GC-FID 法同时测定 8 种儿童用药品中二甘醇和乙二醇的含量

王晓锋[1]，黄嘉琪[1,2]，许 凯[1]，赵 霞[1*]，杨 锐[1*]
（1. 中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050；
2. 中国药科大学，江苏南京 210009）

摘要：建立了气相色谱－氢火焰离子化检测器法同时测定 8 种共 18 批儿童用药品中二甘醇（**1**）和乙二醇（**2**）的含量。采用 DB-624 色谱柱（0.32 mm×30 m×1.8 μm），程序升温，进样口温度为 180 ℃，检测器温度为 250 ℃。结果显示，方法专属性好，**1** 和 **2** 的重复性 RSD 均小于 3%。**1** 和 **2** 均在 50 ～ 800 μg/mL 内线性关系良好。18 批儿童药物制剂的 **1** 和 **2** 回收率在 90%～ 101%，RSD 为 1.2%～ 3.1%。**1** 和 **2** 的检测限分别为 4.8、5.0 μg/mL，定量限分别为 13.8、14.4 μg/mL，为市售儿童用药品中高风险杂质成分 **1** 和 **2** 的含量检测提供了参考。

关键词：儿童用药；二甘醇；乙二醇；气相色谱 - 氢火焰离子化检测器法
中图分类号：R917；R985 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)03-0403-05
引用：王晓锋，黄嘉琪，许 凯，等. GC-FID 法同时测定 8 种儿童用药品中二甘醇和乙二醇的含量 [J]. 中国医药工业杂志，2025, 56(3): 0403-0407. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.03.015

Simultaneous Determination of Diethylene Glycol and Ethylene Glycol in Eight Pediatric Drugs by GC-FID Method

WANG Xiaofeng[1], HUANG Jiaqi[1,2], XU Kai[1], ZHAO Xia[1*], YANG Rui[1*]
(*1. National Key Lab. for Quality Control of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*)

ABSTRACT: A gas chromatography with hydrogen flame ionization detector (GC-FID) was established to simultaneously determine the contents of diethylene glycol (**1**) and ethylene glycol (**2**) in 18 batches of 8 types of pediatric drugs. The DB-624 chromatography column (0.32 mm×30 m×1.8 μm) was used, and the temperature was programmed to increase. The inlet temperature was 180 ℃, and the detector temperature was 250 ℃. The results showed that the method had good specificity, with a repeatability RSDs of less than 3% for both **1** and **2**. And it was linear for **1** and **2** in the range of 50 – 800 μg/mL. In 18 batches of pediatric drug preparations, the recovery rates of **1** and **2** were between 90% and 101%, with RSDs ranging from 1.2 % to 3.1 %. The detection limits of **1** and **2** were 4.8 and 5.0 μg/mL, respectively, and the quantification limits were 13.8 and 14.4 μg/mL, respectively, which provided a reference for the detection of **1** and **2** as the high-risk impurities in commercially available pediatric drugs.

Key Words: pediatric drug; diethylene glycol; ethylene glycol; GC-FID

二甘醇（diethylene glycol，**1**）和乙二醇（ethylene glycol，**2**）是无色、具有甜味的液体，常作为溶剂和防冻剂，在工业领域应用广泛[1—2]。在制药行业，**1** 和 **2** 可能存在于含有丙二醇、甘油、山梨醇或聚乙二醇等辅料中。**1** 和 **2** 在人体内的代谢物毒性可表现为各种症状，如腹痛、呕吐、腹泻、头痛、无法排尿，甚至是危及生命的急性肾损伤[3—8]。

收稿日期：2024-06-02
作者简介：王晓锋（1992—），女，硕士，从事药用辅料质量控制和安全性研究。
通信作者：赵 霞（1977—），女，主任药师，硕士生导师，从事药用辅料和包装材料质量控制和安全性研究。
E-mail：rayradix@126.com
杨 锐（1978—），男，研究员，从事药用辅料质量控制和安全性研究以及新型辅料开发。
E-mail：yangr@nifdc.org.cn

