

## 盐酸西替利嗪片有关物质分析

杨园, 李苗, 王姗姗, 吕海亮, 陈明, 乔戈, 董子伟

(武汉药品医疗器械检验所, 武汉 430075)

**摘要** **目的:** 研究盐酸西替利嗪片的有关物质, 探讨生产工艺存在的问题, 为提高药品质量提供参考。**方法:** 对 18 家企业生产的盐酸西替利嗪片, 以 HPLC 法进行有关物质检查, 对主要杂质进行定性定量研究, 色谱条件: 采用 CAPCELL PAK C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 0.2% 四丁基硫酸氢铵与 0.3% 一水合磷酸二氢钠溶液 (用 1 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠调 pH 至 2.8 ± 0.05) 和甲醇为流动相, 梯度洗脱, 检测波长为 232 nm。对其中的未知杂质经分离制备后, 采用色谱-质谱 (MS<sup>n</sup>) 技术测定离子准确质量并分析离子特征, 确证有关物质结构; 建立原辅料相容性试验确定杂质的产生途径。**结果:** 盐酸西替利嗪中可能存在 10 个杂质, 18 家企业的盐酸西替利嗪片中检出的主要杂质为西替利嗪乙酯与西替利嗪乳糖酯, 其含量与盐酸西替利嗪片的处方工艺高度相关。**结论:** 目前国产盐酸西替利嗪片的处方工艺不合理, 活性成分与辅料不相容。应从处方设计和改造入手, 控制盐酸西替利嗪片的有关物质, 提高本品质量疗效和临床用药安全。**关键词:** 盐酸西替利嗪片; 有关物质; 西替利嗪乙酯; 西替利嗪乳糖酯; 质量控制

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2019) 12-2136-12

doi: 10.16155/j.0254-1793.2019.12.04

## Analysis of related substances in cetirizine hydrochloride tablets

YANG Yuan, LI Miao, WANG Shan-shan, LV Hai-liang, CHEN Ming, QIAO Ge, DONG Zi-wei

(Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, Wuhan 430075, China)

**Abstract Objective:** To analyze the impurities in cetirizine hydrochloride tablets, and discuss the existing problems of the production process; and provide a reference for improvement of the product quality. **Methods:** The related substances of 18 manufacturevs' cetirizine hydrochloride tablets were determined by HPLC. The main impurities were studied qualitatively and quantitatively. The chromatographic separation was performed on a CAPCELL PAK C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) with a mixture of 0.2% tetrabutylammonium bisulfate and 0.3% sodium dihydrogen phosphate monohydrate solution (1 mol · L<sup>-1</sup> sodium hydroxide adjusted to pH 2.8 ± 0.05) - methanol as mobile phase by gradient elution. Detection wavelength was set at 232 nm. After separation and preparation of unknown impurities, the accurate mass of ions was determined by chromatography-mass spectrometry (MS<sup>n</sup>), and the ion characteristics were analyzed. The structures of impurities were confirmed with reference substance. The compatibility test between raw materials and pharmaceutical excipients was established to determine the pathway of impurities. **Results:** There may be 10 impurities in cetirizine hydrochloride. The two

第一作者 杨园 Tel: 13971390523; E-mail: 40892110@qq.com  
李苗 Tel: 18696154788; E-mail: 18696154788@163.com

main related substances detected in cetirizine hydrochloride tablets from 18 enterprises are cetirizine ethyl ester and cetirizine lactose ester. The content of impurities was highly related to the formulation process. **Conclusion:** The formulation technology of cetirizine hydrochloride tablets from domestic enterprises is unreasonable, and the active ingredients are incompatible with excipients. The related substances of cetirizine hydrochloride tablets should be controlled from formulation design and modification to improve the quality and clinical medication safety.

**Keywords:** cetirizine hydrochloride; related substances; cetirizine ethyl ester; cetirizine lactose ester; quality control

盐酸西替利嗪,化学名(士)-2-[2-[4-[(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸二盐酸盐),为第二代 H<sub>1</sub> 抗组胺药,适用于季节性和常年性过敏性鼻炎、鼻结膜炎、荨麻疹,以及由药品、食品和昆虫叮咬引起的过敏反应<sup>[1]</sup>。盐酸西替利嗪由比利时优时比制药公司(UCB)研发,盐酸西替利嗪片于 1995 年经 FDA 批准上市,我国最早于 1998 年仿制上市。

有关物质研究是评价药物质量的重要指标之一<sup>[2]</sup>。目前《中华人民共和国药典》2015 年版收载的盐酸西替利嗪片标准中无有关物质检查项,盐酸西替利嗪原料有关物质测定方法为不加校正因子的主成分自身对照法<sup>[3]</sup>;而 EP 9.0、BP 2017、USP 40 中盐酸西替利嗪原料药及制剂项下均收载有关物质检查,且多采用正相色谱柱的 HPLC 法<sup>[4-6]</sup>。本研究结合盐酸西替利嗪原料及制剂的生产工艺,采用高效液相色谱法对国内 18 家企业生产的盐酸西替利嗪片进行有关物质检查,并采用电喷雾正离子化的高分辨质谱分析方法鉴定了主要未知杂质的结构,并通过原辅料相容性试验确定了主要杂质的产生途径<sup>[7-8]</sup>。统计分析了国产盐酸西替利嗪片的杂质水平,为提高国产盐酸西替利嗪片的质量提供参考。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Waters 2695 高效液相色谱仪、二极管阵列检测器(Waters 公司); ACQUITY XEVO G2-QTOF 超高效液相色谱飞行时间质谱联用仪(Waters 公司); ACQUITY 超高效液相色谱串联四极杆质谱仪(Waters 公司);梅特勒 SevenEasy 台式酸度计、梅特勒-托利多 XS105 十万分之一分析天平、梅特勒 AE-200 万分之一电子天平(梅特勒公司); ELGA 经典型 CLXXXUM2 纯水机(ELGA 公司); JPCQ1028 全数字超声波发生器(武汉嘉鹏电子有限公司); CAPCELL PAK C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm; 资生堂公司); ACQUITY UPLC BEH-C<sub>18</sub> 色谱柱(50mm × 2.1mm, 1.7μm; Waters 公司)。

### 1.2 试药及对照品

一水合磷酸二氢钠、七水合磷酸氢二钠、氢氧化钠、磷酸为分析纯(国药集团化学试剂有限公司),四丁基硫酸氢铵、甲酸为优级纯(Aladdin 公司),甲醇为色谱纯(Fisher 公司),水为纯化水。

对照品盐酸西替利嗪(批号 100660-201102,中国食品药品检定研究院,99.3%)、西替利嗪杂质 A(欧洲药典对照品,批号 5.0)、西替利嗪杂质 B(批号 10832-1706, CATO, 98.3%)、西替利嗪杂质 C(批号 108314-1708, CATO, 96.2%)、西替利嗪杂质 F(批号 10836-1708, CATO, 96.5%)、西替利嗪杂质 G(批号 10837-1706, CATO, 97.5%)、对氯二苯甲醇(批号 108322-1712, CATO, 98.1%)、西替利嗪 N-氧化物(CTZ/634/30, 印度太阳, 90.77%)、西替利嗪乙酯(批号 108321-1801, CATO, 98.3%)、对氯二苯甲酮(批号 A0309802, 优时比, 99.8%)、二苯甲基哌嗪乙醇(批号 DD247/010, 优时比, 99.2%)。

