

# 药物相容性研究

## 最佳解决方案



WEIPU  
COMPATIBILITY SERVICE  
相容性服务

微谱医药技术总监：杨潇军  
2019年4月10日

# 主题

- 历史和来源
- 相容性研究的最佳解决方案
  - 包装材料
  - 工艺组件
  - 输注器具
- 我们的团队

第一部分

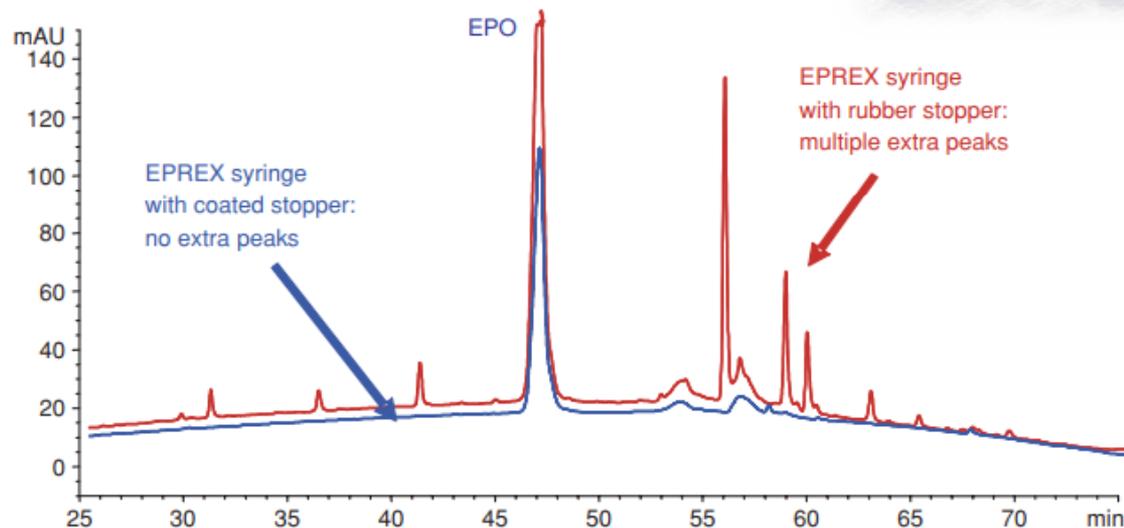
# 历史和来源

# 历史和来源

- 上世纪80年代，定量吸入气雾剂弹性阀门组件中提取到多环芳香烃，随后出现在药品中。
- 引起FDA重视
  - 亚硝酸胺-硫化过程的副产物
  - 2-巯基苯并噻唑-橡胶添加剂
  - 其他有机物



## ■ 1998年J&J Eprex产品



## ■ 急救药品出现玻璃碎屑



# 法规和指导原则

- PQRI
  - Best practice and SCT of E&L in OINDP, 2006
  - Best practice and SCT of E&L in PODP, in progress
- USP-NF
  - 1663/1664
- 国家药品监督管理局
  - 直接接触药品的包装材料和容器管理办法
  - 塑料、药用玻璃、弹性体相容性指导原则

第二部分

# 相容性研究的最佳解决方案 -包装材料部分

# 包材和药液的相互作用

药液活性成分  
被包材吸附

包材中的抗氧  
剂浸出

药液腐蚀包装  
材料

标签中的油墨  
浸出



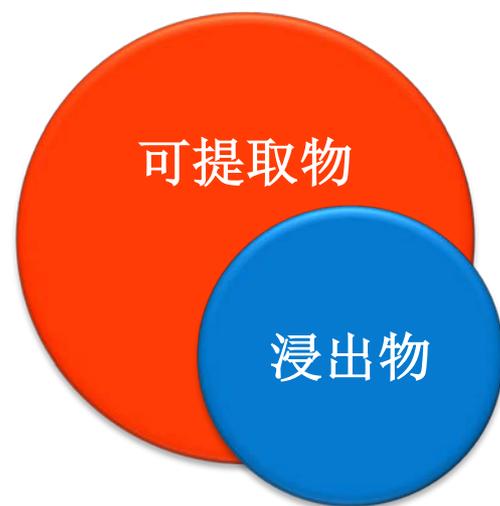
# 相容性定义

## ■ 相容性

- 药物和包装之间有良好的化学和物理兼容性

## ■ 相容性研究通常包括

- 可提取物 (E)
- 浸出物 (L)
- 吸附 (含量)



