



药品与包装材料 的相容性

——可提取物与浸出物 相关安全性研究

*Compatibility of Pharmaceutical Products and
Contact Materials*

Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables



[美] 丹尼斯·简克 (Dennis Jenke) 著

李茂忠 主审

杨会英 马玉楠 等译

中国医药包装协会 组织

化学工业出版社

药品与包装材料的相容性

——可提取物与浸出物 相关安全性研究

Compatibility of Pharmaceutical Products and
Contact Materials

Safety Considerations Associated with Extractables and Leachables

[美] 丹尼斯·简克(Dennis Jenke) 著

李茂忠 主审

杨会英 马玉楠 等译

中国医药包装协会 组织



化学工业出版社

· 北京 ·

主 审 李茂忠

翻译人员 杨会英 马玉楠

蔡 荣 金 宏 高用华 俞 辉

张毅兰 骆红宇 孙会敏 廖嵩平

周立春 余 立 陈 伟 张卫民

马 晶 俞银娇

技术顾问 丹尼斯·简克 (Dennis Jenke)

组 织 中国医药包装协会

序

这是一个包装日益重要的时代。

纵观历史进程，人类文明经历了漫长的采摘、农业时代，发展到工业革命直至今天的信息社会，从某种意义上，也是一个各种产品包装从无到有、从简单到复杂、从外观漂亮到内在安全不断演进的过程。放眼大千世界，每一种产品的包装又无不印记着人类社会从物质形态到精神内涵的每一次进步。温饱问题解决之后的中国，正如西方生产力先进国家一样，随着生活水平的持续提高，产品包装在人们的日常生活中正变得日益重要。当然，当下的中国重要的不仅仅是包装。

这还是一个药品安全日益重要的时代。

从新中国缺医少药，到如今的药品基本可及，伴随着健康产业的迅猛发展，公众对药品安全有效的要求愈来愈高，这种要求不仅仅限于药品本身的质量，也逐渐扩展到药品的辅料以及包装的质量。

这也是一个药品包装质量日益重要的时代。

当我们在叙说药品包装质量的时候，往往更多想到的是包装产品本身。改革开放以来，中国医药行业通过学习西方先进的技术和管理经验，引进了许多新型的包装产品和工艺技术，药品包装水平有了长足的进步。医药包装成为我国医药工业的重要组成部分。尤其是随着医药行业的快速发展，药包材品种不断增加，并且在功能性和多样性方面有了很大发展。医药包装新产品不断走向市场，今天世界先进国家任何一种药品包装产品在中国的医药市场上几乎都可以觅其踪迹，一批规模大、实力强、品牌优的包材企业脱颖而出，在行业

自身发展的同时，为药品生产和药品质量提高提供了强有力的支持。

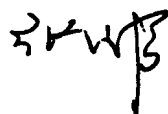
当我们谈到药品包装质量时，还有一个问题是绝不能忽视的，这就是药品与包装的相容性问题。早在上世纪改革开放初期，国家有关部门在制定“七五”中长期规划时，就将药用高硼硅玻璃瓶项目列入发展的重点，引进了美国康宁公司的生产技术，意在着手解决这一影响药品质量与使用安全的问题。三十年弹指一挥间，除了传统的药品玻璃包装依然存在这一问题外，塑料、橡胶等包装材料和容器在药品包装中的应用范围和使用数量不断增加，药品与包装的相容性问题无论是对政府，还是对医药行业，乃至社会各界而言，更成为一个不容回避的问题。近日，我接到了中国医药包装协会组织翻译的《药品与包装材料的相容性》一书的样稿。匆匆一阅，收获良多。就药品与包装材料相容性研究而言，发达国家制药企业着眼科学、注重研究的理念，值得我们管理部门和制药企业认真学习。对于中国的医药行业，药品与包装材料相容性研究的基础和核心技术方法，还没有真正起步，无论是理论上的探讨，还是方法学的建立，都还远远不够。本书作者作为相容性研究的权威专家，对如何开展药品与包装材料相容性研究和评价做出了科学阐述，这本书对保证药品质量和安全方面的确称得上是一部富有时代意义的技术力作。中国医药包装协会组织专家翻译团队在原作者的支持下进行了完整翻译和研究，从译稿的字里行间，我可以感受到，本书的翻译是一项异常艰巨的工作。由于话题的学术性是如此艰深，创作与译作的语境是如此不同，对本书的翻译，绝不是简单的普通的翻译，而是一个再创造。据我所知，参与翻译此书的都是国内有经验的业内专家，他们精诚团结，相互配合，多次集体讨论及与原作者反复沟通，讨论研究原作者的创作思路，查阅了能够找到的大量相关文献和国外的相关规定，字斟句酌寻找最适合的中文表达方式，十多人的团队历时一年，完成了这本专业著作，可谓艰难困苦，玉汝于成。原作者及译著团队的一丝不苟、严谨求实的工作态度和的工作作风，也再一次让我深怀敬意。

