中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)14－0072－06
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2025.14.016

对乙酰氨基酚口服液体制剂中抑菌剂及甜味剂的含量测定与质量评价

仝立卿，徐　静，曹　玉△

（南京市食品药品监督检验院，江苏 南京　211198）

摘要：目的　建立同时测定对乙酰氨基酚口服液体制剂（溶液、滴剂、混悬液和混悬滴剂）中 7 种抑菌剂和 3 种甜味剂的高效液相色谱法。**方法**　色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C_{18} 柱（150 mm × 4.6 mm，3.5 μm），流动相为 0.02 mol / L 乙酸铵溶液（用冰醋酸调 pH 至 4.5）－甲醇（梯度洗脱），流速为 1.0 mL / min，检测波长为 215 nm，柱温为 30 ℃，进样量为 10 μL。**结果**　乙酰磺胺酸钾、糖精钠、苯甲酸钠、阿司帕坦、山梨酸钾、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、羟苯丁酯、苯扎溴铵质量浓度分别在 0.005 01～0.250、0.005 00～0.250、0.005 04～0.252、0.010 20～0.512、0.004 92～0.246、0.005 01～0.251、0.005 04～0.252、0.005 01～0.250、0.005 03～0.252、0.010 20～0.510 mg / mL 范围内与峰面积线性关系良好（$r > 0.999$）；检测限分别为 1.00，0.50，1.00，3.07，1.48，0.50，1.01，1.00，1.51，3.06 μg / mL；定量限分别为 2.00，1.50，2.02，6.14，3.45，1.50，2.02，2.00，3.02，8.16 μg / mL；精密度、稳定性、重复性试验结果的 *RSD* 均小于 2.0%；平均加样回收率分别为 101.14%，106.33%，101.50%，100.66%，102.02%，105.06%，101.00%，97.45%，97.47%，96.16%，*RSD* 分别为 0.96%，0.97%，0.51%，1.74%，0.93%，1.89%，1.44%，1.54%，1.25%，0.83%（$n = 9$）。含量测定结果，编号 S2 样品中未检出 10 种待测成分；编号 S14 样品中检出处方外成分羟苯乙酯；其他 18 批样品中共检出 5 种抑菌剂和 2 种甜味剂，与企业提供的处方一致，测得含量为处方标示量的 80.7%～103.8%。**结论**　所建方法操作简便，结果准确可靠，可作为补充检验标准，快速筛查对乙酰氨基酚口服液体制剂中添加的抑菌剂和甜味剂的种类、含量及质量控制。

关键词：对乙酰氨基酚口服液体制剂；高效液相色谱法；抑菌剂；甜味剂；质量评价

Determination and Quality Evaluation of Bacteriostatic Agent and Sweetener in Acetaminophen Oral Liquid Preparation

TONG Liqing, XU Jing, CAO Yu

(Nanjing Institute for Food and Drug Control, Nanjing, Jiangsu, China　211198)

Abstract: Objective　To establish a high－performance liquid chromatography (HPLC) method for the simultaneous determination of 7 preservatives and 3 sweeteners in acetaminophen oral liquid preparations (solutions, drops, suspensions, and suspension drops). **Methods**　The chromatographic column was Agelient ZORBAX Eclipse Plus C_{18} column (150 mm × 4.6 mm, 3.5 μm), the mobile

第一作者：仝立卿，女，大学本科，副主任药师，研究方向为药物分析与质量标准，（电子信箱）408851149@qq.com。

△**通信作者：**曹玉，男，硕士，主任中药师，研究方向为药物分析与质量标准，（电子信箱）23580305@qq.com。

血活性研究初探[J]. 广西植物，2021，41(7)：1120－1125.

[3] 马瑞丽. 中药大血藤抗炎免疫及抗氧化活性研究[D]. 镇江：江苏大学，2013.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：20.

[5] 钱学荣，陈国英，高垚垚，等. 黄芪脑通胶囊显微鉴别研究[J]. 甘肃中医药大学学报，2024，41(3)：36－40.

[6] 徐　瑾. 槲寄生药材商品规格等级研究[D]. 镇江：江苏大学，2022.

[7] 罗　群，杨忠明，唐定洪，等. 消麻散质量标准研究[J]. 中国药业，2022，31(24)：58－62.

[8] 杨水英，童树洪. 红花与西红花的鉴别[J]. 中国药业，2004，13(8)：62－63.

