杂质 7 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)

Fig. 7 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of impurity 7

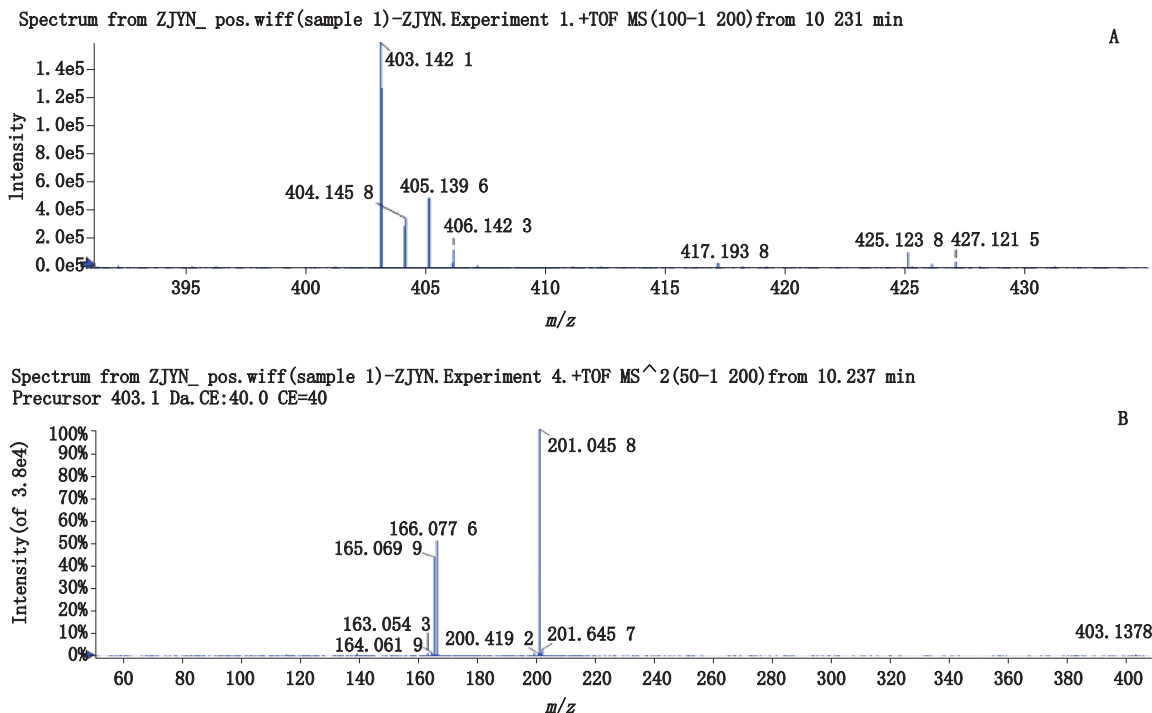


图 8 杂质 9 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)
Fig. 8 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of impurity 9

