

简报

〈1664.2〉 注射用药品（肌内、静脉和皮下）。提议新增此章节，作为《药品包装/给药系统相关药品浸出物评估》〈1664〉的配套章节。本章专门讨论注射用药品（PDPs）中浸出物的特殊考量，聚焦于通过肌内、静脉和皮下途径给药的药品（注射剂）。注意：以下讨论主要针对有机浸出物；对于无机（元素）浸出物，请参见〈1664〉。

增补内容

▲ 〈1664.2〉 注射用药品（肌内、静脉和皮下）

1. 引言

本章讨论注射用药品（PDPs）中浸出物的特殊考量，其定义见〈1〉注射剂与植入药品和〈1151〉药物剂型。聚焦于通过肌内、静脉和皮下途径给药的药品（注射剂）。通过皮内、动脉内、心内、椎管内、关节内、硬膜外和神经周等其他途径给药的注射用药品，可能具有其给药途径特有的浸出物问题。

其次，以下讨论主要针对有机浸出物；对于以元素形式报告的浸出物，请参见〈1664〉。

最后，〈1664〉及其分节通常讨论源自药品包装和/或给药系统的浸出物；然而，药品也可能含有源自生产设备的浸出物。鉴于生物注射用药品生产中广泛使用塑料和/或聚合物组件的生产设备，本章讨论源自生产设备及其组件的浸出物。关于制造组件相关可提取物和浸出物的更详细讨论，见〈665〉用于制造药品和生物药品的塑料组件和系统。对于作为医疗器械监管的组合产品（如给药装置）以及被视为器械组成部分的包装，用户应参考额外的器械特定 FDA 行业指南 (1)。

2. 关键术语

除〈1664〉中列出的关键术语外，更具体于 PDPs 的关键术语如下：

- 有机化合物在浸出物研究所用色谱筛选方法中的分析响应因子因化合物而异，常显著不同，从而混淆准确定量及分析评价阈值（AET）的应用。
- 不确定性因子（UF）反映响应因子的变化。
- 用于主要生产生物药品（bDPs）的单次使用系统和多次使用系统（SUS 和 MUS）可由一次性聚合物组件构成，包括连接器、过滤器、垫圈、工艺容器（袋）、管路和阀门等，见〈665〉。
- 鉴于许多 SUS 组件为聚合物，它们主要是潜在有机浸出物的来源。

FDA 定义 (2) 中，药品是“包含原料药（通常但并非必须与活性或非活性成分结合）的成品剂型”。此外，“剂型是药品生产和分发的物理形式，如片剂、胶囊或可注射剂”。按照这些定义，药品可按其物理形式（剂型）和/或给药途径分类。本章特别关注的是注射用药品，即通过皮肤注射使活性药物直接给药至血管、器官、组织或病变部位。这些注射途径包括但不限于：

- 硬膜外注射
- 动脉内注射
- 关节内注射
- 心内注射
- 颅内应用
- 皮内注射
- 肌内注射
- 静脉注射和输注
- 椎管内注射
- 神经周注射
- 皮下注射

注射剂型包括乳剂、溶液、可溶解的混悬剂和混悬剂（包括脂质体）。这些剂型可按其包装性质和每包装单位的药品体积分类：

包装类型：

- 单剂量单位

- 多剂量单位：多剂量瓶、多剂量卡式瓶

每包装单位药品体积：

- 小容量注射剂（SVP），体积 ≤ 100 mL
- 大容量注射剂（LVP），体积 > 100 mL

注射用剂型包装可由弹性体、玻璃和聚合物构成。

3. 肌内、静脉和皮下注射用药品的浸出物评估原理

PDPs 通常被归类为高风险剂型（作为注射剂），因为与给药途径相关的安全风险最高，且包装组件与制剂发生相互作用的可能性中等（见〈1664〉表1）。

这些药品所用的包装系统由多种类型的组件构成，其中一些由聚合物（塑料或弹性体）材料制成，化学组成复杂，因此潜在浸出物种类多样。

当与初级包装直接接触或与次级包装间接接触时，化学实体可能迁移（即浸出）到药品中。

PDPs 通常需要：

- 对商业包装系统或其组件进行可提取物研究，按照〈1663〉药品包装/给药系统相关可提取物评估所述进行；
- 必要时对生产系统或其组件进行可提取物研究，按照〈665〉所述进行；
- 为药品注册进行浸出物稳定性研究，支持拟定的储存和使用条件下整个货架期，理想情况下应使用与可提取物研究相同批次的包装和生产组件制造的药品稳定性批次（以便进行浸出物-可提取物关联）；
- 灵敏、选择且完全验证的浸出物分析方法，用于目标和非目标分析；
- 基于毒理学阈值（例如安全关注阈值（SCT））的浸出物评估；
- 严格的浸出物-可提取物关联。

在极少情况下，当无法通过对包装组件的来料控制（例如可提取物）来管控浸出物时，可能需要制定浸出物质量标准，包括可接受标准。注意，制定和应用可提取物

和浸出物质量标准及适当的可接受标准是监管问题，因此必须与监管机构逐案讨论。

4. 注射用药品的 AET 计算

浸出物研究的一个关键方面是建立 AET 的适当值，即应报告用于毒理学安全风险评估的浸出物浓度阈值。某些注射用药品在 AET 方面可能特别具有挑战性，因为它们用于慢性治疗（因此适用较低的毒理学阈值）且日剂量体积相对较大（例如 100 mL 或更大）。鉴于剂量体积与 AET 成反比，日剂量体积大的注射用药品可能需要的 AET 如此之低，以至于即使由合格专家操作的最先进分析技术也无法达到。

计算出的 AET 可以表示为：

- 每单位产品（例如 μg /注射器）的 μg ，以代表基于商业药品的浸出物；
- 每容器体积的 μg （例如 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），以代表 PDP 中浸出物的浓度；
- 每包装系统组件的 μg （例如 $\mu\text{g}/\text{组件}$ ），以允许评估浸出物的来源；
- 每天 μg ，以反映患者每日实际接触浸出物的量。

以下示例说明了可能遇到的 AET 计算：

- 预灌封注射器（PFS），由 1 mL Luer-lock 环烯烃针筒、6.4 mm 直径弹性体活塞塞和尖端帽组成
- 注射笔，由 2 mL 玻璃卡式瓶、6.4 mm 直径弹性体活塞塞和密封件组成
- 多剂量瓶，由 10 mL 玻璃瓶和 20 mm 直径弹性体塞组成
- 单剂量瓶和多剂量，由 2 mL 玻璃瓶和 13 mm 直径弹性体塞组成
- 单剂量瓶和每日单剂量，由 2 mL 玻璃瓶和 13 mm 直径弹性体塞组成
- 单剂量软袋（袋），由 120 mL 塑料袋和弹性体注射部位组成
- 静脉（IV）袋/每日单剂量，由 1000 mL 塑料袋和弹性体注射部位组成
- IV 袋和每日多袋，由 1000 mL 聚合物袋和弹性体注射部位组成

在所有情况下，AET 的计算采用 1.5 µg/天的毒理学阈值，这是慢性给药药品的相关 SCT，考虑了致癌和非致癌毒性作用。作为 AET 计算中可使用的其他毒理学阈值（例如急性给药药品），建议与相关监管机构讨论并确认所用毒理学阈值的量值。

4.1 预灌封注射器

预灌封注射器（PFS）是一种预装药品的单位剂量包装和/或给药系统。本质上，PFS 系统既作为包装也作为给药装置。以下示例基于 PFS 作为包装系统。当考虑 PFS 作为医疗器械或组合产品的医疗器械组件时，可能适用额外的 AET 计算方法（例如 ISO 10993-18 和 ISO TS 21726）（3-4）。

PFS 的基本组件包括筒体、活塞杆、活塞塞、药品转移通道（例如针头、Luer）以及用于固定针头的针头护罩或用于 Luer-lock 的尖端帽。PFS 的 AET 计算示例考虑一个含有 0.8 mL 单位剂量药品的 PFS。患者剂量为每日一次 PFS。PFS 由环烯烃共聚物（COC）针筒（1.2 g）和溴化异丁烯-异戊二烯弹性体活塞（0.22 g）组成。

