阿那曲唑及其片剂标准提高与中国药典标准制定思路分析

岳志华[1]，程奇蕾[1]，王志军[1]，王建[2*](1.国家药典委员会，北京 100061；2.浙江省食品药品检验研究院，杭州 310052)

摘要：目的 介绍中国药典2020年版(二部)阿那曲唑及阿那曲唑片标准制修订的思路和过程。**方法** 对阿那曲唑及片剂药典标准起草、审核、公示及确定过程进行详细分析。**结果** 建立的阿那曲唑与阿那曲唑片药典标准可有效控制药品质量。**结论** 阿那曲唑原料药和片剂标准建立过程体现了药典标准的科学和严谨性，同时也为其他药品标准提高及药典标准制定提供了参考。

关键词：阿那曲唑；阿那曲唑片；国家药品标准提高；药典标准建立；质量控制

中图分类号：R914 **文献标志码：**A **文章编号：**1007-7693(2021)06-0646-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.06.002

引用本文：岳志华，程奇蕾，王志军，等. 阿那曲唑及其片剂标准提高与中国药典标准制定思路分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(6): 646-650.

Analysis on Improvement of Standards and Thoughts on Establishment of Chinese Pharmacopoeia Standards for Anastrozole and Anastrozole Tablets

YUE Zhihua[1], CHENG Qilei[1], WANG Zhijun[1], WANG Jian[2*](*1.Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the ideas and processes of standard formulation for anastrozole and anastrozole tablets in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition(Volume II). **METHODS** To introduce the drafting, review, publicity and determination of pharmacopoeia standards for anastrozole and anastrozole tablets. **RESULTS** The pharmacopoeia standards for anastrozole and anastrozole tablets can effectively control the quality of drugs. **CONCLUSION** The pharmacopoeia standards for anastrozole and anastrozole tablets are scientific and rigorous, and also provide reference for the improvement of national drug standards and establishment of Chinese Pharmacopoeia standards of other drugs.

KEYWORDS: anastrozole; anastrozole tablets; improvement of national drug standards; establishment of the pharmacopoeia standards; quality control

阿那曲唑[化学名为 α,α,α',α'-四甲基-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二乙腈基苯]是一种高效、高选择性的非甾体类芳香化酶抑制剂，适用于绝经后妇女的晚期乳腺癌的治疗[1-2]。阿那曲唑原研为英国阿斯利康制药有限公司，原研片剂(1.0 mg)已在国内批准上市，且列入中国仿制药参比制剂目录。阿那曲唑片已被新版国家医保目录(2019年版)[3]收录，目前国内有 5 家企业获批生产。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”平台显示，目前国内已有 11 家阿那曲唑原料药企业登记备案，其中 6 家产品已获得批准在上市制剂中使用(标记为 A)。

阿那曲唑原料药和片剂原国家标准分别为中国药典 2015 年版(Chinese Pharmacopoeia 2015 Edition，ChP 2015)二部和国家药品转正标准[标准号：WS_1-(X-131)-2005Z]。鉴于原药典/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，如 ChP 2015 中阿那曲唑有关物质项未设置系统适用性要求，不能保证特定杂质的有效检出；片剂原国家标准 WS_1-(X-131)-2005Z 则未设置有关物质项，且溶出度方法(小杯法)欠合理。因此有必要修订提高药典及国家标准，以更好地控制原料药及片剂质量。国家药典委员会(以下简称“药典委”)安排了阿那曲唑及片剂标准提高研究课题，由 2 个省级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，修订后的阿那曲唑及阿那曲唑片标准均收入中国药典 2020 年版(Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition，ChP 2020)二部[4]。本文将阿那曲唑原料药及片剂药典标准的制修订过程作一分析，希望为

作者简介：岳志华，女，博士，副研究员 Tel: (010)67079576 E-mail: yuezhihua@chp.org.cn *通信作者：王建，男，博士，主任药师 Tel: (0571)86459458 E-mail: wangjianhw2000@ aliyun.com

其他化学药标准提高及药典标准的制定提供参考。

1 阿那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，应尽可能征集有代表性的国内已上市产品；对于原料药，应兼顾有注册文号及在审评中心登记备案的产品。阿那曲唑原料药共征集到国内 4 家企业共 7 批产品，进行试验研究工作。收集样品的同时，还需了解或查阅与本品有关的处方、生产工艺、可能的工艺杂质及降解杂质(尽可能收集到相应的杂质对照品)、国内外药典或注册标准及其他相关文献情况。经查，阿那曲唑原料药在美国药典 40 版(简称“USP 40”)及欧洲药典 9.0 版(简称“EP 9.0”)中均有收载(片剂仅在 USP 40 中收载)，国内阿那曲唑原料药则执行 ChP 2015 或各自注册标准。经调研相关企业及查阅科研文献[5-9]，阿那曲唑合成过程中可能产生的工艺杂质主要包括(但不限于)：