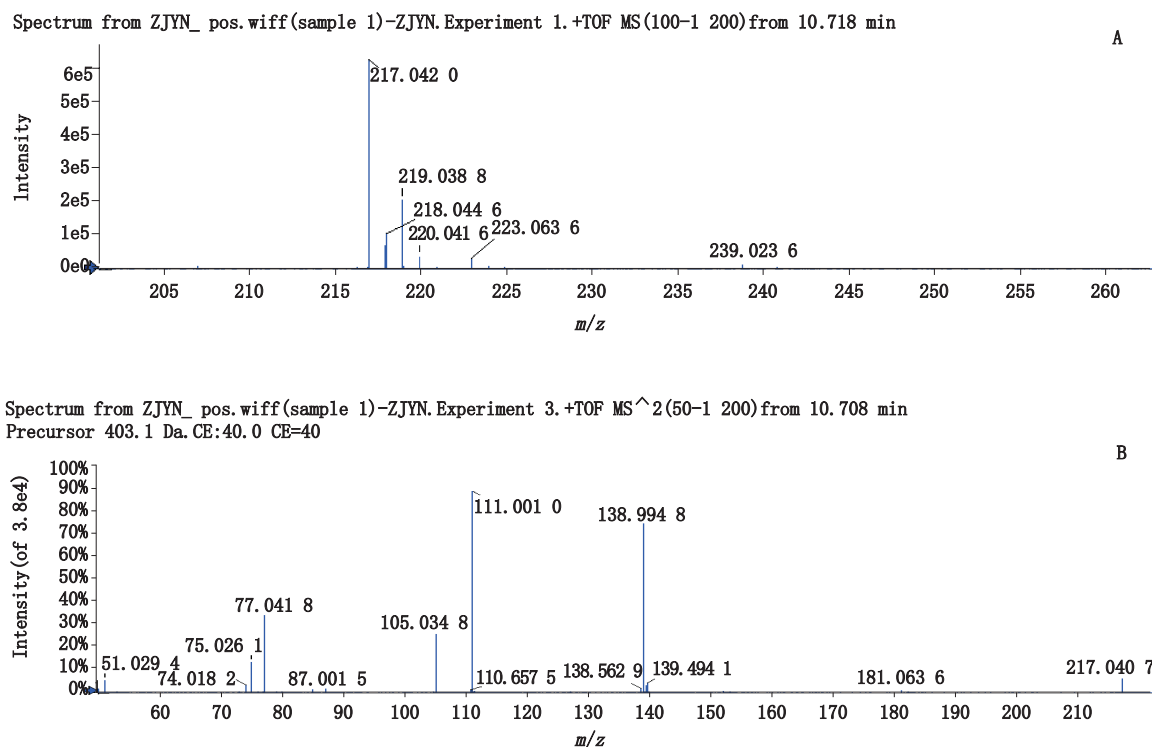


图 9 杂质 10 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)
Fig. 9 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of impurity 10

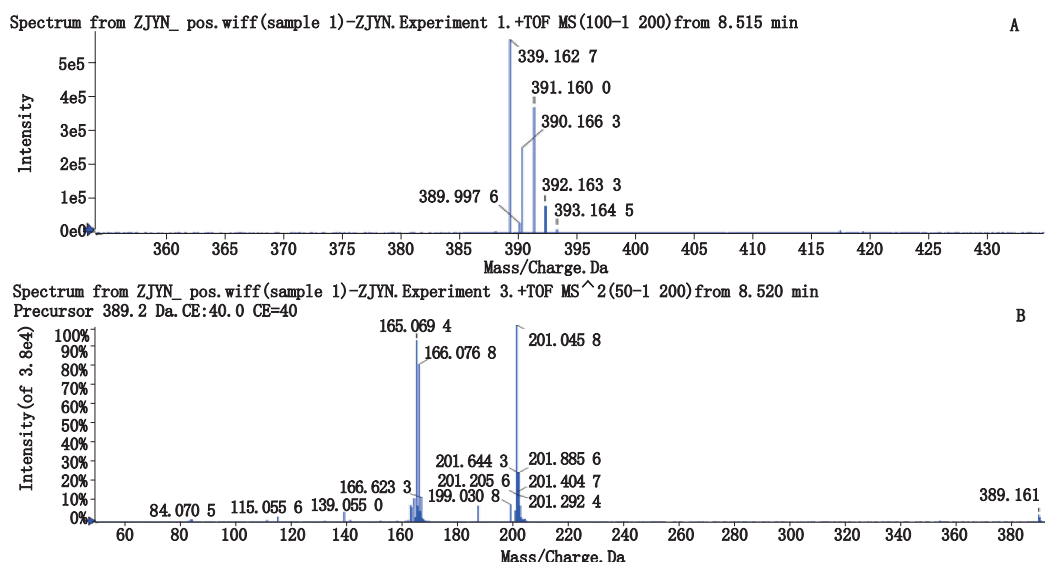


图 10 盐酸左西替利嗪的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)

