

国际人用药品注册技术协调会

**ICH 协调指导原则**

## **ICH Q3E：可提取物与浸出物指导原则**

支持性文件：3类浸出物专论

草案

2025年8月1日签署

目前为公开征求意见阶段

在 ICH 进程的第 2 阶段，ICH 大会按照国家或地区程序，将相应 ICH 专家工作组商定的共识草案文本或指导原则转交给 ICH 地区的监管机构，供内部和外部征求意见。

## ICH Q3E: 可提取物与浸出物指导原则

### 支持性文件: 3类浸出物专论

#### 文件历史

编码	历史	日期
Q3E	在第 2a/b 阶段中获得 ICH 大会监管成员批准，发布以公开征求意见。	2025 年 8 月 1 日
Q3E 支持性文件	在第 2 阶段中获得 ICH 大会监管成员批准，与 ICH Q3E: 可提取物与浸出物指导原则一并发布以公开征求意见。	2025 年 8 月 1 日

**法律声明:** 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公  
共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进  
行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标识、区分或以其他方式标记对文件  
进行的修改。必须避免任何对原始文件的改编、调整或翻译是由 ICH 认可或发起的印象。  
本文件根据现有内容提供，不附带任何保证。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对  
任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件，必须获得版  
权所有人的复制许可。

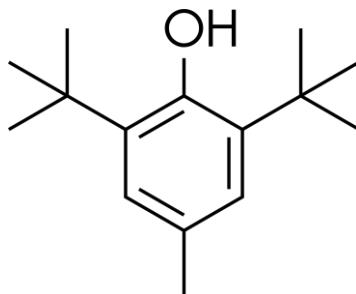
# ICH Q3E: 可提取物与浸出物指导原则

## 支持性文件: 3类浸出物专论

### 目录

2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 ( BHT ) .....	4
芥酸酰胺 .....	7
3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸 ( Irganox 1310 ) .....	10
4-叔戊基苯酚 .....	14
顺式-1,1,5,5-四甲基-2-(1-甲基乙烯基)-3-(2,2,4-三甲基戊基)-环己烷 ( 橡胶低聚物 C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> ) .....	17
常见脂肪酸浸出物 ( C12-C22 ) .....	21

## 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT)



### BHT (CAS号 128-37-0) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 汇总

BHT		
给药途径	口服给药 (μg/天)	注射给药 (μg/天)
急性*	25,000	12,500
慢性	25,000	12,500

\*急性可接受暴露水平适用于≤1 个月的每日给药

### 前言

2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚，通常称为二丁基羟基甲苯 (BHT)，是一种合成的抗氧化剂和/或稳定剂，广泛用于食品、化妆品、制药和石油工业使用的聚合物中 (经合组织，2002 年；世卫组织，1986 年)。据观察，BHT 是一种与药品生产和包装组件/系统相关的浸出物或可提取物 (Parris 等人，2020 年)。

### 安全性总结

毒性	是	否
致突变性		X
极强效或强效皮肤致敏物		X
皮肤和眼刺激性	X (轻微)	
全身毒性	X (肝脏和肾上腺)	

粮农组织/世卫组织食品添加剂联合专家委员会 (JECFA, 1996 年) 确定了每日允许摄入量 (ADI) 为 0-0.3 mg/kg/天；与欧洲食品安全局 (EFSA) 0.25 mg/kg/天的每日允许摄入量一致 (EFSA, 2012 年)。

## 限制性毒性

可接受暴露水平和 PDE 的依据	
<b>PoD 研究:</b>	符合 GLP 标准的掺食给药两代和致癌性研究 (EFSA 也选用该研究推导 ADI 值)
<b>种属:</b>	大鼠
<b>剂量:</b>	25 mg/kg/天、100 mg/kg/天和 500 mg/kg/天 (F0 代) 直至哺乳期结束。除高剂量组为 250 mg/kg/天外, F1 代各组给予相同剂量, 直至 141-144 周
<b>观察结果和限制性毒性:</b>	在 $\geq 100$ mg/kg/天的剂量下观察到的肝脏 (相对重量增加, 肝酶和总细胞色素 P450 含量出现具有统计学意义的增加, 组织病理学相关性) 和肾上腺组织病理学结果
<b>PoD:</b>	NOAEL = 25 mg/kg/天
<b>参考文献:</b>	McFarlane 等人, 1997 年

## 口服可接受暴露水平和 PDE:

口服计算	
<b>PoD</b>	25 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 22 个月)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 1
<b>F4 (肝脏检查结果)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (PoD 途径外推)</b>	不适用
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
急性可接受暴露水平 = $25 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 25 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 25,000 \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $25 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 25 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 25,000 \mu\text{g/天}$	

