

化学药品注射剂生产所用塑料组件系统相容性研究思路浅析

胡延臣, 王亚敏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 化学药品注射剂生产过程使用的塑料组件系统与药液接触后可能产生相关浸出物, 进而影响产品质量甚至危害患者安全。结合国内外已发布的相关标准及指南, 对化学药品注射剂生产用的塑料组件系统(如硅胶管、滤器等)相容性研究的一般思路进行介绍。认为制剂申请人作为责任主体, 应基于风险评估及必要时的试验研究, 确认化学药品注射剂生产中使用的塑料组件系统的适用性。总结了目前申报资料中发现的相容性研究存在的问题, 以期对药品研发及生产企业提供指导和帮助。

关键词: 化学药品注射剂; 塑料组件系统; 硅胶管; 滤器; 相容性研究

中图分类号: R944.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)10-2144-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.015

Compatibility study discussion of plastic components and systems used in manufacturing of chemical injection products

HU Yanchen, WANG Yamin

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Plastic components and systems used in the manufacturing of chemical injection products may lead to the accumulation of leachables, which could impact product quality or patient safety. Based on the published guidelines and standards, this article will introduce the recommended method for plastic component and systems compatibility studies (such as silicone tube, filter). Drug product applicants should be responsible for the suitability of plastic components and systems through risk assessment and experiments if necessary. The author also summarized several wrong methods found in the technical documents. The main objective of this article is to guide the applicant to implement compatibility studies with a scientific and reasonable manner.

Key words: chemical injection products; plastic components and systems; silicone tube; filter; compatibility study

化学药品注射剂生产所用塑料组件系统与药液接触后可能引入浸出物, 进而影响产品质量甚至患者安全^[1]。国家药品监督管理局药2020年5月发布的《化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求》^[2]首次明确提出应根据溶液特点和生产工艺开展硅胶管等塑料组件的相容性研究, 业界逐步开始关注并重视生产组件可能引入的相容性风险。为促进现阶段化学药品注射剂研究和评价工作的开展, 规范和指导生产组件相容性研究, 国家药品监督管理局药审中心于2020年10月对外发布《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》^[3], 应基于科学和风险的研究思路来开展注射剂生产过程中使用的塑料组件系统的相容性研究。本文结合国内外已发布的相关标准

及指南, 对化学药品注射剂生产用的塑料组件系统相容性研究的一般思路进行介绍, 同时总结了审评过程发现的相容性研究存在的问题, 以期对药品研发及生产企业提供指导和帮助。

1 组件系统相容性研究整体思路

化学药品注射剂生产过程使用的塑料组件系统的相容性风险通常来源于与药液接触后产生的相关浸出物^[1,4]。化学药品注射剂研究工作中, 制剂申请人作为责任主体, 应基于风险评估及必要的相容性研究, 确认化学药品注射剂生产中使用的塑料组件系统的适用性。

申请人应全面了解所用组件系统的材质及其表征、牌号或型号、生产过程中使用步骤、使用前预处理方式、与药液接触条件(如接触时间、温度、面

收稿日期: 2021-06-11

第一作者: 胡延臣, 男, 博士, 主要从事化学药品的技术审评工作。E-mail: huyanchen@cde.org.cn

*通信作者: 王亚敏, 主要从事化学药品的技术审评工作。E-mail: wangym@cde.org.cn

积等)、使用次数等信息,对组件系统类型、液体特点、生产工艺等可能引入终产品浸出物的多个维度进行科学评估,基于风险评估结果开展相应的相容性研究工作。与包材相容性研究的思路有所区别,组件系统相容性研究中风险评估所发挥的作用较为关键。

1.1 组件系统的选择确认

材料的良好表征是组件系统选择使用的基础和前提。组件系统生产商应对所选材料的质量严格把关,避免使用有毒有害的添加剂,注意添加剂使用量,做到从生产源头控制风险。制剂申请人在选择组件系统时,应加强生产商和供应商审计,可分别从质量保证体系、材料法规符合性声明、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)、检验报告或质量符合声明等几个方面予以关注。需要说明的是,不同组件系统在上述几个方面所呈现的资质文件及表征测试研究关注点是不同的。