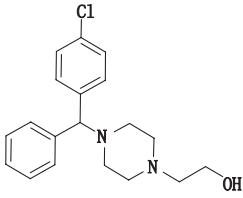
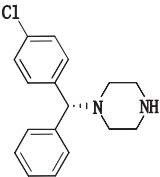
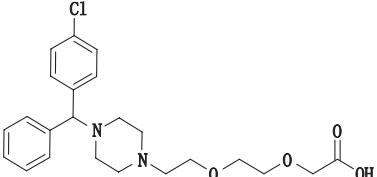
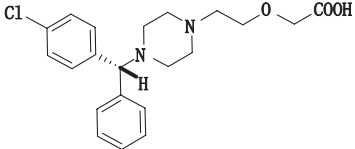
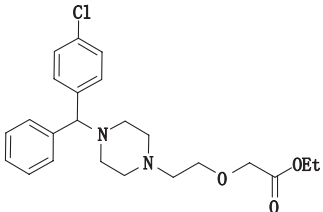
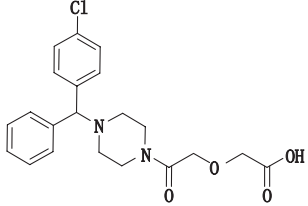
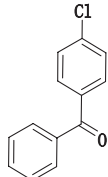
Fig. 10 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of levocetirizine hydrochloride

表 1 盐酸左西替利嗪片有关物质质谱检测结果

Tab. 1 Mass-spectra results of the related substances in Levocetirizine Hydrochloride tablets

有关物质 (related substances)	t_R/min	$MS^1 m/z$	分子式 (molecular formula)	推测偏差 (supposed deviation) $\times 10^{-6}$	结构 (chemical structure)
杂质 1 (EP 杂质 B) 2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙酸 (impurity 1, impurity B in EP, 2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]acetic acid)	6.86	345.136 4	$C_{19}H_{21}ClN_2O_2$	0.1	
杂质 2 2-[2-[4-[(4-氯-3-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸 (impurity 2, 2-[2-[4-[(4-chloro-3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetic acid)	7.48	405.157 6	$C_{21}H_{25}ClN_2O_4$	-0.9	
杂质 3 (R)-2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乳糖酯 (impurity 3, lactoseyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate)	7.58	713.268 3	$C_{33}H_{45}ClN_2O_{13}$	0.4	
杂质 4 (R)-2-[4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸乳糖酯 (impurity 4, lactoseyl (R)-2-[2-[4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetate)	7.68	713.268 3	$C_{33}H_{45}ClN_2O_{13}$	0.6	