## 注射可接受暴露水平和 PDE:

在缺乏注射重复给药毒性研究数据的情况下, 采用口服 PoD 研究的数据推导包含生物利用度校正因子 (F6) 的注射给药值。肝脏和肾上腺检查结果证明, 重复掺食给药后, BHT 具有系统性生物利用度。此外, 计算机模拟预测的吸收率和经口生物利用度分别为:

- 人类: 98.4% 和 51.8%
- 大鼠: 95.3% 和 49.1%

根据证据权重, F6 设为 2。

非胃肠道给药计算	
<b>PoD</b>	25 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 22 个月)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 1
<b>F4 (肝脏检查结果)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (全身毒性和生物利用度: 预测值)</b>	2
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
急性可接受暴露水平 = $25 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 2) = 12.5 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 12,500 \mu\text{g/天}$	
慢性 PDE = $25 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 2) = 12.5 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 12,500 \mu\text{g/天}$	

## 参考文献

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). SIDS Initial Assessment Report For SIAM 14. Chemical: 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT). (CAS N: 128-37-0) Paris, France 26-28 March. 2002.

World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans – Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. 1986.

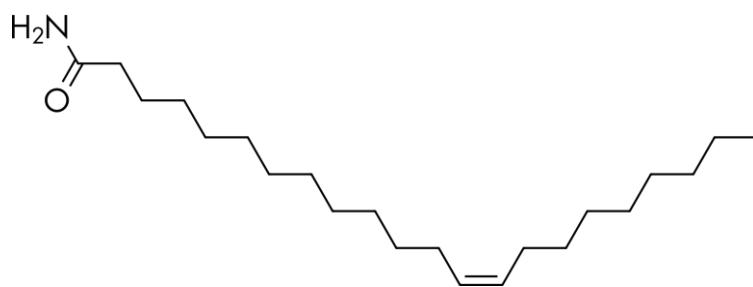
Parris et al. "Considerations when deriving compound-specific limits for specific limits for extractables and leachables from pharmaceutical products: Four case reports," Regulatory Toxicology and Pharmacology, vol. 118, p. 104802, 2020.

European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive - EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). The EFSA Journal 2012;10 (3).

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), "BHT," 1996. [Online]. Available: <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm>. [Accessed 22 12 2021].

McFarlane M, Price SC, Cottrell S, Grasso P, Bremmer JN, Bomhard EM and Hinton RH, 1997. Hepatic and associated response of rats to pregnancy, lactation and simultaneous treatment with butylated hydroxytoluene. Food and Chemical Toxicology 35, 753-767.

## 芥酸酰胺



### 芥酸酰胺 (CAS 号 112-84-5) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 汇总

芥酸酰胺		
给药途径	口服给药 (μg/天)	注射给药 (μg/天)
急性*	1,000,000	100,000
慢性	200,000	20,000

\*急性可接受暴露水平适用于≤1 个月的每日给药

### 前言

芥酸酰胺是一种初级脂肪酰胺，由芥酸羧基与氨缩合而成，通常作为滑爽剂用于塑料制造业（加拿大卫生部，2019 年）。据观察，芥酸酰胺是一种与药品生产和包装组件/系统相关的潜在浸出物。

### 安全性总结

毒性	是	否
致突变性		X
极强效或强效皮肤致敏物		X
皮肤和眼刺激性		X
全身毒性	X	

## 限制性毒性

可接受暴露水平和 PDE 的依据	
<b>PoD 研究:</b>	符合 OECD 408 和 GLP 标准的 90 天经口灌胃毒性研究
<b>种属:</b>	大鼠
<b>剂量:</b>	100 mg/kg/天、300 mg/kg/天和 1,000 mg/kg/天 (标示剂量)
<b>观察结果和限制性 毒性:</b>	在任何剂量下均未观察到给药相关不良反应。
<b>PoD:</b>	NOAEL = 1,000 mg/kg/天
<b>参考文献:</b>	ECHA, 2023

## 口服可接受暴露水平和 PDE:

口服计算	
<b>PoD</b>	1,000 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 90 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 5
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (PoD 途径外推)</b>	不适用
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
急性可接受暴露水平 = $1,000 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1)$ = $1,000 \text{ mg} \times 1000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 1,000,000 (\mu\text{g/天})$	
慢性 PDE = $1,000 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 200 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ = $200,000 (\mu\text{g/天})$	

