

指导原则编号：

【	H	】	G	P	H	7	-	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

化学药物残留溶剂研究的技术指导原则

二〇〇五年三月

目 录

一、概述	1
二、基本内容	2
(一)残留溶剂研究的基本原则	2
1、确定残留溶剂的研究对象	2
2、确定残留溶剂时需要考虑的问题	2
3、残留溶剂分类及研究原则	4
(二)研究方法的建立及方法学验证	6
1、研究方法的建立	6
2、方法学验证	8
(三)研究结果的分析及质量标准的制定	9
1、残留溶剂表示方法	9
2、质量标准制定的一般原则及阶段性要求	10
(四)需要关注的几个问题	12
1、附录中无限度规定和未收载的有机溶剂	12
2、未知有机挥发物	12
3、多种有机溶剂综合影响	13
4、中间体的残留溶剂	13
5、制剂工艺对制剂残留溶剂的影响	14
6、辅料残留溶剂的研究及对制剂的影响	14
三、参考文献	14
四、附录	16
五、著者	17

化学药物残留溶剂研究的技术指导原则

一、概述

药物中的残留溶剂系指在原料药或辅料的生产中、以及在制剂制备过程中使用或产生而又未能完全去除的有机溶剂。根据国际化学品安全性纲要，以及美国环境保护机构、世界卫生组织等公布的研究结果，很多有机溶剂对环境、人体都有一定的危害，因此，为保障药物的质量和用药安全，以及保护环境，需要对残留溶剂进行研究和控制。

本指导原则是在参考人用药物注册技术要求国际协调会（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）颁布的残留溶剂研究指导原则,美国药典（the United States Pharmacopoeia, USP）、英国药典（British Pharmacopoeia, BP）、欧洲药典（European Pharmacopoeia, EP）、中国药典（Chinese Pharmacopoeia, ChP）相关内容的基础上，结合我国药物研发的特点，通过分析、研究残留溶剂问题与药物的安全性、有效性及质量可控性之间的内在关系而制定的。本指导原则总结了对残留溶剂问题的一般认识，旨在帮助药物研发者科学合理的进行残留溶剂方面的研究，也为药物评价者提供参考。

考虑到残留溶剂研究涉及的范围比较广泛，本指导原则主要对原料药的残留溶剂问题进行讨论，并以此为基础，探讨和总结药物研究过程中对残留溶剂问题的一般性原则。药物研发者可参考本指导原则对制剂和辅料的残留溶剂问题进行研究。

考虑到药物研究开发的阶段性,本指导原则适用于药物研发的整个过程。

二、基本内容

(一) 残留溶剂研究的基本原则

1、确定残留溶剂的研究对象

从理论上讲,药物制备过程中所使用的有机溶剂均有残留的可能,均应进行残留量的研究。但是,药物研发者可以通过对有机溶剂的性质、药物制备工艺等进行分析,提出科学合理的依据,有选择性的对某些溶剂进行残留量研究,这样,既可以合理有效的控制产品质量,又有利于降低药物研究的成本,避免不必要的浪费。因此,药物研发者在进行残留溶剂研究之前,需要首先对药物中可能存在的残留溶剂进行分析,以确定何种溶剂需要进行残留量的检测和控制。

2、确定残留溶剂时需要考虑的问题

原料药中有机残留溶剂与其制备工艺密切相关,同时也需要结合其制剂的临床应用特点来考虑如何对可能残留的溶剂进行研究。

2.1 原料药制备工艺

原料药制备工艺中可能涉及的残留溶剂主要有三种来源:合成原料或反应溶剂、反应副产物、由合成原料或反应溶剂引入。其中作为合成原料或反应溶剂是最常见的残留溶剂来源,本部分主要对此进行讨论。

影响终产物中残留溶剂水平的因素较多,主要有:合成路线的长短,有机溶剂在其中使用的步骤,后续步骤中使用的有机溶剂对之前

使用的溶剂的影响，中间体的纯化方法、干燥条件，终产品精制方法和条件等等。

2.1.1 合成路线

由于有机化学反应及后处理工艺的复杂性，对于在得到终产物之前的第几步工艺中使用的溶剂可能在终产物中残留不可能有准确定论。但是，一般来说，后面几步中使用的溶剂的残留可能性较大，因此，对于较长路线的工艺，尤其需要关注后几步所使用的各类溶剂。