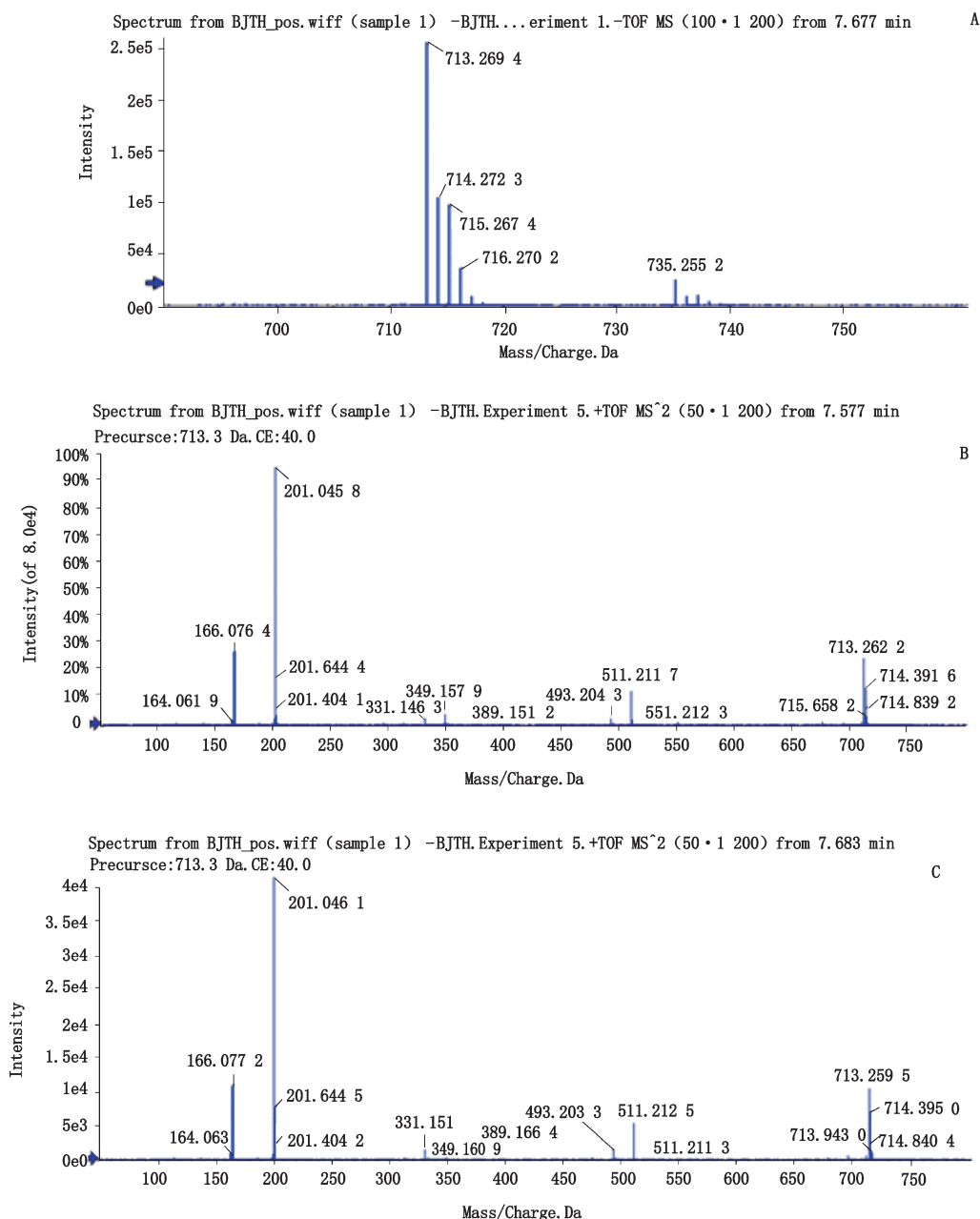
表 1(续)

有关物质 (related substances)	t_R /min	MS^1 m/z	分子式 (molecular formula)	推测偏差 (supposed deviation) $\times 10^{-6}$	结构 (chemical structure)
杂质 5(EP 杂质 G) 2-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)乙醇 (impurity 5, impurity G in EP, 2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethan-1-ol)	8.15	331.157 2	$C_{19}H_{23}ClN_2O$	0.5	
杂质 6(EP 杂质 A) (R)-1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪 (impurity 6, impurity A in EP, (R)-1-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazine)	8.32	287.131 0	$C_{17}H_{19}ClN_2$	-0.4	
杂质 7(EP 杂质 E) 2-(2-(2-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙氧基)乙酸 (impurity 7, impurity E in EP, 2-(2-(2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)ethoxy)acetic acid)	8.35	433.188 9	$C_{23}H_{29}ClN_2O_4$	0.1	
左西替利嗪 (R)-2-(2-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸 (levocetirizine, (R)-2-(2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)acetic acid)	8.51	389.162 7	$C_{21}H_{25}ClN_2O_3$	-0.6	
杂质 8 2-(2-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸乙酯 (impurity 8, ethyl 2-(2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)ethoxy)acetate)	9.18	417.194 0	$C_{23}H_{29}ClN_2O_3$	-0.2	
杂质 9 2-(2-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)2-氧代乙氧基)乙酸 (impurity 9, 2-(2-(4-((4-chlorophenyl)(phenyl)methyl)piperazin-1-yl)-2-oxoethoxy)acetic acid)	10.24	403.141 9	$C_{21}H_{23}ClN_2O_4$	-0.3	
杂质 10 (4-氯苯基)(苯基)甲基酮 (impurity 10, (4-chlorophenyl)(phenyl)methanone)	10.65	217.041 5	$C_{13}H_9ClO$	0.3	

