

МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ: АКТУАЛЬНОСТЬ, КЛАССИЧЕСКИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ ПОДХОДЫ

Е. Г. Лилеева¹✉, И. А. Фомина^{1,2}, Е. В. Галеева^{1,2}, Ю. В. Чеканова², И. В. Бочарова²

¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения, Москва, Россия

В данном обзоре систематизированы и проанализированы методы контроля токсичных примесей этиленгликоля (ЭГ) и диэтленгликоля (ДЭГ) в фармацевтической продукции. Проблема загрязнения лекарственных средств данными веществами представляет собой глобальную угрозу безопасности пациентов, что подтверждается многочисленными историческими и современными случаями массовых отравлений. Основной причиной является использование токсичных гликолей вместо безопасных наполнителей, таких как пропиленгликоль или глицерин. В статье представлен систематический обзор современных методов определения ДЭГ и ЭГ — от стандартных фармакопейных до перспективных скрининговых технологий. Особое внимание удалено актуальности разработки и внедрения быстрых, точных и экономически доступных скрининговых решений для применения на всех этапах фармацевтической цепочки поставок. Рассмотрены инициативы Всемирной организации здравоохранения, в том числе проект целевых профилей продукции (ЦПП), направленные на стимулирование создания таких решений. Подчеркнута важность перехода от централизованной лабораторной диагностики к децентрализованным технологиям для предотвращения фальсификаций и обеспечения безопасности пациентов.

Ключевые слова: этиленгликоль, диэтленгликоль, фармакопейный анализ, хроматография, фальсификация лекарственных средств, фармацевтическая безопасность, скрининговые методы, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

Вклад авторов: Е. Г. Лилеева — научное руководство, методологическая поддержка, финальное редактирование и утверждение текста; И. А. Фомина — подбор и анализ литературы, написание текста; Е. В. Галеева — подбор и анализ литературы, редактирование текста; Ю. В. Чеканова — редактирование текста; И. В. Бочарова — редактирование текста.

✉ Для корреспонденции: Елена Георгиевна Лилеева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; elileeva2006@yandex.ru

Статья поступила: 10.11.2025 Статья принята к печати: 15.11.2025 Опубликована онлайн: 29.11.2025

DOI: 10.24075/medet.2025.023

METHODS FOR THE DETECTION OF ETHYLENE GLYCOL AND DIETHYLENE GLYCOL IN MEDICINAL PREPARATIONS: RELEVANCE, CLASSICAL AND PROMISING SCREENING APPROACHES

Lileeva EG¹✉, Fomina IA^{1,2}, Galeeva EV^{1,2}, Chekanova YuV², Bocharova IV²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Information and methodological center for examination, accounting and analysis of circulation of medical products, Moscow, Russia

This review summarizes and analyses methods for controlling ethylene glycol (EG) and diethylene glycol (DEG) impurities in pharmaceutical products. Contamination of medicinal products with these substances threatens the safety of patients, which is confirmed by numerous mass poisoning incidents throughout history and in modern times. The main reason is using toxic glycols instead of safe fillers such as propylene glycol and glycerol. The article presents systematic review of modern EG and DEG determining methods that range from standard pharmacopoeia methods to perspective screening tools. Particular attention is given to the relevance of development and implementation of prompt, precise and affordable screening solutions to be used at all stages of the pharmaceutical supply chain. The World Health Organization (WHO) Initiatives, including the target product profile (TPP), which aims to enforce these solutions, have been reviewed. It is emphasized that shifting from traditional centralized laboratory testing to decentralized methods is essential to prevent falsification and ensure safety of patients.

Keywords: ethylene glycol, diethylene glycol, pharmacopoeia analysis, chromatography, drug adulteration, pharmaceutical safety, screening methods, World Health Organization (WHO)

Author contribution: Lileeva EG — scientific supervision, methodological support, final editing and approval of the text; Fomina IA — literature selection and analysis, and text writing; Galeeva EV — literature selection and analysis, and text editing; Chekanova YuV — text editing; Bocharova IV — text editing.

