GC-MS 法测定盐酸西替利嗪中的 2 个烷基氯代物杂质

韩忠丽，卢红华*，李 婷，郝贵周*，张贵民
（鲁南制药集团股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

摘要：建立了气相色谱 - 质谱法测定盐酸西替利嗪（**1**）中的遗传毒性杂质 4- 氯 -4- 甲基戊烷 -2- 酮（**2**）和 2,6- 二氯 -2,6- 二甲基庚烷 -4- 酮（**3**）。采用 VF-WAXms 毛细管柱（0.25 mm×30 m×0.25 μm），选择离子监测模式进行测定。结果显示，**2** 和 **3** 分别在 75.86 ～ 455.16、75.18 ～ 451.08 ng/mL 内线性关系良好，定量限分别为 0.025 和 0.066 ng/mL，回收率分别为 101.66%、102.46%。建立的方法可测定 **1** 中的 **2** 和 **3**，为 **1** 的质量研究提供了参考。

关键词：气相色谱 - 质谱法；盐酸西替利嗪；4- 氯 -4- 甲基戊烷 -2- 酮；2,6- 二氯 -2,6- 二甲基庚烷 -4- 酮；基因毒性杂质
中图分类号：R917；R976 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)12-1705-03
引用：韩忠丽，卢红华，李 婷，等．GC-MS 法测定盐酸西替利嗪中的 2 个烷基氯代物杂质［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(12)：1705-1707．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.12.014

Determination of Two Alkyl Chlorides in Cetirizine Dihydrochloride by Gas Chromatography-mass Spectrometry

HAN Zhongli, LU Honghua*, LI Ting, HAO Guizhou*, ZHANG Guimin
(*National Chiral Pharmaceuticals Engineering and Technology Research Center, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: A gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) method was established for two genotoxic alkyl chloride impurities, namely 4-chloro-4-methylpentan-2-one (**2**) and 2,6-dichloro-2,6-dimethyl-4-heptanone (**3**), in cetirizine dihydrochloride (**1**). The VF-WAXms capillary column (0.25 mm×30 m×0.25 μm) was used, and the measurement was performed in selected ion monitoring (SIM) mode. The results showed that it was linear for **2** and **3** in the ranges of 75.86 – 455.16 ng/mL and 75.18 – 451.08 ng/mL. The limits of quantification were 0.025 and 0.066 ng/mL, respectively. Tthe recoveries were 101.66% and 102.46%, respectively. The established method can determine **2** and **3** in **1**, which provide a reference for the quality study of **1**.

Key Words: gas chromatography-mass spectrometry; cetirizine dihydrochloride; 4-chloro-4-methylpentan-2-one; 2,6-dichloro-2,6-dimethyl-4-heptanone; genotoxic impurity

盐酸西替利嗪（cetirizine dihydrochloride，**1**）是一种 H_1 抗组胺药，通常用于治疗季节性过敏性鼻炎、常年性鼻炎和慢性特发性荨麻疹[1]。在 **1** 的合成过程中，当向反应产物的丙酮溶液滴加盐酸时，盐酸会与丙酮反应生成异丙叉丙酮[2]，并在后续的高温干燥过程中，进一步反应生成 4- 氯 -4- 甲基戊烷 -2- 酮（4-chloro-4-methylpentan-2-one，**2**）与 2,6- 二氯 -2,6- 二甲基庚烷 -4- 酮（2,6-dichloro-2,6-dimethyl-4-heptanone，**3**）[3]。二者均为具有卤代烷烃类警示结构的化合物[4]。目前，尚未见文献报道二者的检测方法。

因未检索到相关的毒理学数据，根据 ICH M7 指导原则[5]，按毒理学关注阈值（threshold of toxicological concern，TTC）法，以每天 1.5 μg 计算，在 **1** 的最大日用量 10 mg 时，**2**、**3** 的限度为 0.015%。

