

附件 1: 0861 残留溶剂公示稿 (第二次)

0861 残留溶剂~~测定法~~

药品中的残留溶剂系指在原料药~~或~~、辅料~~的生产中~~，~~以及在或制剂制备~~
生产过程中使用~~或产生的~~，~~但在工艺过程中未能完全去除的有机溶剂并在实~~
际工艺过程中不能完全除去的有机挥发性化合物。~~药品中常见的残留溶剂及~~
~~限度见附表 1，除另有规定外，第一、第二、第三类溶剂的残留限度应符合附~~
~~表 1 中的规定；对其他溶剂，应根据生产工艺的特点，制定相应的限度，使~~
~~其符合产品规范、药品生产质量管理规范（GMP）或其他基本的质量要求。~~
本通则规定了药品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，为符合药品的质量标准、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。

为保护患者的安全，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
防止患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
与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

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。

本通则规定了药品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 为每天 50 mg 或 50 mg 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 0.1 mg/天，限度值修约至 10 ppm。

3. 低潜在毒性的溶剂

第三类溶剂（见表 3）可视为低毒、对人类健康危害风险较低的溶剂。第三类溶剂不包括在药品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 50 mg 或更少量（用下述方法 1 计算时，对应于 5000 ppm）时无须论证即可接受。如符合生产能力和 GMP 的实际情况，也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 ICH Q3C 残留溶剂的指导原则，且将随新的安全性数据更新和 Q3C 最新版而变更。

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两种方法。

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。

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

其中，PDE 的单位为 mg/天，剂量的单位为 g/天。

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/天,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/天)、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。每天的溶剂总量应低于 PDE 给定的值。

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

药品中残留溶剂的鉴别、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,或选择与药品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

~~除另有规定外~~，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%的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。

1. 顶空进样

~~除另有规定外~~，精密称取供试品 0.1~1g，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，以满足定量测定的与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

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。~~根据供试品和待测溶剂的溶解度，选择适宜的溶剂且应不干扰待测溶剂的测定。根据各品种项下残留溶剂的限度规定配制供试品溶液，其浓度应满足系统定量测定的需要。~~

2. 溶液直接进样

~~精密称取供试品适量，用水或合适的有机溶剂使溶解，根据各品种项下残留溶剂的限度规定配制供试品溶液，其浓度应满足系统定量测定的需要。~~

对照品溶液的制备

精密称（量）取~~各品种项下规定检查的有机溶剂~~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~~，~~。如用水做溶剂时，如待测溶剂在水中溶解性不好，一般应可先将待测溶剂溶解在 50%二甲基亚砷或 ~~N,N~~-二甲基甲酰胺溶液中，再用水逐步稀释。~~若为限度检查，根据残留溶剂的限度要求确定对照品溶液的浓度；若为定量测定，为保证定量结果的准确性，应根据供试品中残留溶剂的实际残留量确定对照品溶液的浓度，通常对照品溶液色谱峰面积不宜超过供试品溶液中对应的残留溶剂色谱峰面积的 2 倍，同时应根据实际情况调整，并确保浓度在方法学验证的有效范围内。必要时，应重新调整供试品溶液或对照品溶液的浓度。~~

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（一般适用于内径为 0.32mm 或 0.25mm 类的色谱柱）；以水为溶剂时顶空瓶平衡温度为 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

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

~~(一般适用于内径为 0.32mm 或 0.25mm 类的色谱柱)~~；~~以水为溶剂时~~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℃。

~~具体到某个品种的残留溶剂检查时，可根据该品种项下残留溶剂的组成调整升温程序。~~

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。

~~对色谱图中未知有机溶剂的鉴别，可参考附表 3 进行初筛。~~

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) ~~用待测物的色谱峰计算，毛细管色谱柱的理论板数一般不低于 5000，填充柱的理论板数一般不低于 1000。~~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) ~~色谱图中，待测物色谱峰与其相邻色谱峰的分离度应大于 1.5。~~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) ~~以内标法测定时，对照品溶液连续进样 5 次，所得待测物与内标物峰面积之比的相对标准偏差(RSD)应不大于 5%；若以外标法测定，所得待测~~
与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

