

甘油中二甘醇检测的技术要求

Testing of Glycerin for Diethylene Glycol

2007 年 5 月 美国 FDA 发布

2009 年 11 月 药审中心组织翻译

天津武田药品有限公司公司翻译

百华协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 前言	1
II. 背景	1
III. 建议	2

甘油中二甘醇检测的技术要求

I. 前言

本指导旨在警告制药产商、药房配药人员、重新包装人员和供应商注意被二甘醇 (DEG) (一种毒物) 污染的甘油的潜在的公共卫生危害。FDA 已经收到并继续接收 (最近的报告是 2006 年 10 月的) 关于消费者的致命性 DEG 中毒报告, 这些消费者服用了用被 DEG 污染的甘油制造的药用糖浆, 例如咳嗽糖浆或扑热息痛糖浆。本指导提供的建议将帮助制药产商、重新包装人员、其它甘油供应商、从事药物调剂的药师避免使用被 DEG 污染的甘油, 防止 DEG 中毒事件。

包括本指导原则在内, FDA 公布的指导原则并没有确定法律上的强制性责任。相反, 指导原则描述的是管理机构目前对一个论题的观点, 除非有特定的法规对此提出了明确要求; 本指导原则应仅作为建议考虑。在这份指导原则中, 使用应该这一措词意味着建议或推荐而不是要求某件事情。

II. 背景

在 1937 年, 美国爆发了多起 DEG 中毒事件; 这主要是由于消费者摄入了含有作为溶剂的 DEG 的磺胺酞剂。事件总共造成 107 人死亡, 其中大部分是儿童。这个事件导致联邦食品、药品和化妆品法的制定, 该法案要求药物在上市销售前必须证明是安全的。在 1995 年后期和 1996 年早期, 许多儿童由于突发肾衰竭住进海地太子港 (Port - au - Prince, Haiti) 医院, 导致至少 80 人死亡。海地疾病控制中心卫生办公室和 FDA 进行的调查, 发现原因是海地制造的扑热息痛糖浆中使用了被 DEG 污染的甘油。从 1990 年到 1998 年, 在阿根廷、孟加拉国、印度和尼日利亚发生了类似的 DEG 中毒事件, 导致许多儿童死亡。在 2006 年 10 月, 巴拿马爆发了 DEG 中毒事件, 导致众多疾病和死亡病例。

这些案例显示出下列相似性:

- 那些使用含有被污染甘油制造糖浆的制药厂商没有对甘油原料进行完整的鉴别试验, 包括对 DEG 的定量试验和验证所接收甘油纯度的试验。
- 那些使用含有被污染甘油制造糖浆的制药厂商往往仅依靠供应商提供的检验报告 (COA) 确认产品质量。
- 从检验报告 (COA) 中不容易看清甘油的来源。糖浆的制药产商获得的 COA 通常是印有中间商的抬头的 COA 的复印件, 而不是甘油原始制造商提供的 COA。因为在甘油生产和甘油在药用糖浆或其它制剂中使用之间, 甘油可能已经转卖过若干次, 所以也不容易弄清甘油保管或配送的供应链。

由于这些行为, 被 DEG 污染的甘油进入了药物原料供应链。

III. 建议

为了避免使用 DEG 污染的甘油，必须对所有批次的甘油进行特定的分析检验程序 [21 CFR 211.84 (d) (1)]。关键是所有制造商和其它使用甘油进行生产或制备制剂的人认识到采用恰当方法检验甘油中的 DEG 污染的重要性。

管理机构建议：

因为与 DEG 污染有关的严重危害，药物制剂制造者应在制剂生产或制备中使用甘油前，对所有批次的所有包装容器中的甘油的进行 DEG 限度检查。DEG 的相关安全性限度为 0.1%，如美国药典甘油各论所公认的。

管理机构推荐制造商按照美国药典的甘油各论中收载的 DEG 限度检查法进行检测。作为替代方案，倘若其符合有关安全性限度，制造商可使用同等的检测方法对 DEG 进行定性和定量检测。一个替代方法是美国分析化学协会国际杂志 (the Journal of AOAC International) 上发表的薄层色谱 (TLC) 法。