针对 3 个较大杂质 (未知杂质 3、4 和 8) 的二级质谱碎片信息推测其裂解规律, 结合处方工艺推测其结构和杂质的来源。

未知杂质 3 和 4 的一级质谱图中 (图 11, A), 其中 m/z 713.269 4、 m/z 735.252 2 分别为杂质 3 和 4 的 $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ 的峰, 可推测它们的相对分子质量为 712, 以 C、H、O、N 和 Cl 在 1×10^{-6} 的偏差范围内, 拟合元素组成, 可得其化学式为 $C_{33}H_{45}O_{13}N_2Cl$, 相比左西替利嗪 ($C_{21}H_{25}O_3N_2Cl$) 分子式多了 $C_{12}H_{20}O_{10}$ 。从二级质谱图中 (图 11-B、C), 还可以看到杂质 3 与杂质 4 的裂解图谱完全一致, 并且皆具有左西替利嗪

裂解的主要碎片离子, 如 m/z 389、 m/z 201、 m/z 166, 可推测两者为同分异构体, 且皆含有左西替利嗪的母体结构, 只是连接了 1 个分子式为 $C_{12}H_{20}O_{10}$ 的结构片段。进一步结合处方分析, 检出未知杂质 3 和 4 的生产企业的处方中均含有乳糖, 推测杂质 3 与杂质 4 是左西替利嗪的羧基与乳糖不同位置的羟基产生的酯化产物, 随后通过文献查阅也进一步验证了推测^[12]。但由于乳糖上参与酯化反应的羟基位置难以确定, 所以杂质 3 与杂质 4 的准确结构还需借助其他办法, 暂且以通式的形式, 阐述杂质 3 与杂质 4 的裂解途径 (见图 11-D)。