### 1.3 样品

18 家企业生产的盐酸西替利嗪片(规格 10 mg, 各 3 批)均为国家药品抽验工作的样品,分别来自江苏联环药业股份有限公司(A)、广东彼迪药业有限公司(B)、苏州东瑞制药有限公司(C)、齐鲁制药有限公司(D)、河南鼎昌药业有限公司(E)、海南三叶制药厂有限公司(F)、浙江浙北药业有限公司(G)、山东司邦得制药有限公司(H)、丽珠集团丽珠制药厂(I)、四川双新制药有限公司(J)、昆山龙灯瑞迪制药有限公司(K)、鲁南贝特制药有限公司(L)、成都恒瑞制药有限公司(M)、苏州中化药品工业有限公司(N)、山西津华晖星制药有限公司(O)、新华制药(高密)有限公司(P)、山西太原药业有限公司(Q)、北大医药股份有限公司(R)。盐酸西替利嗪原料来自 2 家生产企业,分别是成都利尔药业有限公司(S)和浙江华纳药业有限公司(T)。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件<sup>[6]</sup>

采用 CAPCELL PAK C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 以 0.2% 四丁基硫酸氢铵与 0.3% 一水合磷酸二氢钠溶液 (用 1 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠调节 pH 至 2.8 ± 0.05) 为流动相 A, 以甲醇为流动相 B, 按表 1 进行梯度洗脱; 柱温为 40 °C; 检测波长为 232 nm; 进样体积为 50 μL。

表 1 流动相梯度洗脱程序

Tab. 1 The gradient elution program of mobile phase

时间 (time)/min	A/%	B/%	流速 (flow rate) / (mL · min <sup>-1</sup> )
0	58	42	1.2
40	58	42	1.2
68	20	80	1.5
92	20	80	1.5
94	58	42	1.2
104	58	42	1.2

## 2.2 溶液制备

### 2.2.1 系统适用性溶液

取盐酸西替利嗪及各杂质对照品适量, 加溶剂<sup>[6]</sup> [0.14% 磷酸二氢钠与 0.27% 磷酸氢二钠溶液 (pH 6.9) - 乙腈 (1:1)] 溶解并稀释制成每 1 mL 中分别约含盐酸西替利嗪 2 mg 与各杂质 2 μg 的溶液, 即得。

### 2.2.2 供试品溶液

取盐酸西替利嗪片 20 片, 研细, 精密称取细粉适量, 加“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释制成每 1 mL 中约含盐酸西替利嗪 2 mg 的溶液, 滤过, 即得。

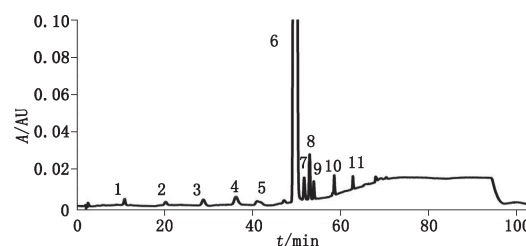
### 2.2.3 对照品溶液

精密称取盐酸西替利嗪对照品适量, 用“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释制成每 1 mL 中约含盐酸西替利嗪 2 μg 的溶液, 作为对照品溶液。精密称取盐酸西替利嗪及各杂质对照品适量, 用“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释制成每 1 mL 中分别约含 2 μg 的溶液, 作为混合对照品溶液。

## 2.3 方法学验证

### 2.3.1 专属性考察

取“2.2.1”项下溶液, 照“2.1”项下方法进行样检测, 结果见图 1。

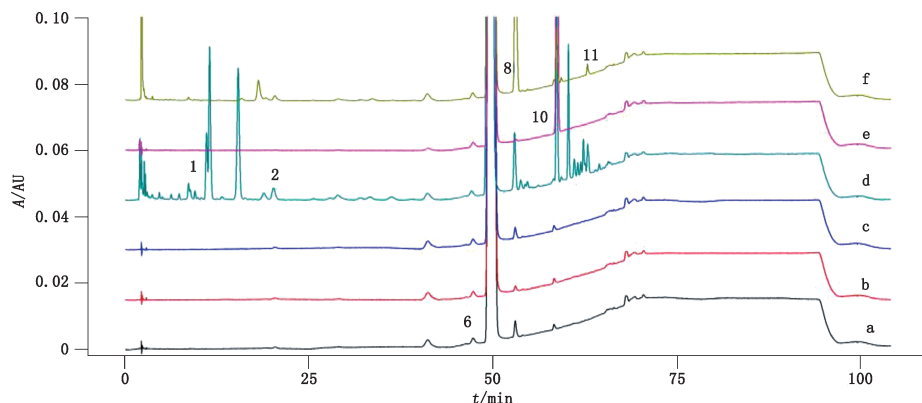


1. 二苯甲基哌嗪乙醇 (diphenylmethyl piperazine ethanol) 2. 杂质 F (impurity F) 3. 杂质 G (impurity G) 4. 杂质 A (impurity A) 5. 杂质 C (impurity C) 6. 盐酸西替利嗪 (cetirizine hydrochloride) 7. 杂质 B (impurity B) 8. N-氧化物 (N-oxide) 9. 西替利嗪乙酯 (cetirizine related compound A) 10. 对氯二苯甲醇 (p-chlorobenzyl alcohol) 11. 对氯二苯甲酮 (p-chlorobenzophenone)

图 1 系统适用性溶液 HPLC 色谱图

Fig. 1 The HPLC chromatograms of systematic suitability solution

采用酸、碱、氧化、高温及光照对盐酸西替利嗪原料进行强制降解试验<sup>[9]</sup>, 结果在不同破坏条件下, 各降解产物峰均能与盐酸西替利嗪峰完全分离, 表明该方法专属性良好, 见图 2。综合强制降解试验, 各已知杂质的来源情况和产生途径见表 2。



1~2、6、8、10~11. 同图 1 (same as Fig. 1)

a. 盐酸西替利嗪原料 (cetirizine hydrochloride raw materials) b. 酸破坏溶液 (acid destroyed solution) c. 碱破坏溶液 (alkali destroyed solution) d. 光照破坏溶液 (light destroyed solution) e. 高温破坏溶液 (high temperature destroyed solution) f. 氧化破坏溶液 (oxidation destroyed solution)

图 2 盐酸西替利嗪及其强制降解样品的 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of cetirizine hydrochloride and the degradation samples from stress tests

表 2 强制降解试验产生的杂质

Tab. 2 Impurities generated by stress degradation tests

杂质 (impurity)	酸破坏 (acid destroy)	碱破坏 (alkali destroy)	加热 (high temperature destroy)	氧化 (oxidation destroy)	光照 (light destroy)
二苯甲基哌嗪乙醇 (diphenylmethyl piperazine ethanol)	-	-	-	-	+
杂质 F (impurity F)	-	-	-	-	+
杂质 G (impurity G)	-	-	-	-	-
杂质 A (impurity A)	-	-	-	-	-
杂质 C (impurity C)	-	-	-	-	-
杂质 B (impurity B)	-	-	-	-	-
N-氧化物 (N-oxide)	-	-	-	+	+
西替利嗪乙酯 (related compound A)	-	-	-	-	-
对氯二苯甲醇 (p-chlorobenzyl alcohol)	-	-	+	+	+
对氯二苯甲酮 (p-chlorobenzophenone)	-	-	+	+	+