本研究建立了气相色谱 - 质谱（gas chromatography-

收稿日期：2024-02-01
作者简介：韩忠丽（1979—），女，本科，从事药物生产工艺研究。
通信作者：卢红华（1986—），女，工程师，从事药物质量研究工作。E-mail：landourlhh@163.com
郝贵周（1977—），男，高级工程师，从事药物新技术与新剂型研究。E-mail：haoguizhou@lunan.cn

mass spectrometry，GC-MS）法测定 **1** 中的 **2**、**3**，旨在为 **1** 的质量研究提供参考。

1　仪器与试药

7890B-7000D 型气相色谱 - 质谱仪（美国 Agilent 公司）；MS205DU 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 样品（山东新时代药业有限公司，含量 >98.0%，批号 230601、230602、230603）；**2** 对照品（含量 92.1 %，批号 0703-RE-0020）、**3** 对照品（含量 95.3 %，批号 0602-RE-0043）均由广州佳途科技有限公司提供；甲醇（德国 Merck 公司，含量 99.9%，批号 I1148507118）；水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　色谱及质谱条件

色谱条件：色谱柱　以 100% 聚乙二醇为固定液的 VF-WAXms 毛细管柱（0.25 mm×30 m×0.25 μm）；柱温　初始柱温为 50 ℃，保持 2 min，以 30 ℃ /min 升温至 250 ℃，保持 10 min；进样口温度 250 ℃；载气　氦气；柱流速 1.0 mL/min；不分流模式；进样量 1 μL。

质谱条件：离子源 电子轰击离子化（electron impact ionization，EI）模式电离；离子源电压 70 eV；离子源温度 250 ℃；接口温度 280 ℃；采集模式　选择离子监测（selected ion monitoring，SIM）模式；采集离子 **2** *m*/*z* 43（定量）、*m*/*z* 56（定性），**3** *m*/*z* 119（定量）、*m*/*z* 91（定性）。

2.2　溶液配制

空白溶剂：甲醇。

混合对照品贮备液：取 **2** 对照品 40.87 mg、**3** 对照品 39.61 mg，用甲醇定量稀释制成每 1 mL 中含 **2**、**3** 各为 37.5 ng 的混合对照品贮备液。

混合对照品溶液：取上述混合对照品贮备液适量，用甲醇稀释制成每 1 mL 中含 **2**、**3** 各 0.375 ng 的混合对照品溶液。

供试品溶液：称取 **1** 样品 25 mg，置 10 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，即得供试品溶液。

线性系列标准溶液：取上述混合对照品贮备液 20、40、60、80、100、120 μL，分别置 10 mL 量瓶中，用甲醇定容，摇匀，作为线性系列标准溶液。

回收率试验溶液：称取 **1** 样品（批号 230601）25 mg，置 10 mL 量瓶中，分别加入上述混合对照品贮备液 80、100、120 μL，用甲醇溶解并定容，摇匀，分别作为 80%、100%、120%回收率试验溶液，每个浓度制备 3 份。

定量限与检测限溶液：取上述混合对照品溶液逐级稀释，分别以信噪比 *S*/*N* 为 10 和 3 时的溶液作为定量限溶液与检测限溶液。

2.3　方法学验证

2.3.1　专属性试验

取“**2.2**”项下的空白溶剂和混合对照品溶液，并取 **1** 样品（批号 230601），按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件进样测定，记录色谱图。结果（图 1）显示，空白溶剂对待测组分无干扰。

2.3.2　精密度与重复性试验

取“**2.2**”项下的混合对照品溶液，按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件连续测定 6 次，记录色谱图。结果显示，**2**、**3** 保留时间的 RSD（*n*=6）分别为 0.03%、0.005%；峰面积的 RSD（*n*=6）分别为 2.45%、3.16%，说明精密度良好。