纵观历史，因服用被 **1** 和 / 或 **2** 污染的药品而导致大规模中毒的事件屡禁不绝。20 世纪 30 年代，美国发生的磺胺酏剂事件[9]，使用 **1** 作为溶剂，造成 105 人死亡。2006 年黑龙江齐二药生产的亮菌甲素注射液被发现含有高浓度的 **1**[10]，造成至少 11 人死亡。同年，在巴拿马发生了将含 **1** 的甘油作为药用辅料加入止咳糖浆导致 34 人死亡的事件[11]。2022 年，发生在冈比亚、印度尼西亚和乌兹别克斯坦的止咳糖浆药害事件[12—13]，是由于辅料丙二醇中 **1**（含量高达 28.6%）和 **2** 含量严重超标，造成 300 多人死亡，其中大多数是 5 岁以下儿童。惨痛的历史教训警示，将 **1** 和 **2** 有意或无意替代或掺杂在丙二醇或甘油等辅料中的现象并未得到消除。2023 年 5 月，FDA 针对 **1** 和 **2** 污染发布了严格的检测指南，要求立即对可能含有害污染物 **1** 和 **2** 的化学品进行检测。

ChP 2020 年版收载了测定药用辅料丙二醇和甘油中杂质 **1** 和 **2** 的 GC-FID 法。也有报道采用 GC 法测定泊洛沙姆 188[14]、聚山梨酯 65/85[15]、聚醚产品[16] 中的 **1** 和 **2** 含量，采用 HPLC 法测定聚氧乙烯[17] 和聚乙二醇[18] 中的 **1** 和 **2** 含量，采用 HPLC-MS 法测定污染药品中的 **1**[19]，拉曼 / 近红外光谱法快速检测甘油中的 **1**[20]。

相较于药用辅料，市售药品中由于主成分及辅料种类的复杂性，会对 **1** 和 **2** 的分析造成干扰，因此对检测方法提出了更高的要求。目前，文献报道的多种二元醇分析方法，大多数用于原材料的分析，不适用于市售药品中 **1** 和 **2** 的定量测定。考虑近年发生的 **1** 和 **2** 集体中毒事件对儿童的重大影响，结合常规实验室条件的可获得性，本研究选择含丙二醇和 / 或甘油的 8 种共 18 批市售儿童制剂，包括口服溶液、糖浆和注射液为研究对象，开发并验证同时定量测定药品中 **1** 和 **2** 含量的 GC-FID 法，以期为市售儿童用药品中高风险杂质成分 **1** 和 **2** 的含量检测提供一种有效、经济的参考。

1　仪器与试药

7890A 型气相色谱串联氢火焰离子化检测器（GC-FID）（美国 Agilent 公司）。

8 种共 18 批儿童用药品及其成分信息如表 1 所示。**1** 对照品（含量 99.8%，批号 101127-202205）、**2** 对照品（含量 99.9%，批号 101111-202205）均来源于中国食品药品检定研究院；甲醇为色谱纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　色谱条件

色谱柱 DB-624 柱（0.32 mm×30 m×1.8 μm）；柱温 起始温度为 60 ℃，维持 3 min，以 5 ℃ /min 的速率升温至 100 ℃，维持 4 min，以 5 ℃ /min 的速率升温至 150 ℃，维持 1 min，以 50 ℃ /min 的速率升温至 220 ℃，维持 30 min；进样口温度 180 ℃；FID 检测器温度 250 ℃；进样量 1 μL；分流比 10 ∶ 1。

2.2　溶液配制

混合对照品溶液：取 **1** 对照品和 **2** 对照品适量，精密称定，置同一 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，摇匀，制得 **1**、**2** 质量浓度约为 5 mg/mL 的混合对照品贮备液。精密量取混合对照品贮备液适量，用甲醇定量稀释制得质量浓度分别为 50、100、200、400、800 μg/mL 的混合对照品溶液。

供试品溶液：取 8 种共 18 批儿童用药品适量，精密称定，分别用甲醇定量稀释制得每 1 mL 中约含药品 0.2 g 的溶液，作为供试品溶液。

加标供试品溶液：取 8 种共 18 批儿童用药品约 1 g，精密称定，分别置 5 mL 量瓶中，加入 5 mg/mL 的混合对照品溶液 0.2 mL，用甲醇溶解并定容，摇匀即得。

