
0861 残留溶剂

兽药中的残留溶剂系指在原料药、辅料或制剂生产过程中使用或产生的，并在实际工艺过程中不能完全除去的有机挥发性化合物。本通则规定了兽药中残留溶剂评估与控制的基本原则，以及残留溶剂鉴别、检查与定量测定的方法，用于残留溶剂的测定、评估和控制。

评估与控制

一般原则

溶剂有时可能是合成工艺的关键因素，因为选择适当的溶剂合成原料药可提高收率或决定药物的晶型、纯度和溶解度等性质。由于残留溶剂没有治疗益处，为符合兽药的质量标准、生产质量管理规范（GMP）或其他质量要求，应尽可能除去所有残留溶剂。本通则不针对特意用作辅料的溶剂和溶剂化物，但也应对制剂中的这些溶剂进行评价，并论证其合理性。

为保护靶动物和消费者安全，制剂的残留溶剂量不应高于安全性数据可支持的水平。除非在风险-收益评估中能强有力地论证使用这些溶剂的合理性，否则在生产原料药、辅料或制剂时，应避免使用已知会引起不可接受毒性的溶剂（第一类，表1）；应限制使用一些毒性较不严重的溶剂（第二类，表2），以防止靶动物和消费者出现潜在的不良反应；如实际可行，应尽可能使用低毒性的溶剂（第三类，表3）。

当已知生产或纯化工艺中出现上述溶剂时，应对残留溶剂进行检查，但仅需要检查原料药、辅料或制剂的生产或纯化中使用的或产生的溶剂。生产企业可选择直接检测制剂中的残留溶剂，也可选择检测制剂生产所用的原料药和辅料等各成分中的残留溶剂。根据制剂生产所用的各成分中的残留溶剂水平，累积计算出制剂中的残留溶剂整体水平；如果计算结果等于或低于本通则规定的接受水平，则无需考虑对制剂进行相关残留溶剂检查，如果计算结果高于规定的接受水平，则应对制剂中相关残留溶剂进行检查，以确定制剂工艺是否应将相关溶剂的量降至可接受水平；如果制剂生产中使用了某种溶剂，也应对其在制剂中的残留量进行检查。

本通则规定了兽药中可接受的残留溶剂限度。这些限度适用于所有剂型和给药途径。在特定情况下，如短期（如30天或更短）用药或局部用药时，可接受更高的残留溶剂水平，应根据不同情况论证这些溶剂水平的合理性。

由于不同生产企业或不同工艺所用溶剂种类可能存在差异，无论各品种正文中是否设置残留溶剂检查项，生产企业均应基于本通则的要求，遵循质量风险管理原则，结合生产工艺，对使用或可能产生的残留溶剂，采用本通则推荐的方法或其他经验证、核准的方法进行测定和控制，使溶剂残留量符合本通则规定的限度要求。

基于风险评估的残留溶剂分类

“每日允许暴露量”（Permitted Daily Exposure，缩写为PDE）系指药学上可接受的残留溶剂每日摄入量。根据对人类健康的潜在风险评估，将残留溶剂分为以下三类（见表1~

表3):

第一类溶剂: 应避免的溶剂

已知的人体致癌物, 强疑似人体致癌物, 以及环境危害物。

第二类溶剂: 应限制的溶剂

非遗传毒性动物致癌物质, 或可能导致神经毒性或致畸性等不可逆毒性的溶剂, 可能有其他严重但可逆的毒性的溶剂。

第三类溶剂: 低潜在毒性的溶剂

对人体低潜在毒性的溶剂, 无须制定基于健康的暴露限度。第三类溶剂的PDE为每日50mg或50mg以上。

残留溶剂的限度

1. 应避免使用的溶剂

由于第一类溶剂具有不可接受的毒性或对环境造成危害, 原料药、辅料及制剂生产中不应使用该类溶剂。但是, 为了生产一种有显著治疗优势的制剂而不得不使用时, 除非经过论证, 否则应按表1进行控制。1,1,1-三氯乙烷因危害环境而列入表1, 其限度1500ppm是基于安全性数据而定的。

2. 应限制使用的溶剂

表2所列溶剂由于其固有特性, 应限制其在制剂中的使用。表2中, 溶剂的PDE值修约至0.1mg/日, 限度值修约至10ppm。

3. 低潜在毒性的溶剂

第三类溶剂(见表3)可视为低毒、对靶动物和消费者健康危害风险较低的溶剂。第三类溶剂不包括在兽药中通常可接受的已知对人类健康有危害的溶剂。虽然许多第三类溶剂缺乏长期毒性或致癌性研究, 但现有数据表明, 这类溶剂在急性或短期研究中毒性较小, 遗传毒性研究结果呈阴性。因此, 认为每日50mg或更少量(用下述方法1计算时, 对应于5000ppm)时无须论证即可接受。如符合生产能力和兽药GMP的实际情况, 可接受更大的残留量。

