

团体标准

中药红曲米质量规范

The Quality Specification of traditional Chinese medicine

red curved rice

标准编制说明

东方慧医（山东）制药有限公司

2022-04-13

《中药红曲米质量规范》

标准编制说明

一、标准制定的背景、任务来源及意义

1. 背景（标准制定的重要性和必要性）

红曲米以大米或粳米作为主要原料，由曲霉科真菌紫色红曲霉 *Monascus purpureus* Went. 发酵制成，最早发现于中国，已有一千多年的生产、应用历史，始载于《饮膳正要》，明代宋应星《天工开物》一书具有详细记载，《本草纲目》记载更为详细，具有消食祛肿、活血通络、健脾胃的功效。红曲米发酵过程中会产生红曲色素及洛伐他汀类成分，红曲色素广泛应用于食品着色剂、调味品、酒类酿造，如食品安全国家标准 GB1886.19—2015《食品添加剂红曲米》。洛伐他汀类物质具有明显的降血糖降血脂的功效，如血脂康、成都地奥制药公司生产的脂必妥片，主要成分均为红曲米，由此可见红曲米是珍贵的药食两用原料，具有广泛的应用范围和极高的开发价值。

随着红曲米的开发及市场的快速发展，红曲米质量控制成为急需解决的问题，但目前没有国家法定标准对中药红曲米质量进行控制，红曲米在生产加工过程中可能存在色素掺假、洛伐他汀类物质含量较低，农药残留、黄曲霉毒素、桔青霉素、及重金属含量超标等问题，为保证红曲米药材质量及市场的快速发展，建立红曲米药材的团体标准是十分必要的。

针对红曲米药材当前存在的问题，拟打算从性状、水分、紫外鉴别、薄层鉴别、特征图谱、浸出物、含量、农残、重金属等方面进行标准研究，团体标准建立后能够从源头控制红曲米药材质量，为红曲米药材产业的发展提供依据和保证。

2. 任务来源

山东省中药协会中药团体标准项目。

3. 意义

建立中药红曲米质量团体标准。

二、标准研制过程

根据国家有关标准制定和修订工作的要求，在文件的起草编制过程中，主要做了以下几个方面的工作：

1. 由于本文件涉及的内容是国家法定标准 2020 年版《中国药典》未收录的品种，2012 年版《山东省中药材标准》和《山东省中药饮片炮制规范》中检验项目包括性状和水分，缺少专属性鉴别项目。在编写标准之前，我们首先查阅了大量国内、国外有关标准和相关专业期刊上发表过的参考文献等技术资料，选取了几个代表性的参考资料作为标准起草中的主要技术参考文本。
2. 标准制定小组于 2021 年 9 月制定了详细的实施方案，并召开研讨会，确定最终的实施方案。
3. 对目前红曲米药材市场情况进行调研，根据市场情况，针对性的建立相应的检测方法。
4. 根据收集的样品情况，研究建立红曲米药材的质量标准，项目包括性状、鉴别、特征图谱，水分、真菌毒素、重金属、浸出物的含量测定。根据测定结果制定相关限度。
5. 在完成了大量实验验证工作之后，按照《GB/T 1.1-2009 标准化工作导则》和《GB/T 20001.4-2015 标准编写规则》起草编写标准文本内容和编制说明内容。
6. 起草标准文本。标准制定小组于 2022 年 4 月期间完成起草，形成标准征求意见稿，提交山东省中药协会标准化技术委员会审核。

三、标准编写原则和技术内容确定的依据

1. 标准编写原则

1.1 政策性

制定本文件直接关系到广大人民群众用药安全。因此，在制定过程中严格贯彻国家有关方针、政策、法规和规章。

1.2 先进性

对本文件中有关内容的确定，力求反映本研究领域的国内外先进技术和经验，使文件中所规定的技术内容有利于提高检测结果的准确性和可重复性。

1.3 规范性

在本文件征求意见稿的编制过程中力求做到技术内容的叙述正确无误，文字

表达准确和简明易懂，标准的构成严谨合理；内容编排、层次划分等符合逻辑。

1.4 可操作性

可操作性是制定标准的必备因素，因此，在制定文件的过程中，始终把经济实用和可操作性作为重要的依据，以便在执行中容易操作。

2. 主要技术内容

包括技术参数和指标的确定依据及主要技术内容的说明。

2.1 范围

按照标准各章标题确定规定内容，本标准根据收集样品的实际情况从性状、鉴别、检查、含量等方面制定了标准，为中药红曲米的生产和经营提供依据。

2.2 规范性引用文件

规范性引用标准 6 个。

《药品生产质量管理规范》

《中华人民共和国药典》2020年版

《山东省中药材标准》

《中药材生产质量管理规范》

《药品说明书和标签管理规定》

GB/T 191 包装储运图示标志

2.3 术语及定义

根据红曲米的质量特点，规定了“红曲米、洛伐他汀类物质、一测多评”等术语。

2.4 主要技术参数确定依据

2.4.1 性状

根据对收集样品的实际观察，并结合《山东省中药材标准》2012 年版对红曲米的性状描述，将性状描述为：本品为粳米的发酵品。多为不规则碎米和整粒米块。外表呈紫红色或暗红色，断面粉红色至暗红色，体轻质脆，微有酸气，味淡。

2.4.2 鉴别

2.4.2.1 显微鉴别

取样品，粉碎过四号筛，挑取少许置载玻片上，滴加甘油醋酸试液、水合氯

醛试液或其他事宜的试液，盖上盖玻片，加热透化，置显微镜下观察显微特征：本品粉末红色或紫红色。糊化淀粉粒较多，多聚集成团，或单个散在；淀粉粒多为单粒，类圆形、长圆形或不规则多角形；菌丝细长弯曲，有分枝，直径1～3μm。

2.4.2.2 薄层鉴别

正常发酵的红曲米应与红曲米对照药材和洛伐他汀对照品有相应的薄层斑点，因此可以通过薄层鉴别对红曲米质量进行定性评价，因此建立了薄层鉴别方法，采用不同品牌的薄层板和不同的温湿度条件进行方法学验证，结果色谱图中均斑点清晰，分离效果好。

1 方法 取本品粉末 0.5g，加 75%乙醇 5ml，超声处理 20 分钟，滤过，滤液作为供试品溶液。另取红曲对照药材 0.5g，同法制成对照药材溶液。再取洛伐他汀对照品，加 75%乙醇制成每 1ml 含 1mg 的溶液，作为对照品溶液。照薄层色谱法（中国药典 2020 年版通则 0502）试验，吸取供试品溶液 5～10 μl，对照药材溶液 10 μl，对照品溶液 2 μl，分别点于同一硅胶 G 薄层板上，以二氯甲烷-丙酮（4:1）为展开剂，展开，取出，晾干，喷以 5%香草醛硫酸溶液，在 105℃加热至斑点显色清晰。供试品色谱中，在与对照药材和对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。

