**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Остаточные органические растворители** |  | **ОФС.1.1.0008** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0008.15** |

|  |
| --- |
|  |

Остаточные органические растворители – растворители, в том числе летучие, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов и полностью не удаляются после завершения технологического процесса.

Контролю на содержание остаточных органических растворителей подлежат фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, а также лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители, или они могут образоваться в процессе производства.

Фармакопейная статья, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, а также лекарственных препаратов, должна иметь раздел «Остаточные органические растворители».

Отсутствие данного раздела в фармакопейной статье должно быть обосновано.

Предельно допустимое содержание остаточных органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. В основу классификации органических растворителей положена оценка рисков.

*Класс 1:* *Растворители, использования которых нужно избегать* (высокотоксичные растворители). К ним относятся вещества с известной генотоксичной канцерогенностью для человека, высокой вероятностью её наличия и опасные для окружающей среды.

*Класс 2: Растворители, использование которых нужно ограничивать* (негенотоксичные растворители). К ним относятся вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, являющиеся возможной причиной таких необратимых явлений, как нейротоксичность или тератогенность. К данному классу относятся также растворители, предположительно оказывающие значительное, но обратимое токсическое действие.

*Класс 3:* *Растворители низкой токсичности* (малотоксичные растворители). К ним относятся растворители с низким потенциалом токсичности для человека; для них не требуется устанавливать предельное содержание, обусловленное информацией о риске для здоровья человека. Растворители класса 3, содержание которых равное или меньше 0,5 % не требует подтверждения. Содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах, если это обосновано и регламентировано правилами Надлежащей производственной практики (GMP) или стандартами производства.

Определение содержания остаточных органических растворителей может быть осуществлено различными валидированными методиками. Наиболее часто для этих целей используется метод газовой хроматографии.

Содержание остаточных органических растворителей в лекарственных средствах регламентируется следующим образом:

1) при наличии растворителей класса 1 каждый из них должен быть идентифицирован и определён количественно;

2) при наличии растворителей класса 2 каждый из них должен быть идентифицирован и определён количественно;

3) при наличии растворителей класса 3, если их суммарное содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; если их содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определён количественно. Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей класса 3 токсичности составляет 50 мг/сут.

Условия проведения анализа на остаточные органические растворители должны быть описаны в соответствующей фармакопейной статье.

Указание на необходимость определения в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате иных органических растворителей (не приведённых в таблицах) и условия проведения их анализа должны содержаться в соответствующей фармакопейной статье.

Требования данной общей фармакопейной статьи должны выполняться согласно ОФС «Фармацевтические субстанции» и ОФС «Лекарственные препараты**».**

**Предельные содержания остаточных органических растворителей**

***1. Растворители, использования которых нужно избегать***

Растворители класса 1 не должны использоваться в производстве фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их высокой токсичности и вредного воздействия на окружающую среду. Однако, если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата, который имеет сильно выраженный терапевтический эффект, их количества должны быть ограничены в соответствии с табл. 1 при отсутствии другого обоснования.
1,1,1-Трихлорэтан включён в табл. 1, поскольку он представляет опасность для окружающей среды.

Таблица 1 − Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах

остаточных органических растворителей класса 1 токсичности

|  |  |
| --- | --- |
| **Растворитель** | **Предельное содержание, ppm**  |
| Бензол | 2  |
| 1,1-Дихлорэтен  | 8  |
| 1,2-Дихлорэтан  | 5  |
| 1,1,1-Трихлорэтан  | 1500  |
| Четыреххлористый углерод  | 4  |

***2. Растворители, использования которых нужно ограничивать***

Содержание растворителей, приведённых в табл. 2, должно быть ограничено в лекарственных средствах в связи с их токсичностью. Данные по предельному содержанию приведены с точностью до 0,1 мг/сут, а их концентрации – до 10 ppm.

