



药品包装材料中胶塞的可提取物/浸出物 毒理学评价

Baxter

蒋震

百特（中国）研发中心

声明 Disclaimer

本演讲中包含的内容与任何百特公司以前或目前生产和/或在售的任何产品的注册资料无关。本演讲讨论的概念和数据并不意味着全球医药产品监管机构的理解或同意。

本演讲观点和内容仅供学术讨论

内容

1. 毒理学评价
2. 毒理学评价基本思路
3. 毒理学评价案例（PDE，HDE计算）
4. 从可提取物到浸出物

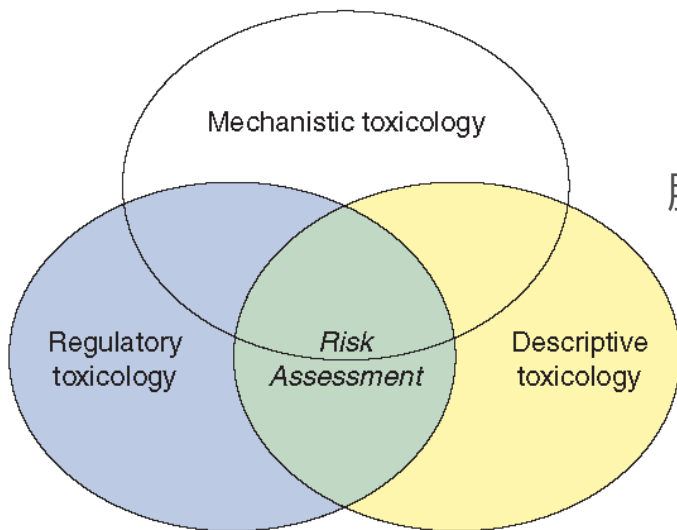
《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则》对应部分

1. 对于可提取物/浸出物应进行鉴定并评估其毒性；
2. 结合药品的临床每日最大使用剂量进行毒理学评估，以确定浸出物水平是否超出人体每日允许暴露量（PDE）。
3. 人每日允许暴露量：1）由文献、毒性数据库获得浸出物的PDE；2）通过进行相应的安全性试验获得浸出物的PDE（具体的计算方法可参考ICH Q3C、Q3D，并与毒理学专家共同商定）。

毒性数据可从结构活性数据库，如DEREK, ToxTree, LeadScope, CCRIS, HSDB, TOXNET, RTECS, TOXLINE CORE, TOXLINE SPECIAL, TOXBIO和TOXCAS，以及互联网等毒理学参考文献中获得。