可提取  
物研究

方法学  
研究

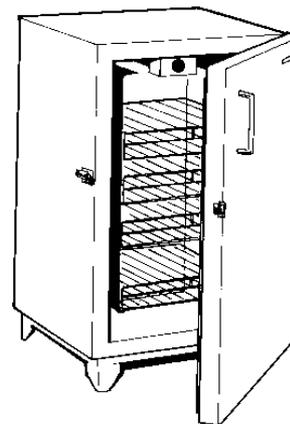
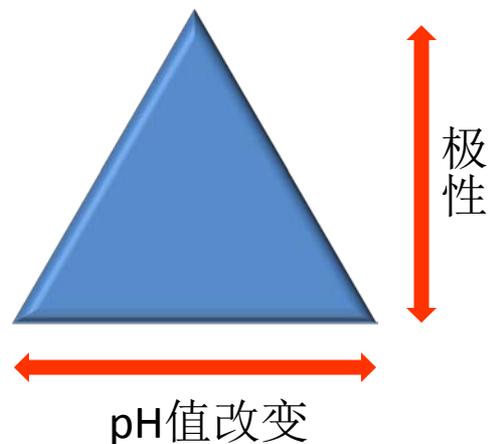
浸出物  
研究

初步毒  
理评估

# 可提取物研究

■ 提取溶剂

■ 提取方式



# 可提取物研究

## ■ 安全性阈值（SCT）

- 低于该阈值可忽略风险

- 非肠道：1.5  $\mu\text{g}/\text{天}$ ；口鼻吸入：0.15  $\mu\text{g}/\text{天}$

- ICH M7 TTC：1.5  $\mu\text{g}/\text{天}$

## ■ 分析评价阈值（AET）

- 高于该阈值需要进行定性分析

- 通过SCT和用法用量转换

## ■ 50%不确定度来源

**Table 1. Example Extractables RRF Database from GC/FID Method. 2-Fluorobiphenyl as internal standard**

Analyte ID	RF Value	RRF Value
BHT	19.28	0.95
Irganox 1076	7.4	0.35
p-terphenyl-D14	17.40	0.88
Bis (2-ethylhexyl) phthalate	14.38	0.71
2,6-d-tert-butylphenol	19.96	0.96
Eicosane	15.73	0.77
Diphenylamine	21.91	1.05
Dibutyl phthalate	12.54	0.61
<b>Statistics</b>		
<b>Mean</b>	<b>16.08</b>	<b>0.79</b>
<b>Standard Deviation</b>	<b>4.66</b>	<b>0.23</b>
<b>%RSD</b>	<b>28.98</b>	<b>29.00</b>

# 可提取物研究

## ■ 毒理学之父

■ 帕拉塞尔苏斯

■ 1493-1541

■ All things are poison and nothing is without poison. Solely the **dose** determines that a thing is not a poison.



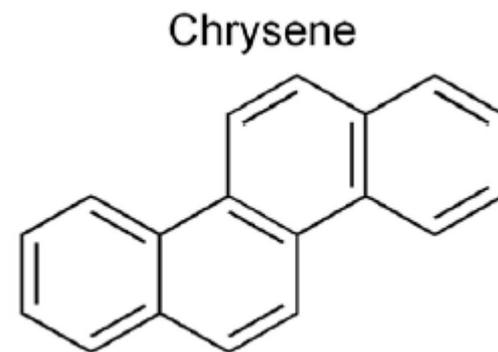
# 可提取物研究

## ■ 毒理评估案例-Chrysene

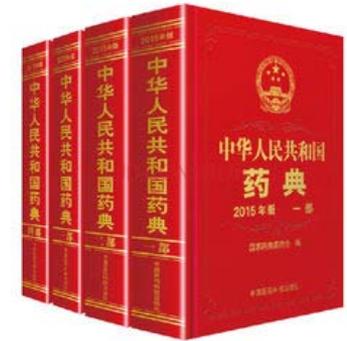
- 检测值为 $38\mu\text{g}/\text{天}$

## ■ Mutagenicity alerts (DEREK)

- 基于TTC  $1.5\mu\text{g}/\text{天}$ 评估
- 治疗周期小于1个月
- 根据ICH M7评估限值为 $120\mu\text{g}/\text{天}$
- 无风险