Таблица 2 − Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах

остаточных органических растворителей класса 2 токсичности

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Растворитель**  | **Предельное содержание, мг/сут**  | **Предельное содержание, ppm**  |
| Ацетонитрил  | 4,1  | 410  |
| Гексан  | 2,9  | 290  |
| *N,N*-Диметилацетамид  | 10,9  | 1090  |
| *N,N*-Диметилформамид  | 8,8  | 880  |
| 1,2-Диметоксиэтан  | 1,0  | 100  |
| 1,4-Диоксан  | 3,8  | 380  |
| 1,2-Дихлорэтен  | 18,7  | 1870  |
| Ксилол\* | 21,7  | 2170  |
| Кумол | 0,7  | 70  |
| Метанол  | 30,0  | 3000  |
| Метилбутилкетон  | 0,5  | 50  |
| Метиленхлорид  | 6,0  | 600  |
| Метилизобутилкетон | 45,0 | 4500 |
| *N-*Метилпирролидон  | 5,3  | 530  |
| Метилциклогексан  | 11,8  | 1180  |
| 2-Метоксиэтанол  | 0,5  | 50  |
| Нитрометан  | 0,5  | 50  |
| Пиридин  | 2,0  | 200  |
| Сульфолан  | 1,6  | 160  |
| Тетрагидрофуран  | 7,2  | 720  |
| Тетралин  | 1,0  | 100  |
| Толуол  | 8,9  | 890  |
| *трет*-Бутиловый спирт | 35,0 | 3500 |
| 1,1,2-Трихлорэтен  | 0,8  | 80  |
| Формамид  | 2,2  | 220  |
| Хлорбензол  | 3,6  | 360  |
| Хлороформ  | 0,6  | 60  |
| Циклогексан  | 38,8  | 3880  |
| Циклопентилметиловый эфир | 15,0 | 1500 |
| Этиленгликоль  | 6,2  | 620  |
| 2-Этоксиэтанол  | 1,6  | 160  |
| \*Обычно 60 % *м*-ксилола, 14 % *п*-ксилола, 9 % о-ксилола и 17 % этилбензола. |

**3. *Растворители низкой токсичности***

Растворители класса 3 (представлены в табл. 3) могут быть отнесены к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека растворителям. Класс 3 не включает растворители, известные как опасные для здоровья человека в концентрациях, которые обычно допускаются в лекарственных препаратах. Для многих растворителей класса 3 не проводилось долгосрочное изучение токсичности или канцерогенности. Доступные данные указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных испытаниях и дают отрицательный результат в испытаниях на генотоксичносгь (не проявляют генотоксичность). Содержание этих остаточных органических растворителей, равное 50 мг/сут или меньше (соответствует 5000 ppm или 0,5 %) приемлемо без обоснования. Более высокие значения также могут быть допустимы при условии, что они определяются возможностями производства, которое отвечает требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 3 − Растворители класса 3 токсичности, которые подлежат

нормированию в соответствии с требованиями настоящей ОФС

|  |  |
| --- | --- |
| Анизол  | 2-Метилтетрагидрофуран  |
| Ацетон  | Метилэтилкетон |
| 1-Бутанол  | Муравьиная кислота |
| 2-Бутанол  | Пентан  |
| Бутилацетат  | 1-Пентанол  |
| *трет*-Бутилметиловый эфир  | 1-Пропанол  |
| Гептан  | 2-Пропанол  |
| Диметилсульфоксид  | Пропилацетат  |
| Диэтиловый эфир  | Триэтиламин |
| Изобутилацетат  | Уксусная кислота |
| Изопропилацетат  | Этанол |
| Метилацетат | Этилацетат  |
| 3-Метил-1-бутанол | Этилформиат |
| 2-Метил-1-пропанол |  |

**4.** ***Растворители, для которых отсутствуют необходимые данные о токсичности, на основании которых устанавливаются предельные содержания***

Содержанию растворителей (табл. 4) следует уделять внимание производителей вспомогательных веществ, фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов. В связи с тем, что для них отсутствуют обоснованные данные о токсичности, производители должны обосновывать остаточные содержания этих растворителей в лекарственных препаратах.

