

国家市场监督管理总局
保健食品产品技术要求

国食健注G20190029

巨欣牌寡核苷酸大豆肽胶囊

- 【原料】 寡核苷酸、大豆肽粉、脱氧核苷酸
- 【辅料】 硬脂酸镁
- 【生产工艺】 本品经过筛、混合、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	内容物呈黄棕色至棕色
滋味、气味	具有本品特有的滋味、气味，无异味
状态	硬胶囊，完整光洁，无粘结、无破损；胶囊内容物为粉末
杂质	无正常视力可见外来异物

【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
总氮，g/100g	≥10	1 总氮的测定
水分，%	≤9.0	GB 5009.3
灰分，%	≤22.0	GB 5009.4
崩解时限，min	≤30	《中华人民共和国药典》

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

1 总氮的测定

1.1 原理：样品与硫酸和硫酸铜、硫酸钾一同加热消化，分解的氨与硫酸结合生成硫酸铵。然后碱化蒸馏使氨游离，用硼酸吸收后以硫酸或盐酸标准滴定溶液滴定，根据酸的消耗量计算样品的总氮量。

1.2 试剂

1.2.1 硫酸铜（ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ）。

1.2.2 硫酸钾。

1.2.3 硫酸（密度为1.8419g/L）。

1.2.4 硼酸溶液（20g/L）。

1.2.5 氢氧化钠溶液（400g/L）。

1.2.6 硫酸标准滴定溶液（ $c(1/2\text{H}_2\text{SO}_4)=0.0500\text{mol/L}$ ）或盐酸标准滴定溶液（ $c(\text{HCl})=0.0500\text{mol/L}$ ）

1.2.7 混合指示液：1份甲基红乙醇溶液（1g/L）与5份溴甲酚绿乙醇溶液（1g/L）临用时混合。也可用2份甲基红乙醇溶液（1g/L）与1份亚甲基蓝乙醇溶液（1g/L）临用时混合。

1.3 仪器：定氮蒸馏装置

1.4 样品处理：取样品10~20粒，倒出内容物研匀，取约0.30g（约相当氮30~40mg），精密称定，移入干燥的100mL定氮瓶中，加入0.2g硫酸铜、6g硫酸钾、20mL硫酸，稍摇匀后于瓶口放一小漏斗，将瓶以45°角斜支于有小孔的石棉网上。小心加热，待内容物全部炭化，泡沫完全停止后，加强火力，并保持瓶内液体微沸，至液体呈蓝绿色澄清透明后，再继续加热0.5h~1h。取下放冷，小心加20mL水。放冷后，移入100mL容量瓶中，并用少量水洗定氮瓶，洗液并入容量瓶中，再加水至刻度，混匀备用。同时做空白溶液试验。

1.5 测定：装好定氮装置，于水蒸气发生瓶内装水至约2/3处，加入数粒玻璃珠，加甲基红指示液数滴及数毫升硫酸，以保持水呈酸性，用调压器控制，加热煮沸水蒸气发生瓶内的水。向接收瓶内加入10mL硼酸溶液（20g/L）及1滴~2滴混合指示液，并使冷凝管的下端插入液面下，准确吸取10mL样品处理液由小烧杯流入反应室，并以10mL水洗涤小烧杯使流入反应室内，棒状玻塞塞紧。将10mL氢氧化钠溶液（400g/L）倒入小玻杯，提起玻塞使其缓缓流入反应室，立即将玻塞盖紧，并加水于小玻杯以防漏气。夹紧螺旋夹，开始蒸馏。蒸气通入反应室使氨通过冷凝管而进入接收瓶内，待接收瓶溶液变为蓝色后，继续蒸馏5min。移动接收瓶，使冷凝管下端离开液面，再蒸馏1min，然后用少量水冲洗冷凝管下端外部。取下接收瓶，以硫酸或盐酸标准溶液（0.05mol/L）滴定至灰色或蓝紫色为终点。同时准确吸取10mL空白溶液消化液同法操作。

1.6 结果计算

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times C \times 0.0140}{m \times 10/100} \times 100$$

