

吸入制剂与包装材料的相容性研究

Leachables and Extractables Handbook

Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products

浸出物和可提取物手册

——吸入制剂的安全性评价、界定与最佳实践

D. J. 伯

(Douglas J. Ball)

D. L. 诺伍德

(Daniel L. Norwood)

主编

[美]

C. L. M. 斯塔尔茨

(Cheryl L.M. Stults)

L. M. 长尾

(Lee M. Nagao)

马玉楠 杨会英 高用华 等译

国家药典委员会 中国医药包装协会 组织



化学工业出版社

吸入制剂与包装材料的相容性研究

浸出物和可提取物手册

——吸入制剂的安全性评价、界定与最佳实践



www.cip.com.cn

读科技图书 上化工社网

WILEY

销售分类建议：医药 定价：298.00元
未粘贴防伪标签销售的图书视为非法图书

ISBN 978-7-122-21284-9



9 787122 212849 >

吸入制剂与包装材料的相容性研究

Leachables and Extractables Handbook

Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products

浸出物和可提取物手册

——吸入制剂的安全性评价、界定与最佳实践

[美] D. J. 伯 (Douglas J. Ball) D. L. 诺伍德 (Daniel L. Norwood) 主编
C. L. M. 斯塔尔茨 (Cheryl L.M. Stults) L. M. 长尾 (Lee M. Nagao)

马玉楠 杨会英 高用华 等译

国家药典委员会 中国医药包装协会 组织



化学工业出版社

· 北京 ·

PDF请访问: www.cip163.com

图书在版编目 (CIP) 数据

浸出物和可提取物手册——吸入制剂的安全性评价、
界定与最佳实践/[美] 伯 (Ball, D. J.) 等主编; 马玉
楠, 杨会英, 高用华等译. —北京: 化学工业出版社,
2014. 9

书名原文: Leachables and Extractables Handbook:
Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices
Applied to Inhalation Drug Product

ISBN 978-7-122-21284-9

I. ①浸… II. ①伯…②马…③杨…④高… III. ①药
物-制剂-手册 IV. ①TQ460.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 153621 号

Leachables And Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Ap-
plied to Inhalation Drug Products/by Douglas J. Ball, Daniel L. Norwood, Cheryl L. M. Stults,
Lee M. Nagao

ISBN 978-0-470-17365-7

Copyright © 2012 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Authorized translation from the English edition published by John Wiley & Sons, Inc.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons, Inc. 授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2014-0215

责任编辑: 杨燕玲 彭 诗 孟 嘉

装帧设计: 张 辉

责任校对: 蒋 宇

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 39½ 字数 695 千字 2014 年 10 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 298.00 元

版权所有 违者必究

翻译人员 马玉楠 杨会英 高用华

(按姓氏笔画排序)

