

地氯雷他定有关物质的 2D LC-Q TOF MS 法鉴定

殷康明, 郝俊菊, 陆宇婷, 宋敏, 杭太俊*

(中国药科大学药物分析系, 南京 210009)

摘要 **目的:** 采用二维液相色谱-质谱联用技术鉴定地氯雷他定中的有关物质。**方法:** 采用 Waters Symmetry C₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以 1% 三乙胺 10 mmol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液 (磷酸调 pH 至 2.0)-乙腈-甲醇 (80 : 10 : 10) 为流动相 A, 1% 三乙胺 10 mmol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液 (磷酸调 pH 至 2.0)-乙腈-四氢呋喃 (30 : 70 : 5) 为流动相 B, 线性梯度洗脱, 对地氯雷他定有关物质进行第一维液相色谱分离。各分离成分经多通道切换阀分别被捕集于截留管中, 然后输送到 Thermo BDS Hypersil C₁₈ (100 mm × 4.6 mm, 3 μm) 色谱柱, 以 10 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液-甲醇为流动相, 进行第二维液相色谱梯度洗脱实现快速脱盐后, 电喷雾正离子化-四极杆-飞行时间高分辨质谱测定各有关物质母离子及其子离子的准确质量和元素组成, 通过光谱解析鉴定其结构。**结果:** 在所建立的分析条件下, 地氯雷他定及其有关物质分离良好, 检测并鉴定出地氯雷他定及其强制降解试验样品中 12 个有关物质, 其中 3 个为已知杂质, 其他杂质为新鉴定杂质。**结论:** 二维液相色谱-质谱联用可以在保持地氯雷他定有关物质检查的非挥发性流动相分离的条件下, 实现其有关物质的专属鉴定, 研究结果可为地氯雷他定质量控制提供参考。**关键词:** 地氯雷他定; 有关物质; 结构鉴定; 强制降解; 二维液相色谱-四极杆-飞行时间质谱

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2025) 01-146-10
doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0269

Identification of related substances in desloratadine by 2D LC-Q TOF MS

YIN Kang-ming, HAO Jun-ju, LU Yu-ting, SONG Min, HANG Tai-jun*

(Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract Objective: To identify the related substances in desloratadine using two-dimensional liquid chromatography-mass spectrometry (2D LC-MS) technology. **Methods:** A Waters Symmetry C₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was employed. The mobile phase A consisted of a mixture containing 1% triethylamine and 10 mmol · L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate solution adjusted to pH 2.0 with phosphoric acid, acetonitrile, and methanol (80 : 10 : 10), while mobile phase B contained 1% triethylamine, 10 mmol · L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate solution (pH adjusted to 2.0 with phosphoric acid), acetonitrile, and tetrahydrofuran (30 : 70 : 5). A linear gradient elution was used for the first-dimension liquid chromatography separation of related substances in desloratadine. Individual separated components were captured through a multi-channel switching valve into retention vessels, then transferred to a Thermo BDS Hypersil C₁₈ column (100 mm × 4.6 mm, 3 μm). After a second-dimension gradient

* 通信作者 Tel: (025) 83271090; E-mail: hangtj@cpu.edu.cn
第一作者 Tel: (025) 83271090; E-mail: 3221010263@stu.cpu.edu.cn

elution with a mobile phase composed of $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ammonium acetate solution and methanol to achieve rapid desalting, electrospray ionization positive ionization–quadrupole–time–of–flight high–resolution mass spectrometry was employed to measure the accurate masses and elemental compositions of parent ions and their daughter ions of the related substances. Structural identification was achieved through spectral analysis. **Results:** Under the established analytical conditions, desloratadine and its related substances were well separated. A total of 12 related substances were detected and identified in desloratadine and its stressed degradation samples. Among these 12 degradants, three were known impurities, while the others are newly identified impurities. **Conclusion:** 2D LC–MS can effectively provide specific identification of desloratadine’s related substances under non–volatile mobile phase separation conditions. The findings from this study serve as a reference for controlling the quality of desloratadine.

Keywords: desloratadine; related substances; structural identification; stressed degradation; 2D LC–Q TOF MS

地氯雷他定 (desloratadine), 化学名为 8-氯-6, 11-二氢-11-(4-哌啶亚基)-5H-苯并[5, 6]环庚并[1, 2b]吡啶 (图 1), 是非镇静性的长效三环类抗组胺药, 选择性地作用于组织胺 H1 受体引起竞争性抑制, 从而抑制组胺引起的过敏症状, 也可抑制组织胺从肥大细胞释放^[1-3], 适用于慢性特发性荨麻疹及常年过敏性鼻炎的症状缓解^[4-5]。地氯雷他定也是氯雷他定在体内经肝脏代谢后脱乙氧羰基的活性代谢产物^[6], 相较于氯雷他定具有更好的水溶性, 不容易透过血脑屏障, 从而减少了对中枢神经系统抑制作用所致嗜睡等副作用。

地氯雷他定虽被 USP、EP 和我国国家药品标准草案收载^[7-9], 且有较多的临床应用报道^[10-11], 但是其有关物质的系统分析鉴定研究尚未见报道。地氯雷他定已有标准中针对其有关物质采用了液相色谱非挥发性流动相条件进行检查, 不能直接进行专属的液质联用鉴定, 利用二维液相色谱–质谱 (2D LC–MS) 联用分析技术进行在线脱盐后, 则可实现有关物质的质谱联用鉴定^[12-13]。本研究建立了地氯雷他定有关物质的二维液相色谱–高分辨质谱 2D LC–Q TOF MS 综合解析鉴定方法, 总结了其有关物质的结构及其形成规律, 以期地为地氯雷他定的质量控制提供参考依据。

