

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.08.08

# 高效液相色谱法测定复方非泼罗尼滴剂中 抗氧剂的含量

姚路路,程婵婵,张聪,魏轲,杨会鲜,周德刚\*

(洛阳惠中兽药有限公司,河南洛阳 471000)

[收稿日期] 2022-02-22 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2022)08-0058-07 [中图分类号] S859.83

**[摘要]** 建立高效液相色谱法(HPLC)测定复方非泼罗尼滴剂中抗氧剂叔丁基对羟基茴香醚(BHA)与二丁基羟基甲苯(BHT)含量。采用高效液相色谱法,色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C18(250×4.6 mm,5 μm),流动相 A 为乙腈-甲醇-水(47:21:32),混合前在水中加入 1% 冰醋酸,流动相 B 为乙腈,线性梯度洗脱;检测波长为 285 nm;流速为 0.9 mL/min;柱温为 30 ℃;进样量为 20 μL;采用外标法计算 BHA、BHT 含量。在建立的色谱条件下,空白溶液、阴性样品对 BHA、BHT 的测定均无干扰;BHA、BHT 的检测限分别为 0.08 μg/mL 和 0.19 μg/mL,定量限分别为 0.31 μg/mL 和 0.77 μg/mL,分别在 5.13 ~ 15.39 μg/mL 与 2.56 ~ 7.66 μg/mL 范围内线性关系良好;平均回收率分别为 98.5% 和 99.9% (n=9)。所建立的方法简单易行、专属性强、准确度高、灵敏度好,可用于复方非泼罗尼滴剂中抗氧剂的含量测定。

**[关键词]** 复方非泼罗尼滴剂;叔丁基对羟基茴香醚;二丁基羟基甲苯;抗氧剂;含量

## Determination of Antioxidant in Compound Fipronil Spot-On Solutions by HPLC

YAO Lu-lu, CHENG Chan-chan, ZHANG Cong, WEI Ke, YANG Hui-xian, ZHOU De-gang\*

(Luoyang Huizhong Animal Medicine Co., Ltd, Luoyang, Henan 471000, China)

Corresponding author: ZHOU De-gang, E-mail:zhongegang@pulike.com.cn

**Abstract:** To establish an HPLC method for the content determination of 3-ter-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) and 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT) in compound fipronil spot-on solutions, the analysis was performed on an Agilent Zorbax SB-C18 column (250 × 4.6 mm, 5 μm). The gradient mobile phase was using acetonitrile-methanol-water (47:21:32), and 1% acetic acid was added to water before mixing as mobile phase A, acetonitrile as mobile phase B. The detection wavelength was 285 nm, the flow rate was 0.9 mL/min, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 20 μL. Under the proposed chromatographic conditions, the diluent and the negative samples didn't interfere with the

作者简介:姚路路,硕士,工程师,从事药物质量标准研究。

通讯作者:周德刚,E-mail:zhoudegang@pulike.com.cn

determination of BHA and BHT. The limit of detection of BHA and BHT were 0.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 0.19  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively, and the limit of quantification of BHA and BHT were 0.31  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 0.77  $\mu\text{g}/\text{mL}$  respectively. The linear relationship was good in the ranges of 5.13 ~ 15.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for BHA and 2.56 ~ 7.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for BHT. The average recoveries of BHA and BHT were 98.5% and 99.9% respectively. The method is simple and accurate with high specificity, which can be used to determine the content of BHA and BHT in compound fipronil spot-on solutions.