工艺杂质 **1**[化学名：3,5-二(1-氰基-1-甲基乙基)甲苯]；工艺杂质 **2**[化学名：2-(3-(1-氰基乙基)-5-(1H-1,2,4-三氮唑-1-甲基)苯基)-2-甲基丙腈]；工艺杂质 **3**[化学名：2,3-二(3-(1-氰基-1-甲基乙基)-5-(1H-1,2,4-三氮唑-1-甲基)苯基)-2-甲基丙腈]；工艺杂质 **4**[化学名：2,2’-(5-(溴甲基)-1,3-苯基)二(2-甲基丙腈)]；工艺杂质 **5**[化学名：2,2’-(5-(二溴甲基)-1,3-苯基)二(2-甲基丙腈)]；工艺杂质 **6**[化学名：α,α,α’,α’-四甲基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-1,3-二乙腈基苯，即阿那曲唑异构体](注：上述工艺杂质 **1**、工艺杂质 **2**、工艺杂质 **3**、工艺杂质 **4** 分别对应 ChP 2020 标准中的阿那曲唑杂质Ⅰ、杂质Ⅱ、杂质Ⅲ、杂质Ⅳ；工艺杂质 **5**、工艺杂质 **6** 未在 ChP 2020 标准中体现，作为其他杂质控制)。另外，有关文献及试验均表明，阿那曲唑对光照、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[5-9]，因此标准提高过程中重点关注上述工艺杂质，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、注册标准、国内外药典或文献方法进行试验比较及分析。阿那曲唑 ChP 2015 标准采用等度洗脱[C_{18} 柱，流动相为乙腈-水(45∶55)]；经用阿那曲唑与 6 个工艺杂质的混合溶液进样试验，除阿那曲唑主成分峰外，仅有 3 个杂质出峰，且阿那曲唑与邻近的杂质分离不佳。USP 40、EP 9.0 均采用梯度洗脱条件(均为 C_{18} 柱，流动相为乙腈-水系统，但 USP 加入 0.05%三氟乙酸，而 BP 加入 0.1%磷酸)，经用 USP 和 EP 2 种色谱条件及不加酸的水-乙腈系统试验，阿那曲唑的峰型及与各杂质间的分离，均无明显差别。因此选择用不同于 USP 及 EP 的水-乙腈为流动相，采用梯度洗脱条件；后经试验确定了最佳检查波长及柱温，并进行了方法学验证，最终确定了有关物质检查色谱条件(参见 ChP 2020[4])。通过该色谱系统，可有效检出阿那曲唑主成分、工艺杂质 **1**~工艺杂质 **6** 等 6 个