## 注射可接受暴露水平和 PDE:

在缺乏注射重复给药毒性研究数据的情况下, 基于芥酸酰胺的理化特性 (MW = 337.6 g/mol, 预测 LogP 8.8), 采用口服 PoD 研究的数据推导包含生物利用度校正因子 (F6) 的注射给药 PDE。因此, F6 设为 10。

非胃肠道给药计算	
<b>PoD</b>	1,000 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10

<b>F3 (PoD 研究持续时间: 90 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 5
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (理化特性)</b>	10
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
<b>急性可接受暴露水平</b> = $1,000 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 10)$ $= 100 \text{ mg} \times 1000 \text{ } \mu\text{g/mg} = \mathbf{100,000} (\mu\text{g/天})$	
<b>慢性 PDE</b> = $1,000 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1 \times 10) = 20 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ $= \mathbf{20,000} (\mu\text{g/天})$	

## 参考文献

ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Skin Sensitization (001)." European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/5/2> (accessed 28-Aug-2023).

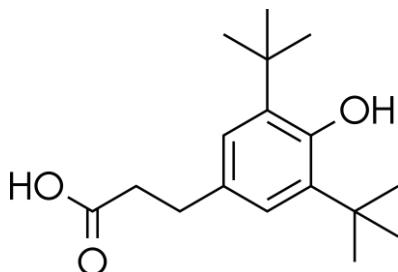
ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Skin Irritation/Corrosion (001)." European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/4/2> (accessed 28-Aug-2023).

ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Eye irritation (001)." <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/4/3> (accessed 12.11.2023, 2023).

Health Canada, "Screening Assessment - Fatty Acid Group. Chemical Abstracts Service Registry Numbers: 112-84-5, 301-02-0, 68784-17-8," Environment and Climate Change Canada, Canada, Apr-2019 2018. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/fatty-amides/Screening-assessment-fatty-amides-group.pdf>

ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Repeated Dose Toxicity: oral (001)." European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/6/2/?documentUUID=06ab1964-ea5a-45df-92a3-4158ef61588b> (accessed 28-Aug-2023).

## 3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸 (Irganox 1310)



Irganox 1310 (CAS号 20170-32-5) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 汇总

Irganox 1310		
给药途径	口服给药 (μg/天)	注射给药 (μg/天)
急性*	300,000	300,000
慢性	30,000	30,000

\*急性可接受暴露水平适用于≤1 个月的每日给药

### 前言

3,5-二叔丁基-4-羟基苯基丙酸 (商品名: Irganox 1310) 是一种苯基丙酸, 是抗氧化剂季戊四醇四 (3- (3,5-二叔丁基-4-羟基苯基) 丙酸酯 (商品名: Irganox 1010) 的水解降解产物。Irganox 1010 常被添加于药品包装组件/系统使用的聚合材料中, 如医用输液袋, 以增强稳定性并防止老化。据观察, Irganox 1310 是一种与药品生产和包装组件/系统相关的浸出物 (Zhang F 等人, 2016 年; Tao B 等人, 2020 年)。

### 安全性总结

毒性	是	否
致突变性*		X
极强效或强效皮肤致敏物*		X
皮肤和眼刺激性*	X (苯酚结构基团)	
全身毒性**		X

\*基于计算机模拟预测

\*\*基于替代结构重复给药毒性数据

尚无有关 Irganox 1310 的毒性研究数据; 但是, 有结构相近类似物 3-(3-叔丁基-4-羟基苯基)丙酸的研究数据, Tanimoto 相似性评分为 98.5% (PubChem, 2024 年; REACH, 2014 年)。3-(3-叔丁基-4-羟基苯基)丙酸比 Irganox 1310 少一个叔丁基, 这预计会降低空间位阻, 从而产生更具反应性的苯酚。不需要额外的校正因子。

	浸出物	替代物
名称	3,5-二叔丁基-4-羟基苯丙酸 (Irganox 1310)	3-(3-叔丁基-4-羟基苯基)丙酸
结构		
CAS#	20170-32-5	107551-67-7
分子量 (g/mol)	278.4	222.28
Log P	4.7	3

### 替代物限制性毒性

可接受暴露水平和 PDE 的依据	
PoD 研究:	符合 OECD 407 标准的 28 天经口灌胃毒性研究
种属:	大鼠
剂量:	10 mg/kg/天、50 mg/kg/天和 300 mg/kg/天
观察结果和限制性毒性:	在任何剂量下均未观察到给药相关不良反应。
PoD:	NOAEL = 300 mg/kg/天
参考文献:	REACH, 2014 年