依照 CGMPs 的要求，在制剂生产前其使用的每批次的各种原辅料均应进行检测，以确认其质量是否符合要求；[21 CFR 211.84 (d) (1) 要求“至少进行一次检验以确认一个制剂的每个组分的质量。如果有专属性鉴别方法，应进行检测】”。甘油的专属性鉴别试验方法见美国药典 (USP) 各论。USP 的甘油质量标准各论的鉴别试验包括两项内容：试验 A 采用“红外吸收”，试验 B 采用气相色谱，参考“二甘醇和有关物质的限度”。红外吸收试验鉴别甘油和 DEG，但二者之间并没有区别。试验 B 可区别甘油与 DEG。

制剂制造商应知道他们的甘油供应链（即该组分的制造商和任何后续中间商）。

所有制造商应尽力确保能正确检测出甘油中的 DEG 污染。应使药物生产设施中的全部人员（特别是直接负责甘油的接收、检验和放行的人员）知道正确检验的重要性和如果不进行检验的潜在危害。

重新包装者和其它人员，这些人员配送和制备用于制剂的甘油，应检验使用的甘油、为使用目的销售的甘油或拟在制剂中使用的甘油。

在调配制剂中使用甘油的药房检测甘油中 DEG 含量或确保由可靠的供应商正确地进行这种检测。

正如联邦食品药品和化妆品法 201 (g) (1) 条款的规定 [21 U. S. C. 321 (g) (1)]，散装或重新包装拟作为一种辅料或制剂成分的甘油是一种药物。该法案的 501 (a) (2) (B) 条款 [21 U. S. C. 351 (a) (2) (B)] 要求在药物生产、加工、包装或保存中使用的方法或设备或控制符合 CGMP。检测散装或重新包装的甘油中 DEG 含量与药品生产质量管理规范的相关要求是一致的。

对于过去发现被 DEG 污染的其它辅料，例如丙二醇，企业也应采取预防措施来鉴定供应商是否可靠以及运输的安全，以防止类似的事件的再次发生。

相关内容：

1. 世界卫生组织 (WHO)，二甘醇污染预防研讨会报告，1997，第 xi 页。
2. FDA 规章在 21 CFR 211.84 (a) 要求检测每批组分；21 CFR 211.84 (b) 要求采集

每批每次装运的代表性样品进行检测，并说明取样的包装容器数是基于适当的标准。因为 DEG 污染的严重危害性，管理机构推荐采集每批每个容器的代表性样品进行检测。作为选择，关于运送控制的知识可帮助确定代表性样品。例如，见 FDA 关于 Q7A 活性药物成份生产质量管理规范的工业企业指导的 XVII (17) 部分。Q7A 指导可从 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> 获得。我们会定期更新各种指导。为确定您得到的指导是最近版本，请查看我们的网站。

3. Kenyon et al., J. AOAC Int' l, 第 81 卷第 1 期, 1998, pp. 44 – 50, 可获取的网址 <http://www.fda.gov/cder/offices/otr/default.htm>.

4. 美国药典委员会美国药典 29 – 国家处方集 24, 2006。现行药品生产质量管理规范 (CGMP) 的规定 (regulations) 认可 USP 和 NF 方法 [见 21 CFR 211.194 (a) (2)]。尽管可以使用不同于 USP – NF 的方法，但必须在实际使用条件下验证该检验方法的适用性，且必须是准确的和可靠的 [21 CFR 211.194 (a) (2) 和 (b)]。

5. 虽然 USP 方法是有效的，但在标记为甘油的产品组分可能发生变化。因而，可能需要修改分离度、标准和样品溶液的制备和色谱参数以获得适当的性能。在 FDA 进行的分析中，如果需要，方法修改包括所有用甲醇制备的溶液，对色谱参数进行适当修改，例如温度范围和记录时间。

6. 1996 年 8 月 2 日，疾病控制中心发病率和死亡率周报 (CDC Morbidity and Mortality Weekly Report) 描述了丙二醇的 DEG 污染。该报告可从 <http://www.cdc.gov/mmwr/mm-wrpvol.html> 获得。1 号建议中提及的 TLC 检测方法可区别 DEG 和丙二醇。