



doi: 10.12452/j.fxcsxb.25082802

电感耦合等离子体质谱法测定人工合成着色剂中元素杂质含量

程益清, 周如洁, 李丽敏, 季 申, 胡 青*

(上海市药品检验研究院, 国家药品监督管理局中药质量控制重点实验室, 上海 201203)

摘 要: 该文依据 ICH Q3D 元素杂质指导原则, 建立了电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定人工合成着色剂柠檬黄、亮蓝、赤藓红中1类元素杂质(砷(As)、镉(Cd)、汞(Hg)和铅(Pb))、2A类元素杂质(钴(Co)、镍(Ni)和钒(V))的含量。采用微波消解法处理样品。结果显示, 除了Hg为0~5 $\mu\text{g/L}$, 各元素的线性范围均为0~100 $\mu\text{g/L}$, 线性相关系数(r^2)均大于0.999, 各元素的检出限(LOD)为0.002~0.015 mg/kg, 加标回收率为90.0%~110%, 相对标准偏差(RSD)均小于5.0%。该方法灵敏度高、准确度高, 可用于人工合成着色剂中1类和2A类元素杂质的控制。实验样品的测定结果显示, 市售人工合成着色剂中1类和2A类元素杂质残留的风险低。

关键词: 人工合成着色剂; 电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS); 元素杂质; ICH Q3D

中图分类号: O657.63; TQ610.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)01-0121-06

Determination of Elemental Impurities in Synthetic Colorants by ICP-MS

CHENG Yi-qing, ZHOU Ru-jie, LI li-min, JI Shen, HU Qing*

(National Medical Products Administration Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute for Drug Control, Shanghai 201203, China)

Abstract: An inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) method was established to detect the content of Class 1 elemental impurities (arsenic (As), cadmium (Cd), mercury (Hg), and lead (Pb)), and Class 2A elemental impurities (cobalt (Co), nickel (Ni), and vanadium (V)) in synthetic colorants (Tartrazine, Brilliant Blue, Erythrosine) according to ICH Q3D. The sample was digested by microwave digestion. The results showed that the linear correlation coefficients (r^2) of all elemental impurities were greater than 0.999 in the range of 0–100 $\mu\text{g/L}$, with the exception of Hg, whose linear range was 0–5 $\mu\text{g/L}$. The detection limits (LODs) ranged from 0.002 to 0.015 mg/kg. The recoveries were within the range of 90.0%–110%, with relative standard deviations (RSDs) less than 5.0%. The method is highly sensitive and accurate, and is suitable for the control of Class 1 and Class 2A elemental impurities in synthetic colorants, with the low residual risk of Class 1 and Class 2A elemental impurities in commercially available synthetic colorants.

Key words: synthetic colorants; inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS); elemental impurities; ICH Q3D

人工合成着色剂是指通过有机化学合成方法制成的有机色素, 与天然色素相比, 合成色素具有颜色更为鲜艳、稳定性高、着色力强, 且生产成本低廉等特点, 因而广泛应用于食品、药品、化妆品等领域^[1-2]。目前, 我国相关法规批准使用的食用合成色素有限(如常用的柠檬黄、亮蓝、赤藓红、胭脂红等), 并严格规定了其适用范围和限量标准, 常见于饮料、糖果、糕点、配制酒等产品中^[3]。

人工合成着色剂是日常生活中常用的食品辅料, 药品中人工合成着色剂主要作为辅料着色剂使用, 如化学药品或中成药的包衣和胶囊壳中, 其主要功能在于标示药物种类、改善产品外观、提高患者服

收稿日期: 2025-08-28; 修回日期: 2025-10-10

基金项目: 国家药典委员会课题(2023Y42); 上海市中药和保健食品品质与安全检测专业技术服务平台(21DZ2290200)

* 通讯作者: 胡 青, 博士, 主任药师, 研究方向: 中药、天然药物及保健食品质量控制和安全性研究, E-mail: huqingyjs@163.com

网络首发时间: 2025-12-03

药依从性。然而作为化工合成产品,可能引入不容忽视的安全风险隐患,特别是元素杂质(如铅、砷、汞、镉等)问题。这些杂质无治疗作用,且可能影响药品稳定性,甚至对患者用药安全构成威胁,因此,必须将人工合成着色剂中元素杂质严格控制在限定的范围内。研究常用人工合成着色剂品种的元素杂质,有助于全面提升药品的安全性并加强质量可控性^[4-7]。