2.3　方法学考察

2.3.1　专属性试验

取甲醇和“**2.2**”项下 200 μg/mL 的混合对照品溶液及各供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样，结果如图 1 所示。可见，溶剂甲醇、18 批药品中其他物质对 **1** 和 **2** 的测定均无干扰。

2.3.2　重复性试验

取“**2.2**”项下药品的加标供试品溶液，各 6 份，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，测得 **1** 和 **2** 含量的 RSD（n=6）均小于 3%，表明方法精密度良好。

2.3.3　线性试验

取“**2.2**”项下 50 ～ 800 μg/mL 的系列混合对

表 1 8 种共 18 批儿童用药品及其成分信息

Tab.1 A Total of 18 Batches of 8 Pediatric Drugs and Their Ingredient Information

儿童用药品	样品编号	批号	成分
对乙酰氨基酚口服溶液	A	AGH1390	对乙酰氨基酚、山梨醇溶液、聚乙二醇、丙二醇、枸缘酸、苯甲酸钠、糖精钠、香蕉香精、枸缘酸钠、丁羟基茴香醚、红色素、黄色素、纯水
	B	22120006	对乙酰氨基酚、蔗糖、高果糖浆、甘油、聚乙二醇、丙二醇、山梨醇、糖精钠、叔丁对甲氧酚、枸橼酸、枸缘酸钠、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、日落黄、诱惑红、香蕉香精
	C	221230	对乙酰氨基酚、丙二醇、甘油、乙醇、聚乙二醇 400、蔗糖、薄荷醑、香蕉香精、胭脂红
盐酸氨溴索口服溶液	D	2302219	盐酸氨溴索、丙二醇、甘油、羟乙纤维素、苯甲酸钠、糖精钠、山梨醇、橘子香精、杏子香精、薄荷脑、枸缘酸
	E	03122078	盐酸氨溴索、山梨醇、苯甲酸钠、甜菊糖苷、薄荷脑、丙二醇、蔗糖
	F	220507	盐酸氨溴索、山梨醇、丙二醇、阿司帕坦、蔗糖、苯甲酸钠、枸缘酸、柠檬香精、纯化水
	G	220626LA	盐酸氨溴索、L- 酒石酸、苯甲酸钠、甜菊素、甘油、山梨醇、丙二醇、菠萝香精、薄荷香精
	H	2212024J	盐酸氨溴索、甘油、山梨醇、丙二醇、苯甲酸、薄荷脑、橘子香精、依地酸二钠、三氯蔗糖、纯化水
氯雷他定糖浆	I	X007584	氯雷他定、丙二醇、甘油、无水枸橼酸、苯甲酸钠、蔗糖、桃味香料、纯净水
	J	2204292	氯雷他定、丙二醇、甘油、枸缘酸、苯甲酸钠、砂糖、香精
	K	2301282	氯雷他定、丙二醇、甘油、枸缘酸、苯甲酸钠、砂糖、香精
地氯雷他定糖浆	L	2210102	地氯雷他定、丙二醇等
	M	2209051	地氯雷他定、枸橼酸、枸橼酸钠、山梨醇、丙二醇、苯甲酸钠、依地酸二钠、蔗糖、水蜜桃香精、诱惑红色素
复方氢溴酸右美沙芬糖浆	N	230159	氢溴酸右美沙芬、愈创甘油醚、薄荷脑、蔗糖、丙二醇、苯甲酸、苯甲酸钠、香精、乙醇、焦糖色素
	O	2302092	氢溴酸右美沙芬、愈创甘油醚、蔗糖、丙二醇、苯甲酸钠、苯甲酸
右美沙芬愈创甘油醚糖浆	P	230329286	氢溴酸右美沙芬、愈创甘油醚、甘油、丙二醇、山梨醇溶液、单糖浆、无水枸橼酸、苯甲酸钠、亮蓝色素、清凉莓薄荷香精、纯水
舒血宁注射液	Q	230101	银杏叶加工、丙二醇、焦亚硫酸钠、枸橼酸钠、无水葡萄糖
痰热清注射液	R	2304320	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘、丙二醇