计算出的浸出物 AET 如下：

$$AET_{PFS} = S \div nd \times N_{PFS} \quad \text{公式 1. 每包装系统 (PFS) 估计浸出物 AET}$$

S = 安全关注阈值 (µg/天)

nd = 每日剂量数

N_{PFS} = 每 PFS 标记剂量数

$$AET_{PFS} = [1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天}] \times 1 \text{ 标记剂量}/\text{PFS} = 1.5 \mu\text{g}/\text{PFS}$$

或者，PFS 的 AET 可基于药品中浸出物浓度表示：

$$AET_{dv} = S \div n_d \div V \quad \text{公式 2. 每剂量体积估计浸出物 AET}$$

S = 安全关注阈值 (µg/天)

n_d = 每日剂量数

V = 每日剂量体积 (mL)

示例计算：

$$AET_{dv} = [1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天}] \div 0.8 \text{ mL}/\text{剂量} = 1.9 \mu\text{g}/\text{mL}$$

用于表征可提取物和浸出物的个体 PFS 组件（筒体和活塞）的估计 AET，计算如下：

$$AET_{\text{component}} = S \div n_d \times N_{\text{PFS}} \div C \quad \text{公式 3. 每组件估计可提取物 AET (AET}_{\text{component}})$$

S = 安全性关注阈值 ($\mu\text{g}/\text{天}$)

n_d = 每天的剂量数

N_{PFS} = 每 PFS 标记剂量数

C = 每个预填充注射器的组件数量（例如，筒体、活塞、护帽）

示例计算：

$$AET_{\text{针筒}} = 1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天} \times 1 \text{ 标记剂量} \div 1 \text{ 针筒} = 1.5 \mu\text{g}/\text{针筒}$$

$$AET_{\text{活塞}} = 1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天} \times 1 \text{ 标记剂量} \div 1 \text{ 活塞} = 1.5 \mu\text{g}/\text{活塞}$$

$$AET_{\text{护帽}} = 1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天} \times 1 \text{ 标记剂量} \div 1 \text{ 护帽} = 1.5 \mu\text{g}/\text{护帽}$$

4.2 笔式注射器

笔式注射器是用于皮下注射药物的装置。笔式注射器通常用于短时间内由个人重复注射的药物，例如用于治疗糖尿病的胰岛素和胰岛素类似物（称为胰岛素笔）。笔式注射器由药物腔室或卡式瓶、针头连接尖端和活塞或活塞组成，用于注射剂量。对于卡式瓶，卡式瓶与活塞相对的一端由弹性体密封件密封。某些笔包括刻度盘，可在每次给药前调整注射剂量。其他笔可能包括可更换的药物卡式瓶，以便在空时更换，从而使笔本身可重复使用，而其他笔设计为在其预填充腔室耗尽后丢弃。

笔式注射器的 AET 可按公式 1、公式 2 和公式 3 计算，见表 1。

4.3 小容量和大容量注射剂

SVP 定义为每包装单位 ≤ 100 mL 的溶液或混悬剂（见〈659〉包装和储存要求）。它们可包装在袋、瓶（通常为玻璃或塑料，带弹性体隔膜封闭件）或 PFS 中。某些 SVP 生产并包装为即用溶液，其他可能为粉末或冻干品，因此需要在给药前用适当溶剂复溶。SVP 可以是单位剂量或用于多剂量。

LVP 定义为每〈659〉含 > 100 mL 的溶液产品。LVP 的典型包装系统为瓶，通常包括弹性体封闭件如塞子，以及聚合物袋，通常包括端口，端口可包含弹性体部件作为注射部位。

SVP 和 LVP 的 AET 可按公式 1、公式 2 和公式 3 计算，见表 1。

表 1 明确展示了剂量体积与计算出的 AET 之间的反比例关系，产品中 AET 值从百万分之一到十亿分之一不等。尽管十亿分之一或更低的 AET 在纯溶剂中对目标分析或可提取物分析是分析可行的，但如此低的 AET 可能对复杂药品制剂中未指定浸出物的非目标检测和鉴定提出挑战。这一挑战是大容量注射剂的特点，读者可参考第 5 节“通过可提取物数据管理具有挑战性的 AET”以获取管理极低 AET 的策略（例如模拟研究）。

表 1. PDP 的计算 AET。基于 1.5ug/天的毒理学阈值 (SCT)。

	PDP 类型	使用信息				计算 AET		
		每日剂量	每容器标识剂量	每日剂量 (mL)	组件和使用数量	每容器 (ug/容器)	每剂量 (ug/mL)	每组件 (ug/组件)
SVP	PFS	1	1	0.8	针筒(1) 活塞(1) 护帽(1)	1.5	1.9	1.5 1.5 1.5
	注射笔	1	10	0.2	玻璃(1) 活塞(1) 密封件(1)	1.5	7.5	15 15 15

	多剂量瓶	1	5	0.8	玻璃瓶(1) 胶塞(1)	7.5	1.9	7.5 7.5
	单剂量瓶，每天多次给药	3	1	3	玻璃瓶(3) 胶塞(3)	0.5	0.5	0.5 0.5
	单剂量瓶，每天单次给药	1	1	1	玻璃瓶(1) 胶塞(1)	1.5	1.5	1.5 1.5
LVP	单剂量柔性容器	1	1	120	袋(1) 注射端口(1)	1.5	0.0125	1.5 1.5
	用于静脉输注的柔性容器，每天多次给药	2	1	1000	袋(1) 注射端口(1)	0.75	0.0015	0.75 0.75
	用于静脉输注的柔性容器，每天单次给药	1	1	1000	袋(1) 注射端口(1)	1.5	0.0015	1.5 1.5

5. 通过可提取物数据管理具有挑战性的 AET

5.1 可提取物作为最坏情况下的浸出物

在 AET 极低（如 LVP）的情况下，强调了可提取物研究的价值，以检测、鉴定和量化潜在浸出物。一般而言，提取溶剂在分析干扰方面比制剂药品更易于分析，因为药品可能含有高水平的活性成分和辅料，而浸出物水平较低。因此，可提取物的检测和鉴定可以在比浸出物检测和鉴定更低的浓度下完成。此外，旨在模拟药品浸出的模拟研究使用溶剂（而非安慰剂制剂），这可能突出最有可能浸出到药品中的可提取物（即可能的浸出物），并简化对药品中以低水平存在的化合物的目标分析范围。

提取曲线数据可在两种情况下应用。首先，在组件选择过程中，提取曲线可用于做出合适的设计选择，以降低下游药品浸出物风险。其次，这些已识别的潜在浸出物

水平可进行毒理学评估，并可能有助于为目标浸出物制定报告阈值，特别是在 LVP 的 AET 具有挑战性的情况下。

[注意：关于 AET 或高于 AET 的替代报告阈值、提取条件、提取溶剂和分析的论证应在产品开发早期与适当的监管机构讨论。]

当分析限制导致无法达到 LVP 的 AET（例如，测试方法的定量限 LOQ 高于 AET），并且认为需要替代方法以达到 AET 时，可以利用来自适当设计的受控提取研究的数据来通知和/或增强这些产品的整体浸出物评估。对于适当设计的受控提取研究，可提取物的浓度预计会超过制剂药品中存在的浸出物浓度。因此，可提取物信息可用于建立目标浸出物，以在药品的整个货架期内进行监测。

如果一种可提取物一旦被鉴定，被证明对患者人群构成可忽略的风险，这将基本消除在制剂药品中针对该特定化合物作为浸出物的需求，因为其作为可提取物的水平很可能高于其作为浸出物的水平。

