

盐酸西替利嗪口服溶液的有关物质分析

王姗姗, 乔戈* (武汉药品医疗器械检验所, 国家药品监督管理局药物制剂质量研究与控制重点实验室, 武汉 430075)

摘要: 目的 通过对盐酸西替利嗪口服溶液的杂质进行分析, 探讨生产工艺存在的问题, 为提高产品质量提供参考。方法 通过 HPLC 对 3 家企业生产的盐酸西替利嗪口服溶液进行有关物质检查, 对主要杂质进行定性定量研究。色谱条件: CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm) 色谱柱, 以乙腈-水 (17 : 83)(用磷酸调节 pH 值至 1.5) 和乙腈-水 (35 : 65)(用磷酸调节 pH 值至 1.5) 为流动相, 梯度洗脱, 检测波长为 230 nm。对其中主要杂质采用色谱-质谱联用技术确证结构, 通过原辅料相容性试验揭示杂质产生的来源, 色谱条件: ACQUITY UPLC HSS-C₁₈(150 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 以 20 mmol·L⁻¹ 醋酸铵溶液 (0.1% 乙酸)-甲醇溶液为流动相, 梯度洗脱。结果 盐酸西替利嗪口服溶液中可能存在 5 个杂质, 3 家企业的盐酸西替利嗪口服溶液中检出的主要杂质为西替利嗪甘油酯 (1 对非对映异构体) 和西替利嗪丙二醇酯 (1 对非对映异构体), 其产生与盐酸西替利嗪口服溶液的处方工艺高度相关。结论 盐酸西替利嗪口服溶液的处方工艺有待提高, 其活性成分与辅料不相容, 应从处方设计入手, 控制盐酸西替利嗪口服溶液的有关物质, 提高本品质量。

关键词: 盐酸西替利嗪口服溶液; 有关物质; 西替利嗪甘油酯; 西替利嗪丙二醇酯; 质量控制

中图分类号: R917.101 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2024)01-0054-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20220193

引用本文: 王姗姗, 乔戈. 盐酸西替利嗪口服溶液的有关物质分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 54-61.

Analysis of Related Substances in Cetirizine Hydrochloride Oral Solution

WANG Shanshan, QIAO Ge* (Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, NMPA Key Laboratory Technology Research and Evaluation of Drug Products, Wuhan 430075, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the impurities in cetirizine hydrochloride oral solution, and explore the existing problems of the production process, and provide a reference for improvement of the product quality. **METHODS** The related substances of 3 manufactures' cetirizine hydrochloride oral solution were determined by HPLC. The main impurities were studied qualitatively and quantitatively. The chromatographic separation was performed on a CAPCELL PAK C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm) column with a mixture of acetonitrile-water (17 : 83)(phosphoric acid adjusted to pH 1.5) and acetonitrile-water (35 : 65)(phosphoric acid adjusted to pH 1.5) as mobile phase by gradient elution. Detection wavelength was set at 230 nm. The confirmatory structure of the main impurities was determined by chromatography-mass spectrometry, the compatibility test between raw materials and pharmaceutical excipients was established to determine the pathway of impurities. The chromatographic separation was performed on an ACQUITY UPLC HSS-C₁₈(150 mm×2.1 mm, 1.7 μm) column with 20 mmol·L⁻¹ ammonium acetate (with 0.1% acetic acid)-methanol as mobile phase by gradient elution. **RESULTS** There might be 5 impurities in cetirizine hydrochloride oral solution. The two main related substances detected in cetirizine hydrochloride oral solution from 3 enterprises were cetirizine propylene glycol esters (a pair of diastereomers) and cetirizine glycerides (a pair of diastereomers). The emergence of impurities was highly related to the formulation process. **CONCLUSION** The formulation technology of cetirizine hydrochloride oral solution need to be improved, and the active ingredients are incompatible with excipients. The related substances of cetirizine hydrochloride oral solution should be controlled from formulation design to improve the quality.

KEYWORDS: cetirizine hydrochloride oral solution; related substances; cetirizine propylene glycol esters; cetirizine glycerides; quality control

盐酸西替利嗪, 化学名 (±)-2-[2-[4-(4-氯苯基)苯甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸二盐酸盐^[1]。盐酸西替利嗪口服溶液主要用于缓解由于季节性或常年性变应性鼻炎引起的鼻痒、流清鼻涕等症状, 以及由变应原引起的皮肤荨麻疹及皮肤瘙痒

等症状。其现行标准收载于中国药典 2020 年版 (二部), 无有关物质检查项^[2]; 而 BP2020、USP42 中盐酸西替利嗪口服溶液项下收载了有关物质检查^[3-4], 均采用 HPLC 控制杂质含量, 但 BP2020 中采用 C₁₈ 柱控制杂质 A、B、G 和其他杂

基金项目: 国家药品监督管理局药物制剂质量研究与控制重点实验室开放课题 (YWZJQN-202201)

作者简介: 王姗姗, 女, 硕士, 药师 E-mail: ws19910715@126.com *通信作者: 乔戈, 男, 硕士, 药师 E-mail: 13971012856@163.com