[9] 傅桂全. 鸡血藤与混淆品大血藤、过岗龙的鉴别[J]. 海峡药学，2008，20(6)：96－98.

[10] 陈思颖，田　勇，李莉娜，等. 乳没活络散的鉴别和限量检查研究[J]. 中国药业，2018，27(18)：27－30.

[11] 冯振来，任丽莉，杨立志. 接骨散质量标准研究[J]. 中外健康文摘，2013(17)：409.

[12] 武　娟，万定荣，赵百孝，等. 艾绒的质量评价标准及其商品分级研究[J]. 中国药业，2019，28(24)：4－7.

[13] 王笑妍，李　玫，沈志纲，等. 红景天苷药理作用研究进展[J]. 中成药，2022，44(12)：3932－3935.

[14] 唐保明，李钊伟，杨爱荣，等. 红景天苷对大鼠骨折术后认知功能的改善作用及对海马大麻素 2 型受体表达的影响[J]. 中国药业，2020，29(3)：24－27.

[15] 李　望，秦佳梅. 绿原酸提取分离及其生物活性研究进展[J]. 人参研究，2023，35(1)：43－50.

[16] 马培都，陈　蓉，李庆蓉，等. 绿原酸防治动脉粥样硬化的相关作用机制研究进展[J]. 山东医药，2024，64(23)：92－95.

（收稿日期：2024－06－13；修回日期：2025－02－21）

phase was 0.02 mol / L ammonium acetate solution (pH adjusted to 4.5 with glacial acetic acid) - methanol (gradient elution), the flow rate was 1.0 mL / min, the detection wavelength was 215 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. **Results** The linear ranges of acesulfame potassium, sodium saccharin, sodium benzoate, aspartame, potassium sorbate, methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben, and benzalkonium bromide were in the range of 0.005 01 - 0.250, 0.005 00 - 0.250, 0.005 04 - 0.252, 0.010 20 - 0.512, 0.004 92 - 0.246, 0.005 01 - 0.251, 0.005 04 - 0.252, 0.005 01 - 0.250, 0.005 03 - 0.252, 0.010 20 - 0.510 mg / mL, respectively (r > 0.999). The limit of detection were 1.00, 0.50, 1.00, 3.07, 1.48, 0.50, 1.01, 1.00, 1.51, 3.06 μg / mL, respectively. The limits of quantification were 2.00, 1.50, 2.02, 6.14, 3.45, 1.50, 2.02, 2.00, 3.02, 8.16 μg / mL, respectively. The *RSD*s of results of precision, stability and repeatability tests were all less than 2.0%. The average recovery rates of the above 10 components were 101.14%, 106.33%, 101.50%, 100.66%, 102.02%, 105.06%, 101.00%, 97.45%, 97.47%, 96.16%, with *RSD*s of 0.96%, 0.97%, 0.51%, 1.74%, 0.93%, 1.89%, 1.44%, 1.54%, 1.25%, 0.83% (n = 9), respectively. The results of content determination showed that 10 components were not detected in sample S2. The out - of - prescription component ethylparaben was detected in sample S14, 5 antibacterial agents and 2 sweeteners were detected in the other 18 batches of samples, which were consistent with the prescription provided by the enterprise. The content was 80.7 % - 103.8 % of the labeled amount of the prescription. **Conclusion** The established method is simple, accurate and reliable, and can be used as a supplementary test standard to quickly screen the types, contents and quality control of bacteriostatic agents and sweeteners added in acetaminophen oral liquid preparations.

Key words: acetaminophen oral liquid preparations; high - performance liquid chromatography; bacteriostatic agent; sweetener; quality evaluation