此外，可提取物数据可补充不足的浸出物数据。也就是说，尽管可提取物数据不能替代浸出物数据，但它们可以补充浸出物数据，因为：

- 浸出物数据用于解决药品中存在的、高于 LOQ 的浸出物；
- 可提取物数据用于解决可能在药品中存在的、介于 AET 和 LOQ 之间的可能浸出物。

然而，需要注意的是，可提取物数据不能用于解决药品中可能存在的以下两种类型的杂质：

- 可提取物的降解产物（即可提取物浸出到药品中后降解产生所检测到的杂质）；
- 浸出物与药品成分（如 API）之间的反应产物。

或者，基于高于 SCT 的毒理学阈值的报告阈值方法可能是合理的，具体取决于总体安全性证据、预期产品用途和患者获益-风险。

也就是说，提取数据可用于论证为浸出物研究设定高于适用于所有化合物的通用 SCT 基 AET 的特定化合物报告阈值。

当技术限制阻止实现基于 SCT 的 AET 时，才使用此类替代、特定化合物的报告阈值，应在实施此类方法之前与适当的监管机构讨论。

为了促进可提取物的毒理学评估，观察到的可提取物浓度（作为浸出物的最高可能浓度）可通过数学方式转换为估计剂量。例如，考虑一个 20 g 聚氯乙烯 (PVC) 袋，设计用于容纳单次日剂量 1 L。袋的 5 g 部分在 200 mL 溶剂中提取，观察到可提取物浓度为 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，高于 0.0015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 AET。根据公式 4，估计的每日剂量为 80 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

估计每日剂量 = $C_f \times V_s \times W_b \times n_{\text{bags}}$ **公式 4. 将可提取物浓度转换为估计剂量**

C_f = 检测到的可提取物浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

V_s = 每袋溶剂体积 (mL/袋)

W_b = 每袋产品重量 (g/袋)

n_{bags} = 每日袋数 (袋/天)

示例计算：

估计每日剂量 = $0.1 \mu\text{g}/\text{mL} \times 200 \text{ mL}/\text{袋} \times 20\text{g}/\text{袋} \div 20 \text{ g}/\text{袋} \times 1 \text{ 袋}/\text{天} = 80 \mu\text{g}/\text{天}$

5.2 最优提取物浓度的考虑

包装组件质量与提取溶剂体积之比是设计可提取物研究计划时首先考虑的关键因素。AET 以 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 表示（公式 2）与分析技术灵敏度之间的化学计量关系可指导组件质量或表面积与溶剂体积的适当比例，以实现化学表征目的的最佳浓度。

当以 $\mu\text{g}/\text{g}$ 表示时，提取化合物的浓度是单个组件作为浸出物可贡献的总量（按重量计）的量度。为了计算实现公式 2 计算的 AET 所需的关键质量，可利用每组件的剂量体积，如公式 5 所示。例如，如果剂量体积为 0.8 mL，所需提取体积为 100 mL，则至少需要 125 个活塞塞。

$n_{\text{NP}} = V_e \div V_d$ **公式 5. 实现 AET 所需组件数量的估计**

n_{NP} = 所需活塞数量

V_e = 提取体积 (mL)

V_d = 剂量体积 (mL)

示例计算:

$n = 100 \text{ mL} \div 0.8 \text{ mL/活塞} = 125 \text{ 个活塞}$

这些信息将有助于建立适当的组件与溶剂比例 (或所需提取物浓度), 以实现基于预期分析方法的估计 AET。

5.3 模拟研究

描述药品的浸出物概况是提供评估患者潜在接触和浸出物对产品影响所需信息的最明确手段。浸出物概况的生成是一项多方面的任务, 通常难以完成, 因为这需要检测、鉴定和量化药品中存在的、高于明确定义、合理且通常具有分析挑战性的阈值 (例如 AET) 的所有浸出物。

在某些 PDP (例如 LVP) 的 AET 分析具有挑战性的情况下, 模拟研究可以补充并指导后续的药品浸出物研究。这些研究可以建立可提取物概况, 以代表所研究包装系统中药品的潜在浸出物概况。使用模拟研究需要适当论证。

PDP 每日剂量为一升或更多 (即 LVP) 的情况并不少见, 这导致利用 AET 面临挑战。如图 1 所示, 每日剂量体积可从不足 1 mL 到超过 2000 mL; 随着每日剂量体积的增加, AET 显著降低。在某一每日剂量体积下, 根据治疗意图的不同, AET 可能变得如此之低, 以至于无法通过分析实现。在这种情况下, 潜在影响的浸出物可能未被检测或表征, 基于分析生成的浸出物概况的影响评估将不完整。应对上述问题的方法是简化被测试样品的化学性质, 这可以通过使用溶剂模拟产品配方来实现。这种方法有三个主要好处: 首先使用模拟溶剂获得的提取物分析将产生比复杂药品更低或变化更小的背景响应, 因此感兴趣的化合物 (作为潜在浸出物的可提取物) 的响应将相对于较低且变化较小的背景更突出; 其次, 模拟提取物更易于分析测试的样品制备; 最后, 使用模拟溶剂时, 药品配方导致的分析干扰将减少。

使用模拟溶剂代替化学更复杂、分析更具挑战性的药品的目的是模拟药品的“浸出能力”。在这方面，使用模拟溶剂作为药品替代物的研究称为“模拟研究”。根据经典定义，浸出物概况是通过测试药品获得的概况，因此模拟研究中生成的概况不能是浸出物概况，而是一种特定类型的可提取物概况。

根据定义，模拟研究是受控提取研究，其目的是为包装系统生成可提取物概况，该概况代表储存在包装系统中的药品可能具有的浸出物概况。进行模拟研究的价值在于，模拟溶剂在分析上比药品更方便，这有助于检测、鉴定和量化包装系统的可提取物，并为潜在药品浸出物提供信息。

模拟研究的成功取决于模拟溶剂的“提取能力”与药品的“浸出能力”的一致程度。因此，该设计参数必须论证，对于建立模拟研究的有效性和适用性至关重要。模拟研究通过揭示可能的浸出物，为后续浸出物研究提供重点，而这些可能浸出物将在浸出物研究中作为目标。这种策略有助于浸出物研究，因为通常更容易在药品中按其预期累积水平测量目标分析物。

此外，模拟研究可以提供浸出物研究无法提供的数据。例如，要求报告高于 AET 的所有浸出物以进行毒理学安全风险评估。然而，在 AET 具有挑战性的情况下，测试方法可能不够敏感以达到 AET（例如， $LOQ > AET$ ），即使在优化测试方法灵敏度后已尽合理努力。在这种情况下，浸出物只能报告到方法的 LOQ，介于 LOQ 和 AET 之间的浸出物无法报告。为了解决介于 LOQ 和 AET 之间的这些浸出物，可以使用模拟研究的可提取物数据。

重要的是要认识到，无论模拟研究设计和执行得多么好，其结果可能仅近似药品浸出物研究的结果，无法完全复制药品的真实浸出物概况。由于模拟研究的目的是补充或替代浸出物研究，因此模拟研究必须满足浸出物研究的所有质量要求，包括测试方法验证。使用模拟研究是执行浸出物研究的推荐必要实践的替代方法。因此，特定药品的模拟浸出研究的预期应用、论证和确认应基于科学合理的理由，并通过适当测试和实验证明已尽合理努力。当考虑使用模拟研究时，可能需要在实施前咨询相关监管机构或卫生部门。

[注意：关于 AET 或高于 AET 的替代报告阈值的论证应在产品开发早期与相关监管机构讨论。]