质含量, 而 USP42 中采用硅胶柱控制西替利嗪甘油酯和西替利嗪丙二醇酯的含量。有关物质研究是评价药物质量的重要指标之一^[5], 但目前针对盐酸西替利嗪口服溶液有关物质的详细研究较少。本研究结合盐酸西替利嗪原料药及制剂的生产工艺^[6], 建立了适用于盐酸西替利嗪口服溶液有关物质检查的 HPLC 法, 对国内 3 家企业生产的盐酸西替利嗪口服溶液进行杂质水平分析, 并采用液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 鉴定主要杂质的结构, 通过原辅料相容性试验^[7], 确定 2 对非对映异构体杂质的产生途径, 旨在为盐酸西替利嗪口服溶液质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

Agilent 高效液相色谱仪, 二极管阵列检测器 (美国 Agilent 公司); ACQUITY UPLC-I-CLASS/XEVO TQ-S (美国 Waters 公司); SevenEasy 酸度计、XS105 天平、AE-200 电子天平均购自瑞士梅特勒公司; CLXXXUVM2 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 C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm; 资生堂公司); ACQUITY UPLC HSS-C₁₈ 色谱柱 (150 mm×2.1 mm, 1.7 μm; 美国 Waters 公司)。

盐酸西替利嗪对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100660-201102; 纯度: 99.3%); 杂质 A (EP, 批号: 5.0; 纯度: 100%); 杂质 B (批号: 10832-1706; 纯度: 98.3%); 杂质 G (批号: 10837-1706; 纯度: 97.5%) 均购自 CATO; 盐酸西替利嗪丙二醇酯 (非对映异构体) (Sinco Pharmachem, 批号: 20-05-3101; 纯度: 95.90%); 马来酸西替利嗪甘油酯 (非对映异构体) (Pharmace Chemi Lab, 批号: 19-CET-05-38; 纯度: 95.74%); 苯甲酸钠 (批号: 100443-200301; 纯度: 100%); 羟苯乙酯 (批号: 100847-201604; 纯度: 99.9%); 羟苯甲酯 (批号: 100278-201404; 纯度: 100%); 羟苯丙酯 (批号: 100444-201403; 纯度: 99.6%) 均购自中国食品药品检定研究院; 磷酸为分析纯, 甲酸、甲醇为色谱纯。

3 家企业生产的盐酸西替利嗪口服溶液 (规格: 0.1%) 均为国家药品抽验工作的样品, 分别来自企业 A (批号: 17050002, 17110002, 18010003)、企业 B (批号: 20170114, 20180401, 20180402)、

企业 C (批号: 170703, 171205, 180207); 盐酸西替利嗪原料来自企业 D (批号: 191001)。

2 方法和结果

2.1 色谱条件^[4]

十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (CAPCELL PAK C₁₈ 色谱柱, 250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-水 (用磷酸调节 pH 值至 1.5) (17 : 83) 为流动相 A, 以乙腈-水 (用磷酸调节 pH 值至 1.5) (35 : 65) 为流动相 B, 梯度洗脱 (0~50 min, 100%→0%A; 50~65 min, 0%A; 65~66 min, 0%→100%A; 66~70 min, 100%A); 柱温为 35 ℃; 检测波长为 230 nm; 进样体积: 20 μL, 流速: 1.0 mL·min⁻¹。

2.2 溶液制备

2.2.1 系统适应性溶液 取盐酸西替利嗪、杂质 A、杂质 B、杂质 G、盐酸西替利嗪丙二醇酯和马来酸西替利嗪甘油酯对照品适量, 加流动相 A 溶解并稀释制成每 1 mL 中分别约含 1 mg, 2, 2, 2, 2 μg 的溶液, 作为系统适用性溶液。

2.2.2 供试品溶液 取盐酸西替利嗪口服溶液直接作为制剂供试品溶液。取盐酸西替利嗪原料药, 精密称定, 加流动相 A 溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 1 mg 的溶液, 作为原料药供试品溶液。

2.2.3 对照品溶液 取盐酸西替利嗪对照品适量, 精密称定, 加流动相 A 溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 2 μg 的溶液, 作为对照品溶液。

2.2.4 专属性试验溶液 取盐酸西替利嗪、杂质 A、杂质 B、杂质 G、盐酸西替利嗪丙二醇酯、马来酸西替利嗪甘油酯、苯甲酸钠、羟苯甲酯、羟苯乙酯和羟苯丙酯对照品适量, 加流动相 A 溶解并稀释制成每 1 mL 中分别约含 1 mg, 2, 2, 2, 2, 2 μg, 1, 1, 0.3, 0.15 mg 的溶液, 作为专属性试验溶液。

2.3 方法学验证

2.3.1 专属性考察 按“2.2.1”项下的溶液, 照“2.1”项下色谱条件进行检验, 结果见图 1。各杂质峰与主峰均能达到基线分离。由于盐酸西替利嗪口服溶液可能含有羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯或苯甲酸钠作为抑菌剂, 测定时须排除抑菌剂的色谱峰干扰, 取“2.2.4”项下的溶液, 即系统适用性溶液加入处方量的苯甲酸钠、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯^[8-9], 按“2.1”项下方法

进行检验，结果见图2。各成分均能完全分离，表明该方法耐用性较好，各抑菌剂不干扰杂质的检测。

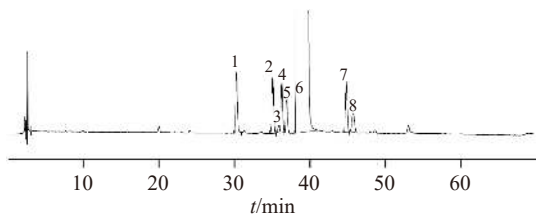


图1 系统适应性溶液色谱图

1-杂质 A; 2-杂质 G; 3-西替利嗪甘油酯 I; 4-西替利嗪甘油酯 II; 5-杂质 B; 6-西替利嗪; 7-西替利嗪丙二醇酯 I; 8-西替利嗪丙二醇酯 II。

Fig. 1 HPLC chromatogram of systematic adaptive solution

1-impurity A; 2-impurity G; 3-cetirizine glyceride I; 4-cetirizine glyceride II; 5-impurity B; 6-cetirizine; 7-cetirizine propylene glycol ester I; 8-cetirizine propylene glycol ester II.

