

马玉楠 蔡弘 骆红宇 主编

药品与包装相容性 理论与实践

Theory and Practice
Compatibility of Pharmaceutical Products and Packaging

中国医药包装协会 组织



化学工业出版社

药品与包装相容性研究是保障药品安全、有效的重要环节。但其研究的最大难点是每次研究都是唯一的，没有固定的模板和程序，而相关理论也各成体系。本书通过汇总整理国内外的药品与包装相容性研究进展，提出了到目前为止较为实用的研究理论，并收集了大量的真实案例，供研究者借鉴和参考。

本书适用于从事药品及包装研究、开发的科研和技术人员。

图书在版编目 (CIP) 数据

药品与包装相容性理论与实践/中国医药包装协会组织；
马玉楠，蔡弘，骆红宇主编. —北京：化学工业出版社，
2019.6

ISBN 978-7-122-34112-9

I. ①药… II. ①中…②马…③蔡…④骆… III. ①药
品-包装材料-相容性-研究 IV. ①TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 051160 号

责任编辑：杨燕玲
责任校对：宋 夏

装帧设计：史利平

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 装：中煤（北京）印务有限公司
710mm×1000mm 1/16 印张 31 $\frac{3}{4}$ 彩插 2 字数 571 千字
2019 年 10 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888

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：318.00 元

版权所有 违者必究

编写人员名单

组 织 中国医药包装协会

主 编 马玉楠 蔡 弘 骆红宇

主要编写人员（中文名以姓氏笔画为序）

马玉楠 王秋明 付沛林 任连杰 刘成虎

刘娟华 孙 怡 杨炜春 张毅兰 金 宏

姚雪凌 贺瑞玲 骆红宇 徐海燕 高用华

蒋 琼 蔡 弘 蔡 荣 廖嵩平 霍秀敏

魏开坤 EricaTullo Folker Steden

技术顾问 Dennis Jenke

前言

药品与包装材料的相容性研究在中国已经有十多年了，各种研究和试验已广泛开展，每年仅委托检验机构的项目不下 200 个，还有更大量的研究由制药企业完成。在国家鼓励药品创新和仿制药质量与疗效一致性评价政策的推动下，对药品与包装的相容性研究目的、意义、内容、方法以及作用的理解认识不断深入和提高，相容性研究工作的开展将进一步扩大。

相容性研究是确保药品所选择包装系统安全有效的一种研究手段，但并不是唯一手段，相容性研究是一种需要足够理论基础和实践经验的研究，同样的目的可以通过不同的路径、方案实现，但研究工作量和成本肯定会有明显的差异。所以每一个准备开展药品与包装材料相容性研究的研究者，都应该在熟悉相关法规的同时，结合相容性理论和已有的数据、案例，设计最合适的研究方案，并根据研究中的实际情况不断调整完善研究方案，并有效地使之完成。这是一项复杂而困难的工作，本书的目的就是希望对此有所帮助。

药品与包装的相容性研究是本世纪药品研发新兴的技术领域，在为药品选择包装方面提供了更为科学的方法和路径。通过相容性研究，在药品研发之初就应当考虑到包装对药物质量的影响，将选择包装不合理的风险从药品稳定性研究阶段，前移到药品研发阶段，是药品 QbD 理念的良好贯彻。

我国 2001 年提出了相容性研究的概念，2008 年第一次邀请国外专家来华做专题报告，2012~2014 年由中国医药包装协会组织相继翻译出版了《药品与包装材料的相容性》和《浸出物和可提取物手册》系列工具书。期间，我国药监部门也陆续发布了相容性研究系列指导原则，为我国相容性研究提供了具体思路和要求。美国 PQRI 等相关机构随着研究的逐步深入，陆续发布了各类研究指南，而各国药典相关章节也陆续收录了相容性研究的指南，成为药品质量考虑的要点。