AET 的值与每日剂量体积成反比。因此，每日剂量体积高的药品将具有低 AET。

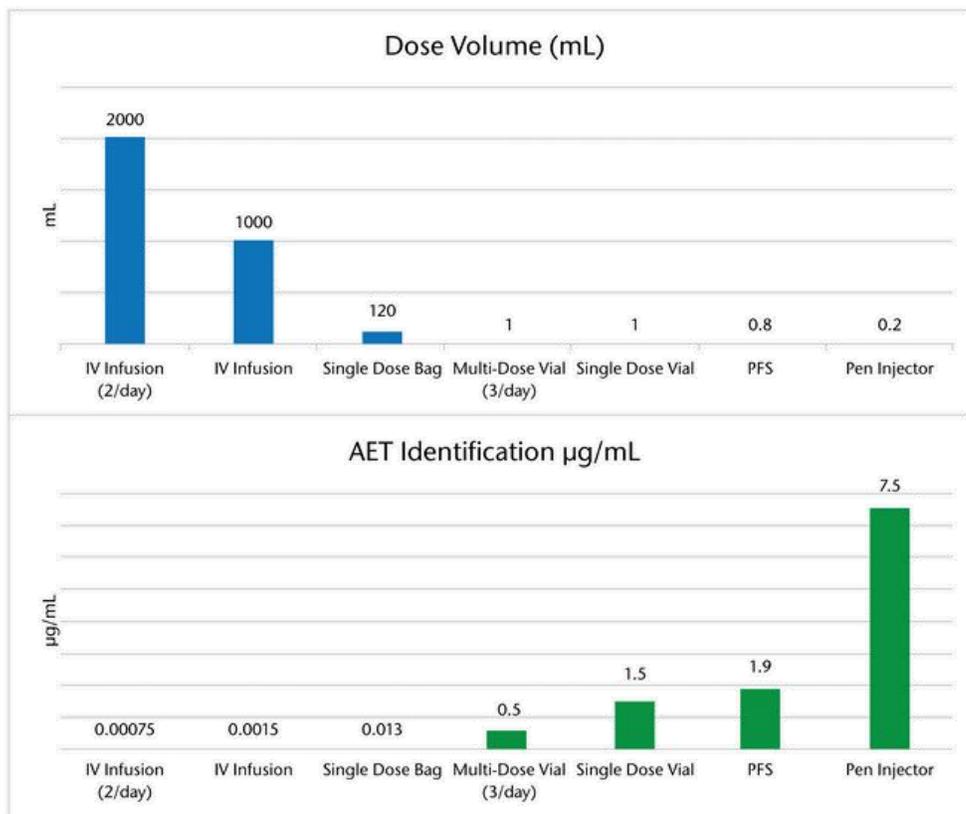


图 1. 每日剂量体积相关的分析挑战的考量。

6. 次级包装的浸出物

在适当情况下，注射用药品及其包装系统的可提取物评估、提取研究和浸出物评估应考虑次级或三级包装（即药品标签、粘合剂、油墨等）中的浸出物穿过包装屏障（例如初级包装）迁移的可能性。

对于包装在半渗透容器中的剂型，化学实体可能从非产品接触（次级）包装组件迁移到药品中。例如，直接贴在半渗透初级容器外部的压敏标签是此类迁移物质的常见来源，尽管其他来源组件如外包装、产品信息插页和单位纸盒也被认为是潜在的

迁移来源。此类迁移的典型例子是光引发剂出现在药品中，该光引发剂是应用于产品标签的 UV 固化油墨的组分。迁移物质的评估方式与源自初级组件的浸出物相同。例如，考虑一个贴在 120 mL 多剂量低密度聚乙烯瓶上的单个标签，该瓶设计用于容纳 90 mL 配制注射用药品，用于每日 1.5 mL 剂量（每容器 60 个标记剂量）。

$$AET_{CL} = [(1.5 \mu\text{g}/\text{天} \div 1 \text{ 剂量}/\text{天})] \times (60 \text{ 剂量}/1 \text{ 瓶}) \times (1 \text{ 瓶}/1 \text{ 标签}) = 90 \mu\text{g}/\text{标签}$$

公式 6. 每容器标签估计浸出物 AET

或者，基于药品中浸出物浓度表示：

$$AET_{dv} = [(1.5 \mu\text{g}/\text{天})/(1 \text{ 剂量}/\text{天})] \times (1 \text{ 剂量}/1.5 \text{ mL}) = 1 \mu\text{g}/\text{mL}$$

公式 7. 每剂量体积估计浸出物 AET

一个详细的模拟研究示例，包括对纸质标签中化学物质迁移行为的调查，可在参考文献 5 中找到。

7. 分析不确定性

AET 是应表征和报告用于毒理学评估的未知浸出物的浓度阈值。目标浸出物（先前从可提取物或模拟研究中表征为潜在或可能浸出物）将具有已知的安全性概况和先前建立的限度。对于先前表征的潜在浸出物，如有真实参考化合物，将允许准确和精确地量化这些目标浸出物作为实际药品浸出物。

未知浸出物的表征需要考虑分析不确定性，因为使用指定分析方法（例如气相色谱-质谱（GCMS））的 AET 必须相对于可能具有与未知浸出物不同分析响应的内标物完成。不确定性通常包括：

- 未知浸出物的拟议结构和元素组成的不确定性（例如位置异构、几何异构、立体异构、官能团、杂原子、同量异位化合物）；
- 关于特定未知浸出物在特定分析技术方面的检测和定量响应的不确定性；

- 样品基质效应和干扰；
- 采用的定量方法（例如内标或外标）。

因此，建议将通过前述示例和公式计算的估计 AET 值在应用于未知浸出物时针对分析不确定性进行调整；应通过合理、科学合理的方法实现 AET 对不确定性的调整。

举例而言，特定分析技术或方法的分析不确定性可通过分析一系列代表性参考化合物以创建响应因子数据库来估计。该数据库中包含的参考化合物应代表已知潜在浸出物（即由可提取物评估确定）。

对于吸入和鼻用药品（OINDP）的推荐做法是，估计的 AET 应降低分析不确定性，定义为“适当构成和获取的响应因子数据库中 1% 相对标准偏差或估计 AET 的 50%，以较大者为准”（见公式 8）。OINDP 推荐方法的示例可见〈1664.1〉口服吸入和鼻用药品及其他相关出版物 (3,6–7)。

$UF = 1/(1 - RSD)$ **公式 8. 不确定性因子 (UF) 计算**

RSD = 响应因子数据库中响应因子的相对标准偏差

目前，尚无关于应用于有机浸出物的各种色谱筛选方法的 UF 适当值的共识。然而，关于建立和论证 UF 值相关问题的讨论已发表 (8–9)。

鉴于注射用药品与 OINDP 相比风险降低 (10)，其他管理分析不确定性的方法也可应用，前提是给出合理、科学的理由。

使用 UF 调整 AET 如公式 9 所示：

$AET_A = AET_I / UF$ **公式 9. 使用 UF 调整 AET**

AET_A : 调整后 AET

AET_I : 初始 AET

8. 注射用生物药品的浸出物考量

8.1 生物药品

生物制品官方定义为“适用于预防、治疗或治愈人类疾病或病症的病毒、治疗性血清、毒素、抗毒素、疫苗、血液、血液成分或衍生物、过敏原产品、蛋白质或类似产品，或砷凡纳明或砷凡纳明衍生物（或任何其他三价有机砷化合物）”(11)。

蛋白质是任何具有特定、定义序列且大于 40 个氨基酸的 α -氨基酸聚合物。当氨基酸聚合物中的两个或多个氨基酸链以自然发生的方式相互关联时，氨基酸聚合物的大小将基于这些链中氨基酸的总数，而不是限于连续序列中的氨基酸数量(12)。随着对疾病相关关键靶点的深入理解，新的生物制品不断涌现，例如 RNA 治疗药物、用于蛋白质-蛋白质相互作用的大环和环肽、抗体药物偶联物以及基因（和细胞）治疗药物(13)。生物制品可包含通过生物技术生产或从生物标本中分离的多个分子实体。

许多生物制品涉及复杂基质中的一种或多种治疗性蛋白质。蛋白质工程的进展产生了多种复杂治疗蛋白质，包括蛋白偶联物（例如 Fc 融合、抗体药物）、衍生物（聚乙二醇化）和基因修饰（例如嵌合或人源化单克隆抗体 (mAbs)）。