于红 马晶 马磊 王秋明 何伍 张卫民

张毅兰 金宏 俞辉 骆红宇 蒋煜 蔡荣

廖嵩平 霍秀敏

项目指导 张伟 李茂忠

项目支持 任重远 纪炜 蔡弘 王飏

组 织 国家药典委员会 中国医药包装协会

原著编写人员

- David Alexander, DA Nonclinical Safety Ltd. , Cambridgeshire, United Kingdom
- Douglas J. Ball, Drug Safety Research & Development, Pfizer Global Research & Development, Groton, CT
- William P. Beierschmitt, Drug Safety Research and Development, Pfizer Global Research and Development, Groton, CT
- James Blanchard, Preclinical Development, Aradigm Corp, Hayward, CA
- James R. Coleman, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
- Jason M. Creasey, GlaxoSmithKline, Ware, Hertfordshire, United Kingdom
- Tianjing Deng, PPD, Inc. , Middleton, WI
- Xiaoya Ding, PPD, Inc. , Middleton, WI
- Barbara Falco, Barbara Falco Pharma Consult, LLC, Bethlehem, PA
- Andrew D. Feilden, Smithers Rapra, Shawbury, Shropshire, United Kingdom
- Thomas N. Feinberg, Catalent Pharma Solutions, LLC, Research Triangle Park, NC
- Cornelia B. Field, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
- Alice T. Granger, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
- John Hand, Sr. , New Rochelle High School, New Rochelle, NY
- Alan D. Hendricker, Catalent Pharma Solutions, Morrisville, NC
- David Jacobson-Kram, Office of New Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD
- Dennis Jenke, Baxter Healthcare Corporation, Round Lake, IL
- Song Klapoetke, PPD, Inc. , Middleton, WI
- Shuang Li, PPD, Inc. , Middleton, WI
- Ernest L. Lippert, American Glass Research, Maumee, OH
- Timothy J. McGovern, SciLucent, LLC, Herndon, VA
- Keith McKellop, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
- Kimberly Miller, West Pharmaceutical Services, Lionville, PA
- Brian D. Mitchell, American Glass Research, Maumee, OH

James O. Mullis, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Melinda K. Munos, Drinker Biddle & Reath LLP, Washington, DC
Lee M. Nagao, Drinker Biddle & Reath LLP, Washington, DC
Kumudini Nicholas, Bureau of Pharmaceutical Sciences, Health Canada, Ottawa,
Ontario, Canada
Daniel L. Norwood, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
David Olenski, Intertek, Whitehouse, NJ
Diane Paskiet, West Pharmaceutical Services, Lionville, PA
Scott J. Pennino, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Fenghe Qiu, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Michelle Raikes, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Andy Rignall, Analytical Chemistry, AstraZeneca, Loughborough, United
Kingdom
Suzette Roan, Pfizer Global Research & Development, Groton, CT
John A. Robson, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Michael A. Ruberto, Material Needs Consulting, LLC, Montvale, NJ
Arthur J. Shaw, Pfizer Analytical Research and Development, Groton, CT
John A. Smoliga, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. , Ridgefield, CT
Ronald D. Snyder, Schering-Plough Research Institute, Summit, NJ
Laura Stubbs, West Pharmaceutical Services, Lionville, PA
Cheryl L. M. Stults, Novartis Pharmaceuticals Corporation, San Carlos, CA
Terrence Tougas, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT
W. Mark Vogel, Drug Safety Research & Development, Pfizer Global Research
& Development, Chesterfield, MO
Ronald Wolff, Preclinical Safety Assessment, Novartis Institutes for Biomedical
Research, Emeryville, CA
Derek Wood, PPD, Inc. , Middleton, WI
Xiaochun Yu, PPD, Inc. , Middleton, WI
Diego Zurbriggen, West Analytical Services, Lionville, PA

序

对于当下中国为数众多的药品生产企业和药包材生产企业来说，为药品选择适宜的包装是经常性的工作。而在各种选择中，如何降低包材对药品安全性的影响，往往显得尤为重要和迫切。那么何为安全？如何界定安全？这不仅关乎政府的监管效能，关乎从业者的生产技术与职业道德水准，更关乎公众的生命健康。

亲爱的读者，您手中所捧的这本书的重要贡献之一，就是试图通过在药品与包装的相容性研究中引入安全性阈值的概念，科学地量化安全的概念以及对风险的评估。

继2012年中国医药包装协会组织翻译出版《药品包装与药品相容性》一书后，相容性研究引发了社会各界的兴趣和关注。国家食品药品监督管理局发布了《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（试行）》，随后还将陆续推出各种不同剂型药品与玻璃、橡胶等包装材料的相容性研究技术指导原则。然而业界普遍反映相容性研究在实际操作中困难仍然不少，尽管有了研究的理念、思路和相关的指导原则，但由于基础知识和实际案例的缺乏，目前除少数有国际技术支持的外资企业，我国大量的药品生产企业仍处于观望状态，很难深入开展相容性研究。

本书的另一个重要贡献就是运用“受控提取研究（CES）”理论，以塑料和弹性体为例具体描述了提取研究方案的制定原则和过程，以及对可提取物进行定性和定量研究的方法和步骤。这是相容性研究中的关键，也是难点，更是我国药品生产企业开展提取研究的薄弱环节。