目前,有多篇文献研究人工合成着色剂含量的测定方法,包括紫外可见分光光度法、高效液相色谱法、高效液相色谱-串联质谱法等^[8-13],但对于人工合成着色剂本身的元素杂质研究却鲜有报道。本文选取常用人工合成着色剂柠檬黄、亮蓝、赤藓红,依据国际人用药品注册技术协调会(ICH)发布的元素杂质指导原则 Q3D^[14],采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS),对其中 1 类元素(砷、镉、汞、铅)和 2A 类元素(钴、镍、钒)的残留水平进行初步考察和评估,旨在从源头上为药物制剂的质量控制提供依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Agilent 7800Ce 电感耦合等离子质谱仪(美国 Agilent 公司); Mars-xp 微波消解仪(美国 CEM 公司); BHW-09C16 恒温消解仪(上海博通化学科技有限公司); 5810(R) 高速离心机(德国 Eppendorf 公司); Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

钒、钴、镍、砷、镉、汞、铅、金单元素标准溶液,质量浓度均为 1.000 g/L(国家标准物质中心)。标准内标混合液 part#5183-4681(含 Li、Sc、Ge、Y、In、Tb、Bi)10 μg/ml(美国 Agilent 公司)。盐酸、硝酸(优级纯,德国 Merck 公司),去离子水(电阻率为 18.2 MΩ·cm)。

柠檬黄 14 批样品来自 4 个企业(以 N1~N14 代表),亮蓝 12 批样品来自 4 个企业(以 L1~L12 代表),赤藓红 8 批样品来自 4 个企业(以 C1~C8 代表)。

1.2 ICP-MS 工作条件

射频功率 1600W; 采样深度 10.0 mm; 氦气碰撞反应池模式,碰撞气流速 4.0 mL/min; 蠕动泵转速 0.10 r/min; 雾化室温度 2 °C; 雾化气、等离子气体、载气及辅助气体为氩气; 按照内标同位素质量数与待测元素质量数相近的原则,多内标校正模式,测定时选取同位素 ⁵¹V、⁵⁹Co、⁶⁰Ni、⁷⁵As、¹¹⁴Cd、²⁰²Hg、²⁰⁸Pb,其中 ⁵¹V、⁵⁹Co 以 ⁴⁵Sc 为内标; ⁶⁰Ni、⁷⁵As 以 ⁷²Ge 为内标; ¹¹⁴Cd 以 ¹¹⁵In 为内标; ²⁰²Hg、²⁰⁸Pb 以 ²⁰⁹Bi 为内标。

1.3 溶液的制备

1.3.1 供试品溶液 取柠檬黄、亮蓝样品 0.2 g,精密称定,置消解罐中,加入 5 mL 硝酸,混匀,密封内盖并拧紧外盖,置微波消解仪内,按表 1 所示进行消解。待消解完全并冷却后,将消解液移入 50 mL 量瓶中,用去离子水洗涤罐盖及罐壁数次,合并洗液于量瓶中,再加入 200 μL 浓度为 1 μg/mL 的金单元素标准溶液,用水稀释至刻度,摇匀,即得。

赤藓红样品的处理方式与上述基本相同:精密称取样品 0.2 g,经硝酸消解后,将消解罐放在恒温消解仪中 100 °C 加热 1 h,挥去碘结晶,放冷后再按上述相同方式转移、洗涤、定容,即得。

表 1 微波消解程序
Table 1 Microwave digestion procedure

Gradient program	1	2	3	4	5
Temperature(°C)	Initial temp→75	75→100	100→150	150→170	170→190
Heating time(min)	5	3	7	5	5
Hold time(min)	1	3	3	3	10