式中：

X—样品中总氮的含量，g/100g；

V_1 —样品消耗硫酸或盐酸标准滴定溶液的体积，mL；

V_2 —空白溶液消耗硫酸或盐酸标准滴定溶液的体积，mL；

C—硫酸或盐酸标准滴定溶液的浓度，mol/L；

m—样品质量，g；

0.0140—1.0mL硫酸或盐酸标准溶液（1.000mol/L）相当的氮的质量，g。

【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	≤0/25g	GB 4789.4
金黄色葡萄球菌	≤0/25g	GB 4789.10

【标志性成分含量测定】应符合表4的规定。

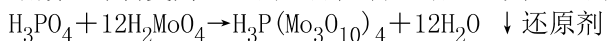
表4 标志性成分含量测定

项 目	指 标	检测方法
总核苷酸，g/100g	41.6~75.0	1 总核苷酸的测定
多肽，g/100g	≥10	GB/T 22492

1 总核苷酸的测定

1.1 原理：核酸分子中含有一定比例的磷，且含量比较接近和恒定，测定磷的量，即可求得总核酸的含量。将样品用硫酸、硝酸或过氯酸消化成无机磷测定，总磷量减去未消化样品中测得的无机磷量，即得总核酸的含磷量；寡核苷酸为核酸的降解产物，含磷量为8.13%，即核酸重量为磷的12.3倍，每测得1mg核酸磷，表示含有12.3mg核酸，因此可用定磷法测定总核酸含量。

显色原理：在酸性溶液中，定磷试剂中的钼酸铵以钼酸形式与磷酸反应生成磷钼酸，当有还原剂存在时磷钼酸立即转变为蓝色的还原产物—钼蓝，其蓝色的深浅与磷的含量成正比



钼蓝

钼蓝最大的光吸收在650~660nm波长处，当使用抗坏血酸为还原剂时，测定的最适范围为1~10μg无机磷。

1.2 试剂

1.2.1 标准磷储备溶液：将分析纯磷酸二氢钾（KH₂PO₄）预先置于105℃烘箱烘至恒重。然后放在干燥器内使温度降到室温，精确称取0.2195克（含磷50mg），用水溶解，定容至50mL（含磷量为1mg/mL），作为贮存液置冰箱中待用。

1.2.2 标准磷溶液：取标准磷储备溶液（含磷量为1mg/mL）稀释100倍，使含磷量为10μg/mL。

1.2.3 定磷试剂：3mol/L硫酸:水:2.5%钼酸铵溶液:10%抗坏血酸溶液=1:2:1:1（V/V），配制时按上述顺序加试剂。溶液配制后当天使用，正常颜色呈浅黄绿色，如呈棕黄色或深绿色则不能使用，抗坏血酸溶液在冰箱放置可用1个月。

1.2.4 沉淀剂：称取1克钼酸铵溶于14mL70%高氯酸中，加386mL水。

1.2.5 高氯酸：分析纯。

1.2.6 浓硫酸：分析纯。

1.2.7 浓硝酸：分析纯。

1.2.8 水：重蒸水。

1.3 仪器

1.3.1 分析天平。

1.3.2 紫外可见分光光度计。

1.3.3 台式离心机。

1.3.4 恒温水浴锅。

1.3.5 恒温油浴锅。

1.3.6 凯氏烧瓶（25mL）。

1.4 标准曲线的绘制：取12支洗净烘干的50mL比色管，分别吸取标准磷溶液0、0.4、0.8、1.2、1.6、2.0 mL于比色管中，加水，摇匀，定容至刻度50mL，平行作两份。加入3mL定磷试剂，立即摇匀后，于45℃恒温水浴内保温25min。取出冷却至室温，用1cm比色槽于660nm处测定吸光度值。以水（0mL标准磷溶液管）作参比，取两管平均值，以标准磷含量（ μg ）为横坐标，吸光度值为纵坐标，绘出标准曲线。