4. 没有足够毒理学数据的溶剂

生产企业在辅料、原料药和制剂生产中还可能会使用表4中的溶剂, 但尚无足够的毒理学数据, 故无PDE值。生产企业应论证这些溶剂在制剂中的残留量的合理性。表中所列的溶剂分类及其建议限度来源于VICH GL18残留溶剂的指导原则, 且将随新的安全性数据更新和VICH GL18最新版而变更。

建立PDE的方法

用于建立残留溶剂PDE的方法详见附录。用于建立限度的毒理数据总结参见欧洲药典第九卷第1增补本, 1997年4月(Pharmeuropa, Vol. 9, No.1, Supplement, April 1997)和ICH杂质指导原则的第II至VI部分: 残留溶剂(Q3C(R8))。

第二类溶剂限度的确定方法

根据PDE值，制定第二类溶剂的限度时有三种方法。

方法1：使用表2中列出的浓度限度（ppm）。这些浓度限度是在假定某制剂的日给药量为10g时，用以下公式（1）计算而得。

$$\text{浓度 (ppm)} = 1000 \times \text{PDE} / \text{剂量} \quad (1)$$

其中，PDE的单位为mg/日，剂量的单位为g/日。

在所有原料药、辅料或制剂中，这些限度被认为是可接受的。因此，若日摄入总量未知或未定，可采用该方法。若处方中的所有辅料及原料药都符合方法1的限度，则这些组分可按任意比例使用。只要日摄入总量不超过10g，就无须进一步计算。若制剂的给药剂量超过10g/日，则应考虑采用方法2确定残留溶剂的允许限度。

方法2：认为制剂的各种成分不必都符合方法1的限度。可用表2中注明的PDE（mg/日）、已知最大日摄入总量和公式（1）来确定制剂中允许的残留溶剂的浓度。

如能证明残留溶剂已减少到实际的最低水平，以方法2确定的限度是可以接受的。这些限度在分析精密度、生产能力和生产工艺的合理变更方面应具有可行性，并应反映当前的生产技术水平。

应用方法2时可将制剂各成分（包括原辅料等）所含的残留溶剂累加。每日的溶剂总量应低于PDE给定的值。

方法3：基于实际的日摄入量、靶动物、相关的毒理数据及消费者安全等因素，可提供依据，以确定更高的PDE和浓度限度。监管机构应根据具体情况对方法3的应用进行论证。其可应用于以下情况：

3a—申请人可根据靶动物的体重数据和/或实际给药剂量，采用ICH公式以及ICH认可的毒理数据重新计算PDE和/或浓度限量。

3b—申请人可提供新的毒理数据（靶动物或非靶动物的毒理数据和剂量信息），采用ICH公式重新计算PDE和浓度限量。

如果以上所有措施均不能降低残留溶剂的水平，除非生产商能提供其为降低残留溶剂水平使符合指导原则限度所做工作的总结，并进行风险分析以支持该制剂允许存在较高的残留溶剂限度，才可使用此溶剂。

残留溶剂的报告方式

制剂生产企业需要了解原料药和辅料残留溶剂量的相关信息，以符合本通则的规定。原料药或辅料供应商可参考以下几种示例为制剂生产企业提供相关信息。供应商可视情况选择以下一种：

（1）仅可能存在第三类溶剂。干燥失重小于0.5%。

（2）仅可能存在第二类溶剂，如X、Y……。全部低于方法1的限度。（这里供应商可将第二类溶剂用X、Y……来表示）。

（3）可能同时存在第二类溶剂X、Y……和第三类溶剂。残留的第二类溶剂低于方法1

的限度，残留的第三类溶剂低于0.5%。

如果可能存在第一类溶剂，应进行鉴别并定量。

“可能存在”系指生产过程的最后一步和生产过程较前几步使用的、用经验证的工艺始终不能除尽的溶剂。

如果第二类溶剂高于方法1的限度或第三类溶剂高于0.5%，应对其进行鉴别和定量。

测定方法

兽药中残留溶剂的鉴别、限度检查和定量测定通常采用色谱技术如气相色谱法。可采用本通则推荐的方法，或选择与兽药生产特定情况相适应的经验证的分析方法。当仅有第三类溶剂存在时，也可采用经适当验证的非专属性方法进行检查，如干燥失重检查法。验证时应考虑溶剂挥发性对分析方法的影响。

