

MEKC 法同时测定中药口服液体制剂中 10 种防腐剂和甜味剂含量

许有诚, 赵庄*, 李丹凤(广西壮族自治区食品药品检验所, 南宁 530021)

摘要: 目的 建立胶束电动毛细管色谱法(micellar electrokinetic chromatography, MEKC)同时测定 6 种中药口服液体制剂中的 10 种添加剂。方法 以 40%乙腈水溶液作为提取溶剂, 经涡旋混匀、高速离心过滤后进行 MEKC 分析。采用未涂渍的标准熔融石英毛细管柱(75 μm ×68.5 cm, 有效长度 60 cm)作为分离通道, 以 50 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硼酸盐缓冲液(pH 8.4, 含 20 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠)为运行缓冲液, 分离电压 20 kV, 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长为 200 nm。结果 10 种待测物在相应的质量浓度范围内线性关系良好, 相关系数(r)为 0.996 9~0.999 7; 检出限为 0.05~0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 定量限为 0.16~0.50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 平均回收率为 84.3%~100.6%(RSD 为 1.1%~5.1%)。样品测定结果显示, 30 个中药口服液体制剂检出苯甲酸钠和羟苯乙酯, 其余未检出。苯甲酸的检出率为 100%, 含量为 0.09%~0.3%。羟苯乙酯的检出率为 33%, 含量为 0.03%~0.05%。结论 该方法样品前处理简单, 具有专属性好、准确、高效等优点, 可用于中药口服液体制剂中 10 种添加剂成分的含量测定。

关键词: 胶束电动毛细管色谱; 中药口服液体制剂; 防腐剂; 甜味剂; 苯甲酸钠; 羟苯乙酯; 含量测定

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)06-0798-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20210628

引用本文: 许有诚, 赵庄, 李丹凤. MEKC 法同时测定中药口服液体制剂中 10 种防腐剂和甜味剂含量[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 798-802.

Simultaneous Determination of 10 Preservatives and Sweeteners in Oral Liquid Preparation of Traditional Chinese Medicine by MEKC

XU Youcheng, ZHAO Zhuang*, LI Danfeng(Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a micellar electrokinetic chromatography(MEKC) method for the simultaneous determination of ten possible additives in 6 oral liquid preparations of traditional Chinese medicine. **METHODS** The samples were extracted with 40% acetonitrile aqueous solution, followed by vortex mixing, high-speed centrifugation and finally analyzed by MEKC. The chromatographic separation was performed on an uncoated fused-silica capillary column(75 μm ×68.5 cm, effective length 60 cm) with 50 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ borax buffer(pH 8.4, containing 20 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ SDS). The separation voltage was 20 kV, and the column temperature was maintained at 25 $^{\circ}\text{C}$. The detection wavelength was set at 200 nm. **RESULTS** The 10 analytes showed good linearity within their respective concentration ranges, with correlations coefficients(r) of 0.996 9–0.999 7. The limits of detection(LOD) and limits to quantitation(LOQ) of the method were in the ranges of 0.05–0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and 0.16–0.50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. The average recoveries ranged from 84.3% to 100.6%, with RSDs of 1.1%–5.1%. The detection results showed that sodium benzoate and ethyl paraben were detected in 30 oral liquid preparations of traditional Chinese medicine, while others were not detected. The detection rate of sodium benzoate was 100%, and the content was 0.09%–0.3%. The detection rate of ethyl paraben was 33%, and the content was 0.03%–0.05%. **CONCLUSION** The method has the advantages of simple sample pretreatment, good specificity, accuracy, and high efficiency, and can be used for the determination of 10 additives in oral liquid preparations of traditional Chinese medicine.

KEYWORDS: micellar electrokinetic chromatography(MEKC); oral liquid preparation of traditional Chinese medicine; preservatives; sweeteners; sodium benzoate; ethyl paraben; content determination

口服溶液剂系指一种或多种可溶性药物溶解成溶液, 供口服的液体制剂。它在生产、运输、贮藏、使用过程中易遭受微生物污染, 从而导致发霉、酸败、变质, 因此生产过程中往往需要加入防腐剂来有效抑制微生物的滋生, 保证药品的

质量^[1-2]。目前用于口服液体制剂的防腐剂主要有苯甲酸类、山梨酸类、尼泊金类等^[3-4]。中国药典 2020 年版四部中明确规定, 糖浆剂中山梨酸和苯甲酸的用量不得>0.3%, 羟基苯酯类的用量不得>0.05%, 但是没有明确其测定方法。防腐剂本身