取盐酸西替利嗪原料药制备浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液，按照中国药典 2020 年版四部通则 9102 药品杂质分析指导原则的要求，采用酸、

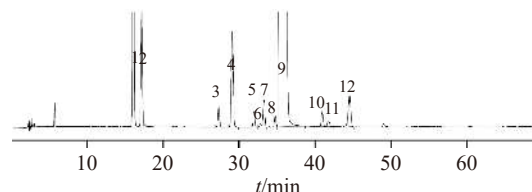


图2 专属性试验 HPLC 色谱图

1-苯甲酸钠; 2-羟苯甲酯; 3-杂质 A; 4-羟苯乙酯; 5-杂质 G; 6-西替利嗪甘油酯 I; 7-替利嗪甘油酯 II; 8-杂质 B; 9-西替利嗪; 10-西替利嗪丙二醇酯 I; 11-西替利嗪丙二醇酯 II; 12-羟苯丙酯。

Fig. 2 HPLC chromatograms for specificity

1-sodium benzoate; 2-methyl hydroxybenzoate; 3-impurity A; 4-ethyl hydroxybenzoate; 5-impurity G; 6-cetirizine glyceride I; 7-cetirizine glyceride II; 8-impurity B; 9-cetirizine; 10-cetirizine propylene glycol ester I; 11-cetirizine propylene glycol ester II; 12-propyl hydroxybenzoate.

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^[10]，按“2.1”项下色谱条件进行检验，记录色谱图，见图3。结果在酸性条件下较稳定，未见明显的降解产物，主要降解途径为氧化、碱性条件、加热及光照，且各降解产物峰均

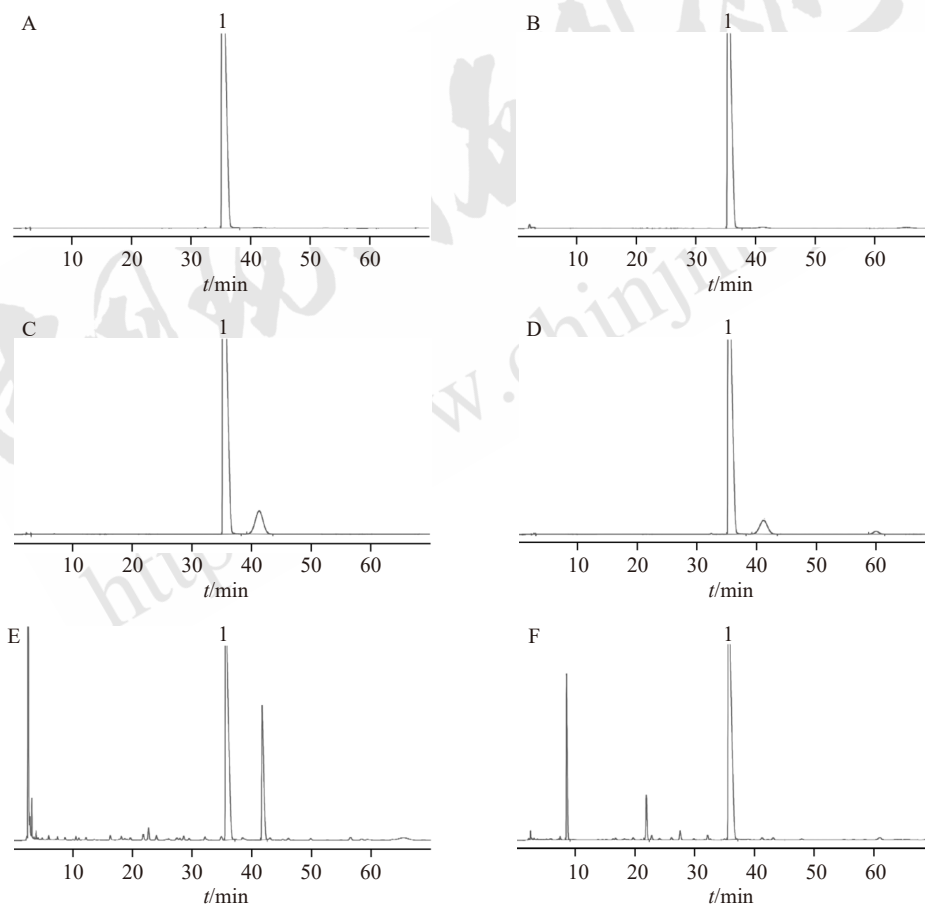


图3 强制降解试验 HPLC 色谱图

A-未破坏; B-酸破坏; C-碱破坏; D-高温破坏; E-氧化破坏; F-紫外光照破坏; 1-西替利嗪; 其余色谱峰均为未知降解产物。

Fig. 3 HPLC chromatograms for forced degradation test

A-undamaged; B-acid damage; C-alkali damage; D-high-temperature damage; E-oxidative damage; F-UV-light damage; 1-cetirizine; other chromatographic peaks were unknown degradation products.