照品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，以对照品溶液质量浓度为横坐标（*c*）、相应峰面积为纵坐标（*A*），进行线性拟合。结果显示，**1** 和 **2** 均在 50 ～ 800 μg/mL 内线性关系良好，**1** 的标准曲线方程为 *A*=0.488 2*c* – 5.121 5，*r*=0.999 0；**2** 的标准曲线方程为 *A*=0.470 8*c* – 5.083 7，*r*=0.999 2。

2.3.4 准确度试验

取“**2.2**”项下 8 种共 18 批儿童用药品的供试品溶液和加标供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，18 批儿童药物制剂的 **1** 和 **2** 回收率在 90%～ 101%，RSD 为 1.2%～ 3.1%。

2.3.5 检测限和定量限

取“**2.2**”项下 50 μg/mL 的混合对照品溶液，用甲醇逐级稀释，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，信噪比约为 3 ∶ 1 时，对应的质量浓度即为检测限；信噪比约为 10 ∶ 1 时，对应的质量浓度即为定量限。经检测，**1** 和 **2** 的检测限分别为 4.8、5.0 μg/mL；**1** 和 **2** 的定量限分别为 13.8、14.4 μg/mL。

2.4 样品测定

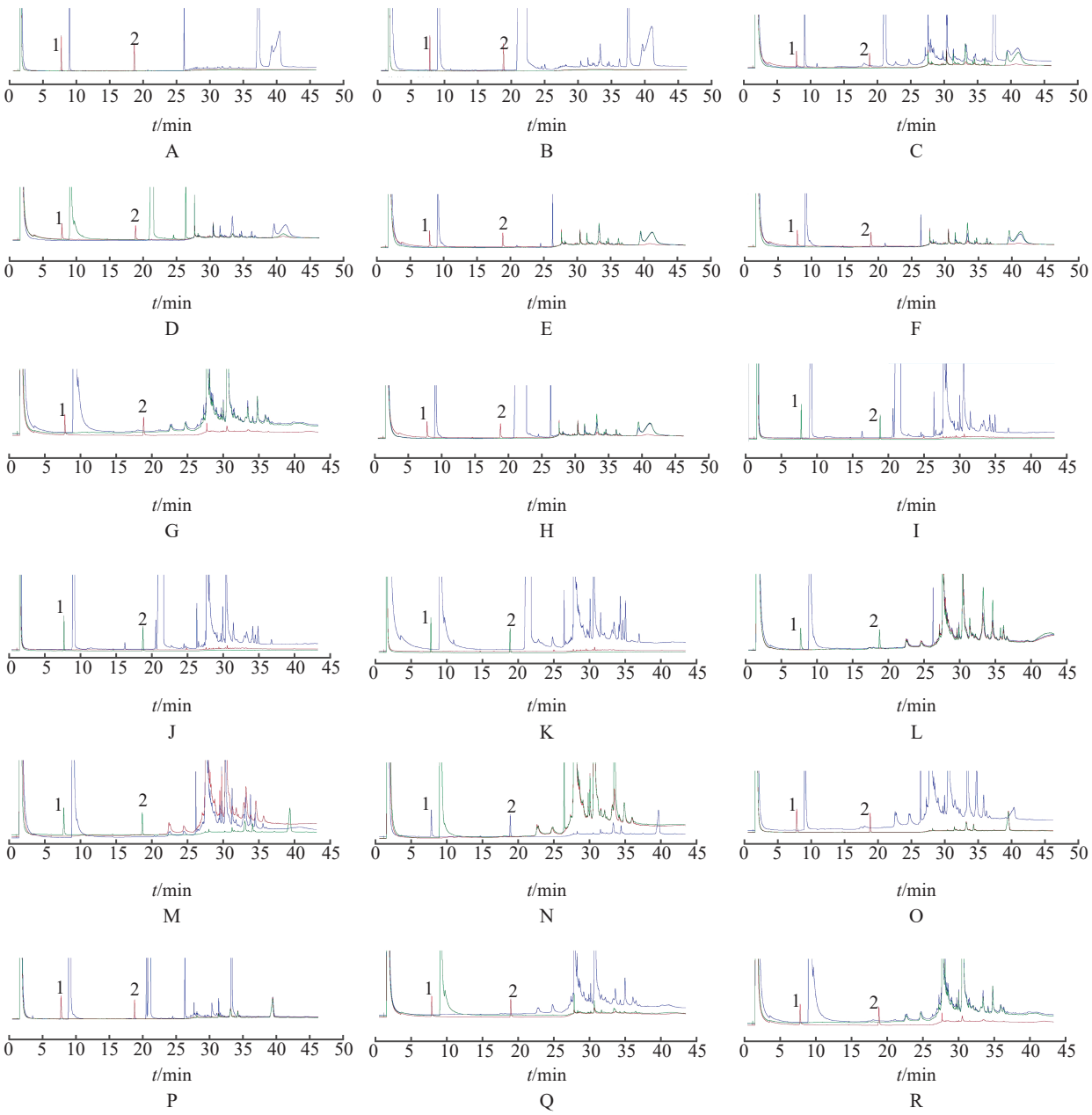
取 8 种共 18 批儿童用药品的供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。按照外标法计算 **1** 和 **2** 的含量，结果显示 18 批儿童用药品中均未检出 **1** 和 **2**。

