

化学药品注射剂可提取物和浸出物杂质评估与控制的一般考虑

刘涓, 任连杰* (国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

摘要 目的: 从总体思路、研究方法、安全性评估及阈值等方面探讨化学药品注射剂可提取物、浸出物杂质评估和控制的一般考虑, 为相关研究人员提供参考。方法: 根据我国已发布的相容性研究技术指导原则以及当前国际通行的技术要求, 结合技术审评过程中发现和总结的若干典型案例进行分析。结果与结论: 注射剂中浸出物杂质所引入的风险是由接触时间、接触条件、制剂和材料特性等各种因素综合决定的。研究者应结合风险评估情况, 制定适宜的评估和控制策略。

关键词: 可提取物; 浸出物; 总体思路; 研究方法; 安全性评估及阈值; 风险管理; 评估和控制策略

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)02-0139-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.02.004

General Considerations for Assessment and Control of Impurities in Extractables and Leachables of Chemical Injections

Liu Juan, Ren Lianjie* (Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100022, China)

Abstract Objective: The general considerations for the evaluation and control of extractable and leachable impurities (E&Ls) of chemical injection were discussed from the aspects of general idea, study methods, safety assessment and thresholds, etc., which may provide references for related researchers. **Methods:** It was analyzed on the technical guidelines of compatibility study published in China and the current international technical requirements, and some typical cases found and summarized in the process of technical review. **Results and Conclusion:** The risks introduced by leachable impurities in injections are determined by a combination of factors, such as contact time, exposure conditions, preparation and materials properties. Based on the risk management outcome, researchers should establish an appropriate assessment and control strategy.

Keywords: extractables; leachables; overall consideration; study methods; safety assessment and thresholds; risk management; assessment and control strategy

杂质研究是药品研发的一项重要内容, 药品中的杂质来源既包括与药物结构相关的各类“内源性”杂质, 例如工艺杂质、降解杂质等, 也包括由外界引入的“外源性”杂质, 例如生产过程中所用的试剂、溶剂、催化剂残留等, 以及从药品生产所

用塑料组件系统、包装系统和临床给药装置中引入的浸出物杂质等。各类杂质来源、化学结构和理化特性等不同, 杂质分析测试方法以及安全性评估的思路不同, 故而不同类型的杂质基于风险评估所制定的控制策略也存在差异。

人用药物注册技术要求国际协调会 (International Coordinating Committee on Technical Requirements for Registration of Drugs for Human Use, ICH) 已发布了一系列杂质相关的指导原则, 包括原料药和制剂的有关物质 (ICH Q3A、Q3B)、残留溶剂 (ICH Q3C)、元素杂质 (ICH Q3D) 和致突变杂质 (ICH M7) 等。对于可提取物和浸出物杂质目前尚没有国际协调统一的技术指导原则。ICH正在起草药品可提取物和浸出物杂质评估和控制的指导原则 (ICH Q3E), 根据官方网站公布的概念性文件, 该指导原则将对可提取物和浸出物杂质研究与评估的总体原则、安全性评估原则、化学测试方法以及上市后变更管理等内容进行讨论和协调^[1]。

根据我国已发布的可提取物和浸出物杂质相关技术指导原则以及当前国际通行的技术要求, 本文从总体思路、研究方法、安全性评估及阈值等方面探讨了化学药品注射剂可提取物和浸出物杂质评估和控制的一般考虑, 并列举了技术审评过程中发现和总结的若干典型案例, 为相关研究人员提供参考。

需指出的是, 本文中所述的可提取物和浸出物研究属于药品相容性研究的一个部分, 关于相容性研究所包含的其他内容, 如组件系统性能或功能性变化、组件系统与药物的相互作用、组件系统对活性成分或功能性辅料的吸附作用等未包括在本文讨论的范围内。