本书还提示我们，相容性研究的直接推动力是药品生产企业，其进行的大量研究成果直接支持了相关标准和法规的建立，在发达国家尤为如此。在药品生产企业的相容性研究过程中，也诞生了一批化学和毒理学方面的资深专家，他们不断探索和尝试，并参与到相关行业组织与生产实践中，与监管人员广泛交流，不仅推动了学科发展，也为保障药品安全做出重大贡献。

药品与包装的相容性研究在美国和其他发达国家的历史也不是很长，目前仍处于探索发展、不断完善的阶段。美国产品质量研究学会（PQRI）和国际药用气雾剂联盟（科学与法规）（IPAC-RS）发起并起草了行业规范、出版相关书籍，为推动相容性研究纵深发展奠定了坚实的基础，在行业发展中发挥了重要作用。同样，

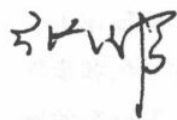
在中国相容性研究的起步阶段，中国医药包装协会开拓性地组织开展了相容性理论研究，积极搭建国内外专家沟通的平台，推动相容性研究理论和实际操作在中国的快速发展，努力发挥着与 PQRI 和 IPAC-RS 一样的作用。

本书的原著者把他们多年的研究成果、工作经验以及对事业充满热情与智慧的追求，荟萃于此书中，无私地呈现给了全世界的同行。不仅如此，他们还主动帮助和支持中文版的出版工作。担任翻译工作的中国专家学者，用休息时间完成了全部翻译、核稿工作，并且始终坚持严谨的工作态度，善于思考，乐于创新；通过召开多次讨论会、向原著者请教等方式，进一步了解了美国药品与包装相容性研究的历史和今后的发展方向，全面掌握了药品与包装相容性研究的理论和应用方法。他们不仅为国内同行铺路搭桥，同时也使自己成为了相容性研究的中坚力量。

中国医药包装协会组织翻译的《药品与包装材料的相容性》和《浸出物和可提取物手册》这两本书的相继出版，不仅力鼎中国药品与包装相容性研究工作的开展，而且也必将促进中国药品和包装企业与国际同行的交流与融合。我相信，这两本书也将为完善药品技术法规以及标准制定、检测检验、审评评价等工作做出积极的贡献，尤其对我国药典相容性及药包材相关标准的编纂具有重要的参考价值。

百特中国公司的支持也是本书如期出版的关键。化学工业出版社科学、严谨的编辑确保了本书的专业水准。在此谨代表该书翻译的组织者一并表示衷心地感谢！同时也感谢 IPAC-RS，感谢原著者的无私奉献！

所有参与者，利在当代，功在千秋！



国家药典委员会 秘书长

2014年8月

中文版序^①

我们编撰《浸出物和可提取物手册——吸入制剂的安全性评价、界定和最佳实践》的目的是为了给读者提供实用的、科学的、以经验为基础的概念和方法来进行吸入和鼻用药物中的可提取物研究和浸出物管理。在编撰这本书之前，针对科学和法规的国际药用气雾剂联盟（IPAC-RS）和美国产品质量研究学会（PQRI）为医药科学界以基于风险和数据的方法来进行可提取物和浸出物的评价及界定达成共识做出了大量的工作。这本书是对这些工作的进一步拓展和延伸。

IPAC-RS 于 2001 年就吸入和鼻用药物中基于科学数据的浸出物的安全性阈值和最佳行业规范提出了初步建议。为了使医药科学界对这些阈值和最佳分析方法达成更广泛的共识，IPAC-RS 和 PQRI 合作成立了 PQRI 浸出物和可提取物工作组。PQRI 的成员包括工业组织、学术组织、监管机构（如美国食品药品监督管理局）和美国药典委员会。通过这个工作组的努力，IPAC-RS 和其他工业组织，美国食品药品监督管理局和学术界的科学家实现了一个共同的目标，即对吸入和鼻用药品中可提取物和浸出物的推荐研究方法达成了共识。这些推荐研究方法于 2006 年发表于 PQRI 网站^②。随后，IPAC-RS 和 PQRI 基于这些推荐方法共同撰写了这本手册，该手册内容包含了提出这些推荐方法所使用的数据以及其他章节。该手册的目的是使读者对这些重要议题和概念进一步加深理解。工业界、学术界、美国食品药品监督管理局和加拿大卫生部的资深专家参与了该手册英文版的撰写。