2.1.2 后续溶剂的影响

后续使用的溶剂对此前使用溶剂的影响是非常复杂的，取决于各溶剂的性质、后续反应中物料状态以及后续步骤除去溶剂的方法等。

2.1.3 中间体的影响

中间体的处理方法、纯化方法和干燥条件等影响中间体的残留溶剂情况，从而影响终产品的溶剂残留情况。

2.2 制剂及其临床应用特点

控制原料药的残留溶剂，最终目的是控制制剂的残留溶剂，使之符合规定。有时候根据制剂的一些特点，可能对原料药残留溶剂的研究和限度要求进行特殊性的考虑。需要注意，以下所列的因素并不是孤立的，在考虑下列因素时需要注意它们之间的相互影响。

2.2.1 剂型、给药途径

不同制剂发挥疗效的机理不同，对其残留溶剂的要求也可能有所不同。例如注射剂与某些局部使用局部发挥药效的皮肤用制剂相比，残留溶剂的要求就可能相对比较严格。

2.2.2 处方

辅料的残留溶剂也是制剂残留溶剂的组成部分。通过对处方中所使用辅料的残留溶剂水平的了解,可以估算原料药中所能允许存在的残留溶剂水平。

2.2.3 工艺

制剂的制备工艺可能引入新的溶剂,也可能使原料药和辅料中的残留溶剂水平降低。例如素片包衣可能引入新的残留溶剂,干燥工艺可能降低残留溶剂水平等。

2.2.4 适应症

出于治疗一些特殊疾病的考虑,有时候较高水平甚至超出安全值水平的残留溶剂也可能被允许,但需要进行充分的利弊分析。

2.2.5 剂量、用药周期

高剂量、长期用药的制剂,与低剂量、短期用药的制剂相比,对于残留溶剂的要求可能相对严格一些。

3、残留溶剂分类及研究原则

根据有机溶剂对人体及环境可能造成的危害的程度,分为以下四种类型进行研究:

3.1 第一类溶剂及研究原则

第一类溶剂是指人体致癌物、疑为人体致癌物或环境危害物的有机溶剂。因其具有不可接受的毒性或对环境造成公害,在原料药、辅料以及制剂生产中应该避免使用。当根据文献或其他相关资料确定合成路线,涉及到第一类溶剂的使用时,建议重新设计不使用第一类溶

剂的合成路线，或者进行替代研究。

由于有机溶剂的选用是合成工艺中比较重要的一点，建议替代研究在工艺研究初期即开始进行，这样，有利于将由于溶剂替换对后续的结构确证、质量研究、稳定性考察的影响降至最低。但替代研究是一项比较复杂、耗时的工作，有时候由于条件、时间等的限制，替代研究工作在临床研究前可能无法充分进行。在严格控制残留溶剂量量的前提下，可使药物进入临床研究。在临床研究期间、注册标准试行期间、注册标准转正后，仍可进一步进行替代溶剂的研究工作。

因为溶剂的改变可能导致产品物理化学性质以及质量的改变，因此如发生溶剂的替代，则需要进行溶剂改变前后的产品物理化学性质、质量的对比研究，必要时还需要进行结构对比确证，以说明产品的结构是否发生变化。

如果工艺中不可避免的使用了第一类溶剂，则需要严格控制残留量，无论任何步骤使用，均需进行残留量检测。

3.2 第二类溶剂及研究原则

第二类溶剂是指有非遗传毒性致癌（动物实验）、或可能导致其他不可逆毒性（如神经毒性或致畸性）、或可能具有其他严重的但可逆毒性的有机溶剂。此类溶剂具有一定的毒性，但和第一类溶剂相比毒性较小，建议限制使用，以防止对病人潜在的不良影响。

考虑到第二类溶剂对人体的危害以及所使用的溶剂在终产品中残留的可能性，建议对合成过程中所使用的全部第二类溶剂进行残留量研究，以使药物研发者全面掌握产品质量情况，为最终制定合理可