✉ Correspondence should be addressed: Elena G. Lileeva
Revolutionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia; elileeva2006@yandex.ru

Received: 10.11.2025 Accepted: 15.11.2025 Published online: 29.11.2025

DOI: 10.24075/medet.2025.023

Обеспечение химической чистоты фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств является краеугольным камнем современной медицины. Присутствие даже следовых количеств высокотоксичных примесей может нивелировать терапевтический эффект и привести к тяжелым последствиям для здоровья

пациентов. Этиленгликоль (ЭГ) и диэтленгликоль (ДЭГ) — яркие примеры таких опасных контаминантов, попадающих в лекарственные препараты, в первую очередь в жидкие пероральные формы (сиропы, суппозиции), через недоброкачественные или фальсифицированные вспомогательные вещества, такие как глицерол,

пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и сорбитол [1, 2]. (Более подробная характеристика рисков по каждому веществу представлена в Приложении.)

Токсикологическая опасность ЭГ и ДЭГ обусловлена их метаболизмом в организме человека. Печеночным ферментом алкогольдегидрогеназой они окисляются в гликоловый и глиоксилевый кислоты (для ЭГ) и 2-гидроксиэтоксикусную кислоту (для ДЭГ). Эти метаболиты вызывают тяжелейший метаболический ацидоз, кристаллурию и прямое нефротоксическое действие, приводящее к острой тубулярной некротизации и, как следствие, к острой почечной недостаточности с высоким уровнем летальности, особенно среди детей [3, 4].

Актуальность данной проблемы подтверждается не теоретическими предпосылками, а эмпирически подтвержденными случаями с катастрофическими медико-социальными последствиями.

История фармации знает множество инцидентов массовых отравлений:

- США, 1937 г.: 107 человек погибли от приема «эликсира сульфаниламида», где ДЭГ использовался в качестве растворителя. Данная трагедия послужила толчком к принятию в США Федерального закона о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, ужесточившего требования к доклиническим исследованиям безопасности [5];
- Гаити, 1995–1996 гг.: более 80 детей умерли от острой почечной недостаточности, вызванной приемом сиропа парацетамола, изготовленного на основе контаминированного ДЭГ глицерина [6];
- Панама, 2006 г.: массовое отравление противокашлевыми сиропами, приведшее к многочисленным жертвам. Расследование выявило использование дешевого технического глицерина, содержащего ДЭГ, при производстве лекарств [7].

Наиболее масштабная за последние десятилетия вспышка произошла в 2022–2023 гг., когда в Гамбии, Индонезии, Узбекистане и других странах было зафиксировано более 300 случаев смерти детей от острой почечной недостаточности, напрямую связанной с приемом контаминированных сиропов от кашля и жаропонижающих средств [8–10]. Также совсем недавно в октябре 2025 г. в Индии произошла волна отравлений среди детей, связанных с употреблением сиропов от кашля, содержащих токсичные примеси, такие как диэтиленгликоль и этиленгликоль. Данные события вызвали экстренную реакцию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выпустившей серию глобальных медицинских оповещений, и регуляторных органов по всему миру [11, 12]. Это подчеркивает, что проблема носит не локальный, а системный глобальный характер и требует столь же системного ответа, включающего ужесточение регуляторного контроля и разработку новых аналитических решений.

Цель данного обзора — систематизировать информацию о классических и современных методах анализа ЭГ и ДЭГ, а также обосновать критическую необходимость внедрения в практику скрининговых методов, способных предотвратить подобные катастрофы в будущем.

1. КЛАССИЧЕСКИЕ И РЕФЕРЕНСНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Для надежного количественного определения ЭГ и ДЭГ в фармацевтических субстанциях и готовой продукции мировое научное и регуляторное

общество использует хроматографические методы, обеспечивающие необходимые селективность, точность и чувствительность [13].

1.1. Газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД)

Метод ГХ-ПИД является основным, регламентированным в фармакопейных статьях USP, Ph. Eur. и ГФ РФ для тестирования глицерина, пропиленгликоля и других сопутствующих веществ на содержание ЭГ и ДЭГ [14–16].