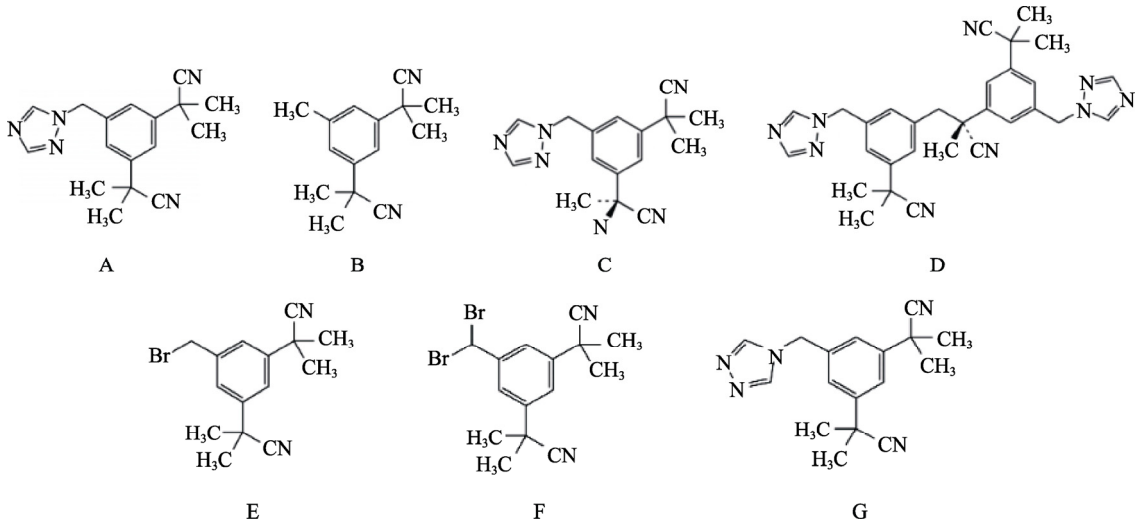

图 1 阿那曲唑及工艺杂质结构式

A–阿那曲唑；B–工艺杂质 **1**；C–工艺杂质 **2**；D–工艺杂质 **3**；E–工艺杂质 **4**；F–工艺杂质 **5**；G–工艺杂质 **6**。

Fig. 1 Structural of anastrozole and its process impurities

A–anastrozole; B–process impurity **1**; C–process impurity **2**; D–process impurity **3**; E–process impurity **4**; F–process impurity **5**; G–process impurity **6**.

工艺杂质，主成分及各杂质间均分离良好。典型色谱图见图 2[使用色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)]。

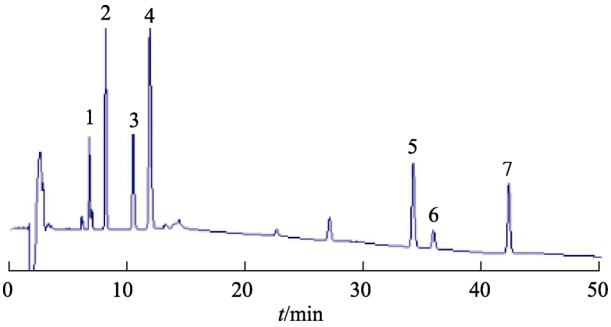

图 2 阿那曲唑有关物质测定典型 HPLC 色谱图

1–工艺杂质 **6**(6.60 min)；2–工艺杂质 **2**(8.11 min)；3–阿那曲唑(10.31 min)；4–工艺杂质 **3**(11.96 min)；5–工艺杂质 **1**(34.21 min)；6–工艺杂质 **4**(36.13 min)；7–工艺杂质 **5**(42.27 min)。

Fig. 2 HPLC chromatograms of related substances of anastrozole

1–process impurity **6**(6.60 min); 2–process impurity **2**(8.11 min); 3–anastrozole (10.31 min); 4–process impurity **3**(11.96 min); 5–process impurity **1**(34.21 min); 6–process impurity **4**(36.13 min); 7–process impurity **5**(42.27 min).

1.3 有关物质方法验证及复核

本方法和国外药典方法略有差异，初步建立有关物质方法后，还应对分析方法(包括专属性、准确性、重复性、灵敏度和耐用性等)进行全面验证，并由另一个独立实验室复核。在方法耐用性试验中，分别选取了 4 种不同品牌的色谱柱开展了方法验证考察。色谱柱信息为：Welch Ultimate C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)、Thermo Acclaim™ 120 C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)、Shim VP-ODS C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)、Thermo Kromasil C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)，结果主成分与各杂质峰形和分离度均较好，各杂质相对保留时间无明显差异。为便于标准执行，在标准中列入色谱柱型号 Ultimate C_{18} 柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)(或性能相当的色谱柱)作为参考。

1.4 系统适用性条件的确定

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阿那曲唑有关物质，但尚需设定可行的系统适用性要求。经调研，工艺杂质 **1**(即 ChP 2020 杂质 I)和工艺杂质 **4**(即 ChP 2020 杂质Ⅳ)较易合成得到，且二者邻近出峰，如果分离度较好，可保证系统中主成分与邻近杂质峰或其他已知杂质峰之间的分离。最终拟定标准选择工艺杂质 **1**、工艺杂质 **4** 及阿那曲唑主成分混合配制的溶液开展系统适用性试验，并规定工艺杂质 **1** 与工艺杂质 **4** 峰之间的分离度≥3.0。采用系统适用性混合对照品开展试验，既较好地保证了整个色谱系统的专属性和适用性，也因为对其中的杂质无较高的纯度要求，从而降低了杂质对照品标化及标准执行的成本。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；另外，为保证阿那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)(注：经查看阿那曲唑片说明书，阿那曲唑最大日服用剂量<10 mg，按照 ICH Q3A 指导原则，原料药报告阈值可设定为 0.05%；经试验，在拟定药典检测方法中，检测灵敏度可达到 0.02%，证明药典方法可保证杂质的有效检出及准确定量)。

