

药物杂质结构鉴定的研究进展*

李丹凤, 朱健萍, 卢日刚**

(广西壮族自治区食品药品检验所, 广西南宁 530021)

摘要: 药物杂质是指任何影响药物纯度的物质, 它是反映药物质量的重要指标。药物中的杂质一方面导致药物活性成分含量降低, 影响药物的治疗效果; 另一方面毒性杂质在用药过程中会威胁人类的健康。因此必须选择合适的分析技术进行研究, 确定其来源, 并对其结构进行鉴定。液质联用技术灵敏度高、专属性强、重现性好, 能提供丰富的结构信息, 是目前药物杂质结构鉴定分析领域应用最为广泛的一种技术。本文对近年来液质联用技术在抗生素药物、喹诺酮类药物、沙坦类药物及其他药物中杂质的结构鉴定方面进行综述, 并对其发展趋势进行展望。

关键词: 液质联用技术 杂质 结构鉴定 研究进展 抗生素药物 喹诺酮类药物 沙坦类药物

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7378(2019)04-0281-07

0 引言

任何影响药物纯度的物质统称为杂质。药物中含有杂质会降低疗效和影响稳定性, 有的甚至对人体健康有害或产生其他不良反应^[1]。因此, 对杂质进行检测, 鉴定其可能的结构, 分析其来源, 对控制药物质量至关重要。药品研究者、生产者应尽可能地明确药品中各类杂质的结构、来源、毒性、检测方法以及质控限度^[2]。按人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)要求, 对原料药中含量大于 0.1% 的杂质需要进行结构鉴定。能否快速地鉴别出药物中杂质的结构, 关系到“杂质谱控制”理念应用的成败^[3], 也是当代药物分析中的重要内容之一。

液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)是 20 世纪

70 年代发展起来的一门新的仪器分析方法, 是一种以液相色谱为主要分离手段, 质谱法作为检测手段的色谱检测技术, 集合了液相色谱仪(LC)的高分离能力和质谱仪(MS)的高灵敏度、高专属性特点, 简化了复杂混合物的分离纯化过程。液质联用技术已经成为药物中微量杂质分析的首选技术, 特别是多级质谱和高分辨质谱的发展和运用, 能够在线获得化合物的丰富片段信息和分析组成信息, 可根据一级、二级甚至多级质谱信息确定化合物的分子量并推断出可能分子结构, 为药物杂质的结构鉴定提供快速、准确的方法。近二十年来, 随着液质联用技术发展的日臻完善, 其在药物杂质结构鉴定研究中的应用也越来越广泛, 展现出广阔的应用前景。本文对近年来液质联

* 2018 年广西壮族自治区食品药品监督管理局直属单位食品药品安全科研项目(桂食药科 2018-4)资助。

【作者简介】

李丹凤(1983—), 女, 副主任药师, 主要从事药品的检验与研究。

【**通信作者】

卢日刚(1961—), 男, 主任药师, 主要从事药品的检验与研究, E-mail: gxifdc_hx@163.com。

【引用本文】

DOI: 10.13657/j.cnki.gxkxyxb.20191210.001

李丹凤, 朱健萍, 卢日刚. 药物杂质结构鉴定的研究进展[J]. 广西科学院学报, 2019, 35(4): 281-287.

LI D F, ZHU J P, LU R G. Research progress in structural identification of drug impurities [J]. Journal of Guangxi Academy of Sciences, 2019, 35(4): 281-287.

用技术在抗生素药物、喹诺酮类药物、沙坦类药物及其他药物中杂质的结构鉴定方面的研究进行综述,对其鉴定出的杂质进行归类总结。

1 β -内酰胺类药物

β -内酰胺类药物一般由微生物发酵产生并经纯化、精制以及化学修饰等过程制得,主要分为青霉素类、头孢菌素类等典型的 β -内酰胺和非典型内酰胺如青霉烯、氧头孢、碳头孢、单环内酰胺等,这些抗生素的分子结构中均含有 β -内酰胺环^[4]。分析 β -内酰胺类抗生素的杂质结构应首先推测其杂质来源。可根据产品的生产工艺、反应条件,以及各种起始物、中间体和终产物的理化性质,推测产品中可能出现的各种