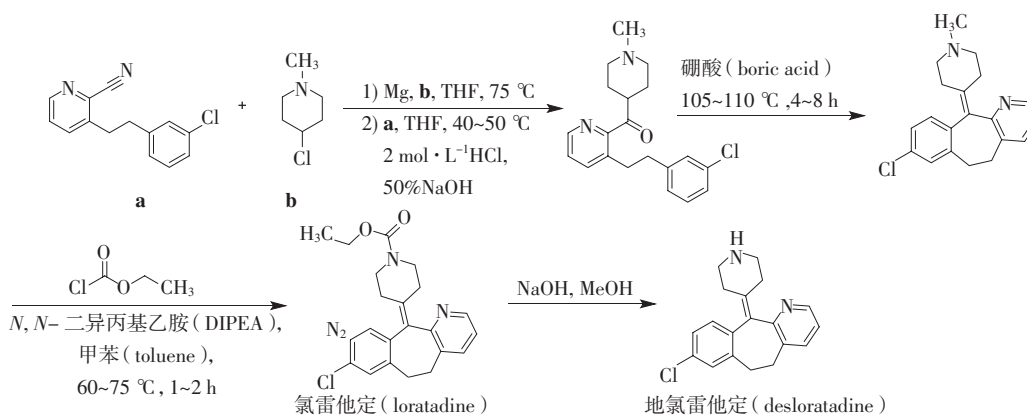


图 1 地氯雷他定的合成路线

Fig. 1 The synthetic route of desloratadine

1 材料

1.1 试剂

地氯雷他定 (批号 DL001)、杂质 II (11-氟-地氯雷他定, 批号 L-6) 和杂质 VII (氯雷他定, 批号 LORA001) 均由中国药科大学自制; 杂质 I (脱氯-地氯雷他定, 批号 20230620)、杂质 III (USP 地氯雷他定杂质 B, 批号 20230917)、杂质 IV (USP 地氯雷他

定杂质 A, 批号 20220711) 和杂质 V (5,6-脱氢-地氯雷他定, 批号 20220708) 均购自郑州阿尔法化工有限公司; 杂质 VI (N-甲酰化-地氯雷他定, 批号 Le091398709) 购自上海皓鸿生物医药科技有限公司; API 纯度 > 99.0%, 各杂质的纯度均 > 90.0%。

磷酸二氢钾、乙酸铵、三乙胺、磷酸 (AR 级, 南京化学试剂有限公司); 甲醇、乙腈、四氢呋喃 (HPLC

级, Merck 公司); 去离子水(市售娃哈哈纯净水)。

1.2 仪器

2D-LCMS-9030 二维液相色谱质谱联用仪、Lab-Solutions 数据处理系统(岛津公司); PB-10 型 pH 计(Sartorius 公司); AE 240 型十万分之一电子分析天平(Mettler Toledo 公司); KH-250DB 型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)。

2 方法

2.1 色谱条件

2.1.1 一维液相色谱条件 采用 Waters Symmetry C₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 以 1% 三乙胺 10 mmol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH 至 2.0)–乙腈–甲醇(80 : 10 : 10) 为流动相 A, 1% 三乙胺 10 mmol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液(磷酸调 pH 至 2.0)–乙腈–四氢呋喃(30 : 70 : 5) 为流动相 B; 线性梯度洗脱(A–B): 0 min(100 : 0) → 10 min(80 : 20) → 15 min(75 : 25) → 20 min(75 : 25) → 35 min(50 : 50) → 39 min(50 : 50) → 40 min(100 : 0) → 45 min(100 : 0); 流速 1.0 mL · min⁻¹; 柱温 35 °C; 检测波长 280 nm; 进样量 20 μL。

2.1.2 二维液相色谱条件 采用 Thermo BDS Hypersil C₁₈(100 mm × 4.6 mm, 3 μm) 色谱柱; 以 10 mmol · L⁻¹ 乙酸铵溶液(A)–甲醇(B) 为流动相; 线性梯度洗脱(A–B): 0 min(95 : 5) → 6 min(95 : 5) → 6.5 min(10 : 90) → 13 min(10 : 90) → 13.1 min(95 : 5) → 18 min(95 : 5); 流速 0.5 mL · min⁻¹; 柱温 35 °C; 检测波长 280 nm。

2.2 质谱条件

将二维液相色谱与四极杆飞行时间质谱联用, 采

用电喷雾正离子化检测, 质谱测定参数: 雾化气流量 3 L · min⁻¹, 加热气流量 10 L · min⁻¹, 干燥气流量 10 L · min⁻¹, 喷雾电压 4.5 kV, 接口温度 300 °C, 扫描范围 *m/z* 50~1000。二级质谱氦气诱导碰撞解离能量 5~45 eV。

2.3 溶液配制

2.3.1 供试品溶液 取本品约 10 mg, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 用一维色谱流动相 A 溶解并稀释至刻度, 制成每 1 mL 中约含 1 mg 地氯雷他定的溶液, 即得。

2.3.2 对照溶液 精密量取供试品溶液适量, 用一维色谱流动相 A 定量稀释制成每 1 mL 中约含 1 μg 地氯雷他定的溶液, 即得。

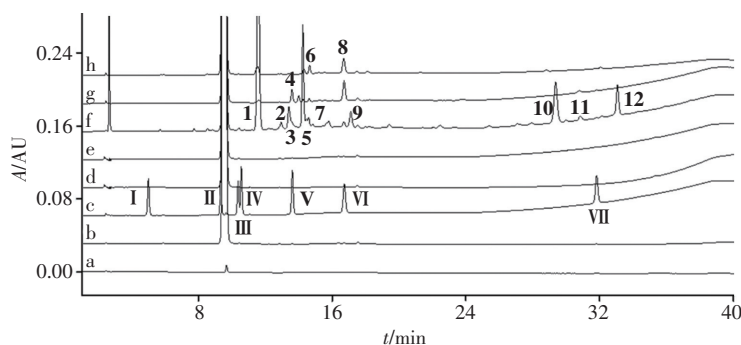
2.3.3 对照品溶液 取有关物质对照品(杂质 I ~ 杂质 VII) 适量, 精密称定, 分别用一维色谱流动相 A 溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 10 μg 的溶液, 即得。

