

国家市场监督管理总局
保健食品产品技术要求

国食健注G20170476

金钙尔奇®钙镁锌铜维生素D片

【原料】 维生素D₃粉（胆钙化醇、明胶、蔗糖、玉米淀粉、部分氢化大豆油、d1- α -生育酚）、碳酸钙预混料（碳酸钙、麦芽糊精）、碳酸镁、硫酸铜、氧化锌

【辅料】 微晶纤维素、硬脂酸镁、羧甲基纤维素钠、薄膜包衣粉（羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、日落黄铝色淀、诱惑红铝色淀、柠檬黄铝色淀、二氧化钛）

【生产工艺】 本品经过筛、混合、压片、包衣、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《口服固体药用高密度聚乙烯瓶》（YBB00122002）；药用聚酯/铝/聚乙烯封口垫片应符合《药用聚酯/铝/聚乙烯封口垫片》（YBB00152005）。

【感官要求】 应符合表1的规定。

表1 感官要求

项 目	指 标
色泽	薄膜包衣呈桃红色，片芯呈类白色
滋味、气味	具本品固有的气味，无异味
性状	椭圆形薄膜包衣片，光滑、完整
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
水分，g/100g	≤5	GB 5009.3
灰分，g/100g	≤86	GB 5009.4
崩解时限，min	≤60	《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

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

【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
维生素D ₃ ，μg/g	2.50~4.68	1 维生素D ₃ 的测定
钙（以Ca计），mg/g	206~321	2 钙、镁、铜、锌的测定
镁（以Mg计），mg/g	46.9~73.2	2 钙、镁、铜、锌的测定
锌（以Zn计），mg/g	2.36~3.69	2 钙、镁、铜、锌的测定
铜（以Cu计），mg/g	0.236~0.351	2 钙、镁、铜、锌的测定

1 维生素D 的测定

1.1 原理：³样品中的维生素D 经正己烷萃取后，用高压液相色谱，紫外检测器外标法定量测定。

1.2 试剂

如未注明规格，所有试剂均指分析纯；如未注明其他要求，所有实验用水均指三级水。

1.2.1 异丙醇：色谱纯

1.2.2 正己烷：色谱纯

1.2.3 二甲亚砜：分析纯

1.2.4 二甲亚砜的水溶液（75%）：750mL二甲亚砜中加入250mL纯水，混匀

1.2.5 维生素D 对照品（Cholecalciferol）：纯度约100%。

1.3 仪器

1.3.1 常用实验室仪器及离心管（50mL）、离心机、振荡器、超声波清洗器

1.3.2 高压液相色谱仪：具可变波长的紫外检测器、数据处理系统或记录仪。

1.4 对照品溶液的制备：精密称取25mg维生素D 对照品于100mL棕色容量瓶中。加适量正己烷使溶解，并稀释至刻度，摇匀，为标准储备溶液。精密量取³5.0mL标准储备溶液于100mL棕色容量瓶中，用正己烷稀释

至刻度，摇匀，为中间标准储备溶液；精密量取5.0mL该中间标准储备溶液于100mL棕色容量瓶中，用正己烷稀释至刻度，摇匀，即为维生素D 对照品溶液。（注：维生素D 标准储备溶液可冰箱保存14天）

1.5 供试品溶液的制备：取供试品³20片，粉碎成细粉，精密称取约3片量样品粉末于50mL离心管中（注意避光操作）。加入约20mL二甲亚砜的水溶液（3:1），密塞，摇匀。将离心管置于45℃±5℃水浴超声15 min，并时时振摇离心管；然后，冷却至室温。精密加入15.0mL正己烷，机械振摇90min。3000转离心约5 min，取上清液，即为供试品溶液。

1.6 色谱条件

1.6.1 色谱柱：用硅胶为填充剂，建议色谱柱： Supelcosil-LC-SI 4.6×250mm，5μm。

1.6.2 流速：1.0mL/min

1.6.3 检测波长：265nm

1.6.4 进样量：40μL

1.6.5 柱温：25℃

1.6.6 以0.45%异丙醇的正己烷溶液为A相，20%异丙醇的正己烷溶液为B相，按下表进行梯度洗脱。待基线平稳后，分别进对照品溶液和样品溶液。对照品溶液重复进样6次，VD₃峰面积的%RSD应不大于3.0%，维生素D 的拖尾因子不大于2.0。