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(或加校正因子主成分自身对照法)等。本方法参考 USP 及 EP，采用简便易行的主成分自身对照法对各已知杂质及其他杂质进行定量。已知杂质的识别(或定位)则采用杂质对照定位法或相对主成分保留时间定位法。如前所述，工艺杂质 **1** 与工艺杂质 **4** 采用系统适用性混合溶液中的杂质对照法定位；因耐用性试验证明各杂质的相对保留时间较为稳定，从节约标准执行成本的考虑，工艺杂质 **2** 和工艺杂质 **3** 用相对保留时间定位。另外，工艺杂质 **5** 和工艺杂质 **6** 未做相对保留时间定位，而作为其他杂质控制。

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(阿那曲唑片)的最大日剂量<10 mg，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%。结合 ICH 指导原则、各注册标准、USP 40、EP 9.0 及 4 家企业 7 批产品实测结果，拟定阿那曲唑有关物质限度见表 1。从表中可看出，中国药典标准阿那曲唑限度与 USP 40 限度相当(注：EP 9.0 未控制已知杂质，规定单个杂质限度为 0.1%，杂质总和限度为 0.2%。国内原料药产品有多批次未达到 EP 9.0 规定限度，因此并未参照 EP 9.0 拟定药典限度)。阿那曲唑药典标准拟定后，在药典委官网公开征求意见，得到各界较满意的反馈。

表 1 阿那曲唑原料药和片剂有关物质限度对比

Tab. 1 Comparison of impurity specifications of anastrozole crude drugs and anastrozole tablets

	中国药典 2015 年版(或原国家标准)有关杂质限度	中国药典 2020 年版有关杂质限度	USP 40 有关杂质限度	国内上市药品有关杂质测定结果
阿那曲唑	/	工艺杂质 **1**：0.1%	工艺杂质 **1***：0.1%	工艺杂质 **1**：0.01%~0.08%
	/	工艺杂质 **2**：0.2%	工艺杂质 **2**：0.2%	工艺杂质 **2**：未检出~0.01%
	/	工艺杂质 **3**：0.2%	工艺杂质 **3**：0.2%	工艺杂质 **3**：未检出~0.01%
	/	工艺杂质 **4**：0.1%	工艺杂质 **4**：0.1%	工艺杂质 **4**：未检出
	/	工艺杂质 **5***：0.1%	工艺杂质 **5**：0.1%	工艺杂质 **5**：未检出~0.03%
	/	工艺杂质 **6***：0.1%	工艺杂质 **6***：0.1%	工艺杂质 **6**：未检出~0.18%
	单个杂质：0.5%	其他杂质：0.1%	其他杂质：0.1%	其他杂质：0.05%~0.10%
	杂质总量：1.0%	杂质总量：0.5%	杂质总量：0.5%	杂质总量：0.06%~0.42%
阿那曲唑片	/	单个杂质：0.2%	单个杂质：0.5%	单个杂质：未检出~0.20%
	/	杂质总量：0.8%	杂质总量：1.0%	杂质总量：0.06%~0.42%

注：*–中国药典中工艺杂质 **5** 与工艺杂质 **6** 作为其他杂质控制，限度为 0.1%；USP 40 中工艺杂质 **1** 与工艺杂质 **6** 作为其他杂质控制，限度为 0.1%。

Note: *–In Chinese pharmacopoeia, process impurity **5** and process impurity **6** are controlled as other impurities, and both impurity limits are 0.1%. In the USP 40, process impurity **1** and process impurity **6** are controlled as other impurities, and both impurity limits are 0.1%.