随着制药行业相容性研究的逐步深入，来自各方面的理论也逐步完善，研究成果也越来越多地被发表。但是这些文件都还没有系统化，给制药企业开展研究带来困扰。为此，中国医药包装协会组织编制了《药品与包装相容性理论与实践》，系统地归纳梳理了全球现有的相容性研究指南和相关的文献，选择收录了部分有代表

性的实际案例，为相容性研究的设计及实施提供参考。

本书分理论和实践两大部分。前5章为理论部分，第1章给出了相容性研究的概念、总体思路和决策树。决策树是本书的精华之一，将现有的理论和经验用清晰的图形呈现出来，便于理解和掌握。在本书编写过程中，大家对相容性研究的内涵和外延有了更为深入的理解，给出了2019年相容性研究的最新定义。明确“相容性研究是指为考察包装系统与药物之间是否发生迁移和吸附等，进而影响药物质量和安全性而进行的实验和风险评估过程。通常包括提取研究、浸出研究、吸附研究，以及与之相关的毒理学风险评估。除此之外，相容性研究还包括包装与药物相互作用而导致的药物特性变化或包装系统功能性、保护性变化的评估。”

其中的模拟研究被认为是一种更接近于浸出物谱研究的过程，也是本书的另一大看点。模拟研究由于采用拟确定的完整上市包装或模拟上市包装系统进行；灌装实际药物或模拟药物溶液；采用与实际加工过程、与包装系统的接触过程以及货架期等更加接近的实验参数，因而目前得到了国内外制药企业越来越广泛的应用，是一种针对性、经济性强的研究方法。本书的第3章和第6章均收录了有关模拟提取的案例并从不同的角度加以解读。

本书第2章到第5章，重点收录了国内外监管机构已发布的指导原则、相关学术机构研究概要、国内相容性技术指导原则解读、各国药典与包装材料及容器系统有关的标准。

本书第6章到第11章为实践部分。第6章收录了国内外塑料、玻璃、弹性体等常用药包材的提取研究案例，并对可借鉴的内容做了提示。第7章从药品角度，分享了注射剂、眼用制剂、口服液体制剂浸出物研究案例。由于吸入制剂的高风险以及包装系统的复杂性，本书第8章单独将其相容性研究进行了整体论述，完整阐述了吸入制剂包装系统的提取研究、浸出研究、安全性评估过程。第9章收录了国外最新公开发表的生物制品相容性研究的典型案例。第10章对吸附作用的机理、影响因素、研究内容进行了介绍，并通过具体案例进行说明。第11章介绍了如何通过文献查阅和毒理数据库的应用，并结合安全性阈值的使用，对可提取物和浸出物进行安全性评估，最终给出药包材与药品是否相容的判断。

第12章编者尝试设计了相容性研究报告撰写的模板，并进行了充分的讨论和验证工作，希望会为专业研究人员的交流提供便利。

本书收集的企业真实研究案例中，有成功案例，也有失败案例，都给予了分析

和讨论，供参考和借鉴。

本书是一本应用于药品整个生命周期的相容性研究手册，适用于药品研发、工艺验证、药包材常规质量控制、药包材变更及上市后偏差 OOS 调查等各阶段和环节。

本书的编制历时近三年的时间，召开会议十余次，参加人员 140 人次。以马玉楠等专家为首的编写团队中包括药品审评专家、药品研发专家、药包材专家、药品生产企业专家、药包材生产企业专家，书中汇集了我国药品审评部门和行业近些年来在相容性领域的研究成果及认知。这些专家均来自研究一线，熟悉国外研究动态，亲自参与具体研究，具有国内外研究背景。他们以对行业充满热情，无私奉献，利用业余时间完成了本书的创作。本书在编写过程中还得到了原美国百特公司首席科学家 Dennis Jenke 的大力支持，他为本书贡献了很多有价值的技术建议和经验。在本书的国外文献引用过程中也得到了美国注射剂协会 PDA 的大力支持。在收集案例和文献的过程中，百特医疗用品有限公司、江苏恒瑞医药股份有限公司、安进公司、西氏医药包装（中国）有限公司、肖特股份有限公司、沈阳兴齐眼药股份有限公司、费森尤斯卡比华瑞制药有限公司、恩福（上海）检测技术有限公司都给予全力配合。在此一并表示感谢！