这本手册描述了获得安全性阈值和分析阈值的方法，如何使用这些阈值，浸出物的界定（“界定”的含义是指对浸出物的安全风险进行评价，而不是指决定该浸出物是否符合验收标准），分析方法的开发、优化和验证，提取研究和浸出物研究的方法，质量概念和一些案例分析。这本手册特别指出，基于科学数据的安全性阈值不应作为验收标准来使用，这些阈值只是帮助厂家来决定什么时候需要开始考虑评估某个化学物质的潜在安全风险，即当单个化学物质的含量高于这些阈值时，可

^① 原作者为本书中文版撰写序言的中文译文。

^② 2006 年发表在 PQRI 网站上的《吸入和鼻用药物中可提取物和浸出物的安全性阈值与最佳规范》可以在以下链接中获得：<http://www.pqri.org/pdfs/LE Recommendations to FDA 09-29-06.pdf>。

能需要对该化学物质开始进行安全风险评估。

我们十分感谢中国专家们对翻译这本手册付出的努力。由于我们（英文版的编者）不懂中文，所以我们格外感激中国专家们的语言能力和专业知识，使得这本手册的中文版本能够得以问世。

Douglas J. Ball

Daniel L. Norwood

Cheryl L. M. Stults

Lee M. Nagao

Preface^①

The Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation, Qualification, and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products was developed to provide readers with practical scientific and experience-based concepts and approaches to extractables studies and management of leachables in inhalation and nasal drug products. The book evolved from the efforts of the International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation and Science (IPAC-RS) and Product Quality Research Institute (PQRI) to develop broad consensus on risk-based and data-based approaches to extractables and leachables evaluations and qualifications.

In 2001, IPAC-RS developed initial proposals for data-based leachables safety thresholds and best industry practices for inhalation/nasal products. In order to gain a broader consensus on the thresholds and analytical best practices, IPAC-RS worked with PQRI to initiate the PQRI Leachables and Extractables Working Group. PQRI is an organization whose members include industry and academic associations, regulatory agencies such as the United States Food and Drug Administration (USFDA), as well as the United States Pharmacopoeia. Thus, through the PQRI process, scientists from IPAC-RS and other industry groups, the USFDA, and academia, collaborated and reached a shared goal of developing consensus and recommendations for extractables and leachables related to inhalation and nasal drug products. These recommendations were made available to the public in 2006 on the PQRI website^②. PQRI and IPAC-RS then produced the Handbook based on these recommendations, and containing further supporting chapters, as well as the data used to develop the recommendations. The book would further advance understanding of these important topics and concepts. Leading experts on extractables and leachables evaluation from industry, academia, FDA and Health Canada con-

① 原作者为本书中文版撰写序言的英文原文。

② The PQRI 2006 document Safety Thresholds and Best Practices for Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products can be found at http://www.pqri.org/pdfs/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf.

tributed chapters to the English version of this handbook.

The book describes approaches to deriving safety and analytical thresholds, application of thresholds, qualification of leachables (“qualification” means evaluation of the safety risk posed by a leachable. It does not mean a decision regarding whether the level of this leachable meets acceptance criteria), analytical method development, optimization and validation, extraction and leachable study approaches, quality concepts, and illustrative case studies. The book notes the use of the data-based safety thresholds, not as specifications, but rather as a way to decide when to consider initiating investigations into potential risks posed by individual chemical entities, i. e. , when the level of individual chemical entities exceeds these thresholds, safety assessment on these chemicals may need to be initiated.