对乙酰氨基酚已被世界卫生组织列为儿童基本药物清单中的首选退热药[1]。其口服液体制剂包括口服溶液、滴剂、混悬液和混悬滴剂，具有芳香气味和甜味，便于临床分剂量使用，且有利于提高患儿用药依从性[2-3]。口服液体制剂一般需添加抑菌剂和甜味剂，以抑制微生物生长和改善药物口感。研究表明，抑菌剂有一定毒性，包括羟苯酯类、苯甲酸及其钠盐、山梨酸及其钾盐和季铵盐类等。其中苯甲酸钠和羟苯酯类已明确能引起儿童过敏反应、胃肠道不适等不良反应[4-6]；而人工甜味剂可能有致癌性，包括乙酰磺胺酸钾、糖精钠和阿司帕坦等[6-9]。因此必须严格控制上述两类辅料的种类和用量。2022年江苏省药品专项抽检，共收集来自9个生产企业的20批次样品，仅1家企业未使用抑菌剂；涉及的8个现行质量标准（包括《中国药典（二部）》）均未对制剂中的抑菌剂和甜味剂进行控制。目前，仅见对乙酰氨基酚口服溶液中苯甲酸钠和糖精钠2种辅料测定的研究[10-11]。本研究中旨在采用高效液相色谱（HPLC）法同时测定对乙酰氨基酚口服液体制剂中常见7种抑菌剂和3种甜味剂的含量，并评价部分市售药品的质量，为儿童安全用药和药品监管提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters e2695型高效液相色谱仪（美国Waters公司）；XSE 205DR型分析天平（精度为0.01 mg）、S220-k型pH计均购自瑞士Mettler Toledo公司；KQ-250DE型超声波清洗机（昆山市超声仪器有限公司）；Mill-Q® IQ7000纯水系统（美国Millipore公司）。

1.2 试药

对照品对乙酰氨基酚（批号为100018-202111，含量99.9%）、苯甲酸钠（批号为100433-202103，含量99.8%）、羟苯甲酯（批号为100278-201906，含量99.9%）、羟苯乙酯（批号为100847-202105，含量100.0%）、羟苯丙酯（批号为100444-202005，含量99.9%）、羟苯丁酯（批号为110792-202204，含量99.8%）、山梨酸钾（批号为101075-202203，含量99.7%）、苯扎溴铵（批号为135051-202002，规格为每1 mL含苯扎溴铵10.2 mg）、糖精钠（批号为520031-201501，含量100%）、阿司帕坦（批号为420037-201902，含量100%），均购自中国食品药品检定研究院；对照品乙酰磺胺酸钾（常州市坛墨质检科技股份有限公司，批号为21070764，含量99.9%）；冰醋酸、甲醇和乙酸铵均为色谱纯，水为超纯水。乙酰氨基酚口服液体制剂抽自江苏省12个市的医疗机构和经营企业，均为市售药品。样品来源信息见表1。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Agilent ZORBAX Eclipse Plus C_{18}柱（150 mm×4.6 mm，3.5 μm）；流动相0.02 mol / L乙酸铵溶液（用冰醋酸调pH至4.5，A）-甲醇（B），梯度洗脱（0~9 min时85%A → 50%A，9~27 min时50%A → 30%A，27~38 min时30%A → 10%A，38~39 min时10%A → 85%A，39~45 min时85% A）；流速：1.0 mL / min，检测波长：215 nm，进样量：10 μL，柱温：30 ℃。

2.2 溶液制备

系统适用性溶液：分别取苯甲酸钠、山梨酸钾、乙

表1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

编号	生产厂家	批号	剂型	规格(%)	处方量(mg/mL) 抑菌剂	甜味剂
S1	企业A	2107304	滴剂	10	苯甲酸钠2.0	
S2	企业B	220102	滴剂	10	未添加	
S3	企业C	210701	滴剂	10	苯甲酸钠1.0	
S4	企业D	220206083	混悬滴剂	10	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S5	企业D	211123014	混悬滴剂	10	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S6	企业D	220721341	混悬滴剂	10	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S7	企业D	220812410	混悬滴剂	10	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S8	企业D	211117001	口服混悬液	3.2	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S9	企业D	211112485	口服混悬液	3.2	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S10	企业D	220709310	口服混悬液	3.2	苯甲酸钠2.0;羟苯丁酯0.25	
S11	企业E	220102	口服溶液	2.4	苯甲酸钠1.0	
S12	企业E	210802	口服溶液	2.4	苯甲酸钠1.0	
S13	企业F	2201291	口服溶液	2.4	羟苯甲酯1.0;羟苯丙酯1.0	
S14	企业F	2111021	口服溶液	2.4	羟苯甲酯1.0;羟苯丙酯1.0	
S15	企业G	20220102	口服溶液	2.4	苯甲酸钠2.0	阿司帕坦1.0
S16	企业H	2201001J	口服溶液	3.2	苯甲酸钠2.0	糖精钠1.6
S17	企业H	2103001J	口服溶液	3.2	苯甲酸钠2.0	
S18	企业H	2201002J	口服溶液	3.2	苯甲酸钠2.0	
S19	企业I	21040001	口服溶液	3.2	羟苯甲酯0.8;羟苯丙酯0.2	糖精钠0.15
S20	企业I	21040002	口服溶液	3.2	羟苯甲酯0.8;羟苯丙酯0.2	