Принцип метода заключается во введении пробы в хроматографическую колонку, предварительно подвернутой дериватизации (например, силанизации) для повышения летучести и улучшения хроматографических характеристик. Компоненты смеси разделяются за счет различий в коэффициентах распределения между подвижной фазой (газ-носитель) и неподвижной фазой внутри колонки. Детектирование осуществляется с помощью пламенно-ионизационного детектора, где органические соединения ионизируются в пламени водорода, что обеспечивает высокую чувствительность метода.

Современные методики ГХ-ПИД обеспечивают предел количественного определения (LOQ) на уровне 0,01%, что в десять раз ниже допустимого порогового значения содержания ЭГ и ДЭГ, установленного нормативными документами (0,1%). Метод демонстрирует высокую воспроизводимость и линейность в широком диапазоне концентраций, что делает его пригодным для количественного анализа в различных матрицах [17].

К числу преимуществ метода относятся высокая селективность, надежность, точность количественного анализа, а также широкое признание со стороны регулирующих органов. Вместе с тем, метод имеет и определенные ограничения: он требует использования дорогостоящего оборудования и квалифицированного персонала, а также длительной пробоподготовки, включающей стадию дериватизации. Кроме того, стационарный характер оборудования затрудняет применение метода в полевых условиях или на удаленных производственных площадках.

1.2. Газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС)

Метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) по праву считается «золотым стандартом» для подтверждения подлинности токсичных примесей и решения аналитических задач высокой сложности.

Принцип работы метода заключается в том, что после хроматографического разделения компоненты поступают в масс-спектрометр, где они ионизируются, фрагментируются и детектируются по соотношению масса/заряд. Получаемый масс-спектр представляет собой уникальный «отпечаток» молекулы, позволяющий с высокой точностью идентифицировать соединения даже в сложных смесях.

Метод широко применяется для однозначного подтверждения наличия этиленгликоля и диэтиленгликоля в пробах при возникновении сомнений в результатах ГХ-ПИД, а также для анализа матриц с высокой степенью сложности, где пики примесей могут перекрываться с пиками других компонентов [18].

Среди основных преимуществ метода — исключительная селективность и чувствительность, а также возможность проведения как нецелевого анализа в режиме полного сканирования, так и целенаправленного мониторинга ионов для максимальной чувствительности к целевым соединениям.

Тем не менее, метод имеет серьезные ограничения: оборудование отличается крайне высокой стоимостью приобретения и эксплуатации, а работа с ним требует оператора с высоким уровнем квалификации и опыта.

2. НЕОБХОДИМОСТЬ СКРИНИНГОВЫХ РЕШЕНИЙ И ИНИЦИАТИВА ВОЗ

Несмотря на высокую аналитическую точность, классические и референсные лабораторные методы имеют два существенных ограничения: высокая стоимость и ограниченная оперативность. Стоимость оборудования для газовой хроматографии с масс-детектированием (ГХ-МС) может достигать нескольких сотен тысяч долларов США, а выполнение одного анализа занимает несколько часов. Это делает повсеместный контроль каждой партии сырья и готовой продукции экономически и логистически несопоставимым с реальными возможностями, особенно в условиях производств, расположенных в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД). При этом именно в этих регионах риск использования некачественного или фальсифицированного сырья наиболее высок, что было наглядно подтверждено трагическими инцидентами 2022–2023 гг.

Осознавая эту проблему, ВОЗ инициировала разработку Целевого профиля продукции (Target Product Profile — TPP) для скрининговых устройств, предназначенных для выявления ДЭГ и ЭГ в лекарственных средствах и вспомогательных веществах [19].

Разрабатываемый нормативный документ, находящийся на стадии публичного обсуждения, устанавливает минимальные и предпочтительные технические характеристики для двух категорий аналитических устройств, ориентированных на различные уровни цепочки поставок.

Первая категория предназначена для применения на верхнем уровне цепочки — национальными регуляторными органами, санитарными и таможенными службами. Для таких устройств приоритетными являются высокая аналитическая точность, возможность количественного определения содержания примесей, а также интеграция с программным обеспечением для документирования и отчетности.

Вторая категория ориентирована на использование на нижнем уровне цепочки — непосредственно на производственных площадках, в аптечных учреждениях и медицинских организациях. Основными требованиями к таким устройствам являются портативность, простота эксплуатации (включая получение бинарного результата по типу «обнаружено/не обнаружено»), низкая стоимость проведения анализа, автономная работа без подключения к электросети и отсутствие необходимости в использовании расходных материалов.