能与盐酸西替利嗪峰完全分离，表明该方法专属性良好。杂质 A、B、G、西替利嗪丙二醇酯和西替利嗪甘油酯均不是降解产物。

2.3.2 线性关系考察 精密称取盐酸西替利嗪对照品适量，分别用流动相 A 溶解并稀释制成每 1 mL 约含盐酸西替利嗪 0.5, 1, 2, 4, 6 μg 的系列浓度溶液，依法测定，以浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 为横坐标 (C)、峰面积为纵坐标 (A)，进行线性回归。盐酸西替利嗪的回归方程为 $A=37.54C+0.49$ ，相关系数为 0.999 9，线性范围为 0.569~6.834 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.3.3 仪器精密度 取对照品溶液连续进样 6 次，盐酸西替利嗪峰面积的 RSD 为 0.2%，表明该方法仪器精密度良好。

2.3.4 检测限及定量限 取对照品溶液，逐级稀释，计算盐酸西替利嗪检测线 ($S/N=3$) 及定量限 ($S/N=10$)。结果盐酸西替利嗪的检测限为 1.1 ng，定量限为 4.2 ng。

2.3.5 溶液的稳定性 取对照品溶液，于 0, 1, 2, 7, 12, 28 h 内进样，对照品溶液中盐酸西替利嗪峰面积的 RSD 为 3.6%，说明对照品溶液在室温条件下 28 h 内稳定。供试品溶液于 0, 6, 12 h 内进样，各杂质峰面积的 RSD<3%，表明供试品溶液在室温条件下 12 h 内稳定。

2.4 样品测定

取 3 家企业的盐酸西替利嗪口服溶液及 1 家企业的盐酸西替利嗪原料，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件进样测定有关物质含量，以不加校正因子的主成分外标

法计算样品中各杂质的含量，结果见表 1。

原料药中只检出杂质 G；9 批口服溶液样品均未检出杂质 B；其中 6 批样品检出杂质 A，含量均<0.05%，可忽略不计；样品中检出杂质 G 的含量均低于原料药，说明杂质 G 来源于原料药^[1]。制剂样品中检出的主要杂质为西替利嗪甘油酯和西替利嗪丙二醇酯，其中西替利嗪甘油酯由于其酯化反应的羟基位点不同为一对非对映异构体，其含量以非对映异构体之和计算；同样，西替利嗪丙二醇酯杂质的含量也以其非对映异构体之和计(典型样品图谱见图 4)。其中企业 B 的样品中未检出西替利嗪甘油酯，仅 1 批样品检出西替利嗪丙二醇酯；企业 C 的样品中未检出西替利嗪丙二醇酯，3 批样品均检出西替利嗪甘油酯；企业 A 的样品中检出西替利嗪甘油酯和西替利嗪丙二醇酯，且检出西替利嗪丙二醇酯含量普遍低于西替利嗪甘油酯。初步推测盐酸西替利嗪口服溶液中更易生成西替利嗪甘油酯。

2.5 杂质来源及结构分析

2.5.1 溶液的制备

2.5.1.1 溶剂 取“2.1”项下流动相 A 作为溶剂。

2.5.1.2 对照品溶液的制备 取盐酸西替利嗪、马来酸西替利嗪甘油酯和盐酸西替利嗪丙二醇酯对照品适量，加溶剂溶解并稀释制成每 1 mL 中分别约含 2 μg 的溶液，作为混合对照品溶液。

2.5.1.3 供试品溶液的制备 取盐酸西替利嗪口服液直接作为制剂供试品溶液。

表 1 样品中有关物质测定结果

Tab. 1 Determination results of related substance in sample

生产企业	批号	杂质A	杂质B	杂质G	西替利嗪甘油酯	西替利嗪丙二醇酯	杂质总量
原料	191001	-	-	0.15	-	-	0.15
	17050002	0.02	-	0.09	0.25	0.11	0.53
A	17110002	0.02	-	0.07	0.20	0.03	0.56
	8010003	0.02	-	0.06	0.17	-	0.31
	20170114	-	-	0.06	-	0.14	0.37
B	20180401	-	-	0.05	-	-	0.12
	20180402	-	-	0.04	-	-	0.11
C	170703	0.03	-	-	0.11	-	0.33
	171205	0.03	-	-	0.10	-	0.48
	180207	0.03	-	-	0.11	-	0.55

注：“-”表示未检出。

Note: - meant not detected.

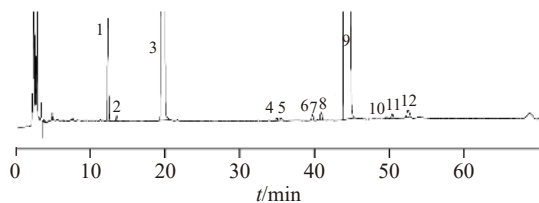


图 4 供试品溶液典型 HPLC 色谱图
1-香蕉香精 1; 2, 4, 5-未知杂质; 3-苯甲酸钠; 6-杂质 G; 7-西替利嗪甘油酯 I; 8-西替利嗪甘油酯 II; 9-西替利嗪; 10-西替利嗪丙二醇酯 I; 11-西替利嗪丙二醇酯 II; 12-香蕉香精 2。

Fig. 4 Typical HPLC chromatograms of test solution
1-banana essence 1; 2, 4, 5 -unknown impurity; 3-sodium benzoate; 6-impurity G; 7-cetirizine glyceride I; 8-cetirizine glyceride II; 9-cetirizine; 10-cetirizine propylene glycol ester I; 11-cetirizine propylene glycol ester II; 12-banana essence 2.