3 讨论

本研究观察到色谱柱、进样口温度和梯度升温程序对 **1** 和 **2** 检测结果的影响较大。因此，分别对以上 3 项内容进行筛选测定。

3.1 色谱柱的选择

查阅 ChP 2020 年版收载的不同辅料品种中 **1** 和 **2** 杂质测定所用的毛细管色谱柱，主要可分为强极性色谱柱和中等极性色谱柱。结合 **1** 和 **2** 的极性，本实验室比较了对乙酰氨基酚口服溶液（C）在 DB-WAX（强极性色谱柱）和 DB-624（中等极性色谱柱）的分离效果。结果显示，在 DB-624 色谱柱上，**1** 和 **2** 的色谱峰与药品中其他物质的色谱峰均能良好分离；而在 DB-WAX 色谱柱上，**1** 的色谱峰受到



注：A ～ R 分别指生产厂家 A ～ R 的对应药品。

1—**2**；2—**1**。

图 1　不同药物的供试品溶液及相应的溶剂甲醇和混合对照品溶液的色谱峰叠图

Fig.1　Chromatographic Overlays of Different Test Solutions and the Solvent Methanol and Mixed Control Solution

其他成分的干扰。故选择 DB-624 色谱柱进行测定。

3.2　进样口温度的选择

考察了进样口温度分别为 180、220 和 240 ℃时的分离情况。结果显示，在糖浆类药品中，增加进样口温度会增加 **1** 色谱峰相邻峰的影响。因此，在保证准确度的情况下，选择 180 ℃作为进样口温度。

3.3　梯度升温程序的选择

试验表明，程序升温中高温维持时间较短时，上一针的进样残留会干扰下一针的 **1** 和 **2** 色谱峰面积，造成回收率显著偏高；当选择高温（220 ℃）

维持时间为30 min时，回收率符合要求（90%～108%）。

另外，由于本试验样品是在室温环境中用甲醇溶解得到，考虑到甲醇的易挥发性，配制样品后宜直接测定，不宜放置不同天数后再检测。因此，未进行稳定性考察。

本研究建立了一种同时定量检测含丙二醇和/或甘油的儿童用药中高风险杂质**1**和**2**的气相色谱法，方法学验证结果良好，为排除儿童用口服溶液、糖浆和注射液药品被**1**和/或**2**污染的风险提供方法参考。考虑到药品成分的复杂性，在未来应用中，如果在药品中发现在**1**和**2**的出峰位置处存在色谱峰，需先结合质谱法对相应色谱峰的成分进行结构确证，以证实**1**和/或**2**的存在，继而进行定量，并根据ICH Q3C(R7)《杂质：残留溶剂指导原则》[21]的要求进行风险判断。

参考文献：

[1] SULEJ-SUCHOMSKA A M, POLKOWSKA Ż, KOKOT Z J, *et al*. Determination of antifreeze substances in the airport runoff waters by solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry method [J]. *Microchem J*, 2016, **126**: 466-473.

[2] KATARIA J, RANI P, DEVI P. Evaluation of molecular interactions in binary mixtures comprising ethylene and di-ethylene glycol with ethyl lactate through thermophysical and spectroscopic studies [J]. *J Mol Liq*, 2021, **343**: 1-16.