残留溶剂的方法学验证应遵循兽药质量标准分析方法验证指导原则（9101）相关要求。

下述推荐的方法照气相色谱法（通则0521）测定。

色谱柱

1. 毛细管柱

一般情况下，极性相近的同类色谱柱之间可以互换使用。

（1）非极性色谱柱 固定液为100%二甲基聚硅氧烷的毛细管柱。

（2）极性色谱柱 固定液为聚乙二醇（PEG-20M）的毛细管柱。

（3）中极性色谱柱 固定液为（35%）二苯基 - （65%）甲基聚硅氧烷 、（50%）二苯基-（50%）二甲基聚硅氧烷、（35%）二苯基-（65%）二甲基聚硅氧烷、（14%）氰丙基苯基-（86%）二甲基聚硅氧烷、（6%）氰丙基苯基-（94%）二甲基聚硅氧烷的毛细管柱等。

（4）弱极性色谱柱 固定液为（5%）苯基- （95%）甲基聚硅氧烷、（5%）二苯基-（95%）二甲基聚硅氧烷共聚物的毛细管柱等。

2. 填充柱

以直径为0.18~0.25mm的二乙烯苯-乙基乙烯苯型高分子多孔小球或其他适宜的填料作为固定相。

供试品溶液的制备

为使供试品中的残留溶剂得以完全释放、准确测定，应选择合适的溶剂或通过适当方式使供试品尽可能溶解。如有实验或数据证明其中的残留溶剂已得到最大限度的释放，供试品不能完全溶解也是可以接受的。这种情况可先将供试品粉碎成细粉，但粉碎操作应尽快进行，避免因摩擦生热而使溶剂挥发损失。

精密称（量）取供试品适量，根据供试品和待测溶剂的溶解性能，选择适宜的且不干扰待测溶剂的溶剂，根据残留溶剂的限度要求，制成适当浓度的供试品溶液，以满足定量测定的要求。通常以水为溶剂，对于非水溶性供试品，可采用二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或其他适宜的溶剂。

对照品溶液的制备

精密称（量）取待测溶剂适量，采用与制备供试品溶液相同的方法和溶剂制备对照品溶液。用水做溶剂时，如待测溶剂在水中溶解性不好，可先将待测溶剂溶解在50%二甲基亚砷或二甲基甲酰胺溶液中，再用水逐步稀释。

一般根据待测残留溶剂的限度要求确定对照品溶液的浓度。

测定法

第一法（毛细管柱顶空进样等温法）

色谱条件 柱温一般为40~100℃；常以氮气或氦气为载气，流速一般为每分钟1.0~2.0ml；顶空瓶平衡温度为70~85℃，顶空瓶平衡时间通常为30~60分钟；进样口温度一般为200℃；如采用火焰离子化检测器（FID），温度为250℃。

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样不少于2次，测定待测峰的峰面积。

第二法（毛细管柱顶空进样程序升温法）

色谱条件 柱温一般先在40℃维持8分钟，再以每分钟8℃的升温速率升至120℃，维持10分钟；以氮气或氦气为载气，流速一般为每分钟1.0~2.0ml，顶空瓶平衡温度为70~85℃，顶空瓶平衡时间通常为30~60分钟；进样口温度一般为200℃；如采用火焰离子化检测器（FID），温度为250℃。

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样不少于2次，测定待测峰的峰面积。

第三法（溶液直接进样法）

如采用毛细管柱，可参考以下色谱条件。

色谱条件 柱温可采用等温法或程序升温法，条件参考第一法或第二法；以氮气或氦气为载气，流速一般为每分钟1.0~2.0ml；进样口温度为200℃；如采用火焰离子化检测器（FID），进样口温度为250℃，进样量一般不超过数微升。

测定法 取对照品溶液和供试品溶液，分别连续进样2~3次，测定待测峰的峰面积。

系统适用性试验

根据分析方法验证的结果（特别是耐用性考察结果），可选择设置以下系统适用性试验及其可接受标准：

- （1）理论板数：在柱效影响分离效能时，可规定色谱柱应达到的最小理论板数。
- （2）分离度：一般情况，待测溶剂色谱峰与相邻色谱峰的分离度应满足分离要求，当分离检测多种残留溶剂且分离度受到挑战时，基于待测峰不受干扰或干扰可忽略不计，可合理规定待测峰与相邻峰的分离度，必要时，可用待测峰与相邻峰的峰谷比来描述分离要求。
- （3）对称性：在峰拖尾可能影响待测峰的准确定量或干扰邻近峰测量时，可对色谱峰的对称性提出要求。
- （4）灵敏度：可根据残留溶剂的限度浓度或更低的浓度，制备对照品溶液或加标供试品溶液，作为灵敏度试验溶液。通常，定量限的信噪比应不小于10，且不得高于报告阈值；