~~物峰面积的 RSD 应不大于 10%。~~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、中等极性或极性色谱柱）试验。如出峰，与对照品

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

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液的鉴别，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液结构进行确认，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 ~~除另有规定外，按各品种项下规定的供试品溶液浓度测定。~~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。

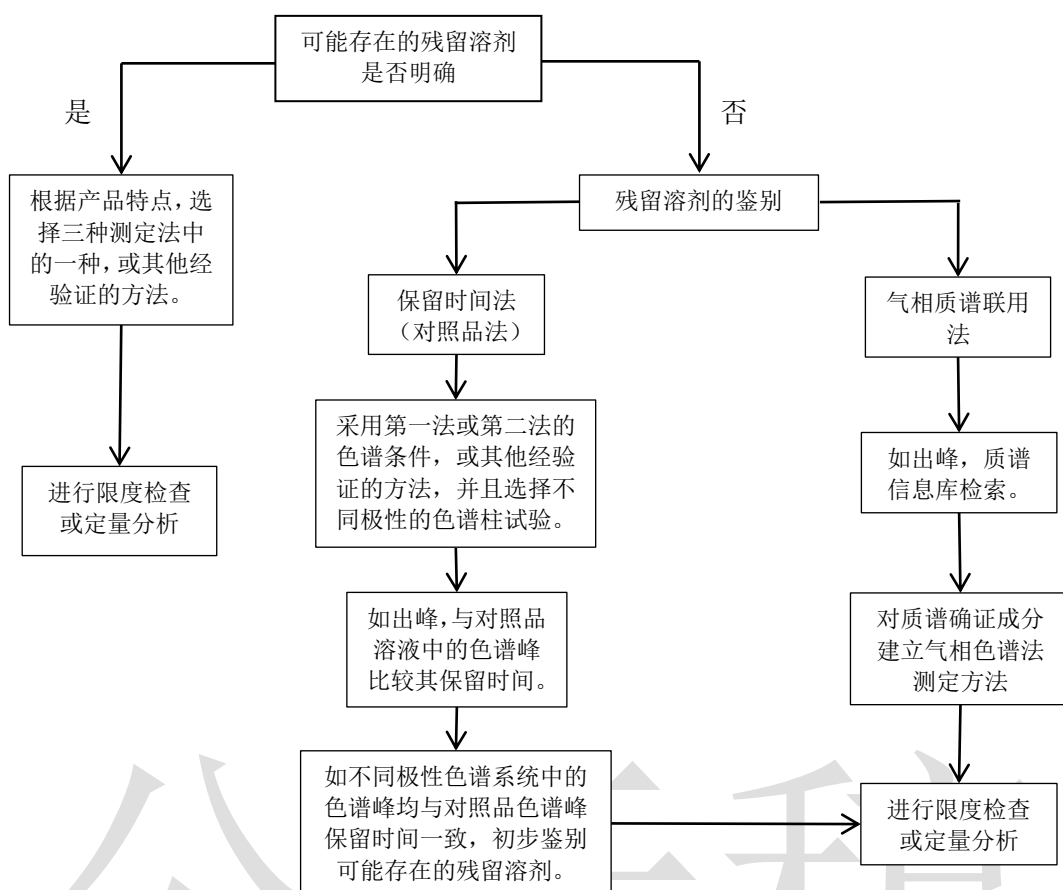


图 1 分析策略图

【附注】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) ~~除另有规定外~~, 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。顶空平衡

~~时间通常不宜过长，如超过 60 分钟，可能引起顶空瓶的气密性变差，导致定量准确性的降低。~~

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。

~~—(8)— (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；对于沸点较高的溶剂，如甲酰胺、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。用顶空进样测定的灵敏度不如直接进样，一般不宜用顶空进样方式测定。~~

~~—(5)— (4) 含氮的碱性化合物残留溶剂测定~~ 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件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。

~~—(4)— (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

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

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，通常采用另—2 种极性不同的色谱柱系统中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的方法。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。