2 结果 20 批样品薄层色谱中，在与对照品和对照药材色谱相应的位置上，显相同颜色的主斑点。结果见图 1。

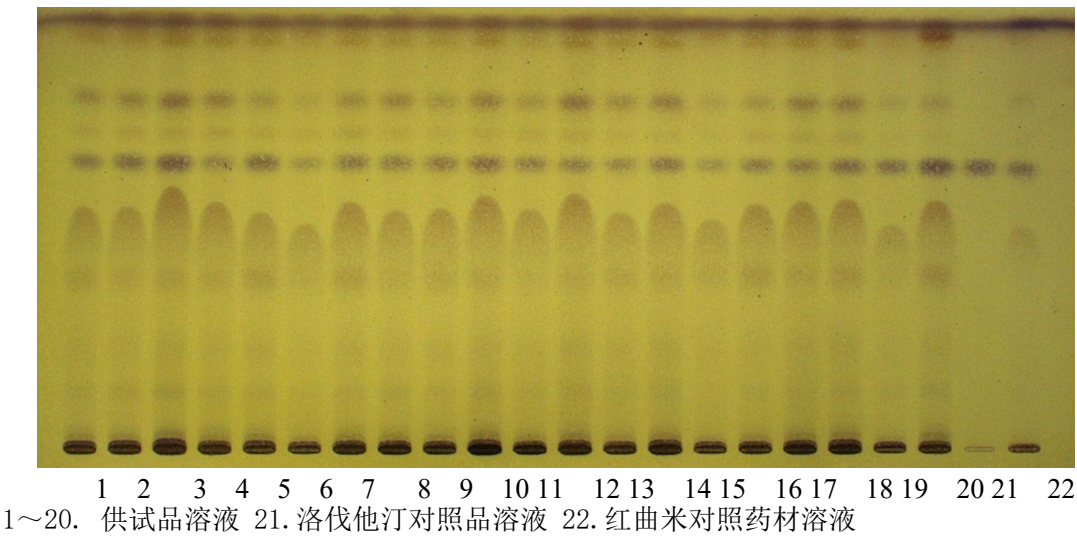
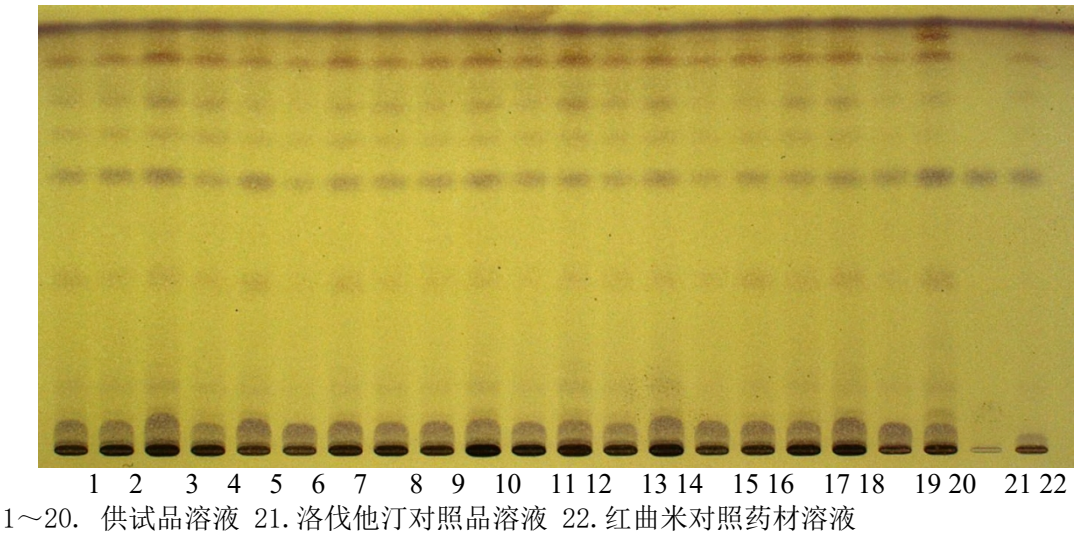


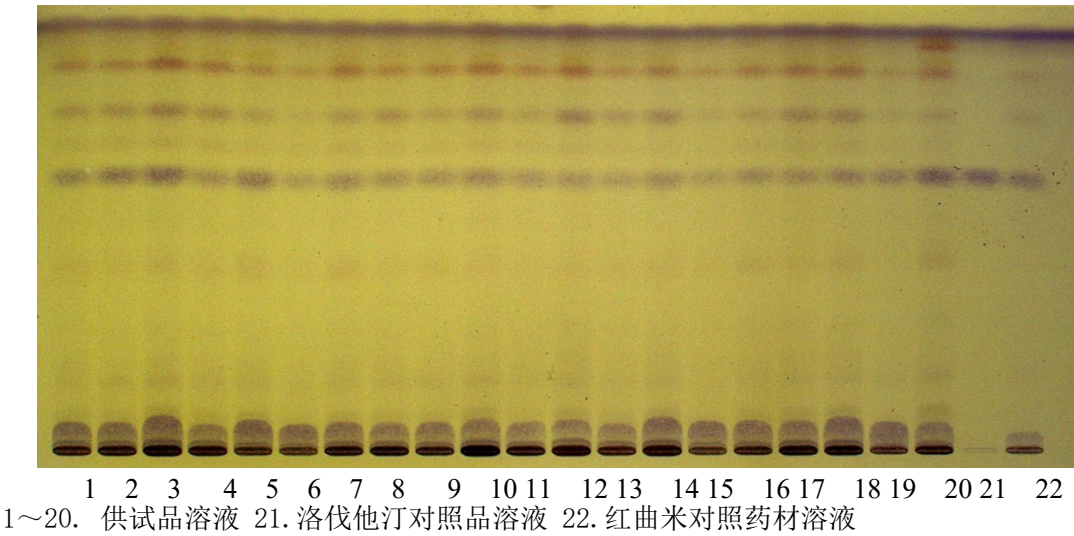
图 1 红曲米药材薄层色谱图

3 方法学验证

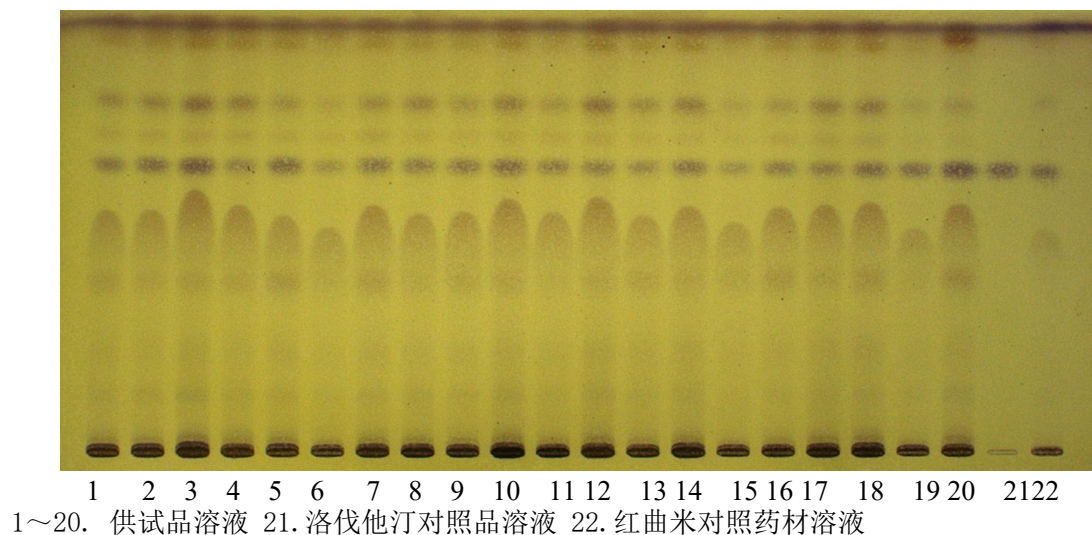
采用不同品牌的薄层板和不同的温湿度条件进行试验，结果色谱图中均斑点清晰，分离效果好。结果见图 2。



（烟台硅胶 G 板，批号：20180828；温度：25℃；湿度：50%）



（烟台硅胶 G 板，批号：20180828；温度：4℃；湿度：60%）



(Merck 硅胶 G 板, 批号: HC43300156; 温度: 25℃; 湿度: 50%)

图 2 红曲米薄层色谱图

2.4.3 特征图谱

2.4.3.1 仪器与试药

仪器: 岛津 LC-20A 高效液相色谱仪; Waters2695 高效液相色谱仪; 安捷伦 1200 高效液相色谱仪; METTLER AE240 电子天平。

试剂: 纯净水、乙腈, 其他试剂均为分析纯。

2.4.3.2 色谱条件与系统适用性试验

以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(柱长为 250nm, 内径为 4.6mm, 粒径为 5μm), 以乙腈为流动相 A, 以 0.02%磷酸溶液为流动相 B, 按下表中的规定进行梯度洗脱; 柱温: 30℃, 流速 1.0 ml/min; 检测波长为 237nm。理论板数按洛伐他汀峰计算应不低于 10 000。

表 1 流动相条件

时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~20	35→50	65→50
20~25	50→55	50→45
25~50	55	45
50~70	55→80	45→20

2.4.3.3 供试品溶液的制备

取本品粉末 0.5g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 75%乙醇 15ml, 称定重量,

超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。

2.4.3.4 参照物溶液的制备

取洛伐他汀对照品 10.94mg，精密称定，置 25ml 量瓶中，加 75%乙醇溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品储备液。再精密量取上述对照品储备液 1ml，加 75%乙醇稀释至 10ml，摇匀，即得。

2.4.3.5 测定

分别精密吸取参照物溶液与供试品溶液各 10μl，注入液相色谱仪，测定，即得。

2.4.3.6 特征峰确定

由于特征图谱中只使用一个对照品，在这种情况下，需要对待测组分色谱峰进行定位。本实验利用相对保留时间（ $r_{k/s}$ ）进行定位：

$$r_{k/s} = \frac{t_{R(k)}}{t_{R(s)}} \quad (k \text{ 为待测组分, } s \text{ 为内标物}) \quad \text{公式 (1)}$$

由内标物的保留时间（ $t_{R(s)}$ ）和待测组分的相对保留时间（ $r_{k/s}$ ），就能对待测组分进行定位。

分别精密吸取 2.4.3.3 项下的供试品溶液和 2.4.3.4 项下的参照物溶液各 10μl，注入液相色谱仪，记录各色谱峰的理论板数、分离度、对称因子和保留时间，按保留时间和公式（1）计算出各待测组分与洛伐他汀的相对保留时间，对待测组分进行定位。