2.3.4 强制降解试验溶液 取本品约 10 mg, 精密称定, 加 4.0 mol · L⁻¹ 盐酸 1 mL, 于 60 °C 水浴放置 2 d; 或加 4.0 mol · L⁻¹ 氢氧化钠溶液 1 mL, 于 60 °C 水浴放置 2 d; 或加 1 mL 甲醇及 3% 过氧化氢溶液 1 mL, 于室温放置 1 d; 或于 105 °C 烘箱中放置 14 d; 或加 1 mL 甲醇并于 4 500 lx 光照下放置 14 d。放冷(酸碱处理溶液先中和)后, 分别加一维色谱流动相 A 适量, 超声处理 10 min, 并用一维色谱流动相 A 稀释至 10 mL, 滤过, 取续滤液, 即得各强制降解试验溶液。同法配制空白溶液。

3 结果

3.1 有关物质检查

取供试品溶液、对照溶液、对照品溶液及各强制降解试验溶液, 分别按“2.1.1”项条件进样检测, 结果



a. 0.1% 自身对照溶液(0.1% self-reference solution) b. 供试品溶液(test solution) c. 混合对照品溶液(mixed impurities reference solution) d. 酸破坏溶液(acidic destruction solution) e. 碱破坏溶液(alkaline destruction solution) f. 氧化破坏溶液(oxidative destruction solution) g. 高温破坏溶液(thermo destruction solution) h. 光照破坏溶液(photolytic destruction solution)

图 2 地氯雷他定及其强制降解样品溶液液相色谱图

Fig. 2 LC-UV chromatograms of desloratadine and its stressed samples test solutions

见图 2。采用 0.1% 自身稀释对照法计算有关物质的含量,按保留时间由小到大顺序对主要有关物质进行识别和编号。

试验结果(表 1)表明,本品供试品溶液中未见明显杂质;本品对强酸、强碱条件相对稳定,在氧化、强光照射、高温条件下均有明显降解。共分离并检出

12 个主要有关物质,其中氧化破坏形成 11 个主要降解产物(图 2-f,有关物质 1~3、5~12);高温破坏形成 5 个主要降解产物(图 2-g,有关物质 1、4~6、8);光照破坏形成 4 个主要降解产物(图 2-h,有关物质 1、5、6、8)。研究建立的有关物质检查条件对于不同强制降解样品的检测均物料平衡。

表 1 地氯雷他定强制降解试验物料守恒

Tab. 1 Mass balance of desloratadine and its stressed test solutions

降解条件 (stress condition)	C/(mg·mL ⁻¹)	有关物质峰面积 (area _{impurity})	总峰面积 (area _{total})	area _{total} /C	物料平衡 (mass balance)
未破坏 (undamaged)	1.095	55 635	34 772 249	3.18 × 10 ⁷	1.00
酸破坏 (acidic)	1.129	53 649	38 320 833	3.39 × 10 ⁷	1.06
碱破坏 (alkaline)	1.065	48 686	34 776 259	3.26 × 10 ⁷	1.02
氧化破坏 (oxidative)	1.075	5 790 279	35 113 886	3.27 × 10 ⁷	1.03
高温破坏 (thermo)	1.058	610 895	33 565 682	3.17 × 10 ⁷	1.00
光照破坏 (photolytic)	1.079	468 803	35 248 415	3.27 × 10 ⁷	1.03

3.2 有关物质结构鉴定

采用 2D LC-Q TOF MS 测定各有关物质的母离子及其二级质谱特征碎片的准确质量、元素组成,并

通过与地氯雷他定及其已知有关物质的质谱特征的对比分析,鉴定各主要有关物质的结构^[14]。结果见表 2、图 3 和图 4。

表 2 地氯雷他定有关物质的 2D-LC-Q TOF MS 鉴定结果

Tab. 2 Related substances identified in desloratadine by 2D-LC-Q TOF MS

编号 (No.)	母离子 (parent ion) m/z	t _R /min	离子式 (ion formula)	偏差 (diff)	碎片离子 (product ion) m/z	λ _{max} /nm	来源 (origin)
API	311.131 0	9.535	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₂ ⁺	-2.571	294.103 7、280.088 1、259.135 6、247.138 2	280	API
I	277.169 9	5.010	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ ⁺	1.082	260.143 6、248.143 5、245.120 5	283	Pr
II	331.137 2	9.336	C ₁₉ H ₂₁ ClFN ₂ ⁺	1.511	311.131 5、294.104 6、282.104 9、259.136 2	272	Pr
III	311.131 0	10.372	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₂ ⁺	0.965	294.104 6、282.105 3、259.1360	270	Pr/Dr
IV	355.080 4	10.565	C ₁₉ H ₂₀ BrN ₂ ⁺	5.070	338.054 1、326.053 9、259.135 8、258.128 3	280	Pr
VII	383.152 1	31.819	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₂ O ₂ ⁺	8.877	337.109 9、294.106 2、267.081 5、259.136 3	277	Pr
1	327.125 9	11.612	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₂ O ⁺	-0.092	310.123 6、294.104 7、280.089 0、259.135 5	279	Dr
2	339.125 9	13.027	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ⁺	-1.770	311.129 7、294.103 2、282.104 2、259.133 6	267	Dr
3	337.073 8	13.426	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ ⁺	0.059	320.072 0、302.102 8、292.071 0	277	Dr
4/ V	309.115 3	13.605	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ ⁺	0.550	292.088 2、280.088 1、257.121 4、245.120 7	276	Dr
5	327.089 5	14.359	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ ⁺	0.061	294.068 7、282.068 6、247.099 6	281	Dr
6	311.094 6	14.704	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₂ O ⁺	-0.161	282.069 6、247.098 6、246.089 7、214.043 0	280	Dr
7	323.094 6	15.849	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₂ O ⁺	-1.176	306.091 9、291.069 2、228.055 3、214.044 1	278	Dr
8/ VI	339.125 9	16.768	C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ⁺	-0.796	311.130 9、294.104 0、282.103 4、259.134 4	278	Dr
9	353.141 5	17.031	C ₂₁ H ₂₂ ClN ₂ O ⁺	2.322	311.130 8、294.103 7、259.133 9、258.126 5	279	Dr
10	339.089 5	29.451	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ ⁺	-0.324	322.088 0、307.062 3、294.068 1、281.060 5、267.083 1	301	Dr
11	307.099 7	30.215	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₂ ⁺	-1.758	292.076 3、291.069 4、290.074 4、271.122 8	302	Dr
12	383.152 1	32.914	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₂ O ₂ ⁺	1.462	337.110 1、294.104 0、282.104 2、259.136 7	281	Dr