8.2 浸出物对生物药品的影响

对于许多剂型，浸出物的不利影响仅限于其对患者安全性和剂型稳定性的直接影响。然而，浸出物介导的 bDP 与包装、制造和给药系统之间的相互作用可能间接和负面地影响产品质量、稳定性、纯度和患者安全。就生物药物本身而言，浸出物与生物药物之间的反应影响生物药物和 bDP 的物理和化学特性（例如聚集、脱酰胺、氧化、剪切变体形成），可能导致产品质量或患者安全问题，直接或通过其自身毒性或间接通过诱导免疫效应。

就间接患者安全影响而言，浸出物可通过与蛋白质相互作用从而间接改变产品质量而损害患者安全(14)。蛋白质的大量亲水性和疏水性位点以及广泛的表面积可作为潜在的相互作用位点。

治疗性蛋白产品可对其自身及相关蛋白产生免疫反应，或诱导免疫相关不良临床事件。蛋白质的物理降解和/或化学分解可能增强免疫反应 (15)。治疗性蛋白产品免疫反应的后果可从无明显影响到严重不良事件，包括危及生命的并发症。治疗性蛋白产品与包装系统之间的相互作用可能对产品质量产生负面影响，在某些情况下引发或增加免疫原性。蛋白产品与包装系统相互作用的例子包括：基于含聚山梨酯制剂释放的具有免疫调节活性的有机化合物；氧化金属导致聚集或金属蛋白酶活化。相互作用将特定于每种治疗性蛋白产品，因此必须在实时储存条件下对每种 bDP 研究浸出物 (16)。

浸出物可能包括醛、酮、自由基、过氧化物、残留溶剂、水分、氧气和金属离子或盐。与包装系统相关的生物制品质量的已知风险包括：来自包装系统的硅酮润滑剂；来自注射器制造过程的多钨酸盐；由表面腐蚀引起的玻璃薄片 (17–19)。浸出物可能包括能够与蛋白质共价结合的化合物，包括 Michael 受体、席夫碱形成剂、酰化剂、脂肪族亲核取代、芳香族亲核取代和过渡金属 (20)。通常，高反应性的有机和无机化合物可导致与治疗性蛋白质的不可逆共价结合（即加合物、聚集物）或残基修饰（例如氧化、脱酰胺），可能直接或间接损害产品安全性。

浸出物影响 bDP 质量的示例包括：

- 从冻干剂型变更为液体剂型导致 N 端位点因橡胶塞渗出的二价阳离子激活金属蛋白酶而降解 (21)；
- 从人血清白蛋白变更为聚山梨酯的制剂辅料导致慢性肾病患者的纯红细胞再生障碍 (PRCA)，使用 epoetin。来源被怀疑是从活塞渗出的硫化剂。通过用阻隔膜修改活塞缓解了 PRCA (22)；
- 用于皮下递送的预填充注射器系统导致蛋白质变性和聚集并诱发免疫原性。这与共价二聚体的存在相关。原因追溯为钨氧化物和盐从玻璃预填充注射器尖端流体通道渗出，由于用于在形成锥体期间保持流体通道的钨针的残留钨溅射 (23)；
- 玻璃瓶从模制变更为管制玻璃导致储存 12 个月后形成可见颗粒。铝从玻璃渗出并与磷酸钠缓冲液反应，形成磷酸铝晶体 (24)。颗粒可因与浸出物或环境变化的相互作用而产生，导致由于表面化学、形态和系统界面而聚集。

颗粒也是蛋白产品固有的，对生物产品质量控制至关重要，具有引起免疫原性的潜力 (25)。

8.3 生物制品的质量考量

最终生物制品的质量通过定义关键属性并确定其可变化程度而不影响安全性或有效性来建立。生物分子具有众多质量属性，对物理和化学应激非常敏感，包括冻融循环、搅动、光照、pH 值和其他环境影响。杂质或污染物可以是已知结构、部分表征或未识别的。工艺相关杂质包括源自起始材料以及制造过程或下游处理中使用的设备的杂质。产品相关杂质是在制造和/或储存期间产生的分子变体，其活性、有效性和安全性与所需产品不具有可比性。如果已知工艺或产品相关杂质是在生物制品生产和/或储存期间引入或形成的，则应确定杂质的水平，建立可接受标准，并控制杂质 (26)。

8.3.1 与生物药品接触的包装系统和组件

包装系统及其单个组件必须在化学和物理上与 bDP 相容，以确保患者安全 and 产品质量。FDA 药品和生物制品容器封闭和包装指南中描述了将包装系统认定为与 bDP 相容所需的信息 (27)。该指南建议选择安全、性能适当、与产品配方相容并能保护产品免受水分、气体、微生物侵入和光照的材料和组件。适用性包括与以下风险相关的风险：

- 可能渗出有害物质的化学物质；
- 材料和组件的安全性；
- 产品对容器-封闭表面的潜在吸附；
- 系统预期用途的功能性；
- 最终系统的使用性能。

研究用新药申请 (IND) 的基本相容性信息还包括可比性研究、可接受限度以及与临床处理相关的产品稳定性和装置内稳定性保证。

美国 FDA 建议每个拟议的包装系统应被证明适用于其预期用途，这意味着包装系统：

- 保护药品；
- 与药品相容；
- 由安全材料制成；
- 满足材料性能和系统功能要求 (27)。

表 2 列出了代表性适用性因素的示例 (28)。

表 2. 适用性因素，药品与其包装系统之间的相互作用。

保护	相容性	安全性	性能
搅动	污染	降解	聚集
加合物形成	准确递送	深冷储存	杂质
聚集物	组件颗粒	外来颗粒	效力损失
偶联形式改变	冻融循环	气体渗透	pH 偏移
免疫原性	疏水表面	泄漏	沉淀
异构化	机械属性	微生物	产品吸附
浸出物诱导的毒性	物理属性	渗透	还原剂
结构稳定性	剪切力影响	产品损失	表面界面
有毒杂质	系统适配性	水蒸气	表面形态
展开	系统货架期		

包装系统必须保护产品的安全性、特性、强度、质量和纯度，以确保成品药物的安全递送 (29)。生物制品的质量评估应包括识别和减轻与以下方面相关的风险：

- 剂型纯度、安全性和稳定性的变化；
- 产品外观、分子结构以及物理或化学特性的改变；
- 由于活性生物物质的吸收或吸附导致的效力损失；

- 由浸出物诱导的活性生物物质降解；
- 由于物理或化学变化导致的活性生物物质浓度降低；
- 由浸出物诱导的配方 pH 值变化，导致产品降解、沉淀和聚集；
- 包装和递送装置组件或系统的修改，包括变色、表面完整性、功能性和脆性。

关键包装组件不应引起产品质量、安全性或患者给药方面的不可接受的变化。最终包装系统的适用性涵盖了广泛的相关因素，而这些因素在初始组件确认研究中可能并不总是显而易见。包装系统与生物产品之间的不相容性通常随时间发生，如果风险未提前识别和减轻，可能导致严重后果。

包装系统与生物产品的相容性应根据 bDP 的开发阶段进行研究。在产品生命周期中，尽早启动的迭代过程将有助于逐步理解，以建立包装系统关键质量属性。图 2 显示了此类过程的图例。