行的质量标准提供数据支持。

3.3 第三类溶剂及研究原则

第三类溶剂是 GMP 或其他质量要求限制使用，对人体低毒的溶剂。第三类溶剂属于低毒性溶剂，对人体或环境的危害较小，人体可接受的粗略浓度限度为 0.5%，因此建议可仅对在终产品精制过程中使用的第三类溶剂进行残留量研究。

3.4 尚无足够毒性资料的溶剂及研究原则

这类溶剂在药物的生产过程中可能会使用，但目前尚无足够的毒理学研究资料。建议药物研发者根据生产工艺和溶剂的特点，必要时进行残留量研究。

随着对这类溶剂毒理学等研究的逐步深入，将根据研究结果对其进行进一步的归类。

(二) 研究方法的建立及方法学验证

在确定了需要进行残留量研究的溶剂后，需要通过方法学研究建立合理可行的检测方法。目前，常用的检测方法为气相色谱法（Gas Chromatography, GC），也有其他一些检测方法。

1、研究方法的建立

1.1 气相色谱法（GC 法）

GC 法具有检测灵敏度较高，选择性较好的特点，采用此法所需的样品用量较少，基本可以满足所有残留溶剂测定的要求。采用 GC 法时，需要结合药物和所要检测的溶剂的性质，通过方法学研究确定合适的检测条件。由于通常要同时检测多种溶剂，为操作的可行性和

简便性,建议尽量采用同样的检测条件控制尽量多种类的残留溶剂。

1.1.1 进样方法

GC法包括溶液直接进样和顶空进样两种进样方法。通常情况下,沸点低的溶剂建议采用顶空进样法,沸点高的溶剂可以采用溶液直接进样法,当样品本身对测定有影响时,也建议采用顶空进样法。

1.1.2 供试品溶液和对照品溶液的配制

对于固体原料药,如采用溶液直接进样法,需先用水或合适的溶剂使原料药溶解,以使其中的有机溶剂释放于溶液中,才能被准确测定。如采用顶空进样法,通常以水作溶剂;当药物不溶于水,但可溶于一定浓度的酸或碱液中时,可采用不挥发的酸或碱液为溶剂,但不能使用盐酸溶液或氨水;对于非水溶性药物,可采用合适的溶剂,如N,N—二甲基甲酰胺、二甲基亚砷等为溶剂。

不管采用何种进样法,所选择的溶剂应能够尽量同时溶解样品和待检残留溶剂,所选择的溶剂自身及其杂质不干扰待检残留溶剂的测定,所选择的溶剂应能使样品和待检残留溶剂保持相对稳定。

对照品溶液的配制需要采用与供试品溶液相同的方法和溶剂。

1.1.3 其他条件

对系统适用性试验的要求、顶空条件的选择、检测器的选择、内标的选择等可参照中国药典附录中“残留溶剂测定法”。

1.2 其他检测方法

在某些情况下,可以采用GC法以外的方法进行残留溶剂的检查,如高效液相色谱法、毛细管电泳法、离子色谱法、气质联用、液质联

用、干燥失重法等。

2、 方法学验证

残留溶剂检查属于样品纯度检查的范围，无论采用何种检测方法，均需要通过方法学研究验证方法的合理可行。方法学验证主要包括以下几方面：

2.1 专属性

为了考察在其他成分（如检测所用的有机溶剂、可能残留的其他有机溶剂，主成分、其他杂质等）存在的条件下，采用的方法是否具有准确测定出待检测的残留溶剂的能力，需要进行此项研究。

2.2 检测限

通常残留溶剂量较低，而每种溶剂的检测灵敏度又各不相同，为了考察所采用的方法能否将残留的少量或微量的有机溶剂检出，需要进行此项研究。

2.3 定量限

通常残留溶剂量较低，为保证测定方法的准确度和精密度，需要进行定量限的研究。

2.4 线性

在配制对照品溶液时，对照品溶液浓度很难和规定的限度达到完全一致，当不一致时，需要通过标准曲线进行换算，残留溶剂量也需要通过标准曲线进行换算。这种换算的前提是残留溶剂的浓度（或量）与色谱峰面积直接成正比关系，所以需要进行线性研究。