1 研究思路

作为药品相容性研究的主要内容之一, 可提取物和浸出物杂质的研究与评估一直是多年来各国药品监管部门高度关注的问题。可提取物杂质一般是指在适当的溶剂和提取条件下, 从药品包装系统、生产工艺 (如药品生产所用塑料组件系统) 以及给药器具等组件系统中提取得到的化学物质; 浸出物杂质一般是指从上述组件系统中迁移或因此而产生并进入至药品中的化学物质。这类物质包含组件系统所用材料的单体及各类添加剂 (如填充剂、增塑剂、抗氧化剂、着色剂等)、灭菌残留剂、溶剂以及相关潜在的降解产物等。药品中的浸出物杂质一方面可能因为自身毒性而引起药品的安全性问题, 另一方面也可能与药品发生相互作用从而影响药品的有效性, 均可能造成对患者的危害。

自20世纪80年代提出药品与包装系统相容性概念以来, 30余年来随着相关知识和经验的不断积累, 制药工业界和药品监管部门对于可提取物和浸出物杂质的认识也在不断提升。相较于早期的各类探索性研究, 目前已逐步形成了一种基于风险、基于科学、基于数据的评估和控制理念。

浸出物杂质所引入的风险主要由药品的给药途径、患者健康状况、治疗周期、制剂剂型及处方组成、组件系统所用材料及添加剂种类、组件系统与药品/中间体药液的接触时间和条件等诸多因素综合决定。对于注射剂而言, 其给药后将直接接触人体组织/器官或进入血液系统, 相比口服给药途径引入的安全性风险较高。同时, 部分注射剂处方中含有一些功能性的辅料 (如有机溶剂、增溶剂、pH调节剂等), 很可能促进浸出物杂质的迁移, 导致药品与组件系统发生相互作用的可能性增加。因此, 注射剂中的浸出物杂质对于患者用药安全引入的整体风险较高。

然而, 由于接触时间、接触条件、药液特性等等各方面因素的不同, 来自于包装系统、生产工艺 (以塑料组件系统为主) 以及给药输注器具的浸出物杂质所引入的风险也不尽相同, 因此, 研究者应结合实际情况, 选择适宜的研究、评估和控制策略。

1.1 包装系统

在药品的生产、贮藏、运输、临床使用等各个阶段, 包装系统与药品的接触时间最长, 浸出物杂质迁移至制剂的可能性也相对而言最高。美国和欧洲的药品监管机构分别于1999年、2005年发布了包装系统相容性研究相关的指南, 提出了相容性研究的概念和进行相容性研究的要求^[2-3], 而针对相容性研究具体的技术要求以及与之相关的安全性评估等问题的最佳实践理念则是随后由美国产品质量研究学会 (Product Quality Research Institute, PQRI) 等行业协会提出^[4-5]。

我国药品监管部门一直高度关注对药品包装的监管, 自1980年《药品包装管理办法》发布实施, 至2019年《国家药监局关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告》要求药品包装系统实施备案登记制度, 我国对药品包装的监管要求不断提升并逐步与国际接轨。与此同时, 结合不断发展的国际通行技术要求, 原国家食品药

品监督管理局自2002年起逐步建立并完善了药包材的质量体系,其发布的《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》(YBB00142002)首次简明扼要地提出了相容性研究的基本要求。2012年起根据不同材料的特点,陆续发布了一系列包材相容性研究的技术指导原则,例如《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》(2012年)、《化学药品与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则》(2015年)、《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》(2018年)等^[6-9],对不同材质的药品包装分别制定了详细的相容性研究指南。

上述指导原则阐明了对于包装系统可提取物和浸出物杂质研究的总体思路,即首先确定直接接触药品的包装组件;了解分析其材料组成及制备工艺,包装组件与药品的接触方式、接触条件以及制剂生产过程等信息;结合不同材料的特性进行提取试验,对可提取物进行初步风险评估并预测潜在浸出物杂质;最后进行浸出试验并对浸出物水平进行安全性评估。通常情况下,浸出试验应参考制剂的加速及长期稳定性试验进行考察时间点的设置,长期试验通常会继续积累数据直至货架期,以观察浸出物的变化趋势。

1.2 生产工艺(以塑料组件系统为主)