基金项目: 广西重点研发计划项目(桂科 AB18221125); 广西壮族自治区食品药品安全科研项目(桂食药科 2021-1)

作者简介: 许有诚, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: ychengxu@163.com *通信作者: 赵庄, 女, 主任药师 E-mail: 369762230@qq.com

存在一定的毒性,被人体吸收后会直接产生不良反应,危害人们的身体健康。苯甲酸如果使用过量,将影响人体对钙的吸收、刺激胃肠道、损坏神经系统,损害肝脏,并具有一定致癌性^[5]。羧基苯酯类有过敏反应、弱雌性激素活性等不良反应^[6-7]。由此可见,为了保证人民用药安全,药物的质量标准中应建立健全口服溶液剂中防腐剂含量的测定方法。

甜味剂是指赋予食品以甜味的一类食品添加剂,甜味剂种类较多,按其来源可分为天然甜味剂和人工合成甜味剂^[8]。人工甜味剂因为成本低、甜度高,已在食品加工中被广泛应用,但长期过量食用人工合成甜味剂存在一定的安全风险^[9]。大部分口服溶液剂需要加入一定量的蔗糖来改善药物本身的味道,有些不良的药品生产企业利用高甜度的人工合成甜味剂来代替天然甜味剂蔗糖,从而达到降低药品成分的目的。目前,常见的甜味剂有阿力甜、阿斯巴甜、糖精钠、安赛蜜、三氯蔗糖和甜蜜素,由于后两者的紫外吸收值很低,因此无法利用紫外检测器进行测定。口服溶液剂中防腐剂及甜味剂的测定方法有 HPLC^[10-11]、GC^[12]、LC-MS^[13]和 CE^[14-15],但是目前未有胶束电动毛细管色谱(micellar electrokinetic chromatography, MEKC)同时测定中药口服溶液剂中防腐剂及甜味剂的方法研究。

本研究针对中药口服溶液剂基质复杂,以中药成分、糖和水为主的特性,采用高速离心并过滤的方式去除部分杂质,并结合 MEKC 的分离优势,对中药口服溶液剂中的 6 种防腐剂和 4 种甜味剂进行测定,以满足中药口服溶液剂中防腐剂和甜味剂的筛查及监管工作的需要。

1 仪器与试剂

CE7100 毛细管电泳仪,二极管阵列检测器(DAD)(美国 Agilent 公司);XD205DU 电子天平(梅特勒公司, $d=0.1$ mg);未涂渍的标准熔融石英毛细管柱(75 $\mu\text{m}\times 68.5$ cm,有效长度 60 cm,美国 Agilent 公司)。

对照品:山梨酸钾(批号:101075-200901;含量:100%)、苯甲酸(批号:100419-201302;含量:100%)、对羟基苯甲酸甲酯(批号:100278-201103;含量:99.6%)、对羟基苯甲酸乙酯(批号:00847-201102;含量:99.9%)、对羟基苯甲酸丙酯(批号:100444-200401;含量:100%)及对羟基苯

甲酸丁酯(批号:110792-200503;含量:100%)均购自中国食品药品检定研究院。阿力甜(批号:16860100;含量:99.0%)、阿斯巴甜(批号:96104;含量:97.2%)、糖精钠(批号:100374;含量:99.9%)、安赛蜜(批号:40409;含量:99.0%)均购自 Dr. Ehrenstorfer GmSH。各种溶液配制用水为超纯水(电导率 $<0.1\ \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)。中药口服液体剂剂包括复方甘草口服溶液(6 批次)、麻杏止咳糖浆(4 批次)、慢咽合剂(2 批次)、强力枇杷露(8 批次)、外感一号合剂(2 批次)、罗汉果止咳糖浆(8 批次),均为南宁市区药店内销售的药品。