Ключевые требования, изложенные в Целевых профилях продукции (Target Product Profile, TPP), разработанных ВОЗ, включают следующие показатели.

Предел обнаружения: для качественных методов он должен составлять не выше 0,1% (мас.), а для количественных — не выше 0,03% (мас.).

Аналитическая эффективность: минимально допустимые значения чувствительности и специфичности

для качественных тестов на уровне пороговой концентрации 0,1% составляют 95 и 85% соответственно.

Временные характеристики анализа: предпочтительное время получения результата — менее 2 часов, при этом оптимальным считается интервал до 10 минут.

Портативность: устройство должно быть мобильным и пригодным для использования вне лабораторных условий.

Экономические параметры: стоимость оборудования должна быть значительно ниже, чем у систем газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД), а себестоимость одного анализа — минимальной, без необходимости использования дорогостоящих расходных материалов.

Разработка устройств, соответствующих этим TPP, позволит организовать многоуровневую систему контроля: быстрый и дешевый скрининг всех поступающих партий сырья и выборочных серий готовой продукции на месте с последующим направлением «подозрительных» образцов в аккредитованные лаборатории для подтверждения референсными методами.

3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ

В настоящее время ведутся активные исследовательские работы в области разработки скрининговых технологий, соответствующих критериям Целевого профиля продукции (TPP) ВОЗ.

- Спектрометрия комбинационного рассеяния (рамановская спектрометрия): метод основан на измерении неупругого рассеяния монохроматического света, что позволяет получать уникальные спектральные «отпечатки пальцев» молекул. Современные портативные рамановские спектрометры, включая приборы с усилением поверхности (SERS), демонстрируют потенциал для экспресс-детектирования ЭГ и ДЭГ [20]. Преимущества метода включают минимальную пробоподготовку, неразрушающий анализ и возможность скрининга через прозрачную упаковку [21]. Основные проблемы состоят в необходимости разработки эффективных субстратов для SERS и алгоритмов для надежного выделения сигнала целевых анализаторов на фоне сложной матрицы лекарственных форм.
- Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Спектроскопия ЯМР, в частности с использованием компактных низкочастотных спектрометров, предлагает комплексное решение: минимальная пробоподготовка, быстрая анализа (минуты) и перспективная возможность одновременного детектирования ЭГ, ДЭГ и основного вещества (например, глицерина) по их уникальным спектральным характеристикам [22]. Основными задачами остаются снижение стоимости приборов и упрощение интерпретации спектров для неквалифицированного пользователя.
- Портативные хроматографические системы: разрабатываются малогабаритные газовые хроматографы, совмещенные с менее энергоемкими детекторами. Данные системы способны обеспечить достаточную селективность и чувствительность при существенно меньших габаритах и стоимости.
- Тонкослойная хроматография (ТСХ) представляет собой простой и экономически доступный скрининговый метод для выявления примесей

этиленгликоля (ЭГ) и диэтиленгликоля (ДЭГ) в сырье и жидких лекарственных формах, особенно пригодный для условий с ограниченными ресурсами входного контроля. Аналитическая процедура включает нанесение образца, предварительно разбавленного метанолом, на силикагелевую пластину, элюирование в системе растворителей (например, толуол-ацетон-аммиак) и последующее визуальное выявление с использованием паров йода (в присутствии крахмала) или окислительных реагентов, таких как перманганат калия. Метод обеспечивает разделение ЭГ/ДЭГ от глицерина, пропиленгликоля и углеводов матрицы. При визуализации окрашиванием предел обнаружения составляет около 0,1% (мас.), а общее время анализа — 20–60 минут. Основными преимуществами метода являются низкая стоимость, портативность, быстрота проведения и применимость для предварительного «отсея» образцов по регуляторному порогу $\leq 0,10\%$. К ограничениям относятся полуколичественный характер оценки, зависимость чувствительности и воспроизводимости от состава матрицы, а также необходимость стандартизации условий и использования эталонных соединений из-за близких значений хроматографических подвижностей (R_f) у родственных гликолов. Все положительные и пограничные результаты подлежат обязательному подтверждению с использованием референсных методов, таких как газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД), газовая хроматография-масс-спектрометрия (ГХ-МС) [23].