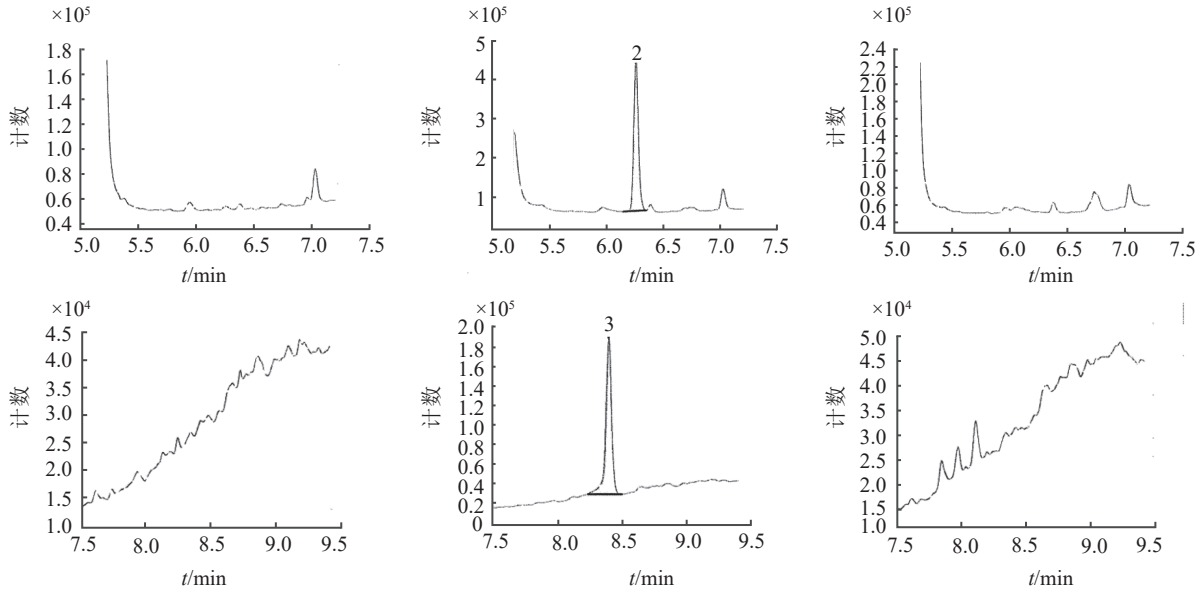
按“**2.2**”项下 100% 回收率溶液的配制方法，平行配制 6 份回收率试验溶液，按“**2.1**”项下色谱和质谱条件进样测定，记录色谱图。结果表明，**2**、**3** 测得含量的 RSD（*n*=6）分别为 2.02%、2.92%，说明重复性良好。

2.3.3　线性试验

取“**2.2**”项下的线性系列标准溶液，按“**2.1**”项下的色谱质谱条件进样测定，记录色谱图。以各组分的质量浓度 *c* 为横坐标、峰面积 *A* 为纵坐标进行线性回归。结果显示，**2** 和 **3** 的回归方程分别为 *A*=2 142.3*c*+15 546，*R*=0.999 5；*A*=677.53*c*+12 760，*R*=0.999 8。这说明 **2** 和 **3** 分别在 75.86 ～ 455.16、75.18 ～ 451.08 ng/mL 内线性关系良好。

2.3.4　回收率试验

取“**2.2**”项下的回收率试验溶液、混合对照品溶液与供试品溶液（**1** 样品批号 230601），按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件进样测定，记录各组分的峰面积。结果显示，**2** 和 **3** 的平均回收率（*n*=9）分别



A—空白溶剂；B—对照品溶液；C—供试品溶液。
上排—**2** 的采集离子通道；下排—**3** 的采集离子通道。
2—**2**；3—**2**。

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

为 101.66%、102.46%，RSD 分别为 2.79%、3.50%，说明方法准确度高。

2.3.5 定量限与检测限

取“**2.2**”项下的定量限溶液，按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件进样测定，重复测定 6 次，结果显示，**2**、**3** 峰面积的 RSD（n=6）分别为 3.17%、4.39%；定量限浓度分别为 0.025、0.066 ng/mL，分别相当于供试品浓度 0.001 0%、0.002 6%；检测限浓度分别为 0.008、0.021 ng/mL，分别相当于供试品浓度的 0.000 32%、0.000 85%。上述结果表明本法灵敏度高。

2.3.6 稳定性试验

取“**2.2**”项下的混合对照品溶液与供试品溶液（**1** 的批号为 230601），分别于室温放置 0、2、4、6、8、10、12 h 时取样，按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件进样测定。结果显示，12 h 内 **2**、**3** 峰面积的 RSD（n=7）均小于 10%，保留时间的 RSD（n=7）均小于 2%，表明对照品溶液与供试品溶液在室温下 12 h 内稳定性良好。