注 (note): Dr. 降解有关物质 (degradation related substance); Pr. 工艺有关物质 (process related substance)

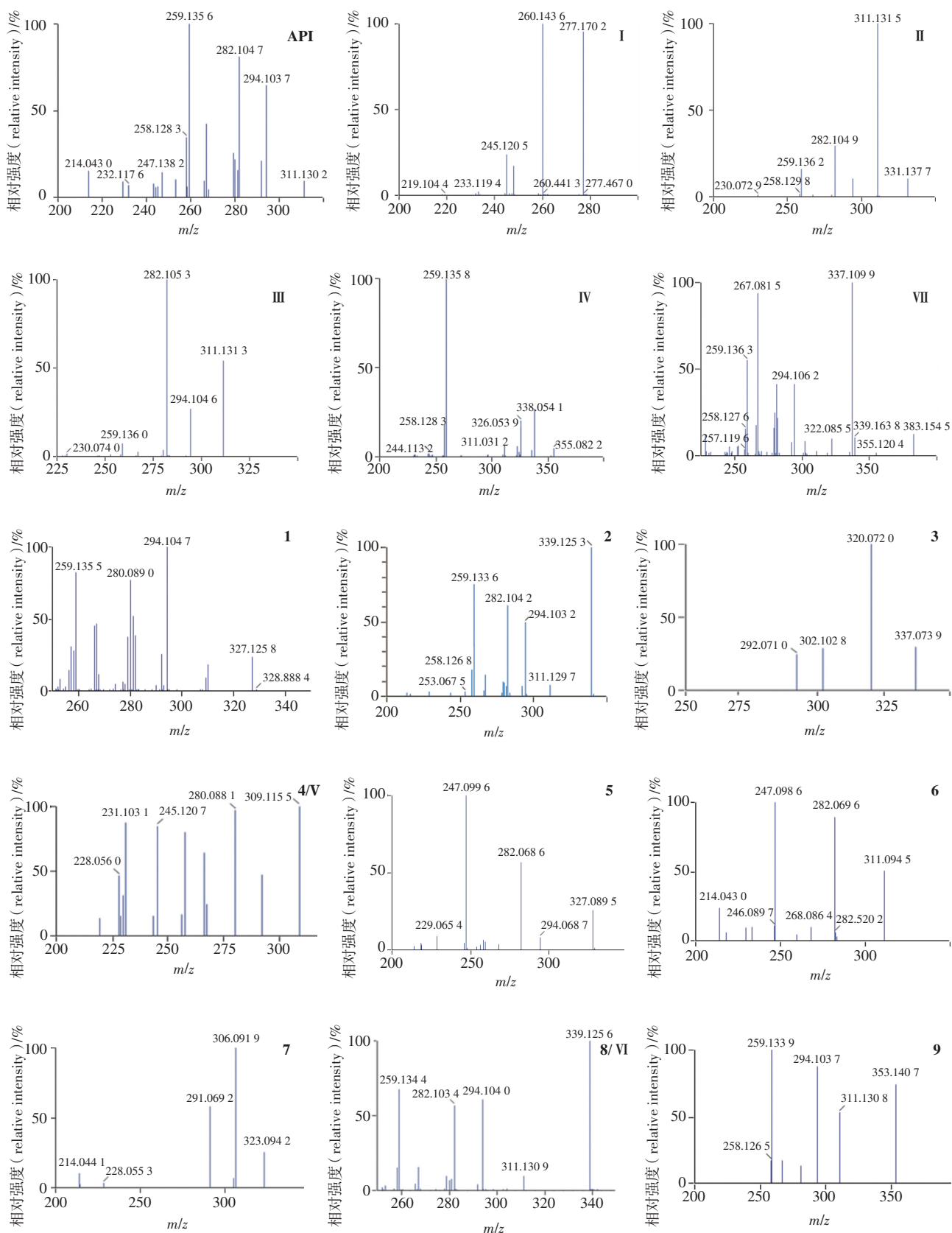


图3 地氯雷他定及其有关物质 $[M+H]^+$ 离子的二级质谱图

Fig. 3 MS/MS spectra of desloratadine and its related substances $[M+H]^+$ ions

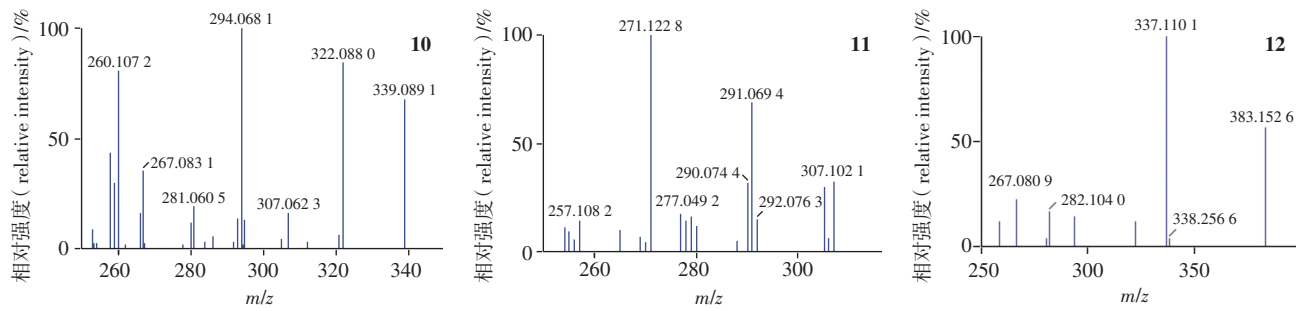


图 3(续)