鉴于行业发展和研究手段的限制，肯定有本书不适用的特殊剂型和特殊工艺的药物以及特殊的包装材料。本书内容仅限于目前的认知水平，难免有不当和不足之处，敬请读者批评指正。

蔡弘
2019 年 7 月

目录

第 1 部分 相容性研究理论

第 1 章 药品与包装的相容性研究	3
1.1 概述	3
1.2 相容性研究的方法、技术及应用	5
附 药品与包装相容性研究决策树	16
参考文献	17
第 2 章 各国/地区监管机构已发布的指导原则	18
2.1 FDA:《人用药品和生物制品包装用容器密闭系统行业指南》	18
2.2 FDA:《人用药品和生物制品包装用容器密闭系统行业指南》 问答	52
2.3 EMEA:《直接接触药品的塑料包装材料指南》	53
2.4 CFDA:《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)》	60
2.5 CFDA:《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导 原则(试行)》	74
2.6 CFDA:《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则 (试行)》	85
2.7 FDA 吸入制剂相关指南节选	108
第 3 章 相关学术机构研究概要	125
3.1 可提取物-浸出物研究	125
3.2 生产制造过程中一次性使用系统	130
3.3 安全性评估	130
参考文献	131
第 4 章 国内相容性技术指导原则解读	132
4.1 药品与包装容器系统相容性研究探讨	132
4.2 《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	138
4.3 药品与包装材料相容性研究相关指导原则解读——试验结果的 评估	147
4.4 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	153
第5章 各国药典与包装材料及容器系统有关的标准	162
5.1 各国药典中有关药品包装的通用要求与检测比较	162
5.2 各国药典现行版及修订情况	168
5.3 药典标准在药品包装相容性研究中的作用	171
5.4 与相容性研究有关的 USP 通则介绍	173

第2部分 相容性研究实践

第6章 提取研究	183
6.1 塑料	183
6.2 玻璃	229
6.3 弹性体	258
6.4 模拟研究	285
第7章 浸出研究案例	308
7.1 注射剂浸出研究	308
7.2 眼用制剂浸出研究	324
7.3 口服液体制剂浸出研究	358
第8章 吸入制剂与包装系统相容性研究	371
8.1 概述	371
8.2 吸入制剂常用包装材料	372
8.3 常用吸入制剂装置	373
8.4 吸入制剂用包装容器浸出物的特点	375
8.5 吸入制剂相容性研究思路	376
8.6 吸入制剂常用的术语	377
8.7 吸入制剂的相容性研究	377
8.8 干粉吸入剂相容性研究案例	381
8.9 吸入气雾剂的相容性研究案例	388
参考文献	398

第 9 章 生物制品相容性研究	400
9.1 创建生物技术产品全面的可提取物和浸出物研究方案	400
9.2 治疗性生物制品中的金属浸出物的来源、影响和检测	435
9.3 容器密闭系统对治疗性蛋白质药物免疫原性的影响	443
第 10 章 药包材对药物的吸附研究	451
10.1 概述.....	451
10.2 吸附作用的机理.....	452
10.3 影响吸附作用的因素.....	453
10.4 包装材料吸附药物活性成分与辅料的文献报道.....	457
10.5 吸附研究的内容与方法.....	458
10.6 吸附研究案例.....	459
参考文献.....	462
第 11 章 相容性研究结果的安全性评估	466
11.1 概述.....	466
11.2 可提取物和浸出物的安全性评估.....	474
参考文献.....	476
第 12 章 相容性研究报告基本内容	478
12.1 产品基本信息.....	478
12.2 提取研究.....	479
附录：术语解释	482
附录：中英文术语对照	486
索引	494