表 1 β -内酰胺类抗生素的结构鉴定

Table 1 Structure identification of β -lactam antibiotics

药物名称 Name of the drug	方法 Methods	杂质结构鉴定情况 Structure identification of impurity
阿莫西林 ^[7] Amoxicillin	柱切换二维色谱除盐质谱联用 Desalt mobile phase with 2D column switch and LC-MS	鉴定出 4 种阿莫西林相关杂质,分别为阿莫西林噻唑酸的 2 个同分异构体、Amoxicillinpiperazine-2,5-dimer 和 Closed-cycle dimer Identification of four amoxicillin-related impurities: Two isomers of amoxicillin thiazole, Amoxicillinpiperazine-2,5-dimer and Closed-cycle dimer
氨苄西林 ^[8] Ampicillin	高效液相-电喷雾-质谱 HPLC-ESI-MS	鉴定出氨苄西林 13 种相关杂质,包括氨苄西林的聚合物、异构体和降解产物 Identification of 13 related impurities of ampicillin, including polymers, isomers and degradation products of ampicillin
头孢曲松钠 ^[9] Ceftriaxone sodium	超高压液相-飞行时间-质谱 UPLC-Q-TOF-MS	混合降解产物各成分,包括头孢曲松钠的工艺杂质:三嗪环(杂质 C)、脱乙酰氧基头孢噻肟内酯(杂质 B)、7-ACT(杂质 E),降解杂质: β -内酰胺开环产物、C-3 或 C-8 位侧链断键产物和异构体 Mixed degradation products included process impurities of ceftriaxone sodium: Triazine (impurity C), deacetylcefotaxime lactone (impurity B), 7-ACT (impurity E) and degraded impurities: Beta lactam ring-opening products, C-3 or C-8 side chain broken products and isomer
头孢噻吩钠 ^[10] Cefalothin sodium	超高压液相-质谱 UPLC-MS	鉴定出 6 个杂质的结构并推断其毒性 Identification of the structure of 6 impurities and inferring its toxicity
头孢噻肟钠 ^[11] Cefotaxime sodium	高效液相色谱-电喷雾-离子阱色谱 LC-MS-IT-TOF	鉴定出头孢噻肟钠原料中 26 个有关物质:包括 8 个已知杂质(A、B、C、D、E、F、G、H)、2 个合成起始物料(AE 活性酯和 7-ACA)及 16 个未知杂质 Identification of 26 related substances in cefotaxime sodium raw materials: Including 8 known impurities (A, B, C, D, E, F, G, H), 2 synthetic starting materials (AE active ester and 7-ACA) and 16 unknown impurities
头孢羟氨苄 ^[12] Cefadroxil	高效液相-二级质谱联用 LC-MS-MS	降解物主要有 7S 构型的差向异构体、 Δ^3 -异构体、开环物、头孢羟氨苄亚砷、哌嗪二酮衍生物等 The degradation products mainly include epimers in the 7S configuration, Δ^3 -isomers, ring-opening compounds, cefadroxil sulfoxide, piperazine dione derivatives, etc
头孢他啶 ^[13] Ceftazidime	电喷雾-二级质谱联用 ESI-MS /MS	鉴定出 9 个主要杂质:头孢他啶杂质 F 吡啶、5 位硫醚键被氧化为亚砷生成的 2 个光学异构体杂质、头孢他啶 Δ^3 烯异构体、头孢他啶的 E 型异构体、头孢他啶 β -内酰胺环水解的降解产物、头孢他啶 3 位侧链脱掉吡啶后成内酯的 2 个降解产物、 β -内酰胺环稠和氢化噻嗪环水解开环得到的 β -内酰胺类化合物 Nine major impurities were identified: Ceftazidime impurity F pyridine, 5 optical isomer impurities formed by oxidation of thiol bond to sulfoxide, ceftazidime Δ^3 ene isomer, ceftazidime E isomer, ceftazidime β -degradation products of lactam ring hydrolysis, 2 degradation products of lactone after removal of pyridine from ceftazidime side chain, β -lactam ring condensate and β -lactam compound obtained by hydrolysis and ring opening of hydrogenated thiazine ring
头孢米诺 ^[14] Cefminox	高相液相-质谱 HPLC-MS	鉴定出一个头孢米诺新杂质:(6R,7S)-7-[[[(2S)-2-氨基-2-羧乙基]硫基]乙酰氨基]-3-[[[(1-甲基-1H-四唑-5-基)硫基]甲基]-7-甲硫基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸钠 Its structure was speculated to be sodium (6R,7S)-7-[[[(2S)-2-amino-2-carboxyethyl]thio]acetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-7-methylthio-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