毒理学评价

毒理学是研究化学因素、物理因素或生物因素对人类、动物和环境的损害作用，以及如何预防和减轻此种损害作用的科学。



胶塞相关的可提取物/浸出物毒理学测试：

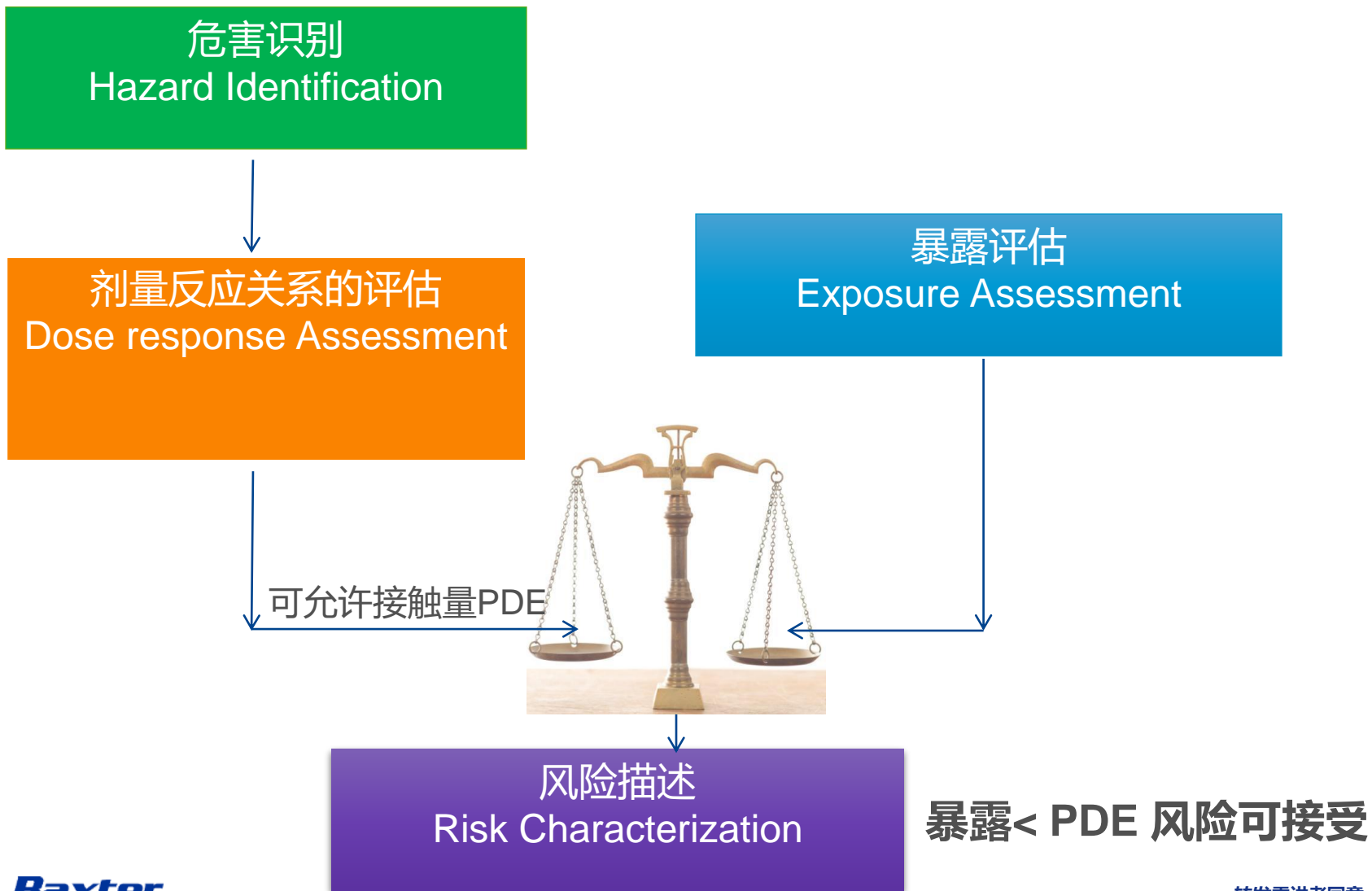


为相关管理法规的制定提供基于毒理学的科学依据，如推荐每日可接受摄入量（TDI或TI）、每日允许最大暴露量（PDE）等

内容

1. 毒理学评价
2. 毒理学评价基本思路
3. 毒理学评价案例（PDE，HDE计算）
4. 从可提取物到浸出物

毒理学评价基本思路

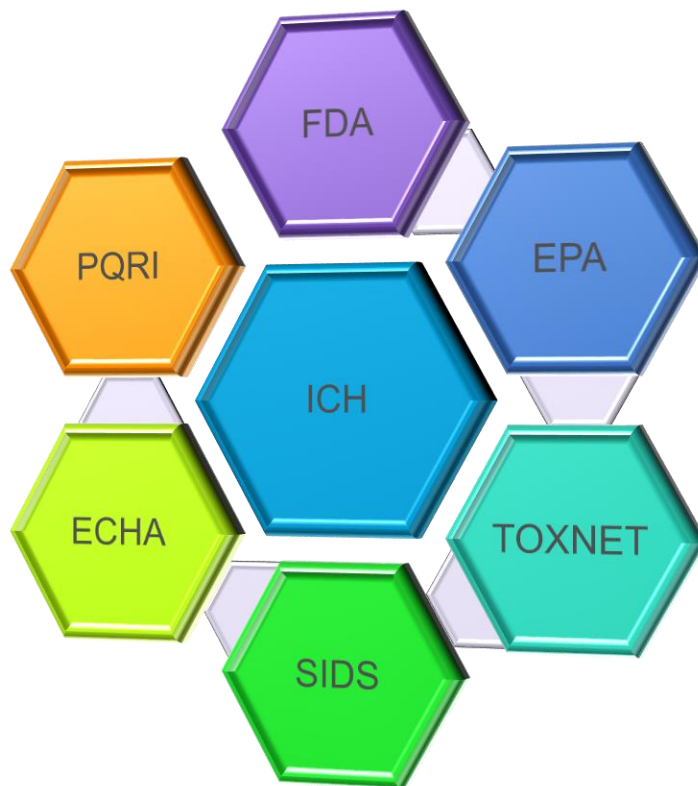


危害识别

危害识别
Hazard Identification



剂量反应关系的评估

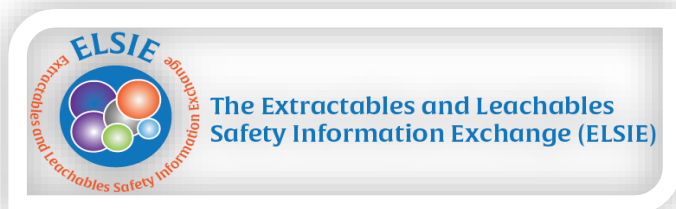


在什么剂量水平，观察到什么毒性效应或没有毒性效应？

常用可提取物毒理学信息来源



RTECS® – Registry of Toxic Effects of Chemical Substances



Japan Existing Chemical Data Base (JECDB)



NOEL / NOAEL / LOAEL

- 无效应剂量 (no observed effects, NOEL) : 此剂量未引起化学物相关的改变 no chemical related changes at this dose level
- 无损害作用剂量 (no adverse effect level, NOAEL) : 此剂量未引起化学物相关的损害性改变 no adverse effects at this level
- 最小损害作用剂量 (lowest adverse effect level, LOAEL) : 引起化学物相关的损害性改变的最低剂量 lowest adverse effects observed at this level

Dose and Dose-Rate matter

剂量及给药速度对毒性显示有影响

毒理文献的选择

- 毒理学的研究方法（按重要性从大到小）：人群流行病学研究，人体毒理学研究，**哺乳动物体内试验，体外试验**，结构毒性关系研究
- 按照相关化合物测试指导原则缜密设计的实验，可信度高。
如：ECHA
- 选择最相关接触途径。
生物利用度

利用软件获取生物利用度



- 多种模拟计算模块
- 提供经口的生物利用度；溶解度等等
- 提供结构类似物

ACD/Labs
I-Lab 2.0 - ilab.acdlabs.com
ACD/Labs Thursday 30th of August 2018 01:34:42 AM. Algorithm Version: v5.0.0.184

Compound structure

Oral Bioavailability more than 70%
Probability that compound has:
%F(Oral) > 30%: 0.849
%F(Oral) > 70%: 0.568

- Solubility
- Stability (pH < 2)
- Passive absorption
- First-pass metabolism
- P-gp efflux