2.5.1.4 模拟破坏供试品溶液①的制备 取盐酸西替利嗪原料 5 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加甘油 125 μL , 加水 125 μL , 70 $^{\circ}\text{C}$ 加热 20 min, 加溶剂定容。

2.5.1.5 模拟破坏供试品溶液②的制备 取盐酸西替利嗪原料 5 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加丙二醇 125 μL , 加水 125 μL , 70 $^{\circ}\text{C}$ 加热 20 min, 加溶剂定容。

2.5.2 色谱条件^[12] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (ACQUITY UPLC HSS- C_{18} 色谱柱, 150 mm \times 2.1 mm, 1.7 μm); 流动相 A 为 20 mmol $\cdot\text{L}^{-1}$ 乙酸铵溶液 (0.1% 乙酸), 流动相 B 为甲醇溶液, 梯度洗脱 (0~17.0 min, 58% \rightarrow 40%A; 17.0~17.1, 40% \rightarrow 58%A; 17.1~20.0 min, 58%A); 流速 0.25 mL $\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$; 进样量 1 μL 。

2.5.3 LC-MS/MS 质谱条件 离子化模式: ESI^{+} ; 毛细管电压: 3.0 kV; 锥孔电压: 40 V; 源温度: 100 $^{\circ}\text{C}$; 雾化气温度: 400 $^{\circ}\text{C}$; 雾化气流速: 600 L $\cdot\text{h}^{-1}$; 锥孔气流速: 50 L $\cdot\text{h}^{-1}$ 。

2.5.4 LC-MS/MS 质谱分析 对照品溶液中西替利嗪甘油酯、西替利嗪和西替利嗪丙二醇酯的保留时间分别为 10.53, 12.35, 13.53 min, 西替利嗪甘油酯的 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 为 m/z 463.4, 西替利嗪丙二醇酯的 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 为 m/z 447.5, 见图 5。三者均有离子碎片 m/z 201.2, 且三者的 PDA 吸收相同, 这说明 4-氯苯基-苯甲基的母核结构完整, 均易断裂手性 C-N 键失去哌嗪侧链。

供试品溶液、模拟破坏供试品溶液①均检测出西替利嗪甘油酯, 其质谱图中产生的碎片离子均与对照品溶液中西替利嗪甘油酯的碎片离子相同, 如 m/z 166, 201, 245 等, 见图 6~7。验证西替利嗪与甘油在盐酸西替利嗪口服溶液制备工艺

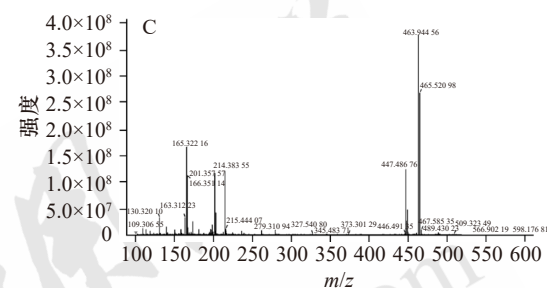
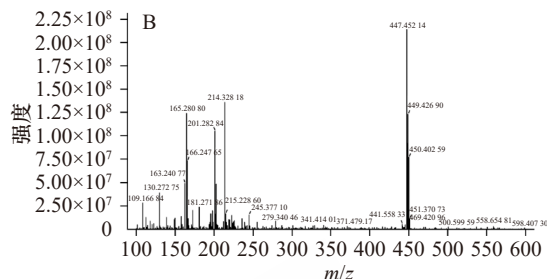
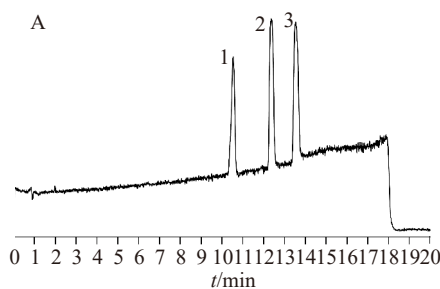


图 5 对照品溶液总离子流图 (A) 与西替利嗪丙二醇酯 (B) 和西替利嗪甘油酯 (C) 质谱图
1-西替利嗪甘油酯; 2-西替利嗪; 3-西替利嗪丙二醇酯。

Fig. 5 Total ion flow diagram of reference solution (A) and MS spectrum of cetirizine propylene glycol esters (B) and cetirizine glycerides (C)
1-cetirizine glycerides; 2-cetirizine; 3-cetirizine propylene glycol esters.