— Биосенсорные и колориметрические методы: наиболее перспективны для создания экономически эффективных и простых в использовании тест-систем (аналогичных тест-полоскам). Принцип действия может быть основан на ферментативных реакциях с образованием окрашенного продукта или на использовании специфических антител (иммунохроматографический анализ). Достижение необходимой чувствительности и минимизация мешающего влияния матрицы образца остаются ключевыми задачами для разработки таких тест-систем.

- Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (ИК-Фурье): современные портативные ИК-Фурье спектрометры позволяют проводить экспресс-анализ фармацевтических продуктов. Метод требует разработки специализированных алгоритмов хемометрического анализа для надежного выявления примесей ЭГ и ДЭГ на фоне основных компонентов лекарственных форм [24, 25].
- Микрофлюидные системы (лаборатории-на-чипе): создание лабораторий-на-чипе представляет особый интерес. Такие системы позволяют автоматизировать процессы пробоподготовки и анализа, минимизировать расход реагентов и обеспечивать высокую воспроизводимость результатов [26].

4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ДЕТЕКЦИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

Для наглядного сравнения основных характеристик методов анализа ЭГ и ДЭГ в таблице представлены их ключевые аналитические и эксплуатационные параметры. Сравнение проведено по следующим критериям: принцип действия, основные преимущества и ограничения, ориентировочная стоимость и портативность. Данные представлены в порядке убывания аналитической чувствительности методов.

Как следует из данных таблицы, выбор метода анализа зависит от конкретных задач контроля.

Референсные методы (ГХ-МС, ГХ-ПИД) обеспечивают наивысшую чувствительность, но требуют значительных ресурсов. Скрининговые методы (рамановская и ИК-Фурье спектроскопия, тонкослойная хроматография) обладают меньшей чувствительностью, но предлагают преимущества в скорости, стоимости и возможности использования в «полярных» условиях. Оптимальным представляется многоуровневый подход, сочетающий оперативный скрининг всех партий с выборочным подтверждением результатов референсными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема контаминации лекарственных средств этиленгликolem и диэтиленгликolem представляет собой серьезный вызов для глобальной системы

Таблица. Сравнительная характеристика некоторых методов анализа этиленгликоля (ЭГ) и диэтиленгликоля (ДЭГ)

Метод	Принцип действия	Преимущества	Недостатки	Стоимость анализа	Портативность
ГХ-МС	Хроматографическое разделение с масс-спектрометрическим детектированием	Высокая специфичность, «золотой стандарт»	Высокая стоимость, требует квалификации	Очень высокая	Низкая
ГХ-ПИД	Хроматографическое разделение с детектированием в пламени	Высокая селективность, количественный анализ	Требует дериватизации, стационарное оборудование	Высокая	Низкая
Рамановская спектроскопия	Неупругое рассеяние света	Неразрушающий анализ, минимальная пробоподготовка	Мешающее влияние матрицы	Средняя (SERS — высокая)	Высокая
ТСХ	Элюирование в системе растворителей на силикагелевой пластине	Простой анализ, низкая стоимость, портативность	Мешающее влияние матрицы, стандартизация условий	Низкая	Высокая
ИК-Фурье спектроскопия	Инфракрасное поглощение	Быстрый анализ, портативные приборы	Низкая селективность	Низкая	Средняя (есть портативные версии)

здравоохранения. Для эффективного противодействия данной угрозе необходим многоуровневый подход, включающий следующие ключевые направления.

1. Ужесточение регуляторных требований через внедрение обязательного тестирования каждой партии высокорискового сырья и реализацию рекомендаций по контролю качества, включающих:
 - обязательное проведение испытаний на подлинность с использованием специфических методов;
 - тестирование образцов из каждого контейнера каждой партии сырья;
 - установление предела содержания ЭГ и ДЭГ не более 0,1%;
 - обязательную проверку цепочки поставок и сертификатов анализа.
2. Развитие лабораторной инфраструктуры путем оснащения аккредитованных лабораторий современным референсным оборудованием (ГХ-ПИД, ГХ-МС) и подготовки квалифицированного персонала.
3. Внедрение современных скрининговых решений, соответствующих критериям ТРР ВОЗ, для создания многоуровневой системы контроля качества на всех этапах фармацевтической цепочки поставок.