第 1 部分

相容性研究理论

第 1 章

药品与包装的相容性研究

1.1 概述

药品包装，有时也称为药包材，是指盛装药物的密闭系统及组件/材料，有时还包括给药装置，是药品不可分割的组成部分。药品与包装的相容性研究是指为考察包装系统与药物之间是否发生迁移和吸附等相互作用进而影响药物质量和安全性，而进行的实验和风险评估过程。由于药品与包装的长期接触，药品包装的原材料及添加剂、工艺、系统及组件的复杂性，使得药品与包装系统存在发生相互作用的可能。这种相互作用的潜在的风险是某些包装材料会对药物有效成分或功能性辅料产生吸附以及来自包装系统的浸出物/迁移物进入药物溶液。现实当中已公开的案例，既有来自于高分子材料的案例，也有来自于玻璃包装的案例^[1~3]。

美国 FDA 早在 1999 年发布的《人用药品和生物制品包装用容器密闭系统工业指南》^[4]中就提出了相容性研究的概念，欧盟 EMEA 在 2005 年颁布的《直接接触药品的塑料包装材料指南》^[5]中也提出了相应的评价理念。在这两个指南性文件中均给出了材料或包装系统的相关要求、提出了相容性的概念及进行相容性研究的要求。但由于它们没有给出相容性研究具体的技术要求，以及与之相关的安全性关注阈值等关键性实践指导，使得工业界及监管机构在风险评估方面均存在一定的困难。实际上，在 20 世纪 80 代后期，美国经口吸入与鼻用制剂研制工业界和监管机构已经意识到经口吸入和鼻用制剂（OINDP）容器密闭系统组件可能在制剂产品中产生浸出物。20 世纪 90 年代，OINDP 生产商研究并提出了检测、鉴定、报告浸出物及可提取物的方案。ICH 制定了药物制剂杂质限度的指南，但杂质限度对浸出物及可提取物并不适用。直到 2006 年，美国产品质量研究学会（PQRI）浸出物及可提取物工作组以最高风险的 OINDP 为切入点，提出了 OINDP 可提取物及浸出物的科学和监管问题，经研究给出了 OINDP 可提取物及浸出物研究的最佳实践推荐。该推荐文件包含了浸出物与可提取物的安全性关注阈值、分析评价阈值以及不同的 OINDP 在研发过程中其包装研究详细的最佳实践推荐，包括包装容器密闭系统组件材料的选择、可提取物研究、浸出物研究及常规的可提取物测定等。该

文件的发布,使得相容性研究理论与实践方面均有了突破性的进展,从而大大地提高了相容性研究的实际操作性^[6]。在此基础上,2013年,PQRI肠外和眼用制剂(PODP)可提取物和浸出物工作组又将这种最佳实践理念应用于大容量和小容量注射剂、眼用制剂等^[7,8]。我国药品监管部门对包装与药品的相容性一直高度关注。自2012年以来,先后组织研究起草发布了《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)》《化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则(试行)》《化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则(试行)》^[9~11],并将相容性研究作为药品注册质量研究的一部分,对国内制药企业进行高风险制剂的相容性研究起到了积极的推动作用。除此之外,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)系列指导原则中的核心理念,也不断地融入了包装与药品相容性研究的各个阶段要求。例如,《ICH Q8 药品研发》,在药品研发阶段,对于容器密闭系统,提出了包括容器或标签与药品间相互作用、容器密闭系统完整性等在内的包装材料选择依据的要求^[12];《ICH Q9 质量风险管理》中基于风险评估、控制、沟通以及持续进行审查和监测的管理过程也在包装与药品相容性研究中得到充分的运用^[13];与此同时,作为对地区GMP的补充和强化,《ICH Q10 药品质量体系》则在完成产品实现、建立和保持受控状态及推动持续改进方面给出了更加明确的实践目标,并且涵盖了包括“药品研发”阶段在内的整个产品生命周期的质量管理体系^[14]。而目前仍处于征求意见阶段的《ICH Q12 药品生命周期管理的技术与法规考虑》则根据已有相关指导原则实践中出现的技术与法规方面的问题,给出了更加细致可行的药品生命周期管理的策略考虑^[15]。对于上述ICH指导原则的相关理念,一方面,包装与药物相容性研究是满足相关要求的必要研究内容;另一方面,也是更加重要的方面,包装与药物相容性研究技术本身也成为进行产品生命周期管理的重要手段之一。我国的药品与包装相容性研究技术指导原则中已将ICH系列指导原则关于产品生命周期管理及风险控制的评价理念贯穿于相容性研究的内容中,以指导企业更加科学地开展相容性研究,并从全生命周期的角度运用相关研究数据进行管理和质量控制。