We greatly appreciate the efforts of the translators in developing this Chinese language version. We (the editors of the English version of this handbook) do not read or write Chinese, and so we are grateful for the translators’ combined language and subject matter expertise in creating this book.

Douglas J. Ball

Daniel L. Norwood

Cheryl L. M. Stults

Lee M. Nagao

原著前言

经口吸入和鼻用制剂（OINDP）中浸出物和可提取物基于数据的安全性阈值的建立，是重大的科学进步，有助于 OINDP 生产企业对浸出物和可提取物进行以相关知识为基础的安全和风险评估，以确保其产品用于患者的安全性。本书论述了这些 OINDP 安全性阈值的发展和應用，以及贯穿药品生命周期对浸出物和可提取物进行化学评估和管理的最佳做法。虽然本书探讨的是 OINDP 的阈值和最佳做法，但提出的许多一般性概念可以应用于其他药品类型和剂型的浸出物和可提取物的评估。为什么制定这些阈值？这些阈值是如何制定的？如何应用？本书旨在为读者提供这些问题的实用知识以及浸出物和可提取物管理的实用方法。本书适用于分析化学人员、包装和设备工程师、制剂研发科学家、零部件供应商、监管事务专家和毒理学家，在药品研发过程中这些人必须共同努力，实现对可提取物和浸出物的鉴别、安全评估和管理。

管理 OINDP 中的浸出物和可提取物是 OINDP 生命周期中的关键环节。“管理”在此处的深层含义是：①掌握来自于某个特定容器密封系统或设备材料的潜在可提取物及实际可提取物，以便消除或控制来自于此类材料的浸出物水平。②研究与这些可提取物和/或浸出物相关的潜在的安全问题。这些问题凸显了监管部门及行业对 OINDP 以及其他药品类型中浸出物的关注——即对患者安全的关注。在 OINDP 产品进行的风险评估中，监管指南将患者暴露于浸出物而产生的风险置于至关重要的地位。关于在 OINDP 药品开发过程中对浸出物和可提取物进行化学和安全评估的最佳方法，在过去 30 年中，科学和监管思想都有所发展。在这些评估中始终面临着一个棘手的挑战：确定对浸出物和可提取物进行安全评估时，需要“限度要低至何种程度”，即对于可能成为 OINDP 中浸出物和可提取物的大多数化合物来说，是否能确定某个阈值，以便使低于该阈值水平的化合物无需进行安全评估？随着化学分析技术的不断进步 [在过去的四十多年里，化学分析技术已经能够监测皮克（pg）及以下水平的化合物]，这个问题变得越来越重要。

2006 年，来自美国食品药品监督管理局（FDA）、学术界和工业界的科学家组成的产品质量研究学会（PQRI）浸出物和可提取物工作组回答了这个问题。他们开发

了以数据为基础的 OINDP 中浸出物和可提取物的安全性阈值和分析阈值，以及相应的分析评估这些化合物的最佳做法。本书以该工作组建议（通过 PQRI 可公开查阅）中的信息为基础，但内容更丰富更有深度，包括脉络和背景、案例研究和独到的监管观点，并将这些概念扩展至能在全行业应用的实践中。

Douglas J. Ball

Daniel L. Norwood

Cheryl L. M. Stults

Lee M. Nagao

追忆罗伯特·克罗斯 (ROBERT KROES)

罗伯特·克罗斯教授在科学领域贡献卓著，这些贡献在毒理学阈值概念的开发及其在重要社会问题（包括吸入制剂的安全性评价）中的应用方面起到了至关重要的作用。谨以本书纪念罗伯特·克罗斯教授。

被世界各国的朋友和同事称为鲍比的罗伯特·克罗斯是荷兰本土人。他于1964年获得兽药学博士学位，一生致力于促进人类健康。他在兽药学方面得到的培训为他在比较医学、毒理学及风险评估方面的职业生涯奠定了坚实的科学基础。1964年，他被任命为国家公共卫生研究院的研究科学家（该机构位于荷兰的Bilthoven，后改为国家公共卫生和环境研究院，荷兰语缩写为RIVM）。1970年，他获得了实验病理学博士学位。1988年，他成为注册毒理学家，1989年成为注册实验室动物病理学家。