杂质^[5];也可设计加速试验或强制降解试验如热、酸、碱、氧化、光照等,使药物发生降解,再进行相关的仪器分析。

了解药物的 MS 裂解规律,有助于对杂质结构的推测。虽然不同仪器和不同离子化方式所得到的碎片峰的质量数和离子丰度不完全相同,但是仍有一定规律可循。在 MS 分析中,所有 β -内酰胺类抗生素共有的裂解反应是 β -内酰胺环开裂,其他易发生断裂的部位有 7 位侧链酰胺键、2 位碳上的羧基、氨基脲头孢菌素亚氨结构上的甲氧基等^[6]。

近年来,采用 LC-MS 分析并鉴定 β -内酰胺类抗生素杂质结构的报道很多,表 1 总结了近 20 年来该类药物的杂质结构鉴定情况。

续表 1

Continued table 1

药物名称 Name of the drug	方法 Methods	杂质结构鉴定情况 Structure identification of impurity
头孢他美酯 ^[15] Cefetamet pivoxil hydrochloride	超高压液相-飞行时间-质谱 UPLC-TOF-MS	鉴定出 10 个杂质: 包括头孢他美酸、头孢他美酯同分异构体及头孢他美酯的二聚体等 Identification of 10 impurities: Including ceftazidime, cefetamet peptone isomer and ceftazidime dimer, etc.
头孢匹胺钠 ^[16] Cefpiramide sodium	液相-质谱 LC-MS	鉴定出 1 个降解杂质: 头孢匹胺亚砷钠化合物 Identification of one degradation impurity: Cefpiramide sodium sulfoxide compound
头孢呋辛酯 ^[17] Cefuroxime axetil	超高压液相-质谱 UPLC-MS	鉴定出 11 种杂质: 包括头孢呋辛酯 Δ^3 杂质、头孢呋辛酯 E 异构体、头孢呋辛酸、头孢呋辛酸甲酯和头孢呋辛酯亚砷等 Eleven impurities were identified: Including cefuroxime axetil Δ^3 impurity, cefuroxime axetil E isomer, cefuroxime acid, cefuroxime acid methyl ester and cefuroxime axetil ester sulfoxide
头孢拉定 ^[18] Cefradine	液相色谱-飞行时间质谱 HPLC-Q-TOF-MS	鉴定出 1 个未知杂质为双氢头孢拉定 Identification of an unknown impurity: Dihydrocephalosporin
头孢替坦 ^[19] Cefotetan	高效液相-电喷雾-质谱 HPLC-ESI-MS ⁿ	鉴定出 4 个杂质: 5-巯基-1-甲基-四氮唑、头孢替坦内酯、头孢替坦脱羧物和头孢替坦异构体 Four impurities were identified: 5-mercapto-1-methyl-tetrazole, cefotetan lactone, cefotetan decarboxylate and cefotetan isomer

2 氨基糖苷类药物

氨基糖苷类药物是由氨基环醇、氨基糖和糖组成的抗生素总称,其化学结构都是以氨基环醇与氨基糖缩合而成的苷^[20]。氨基糖苷类抗生素易发生耳毒性损害、药热性死亡及肾损害^[21],这与其相关杂质有必然的联系。由于该类抗生素结构中不具备特征的紫外发色团,不宜采用紫外检测器进行相关杂质研究。利用液质联用技术鉴定该类抗生素的杂质结构,有助于分析其引起不良反应的起因。

硫酸庆大霉素是氨基糖甙类广谱抗生素,由小单孢菌发酵经提炼而得,含多种有效成分和杂质。林梅^[22]建立了硫酸庆大霉素 LC-MS 方法,根据质谱碎片并结合相关文献,推断出硫酸庆大霉素产品中含有加纳糖胺、庆大霉素 A₃、庆大霉素 X₂、庆大霉素 B、庆大霉素 C₂、JI-20A、VII-3、庆大霉素 C_{2a}、庆大霉素 B₁ 和西索霉素等有关物质,为硫酸庆大霉素实际生产和质量控制提供科学依据。杨昊等^[23]建立高效液相色谱-电喷雾-离子阱色谱法(HPLC-ESI-IT-MSⁿ)法研究庆大霉素 C_{1a}原料中的杂质谱,明确了庆大霉素 C_{1a}样品中含有庆大霉素 A、庆大霉素 B、西索米星、小诺霉素、威达米星或它们的同分异构体和同系物,并含有庆大霉素 C_{1a}或上述杂质的降解产物。