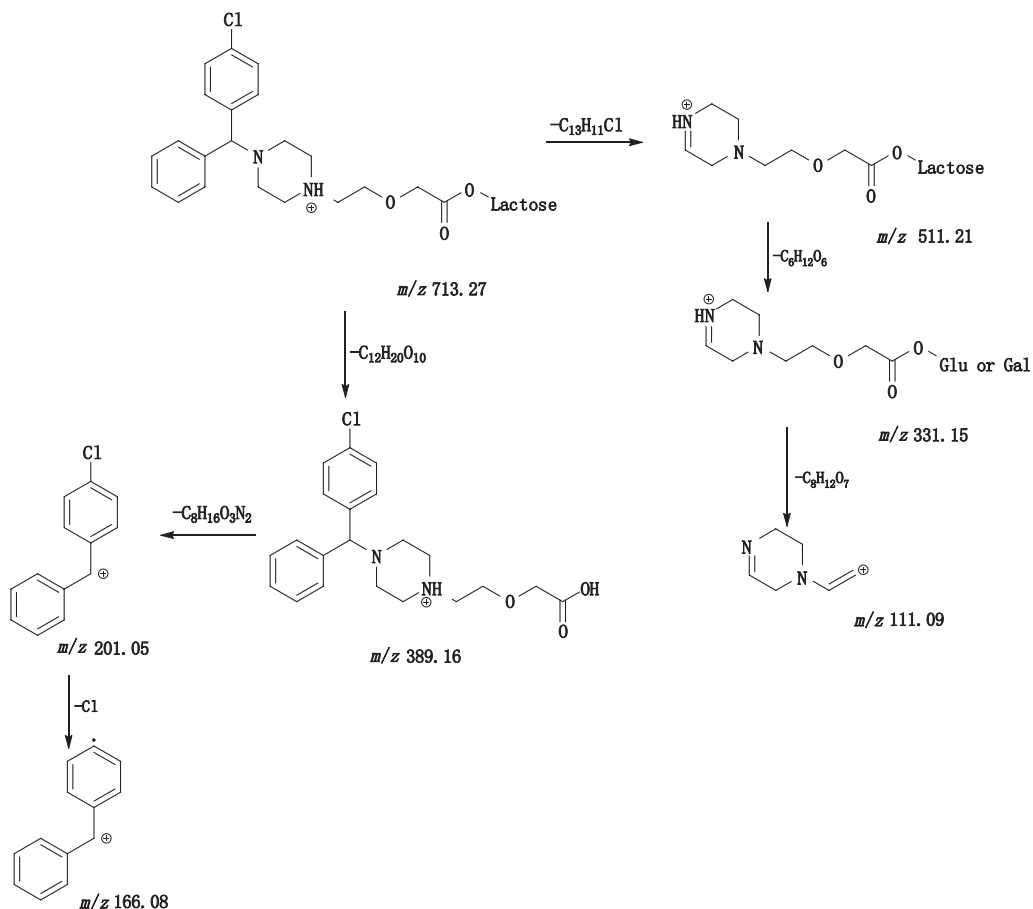


图 11 杂质 3/ 杂质 4 的一级质谱图 (A)、杂质 3 的二级质谱图 (B)、杂质 4 的二级质谱图 (C) 及杂质 3/ 杂质 4 质谱裂解途径
 Fig. 11 Original spectrum of impurity 3/impurity 4 (A), fragment ions spectrum of impurity 3 (B), and fragment ions spectrum of impurity 4 (C) and fragmentation pathway of impurity 3/impurity 4

未知杂质 8 的一级质谱图中 (见图 12), 其中 m/z 417.194 5、 m/z 419.192 7 为 杂 质 8 的 $[M+H]^+$ 峰及其同位素峰, 可推测该杂质的相对分子质量为 416, 以 C、H、O、N 和 Cl 在 1×10^{-6} 的偏差范围内, 拟合元素组成, 可得其化学式为 $C_{23}H_{29}ClN_2O_3$ 。其所产生的大多数碎片离子与左西替利嗪的碎片离子一致, 如 m/z 201, m/z 166 等。可见所研究的杂质 8 与左西替利嗪相比, 主体结构并未发生大的变化; 同时在企业调研中, 得知采用乙醇湿法制粒, 杂质 8 的含量会进一步增加; 综合以上分析, 推断杂质 8 为左西替利嗪的乙酯化产物, 产生于储存过程中原料药与残留溶剂 (乙醇) 的酯化反应。

从上述结果可以看出, 杂质 8、杂质 3 和 4 为制剂中的原料药与制剂工艺中残留的溶剂或处方中的辅料在特定的条件下产生的, 这也提示生产企业应进

一步研究杂质产生的原因, 考察制剂工艺及处方的合理性。

3 结论

本实验对盐酸左西替利嗪片的有关物质进行了分析, 按照不加校正因子自身对照法计算杂质质量。结果表明, 按照拟定的方法检验各生产企业的样品, 部分生产企业的样品检出了左西替利嗪的羧基与乳糖不同位置的羟基产生的酯化产物 (杂质 3 和 4), 且杂质 3 和 4 的杂质质量最大分别达到 0.43% 和 0.58%; 部分生产企业的样品采用湿法制粒工艺, 检出了左西替利嗪与残留溶剂 (乙醇) 产生的酯化产物 (杂质 8), 其杂质质量最大达到 1.80%。提示各生产企业应注意处方的优化, 以及对工艺中关键质控点如湿法制粒的时间及残留溶剂 (如乙醇) 的控制, 以保证产品的稳定性。