条件下可反应生成西替利嗪甘油酯化产物, 推测其裂解过程见图 8。综上推测供试品溶液中的西替利嗪甘油酯来源于处方工艺中辅料甘油与原料药在工艺条件下产生的降解产物。

同理, 供试品溶液、模拟破坏供试品溶液②均检测出西替利嗪丙二醇酯, 其质谱图中产生的碎片离子均与对照品溶液中西替利嗪丙二醇酯的碎片离子相同, 如 m/z 166, 201, 457 等, 见图 6~7。验证西替利嗪与丙二醇在盐酸西替利嗪口服溶液

制备工艺条件下可反应生成西替利嗪丙二醇酯化产物, 推测其裂解过程见图 9。综上推测供试品溶液中的西替利嗪丙二醇酯来源于处方工艺中辅料丙二醇与原料药在工艺条件下产生的降解产物。

上述实验说明在盐酸西替利嗪口服溶液处方工艺中若含有甘油或丙二醇, 加热溶解时在短时

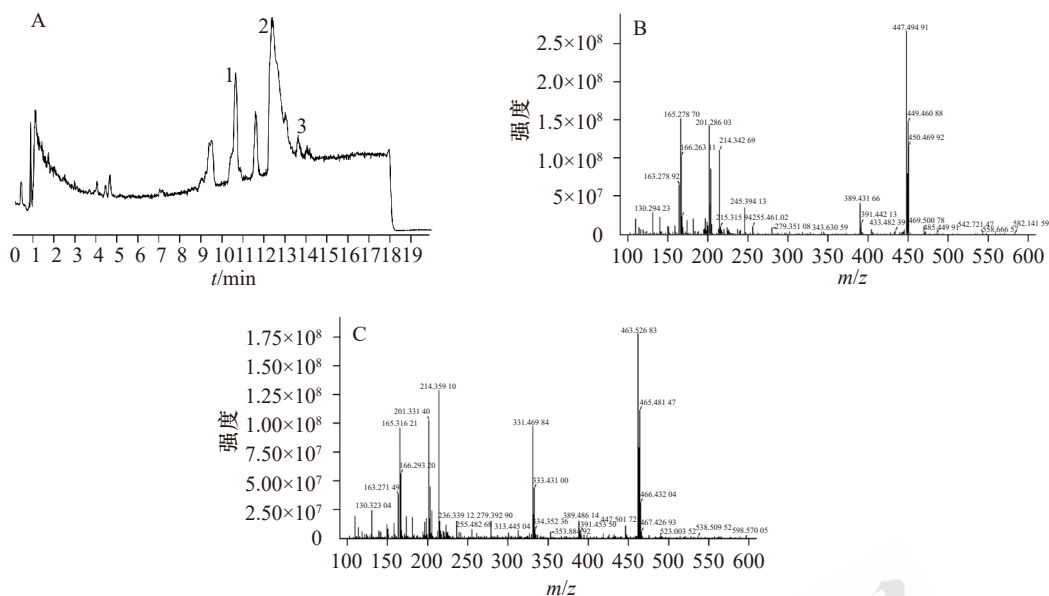


图6 供试品溶液总离子流图(A)和西替利嗪丙二醇酯(B)、西替利嗪甘油酯(C)质谱图
1-西替利嗪甘油酯; 2-西替利嗪; 3-西替利嗪丙二醇酯。

Fig. 6 Total Ion flow diagram of sample solution(A), and MS spectrum of cetirizine propylene glycol esters(B) and cetirizine glycerides(C)

1-cetirizine glycerides; 2-cetirizine; 3-cetirizine propylene glycol esters.

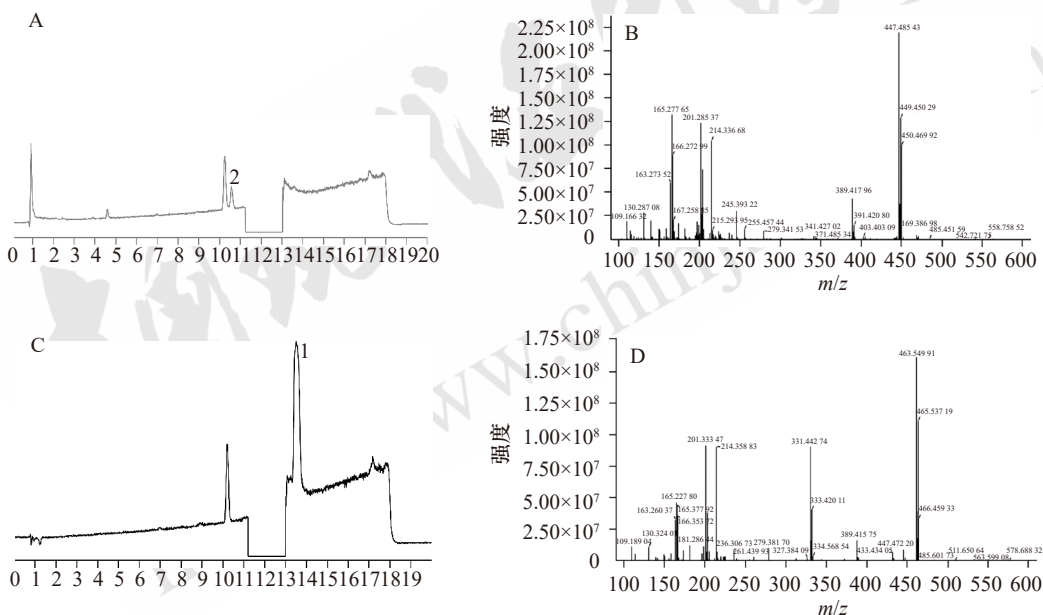


图7 模拟破坏供试品溶液①(A)和②(C)总离子流图和西替利嗪丙二醇酯(B)、西替利嗪甘油酯(D)质谱图
1-西替利嗪丙二醇酯; 2-西替利嗪甘油酯。

Fig. 7 Total ion flow diagram of simulated prescription for test solution ①(A) and ②(C), and MS spectrum of cetirizine propylene glycol esters(B) and cetirizine glycerides(D)

1-cetirizine propylene glycol esters; 2-cetirizine glycerides.