从已发布的相关指南性文件及发表的文献来看,药品与包装系统相容性研究理论,是伴随着分析技术、毒理学、风险管理等多学科技术的发展,通过不断地设计与实践,逐步发展和完善的。值得注意的是,药品与包装系统的相容性研究,除了通常所关注的提取研究、浸出研究及与之相关的毒理学风险评估之外,来自包装的浸出物/迁移物与处方中活性成分或辅料产生相互作用而导致药品质量的明显变化,也是相容性研究一项重要组成部分,这在某些生物制品与包装相容性研究中显得尤

为重要。其主要原因是，较之小分子化学药，由于治疗性生物制品中蛋白质分子的稳定性更加依赖于其自身结构和构象特性，而这种特性能够为浸出物提供更多的相互作用的作用点，从而使蛋白质降解和失去活性的可能性加大。

1.2 相容性研究的方法、技术及应用

1.2.1 相容性研究的总体考虑

药品与包装的相容性研究是获得来自包装的可提取物、浸出物信息，包装对药物的吸附信息，以及由于药品与包装发生相互作用，给药品质量及包装使用功能带来的风险进行科学评估的研究过程。

可提取物是指存在于材料、组件、包装系统等并可以通过溶剂从中提取出来的物质。从上述定义我们可以看到，提取研究的过程是采用适宜的提取溶剂、适宜的提取方法、适宜的分析测试方法获得可提取物信息的过程。值得注意的是，无论是来自理论推断还是来自实际实践，提取研究注定成为相容性研究过程中一个首要的并且是极具挑战性的工作。其主要原因是在这个阶段，化学家们需要根据包材配方特点，完成或多或少的未知可提取物的发现和鉴别工作，这对于刚刚接触该类研究工作的研究者，尤其是还没有具备一定经验和形成数据库的实验室来说，显然是一项巨大的挑战。然而，这项工作却是下一步实现科学有效的潜在浸出物研究的必经阶段。同时，从风险管理的角度，在包装研发设计阶段，提取研究结果也为进行材料的初步安全性评估，决定是否可以采用该材料或组件奠定了基础。因而，一个可靠的提取研究结果可有多种应用，涵盖了从研发阶段的材料筛选、工艺适用性研究、相容性研究，直至产品上市后的维护，包括变更管理等多个环节。以包装与药品相容性研究为主要目的的提取研究所获得的可提取物谱，结合初步的安全性风险评估，则成为药包材组件、制剂工艺的初步筛选及潜在浸出物确定的重要依据，同时还可应用于可提取物谱-浸出物谱相关性评估，以形成完整的可提取物、浸出物研究评估报告。

浸出物是指由于材料、组件、包装系统等接触药品而存在于药品中的物质。同样，从上述定义我们可以看到，浸出研究的主要目的是评价药品包装系统浸出或迁移至药物溶液中的浸出物或迁移物的情况，同时实现对浸出物的风险评估。良好的提取研究和评估是浸出研究的基础，前一项研究中关注的可提取物是潜在的浸出物可能的主要来源。浸出研究作为药物与包装相容性研究的另一大重要组成部分，其