- Active transport

Experimental Values for Similar Structures

内容

1. 毒理学评价
2. 毒理学评价基本思路
3. 毒理学评价案例（PDE, HDE计算）
4. 从可提取物到浸出物

每日最大允许暴露量的推算

Calculation of Permitted Daily Exposure



- ICH Quality Guidelines (国际协调会议质量指导原则)
 - <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE
(关于人用药物注册的技术要求)

IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS (残留溶剂杂质)

Q3CR7 (2018 Oct)

GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES (元素杂质)

Q3D (2014 Dec)

均有具体PDE推导实例 have examples on PDE calculation

每日最大允许暴露量的推算

Calculation of Permitted Daily Exposure

- ICHQ3C 《残留溶剂指导原则》 (药品) IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS (Drug)

$$\text{PDE (mg/day)} = (\text{NOEL} \times \text{BW}) \div (\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5})$$

F1-种属间变异 interspecies variance (1-12) , 大鼠rat-5 , 小鼠mouse-12 , 犬dog-2 , 兔rabbit-2.5 , 猴monkey-3

F2-个体变异 individual variance (~ 10) ,

F3-研究时长 study duration (1-10) ,

F4-严重毒性 severe toxicity (1-10) ,

F5-可变因子 a variable factor (1-10)

[评论：未讨论不同摄入途径的差异，偏保守] [comment: no discussion about difference due to administration route, conservative]

引用NOEL、NOAEL、LOAEL，关联的不确定因子不同

Uncertainty factors shall be different when NOEL, NOAEL, or LOAEL is cited

案例1：某胶塞可提取物

化合物名称	CAS号	最高浓度 (mg/个)	PDE (mg/day)	人每日最大暴露量 (HDE, mg/day)
锌	7440-66-6	0.01	1.3	0.12
十四酸	544-63-8	0.40	2050	6.16
十六酸	57-10-3	0.075		
十八酸	57-11-4	0.038		
		Total=0.513		
2-巯基苯并噻唑 (2-MBT)	149-30-4	1.6	0.344	19.2