- 中国药典&ICH Q2&USP
  - 线性和范围
  - 准确度
  - 精密度（重复性和中间精密度）
  - 耐用性
  - 定量限和检测限



USP-NF

- 关于ICH Q3D 30%限值



# 浸出物研究

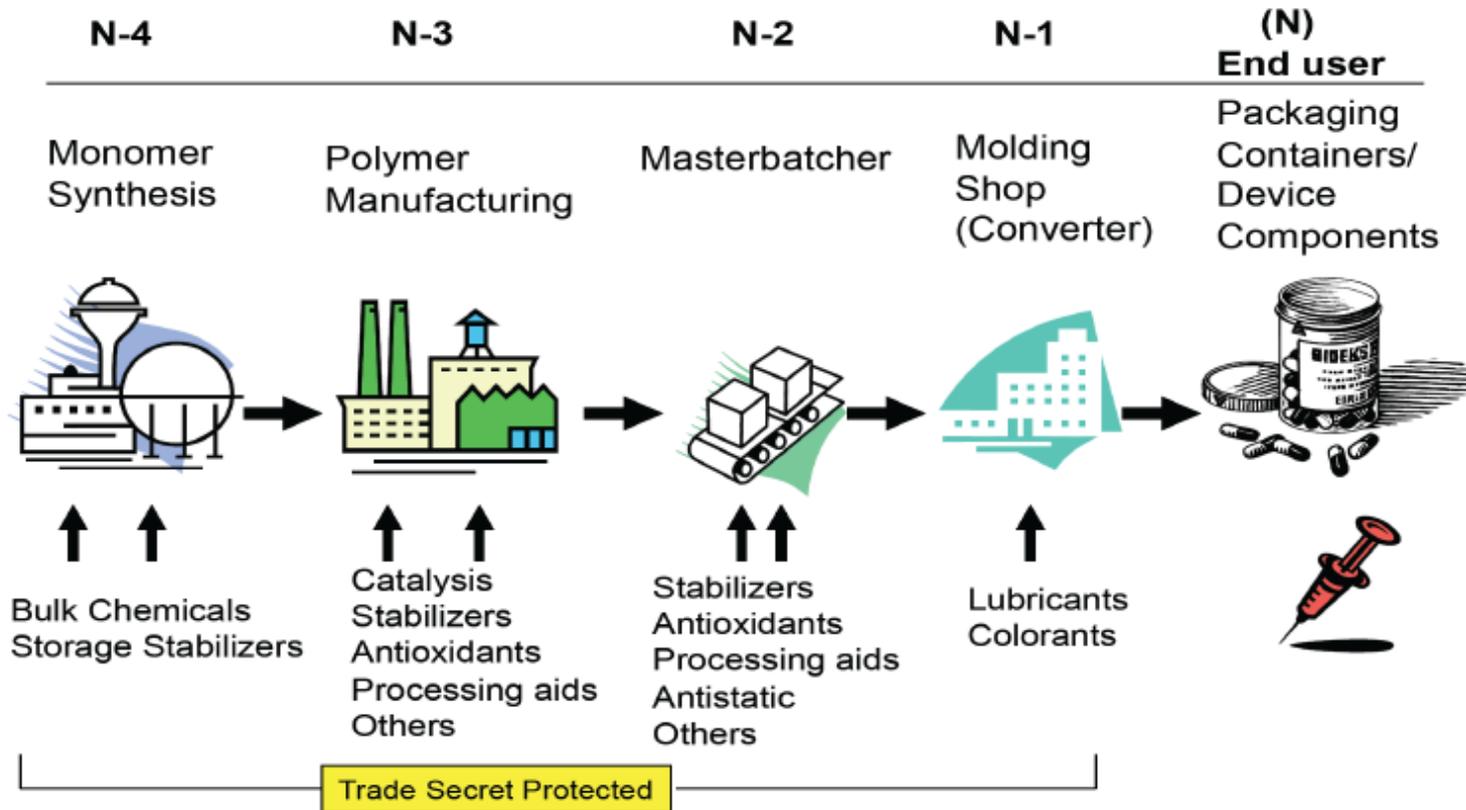
- 稳定性条件
  - 长期、加速、影响因素
- 时间点
  - 趋势
- 放置方式
  - 标签、接触部件