新世纪以来，我国吹响了由医药大国向医药强国迈进的号角。面对新医改和“十二五”重点发展生物医药产业的国家战略需求，面对医药市场残酷的国际竞争，要履行我们走向医药强国的历史使命，制药企业必须具备悬壶济世的远大理想与大医精诚的高尚情操，要有为老百姓用药“安全、有效、

方便、可及”尽心尽责的精神，表现在技术方面，就是应当有讲求科学、注重质量、学习先进、持续提高的不懈追求。

“人生天地之间，若白驹过隙”（《庄子·知北游》），我期待本书中文版能尽快出版发行，希望本书不仅能为药品的审评审批工作提供有益借鉴，也能为广大制药企业所重视，在本书的指导下，科学地开展相应的研究工作，切实地保障上市产品的质量安全。我也希望中国医药包装协会能够继续努力，不断为国内医药企业与发达国家开展交流提供平台和机会，并做好先进技术的培训、交流、推广及服务性工作，以只争朝夕的精神，促进我国医药包装材料的研发能力及生产水平与国际接轨。

谨以此为序。



国家食品药品监督管理局药品注册司司长 张伟

中文版序^①

撰写本书的想法形成于2007年，该书于2009年正式出版，从那时到现在，材料相容性（可提取物和浸出物）研究领域已经发生了一些重大变化。回顾这一过程，我们意识到，那些可提取物和浸出物领域的研究进展得益于各方相关人士包括监管、研究、使用、生产等人员的共同关注。这里我觉得有必要深入了解一下这些变化以及它们对这一领域的深远影响。

材料相容性评价手段的日趋成熟具有重大的现实意义。对材料相容性所涉及普遍问题的进一步理解，对该领域一些具体问题和相关调查研究结果的更全面交流，都有助于产品的研发、注册和使用。在这样的大环境下，材料相容性的相关问题被迅速有效地认识、解决和沟通，从而使安全有效的医疗产品得以及时上市。在对材料相容性评价的策略和具体方法的探求中，人们获得了一些经验并加以分享，使该领域的科学研究从技术方面（采用好的科学的方法）和实用性方面（将方法的效率和效果最优化）都得到了发展。随着医用材料的供应商更加重视材料相容性并参与到问题的解决中，医用材料的使用者得以获得更好（相容性更高）的材料，以及更有价值的技术信息（以好的科学的手段获得的相关信息，并且可以被进一步利用）。随着监管部门和医药企业更加紧密有效地合作（其中包括了第三方实验机构的大力协同），在药品注册中的不确定性和低效问题被大大减少。所有这些材料相容性领域的发展进步的最终受益方是患者，也就是这些医药产品的最终使

① 原作者为中文版作序的中文译文。

用者。

虽然好的变化代表了进步，但并不意味着已经满足了我们的理想要求。在材料相容性领域尤其如此，因为我们发现解决一个问题往往会揭示出或者造成更多的问题。比如产品质量研究学会（PQRI）针对经口吸入制剂和经鼻吸入制剂（OINDP）提出的安全限度和最佳实验方法，虽然这些建议已被广泛出版、讨论和（从实际角度）采用，而且确实为这类药物剂型的评价提供了坚实的基础，但是将其原理和具体建议修改并推广使用到其他药物剂型上仍然是一个未达到的目标。在推广工作中遇到的一个特别需要引起重视的问题或挑战，就是其他药物剂型具有更高的每日摄入量。虽然很多药物剂型的每日摄入量在 1mL 以下（比如，OINDP、滴眼剂以及一些预灌装注射剂），但也有不少药物制剂，比如小容量和大容量输液产品，它们的每日摄入量是以“升”为单位的。由于潜在的药物相容性影响与剂量有关，这种摄入剂量上的巨大差异给材料相容性评价的主要技术手段，即分析化学方法和毒理学评估，带来了巨大的挑战。