**Key words:** compound fipronil spot-on solutions; BHA; BHT; antioxidant; content determination

复方非泼罗尼滴剂的有效成分为非泼罗尼和甲氧普烯,非泼罗尼作用于跳蚤成虫和蜱,甲氧普烯作用于跳蚤卵和幼虫,二者连用发挥协同增效作用,可用于驱杀犬体表的成年跳蚤,跳蚤卵、幼虫和蜱,文献<sup>[1-4]</sup>报道,复方非泼罗尼滴剂可有效治疗和预防犬、猫蜱虫和跳蚤感染及室内环境中跳蚤清除,单次使用可提供长达 30 d 的保护。复方非泼罗尼滴剂中非泼罗尼易氧化,处方中添加叔丁基对羟基茴香醚(BHA)和二丁基羟基甲苯(BHT)为抗氧化剂,可有效抑制非泼罗尼的氧化降解,但复方非泼罗尼滴剂中抗氧化剂的含量测定方法还缺少相关的检验标准,文献中对 BHA、BHT 的含量测定有很多报道<sup>[5-16]</sup>,但是,针对复方非泼罗尼滴剂中抗氧化剂的含量检测未见有相关报道。由于本品为复方,且 BHA、BHT 的添加量比较低(分别为 0.02%、0.01%,*v/w*),采用文献方法检测干扰较大,为控制制剂质量,本研究拟建立高效液相色谱法(HPLC)测定复方非泼罗尼滴剂中 BHA 和 BHT 的含量。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 仪器 Alliance e2695 型高效液相色谱仪(配有 2998 型 PDA 检测器和 Empower 3 工作站,美国 Waters 公司);AB135-S 型电子分析天平(瑞士梅特勒托利多公司)。

1.1.2 试药 二丁基羟基甲苯对照品(中国食品药品检定研究院,批号:190065-201602,含量:99.9%);叔丁基对羟基茴香醚对照品(Dr. Ehrenstorfer GmbH,批号:G129943,含量:99.4%);复方非泼罗尼滴剂(洛阳惠中兽药有限公司,规格:1.34 mL/管,批号:20180401,20180402,20180403);

甲醇(Thermo Fisher 公司,HPLC 级);乙腈(Thermo Fisher 公司,HPLC 级);冰醋酸(天津市科密欧化学试剂开发中心,色谱纯);水为超纯水。

### 1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax SB-C18 (250 × 4.6 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相 A:乙腈-甲醇-水(47:21:32),混合前在水中加入 1% 冰醋酸;流动相 B:乙腈;采用线性梯度洗脱(0 min,100% A;7 min,100% A;7.1 min,40% A;20 min,40% A;20.1 min,15% A;25 min,15% A;25.1 min,100% A;30 min,100% A),流速:0.9 mL/min;柱温:30  $^{\circ}\text{C}$ ;检测波长:285 nm;进样体积:20  $\mu\text{L}$ 。

1.2.2 溶液的制备 BHA 对照品贮备液的制备:取 BHA 对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释制成 0.1 mg/mL 的溶液,摇匀,即得。BHT 对照品贮备液的制备:取 BHT 对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释制成 0.05 mg/mL 的溶液,摇匀,即得。BHA、BHT 对照品溶液的制备:精密量取 BHA、BHT 对照品贮备液各 2 mL,分别置 20 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。BHA 和 BHT 混合对照品溶液的制备:精密量取 BHA、BHT 对照品贮备液各 2 mL,置同一 20 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。阴性样品溶液的制备:按复方非泼罗尼滴剂处方配制不加 BHA、BHT 的阴性样品,取约 1.0 g,精密称定,置 20 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。供试品溶液的制备:取复方非泼罗尼滴剂约 1.0 g,精密称定,置 20 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

1.2.3 专属性 按 1.2.1 项下色谱条件,分别精

密吸取空白溶剂、1.2.2 项下 BHA 对照品溶液、BHT 对照品溶液、BHA 和 BHT 混合对照品溶液、阴性样品溶液、供试品溶液 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,对色谱图进行比对。

1.2.4 线性 分别精密吸取 1.2.2 项下 BHA、BHT 对照品贮备液 1.0、2.0、2.0、3.0、3.0 mL,分别置同一 20、25、20、25、20 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得到一系列浓度的 BHA、BHT 混合对照品溶液。分别精密吸取 20  $\mu\text{L}$ ,从低浓度到高浓度依次注入液相色谱仪,记录色谱图,以溶液浓度( $C$ ,mg/mL)为横坐标,峰面积( $A$ )为纵坐标,绘制标准曲线,并求出回归方程。