硫酸奈替米星为半合成的氨基糖甙类抗生素,抗菌谱与庆大霉素相似。袁耀佐等^[24]应用高效液相色谱-电喷雾-离子阱质谱法快速鉴定出硫酸奈替米星样品中 7 个有关物质的结构,分别为西索米星、去甲基西索米星、1-N-乙基-加洛糖胺、5-O-乙基-奈替米

星、2'-N-乙基-奈替米星、3''-N-乙基-奈替米星和 3-N-丙基-依替米星。

小诺霉素又称相模霉素或沙加霉素,是由小单孢菌产生的氨基糖苷类抗生素,是庆大霉素 C2b 组分。袁耀佐等^[25]用宽 pH 值范围的 Gemini NX C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm) 色谱柱,采用诊断碎片离子推断策略的结构推定方法,从硫酸小诺霉素原料中检出 15 个有关物质,并对其中的 14 个物质结构进行归属。

3 四环素类药物

四环素类药物是一类以含有 4 个芳香环的并四苯为结构基础的广谱抗生素,由于药物本身的结构特点,其对各种氧化剂、酸和碱都不稳定。该类抗生素在生产和贮存过程中以及进入环境后发生降解会产生一些代谢和降解产物,主要是差向异构体和脱水产物^[26-27]。李秀琴等^[28]采用超高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱(UPLC-HRTOF/MS)鉴定出四环素中的 4 种杂质,分别为差向四环素、金霉素、差向脱水四环素和脱水四环素。

多西环素又名强力霉素或脱氧土霉素,是一种多环土霉素作为起始原料的半合成抗生素。杨帆等^[29]利用 LCMS-IT-TOF/MS 质谱仪获得多西环素杂质 F 的[M+H]⁺为 m/z 444.165 4, MS³、MS⁴、MS⁵ 前体离子为 m/z 366.136 4, 293.080 7, 278.067 2, 推测出其可能的质谱裂解途径和分子结构。张锦琳等^[30]应用在线脱盐-高效液相色谱-离子阱-飞行时间质谱(2D-LC-IT-TOF/MS)法鉴定 4 个盐酸多西环

素片的有关物质结构,分别为4-表多西环素、美他环素、 β -多西环素、2-乙酰-6-脱碳酰胺多西环素。

金霉素是由链霉菌产生的一种四环素类抗生素,主要作为兽用抗生素大量使用。方东升^[31]应用液相色谱-电喷雾离子化质谱法分析饲料级金霉素样品的杂质组分,并根据各组分的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 鉴定出该样品中含有四环素、差向异构四环素和差向异构金霉素杂质等组分。

4 大环内酯类药物

大环内酯类药物按其母核结构,主要可分为十四元环和十六元环两大类;前者主要为红霉素及其衍生物,后者主要为螺旋霉素和吉他霉素的衍生物^[32]。大环内酯类抗生素杂质基本保留了原药分子的骨架结构,因此大多具有相似的质谱裂解途径、中性丢失(H_2O 、 CH_3OH 等)和碎片离子(糖基片段、内酯环片段等)^[33]。

许卓妮等^[34]通过Orbitrap Elite高分辨质谱仪对阿奇霉素降解产物进行高分辨元素组成分析和二级质谱的测定,研究其中4个主要降解产物并推测其结构,认为阿奇霉素经酸降解和高温破坏得到的杂质主要是去氧糖胺基阿奇霉素,经氧化降解的杂质主要是阿奇霉素-N-氧化物,经碱破坏的主要产物为内酯环开环水解、脱水或糖基片段丢失。

Wang等^[35]采用《中国药典》2010年版项下的液相色谱条件、正电离模式的电喷雾离子源串联质谱法对乙酰螺旋霉素中的未知组分进行解析,共检出主组分在内的83种组分,其中包括31种新杂质和31种部分解析的杂质(异构体或者糖基变异);主要杂质来源于起始原料和合成工艺。

Leonard等^[36]利用高效液相色谱-质谱联用法检测克拉霉素原料药中的11种有关物质,通过二级质谱和三级质谱的碎片离子信息,确定各相关化合物的结构,其中包括9位羰基碳被氮原子取代形成的杂质。