Fig. 3 (continued)

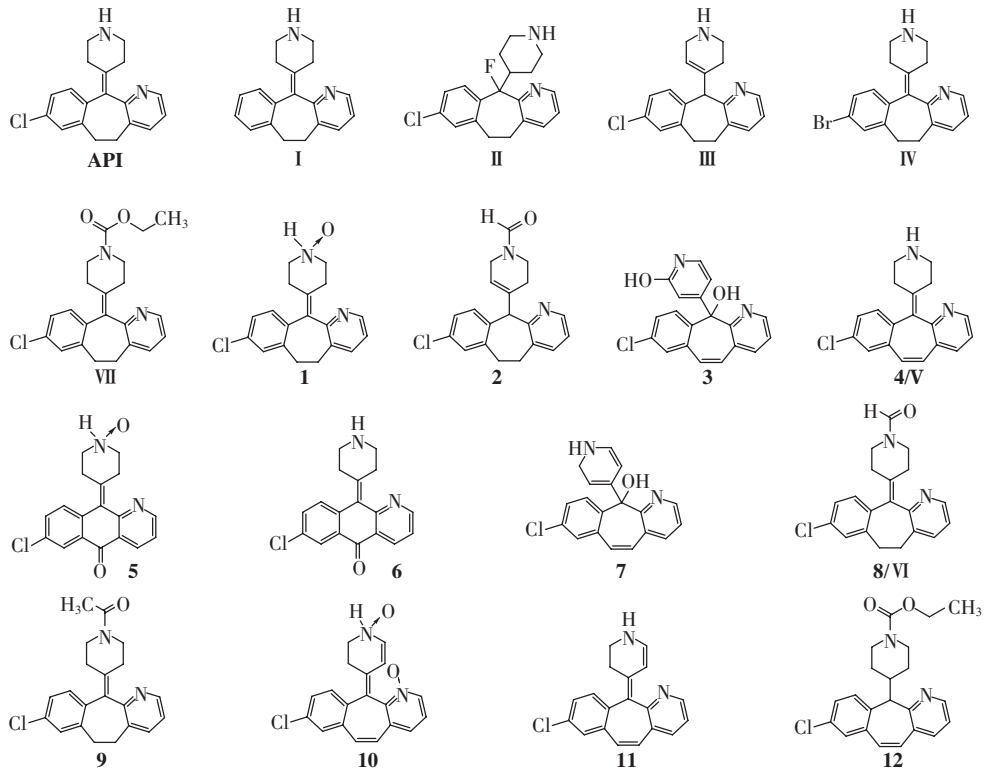


图 4 地氯雷他定及其有关物质的结构

Fig. 4 Structures of desloratadine and its related substances

3.3 已知有关物质的确证

通过液相色谱定位及质谱定性,并与市售对照品对比鉴定各已知有关物质的结构。结果表明,有关物质 4 和 8 分别与 USP 和地氯雷他定国家药品标准草案中已知有关物质脱氢地氯雷他定和 *N*-甲酰化地氯雷他定的结构相应。

对地氯雷他定和典型已知有关物质的母离子及其二级质谱特征碎片离子的元素组成和裂解途径进行分析(图 5),发现其 MS/MS 裂解的规律如下:地氯雷他定的哌啶环易脱去中性氨分子,生成质量数少 17 的 m/z 294.104 4 ($C_{19}H_{17}ClN^+$) 特征碎

片离子,也可脱去中性亚甲基亚胺分子,生成质量数少 29 的 m/z 282.104 4 ($C_{18}H_{17}ClN^+$) 特征碎片离子;另外,8 位的氯原子可进一步脱去,生成质量数少 35 的特征奇电子正离子;地氯雷他定有关物质结构中 11 位或哌啶环氮原子有取代基时,取代基易脱去。根据地氯雷他定及其已知有关物质的这些二级质谱特征,可以辅助其未知有关物质结构的分析鉴定。