Таблица 4 − Растворители с недостаточно обоснованной токсичностью

|  |  |
| --- | --- |
| 1,1-Диэтоксипропан  | Метилизопропилкетон  |
| 1,1-Диметоксиметан  | Метилтетрагидрофуран  |
| 2,2-Диметоксипропан  | Петролейный эфир  |
| Изооктан  | Трихлоруксусная кислота  |
| Изопропиловый эфир  | Трифторуксусная кислота  |

Приложение 1

СПИСОК

РАСТВОРИТЕЛЕЙ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ОБЩУЮ ФАРМАКОПЕЙНУЮ СТАТЬЮ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Растворитель** | **Второе название** | **Структура** | **Класс** |
| Анизол | Метоксибензол |  | Класс 3 |
| Ацетон | 2-Пропанон, пропан-2-он | CH3COCH3 | Класс 3 |
| Ацетонитрил |  | CH3CN | Класс 2 |
| Бензол |  |  | Класс 1 |
| 1-Бутанол | *н*-Бутиловый спирт, бутан-1-ол | CH3[CH2]3OH | Класс 3 |
| 2-Бутанол | *втор*-Бутиловый спирт, бутан-2-ол | CH3CH2CH(OH)CH3 | Класс 3 |
| Бутилацетат | Бутиловый эфир уксусной кислоты | CH3COO[CH2]3CH3 | Класс 3 |
| *трет*-Бутилметиловый эфир | 2-Метокси-2-метилпропан | (CH3)3COCH3 | Класс 3 |
| *трет*-Бутиловый спирт | *трет*-Бутанол | (CH3)3COH | Класс 2 |
| Гексан | *н*-Гексан | CH3[CH2]4CH3 | Класс 2 |
| Гептан | *н*-Гептан | CH3[CH2]5CH3 | Класс 3 |
| N,N-Диметилацетамид | ДМА | CH3CON(CH3)2 | Класс 2 |
| Диметилсульфоксид | Метилсульфинилметан, метилсульфоксид, ДМСО | (CH3)2SO | Класс 3 |
| N,N-Диметилформамид | ДМФА | HCON(CH3)2 | Класс 2 |
| 1,2-Диметоксиэтан | Диметиловый эфир этиленгликоля | H3COCH2CH2OCH3 | Класс 2 |
| 1,4-Диоксан | *п*-Диоксан, [1,4]диоксан |  | Класс 2 |
| 1,2-Дихлорэтан | *сим*-Дихлорэтан, этилендихлорид, этиленхлорид | CH2ClCH2Cl | Класс 1 |
| 1,1-Дихлорэтен | 1,1-Дихлорэтилен, винилиденхлорид | H2C=CCl2 | Класс 1 |
| 1,2-Дихлорэтен | 1,2-Дихлорэтилен, ацетилендихлорид | ClHC=CHCl | Класс 2 |
| Диэтиловый эфир  | Этиловый эфир, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан | CH3CH2OCH2CH3 | Класс 3 |
| Изобутилацетат | Изобутиловый эфир уксусной кислоты | CH3COOCH2CH(CH3)2 | Класс 3 |
| Изопропилацетат | Изопропиловый эфир уксусной кислоты | CH3COOCH(CH3)2 | Класс 3 |
| Ксилол\* | Диметилбензол |  | Класс 2 |
| Кумол | Изопропилбензол, (1-метилэтил)бензол |  | Класс 2 |
| Метанол | Метиловый спирт | CH3OH | Класс 2 |
| Метилацетат | Метиловый эфир уксусной кислоты | CH3COOCH3 | Класс 3 |
| 3-Метил-1-бутанол | Изоамиловый спирт, изопентиловый спирт, 3-метилбутан-1-ол | (CH3)2CHCH2CH2OH | Класс 3 |