随着分析检测方法的进步和原材料的不断改进，与材料相容性直接相关的安全性问题（即浸出物本身是致毒物质）逐渐减少，同时随着医药市场的不断演化，相容性其他方面的影响受到越来越多的关注。例如，当前的一个热门话题是浸出物如何间接地影响患者安全。具体来说，就是浸出物本身并不会造成不良反应，但是浸出物和药物成分（如蛋白质或生物药品）之间的相互作用会对患者造成伤害。如何预测这类相互作用的发生？如何评估其对用药患者造成的安全影响？相应的科学手段目前还不够精准。

不仅如此，由于处于不同研发和上市阶段的生物制药产品的数量不断增加，那些与安全性问题无关的相容性问题，如沉淀、聚集、疗效降低（药效丧失）等，也逐渐成为浸出物研究中备受关注的问題。针对这类相容性问题开发一套具备系统性和预见性的评估方法，将是对科研人员、监管机构和药品供应商的共同挑战。

最后，还有另一个重要的挑战，就是如何把目前相对局限的相容性评价方法推广到其他领域。比如，相容性评价方面的重大进展大多（不是全部）与包装系统或者被包装上市的药品有关。然而，目前的状况是越来越多的关注已经集中到非包装领域，例如，生产配套系统和医疗器械。如何利用从研

究包装系统和被包装的产品中获得的知识，并从中获得针对非包装系统的评价能力，对于建立专门评价生产系统和医疗器械相容性的策略和方法至关重要。另外，有关材料相容性的科学理论和研究方法并不是全球统一的。随着医疗产品市场的全球化进程，为了使产品的研发和上市更加快速有效，要求建立相关的全球统一的知识系统、技术信息、流程方法、原则指南、要求和建议。虽然全世界都认同这一标准化进程的重要性，这一过程还只是刚刚开始，而且还有很多工作有待我们去启动和完成。

标准化进程中很小的一步，就是跨学科、跨地域地分享信息和想法。本书原文的出版可以说是抛砖引玉。以原文为基础，中国医药包装协会组织的专家团队完成了本书的中译本。这个翻译团队包括了注册管理、科研和生产方面的专业人士。翻译这本书的意义不仅在于语言的转换，更重要的是体现了在探讨策略和方法、科学与实践方面不断进行的对话和交流。中译本体现出参与翻译的专家们的美好愿望和清晰想法。是他们，利用各自的专业经验和独到见解，为读者奉献了这样一本集可读性、实用性和可信性为一体的优秀译本。

Preface

Since this book first was conceived in 2007 and first appeared in print in 2009, there have been significant changes in the material compatibility (extractables and leachables) landscape. In retrospect, it is not surprising that the E&L landscape has evolved, given the concerted attention being given to this topic by regulators, scientists, users and vendors. Never-the-less, it is appropriate to acknowledge these developments and consider their implication moving forward.

The maturing of material compatibility assessment has produced significant and tangible benefits. A greater awareness of the general issues associated with material compatibility, and the more comprehensive communication of specific material compatibility issues and investigations, supports a product development, registration and deployment environment in which issues related to material compatibility are effectively and efficiently recognized, addressed and communicated, facilitating the timely commercialization of safe and effective medical products. Experience gained and shared in the strategic and tactical aspects of material compatibility assessment has supported better science, both from the technical perspective (that is, doing “good science”) and the practical perspective (doing this good science most efficiently and ef-

fectively) . As suppliers of materials used in medical applications have become more aware of and engaged in material compatibility issues, the user community has benefited from the introduction of better (that is, more compatible) materials and the availability of more useful technical information (e. g. , relevant and actionable information based on good science) . As regulators and product sponsors work more effectively and efficiently together, a process that has been greatly facilitated by third party organizations and contributions, the uncertainty and inefficiency involved in the registration of safe and effective pharmaceutical products has been reduced. In the final analysis, all these improvements in the material compatibility landscape greatly benefit the patient, who is, after all, the ultimate user of the pharmaceutical products.