注 (notes): - 未检出 (not detected), + 检出 (detected)

2.3.2 线性关系考察

精密称取盐酸西替利嗪及各杂质对照品适量,用“2.2.1”项下溶剂溶解并稀释制成系列浓度的混合对

照品溶液,依法测定。以质量浓度  $C$  为横坐标,峰面积  $A$  为纵坐标,绘制回归曲线,回归方程及线性范围见表 3。

表 3 各成分线性范围及相关系数

Tab. 3 Linear ranges and related coefficients of components

成分 (component)	线性范围 (linear range) / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	回归方程 (regression equation)	$r$
盐酸西替利嗪 (cetirizine hydrochloride)	0.9~21.6	$A=6.634 \times 10^4 C+6.374 \times 10^4$	0.999 8
杂质 C (impurity C)	0.8~12.6	$A=7.353 \times 10^4 C-3.316 \times 10^4$	0.999 8
西替利嗪乙酯 (related compound A)	1.2~29.0	$A=6.040 \times 10^4 C+6.229 \times 10^3$	1.000
对氯二苯甲酮 (p-chlorobenzophenone)	1.0~25.2	$A=3.250 \times 10^4 C+7.695 \times 10^3$	0.999 9
二苯甲基哌嗪乙醇 (diphenylmethyl piperazine ethanol)	1.9~23.2	$A=3.697 \times 10^4 C+1.146 \times 10^4$	1.000
对氯二苯甲醇 (p-chlorobenzyl alcohol)	0.5~12.3	$A=5.887 \times 10^4 C+1.180 \times 10^2$	0.999 8
杂质 G (impurity G)	1.0~19.7	$A=8.215 \times 10^4 C-8.134 \times 10^3$	0.999 9
杂质 B (impurity B)	0.7~17.4	$A=7.663 \times 10^4 C+2.567 \times 10^3$	0.999 8
N-氧化物 (N-oxide)	0.6~14.9	$A=9.760 \times 10^4 C+1.042 \times 10^4$	0.999 8
杂质 F (impurity F)	2.7~54.0	$A=2.480 \times 10^4 C-5.177 \times 10^3$	1.000
杂质 A (impurity A)	1.4~28.6	$A=9.023 \times 10^4 C-1.038 \times 10^4$	0.999 9

2.3.3 精密度 取对照品溶液及系统适用性溶液,连续进样 6 次,测得盐酸西替利嗪及各杂质峰面积 RSD ( $n=6$ ) 均小于 1.5%,保留时间 RSD ( $n=6$ ) 均小于 0.50%,表明该方法精密度良好。

2.3.4 重复性

取 A 企业的盐酸西替利嗪片,按“2.2.2”平行制备供试品溶液 6 份,按“2.1”项下色谱条件测定有关物质含量,杂质 G 含量分别为 0.060%、0.059%、0.060%、

0.061%、0.060%、0.061%,西替利嗪乙酯含量分别为 0.78%、0.75%、0.76%、0.77%、0.78%、0.76%,未知杂质①含量分别为 0.41%、0.40%、0.40%、0.39%、0.40%、0.41%,未知杂质②含量分别为 0.080%、0.081%、0.079%、0.081%、0.078%、0.081%,各杂质含量 RSD ( $n=6$ ) 均小于 2.0%,保留时间 RSD ( $n=6$ ) 均小于 1.0%,表明该方法重复性良好。

### 2.3.5 检测下限及定量下限

取“2.2.3”项下混合对照品溶液,逐级稀释,计算盐酸西替利嗪及各杂质对照品的检测下限( $S/N=3$ )及定量下限( $S/N=10$ )。结果盐酸西替利嗪、杂质 C、西替利嗪乙酯、对氯二苯甲酮、二苯甲基哌嗪乙醇、对氯二苯甲醇、杂质 G、杂质 B、N-氧化物、杂质 F、杂质 A 的检测下限分别为 0.1、0.1、0.1、0.1、0.2、0.1、0.3、0.1、0.1、0.7、0.3  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。定量下限分别为 0.3、0.7、0.3、0.4、0.7、0.3、0.7、0.3、0.2、1.8、1.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

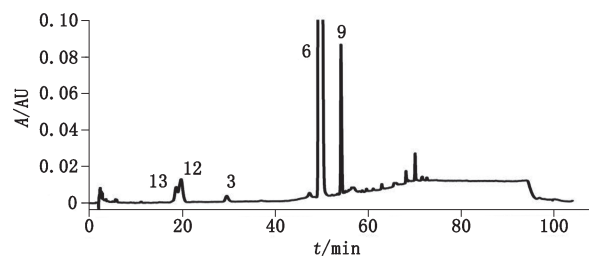
### 2.3.6 溶液的稳定性

取“2.2.3”项下混合对照品溶液与供试品溶液,于 0、6、12、24、48 h 内进样,对照品溶液中盐酸西替利嗪峰面积的 RSD 为 0.30%,各杂质峰面积的 RSD 均小于 3.0%,说明对照品溶液在 25  $^{\circ}\text{C}$  条件下 48 h 内较稳定;供试品溶液中各杂质峰面积的 RSD 均小于 5.0%,说明供试品溶液在 25  $^{\circ}\text{C}$  条件下 48 h 内较稳定。

### 2.4 样品测定

取 18 家企业的盐酸西替利嗪片、2 家企业的

盐酸西替利嗪原料,按“2.2.2”制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定有关物质含量,结果共检出 4 个主要杂质,分别是未知杂质①、未知杂质②、杂质 G 与西替利嗪乙酯,其中杂质 G、西替利嗪乙酯均为 USP 原料药标准中收载的已知杂质,未知杂质①与未知杂质②将在“2.7”中进行结构分析。典型样品图谱见图 3。20 家企业样品的有关物质测定结果见表 4,各企业样品的有关物质中主要杂质对比见图 4。



3. 杂质 G (impurity G) 6. 盐酸西替利嗪 (cetirizine hydrochloride)  
9. 西替利嗪乙酯 (related compound A) 12. 未知杂质① (unknown impurity ①) 13. 未知杂质② (unknown impurity ②)

图 3 供试品溶液有关物质色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of sample solution

表 4 样品中有关物质测定结果 ( $n=3$ , %)