2.5 准确度

残留溶剂量一般较低,为了保证检测结果能够代表产品的实际情况,建议进行方法的准确度考察,一般采用标准加入法来验证定量方法的准确性。

2.6 耐用性

为考察测定条件发生细小变动时,测定方法和结果是否仍准确可靠,建议进行耐用性考察。

以上六个方面方法学研究的具体问题建议参见《化学药物质量控制分析方法验证技术指导原则》。

(三) 研究结果的分析及质量标准的制定

1、残留溶剂表示方法

1.1 允许日接触量

允许日接触量(permitted daily exposure, PDE)是指某一有机溶剂被允许摄入而不产生毒性的日平均最大剂量,单位为 mg/天。某一具体有机溶剂的 PDE 值是由不产生反应量、体重调整系数、种属之间差异的系数、个体差异、短期接触急性毒性研究的可变系数等推算出的。部分有机溶剂的 PDE 值见附录。由于国内目前尚未对此有系统的研究,附录中所列出的数据均是参考 ICH 残留溶剂研究指导原则中的数据。

1.2 浓度限度

在 PDE 表示方法的基础上,为了更加便于计算,引入了浓度限度(%)表示方法,其计算公式为浓度限度(%) = PDE (mg/天)

$\text{PDE} = \frac{\text{残留量}}{(1000 \times \text{剂量 (g/天)})} \times 100\%$ ，其中剂量初步定为 10g/天。部分有机溶剂的浓度限度见附录。

1.3 两种表示方法的比较

以上两种表示方法在残留溶剂研究中均可行，但需要指出的是，PDE 值是绝对值，也就是说无论原料药、辅料和制剂，只要能明确各成分的溶剂残留量，以 PDE 值来计算是很精确的；而对于某一具体制剂来说，由于很难确定处方中各活性成分和各辅料的残留溶剂水平，因此以浓度限度来计算更为简便，只要日摄入总量不超过 10g，就无需进一步计算。综合以上情况并考虑目前国内的实际情况，由于大多数药物的日摄入量不会超过 10g（包括活性成分和辅料），浓度限度表示方式是目前更为简便可行的。当然，在某些原料、辅料或制剂的残留溶剂不符合浓度限度时，可根据实际测定的各种残留溶剂量及用法用量计算实际日接触量，并与 PDE 值比较，如符合限量要求则也属可行。

此外，虽然本指导原则采用浓度限度的表示方式，但由于 PDE 值的精确性，药物研发者可采用适当的 PDE 值的方式进行残留溶剂研究。

2、质量标准制定的一般原则及阶段性要求

2.1 第一类溶剂

对于第一类溶剂中的苯、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、1, 1-二氯乙烯，由于其明显的毒性，无论在合成过程中哪一步骤使用，均需将残留量检查订入质量标准，限度需符合规定。

1, 1, 1-三氯乙烷因会造成环境公害而被列入第一类溶剂中，但是基于安全性数据计算得到的其在药物中允许存在的浓度限度与第二类溶剂相似，因此如果使用该溶剂，需要有严格的环境保护措施，是否需将残留量检测订入标准可以参照第二类溶剂进行要求。

如前所述，由于第一类溶剂的替代研究会是在临床研究前、临床研究期间、注册标准试行期间、注册标准转正后等不同阶段进行，产品的质量需要根据替代研究的结果不断进行修订。若第一类溶剂始终无法替代，则质量标准中需要始终保留其残留量检查。

2.2 第二类溶剂

通常，可以根据临床前残留溶剂研究的结果制定临床研究用质量标准。为保障临床用药的安全性，一般情况下，对于有残留的有机溶剂，建议将其残留量检查订入临床研究用质量标准，限度需符合规定。

目前，在临床前所进行的质量研究工作中，一般以实验室规模产品为研究对象。基于残留溶剂的特点，即其研究结果与产品生产规模关系密切，实验室规模产品的研究结果有时并不能完全代表将来中试规模或工业化生产规模产品的质量，有时候实验室规模产品中可能完全除尽的有机溶剂在中试或工业化生产规模产品中可能还会有所残留，因此，根据多批中试和工业化生产规模产品的有机溶剂使用和残留情况制定注册标准是最有意义的。为此，建议在临床研究期间，以多批中试和工业化生产规模产品为研究对象，继续积累合成过程中所使用的第二类有机溶剂残留量检测数据，并根据结果进一步完善、修订临床研究用质量标准。通常，如果多批中试和工业化生产规模产品