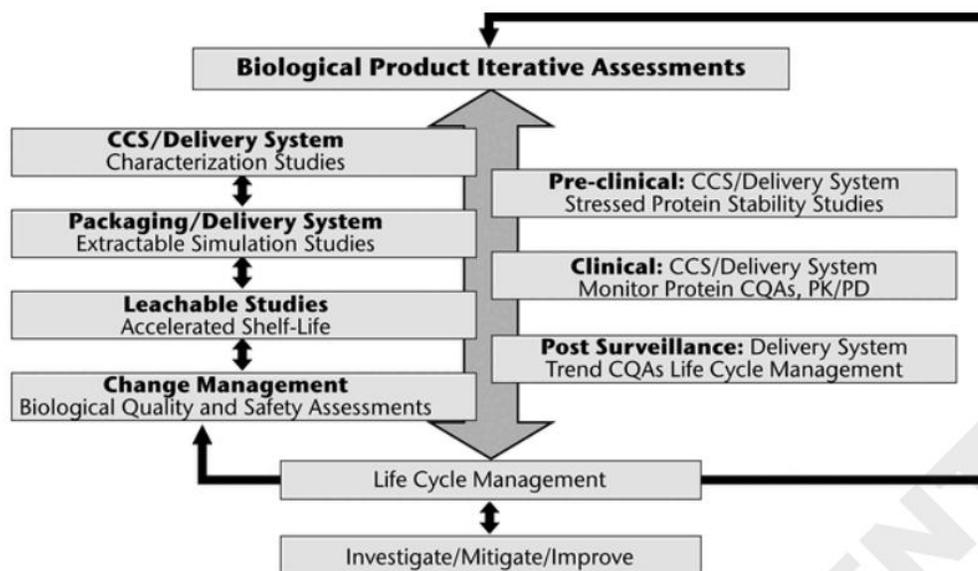


图 2. 生物制品货架期内包装系统评估的流程图。CCS，容器封闭系统；CQAs，关键质量属性；PK/PD，药代动力学/药效动力学。

将包装系统认定为与 bDP 相容是一个动态过程，涉及理解包装系统组件可提取物、理化相容性和安全性的质量属性变化。从开发早期到商业化，应考虑包装系统

与 bDP 之间可能的相互作用，以避免意外的包装相关产品质量问题。包装系统组件必须根据产品生命周期中任何时间可能发生的变化，针对特定用途进行确认。

就浸出物而言，包装系统的鉴定是一个迭代过程，首先是获取关于包装系统的先前知识（例如，结构材料），然后是获取各个包装系统组件的化学特性信息（例如，可提取物研究），最后是进行包装产品的模拟和/或浸出物研究。包装系统还应作为生物制品稳定性研究（加速和实时）的一部分以及在临床阶段进行评估，以了解任何关键产品属性是否受到影响 (16)。包装系统将在生物制品的背景下进行鉴定，并且在产品的整个生命周期中发生的任何变化（例如，产品配方、制造工艺或包装组件）都应基于对产品质量和安全性的风险进行评估 (12,30)。

基因治疗产品开发过程提倡基于产品和工艺知识建立关键质量属性的质量源于设计方法，以确保所需质量。建议仔细控制和评估产品相容性以及产品制备和最终给药的最后步骤 (8,31)。基因治疗的一个特殊挑战可能是由于批次量小而导致最终产品放行。用于稳定性评估的多个产品的可用性对于最终储存和运输步骤可能不可行。由于生物制品的多样性及其最终用途，应逐案论证可提取物和浸出物策略，以证明用于制造、储存和最终患者给药的材料和组件的适用性。

[注意：由于 bDP 的复杂性和多样性不断增加，以及由于浸出物-bDP 相互作用导致不良影响的风险增加，bDP 申办者应与适当的监管机构讨论包装系统的确认策略，包括浸出物测试。]

8.3.2 与生物药品接触的制造组件

生物制品的质量和安全性可能受到产品制造系统众多组件的影响。这些组件必须满足某些物理、机械和化学性能要求，这些要求受每种材料的化学组成、材料与工艺流之间的接触条件以及最终制造系统配置的影响。

制造组件包括各种构造材料，包括不同等级的不锈钢、铝、玻璃、塑料以及热固性或热塑性弹性体。在许多情况下，固定不锈钢生物反应器正在被一次性系统

(SUS) 取代，以克服清洁和维护问题。一次性生物反应器中使用的构造材料可包含多层聚合物薄膜，以实现所需的强度、延展性、机械稳定性和气体阻隔性。这些

薄膜将具有相对于各种聚合物系列（例如聚乙烯、聚丙烯、聚乙烯醇、聚酯和聚酰胺）的特定使用特性。其他相关制造组件如连接器、管路和过滤器可包括其他材料（例如聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚砜、硅胶、含氟聚合物和聚苯乙烯）。

对制造组件进行的可提取物研究可提供成分信息，以建立材料与产品和工艺的相容性，实施变更管理，并识别与产品质量或细胞培养操作相关的潜在风险。

例如，聚乙烯中常用亚磷酸酯抗氧化剂的一个细胞毒性分解产物被发现浸出到培养基中，导致细胞生长受损 (32)。下游处理可能包括类似的材料，以及阴离子和阳离子交换或结合洗脱树脂和纤维素。化学或物理不相容性可能导致由于恶劣环境、极端温度、应变、磨损而导致失败。用户和制造商要求将需要为给定应用定义化学和物理性能标准。材料的物理结构和相关化学性质是确定制造组件适用性和控制的关键。

在预配方、最终配方和最终灌装过程中使用的组件应考虑浸出物风险，同时考虑临床和商业用途。并非所有制造组件都需要相同类型或程度的评估才能确认。研究应基于对单个组件的了解、预期使用条件和应用相对于风险水平进行设计。生物制品通常冷冻储存，货架期超过十二个月。冷储存可能最大限度地减少浸出物，但不一定能克服与冻融循环或处理相关的所有相容性问题。

浸出程度和制造组件对患者的影响将取决于多种因素，包括组件的具体用途、组件的特性以及组件所接触工艺溶液的化学性质。表 3 列出了制造和包装组件的典型应用，并考虑了某些单元操作中使用的组件类型以及组件所接触的溶液类型。

最终，了解工艺溶液或生物产品本身在使用条件下的提取倾向（例如“提取能力”）所产生的数据对于确认制造和包装系统至关重要。

表 3. 包装系统和制造组件的浸出物风险因素。

风险因素	过程应用	接触组件	接触溶液
上游			
表达与收获	生物反应器转移	盖子/垫圈	培养和/或发酵培养基
	细胞库	连接器	辅料：缓冲剂、盐、糖、添加剂

风险因素	过程应用	接触组件	接触溶液
	细胞培养 离心 浓缩 发酵	收获罐、罐内衬 混合容器和/或袋 一次性使用系统 管路组件 小瓶/烧瓶/瓶 培养和/或发酵	营养物质：糖、脂肪、水、氨基酸、电解质、维生素、血清、矿物质
下游			
分离与纯化	最终浓缩和/或精制 配制/运输 纯化 分离 无菌过滤 超滤和/或渗滤 病毒灭活 病毒清除	生物容器和/或大口瓶 层析树脂 连接器和/或 O 型圈 过滤系统 软管和/或管路系统 模块化工艺撬块 针头和/或阀门和/或传感器 隔膜/薄膜	化学变性剂 交联剂 冷冻保护剂和/或冻干保护剂 发酵液 离子交换、亲和树脂 防腐剂
预配制、制剂和灌装 (包装)	生物物质、解冻和混合 灌装	连接器和/或垫圈 过滤器和/或管路组件	吸收促进剂 生物物质、解冻和混合

风险因素	过程应用	接触组件	接触溶液
	最终制剂 预配制 灭菌 使用到	蠕动泵/无针平台技术	络合剂 辅料：水/缓冲液、络合剂、多元醇、表面活性剂、多元醇、糖、稳定剂、吸收促进剂、防腐剂、稳定剂、保护剂 润滑剂 多元醇 防腐剂 保护剂 稳定剂 灭菌剂 表面活性剂 水和/或缓冲液
包装后的药品在保质期内储存	储存（在保质期内） 产品在临床环境中使用	包装系统，包括初级包装（袋、塞子、注射器、顶端帽和药瓶等）、二级包装（标签、袋、托盘）和三级包装（纸箱）（如果适用）	药品制剂
上游			
生命周期和变更管理		以上所有	根据需要，以上任何一项

8.3.3 包装和制造组件确认考量

如前所述，药品的包装系统必须在其整个货架期内与药品在物理和化学上相容，而药品的制造系统必须在其制造操作期间与其接触的工艺溶液在物理和化学上相容。此外，物质不能从包装和制造系统中渗出并在药品中以反应性和不安全的量累积。因此，包装和制造系统及组件必须被确认为适用于其预期用途。由于用户需求可能范围广泛，某些应用中将排除某些材料的使用，基于性能要求。此外，由于性能要求的巨大差异和材料性能能力的广泛差异，验证每种材料适用于每种应用是不现实的。识别风险，然后进行科学合理的研究和临床相关数据，将导致适当的组件选择和确认。