对于由生产工艺所用的设备、管路、滤器、密封件、配液袋等引入的浸出物杂质,其研究最早开始于注射剂生产过程中除菌过滤器的验证,在各国发布的无菌工艺验证相关指导原则中均对过滤器的相容性研究提出了要求,对过滤器中可提取物和浸出物杂质的评估和控制思路主要是参照包装系统相容性的相关要求^[10-11]。2016年美国药典论坛(United States Pharmacopoeia Forum, USP PF)发布了<665>化学药品和生物药品生产所用的塑料材料、组件和系统,以及<1665>化学药品和生物药品生产所用的塑料材料、组件和系统的表征征求意见稿,主要讨论了药品生产过程中所用的塑料组件和系统的材料表征、选择 and 安全性评估等内容,并提出基于风险来开展可提取物和浸出物杂质的研究^[12-13]。目前USP PF仍在持续对这2章通则进行讨论和修订。

2020年,为了配合化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价工作的开展,规范化学药品注射

剂生产所用的塑料组件系统的相容性研究,国家药品监督管理局发布了《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南》,该指南明确主要适用的对象包括化学药品注射剂生产过程中直接接触液体的管路类、过滤器类、密封件类、配液袋类等塑料组件系统。该指导原则强调,制剂生产企业在选择组件系统时,应全面了解所用组件系统的材质及其表征、相关的生产工艺及条件等信息,基于组件系统类型、液体特点、生产工艺、制剂产品质量概况等多个维度进行风险评估,并根据风险评估结果开展相应的相容性研究工作^[14]。由于药品/药液与塑料组件大多为一次性/一过性接触,相比药品包装而言接触时间明显较短,且单位接触面积明显较少,故一般情况下风险相对更低。多数情况下可基于提取研究的结果,从制剂安全性风险以及对制剂质量潜在的不良影响等方面评估潜在浸出物的风险是否可接受。若提取研究检出了含量较高、检测灵敏度低或毒性较高的物质,且仍打算继续使用相关组件时,则考虑开展浸出研究以提供合理的支持性依据。

1.3 给药输注器具

注射剂的给药输注器具是指能将容器内的液体,特别是药液输入患者血管或注入人体的一类医疗器械,包括一次性使用输液器、一次性使用输液连接管路和注射装置等。该产品临床使用时会与药物、人体发生直接接触,一方面输注器具对药物的吸附可能导致对临床治疗效果的影响(特别是低剂量药物或治疗窗窄的药物),另一方面输注器具中浸出物杂质可迁移至药物中造成影响输注质量或安全性方面的潜在风险。目前根据医疗器械监管的国内外通行技术要求,给药输注器具应进行与药品的相容性研究和相关安全性评价,相关技术指导原则和标准包括如ISO 10993、GB/16886 医疗器械生物学评价、《医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则》等^[15-17]。总体而言,输注器具与药物的相容性相较于药品与包装系统相容性,虽然在具体的研究内容和研究方法上存在一定的差异,但在总体研究和评价思路中具有相通之处。由于输注器具会用于多种不同类型药物的输注,不同类型的药物对浸出物杂质产生的迁移能力影响也各不相同,因此相关指导原则建议一般优先选用极限提取或加严提取的方式,最大程度模拟

临床最恶劣条件下的浸提环境,同时还应考虑最长输注时间、输注温度等各种可能影响因素^[18-19]。

鉴于在医疗器械监管体系下已对给药输注器具与药物的相容性和安全性提出了要求,从注射剂研发的角度评估源自给药输注器具的可提取物和浸出物杂质时,应重点结合注射剂自身特点,如稀释配伍后药液的酸性、碱性、脂溶性、是否含有增溶剂等性质,基于风险酌情考虑开展输注器具中可提取物和浸出物杂质研究。例如,处方中含有大量增溶剂的药物应重点关注采用含双(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯[Di-(2-ethylhexyl)Phthalate, DEHP]的PVC材质输注器具给药时,因DEHP浸出可能引入的安全性风险;又如,当稀释配伍后的药液是成分简单、pH温和的水性溶液,输注时间相对较短,温度相对温和时,输注器具中相关物质迁移至药液的风险较低,则在相容性研究时应重点关注药液自身稳定性、药物吸附等方面的考察,对于可提取物和浸出物杂质则可能无需再开展试验。