3.4 主要未知有关物质的确证

对于各未知有关物质,根据其液相色谱保留行为及质谱特征,以及它们与地氯雷他定或已知有关物

质的差异,结合合成工艺路线和反应机制分析,可推测结构。主要未知降解产物均能够在氧化条件下生

成(图2-f,有关物质1~3、5~12),部分未知杂质(1、4~6、8)也可以在高温和光照条件下形成。

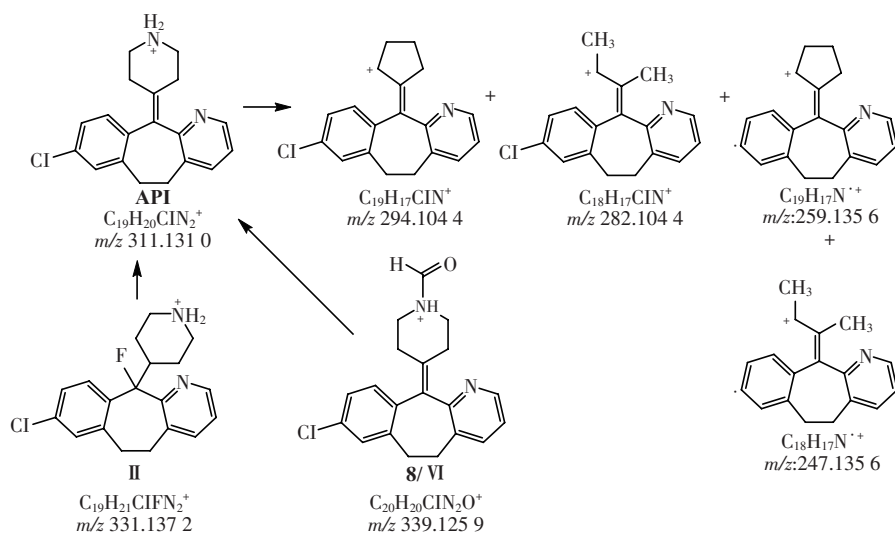


图5 地氯雷他定及其典型已知有关物质 [M+H]⁺ 离子的裂解途径

Fig. 5 Fragmentation pathways of desloratadine and its typical known related substances [M+H]⁺ ions

3.4.1 哌啶环氮原子氧化、酰化或酯化杂质 测得有关物质1 [M+H]⁺ 的准确离子质量为327.1259,与离子式C₁₉H₂₀ClN₂O⁺相应,其二级质谱特征碎片及UV最大吸收均与地氯雷他定具有较大相似性,故鉴定为地氯雷他定氧化降解形成的母核裂解没有明显变化的哌啶-N-氧化杂质:N-氧化-地氯雷他定。测得有关物质2 [M+H]⁺ 的准确离子质量为339.1259,与离子式C₂₀H₂₀ClN₂O⁺相应,与有关物质8为同分异构体。有关物质2和有关物质8主要特征碎片离子基本一致(图3),m/z为311.1297、294.1032、282.1042和259.1336,分别与离子式C₁₉H₂₀ClN₂⁺、C₁₉H₁₇ClN⁺、C₁₈H₁₇ClN⁺和C₁₉H₁₇N⁺相符。其中C₁₉H₂₀ClN₂⁺与地氯雷他定[M+H]⁺结构一致,由[M+H]⁺脱去哌啶环氮原子的N-甲酰基产生。有关物质2的UV最大吸收波长为267nm,比地氯雷他定的最大吸收波长蓝移。所以,有关物质2为地氯雷他定哌啶环氮原子N-甲酰化,且11-亚基异构在哌啶环上形成双键而共轭体系缩短的产物。测得有关物质9 [M+H]⁺ 的准确离子质量为353.1415,与离子式C₂₁H₂₂ClN₂O⁺相应,与地氯雷他定相比多CH₂CO,主要特征碎片离子(图3)为[M+H]⁺中性丢失CH₂CO产生,与地氯雷他定一致,所以有关物质9为地氯雷他定的哌啶环氮原子乙酰化的降解产物。测得有关物质12 [M+H]⁺ 的准确离子质量为383.1521,与氯

雷他定离子式C₁₉H₁₆ClN₂O₂⁺相应,也测得其[M+H]⁺发生羧酸酯特征α裂解丢失中性C₂H₅OH分子产生的碎片离子m/z为337.1101(C₂₀H₁₈ClN₂O⁺),UV最大吸收波长与地氯雷他定基本一致,故推测有关物质12为氯雷他定11-烯亚基异构成5-烯的异构体杂质。

3.4.2 11位取代的杂质 测得有关物质3 [M+H]⁺ 的准确离子质量为337.0738,与离子式C₁₉H₁₄ClN₂O₂⁺相应。有关物质3与地氯雷他定相比多2个O少6个H,不饱和度增加3。其主要特征碎片离子(图3)m/z包括320.0720、302.1028和292.0710,分别与离子式C₁₉H₁₃ClN₂O⁺、C₁₉H₁₄N₂O₂⁺和C₁₈H₁₃ClN₂⁺相应,由[M+H]⁺离子分别脱去羟基游离基、氯自由基以及同时脱去C=O中性分子和羟基游离基产生,与羟基取代和氧化脱氢降解相应,而其最大吸收波长与地氯雷他定相近,所以三环部分的共轭体系未发生明显变化。故推测有关物质3与已知杂质II(11-氟-地氯雷他定)在取代特征上具有一定相似性,其增加的不饱和度由哌啶环的脱氢和氧化所致,为5-烯-11-羟基-(2-羟基吡啶)化-地氯雷他定(图6)。有关物质7与有关物质3相比少1个O多2个H,裂解中性丢失和共轭吸收特征高度相似,故有关物质7是地氯雷他定脱氢和氧化降解程度略低的有关物质3类似物(图4)。

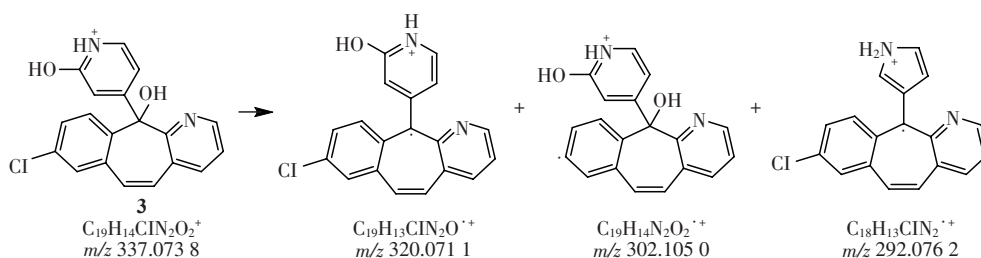


图6 有关物质3 [M+H]⁺离子的裂解途径

Fig. 6 Fragmentation pathway of related substance 3 [M+H]⁺ ion

3.4.3 5,6位氧化成酮的杂质 测得有关物质5和6 [M+H]⁺的准确离子质量分别为327.0895和311.0946,分别与离子式C₁₈H₁₆ClN₂O₂⁺和C₁₈H₁₆ClN₂O⁺相应。有关物质6与地氯雷他定相比,少了CH₄而多了1个O,其主要特征碎片离子(图3)m/z为282.0696、247.0986、246.0897和214.0430,分别与离子式C₁₇H₁₃ClNO⁺、C₁₇H₁₃NO⁺、C₁₇H₁₂NO⁺和C₁₃H₉ClN⁺相应。这些碎片离子分别与[M+H]⁺失去中性亚甲基胺分子以及进一步失去氯自由基、中性HCl分子、中