### 口服可接受暴露水平和 PDE:

口服计算	
PoD	300 mg/kg/天
BW	50 kg
F1 (大鼠)	5
F2 (种内变异性)	10
F3 (PoD 研究持续时间: 28 天)	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 10
F4 (无严重毒性)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (PoD 途径外推)	不适用
F7 (替代物选择)	1
急性可接受暴露水平 = $300 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1) =$ $300 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 300,000 (\mu\text{g/天})$	

<b>慢性 PDE</b> = $300 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 30 \text{ mg} \times 1000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ = <b>30,000 ( } \mu\text{g/天) }</b>
--

### 注射可接受暴露水平和 PDE:

在缺乏注射重复给药毒性研究数据的情况下，采用口服 PoD 研究的数据推导包含生物利用度校正因子 (F6) 的注射给药 PDE。计算机模拟预测的吸收率和经口生物利用度分别为 100% 和 95.6%。

非胃肠道给药计算	
<b>PoD</b>	300 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 28 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 10
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (理化特性)</b>	1
<b>F7 (替代物选择)</b>	1
急性可接受暴露水平 = $300 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1) = 30 \text{ mg} \times 1000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ = <b>300 mg x 1000 } } \mu\text{g/mg = 300,000 ( } } \mu\text{g/天) }</b>	
<b>慢性 PDE</b> = $300 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1) = 30 \text{ mg} \times 1000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ = <b>30,000 ( } } \mu\text{g/天) }</b>	

### 参考文献

Zhang FF, Cai R, and Zhou YJ. (2016) Determination of Irganox 1310 degraded from Irganox 1010 in the extraction of three-layer co-extrusion bag for infusion. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, Volume 36, Number 5, 2016, pp. 933-937(5). <https://www.ingentaconnect.com/content/jpa/cjpa/2016/00000036/00000005/art00028>.

Tao B, Wang G, Yin Z, Pu X, Jiang Y, Zhang L, Cheng J, Li Y, Zhang J. (2020) Determination of the Contents of Antioxidants and Their Degradation Products in Sodium Chloride Injection for Blood Transfusion. *J Anal Methods Chem.* 2020 Jun 22;2020:8869576. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2020/8869576>.

OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Prediction results of 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propanoic acid (CAS 20170-32-5) for profilers: “Protein binding by OASIS”, “Protein binding by OECD”, “Protein binding alerts for skin sensitization according to GHS”, “Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS”, “Protein

Binding Potency h-CLAT" and "Respiratory sensitization". Predictions performed: 1-25-25.

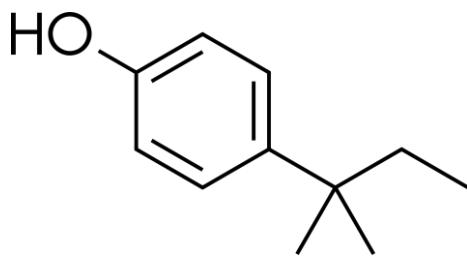
OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Prediction results of 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propanoic acid (CAS 20170-32-5) for profilers: "Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR" and "Skin irritation/ corrosion Inclusion rules by BfR". Predictions performed: 1-25-25.

OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Profiler: Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR. Version: 2.0. December 2016.

OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Profiler: Skin irritation/corrosion Inclusion rules by BfR. Version: 3.0. December 2016.

Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). 3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionic acid: Toxicity information: Repeated dose toxicity: Oral: 001 Key Experimental result. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/6138/7/6/2>. Published Apr 2011. Updated Jan 2014. Accessed Jan 2025.

## 4-叔戊基苯酚



### 4-叔戊基苯酚 (CAS 号 80-46-6) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 汇总

4-叔戊基苯酚		
给药途径	口服给药 (μg/天)	注射给药 (μg/天)
急性*	50,000	25,000
慢性	5,000	2,500

\*急性可接受暴露水平适用于≤1 个月的每日给药

### 前言

4-叔戊基苯酚是一种烷基化苯酚，用作清洁剂中的抑菌剂，以及合成橡胶、塑料材料和树脂制造中的抗氧化剂和紫外线稳定剂 (PubChem, 2024 年; AICIS 报告, 2021 年)。据观察和报告，它是包装组件/系统的浸出物。