~~—(3)—~~ (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，应以标准加入法的结果为准。

~~—(7)—~~ (9) 由于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。

~~(9)利用保留值定性是气相色谱中最常用的定性方法。色谱系统中载气的流速、载气的温度和柱温等的变化都会使保留值改变，从而影响定性结果。校正相对保留时间(RART)只受柱温和固定相性质的影响，以此作为定性分析参数较可靠。应用中通常选用甲烷测定色谱系统的死体积(t₀)。~~

$$RART = \frac{t_R - t_0}{t_R^t - t_0^t}$$

~~式中 t_R 为组分的保留时间，~~

~~t_R^t 为参比物的保留时间。~~

~~—(10)不同的溶剂在不同的色谱系统中 RART 值不同，附表 2 和附表 3 分别给出了诸残留溶剂在三种极性不同的色谱系统（非极性色谱系统、中等极性色谱系统和极性色谱系统）中的 RART 值。~~

317

表 1 第一类溶剂

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

318

319

表 2 第二类溶剂

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

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

二甲基乙酰胺	10.9	1090	127-19-5
Dimethylacetamide			
二甲基甲酰胺	8.8	880	68-12-2
Dimethylformamide			
二氧六环	3.8	380	123-91-1
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
t-Butanol			
四氢呋喃	7.2	720	109-99-9

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

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			

320 * 通常为 60%间二甲苯，14%对二甲苯，9%邻二甲苯和 17%乙苯。

321

322 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
n-Butanol		Methyl acetate	
仲丁醇	78-92-2	异戊醇	123-51-3
2-Butanol		Isoamylol	
乙酸丁酯	123-86-4	丁酮	78-93-3
Butyl acetate		Butanone	
叔丁基甲基醚	1634-04-4	异丁醇	78-83-1
tert-Butylmethyl ether		Isobutanol	
二甲基亚砷	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	

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

甲酸乙酯	109-94-4	异丙醇	67-63-0
Ethyl formate		Isopropanol	
甲酸	64-18-6	乙酸丙酯	109-60-4
Formic acid		Propyl acetate	
三乙胺	121-44-8		
Triethylamine			

323

324

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	563-80-4
1,1-Diethoxypropane		Methylisopropyl 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
Trimethylpentane		Trifluoroacetic acid	
异丙醚	108-20-3		
Isopropyl ether			

起草单位：广东省药品检验所

联系电话：020-81853846

复核单位：中国食品药品检定研究院

参与单位：国际药用辅料协会（中国）

与第一次公示稿比较，修改处加橙色标记

0861 残留溶剂第二次公示稿修改说明

根据 2023 年 11 月“0861 残留溶剂”首次公示稿的反馈意见和建议，国家药典委员会相关专业委员会进行了研讨，在第一次公示稿的基础上修订了部分内容，主要为：

（一）为了表述更加准确，便于理解，修改了“残留溶剂的限度”中应限制使用的溶剂的相关表述，由“由于表 2 所列溶剂的固有毒性，应限制其在制剂中的使用。规定 PDE 约为 0.1 mg/天，浓度约 10 ppm”修改为“表 2 所列溶剂由于其固有毒性，应限制其在制剂中的使用。表 2 中，溶剂的 PDE 值修约至 0.1 mg/天，限度值修约至 10 ppm”。

（二）第二类溶剂限度的确定方法中，为了避免产生歧义，“制剂各成分”修改为“制剂各成分（包括原辅料等）”。

（三）考虑到对于沸点较高的溶剂，干燥失重测定方法可能不能准确测定，参考 ICH Q3C（R9）的相关内容进行了修订，要求测定方法需经过适当的验证，且验证时应考虑溶剂挥发性对分析方法的影响。

（四）由于流速与采用的色谱柱规格相关，且通用的气相色谱柱规定有内径为 0.25mm、0.32mm 和 0.53mm 等，因此在测定法中不规定色谱柱内径，仅推荐一般的流速范围。

（五）系统适用性试验的重复性要求中，修改为“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%”。

（六）乙二醇的 PDE 值更正为 6.2mg/天，限度为 620ppm。