采用相对保留时间标定共有特征峰，即以洛伐他汀对照品作为参照物，选择保留时间与参照物的比值一致的峰为共有特征峰，经考察，确定共有特征峰 4 个。

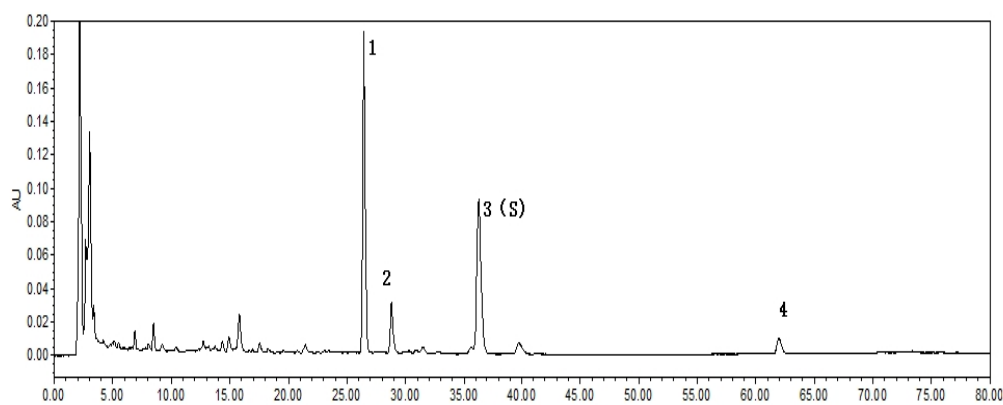


图 3 供试品特征图谱

表 2 红曲米各特征峰相对保留时间

编号	样品批号	各特征峰相对保留时间			
		峰 1	峰 2	峰 3(S)	峰 4
1	21110311	0.7544	0.8002	1.0000	1.6545
2	21111421	0.7550	0.8011	1.0000	1.6595
3	21111321	0.7550	0.8012	1.0000	1.6597
4	21101511	0.7548	0.8009	1.0000	1.6596
5	21102111	0.7554	0.8015	1.0000	1.6598
6	21110621	0.7550	0.8012	1.0000	1.6601
7	21102711	0.7551	0.8012	1.0000	1.6602
8	21111621	0.7551	0.8013	1.0000	1.6601
9	21111721	0.7555	0.8016	1.0000	1.6605
10	21111821	0.7555	0.8017	1.0000	1.6607
11	21111921	0.7550	0.8012	1.0000	1.6606
12	21101311	0.7550	0.8011	1.0000	1.6602
13	21103011	0.7549	0.8010	1.0000	1.6589
14	21110411	0.7548	0.8009	1.0000	1.6586
15	21110511	0.7548	0.8007	1.0000	1.6584
16	21101611	0.7550	0.8009	1.0000	1.6581
17	21110821	0.7548	0.8008	1.0000	1.6579
18	21110911	0.7548	0.8008	1.0000	1.6583
19	20210111	0.7548	0.8009	1.0000	1.6579
20	210902	0.7549	0.8010	1.0000	1.6591
均值		0.7550	0.8010	1.0000	1.6590

2. 4. 3. 7 耐用性考察与待测组分色谱峰定位

同时试验了岛津 LC-20A 高效液相色谱仪, Waters 高效液相色谱仪和 7 种不同品牌和型号的色谱柱, 考察了方法的耐用性。结果显示各组分在不同品牌液相色谱仪及 7 种不同品牌型号的色谱柱中出峰顺序一致, 理论板数、分离度均能较

好的满足系统适用性要求，表明所采用的色谱条件耐用性良好。结果见表 3 和图 4。

表 3 红曲米特征峰相对保留时间计算与色谱柱耐用性考察结果

色谱峰	色谱柱	保留时间	分离度*	理论塔板数	相对保留时间	平均	RSD%
1	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	28.210	70.2	119982	0.6930	0.70	2.9
	安捷伦 Extent	28.050	51.1	68619	0.7088		
	KROMASIL 100A C18	31.701	58.5	78546	0.6860		
	Techmate C18-ST	33.233	56.7	83163	0.6794		
	CAPCELL PAK C18 MG	31.267	56.0	87730	0.6948		
	HALO 90A C18	24.418	88.8	160778	0.7372		
	Exsil Mono 100 C18	34.694	60.3	93076	0.6794		
2	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	31.661	16.0	100243	0.7778	0.77	2.3
	安捷伦 Extent	30.858	6.3	79231	0.7797		
	KROMASIL 100A C18	34.780	6.2	67334	0.7527		
	Techmate C18-ST	36.765	6.9	72078	0.7516		
	CAPCELL PAK C18 MG	34.995	7.9	75045	0.7777		
	HALO 90A C18	26.745	9.5	191677	0.8074		
	Exsil Mono 100 C18	39.576	9.5	75416	0.7516		
3	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	40.705	16.0	50322	1.0000	1.0000	0.00
	安捷伦 Extent	39.575	14.1	41821	1.0000		
	KROMASIL 100A C18	46.209	16.2	44965	1.0000		
	Techmate C18-ST	48.918	16.4	47384	1.0000		
	CAPCELL PAK C18 MG	45.000	13.1	33480	1.0000		
	HALO 90A C18	33.124	21.3	139566	1.0000		
	Exsil Mono 100 C18	51.674	15.9	47885	1.0000		
4	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	66.944	33.7	382393	1.6446	1.57	7.71
	安捷伦 Extent	66.135	30.4	257446	1.6711		
	KROMASIL 100A C18	68.781	23.7	336540	1.4885		
	Techmate C18-ST	70.561	23.9	414785	1.4424		
	CAPCELL PAK C18 MG	68.308	23.4	362661	1.5180		
	HALO 90A C18	58.900	50.0	246789	1.7782		
	Exsil Mono 100 C18	74.254	25.3	484403	1.4380		

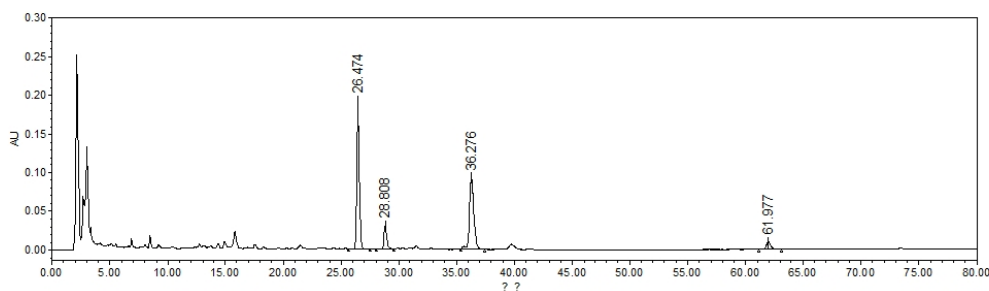


图 4-1 Waters 高效液相色谱仪

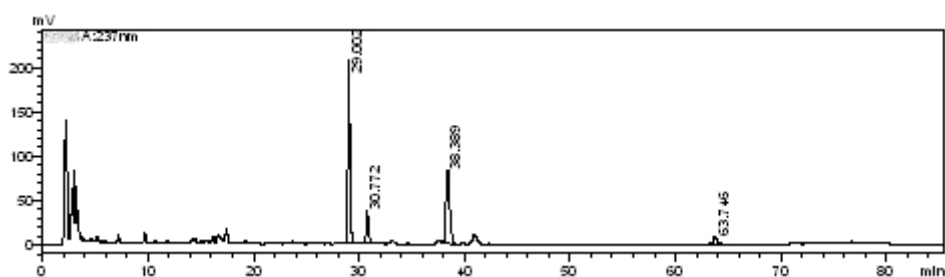


图 4-2 岛津 LC-20A 高效液相色谱仪

图 4 高效液相色谱图

2. 4. 3. 8 供试品溶液制备方法的考察

为与含量测定提取溶剂保持一致，故选用 75%乙醇为提取溶剂，除此之外考察了取样量和提取时间，具体操作及结果如下：

1. 提取时间的考察

供试品溶液的制备：分别取本品（批号：21110311）粉末 0.5g，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 15ml，称定重量，分别超声处理（功率 500W，频率 40kHz）15 分钟、30 分钟、60 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。分别精密吸取参照物溶液与上述供试品溶液各 10μl，按确定色谱条件测定。结果见表 4。

表 4 红曲特征图谱提取时间考察（峰面积积分值/取样量）

超声时间	峰 1	峰 2	峰 3 (S)	峰 4
15 分钟	4049007	1051036	2286078	142645
30 分钟	4195774	1084210	2376639	148589
60 分钟	4068046	1107574	2324329	141377

