

国家市场监督管理总局
保健食品产品技术要求

国食健注G20220069

清大卫仕牌壳寡糖红曲胶囊

- 【原料】 红曲、壳寡糖
- 【辅料】 微晶纤维素、硬脂酸镁
- 【生产工艺】 本品经过筛、混合、制粒、干燥、装囊、包装等主要工艺加工制成。
- 【直接接触产品包装材料种类、名称及标准】 口服固体药用高密度聚乙烯瓶应符合YBB00122002的规定。
- 【感官要求】 应符合表1的规定。

表1 感官要求

项 目	指 标
色泽	内容物呈红褐色
滋味、气味	具本品特有的滋味、气味，无异味
性状	硬胶囊，完整光洁，无破损；内容物为颗粒
杂质	无肉眼可见外来杂质

【鉴别】 无

【理化指标】 应符合表2的规定。

表2 理化指标

项 目	指 标	检测方法
崩解时限, min	≤60	《中华人民共和国药典》
水分, %	≤9.0	GB 5009.3
灰分, %	≤5.0	GB 5009.4
铅（以Pb计）, mg/kg	≤2.0	GB 5009.12
总砷(以As计), mg/kg	≤1.0	GB 5009.11
总汞(以Hg计), mg/kg	≤0.3	GB 5009.17
桔青霉素, μg/kg	≤50	1 桔青霉素的测定

黄曲霉毒素B ₁ , μg/kg	≤5	GB 5009.22
-----------------------------	----	------------

1 桔青霉素的测定

1.1 原理：试样中的桔青霉素经提取、净化及浓缩后，根据在高压液相色谱上的峰面积测定含量。

1.2 试剂

1.2.1 乙腈：HPLC级。

1.2.2 磷酸：分析纯或色谱纯。

1.2.3 甲醇：HPLC级。

1.2.4 甲苯：分析纯。

1.2.5 乙酸乙酯：分析纯。

1.2.6 甲酸：分析纯。

1.2.7 水：去离子水。

1.2.8 乙醇：色谱纯。

1.2.9 桔青霉素标准溶液：准确称取桔青霉素标准品（美国Sigma公司），用甲醇溶解，制成500 mg/L的储藏液，工作液稀释到100mg/L，置4℃冰箱中备用。

1.2.10 高压液相色谱洗脱剂：乙腈-去离子水（用色谱纯磷酸调pH至2.5）[35+65, v/v]。

1.3 仪器

1.3.1 高效液相色谱仪。

1.3.2 色谱柱：Eclipse XDB C₁₈反相色谱柱，250 × 4.6mm，粒度直径为5μm。

1.3.3 试样环：20μL。

1.3.4 检测器：荧光检测器，λ_{ex}=331，λ_{em}=500。

1.3.5 VCX 400超声波细胞破碎仪。

1.3.6 电子天平：千分之一或万分之一。

1.3.7 pH计：精度为0.01。

1.3.8 匀浆器。

1.3.9 离心机。

1.3.10 旋转蒸发器。

1.3.11 分光光度计。

1.3.12 0.45μm的微孔偏氟滤膜。

1.3.13 具塞试管。

1.3.14 烧杯。

1.3.15 比色管。

1.4 分析步骤

1.4.1 桔青霉素的提取：样品的预处理：取20粒胶囊内容物，研碎，准确称取胶囊内容物（细度达到测定色价时的要求）3.0g于50mL烧杯中，加入20mL复合萃取剂甲苯：乙酸乙酯：甲酸（7：3：1，v/v），称重，记录下连烧杯在内的重量，超声波处理10min（强度40%，5s，5s），自然澄清后称重，如果重量低于原重量，需用复合萃取剂补足。将上清液移入50mL具塞试管中，残渣中另加入15mL复合萃取剂，第二次称重并超声波处理（10min），自然澄清后称重，用复合萃取剂补足至超声处理前的重量，上清液移入50mL具塞试管，残渣用15mL复合萃取剂再重复提取一次。合并三次提取液，充分混匀后取30mL离心（3000rpm，20 min），上清液真空浓缩至干后溶于30mL甲醇中，微滤后取20μL 进行HPLC分析。

1.4.2 高压液相色谱测定：高压液相色谱分析条件：流速1.0mL/min，柱温：28℃。分析时，首先用洗脱液平衡分析柱，基线稳定后将不同浓度的桔青霉素标准液（0.05，0.10，0.25，1.0，5.0，10.0 mg/L）进行HPLC分析，测定峰面积，以峰面积为纵坐标，以桔青霉素含量为横坐标做图，结果显示在0.1-10mg/L范围内线性关系良好，R²=0.9995。在桔青霉素标准峰面积的直线范围内分别注入不同发酵产品提取液20μL，将样液与标准的峰面积相比以求出试样中桔青霉素的含量，桔青霉素的保留时间为18.2min左右。