2 方法与结果

2.1 电泳条件

采用未涂渍的标准熔融石英毛细管柱(75 $\mu\text{m}\times 68.5$ cm,有效长度 60 cm)为分离通道;运行缓冲液:硼酸盐缓冲液[pH 8.4,含 20 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)];检测波长 200 nm;运行电压:20 kV;运行温度:25 $^{\circ}\text{C}$;压力进样:50 mbar,5 s。毛细管使用前依次用 1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液、超纯水和运行缓冲液压力冲洗各 20 min,样品分析间隔用 0.1 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液、超纯水、运行缓冲液平衡各 2 min。上述试剂使用前均经 0.22 μm 滤膜滤过,并超声脱气。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制 精密称取一定量的苯甲酸钠、山梨酸、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯、阿力甜、阿斯巴甜、糖精钠、安赛蜜对照品于 10 mL 量瓶中,用 40%乙腈水溶解并定容,分别配成质量浓度为 1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的单标储备液。分别移取单标储备液适量置 40 mL 量瓶中,用 40%乙腈水定容,配制成质量浓度为含山梨酸、羟苯甲酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯、阿力甜、阿斯巴甜、糖精钠、安赛蜜 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、苯甲酸 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、羟苯乙酯 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照品储备液,于-16 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。精密量取混合对照品储备液置 10 mL 量瓶中,加 40%乙腈水稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的配制 精密量取样品溶液 1 mL,加入 40%乙腈水溶液定容至 50 mL,经涡旋混匀 1 min,高速离心(8 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$) 10 min,用 0.45 μm 滤膜过滤,超声脱气后于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存,备用。

2.3 系统适用性考察

取“2.2”项下混合对照品溶液和供试品溶液,

按“2.1”项下电泳条件测试,记录色谱图。结果表明,在该色谱条件下,各成分峰均能达到基线分离,分离度>2.0;10个待测成分理论板数均>20 000,见图1。

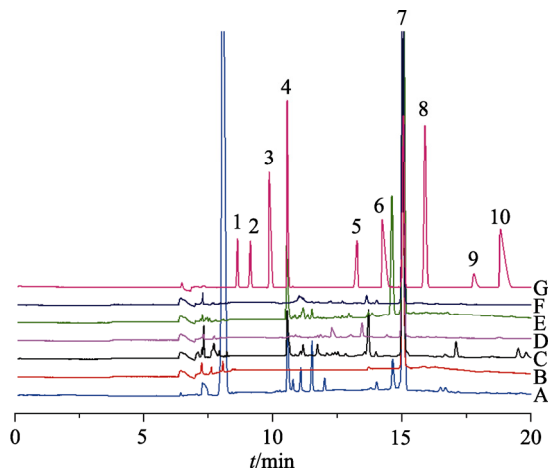


图1 对照品溶液及供试品溶液色谱图

A-复方甘草口服溶液; B-麻杏止咳糖浆; C-慢咽合剂; D-强力枇杷露; E-外感一号合剂; F-罗汉果止咳糖浆; G-混合对照品溶液; 1-阿力甜; 2-阿斯巴甜; 3-羟苯甲酯; 4-羟苯乙酯; 5-山梨酸; 6-羟苯丙酯; 7-苯甲酸; 8-糖精钠; 9-安赛蜜; 10-羟苯丁酯。

Fig. 1 Chromatograms of reference substances and samples
A-Compound Glycyrrhiza Oral solution; B-Maxing Zhike syrup; C-Manyan mixture; D-Qiangli Pipa syrup; E-Waigan Yihao mixture; F-Luohanguo Zhike syrup; G-mixed reference solution; 1-alitame; 2-aspartame; 3-methylparaben; 4-ethylparaben; 5-sorbic acid; 6-propyl hydroxybenzoate; 7-benzoic acid; 8-saccharimeter sodium; 9-acesulfame K; 10-butylparabe.

2.4 标准曲线、检测限(limit of detection, LOD)与定量限(limit of quantitation, LOQ)

精密吸取混合对照品储备溶液 0.2, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 10.0 置 10 mL 量瓶中,加 40%乙腈水稀释至刻度,摇匀,即得标准曲线溶液。将标准曲线溶液进样测定,以对照品的峰面积(y)对相应的质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程、

相关系数及线性范围;以各待测成分的信噪比等于 3(S/N=3)时的相应浓度确定 LOD;以各待测成分的信噪比等于 10(S/N=10)时的相应浓度确定 LOQ。结果显示,10个待测成分在一定质量浓度范围内线性良好,相关系数(r)为 0.996 9~0.999 7, LOD 为 0.05~0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, LOQ 为 0.16~0.50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,结果见表1。

