

陈筠¹, 陈光表², 王贤理³ (1. 解放军 118 医院, 浙江 温州 325000; 2. 温州市食品药品监督管理局, 浙江 温州 325000; 3. 伊利康生物技术研究所, 浙江 温州 325011)

摘要:目的 介绍药物中的残留溶剂。方法 对 ICH、欧洲药典、美国药典和中国药典有关残留溶剂等问题进行讨论。结果与结论 对药物中的残留溶剂应引起重视并应规定其允许残留量。第 3 类溶剂的残留量可用干燥失重法测定, 而大多数第 1 类和第 2 类溶剂的残留量则用顶空气相色谱法测定。
关键词: 残留溶剂; 残留量; 顶空气相色谱法
中图分类号: R917. 101 **文献标识码:** B **文章编号:** 1007-7693(2005)09-0887-03

The residual solvents in the drugs

CHEN Yun¹, CHEN Guang-biao², WAN Xian-li³ (1. No. 118 Hospital of PLA, Wenzhou 325000, China; 2. Wenzhou FDA, Wenzhou 325000, China; 3. Yi-Li-Kang Biotech. Institute, Wenzhou Economic-tech. Develop. Zone, Wenzhou 325011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the residual solvents in drugs. **METHODS** The related problems of the residual solvents presented in ICH, USP and ChP are discussed. **RESULTS AND CONCLUSION** The residual solvents remained in drugs must be paid attention and the permitted residual limits must be prescribed. The residual amounts of class 3 solvents may be determined by loss on drying, while that of most of class 1 and class 2 solvents may be determined with static head-space GC.
KEY WORDS: Residual solvents; residual limits; static head-space GC

《人用药物注册技术要求国际协调会》(ICH) 对原料药、药品或赋形剂中的残留溶剂制订了若干准则与限量规定, 欧洲药典第 4 版(2002)和第 5 版(2005)以及 USP 28 版(2005)均将这些准则和限量规定转载于其附录中, 新版中国药典亦对 2000 年版大作修订, 使之与国际接轨。

1 残留溶剂的分类及其在原料药、药品或赋形剂中的允许残留量

按照 ICH 规定, 残留溶剂分为三类, 并采用“允许日暴露量”(PDE 即 Permitted Daily Exposure)一词, 即残留溶剂在药理学上可以接受的日摄入量。

1.1 第 1 类残留溶剂 这类溶剂能致癌或可能致癌, 且能危害环境, 故应尽量避免使用。如因生产需要非使用它们不可, 则其在药物中的浓度限量必须符合表 1 规定。

表 1 原料药、药品或赋形剂中第 1 类残留溶剂的浓度限量
Tab 1 The concentration limit of class 1 residual solvents in active substances, excipients and medicinal products

溶剂名称	浓度限量(ppm)	备注
苯	2	致癌
四氯化碳	4	有毒, 危害环境
1,2-二氯乙烷	5	有毒
1,1-二氯乙烯	8	有毒
1,1,1-三氯乙烷	1500	危害环境

1.2 第 2 类残留溶剂 这类溶剂对动物具有非遗传性致癌或可能导致某些不可逆性毒性反应例如神经毒性或致畸性, 也可能引起某些明显的可逆性毒性反应, 故应限制使用。其

PDE 和在药物中的浓度限量见表 2。
表 2 原料药、药品或赋形剂中第 2 类残留溶剂的 PDE 和浓度限量
Tab 2 PDE and concentration limit of class 2 residual solvents in active substances, excipients and medicinal products

溶剂名称	PDE 浓度限量 (mg/日)(ppm)	溶剂名称	PDE 浓度限量 (mg/日)(ppm)
乙腈	4.1 410	N,N-二甲基乙酰胺	10.9 1090
氯苯	3.6 360	N,N-二甲基甲酰胺	8.8 880
氯仿	0.6 60	1,4-二氧六环	3.8 380
环己烷	38.8 3880	2-乙氧基乙醇	1.6 160
1,2-二氯乙烯	18.7 1870	乙二醇	6.2 620
二氯甲烷	6.0 600	甲酰胺	2.2 220
1,2-二甲氧基乙烷	1.0 100	正己烷	2.9 290
甲醇	30.0 3000	环丁酮	1.6 160
2-甲氧基乙醇	0.5 50	四氢呋喃(THF)	7.2 720
甲基丁基酮	0.5 50	1,2,3,4-四氢化萘	1.0 100
甲基环己烷	11.8 1180	甲苯	8.9 890
N-甲基吡咯烷酮	5.3 530	1,1,2-三氯乙烯	0.8 80
硝基甲烷	0.5 50	二甲苯 ¹⁾	21.7 2170
吡啶	2.0 200		