Tab. 4 Determination of related substances in the sample solution

样品 (sample)	企业 (enterprise)	杂质 G (impurity G)	西替利嗪乙酯 (related compound A)	未知杂质① (unknown impurity ①)	未知杂质② (unknown impurity ②)	总和 (total)
片剂 (tablets)	A	0.06~0.15	0.78~1.68	0.30~0.41	0.08~0.10	1.45~2.45
	B	-	0.31~0.67	0.05~0.07	-	0.44~0.85
	C	-	-	0.00~0.05	-	0.00~0.12
	D	-	0.76~2.18	0.05~0.14	-	1.04~2.46
	E	-	-	0.2	0.08	0.43
	F	-	-	0.09~0.32	-	0.15~0.50
	G	-	-	-	-	0.05
	H	0.00~0.13	0.00~0.05	0.55~0.66	0.41~0.46	1.10~1.37
	I	-	0.48~0.76	-	-	0.48~0.81
	J	0.00~0.24	-	0.09~0.43	0.00~0.15	0.39~0.63
	K	-	-	0.21~0.27	0.06~0.09	0.31~0.43
	L	0.00~0.07	0.05~0.07	0.13~0.20	0.05~0.08	0.40~0.52
	M	0.00~0.06	0.00~1.01	0.14~0.20	0.00~0.07	0.42~1.01
	N	0.11~0.13	0.68~0.98	-	-	1.12~1.51
O	0.00~0.07	0.15~0.30	-	-	0.24~0.39	
原料药 (raw material)	P	-	0.13~0.88	-	-	0.13~0.88
	Q	-	0.21~0.40	0.34~0.66	0.10~0.23	0.65~1.38
	R	-	1.15~1.80	0.38	0.14	1.73~2.38
	S	0.10~0.13	-	-	-	0.10~0.13
	T	-	-	-	-	-

注 (note):“-” 未检出 (not detected)

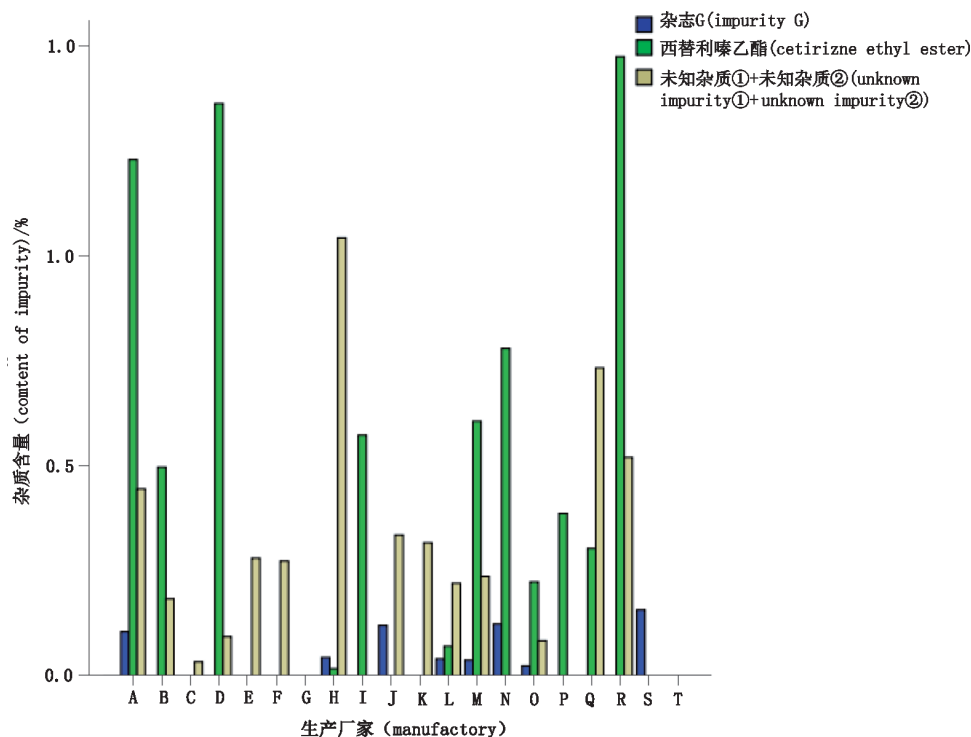


图4 各企业样品有关物质的主要杂质对比图

Fig. 4 Comparative chart of principal components of related substances in samples from different enterprises

## 2.5 已知杂质来源分析

杂质G的含量与原料药中基本一致,说明杂质G来源于原料药<sup>[10]</sup>。

取盐酸西替利嗪原料约50 mg,置25 mL量瓶中,加95%乙醇200  $\mu$ L,加溶剂定容至刻度,立即照“2.1”项下分析,可检出1%西替利嗪乙酯峰。说明盐酸西替利嗪容易与乙醇发生酯化反应,在室温条件下,只要处方中含乙醇或者辅料中含有微量乙醇,即可产生含量较高的西替利嗪乙酯。

## 2.6 未知杂质①与未知杂质②来源分析

取盐酸西替利嗪原料约0.1 g与乳糖0.7 g,加水1 mL调成糊状,置烘箱50  $^{\circ}$ C放置2 h,再加溶剂4 mL,混匀,滤过,取滤液照“2.1”项下分析,可检出2个乳糖酯峰;照“2.7.2”项下的质谱方法分析,与“2.4”项下的供试品溶液中未知杂质①与未知杂质②的质谱行为一致。说明在盐酸西替利嗪片处方工艺中同时含有乳糖和水的情况下,加热一定时间后可能产生西替利嗪与乳糖结合的酯化产物。

## 2.7 杂质结构分析

### 2.7.1 已知杂质结构确认

**2.7.1.1 LC-MS-MS 质谱条件** ACQUITY 超高效液相色谱串联四极杆质谱仪;用 ACQUITY UPLC BEH-C<sub>18</sub>

色谱柱(50 mm  $\times$  2.1 mm, 1.7  $\mu$ m);流动相A为0.1%甲酸溶液,流动相B为0.1%甲酸甲醇溶液,梯度洗脱;流速0.25 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>;柱温40  $^{\circ}$ C,进样量1  $\mu$ L。离子化模式:ESI<sup>+</sup>;毛细管电压:3.0 kV;锥孔电压:40 V;源温度:100  $^{\circ}$ C;雾化气温度:300  $^{\circ}$ C;雾化气流速:600 L  $\cdot$  h<sup>-1</sup>;锥孔气流速:50 L  $\cdot$  h<sup>-1</sup>。

**2.7.1.2 溶液制备** 供试品溶液:取有关物质测定项下的供试品溶液。

已知杂质对照品溶液:取盐酸西替利嗪、杂质G和西替利嗪乙酯对照品适量,加溶剂溶解并稀释制成每1 mL中分别约含2  $\mu$ g的溶液,作为混合对照品溶液。

模拟破坏供试品溶液①:取盐酸西替利嗪原料52 mg,置25 mL量瓶中,加95%乙醇200  $\mu$ L,加溶剂定容。

**2.7.1.3 LC-MS-MS 质谱分析** 已知杂质对照品溶液中杂质G的保留时间约为6.1 min,其[M+H]<sup>+</sup>为m/z 331.9, PDA吸收与西替利嗪相同,说明4-氯苯基-苯甲基的母核结构完整,其碎片离子m/z 201.0,与西替利嗪的碎片离子一致,说明手性C与N键断裂后失去哌嗪侧链后的结构与西替利嗪失去哌嗪侧链后的结构一致。供试品溶液中检出的杂质G与对照品溶液中的杂质G保留时间一致,两者一级、二级质谱均相同(图5),裂解过程见图6。

