

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G20070325

乐乐牌多种维生素咀嚼片（儿童型）

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 8. 生产工艺 8. 1生产工艺简图（维生素粉混合工艺简图、成型工艺简图） 8. 1. 1 维生素粉混合工艺简图 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 搅拌混合 8. 1. 2 成型工艺简图 过50目筛 粉碎（30B-VI） 粉碎（30B-VI） 粉碎（30B-VI） 过80目筛 过80目筛 过80目筛 配料、混合 溶解 95%乙醇 制粒 干燥 过80目筛 整粒 取少量细粉 混合 压片 粉碎（DFT-200） 过80目筛 装瓶 装盒 装箱 三十万级洁净区 8. 2 生产工艺说明 8. 2. 1 详细生产工艺 8. 2. 1. 1 处方项 目 名 称 用 量原 料 维生素A醋酸酯粉（每克含32. 5万IU的维生素A） 3. 25 g 维生素B1 390 mg 维生素B2 400 mg 维生素B6 320 mg 维生素C 37 g 维生素D2 5 mg 维生素E粉（标示量50%） 5. 7 g 泛酸钙 1. 67 g 叶酸 100 mg 辅 料 甘露醇 400 g 乳糖 300 g 蔗糖 127 g 柠檬酸 15 g 聚维酮K30 60 g 羧甲基淀粉钠 50 g 助 剂 乙醇 约240 ml 制成1000片（1g/片，每日1片） 8. 2. 1. 2 对原料的要求维生素A醋酸酯粉应符合申报资料9号中附录B的相关规定。维生素B1应符合GB 14751-1993《食品添加剂 维生素B1（盐酸硫胺）》的规定。维生素B2应符合GB 14752-1993《食品添加剂 维生素B2（核黄素）》的规定。维生素B6应符合GB 14753-1993《食品添加剂 维生素B6（盐酸吡哆醇）》的规定。维生素C应符合GB 14754-1993《食品添加剂 维生素C（抗坏血酸）》的规定。维生素D2应符合GB 14755-1993《食品添加剂 维生素D2（麦角钙化醇）》的规定。叶酸应符合GB 15570-1995《食品添加剂 叶酸》的规定。 维生素E粉、泛酸钙应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部中的规定。 8. 2. 1. 3 对辅料的要求甘露醇、乳糖、聚维酮K30、羧甲基淀粉钠应符合《中华人民共和国药典》2005版二部的规定。蔗糖应符合GB 317-1998《食品添加剂（白砂糖）》的规定柠檬酸应符合GB1987-1986《食品添加剂 柠檬酸》的规定。助剂：乙醇应符合GB10343-2000《食用酒精标准》的规定。 8. 2. 1. 4 咀嚼片的成型工艺 1粘合剂的制备取聚维酮K30，加95%乙醇（约为聚维酮K30的1. 5倍量），搅拌，使聚维酮均匀湿润，再加95%乙醇（约为聚维酮K30重量的2倍），搅拌均匀，放置，使聚维酮充分膨胀、溶解，12小时后再补加少量95%乙醇至规定量，搅拌均匀，制成20%聚维酮溶液（W/V），备用。 2原辅料的前处理（粉碎、过筛）取维生素A醋酸酯粉过50目筛，备用；取维生素E粉、羧甲基淀粉钠分别

过80目筛，备用。取维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素D2、泛酸钙、叶酸分别用乳钵研细，过80目筛，备用。取维生素C、柠檬酸分别用DFT-200高速粉碎机粉碎成细粉，过80目筛，备用。取甘露醇、乳糖、蔗糖分别用30B-VI型粉碎机粉碎成细粉，过80目筛，备用。

3制颗粒（混合、制粒、干燥、整粒）取维生素D2粉放入容器中，加入等量叶酸粉，搅拌混合，再加入与混合粉等量的叶酸粉，搅拌混合，如此近似等量递增法与叶酸粉混合完毕，过60目筛，加入1/3维生素B6，粉搅拌混合，加入余下的维生素B6粉，搅拌混合，加入维生素B1粉、维生素B2粉，搅拌混合，加入泛酸钙粉，搅拌混合，加入维生素A醋酸酯粉，搅拌混合，加入维生素E粉，搅拌混合，加入1/3维生素C粉，搅拌混合，加入余下维生素C粉，搅拌混合，过50目筛，放入V型混合机中，另取甘露醇粉、乳糖粉、蔗糖粉共同放入V型混合机中（GHJ）中，混合10分钟，取出，放入槽型混合机（CH-15）中，加入粘合剂20%聚维酮溶液，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160A型摇摆式颗粒机制粒，颗粒通过18目筛，将湿颗粒平摊于不锈钢盘中，挥散乙醇，待七成干后放入高效沸腾干燥机（GFG-400型）中干燥，控制热风温度在40~50℃之间，当颗粒含水率达5%以下，取出，用YK160A型颗粒机整粒，颗粒通过16目筛，即得。颗粒得率94~97%。