浸出物



案例1：某胶塞可提取物—HDE的计算

暴露评估

Exposure Assessment

化合物名称	CAS号	最高浓度 (mg/个)	PDE (mg/day)	人每日最大暴露量 (HDE, mg/day)
锌	7440-66-6	0.01	1.3	0.12
十四酸	544-63-8	0.40	2050	6.16
十六酸	57-10-3	0.075		
十八酸	57-11-4	0.038		
		Total=0.513		
2-巯基苯并噻唑 (2-MBT)	149-30-4	1.6	0.344	19.2

- 每天最大剂量（体积及容器数量）
- ICHQ3D（3.4节）肠外用药每日最大用量超过2L的（如生理盐水，葡萄糖水，全肠外营养，冲洗液等）可以用2L作为最大用量计算。
- 本例按每天最多使用12瓶计算。即：最高浓度X12瓶/天=PDE 如锌PDE= 0.01 mg/个X12瓶/天=0.12mg/day.

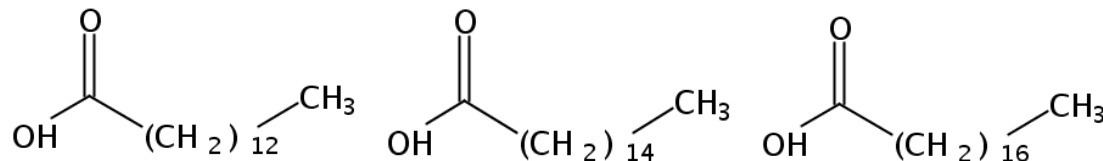
案例1：某胶塞可提取物1-锌

- 元素的安全性评价：
ICP-MS/OES 测得的元素在提取物中以哪种化合物形式存在？色谱分析中是否检测到这些化合物？元素化合价多少？
在胶塞中的母体化合物是哪些？
- 胶塞中常见的元素：Ca； Si； S； Zn
- 其他的金属元素：参考 ICH Q3D
- 对于非胃肠给药，EMEA 将锌归为3类金属（金属具有最小安全性风险）其 PDE 是1300 $\mu\text{g}/\text{day}$ (1.3 mg/day)
- 基于提取物中测得的最高浓度估计的 HDE值为0.1 mg/day 。



案例1：某胶塞可提取物2- 合并评价脂肪酸

十四酸；十六酸；十八酸

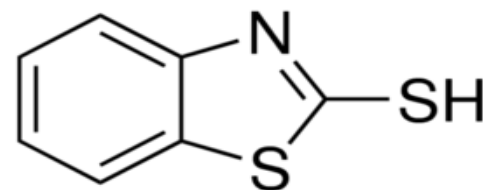


- 具有相同的官能团
- 仅有碳链的不同
- 相似的理化属性
- 人体内源性物质
- 脂肪酸普遍存在食物中

- 美国药典(USP) 限定在脂肪乳注射剂中游离脂肪酸含量不超过0.07 mEq (mmol)/g 。
- 每日脂肪乳剂最大剂量为2.5g/kg/day。
- 则人每日暴露的游离脂肪酸限值为0.18 mmol/kg
- 选择脂肪酸中分子量较低的十四酸 (M.W.=228)
- $PDE = [(0.18 \text{ mmol/kg}) \times (228 \text{ mg/mmol}) = 41 \text{ mg/kg}]$
- 假设人体平均体重为**50kg PDE= 2050 mg/day**
- 基于提取物中测得的最高浓度估计的HDE值为0.513 mg/day