浸出物的风险评估可能不仅是浸出物研究结果安全性方面的风险评估，还将包括浸出物与制剂处方中活性成分或功能性辅料等相互作用而导致的药物降解，外观、色泽、pH值、表面形态、稳定性等性能指标变化的评估。对于药物制剂而言，由于浸出研究一般是在最终确定的制剂处方及工艺条件下的药品上进行，同时采用加速和长期稳定性试验的放置条件，所以其研究结果在包装系统对所包装药物的适用性评价方面更加接近实际情况。

综上所述，药品与包装相容性研究的主要内容包括：药包材组件或包装容器系统的提取研究、药物制剂中的浸出研究、由于药包材与药物相互作用导致的药物制剂的质量变化和/或包装系统关键性能的变化研究、药包材对药物及其处方中的成分尤其是活性成分、功能性辅料等的吸附研究。同时，作为药包材与药物相容性研究的重要组成部分，风险评估将贯穿整个相容性研究的全部过程，因而，一个设计良好的药包材与药物相容性研究体系，化学家与毒理学家在各个研究阶段的信息共享与互动，是整个研究过程可靠性的重要保障，也是进行与药包材相关的风险管理的重要基础。

1.2.2 提取研究

药包材提取研究的方法一般首先考虑对包装系统按组件及其材料性质进行分类，在此基础上的研究结果有利于对获得的可提取物信息进行溯源，并有利于进一步的风险评估及管理。在组件提取研究的基础上，还可进行包装系统的模拟提取研究，在加速试验条件下的药物模拟提取研究，则是一种获得更加接近于浸出物谱的研究手段，为可提取物-浸出物相关性提供初步信息，同时为整个提取研究结果提供进一步的支持性数据。

药包材提取研究的内容，一般包括提取、提取表征以及为适应相应的分析技术，必要时所进行的提取液制备。

1.2.2.1 提取研究的方法及技术

(1) 材料及组件的提取 在提取研究阶段，对包装组件、包装系统及所包装药物相关信息的收集是开展药品与包装相容性研究首要且必需的步骤。与包装相关的信息包括：包装系统的组成及材料的名称，这类信息除了给研究者对包装系统初步和总体概念外，还有助于在提取研究开始之前按组件及其材料特性、与所包装药物接触特性，如长期接触、短期接触、间接接触、不接触等性质进行分类。在信息收集阶段，更重要的信息是来自组件供应商的添加剂信息和加工助剂信息。某些包装组件含有涂层，如弹性体组件可能会有硅化涂层，一些金属材料组件表面可能有钝

化涂层，包括某些玻璃类包装的涂层，这些组件的涂层信息也是包装组件信息采集过程中不可忽视的内容。除了组件，包装系统制造工艺过程中的加工助剂信息，以及是否有后处理（灭菌或清洗等）工序，也是重要的应收集的信息，例如，组件或包装容器需要进行最终灭菌，则灭菌方式及灭菌条件应收集。上述信息在某种程度上可以说是整个信息收集内容当中的核心，对这些信息的汇总和归纳将成为提取研究试验方法体系，尤其是仪器分析体系建立和论述的基础。同时，正如在上文提到的，“作为药包材与药物相容性研究的重要组成部分，这种与相容性相关的安全性风险评估将贯穿整个相容性研究的全部过程”，毒理学家在信息收集阶段的早期介入和对这些信息的初步评估，将更有助于对包装材料及组件的风险管控。除此之外，核心信息的获得，为后续提取研究可提取物谱的定性定量研究，尤其是未知物的鉴别和溯源提供了非常重要的论述依据。

完成了信息收集工作，研究者就可以对收集到的信息进行归纳汇总，按照预期的目的，利用这些信息开始提取试验的设计和实施了。提取试验所需要的提取参数选择及确定，所考虑的因素可能包括提取溶剂、提取方式、提取比例、提取时间等。

提取溶剂的选择是整个提取参数设计中较为重要的因素。提取研究可以有多种应用，而不同的应用目的可能会选择不同的提取溶剂类型。然而，当提取的目的是用于药品与包装相容性研究时，则溶剂的选择可能更多地需要考虑所包装药物制剂处方的特点，根据处方组成、极性、酸碱性等特性论述并确定替代性的提取溶剂。或者在可行的情况下，如制剂处方组成较为简单，预计在所用分析技术下不会产生复杂的背景干扰，则采用所包装的制剂本身作为提取溶剂，应该说是一个比较好的选择。