4混合、压片取颗粒，用60目筛从颗粒中筛取少量细粉（约为羧甲基淀粉钠重量的1倍），其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取柠檬酸粉、羧甲基淀粉钠粉，与从颗粒中筛取的细粉初混后放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用GZP-23型压片机压片，每片重1.0g，成品得率90~94%。

5灭菌本品所用原辅料卫生学符合规定；本品所用的内包装材料口服固体药用高密度聚乙烯瓶卫生学符合要求；生产操作严格按GB17405—1998《保健食品良好生产规范》的有关规定执行。从粉碎、混合、制粒、成型到内包装的生产过程，均在三十万级净化车间内操作，在此条件下生产出的咀嚼片，卫生学检查符合规定（见三批样品卫生学检查结果），不需再灭菌。

6 包装装瓶：取咀嚼片装入“口服固体药用高密度聚乙烯瓶”中，每瓶装60片，密封，瓶外贴上标签。装盒装箱

7 检验入库成品按本品质量标准中规定的各项指标分别逐项检验，经厂部质检部门检验合格后，盖章入库。

8.2.2 关键技术细节说明

1. 处方中各原辅料分别粉碎过筛后，再按处方中规定的量称量配料，确保配方准确。
2. 原辅料称量时，为避免差错做到一人称量，另一人复核，对于处方中量小的原料如维生素D2、叶酸等可用精密天平称量，泛酸钙、维生素C、柠檬酸等可用普通天平称量，甘露醇、乳糖、蔗糖等可用盘称称量，处方中不同剂量的原料用不同量具称量，其目的就是减少称量误差，从源头保证产品的质量。
3. 原辅料细粉在制粒前先用V型混合机混合10分钟，确保物料混合均匀。
4. 制好的湿颗粒先挥散乙醇，待七成干后再放入沸腾干燥机中干燥，控制热风温度在40-50℃之间，低温干燥防止维生素类原料分解破坏，确保产品质量。
5. 加入羧甲基淀粉钠和柠檬酸时一定要过80目筛，并与1倍量的从干颗粒中筛出的细粉混合均匀后再放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，以确保少量物料均匀分散在大量的颗粒中，也避免压片时片面出现白点。
6. 压片时要熟习压片机的性能，认真调好压片机的装量及压力，以保证每片的重量及硬度合格，在压片操作中要做到随时检查及时调整。
7. 包装：内包装用的口服固体药用高密度聚乙烯瓶应符合YBB00122002《口服固体药用高密度聚乙烯瓶》（试行）的规定，用前无需清洗。

8.2.3 中间体及半成品质量控制

- 1 粉碎度的检查：本品原辅料粉碎时，要求过80目筛，对粉碎完的细粉要做粒度检查，检查时取细粉少许（约100g），放入4号筛中，轻轻振荡，细粉均能通过，无剩余物为合格。
- 2 细粉均匀度检查：混合后的原辅料细粉，在制颗粒前要做均匀度检查，检查时可取少