1.3.2 空白溶液 除不加样品外,与供试品溶液同法制备。

1.3.3 标准溶液 精密量取 Hg 单元素标准溶液适量,用 5% 硝酸:盐酸(体积比 4:1)溶液配制成汞浓度分别为 0、0.2、0.5、1、2、5 μg/L 的系列标准溶液;精密量取 V、Co、Ni、As、Cd、Pb 单元素标准溶液适量,用 5% 硝酸溶液配制成各元素浓度分别为 0、1、5、10、20、50、100 μg/L 的系列混合标准溶液。

1.3.4 加标回收率试验用溶液 精密量取 V、Co、Ni、As、Cd、Pb、Hg 单元素标准溶液适量,用 5% 硝酸溶液配制成 V、Co、Ni、As、Cd、Pb 元素浓度分别为 10 μg/mL、Hg 元素浓度为 1 μg/mL 的混合溶

液。精密称取亮蓝样品(L1)0.1 g, 分别加入上述混合溶液 25/50/100 μL , 低浓度和高浓度各 3 份, 中浓度 6 份, 其余与供试品溶液同法制备; 精密称取赤藓红样品(C1)0.1 g, 分别加入上述混合溶液 25/50/100 μL , 低浓度和高浓度各 3 份, 中浓度 6 份, 其余与供试品溶液同法制备。

1.3.5 内标溶液 精密量取标准内标混合液(10 $\mu\text{g/mL}$)适量, 用 5% 硝酸溶液配制成浓度为 500 $\mu\text{g/mL}$ 的混合内标溶液。

2 结果与讨论

2.1 方法学考察

2.1.1 线性 取“1.3.3”项下标准溶液进行测定, 以各元素的响应值为纵坐标、质量浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 详见表 2。结果表明各元素(V、Co、Ni、As、Cd、Hg、Pb)在相应的线性范围内线性关系良好, 相关系数(r^2)均在 0.999 以上。

表2 元素线性、检出限和定量下限结果

Table 2 Results of linearity, LOD and LOQ

Element	Linear range/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Linear equation	r^2	LOD/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	LOQ/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)
V	0~100	$y=0.1330x+0.0015$	0.9999	0.005	0.015
Co	0~100	$y=0.1768x+6.5906\times10^{-4}$	0.9998	0.002	0.006
Ni	0~100	$y=0.0421x+0.0015$	0.9998	0.008	0.027
As	0~100	$y=0.0199x+1.8684\times10^{-4}$	0.9999	0.005	0.017
Cd	0~100	$y=0.0077x+2.9635\times10^{-5}$	0.9999	0.002	0.006
Hg	0~5	$y=0.0045x+3.8235\times10^{-5}$	1.0000	0.003	0.009
Pb	0~100	$y=0.0415x+0.0015$	1.0000	0.015	0.049

2.1.2 检出限和定量下限 取“1.3.2”项下 21 份空白溶液进行测定, 以测定浓度的 3 倍标准偏差(3SD)作为检出限(LOD), 10 倍标准偏差(10SD)作为定量下限(LOQ), 代入样品计算公式(取样量 0.2 g, 定容至 50 mL), 结果见表 2, 各元素的 LODs 为 0.002~0.015 mg/kg , LOQs 为 0.006~0.049 mg/kg 。

2.1.3 准确度试验 取“1.3.4”项下加标回收率试验用溶液进行测定, 结果表明各元素的回收率均在 90.0%~110%之间, 相对标准偏差(RSD)均小于 5.0%, 见表 3、4, 方法的准确度良好。

表3 亮蓝中元素回收率试验结果(%)

Table 3 Results of recovery test of elemental impurities in Brilliant Blue(%)

No.	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
Low 1	104	104	108	105	102	103	104
Low 2	95.8	94.1	91.5	102	93.3	94.4	93.9
Low 3	102	101	93.9	107	108	106	106
Medium 1	105	107	103	106	102	99.1	102
Medium 2	101	101	97.6	104	99.8	98.0	97.9
Medium 3	97.8	99.1	96.4	102	94.5	95.4	95.6
Medium 4	99.6	101	99.2	104	97.4	99.6	98.0
Medium 5	99.0	102	98.6	103	97.0	96.2	97.2
Medium 6	98.7	99.5	96.5	102	96.6	98.6	97.2
High 1	96.9	96.4	96.8	98.5	95.6	95.7	95.4
High 2	96.7	96.3	96.3	97.5	95.1	96.4	94.0
High 3	102	102	102	102	101	105	99.5
Average	99.8	100	98.3	103	98.5	98.9	98.4
RSD	2.9	3.5	4.4	2.8	4.3	3.9	4.0