2.3.7 耐用性试验

逐一改变初始柱温（48、52 ℃）、柱流速（0.9、1.1 mL/min）、升温速率（28、32 ℃/min），并分别取“**2.2**”项下的空白溶剂、混合对照品溶液与供试品溶液（**1** 样品批号 230601），其他条件与“**2.1**”项下的色谱和质谱条件相同，分别进样测定，考察样品中待测成分的检出情况。结果表明，待测成分在不同的耐用性条件下的检出结果，与在标准条件下无明显差异，说明本法耐用性好。

2.4 样品测定

取 3 批 **1** 样品，按“**2.2**”项下的方法配制混合对照品溶液与供试品溶液，按“**2.1**”项下的色谱和质谱条件进样测定，按外标法以峰面积计算，结果均未检出 **2** 和 **3**，说明 **2**、**3** 的检测结果均符合要求。

3 讨论

本研究采用气相色谱法，以氢火焰离子化检测器检测 **2** 和 **3**，在限度浓度的对照品溶液色谱图中未能获得较理想的响应信号；采用 GC-MS 法，以

（下转第 1712 页）

参考文献：

[1] 逯元媛．浅析药用辅料对药品安全性的影响表现 [J]．科学咨询，2016,(10)：61-62.

[2] 杨　锐，孙会敏，于丽娜，等．药用辅料对药品安全性的影响 [J]．药物分析杂志，2012, **32**(7)：1309-1314.

[3] 郭雅娟，王彩媚，胡淑君，等．ICP-MS 法检测甘露醇中元素杂质的残留量 [J]．药物分析杂志，2023, **43**(5)：804-810.

[4] 胡淑君，叶秀金，郭雅娟，等．电感耦合等离子体－质谱法测定原淀粉中的 14 种杂质元素 [J]．华西药学杂志，2022, **37**(4)：448-452.

[5] ICH．Q3D(R2) Coordination guidelines elemental impurities guideline [EB/OL]．[2023-10-01]．https://www．fda．gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q3dr2-guideline-elemental-impurities.

[6] 蒋大圆．克林霉素磷酸酯注射液中 10 种元素杂质测定方法的建立 [J]．齐齐哈尔医学院学报，2023, **44**(10)：962-966.

[7] 朱　俐，赵　瑜，尹利辉，等．电感耦合等离子体原子发射光谱法和电感耦合等离子体质谱法检测药品中元素杂质的研究进展 [J]．理化检验－化学分册，2022, **58**(3)：361-372.

（上接第 1707 页）

SIM 模式采集时，**2** 和 **3** 的响应值较高。对本法的线性浓度范围、精密度、回收率、定量限与检测限、溶液稳定性进行了验证，结果显示，本法的准确性好、灵敏度高，溶液稳定性好，可用于 **1** 中 **2** 和 **3** 的检测。与盐酸成盐为原料药生产中常用的工艺，丙酮因毒性低、溶解性好，是原料药精制中常用的溶剂，因此，研究 **2** 和 **3** 在该类化合物中的残留情况，可以为此类化合物的杂质研究提供思路。

参考文献：

[1] SINGH-FRANCO D, GHIN H L, ROBLES G I, *et al*. Levocetirizine for the treatment of allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria in adults and children [J]. *Clin Ther*, 2009, **31**(8)：1664-1687.

[2] 孙建合，卢红华，侯继鹏，等．气相色谱法测定盐酸普拉格雷中的异丙叉丙酮和佛尔酮 [J]．中国医药工业杂志，2022, **53**(6)：901-903.

[3] LEISTNER A, HAERLING S, KREHER J D, *et al*. Risk assessment report of potential impurities in cetirizine dihydrochloride [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, **189**: 113425.

[4] BENIGNI R, BOSSA C. Structure alerts for carcinogenicity and the Salmonella assay system: a novel insight through the chemical relational databases technology [J]. *Mutat Res*, 2008, **659**(3)：248-261.

[5] ICH．Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]．(2017-03-31)．[2023-12-01]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/4/0.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

1611 页：公益广告