检测限的信噪比应不小于3。

(5) 重复性：取对照品溶液或加标供试品溶液，重复进样5~6次，待测物峰面积（或待测物与内标物峰面积之比）的相对标准偏差（RSD）应满足检测的精度要求。一般情况下，以外标法测定时，待测物峰面积的RSD应不大于10%；以内标法测定时，待测物与内标物峰面积之比的RSD应不得大于5%。

保留时间和相对保留时间常用于评价系统适用性，如在品种项下列出但未明确为系统适用性要求，它们仅作为一种参考。

在整个分析过程中，色谱系统应满足规定的系统适用性要求，确保实验结果可被接受。

以上推荐的色谱条件包括顶空条件等实验参数，可能因设备和待测溶剂而异，在建立适合于特定供试品中的残留溶剂测定法时，可对推荐的实验参数进一步优化，优化后的实验参数经验证后，在品种的相关控制项目中进行描述。在方法实际应用中，为满足系统适用性要求，可按通则（0521气相色谱法）色谱条件中参数调整的有关规定对品种项下的色谱条件作适当调整。

残留溶剂的鉴别

对于未知残留溶剂，常用的鉴别方法主要有但不限于：

(1) 保留时间

在相同的色谱条件下，待测溶剂峰的保留时间与对照品溶剂峰的保留时间一致可用于鉴别待测物中的残留溶剂。两个保留时间不同的色谱峰归属于不同化合物，但两个保留时间一致的色谱峰有时未必可归属为同一化合物，在作未知物定性分析时应特别注意。

采用测定法中第一法或第二法的色谱条件，或其他经验证的方法，在确保检测灵敏度、分离度等参数满足相关技术要求的情况下，选择两种不同极性的色谱柱（如非极性、中等极性 or 极性色谱柱）试验。如出峰，与对照品溶液中色谱峰的保留时间相比较，当在不同极性色谱系统中的色谱峰均与对照品色谱峰保留时间一致时，可初步鉴别供试品中可能存在的残留溶剂。

(2) 利用质谱检测器提供的质谱信息

气相色谱质谱联用仪的质谱检测器能提供与色谱峰对应的残留溶剂分子质量和结构特征等更多、更可靠信息，不仅可用于已知残留溶剂的鉴别，还可提供未知残留溶剂的结构信息（通则0431）。

利用质谱信息库检索阐明未知化合物结构和定性分析，通常是将测得的谱图的信息简化为少数最有意义的峰，然后再和质谱信息库中的对应谱图相比较。通过质谱信息库检索可对未知残留溶剂结构进行确认，或为需要结构确认的残留溶剂提供充分的证据。

残留溶剂的检查和定量

(1) 限度检查 以内标法测定时，供试品溶液所得被测溶剂峰面积与内标峰面积之比不得大于对照品溶液的相应比值。以外标法测定时，供试品溶液所得被测溶剂峰面积不得大

于对照品溶液的相应峰面积。

(2) 定量测定 按内标法或外标法计算各残留溶剂的量。

对于第三类溶剂的测定。如果已知供试品中仅存在第三类溶剂，可采用干燥失重测定法（通则0831）进行测定。但当干燥失重大于0.5%，或供试品中存在其他溶剂时，应采用上述推荐方法或其他经验证的方法对供试品中的第三类溶剂进行鉴定，并根据需要进行限度检查或定量测定。