对于过滤器,由于其在注射剂生产中发挥的关键作用,生产商和使用者在滤器的选择和使用方面均已经积累了丰富的经验。通常来讲,滤器不得与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量产生不利影响。滤器生产商一般应完成微生物截留测试、完整性测试、生物安全测试(毒性测试和内毒素测试)、流速测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等测试确认,并提供给滤器使用者相关测试数据及支持性文件^[5]。药品生产企业在选择除菌过滤器供应商时,应审核供应商提供的验证文件和质量证书。

与滤器不同,硅胶管组件的使用者在选择和使用确认方面积累经验相对有限。硅胶管生产企业通常会参照美国食品药品监督管理局(FDA) 21 CFR 177.2600^[6]、ISO10993^[7]、《欧洲药典》(9.0版)3.1.9^[8]及《美国药典》(41版)(U.S. Pharmacopeia, USP) <381>^[9]、<661>^[10]、<87>^[11]、<88>^[11]、<151>^[12]等开展理化及生物学相关测试,部分企业还会开展金属杂质、可提取物和可浸出物研究等,并将研究测试报告交给使用者(制剂生产企业),这些研究报告对使用者选择组件供应商来说是非常有价值的信息。部分硅胶管供应商还会提供给使用者关于生产用原材料(包括添加剂种类和用量,不含特殊物质声明等)、合成工艺、生产环境洁净区、监管合规信息等证明文件。

可见,不同组件系统类型选择和确认的关注点

会有所侧重,即使是同类型的组件系统,不同生产商或供应商在表征测试及资质文件提供方面也会存在差异,因此研究工作中使用者可逐步积累经验,针对不同类型组件系统分别建立严格的筛选确认流程和体系,整体原则是推荐优先选择质量标准体系完善、标准符合性好的组件系统。必要时,药品生产企业可将组件系统生产企业作为供应商进行管理,签署相关质量协议和产品变更控制协议等,并定期进行文件审计或工厂现场审计。

1.2 风险评估

风险评估是进行相容性研究的前提和基础,有利于指导后续相容性研究方案的设计,应予以足够重视。通过风险评估,企业可以更加全面地了解产品及组件系统相互作用可能引入的相容性风险。考虑到组件的相容性风险通常来源于组件与生产液体接触后产生的相关浸出物,相关的风评估维度建议关注以下5个方面:(1)接触材料或组件系统的化学和物理性质;(2)接触液体的化学性质;(3)接触条件;(4)浸出物被制剂工艺消除或稀释的能力;(5)与产品有关的风险,如剂型、临床使用剂量、临床治疗时间等。以USP(PF)<1665>附录提到的风险评估为例,重点考虑了塑料组件系统被液体浸出而且浸出物可能会带来不利影响的维度,包括接触时间、接触温度、液体化学组分、材料性质。对风险评估4个维度进行“评级”,每个维度的级别赋值为1、2或3,并最终得到数值风险序列,然后将数值风险序列与表征水平建立联系。风险评估结果是产生3个层次的风险:低风险(A级)、中等风险(B级)以及高风险(C级)。除该案例的情形外,申请人也可结合自身产品和工艺特点,及既有经验,自行建立风险评估方法。

1.3 相容性研究

相容性研究通常包括提取试验及浸出试验。提取试验通常采用适宜的溶媒、药品或模拟药品,选用一定的提取方式和提取条件,在较严苛的条件下进行,目的是通过良好设计的提取试验,对可提取的无机物和有机物进行可能的定性定量研究,对可提取物进行初步的风险评估,提示预测可能潜在的目标浸出物,指导后续的浸出物研究^[13-14]。生产组件系统的相容性研究中的提取试验可基于风险进行设计,浸出物研究也是根据需要进行(非必需),这与传统包材相容性的研究思路不同。

1.3.1 提取研究 对于组件系统的提取研究,原则上来说风险级别越高,所需研究工作越深入全面。

对于低风险级别,仅需开展部分简化的化学测试,如不挥发物(NVR)、紫外吸光度(UV)等,而高风险级别则需要全面严格的化学测试(包括有机提取物测试),以获取完整的有机提取物概况,必要时进行元素杂质测试。相对于低风险,高风险需要更多的提取溶剂种类、更多的提取物测试项目,具体可参考国内已发布的相容性研究技术指南(非强制要求)。需要指出的是,生产商提供的资料(如硅胶管和滤器等供应商提供的生物反应性测试结果),以及供应商自身开展的提取试验,均可适当参考和引用。