| Метилбутилкетон | 2-Гексанон, гексан-2-он | CH3[CH2]3COCH3 | Класс 2 |
| Метиленхлорид | Дихлорметан | CH2Cl2 | Класс 2 |
| Метилизобутилкетон | 4-Метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК | CH3COCH2CH(CH3)2 | Класс 3 |
| N-Метилпирролидон | 1-Метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон |  | Класс 2 |
| 2-Метил-1-пропанол | Изобутиловый спирт, 2-метилпропан-1-ол | (CH3)2CHCH2OH | Класс 3 |
| 2-Метилтетрагидрофуран | 2-Метилоксолан,тетрагидросильван |  | Класс 3 |
| Метилциклогексан | Циклогексилметан |  | Класс 2 |
| Метилэтилкетон | 2-Бутанон, МЭК, бутан-2-он | CH3CH2COCH3 | Класс 3 |
| 2-Метоксиэтанол | Монометиловый эфир этиленгликоля | CH3OCH2CH2OH | Класс 2 |
| Муравьиная кислота |  | HCOOH | Класс 3 |
| Нитрометан |  | CH3NO2 | Класс 2 |
| Пентан | *н*-Пентан | CH3[CH2]3CH3 | Класс 3 |
| 1-Пентанол | Амиловый спирт, пентан-1-ол, пентиловый спирт | CH3[CH2]3CH2OH | Класс 3 |
| Пиридин |  |  | Класс 2 |
| 1-Пропанол | Пропан-1-ол, Пропиловый спирт | CH3CH2CH2OH | Класс 3 |
| 2-Пропанол | Пропан-2-ол, Изопропиловый спирт | (CH3)CHOH | Класс 3 |
| Пропилацетат | Пропиловый эфир уксусной кислоты | CH3COOCH2CH2CH3 | Класс 3 |
| Сульфолан | Тетрагидротиофен-1,1-диоксид |  | Класс 2 |
| Тетрагидрофуран | Тетраметиленоксид, Оксациклопентан |  | Класс 2 |
| Тетралин | 1,2,3,4-Тетрагидронафталин |  | Класс 2 |
| Толуол | Метилбензол |  | Класс 2 |
| 1,1,1-Трихлорэтан | Метилхлороформ | CH3CCl3 | Класс 1 |
| 1,1,2-Трихлорэтен | Трихлорэтен | HClC=CCl2 | Класс 2 |
| Триэтиламин | *N*, *N*-диэтилэтанамин | N(CH2CH3)3, | Класс 3 |
| Углерод четыреххлористый | Тетрахлорметан | CCl4 | Класс 1 |
| Уксусная кислота | Этановая кислота | CH3COOH | Класс 3 |
| Формамид | Метанамид | NCONH2 | Класс 2 |
| Хлоробензол |  |  | Класс 2 |
| Хлороформ | Трихлорметан | CHCl3 | Класс 2 |
| Циклогексан | Гексаметилен |  | Класс 2 |
| Циклопентилметиловый эфир | Метоксициклопентан |  | Класс 2 |
| Этанол | Этиловый спирт | CH3CH2OH | Класс 3 |
| Этилацетат | Этиловый эфир уксусной кислоты | CH3COOCH2CH3 | Класс 3 |
| Этиленгликоль | 1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол | HOCH2CH2OH | Класс 2 |
| Этилформиат | Этиловый эфир муравьиной кислоты | HCOOCH2CH3 | Класс 3 |
| 2-Этоксиэтанол | Целлозольв | CH3CH2OCH2CH2OH | Класс 2 |