量细粉放在洁净的容器内，用小勺轻轻压平，观察压面颜色应均匀一至，无异色斑点为合格。 3 水分检查：湿颗粒在干燥过程中要做含水率检查，当水分含量达5%以下时，及时终止干燥。 4片重、硬度检查：在压片操作时，操作人员要随时对片重、硬度进行检查，及时调整压片机的装量、压力，确保压出的片剂符合要求。 8.3相关的研究资料 8.3.1生产工艺的优选过程、剂型的优选过程及依据。 8.3.1.1生产工艺的优选过程 本品是由多种维生素为原料，加入赋形剂经混合、制粒、压片等工艺过程而制成的咀嚼片，其生产工艺就是咀嚼片的成型工艺，有关本品咀嚼片的成型工艺优选有如下几点。 1、粉碎方式：本品原料为多种维生素，加入的量又较少，如果先按处方量称量配料后再粉碎，会影响各维生素的准确加入量，本品采用分别粉碎法，将粉碎后的细粉，按处方量称量配料，确保每种维生素原料的加入量准确。从源头保证产品的质量。 2、粉碎粒度：我们曾将粉碎的细粉分别用60目筛、80目筛、100目筛筛取，分别用20%聚维酮溶液制软材、制粒压片，观察片剂外观及成型操作的难易程度，结果是过60目筛的细粉，制出的颗粒松散，压制的片剂硬度差，片面光泽差，而用80目和100目细粉制成的颗粒易压片，片剂硬度好，光泽度好，所以本品各辅料的粉碎粒度规定过80目筛。 3、粘合剂品种及用量的确定：多数原辅料细粉不能直接压片，必需先制成颗粒，制颗粒的粘合剂有多种如淀粉、糊精、纤维素等，由于本品剂型为咀嚼片，需硬度好，所以选用粘性较大的聚维酮K30作粘合剂，它性质稳定，无毒无味，与原料之间无配伍禁忌，关于聚维酮的用量曾作了对比研究，取聚维酮5g、6g、7g、8g，分别用30ml的95%乙醇溶解，分别加入到100g按处方配比混合好的原辅料细粉中搅拌均匀，用18目筛制粒，干颗粒用单冲压片机压片，结果以6g聚维酮为粘合剂制出的颗粒，易压制成片，片面细腻，颜色均匀，硬度好，粘合剂多于6g，则压出的片面有麻点，少于6g则压制的片剂硬度差，通过实验比较，本品聚维酮的加入量定为原辅料的6%。 4、湿颗粒干燥方法的确定：湿颗粒直接加热干燥，作为湿润剂的乙醇，受热后会使得部分原料溶解，增加颗粒的粘性，反而降低干燥速度，也会影响维生素类质量，如果湿颗粒先挥发乙醇，七成干后再用沸腾干燥机干燥，控制温度在40、50℃之间，不但干燥速度快，还保证了产品质量。 5、润滑剂的加入：羧甲基淀粉钠为本品的润滑剂，如不加润滑剂，则颗粒的流动性差，压出的片剂重量差异较大，加入适量的羧甲基淀粉钠后，颗粒流动性好，压出的片剂片重差异就小，羧甲基淀粉钠的加入量为原辅料的5%为宜。

8.3.1.2剂型的优选及依据： 剂型的选择是根据处方中原料的性质，食用对象及方便生产、运输、携带、保存等综合因素而确定。本处方所选的原料均为固体物料，固体物料易于制成固体剂型。本品原料是各种维生素类，多数性质不稳定，易在空气中氧化分解，所以选择制成固体剂型中的片剂，片剂经过压缩，比其它固体剂型如颗粒剂、胶囊剂等与空气接触的面积小，吸湿性大大降低，使产品的稳定性更好。经小样试验，本配方也易于压制成片，片剂也便于运输、保存，因本品适宜人群为儿童，根据儿童的口味及进食习惯，制成类似糖果形状的三角形咀嚼片，更是儿童食用的较好形式，所以本产品剂型定为片剂中的咀嚼片。 8.3.2生产环境、消毒、灭菌方法等的优选及依据；影响产品质量的关键环节及质量控制措施；提供相关的数据以说明产品质量的稳定性。 8.3.2.1生产环境消毒、灭菌方法等的优选及依据本品生产环境、场地应符合GB17405～1998《保健食品良好生产规范》的有关规定；符合GB14881-1994《食品企业通用卫生规范》的有关规定；符合《食品卫生法》；参与生产人员，严格按GMP要求换衣、洗手、消毒，搞好个人卫生，并尽量减少进入控制区的人员以减少污染；一般生产区的生产环境，要经常用清水、洗涤剂

溶液清洗，洁净区定期进行消毒；洁净区用水用臭氧发生器消毒；洁净区接触物料的容器、设备、工具等，清洗后应用酒精消毒或100℃以上干燥灭菌。进入洁净区的物料、包装材料应符合该品种的卫生要求并在外清区脱去外皮，在缓冲间进行消毒处理后进入洁净区；洁净区的空气应经三级过滤，卫生指标应符合三十万级净化要求。本品在符合保健食品GMP要求的生产车间进行生产；从“粉碎”到“内包装”工序（虚线框部分）均在三十万级洁净区内进行，在此条件下生产出的片剂，卫生学检测均合格，不须再灭菌。

8.3.2.2影响产品质量的关键环节及质量控制措施、提供相关的数据以说明产品质量的稳定性影响产品质量的关键环节及质量控制措施见8.2.2“关键工艺”及8.2.3“中间体及半成品质量控制措施”。本品用制定的制备工艺，制备了三批样品，证明工艺可行，各环节的参数接近，成品得率稳定。对各批成品的质量进行检测，结果表明各项指标均符合质量标准要求，经稳定性实验观察，证明本品稳定性良好，不同时间的检测数据接近一致，说明用本工艺制备的成品质量稳定性良好，详细内容见三批样品的稳定性报告。