酰磺胺酸钾和糖精钠对照品适量，加水溶解并稀释制成质量浓度为1 mg/mL的溶液；分别取阿司帕坦和苯扎溴铵适量，加水溶解并稀释制成质量浓度为2 mg/mL的溶液；再分别取羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯和羟苯丁酯适量，加甲醇溶解并稀释制成质量浓度为1 mg/mL的溶液。取对乙酰氨基酚0.1 g，置10 mL容量瓶中，加15%甲醇超声（功率250 W、频率40 kHz）溶解，加入上述溶液各1 mL，加15%甲醇定容，即得。

空白对照品溶液：按各企业提供的处方中所含辅料的最大量，称取除10种待测成分外的其余所有辅料混匀，作为空白基质。精密量取空白基质5 mL，加15%甲醇溶解并定容至50 mL，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

混合对照品溶液：分别取苯甲酸钠、山梨酸钾、乙酰磺胺酸钾和糖精钠对照品适量，加水溶解制成质量浓度为2.5 mg/mL的单一对照品溶液；取阿司帕坦和苯扎溴铵适量，加水溶解制成质量浓度为5 mg/mL的单一对照品溶液；分别取羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯和羟苯丁酯加甲醇溶解制成质量浓度为2.5 mg/mL的单一对照品溶液。取上述溶液各10 mL，置50 mL容量瓶中，加15%甲醇定容，即得混合对照品贮备液。精密量取2 mL，置10 mL容量瓶中，用15%甲醇定容，摇匀，即得。

供试品溶液：取口服溶液或滴剂样品5 mL，或称取混悬溶液、混悬滴剂样品6.5 g，精密称定，置容量瓶中，加15%甲醇溶解并定容至50 mL，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.3 方法学考察

系统适用性试验与专属性试验：取2.2项下4种溶液各适量，按2.1项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果空白辅料对待测组分无干扰，供试品溶液色谱中中检出的抑菌剂和甜味剂与相邻峰的分离度>1.5，理论板数>5 000。详见图1。

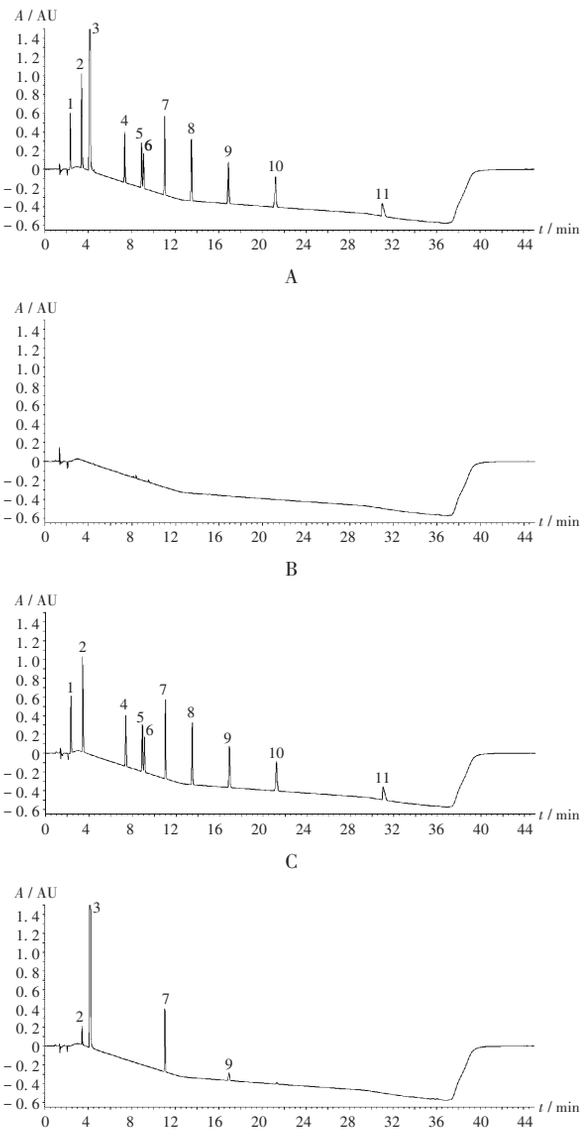
线性关系、检测限和定量限考察：分别取2.2项下混合对照品贮备液0.1，0.2，0.4，1.0，2.0，3.0，4.0，5.0 mL，分别置10 mL容量瓶中，加15%甲醇定容，摇匀，制成系列混合对照品溶液。取适量，按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，以待测成分质量浓度（X，mg/mL）为横坐标、峰面积（Y）为纵坐标进行线性回归。分别以信噪比为3∶1和10∶1时的质量浓度为检测限和定量限。结果见表2。