注: ¹⁾ 通常含 60% 间-二甲苯、14% 对-二甲苯、9% 邻-二甲苯、及 17% 乙苯
Note: ¹⁾ Usually 60% m-xylene, 14% p-xylene, 9% o-xylene with 17% ethyl benzene

1.3 第3类残留类溶剂 这类溶剂属于低毒溶剂,对人的毒性较小,一般无遗传毒性,故通常不规定其PDE。但按照GMP或其他质量要求限制使用时亦可规定其限量。它们的PDE一般为50mg/日或更大些,其浓度限量以 $\leq 0.5\%$ ($\leq 5000\text{ ppm}$)为宜。当大于0.5%时,应以适宜的方法进行定量测定。常用的第3类溶剂见表3。

表3 第3类残留溶剂

Tab 3 Class 3 residual solvents

醋酸	醋酸丁酯	醋酸乙酯	醋酸异丁酯	甲基异丁基酮	2-丙醇
丙酮	叔-丁基甲基醚	乙醚	醋酸异丙酯	2-甲基-1-丙醇	醋酸丙酯
苯甲醚	异丙基苯	甲酸乙酯	醋酸甲酯	正戊烷	
1-丁醇	二甲亚砷	甲酸	3-甲基-1-丁醇	1-戊醇	
2-丁醇	乙醇	正庚烷	甲乙酮	1-丙醇	

1.4 另有一些溶剂(见表4)目前尚无确切、充分的毒理学资料,故未能确定其PDE,亦未能明确规定其浓度限量,生产厂家可根据具体情况予以规定。

表4 尚无充分毒理学数据的其他残留溶剂

Tab 4 Other residual solvents for which no any adequate toxicological data was found

1,1-二乙氧基丙烷	2,2-二甲氧基丙烷	异丙醚	甲基四氢呋喃	三氯醋酸
1,1-二甲氧基甲烷	异辛烷	甲基异丙基酮	石油醚	三氟醋酸

1.5 由于苯具有较强的致癌性,USP 26(2003)和27(2004)曾取消其2 ppm的限量规定,我们认为苯的浓度限量应以低于2 ppm为宜。

1.6 第2类残留溶剂的浓度限量 以其在原料药、药品或赋形剂中含有若干ppm或%来表示,由其PDE计算得:浓度限量(ppm) = $1000 \times \text{PDE} \div \text{剂量(g/日)}$ 。

2 残留溶剂的测定

2.1 第3类残留溶剂的测定

第3类残留溶剂在原料药、药品或赋形剂中的残留量可用干燥失重法测定。但如其残留量超过0.5%时,则须用药典关于该药的正文中所规定的专门方法进行测定,也可用下述顶空气相色谱法(简称HS-GC法)进行定量测定。

2.2 第1、2类残留溶剂的测定

下述HS-GC法适用于原料药、药品或赋形剂中大多数第1、2、3类残留溶剂的定性鉴别和限量测定,也适用于超过1000 ppm时的第2、3类残留溶剂的定量测定。但N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、2-乙(甲)氧基乙醇、乙二醇、N-甲基吡咯烷酮及环丁酮等用此法出峰很慢,须改用其他方法如溶液直接进样GC法来测定(见本文4)。

3 HS-GC分析

3.1 供试品溶液的制备

准确称取供试品0.200 g以水溶解并稀释至20.0 mL(指易溶于水的供试品),或以DMF溶解并稀释至20.0 mL(指不溶于水的供试品)。而对于含有DMF或二甲基乙酰胺但又测定此二溶剂的供试品,则准确称取0.200 g以1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, DMI)溶

解并稀释至20.0 mL。除上述溶剂外,也可选用其他适宜的溶剂和稀释剂。

3.2 溶剂溶液的制备

溶剂溶液(a):取第1类残留溶剂标准品1.0 mL,加二甲基亚砷9 mL,用水稀释至100.0 mL,吸取此液1.0 mL用水稀释至100.0 mL,再用水稀释10倍即得。溶剂溶液(b):取第2、3类残留溶剂适量,溶于二甲基亚砷,并用水稀释至100.0 mL,再将此液用水稀释至该溶剂浓度限量的1/20即得。溶剂溶液(c):准确称取所需测定的第1、2、3类残留溶剂1.00 g,溶于二甲基亚砷或水中,并用水稀释至100.0 mL,再用水稀释至该溶剂浓度限量的1/20即得。另按制备溶剂溶液(c)的方法制备空白溶液,但不加入所需测定的残留溶剂(用于检查干扰峰)。