2 可提取物和浸出物杂质的研究

在我国已发布的多个相容性指导原则中,对于如何开展提取和浸出研究已有了清晰的建议。对于待评估的组件系统,应首先尽量了解其所用材料的具体成分、添加剂种类及含量(或含量限度)以及关键的工艺信息(如混炼、灭菌、硅化工艺等)。基于组件系统相关信息,结合制剂处方以及生产工艺的特性,进行提取试验的设计,包括选择适宜的提取介质、提取方式,并采用合理的方法进行检测。方法灵敏度通常应符合分析评价阈值(Analysis Evaluation Threshold, AET)的相关要求。根据试验结果获得的可提取物信息来预测潜在的浸出物。一般情况下,对于不超过AET的可提取物,可认为其导致的安全性风险小,在后续浸出物研究中可省略;对于超过AET的可提取物,需进行鉴别或结构确认以及半定量分析,若分析认为该提取物无特殊安全性风险或不含警示结构,且换算最大日摄入量低于界定阈值(Qualification Threshold, QT),则也可在后续浸出物研究中省略。如不符合上述情形,则应在后续的浸出研究中进行该提取物的研究,所用检测方法应进行规范的验证^[20-21]。

由于涉及的组件系统所用材料、添加剂以及工艺均较为复杂,大多数情况下浸出物可能在微量甚

至痕量的分析水平,故科学地开展提取和浸出研究对于经验相对缺乏的研发和生产企业来说是具有一定挑战的。在实际审评工作中也发现了一些典型的问题,以下分别列举了包装系统、塑料生产组件以及输注器具的部分代表性案例,并总结了需重点关注的问题,供研究者参考。

2.1 案例1:包装系统

某制剂为含有约20%卵磷脂、15%大豆油、5%乙醇的微乳注射剂,直接接触药液的包装为中硼硅玻璃瓶和溴化丁基橡胶塞。在胶塞的相容性研究报告中,委托研究机构仅列出了包装名称、制剂处方中的辅料名称,选择pH3酸性缓冲液、pH10碱性缓冲液以及100%乙醇3种溶剂作为提取介质。结果显示,提取研究未检出超过AET(以界定阈值QT $5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 计算)的有机物、半挥发物,未检出多环芳烃类/N-亚硝胺类/巯基苯并噻唑,检出4个易挥发小分子烷烃类,但远低于安全限度。最终基于常规研究经验选择抗氧化剂1010进行浸出研究,结果显示加速6个月样品中未检出抗氧化剂1010。研究报告中未提供任何典型图谱。

存在问题:①未明确包装所用材料、添加剂及工艺相关信息,未明确制剂处方组成的详细信息,无法为所选择的提取介质、提取方式提供合理的依据。本品处方中含有一定量的非极性成分(卵磷脂、大豆油),会导致橡胶密封件一定程度的溶胀,促进弹性体中可提取物的溶出,因此仅采用水性介质、100%乙醇并未很好地模拟制剂的实际提取能力。②由于材料及添加剂信息的缺失、提取试验设计的不合理、AET值计算错误[不应采用界定阈值QT进行计算,应采用安全性阈值(Safety Concern Threshold, SCT) $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 计算],导致所选择的潜在浸出物抗氧化剂1010及其分析结果缺乏合理的支持性依据。③本品制剂处方相对较为复杂,对于浸出研究所用的关键定量方法未提供典型图谱来进一步证实方法学验证符合相关要求。

评价:①提取试验的目的是预测组件系统中可能的迁出物质,通常选择与制剂具有相似理化性质的提取溶剂,同时为了尽可能多地获取可提取物信息,通常选择比制剂灭菌、贮藏条件等更为剧烈的提取条件。同时也应注意提取条件不能太过剧烈,以避免过度提取导致可提取物完全不能反映浸出物的情况。考虑到本品处方浸出能力较强,