1.2.5 检测限与定量限 分别取 1.2.2 项下 BHA、BHT 对照品溶液,加甲醇逐步稀释后进样 20  $\mu\text{L}$ ,以信噪比  $S/N = 3$  的浓度作为检测限,以信噪比  $S/N = 10$  的浓度作为定量限。

1.2.6 进样精密度 取 1.2.2 项下 BHA 和 BHT 混合对照品溶液,精密吸取 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,重复进样 6 针,记录峰面积,计算其峰面积相对标准偏差( $RSD$ )。

1.2.7 重复性 按照 1.2.2 项下方法制备供试品溶液,分别制备 6 份,精密吸取 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算 BHA、BHT 含量,计算  $RSD$ 。

1.2.8 中间精密度 另一名分析人员在不同的日期使用不同的仪器独立建立系统,按照 1.2.2 项下方法重新制备 6 份供试品溶液,精密吸取 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算 BHA、BHT 含量,计算  $RSD$ 。

1.2.9 溶液稳定性 按照 1.2.2 项下方法制备 BHA、BHT 对照品溶液和供试品溶液,分别于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样,记录色谱图,计算其峰面积  $RSD$ 。

1.2.10 加样回收率 取复方非泼罗尼滴剂(批号:20180401)0.5 g,精密称定,置 20 mL 量瓶中,平行 9 份,3 个一组,分别精密加入 BHA、BHT 对照品储备液(BHA:0.05 mg/mL, BHT:0.025 mg/mL)1.0、2.0、3.0 mL,用甲醇稀释至刻度,摇

匀,精密取 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,计算回收率。

1.2.11 耐用性试验 取 1.2.2 项下对照品溶液和供试品溶液,通过改变柱温(25、30、35  $^{\circ}\text{C}$ )、流动相比例( $\pm 1\%$ )、流速(0.8、0.9、1.0 mL/min)以及使用同一品牌不同型号的色谱柱及不同品牌的色谱柱(Agilent Zorbax SB - C18 柱(250  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),序列号:USCL079103、USCL083984; Waters SunFire C18 序列号:01753614013846; Kromasil 100 - 5 - C18 序列号:E168478)考察对 BHA、BHT 含量测定的影响。

1.2.12 样品测定 取本品三批,按 1.2.2 项下方法分别制备供试品溶液及对照品溶液,分别精密吸取 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法计算样品中 BHA、BHT 的含量。

## 2 结果与分析

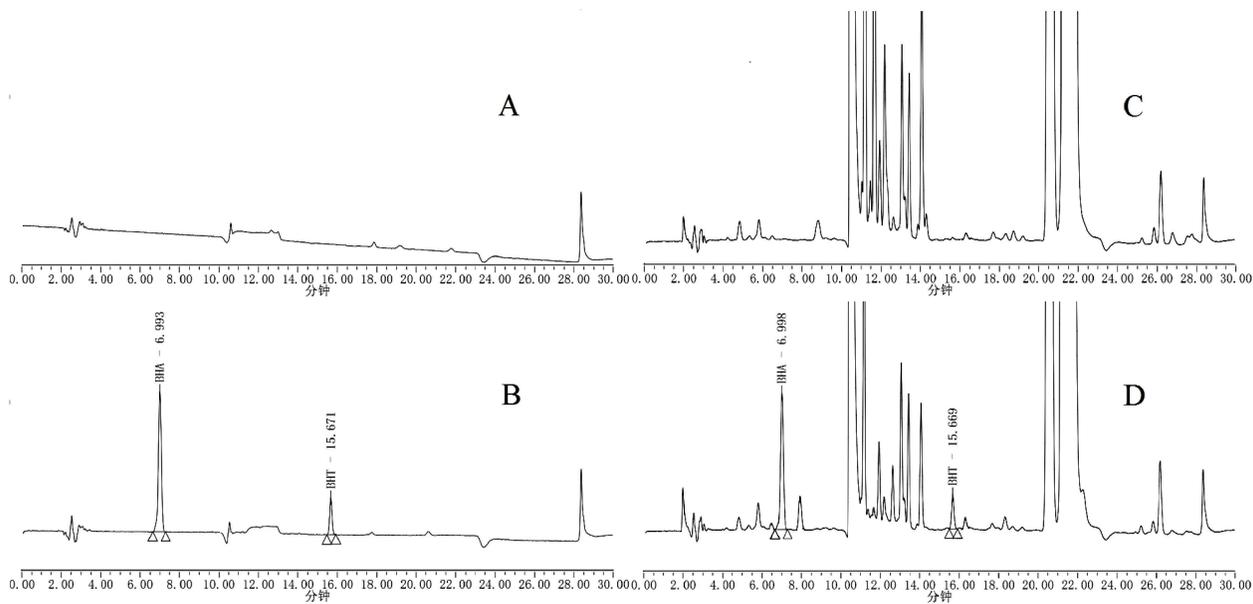
2.1 专属性 结果见图 1,在该色谱条件下,空白溶剂中溶剂峰及阴性样品不干扰主峰含量测定。