精密度试验：精密吸取2.2项下混合对照品溶液适量，按2.1项色谱条件连续进样测定6次，记录峰面积。结果10个成分的保留时间和峰面积RSD均小于2.0%（$n=6$），表明仪器精密度良好。

稳定性试验：取编号S10、S14、S15、S20样品各适量，按2.2项下方法各制备6份供试品溶液，分别于常温下放置1，8，12，24，48 h时按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，计算样品含量。苯甲酸钠、羟苯丁酯、羟苯甲酯、羟苯乙酯、羟苯丙酯、阿司帕坦、糖精钠的平均含量分别为2.031 1，0.253 1，1.006 6，0.017 1，0.932 6，1.028 4，0.144 3 mg/mL，RSD分别为0.20%，0.63%，0.32%，0.81%，0.48%，0.51%，0.80%（$n=6$）。精密量取2.2项下混合对照品贮备溶液2 mL，平行制备6份，分别置10 mL量瓶中，加入2.2项下空白基质1 mL，加15%甲醇定容，摇匀，滤过，即得供试品溶液。取适量，分别于常温下放置1，8，12，24，48 h时按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果10个待测成分峰面积的RSD均小于2.0%（$n=6$），表明供试品溶液在室温放置48 h内基本稳定。

重复性试验：取稳定性试验项下供试品溶液适量，共6份，按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果10个待测成分峰面积的RSD均小于2.0%（$n=6$），表明方法重复性良好。

加样回收试验：精密量取2.2项下的空白基质1 mL，共9份，分别置10 mL容量瓶中，分别加入2.2项下的混合对照品贮备溶液1.6，2.0，2.4 mL，得低、中、高质量浓度的供试品溶液。按2.1项下色谱条件进样测定，记



1. 乙酰磺胺酸钾 2. 糖精钠 3. 对乙酰氨基酚 4. 苯甲酸钠 5. 阿司帕坦 6. 山梨酸钾 7. 羟苯甲酯 8. 羟苯乙酯 9. 羟苯丙酯 10. 羟苯丁酯 11. 苯扎溴铵
A. 系统适用性溶液 B. 空白对照溶液 C. 混合对照品溶液 D. 供试品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Acesulfame potassium 2. Sodium saccharin 3. Acetaminophen 4. Sodium benzoate 5. Aspartame 6. Potassium sorbate 7. Methylparaben 8. Ethylparaben 9. Propylparaben 10. Butylparaben 11. Benzalkonium bromide
A. System suitability solution B. Blank reference solution C. Mixed reference solution D. Test solution

Fig. 1 HPLC chromatograms

录峰面积，并计算回收率。结果见表 3。

2.4 含量测定

取样品各适量，分别按 2.2 项下方法制备供试品溶液，再按 2.1 项下色谱条件进样测定，以标准曲线法计算待测成分含量，记录峰面积并计算样品含量，结果编号 S2 样品中未检出 10 种待测成分；编号 S14 样品中检出处方外成分羟苯乙酯；其余 18 批样品中共检出 5 种抑菌剂和 2 种甜味剂，与企业提供的处方一致，测得含量为处方标示量的 80.7%～103.8%。结果见表 4。