第二部分

# 相容性研究的最佳解决方案 -工艺组件

## Potential for Extractables and Leachables



Cindy Zweiben, Characterization of Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products, Sept 2010

# 工艺组件分类

## ■ 单次使用的组件（SUC）

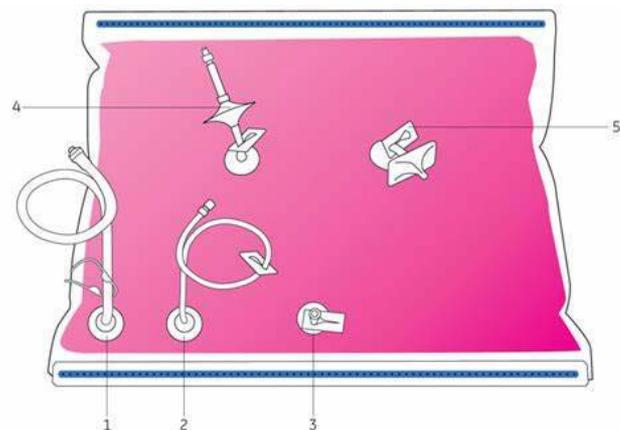
- 一次性反应袋

## ■ 单次使用的系统（SUS）

- 一次性反应袋+硅胶管

## ■ 多次使用的组件（MUC）

- 重复灭菌使用的硅胶管，不锈钢管



# 法规和指导文件

## ■ 国际

- PDA 66号技术报告
- BPSA&BPOG-白皮书
- USP 665/1665



## ■ 国内

- 除菌过滤技术及应用指南
- 注射剂一次性评价指导文件

可提取  
物研究

方法学  
研究

模拟生  
产研究

初步毒  
理评估

# 可提取物研究

## ■ 提取方式

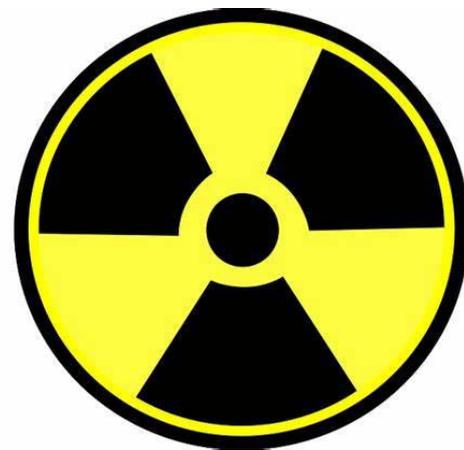