2.5 仪器精密度试验

精密量取“2.2.1”项下混合对照品溶液,重复进样6次,测得10个待测成分的平均迁移时间、峰面积 RSD 均<2.0%,表明仪器的精密度良好。

2.6 重复性试验

精密量取6个不同品种的口服溶液样品各1批次0.2 mL,平行制备6份,置不同的50 mL量瓶中,分别精密加入“2.2.1”项下的混合对照品储备溶液2.0 mL,加40%乙腈水稀释至刻度,摇匀,滤过,即得重复性试验溶液。按“2.1”项下的电泳条件测定,结果6个不同品种的口服溶液中10个待测成分的平均迁移时间、峰面积 RSD 均<2.0%,表明方法的重复性良好。

2.7 稳定性试验

取“2.6”项下的溶液1份,分别在0,1,2,4,8,12,16,24 h进样,测得10个待测成分的迁移时间 RSD 均<2.0%,峰面积的 RSD 均<2.0%,表明样品溶液在24 h内稳定性好。

2.8 加样回收率试验

由于口服液体剂种类繁多,所含成分差异较大,不同的品种对方法的回收率影响也不同。因此在已优化的 MEKC 实验条件下,选取3类口服液体剂(甘草口服溶液、麻杏止咳糖浆、慢咽合剂)的样品进行加标回收率试验,考察了不同基质下

表1 10个待测成分的线性方程、线性范围、相关系数、检测限和定量限

Tab. 1 Regression equations, linear ranges, correlation coefficients, LODs and LOQs of ten compounds

序号	化合物	线性方程	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	r	LOD/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	LOQ/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
1	阿力甜	$y=1.654\ 5x+0.056\ 8$	0.57~28.75	0.999 0	0.08	0.28
2	阿斯巴甜	$y=1.865\ 4x-0.218\ 7$	0.58~29.16	0.999 3	0.08	0.25
3	羟苯甲酯	$y=5.155\ 5x+0.592\ 5$	0.62~31.13	0.999 4	0.06	0.21
4	羟苯乙酯	$y=4.734\ 4x+1.127\ 9$	1.13~56.61	0.999 7	0.06	0.19
5	山梨酸	$y=2.719\ 9x+0.697\ 7$	0.57~28.64	0.998 9	0.10	0.35
6	羟苯丙酯	$y=11.869x+0.525\ 9$	0.61~30.63	0.999 1	0.07	0.24
7	苯甲酸	$y=9.361\ 1x+2.225\ 6$	4.08~203.80	0.999 0	0.08	0.25
8	糖精钠	$y=8.765\ 4x+1.795\ 8$	0.49~24.35	0.998 8	0.05	0.18
9	安赛蜜	$y=0.732x+0.570\ 6$	0.51~25.60	0.996 9	0.15	0.50
10	羟苯丁酯	$y=6.346\ 3x-0.204\ 3$	0.62~30.83	0.998 7	0.05	0.16

的回收率和 RSD。每类制剂分别精密量取 0.2 mL 共 9 份, 各置不同的 10 mL 量瓶中, 分别精密加入“2.2.1”项下的混合对照品储备溶液 1.0, 2.0, 4.0 mL, 每个水平浓度 3 份, 加 40%乙腈水稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 即得低、中、高浓度(50%, 100%和 200%)的回收率溶液。按“2.1”项下的电泳条件进样测定, 每个浓度平行测定 5 次, 计算加样回收率, 并计算 3 个浓度总 RSD, 结果见表 2。结果显示, 10 个待测成分的平均加样回收率为 84.3%~100.6%, RSD 为 1.1%~5.1%。表明该方法的回收率均能满足日常检测定量分析的要求。

表 2 加样回收率试验结果(n=9)

Tab. 2 Result of recovery rate(n=9) %						
化合物	甘草口服溶液		麻吉止咳糖浆		慢咽合剂	
	平均回收率	RSD	平均回收率	RSD	平均回收率	RSD
阿力甜	90.3	4.5	95.0	3.2	92.0	3.1
阿斯巴甜	91.0	3.3	89.9	3.4	86.3	4.2
羟苯甲酯	84.3	4.3	87.8	5.1	88.9	4.9
羟苯乙酯	90.8	3.2	92.5	3.5	94.5	3.1
山梨酸	91.4	2.0	93.9	4.3	91.8	4.5
羟苯丙酯	92.2	2.9	89.3	2.5	92.6	1.5
苯甲酸	97.7	2.7	93.7	3.2	94.7	1.9
糖精钠	98.3	1.4	95.3	1.1	95.8	1.4
安赛蜜	100.6	1.4	95.9	2.6	95.5	3.2
羟苯丁酯	97.0	3.2	96.2	3.2	95.6	2.7