\* Обычно 60 % *м*-ксилола, 14 % *п*-ксилола, 9 % о-ксилола и 17 % этилбензола.

Приложение 2

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Влияние органических летучих растворителей на окружающую среду

Некоторые из остаточных органических растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, внесены в перечень токсичных химических соединений в соответствии с международными правовыми документами. В задачи уполномоченных органов входит определение допустимых уровней воздействия химических веществ. Основная их цель – защита здоровья человека и окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимальных, безопасных допустимых норм воздействия, обычно основываются на долгосрочных исследованиях. Когда данные долгосрочных испытаний недоступны, могут быть использованы данные краткосрочных испытаний с модификацией подхода, например, использование более высоких коэффициентов корреляции. Подход, описанный в данной ОФС, относится, прежде всего, к долгосрочным воздействиям или пожизненным воздействиям на население окружающей среды, в частности, воздуха, продуктов питания, питьевой воды и др.

Остаточные органические растворители в лекарственных средствах

Допустимые нормы воздействия в этой ОФС установлены в соответствии с методологией и данными токсичности, приведёнными в международных документах, содержащих информацию о рисках. Однако, при установлении допустимых норм воздействия должны быть приняты некоторые допущения относительно остаточных органических растворителей, которые используются в процессе синтеза и изготовления лекарственных средств, а именно:

1) пациенты (не всё население) используют лекарственные средства для лечения болезней или для профилактики с целью предотвращения возникновения инфекции или болезни;

2) предположение о воздействии на продолжительность жизни пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может рассматриваться как рабочая гипотеза, чтобы уменьшить риск для здоровья человека;

3) остаточные органические растворители - неизбежные компоненты фармацевтического производства и зачастую являются составной частью лекарственных средств;

4) остаточные органические растворители не должны превышать рекомендуемые концентрации, кроме исключительных обстоятельств;

5) данные о токсикологических испытаниях, которые используются для определения приемлемых концентраций остаточных органических растворителей, должны быть зафиксированы с использованием соответствующих протоколов, описанных в соответствующих документах.

Приложение 3

МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМЫХ НОРМ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей класса 1 используют метод Гейлора-Коделла. Для установления допустимых норм воздействия экстраполяцию с использованием математических моделей следует применять только в тех случаях, когда есть достоверные данные о канцерогенности. Пределы воздействия для растворителей класса 1 могли быть определены с использованием высокого значения коэффициента корреляции (например, от 10 000 до 100 000) для определения уровня, при котором не наблюдается эффект. Обнаружение и количественное определение этих растворителей следует проводить валидированными аналитическими методиками.

Пределы воздействия для растворителей класса 2 в этой ОФС были установлены на основе значений ДСВ, которые определяются путём вычисления согласно методикам определения допустимых норм воздействия в лекарственных средствах и методам, принятым для оценки риска химических веществ в отношении здоровья человека.

ДСВ *–* допустимое суточное воздействие, это максимально приемлемое суточное воздействие остаточного органического растворителя в лекарственном препарате.

УННЭ – уровень, при котором не наблюдается эффект.

МУНЭ – уровня, при котором наблюдается минимальный эффект.

Метод описан ниже, чтобы пояснить происхождение значений ДСВ. Чтобы использовать значения ДСВ, приведённые в таблицах 1–4 этого документа, нет необходимости производить эти вычисления.

В экспериментах на животных значения ДСВ рассчитывают исходя из УННЭ или МУНЭ по формуле (1):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (1) |

Значение ДСВ преимущественно получают на основании УННЭ. Если значения УННЭ неизвестны, могут быть использованы значения МУНЭ. Коэффициенты корреляции, предложенные здесь для экстраполяции на человека данных, полученных на животных, – это те же "коэффициенты неопределенности", "коэффициенты корреляции" или "коэффициенты безопасности". Во всех расчётах принимается предположение о 100 % системном воздействии независимо от способа применения лекарств.

Коэффициенты корреляции:

 – коэффициент корреляции для расчёта экстраполяции между видами;

 = 2 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на собаках;

 = 2,5 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на кроликах;

 = 3 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на обезьянах;

 = 5 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на крысах;

 = 10 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на других животных;

 = 12 при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на мышах.

 принимает во внимание отношение площади поверхности тела к массе тела соответствующих видов животных и человека. Площадь поверхности вычисляют по формуле (2):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (2) |
| где | *m* | – | масса тела; |
|  | *k* | – | константа, принята равной 10; |

Массы тела, используемые в уравнении, представлены в табл. 5.

