



## APPLICATION NOTE

### 제약원료 중 잔류용제 분석법(1) : 의약품 중의 잔류용제 분류(EP-ICH)

“International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”

우리나라는 “KFDA-의약품 잔류용매기준 가이드라인”은 있으나 아직 법규로 확실히 명시되어있지 않은 상황입니다. 따라서 현재는 다음 두 가지 법규를 참고하여 주로 분석을 실행하고 있습니다.

1. United States Pharmacopeia(USP467)  
“Organic Volatile Impurities(OVIs) in Drug”
2. European Pharmacopeia(EP 2.4.24)  
“ Identification and control of residual Solvents”

의약품 중 잔류용매는 최종산물에 포함되어 있어도 치료효과가 전혀 없기 때문에 반드시 적합한 수준 이하로 제거되어야 합니다. 이 중 European Pharmacopeia에서는 위험도에 따라 Class I ~ Class IV 까지 잔류용매를 분류하고 있습니다. 따라서 우리가 분석하려는 잔류용제의 종류는 어떠한 것이 있는지, 규제한계 농도는 어느정도 인지 살펴보도록 하겠습니다.

#### Class I : Solvent to be avoided (사용을 금지해야 할 용매)

인체에 발암원성으로 알려져 있거나, 강력하게 발암원성 물질로 의심되며 환경에 유해한 용매

Solvent	Concentration Limit(ppm)	Concern
Benzene	2	Carcinogen
Carbon tetrachloride	4	Toxic and environmental hazard
1,2-Dichloroethane	5	Toxic
1,1-Dichloroethene	8	Toxic
1,1,1-Trichloroethane	1500	Environmental Hazard





## 의약품 중의 잔류용제 분류(EP-ICH)

### Class II : Solvent to be limited (잔류량을 규제해야 할 용매)

유전독성은 나타나지 않으나 동물실험에서 발암성이 나타난 용매, 신경독성(신경계에 부작용을 유발할 수 있는 물질능)과 최기형성(임신 중 그 물질을 복용하는 경우 태아의 발달과정에서 구조적인 기형이 발생 하는 것) 등 발암성 이외의 비가역적인 독성을 나타낸 용매 및 기타 심각하지만 가역적인 독성(물질에 의해 유도되어지고 그 물질에대한 노출이 끝나면 사라지는 해로운 영향의 발생)이 의심되는 용매

Solvent	Concentration limit(ppm)	Solvent	Concentration limit(ppm)
Acetonitrile	410	Methanol	3000
Chlorobenzene	360	2-Methoxyethanol	50
Chloroform	60	Methylbutylketone	50
Cyclohexane	3880	Methylcyclohexane	1180
1,2-Dichloroethene	1870	N-Methylpyrrolidone	4840
Dichloromethane	600	Nitromethane	50
1,2-Dimethoxyethane	100	Pyridine	200
N,N-Dimethylacetamide	1090	Solfolane	160
N,N-Dimethylformamide	880	Tetralin	100
1,4-Dioxane	380	Toluene	890
2-Ethoxyethanol	160	1,1,2-Trichloroethene	80
Ethleneglycol	620	Xylene	2170
Formamide	220	Hexane	290





## 의약품 중의 잔류용제 분류(EP-ICH)

### Class III : Solvent with low toxic potential (저독성 용매)

독성이 적고 사람의 건강에 있어 위험도 낮으며, 현재까지는 급성독성 또는 단기독성에서 저독성이며 음성을 나타내는 용매. 규제농도 기준치 일괄적으로 5000ppm이하

Acetic acid	Heptane
Acetone	Isobutyl acetate
Anisole	Isopropyl Acetate
1-Butanol	Methyl acetate
2-Butanol	3-Methyl-1-butanol
Butyl acetate	Methylethylketone
Tert-Butylmethyl ether	Methylisobutylketone
Cumene	2-Methyl-1-propanol
Dimethyl sulphoxide	Pentane
Ethanol	1-Pentanol
Ethyl Acetate	1-Propanol
Ethyl ether	2-Propanol
Ethyl formate	Propyl Acetate
Formic Acid	Tetrahydrofuran

### Class IV : Solvents for which no adequate toxicological data was found

특별한 독성에 대한 data가 보고되지 않은 용매

1,1-Diethoxypropane	Methylisopropylketone
1,1-Dimethoxymethane	Methyltetrahydrofuran
2,2-Dimethoxypropane	Petroleum ether
Isooctane	Trichloroacetic acid
Isopropyl ether	Trifluoroacetic acid