2.1.4 重复性试验 由于亮蓝、赤藓红样品中部分元素含量较低, 以“1.3.4”的中浓度加标回收率试验用溶液进行考察。结果显示, 亮蓝中 7 种元素回收率的 RSD 分别为 2.5%、2.8%、2.6%、1.5%、2.8%、1.7%、2.1%; 赤藓红中 7 种元素回收率的 RSD 分别为 1.4%、1.7%、1.5%、1.7%、0.6%、2.0%、1.0%, 方法的重复性良好。

2.1.5 稳定性试验 取“1.3.4”的中浓度加标回收率试验用溶液, 分别在 0、24 h 进样分析。结果显示, 亮蓝中 7 种元素的相对偏差分别为 0.9%、1.5%、0.6%、0.7%、3.1%、0.4%、2.3%; 赤藓红中 7 种元素的相对偏差分别为 0.1%、1.6%、2.0%、0.7%、3.1%、1.0%、0.2%, 溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2 样品结果

取“1.3.1”的供试品溶液进行测定, 结果见表 5。样品测定结果显示 4 个厂家 14 批柠檬黄、4 个

厂家 8 批赤藓红中 1 类和 2A 类元素及 4 个厂家 12 批亮蓝中 1 类元素的含量均低于 0.5 mg/kg, 只有亮蓝中部分批次的 Co 和 Ni 元素含量较高 (Co 元素的最高含量为 1.537 mg/kg; Ni 元素为 11.746 mg/kg), 其中厂家 B、D 生产的亮蓝中 Co 含量较高, 厂家 D 生产的亮蓝中 Ni 含量较高。

表 4 赤藓红中元素的回收率试验结果(%)

Table 4 Results of recovery test of elemental impurities in Erythrosine(%)

No.	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
Low 1	97.1	96.7	94.0	99.5	93.9	98.1	98.0
Low 2	97.5	96.6	96.8	101	92.6	97.4	97.9
Low 3	98.3	98.2	97.7	100	95.9	93.5	99.4
Medium 1	97.4	96.1	98.1	102	94.9	94.8	97.7
Medium 2	97.6	95.5	97.0	103	95.2	97.9	100
Medium 3	98.0	96.8	96.6	102	95.4	97.6	98.4
Medium 4	98.2	96.7	95.0	98.8	95.3	100	99.8
Medium 5	99.8	98.8	99.1	104	95.9	95.2	99.1
Medium 6	101	99.8	98.4	103	96.6	98.0	99.9
High 1	98.5	96.7	95.9	104	94.8	99.0	97.9
High 2	98.6	95.5	94.8	103	94.9	101	98.0
High 3	96.8	95.9	94.8	100	91.9	95.7	96.3
Average	98.2	96.9	96.5	102	94.8	97.3	98.5
RSD	1.1	1.4	1.7	1.7	1.4	2.2	1.2

表 5 样品测定结果(mg/kg)

Table 5 Sample testing results(mg/kg)