此外,开展提取试验时,应对提取方式、溶剂、提取比例、温度、时间等进行合理选择和设计。提取方式建议采用动态方式(如搅拌或者循环),模拟实际生产工艺且强度不低于实际生产的情况,或采用其他科学合理的方法并说明选择依据;提取溶液可选择pH 3的酸性提取液、pH 10的碱性提取液、50%乙醇水,同时根据液体特点,考虑极性、pH值、离子强度等因素,适当对提取溶液进行替换或者调整;提取溶液的用量应保证组件系统表面积与溶液体积比(SA/V)在合适范围内,如SA/V选择6:1或1:1;提取温度和时间原则上不低于实际生产过程中组件系统和液体之间的接触温度和时间,如接触时间过长,也可通过提高温度缩短时间的加速方式;提取过程中组件系统的处理方式应与实际使用时的处理方式保持一致。如无特殊考虑,可采用3种推荐溶剂在40℃提取温度提取1 d的典型条件,该条件可覆盖绝大多数生产情境,综合考虑了组件系统与药液接触条件的多样性、企业的研发负担以及提取测试结果的相关性等多个方面。如遇到更极端情况,如碱性更强、温度更高、时间更长等,可适当替换。

提取试验完成后需对试验结果进行分析和评估。NVR、UV等测试结果可提示提取物的相关特征信息,一般只需报告结果,无特定限度要求,可提示提取物的相关特征信息,如实测值较大需关注,较大的NVR可能预示着大量不挥发提取物的存在,也许风险被低估,建议进一步研究。可提取物反映了浸出物的最大可能,分析和结果评估非常重要,尤其针对高风险品种,国内已有一定的实践基础及研究积累,国内已发布的包材相容性指南都可作为重要参考指南^[13-14]。此外,需注意选择适当的分析方法,设置合理的报告限度,关注提取物概况的全面分析。对于硅胶管,需要关注有机溶剂的耐受性(尤其是含醇类的处方),除可能的抗氧化剂和增塑剂外,尤其关注硅橡胶低聚物成分。对于过滤器,

应对其结构组件、滤膜、支撑层和密封圈进行整体考虑,关注抗氧化剂和增塑剂、硅橡胶低聚物(如环硅氧烷物质)、多环(多核)芳烃类物质。除以上关注物质外,还需关注对未知提取物质的分析和研究。其中,环状硅氧烷具有细胞毒性,根据毒物测试结果:八甲基环四硅氧烷(D4),十甲基环五硅氧烷(D5)和十二甲基环己硅氧烷(D6)具有细胞毒性(4级,严重反应性),并列入欧洲化学品管理局第19批高度关注物质(SVHC)清单^[15]。

考虑到拟评估的提取物是基于提取试验得到的,提取条件可能无法充分有效地模拟实际使用条件,评估主要目的是为组件系统的选择提供支持信息。如提取研究结果提示存在安全性风险,需慎重评估,根据风险程度决定是继续使用或是更换。

1.3.2 浸出研究 根据提取研究结果,如需要进一步开展浸出试验,可参照相关包材相容性研究指南的思路开展研究,合理设计试验,基于可提取物信息分析预测潜在目标浸出物,重点关注提取研究检出量较大、检测灵敏度低的或毒性高的物质。应证明在实际生产接触方式和条件下浸出物不会带来安全性风险或对产品质量产生不良影响。

2 申报资料中发现的相容性研究存在的问题

结合笔者的审评实践,本文总结了申报资料中发现的生产组件系统相容性研究存在的部分问题,希望能够引起关注。比如部分申报企业未能充分意识到制剂申请人的主体责任,过度依赖外包公司。申请人对自己所生产的注射剂产品信息的了解和掌握是最为充分的,基于所收集的生产组件系统的信息,可以更加全面合理地评估潜在风险,得出更加准确的风险评估结果。在此基础上,经前期信息收集和评估,如为中高风险需要涉及进一步的提取研究时,考虑到外包公司在测试和数据库方面的优势,可再考虑进一步委托外包公司进行相关的试验研究、测试和结果分析。