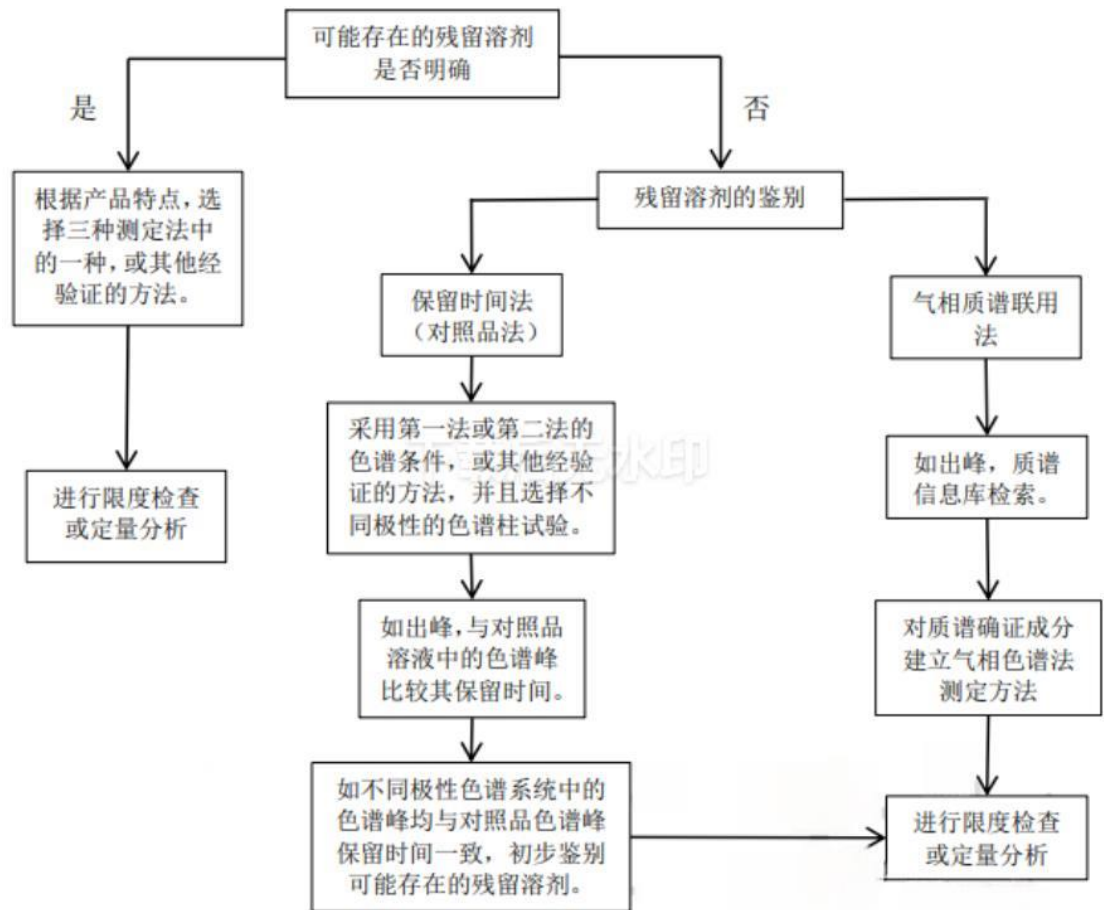


图1 分析策略图

分析方法建立和使用中的其它考虑

(1) 当需要检查的残留溶剂种类不多，且极性差异较小时，可采用等温法。当需要检查的残留溶剂种类较多，且极性差异较大时，可采用程序升温法。

(2) 顶空条件的选择

① 应根据供试品中残留溶剂的沸点选择顶空平衡温度。对于沸点较高的残留溶剂，通常选择较高的平衡温度；但此时应兼顾供试品的热分解特性，尽量避免供试品产生的挥发性热分解产物对测定的干扰。

② 顶空平衡时间一般为30~45分钟，以保证供试品溶液的气-液两相有足够的时间达到平衡，不同的测定体系所需的平衡时间不同，需根据实际考察以确定合适的平衡时间，既保

证供试品溶液达到气-液平衡，又不会因为顶空时间过长而导致顶空瓶气密性变差而引起定量准确性的降低。

③ 顶空平衡温度一般应低于溶解供试品所用溶剂的沸点10℃以下，能满足检测灵敏度即可，过高的平衡温度，也可引起顶空瓶的气密性变差，导致定量准确性的降低。

④ 对照品溶液与供试品溶液必须使用相同的顶空条件。

(3) 对于沸点较高的甲酰胺、2-甲氧基乙醇、2-乙氧基乙醇、乙二醇、*N*-甲基吡咯烷酮、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等2类溶剂，不易通过顶空进样测定获得满足要求的灵敏度，可使用其他经验证的方法进行测定。

~~(5)~~ (4) 含氮的碱性残留溶剂测定 普通气相色谱仪中的不锈钢管路、进样器衬管等对有机胺等含氮碱性化合物具有较强的吸附作用，导致其检出灵敏度降低，应采用惰性的硅钢材料或镍钢材料管路；采用溶液直接进样法测定时，供试品溶液应不呈酸性，以免待测溶剂与酸反应后不易汽化。