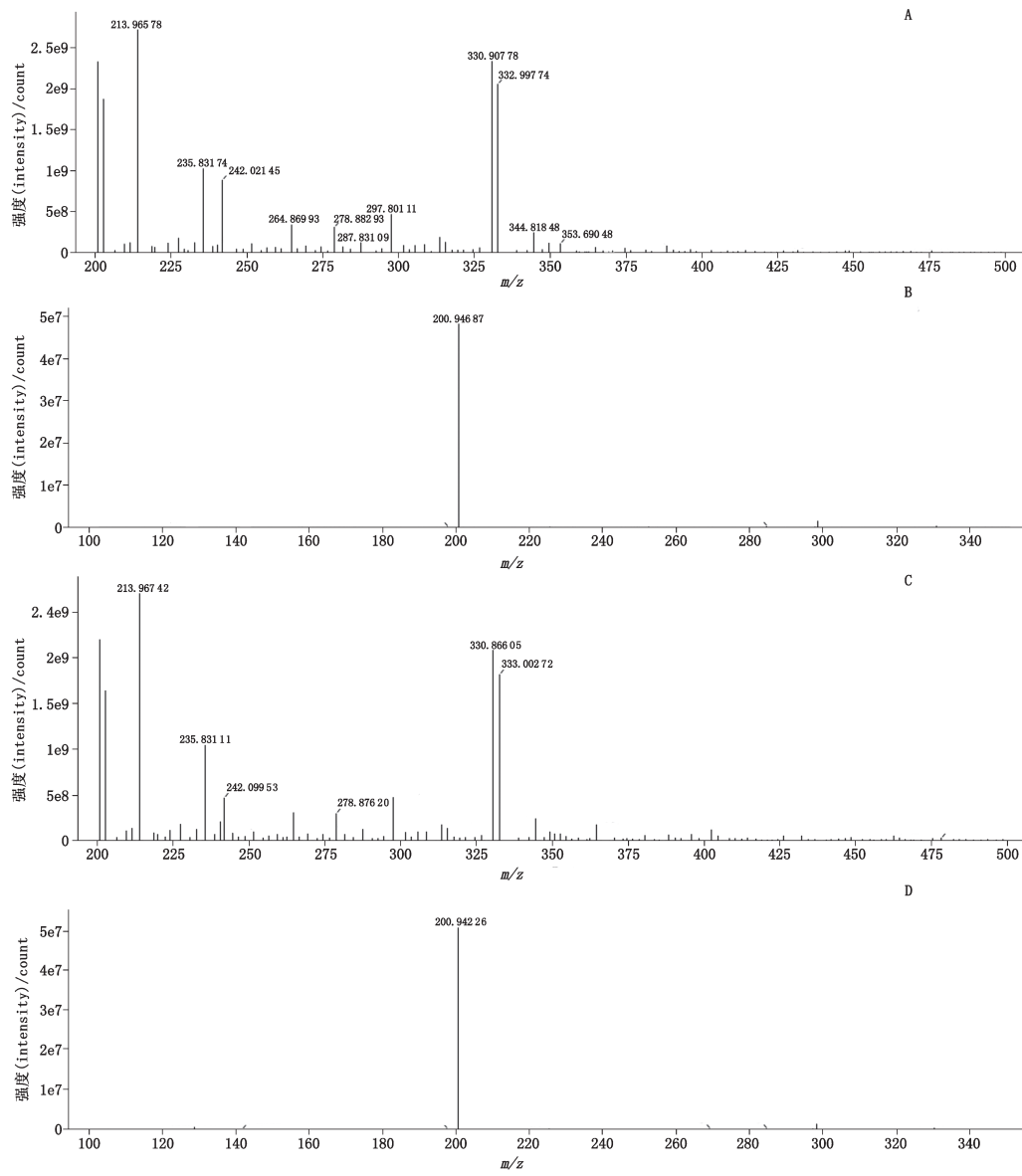


图 5 杂质 G 对照品溶液和供试品溶液中杂质 G 的一级质谱图 (A、C)、二级质谱 (B、D) 图

Fig. 5 Original spectrum (A, C) and fragment ions spectrum (B, D) of impurity G reference solution and Impurity G in test solution

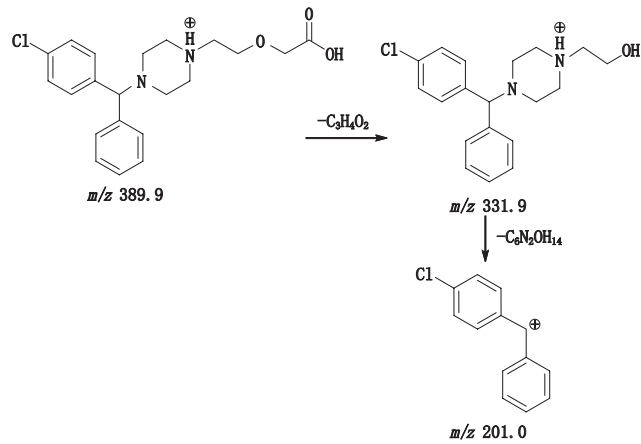


图 6 杂质 G 质谱裂解途径

Fig. 6 fragmentation pathway of impurity G

已知杂质对照品溶液中西替利嗪乙酯的保留时间约为 10.1min,  $[M+H]^+$  为  $m/z$  417.1, 供试品溶液、模拟破坏供试品溶液①均检测出西替利嗪乙酯, 其二级质谱图中产生的碎片离子均与

对照品溶液中的西替利嗪乙酯的碎片离子相同(图 7), 如  $m/z$  201、 $m/z$  215。验证了西替利嗪与乙醇反应可生成西替利嗪乙酯化产物, 其裂解过程见图 8。