Chitneni等^[37]利用高效液相色谱-质谱联用法鉴定红霉素降解杂质的结构,其中红霉素经酸降解时6,9位和9,12位连接成环,形成脱水红霉素C杂质,经碱降解时内酯环断裂形成伪红霉素E烯醚杂质。

van den Bossche等^[38]利用液质联用仪鉴定出交沙霉素中的18个有关物质,其中包括羟基移到13位产生的杂质,还有双键位置在9,10位和11,12位分别产生的杂质。

5 喹诺酮类药物

喹诺酮类,又称吡酮酸类或吡啶酮酸类,是一类含4-喹诺酮基本结构的人工合成抗菌药。该类药物的不良反应在很大程度上与药物的母核结构、取代基的种类和取代位置等相关^[39]。对喹诺酮类药物中杂质进行系统的分析研究,鉴定其结构,对提高杂质控制标准,保证临床疗效和病人用药安全均有重要的意义。

王维剑等^[40]通过HPLC-MS对左氧氟沙星经酸、氧化、光照破坏的样品进行分析,结果发现左氧氟沙星酸降解产物为去羧基左氧氟沙星,氧化降解产物为左氧氟沙星-N-氧化物,两个光照降解产物分别为去甲基左氧氟沙星、左氧氟沙星-N-氧化物。

郑亚杰等^[41]采用LC-HRMS/MS联用技术,建立适用于喹诺酮类药物中微量或未知杂质的整合性结构分析方法,对左氧氟沙星、环丙沙星和莫西沙星经强制破坏试验处理后的样品进行综合分析,并鉴定出5个左氧氟沙星相关杂质的结构。另外,该研究对莫西沙星和环丙沙星等一批代表性的喹诺酮类药物,以及经过强制破坏试验处理后的样品进行综合分析,一共鉴定出5个莫西沙星相关杂质和13个环丙沙星相关杂质的结构。

贺玖明等^[42]采用高分辨液相色谱(RRLC)对莫西沙星原料在30% H_2O_2 中的氧化降解产物进行分离,分别设定高低碰撞能量的TOF-MS实验采集质谱数据,获取母离子与碎片离子等质谱信息,从而得到10个该药物降解杂质的结构及相对含量。

黄婧等^[43]采用高效液相色谱-三重串联四极杆质谱联用仪测定依诺沙星的有关物质准确母离子及子离子,并结合裂解规律、对照品和依诺沙星生产工艺,对3种主要有关物质进行结构推定,认为三者均具有依诺沙星的1,8-萘啶母核结构。

6 沙坦类药物

沙坦类药物即血管紧张素II受体拮抗剂类抗高血压药物,是继血管紧张素转化酶抑制剂之后的一类新型降压药。沙坦类药物的杂质研究多是通过HPLC法进行^[44-45]。近年来,随着液质联用技术的应用越来越广泛,分析并鉴定该类物质杂质结构的报道越来越多。

缬沙坦是由瑞士诺华公司开发,1996年获美国FDA批准,是目前全球处方量最大的沙坦类药物。

物^[46]。刘朝霞等^[47]对8个厂家的175批缬沙坦胶囊进行有关物质的检测分析,并采用LC-MS/MS技术分析推断出缬沙坦杂质F的结构,命名为缬沙坦乙酯。王燕等^[48]采用LC-MS/MS法对复方缬沙坦氨氯地平片中有关物质进行定性分析,并根据有关物质的PDA谱、质谱母离子及子离子谱进行解析,鉴别出11个复方缬沙坦氨氯地平片中有关物质的结构。

吴强等^[49]采用四级杆复合线性离子阱液-质联用仪对阿齐沙坦的光降解产物和酸降解产物进行结构推测,鉴定出光降解主要产物为1-((2'-1H-双吡丙啶-3-基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-2-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-7-羧酸,酸降解主要产物为2-氧代-3-((2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑酮-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸。

方玉玲等^[50]采用液相色谱-光电二极管阵列检测器-四极杆飞行时间质谱联用(LC-PDA-QTOF-MS)对氯沙坦钾中工艺杂质进行结构确认及分析,确定氯沙坦钾成品质量的RRT 1.12杂质为氯沙坦羧酸衍生物,该杂质产生的主要原因是反应过程中关键原料氯脒进行四氮唑反应不完全,在后处理过程中水解产生的。