时间 ³ （分钟）	流动相 A（%）	流动相B（%）
0.00	100	0
25.00	100	0
26.00	0	100
30.00	0	100
31.00	100	0
37.00	100	0

注：A相中的异丙醇可以适当调整；梯度洗脱程序可根据实际情况进行适当调整。 1.7 测定：分别注入等体积（40μL）的对照品溶液和供试品溶液，测定，计算，即得。

1.8 结果计算

$$X = \frac{A_s \times c \times f \times 1.09}{A_{st} \times W}$$

式中：

X—样品中维生素D 的量，μg/g；

A_s—供试品溶液的³峰面积；

A_{st}—对照品溶液的峰面积；

c—对照品溶液的浓度；μg/mL；

f—供试品稀释倍数

W—供试品的重量，g；

1.09—USP转换因子用于计算Vitamin D₃总量，包括Vitamin D₃和 Pre-vitamin D₃。

2 钙、镁、铜、锌的测定

2.1 原理：样品酸化后，在电热板上消化并用超纯水稀释至合适体积后，用电感耦合等离子发射光谱仪测定。

2.2 试剂

除非另有规定，本方法所用试剂均为优级纯，水为GB/T 6682规定的一级水（超纯水）。

2.2.1 盐酸：优级纯

2.2.2 硝酸：优级纯

2.2.3 ICP混酸溶液（1.4N HCl/HNO₃）：混合350mL盐酸和175mL硝酸，并用水稀释至5000mL，混匀。

2.2.4 参考标准溶液：钙标准溶液³10000μg/mL

2.2.5 参考标准溶液：镁标准溶液10000μg/mL

2.2.6 参考标准溶液：铜标准溶液10000μg/mL

2.2.7 参考标准溶液：锌标准溶液10000μg/mL

2.2.8 参考标准溶液：锰标准溶液 10000 $\mu\text{g/mL}$

2.2.9 参考标准溶液：铁标准溶液 10000 $\mu\text{g/mL}$

2.3 仪器

2.3.1 电热板

2.3.2 电感耦合等离子体原子发射光谱仪

元素推荐使用分析谱线（测试波长可根据不同的仪器型号进行适当的调整）

元素名称	分析谱线波长（nm）
钙Ca	317.933
镁Mg	279.079
铜Cu	324.754
锌Zn	213.856

2.4 标准溶液的制备

2.4.1 储备标准溶液/复核储备标准溶液的制备：吸取下表参考标准溶液 200.0mL 钙、0.35mL 铜、1.5mL 铁、30.0mL 镁、1.0mL 锰和 2.5mL 锌至 250mL 容量瓶，用混酸稀释至刻度，混匀，作为储备标准溶液。重复上述操作配制复核储备标准溶液。

储备标准溶液/复核储备标准溶液

元素	标准溶液体积（mL）	浓度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
钙参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	200.0	8000
铜参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	0.35	14
镁参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	30.0	1200
锰参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	1.0	40
铁参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	1.5	60
锌参考标准溶液，10000 $\mu\text{g/mL}$	2.5	100

2.4.2 工作标准溶液/复核工作标准溶液的制备：分别精密移取 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0mL 和 6.0mL 储备标准溶液至 6 个 200mL 容量瓶中，用混酸稀释至刻度，摇匀。（即得工作标准溶液 STD1、2、3、4、5、6）。精密移取 3.0mL 复核储备标准溶液至 200mL 容量瓶中，用混酸稀释至刻度，摇匀。（即得复核工作标准溶液 Check STD）

工作标准溶液/复核工作标准溶液的浓度

	STD1 ($\mu\text{g/mL}$)	STD2 ($\mu\text{g/mL}$)	STD3/Check STD ($\mu\text{g/mL}$)	STD4 ($\mu\text{g/mL}$)	STD5 ($\mu\text{g/mL}$)	STD6 ($\mu\text{g/mL}$)
钙	40	80	120	160	200	240
铜	0.07	0.14	0.21	0.28	0.35	0.42
镁	6.0	12.0	18.0	24	30	36
锰	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
铁	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8
锌	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0