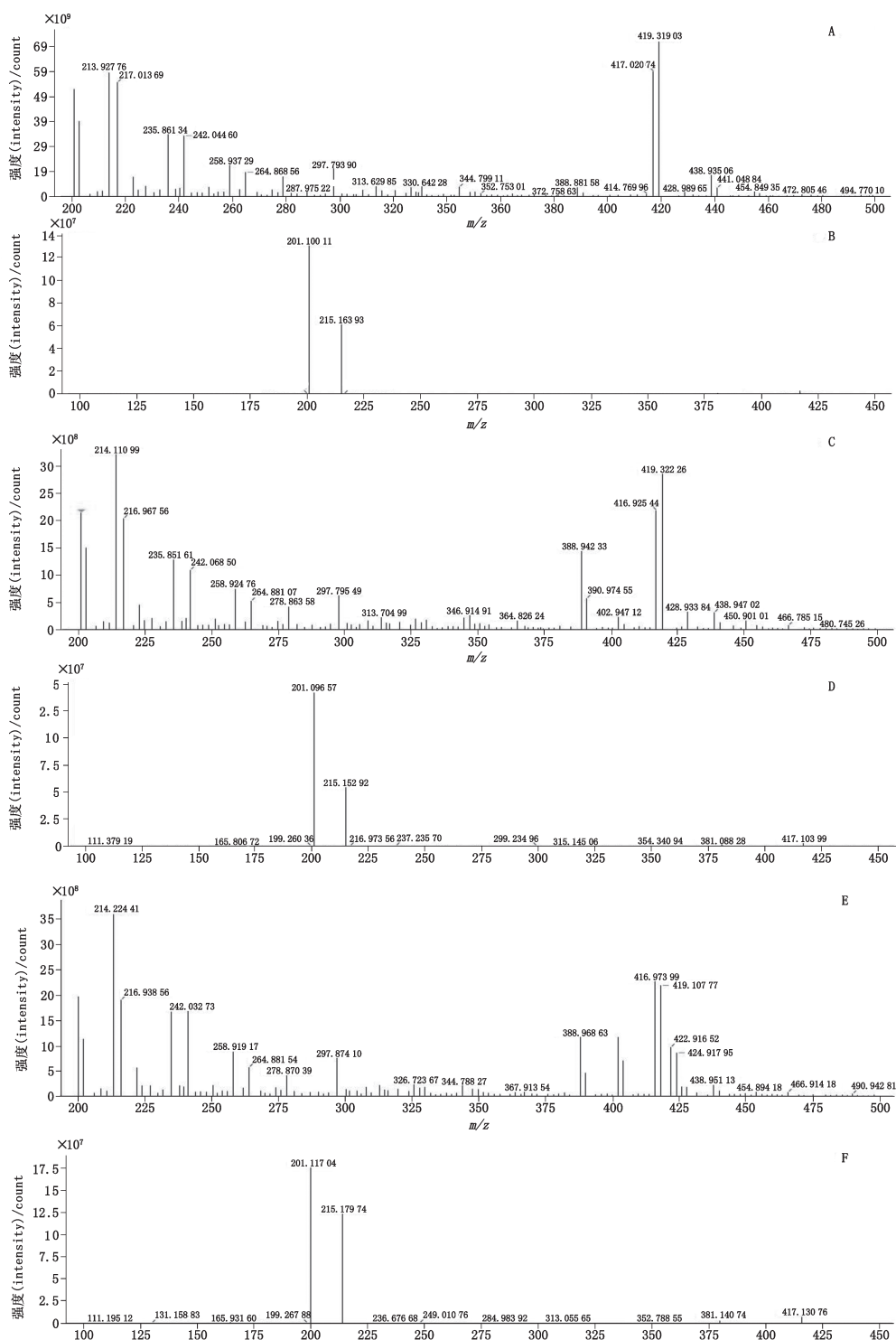


图 7 对照品溶液、供试品溶液和模拟破坏供试品溶液①中乙酯的一级质谱(A、C、E)图及二级质谱(B、D、F)图

Fig. 7 Original spectra(A, C, E) and fragment ions spectra(B, D, F) of related compound A in reference solution or test solution or simulated prescription for test solution ①



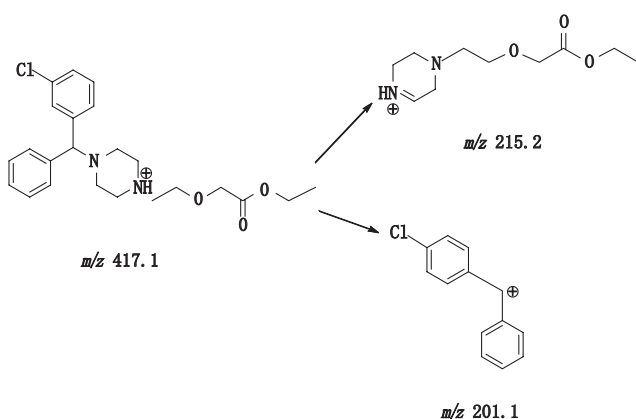


图 8 西替利嗪乙酯质谱裂解途径

Fig. 8 Fragmentation pathway of Related compound A

## 2.7.2 未知杂质结构确认

**2.7.2.1 未知杂质 LC-TOF-MS 质谱条件** A ACQUITY 超高效液相色谱飞行时间质谱联用仪; ACQUITY UPLC BEH-C<sub>18</sub> 色谱柱 (50 mm × 2.1 mm, 1.7 μm); 流动相 A 为 0.1% 甲酸溶液, 流动相 B 为 0.1% 甲酸甲醇溶液, 梯度洗脱; 流速 0.25 mL · min<sup>-1</sup>; 柱温 40 °C, 进样量 1 μL。离

子化模式: ES<sup>+</sup>; 毛细管电压: 3.0 kV; 锥孔电压: 40 V; 源温度: 100 °C; 雾化气温度: 300 °C; 雾化气流速: 600 L · h<sup>-1</sup>; 锥孔气流速: 50 L · h<sup>-1</sup>。

**2.7.2.2 溶液制备** 供试品溶液: 取有关物质测定项下的供试品溶液。

工作对照溶液: 纯化制备盐酸西替利嗪片中未知杂质②。

模拟破坏供试品溶液②: 取盐酸西替利嗪原料 105 mg, 乳糖 663 mg, 加水 1 mL 溶解, 置烘箱 50 °C 干燥 2 h, 再加 4 mL 溶剂定容。

**2.7.2.3 LC-TOF-MS 质谱分析** 工作对照溶液中未知杂质②的一级质谱图中, *m/z* 713.330 3 为未知杂质②的 [M+H]<sup>+</sup>, 可推测其相对分子质量为 712.330 3, 化学式为 C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>O<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl, 相比西替利嗪 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl) 分子式多了 C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>10</sub>, 其二级质谱图中产生的大多数碎片离子与西替利嗪的碎片离子相同 (图 9)。结合文献和处方分析, 推测未知杂质②为西替利嗪的羧基与乳糖的羟基产生的酯化产物<sup>[11-12]</sup>。