7 其他药物

随着液质联用技术不断地成熟,在进行杂质谱研究的过程越来越多的研究者更倾向于利用该技术进行结构鉴定。彭玉薇等^[51]采用高效液相色谱-离子阱质谱串联技术在线鉴定氨氯地平原料药中未知杂质的结构,得到3个未知杂质分别为二甲酯式氨氯地平、甲酯异丙酯式氨氯地平、异丙酯乙酯式氨氯地平。庾莉菊等^[52]采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用技术(UPLC-MS/MS)对青蒿素样品中的主要杂质进行结构确认,其中杂质I为青蒿烯,杂质II可能为青蒿素的异构体。熊婧等^[53]采用超高压液相-质谱(UPLC-MS)联用技术鉴定盐酸苄丝肼中的未知杂质为盐酸三羟苄基苄丝肼。彭琳等^[54]采用液质联用-电喷雾负离子模式,通过比较杂质和对照品的质荷比对注射用兰索拉唑的杂质进行定性研究。吴川彦等^[55]采用高效液相-飞行时间-质谱法(HPLC-Q-TOF-MS)对米诺地尔及凝胶有关物质的分析,推断出8个杂质的结构,均为新发现的降解产物。

8 展望

液质联用技术将高分离能力的色谱技术和高定

性能力的质谱技术相结合,不但拥有色谱法的优点,还弥补了色谱法的一些不足。该技术在使用色谱法对药物中的有关物质进行有效分离的基础上,进一步利用一级、二级甚至多级质谱碎片信息推测其有关物质的结构,提高定性能力,避免传统的分离、制备等较为繁琐的前处理过程,更有利于多组分的药物识别。随着液质联用技术的不断进步,该技术已成为能够快速准确地发现及鉴定药物中杂质结构的最优方法。

液质联用技术尽管在药物及杂质分析领域表现出一定的优势,但在实际的应用中同样也存在一定的问题与不足,需要进一步的完善。该技术在通过二级或多级质谱碎片信息进行结构推导时,无法对结构中部分基团的位置或空间构型进行确定;而且得到的质谱信息量大,需要较为繁琐的数据处理过程,尚未有较为全面的数据库可查询,这是利用该技术进行结构鉴定的一个缺陷。由于杂质在样品中含量极微,用富集的制备方法获得杂质精制品的工作量大,甚至还需要特殊的设备,成为药物杂质谱研究的瓶颈所在。期待有更先进的分析手段来加速发展并推动这方面工作的深入研究。

参考文献

- [1] 韦日伟,王昆,吴先富,等. 药物中有关物质检测方法的研究进展及应用[J]. 中国药师, 2015, 18(5): 851-855.
- [2] 胡昌勤. 化学药品杂质控制的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(15): 1727-1734.
- [3] 胡昌勤. 化学药品杂质控制的现状与展望[J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(6): 679-687.
- [4] 蒋煜,张哲峰,王虹. β -内酰胺类抗生素异构体杂质研究和质控进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 561-566.
- [5] 胡昌勤,蒋煜,张靖溥,等. 对 β -内酰胺抗生素中微量不稳定杂质研究策略与方法的思考[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 4-12.
- [6] 胡敏,胡昌勤,刘文英. LC/MS鉴定头孢菌素降解物结构[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(3): 369-373.
- [7] 江竹莲,张伟,刘绿叶. 柱切换二维色谱除盐质谱联用鉴定阿莫西林中杂质[J]. 山东化工, 2015, 44(2): 59-66.
- [8] 牛长群,祝仕清. 氨苄西林、阿莫西林中相关物质的LC-MS分析[J]. 药学学报, 2001, 36(10): 758-761.
- [9] 于佳,杨利红,胡昌勤,等. 头孢曲松钠降解试验及降解产物的结构鉴定[J]. 中南药学, 2014, 12(2): 106-109.
- [10] 高景会,史静杰,王蕊,等. HPLC和MS法研究头孢噻吩钠有关物质的种类与含量[J]. 中国药师, 2016, 19(2): 274-286.
- [11] 侯玉荣,黄敏文,赵丽丽,等. 应用高效液相色谱串联质