### 安全性总结

毒性	是	否
致突变性		X
极强效或强效皮肤致敏物		X
皮肤和眼刺激性	X	
全身毒性	X 体重增长下降 10% - 50%	

4-叔戊基苯酚是一种已知的环境内分泌干扰物，对人类健康无内分泌干扰作用，因此该终点不被视为限制性毒性 (ECHA, 2021 年)。

## 限制性毒性

可接受暴露水平和 PDE 的依据	
<b>PoD 研究:</b>	经口给药产前发育毒性研究
<b>种属:</b>	大鼠
<b>剂量:</b>	0 mg/kg/天、50 mg/kg/天、200 mg/kg/天和 500 mg/kg/天, 妊娠第 6-15 天给药
<b>观察结果和限制性毒性:</b>	母体毒性 $\geq 200 \text{ mg/kg/天}$ (脱毛、尿液染色、呼吸音异常、软便发生率增加, 体重增长和摄食量下降 10% - 50%)。在 500 mg/kg/天剂量下, 出现继发于母体毒性的胎仔效应 (肋骨弯曲和胎仔体重下降 6%)
<b>PoD:</b>	母体毒性的 NOAEL 为 50 mg/kg/天, 发育毒性的 NOAEL 为 200 mg/kg/天。
<b>参考文献:</b>	EA, 2008 年; AICIS, 2021 年

## 口服可接受暴露水平和 PDE:

口服计算	
<b>PoD</b>	50 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 妊娠第 6-15 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 10
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (PoD 途径外推)</b>	不适用
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
急性可接受暴露水平 = $50 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1)$ = $50 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg} = 50,000 (\mu\text{g/天})$	
慢性 PDE = $50 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 5 \text{ mg} \times 1,000 \mu\text{g/mg}$ = $5000 (\mu\text{g/天})$	

## 注射可接受暴露水平和 PDE:

在缺乏注射重复给药毒性研究数据的情况下, 采用口服 PoD 研究的数据推导包含生物利用度校正因子 (F6) 的注射给药值。计算机模拟预测的吸收率和经口生物利用度分别为 100% 和 61.7%。因此, F6 设为 2。

非胃肠道给药计算	
<b>PoD</b>	50 mg/kg/天

<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 妊娠第 6-15 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1
	慢性 PDE 为 10
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (生物利用度: 预测值)</b>	2
<b>F7 (交叉参照)</b>	不适用
$\text{急性可接受暴露水平} = 50 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 2)$ $= 25 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = 25,000 \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	
$\text{慢性 PDE} = 50 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 2) = 2.5 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg}$ $= 2500 \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	

## 参考文献

PubChem (2024) Compound Summary for CID 6643, 4-Tert-Amylphenol, National Center for Biotechnology Information. Retrieved December 20, 2024. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6643>

Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). m-Tolyl methylcarbamate: Substance Infocard. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.165>

Registration, Evaluation, Authorisation & Restriction of Chemicals (REACH). p-(1,1-dimethylpropyl)phenol: Toxicological Information: Sensitisation: Skin sensitisation. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14435/7/5/2>

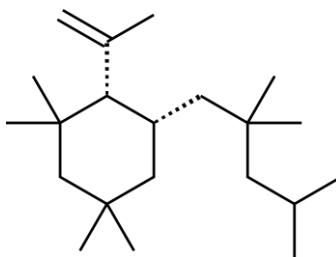
USEPA/Office of Pesticide Programs; Evaluation of Database for the Reregistration Eligibility Decision Document Disciplinary Chapter - Para-tertiary amylophenol (4-t-amylophenol) and its sodium and potassium salts, pp.7-8 Identification Number: EPA-HQ-OPP-2005-0181-0015 (July 12, 2005).

European Chemical Agency (ECHA) Endocrine disruptor assessment list. <https://echa.europa.eu/it/ed-assessment/-/dislist/details/0b0236e18564ffda>. Published: Oct 2020. Updated: Feb 2021. Accessed: May 2025

Candidate List of substances of very high concern for Authorisation (published in accordance with Article 59(10) of the REACH Regulation) <https://echa.europa.eu/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e180e22a96>

Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS), Phenol, 4-(1,1-dimethylpropyl)- (4-tertpentylphenol), Evaluation statement. September 14, 2021.

顺式-1,1,5,5-四甲基-2-(1-甲基乙烯基)-3-(2,2,4-三甲基戊基)-环己烷  
(橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>)



橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub> (CAS 号 114123-73-8) 的急性可接受暴露水平和慢性 PDE 汇总

(橡胶低聚物 C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> )		
给药途径	口服给药 (μg/天)	注射给药 (μg/天)
急性*	100,000	10,000
慢性	10,000	1,000

\*急性值适用于≤1 个月的每日给药

## 前言

顺式-1,1,5,5-四甲基-2-(1-甲基乙烯基)-3-(2,2,4-三甲基戊基)-环己烷 (也称为橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>) 属于倍半萜类有机化合物。这些化合物是含有三个连续异戊二烯单元的萜烯 (Feunang 等人, 2016 年)。橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub> 是一种用于制备丁基橡胶和异戊二烯共聚反应的低聚物 (Chemical Book, 2023 年)。据观察, 橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub> 是一种与药用橡胶生产和包装组件相关的浸出物或可提取物。