3.3 测定溶液的制备

取供试品溶液5.0 mL和空白溶液1.0 mL,同置于一顶空注射小瓶中。

3.4 参比溶液的制备

取溶剂溶液(a)1.0 mL和适当的稀释剂5.0 mL,或取溶剂溶液(a)1.0 mL和供试品溶液5.0 mL,或取溶剂溶液(b)1.0 mL和适当的稀释剂5.0 mL,或取溶剂溶液(c)1.0 mL和供试品溶液5.0 mL,或取空白溶液1.0 mL和适当的稀释剂5.0 mL。分别将以上制得各溶液置于一顶空注射小瓶中,即得参比溶液(a)、参比溶液(a1)、参比溶液(b)、参比溶液(c)及参比溶液(d)。将上述各小瓶盖上涂有聚四氟乙烯橡皮膜瓶塞,用铝盖拧紧,摇匀,进行HS-GC分析。

3.5 HS-GC分析条件

以上三种供试品溶液平衡温度分别为80℃、105℃和80℃,平衡时间分别为60min、45min和45min,加压时间均为30s,载气为氮或氢,分流比为1:5,线性速度约35cm/s,注入量均为顶空容积1 mL。色谱系统有A、B二种,前者为熔融硅毛细管柱或大孔柱,柱长30m、内径0.32(或0.53)mm、并以交链6%聚氰丙基苯基硅氧烷和94%聚二甲基硅氧烷涂层(层厚1.8或3μm)。检测器为FID或质谱仪或ECD(用于含氯的第1类残留溶剂)。柱温40℃保持20min,然后以10℃/min升温至240℃并保持20min。注射口温度140℃。检测器温度250℃。如有基质干扰则用色谱系统B,后者柱内以macrogol 20000涂层(层厚0.25μm),柱温50℃保持20min,然后以6℃/min升温至165℃并保持20 min,其他条件均同色谱系统A。

3.6 HS-GC分析操作

注入参比溶液(a)的顶空气相1 mL于色谱系统A,当1,1-三氯乙烷的信-噪比达到5时,记录色谱图,典型的色谱图参见欧洲药典5(2005)附录图2.4.24-1。注入参比溶液(a1)的顶空气相1 mL于色谱系统A,第1类残留溶剂的峰应能检出。注入参比溶液(b)的顶空气相1 mL于色谱系统A,当乙腈与二氯甲烷的分离度能被检测,记录色谱图。如所得的色谱图相似于欧洲药典5附录图2.4.24-2,且乙腈与二氯甲烷的分离度为1.0时,则色谱系统A适用。

注入测定溶液的顶空气相 1mL 于色谱系统 A, 如所得的色谱图上没有类似于参比溶液(a)或(b)所显示的峰, 则认为该供试品中相关残留溶剂含量符合要求, 否则应使用色谱系统 B。对色谱系统 B 的适用性试验基本同色谱系统 A, 其典型的色谱图参见欧洲药典 5 附录图 2.4.24-3 和图 2.4.24-4。

注入参比溶液(c)的顶空气相 1mL 于色谱系统 A 或 B, 调整系统的灵敏度使溶剂峰高至少为记录器满度的 50 %, 并注入参比溶液(d)的顶空气相 1mL 于色谱系统, 应无干扰峰出现。

分别注入测定溶液和参比溶液(c)的顶空气相各 1mL 于色谱系统(A 或 B), 重复注射二次以上, 如测定溶液色谱图上残留溶剂峰的平均面积不大于参比溶液(c)相应溶剂峰

的平均面积的一半, 且测定结果的 $RSD \leq 15\%$ ($n = 3$) 时, 则认为该供试品中残留溶剂含量符合要求。但当其含量 $\geq 0.1\%$ 时, 须用标准品加入法进行定量测定。

4 我们按上述色谱条件, 使用气相色谱仪(Agilent 6890 N; Head-space Sampler 7694 E)对 Simvastatin、Lovastatin、Cyclosporine 等多种原料药中的残留溶剂如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、THF、甲醇、氯仿、吡啶、环己烷、DMF 等进行测定, 所得图谱类似于欧洲药典 5 附录 2.4.24 的图谱。又使用标准品加入法即与相应的标准品峰面积比较进行定量测定, 结果可行。但 DMF 由于此法的出峰时间很慢, 乃改用溶液直接进样, 结果也可行。

收稿日期: 2003-06-11