表 3 样品含量测定结果(n=3)

Tab. 3 Results of sample determination(n=3)

口服液	厂家	批号	苯甲酸含量/%	羟苯乙酯含量/%	口服液	厂家	批号	苯甲酸含量/%	羟苯乙酯含量/%
复方甘草口服溶液	BH	20040017	0.3	0.05	强力枇杷露	GHT	200501	0.2	—
	BH	20030012	0.3	0.05		TN	200902	0.2	—
	BH	20030006	0.3	0.05		ZZ	200101	0.3	—
	BH	20030007	0.3	0.05		ZZ	200401	0.3	—
	WW	200302	0.3	0.05		ZZ	190601	0.2	—
	KS	20190402	0.3	0.05		GX	190602	0.1	—
麻杏止咳糖浆	TN	200402	0.1	—	外感一号合剂	GX	190707	0.1	—
	TN	200401	0.1	—		WW	190705	0.1	—
	TF	20200402	0.0	—		DY	200401	0.3	0.05
	CF	191206	0.1	—	罗汉果止咳糖浆	DY	200402	0.3	0.05
	ZZ	200310	0.1	—		ZH	191104	0.2	—
	JF	190802	0.1	—		ZH	191102	0.1	—
	KSY	200302	0.1	—		ZT	20200301	0.3	—
	ZYY	20191112	0.1	0.02		ZT	200304	0.3	—
慢咽合剂	ZYY	20191202	0.1	0.03		KSY	200401	0.1	—

注: “—”代表未检出。

Note: “—” Representative not detected.

2.9 实际样品分析

为了评价该方法的有效性与可行性, 采用建立的 MEKC 方法对 6 种中药口服液体剂剂包括复方甘草口服溶液(6 批次)、麻杏止咳糖浆(4 批次)、慢咽合剂(2 批次)、强力枇杷露(8 批次)、外感一号合剂(2 批次)、罗汉果止咳糖浆(8 批次)进行测定, 结果发现苯甲酸的检出率为 100%, 含量为 0.09%~0.3%, 均在中国药典规定的苯甲酸用量不得>0.3%的限度范围内。有 10 批次样品(甘草口服溶液 6 批次、慢咽合剂 2 批次、外感一号合剂 2 批次)检出羟苯乙酯, 检出率为 33%, 含量为 0.03%~0.05%, 均在中国药典规定的羟苯酯类用量不得>0.05%的限度范围内。

3 讨论

3.1 缓冲体系的选择

比对磷酸盐-SDS 缓冲体系及硼酸盐-SDS 缓冲体系后发现, 硼酸盐-SDS 缓冲体系更适合这 10 个成分的分离测定, 峰形更好。而不同浓度的硼酸溶液与硼砂溶液以不同比例混合可以得到不同 pH 值的缓冲液, 同时决定了各成分的带电情况, 从而影响迁移时间和分离效果。分别考察 10 个成分在 pH 值分别为 7.6, 8.0, 8.4, 8.8, 9.2 的硼酸盐缓冲液中的峰形及分离情况, 结果发现各成分的迁移时间随着缓冲液 pH 值的升高而缩短, 峰形也更好, 但是羟苯丙酯与苯甲酸的分离度变小。

当 pH 值为 7.6, 8.0 时, 最后一个峰羟苯丁酯的迁移时间>32 min, 整体分析时间过长, 因此不予选择。最终结合分析时间、分离度及峰形等方面的因素, 选择了 pH 值为 8.4。

3.2 SDS 浓度对分离效果的影响

在硼酸盐-SDS 缓冲体系(pH 值为 8.4)中添加浓度分别为 10, 20, 30, 40, 50 mmol·L⁻¹ 的 SDS, 考察了不同 SDS 的浓度对各化合物分离度及峰形的影响。结果发现, 各成分的迁移时间随着 SDS 浓度的增加而增大, 理论板数也随着 SDS 浓度的增加而增大。SDS 浓度的变化对羟苯丙酯的迁移时间影响最大, 出峰顺序也有改变。当 SDS 的浓度为 40, 50 mmol·L⁻¹ 时, 羟苯丙酯与山梨酸未能得到基线分离。综合考虑分离度及分析时间等因素, 最终选择 SDS 的添加浓度为 20 mmol·L⁻¹, 最终的分离缓冲液为硼酸-硼砂-SDS 溶液(摩尔浓度比为 35 : 55 : 20, pH 8.4)。