## 安全性总结

毒性	是	否
致突变性*		X
极强效或强效皮肤致敏物*		X
皮肤和眼刺激性*		X
全身毒性**		X

\*基于计算机模拟预测

\*\*基于替代结构重复给药毒性数据

目前尚无有关橡胶低聚物 C<sub>21</sub>H<sub>40</sub> 的全身毒性研究数据; 但是, 利用美国 EPA 相似物识别法 (AIM, 2025 年) 测定了结构相近类似物 3,3,5,5-四甲基-4-乙氧基乙烯基环己酮, 并将其选为 PDE 推导的替代品。基于下文所示 MW 和 Log P 理化特性, 采用了从经口给药外推到非胃肠道给药的暴露校正因子 F6=10。对于交叉参照的替代结构选择, 无需额外的校正因子。

	浸出物	替代物
名称	橡胶低聚物 C <sub>21</sub> H <sub>40</sub>	3,3,5,5-四甲基-4-乙氧基乙烯基环己酮
结构		
CAS#	114123-73-8	36306-87-3
分子量 (g/mol)	292.5	224.34
Log P	8.8	3.1

### 替代物限制性毒性

可接受暴露水平和 PDE 的依据	
<b>PoD 研究:</b>	符合 OECD 422 标准的膳食联合重复给药毒性研究与生殖/发育毒性筛选试验
<b>种属:</b>	大鼠
<b>剂量:</b>	1,500、5,000 和 15,000 ppm 或 97,323,970 mg/kg/天。雄性在交配前、交配期间各暴露 2 周，直至处死（共 29 天）。雌性在交配前、交配期间、交配后各暴露 2 周和哺乳期至少暴露 4 天（共 41-47 天）
<b>观察结果和限制性毒性:</b>	肾脏（肉眼可见和组织学相关的透明小滴蓄积和颗粒管型）、肝脏（肉眼可见的结果和肝细胞肥大）、脾脏（绝对重量和相对重量）以及摄食量和体重减少
<b>PoD:</b>	NOAEL = 97-103 mg/kg/天
<b>参考文献:</b>	Api 等人, 2021 年

### 口服可接受暴露水平和 PDE:

口服计算	
<b>PoD</b>	100 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 29 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 10
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1

<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (PoD 途径外推)</b>	不适用
<b>F7 (替代物选择)</b>	1
$\text{急性可接受暴露水平} = 100 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1) \\ = 100 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = \mathbf{100,000} \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	
$\text{慢性 PDE} = 100 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 10 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} \\ = \mathbf{10,000} \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	

#### 注射可接受暴露水平和 PDE:

在缺乏注射重复给药毒性研究数据的情况下，采用口服 PoD 研究的数据推导包含生物利用度校正因子 (F6) 的注射给药 PDE。计算机模拟预测的吸收率和经口生物利用度分别为 100% 和 95.6%。

非胃肠道给药计算	
<b>PoD</b>	100 mg/kg/天
<b>BW</b>	50 kg
<b>F1 (大鼠)</b>	5
<b>F2 (种内变异性)</b>	10
<b>F3 (PoD 研究持续时间: 29 天)</b>	急性可接受暴露水平为 1 慢性 PDE 为 10
<b>F4 (无严重毒性)</b>	1
<b>F5 (NOAEL)</b>	1
<b>F6 (理化特性)</b>	10
<b>F7 (替代物选择)</b>	1
$\text{急性可接受暴露水平} = 100 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 \times 10 \times 1) \\ = 100 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} = \mathbf{10,000} \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	
$\text{慢性 PDE} = 100 \text{ mg/kg/天} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10 \times 1) = 100 \text{ mg} \times 1,000 \text{ } \mu\text{g/mg} \\ = \mathbf{1,000} \text{ ( } \mu\text{g/天)}$	

#### 参考文献

Feunang YD, Eisner R, Knox C, Chepelev L, Hastings J, Owen G, Fahy E, Steinbeck C, Subramanian S, Bolton E, Greiner R, and Wishart DS. (2016) ClassyFire: Automated Chemical Classification With A Comprehensive, Computable Taxonomy. *Journal of Cheminformatics*, 2016, 8:61.(<https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-016-0174-y>).