- 谱法分析头孢噻肟钠的杂质谱[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(8): 681-689.
- [12] ROURICK R A, VOLK K J, KLOHR S E, et al. Predictive strategy for the rapid structure elucidation of drug degradation [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1996, 14(12): 1743-1752.
- [13] 王双双, 宋凡, 杭太俊, 等. 注射用头孢他啶有关物质的色谱-质谱结构鉴定[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(1): 102-109.
- [14] 戴海燕, 黄立强, 王学桥, 等. 头孢米诺有关物质的合成及结构鉴定[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(2): 131-133.
- [15] 李丹凤, 颜其双, 邓鸣, 等. 盐酸头孢他美酯分散片有关物质的色谱-质谱结构鉴定[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(3): 451-460.
- [16] 马春华, 杨晨, 任凤英, 等. 头孢匹胺钠氧化降解杂质结构鉴定[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(3): 186-191.
- [17] 胡娟妮, 李文莉, 吴琦琦, 等. 液质联用法分析头孢呋辛酯原料药中的未知杂质[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(7): 1177-1186.
- [18] 潘芳芳, 朱培曦, 黄巧巧, 等. 液相色谱-四极杆飞行时间质谱法分析头孢拉定中的主要杂质[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(1): 133-137, 145.
- [19] 李进, 张斗胜, 姚尚辰, 等. LC/MS 法分析头孢替坦二钠原料中的杂质[J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(6): 775-785.
- [20] 杨利红, 胡昌勤, 刘文英. 14 种氨基糖苷类抗生素质谱分析[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(8): 1050-1057.
- [21] 袁胜红. 儿科应用氨基糖苷类抗生素的不良反应分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(3): 170-171.
- [22] 林梅. 硫酸庆大霉素有关物质的质谱研究与结构分析[J]. 福建分析测试, 2014, 23(6): 40-48.
- [23] 杨昊, 袁耀佐, 赵恂, 等. 用 HPLC-ESI-IT-MSn 法研究庆大霉素 C1a 的杂质谱[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(5): 413-418.
- [24] 袁耀佐, 张玫, 钱文, 等. 高效液相色谱-电喷雾-离子阱质谱法快速推定硫酸奈替米星中有关物质的结构[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(18): 1428-1433.
- [25] 袁耀佐, 谭力, 张玫, 等. HPLC-ESI-IT-MSn 法快速推定硫酸小诺霉素中有关物质的结构[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(1): 31-37.
- [26] 王聪, 钮正睿, 曹进, 等. 4 种四环素类抗生素的电喷雾质谱裂解规律研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1211-1216.
- [27] 李伟明, 鲍艳宇, 周启星. 四环素类抗生素降解途径及其主要降解产物研究进展[J]. 应用生态学报, 2012, 23(8): 2300-2308.
- [28] 李秀琴, 符惠, 张庆合, 等. 超高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱鉴定四环素杂质及纯度标准物质的研制[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(11): 1982-1988.
- [29] 杨帆, 张娅, 张锦琳, 等. 盐酸多西环素 ChP 2015 标准检测的紧邻主成分后杂质的制备及鉴定[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 695-701.
- [30] 张锦琳, 张娅, 赵述强, 等. 在线脱盐-高效液相色谱-离子阱-飞行时间质谱法鉴定盐酸多西环素有关物质结构[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(23): 2073-2080.
- [31] 方东升. 液相色谱/电喷雾质谱联用分析金霉素中的杂质组分[J]. 海峡药学, 2005, 17(2): 43-46.
- [32] 姚尚辰, 胡昌勤. 中国药典 2015 年版大环内酯类抗生素的拟增修订重点[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(4): 373-379.
- [33] 黄珊, 李悦, 朱红激. 大环内酯类抗生素杂质谱研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(3): 299-305.
- [34] 许卓妮, 李悦, 沈舜义. 阿奇霉素中有关物质的 LC-MS 法检测[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(12): 1262-1267.
- [35] WANG M J, PENDELA M, HU C Q, et al. Impurity profiling of acetylspiramycin by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography A*, 2010, 1217(42): 6531-6544.
- [36] LEONARD S, FERRARO M, ADAMES E, et al. Application of liquid chromatography/ion trap mass spectrometry to the characterization of the related substances of clarithromycin [J]. *Rapid Communication in Mass Spectrometry*, 2006, 20(20): 3101-3110.
- [37] CHITNENI S K, GOVAERTS C, ADAMS E, et al. Identification of impurities in erythromycin by liquid chromatography-mass spectrometric detection [J]. *Journal of Chromatography A*, 2004, 1056(1/2): 111-120.
- [38] VAN DEN BOSSCHE L, DAIDONE F, VAN SCHEP-DAEL A, et al. Characterization of impurities in josamycin using dual liquid chromatography combined with mass spectrometry [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2013, 73: 66-67.
- [39] LAPI F, TUCCORI M, MOTOLA D, et al. Safety profile of the Fluoroquinolones [J]. *Drug Safety*, 2010, 33(9): 789-799.
- [40] 王维剑, 李涛, 李军, 等. HPLC-MS 法鉴定左氧氟沙星的降解产物[J]. 药学学报, 2012, 47(4): 498-501.
- [41] 郑亚杰, 张瑞萍, 高杨, 等. 左氧氟沙星中杂质的 LC-MS/MS 定量分析方法及其市售制剂的质量评价研究[J]. 药学学报, 2016, 51(3): 444-449.
- [42] 贺玖明, 郑亚杰, 高杨, 等. 液相色谱能量相关二级质谱