实验表明，超声提取时间 30 分钟以后，待测成分的含量测定结果没有显著差异。为了保证待测成分提取完全，提取时间确定为 30 分钟。

2. 取样量的考察

供试品溶液的制备：取本品（批号：21110311）粉末 0.25g、0.5g、1.0g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 15ml，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。分别精密吸取参照物溶液与上述供试品溶液各 10μl，按确定色谱条件测定。结果见表 5。

表 5 红曲特征图谱取样量考察（峰面积积分值/取样量）

取样量（g）	峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
0.2448	4560466	1145327	2493775	180090
0.5102	4195774	1184210	2476639	188589
1.0158	4437011	1175335	2487919	198405

结果表明，三种取样量所测得的含量结果有显著性差异，取样量为 1.0g 时，峰面积积分值/取样量比值最大，但供试品较难过滤，操作困难；因特征图谱是依据相对保留时间定性，为节省药材，增加实验的可操作性，最终确定供试品取样量为 0.5g。

3. 供试品溶液制备方法的确定

根据上述实验结果，红曲特征图谱供试品前处理方法确定为：取本品粉末 0.5g，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 15ml，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。

2.4.3.9 重复性试验

取本品（批号：21110311），照 3 项下供试品溶液的制备方法，平行制备 6 份样品，按上述方法和条件进行测定，计算各特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果见表 6。

表 6-1 重复性实验结果（相对保留时间）

序号	相对保留时间			
	峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
1	0.7549	0.8008	1.0000	1.6577
2	0.7548	0.8007	1.0000	1.6578

3	0.7547	0.8006	1.0000	1.6583	
4	0.7548	0.8007	1.0000	1.6584	
5	0.7548	0.8007	1.0000	1.6584	
6	0.7544	0.8002	1.0000	1.6545	
均值	0.7547	0.8006	1.000	1.6575	
RSD	0.02	0.03	0.00	0.01	0.09

表 6-2 重复性实验结果（相对峰面积）

序号	相对峰面积			
	峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
1	1.7712	0.4596	1.0000	0.0605
2	1.7504	0.4541	1.0000	0.0608
3	1.7645	0.4523	1.0000	0.0624
4	1.7718	0.4595	1.0000	0.0616
5	1.7718	0.4595	1.0000	0.0616
6	1.7654	0.4562	1.0000	0.0608
均值	1.7658	0.4569	1.0000	0.0613
RSD	0.43	0.63	0.00	1.07

结果表明该方法重复性良好。

2.4.3.10 样品稳定性试验

取本品（批号：21110311），照 3 项下供试品溶液的制备方法制成供试品溶液。0h、2h、4h、8h、16h、24h 小时分别进样，每次 10μl，测定各特征峰保留时间和峰面积，计算相对保留时间和相对峰面积，共考察 24 小时，以观察供试品溶液在检测过程中待测成分的稳定性。结果见表 7。

表 7-1 稳定性实验结果（相对保留时间）

序号	相对保留时间			
	峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
1	0.7549	0.8009	1.0000	1.6590
2	0.7549	0.8010	1.0000	1.6601
3	0.7551	0.8012	1.0000	1.6596
4	0.7552	0.8013	1.0000	1.6594

5	0.7549	0.8010	1.0000	1.6594
6	0.7549	0.8009	1.0000	1.6590
均值	0.7544	0.8002	1.0000	1.6545
RSD	0.02	0.02	0.00	0.02

表 7-2 稳定性实验结果（相对峰面积）

序号	相对峰面积			
	峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
1	1.7868	0.4627	1.0000	0.0684
2	1.7677	0.4510	1.0000	0.0693
3	1.7864	0.4426	1.0000	0.0694
4	1.7722	0.4589	1.0000	0.0681
5	1.7730	0.4587	1.0000	0.0664
6	1.7712	0.4596	1.0000	0.0665
均值	1.7772	0.4548	1.0000	0.0683
RSD	0.50	1.77	0.00	0.87

试验结果表明供试品溶液在 24 小时内稳定性良好，能够满足测定需要。

2. 4. 3. 11 样品测定

按标准正文〔特征图谱〕项下的方法和条件，对所收集到的 20 批红曲米进行测定。

对于供试品色谱中呈现与对照特征图谱相应的 4 个特征峰，以参照物峰相对应的峰为 S 峰，计算各特征峰与 S 峰的相对保留时间，相对保留时间均在规定相对保留时间的±10%以内。具体实验结果见表 8。

表 8 红曲米测定结果（相对保留时间）

编号	样品批号	各特征峰相对保留时间			
		峰 1	峰 2	峰 3（S）	峰 4
1	21110311	0.7544	0.8002	1.0000	1.6545
2	21111421	0.7550	0.8011	1.0000	1.6595
3	21111321	0.7550	0.8012	1.0000	1.6597
4	21101511	0.7548	0.8009	1.0000	1.6596
5	21102111	0.7554	0.8015	1.0000	1.6598
6	21110621	0.7550	0.8012	1.0000	1.6601
7	21102711	0.7551	0.8012	1.0000	1.6602
8	21111621	0.7551	0.8013	1.0000	1.6601
9	21111721	0.7555	0.8016	1.0000	1.6605
10	21111821	0.7555	0.8017	1.0000	1.6607
11	21111921	0.7550	0.8012	1.0000	1.6606

12	21101311	0.7550	0.8011	1.0000	1.6602
13	21103011	0.7549	0.8010	1.0000	1.6589
14	21110411	0.7548	0.8009	1.0000	1.6586
15	21110511	0.7548	0.8007	1.0000	1.6584
16	21101611	0.7550	0.8009	1.0000	1.6581
17	21110821	0.7548	0.8008	1.0000	1.6579
18	21110911	0.7548	0.8008	1.0000	1.6583
19	20210111	0.7548	0.8009	1.0000	1.6579
20	210902	0.7549	0.8010	1.0000	1.6591

2.4.4 检查

2.4.4.1 水分

采用烘干法对20批样品进行测定,结果在4.8%~13.0%之间,平均值为9.1%。
根据20批药材的水分结果暂定水分不得过15.0%。结果见表9。

表9 水分测定结果

批号	水分 (%)	批号	水分 (%)
21110311	7.5	21111921	13.0
21111421	9.8	21101311	8.8
21111321	11.6	21103011	7.3
21101511	10.4	21110411	9.9
21102111	8.0	21110511	7.8
21110621	8.5	21101611	9.4
21102711	9.5	21110821	8.9
21111621	10.6	21110911	7.5
21111721	12.0	20210111	6.0
21111821	9.8	210902	4.8

2.4.4.2 重金属及有害元素

根据团体标准立项申请的要求对红曲米的重金属及有害元素进行测定。按照《中国药典》2020年版四部通则2321项下电感耦合等离子体质谱法,测定红曲米中铅、镉、砷、汞、铜含量。结果铅在0.004~0.092mg/kg之间,平均值为0.038mg/kg,镉0.000~0.127mg/kg之间,平均值为0.0266mg/kg,砷在0.114~0.342mg/kg之间,平均值为0.214mg/kg,汞在0.001~0.044mg/kg之间,平均值为0.019mg/kg,铜在1.832~4.068mg/kg之间,平均值为2.899mg/kg。

参照《中国药典》2020年版一部药材及饮片项下重金属及有害元素限度规定,铅、镉、砷、汞、铜分别不得过5mg/kg、0.3mg/kg、2mg/kg、0.2mg/kg、

20mg/kg。结果见表10。

表10 重金属及有害元素测定结果

批号	含量（mg/kg）				
	Pb	Cd	As	Hg	Cu
21110311	0.058	0.002	0.149	0.004	2.503
21111421	0.050	0.002	0.169	0.001	2.839
21111321	0.044	0.002	0.172	0.010	2.903
21101511	0.039	0.006	0.211	0.003	3.574
21102111	0.050	0.002	0.144	0.009	2.328
21110621	0.052	0.000	0.114	0.006	1.978
21102711	0.041	0.001	0.160	0.002	2.632
21111621	0.019	0.022	0.190	0.001	3.266
21111721	0.092	0.045	0.268	0.044	2.508
21111821	0.032	0.002	0.204	0.004	3.333
21111921	0.043	0.002	0.147	0.008	2.470
21101311	0.016	0.026	0.270	0.030	3.331
21103011	0.011	0.036	0.331	0.039	3.930
21110411	0.025	0.029	0.232	0.029	2.744
21110511	0.043	0.024	0.187	0.019	1.832
21101611	0.029	0.036	0.258	0.041	2.373
21110821	0.039	0.034	0.285	0.036	3.111
21110911	0.048	0.009	0.197	0.003	2.880
20210111	0.026	0.124	0.260	0.040	3.380
210902	0.004	0.127	0.342	0.041	4.068

2.4.4.3 黄曲霉毒素

参照《中国药典》2020年版四部通则2351真菌毒素测定第一法（液相色谱法），对20批红曲米的黄曲霉毒素B₁、B₂、G₁、G₂总量进行了测定，结果20批样品均未检出。