No.	Name	Manufacturer	Lot No.	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
N1	Tartrazine	A	A-1	0.034	0.009	0.209	0.019	0.004	0.006	0.021
N2			A-2	0.037	0.023	0.396	0.026	0.016	0.006	0.040
N3			A-3	0.023	0.010	0.283	0.014	0.005	—	0.024
N4		B	B-1	0.038	0.016	0.152	0.065	0.005	0.007	0.198
N5			B-2	0.034	0.012	0.117	0.068	0.007	0.013	0.196
N6			B-3	0.033	0.013	0.135	0.071	0.006	0.013	0.208
N7			B-4	0.032	0.007	0.077	0.044	0.029	0.007	0.040
N8			B-5	0.030	0.005	0.178	0.019	— ^a	—	0.031
N9		C	C-1	0.036	0.005	0.128	0.027	0.007	—	0.028
N10			C-2	0.055	0.011	0.196	0.035	0.020	—	0.039
N11			C-3	0.046	0.008	0.224	0.015	0.041	—	0.026
N12		D	D-1	0.052	0.008	0.127	0.013	0.004	—	0.048
N13			D-2	0.041	0.008	0.153	0.014	0.002	—	0.043
N14			D-3	0.048	0.005	0.057	0.019	—	—	0.020
L1	Brilliant Blue	B	B-6	0.083	1.537	1.242	0.024	—	0.006	0.037
L2			B-7	0.131	1.247	2.212	0.028	—	0.047	0.055
L3			B-8	0.215	0.507	4.414	0.034	—	0.161	—
L4		C	C-4	0.019	0.472	0.960	0.012	—	0.016	0.023
L5			C-5	0.020	0.490	0.687	0.010	—	0.004	0.052
L6			C-6	0.038	0.021	0.392	0.010	—	—	0.017
L7		A	A-4	0.347	0.024	4.221	0.011	—	0.010	—
L8			A-5	0.295	0.015	3.777	0.017	0.002	0.014	—
L9			A-6	0.299	0.013	1.282	0.010	—	0.004	—
L10		D	D-4	0.514	0.774	10.080	0.066	—	0.085	0.053
L11			D-5	0.525	0.785	10.185	0.068	—	0.088	0.063
L12			D-6	0.133	0.594	11.746	0.016	—	0.219	0.018
C1	Erythrosine	A	A-7	0.013	0.004	0.084	0.020	0.010	0.003	—
C2			A-8	0.011	0.003	0.071	0.009	0.010	0.004	—
C3			A-9	0.015	0.003	0.090	0.010	0.019	0.005	0.002
C4		C	C-7	0.007	0.006	0.248	0.008	0.002	—	0.018
C5			C-8	0.007	0.006	0.209	0.006	—	—	—
C6			C-9	0.011	0.061	0.196	0.011	—	—	0.018
C7		B	B-9	0.016	0.004	0.098	0.015	0.027	—	—
C8		E	E-1	0.026	0.020	0.481	0.012	0.008	0.004	0.041
30% Oral PDE				3	1.5	6	0.45	0.15	0.9	0.15
Oral PDE				10	5	20	1.5	0.5	3	0.5

*—: no detected

2.3 样品前处理的选择

柠檬黄、亮蓝和赤藓红基质不同，其中柠檬黄为偶氮类化合物、亮蓝为三芳基苯甲烷类化合物、赤藓红为氧杂蒽类化合物，研究采用微波消解技术^[15]，对不同基质样品进行考察。其中柠檬黄和亮蓝加入硝酸即可消解完全；而赤藓红为多碘化物，消解后有大量碘结晶析出，影响溶液检测，后续消解罐在恒温消解仪中 100 ℃加热 1 h，挥去碘结晶后同法操作，结果显示样品的准确度试验良好，可用于赤藓红样品的检测。

2.4 质谱干扰与基质效应

ICP-MS 测定元素的干扰主要有质谱干扰和基质效应，质谱干扰来自待测元素的同量异位素的干扰、多原子离子干扰、双电荷干扰，可通过选择无干扰的同位素、采用干扰方程或碰撞反应池消除；此外人工合成着色剂基质较为复杂，消解后可能产生基质效应，影响元素离子化效率。本文采用氦气碰撞反应池模式，选择适合的同位素；在线加入内标，并按照内标同位素质量数与待测元素质量数相近的原则，采用多内标校正模式，有效消除了基质效应和仪器的漂移。准确度试验中各元素的回收率均在 90.0%~110%之间，说明了采用的内标法有效地补偿了基质效应，方法可用于人工合成着色剂的检测。

2.5 依据国内外相关标准评价结果

查阅中国药典 Ch. P、美国药典 USP、日本药典 JP、欧洲药典 EP、中国食品国标 GB、日本食品添加物公定书 JSFA、食品添加剂联合专家委员会方法 JECFA、美国联邦法规 CFR、欧盟标准委员会 EU 等主流标准^[16-22]，关于人工合成着色剂中元素杂质的限量见表 6。结果表明柠檬黄、亮蓝和赤藓红样品中 1 类元素杂质(As、Cd、Hg、Pb)含量远小于各标准中相应的限量，安全风险较小。