的检测结果充分提示某有机溶剂已无残留，那么其残留量检查可不订入质量标准；如果检测结果提示某有机溶剂仍有残留，那么质量标准中需要保留或增加其残留量检查。当然，也可以在标准试行期、甚至标准转正后继续积累产品的研究数据，并根据检测结果继续修订、完善注册标准。总之，为了保证注册标准的合理性、有效性，建议根据多批中试和工业化生产规模产品的研究结果确定产品的注册标准。

2.3 第三类溶剂

如 2.2 所述，通常，可以根据临床前残留溶剂研究结果制定临床研究用质量标准，一般情况下，对于有残留的有机溶剂，建议将其残留量检查订入该质量标准，限度需符合规定。

同样，考虑到实验室规模产品的研究结果有时并不能完全代表将来中试或工业化生产规模产品的质量，建议根据中试和工业化生产规模产品的检测情况进一步修订质量标准，形成最终的注册标准。

（四）需要关注的几个问题

1、附录中无限度规定和未收载的有机溶剂

对于目前尚无足够毒性资料的溶剂,在附录中未列出其 PDE 值和浓度限制。另外，还有一些在药物制备过程中可能用到的溶剂未在附录中列出。若在药物的制备过程中使用到了这类溶剂，建议药物研发者尽量检索有关的毒性等研究资料，关注其对临床用药安全性和药物质量的影响。同时，本指导原则也将逐渐完善这些有机溶剂的相关问题。

2、未知有机挥发物

在进行检测时，有时可能会出现一些未知的色谱峰，建议对这些未知色谱峰尽量进行定性研究，并进行定量控制。有时候定性研究是比较困难的，建议可参考对未知杂质限量控制的方法，控制未知有机挥发物的总限度。

3、多种有机溶剂综合影响

在药物合成过程中，通常会使用多种有机溶剂，目前对残留溶剂的控制基本是控制每种溶剂的残留量不超过各自的浓度限度，也就是说暂时没有考虑多种有机溶剂的综合影响。但由于目前的浓度限度是以每日摄取量为 10g 计算得到的，而事实上每日摄取量远低于 10g，所以目前的控制方法也可行。但当使用的溶剂很多，或残留量较大的情况下，建议关注多种有机溶剂的综合影响。

4、中间体的残留溶剂

目前，国外有通过控制中间体的第一、二类有机溶剂残留量进而控制终产品质量的方法，这种方法尤其适用于合成路线比较长的产品。国内一般是直接控制终产品的残留溶剂。由于国内对中间体的控制尚很不完善，所以目前仍建议直接控制终产品的质量。但在直接控制比较困难或中间体控制比较完善的时候，也鼓励药物研发者尝试通过多种途径有效地控制终产品的残留溶剂。

合成过程中所使用的起始原料可能是已有国家标准的原料药、尚未批准的原料药、化工中间体等。如果采用已有国家标准的原料药作为起始原料，可参考国家标准对其进行残留溶剂的控制。若国家标准中未控制残留溶剂，建议根据起始原料的制备工艺，对可能存在的残

留溶剂一并在终产品中进行控制。如果采用尚未批准的原料药、化工中间体等作为起始原料，建议根据起始原料的制备工艺，对可能存在的残留溶剂一并在终产品中进行控制。

5、制剂工艺对制剂残留溶剂的影响

在制剂制备过程中，有时也会使用到有机溶剂，如包衣过程，透皮制剂制备、脂质体的制备等。建议在制剂的质量研究中，也对涉及到的有机溶剂进行残留量的研究和控制。

6、辅料残留溶剂的研究及对制剂的影响

辅料作为制剂的重要组成部分，其残留溶剂情况直接影响制剂的质量。

对于新研发的辅料，其残留溶剂的研究与前述原料药的残留溶剂的研究是一致的。对于目前制剂中经常使用的常规辅料的残留溶剂情况及其对制剂质量的影响，建议逐步予以关注。

三、参考文献

- 1、ICH Q3C 杂质：残留溶剂的指导原则
- 2、英国药典 2003 年版
- 3、欧洲药典第四版
- 4、美国药典 27 版
- 5、FDA：Guidance for Industry：Q3c Impurities：Residual Solvents
- 6、中国药典 2000 年版
- 7、《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》
- 8、中国药典 2005 年版二部附录增修订内容汇编

