

来曲唑及来曲唑片药典标准制定研究概述

岳志华¹, 王志军¹, 梁键谋², 何 兰^{3*}

1. 国家药典委员会, 北京 100061

2. 浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310052

3. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629

摘 要: 来曲唑及来曲唑片为《中国药典》2020年版二部新增品种。有关物质是药品的关键质量属性, 此项药典标准的制定对于药品质量控制起到重要作用。重点针对来曲唑有关物质项的标准起草、复核、公示、审核及确定过程进行详细分析, 阐明了来曲唑原料药及片剂药典标准制定的思路 and 过程, 同时也为其他药品标准的提升及药典标准制定提供了参考。

关键词: 来曲唑; 来曲唑片; 国家药品标准提高; 药典标准建立; 质量控制

中图分类号: R921 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 09-2036-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.034

Establishment of Chinese pharmacopoeia standards for letrozole and Letrozole Tablets

YUE Zhihua¹, WANG Zhijun¹, LIANG Jianmou², HE Lan³

1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China

2. Zhejiang Institutes for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China

3. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: The Monograph of letrozole and letrozole tablets have been added to the 2020 version of Chinese Pharmacopoeia (Volume II). The impurities control is the key quality attribute of letrozole, so this paper focused on the drafting, review, publicity, review and determination process of letrozole impurities specification. This paper clarified the ideas and processes of pharmacopoeia standard formulation for letrozole and letrozole Tablets, and also provides a reference of the formulation of the pharmacopoeia standard.

Key words: letrozole; Letrozole Tablets; improvement of national drug standards; establishment of the pharmacopoeia standards; quality control

来曲唑, 化学名为4,4'-(1*H*-1,2,4-三氮唑-1-基-亚甲基)-二苯基, 是一种高度特异性的非甾体类第三代芳香化酶抑制剂, 主要用对绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗^[1-2]。来曲唑原研为瑞士诺华制药有限公司(Novartis Pharma Stein AG), 原研片剂(2.5 mg)已在国内批准上市。来曲唑片国内有两家企业获批生产, 且已收入最新版国家基本药物目录(2018年版)^[3]及国家医保目录(2019年版)^[4]。经国家药品监督管理局药品审评中心“原料药、药用辅料和药包材登记信息公示”平台, 目前国内已有19家来曲唑原料药企业登记备案, 其中14家产品已获得批准在上市制剂中使用(标记为A)。来曲

唑原料药生产企业众多, 执行国家标准WS₁-(X-017)-2006Z或各自注册标准; 来曲唑片生产企业执行国家标准WS₁-(X-087)-2005Z或各自注册标准。鉴于原国家标准建立时间较早, 某些检查项目缺失或限度设置较宽, 因此有必要修订国家标准以更好地控制其质量。国家药典委员会(以下简称药典委)安排了来曲唑及片剂标准提高研究课题, 由具备资质[如通过中国合格评定国家认可委员会(CNAS)认证]的两个实验室机构分别进行起草及复核工作。经过标准审核、公示、收集反馈意见再审核等步骤, 最终收入《中国药典》2020年版二部^[5]。本文重点针对来曲唑药典标准中有关物质项的建立过程

收稿日期: 2021-01-14

第一作者: 岳志华, 副研究员, 研究方向为药品标准制定研究。E-mail: yuezhihua@chp.org.cn

*通信作者: 何 兰, 研究员, 研究方向为药品质量分析研究。E-mail: helan1961@aliyun.com

进行分析,希望为其他化学药标准提升及药典标准的制定提供参考。

1 来曲唑药典标准有关物质方法的建立

1.1 样品收集及文献调研

标准提高工作中,应尽可能征集国内上市销售的产品,包括原研进口产品;且每个企业尽可能收集不少于3批样品(其中包括1批近效期的产品)。来曲唑原料药共征集到国内3家企业共9批产品,进行试验研究工作。收集样品的同时,还需查阅本品生产的处方工艺、国内外标准及其他相关文献情况。经查,来曲唑在《美国药典》USP40及《欧洲药典》EP9.0中均有收载(片剂在USP40有收载),国内企业执行国家标准[标准号为WS₁-(X-017)-2006Z]或各自注册标准。国家标准WS₁-(X-017)-2006Z仅控制来曲唑杂质总量,限度为1.0%;且单个杂质未作控制,已不能达到目前杂质研究相关指南(如ICH Q3A)的要求。经调研相关企业及科研文献资料^[6-9],来曲唑合成过程中可能产生的工艺杂质主要包括4,4'-(1*H*-1,3,4-三氮唑-1-基-亚甲基)-二苯氰(即来曲唑异构体,分子式C₁₇H₁₁N₃,相对分子质量285.31,简称工艺杂质¹)和4,4',4''-亚甲基三苯甲腈(分子式C₂₂H₁₃N₃,相对分子质量319.36,简称工艺杂质²)。另外,来曲唑对光照、高温、高湿较稳定,在常温遮光、密封贮藏条件下无明显降解杂质产生^[7-9],因此标准中重点关注上述2个工艺杂质,其结构式相关信息见图1。