2.2 线性 以溶液浓度( $C$ ,mg/mL)为横坐标,峰面积( $A$ )为纵坐标,绘制标准曲线,并求出回归方程。结果表明 BHA 在 5.13 ~ 15.39  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内线性关系良好,回归方程为  $y = 21755x + 3853.5$ ,相关系数为 0.9996, BHT 在 2.56 ~ 7.66  $\mu\text{g/mL}$  浓度范围内线性关系良好,回归方程为  $y = 8620.6x + 2531$ ,相关系数为 0.9990。

2.3 检测限与定量限 以信噪比  $S/N = 3$  的浓度作为检测限,测得 BHA、BHT 的检测限分别为 0.08  $\mu\text{g/mL}$  和 0.19  $\mu\text{g/mL}$ ;以信噪比  $S/N = 10$  的浓度作为定量限,测得 BHA、BHT 的定量限分别为 0.31  $\mu\text{g/mL}$  和 0.77  $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4 进样精密度 对进样精密度试验记录的色谱图进行处理,计算 6 次进样 BHA、BHT 保留时间的  $RSD$  分别为 0.1%、0.1%,峰面积的  $RSD$  分别为 0.3%、0.8%,表明进样精密度良好。

2.5 重复性 对重复性试验记录的色谱图进行处理,按外标法以峰面积计算 BHA、BHT 含量,6 次测定结果 BHA 含量  $RSD$  为 0.4%, BHT 含量  $RSD$  为 1.0%,表明方法重复性良好。



A - 空白溶剂 B - BHA、BHT 混合对照品溶液 C - 阴性样品溶液 D - 供试品溶液  
 A - Diluent B - Reference substance of BHA and BHT C - Negative control D - Test sample

图 1 HPLC 色谱图

Fig 1 The Chromatograms of HPLC

2.6 中间精密度 对中间精密度试验记录的色谱图进行处理,结果 2 人 12 次测定结果 BHA 含量 *RSD* 为 0.6%, BHT 含量 *RSD* 为 1.4%,表明方法中间精密度良好。

2.7 溶液稳定性 对照品溶液放置 24 h, BHA、BHT 峰面积 *RSD* 分别为 1.0%、0.7%,供试品溶液放置 24 h, BHA、BHT 峰面积 *RSD* 分别为 0.5%、1.0%,表明对照品溶液及供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.8 加样回收率 对加样回收率试验记录的色谱图进行处理,按外标法计算 BHA、BHT 含量,计算回收率,结果 BHA 平均回收率为 98.5%, *RSD* 为 1.8%, BHT 平均回收率为 99.9%, *RSD* 为 2.8%,说明方法准确度良好,结果见表 1~表 2。

2.9 耐用性 试验结果见表 3,结果表明,当方法中流速、柱温、流动相比比例发生较小变化时,对 BHA、BHT 的含量测定影响均较小,不同批次色谱柱对 BHA、BHT 的含量影响较小,使用不同品牌色谱柱时,对 BHT 的含量影响较大, BHT 峰与相