8.3.3根据预试验或实验室研究的生产工艺进行中试放大（一般放大10倍），对拟定的生产工艺进行工艺验证和偏差纠正并提供验证报告，自检中试产品质量，提供自检报告 中试生产投料放大处方的10倍，即各原辅料投料量如下：生产投料处方：原 料 维生素A醋酸酯粉（32.5万IU/克） 32.5 g 维生素B1 3.9 g 维生素B2 4 g 维生素B6 3.2 g 维生素C 370 g 维生素D2 50 mg 维生素E粉 57 g 泛酸钙 16.7 g 叶酸 1 g 辅 料 甘露醇 4 kg 乳糖 3 kg 蔗糖 1.27 kg 柠檬酸 0.15 kg 聚维酮K30 0.6 kg 羧甲基淀粉钠 0.5 kg 助 剂 乙醇 约2.4 L 制成10000片（1g/片，每日1片）制备工艺：

1粘合剂的制备取聚维酮K30 0.6kg，加95%乙醇0.9L（约为聚维酮K30的1.5倍量），搅拌，使聚维酮均匀湿润，再加95%乙醇1.2L（约为聚维酮K30重量的2倍），搅拌均匀，放置，使聚维酮充分膨胀、溶解，12小时后再补加少量95%乙醇至规定量3L，搅拌均匀，制成20%聚维酮溶液（W/V），备用。

2原辅料的前处理（粉碎、过筛）取维生素A醋酸酯粉过50目筛，备用；取维生素E粉、羧甲基淀粉钠分别过80目筛，备用。取维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素D2、泛酸钙、叶酸分别用乳钵研细，过80目筛。取维生素C、柠檬酸分别用DFT-200高速粉碎机粉碎成细粉，过80目筛，备用。取甘露醇、乳糖、蔗糖分别用30B-VI型粉碎机粉碎成细粉，过80目筛，备用。

3制粒（混合、制粒、干燥、整粒）取维生素D250mg放入容器中，加入等量叶酸粉约50mg，搅拌混合，再加入叶酸粉约100mg，搅拌混合，如此等量递增法与叶酸粉混合完毕，过60目筛，加入维生素B6粉约1g，搅拌混合，再加入余下的维生素B6粉约2.2g，搅拌混合，加入维生素B1粉3.9g、维生素B2粉4g，搅拌混合，加入泛酸钙粉16.7g搅拌混合，加入维生素A醋酸酯粉32.5g搅拌混合，加入维生素E粉57g，搅拌混合，加入1/3维生素C粉120g，搅拌混合，加入余下维生素C粉约250g，搅拌混合，过50目筛，放入V型混合机中，另取甘露醇粉4kg、乳糖粉3kg、蔗糖1.27kg共同放入V型混合机中（GHJ）中，混合10分钟，取出，放入槽型混合机（CH-15）中，加入粘合剂20%聚维酮溶液3L，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160A型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛，将湿颗粒平摊于不锈钢盘中，挥散乙醇，待七成干后放入高效沸腾干燥机（GFG-400型）中干燥，控制热风温度在40～50℃之间，当测颗粒含水率2.1%时，取出，用YK160A型颗粒机整粒，颗粒通过16目筛，即得。得合格颗粒8.91kg，颗粒得率为95.2%。

4混合、压片取颗粒8.91kg，用60目筛从颗粒中筛取少量细粉约0.5kg（约为羧甲基淀粉钠重量的1倍），其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取柠檬酸粉0.15kg、羧甲基淀粉钠粉0.5kg，与从颗粒中筛取的细粉初混后放入V型混合机

中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用GZP—23型压片机压片，每片重1.0g，共得合格片重9.15kg，为投料总量的91.5%。

5 包装 1 装瓶：取咀嚼片，手工装入“口服固体药用高密度聚乙烯瓶”中，每瓶装60片，密封，瓶外贴上标签，共装151瓶。同样方法制备第二批、第三批样品，三批样品的生产记录汇总如下表：