Особое значение приобретает развитие портативных аналитических технологий, таких как рамановская спектроскопия, которая позволяет проводить:

- экспресс-анализ без разрушения образца;
- детектирование через прозрачную упаковку;
- минимальную пробоподготовку;
- высокоточную идентификацию молекул по спектральным «отпечаткам пальцев».

Перспективность данного подхода подтверждается активными исследованиями в данной области, в том числе направленными на разработку специализированных скрининговых методик для российского фармацевтического рынка [27].

Трагический опыт массовых отравлений должен стать катализатором для международной консолидации усилий регуляторных органов, производителей диагностического оборудования и научного сообщества. Совместная разработка и внедрение современных аналитических решений позволят создать надежную систему фармацевтической безопасности, гарантирующую, что жизнь пациентов будет зависеть исключительно от эффективности лекарственного средства, а не от его чистоты.

Приложение. Детальный анализ вспомогательных веществ высокого риска контаминации этиленгликолем и диэтиленгликолем

Вспомогательное вещество	Уровень риска контаминации	Основные источники риска	Нормативная документация
Глицерин	Очень высокий	Побочный продукт производства биодизеля, неполная очистка	USP Monograph: Glycerin Ph. Eur. 07/2022:0496 ФС.2.2.0006.15 (ГФ РФ)
Пропиленгликоль	Высокий	Технологические примеси производства, фальсификация	USP Monograph: Propylene Glycol Ph. Eur. 01/2025:0430 ФС.2.1.0169.18 (ГФ РФ)
Полиэтиленгликоль (макрогол)	Средний-высокий	Остаточные мономеры, технологические примеси	USP Monograph: Polyethylene Glycol Ph. Eur. 01/2005:1123 ФС.2.1.0127 (ГФ РФ)
Сorbitol	Высокий	Неполное гидрирование, примеси сырья	USP Monograph: Sorbitol Solution Ph. Eur. 01/2005:0436 ГФ РФ: Проект в работе

Литература

1. Guidance for Industry. Testing of Glycerin, Propylene Glycol, Maltitol Solution, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Sorbitol Solution, and other High-Risk Drug Components for Diethylene Glycol and Ethylene Glycol. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); May 2023.
2. European Pharmacopoeia. 11th Edition. Monograph 04.2013:0005. Glycerol.
3. Kristen H. Ethylene Glycol toxicity. Clinical toxicology review. 2003; 25(2): 9–11.
4. Dianyi Yu. Agency for Toxic Substance and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity. 2003; 65.
5. Wax P. M. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Annals of Internal Medicine. 1995; 122(6): 456–461.
6. O'Brien KL, Selanikio JD, Heedert C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. JAMA. 1998; 279(15): 1175–1180.
7. BBC NEWS Русская служба. В Панаме пять человек осуждены по делу о ядовитом сиропе от кашля. 2016. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.bbc.com/russian/news-36931771>. (дата обращения 20.10.2025).
8. Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. World Health Organization; 5 October 2022.
9. Medical Product Alert N°1/2023: Substandard (contaminated) liquid dosage medicines. World Health Organization; 11 January 2023.
10. Schier JG, Barr DB, Li Z, et al. Diethylene Glycol in Health Products Sold Over-the-Counter and Imported from Asian Countries. Journal of Medical Toxicology. 2011; 7(1): 33–38.
11. World Health Organization. Who urges action to protect children from contaminated medicines. World Health Organization; 2023. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/news/item/23-01-2023-who-urges-action-to-protect-children-from-contaminated-medicines>. (дата обращения 20.10.2025).
12. ВОЗ. Предупреждение о фальсифицированной или некондиционной медицинской продукции № 8/2023. 2023. Режим доступа: [Электронный ресурс] URL: [https://www.who.int/ru/news/item/07-12-2023-medical-product-alert-n-8-2023-substandard-\(contaminated\)-syrup-and-suspension-medicines](https://www.who.int/ru/news/item/07-12-2023-medical-product-alert-n-8-2023-substandard-(contaminated)-syrup-and-suspension-medicines). (дата обращения 20.10.2025).
13. World Health Organization. TESTS FOR DIETHYLENE GLYCOL AND ETHYLENE GLYCOL IN LIQUID PREPARATIONS FOR ORAL USE. 2024.
14. United States Pharmacopeia — National Formulary [USP-NF]. Monograph: Glycerin.
15. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Monografi: Gliserin.
16. ГФ РФ XV издание. ОФС.1.2.2.2.0025. Этиленгликоль и диэтиленгликоль в этоксилированных субстанциях.