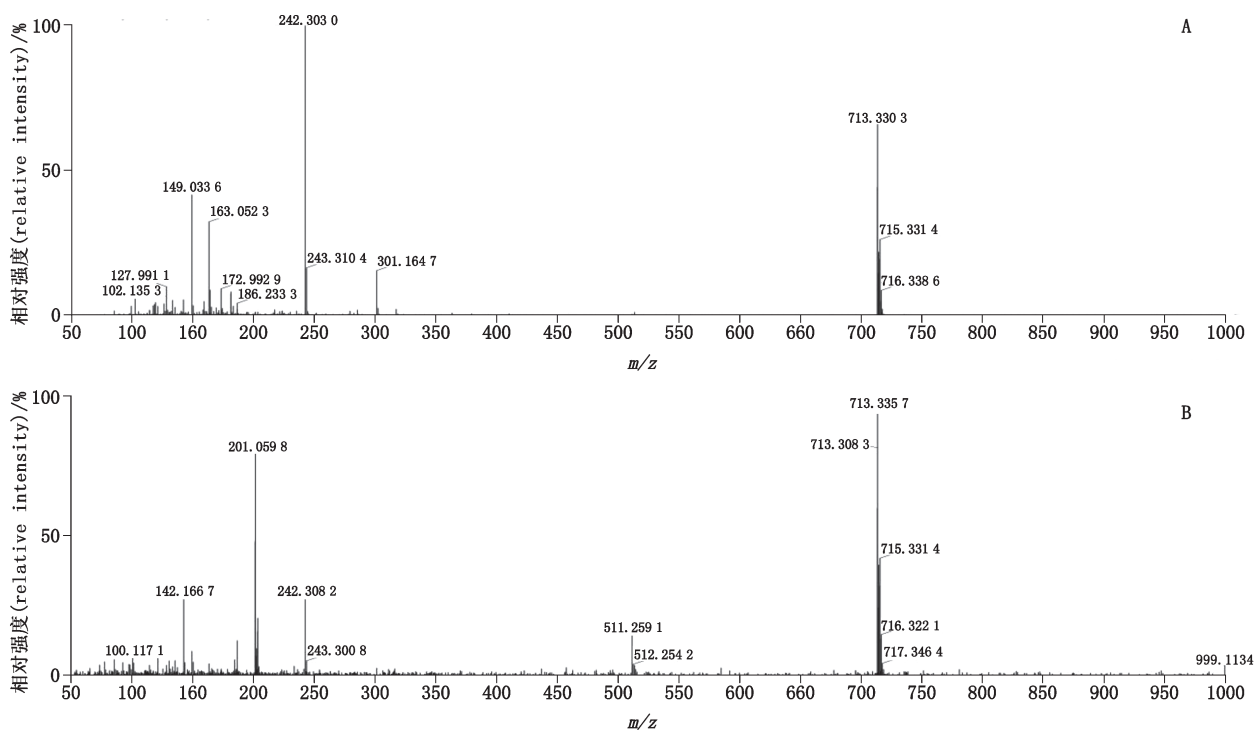


图 9 西替利嗪乳糖酯的一级质谱图 (A) 和二级质谱图 (B)

Fig. 9 Original spectrum (A) and fragment ions spectrum (B) of lactose ester

2.7.2.4 LC-MS-MS 质谱分析 同已知杂质 LC-MS-MS 质谱条件。未知杂质②的保留时间约为 4.4 min, 工作对照溶液、供试品溶液和模拟破坏供试品溶液②均检测出未知杂质②, 其  $[M+H]^+$  均为  $m/z$  713.2, 其二级质谱图中产生的碎片离子均相同(图 10), 如  $m/z$  511.1、 $m/z$  201.1、 $m/z$  165.7。验证了未知杂质②为

西替利嗪的羧基与乳糖的羟基产生的酯化产物, 其裂解过程见图 11。供试品溶液和模拟破坏供试品溶液②均检测出未知杂质①, 未知杂质①与未知杂质②为保留时间接近的双峰, 其一级质谱和二级质谱图均相同, 推测未知杂质①为西替利嗪的羧基与乳糖不同位置的羟基产生的另一酯化产物。

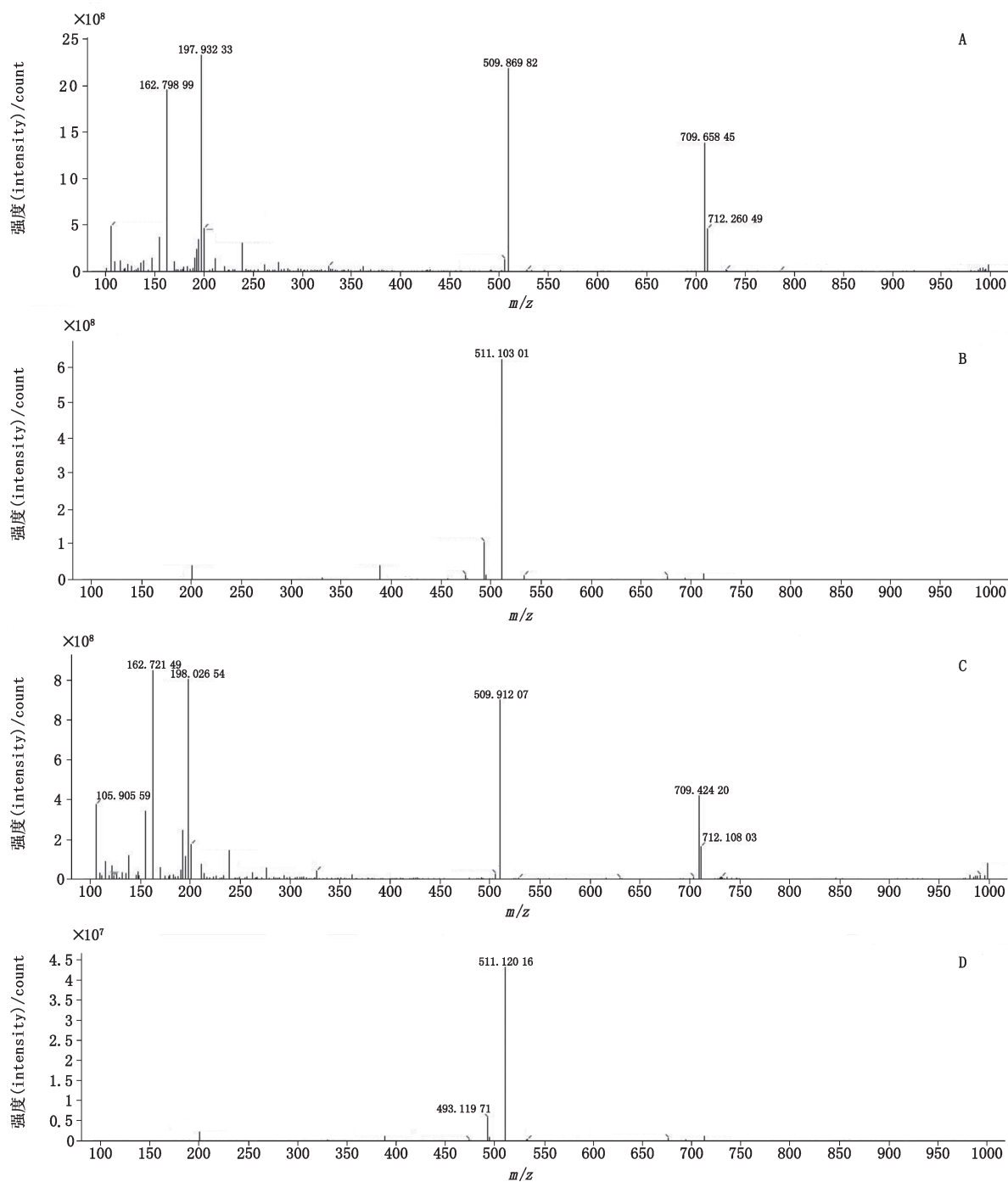


图 10 供试品溶液和模拟处方供试品溶液②中西替利嗪乳糖酯的一级质谱图 (A、C) 和二级质谱图 (B、D)

Fig. 10 Original spectra (A, C) and fragment ions spectra (B, D) of cetirizine lactose ester in test solution or simulated formulation solution ②