参照《中国药典》2020年版真菌毒素限度，规定：本品每1000g含黄曲霉毒素B₁不得过5μg，黄曲霉毒素G₂、黄曲霉毒素G₁、黄曲霉毒素B₂和黄曲霉毒素B₁的总量不得过10μg。结果见表11。

表11 黄曲霉毒素测定结果

批号	第一法（液相色谱法）	
	黄曲霉毒素B ₁ （μg/kg）	黄曲霉毒素总量（μg/kg）
21110311	未检出	未检出
21111421	未检出	未检出
21111321	未检出	未检出

批号	第一法（液相色谱法）	
	黄曲霉毒素 B ₁ （μg/kg）	黄曲霉毒素总量（μg/kg）
21101511	未检出	未检出
21102111	未检出	未检出
21110621	未检出	未检出
21102711	未检出	未检出
21111621	未检出	未检出
21111721	未检出	未检出
21111821	未检出	未检出
21111921	未检出	未检出
21101311	未检出	未检出
21103011	未检出	未检出
21110411	未检出	未检出
21110511	未检出	未检出
21101611	未检出	未检出
21110821	未检出	未检出
21110911	未检出	未检出
20210111	未检出	未检出
210902	未检出	未检出

2.4.5 浸出物

红曲米含有降血压、降血脂、降血糖的主要活性成分是洛伐他汀类化合物类和色素类物质，两类活性成分均为醇溶性物质。因此，取样品（批号：21110311），采用《中国药典》2020年版通则2201的醇溶性浸出物测定法分别以75%乙醇和乙醇为溶剂，考察红曲米的冷浸法浸出物含量与热浸法浸出物含量。由结果可见，采用乙醇和75%乙醇为溶剂的热浸法浸出物含量高于冷浸法，75%乙醇测定结果明显高于乙醇浸出物含量，但因红曲发酵的基质为粳米，75%乙醇浸出物中淀粉含量会高于乙醇浸出物，所以75%乙醇浸出物含量高于乙醇浸出物含量，综合红曲中化学成分的性质，及制定标准的可行性和严谨性，采用醇溶性浸出物测定法项下的热浸法测定，浸出溶剂为乙醇。考察结果见表12。

表12 浸出物测定方法考察结果

浸出方式	乙醇（%）	75%乙醇（%）
冷浸法	5.4	10.6
热浸法	9.2	12.9

按上述确定的方法对20批样品的浸出物进行测定,测定结果在4.2%~16.9%之间,平均值为10.9%。根据测定结果,规定限度为不得少于4.0%。测定结果见表13。

表13 浸出物测定结果

批号	浸出物 (%)	批号	浸出物 (%)
21110311	9.2	21111921	16.9
21111421	13.9	21101311	11.7
21111321	12.0	21103011	15.6
21101511	13.9	21110411	12.7
21102111	7.2	21110511	10.0
21110621	5.4	21101611	5.4
21102711	11.5	21110821	7.0
21111621	13.0	21110911	12.4
21111721	9.8	20210111	12.2
21111821	9.2	210902	4.2

2.4.6 含量测定

1 仪器与试药

Agilent1200 高效液相色谱仪, METTLER AE240 电子天平, 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。洛伐他汀 (中检院提供, 批号 100600-201805, 含量 99.4%), 洛伐他汀羟酸钠盐 (北京振翔科技有限公司, 批号 C0005731, 含量 96.2%)。

2 色谱条件的确定

(1) 流动相的选择

参考《中国药典》2020 年版血脂康胶囊【含量测定】项下的流动相条件, 确定本实验流动相为甲醇-0.02%磷酸溶液 (75:25)。

(2) 测定波长的选择

取洛伐他汀和洛伐他汀羟酸钠盐对照品溶液, 采用二极管阵列检测器, 在 190nm 到 500nm 范围内进行扫描, 由紫外光谱图可见洛伐他汀和洛伐他汀羟酸钠盐均在 238nm±2nm 处有最大吸收峰, 参照紫外鉴别红曲米药材最大吸收波长及《中国药典》2020 年版血脂康胶囊【含量测定】检测波长 237nm, 故选择以 237nm 为检测波长。紫外光谱图见图 5~6。

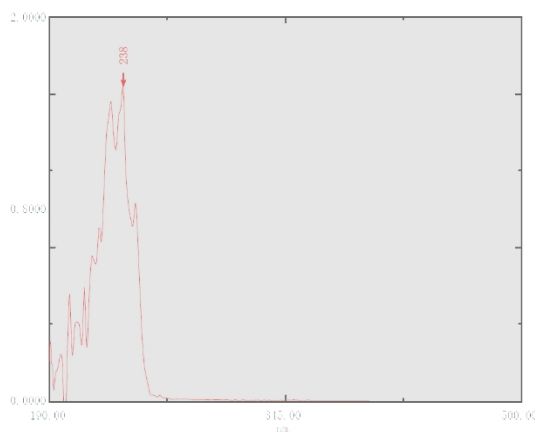


图 5 洛伐他汀紫外光谱

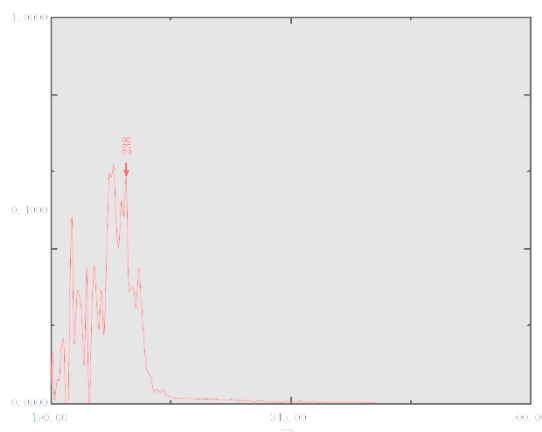


图 6 开环洛伐他汀羟酸钠盐紫外光谱

3 对照品溶液的制备

开环洛伐汀 ($C_{24}H_{38}O_6$, 分子量 422) 对照品中检院无标准品, 市面上只能买到洛伐他汀羟酸钠盐 ($C_{24}H_{37}NaO_6$, 分子量 444), 参照《中国药典》2020 年版甘草【含量测定】项下甘草酸与甘草酸铵的计算方法, 因此开环洛伐他汀=洛伐他汀羟酸钠盐的量/1.0521

洛伐他汀对照储备液: 取洛伐他汀对照品 12.92 mg, 精密称定, 加 75%乙醇溶解并稀释至 25 ml, 摇匀, 作为对照品储备液 (浓度为 0.1284mg/ml)。

开环洛伐他汀对照储备液: 取洛伐他汀羟酸钠盐对照品 10.84 mg, 精密称定, 加 75%乙醇溶解并稀释至 100ml, 摇匀, 作为对照品储备液 (浓度为 0.09912 mg/ml)。

混合对照品溶液制备: 精密吸取上述洛伐他汀对照品储备液和开环洛伐他汀对照品储备液 3ml, 置同一 10ml 量瓶中, 加 75%乙醇稀释刻度, 摇匀, 即得混合对照品溶液 (洛伐他汀对照品、开环洛伐他汀对照品的浓度分别为: 0.03852mg/ml、0.02973mg/ml)。

4 供试品溶液的制备

取本品 (批号: 21110311) 粉末 0.5g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 75%乙醇 50ml, 称定重量, 超声处理 (功率 500W, 频率 40kHz) 30 分钟, 放冷, 再称定重量, 用 75%乙醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 即得。

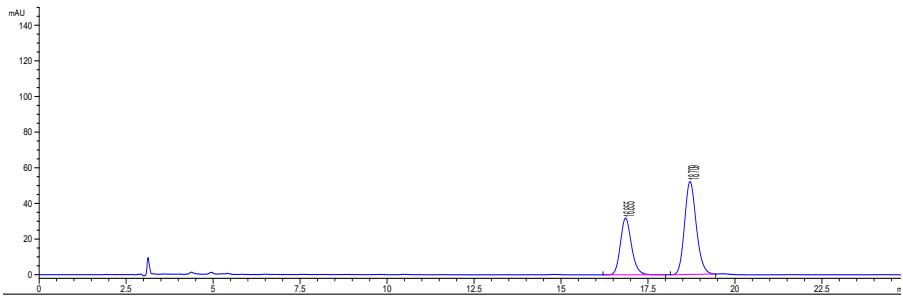
5 耐用性试验

使用三种色谱柱 CNW Athena C18 色谱柱, Agilent Extent 色谱柱, 分别在岛津 LC-20A 高效液相色谱仪、Agilent1200 高效液相色谱仪, 按 2.1 项下色谱条件