邻杂质峰未达到基线分离,受杂质峰影响,导致其含量偏差较大,因此,规定本品采用 Agilent Zorbax SB - C18(4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱进行测定。

2.10 样品测定 按外标法计算三批样品中 BHA、BHT 的含量,测定结果见表 4。

表 1 BHA 加样回收率试验结果 (n = 9)

Tab 1 The result of sample recovery rate of BHA (n = 9)

本底量 / μg	加入量 / μg	测得总量 / μg	回收率 / %	均值 / %	<i>RSD</i> / %
95.10	51.29	145.35	97.97		
95.82	51.29	146.01	97.86		
94.70	51.29	144.31	96.72		
93.98	102.58	196.96	100.39		
94.74	102.58	198.72	101.36	98.5	1.8
96.67	102.58	199.48	100.22		
96.79	153.87	246.54	97.32		
96.91	153.87	245.27	96.42		
95.16	153.87	246.15	98.13		

表 2 BHT 加样回收率试验结果 ( $n=9$ )Tab 2 The result of sample recovery rate of BHT ( $n=9$ )

本底量 / $\mu\text{g}$	加入量 / $\mu\text{g}$	测得 总量/ $\mu\text{g}$	回收率 / $\%$	均值 / $\%$	RSD / $\%$
48.27	25.55	73.68	99.45		
48.63	25.55	75.42	104.85		
48.06	25.55	73.60	99.96		
47.70	51.10	99.71	101.78		
48.09	51.10	100.78	103.11	99.9	2.8
49.06	51.10	98.99	97.71		
49.12	76.65	123.26	96.73		
49.18	76.65	124.27	97.96		
48.30	76.65	123.37	97.94		

表 3 耐用性试验结果

Tab 3 The result of durability test

变化项目	变化情况	BHA 含量/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	BHT 含量/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
柱温/ $^{\circ}\text{C}$	25	0.198	0.097
	30	0.200	0.099
	35	0.199	0.099
流速/ ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )	0.8	0.200	0.103
	0.9	0.200	0.099
	1.0	0.200	0.098
流动相 B 比例	-1%	0.198	0.100
	原条件	0.200	0.099
	+1%	0.200	0.096
色谱柱	Zorbax SB-C18 柱-1	0.200	0.099
	Zorbax SB-C18 柱-2	0.197	0.098
	SunFire C18 柱	0.205	0.090
	Kromasil 100-5 C18 柱	0.201	0.080

表 4 复方非泼罗尼滴剂抗氧化剂测定结果

Tab 2 Determination Results of BHA and BHT in  
Compound Fipronil Spot-On Solutions

批号	BHA 含量/( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	BHT 含量/( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
20180401	0.198	0.101
20180402	0.190	0.102
20180403	0.192	0.103

### 3 讨论与结论

3.1 检测波长的选择 采用 PDA 检测器,将 BHA、BHT 对照品溶液在 190 ~ 400 nm 范围内进行紫外扫描,Empower 3 数据工作站分析,取每个峰的紫外吸收光谱图,记录每个峰的主要最大吸收波长,结果显示 BHA 最大吸收波长为 290.3 nm, BHT 最大吸收波长为 277.2 nm,研究发现,波长设定为 280 nm 时, BHT 峰左右两侧各有一杂质峰,多次调整色谱条件均不能实现基线分离,方法耐用性差,经分析发现 BHT 附近杂质最大吸收波长在 266.5 ~ 277.2 nm,将检测波长设定为 285 nm 后,杂质干扰有明显改善,故将检测波长设定为 285 nm。