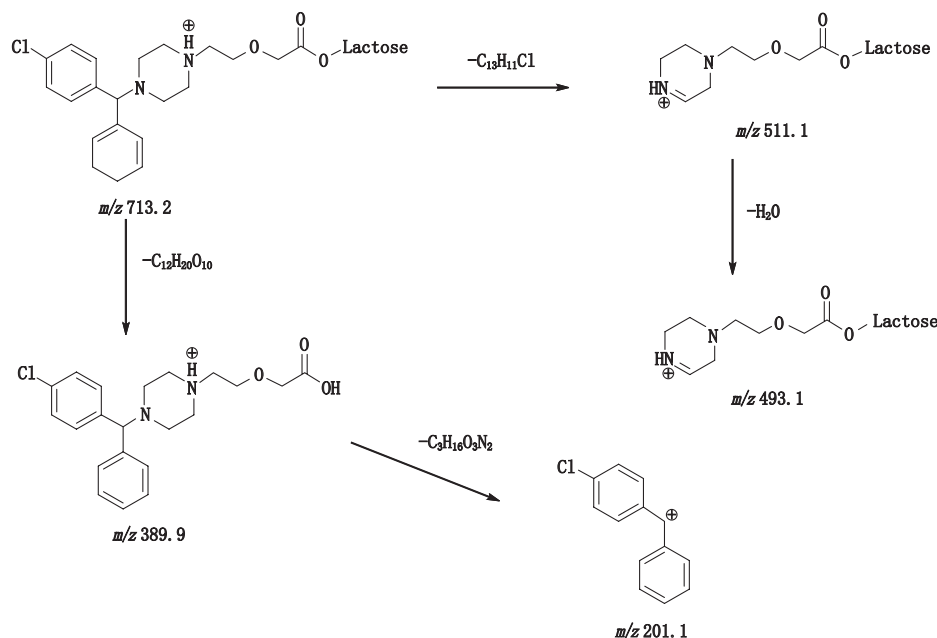


图 11 西替利嗪乳糖酯质谱裂解途径

Fig. 11 Fragmentation pathways of cetirizine lactose ester

### 3 结论

由于西替利嗪结构中含羧基, 较容易与含羟基的化合物发生酯化反应<sup>[13-14]</sup>。结合各企业的处方工艺分析, 西替利嗪乙酯、西替利嗪乳糖酯是盐酸西替利嗪片中 API 与辅料在特定条件下的反应产物。而本次抽验的样品中普遍检出西替利嗪乙酯和西替利嗪乳糖酯, 说明国产盐酸西替利嗪片的处方工艺存在不合理之处。

### 4 讨论

#### 4.1 建议控制乙醇用量

凡处方工艺中使用了乙醇的企业样品中均检出西替利嗪乙酯, 最大含量达到 1.8%。提示相关企业应调整盐酸西替利嗪片的处方工艺, 不能使用乙醇作为润湿剂, 并严格控制各种辅料中的乙醇残留量。

#### 4.2 建议根据处方调整生产工艺

大部分使用了乳糖作为辅料的企业样品中均检出西替利嗪乳糖酯, 以 2 个异构体之和计算含量最大达到 1.1%, 特别是同时使用乳糖和湿法制粒工艺的企业样品中检出比例较高; 而使用了乳糖和直接压片工艺的企业样品中未检出西替利嗪乳糖酯。建议生产企业调整盐酸西替利嗪片的处方工艺, 如处方中含乳糖, 宜首选直接压片工艺; 如采用湿法制粒工艺, 要调整温度、水分含量等关键工艺参数<sup>[15]</sup>,

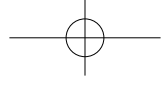
尽量避免西替利嗪乳糖酯的产生, 有效控制杂质水平。

#### 4.3 建议药品生产企业提高质量管理水平和风险意识<sup>[16]</sup>

盐酸西替利嗪结构中含羧基, 易与含羟基的化合物反应。因此应充分考虑 API 的理化性质, 以 QBD 的理念设计盐酸西替利嗪制剂的处方工艺, 从源头上控制杂质水平和制剂质量。

### 参考文献

- [1] 周莹. 浅析西替利嗪的药理作用及临床应用[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(5): 81  
ZHOU Y. Analysis of pharmacological effects of cetirizine and its clinical application[J]. China Health Stand Manag, 2017, 8(5): 81
- [2] 胡昌勤. 化学药品杂质谱控制的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(15): 1727  
HU CQ. Current situation and the trend in impurity profiling of chemical drugs[J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(15): 1727
- [3] 中华人民共和国药典 2015 年版. 二部[S]. 2015: 413  
ChP 2015. Vol II [S]. 2015: 413
- [4] EP 9.0. Vol II [S]. 2017: 2017
- [5] BP 2015. Vol I [S]. 2015: 485
- [6] USP 38-NF 33. Vol 2 [S]. 2015: 2728
- [7] 张自然, 蒋凌涛. 盐酸西替利嗪与原辅料相互作用的研究[J]. 华西药理学杂志, 2002, 17(5): 394



- ZHANG ZR, JIANG LT. Study on the interaction between cetirizine hydrochloride and raw materials [J]. *West China J Pharm Sci*, 2002, 17 (5): 394
- [ 8 ] 刘浩, 徐勇, 覃广德. 盐酸西替利嗪的合成工艺综述 [J]. *浙江化工*, 2011, 42 (4): 6
- LIU H, XUE Y, QIN GD. Synthesis of cetirizine hydrochloride [J]. *Zhejiang Chem Ind*, 2011, 42 (4): 6
- [ 9 ] 李珉, 侯金凤, 刘照振, 等. 顺铂注射剂有关物质检查方法研究及杂质谱分析 [J]. *药物分析杂志*, 2017, 37 (10): 1882
- LI M, HOU JF, LIU ZZ, *et al.* Study on detection method of related substances and analysis of impurities in cisplatin injection [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37 (10): 1882
- [ 10 ] 丁峰. 盐酸西替利嗪的合成工艺改进 [D]. 南京: 南京理工大学, 2014
- DING F. Improvement of Synthesis Process of Cetirizine Hydrochloride [D]. NanJing: Nanjing University of Technology, 2014
- [ 11 ] 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
- [ 12 ] 王伟姣, 曾三平, 蒋涛, 等. 盐酸左西替利嗪片有关物质的色谱-质谱结构鉴定 [J]. *药物分析杂志*, 2017, 37 (2): 252
- WANG WJ, ZHEN SP, JIANG T, *et al.* Qualitative analysis of an unknown impurity in levocetirizine hydrochloride tablets by LC-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2017, 37 (2): 252
- [ 13 ] YU H, CORNETT C, LARSEN J, *et al.* Reaction between drug substances and pharmaceutical excipients: formation of esters between cetirizine and polyols [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53 (3): 745
- [ 14 ] 刘小燕, 张晓明, 常琦, 等. 梯度洗脱-HPLC法测定异烟肼及其片剂中有关物质 [J]. *药物分析杂志*, 2018, 38 (5): 827
- LIAO XY, ZHANG XM, CHANG Q. Determination of related substances of isoniazid and its tablets by gradient elution-HPLC [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2018, 38 (5): 827
- [ 15 ] 曹筱琛, 贾飞, 陶巧凤. 药物与辅料相容性研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30 (2): 223
- CAO XC, JIA F, TAO QF. Progress in the study of drug-excipient compatibility in dosage forms [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2013, 30 (2): 223
- [ 16 ] 宋宇飞, BEVERLY S. 薄膜包衣技术难点及解决方案 [J]. *中国药物经济学*, 2015 (1): 27
- SONG YF, BEVERLY S. Difficulties and Solutions of Film Coating Technology [J]. *China J Pharm Econ*, 2015 (1): 27

(本文于 2019 年 2 月 11 日收到)