- 循环，静态浸泡

## ■ SA/V（表面积和体积比）

- ISO 10993-12&GB 16886-12

## ■ 灭菌

- 湿热，伽玛射线灭菌



## ■ 中国药典&ICH Q2&USP

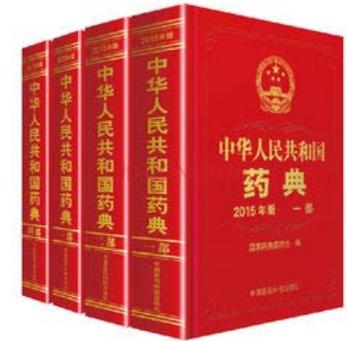
- 线性和范围

- 准确度

- 精密度（重复性和中间精密度）

- 耐用性

- 定量限和检测限



USP-NF

## ■ 关于工艺组件中检出元素（如Mo）

# 模拟生产研究

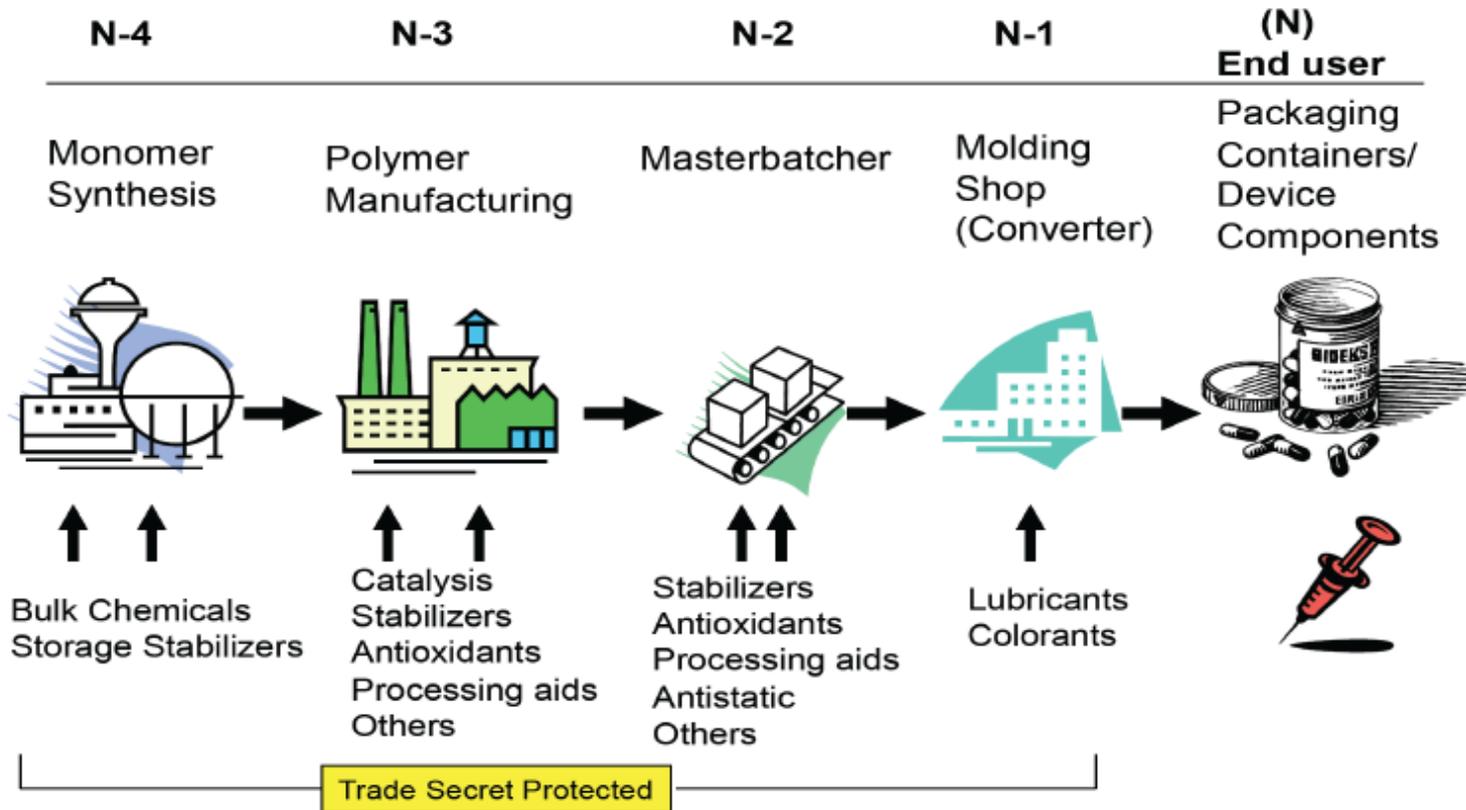
- 实际生产
- 模拟生产研究（实验室条件下）
  - 不锈钢反应罐、一次性生物反应袋
  - 缩小规格的产品
- 安慰剂



第二部分

# 相容性研究的最佳解决方案 -输注器具

## Potential for Extractables and Leachables



Cindy Zweiben, Characterization of Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products, Sept 2010