中试三批样品生产记录汇总表批号	20050307	20050308	20050309
总投料量	10kg	10kg	10kg
粘合剂的制备	取聚维酮K30 0.6kg，加95%乙醇湿润，溶解，制成20%聚维酮溶液（W/V）3L。	取聚维酮K30 0.6kg，加95%乙醇湿润，溶解，制成20%聚维酮溶液（W/V）3L。	取聚维酮K30 0.6kg，加95%乙醇湿润，溶解，制成20%聚维酮溶液（W/V）3L。
原辅料前处理（粉碎过筛）	取维生素A醋酸酯粉过50目筛、维生素E粉、羧甲基淀粉钠分别过80目筛；取维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素D2、泛酸钙、叶酸分别用乳钵研细，过80目筛；取维生素C、柠檬酸分别用DFT-200高速粉碎机粉碎，过80目筛；甘露醇、乳糖、蔗糖分别用30B-VI型粉碎机粉碎，过80目筛。	取维生素A醋酸酯粉过50目筛、维生素E粉、羧甲基淀粉钠分别过80目筛；取维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素D2、泛酸钙、叶酸分别用乳钵研细，过80目筛；取维生素C、柠檬酸分别用DFT-200高速粉碎机粉碎，过80目筛；甘露醇、乳糖、蔗糖分别用30B-VI型粉碎机粉碎，过80目筛。	取维生素A醋酸酯粉过50目筛、维生素E粉、羧甲基淀粉钠分别过80目筛；取维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素D2、泛酸钙、叶酸分别用乳钵研细，过80目筛；取维生素C、柠檬酸分别用DFT-200高速粉碎机粉碎，过80目筛；甘露醇、乳糖、蔗糖分别用30B-VI型粉碎机粉碎，过80目筛。
配料混合	用等量递增法先将各维生素混合，再与甘露醇粉4kg、乳糖粉3kg、蔗糖1.27kg共同放入V型混合机中（GHJ）中，混合10分钟	用等量递增法先将各维生素混合，再与甘露醇粉4kg、乳糖粉3kg、蔗糖1.27kg共同放入V型混合机中（GHJ）中，混合10分钟	用等量递增法先将各维生素混合，再与甘露醇粉4kg、乳糖粉3kg、蔗糖1.27kg共同放入V型混合机中（GHJ）中，混合10分钟
制粒	混合粉放入槽型混合机（CH-15）中，加20%聚维酮溶液3L，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160A型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛	混合粉放入槽型混合机（CH-15）中，加20%聚维酮溶液3L，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160A型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛	混合粉放入槽型混合机（CH-15）中，加20%聚维酮溶液3L，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160A型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛
干燥	湿颗粒干燥 将湿颗粒平摊于不锈钢盘中，挥散乙醇，待七成干后放入高效沸腾干燥机（GFG-400型）中干燥，控制热风温度在40～50℃之间，停止干燥时，颗粒含水率为2.1%	湿颗粒干燥 将湿颗粒平摊于不锈钢盘中，挥散乙醇，待七成干后放入高效沸腾干燥机（GFG-400型）中干燥，控制热风温度在40～50℃之间，停止干燥时，颗粒含水率为1.9%	湿颗粒干燥 将湿颗粒平摊于不锈钢盘中，挥散乙醇，待七成干后放入高效沸腾干燥机（GFG-400型）中干燥，控制热风温度在40～50℃之间，停止干燥时，颗粒含水率为1.6%
整粒	用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过16目筛，得合格颗粒8.91kg，颗粒得率为95.2%	用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过16目筛，得合格颗粒8.96kg，颗粒得率为95.8%	用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过16目筛，得合格颗粒8.85kg，颗粒得率为94.6%
混合、压片	取颗粒8.91kg，用60目筛从颗粒中筛取少量细粉约0.5kg，其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取柠檬酸粉0.15kg、羧甲基淀粉钠粉0.5kg，与从颗粒中筛取的细粉初混后放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用GZP—23型压片机压片，每片重1.0g，共得合格片重9.15kg，成品得率为投料总量的91.5%。	取颗粒8.96kg，用60目筛从颗粒中筛取少量细粉约0.5kg，其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取柠檬酸粉0.15kg、羧甲	

基淀粉钠粉0.5kg，与从颗粒中筛取的细粉初混后放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用GZP—23型压片机压片，每片重1.0g，共得合格片重9.26kg，成品得率为投料总量的92.6%。取颗粒8.85kg，用60目筛从颗粒中筛取少量细粉约0.5kg，其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取柠檬酸粉0.15kg、羧甲基淀粉钠粉0.5kg，与从颗粒中筛取的细粉初混后放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用GZP—23型压片机压片，每片重1.0g，共得合格片重9.12kg，成品得率为投料总量的91.2%。装瓶（60片/瓶） 151 153 150 6 检验入库制备的三批样品由本厂质检部门根据质量标准做全面检测，三批样品检测报告附后。

【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】

确认打印

显示Office编辑区

返回上一页修改