

附2

国家市场监督管理总局 保健食品产品技术要求

国食健注G20070176

牧马牌克米孜胶囊

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 牧马牌马奶益康胶囊生产详细工艺说明 一、 原、辅料及其用量生何首乌 400g 泽泻 260g 红曲 90g 酸马奶粉 65g 淀粉 12g 硬脂酸镁 1.5g 共制成1000粒，0.3g/粒 二、原、辅料的质量要求生何首乌、泽泻按《中华人民共和国药典》2005年版一部项下有关要求对其质量检查验收；红曲按杭州博大生物技术有限公司企标Q/hbd009-2005项下要求对其质量检查验收；酸马奶粉按新疆天马生物科技发展有限责任公司企业标准Q/XTM002-2005项下有关要求检查验收；淀粉、硬脂酸镁按《中华人民共和国药典》2005年版二部辅料项下相关要求对其质量检查验收，均符合规定。食用乙醇符合GB10343-2002的标准。三、 工艺说明 1、 原药材的净制将已检定符合《中华人民共和国药典》2005年版一部项下要求的生何首乌、泽泻经挑选，除去非药用部位及异物杂质，备用。 2、生何首乌、泽泻的提取和过滤称取配方量生何首乌、泽泻的净药材饮片置多功能提取罐中，加药材8倍量70%乙醇提取1.5小时，提取液过80目不锈钢筛网；滤渣再加8倍量70%乙醇提取1.5小时，提取液过80目不锈钢筛网，合并提取液，过200目不锈钢筛网得滤液。 3、真空浓缩取上述滤液，置真空浓缩罐中真空浓缩，回收乙醇至无醇味，再减压浓缩至相对密度1.20~1.25（50℃热测），得浓缩液，备用。真空浓缩参数：真空度0.08Mpa，温度60℃。 4、干燥取上述浓缩液置喷雾干燥机中进行喷雾干燥，过80目筛，得干浸膏粉A。喷雾干燥参数：进风温度150~160℃，出风温度70~85℃。 5、粉碎将已检定合格的红曲、酸马奶粉分别置于洁净的万能粉碎机中粉碎，过80目筛，得细粉B和细粉C。 6、混合将细粉B、细粉C与干浸膏粉A以及淀粉置V型混合机中混合，使混合粉色泽一致，混合时间为15分钟。 7、制粒、干燥将混合粉加70%乙醇适量混合制软材，将软材过40目筛制粒，得湿颗粒；再将湿颗粒热风循环干燥箱中70℃干燥，得干颗粒，过40目筛整粒，得合格颗粒，再将硬脂酸镁与合格颗粒混合均匀，混合时间为5分钟，备用。 8、胶囊填充、抛光采用自动胶囊填充机将上述合格颗粒按操作过程灌装入1号胶囊中，调整装量至每粒重0.3g，于自动磨光机内抛光。 9、内包装使用铝塑泡罩包装机，用符合卫生标准的包装材料将上述合格胶囊进行分装，每板装12粒。 10、外包装，检验，入库 每盒装2板，包装后，检验合格后入库。 11、生产环境卫生洁净级别要求生产环境及管理应符合GMP

要求，生产过程中干燥、粉碎、过筛、混合、胶囊填充、抛光、铝塑包装均在符合GB17405—1998要求（为三十万级）的生产洁净区条件下操作，其他的在一般生产区内进行。牧马牌马奶益康胶囊生产工艺研究资料一、生何首乌、泽泻的提取工艺考察和确定 研究资料表明[1][2]，生何首乌的最优提取工艺参数为5倍量70%乙醇回流提取2次，每次2小时；泽泻的最佳提取条件是以80%的乙醇为提取液，药物粉成粗颗粒，回流提取2h，提取3次。因此，我们根据生何首乌、泽泻中的降血脂功效成分的化学性质以及考虑到节约生产成本等因素，确定采用70%乙醇作为提取溶剂，以提取物中二苯乙烯苷的含量作为考察指标，选用L9(34)正交表，设计三因素三水平正交试验，优选溶剂加入量、提取时间和提取次数。称取1/10处方量的净药材进行试验，因素水平表见表1。