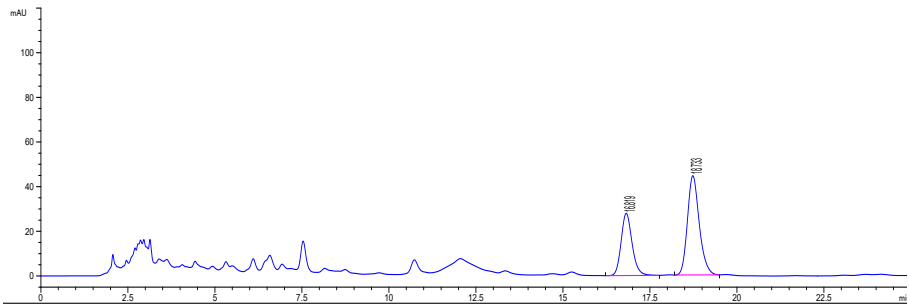
进行了试验，结果洛伐他汀和开环洛伐他汀峰型及分离效果均较理想，说明本色谱条件适用范围较广。结果见表 14 和图 7。

表 14 色谱柱考察结果

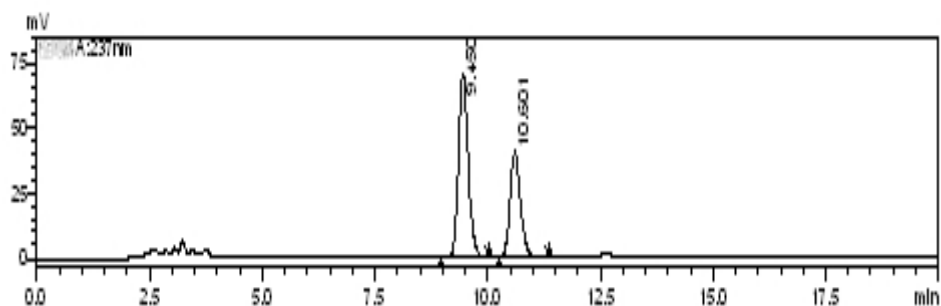
化学成分	色谱柱	保留时间 (样品)	理论塔板数 (样品)	分离度 (样品)
开环洛伐他汀	CNW Athena C18	17.266	13912	/
	KROMASIL 100A C18	21.021	11901	/
	安捷伦 Extent	17.709	9699	/
洛伐他汀	CNW Athena C18	19.180	14594	3.1
	KROMASIL 100A C18	23.348	13212	2.9
	安捷伦 Extent	19.360	10655	2.2



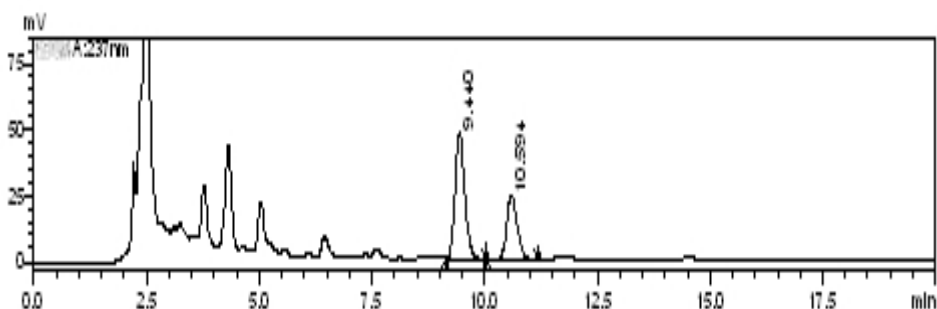
混合对照品（Agilent1200 高效液相色谱仪 CNW Athena C18 色谱柱）



供试品（Agilent1200 高效液相色谱仪 CNW Athena C18 色谱柱）



混合对照品（岛津 LC-20 高效液相色谱仪 Agilent Extent C18 色谱柱）



供试品（岛津 LC-20 高效液相色谱仪 Agilent Extent C18 色谱柱）

图 7 高效液相色谱图

6 一测多评法方法学研究

（1）相对保留时间的计算与耐用性考察

由于一测多评法只使用一个对照品，在这种情况下，需要对待测组分色谱峰进行定位。本实验利用相对保留时间（ $r_{k/s}$ ）进行定位：

$$r_{k/s} = \frac{t_{R(k)}}{t_{R(s)}} \quad (k \text{ 为待测组分, } s \text{ 为内标物}) \quad \text{公式 (1)}$$

由内标物的保留时间（ $t_{R(s)}$ ）和待测组分的相对保留时间（ $r_{k/s}$ ），就能对待测组分进行定位。

精密吸取 3 项下混合对照品溶液 10 μ l，注入液相色谱仪，记录各待测组分的理论板数、分离度、对称因子和保留时间，按保留时间和公式（1）计算出开环洛伐他汀与洛伐他汀的相对保留时间，对开环洛伐他汀进行定位。同时试验了 5 种不同厂家的色谱柱，考察了方法的耐用性。各组分在 5 种不同品牌和型号的色谱柱中出峰顺序一致，理论板数、分离度均能较好的满足系统适用性要求，表明所采用的色谱条件耐用性良好。各组分相对保留值的 $RSD \leq 2\%$ ，表明相对保留时

间（ $r_{k/s}$ ）在大部分色谱条件下是一个相对稳定的参数，可以用于色谱峰的定位。
 结果见表 15。

表 15 相对保留时间与色谱柱耐用性考察

化合物	色谱柱	理论板数	分离度	保留时间	相对保留时间	平均	RSD (%)
开 环 洛伐他 汀	CNW Athena C18	13244	/	15.661	0.8989		
	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	9522	/	22.026	0.8976		
	Thermo hypersil gold	11827	/	12.490	0.9107	0.90	0.58
	依利特 Hypersil BDS C18	11964	/	13.060	0.9046		
	KROMASIL 100A C18	12016	/	23.970	0.9033		
洛伐他 汀	CNW Athena C18	14198	3.1	17.422	1.000		
	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	10678	2.7	24.538	1.000		
	Thermo hypersil gold	12986	2.6	13.714	1.000	1.00	0.00
	依利特 Hypersil BDS C18	13319	2.8	14.438	1.000		
	KROMASIL 100A C18	13369	2.9	26.535	1.000		

通过不同品牌和型号色谱柱的考察，开环洛伐他汀对洛伐他汀的相对保留值（ $r_{k/s}$ ）为：0.90，相对保留值的 RSD≤2%，表明相对保留值（ $r_{k/s}$ ）在大部分色谱条件下是一个相对稳定的参数，可以用于色谱峰的定位。

因此以洛伐他汀对照品峰为对照，确定开环洛伐他汀的峰位，相对保留时间规定值为 0.90，其相对保留时间应在规定值的±10%范围内。

（2）相对校正因子的计算与耐用性考察

①相对校正因子的计算

在一定线性范围内,某一组分的量与检测器响应值成正比，即： $f = A/C$ （ A 表示峰面积， C 表示浓度）。在多指标质量评价时，配制一定浓度的含有各待测组分的混合对照，以某中一种典型组分为内标物，建立该组分与其他组分之间的相对校正因子（ $f_{k/s}$ ），即：

$$f_{k/s} = \frac{f_k}{f_s} = \frac{A_k / C_k}{A_s / C_s}$$

公式（2）

式中 A_s 为内标物峰面积， C_s 为内标物浓度 A_k 为某待测组分 k 的峰面积；
 C_k 为某待测组分 k 的浓度

测得的相对校正因子 $f_{k/s}$ 可作为某一色谱条件下某一组分的通用参数，通过使用一个对照品和 $f_{k/s}$ 即可按下式计算样品中其它组分的含量：

$$\text{含量}(C_k) = \frac{A_k \times C'_s}{f_{k/s} \times A'_s} \quad \text{公式 (3)}$$

式中 A_k 为样品中待测组分 k 的峰面积； C'_s 为用外标法测得的样品中内标物浓度； A'_s 为样品中内标物的峰面积。

因此，一测多评法可同时测定样品中 n 个组分，其中一个组分（内标物）用外标法测定，其余组分分别按公式（3）计算，即得。

以洛伐他汀为内标，在上述特定范围内，按照公式（2）计算开环洛伐他汀的相对校正因子（ $f_{k/s}$ ）。结果，上述 2 种成分在特定范围内的相对校正因子的 RSD 均小于 2%，表明各相对校正因子是相对恒定的参数，可作为定量测定的参数。以表中相对校正因子的平均值作为标准正文中各成分的相对校正因子，相对校正因子为 0.75。结果见表 16。

表 16 洛伐他汀和开环洛伐他汀相对校正因子（ $f_{k/s}$ ）的测定结果

进样体积 (μL)	开环洛伐他汀校正因子 (f_k)	洛伐他汀校正因子 (f_s)	$f_{k/s}$	均值	RSD (%)
1	2404.34	3246.82	0.7408	0.75	0.52
2	4745.46	6376.57	0.7441		
5	11857.43	15915.65	0.7453		
10	23608.94	31764.99	0.7435		
15	35363.48	47174.54	0.7499		
20	47217.72	62906.57	0.7509		