While evolution implies progress, it does not necessarily imply that the final desirable state has been achieved. This is certainly the case with material compatibility assessment, as it is the case that solving one issue typically either reveals or creates additional issues. For example, while the publication, discussion and adoption (for all practical purposes) of the PQRI safety threshold and best practice recommendations for orally inhaled and nasal drug products (OINDP) has provided a firm foundation for this particular dosage form, adapting (or extrapolating) the principles and specific recommendations of this effort to other dosage forms remains a goal and not an accomplishment. One specific aspect of such an extrapolation that requires considerable attention is the challenge that is presented by dosage forms with higher daily doses. While several dosage forms have typical daily doses that are 1mL or less (for example, OINDPs, ophthalmics, and some pre-filled syringe applications), other dosage forms, such as SVPs and LVPs, have daily dosages that are measured in liters. As the impact of potential material incompatibilities is dose-dependent, this great diversity in dosages presents significant challenges for the essential tools of material compatibility assessment, specifically analytical chemistry and toxicological evaluation.

As the direct safety aspect of material compatibility (that is, leachables as potentially toxic substances) receives less attention (due to improved methods of testing and improved raw materials) and the pharmaceutical marketplace evolves, the other dimensions of compatibility are receiving greater attention. Thus, for example, the ability of leachables to indirectly impact patient safety is a topic of current interest. In this particular scenario, it is not the leachable itself that is the agent that produces the undesirable outcome but rather an interaction product between the leachable and a drug product ingredient (for example, a protein or biopharmaceutical) that is harmful to the patient. Recognizing that such an interaction can occur and assessing the potential patient safety impact of the interaction products is, at the current time, an inexact science.

Additionally, it is the case that non-safety related compatibility issues such as precipitation, aggregation and reduced therapeutic effect (loss of potency) have become increasingly important consideration in leachables assessments, driven primarily by the increase in the number of biopharmaceuticals in various stages of development and commercialization. Developing a systematic and predictive approach to assess these compatibility issues will challenge the abilities of scientists, regulators and vendors.

Last, but certainly not least, are the challenges associated with the migration of compatibility assessment outside of what is currently a relatively confined space. For example, most (but not all) of the important advances in compatibility assessment have been related to packaging systems and packaged commercial products. However, it is currently the case that an increasing amount of attention is being focused on non-packaging situations; for example, manufacturing suites and medical devices. Leveraging the knowledge gained with packaging systems and packaged products and producing new knowledge specific to non-packaging systems will be necessary to develop effective and efficient strategies and tactics for dealing with the uniquely different circumstances of manufacturing operations and medical devices. Furthermore, it is

the case that the science and practice of material compatibility assessment is not globally aligned. As the pharmaceutical marketplace becomes more and more global, it is the case that effective and efficient product development and commercialization requires a harmonization of global knowledge, information, processes, procedures and practices, guidelines, requirements and recommendations. While there is great global interest in moving towards harmonization, the process is in its early stages and much work remains to be initiated and completed.

One small step on the path of harmonization is the sharing of information and ideas across disciplines and across geographical regions. In a small way, this book reflects an effort to make that first step. Using the original text as essentially a rough draft, an expert team of Chinese regulators, scientists and industry representatives from the CNPPA have produced this text, which reflects not only a translation of the original work but, more importantly, the results of an ongoing dialogue around strategies and tactics, science and practicality. This resulting text thus represents the good and clear thinking of experts who were able to use their unique experiences and perspectives to produce a superior text that accomplishes the objectives of readability, utility and credibility.

前言

随着对药品与包装材料相容性研究重要性理解的日趋深入，引进相容性研究的新理念、新方法以及相应的安全性评价方法，越来越迫切地成为我国广大医药科研和评价工作者的需要。为此，中国医药包装协会翻译了 Wiley 出版社出版的《药品与包装材料的相容性》一书。该书作者全球知名医药企业——百特国际有限公司杰出科学家 Dennis Jenke，将其团队多年来开展相容性研究工作的经验和成果进行了总结凝练，给出了多个操作性强的实例及宝贵的经验，这本书实为该领域专家们普遍称道的一本好书。

本书的翻译，有近二十位专家参与并耗时一年之久。为保证翻译的准确和严谨，参与翻译、审校的权威专家，多次召开讨论会，确定了重要的术语定义和基本概念，这些定义和概念的统一，为我国今后开展相关研究工作奠定了坚实、科学的基础。

本书的翻译，得到了原作者 Dennis Jenke 大力地无私支持。除了在翻译过程中随时保持电话和电子信件的联系沟通外，Dennis 先生还多次专程来华，参与讨论，当场解决翻译过程中遇到的各种问题。在此，我们谨向 Dennis Jenke 先生致以衷心的感谢！