风险较高,建议收集材料组成、牌号、添加剂及加工助剂信息(如稳定剂、抗氧化剂、增塑剂等)、清洗灭菌等工艺信息,在此基础上根据制剂处方特点设计更加合理的提取试验。② AET值应根据安全性阈值SCT进行计算,其结果对提取研究方法的选择、提取研究结果的分析至关重要,原则上超过AET的可提取物和/或浸出物均须进行鉴定和安全性评估。如果经过评估未表现出特殊安全性风险或含有警示结构等风险时,才可采用QT进行评估。③ 浸出试验的难点在于在不同药物制剂的复杂背景下所用的分析方法应能够可靠地进行定性定量研究,因此应对检测方法进行规范的方法学验证,包括如专属性、检测限、定量限、准确度、精密性、耐用性等。必要时,例如对于处方组成复杂的制剂或者对灵敏度要求较高的大容量注射剂,建议提供典型图谱。

2.2 案例2:塑料生产组件

某制剂为常规冻干粉针剂,处方组成较为简单,仅含原料药、甘露醇和pH调节剂氢氧化钠,中间体药液配置温度40℃,pH 6.5~7.5。在生产组件相容性研究报告中,委托研究机构评估本品相容性风险为2级,中风险,参照相关指导原则选择50%乙醇作为提取介质。结果显示,通过与常见可提取化学物质数据库进行比对,认为可提取物包含2-巯基苯并噻唑、多环芳烃类,检测水平换算成最大日摄入量后低于各物质的PDE值,研究者说明上述可提取物均来自于密封垫片,与药液实际接触面积很低,认为风险在可接受范围内。

存在问题:申报资料未提供组件系统材料的法规符合性声明、特殊关注物质的声明或承诺(如添加剂种类、用量限度符合性等),导致提取研究盲目照搬包材相容性的思路和经验,一方面忽略了硅胶管等特定的塑料生产组件中可能引入的小分子环硅氧烷类、金属铂等物质的研究;另一方面还选择了含有2-巯基苯并噻唑等慎用添加剂的组件系统,可能引入安全性风险。

评价:对于组件系统信息的收集是产品开发早期便应重点关注的工作,因为基于这些信息可以对所选组件系统潜在浸出物的安全性进行早期风险评估,判断材料、添加剂等是否符合安全性相关要求,避免有毒有害材料和添加剂的使用,从而实现从源头控制风险,降低研发后期或上市后才显现出

来的安全性风险。同时这些信息也对提取和浸出研究提供了重要的指导,可有效避免过度研究,也可保证不遗漏重点关注物质的研究。

2.3 案例3:给药输注器具

制剂1:某制剂为含有大量吐温80增溶剂,以乙醇为溶剂的注射液,考察了与不同材质的输注器具(多层聚烯烃袋、低密度聚乙烯袋、含DEHP的PVC袋和玻璃瓶)、不同输注管路(含与不含DEHP的PVC、聚氨酯和聚乙烯,配备0.22 μm过滤器)、不同种类配伍溶液、不同浓度以及不同温度的药液在48小时贮存、2小时动态输注时迁移至药液中的浸出物杂质,结果显示,30℃48小时放置后PVC袋中药液DEHP浸出量超过可接受的安全限度,30℃2小时动态输注后含与不含DEHP的PVC输注管路中DEHP浸出量水平远低于可接受限度。因此,在说明书中明确,不建议与PVC/DEHP袋包装的药液进行配伍使用,允许使用聚乙烯、PVC材质的输注器进行输注。由于产生明显吸附,不建议使用聚氨酯类输注器。

制剂2:某制剂稀释配伍后药液组成简单,仅含原料药、pH调节剂、pH缓冲剂,pH 7.0~8.0。委托研究机构对不同厂家、不同规格、不同包装形式的配伍稀释液、一次性使用输注器、一次性无菌注射器以及连接管均进行了提取试验,考察了30种元素杂质和30种抗氧化剂、DEHP等潜在可提取物,结果未见安全性风险。但未对药液自身稳定性进行考察,如有关物质、含量、可见异物、不溶性微粒等。