表 2 线性关系、检测限和定量限考察结果

Tab. 2 Investigation results of the linear relation test, LOD and LOQ

待测成分	回归方程	r	线性范围 (mg/mL)	检测限 (μg/mL)	定量限 (μg/mL)
苯甲酸钠	$Y_1 = 23\,233\,353.932\,7X_1 + 12\,087.097\,6$	0.999 9	0.005 04～0.252	1.00	2.02
羟苯甲酯	$Y_2 = 33\,549\,773.496\,7X_2 + 110\,642.827\,9$	0.999 2	0.005 01～0.251	0.50	1.50
羟苯乙酯	$Y_3 = 31\,813\,863.130\,5X_3 + 40\,541.297\,8$	0.999 5	0.005 04～0.252	1.01	2.02
羟苯丙酯	$Y_4 = 29\,654\,019.602\,9X_4 - 3\,252.786\,0$	1.000 0	0.005 01～0.250	1.00	2.00
羟苯丁酯	$Y_5 = 26\,189\,485.450\,1X_5 - 27\,169.030\,4$	0.999 7	0.005 03～0.252	1.51	3.02
山梨酸钾	$Y_6 = 15\,474\,705.379\,9X_6 + 1\,238.482\,2$	0.999 9	0.004 92～0.246	1.48	3.45
苯扎溴铵	$Y_7 = 8\,961\,084.689\,7X_7 - 30\,141.002\,8$	0.999 8	0.010 20～0.510	3.06	8.16
糖精钠	$Y_8 = 39\,735\,592.949\,3X_8 + 122\,921.133\,8$	0.999 1	0.005 00～0.250	0.50	1.50
阿司帕坦	$Y_9 = 10\,182\,525.946\,5X_9 + 35\,477.156\,5$	0.999 3	0.010 20～0.512	3.07	6.14
乙酰磺胺酸钾	$Y_{10} = 21\,694\,506.760\,6X_{10} + 657.146\,4$	0.999 9	0.005 01～0.250	1.00	2.00

3 讨论

3.1 色谱条件选择及优化

预试验中分别考察了 1% 三乙胺溶液－甲醇、1% 三乙胺溶液－乙腈[12]和 0.02 mol/L 乙酸铵溶液－甲醇[13] 3 种流动相，结果以 0.02 mol/L 乙酸铵溶液（用冰醋酸调 pH 至 4.5）－甲醇（梯度洗脱）为流动相时 10 个待测成分的色谱峰峰形佳，分离度符合要求，能获得稳定的色谱系统。采用 DAD 检测器在 190～400 nm 波长范围内扫描，确定各成分的最大吸光度，并兼顾各峰的检测范围，结果采用 215 nm 可同时测定 10 种成分，且辅料对待测成分无影响。

3.2 样品制备方法优化

在制备供试品溶液时，针对对乙酰氨基酚不同液体制剂的特性，采用差异化处理方案。口服混悬液和混悬滴剂黏稠，采用称重法取样，通过密度换算确保体积准确性，并在制备供试品溶液时辅以超声处理促进溶解。而对于流动性较好的口服溶液和滴剂，则使用经标定的内容量移液管精确取样，并合并冲洗溶剂，以提高取样准确性，为后续的含量测定提供了可靠的样品前处理方法。

3.3 抑菌剂质量控制问题

抑菌剂因含特定化学基团，可抑制正常活细胞，具有一定的毒性。2020 年版《中国药典（四部）》规定，苯甲酸的用量不得过 0.3%，羟苯酯类的用量不得过 0.05%。测得 15 批样品中苯甲酸钠以苯甲酸计含量为 0.08%～0.18%，符合要求；2 家企业联合使用的羟苯酯类抑菌

表3 加样回收试验结果(n = 9)

Tab. 3 Results of the recovery test(n = 9)