3.2 色谱条件的建立 由于复方非泼罗尼滴剂中 BHA、BHT 的添加量比较低(分别为 0.02%、0.01%,  $v/w$ ),为有效检出抗氧化剂的含量,供试品溶液的配制浓度较高,非泼罗尼、甲氧普烯及杂质峰均有很强响应,检测极易有干扰,本研究发现国内外仅有与 BHA、BHT 测定相关的文献<sup>[5-16]</sup>,且多为包材及植物油中的抗氧化剂检测,仅有少数用于药品中的抗氧化剂检测,未发现有复方非泼罗尼滴剂中 BHA、BHT 检测方法相关的文献,本试验尝试了文献中甲醇-水系统、乙腈-水系统、甲醇-甲酸-水系统、甲醇-乙酸-水系统、乙腈-乙酸-水系统、乙腈-乙酸铵-水系统等多种流动相系统,结果发现在以上这些色谱条件下,其他色谱峰对 BHA、BHT 峰均有严重干扰,后参照 2011 年进口再注册兽药“复方非泼罗尼滴剂(犬用)”质量标准中有关物质色谱条件乙腈-甲醇-1% 醋酸溶液系统,结果发现 BHA、BHT 峰型相对较好,干扰较小,在此基础上对流动相比比例、梯度洗脱程序进行不断的优化,同时比较了不同流速的影响,将流速调整为 0.9 mL/min,分离效果相对较好,经过多次调整,最终采用 1.2.1 项下色谱条件 BHA、BHT 峰型较好,与相邻峰之间分离度良好,因此,最终确定 1.2.1 项下色谱条件作为抗氧化剂检查用色谱条件。

采用文献所报道的方法均存在干扰,不适用于本品中抗氧化剂的含量检测,本文所建立的复方非泼罗尼

滴剂中的抗氧化剂含量测定方法,在 BHA、BHT 相同保留时间处,阴性样品及空白稀释液均无色谱峰出现,BHA、BHT 的检测限可达  $0.08 \mu\text{g/mL}$  和  $0.19 \mu\text{g/mL}$ ;定量限可达  $0.31 \mu\text{g/mL}$  和  $0.77 \mu\text{g/mL}$ ,说明所建立的方法专属性好、灵敏度高,加样回收率及耐用性结果表明所建立的方法准确度高、耐用性好,能准确检测出复方非泼罗尼滴剂中抗氧化剂的含量。