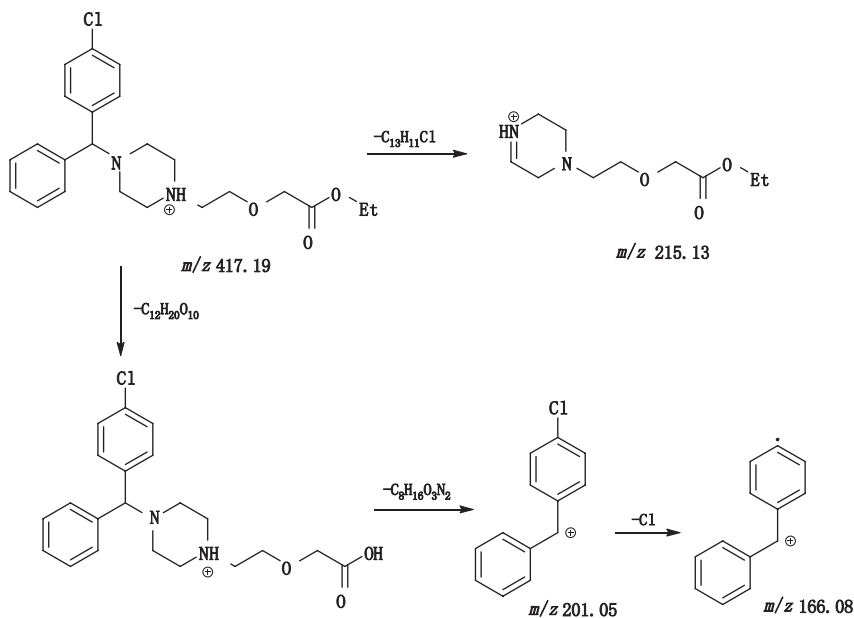
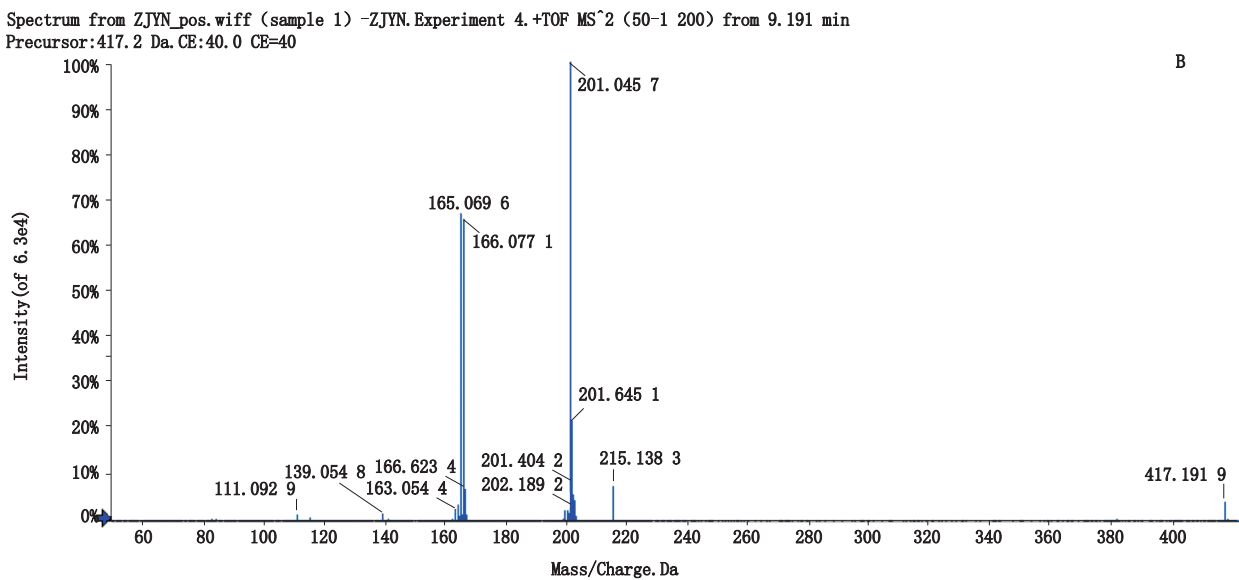
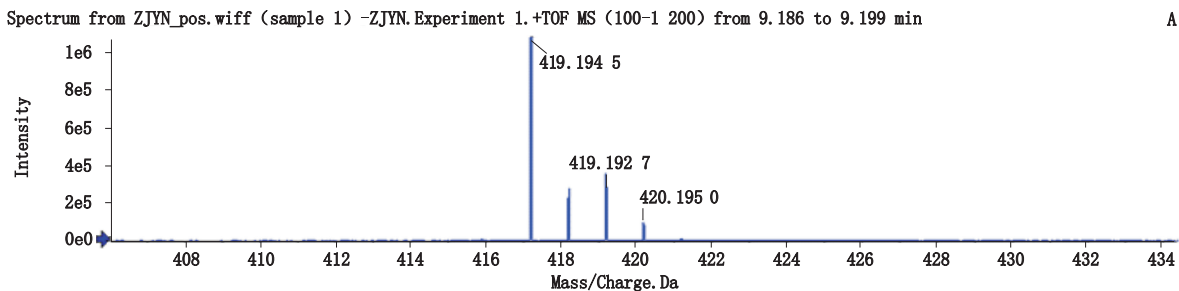