评价:① 制剂1属于具有较高浸出风险的制剂,评估与输注器具的相容性与患者临床使用的安全性密切相关,需合理设计稀释配伍试验,尽可能模拟临床使用时涉及的最差情形(如不同材质的输注器具,药液放置的不同温度及时间,光照的影响等),基于研究结果在说明书中进行相应的指示,确保临床使用的安全性。② 制剂2属于浸出风险相对较低的制剂,评估与输注器具相容性时应重点评估药液自身稳定性,对于可提取物和浸出物杂质则应避免过度研究。

3 安全性评估及阈值

对于各类浸出物杂质的安全性评估主要包括以下几个环节:(1)首先确认是否可获得浸出物杂质特定的每日允许暴露量(Permissible Daily

Exposure, PDE)数据。可通过文献及毒性数据库查询浸出物的毒理学数据,并按照ICH Q3C中采用的计算公式进行PDE值的计算。需指出的是,需关注浸出物毒性非常强的情形,如亚硝酸类、多环芳烃类或2-巯基苯并噻唑类等,应根据特定的毒理学研究数据来设定相应的可接受限度。(2)当无法获得PDE值时(缺少毒性资料且未采用浸出物开展毒理学研究),可根据安全性阈值SCT、界定阈值QT进行浸出物杂质的安全性评估。当浸出物每日摄入量不超过SCT时,致癌毒性和非致癌毒性的担忧均可忽略,一般无需进行进一步评估;当浸出物每日摄入量大于SCT且小于QT时,应选择降低浸出物水平至SCT以下,或确认浸出物杂质不含警示结构时按照QT进行控制;当浸出物每日摄入量大于QT时,应选择降低浸出物水平至QT以下或进行浸出物的安全性界定。目前对于注射液的可提取物和浸出物杂质评估,国际通行的技术要求采用SCT($1.5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)和QT($5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,非致突变杂质)作为其评估阈值^[22-23]。需说明的是,PQRI在2013年发布的报告中建议注射剂QT值执行 $5 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (致敏性/刺激性物质)和 $50 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ (按Cramer分类的一般毒性物质)两级标准,但同时也应该关注,在2020年公开的PQRI注射剂及眼用制剂工作组会议资料中指出,由于Cramer分类所引用的数据具有一定局限性,单独由Cramer分类来界定注射剂中的杂质安全性缺乏合理性^[24]。

虽然相关指导原则中已明确了安全性评估的原则,但是在实际审评过程中仍发现了若干问题,包括如① PDE值计算方式不规范,引用的无毒性反应剂量值系从某实验室研究性质的单一动物口服途径数据得来,数据可参考性较差。② 在没有合理依据的情况下,简单地根据浸出物杂质含有的某些官能团来进行Cramer分类,并进行相应的控制。③ 参照ICH M7对不同治疗周期的致突变杂质控制采用不同的毒理学关注阈值(如小于1个月治疗周期时TTC放宽至 $120 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$),对于浸出物杂质的SCT也根据不同治疗周期进行了阈值的调整(如小于1个月治疗周期时SCT放宽至 $120 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)。

建议研究者重视毒理学数据来源和质量的可靠性,尽量选择官方或行业均认可的报告、文献,尽量选择对应给药途径获得的毒理学数据,对于不同文献报道结果存在差异时,应选择相对保守、可

行的数据。此外,目前针对浸出物杂质是否可参照Cramer分类进行控制,或者根据不同治疗周期放宽SCT等问题,PQRI报告中明确给出了建议,注射剂中的浸出物杂质不应单独参照Cramer分类进行安全性评估,也不建议参照ICH M7基于治疗周期短而放宽SCT^[24]。这些问题尚未在各国监管机构间达成统一共识,未来随着ICH Q3E起草工作的推进,预计将进一步明确相关要求。