9、 ICH Impurities : Residual Solvents (Maintenance) PDE for
N-Methylpyrrolidone (NMP)

10、 ICH Impurities : Residual Solvents (Maintenance) PDE for
Tetrahydrofuran

11、 EMEA: Position Paper on Specification for Class 1 and Class 2
Residual Solvents in Active Substances

四、附录

药物中常见残留溶剂及其限度

溶剂名称	PDE 值 (mg/天)	限度 (%)	溶剂名称	PDE 值 (mg/天)	限度 (%)
第一类溶剂 (应避免使用)			第三类溶剂(GMP 或 其他质量要求限制使用)		
苯	0.02	0.0002	乙酸	50.0	0.5
四氯化碳	0.04	0.0004	丙酮	50.0	0.5
1,2-二氯乙烷	0.05	0.0005	甲氧基苯	50.0	0.5
1,1-二氯乙烯	0.08	0.0008	正丁醇	50.0	0.5
1,1,1-三氯乙烷	15.0	0.15	仲丁醇	50.0	0.5
第二类溶剂 (应该限制使用)			乙酸丁酯	50.0	0.5
乙腈	4.1	0.041	叔丁基甲基醚	50.0	0.5
氯苯	3.6	0.036	异丙基苯	50.0	0.5
氯仿	0.6	0.006	二甲亚砜	50.0	0.5
环己烷	38.8	0.388	乙醇	50.0	0.5
1,2-二氯乙烯	18.7	0.187	乙酸乙酯	50.0	0.5
二氯甲烷	6.0	0.06	乙醚	50.0	0.5
1,2-二甲氧基乙烷	1.0	0.01	甲酸乙酯	50.0	0.5
N,N-二甲氧基乙酰胺	10.9	0.109	甲酸	50.0	0.5
N,N-二甲氧基甲酰胺	8.8	0.088	正庚烷	50.0	0.5
1,4-二氧六环	3.8	0.038	乙酸异丁酯	50.0	0.5
2-乙氧基乙醇	1.6	0.016	乙酸异丙酯	50.0	0.5
乙二醇	6.2	0.062	乙酸甲酯	50.0	0.5
甲酰胺	2.2	0.022	3-甲基-1-丁醇	50.0	0.5
正己烷	2.9	0.029	丁酮	50.0	0.5
甲醇	30.0	0.3	甲基异丁基酮	50.0	0.5
2-甲氧基乙醇	0.5	0.005	异丁醇	50.0	0.5
甲基丁基酮	0.5	0.005	正戊烷	50.0	0.5
甲基环己烷	11.8	0.118	正戊醇	50.0	0.5
N-甲基吡咯烷酮	5.3	0.053	正丙醇	50.0	0.5
硝基甲烷	0.5	0.005	异丙醇	50.0	0.5
吡啶	2.0	0.02	乙酸丙酯	50.0	0.5
四氢噻吩	1.6	0.016	尚无足够毒性资料的溶剂		
四氢化萘	1.0	0.01	1,1-二乙氧基丙烷		
四氢呋喃	7.2	0.072	1,1-二甲氧基甲烷		
甲苯	8.9	0.089	2,2-二甲氧基丙烷		
1,1,2-三氯乙烯	0.8	0.008	异辛烷		
二甲苯 ^①	21.7	0.217	异丙醚		
			甲基异丙基酮		
			甲基四氢呋喃		
			石油醚		
			三氯乙酸		
			三氟乙酸		

①通常含有 60%间二甲苯, 14%对二甲苯, 9%邻二甲苯和 17%乙苯

五、著者

《化学药物残留溶剂研究技术指导原则》课题项目组