1.2 试验工作及色谱条件的确定

有关物质分析方法建立前,需对现行国家标准WS₁-(X-017)-2006Z、注册标准、国外药典(USP40

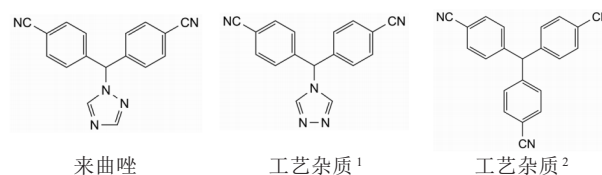


图1 来曲唑及工艺杂质结构式相关信息

Fig. 1 Structure formula of process impurities of letrozole

及EP9.0)或文献方法进行试验比较及分析。如表1所示,由于国家标准及某些注册标准中的等度洗脱方法无法有效检出杂质,故参照USP40及EP9.0采用梯度洗脱方法开展研究;又经比较,发现USP40色谱系统检出杂质能力较好,故最终拟定标准色谱条件参照其建立。另外,原国家标准采用240 nm作为杂质检测波长(来曲唑最大紫外吸收波长为240 nm);USP和EP则选择230 nm波长检测有关物质(在此波长下已知杂质有较大紫外吸收)。经用两个厂家(A和B)生产的样品试验,230 nm波长处检测到的杂质个数及含量均较240 nm波长处更多(表2),因此确定230 nm作为来曲唑杂质检测波长。通过拟定色谱系统^[5],可有效检出来曲唑主成分、工艺杂质¹、工艺杂质²及其他相邻杂质。典型色谱图[使用色谱柱MN nucleodur C₁₈(25 cm×0.46 cm, 5 μm)]见图2。

1.3 有关物质方法验证及复核

初步建立有关物质测定方法后,还应对分析方法进行验证。有关物质限度测定的方法验证重点关注专属性、灵敏度和耐用性^[10]。试验分别选取了4种不同品牌和长度的色谱柱开展了上述方法学验证考察。色谱柱信息为:Boston C₁₈(150 mm×4.6 mm,

表1 来曲唑有关物质不同方法及测定结果对比

Table 1 Different methods and determination results of impurities in letrozole

标准	色谱条件	试验结果
原国家标准WS ₁ -(X-017)-2006Z 及某些国内注册标准	等度洗脱	经试验,来曲唑主峰出峰时间过快(5 min左右),工艺杂质 ¹ 和工艺杂质 ² 均在主峰之前出峰,且分离度不佳;另外有杂质峰在溶剂峰附近出峰,存在一定的干扰
USP40	梯度洗脱	色谱系统分离杂质能力较好
EP9.0	梯度洗脱	相比USP方法,EP色谱系统分离杂质能力较弱,且梯度运行时间更长

表2 来曲唑在不同检测波长下有关物质测定结果

Table 2 Determination results of impurities under two detection wavelengths for letrozole

样品	240 nm			230 nm		
	最大杂质/%	杂质总量/%	杂质个数	最大杂质/%	杂质总量/%	杂质个数
厂家A	0.03	0.10	5	0.65	0.79	7
厂家B	0.38	0.68	5	0.41	0.84	7

5 μm)、MACHEREY NAGEL Nucleosil C₁₈(125 mm×4.6 mm, 5 μm)、Agilent C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm)和Dionex Acclaim C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)。经用上述色谱柱分别考察,结果表明来曲唑与主要已知杂质之间,以及已知杂质与其他未知杂质之间都能达到良好分离,有关物质测定结果无明显差异,且检测灵敏度可达0.05%,说明方法专属性、灵敏度及耐用性均较好。经考察发现使用250 mm长度的