除此之外，我们由衷地感谢国家食品药品监督管理局药品注册司张伟司长给予本书编译工作的支持并为本书作序！对参与本书翻译出版的各位专家和同仁所付出的辛苦努力表示衷心的感谢！最后，我们要特别感谢百特（中国）投资有限公司提供的帮助，也正是在他们的帮助下翻译出版工作才可能

在这么短的时间内顺利完成。

作为我国药品与包装材料相容性研究领域的第一本参考书，由于缺乏经验，编译审校难免存在错误，敬请各位读者批评指正。

中国医药包装协会
2012 年 3 月

原著前言

我想那是在 2005 年由美国注射剂协会（PDA）赞助的可提取与浸出物论坛上，有人谈到了这个重要的问题“应该有人就这个题目写一本书”。因为永远不知道智慧与愚蠢的界限，实用主义与天真想法的不同，以及转移工作重心和深陷折磨的区别，我认为这是一个很有价值的想法，我要尝试一下。回想起来，我不确定这个想法是对这本书编写的有力推进。有一个古老而善良的俗语“但求无过”，它阐述了有关医疗产品可提取物和浸出物的本质。为了有效利用治疗产品达到改善人类生存条件的目标，治疗产品必须经过制造、包装、储存和使用等一系列过程。因此对医疗实践而言，实现这些功能的系统是必要的、重要的。一个理想的系统要具备所需要的功能（正面的效果），而不会与医疗产品产生交叉作用（潜在的负面伤害）。研发一个完全惰性的系统一直是我们的追求的目标，而不单单是一个现代材料学的成就。系统和产品之间的相互作用是众所周知的，也是有报道的。这一系统的制造商和使用者有义务证明，任何一个发生在系统与治疗产品之间的相互作用，都不会对该产品的组成产生明显的影响。

虽然已经建立了许多法规和标准用来证明“没有影响”，而这类法规和标准是通用性的、概括性的，或者是战略性的，或者只是支离破碎的系统-产品相容性文献中的一部分。监管人员和工业界都认为有必要评估系统-产品的相互作用，并致力于研发、实施、报告充分有效、规范化的战略战术，以实现相容性评估。

上述观点是编写这本书的驱动力，这本书试图回答两个主要问题：我们

要做什么？我们什么时候做？它着眼于安全性评估和治疗产品开发这两个方面，并且指出，如果安全性评估和治疗产品的开发在同一时间开始，那么就有一个连接这两者的逻辑关系。也就是说，如果这两个过程是有序地进行并与时间有关联，安全性评估和产品开发会相得益彰。举例来说，在医疗产品研发的早期阶段，就应该对制造、贮存或运输医疗产品所使用的材料进行评估、筛选和鉴别。同样，在医疗产品进一步研发过程中，需要验证分析方法以监测整个有效期中浸出物的状况。

构成这本书的几个词是相关连的，可提取物和浸出物的有关安全评估时间表搭建了本书的主要结构。第1章和第2章介绍了一般性概念，第1章旨在介绍安全性评估话题和相关的法律法规。第2章定义了书中使用的术语，希望在学术界达成共识并得到规范。类似的情况，本书在涉及庞杂的概述和细微的差别方面也做了很多努力，因此使用清晰而易懂的语言是进一步讨论的关键。第3章定义了产品的生命周期，并建立了产品生命周期内所发生的活动与有关可提取物和浸出物安全性评估有关活动之间的联系。因此，第3章是整部书的基础。第3章在一般意义上回答了前面所提到的问题（做什么和什么时候做），而下面的章节中描述了每一个活动更详细的细节。

医疗产品在未盛装进最终的接触系统或包装组件之前，已经接触了由一系列材料组成的包装系统。基于合理的论证而选择制造接触系统所使用的材料是可以接受的推论，这一合理论证过程包括对可提取物特征的研究。第4章关注了材料表征过程和材料筛选过程中特征信息的使用。该章也涉及药典符合性试验，以及材料供应商和用户之间的建设性互动机制，包括对可提取物信息的定义和材料特性研究用特殊方法的探讨，并有案例研究的说明。

一个由适当材料组成并合理制造的接触系统，经历了从首先提出原型、通过研发和优化、最终成为获批产品的一个组成部分，在这一过程中始终贯穿了大量的测试。在这个过程的某一段时间内，接触系统及其相关的医疗产品必须经过浸出物评估，用来支持产品的注册。对产品的要求之一是，接触系统“贡献给医疗产品的浸出物符合安全标准”，这是合理的愿望。这种浸出物评估应该（必须）在最终的接触系统、最终生产工艺、