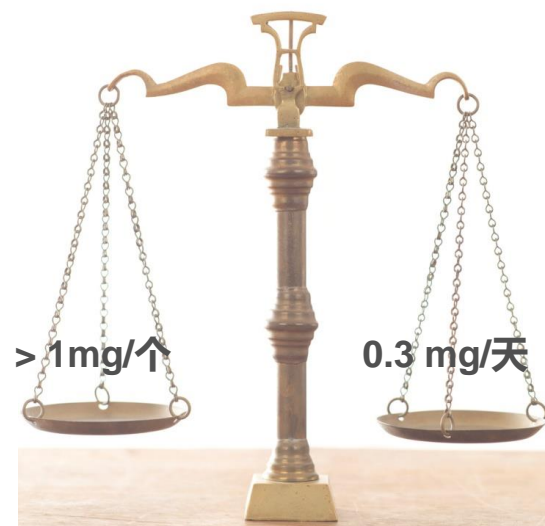
案例1：某胶塞可提取物 2-巯基苯并噻唑

- MBT被国际癌症研究机构（IARC）列为2A类化学物质，即很可能致癌。
- MBT在染色体畸变试验（一种体外遗传毒性测试）中呈阳性；在大鼠致癌试验中，随其剂量增加，脑垂体和肾上腺肿瘤呈上升趋势。虽然结果具有不确定性，仍被作为有致癌风险考虑。
- 对于已知有致突变性致癌性的化学物，依据国际协调会（ICH）指导原则M7中从TD50线性外推的方法设立可接受摄入量。通过简单地将TD50值除以50000来线性外推至十万分之一的发生率（即，终生风险水平）。TD50是根据动物研究数据建立的50%的肿瘤形成频率。根据致癌效价数据库（Carcinogenic Potency Database），MBT的TD50为344 mg / kg 体重/天（大鼠）。计算得到MBT的可接受摄入量为 **0.344 mg/天**（ $344 \text{ mg/kg/天} \div 50000 \times 50 \text{ kg}$ ）。
- **因为MBT的暴露风险较高，所以建议将该组件从备选材料中去除。**



2-巯基苯并噻唑

2-MBT的安全性评估



案例2：当毒性评价是缺乏可以利用信息时 依据安全性阈值 SCT

- 毒理学关注阈值 (Toxicological Threshold of Concern, TTC) :

表 1 各类化学物质对应的 TTC 值

化学物质类型	每人每天摄入量/ μg
有致癌警告结构	0.15
无致癌警告结构	1.5
有机磷酸盐	18
Cramer结构类III	90
Cramer结构类II	540
Cramer结构类I	1 800

- 安全性阈值 (Safety Concern Threshold, SCT):
 - 对于**注射制剂**，尚未有正式SCT值发布，CFDA暂时建议采用**1.5 $\mu\text{g}/\text{d}$**
- 界定阈值 (Qualification Threshold, QT) :
 - 非致癌物质，**5 $\mu\text{g}/\text{d}$** (基于PQRI对于吸入制剂不含警示性结构的化合物的推荐值)
noncarcinogenic substance, **5 $\mu\text{g}/\text{d}$** (based on PQRI recommendation for inhalant without alert structure)
 - 在SCT和QT之间，需定性分析，是否有警示性结构 (qualification needed to identify whether the chemical contains alert structure if between SCT and QT)

参考文献 (References from CFDA reviewers)

1. 马玉楠, 马磊, 蒋煜. 药品与包装材料相容性研究技术相关指导原则解读—试验结果的评估. 中国新药杂志, 2014, 23 (8) : 940-943.
2. 蒋煜, 马玉楠, 霍秀敏, 马磊. 《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》解读—提取迁移试验方法设计. 中国新药杂志, 2014, 23 (15) : 1738-1742,1748.
3. 蒋煜, 马磊, 马玉楠, 霍秀敏. 毒理学关注阈值在药物与包装系统相容性研究及评价中的应用. 中国医药工业杂志, 2016, 47 (7) : 946-951.

案例2：当毒性评价是缺乏可以利用信息时 SCT 应用注意点

- 某些高致癌性物质，如黄曲霉素结构类似物，N-亚硝基，多环芳烃，氧化偶氮基的化合物，不宜采取SCT值，应更为严格。（参考文献1，3）
- 根据药物临床使用差异，还可进一步提高阈值限度。

表 2 遗传毒性和致癌性杂质可接受的界定阈值

项目	临床试验的时间					
	<14 d	14 d~1个月	1~3个月	3~6个月	6~12个月	>12个月
遗传毒性与致癌性杂质阈值/ $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	120	60	20	10	5	1.5

Table 2: Acceptable Intakes for an Individual Impurity

Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

-(引自参考文献4, from Ref 4)