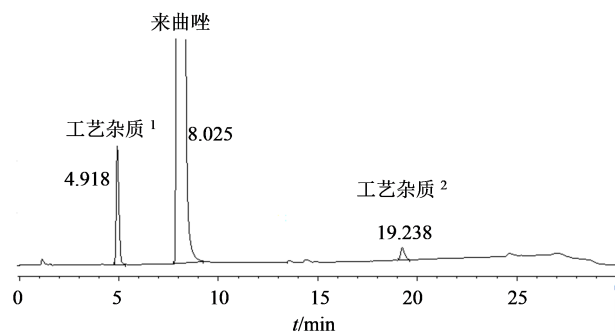


图2 来曲唑有关物质HPLC测定典型色谱图

Fig. 2 Chromatograms for related substances of Letrozole by HPLC

色谱柱以规定的梯度洗脱,工艺杂质²的保留时间过长(27 min以上),无法在规定的洗脱程序中出峰;而长度不大于150 mm的色谱柱进行试验则有较好的专属性、灵敏度和耐用性,故色谱柱的长度可能对色谱方法的性能产生影响。由于125 mm的色谱柱实践中并不十分常用,因此在拟定标准中建议使用150 mm常规长度的C₁₈色谱柱。

1.4 系统适用性条件确定

拟定标准经试验起草及复核后,提交药典委常设机构及化学专家委员会审核,认为拟定的色谱体系可有效检出来曲唑有关物质,但尚需设定可行的系统适用性要求。多个色谱柱试验表明,来曲唑和其异构体(工艺杂质¹)邻近出峰,如果二者分离度较好,则可保证系统中主成分与临近杂质峰或其他已知杂质峰的分离。而来曲唑与工艺杂质²出峰时间相差较远,将其列入系统适用性的必要性并不大。最终拟定标准选择来曲唑异构体即工艺杂质¹和来曲唑主成分混合配制的溶液开展系统适用性试验,既较好地保证了整个色谱系统的专属性和适用性,也由于系统适用性混合对照品对其中的杂质无纯度要求,而降低了杂质对照品标化及标准执行的成本。拟定标准中,工艺杂质¹与来曲唑峰之间的分离度设定为应不低于5.0,比USP(规定为2.0)更加保守(或严格)。本方法为梯度洗脱,为保证方法的重现性,还在系统适用性试验中增加了主成分峰的保留时间及工艺杂质¹的相对保留时间作为参考。另外,为保证来曲唑有关物质的定量和有效检出,标准中还设定了灵敏度要求,即报告阈值(reporting threshold)。经查看来曲唑片说明书,来曲唑最大日服用剂量小于1 g,按照ICH Q3A指导原则,本品灵敏度设定为0.05%。

1.5 有关物质定量方法及限度的确定

杂质的定量方法一般有外标法、主成分自身对

照法等。因采用杂质外标法定量对于杂质纯度要求较高,而多个杂质对照品提纯并不易,故采用了加校正因子的主成分自身对照法对各杂质进行定量。经测定,工艺杂质¹和工艺杂质²的校正因子均在0.9~1.1,可予以忽略,故在标准中可不规定校正因子,采用主成分自身对照法测定。

有关物质限度是有关物质最重要的指标之一。ICH Q3A(新原料药中的杂质)、Q3B(新药制剂中的杂质)以及国内外多个指导原则均对杂质限度的制定做出了规定。本品制剂(来曲唑片)的最大日剂量小于1 g,根据ICH Q3A指导原则,本品原料药鉴定阈值及界定阈值分别为0.10%、0.15%。经检测,3家企业9批企业样品实际测定结果为:工艺杂质¹为0.02%~0.16%,工艺杂质²测定结果均为未检出,其他单个杂质测定结果为0.03%~0.05%,其他杂质总量测定结果为0.03%~0.07%。结合ICH指导原则、各注册标准、USP40、EP9.0及企业产品实测结果,拟定药典标准将来曲唑有关物质限度分别制定为:工艺杂质¹(即《中国药典》标准中的杂质I)、工艺杂质²、其他单个杂质、其他杂质总量限度分别为0.3%、0.1%、0.1%及0.3%,与USP 40/EP9.0限度相当或更严(USP和EP限度一致,依次为0.3%、0.2%、0.1%、0.3%)。需要说明的是,拟定药典标准中将工艺杂质²限度设定为0.1%(严于USP和EP的0.2%),与其他杂质限度一致,故不在标准中单独控制。来曲唑药典标准拟定后,在国家药典委员会官网公开征求意见,得到各界较满意的反馈。