因素水平表	因素A溶剂用量（倍数）	因素B提取次数	因素C提取时间（h）
1	6	1	2
2	1.5	3	8
3	8	3	2

实验安排与结果，见表2。表2正交试验安排及实验结果

实验序号	因素A	因素B	因素C	空白D	二苯乙烯苷含量（mg/g）
1	1	1	1	1	0.86
2	1	2	2	2	1.85
3	1	3	3	3	1.71
4	2	1	1	2	1.47
5	2	2	2	3	1.16
6	2	3	3	1	1.54
7	3	1	1	3	1.57
8	3	2	2	1	1.61
9	3	3	3	2	1.94
10	1	1	1	1	1.69
11	1	2	2	2	1.63
12	1	3	3	3	1.80
13	2	1	1	3	1.78
14	2	2	2	1	1.65
15	2	3	3	2	1.69
16	3	1	1	3	1.35
17	3	2	2	1	1.85
18	3	3	3	2	1.71

极差R 0.32 0.79 0.14 0.12 用直观分析法A3B2C2为最优提取工艺，其中提取次数为显著性因素，提取时间是次要因素。因此确定中药生何首乌、泽泻的最佳提取工艺参数为：8倍量70%乙醇提取2次，每次1.5小时。

2、提取液的浓缩、干燥将提取液进行真空浓缩，喷雾干燥，其中真空减压浓缩的温度（60℃）和喷雾干燥的温度（进风温度150～160℃，出风温度70～85℃）对提取液中的有效成分的含量没有影响，既节约了生产时间，避免了药液中的功效成分经长时间高温加热而遭破坏，也提高了浓缩、干燥的效率，降低了生产成本；因此初步确定了该产品的工艺参数：真空浓缩的温度为60℃，喷雾干燥的温度（进风温度150～160℃，出风温度70～85℃），具体的工艺需要在中试生产校正偏差后得以确定。

二、辅料的选择本品中含有中药提取浸膏，极易受温湿度的影响，使药物吸湿而影响药物的质量和稳定性，因此选择加入适量的淀粉与药物混合，降低药物的吸湿性和便于制剂成型。在胶囊填充时为改善物料流动性较差的影响因素，因此加入定量的硬脂酸镁作为润滑剂，增加填充物料的流动性，降低胶囊填充时的装量差异。

三、中试生产研究按照实验室工艺确定的初步工艺参数，将符合要求的原药材进行3个批次，每个批次30倍处方量的放大生产，比较小试与中试基本没有偏差，因此最终确定了牧马牌马奶益康胶囊的生产工艺。具体生产工艺见工艺生产流程简图。中试产品主要用于功效成分的检测、安全性毒理学试验、功能学试验、稳定性试验、卫生学检验等。

1. 试验材料与设备 试验用原材料同小试。中试设备：见表3。

设备名称	设备类型	设备名称	型号	设备生产厂家
提取浓缩	多功能提取罐	机组	TQWZ-1T	浙江瑞安凯迪药化机械有限公司
粉碎	万能磨粉机	F-400		北京市中药机械厂
混合	V-型混合机	V型		江苏瑰宝集团
干燥	多功能制粒机	DPJ15/30		重庆精工制药机械有限公司
装胶囊	全自动胶囊填充机	NCG800		浙江瑞安凯迪药化机械有限公司
包装	自动泡罩包装机	DPT-65		浙江瑞安凯迪药化机械有限公司
磨光	药品磨光机	MG-1		北京市航天成机电设备厂

2、中试生产批次和结果 中试生产批次和结果：见表4。

批号	项目	20040906	20040908	20040910
生何首乌（kg）	12.0	12.0	12.0	
泽泻（kg）	7.8	7.8	7.8	
红曲（kg）	2.7	2.7	2.7	
酸马奶粉（kg）	1.95	1.95	1.95	
淀粉（kg）	0.36	0.36	0.36	
硬脂酸镁（g）	45.0	45.0	45.0	
醇提物干膏粉得量（kg）	3.96	3.97	3.98	
醇提物干膏粉得率（%）	20.03	20.06	20.09	
混合粉得量（kg）	8.7			

5 8.78 8.76 干颗粒得量 (kg) 8.51 8.54 8.49 理论成品量 (粒) 30000 30000 30000 实际成品量 (粒) 28300 28390 28250 成品得率 (%) 94.33 94.63 94.32 参考文献 [1]王英锋等, 正交试验优选血脂胶囊提取工艺, 首都师范大学学报 (自然科学报), 2003.9.24 (3); [2]李艳等, 降血脂中药一泽泻的最佳提取条件, 海峡药学, 2005.17 (2)

【直接接触产品包装材料种类、名称及标准】

【装量或重量差异指标/净含量及允许负偏差指标】

【原辅料质量要求】