1.5 测定总磷量：取本品10~20粒，倒出内容物，研匀。取约0.040g，精密称定，置于消化瓶中，依次加入浓硫酸2mL、浓硝酸5mL、高氯酸1mL，120℃消化1h。取下放冷，加入水5mL，煮沸10min，以分解消化过程中形成的焦磷酸。将上述全部溶液用蒸馏水转移至250mL容量瓶中，定容，摇匀，备用。同时作空白试验。准确吸取2.0mL消化液和空白液于50mL比色管中，加水定容至50mL，加入3.0mL定磷试剂，立即摇匀后在45℃水浴中保温25min，取出冷却至室温，用1cm比色槽于660nm波长处测定吸光度值。样品测得的吸光度值减去空白溶液的吸光度值，并从标准曲线中查出磷的 μg 数，再依据稀释倍数换算成样品中的总磷量。样品中总磷量的计算：

$$M_0 \times 250$$

$$M = \frac{\quad}{\quad}$$

$$W \times 2 \times 1000$$

式中：

M—样品中的总磷量，mg/g；

M_0 —从标准曲线中查出磷的 μg 数， μg ；

W—称取样品量，g。

1.6 测定无机磷量：精密称取0.1g研磨后的样品，加5mL水溶解，加入5.0mL沉淀剂，摇匀，以3500r/min离心15min（或过滤），取2.0mL上清液，加水定容至50mL，摇匀，加入3mL定磷试剂，立即摇匀后在45℃水浴中保温25min后，取出冷却至室温，用1cm比色槽于660nm波长处测定吸光度值。如吸光度值不在标准曲线范围内，可调整离心（或过滤）后上清液的吸取量。同时作试剂空白试验。样品测得的吸光度值减去空白溶液的吸光度值，从标准曲线中查出磷的量，依据稀释倍数计算出样品中无机磷量。

样品中无机磷量的计算：

$$m_0 \times 10$$

$$m = \frac{\quad}{\quad}$$

$$W \times 2 \times 1000$$

式中：

m—样品中的无机磷量，mg/g；

m_0 —从标准曲线中查出磷的 μg 数， μg ；

W—称取样品量，g。

1.7 结果计算

$$X = (M - m) \times 12.3 / 10$$

式中：

X—样品中总核苷酸的含量，g/100g；

M—样品中总磷量，mg/g；

m—样品中无机磷量，mg/g；

12.3—核酸含磷量为8.13%，则核酸是磷重量的12.3倍。

【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. 脱氧核苷酸

项 目	指 标
来源	鱼类精巢
制法	以新鲜或冷冻鱼精巢为原料，经清洗、捣碎、制浆（加入0.14M氯化钠和0.01M柠檬酸钠）、均浆、沉淀、溶解、冷藏、除组蛋白（溶液中加入1/10容积的5%SDS溶液，搅拌）、离心（去除沉淀）、酶解（上清液，pH 6.5，60℃，加入核酸外切酶，2h）、灭酶（95℃，10min）、喷雾干燥等主要工艺加工制成。
感官要求	类白色粉末
脱氧核苷酸，%	≥85
干燥失重，%	≤10
重金属，mg/kg	≤10
砷（以As计），mg/kg	≤2.0
菌落总数，CFU/g	≤30000
大肠菌群，MPN/g	≤0.92
霉菌和酵母，CFU/g	≤50
沙门氏菌	≤0/25g
金黄色葡萄球菌	≤0/25g

2. 寡核苷酸

项 目	指 标
来源	糖蜜
制法	以糖蜜为原料，经水解（95~100℃，30min，通风2h，自然沉降，分取上清液）、发酵（酵母菌）、浓缩（酵母浆）、抽提（加入饱和食盐水，85±5℃，保温3~3.5h）、分离（离心，分取溶液）、过滤、冷冻、酸化（到等电点，加絮凝剂，2h，滤过）、酶解（上清液，pH5.0，70℃，加入核酸内切酶，2h）、干燥等主要工艺加工制成
感官要求	白色或淡黄色粉末
核苷酸，%	≥80
干燥失重，%	≤9
重金属，mg/kg	≤10
砷（以As计），mg/kg	≤2.0
菌落总数，CFU/g	≤30000
大肠菌群，MPN/g	≤0.92
霉菌和酵母，CFU/g	≤50
沙门氏菌	≤0/25g
金黄色葡萄球菌	≤0/25g

3. 大豆肽粉：应符合GB/T 22492《大豆肽粉》的规定。

4. 硬脂酸镁：应符合《中华人民共和国药典》的规定。