综上,经过背景调研、样品收集、标准建立、方法验证等试验起草复核工作,再经历药典委审核、标准公示、反馈意见收集审核等过程,最终确定了来曲唑有关物质项的药典标准。

2 来曲唑片药典标准有关物质方法的建立

来曲唑片国家标准WS₁-(X-087)-2005Z未设置有关物质项,有必要进行增订。来曲唑片有关物质标准建立过程和原料药大致相同,限度也和原料药保持一致。需要说明的是,USP40标准中,工艺杂质¹和工艺杂质²在来曲唑原料药中已做检测,故片剂标准不再对二者进行控制;但我国药典标准中,原料药和片剂标准均需控制工艺杂质¹和工艺杂质²,以尽可能避免制剂中杂质的漏检,更好地保证药品的质量和安全性。通过对来曲唑原料及片剂各标准有关物质方法及限度做一对比(表3),可更清晰地说明有关物质项的提高及药典方法建立的过程。

表3 来曲唑原料药和片剂有关物质方法对比

Table 3 Impurity specifications of letrozole and letrozole tablets

药品	项目	原国家标准	《中国药典》2020年版二部	USP40
来曲唑	色谱条件	HPLC等度洗脱,缺乏系统适用性试验	HPLC梯度洗脱,增加系统适用性试验	HPLC梯度洗脱,包含系统适用性试验;
	限度	总杂1.0%,未控制单杂	工艺杂质 ¹ :0.3% 其他单个杂质:0.1%(其中包括工艺杂质 ² :0.1%) 其他杂质和:0.3%;	工艺杂质 ¹ :0.3% 工艺杂质 ² :0.2% 其他单个杂质:0.1% 其他杂质总和:0.3%
	报告限	无	0.05%	0.05%
来曲唑片	色谱条件	无	色谱条件同原料药	色谱条件同原料药
	限度		工艺杂质 ¹ :0.3% 其他单个杂质:0.1%(其中包括工艺杂质 ² :0.1%) 其他杂质总和:0.3%	工艺杂质 ¹ :不控制 工艺杂质 ² :不控制 其他单个杂质:0.1% 其他杂质总和:0.3%
	报告限		0.05%	0.05%

3 来曲唑及来曲唑片药典标准的建立

来曲唑原料药标准提高过程中,除了有关物质项,原国家标准中的其他项目如性状、鉴别、检查、含量测定项均得到修订及提高(表4)。来曲唑片拟定标准不仅增加了有关物质检查,还依据原研进口标准及USP40修订了溶出度方法;将溶出度取样时间由45 min改变为30 min,进一步优化了片剂的溶出条件,也为本品仿制药一致性评价提供了药典标准的参考。来曲唑及来曲唑片标准经审核和公示后,又通过医学专业委员会和药学专业委员会遴选,最终收入《中国药典》2020年版二部。经评估,《中国药典》来曲唑原料药和片剂标准处于国际先进水平,有效保证了我国药品的质量水平及用药的安全性。

表4 来曲唑药典标准修订项目(除有关物质外)

Table 4 Revised items of pharmacopoeia standards for letrozole (except for impurities)

标准项	原国家标准	《中国药典》2020年版二部
鉴别	紫外光谱、 红外光谱	紫外光谱、红外光谱、 液相色谱
干燥失质量(限度)	1.0%	0.5%
重金属(限度)	百万分之二十	百万分之十
含量测定	容量法	液相色谱法

4 讨论

药品标准是保障公众用药安全的“防火墙”。《中国药典》作为国家药品标准体系的核心,其制定的科学合理、标准水平的高低,对保障药品质量至

关重要,直接关系到广大人民群众的生命与健康等切身利益^[11]。来曲唑原料药及片剂药典标准的制定过程即体现了促进药品质量提升,保障公众用药安全的原则和特点。在标准建立过程中,坚持对标国际先进标准,最终建立的标准与美国药典及欧洲药典标准相当或更严。不仅体现了国际药典间的协调,也保证了中国药典的权威先进性,同时降低了药品进出口的检测成本。

有关物质项为来曲唑质控的关键质量属性,药典标准采用普及性高且专属性强的HPLC法测定,并经过药检机构及企业实验室多方复核,保证了方法的准确、可靠及高效。同时,药典标准采用适宜的系统适用性方法,仅需提供1个混合对照品,结合主成分对照法定量测定,降低标准执行成本的同时,也保证了方法的专属性。

来曲唑(片剂)收载于最新版基本药物目录及医保目录。来曲唑和片剂同时进行标准提高工作,实现了从原料药源头控制药品质量,也提高了药典标准制定工作的效率和质量。目前来曲唑已被列为绝经后激素受体阳性早期乳腺癌患者的一线用药^[1-2]。故来曲唑原料药和片剂新增收入新版药典,体现了中国药典以临床价值为导向的品种遴选原则。