间内即可能产生西替利嗪与甘油或丙二醇的酯化产物。

3 结论

本实验参考 BP2020 中盐酸西替利嗪口服溶液有关物质测定的色谱条件, 建立了适用于盐酸西

替利嗪口服溶液的有关物质测定方法, 可以有效分离盐酸西替利嗪口服溶液中含有的各杂质, 并通过 LC-MS/MS 验证降解产物的结构, 本方法快速、准确、专属性好, 可为盐酸西替利嗪口服溶液的质量控制提供参考。

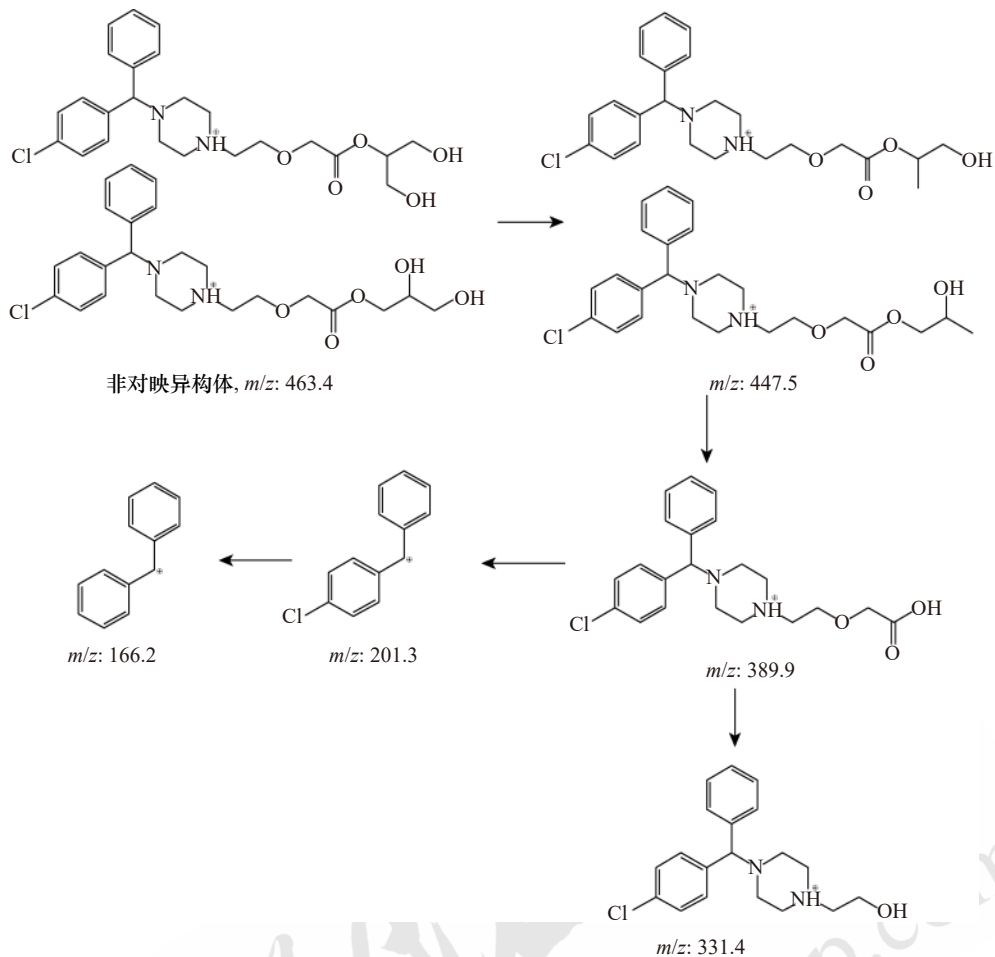


图8 西替利嗪甘油酯质谱裂解途径
Fig. 8 Fragmentation pathway of cetirizine glycerides

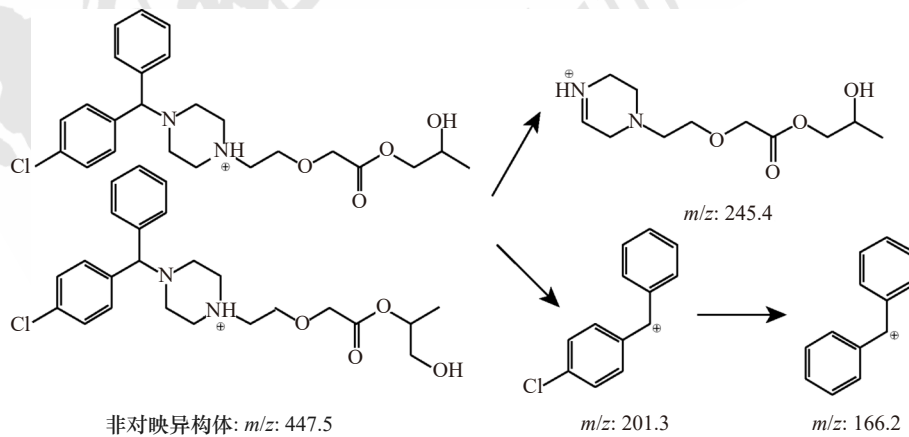


图9 西替利嗪丙二醇酯质谱裂解途径
Fig. 9 Fragmentation pathway of cetirizine propylene glycol esters