## ■ PVC袋

- DEHP的使用量可达30%
- 新型的增塑剂TOTM

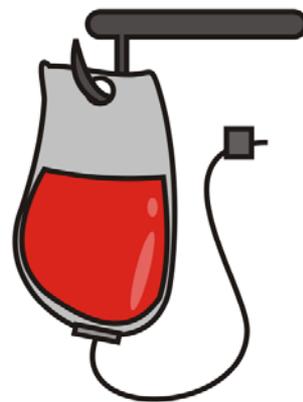
## ■ 环法自行车赛冠军

- 尿检DEHP代谢物超标10倍
- 承认过输血



# 输注器具分类

- 一次性输注器具
  - 注射器、输液器
- 长时间使用的医疗器械
  - 留置针



可提取  
物研究

方法学  
研究

临床模  
拟研究

初步毒  
理评估

# 可提取物研究

## ■ 提取方式

### ■ 极限提取

## ■ 主要添加成分

### ■ 增塑剂或抗氧化剂

### ■ 残留元素（针）



## ■ 中国药典&ICH Q2&USP

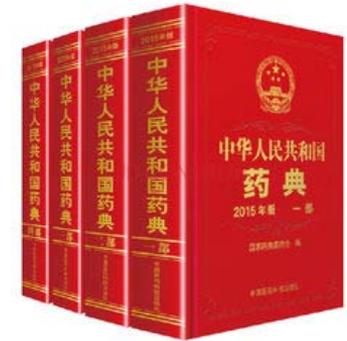
- 线性和范围

- 准确度

- 精密度（重复性和中间精密度）

- 耐用性

- 定量限和检测限



## USP-NF

## ■ 关于吸附-参考药典或者企业标准

# 模拟生产研究

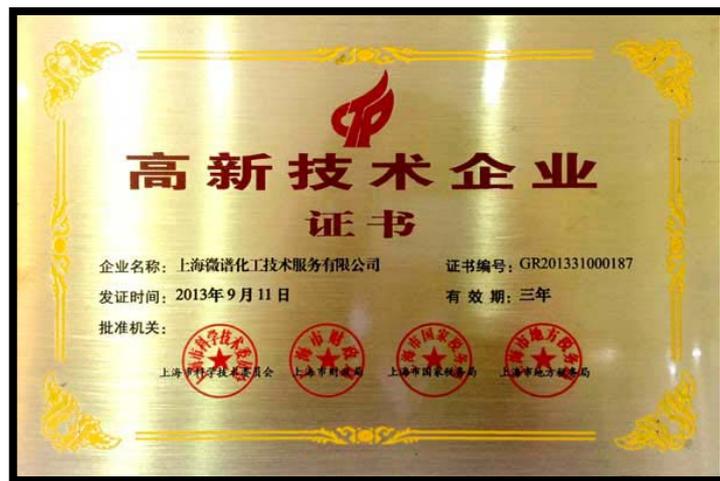
- 临床使用情况
- 考虑药液的稳定性
  - 如紫杉醇，稳定不超过1天
- 模拟温度
  - 室温&37度



第三部分

# 我们的团队

上海微谱化工技术服务有限公司成立于2008年，总部位于上海是一家材料与化学领域专业的综合型科技服务商。旗下拥有微谱技术、创化研究院、微析检测、微略咨询四大核心品牌。



公司员工近1000人，拥有CNAS和CMA资质认证，精密仪器500多台，高新技术企业，国家级中小企业公共服务示范平台等称号。

# 公司介绍



微谱医药成立于2012年，致力于为医药行业提供研发测试和质量研究服务。

总占地面积6000m<sup>2</sup>，员工100余人，拥有仪器设备200多台。

## 相容性研究

终产品包装材料、工艺组件、给药器具等服务

## 杂质研究

ICH Q3D元素、基因毒杂质、毒理评估等服务

## 研发分析

结构解析、结构确证、反向工程、测试等服务

## 医疗器械

材料化学表征、可沥滤物研究、降解产物分析、器械与药物相容性研究等服务

# 一首诗的服务

## Professional

- 1: GMP和ISO 17025双质量体系
- 2: Openlab CDS&Empower 3
- 3: Veritas数据备份软件
- 4: Sampler Manager LIMS系统
- 5: 70%技术人员、10%QA

## Outreach

- 1: 工艺组件/原辅料/成品/给药器具一站式服务
- 2: 医疗器械/结构确证/解析/相容性服务

## POEM

## Enrich

- 1: 400个项目/年
- 2: ICP-MS/OES、LC-MS/MS、GC-MS、SEM、NMR、GC-Q-TOF、LC-Q-TOF
- 3: 1000多化合物数据库
- 4: 院士专家工作站

## Mutual

- 1: 项目负责人直接对接
- 2: 周期性项目汇报
- 3: 项目计划/项目方案/项目报告
- 4: 提前布局项目/保证输出

致力于成为全球医药行业值得信赖的研发合作伙伴



谢谢！

Q&A