表 6 国内外标准中人工合成着色剂的元素杂质限量(mg/kg)
Table 6 Elemental impurity limits for synthetic colorants in international and national standards(mg/kg)

Name	GB	JSFA V10	JECFA	CFR. 21	EU 231/2012
Tartrazine	As≤1.0	As≤3	Pb≤2	As≤3	As≤3
	Pb≤10.0	Pb≤2		Pb≤10	Pb≤2
	Hg≤1.0			Hg≤1	Hg≤1
Brilliant Blue					Cd≤1
	As≤1.0	As≤3	Pb≤2	As≤3	As≤3
	Pb≤10.0	Pb≤2		Pb≤10	Pb≤2
					Hg≤1
Erythrosine					Cd≤1
	As≤1.0	As≤3	Pb≤2	As≤3	As≤3
	Pb≤10.0	Pb≤2		Pb≤10	Pb≤2
					Hg≤1
					Cd≤1

ICH Q3D 指导原则是基于风险评估和每日允许暴露量(PDE)对元素杂质进行分级控制。不依赖单一限量，而是根据给药途径和日摄入量等计算元素杂质限量。依据 ICH Q3D 指导原则，研究针对柠檬黄、亮蓝和赤藓红，按口服给药途径品种进行评估。以各元素经口每日允许暴露量(PDE)的 30%作为控制阈值，以 PDE 值作为推荐允许浓度(在药品的日摄入量≤10g 的情况)，以此评价实际测得的元素杂质水平的显著性。

从表 5 可以看出，14 批柠檬黄样品中 V、Co、Ni、As、Cd、Hg 含量均低于控制阈值；Pb 有 1 厂家(占总厂家 25%)的 3 批样品(占总样品量 21.4%)超过控制阈值，未超过推荐允许浓度，柠檬黄品种整体含 Pb 风险较小。12 批亮蓝样品中 V、As、Cd、Hg、Pb 含量均低于控制阈值；Co 有 1 厂家(占总厂家 25%)的 1 批样品(占总样品量 8.3%)超过控制阈值，未超过推荐允许浓度；Ni 有 1 厂家(占总厂家 25%)的 3 批样品(占总样品量 25%)超过控制阈值，未超过推荐允许浓度，亮蓝品种整体含 Co、Ni 风险较小。而 8 批赤藓红样品中 V、Co、Ni、As、Cd、Hg、Pb 含量均低于控制阈值，风险较小。

由于人工合成着色剂作为药用辅料着色剂在药品中用量较少，各元素杂质未有超过推荐允许浓度的情况发生，人工合成着色剂中 1 类和 2A 类元素杂质残留风险整体较低。但鉴于各企业的柠檬黄中 Pb 的检出量在 PDE 值的 4%~42%之间，亮蓝中 Ni 的检出量在 PDE 值的 2%~59%之间，建议企业增加对 Pb、

Ni的日常监控, 加强对其引入途径的识别和控制, 以降低元素杂质残留带来的质量风险。

3 结 论

本文依据ICH Q3D指导原则, 采用ICP-MS法测定了人工合成着色剂柠檬黄、亮蓝、赤藓红中1类和2A类元素的含量。方法的灵敏度高, 稳定性好, 人工合成着色剂中1类和2A类元素杂质残留水平总体较低, 风险可控。本研究可为其他药用辅料中元素杂质的检测提供方法参考, 也为相关原辅料及制剂生产企业对人工合成着色剂中元素杂质的控制提供数据支持^[23]。

参考文献:

- [1] Li X P, Li W. *Guide China Med.* (李湘平, 李汶. 中国医药指南), **2013**, 11(11): 464-466.
- [2] Zhang J Y, Luo P Y. *China Food Saf. Mag.* (张家意, 罗珮妍. 食品安全导刊), **2021**, 8(6): 74-75, 79.
- [3] GB 2760-2024. National Food Safety Standard-Food Additives-Usage Standards. National Standards of the People's Republic of China(食品安全国家标准 食品添加剂使用标准. 中华人民共和国国家标准).
- [4] Zang X H, Yao J J, Li J M. *Chin. J. Pharm.* (臧晓红, 姚静静, 李竞梅. 中国医药工业杂志), **2024**, 55(12): 1708-1712.
- [5] Yang R, Sun H M, Yu L N, Yuan S. *Chin. J. Pharm. Anal.* (杨锐, 孙会敏, 于丽娜, 袁松. 药物分析杂志), **2012**, 32(7): 1309-1314.
- [6] Guo Y J, Wang C M, Hu S J, Chen Y. *Chin. J. Pharm. Anal.* (郭雅娟, 王彩媚, 胡淑君, 陈英. 药物分析杂志), **2023**, 43(5): 804-810.
- [7] Zhu L, Zhao Y, Yin L H, Xu M Z. *Phys. Test. Chem. Anal.: Chem. Anal.* (朱俐, 赵瑜, 尹利辉, 许明哲. 理化检验-化学分册), **2022**, 58(3): 361-372.
- [8] Fang Y, Dai Y F, He P F, Yan Z Y, Zhao Q L. *Shandong Chem. Ind.* (方益, 戴意飞, 何鹏飞, 严忠雍, 赵巧灵. 山东化工), **2020**, 49(20): 44-45.
- [9] Xu L G, Tang B, Cai X H, Jiang W. *Mod. Prev. Med.* (许陆贵, 唐波, 蔡小华, 蒋伟. 现代预防医学), **2002**, 29(5): 715-716.
- [10] Li G, Li Q, Gu M, Zhang F. *China Brew.* (李广, 李琪, 顾敏, 张锋. 中国酿造), **2024**, 43(7): 246-250.
- [11] Bonan S, Fedrizzi G, Menotta S, Elisabetta C. *Dyes Pigm.*, **2013**, 99(1): 36-40.
- [12] Yang Z J, Wang D, Wang D X, Yang J, Hu H M. *Food Ind.* (杨志杰, 王丹, 王德铎, 杨娟, 胡惠茗. 食品工业), **2024**, 45(10): 323-328.
- [13] Chen Y, Lü S L, Li Y J, Wang K. *Chin. J. Health Lab. Technol.* (陈燕, 吕沈亮, 李永吉, 王柯. 中国卫生检验杂志), **2021**, 31(2): 134-140.
- [14] ICH. Q3D(R2) Coordination Guidelines Elemental Impurities Guideline(元素杂质指导原则Q3D(R2)).
- [15] Zhang S B, Wang H, Zhao Y Y, Zhou H, Li Y, Wang H J. *Shandong Chem. Ind.* (张士博, 王欢, 赵媛媛, 周浩, 李瑶, 王慧洁. 山东化工), **2023**, 52(22): 104-106.
- [16] GB 4481.1-2010. National Food Safety Standard-Food Additives-Tartrazine. National Standards of the People's Republic of China(食品安全国家标准 食品添加剂 柠檬黄. 中华人民共和国国家标准).
- [17] GB 1886.217-2016. National Food Safety Standard-Food Additives-Brilliant Blue. National Standards of the People's Republic of China(食品安全国家标准 食品添加剂 亮蓝. 中华人民共和国国家标准).
- [18] GB 17512.1-2010. National Food Safety Standard-Food Additives-Erythrosine. National Standards of the People's Republic of China(食品安全国家标准 食品添加剂 赤藓红. 中华人民共和国国家标准).
- [19] Japan's Specifications and Standards for Food Additives, 10th edition(日本食品添加剂公定书, 第10版).
- [20] Compendium of Food Additive Specifications. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会, 食品添加剂规格汇编).
- [21] Code of Federal Regulations, Title 21. Food and Drugs(联邦法规汇编, 第21卷, 食品与药品).
- [22] Commission Regulation(EU) No 231/2012(欧盟231/2012号法规).
- [23] Pang S, Jiang K, Wang P. *China Pharm.* (庞赛, 江坤, 王平. 中国药师), **2024**, 8(27): 1303-1308.

(责任编辑: 胡雪玉, 龙秀芬)