Таблица 5 - Значения, использованные при расчётах в данном документе

|  |  |
| --- | --- |
| Масса крысы | 425 г |
| Масса беременной крысы | 330 г |
| Масса мыши | 28 г |
| Масса беременной мыши | 30 г |
| Масса морской свинки | 500 г |
| Масса макаки-резус | 2,5 кг |
| Масса кролика (беременного или нет) | 4 кг |
| Масса гончей собаки (бигль) | 11,5 кг |
| Дыхательный объём крысы | 290 л/сут |
| Дыхательный объём мыши | 43 л/сут |
| Дыхательный объём кролика | 1440 л/сут |
| Дыхательный объём морской свинки | 430 л/сут |
| Дыхательный объём человека | 28800 л/сут |
| Дыхательный объём собаки | 9000 л/сут |
| Дыхательный объём обезьяны | 1150 л/сут |
| Потребление воды мышью | 5 мл/сут |
| Потребление воды крысой | 30 мл/сут |
| Потребление пищи крысой | 30 г/сут |

F2 – коэффициент 10, учитывающий индивидуальную изменчивость. Коэффициент, равный 10, обычно принимают для всех органических растворителей и используют в данной ОФС.

F3 – переменный коэффициент для расчёта в исследованиях токсичности при кратковременных воздействиях.

F3 = 1 для испытаний, которые длятся, по меньшей мере, в течение периода, равного половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов и кроликов; 7 лет для собак, котов и обезьян).

F3 = 1 для репродуктивных (воспроизводительных) испытаний, которые охватывают весь период органогенеза,

F3 = 2 для испытаний в течение 6 месяцев на грызунах, или 3,5 лет - не на грызунах,

F3 = 5 для 3-х месячных испытаний на грызунах, или 2-х летних - не на грызунах,

F3 = 10 для испытаний более короткой продолжительности.

Для всех промежуточных испытаний необходимо использовать более высокий коэффициент (например, для 9-месячных испытаний на грызунах используется коэффициент = 2).

F4 – коэффициент, который может применяться при высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности. В испытаниях репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:

F4 = 1 для эмбриональной токсичности, связанной с материнской токсичностью (интоксикацией);

F4 = 5 для эмбриональной токсичности (интоксикацией), не связанной с материнской;

F4 = 5 для тератогенного эффекта, связанного с материнской интоксикацией;

F4 = 10 для тератогенного эффекта, не связанного с материнской интоксикацией.

F5 – переменный коэффициент, который может применяться, если УННЭ (уровень, не вызывающий эффекта) не был установлен. Когда доступны только данные уровня МУНЭ (уровень, вызывающий минимальный эффект) то, в зависимости от уровня токсичности, может использоваться коэффициент вплоть до 10.

Допускается, что масса тела взрослого человека любого пола равна 50 кг. Эта относительно небольшая величина обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности стандартной массе человека 60 или 70 кг, который часто используется в таких вычислениях. Известно, что многие взрослые пациенты весят менее 50 кг, поэтому в этом случае при определении ДСВ используются другие коэффициенты. Если лекарственное средство, содержащее растворитель, предназначено для педиатрии, то необходимо сделать корректировку на ещё меньшую массу тела.

В качестве примера применения этого уравнения приведено испытание токсичности ацетонитрила на мышах. Установлено, что значение УННЭ - 50,7 мг/(кг·сут). ДСВ для ацетонитрила при этом рассчитывали следующим образом:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

В этом примере:

F1 = 12, учитывает экстраполяцию на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

F2 = 10, учитывает индивидуальную изменчивость;

F3 = 5, так как продолжительность испытаний составила только 13 недель;

F4 = 1, так как с серьёзной токсичностью не сталкивались;

F5 = 1, так как был определён уровень, не вызывающий эффекта.

Для перерасчёта концентраций газов, используемых в дыхательных (ингаляторных) испытаниях из ppm в мг/л или мг/м3, использовали уравнение для идеального газа: PV = nRT. В качестве примера приведено испытание репродуктивной токсичности на крысах в результате вдыхания четыреххлористого углерода (М.м. 153,84).

|  |
| --- |
|  |

Для перевода в мг/м3 используют отношение 1000 л = 1 м3.