4 结语

随着近年来对于可提取物和浸出物杂质研究经验的不断积累,制药工业界和药品监管部门的相关认识和能力也在不断提升^[25]。在对组件系统的研究不断深入,分析测试技术不断进步,相关化合物数据库不断完善的前提下,可提取物和浸出物杂质评估和控制体系正在日趋完善。研究者应注意从源头加强组件系统的质量控制,充分运用风险管理工具,根据风险评估结果制定浸出物杂质的合理研究、评估和控制策略,最终确保上市药品安全、有效、质量可控。

参考文献:

- [1] Final Concept Paper ICH Q3E: Guideline for Extractables and Leachables (E&L) [EB/OL]. (2020-06-30) [2021-06-30]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3E_ConceptPaper_2020_0710.pdf.
- [2] FDA. Guidance for Industry. Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics [EB/OL]. (1999-05-01) [2021-06-30]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM070551.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM070551.pdf).
- [3] EMA. Guideline on Plastic Immediate Package Materials [EB/OL]. (2005-05-19) [2021-06-30]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003448.pdf.
- [4] PQRI. Safety Threshold and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products [EB/OL]. (2006-09-29) [2021-06-30]. https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf.
- [5] Diane Paskiet, Dennis Jenke, Douglas Ball, et al. The Product Quality Research Institute (PQRI) Leachables and Extractables Working Group Initiatives for Parenteral

- and Ophthalmic Drug Product (PODP) [J]. PDA J Pharm Sci and Tech, 2013, 67 (5): 430-447.
- [6] 国家药品监督管理局. YBB00142002 药品包装材料与药物相容性试验指导原则[S]. 2002.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则[EB/OL]. (2012-09-07) [2021-06-30]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/90946.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则[EB/OL]. (2015-07-28) [2021-06-30]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1616/126009.html>.
- [9] 国家药品监督管理局. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则[EB/OL]. (2018-04-16) [2021-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20180426165301393.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 除菌过滤技术及应用指南 [EB/OL]. (2018-07-31) [2021-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20180911170301439.html>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则[EB/OL]. (2020-12-30) [2021-06-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=cd41121a825d209b>.
- [12] USP. PF<665> Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products[S]. 2019.
- [13] USP. PF<1665> Characterization of Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products[S]. 2019.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南(试行) [EB/OL]. (2020-10-21) [2021-06-30]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf>.
- [15] ISO10993. 7-2008 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 7: Ethylene Oxide Sterilization Residuals [S]. 2008.
- [16] GB/T 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第17部分: 可沥滤物允许限量的建立[S]. 2015.
- [17] 国家药品监督管理局. 医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则 [EB/OL]. (2019-10-28) [2021-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxzhdyz/20191101171701956.html>.
- [18] 叶成红, 王永清, 杨宇希, 等. 医疗器械可沥滤物安全性研究(I): 常见可沥滤物[J]. 中国药事, 2019, 33 (8): 875-879.
- [19] 叶成红, 邓洁, 肖丽, 等. 医疗器械可沥滤物安全性研究(II): 残留量检测[J]. 中国药事, 2019, 33 (10): 1116-1120.
- [20] 霍秀敏, 马玉楠, 蒋煜. 药品与包装容器系统相容性研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2012, 21 (19): 2226-2229.
- [21] 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 等. 《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》解读-提取迁移试验方法设计[J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (15): 1738-1742.
- [22] 马玉楠, 马磊, 蒋煜. 药品与包装材料相容性研究相关指导原则解读-试验结果的评估[J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (18): 940-943.
- [23] 蒋煜, 马磊, 马玉楠, 等. 毒理学关注阈值在药品与包装系统相容性研究及评价中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47 (7): 946-951.
- [24] PQRI. Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (Intravenous, Subcutaneous, and Intramuscular) [EB/OL]. (2020-09-09) [2021-06-30]. https://pqri.org/wp-content/uploads/2020/10/PQRI-PODP-Extractables-and-Leachables-Update_9Sept2020_FINAL.pdf, 2020-09-09.
- [25] 马玉楠, 蔡弘, 骆红宇. 药品与包装相容性理论与实践 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2019.

(收稿日期 2021年8月2日 编辑 肖妍)