通常采用弱极性的色谱柱或其他填料预先经碱处理过的色谱柱分析含氮碱性化合物，如采用胺分析专用柱进行分离，效果更好。

对不宜采用气相色谱法测定的含氮碱性化合物，可采用其他方法如离子色谱法等测定。

(5) 含羧酸的酸性残留溶剂测定 含羧酸的酸性残留溶剂如甲酸、醋酸等，采用气相色谱法测定一般响应值低，可通过酯化衍生等样品处理方式提高检测灵敏度，也可采用液相色谱法或其它适宜的方法测定。采用液相色谱法测定时，流动相和供试品溶液应呈酸性。

(6) 检测器的选择 对含卤素的残留溶剂如三氯甲烷等，采用电子捕获检测器(ECD)，易获得高的灵敏度。

(7) 干扰峰的排除 供试品中未知杂质或其挥发性热降解物易对残留溶剂的测定产生干扰。干扰作用包括在测定的色谱系统中未知杂质或其挥发性热降解物与待测物的保留时间相同（共出峰）；或热降解产物与待测物的结构相同（如甲氧基热裂解产生甲醇）。当测定的残留溶剂超出限度，但未能确定供试品中是否有未知杂质或其挥发性热降解物对测定有干扰作用时，应通过试验排除干扰作用的存在。对第一类干扰作用，通常采用2种极性不同的色谱柱系统对相同的供试品进行测定，比较不同色谱系统中的测定结果。如两者结果一致，则可以排除测定中有共出峰的干扰；如果两者结果不一致，则表明测定中有共出峰的干扰。对第二种干扰作用，通常通过测定已知不含该溶剂的对照样品来加以判断。

(8) 定量方法的验证当采用顶空进样时，供试品与对照品处于不完全相同的基质中，故应考虑气液平衡过程中的基质效应（供试品溶液与对照品溶液组成差异对顶空气液平衡的影响）。由于标准加入法可以消除供试品溶液基质与对照品溶液基质不同所致的基质效应的影响，故通常采用标准加入法验证定量方法的准确性；当标准加入法与其他定量方法的结果不一致时，以标准加入法的结果为准。

(9) 不同实验室在测定同一供试品时，可能会采用不同的实验方法，当测定结果处于

合格与不合格的边缘时，以采用内标法或标准加入法为准。

表1 第一类溶剂

溶剂	限度 (ppm)	关注点	CAS
苯 Benzene	2	致癌物	71-43-2
四氯化碳 Carbon tetrachloride	4	有毒和危害环境	56-23-5
1,2-二氯乙烷 1,2-Dichloroethane	5	有毒	107-06-2
1,1-二氯乙烯 1,1-Dichloroethene	8	有毒	75-35-4
1,1,1-三氯乙烷 1,1,1-Trichloroethane	1500	危害环境	71-55-6

表2 第二类溶剂

溶剂	PDE (mg/日)	限度 (ppm)	CAS
乙腈 Acetonitrile	4.1	410	75-05-8
氯苯 Chlorobenzene	3.6	360	108-90-7
三氯甲烷 Chloroform	0.6	60	67-66-3
异丙基苯 Cumene	0.7	70	98-82-8
环己烷 Cyclohexane	38.8	3880	110-82-7
环戊基甲基醚 Cyclopentyl methyl ether	15.0	1500	5614-37-9
1,2-二氯乙烯 1,2-Dichloroethene	18.7	1870	540-59-0
二氯甲烷 Dichloromethane	6.0	600	75-09-2
1,2-二甲氧基乙烷 1,2-Dimethoxyethane	1.0	100	110-71-4
二甲基乙酰胺	10.9	1090	127-19-5

N,N-Dimethylacetamide			
二甲基甲酰胺	8.8	880	68-12-2
N,N-Dimethylformamide			
二氧六环	3.8	380	123-91-1
1,4-Dioxane			
2-乙氧基乙醇	1.6	160	110-80-5
2-Ethoxyethanol			
乙二醇	6.2	620	107-21-1
Ethyleneglycol			
甲酰胺	2.2	220	75-12-7
Formamide			
正己烷	2.9	290	110-54-3
n-Hexane			
甲醇	30.0	3000	67-56-1
Methanol			
2-甲氧基乙醇	0.5	50	109-86-4
2-Methoxyethanol			
甲基丁基酮	0.5	50	591-78-6
Methylbutyl ketone			
甲基环己烷	11.8	1180	108-87-2
Methylcyclohexane			
甲基异丁基酮	45	4500	108-10-1
Methylisobutylketone			
N-甲基吡咯烷酮	5.3	530	872-50-4
N-Methylpyrrolidone			
硝基甲烷	0.5	50	75-52-5
Nitromethane			
吡啶	2.0	200	110-86-1
Pyridine			
环丁砜	1.6	160	126-33-0
Sulfolane			
叔丁醇	35	3500	75-65-0
Tertiary-butyl alcohol			
四氢呋喃	7.2	720	109-99-9
Tetrahydrofuran			
四氢化萘	1.0	100	119-64-2