②相对校正因子的耐用性考察

试验考察了两种高效液相色谱系统，Agilent 1200 液相色谱仪和岛津 LC-20A 高效液相色谱仪，同时考察了 5 种色谱柱，Thermo hypersil gold、依利特 Hypersil BDS C18、KROMASIL 100A C18、安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB C18、CNW Athena C18，所测的校正因子结果见表 17。

表 17 相对校正因子的耐用性考察

仪器	色谱柱	$f_{k/s}$	均值	RSD (%)
岛津	Thermo hypersil gold	0.7312	0.74	0.88
	安捷伦 ZORBAX Eclipse XDB	0.7365		
	KROMASIL 100A C18	0.7291		
Agilent	Thermo hypersil gold	0.7385	0.74	0.88
	依利特 Hypersil BDS C18	0.7339		
	CNW Athena C18	0.7473		

洛伐他汀与开环洛伐他汀相对校正因子的 $RSD \leq 2\%$ ，说明相对校正因子在不同仪器和不同色谱柱有良好的耐用性，表明各组分的相对校正因子是一个相对恒定值，能代表各组分的特性。

③线性关系考察

精密吸取 3.1 项下混合对照品溶液各 1 μ l、2 μ l、5 μ l、10 μ l、15 μ l、20 μ l，注入液相色谱仪，分别测定峰面积积分值。以各对照品的进样量为横坐标，各峰面积积分值为纵坐标，分别进行线性回归，得洛伐他汀和洛伐他汀羟酸钠盐的回归方程。见表 18~19。

表 18 洛伐他汀和开环洛伐他汀线性关系考察结果

洛伐他汀		开环洛伐他汀	
进样量(μ g)	峰面积	进样量(μ g)	峰面积
0.03852	125.100	0.02973	71.505
0.07704	245.805	0.05946	141.130
0.1926	613.230	0.1486	352.640
0.3852	1223.905	0.2973	702.130
0.5779	1817.635	0.4459	1051.710
0.7704	2423.790	0.5946	1404.255

表 19 洛伐他汀和开环洛伐他汀的标准曲线

化合物名称	回归直线方程	相关系数 r	线性范围 (μ g)
洛伐他汀	$Y = 3139.7 X + 6.5431$	1.0000	0.03852~0.7704

开环洛伐他汀	$Y = 2358.2X + 1.3071$	1.0000	0.02973~0.5946
--------	------------------------	--------	----------------

试验结果表明，洛伐他汀和开环洛伐他汀分别在 0.03852~0.7704 μ g 和 0.02973~0.5946 μ g 范围之间与峰面积积分值呈良好的线性关系。

7 供试品制备方法考察

(1) 提取方法考察

供试品溶液制备方法 1：取本品（批号 21103011）粉末 0.5g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 50ml，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。

供试品溶液制备方法 2：取本品（批号 21103011）粉末 0.5g，精密称定，置圆底烧瓶中，精密加入 75%乙醇 50ml，称定重量，加热回流 30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

按确定的色谱条件测定，结果显示采用超声提取 30 分钟与回流提取 30 分钟所测得结果没有显著性差异，而超声提取比回流提取方法简便快捷，所以采用超声提取法。结果见表 20。

表 20 提取方式考察结果

提取方法	洛伐他汀（mg/g）	开环洛伐他汀（mg/g）
超声	1.3059	3.0482
回流	1.2932	3.1057

(2) 提取溶剂考察

分别以乙醇、75%乙醇、甲醇、75%甲醇、50%甲醇作为提取溶剂进行考察。具体实验如下：

供试品溶液的制备：取本品（批号 21103011）粉末 0.5g，精密称定，置具塞锥形瓶中，分别精密加入乙醇、75%乙醇、甲醇、75%甲醇、50%甲醇，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用相应溶剂补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

分别精密吸取对照品溶液和上述供试品溶液各 10 μ l，按确定的色谱条件测定，结果见表 21。

表 21 溶剂考察结果

提取溶剂	洛伐他汀（mg/g）	开环洛伐他汀（mg/g）
乙醇	1.0647	2.8541
75%乙醇	1.3059	3.0482
甲醇	0.9975	2.6587
75%甲醇	1.3106	3.0254
50%甲醇	1.2971	3.0129

结果显示，75%甲醇和 75%乙醇提取效率高，两者并无显著性差异，考虑到减少环境污染和劳动保护，确定提取溶剂为 75%乙醇。

（3）提取时间考察

供试品溶液的制备：分别取本品（批号 21103011）粉末 0.5g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 50ml，称定重量，分别超声处理（功率 500W，频率 40kHz）15 分钟、30 分钟、60 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。

分别精密吸取对照品溶液和上述供试品溶液各 10μl，按确定的色谱条件测定。结果见表 22。

表 22 提取时间考察结果

提取时间（分钟）	洛伐他汀（mg/g）	开环洛伐他汀（mg/g）
15	1.1547	2.9862
30	1.3059	3.0482
60	1.3210	3.0928

结果显示，超声提取时间 30 分钟以后，待测成分的含量无显著差异。为了保证待测成分提取完全，确定提取时间为 30 分钟。

（4）取样量考察

供试品溶液的制备：分别取本品（批号 21103011）粉末 0.25g、0.5g，1.0g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%乙醇 50ml，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，即得。

分别精密吸取对照品溶液和上述供试品溶液各 10 μ l,按确定的色谱条件测定。结果见表 23。

表 23 取样量考察结果

取样量 (g)	洛伐他汀 (mg/g)	开环洛伐他汀 (mg/g)
0.2416	1.2995	3.1860
0.5081	1.3059	3.0482
1.0278	1.2897	3.0357

结果显示,三种取样量所测得的含量结果无显著性差异,为保证洛伐他汀类成分提取完全,增加实验的可操作性,确定取样量为 0.5g。

(5) 供试品溶液制备方法

取本品(批号 21110311)粉末约 0.5g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 75%乙醇 50ml,称定重量,超声处理(功率 500W,频率 40kHz) 30 分钟,放冷,再称定称重,用 75%乙醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

8 精密度试验

精密吸取洛伐他汀对照品溶液 10 μ l,注入液相色谱仪,连续进样 6 次,测其峰面积积分值。结果见表 24。

表 24 洛伐他汀精密度试验结果

序号	洛伐他汀	均值	RSD (%)
1	1225270	1225449	0.04
2	1224707		
3	1225337		
4	1225268		
5	1226221		
6	1225888		

试验结果显示仪器精密度良好。

9 稳定性试验

取本品(批号 21110311),照 3.6 项下供试品溶液的制备方法制成供试品溶液。精密吸取上述供试品溶液, 0h、2h、4h、8h、16h、24h 小时分别进样, 每次 10μl, 记录峰面积积分值, 共考察 24 小时, 以观察供试品溶液在检测过程中待测成分的稳定性。结果见表 25。

表 25 稳定性试验结果

进样时间 (h)	洛伐他汀	均值	RSD (%)
0	565.89		
2	555.89		
4	553.44		
8	551.64	559.69	1.46
16	541.75		
24	559.69		

试验结果表明供试品溶液在 24 小时内稳定性良好, 能够满足测定需要。

10 重复性试验

取本品 (批号 21103011), 照 3.6 项下供试品溶液的制备方法制成供试品溶液, 平行制备 6 份样品, 按上述方法和条件进行测定, 计算每份供试品的含量。结果见表 26。

表 26 重复性考察结果

编号	取样量 (g)	开环洛伐他汀 (mg/g)	均值 (mg/g)	RSD (%)	洛伐他汀 (mg/g)	均值 (mg/g)	RSD (%)
1	0.5016	3.0482			1.3059		
2	0.5007	3.1227			1.3117		
3	0.5109	3.0325			1.2926		
4	0.5042	3.0609	3.0708	1.03	1.3005	1.3001	0.79
5	0.5024	3.0876			1.3061		
6	0.5018	3.0731			1.2840		

结果显示该方法重复性良好。

11 回收率试验

取本品（批号 21103011，洛伐他汀含量为 1.3001mg/g,）约 0.25g，精密称定，共取 6 份，置具塞锥形瓶中，每一份样品中精密加入洛伐他汀对照品溶液（洛伐他汀浓度为 0.0394 mg/ml）10ml，精密加入 75%乙醇 40ml，称定重量，超声处理（功率 500W，频率 40kHz）30 分钟，放冷，再称定重量，用 75%乙醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。分别精密吸取对照品溶液和上述供试品溶液各 10μl，按确定的色谱条件测定。结果见表 27。