2.5 空白溶液制备：以混酸溶液作为空白溶液。

2.6 供试品溶液的制备：取供试品 6 片，精密称定（精确至 0.001g），置 250mL 烧杯中，加硝酸 20mL，静置 5min，待反应完全后加盐酸 40mL 和纯水 50mL，在电热板上加热使充分溶解；冷却后转移至 200mL 容量瓶中，用纯水定容至刻度，摇匀，过滤，弃去初滤液 15-20mL，取续滤液作为供试品储备液。精密移取 3.0mL 供试品储备液至 200mL 容量瓶中，用混酸稀释至刻度，摇匀，即得供试品溶液。

2.7 系统适用性测试

2.7.1 系统平衡后，测试空白溶液和工作标准溶液。线性回归系数 r^2 应 ≥ 0.99 ， r 应 ≥ 0.995 。

2.7.2 测试复核工作标准溶液，计算实测值和理论值之间的差异，实测值应在理论值的 95%-105% 范围内。

2.7.3 测试供试品溶液：连续读取 3 次读数，每个元素的相对标准偏差应小于 5.0%。

2.8 结果计算

$$\text{Sp1. Conc} \times \text{DF}$$

$$X = \frac{\text{Spl. Conc} \times DF \times W}{1000 \times W}$$

式中：

- X—被测元素含量，mg/g；
 Spl. Conc—供试品溶液的测得浓度，μg/mL；
 DF—供试品稀释因子；
 W—供试品的重量，g；
 1000—1mg=1000μg。

【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“片剂”的规定。

【原辅料质量要求】

1. 维生素D₃粉

维生素D₃粉的质量标准

项 目	指 标
来源	胆钙化醇、明胶、蔗糖、玉米淀粉、部分氢化大豆油、d1-α-生育酚
制法	溶解、乳化、喷雾干燥（进风温度77-93℃）、分装
感官	类白色至淡黄色的易流动颗粒
鉴别	（TLC）供试品溶液所显主斑点的颜色和位置应与维生素D3对照品溶液的主斑点相同
维生素D3，IU/g	100000~110000
铅，mg/kg	≤2
砷，mg/kg	≤2
菌落总数，CFU/g	≤1000
霉菌和酵母菌，CFU/g	≤50

2. 碳酸钙预混料

碳酸钙预混料的质量标准

项 目	指 标
来源	碳酸钙、麦芽糊精
制法	制粒、干燥（约110℃）、过筛、包装
感官	白色至类白色有流动的颗粒
鉴别	符合规定
钙含量，%	≥37.0
碳酸钙，%	≥92.4
铅，mg/kg	≤0.5
砷，mg/kg	≤0.3
菌落总数，CFU/g	≤1000
霉菌和酵母菌，CFU/g	≤50

3. 碳酸镁：符合GB 25587《食品安全国家标准 食品添加剂 碳酸镁》的规定。
4. 硫酸铜：符合GB 29210《食品安全国家标准 食品添加剂 硫酸铜》的规定。
5. 氧化锌：符合GB 1903.4《食品安全国家标准 食品营养强化剂 氧化锌》的规定。
6. 微晶纤维素：符合《中华人民共和国药典》的规定。
7. 硬脂酸镁：符合《中华人民共和国药典》的规定。
8. 羧甲基纤维素钠：符合《中华人民共和国药典》的规定。
9. 薄膜包衣粉

薄膜包衣粉的质量标准

项 目	指 标
来源	羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、日落黄铝色淀、诱惑红铝色淀、柠檬黄铝色淀、二氧化钛
制法	称量、初混、过筛、总混、包装
感官	桃红色粉末
2A. 色差 (先检测2A项目，如2A不合格则检测2B项目, 2A或2B任一项目符合规定即判定色差合格。)	样品制备的供试卡片与标准色卡 (Pantone169C) 的色差应符合下列要求： ΔL ：-4.0~-1.0； Δa ：2.5~5.5； Δb ：3.0~6.0。
2B. 色差 (先检测2A项目，如2A不合格则检测2B项目, 2A或2B任一项目符合规定即判定色差合格。)	样品制备的供试卡片与标准品制备的标准卡片的色差符合下列要求： ΔL ：-1.5~1.5； Δa ：-1.5~1.5； Δb ：-1.5~1.5。
灰分， %	≤ 35
铅， mg/kg	≤ 0.5
砷， mg/kg	≤ 0.3