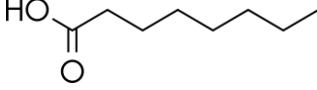
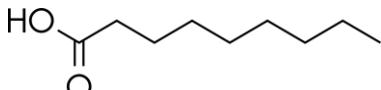
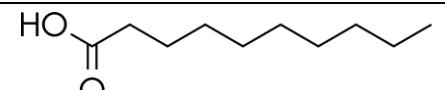
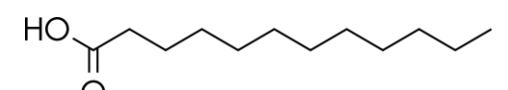
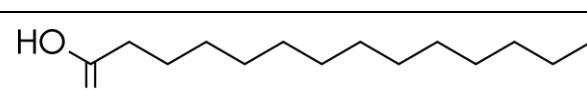
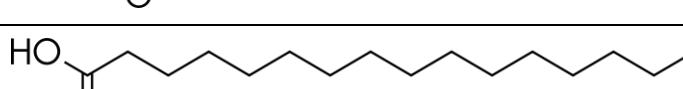
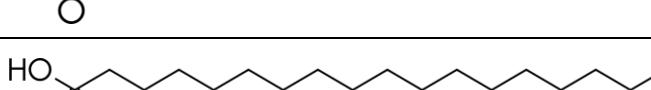
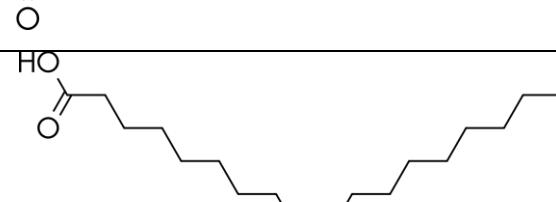
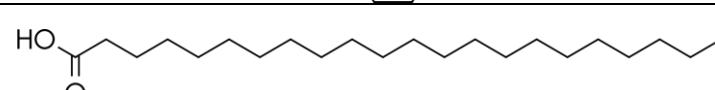
Chemical Book (2023) Cyclohexane, 1,1,5,5-tetramethyl-2-(1-methylethyl)-3-(2,2,4-trimethylpentyl)-, cis- (9CI) (CAS No. 114123-73-8). Accessed January 17, 2025. [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB75510668.htm#:~:text=Uses](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB75510668.htm#:~:text=Uses)

,1%2C1%2C5%2C5%2DTetramethyl%2D2%2D,(in%20the%20copolymerization%20of%20 isoprene.

United States Environmental Protection Agency (US EPA). Analog Identification Methodology (AIM) Tool. <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/analog-identification-methodology-aim-tool>. Accessed: Mar 2025.

A.M. Api, D. Belsito, S. Biserta, D. Botelho, M. Bruze, G.A. Burton, J. Buschmann, M.A. Cancellieri, M.L. Dagli, M. Date, W. Dekant, C. Deodhar, A.D. Fryer, S. Gadhia, L. Jones, K. Joshi, M. Kumar, A. Lapczynski, M. Lavelle, I. Lee, D.C. Liebler, H. Moustakas, M. Na, T.M. Penning, G. Ritacco, J. Romine, N. Sadekar, T.W. Schultz, D. Sealechnik, F. Siddiqi, I.G. Sipes, G. Sullivan, Y. Thakkar, Y. Tokura. (2021) RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,3,5,5-tetramethyl-4-ethoxyvinylcyclohexanone, CAS Registry Number 36306-87-3. Food and Chemical Toxicology. Volume 149, Supplement 1. 111876, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111876>.

## 常见脂肪酸浸出物 (C12-C22)

化学名称 (CAS 号)	结构
辛酸 (C8) 124-07-5	
壬酸 (C9) 112-05-0	
癸酸 (C10) 334-48-5	
月桂酸 (C12) 57-10-3	
肉豆蔻酸 (C14) 544-63-8	
棕榈酸 (C16) 57-10-3	
硬脂酸 (C18) 57-11-4	
油酸 (C18) 112-80-1	
山嵛酸 (C22) 112-85-6	

### 前言

脂肪酸通常定义为无支链的脂肪族长链羧酸，该脂肪族链的碳原子数通常为偶数。脂肪族链可以是饱和的（即碳原子仅以单键连接）、单不饱和的（即含有一个双键）或双不饱和的（即含有两个或多个双键）。本专论涵盖链长为 C8 至 C22 的不饱和以及单不饱和脂肪酸。脂肪酸是内源性物质，在饮食中普遍存在。脂肪酸也常被用作药品生产的原料，并且据观察是包装组件/系统的浸出物和可提取物 (Jolly 等人, 2022 年)。