部分申报企业忽略对材料和组件系统的源头控制,忽视对组件质量的评估以及对组件供应商审计,选用使用标准符合性差的组件系统。由于源头控制的不确定性可能会引入较高风险,而这种潜在风险有时难以通过后续试验研究给予提示,所以应重视源头控制的理念。部分申报企业沿用或照搬注射剂包材相容性的研究思路,不经风险评估,盲目进行了大量的提取和浸出试验,过度研究,浪费资源。由于包材与药液接触时间通常较长,而生产所用组件系统与药液接触时间通常有限,所以相关

风险及研究思路也是存在差异的,不建议照搬包材相容性研究思路。

需要指出的是,上述存在问题在较早期申报资料中较为常见,随着国内相容性研究指导原则的发布及技术要求的明确,以及药审中心举办的研讨和培训,相关问题已逐步得到解决。

3 结语

化学药品注射剂生产过程使用的塑料组件系统与药液接触后可能产生相关浸出物,进而影响产品质量甚至危害患者安全,近几年逐步引起业界及监管机构的重视,相关研究标准及指导原则陆续发布。申请人作为责任主体,应加强组件系统的供应商审计工作,重视从源头把关,在药品研发初期对塑料组件系统进行科学选择,充分借助风险评估工具,基于风险高低,合理设计相容性研究工作,在整个研发过程中对组件系统适用性进行确认,以有效避免生产组件系统可能引入的安全性风险或对产品质量的影响。大多数普通化学药品注射剂的处方简单、工艺条件温和、组件系统接触时间有限,基于对产品工艺等的充分掌握和理解,如生产中选择使用了质量符合性好的组件系统,基于风险评估,通常无需复杂的提取试验以及浸出研究。笔者在2020年7月药品审评中心举办的化学药品注射剂一致性评价研讨培训班上也提到化学药品注射剂的研发,是全面系统的工作,组件系统相容性研究作为产品开发的一项研究内容,应该引起关注,但是方向和思路应该正确,合理适度开展研究,不应过度要求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] USP (PF). Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products [S]. 2019.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [EB/OL]. (2020-05-14) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=273fc1d71980a553>. Center for Drug Evaluation. Quality and efficacy consistency evaluation requirement for chemical injection product [EB/OL]. (2020-05-14) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=273fc1d71980a553>.
- [3] 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]. (2020-10-22) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf>. Center for Drug Evaluation. Compatibility study guideline of plastic components and systems used in the manufacturing of chemical injection products [EB/OL]. (2020-10-22) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=25e20e27564a85cf>.
- [4] USP (PF). Characterization of Plastic Materials, Components, and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products [S]. 2019.
- [5] PDA. Sterilization Filtration of Liquids. Technical Report 26 [S]. 2008.
- [6] 21 CFR Subchapter B. Part 177. Rubber articles intended for repeated use [EB/OL]. (2011-04-01) [2021-06-01]. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=0ed1d3f33a099ddf78f703ac80be67fd&mc=true&node=pt21.3.177&rgn=div5#se21.3.177_12600.
- [7] ISO. Biological Evaluation of Medical Devices [S]. 2020: 41.
- [8] EP. Silicone elastomer for closures and tubing [S]. 2020: 409-401.
- [9] USP. Elastomeric Components in Injectable Pharmaceutical Product Packaging/Delivery Systems [S]. 2020: 6669.
- [10] USP. Plastic packaging systems and their materials of construction [S]. 2020: 6396-6403.
- [11] USP. Biological Reactivity Tests [S]. 2020: 6017-6025.
- [12] USP. Pyrogen Test [S]. 2020: 6083.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2018-04-26) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=f082d504eb5b657d>. Center for Drug Evaluation. Compatibility study guideline of elastomer seals of chemical injection products [EB/OL]. (2018-04-26) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=f082d504eb5b657d>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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) [EB/OL]. (2012-09-07) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=25f4f3f19e20d6e2>. Center for Drug Evaluation. Compatibility study guideline of plastic packaging material of chemical injection products [EB/OL]. (2012-09-07) [2021-06-01]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=25f4f3f19e20d6e2>.
- [15] ECHA. Candidate List of substances of very high concern for authorisation. [EB/OL]. (2018-06-27) [2021-06-01]. <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>.

[责任编辑 李红珠]