药典及国家药品标准制定的主导部门是国家药典委员会,但同样离不开企业及社会力量的支持和参与。在本例中,各生产企业在标准提高工作环节中参与了样品及杂质对照品提供、按照公示的国家药品标准草案开展生产验证及标准复核、反馈验证及复核意见、标准执行细节讨论等多项工作,为

标准统一提高及药典标准的制定工作做出了重要贡献。企业全程参与标准提高工作,便于标准的有效实施和执行;也使药典标准能尽快用于生产和质控,提升了药品监管的能力和效率^[12]。来曲唑原料药及片剂药典标准制定过程中,项目立项、标准草案均在药典委官网公示,体现了药典标准公开、公平、公正的原则。

来曲唑原料药及片剂药典标准制定工作中,以建立“最严谨的标准”为指导思想,始终以保障人民用药安全为核心,制定过程科学、公开、公正,实现了药典标准严谨、权威、先进、可执行的工作目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨锐洪, 林长裕, 黄晓龙. 来曲唑治疗乳腺癌的疗效及对患者子宫内膜的影响研究 [J]. 中国医药科学, 2019, 22(9): 225-227.
Yang D H, Lin C Y, Huang X L. Research on curative effects of letrozole in treatment of breast cancer and its effect on endometrium of patients [J]. China Med Pharm, 2019, 22(9): 225-227.
- [2] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识 (2015年版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 755-759.
China breast cancer endocrine therapy expert consensus expert group. Chinese expert consensus on endocrine therapy for breast cancer (2015 edition) [J]. China Oncol, 2015, 25(9): 755-759.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知 [EB/OL]. (2018-10-25) [2020-08-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on the issuance of the National Essential Medicines List (2018 edition) [EB/OL]. (2018-10-25) [2020-08-19]. <http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [4] 国家医疗保障局. 国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知 [EB/OL]. (2019-08-20) [2020-08-19]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
National Healthcare Security Administration, Department of Human Resources and Social Security, National Healthcare Security Administration. Notice on printing and issuing catalogue of medicines for national basic medical insurance, industrial injury insurance and maternity insurance [EB/OL]. (2019-08-20) [2020-08-19]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020 Edition [S]. Volume II. 2020.
- [6] 周鑫煜, 周金金, 吴朝刚, 等. 抗肿瘤药来曲唑的合成工艺改进 [J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27(5): 367-369.
Zhou X Y, Zhou J J, Wu C G, et al. Improved synthesis of antitumor drug letrozole [J]. Chin J Med Chem, 2017, 27(5): 367-369.
- [7] 陈 炳. HPLC测定来曲唑片有关物质 [J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 70-72.
Chen B. Determination of the related substances of Letrozol Tablets by HPLC [J]. Strait Pharm J, 2014, 26(9): 70-72.
- [8] 沈 琴. 反相高效液相色谱法同时测定来曲唑含量及有关物质 [J]. 上海医药, 2010, 31(3): 136-137.
Shen Q. Simultaneous determination of letrozole and related substances by HPLC [J]. Shanghai Med Pharm J, 2010, 31(3): 136-137.
- [9] 顾 萍, 李语如, 吴玉霞, 等. 来曲唑及片剂中有关物质的TLC和HPLC测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2001, 32(7): 317-318.
Gu P, Li Y R, Wu Y X, et al. Determination of related substances in letrozole and its tablets by TLC and HPLC [J]. Chin J Pharm, 2001, 32(7): 317-318.
- [10] 国家药品标准技术规范/国家药典委员会编. 国家药品标准工作手册(第四版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013.
National Technical Specifications for Pharmaceutical Standards/compiled by National Pharmacopoeia Committee. National Pharmaceutical Standards Work Manual (4th edition) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2013.
- [11] 国家药典委员会. 进阶中的中国药品标准—《中国药典》2020年版编制大纲编写说明 [J]. 中国食品药品监管, 2018(3): 16-20.
National Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmaceutical standards in the advanced stage - Instructions for compiling the outline of the 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia [J]. China Food Drug Regul, 2018(3): 16-20.
- [12] 岳志华, 李慧义. 榄香烯原料药及制剂国家标准提高工作分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1187-1190.
Yue Z H, Li H Y. Analysis of improvement of national standards of elemene and its preparations [J]. J Chin Med Ind, 2018, 49(8): 1187-1190.

【责任编辑 兰新新】