[3] GOULART C O L, BORDONI1L S, NASCENTE C C, *et al*. Analysis of diglycolic acid after mass poisoning by diethylene glycol [J]. *J Anal Toxicol*, 2022, **46**(1): 64-68.

[4] VIINAMÄKI J, SAJANTILA A, OJANPERÄ I. Ethylene glycol and metabolite concentrations in fatal ethylene glycol poisonings [J]. *J Anal Toxicol*, 2015, **39**(6): 481-485.

[5] DE ALMEIDA A S, FARIA B C D, VASCONCELOS J C, *et al*. Renal toxicity caused by diethylene glycol: an overview [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, **55**(11): 2867-2875.

[6] SIDLAK A M, MARINO R T, VAN MEERBEKE J P, *et al*. Single versus continued dosing of fomepizole during hemodialysis in ethylene glycol toxicity [J]. *Clin Toxicol*, 2020, **59**(2): 106-110.

[7] MENYIY E N, WAILI N A, BAKOUR M, *et al*. Protective effect of propolis in proteinuria, crystaluria, nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by ethylene glycol ingestion [J]. *Arch Med Res*, 2016, **47**(7): 526-534.

[8] JAMISON C N, DAYTON R D, LATIMER B, *et al*. Neurotoxic effects of nephrotoxic compound diethylene glycol [J]. *Clin Toxicol*, 2021, **59**(9): 810-821.

[9] WORDLEY E. Diethylene glycol poisoning: report on two cases [J]. *J Comp Pathol*, 1947, **1**(1): 44-46.

[10] 李瑾翡，梁　祈，黎　旸. “齐二药”亮菌甲素注射液毒性物质筛查研究 [J]. 中国药房，2011, **22**(5): 437-439.

[11] SOSA N R, RODRIGUEZ G M, SCHIER J G, *et al*. Clinical, laboratory, diagnostic, and histopathologic features of diethylene glycol poisoning-panama, 2006 [J]. *Ann Emerg Med*, 2014, **64**(1): 38-47.

[12] UMAR T P, JAIN N, AZIS H. Endemic rise in cases of acute kidney injury in children in Indonesia and Gambia: what is the likely culprit and why? [J]. *Kidney Int*, 2023, **103**(3): 444-447.

[13] SHARMA D C. Cough syrup deaths expose lax drug regulation in India [J]. *The Lancet*, 2022, **400**(10361): 1395.

[14] 雷雅娟，熊晔蓉，朱颜玥. 气相色谱法测定泊洛沙姆188中乙二醇、二甘醇和三甘醇含量 [J]. 中国药科大学学报，2019, **50**(6): 694-698.

[15] 王会娟，王　珏，王晓锋. GC法测定聚山梨酯65/85中乙二醇、二甘醇、三甘醇及环氧乙烷和二氧六环杂质的含量 [J] 药物分析杂志，2022, **42**(9): 1634-1642.

[16] 赵顺新，路红华. 聚醚产品中乙二醇二甘醇含量测定 [J]. 云南化工，2019, **46**(10): 73-75.

[17] 郜淑晓，祝　颂，赵　恂. 聚氧乙烯中乙二醇和二甘醇残留的HPLC和GC测定法比较研究 [J]. 药物分析杂志，2020, **40**(10): 1820-1827.

[18] 周小华，庞文倩，赵　恂. HPLC测定聚乙二醇中乙二醇、二甘醇和三甘醇 [J]. 中国药学杂志，2021, **56**(8): 682-687.

[19] BARR D B, BARR J R, WEERASEKERA G, *et al*. Identification and quantification of diethylene glycol in pharmaceuticals implicated in poisoning epidemics: an historical laboratory perspective [J]. *J Anal Toxicol*, 2007, **31**(1): 295-303.

[20] 张中湖，李　皓，李　军. 药物辅料中有毒掺杂物的拉曼/近红外光谱法检测灵敏度评价 [J]. 药学实践杂志，2015, **33**(5): 441-444.

[21] ICH，Q3C(R7) – Impurities: guideline for residual solvents [EB/OL]. [2024-04-01]. https://www.doc88.com/p-19439044050286.html.