表 27 洛伐他汀加样回收率试验结果

编号	取样量 (g)	样品中含量 (mg)	加入对照品量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
1	0.2561	0.3330	0.3944	0.7036	94.06		
2	0.2525	0.3283	0.3944	0.7077	96.31		
3	0.2574	0.3347	0.3944	0.7244	98.92		
4	0.2597	0.3376	0.3944	0.7234	97.90	96.57	1.79
5	0.2509	0.3262	0.3944	0.7076	96.80		
6	0.2536	0.3297	0.3944	0.7057	95.44		

结果显示，洛伐他汀用该方法测定回收率良好。

12 样品测定

按标准正文〔含量测定〕项下的方法和条件，对所收集到的 20 批样品进行测定，测定结果见表 28 及图 8。

表 28 2 种洛伐他汀测定结果

批号	洛伐他汀含量(%)	开环洛伐他汀含量(%)	总含量(%)
21110311	0.13	0.31	0.44
21111421	0.24	0.43	0.66
21111321	0.21	0.40	0.61
21101511	0.13	0.24	0.36
21102111	0.22	0.58	0.80
21110621	0.10	0.55	0.66

批号	洛伐他汀含量(%)	开环洛伐他汀含量(%)	总含量(%)
21102711	0.21	0.48	0.68
21111621	0.19	0.38	0.57
21111721	0.22	0.53	0.75
21111821	0.23	0.32	0.55
21111921	0.21	0.41	0.62
21101311	0.15	0.29	0.44
21103011	0.17	0.36	0.52
21110411	0.13	0.35	0.49
21110511	0.09	0.49	0.58
21101611	0.15	0.50	0.65
21110821	0.13	0.31	0.44
21110911	0.16	0.44	0.60
20210111	0.15	0.48	0.64
210902	0.47	0.31	0.78

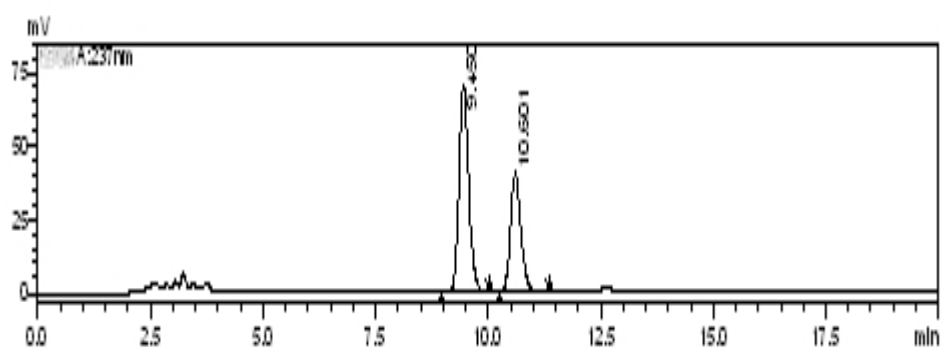


图 8-1 混合对照品（从左至右：开环洛伐他汀对照品，洛伐他汀对照品）高效液相色谱图

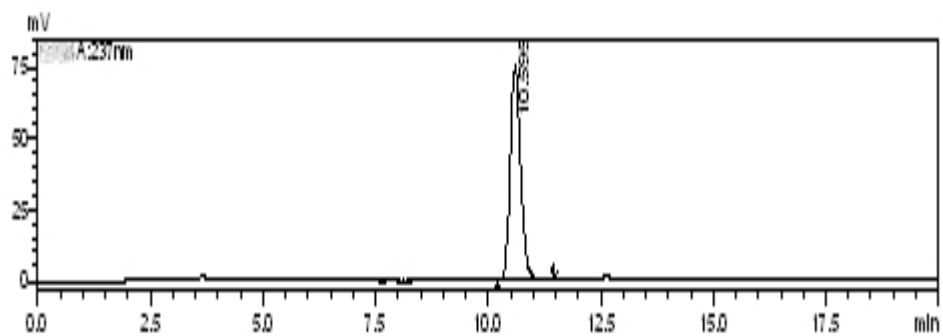


图 8-2 洛伐他汀对照品高效液相色谱图

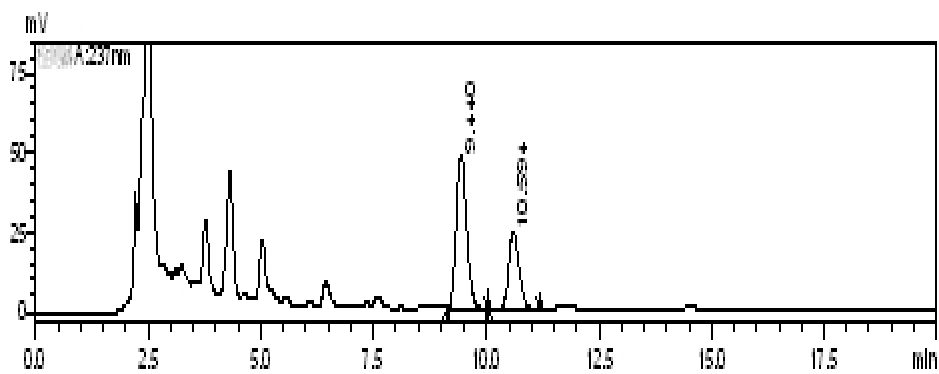


图 8-3 供试品高效液相色谱图

图 8 典型液相色谱图

通过测定洛伐他汀（ $C_{24}H_{36}O_5$ ）和开环洛伐他汀（ $C_{24}H_{38}O_6$ ）的总含量在 0.44%~0.80%之间，平均值为 0.59%，根据测定结果，暂定红曲中洛伐他汀（ $C_{24}H_{36}O_5$ ）和开环洛伐他汀（ $C_{24}H_{38}O_6$ ）的总量不得少于 0.40%，开环洛伐他汀比例不低于 70%。

3. 综合评价

本文件符合我国中药质量安全和监管的需要，本文件全面的评价中药红曲米质量，符合同类技术和同类标准发展趋势，文件中涉及的术语具有国际通用性，表明本文件具有先进性。

本文件文本在结构上严谨合理，内容编排、层次划分符合逻辑，参数设置及实验方法合理，本文件方法检测成本适中，适合在国内不同层次的检测机构中推广，表明本文件具有合理性。

按本文件的描述能顺利开展检测实验，实验所涉及的溶液、试剂和仪器为实验室常用试剂试药和仪器，本文件规定的操作程序其复杂程度不会影响本文件的实施，表明本文件具有良好的可操作性。

四、国内外同类标准对比情况

表 29 国内外相关标准

标准名称	检验项目
GB1886.19—2015《食品添加剂红曲米》	外观、水分、黄曲霉毒素 B ₁ 、重金属及微生物
QB/T2847-2007 对《功能性红曲米（粉）》	水分、砷、铅、桔青霉素，洛伐他汀含量，微

	生物限度
2012 年版《山东省中药材标准》和《山东省中药饮片炮制规范》	性状和水分
《四川省中药饮片炮制规范》2018 年版	性状、显微、薄层、水分、黄曲霉毒素和桔青霉素检查，洛伐他汀含量
《浙江省中药炮制规范》2015 年版	性状、显微鉴别、水分和总灰分检查，含量测定
《上海市中药饮片炮制规范》2018 年版	性状、桔青霉素
《江苏省中药饮片炮制规范》2019 年版 征求意见稿	性状、显微、薄层、总灰分、黄曲霉毒素、含量测定

目前国内外检索到红曲米相关标准主要检验项目包括性状、显微、黄曲霉毒素、桔青霉素、重金属等检查及含量测定，尚未检索一测多评方法测定红曲米药材中两种洛伐他汀总量的方法标准。因此，本文件根据当前临床用药需求用一测多评方法同时测定两种洛伐他汀类物质的含量；同时为更好的评价药材质量，本文建立了红曲米的性状，鉴别，检查及特征图谱项，为药材质量评价提供技术支持。

五、与现行相关法律、法规和强制性标准的关系

在制定过程中，严格贯彻国家有关方针、政策、法律和规章，严格执行强制性国家标准和行业标准。与现行基础标准相衔接，遵循政策性和协调同一性的原则。与有关的现行法律、法规和强制性国家标准没有冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本文件在制定过程中未出现重大意见分歧。

七、标准属性的建议

本标准通过审查后，建议作为推荐性团体标准发布实施。

八、贯彻标准的建议

为使标准更好地发挥技术指导作用，规范中药红曲米生产、销售等过程，建议：一是对中药红曲米的质量标准的贯彻实施制定切实可行的措施，使协会各相关企业掌握标准的各项技术要求。让标注在中药材生产、销售领域广泛应用。二

是跟踪标准执行和贯彻过程，及时发现标准中存在的问题，不断完善，提升标准水平，增强标准的科学性、合理性和可操作性。

九、废除现行有关标准的建议

无。