图 12 杂质 8 的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B) 及质谱裂解途径

Fig. 12 Original spectrum (A), fragment ions spectrum (B) and fragmentation pathway of impurity 8

参考文献

- [1] 张壹. 盐酸左西替利嗪 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13 (12): 1420
ZHANG Y. Levocetirizine hydrochloride [J]. *Chin J New Drugs*, 2004, 13 (12): 1420
- [2] GRANT JA, RIETHUISEN JM, MOULAERT B, *et al.* A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 88 (2): 190
- [3] PAGLIARA A, TESTA B, CARRUPT PA, *et al.* Molecular properties and pharmacokinetic behavior of cetirizine, a zwitterionic H₁-receptor antagonist [J]. *J Med Chem* 1998, 41 (6): 853
- [4] GRANT JA. Molecular pharmacology of second generation antihistamines [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2000, 21 (3): 135
- [5] 杨海龙. 盐酸左西替利嗪分散片治疗慢性荨麻疹的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2010, 5 (35): 18
YANG HL. Clinical observation on treating chronic urticaria with levocetirizine dihydrochloride [J]. *China Prac Med*, 2010, 5 (35): 18
- [6] 唐海玲. 左西替利嗪和西替利嗪治疗慢性荨麻疹的疗效比较 [J]. 吉林医学, 2013, 34 (25): 5133
TANG HL. Comparison of the efficacy of levocetirizine and cetirizine in the treatment of chronic urticaria [J]. *Jilin Med J*, 2013, 34 (25): 5133
- [7] 张英娣, 王松. 盐酸左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 中南药学, 2010, 8 (5): 387
ZHANG YD, WANG S. Efficacy of levocetirizine for chronic idiopathic urticaria [J]. *Cent South Pharm*, 2010, 8 (5): 387
- [8] BENEDETTI MS, PLISNIER M, KAISE J, *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]-levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57 (8): 571
- [9] BP 2015. Volume I [S]. 2015: 485
- [10] USP 38-NF 33. Volume 2 [S]. 2015: 2728
- [11] 中国药典 2015 年版. 二部 [S]. 2015: 931
ChP 2015. Vol II [S]. 2015: 931
- [12] BOGDAN T, ADRIANA F, GEZA B, *et al.* Application of thermal analysis to study the compatibility of sodium diclofenac with different pharmaceutical excipients [J]. *Rev Chim (Bucharest)*, 2011, 62 (4): 443
- [13] 王铁松, 车宝泉, 冯文化, 等. 双氯芬酸缓释胶囊与片剂的杂质谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35 (5): 910
WANG TS, CHE BQ, FENG WH, *et al.* Impurity profiling study of diclofenac delayed-release capsules and tablets [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2015, 35 (5): 910
- [14] 罗静波. HPLC 法测定盐酸左西替利嗪分散片的含量及有关物质 [J]. 中国实用医药, 2012, 7 (32): 234
LUO JB. Determination of levocetirizine hydrochloride dispersible tablets and its related substances by HPLC [J]. *China Prac Med*, 2012, 7 (32): 234
- [15] 王海民, 李芬, 付建. 盐酸西替利嗪口腔崩解片的制备和质量控制 [J]. 山东化工, 2015, 44 (24): 64
WANG HM, LI F, FU J. Preparation and quality control of cetirizine hydrochloride orally disintegrating tablets [J]. *Shandong Chem Ind*, 44 (24): 64
- [16] 洪江游, 洪志慧, 凌日金, 等. 高效液相色谱法测定盐酸左西替利嗪颗粒中的有关物质 [J]. 中国医药指南, 2012, 10 (18): 7
HONG JY, HONG ZH, LING RJ, *et al.* Determination of related substances of levocetirizine hydrochloride granules by HPLC [J]. *Guide China Med*, 2012, 10 (18): 7

(本文于 2016 年 2 月 25 日收到)