性C=O和丙炔分子相应,主要裂解行为与地氯雷他定裂解过程基本一致,所以两者哌啶环结构相同,降解发生在三环上,所以推测有关物质6是地氯雷他定5,6位氧化脱羧又成酮的产物。有关物质5元素组成比有关物质6多1个O,其主要特征碎片离子(图3)m/z为294.0687、282.0686和247.0996,与离子式C₁₈H₁₃ClNO⁺、C₁₇H₁₃ClNO⁺和C₁₇H₁₃NO⁺相应,其中C₁₈H₁₃ClNO⁺与[M+H]⁺丢失中性羟胺分子相应,提示有关物质5是有关物质6哌啶-N-氧化杂质(图7)。

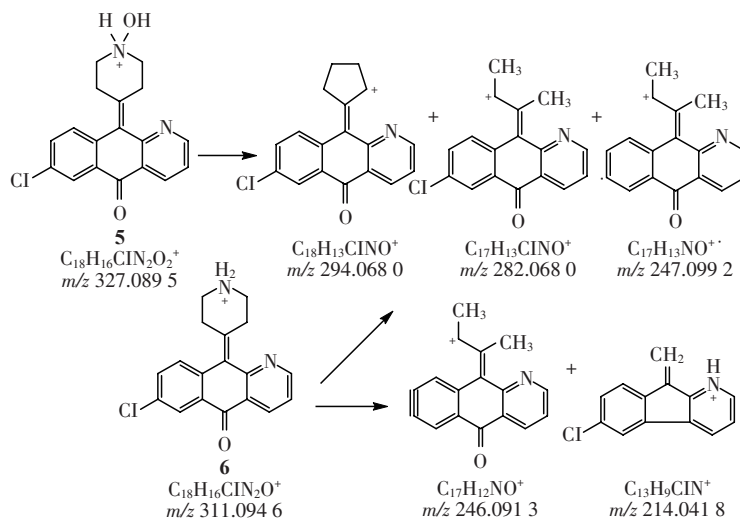


图7 有关物质5和6 [M+H]⁺离子的裂解途径

Fig. 7 Fragmentation pathways of related substance 5 and 6 [M+H]⁺ ions

3.4.4 共轭体系延长的杂质 测得有关物质10和11的[M+H]⁺的准确离子质量分别为339.0895和307.0997,各与离子式C₁₉H₁₆ClN₂O₂⁺和C₁₉H₁₆ClN₂⁺相应,与地氯雷他定相比分别多2个O少4个H或少4个H,不饱和度各增加2,它们的UV最大吸收波长与地氯雷他定的相比均显著红移,表明两者结构中三环共轭体系延长。有关物质11 [M+H]⁺主要特征碎片离子(图3)m/z为292.0763、291.0694、290.0744和271.1228,分别与离子式C₁₈H₁₃ClN₂⁺、

C₁₈H₁₂ClN₂⁺、C₁₉H₁₃ClN⁺和C₁₉H₁₅N₂⁺相应,分别由[M+H]⁺失去甲基自由基、中性CH₄分子、中性NH₃分子以及中性HCl分子得到,故推定有关物质11与地氯雷他定5,6位及哌啶环氧化脱氢产物相应。而有关物质10主要特征碎片离子(图3)m/z为322.0880、307.0623、294.0681、281.0605和267.0831,与离子式C₁₉H₁₅ClN₂O⁺、C₁₈H₁₂ClN₂O⁺、C₁₈H₁₃ClNO⁺、C₁₇H₁₂ClNO⁺和C₁₇H₁₄ClN⁺相应,推定为有关物质11的N-氧化产物(图8)。

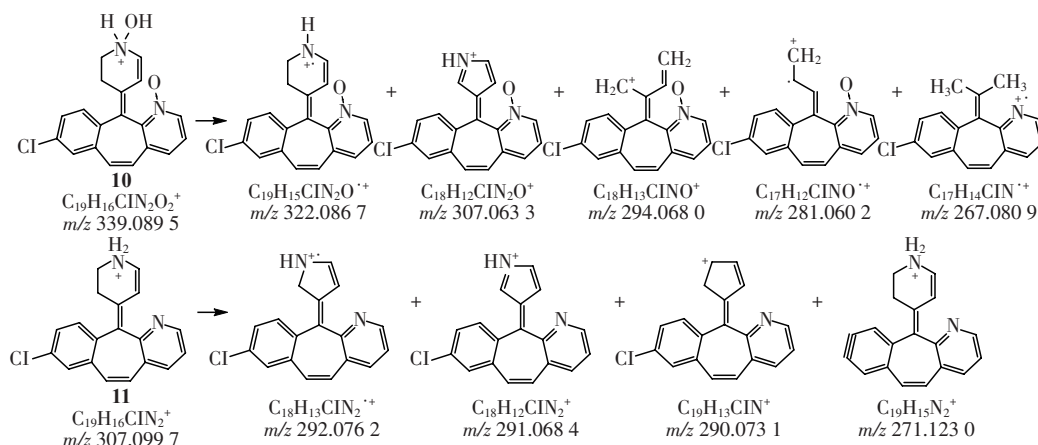


图 8 有关物质 10 和 11 [M+H]⁺ 离子的裂解途径

Fig. 8 Fragmentation pathways of related substance 10 and 11 [M+H]⁺ ions

4 讨论

研究建立的 2D LC-Q TOF MS 分析法适用于地氯雷他定有关物质的液质联用鉴定。共鉴定出 12 个有关物质,其中 3 个为已知结构有关物质,分别为 5-烯-地氯雷他定(4/V)、N-甲酰化地氯雷他定(8/VI)和 N-乙酰化地氯雷他定(9),其余 9 个为本研究根据高分辨质谱解析推定的地氯雷他定氧化降解易形成的主要有关物质的最合理结构。