3.3 检测波长的选择

通过提取各成分的 DAD 扫描图发现, 苯甲酸、山梨酸、羟苯酯类、安赛蜜、糖精钠分别在 225, 258, 250, 225, 200 nm 有最大吸收波长, 阿斯巴甜与阿力甜在 225 nm 以上均无紫外吸收, 最终选择 200 nm 作为检测波长。经优化后 10 个待测成分可在 20 min 内完全分离, 分离度较好。

3.4 结论

本研究通过以 40%乙腈水溶液作为样品提取溶剂, 经涡旋混匀、高速离心过滤后进行胶束电动色谱分析方法, 测定中药口服液体制剂中 6 种防腐剂和 4 种甜味剂等 10 种添加剂成分的含量。通过对 30 个口服溶液进行筛查, 结果发现, 苯甲酸是口服制剂中最容易添加的防腐剂成分, 但是未发现其含量超标的现象。部分口服溶液添加了羟苯乙酯, 但是均未添加阿力甜、阿斯巴甜、糖精钠、安赛蜜等 4 种甜味剂。该方法样品前处理简单、操作简便, 灵敏度高、重复性好, 具有很好的实际应用价值, 为有效监管口服液体制剂中非法添加防腐剂和甜味剂提供了技术支撑。

REFERENCES

- [1] WEN Y H, GUO P. Development of a content determination method of benzoic acid, sorbic acid and saccharin sodium in oral liquid formulations[J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2015, 29(3): 313-316.
- [2] YANG Y J. HPLC determination of preservative contents in ambroxol hydrochloride oral liquid preparations[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(10): 1838-1841.
- [3] WANG H L, CHEN P P, HE J L, et al. Content determination of preservatives and sweeteners in oral liquid preparations by HPLC[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(7): 844-847.
- [4] QI Y X. Determination of benzoic acid and sorbic acid in peroral preparations of Chinese herbal medicine by field amplified sample injection with capillary electrophoresis[J]. J Instrum Anal(分析测试学报), 2010, 29(8): 832-836.
- [5] YUAN L, RAN L J, GUO Y, et al. Simultaneous determination of 4 components in maxing Zhike syrup by UPLC[J]. China Pharm(中国药师), 2019, 22(3): 553-556.
- [6] LI Z D, ZHANG Y X, GUO Y P, et al. Adverse drug reactions induced by parabens used as preservatives[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2012, 9(5): 303-305.
- [7] LIAO N Y, YUAN X Y. Simultaneous determination of six preservatives in pediatric cough syrup by MEKC[J]. China Pharm(中国药师), 2020, 23(2): 381-384.
- [8] ZONG S Y, LI C, ZHANG J, et al. Simultaneous determination of 7 kinds of preservatives and 4 kinds of sweeteners in foods by UPLC-MS/MS[J]. China Food Addit(中国食品添加剂), 2016(6): 195-199.
- [9] FAN G Y, FENG F, ZHANG F, et al. Determination of 14 sweeteners in liquid foods by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chin J Chromatogr(色谱), 2018, 36(4): 351-355.
- [10] WANG F Y, WU C Q, CHEN Z J, et al. Determination of three effective components and preservatives in Compound Yuxingcao mixture[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(3): 399-403.
- [11] LI S Y, WANG Y X, LIU L, et al. Simultaneous determination of valproate sodium and preservative in sodium valproate oral solution by HPLC[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 711-714.
- [12] ZHAO P L, WU J M, ZHANG Y, et al. Simultaneous determination of preservatives content in Chinese herb syrups by gas chromatography[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med(天津中医药大学学报), 2013, 32(1): 40-42.
- [13] MA C J. Simultaneous determination of 23 preservatives in traditional Chinese medicine oral liquid by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2019, 39(9): 1651-1659.
- [14] 李玉琴, 贾宝秀, 崔英杰, 等. 液体中药制剂中苯甲酸和山梨酸含量的高效毛细管电泳法测定[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2532-2533.
- [15] XU M, ZHANG P P, LI C, et al. Determination of ethylparaben in Aminoethylsulfonic acid eye drops by micelle capillary electrophoresis[J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2012, 27(2): 218-220.

收稿日期: 2022-02-20
(本文责编: 曹粤锋)