西替利嗪结构中含有羧基基团, 易与含有羟基基团的化合物发生酯化反应^[13-15]。结合各企业的处方工艺分析, 西替利嗪甘油酯和西替利嗪丙二醇酯是盐酸西替利嗪口服溶液中原料药与辅料中甘油或丙二醇在加热溶解混匀的过程中产生的降

解产物。本次抽验的样品中, A、C企业处方中含有甘油, B、C企业处方中含有丙二醇, 3个企业样品中检出西替利嗪甘油酯和西替利嗪丙二醇酯, 说明盐酸西替利嗪口服溶液的处方工艺有待改进。

4 讨论

4.1 建议控制甘油和丙二醇的用量及调整生产工艺

凡处方中含有甘油的企业样品中均检出西替利嗪甘油酯, B 企业处方中不添加甘油, 则并未检出。提示相关生产企业应调整盐酸西替利嗪口服溶液的处方工艺, 考察不添加甘油的可行性, 以便控制西替利嗪甘油酯的含量。

A 生产企业 3 批样品中均检出西替利嗪丙二醇酯, 但处方工艺中不含丙二醇, 推测 A 生产企业工艺处方中添加的甘油混有丙二醇, 在特定的工艺参数下仍然生成了西替利嗪丙二醇酯杂质。

B、C 企业处方中都含有丙二醇, 但 C 生产企业样品中并未检出西替利嗪丙二醇酯, 且 B 生产企业 3 批样品中仅 1 批样品检出西替利嗪丙二醇酯。说明西替利嗪丙二醇化产物不易生成。在破坏试验过程中发现, 只有温度升高时, 西替利嗪才与丙二醇发生酯化反应。在常温下, 西替利嗪较难酯化生成西替利嗪丙二醇酯, 故并非所有添加丙二醇的企业样品中都检出西替利嗪丙二醇酯。

综上所述, 建议生产企业调整盐酸西替利嗪口服溶液的关键工艺参数, 在不影响质量的前提下, 尽量避免使用甘油和丙二醇, 若要添加丙二醇作为辅料, 需调整温度、溶解时间、灭菌方式等参数, 有效控制杂质水平。

4.2 建议药品生产企业提高质量管理水平和风险意识^[15-16]

盐酸西替利嗪结构中含有较为活泼的羧基结构, 易发生酯化反应。因此应充分考虑主成分的理化性质, 以“质量源于设计”的理念设计西替利嗪系列制剂的处方工艺, 从源头上控制杂质水平和制剂质量。

REFERENCES

[1] ZHOU Y. Analysis of pharmacological effects of cetirizine and

its clinical application[J]. *China Health Stand Manag*(中国卫生标准管理), 2017, 8(5): 81-83.

- [2] 中国药典. 二部[S]. 2020: 1120.
- [3] USP42. Volume 3[S]. 2019: 891-896.
- [4] BP2020. Volume III[S]. 2020: 323.
- [5] HU C Q. Current situation and the trend in impurity profiling of chemical drugs[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2015, 24(15): 1727-1734.
- [6] LIU H, XU Y, QIN G D. Review on the synthesis of cetirizine hydrochloride[J]. *Zhejiang Chem Ind*(浙江化工), 2011, 42(4): 6-11.
- [7] 张自然, 蒋凌涛. 盐酸西替利嗪与辅料相互作用的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2002, 17(5): 394-395.
- [8] LIU D B, YANG Y, LI M. Simultaneous determination of the active pharmaceutical ingredient and three preservatives in cetirizine hydrochloride oral solution by HPLC[J]. *China Pharm*(中国药师), 2020, 23(4): 782-784.
- [9] YAN S H, LI J H, YI L D, et al. Cetirizine hydrochloride drops: preparation, quality control and stability[J]. *Cent South Pharm*(中南药学), 2010, 8(9): 688-691.
- [10] LI M, HOU J F, LIU Z Z, et al. Study on detection method of related substances and analysis of impurities in cisplatin injection[J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2017, 37(10): 1882-1889.
- [11] DING F. Improved synthesis of cetirizine hydrochloride[D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2014.
- [12] JI F, XU H Y, LI W, et al. Identification of related substances in carbazochrome sodium sulfonate raw materials by LCMS-QTOF[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2022, 39(7): 934-941.
- [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): 745-750.
- [14] LIAO X Y, ZHANG X M, CHANG Q, et al. Determination of related substances of isoniazid and its tablets by gradient elution-HPLC[J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2018, 38(5): 827-837.
- [15] YANG Y, LI M, WANG S S, et al. Analysis of related substances in cetirizine hydrochloride tablets[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(12): 2136-2147.
- [16] CAO X C, JIA F, TAO Q F. Progress in the study of drug-excipient compatibility in dosage forms[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2013, 30(2): 223-228.

收稿日期: 2023-01-18

(本文责编: 曹粤锋)