Tetralin			
甲苯	8.9	890	108-88-3
Toluene			
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80	79-01-6
1,1,2-Trichloroethene			
二甲苯*	21.7	2170	/
Xylene			

* 通常为 60%间二甲苯，14%对二甲苯，9%邻二甲苯和 17%乙苯。

表3 第三类溶剂

名称	CAS	名称	CAS
醋酸	64-19-7	正庚烷	142-82-5
Acetic acid		Heptane	
丙酮	67-64-1	乙酸异丁酯	110-19-0
Acetone		Isobutyl acetate	
甲氧基苯	100-66-3	乙酸异丙酯	108-21-4
Anisole		Isopropyl acetate	
正丁醇	71-36-3	乙酸甲酯	79-20-9
1Butanol		Methyl acetate	
仲丁醇	78-92-2	异戊醇	123-51-3
2-Butanol		3-Methyl-1-butanol	
乙酸丁酯	123-86-4	丁酮	78-93-3
Butyl acetate		Methylethyl ketone	
叔丁基甲基醚	1634-04-4	异丁醇	78-83-1
tert-Butylmethyl ether		2-Methyl-1-propanol	
二甲基亚砜	67-68-5	2-甲基四氢呋喃	96-47-9
Dimethyl sulfoxide		2-Methyltetrahydrofuran	
乙醇	64-17-5	正戊烷	109-66-0
Ethanol		Pentane	
乙酸乙酯	141-78-6	正戊醇	71-41-0
Ethyl acetate		1-Pentanol	
乙醚	60-29-7	正丙醇	71-23-8
Ether		1-Propanol	
甲酸乙酯	109-94-4	异丙醇	67-63-0
Ethyl formate		2-Propanol	

甲酸	64-18-6	乙酸丙酯	109-60-4
Formic acid		Propyl acetate	
三乙胺	121-44-8		
Triethylamine			

表4 无足够毒理学数据的溶剂

名称	CAS	名称	CAS
1,1-二乙氧基丙烷	4744-08-5	甲基异丙基酮	
1,1-Diethoxypropane		Methylisopropyl	563-80-4
		ketone	
1,1-二甲氧基甲烷	109-87-5	石油醚	8032-32-4
1,1-Dimethoxymethane		Petroleum ether	
2,2-二甲氧基丙烷	77-76-9	三氯醋酸	76-03-9
2,2-Dimethoxypropane		Trichloroacetic acid	
异辛烷	540-84-1	三氟醋酸	76-05-1
Isooctane		Trifluoroacetic acid	
异丙醚	108-20-3		
Isopropyl ether			

附录 建立PDE的方法

Gaylor-Kodell 风险评估方法（Gaylor, D. W. and Kodell, R. L.: Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J Environ. Pathology, 4, 305, 1980）适用于第一类致癌溶剂，只有获取了可靠的致癌数据，才可以用数学模型外推来建立PDE。第一类溶剂PDE应根据未观察到作用剂量（NOEL）并使用较大的安全因子（如10000~100000）来确定。应采用最先进的分析技术进行第一类溶剂的检测和定量。

根据建立药物中溶剂暴露限度的方法（药典论坛，1989年11月~12月）和IPCS用于评估化学品对人体危害的方法（环境卫生标准170，WHO，1994）计算PDE值，建立了本指导原则第二类溶剂的可接受暴露限度。这些方法与USEPA（IRIS）和USFAD（红皮书）及其他采用的方法相似。在此进行概述有助于更好地理解PDE值的由来，使用本指导原则表中的PDE值时不必再进行这些计算。

PDE由最相关动物研究得到的未观察到作用剂量（NOEL）或观察到作用的最小剂量（LOEL）按下式推导而得：

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重调整}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

PDE首选基于NOEL计算得出，如果无NOEL值，可采用LOEL。此处用于将数据与人体

关联起来的校正因子与环境卫生标准（环境卫生标准170，世界卫生组织，日内瓦，1994年）中的“不确定系数”和药典论坛的“校正因子”及“安全因子”属于同一类。无论何种给药途径，均假定为100%的全身暴露量来进行计算。