常用的提取方式包括回流提取、索氏提取、超声提取等。对于采用湿热灭菌工艺的药品，通过模拟灭菌工艺多次循环的方式也是通常被采用的一种提取方式。

与提取技术相关的其他因素，如提取比例、提取时间等参数是与提取试验设计中方法灵敏度、AET的应用、可提取物提取曲线的论述和应用密切相关的。就提取比例而言，一个好的提取试验设计，通常在遵循一般性提取比例原则的基础上，根据拟采用分析技术的灵敏度、结合药品接触途径所确定的安全性关注阈值（如，SCT）、药品的临床用量等因素，通过提取比例的灵活设计和应用，达到提高分析方法灵敏度的目的，以使得由SCT转化的AET，尽可能具有实际应用的可能性。

（2）提取表征 通过良好的提取试验设计获得提取溶液后，提取研究将进入提

取表征阶段。提取表征是对提取液进行全面化学表征的过程，其目的是在充分利用现代分析技术，同时基于科学性及其可信性达到一定合理程度的基础上，对大于安全性关注阈值的所有化合物进行的定性定量研究和评估。

在获得提取液后，通常可以根据提取溶剂的性质，首先开展一些非特异性表征实验。这将有助于对后续特异性实验的结果进行辅助性信息输入，同时，非特异性表征还可以成为与特异性表征结果互相支持的证据。这些非特异性的表征实验一般包括对提取液的 TOC 测定、紫外光谱扫描、蒸发残渣测定等。当实验发现蒸发残渣所获得的结果可能具有进一步实验价值时，还可对残渣进行进一步的红外图谱扫描，甚至某些情况下采用适宜溶剂复溶后的分子量及其分布的测定结果都有可能成为有用的表征数据。

在提取研究阶段，由于可提取物的表征是对提取液进行全面化学表征的过程，因而在这一过程中，分析表征体系的建立可能需要更多地考虑如何尽可能地建立未知物识别体系，即对于分析体系系统适用性的确认则可能需要重点关注体系对化合物的分离能力和灵敏度，以在最大限度上实现对未知物体系的表征。不仅如此，采用各种技术手段尽可能提高分析的灵敏度，也将有利于在实际操作中实现 AET 应用，使得基于科学和高效的表征成为可能。

采用多种传统或现代分析手段，对可提取物进行鉴别和半定量是提取研究的另一大重要任务。这是整个提取表征的难点所在，但却是实现提取研究目标最重要的研究过程。研究者在对所获得的提取液充分考虑提取溶剂与分析仪器兼容性的前提下，尽可能地采用直接进样的方式，对与拟采用技术不兼容的提取溶剂，则可采用适宜的提取液制备技术及可靠的方法学监测，如加入代表性内标物，以保证这种溶液制备技术的可靠性。提取研究阶段的半定量是基于未知物评价体系的半定量评估技术，一般根据可提取物谱的实际情况，可选择一个或多个内标化合物实现可提取物的半定量。半定量的结果将有利于化学家们实现对 AET 的应用，进而确定需要进行定性定量研究的化合物，同时，其也是毒理学家进行提取阶段的初步安全性评估并确定潜在浸出物的依据。

对材料及组件进行的提取研究后应进行毒理学评估，通常有助于在研发的早期阶段，对包装材料及组件进行初步的筛选，即识别在所获得的可提取物谱中，是否存在毒性较大或不符合法规规定的毒性物质，以便于及时作出材料或组件是否可以作为包装系统组成部分的判断。除此之外，一个经过良好提取参数设计的材料及组件的提取研究和表征，还将是下一步潜在浸出物确定的重要依据。

(3) 提取液制备技术 在提取表征研究过程中，某些情况下，可能需要对提取