1972年，他成为国家公共卫生研究院肿瘤学部主任。在这段任职期内，他在致癌性方面做出了重要的科学贡献。再者，他不久又成为数个本国和国际重要科学委员会的关键创建人，包括比荷卢经济联盟、欧共体、联合国粮农组织以及世界卫生组织等国际机构的科学委员会。他先是荷兰科学研究会癌症研究委员会委员，最终担任主席职务，他也是荷兰癌症研究组织首个癌症研究政策规划（1980—1984）的主要起草人员。

1977年，他被任命为食品和营养学（CIVO-TNO）中心研究会的副主任，任职期间，他作为主要领导者开拓了在致癌学、毒理学、生物化学和营养学方面的研究。1980年，他成为CIVO-TNO研究会负责毒理和营养学的主任，1983年，他被任命为RIVM的主任，负责管理研究会的毒理学和药理学项目，他还负责指导研究会所属的化学物质安全性政府咨询工作组。1988年，他设立了流行病学中心，进一步扩展了RIVM的活动范围。1988年，他作为生物病理学教授开始在荷兰乌特勒支大学生物毒理学院兼职。1989年，他成为RIVM的副总干事。1995年，他从RIVM的领导职位退休。同年，他成为乌特勒支大学风险评估科学研究院（IRAS）的科学院长。2005年，他从IRAS退休。

“退休”一词当然不能用于鲍比的科学活动，他继续在本国和国际很多科学咨询小组担任重要角色。他是国家毒理研究会的重要人物。需要特别提出的是，他在国际生命科学研究会（ILSI）以及相关的ILSI风险科学研究机构和国际毒理联盟

中发挥的重要作用。他在后一个组织中担任多个职务，包括作为当选主席。鲍比本来预定要在 2007 年走马上任，不幸的是，他与癌症的英勇搏斗以失败告终，于 2006 年 12 月 28 日告别人世。

在跨越四十多年的科学生涯中，鲍比在肿瘤学、毒理学、比较医学以及风险评估诸多领域都做出重要贡献，这些贡献都翔实记载在他 200 多种专著或合著出版物中。特别值得一提的是，他的最大贡献在于能够超越科学细节，知道如何总结归纳科学概念，并知道怎样将科学与相关的重要社会健康问题相结合。他看问题很实际，专注于概念和复杂问题的解决方案。他是个实实在在的解决问题的人。

克罗斯教授引领“毒理学关注阈值 (TTC)”概念的使用以及将这个概念用于食品和药品安全领域就是这个务实的、基于科学的方法的例证。TTC 概念是指对于各个组别的化学物质建立一个通用的人类暴露阈值，低于这个阈值，化学物质将不会对人类健康产生需引起注意的风险。他认识到，对于许多化合物来说，这个值都可以通过分析其化学结构并与广泛研究的很多化学物质的已知毒性和作用模式进行类比加以确定，包括那些还不知道毒性作用的化合物。2005 年 12 月，产品质量研究学会 (PQRI) 组织研讨会，讨论 TTC 概念在吸入制剂安全性评价方面的应用。会议组织者一致决定应该邀请克罗斯教授做开幕演讲来启动研讨会正式议程。他对这个新兴研究领域进行了精彩论述。他的演讲激发了人们开展相关活动的热情，这些活动最终促使了这本书的出版。因此，以这本书来纪念罗伯特·克罗斯教授是再合适不过的了。通过使用克罗斯教授发起的这些基于科学的概念，我们来赞誉他作为一名科学家所做出的贡献，对于我们中的很多人来说也是怀念一位出色好朋友的机会，他的一生尽善尽美。

Roger O. McClellan, DVM, DSc (Honorary), DABVT, DABT, FATS