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，最终确定了阿那曲唑有关物质项的药典标准。

2 阿那曲唑片药典标准有关物质方法的建立

阿那曲唑片原国家标准[标准号：WS_1-(X-131)-2005Z]未设置有关物质项，有必要进行增订。阿那曲唑片目前国内已有 5 家企业获批生产，其中 4 家企业产品已通过仿制药质量和疗效一致性评价。制剂标准提高工作中，应尽可能征集原研进口产品(参比制剂)、国内已批制上市且已通过一致性评价的产品；每个企业尽可能收集≥3 批样品(其中包括 1 批近效期的产品)。阿那曲唑片标准提高工作中共收集到包括原研企业及国内 3 家企业生产(均通过一致性评价)的 11 批产品进行研究。阿那曲唑片有关物质标准建立过程和原料药大致相同，除此之外需尽可能避免各企业制剂辅料对杂质检出的干扰。另外，制剂的辅料峰如在色谱系统中出峰，有关物质计算时需扣除辅料峰。经过实验及方法验证，阿那曲唑片有关物质检查的色谱条件与原料药保持一致。限度方面，根据 ICH Q3B 指导原则，阿那曲唑片的最大日剂量<10 mg，杂质鉴定阈值及界定阈值均为 0.5%；USP 40 规定单个杂质和杂质总量分别不得过 0.5%及 1.0%；中国药典标准则根据国内产品实测结果及严格药品质量控制的考虑，经过公示、反馈、审核等程序，最终将单个杂质及总杂限度分别规定为 0.2%及 0.8%，见表 1。

3 阿那曲唑及阿那曲唑片药典标准的建立

阿那曲唑原料药及片剂标准提高过程中，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。如阿那曲唑原料药修订了熔点项(由 81~85 ℃修订为 81~84 ℃，熔距缩小)，含量测定项由容量法修订为 HPLC 等。阿那曲唑片拟定标准不仅增加了有关物质检查，还依据原研标准及 USP 40 修订了溶出度方法；即将原标准的小杯法修订为第二法(浆法)，转速由每分钟 100 转修订为每分钟 50 转，限度由 80%修订为 85%。修订后的方法进一步优化了片剂的溶出条件，也为本品仿制药质量和疗效一致性评价提供了药典标准的参考。阿那曲唑及阿那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 ChP 2020(二部)。经评估，中国药典阿那曲唑原料药和片剂标准处于国际先进水平，有效保证了中国药品的质量水平及用药的安全性。

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[10]。阿那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，最终建立的原料药标准与 USP 相当，片剂标准比 USP 更为严格。从各药典原料药标准比较来看，EP 9.0 有关物质限度控制最严。虽然中国部分企业生产的原料药质量可以达到 EP 标准，但中国药典标准并未参照其制定限度。因为中国药典标准的制定一般是基于中国当前产业技术水平，过于严格的标准势必会提高原料药生产成本，也可能对制剂的可及性造成影响，最终不利于国内患者的治疗使用。因此，中国药典标准的建立在对标国际先进药典标准的同时，也兼顾国内当前的产业水平，最终考虑临床患者获益，体现了建立“最严谨”标准的特点。

阿那曲唑(片剂)收载于最新版基本药物目录及医保目录。阿那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。目前阿那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]。故阿那曲唑原料药和片剂新增收入 ChP 2020，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药典委[11-12]，但同样离不开企业及社会力量的支持和参与[13]。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[14]。阿那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。

总之，阿那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。

REFERENCES

[1] LIN Z L, DONG N W. Progress of research in small molecule drugs for breast cancer[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2015, 20(8): 956-960.

[2] Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of advanced breast carcinoma (2018)[J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2018, 40(9): 703-713.

[3] 国家医疗保障局, 人力资源和社会保障部. 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. [2020-10-07]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.

[4] 中国药典. 二部[S]. 2020.

[5] JUAN H L, WANG J. An improved synthesis process for anastrozole[J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2016, 24(2): 137-138.

[6] GE Z M, CUI J L, CHENG T M, et al. Improved synthetic method of anticancer drug anastrozole[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2003, 13(3): 146-147.

[7] ZHOU L Y, HU T X, LI H, et al. Determination of the related substances in anastrozole by improving HPLC[J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(9): 1275-1278.

[8] WANG J, LI J N, WANG Z J. Gradient HPLC determination of related substances in raw materials of anastrozole and its tablets[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(7): 1292-1298.

[9] ZHAO C S, CUI S M, JIANG R G, et al. Research on determination of content and the related substances of anastrozole in tablets by RP-HPLC[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2003, 38(2): 135-137.

[10] 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.

[11] ZHAO J F, HONG X X, ZHANG W, et al. Reflection on national drug standards management from the perspective of whole lifecycle[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(18): 2353-2356.

[12] YUE Z H, WANG Z J, CHENG Q L, et al. Updates and amendments of the Chinese Pharmacopoeia 2020 (Volume II)[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2020, 21(4): 285-289.

[13] ZHAO J F, HONG X X, ZHANG W, et al. Reflections on the improvement of national drug standards[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(8): 997-1000.

[14] YUE Z H, LI H Y. Analysis of improvement of national standards of elemene and its preparations[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2018, 49(8): 1187-1190.

收稿日期：2020-10-07

(本文责编：李艳芳)