待测成分	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	RSD(%)	待测成分	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	RSD(%)	待测成分	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	RSD(%)
苯甲酸钠	80.67	81.20	100.65				100.80	100.67	99.87				244.80	233.42	95.35		
	80.67	82.15	101.83				100.80	98.75	97.96	97.45	1.54		244.80	234.75	95.90		
	80.67	81.66	101.22				100.80	98.33	97.55				244.80	237.43	96.99		
	100.84	102.23	101.38				120.96	114.32	94.51			糖精钠	80.05	84.01	104.94		
	100.84	101.93	101.09	101.50	0.51		120.96	117.79	97.38				80.05	86.49	108.05		
	100.84	102.33	101.48				120.96	116.10	95.99				80.05	85.05	106.25		
	121.01	123.99	102.47			羟苯丁酯	80.64	78.41	97.23				100.06	107.41	107.35		
	121.01	123.09	101.72				80.64	80.28	99.55				100.06	105.98	105.92	106.33	0.97
	121.01	123.04	101.68				80.64	77.53	96.14				100.06	105.45	105.38		
羟苯甲酯	78.79	80.14	101.72				100.80	97.43	96.65				120.07	128.83	107.30		
	78.79	81.74	103.75				100.80	97.48	96.70	97.47	1.25		120.07	127.51	106.20		
	78.79	81.46	103.39				100.80	97.15	96.38				120.07	126.82	105.62		
	98.48	105.91	107.54				120.96	119.09	98.45			阿司帕坦	163.68	163.22	99.72		
	98.48	104.57	106.18	105.06	1.89		120.96	117.48	97.12				163.68	162.09	99.03		
	98.48	106.26	107.90				120.96	119.72	98.98				163.68	159.60	97.50		
	118.18	123.64	104.62			山梨酸钾	78.79	80.13	101.70				204.60	206.31	100.84		
	118.18	123.90	104.84				78.79	78.54	99.68				204.60	205.97	100.67	100.66	1.74
	118.18	124.82	105.62				78.79	80.24	101.84				204.60	205.54	100.46		
羟苯乙酯	80.64	80.25	99.51				98.48	100.84	102.39				245.52	251.15	102.29		
	80.64	80.69	100.06				98.48	100.71	102.26	102.02	0.93		245.52	252.37	102.79		
	80.64	80.57	99.92				98.48	101.06	102.62				245.52	251.94	102.61		
	100.80	104.07	103.24				118.18	120.87	102.27			乙酰磺胺酸钾	80.13	79.63	99.37		
	100.80	101.27	100.46	101.00	1.44		118.18	121.27	102.61				80.13	81.90	102.22		
	100.80	104.10	103.28				118.18	121.52	102.83				80.13	80.06	99.92		
	120.96	121.12	100.13			苯扎溴铵	163.20	157.52	96.52				100.16	102.04	101.88		
	120.96	121.43	100.39				163.20	155.97	95.57				100.16	101.22	101.05	101.14	0.96
	120.96	123.36	101.98				163.20	154.75	94.82				100.16	100.91	100.75		
羟苯丙酯	80.64	79.38	98.44				204.00	197.85	96.98				120.19	122.51	101.93		
	80.64	78.82	97.74				204.00	197.97	97.05	96.16	0.83		120.19	122.32	101.77		
	80.64	78.70	97.59				204.00	196.41	96.28				120.19	121.88	101.41		

剂，其中企业F含量为0.2%，企业I为0.1%，均超出规定限度，需重新验证抑菌剂种类及添加量[14]。特别是编号S14样品中检出非处方成分羟苯乙酯，需进行现场核查，以确认是否存在共线生产污染或违规添加非处方辅料的问题。同时建议企业遵循最低有效原则，重新验证其制剂的抑菌剂用量，避免使用复杂的抑菌系统，尽量开发不含抑菌剂的儿童药品，降低伤害[15]。

3.4 甜味剂质量控制问题

检出2种甜味剂，其中糖精钠不能用于磺胺类药物过敏的儿童，苯丙酮酸尿症患者禁用阿司帕坦。测得2家企业糖精钠的含量相差10倍。糖精钠在患儿食物和药品中使用时，平均可接受摄入量为0.6~0.9 mg/(kg·d)[6]。药品说明书注明的用量表为1~3岁的儿童，按体质量10 kg计，1次最少用量为4 mL，每天不得超过4次；服用企业H生产的口服溶液，摄入糖精钠的量为0.5~2.1 mg/(kg·d)，企业I为0.1~0.2 mg/(kg·d)；企业H所添加的糖精钠量已超出儿童可接受范围。

3.5 药品说明书和质量标准完善

生产厂家应完善药品说明书，标注添加辅料的成分、含量，为医师、药师和患者正确使用药品提供依据。为确保产品质量和安全性，建议增加对抑菌剂和甜味剂的检查项，以避免因检测标准缺失而导致的过量使用和违规添加的风险。

表 4 样品含量测定结果（mg / mL，n = 3）

Tab. 4 Results of sample determination (mg / mL, n = 3)