- 快速鉴定药物氧化降解产物[J]. 分析化学, 2015, 43(4):479-483.
- [43] 黄婧, 吴宏伟, 李玲玲. 依诺沙星制剂有关物质的研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(2):330-338.
- [44] 丁雪琴, 晁若冰, 廖靓, 等. HPLC测定替米沙坦的含量和有关物质[J]. 华西药学杂志, 2003, 18(3):212-214.
- [45] 顾维钧, 侯玉婷, 杨明华, 等. 高效液相色谱法测定阿奇沙坦的含量和有关物质[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(12):2185-2191.
- [46] 蔡鹏俊, 李悦. 几种沙坦类药物的杂质谱研究现状[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3):377-405.
- [47] 刘朝霞, 程奇蕾, 何兰. 缬沙坦胶囊有关物质的检测分析[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(18):1624-1629.
- [48] 王燕, 毛白杨, 狄斌, 等. LC-MS/MS法分析复方缬沙坦氨氯地平片中的有关物质[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(5):611-622.
- [49] 吴强, 陈金嫫, 何广卫. LC-MS/MS鉴定阿齐沙坦降解产物[J]. 广州化工, 2014, 42(19):105-107.
- [50] 方玉玲, 林金生, 朱文泉, 等. LC-PDA-QTOF-MS联用法研究氯沙坦钾的未知工艺杂质[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(12):2224-2230.
- [51] 彭玉薇, 姚美村, 罗忠华, 等. 高效液相色谱-离子阱质谱串联技术在线鉴定氨氯地平原料药中未知杂质的结构[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(5):920-926.
- [52] 庾莉菊, 李秀梅, 李婕, 等. 青蒿素有关物质检查方法探讨[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(9):1648-1653.
- [53] 熊婧, 袁猛, 黄海伟, 等. 盐酸苯丝肼有关物质检查方法改进及杂质鉴定[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11):2035-2040.
- [54] 彭琳, 刘雁鸣, 龙海燕, 等. 注射用兰索拉唑杂质定量测定及定性研究[J]. 中国药师, 2015, 18(2):319-323.
- [55] 吴川彦, 胡兵, 黄靓玥, 等. HPLC-Q-TOF-MS法对米诺地尔及凝胶有关物质的分析[J]. 中国药师, 2017, 20(12):2267-2272.

Research Progress in Structural Identification of Drug Impurities

LI Danfeng, ZHU Jianping, LU Rigang

(Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute for Food and Drug Control, Nanning, Guangxi, 530021, China)

Abstract: Drug impurity refers to any substance that affects the purity of a drug, and it is an important indicator of drug quality. The impurities in the drug, on one hand, lead to a decrease in the content of the active ingredient of the drug, which affects the therapeutic effect of the drug, and on the other hand, the toxic impurities may threaten human health during the course of administration. Therefore, it is necessary to select suitable analysis techniques for research, determine its source, and identify its structure. Liquid chromatography-mass spectrometry has high sensitivity, strong specificity, good reproducibility, and can provide rich structure information. It is currently the most widely used technology in the field of structural identification and analysis of drug impurities. This article reviews the recent LC-MS technology in the structure identification of impurities in antibiotics, quinolones, sartans and other drugs, and the development trend of LC-MS technology is prospected.

Key words: LC-MS technology, impurities, structure identification, research progress, antibiotics, quinolones, sartans

责任编辑:米慧芝