就相容性而言，注意到以下不相容性：由于材料吸附产品或吸收配方，产品浓度可能发生变化；产品界面处的聚集可能包括可见颗粒、亚可见颗粒、由疏水性、电荷和机械应力等界面应力引起的构象变化导致的可溶性聚集物 (33)。

因此，应进行相容性研究以建立不相容性可能使最终产品不稳定或改变的风险。例如，应在加速和应激条件下对生物物质和产品进行稳定性研究，并应考虑可能与治疗性蛋白质相互作用并使其降解的潜在浸出物 (8,26,34)。此外，应评估所有生产上市产品的包装-制造系统组合与生物产品的潜在相互作用，因为它们可能影响最终产品的纯度或质量。相容性研究应提供证据证明 (35)：

- 组件材料不会加速产品变质或以其他方式使其不适合预期用途；
- 最终容器封闭件和递送系统组件表面将不含表面固体、有害水平的浸出物污染物和其他会加速产品变质或以其他方式使其不适合预期用途的材料；
- 灌装、密封和灭菌过程将以在标记货架期内保持产品完整性的方式进行。

最终，bDP 与其包装和制造系统之间的相容性由构成这些系统的组件的物理和化学性质决定。材料的物理和化学性质决定了系统与 bDP 相互作用并保护 bDP 的倾向。组件的尺寸稳定性、多个部件的适当配合、密封完整性和最终系统的性能对于确保随时间安全准确给药是必要的。包装系统性能的风险包括气体渗透、组件破裂和断裂、表面相互作用以及材料膨胀或释气。此外，包装系统的加工和使用环境

影响材料的相容性。包装材料的物理和化学性质可能受到多种应力因素的影响，例如暴露于灭菌和去污过程、灌装-完成、真空、搅动、冻融循环和剪切力。

就浸出和浸出物而言，可提取物和浸出物与产品质量的关联是一个涉及在整个生物制品生命周期内理解浸出物如何影响产品质量属性和患者安全的过程。

值得注意的是，浸出物的控制始于材料选择。在先验知识的指导下，基于对它们可能与药品和/或工艺流相容（化学相容性包括考虑浸出物及其潜在不良影响）的预期，选择潜在合适的组件和构造材料。选择过程以及最终的确认过程将浸出物与产品质量属性、免疫原性潜力以及潜在安全影响相关联，认识到浸出物的存在可能超过安全限度或诱导可能导致患者伤害的构象变化或修饰。

选择后，对制造和包装组件及系统进行可提取物测试，并对制造和包装的药品进行浸出物测试。应设计全面的可提取物研究，以开发包装系统、递送装置和制造系统的材料特性概况（如适用）。这些研究应采用稳健的方法，并考虑使用模拟潜在浸出物概况以支持可能浸出物的检测和鉴定。材料成分、先验知识和可提取物信息可指导浸出物的调查和评估，并增强对生物制品潜在风险的理解。

此类研究有两个方面，生成测试样品和分析测试样品。对于可提取物研究，测试样品通过在指定实验室条件下提取测试物品生成。对于浸出物研究，测试样品通过在产品和加速条件下储存制造和包装的药品生成。

包装药品中浸出物（以及提取物中可提取物）的发生将受到以下因素影响：

- 药品的提取或浸出倾向（由药品的化学组成确定）；
- 制造或包装组件的化学组成（组件中存在的化学物质在逻辑上是潜在浸出物）；
- 组件与生物物质和产品的接近程度（例如直接或间接接触）；
- 使用前组件的灭菌和处理；
- 接触条件（温度和持续时间）；
- 化学计量因素（例如接触表面积与溶液体积比）；
- 接触的动态（例如静态或动态）。

例如，浸出物的发生将受到 bDP 与组件接触性质的影响。与生物产品直接接触的包装系统组件将被视为初级包装系统，而与生物产品间接接触的组件将被视为次级或三级系统（例如标签、油墨、粘合剂、纸盒、插页、外包装等）。由于直接接触和更长的持续时间，浸出物源自初级包装系统的可能性更大，相比之下，制造系统的接触持续时间更短，随后进行全面的过滤步骤。

此外，当生物液体配方含有共溶剂或表面活性剂时，有机浸出物从接触组件中渗出的潜力更大；例如，未涂层的塞子 (22)。含有乙二胺四乙酸络合剂和磷酸盐缓冲液的生物配方可促进金属离子迁移到溶液中。碱金属和碱土金属主要通过静电相互作用与蛋白质结合，而过渡金属将根据氨基酸残基的 pH 值和电离状态与蛋白质共价结合 (36)。因此，在设计提取过程时必须考虑这些因素。

考虑到可提取物和浸出物概况的分析方面，由于生物制品配方通常复杂，可能含有非离子表面活性剂混合物（例如泊洛沙姆或聚山梨酯）或其他可能掩盖已知或未知化学实体、不稳定化合物或降解（自氧化）、与其他辅料、其他浸出物或活性分子实体相互作用的辅料，检测和鉴定生物制品中的浸出物可能很困难。因此，应进行可提取物和浸出物研究，以评估包装组件与和修改生物制品的能力 (16)。应使用通过初步建立全面可提取物概况和对生物制品的透彻了解所获得的知识，设计和进行针对目标（已知）和非目标（意外）浸出物的研究。

此外，最初的化学表征研究可以利用 PDP SCT（即每日总摄入量 1.5ug）来推导出 AET（分析评估阈值），并识别需要进行毒性评估的化合物 (37)。筛选浸出物的方法应考虑具有毒理学意义的化合物以及对生物制品质量属性的影响。对于质量属性的风险评估，可以基于生物分子的一级、二级和三级结构的知识，以及利用加剧或强力提取进行的化学表征研究获得的可提取物谱。模拟研究可以减少干扰，预测化学物质的迁移倾向，并确定浸出物研究的目标。在化学表征研究的指导下，安慰剂研究（例如，不含生物制品的制剂）可以帮助开发和优化涉及复杂制剂的浸出物分析方法，同时节省昂贵的生物制品的使用。浸出物分析方法应包括对目标化合物、非目标化合物和意外化合物的全面筛选，并充分利用萃取或筛选方法，而对于特殊情况下的化合物，可能需要使用具有适当灵敏度的分析物特异性方法。可提

取物的知识，以及来自临床研究的生物制品表征数据，是理解产品质量潜在风险的重要方面，并为生产和包装系统的安全性和相容性提供证据。

最终，经过适当进行的化学表征研究应提供测试样品中有机和无机可提取物的完整和全面概况，而不会物理损害测试样品（例如改变其表面、形状或物理形式）。使用最终包装和递送系统进行模拟研究可促进可能浸出物的识别和定量，以便进行毒理学评估。化学成分信息和化学概况的毒理学评估可指示代表浸出物的关注化合物，对于这些化合物，应开发、优化和确认目标分析物方法。非目标浸出物筛选方法可能有助于检测意外浸出物，但可能不具备关键目标所需的适当灵敏度或特异性，应通过优化和完全验证的方法进行监测。

然而，制造和包装组件评估的程度和类型应是全面的，并考虑与预期用途的相关性，确认将取决于对生物制品质量和安全的潜在风险。

8.3.4 注射递送系统

许多生物制品是无菌注射剂，可能需要频繁给药、相对大体积或高浓度剂量。这些产品通常以单剂量或多剂量瓶上市；然而，预填充注射器或自动注射器等递送装置正变得越来越普遍，因为它们为患者给药提供了更简化的程序。当注射器与特定生物制品组合、共包装或标签使用时，它们被指定为组合产品(12,38)。生物制品器械组合产品可根据生物制品的主要作用模式、技术特征、拟议标签和包装归类为药品、生物制品或器械。这种分类可能导致包装系统确认的法律、监管和科学方法不同。

组合产品包装系统应在使用背景下确认，并考虑药品、生物制品和器械的组合要求。

文献

1. International Organization for Standardization. ISO 10993-1:2020. Biological evaluation of medical devices—part 1: evaluation and testing within a risk management process. Guidance for industry and food and drug administration staff. 2020.

2. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-needknow/glossary-terms
3. International Organization for Standardization. ISO 10993-18:2020 (E). Biological evaluation of medical devices. Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process. 2020-01.
4. International Organization for Standardization. ISO TS 21726 (2019). Biological evaluation of medical devices. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents. 2019-02.
5. Jenke D, Egert T, Hendricker A, Castner J, Feinberg T, Houston C, Hunt DG, Lynch M, Nicholas K, Norwood DL, Paskiet D, Ruberto M, Smith EJ, Holcomb F, Markovic I. Simulated leaching (migration) study for a model container-closure system applicable to parenteral and ophthalmic drug products (PODP ODPs). *PDA J Pharm Sci Technol*. 2017;71(2):68–87. doi:10.5731/pdajpst.2016.0072292.
6. Ball DJ, Norwood DL, Stults CLM, Nagao LM, eds. *Leachables and Extractables Handbook: Safety Evaluation and Best Practices Applied to Inhalation Drug Products*, John Wiley and Sons, Inc.; 2012.
7. “Safety Thresholds and Best Practices For Extractables and Leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products,” Submitted to the PQRI Drug Product Technical Committee, PQRI Steering Committee, and US Food and Drug Administration by the PQRI Leachables and Extractables Working Group, Daniel L. Norwood (Chair), Product Quality Research Institute, September 2006, pqri.org/wpcontent/uploads/2015/08/pdf/LE_Recommendations_to_FDA_09-29-06.pdf.
8. Jenke D, Christiaens P, Beusen JM, Verlinde P, Baeten JA. Practical derivation of the uncertainty factor applied to adjust the extractables/leachables analytical evaluation threshold (AET) for response factor variation. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2022;76(3):178–199. doi:doi.org/10.5731/pdajpst.2021.012692.
9. Jenke D, Christiaens P, Heise T. Identification and quantification of medical device extractables and leachables via non-target analysis (NTA); Analytical uncertainty. *J Pharm and Biomed Anal*. 2024;241:115985.
10. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Container closure systems for packaging human drugs and biologics. Guidance for industry*. Rockville, MD. May 1999.
11. 21 CFR §600.3. Title 21—Food and Drugs Chapter I—Food and Drug Administration Department of Health and Human Services, Subchapter F—Biologics2023.
12. 21 CFR Subpart A, §600.3 (h);(h)(6)), *Biological Products, General Provisions, Definitions*, www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cf CFRSearch.cfm?fr=600.3.
13. Jesus-Blanco M, Gardiner KM. New chemical modalities and strategic thinking in early drug discovery. *ACS Med. Chem. Lett*. 2020;11(3)228–231. doi:pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmchemlett.9b00582.
14. Markovic I, Challenges associated with extractable and/or leachables substances in therapeutic biologic protein products. *Am Pharm Review*. 2006;9(5).
15. Hermeling S, Crommelin DJ, Schellekens H, Jiskoot W. Structure-immunogenicity relationships of therapeutic proteins. *Pharm Res*. 2004;21:897–903.

16. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. 2014.
www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunogenicity-assessment-therapeutic-protein-products.
17. Gerhardt A, McGraw NR, Schwartz DK, Bee JS, Carpenter JF, Randolph TW. Protein aggregation and particle formation in prefilled glass syringes. *J Pharm Sci*. 2014;103(6):1601–1612.
18. Li W, Swift R, Torraca G, Nashed-Samuel Y, Wen ZQ, Jiang Y, Vance A, Mire-Sluis A, Freund E, Davis J, Narhi L. Root cause analysis of tungsten-induced protein aggregation in pre-filled syringes. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2009;64(1):11–19.
19. Rx-360 Highlights from Glass Container Delamination Scientific Symposium. June 2011. Report on glass delamination meeting summary. rx-360.org/.
20. Li K, Rogers G, Nashed-Samuel Y, Lee H, Mire-Sluis A, Cherney B, Forster R, Yeh P, Markovic I. Creating a holistic extractables and leachables (E&L) program for biotechnology products. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2015;69(5):590–619.
21. Markovic I. Regulatory perspective on safety qualification of extractables and leachables. PQRI Workshop on Thresholds and Best Practices for Parenteral and Ophthalmic Drug Products (PODP ODP). 2011 Feb 22–23; Bethesda, MD. pqri.org/wpcontent/uploads/2015/11/Markovic.pdf.
22. Boven K, Stryker S, Knight J, Thomas A, van Regenmortel M, Kemeny DM, Power D, Rossert J, Casadevall N. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int*. 2005;67:2346–2353.
23. Bee JS, Nelson SA, Freund E, Carpenter JF, Randolph TW. Precipitation of a monoclonal antibody by soluble tungsten. *J Pharm Sci*. 2009;98(9):3290–3301.
24. Milano E, Williams DA. The formation of an aluminum-epinephrine complex and its effect on the addition of bisulfite to epinephrine. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1983;37(5):165–169.
25. Markovic I, Regulatory perspective on extractables & leachables in biologics: quality considerations. Presentation at US Pharmacopeia (USP)/PQRI Extractables & Leachables Workshop, Rockville, MD. 2014. pqri.org/pqri-podp-el-workshop-presentations.
26. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q6B, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. 1999. www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q6b-specificationstest-procedures-and-acceptance-criteria-biotechnologicalbiological-products.
27. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Container closure systems for packaging human drugs and biologics. 1999. www.fda.gov/media/70788/download.
28. Paskiet D. PQRI Workshop Considerations for Biologics: Safety and Compatibility of Container Closure Systems. 2018. pqri.org/wpcontent/uploads/2018/04/10-Bio-from-PQRI-final.pdf.
29. US Code of Federal Regulations. 21 CFR §211.94(a). Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Control of Components and Drug Product Containers and Closures. www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrcfr/cfrsearch.cfm?fr=211.94.
30. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q12, Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Life cycle Management. 2019. www.ich.org/page/quality-guidelines.

31. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Q8(R2) Pharmaceutical Development. 2009. www.fda.gov/media/71535/download.
32. Hammond M, Nunn H, Rogers G, Lee H, Marghitoiu AL, Perez L, Nashed-Samuel Y, Anderson C, Vandiver M, Kline S. Identification of a leachable compound detrimental to cell growth in single-use bioprocess containers. *J Pharm Sci Technol*. 2013;67(2):123–34.
33. Li, J., Krause ME, Chen X, Cheng Y, Dai W, Hill JJ, Huang M, Jordan S, LaCasse D, Narhi L, Shalaev E, Shieh IC, Thomas JC, Tu R, Zheng S, Zhu L. Interfacial stress in the development of biologics: fundamental understanding, current practice, and future perspective. *AAPS J*. 2019;21:44. doi:doi.org/10.1208/s12248-019-0312-3.
34. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q5C, Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. July 1996. www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q5c-qualitybiotechnological-products-stability-testing-biotechnologicalbiological-products.
35. 21 CFR Part 600 Biological Products Subpart B §600.11 (h) Containers Closures.
www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=600.11.
36. Zhou S, Schöneich C, Singh SK. Biologics formulation factors affecting metal leachables from stainless steel. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(1):411–421.
37. Paskiet D, Jenke D, Ball D, Houston C, Norwood DL, Markovic I. The product quality research institute leachables and extractables working group initiatives for parenteral and ophthalmic drug product (PODPODP). *PDA J Pharm Sci Technol*. 2013;67(5):430–447.
38. US Code of Federal Regulations. 21 CFR 3.2(e). Product Jurisdiction. Definitions. www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapterA/part-3/subpart-A/section-3.2. ▲ (USP 1-Aug-2026)