17. Паскарь И. В. и др. Разработка и валидация методик определения примесей этиленгликоля и диэтиленгликоля в мягких лекарственных формах. Фармация. 2025; 74(2).
18. Лежнина Н. А., Хохлов А. Л. и др. Разработка и валидация методики количественного определения этиленгликоля и диэтиленгликоля в растворах для внутреннего применения и сиропах от кашля методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Химико-фармацевтический журнал. 2025; 59(8).
19. World Health Organization. Draft Target Product Profiles for screening devices to detect medicines contaminated with diethylene glycol or ethylene glycol. World Health Organization. 2025. Version 0.1.
20. Rodriguez JD, et al. Quantitative evaluation of the sensitivity of library-based Raman spectral correlation methods. Analytical chemistry. 2011; 83(11): 4061–4067.
21. Agilent Technologies, Inc. Rapid Identification of Raw Materials Inside Packaging.
22. Шейченко В. И., Абрамов Ю. В., Блинова Г. И. Количественное определение глицерина и ацетата калия в водном растворе методом 1Н ЯМР. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(8): 10–14.
23. Allen S Kenyon, Shi Xiaoye, Wang Yan, Ng Wai Har, Robert Prestridge, Kirsten Sharp, Simple, At-Site Detection of Diethylene Glycol/Ethylene Glycol Contamination of Glycerin and Glycerin-Based Raw Materials by Thin-Layer Chromatography, Journal of AOAC INTERNATIONAL. 1998; 81(1): 44–50.
24. Li X, Arzhantsev S, et al. Detection of diethylene glycol adulteration in propylene glycol — Method validation through a multi-instrument collaborative study. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011; 54(5): 1001–1006.
25. PerkinElmer, Inc. Shelton, CT. Detection of Adulteration of Glycerol with Diethylene Glycol by Infrared Spectroscopy.
26. Нисан А. Микрофлюидные модули: области применения и технологии производства. Электроника: наука, технология, бизнес. 2013; 5 (127): 182–195.
27. Крашенинина М. П. и др. Применение спектрометрии комбинационного рассеяния света с целью контроля качества лекарственных средств, находящихся в инъекционной форме. Стандартные образцы. 2019; 15(1): 39–53.