根据这些有关物质的结构归纳分析表明,地氯雷他定的哌啶和吡啶氮原子均易发生 N-氧化而形成主要氧化降解杂质(1、5、10);5 位易氧化脱氢(3、4、7、11 和 12);11 位易羟基亲电加成(3 和 7);11 位的烯键(4-哌啶亚基)易异构^[15],且哌啶环易氧化脱氢(2、3 和 7);过氧化可使地氯雷他定生成 5,6 位脱羧成酮的杂质(5 和 6)。因此,在地氯雷他定的生产制备、贮存和使用过程中,均应注意氧化降解的质量风险控制。并且,二维液相色谱-质谱联用在药物有关物质的检查和鉴定中将发挥越来越大的作用^[16-17]。

参考文献

[1] ANTHES JC, GILCHREST H, RICHARD C, *et al.* Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H₁ receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 449(3): 229

[2] KOWALSKI ML, LEWANDOWSKA A, WOZNIAK J, *et al.* Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine[J]. *Allergy*, 2005, 60(1): 80

[3] FROSSARD N, STROLIN-BENEDETTI M, PUROHIT A, *et al.* Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65(2): 172

[4] PRADALIER A, NEUKIRCH C, DREYFUS I, *et al.* Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2007, 62(11): 1331

[5] ORTONNE JP, GROB JJ, AUQUIER P, *et al.* Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2007, 8(1): 37

[6] 徐道华. 第三代抗组胺药地氯雷他定[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(12): 1486

XU DH. The efficacy and safety of the third generation antihistamine desloratadine in clinical use[J]. *Chin J New Drugs*, 2005, 14(12): 1486

[7] USP 43-NF 38[S]. 2020

[8] EP 2023[S]. 2023: 2487

[9] 国家药典委员会. 关于地氯雷他定国家药品标准草案的公示[EB/OL]. (2021-09-29) [2024-03-20]. <https://www.chp.org.cn/#/index>

Chinese Pharmacopoeia Commission. Publicity of the Draft National Drug Standard for Desloratadine[EB/OL]. (2021-09-29) [2024-03-20]. <https://www.chp.org.cn/#/index>

[10] 沈万翠. 地氯雷他定联合卡介菌多糖核酸注射液治疗慢性荨麻疹的临床效果[J]. *中国医药指南*, 2023, 21(24): 21

SHEN WC. Clinical effect of desloratadine combined with BCG polysaccharide nucleic acid injection for the treatment of chronic urticaria[J]. *Guid China Med*, 2023, 21(24): 21

[11] 郑跃文, 王荣平. 地氯雷他定联合孟鲁司特钠治疗咳嗽变异型哮喘的价值分析[J]. *北方药学*, 2023, 20(7): 185

ZHENG YW, WANG RP. Value analysis of desloratadine combined with Montelukast sodium in the treatment of cough variant asthma[J]. *J North Pharm*, 2023, 20(7): 185

[12] 袁嘉明, 赖亮, 汪锦才, 等. 在线二维液相色谱技术用于天然产物活性成分筛选中的研究进展[J]. *药学学报*, 2023, 58(5): 1128

YUAN JM, LAI L, WANG JC, *et al.* Advances in online two-

- dimensional liquid chromatography for natural product screening [J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(5): 1128
- [13] 陈珍珍, 张斗胜, 王楠, 等. 利用 LC-MS 和二维色谱相关光谱技术识别 HPLC 色谱图中杂质峰 [J]. *药学报*, 2012, 47(4): 492
CHEN ZZ, ZHANG DS, WANG N, *et al.* Identification of impurity peaks in the HPLC chromatogram by LC-MS and two-dimensional chromatographic correlation spectroscopy [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(4): 492
- [14] DIYOAKHON ZA, 王李杰, 陆宇婷, 等. 喷昔洛韦乳膏有关物质的二维色谱-质谱联用鉴定 [J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(1): 89
DIYOAKHON ZA, WANG LJ, LU YT, *et al.* Identification of the related substances in penciclovir cream by two-dimensional LC-MS techniques [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2024, 44(1): 89
- [15] 崔宏霞, 宋敏, 杭太俊. 氯雷他定有关物质的液质联用鉴定 [J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(5): 505
CUI HX, SONG M, HANG TJ. Identification of the related substances in loratadine with LC/MS [J]. *Pharm Clin Res*, 2013, 21(5): 505
- [16] 章海云, 宿亮, 谢玲玲, 等. 二维液相色谱-三重四极杆串联质谱对富马酸丙酚替诺福韦片美拉德反应杂质的结构分析及检测方法研究 [J]. *药物分析杂志*, 2023, 43(6): 1026
ZHANG HY, SU L, XIE LL, *et al.* Structural analysis and determination of Maillard reaction impurities in tenofovir alafenamide fumarate tablets by 2-dimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2023, 43(6): 1026
- [17] 李洋, 孙捷, 段伟萍, 等. HPLC-Q TOF-MS/MS 结合 NMR 分析甘草酸单铵盐原料及其高温降解杂质 [J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(10): 1748
LI Y, SUN J, DUAN WP, *et al.* Identification and characterization of the related substances of monoammonium glycyrrhizinate and its high temperature degradation by HPLC-Q TOF MS/MS and NMR [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(10): 1748

(本文于 2024 年 4 月 22 日收到)