游离脂肪酸可能存在于全肠外营养液和静脉注射脂质乳剂中。此外，月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸和油酸在口服暴露下被认定为“公认安全” (GRAS) 或 GRAS 物质的成分 (美国食品药品监督管理局 (FDA), 2018 年)，除月桂酸外，其余均已被列

入 FDA 非活性成分数据库，在已获批制剂（各种给药途径和剂型）中使用。硬脂酸（添加量 4000 ppm）也被欧洲委员会（1974 年）列入了人工调味物质清单，可添加到食品中而不会危害公众健康。

## 安全性总结

现有数据表明，脂肪酸 C8-C22 具有低度至中度急性毒性；无致突变性；非皮肤致敏物，对家兔的皮肤和眼睛无刺激性。关键的重复给药毒性研究汇总如下。

壬酸（C9）毒性研究汇总	
研究:	符合 OECD 407 和 GLP 标准的 28 天经口毒性研究
种属:	大鼠
剂量:	50 mg/kg/天、100 mg/kg/天和 1,000 mg/kg/天
观察结果和限制性毒性:	未观察到不良全身毒性作用。
NOAEL:	1,000 mg/kg/天
参考文献:	Api 等人, 2020 年

山嵛酸（C22）毒性研究汇总	
研究:	符合 OECD 422 标准的经口联合重复给药毒性研究与生殖/发育毒性筛选试验
种属:	大鼠
剂量:	100 mg/kg/天、300 mg/kg/天和 1,000 mg/kg/天
观察结果和限制性毒性:	未观察到不良毒性作用。
NOAEL:	1,000 mg/kg/天（全身和生殖/发育毒性）
参考文献:	Nagao 等人, 2002 年

脂肪酸具有共同的降解途径，代谢为乙酰辅酶 A (acetyl-CoA) 或其他关键代谢物（结构相似的分解产物）。尽管不同的结构会有不同的反应序列，但不同碳链长度、饱和以及不饱和化合物或支链化合物之间的代谢清除率预计不会有显著差异 (CIR, 2019 年)。

Jolly 等人（2022 年）综述了八种脂肪酸（包括棕榈酸、硬脂酸、月桂酸和油酸）的现有毒性数据，并提出了非胃肠道给药基于健康的暴露限值 (Jolly 等人, 2022 年)。关键考虑因素是基于临床非胃肠道给药暴露情况、胶束形成能力以及低密度脂蛋白水平伴随心血管疾病风险增加。此外，还提出了 50 mg/天的非胃肠道给药慢性类特异性值，并认为其适用于多种脂肪酸暴露，包括缺乏毒性数据的脂肪酸。

## 不饱和或单饱和脂肪酸 C8 至 C22 的可接受暴露量

根据内源性和外源性人体暴露以及非临床暴露数据，脂肪酸被认为急性和慢性毒性较低。结合产品质量考量因素，无论给药途径或暴露持续时间如何，均确定一种或多种 C8 至 C22 脂肪酸的可接受暴露量为  $\geq 10$  mg/天。

## 参考文献

Jolly RA, Bandara S, Bercu J, Callis CM, Dolan DG, Graham J, HaMai D, Barle EL, Maier A, Masuda-Herrera M, Moudgal C, Parker JA, Reichard J, Sandhu R, Fung ES. Setting impurity limits for endogenous substances: Recommendations for a harmonized procedure and an example using fatty acids. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022 Oct;134:105242. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105242. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35964842.

US Food & Drug Administration (US FDA). US 21CFR172.860 food additive fatty acids, 2018.

US Food & Drug Administration (US FDA) Center for Drug Evaluation and Research Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. Data Through: March 25, 2025 Database Last Updated: April 23, 2025. Accessed May 2025:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>

Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M, Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Ropero F, Romine J, Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S (2020) RIFM fragrance ingredient safety assessment, nonanoic acid, CAS Registry Number 112-05-0. *Food and Chemical Toxicology* 144(2020):1–9. [9 pp.]. Available:  
<https://fragrancematerialsafetyresource.elsevier.com/sites/default/files/112-05-0.pdf>.

Cosmetic Ingredient Review (CIR). Safety Assessment of Fatty Acids & Fatty Acid Salts as Used in Cosmetics, 2019. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/facids042019finalrep.pdf>

Nagao, T. et al. (2002). Combined Repeat Dose and Reproductive / Developmental Toxicity Screening Test of Docosanoic acid by Oral Administration in Rats. [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw\\_data/home/paper/paper112-85-6d.html](http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper112-85-6d.html). Testing laboratory: Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Hatano, Japan. Owner company: Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.