References

1. Guidance for Industry. Testing of Glycerin, Propylene Glycol, Maltitol Solution, Hydrogenated Starch Hydrolysate, Sorbitol Solution, and other High-Risk Drug Components for Diethylene Glycol and Ethylene Glycol. U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); May 2023.
2. European Pharmacopoeia. 11th Edition. Monograph 04.2013:0005. Glycerol.
3. Kristen H. Ethylene Glycol toxicity. Clinical toxicology review. 2003; 25(2): 9–11.
4. Dianyi Yu. Agency for Toxic Substance and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Ethylene Glycol and Propylene Glycol Toxicity. 2003; 65.
5. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Annals of Internal Medicine. 1995; 122(6): 456–461.
6. O'Brien KL, Selanikio JD, Heclavert C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. JAMA. 1998; 279(15): 1175–1180.
7. BBC NEWS Russkaya sluzhba. V Paname pyat' chelovek osuzhdeny po delu o yadovitom sirope ot kashlya. 2016. Available from URL: <https://www.bbc.com/russian/news-36931771>. (accessed 20.10.2025) Russian.
8. Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. World Health Organization; 5 October 2022.
9. Medical Product Alert N°1/2023: Substandard (contaminated) liquid dosage medicines. World Health Organization; 11 January 2023.
10. Schier JG, Barr DB, Li Z, et al. Diethylene Glycol in Health Products Sold Over-the-Counter and Imported from Asian Countries. Journal of Medical Toxicology. 2011; 7(1): 33–38.
11. World Health Organization. Who urges action to protect children from contaminated medicines. World Health Organization; 2023. Available from URL: <https://www.who.int/news-room/23-01-2023-who-urges-action-to-protect-children-from-contaminated-medicines> (accessed 20.10.2025). Russian.
12. VOZ. Preduprezhdeniye o fal'sifitsirovannoy ili nekonditsionnoy meditsinskoy produktsii № 8/2023. 2023. Available from URL: [https://www.who.int/ru/news-room/07-12-2023-medical-product-alert-n-8-2023-substandard-\(contaminated\)-syrup-and-suspension-medicines](https://www.who.int/ru/news-room/07-12-2023-medical-product-alert-n-8-2023-substandard-(contaminated)-syrup-and-suspension-medicines) (accessed 20.10.2025).
13. World Health Organization. Tests for diethylene glycol and ethylene glycol in liquid preparations for oral use. 2024.
14. United States Pharmacopeia — National Formulary [USP-NF]. Monograph: Glycerin.
15. Farmakope Indonesia. Edisi VI. Monografi: Gliserin.
16. GF RF XV izdaniye. OFS.1.2.2.2.0025. Etilenglikol' i dietilenglikol' v etoksilirovannykh substantsiyakh. Russian.
17. Paskar' IV, i dr. Razrabotka i validatsiya metodik opredeleniya primesey eti-lenglikolya i dietilenglikolya v myagkikh lekarstvennykh formakh. Farmatsiya. 2025; 74(2). Russian.
18. Lezhnina NA, Khokhlov AL, i dr. Razrabotka i validatsiya metodiki kolichestven-nogo opredeleniya etilenglikolya i dietilenglikolya v rastvorakh dlya vnutrennego primeneniya i siropakh ot kashlya metodom gazovoy khromatografii s mass-spektrometriyey. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2025; 59(8). Russian.
19. World Health Organization. Draft Target Product Profiles for screening devices to detect medicines contaminated with diethylene glycol or ethylene glycol. World Health Organization. 2025. Version 0.1.
20. Rodriguez JD, et al. Quantitative evaluation of the sensitivity of library-based Raman spectral correlation methods. Analytical chemistry. 2011; 83(11): 4061–4067.
21. Agilent Technologies, Inc. Rapid Identification of Raw Materials Inside Packaging.
22. Sheychenko VI, Abramov YuV, Blinova GI. Kolichestvennoye opredeleniye glitse-rina i atsetata kaliya v vodnom rastvore metodom 1N YAMR. Voprosy biologiche-skoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii. 2019; 22(8): 10–14. Russian.
23. Allen S Kenyon, Shi Xiaoye, Wang Yan, Ng Wai Har, Robert Prestridge, Kirsten Sharp, Simple, At-Site Detection of Diethylene Glycol/Ethylene Glycol Contamination of Glycerin and Glycerin-Based Raw Materials by Thin-Layer Chromatography, Journal of AOAC INTERNATIONAL. 1998; 81(1): 44–50.
24. Li X, Arzhantsev S, et al. Detection of diethylene glycol adulteration in propylene glycol — Method validation through a multi-instrument collaborative study. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2011; 54(5): 1001–1006.
25. PerkinElmer, Inc. Shelton, CT. Detection of Adulteration of Glycerol with Diethylene Glycol by Infrared Spectroscopy.
26. Nisan A. Mikroflynidnyye moduli: oblasti primeneniya i tekhnologii proizvod-stva. Elektronika: nauka, tekhnologiya, biznes. 2013; 5 (127): 182–195. Russian.
27. Krasheninina MP, i dr. Primeneniye spektrometrii kombinatsionnogo rasseyaniya sveta s tsel'yu kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv, nakhodyashchikhsya v in'yektsi-onnoy forme. Standartnyye obraztsy. 2019; 15(1): 39–53. Russian.