1.4.3 结果计算

样品中桔青霉素含量采用与标准桔青霉素样品峰面积相比较的原理进行计算。

公式1（根据标准样的浓度和峰面积以及上样的峰面积、稀释倍数计算）

$$X = D_S \times (Y_2 \times X_1) / Y_1$$

公式2（根据一系列标准样浓度与其峰面积所得出的计算公式计算）

$$X = D_S \times (Y_2 + 0.2669) \div 89.72$$

式中：

X 一样品中桔青霉素浓度，mg/kg

D_S 一稀释倍数（V/W）；

X_1 一标样浓度，mg/L；

Y_1 一标样峰面积；

Y_2 一样品峰面积；

W 一样品重量，g；

V 一固态萃取时的萃取剂总体积，mL。

1.4.4 确证：为进一步确认从HPLC图谱上观察到的与标准桔青霉素出峰时间相当的物质是否为桔青霉素，阳性试样还需用薄层色谱法中样液与标准液点重叠的方法确证，或用HPLC配二级管阵列检测器和液相色谱—质谱联机进行确认，若样品中疑为桔青霉素物质的光谱、质谱图与桔青霉素标准的光谱、质谱图完全吻合，则证明所测样品中与桔青霉素标准品保留时间相当位置处的峰即是桔青霉素。

【微生物指标】 应符合表3的规定。

表3 微生物指标

项 目	指 标	检测方法
菌落总数，CFU/g	≤ 30000	GB 4789.2
大肠菌群，MPN/g	≤ 0.92	GB 4789.3 “MPN计数法”
霉菌和酵母，CFU/g	≤ 50	GB 4789.15
沙门氏菌	$\leq 0/25g$	GB 4789.4
金黄色葡萄球菌	$\leq 0/25g$	GB 4789.10

【标志性成分含量测定】 应符合表4的规定。

表4 标志性成分含量测定

项 目	指 标	检测方法
洛伐他汀，g/100g	0.14-0.40	1 洛伐他汀的测定

1 洛伐他汀的测定

1.1 原理：将酸性介质中的试样使用三氯甲烷进行提取，挥干提取溶剂，以流动相定容，根据高效液相色谱紫外检测器在238nm处的响应进行定性定量。

1.2 试剂

1.2.1 甲醇：色谱纯。

1.2.2 三氯甲烷：分析纯。

1.2.3 磷酸：分析纯。

1.2.4 洛伐他汀标准储备液：准确称量洛伐他汀标准品0.0400g，加入检测用流动相并定容至100mL。此溶液每mL含0.4mg洛伐他汀。

1.2.5 洛伐他汀标准使用液：将洛伐他汀标准储备溶液用流动相稀释10倍。此溶液每mL含40μg洛伐他汀。

1.3 仪器设备

1.3.1 高效液相色谱仪：附紫外检测器（UV）。

1.3.2 超声波清洗器。

1.3.3 涡旋混匀器。

1.3.4 离心机。

1.3.5 真空泵。

1.4 分析步骤

1.4.1 试样处理：将胶囊内容物粉碎并混合均匀，根据试样中洛伐他丁含量准确称取1.0g试样于50mL试管中，加入10.0mL pH=3磷酸水溶液。超声提取10min后再加入10.0mL三氯甲烷，置于涡旋混匀器3min。静置后去掉上层水相，将三氯甲烷层以3000rpm离心3min。准确吸取上清液1.0mL至5mL试管中，将试管置于50℃左右水浴中使用真空泵减压干燥至挥去全部溶剂。向试管中加入流动相并定容至5.0mL，彻底混匀，经0.45μm滤膜过滤后待进样。

1.4.2 液相色谱参考条件

1.4.2.1 色谱柱：C₁₈柱 4.6×250mm。

1.4.2.2 柱温：室温。

1.4.2.3 紫外检测器：检测波长 238nm。

1.4.2.4 流动相：甲醇：水：磷酸=385：115：0.14。

1.4.2.5 流速：1.0mL/min。

1.4.2.6 进样量：10μL。

1.4.2.7 色谱分析：量取10μL标准溶液系列及试样溶液注入色谱仪中，以保留时间定性，以试样峰高或峰面积与标准比较定量。

1.4.2.8 色谱图

色谱图中洛伐他丁浓度为25μg/mL

1.4.3 标准曲线制备：配制浓度为2.0、10、50、100、300μg/mL洛伐他丁标准溶液，在给定的仪器条件下进行液相色谱分析，以峰高或峰面积对浓度作标准曲线。

1.4.4 分析结果表示

$$X = \frac{h_1 \times c \times 50 \times 100}{h_2 \times m \times 1000}$$

式中：

X—试样中洛伐他丁的含量，g/100g；

h₁—试样峰高或峰面积；

c—标准溶液浓度，mg/mL；

50—试样稀释倍数；

h₂—标准溶液峰高或峰面积；

m—试样量，g。

结果表示：检测结果保留三位有效数字。

【装量或重量差异指标/净含量及允许负偏差指标】 应符合《中华人民共和国药典》中“制剂通则”项下“胶囊剂”的规定。

【原辅料质量要求】

1. 红曲：应符合QB/T 2847《功能性红曲米（粉）》的规定。

2. 壳寡糖：应符合《关于批准壳寡糖等6种新食品原料的公告》（2014年第6号）的规定。

3. 微晶纤维素：应符合《中华人民共和国药典》的规定。

4. 硬脂酸镁：应符合《中华人民共和国药典》的规定。