校正因子如下：

F1=考虑物种间差异的因子

F1=5，从大鼠外推到人

F1=12，从小鼠外推到人

F1=2，从犬外推到人

F1=2.5，从兔外推到人

F1=3，从猴外推到人

F1=10，从其他动物外推到人

F1考虑了相关物种和人的表面积与体重的比值。体表面积计算公式如下：

$$S=kM^{0.67}$$

式中，M为体重，常数k取10，公式中的体重见附表。

F2=10，考虑个体间差异的因子

所有有机溶剂一般取因子10，本指导原则中均采用10。

F3=考虑短期暴露的毒性研究的可变因子

F3=1，研究时间至少为动物寿命的一半（啮齿动物或兔1年，猫、犬、猴7年）

F3=1，涵盖整个器官形成期的生殖研究

F3=2，为期6个月的啮齿动物研究或为期3.5年的非啮齿动物研究

F3=5，为期3个月的啮齿动物研究或为期2年的非啮齿动物研究

F3=10，持续时间更短的研究

在所有情况下，对研究时间介于上述时间点之间的研究应采用较大的因子，如对为期9个月的啮齿类动物毒性研究采用因子2。

F4=在诸如非遗传致癌毒性、神经毒性或致畸性等严重毒性的条件下可应用的因子。

在生殖毒性研究中采用以下因子：

F4=1，与母体毒性有关的胎儿毒性

F4=5，无母体毒性的胎儿毒性

F4=5，有母体毒性的致畸反应

F4=10，无母体毒性的致畸反应

F5=未建立无作用剂量（NOEL）时采用的可变因子

只有LOEL可用时，根据毒性的严重程度，可以使用高达10的因子。

“体重调整”假定任何成人体重（不论性别）为50kg，相对于这类计算常采用的标准体重60kg或70kg，较低的体重提供了额外的安全因子。有些成年患者体重小于50kg，对这些患

者，在建立PDE时应考虑对已建立的安全因子进行调整。

举例说明公式的应用，例如以小鼠中乙腈的毒性研究为例（见欧洲药典第9卷第1增补本，1997年4月，第S24页）。算出NOEL为50.7mg/（kg.d），则乙腈的PDE计算如下：

$$PDE = \frac{50.7 \text{ mg} / (\text{kg} \cdot \text{d}) \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg/d}$$

式中，F1=12，考虑从小鼠外推到人

F2=10，考虑人的个体差异

F3=5，因为研究的持续时间只有13周

F4=1，因为未发现严重毒性

F5=1，因为已测得最大无作用剂量

附表 本指导原则中用于计算的值

大鼠体重	425g	小鼠呼吸量	43L/日
妊娠大鼠体重	330g	家兔呼吸量	1440L/日
小鼠体重	28g	豚鼠呼吸量	430L/日
妊娠小鼠体重	30g	人呼吸量	28800L/日
豚鼠体重	500g	犬呼吸量	9000L/日
恒河猴体重	2.5kg	猴呼吸量	1150L/日
家兔体重			
（无论是否妊娠）	4kg	小鼠的饮水量	5ml/日
比格犬体重	11.5kg	大鼠的饮水量	30ml/日
大鼠呼吸量	290L/日	大鼠的摄食量	30g/日

用理想气体方程（ $PV=nRT$ ）将吸入研究中采用的气体浓度单位由ppm转换成mg/L或mg/m³。例如以大鼠吸入四氯化碳（分子量为153.84）的生殖毒性研究（见欧洲药典第9卷第1增补本，1997年4月，第S9页）为例。

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg/mol}}{0.082 \text{ Latm} / (\text{K} \cdot \text{mol}) \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L}$$

用1000L=1m³将单位转换为mg/m³。

修订情况说明

1.比较VICH GL18（R2）Impurities: Residual Solvents in New Veterinary Medicinal Products, Active Substances and Excipients（revision 2）（2023.4修订，2024.4年实施）和ICH Q3C（R9）Impurities: Guideline for Residual Solvents（2024.1更新），正文主要区别：在第二类溶剂限度的确定方法上，VICH较ICH多一种，因此增加了VICH中的方法3。

2.方法3基于实际的日摄入量、靶动物、相关的毒理数据及消费者安全等因素，提供依据，可确定更高的PDE和浓度限度。因此在正文中增加了建立PDE的方法，附录为细化内容（参照VICH内容增加，与ICH相应内容基本一致，仅VICH删除儿童体重调整内容）。

备注：本次公示稿进行较全面的修订，所以未采用修订模式。