## 参考文献:

- [1] Dryden M W, Payne P A, Vicki S, *et al.* Efficacy of dinotefuran - pyriproxyfen, dinotefuran - pyriproxyfen - permethrin and fipronil - (S) - methoprene topical spot - on formulations to control flea populations in naturally infested pets and private residences in Tampa, FL [J]. *Veterinary Parasitology*, 2011, 182(2 - 4): 281 - 286.
- [2] Everett W R, Gross S J, Tanner P A, *et al.* Immediate and residual speed of kill of FRONTLINE® PLUS (fipronil + (S) - methoprene) against *Rdl* - homozygous fleas on dogs assessed at twelve, eighteen, and twenty four hours post - treatment and following subsequent weekly infestations [J]. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2011, 9(2): 120 - 123.
- [3] Beugnet F, Doyle V, Murray M, *et al.* Comparative efficacy on dogs of a single topical treatment with the pioneer fipronil/(S) - methoprene and an oral treatment with spinosad against *Ctenocephalides felis* [J]. *Parasite*, 2011, 18(4): 325 - 331.
- [4] Brianti E, Pennisi M G, Brucato G, *et al.* Efficacy of the fipronil 10% + (S) - methoprene 9% combination against *Rhipicephalus sanguineus* in naturally infested dogs: Speed of kill, persistent efficacy on immature and adult stages and effect of water [J]. *Veterinary Parasitology*, 2010, 170(1 - 2): 96 - 103.
- [5] 王彩媚, 伍伟聪, 王 森. 高效液相色谱法测定复方醋酸曲安奈德溶液中 2 种抗氧化剂含量 [J]. *中国药业*, 2019, 28(22): 25 - 27.  
Wang C M, Wu W C, Wang M. Determination of tert - butyl hydroxyanisole, 2, 6 - di - tert - butyl paracresol and tert - butyl hydroquinone in sesame oil by high performance liquid chromatography [J]. *China Pharmaceuticals*, 2019, 28(22): 25 - 27.
- [6] 续 颖, 刘雪莹, 伍 莹, 等. 高效液相色谱法测定食用植物油中 TBHQ、BHA、BHT 含量 [J]. *安徽农业科学*, 2017, 45(18): 89 - 90.  
Xu Y, Liu X Y, Wu Y, *et al.* Determination of TBHQ, BHA, BHT in Edible Vegetable Oil by High Liquid Performance Chromatography [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2017, 45(18): 89 - 90.
- [7] 饶艳春, 熊 炜, 朱碧君. HPLC 法同时测定 3 种材质药用塑料瓶中 5 种抗氧化剂含量 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(25): 27 - 31.  
Rao Y C, Xiong W, Zhu B J, *et al.* Simultaneous determination of 5 kinds of antioxidants in 3 kinds of medicinal plastic bottles by HPLC [J]. *China Medical Herald*, 2019, 16(25): 27 - 31.
- [8] 张冬梅, 于明艳, 刘文坤, 等. HPLC 考察妥布霉素滴眼液中 11 种抗氧化剂 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(5): 1862 - 1866.  
Zhang D M, Yu M Y, Liu W K, *et al.* Study of 11 Antioxidants in Tobramycin Eye Drops by HPLC [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2020, 37(5): 1862 - 1866.
- [9] 许 慧, 叶永彬, 方 旻, 等. 高效液相色谱法检测脂肪乳注射液中的抗氧化剂 BHT [J]. *今日药学*, 2015, 25(5): 338 - 346.  
Xu H, Ye Y B, Fang M, *et al.* Determination of Antioxidant BHT in Fat Emulsion Injection by HPLC [J]. *Pharmacy Today*, 2015, 25(5): 338 - 346.
- [10] 郝媛媛, 汪瑞俊. 高效液相色谱法测定芝麻油中的叔丁基羟基茴香醚、2, 6 - 二叔丁基对甲酚、特丁基对苯二酚 [J]. *化学分析计量*, 2019, 28(3): 88 - 91.  
Hao Y Y, Wang J R. Determination of tert - butyl hydroxyanisole, 2, 6 - di - tert - butyl paracresol and tert - butyl hydroquinone in sesame oil by high performance liquid chromatography [J]. *Chemical Analysis and Meterage*, 2019, 28(3): 88 - 91.
- [11] NY/T 1602 - 2008, 植物油中叔丁基羟基茴香醚(BHA)、2, 6 - 二叔丁基对甲酚(BHT)和特丁基对苯二酚(TBHQ)的测定 高效液相色谱法 [S].  
NY/T 1602 - 2008, Determination of butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and tertiary butylhydroquinone content in vegetable oil - High performance liquid chromatography [S].
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版四部 [S].

590 - 591.

Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 edition, volume IV) [S].

590 - 591.

- [13] 张红, 李婕, 王学涛. 超高效液相色谱法测定辛伐他汀胶囊中叔丁基-4-羟基茴香醚与 2,6-二叔丁基对甲酚的含量[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(5): 420 - 422.

Zhang H, Li J, Wang X T. Determination of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene in Simvastatin capsules by UPLC[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2012, 27(5): 420 - 422.

- [14] 周慧慧, 胡立学, 刘佳佳, 等. HPLC 法测定维生素 D3 软胶囊中抗氧化剂二丁基羟基甲苯的含量[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(8): 26 - 29.

Zhou H H, Hu L X, Liu J J, *et al.* Determination of antioxidant in vitamin D3 soft capsules by HPLC The content of dibutyl hydroxytoluene [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2021, 30(8): 26 - 29.

- [15] 赵冬吉. 食用油中 5 种合成抗氧化剂同时检测方法研究[J]. 2021, 46(2): 139 - 142.

Zhao D J. Simultaneous detection of five synthetic antioxidants in edible oil[J]. China Oils and Fats, 2021, 46(2): 139 - 142.

- [16] Li L, Liu R L, Hu X J, *et al.* Establishment of rapid detection method for fat - soluble antioxidants BHA and BHT [C]. 2nd international conference on frontiers of biological sciences and engineering (FSBE 2019). 2020.

(编辑:侯向辉)