Table 3: Acceptable Total Daily Intakes for Multiple Impurities

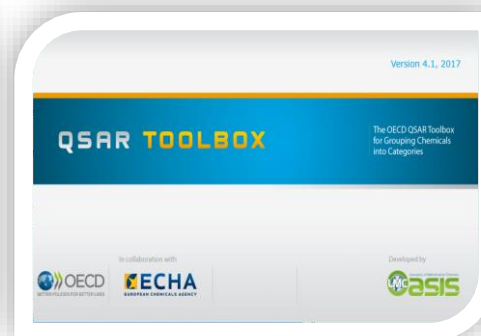
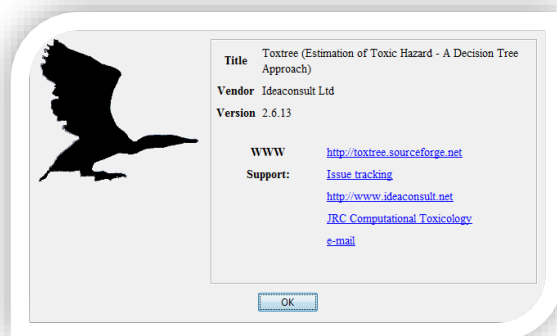
Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Total Daily intake [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	60	30	5

参考文献 (References)

- 1-3 同前页 (1-3 same as previous page)
4. ICH M7. ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. Jun 2014

案例2: 当毒性评价是缺乏化合物直接毒理学信息时 采用计算机软件及相关指导原则进行可接受限值推导 (*In silico*)

- 警示结构的鉴别
- Creamer I= 1.8 mg/day
- Creamer II= 0.54mg/day
- Creamer III= 90µg/day



- 致癌致突变风险的筛查
- 基于专家模式的Derek
- 基于统计学的Sarah
- 预测代谢的Meteor
- 基于ICH M7的计算
- 警示结构

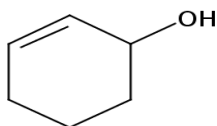
- 与多个毒理学数据库相连
- 不同模型用于结构类似物的计算
- 利用已有毒理学数据库进行Cross-reading

- 多种模拟计算模块
- 提供经口的生物利用度；溶解度等等
- 提供结构类似物

案例2：当毒性评价是缺乏可以利用信息时 采用计算机软件计算相应的数值 (*In silico*)



2-环己烯醇 (CAS NO: 822-67-3)



- 没有找到适合的毒理学信息
- Derek model = inactive
- Sarah model = Negative
- Toxtree = Creamer II class
- PDE = 0.54mg/day

INACTIVE	Derek KB 2018 1.1
NEGATIVE (100%)	Sarah Model - 2.0

ICH M7 Nexus Prediction Report



Prediction Detail – Derek Nexus

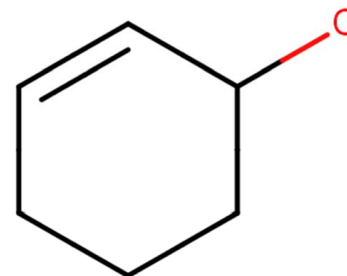
Derek KnowledgeBase Derek KB 2018 1.1	Version 1.1	Last Modified Date 23/11/2017 17:38:05	Certified by Lhasa Limited, Leeds, Yorkshire, UK
	Perceive Mixtures No		Perceive Tautomers No

Mutagenicity in vitro in bacterium is INACTIVE (from KB: Derek KB 2018 1.1)

The parameters that have influenced your prediction are: substructures in the input structure, which have the potential to cause mutagenicity; your selected species, which is bacterium.

Overview

No misclassified or unclassified features



Details

The query structure does not match any structural alerts or examples for (bacterial in vitro) mutagenicity in Derek. Additionally, the query structure does not contain any unclassified or misclassified features and is consequently predicted to be inactive in the bacterial in vitro (Ames) mutagenicity test.

Prediction Detail – Sarah Nexus

Sarah Model Name Sarah Model - 2.0	Version 2.0	Certified Yes
---------------------------------------	----------------	------------------

The compound is predicted to be negative with 100% confidence for the 'Mutagenicity in vitro' endpoint in the model: 'Sarah Model - 2.0'. This is based on an exact match with a compound found in the training dataset. 1 supporting hypothesis was also found and is displayed for information.

Hypotheses

Structure	ID	Description	Result	Confidence	Examples
	H-792	Hypothesis (supported by exact match from training set)	Negative	100%	1424

由可提取物到浸出物

Margin of Safety = PDE/HDE

- 比例 <2 高度关注

其他考虑因素

产品生命周期中可提取物的变化趋势

监管机构是否高度关注

是否可以开发对应的分析方法

对于一组化合物，单个浸出物是否具有代表性

◦ ◦ ◦ ◦ ◦ ◦ ◦

Baxter



蒋震

zhen_jiang@baxter.com