编号	抑菌剂							甜味剂		
	苯甲酸钠	羟苯甲酯	羟苯乙酯	羟苯丙酯	羟苯丁酯	山梨酸钾	苯扎溴铵	糖精钠	阿司帕坦	乙酰磺胺酸钾
S1	1.94	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S3	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S4	2.01	ND	ND	ND	0.22	ND	ND	ND	ND	ND
S5	2.06	ND	ND	ND	0.23	ND	ND	ND	ND	ND
S6	2.00	ND	ND	ND	0.24	ND	ND	ND	ND	ND
S7	2.08	ND	ND	ND	0.25	ND	ND	ND	ND	ND
S8	1.92	ND	ND	ND	0.24	ND	ND	ND	ND	ND
S9	1.93	ND	ND	ND	0.24	ND	ND	ND	ND	ND
S10	2.03	ND	ND	ND	0.25	ND	ND	ND	ND	ND
S11	0.99	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S12	0.97	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S13	ND	0.99	ND	0.94	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S14	ND	1.01	0.17	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S15	2.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.03	ND
S16	2.01	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.35	ND	ND
S17	1.95	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.29	ND	ND
S18	1.98	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.33	ND	ND
S19	ND	0.78	ND	0.20	ND	ND	ND	0.14	ND	ND
S20	ND	0.80	ND	0.20	ND	ND	ND	0.14	ND	ND

注：ND 为未检出。

Note: ND refered to not detected.

3.6 方法评价

本研究中建立的方法操作简便，结果准确可靠，可作为补充检验标准，快速筛查对乙酰氨基酚口服液体制剂中添加的抑菌剂和甜味剂的种类、含量及质量控制。

参考文献

[1] 罗双红，舒 敏，温 杨，等. 中国 0 至 5 岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南（标准版）[J]. 中国循证儿科杂志，2016，11（2）：81－96.

[2] 卢梦情，陈亮江，何思瑜，等.《国家基本药物目录（2018 年版）》中儿童用药的分析与思考[J]. 中国药房，2019，30（17）：2311－2316.

[3] 吴一凡，刘福利，王亚敏. 儿童用口服溶液剂研发及审评中的药学关注问题[J]. 中国医药工业杂志，2022，53（11）：1579－1582.

[4] 唐 溱，赵晓霞，关宏峰，等. 关于药物中抑菌剂使用相关问题的思考[J]. 中国新药杂志，2021，30（21）：1944－1948.

[5] 申际丽，龚 青，张新房. 儿童用药中使用抑菌剂时的关注点及注册申报要求[J]. 中国医药工业杂志，2022，53（11）：1599－1605.

[6] 海莉丽，朱 琳，李智平. 药物制剂辅料在儿童群体中的安全性考量[J]. 中国药学杂志，2019，54（14）：1121－1125.

[7] 刘 涓，任连杰.《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》解读[J]. 中国新药杂志，2021，30（23）：2147－2152.

[8] 上官海燕，宋亚青，朱妙飞，等. 过量摄入甜味剂会危害儿童身心健康[J]. 中国食品，2020（22）：104－107.

[9] 张家蓉，陈国宝，刘阿静，等. 影响食品企业对甜味剂选择的相关因素探讨[J]. 现代食品，2022（19）：102－105.

[10] 李 玲，陈乃江，姜 燕. 高效液相色谱法测定对乙酰氨基酚口服溶液中苯甲酸钠含量[J]. 中国药业，2016，25（21）：63－65.

[11] 刘建军，张天虹. HPLC 法同时测定对乙酰氨基酚口服溶液中三种辅料的含量[J]. 沈阳药科大学学报，2021，38（7）：663－667.

[12] 田晓彤，张轶华，张 珊，等. 复方醋酸地塞米松制剂中 9 种抑菌剂含量测定方法的建立及评价[J]. 中国现代应用药学，2021，38（22）：2846－2851.

[13] 王小亮，张秉华，席志芳，等. 盐酸氨溴索口服液中抑菌剂及矫味剂测定方法的建立及考察[J]. 药物分析，2021，41（12）：2227－2233.

[14] 高 翔，佘 凡，马鹏飞，等. 小儿止咳糖浆苯甲酸钠处方添加量及抑菌效力评估[J]. 中国药业，2021，30（16）：71－74.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（试行）》的通告（2020 年第 67 号）[A / OL]. （2020－12－31）[2024－08－07]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/95102a5facaf8fd4430d0916a24eab53.

（收稿日期：2024－08－07；修回日期：2025－03－16）