

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G20080619

友牌参铬胶囊

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 8生产工艺简图及其详细说明和相关的研究资料 8.1 生产工艺简图（包括提取工艺简图及成型工艺简图） 8.1.1提取工艺简图 水 提 醇 提（弃掉）（弃掉） 减压浓缩 回收乙醇 真空度0.07~0.09Mpa（另用） 温度75~85℃ 醇 沉 减压浓缩 浓缩至3:1（药材:稠膏） 相对密度1.30~1.35（60℃测） 过 滤 真空干燥 粉 碎（弃去） 8.1.2成型工艺简图 等量递增法混合 混 合 多向运动混合机（HD-600A） 混合10分钟使细粉色泽均匀一致 装胶囊 内包装 外包装 8.2 生产工艺说明 8.2.1 详细生产工艺 8.2.1.1 处方组成原料：苦瓜提取物 30 g 葛根 350 g 丹参 500 g 银杏叶 500 g 吡啶甲酸铬 134 mg 辅料：硬脂酸镁 2 g 淀粉 加至总量400g 以上共制成1000粒（0.4g/粒，3次/日，4粒/次） 8.2.1.2 前处理 1. 原料标准：苦瓜提取物：质量标准应符合申报资料9中附录A表6的相关规定。吡啶甲酸铬：质量标准应符合申报资料9中附录A表7的相关规定。葛根、丹参、银杏叶：质量标准应符合《中华人民共和国药典》2005年版一部该品种项下的有关规定。 2. 辅料标准：淀粉、硬脂酸镁：质量标准应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部该品种项下的有关规定。空心胶囊（0号）：应符合《中华人民共和国药典》2000年版二部“空心胶囊”项下要求。 3. 助剂标准：乙醇：质量标准应符合GB10343-2002《食用酒精（普通级）》的规定。提取用水：质量标准应符合《中华人民共和国药典》2005版二部附录X V I 项下饮用水的标准。 4. 原料前处理：苦瓜提取物、吡啶甲酸铬、淀粉、硬脂酸镁，用前分别过80目筛。 8.2.1.3 制备工艺 8.2.1.3.1 提取工艺 1. 醇提：取葛根、银杏叶于多功能提取罐（TQ-M1000型）中，加70%的乙醇10倍，回流提取，保持微沸2小时，放出提取液，用100目筛过滤，药渣再加70%的乙醇10倍，回流提取，保持微沸2小时，放出提取液，用100目筛过滤，药渣弃去。合并以上滤液，静置2小时以上，吸取上清液待回收乙醇。 2. 水提醇沉：取丹参于多功能提取罐（TQ-M1000型）中，加水10倍，提取2小时，放出提取液，用100目筛过滤，药渣再加水10倍，提取2小时，放出提取液，药渣弃掉，提取液用100目筛过滤，合并2次滤液。静置2小时以上，取上清液于多功能浓缩器（DNNS-500型）中，减压浓缩（真空度：0.06~0.09Mpa，温度75~85℃），浓缩至1:1（药材:浸膏），相对密度1.05~1.10（60℃），将浸膏放入容器内，室温放置，待温

度降至40℃以下,进行醇沉,在不断搅拌下加95%乙醇至含醇量达50%,静置24小时,吸取上清液待回收乙醇,沉淀用100目筛及尼龙网过滤,滤液合并于上清液中,待回收乙醇。

3.回收乙醇、浓缩:合并上述1、2项下乙醇溶液,于多功能浓缩器(DNNS-500型)中,常压回收乙醇,保持微沸,温度75~85℃,待大部分乙醇被回收后,减压浓缩成稠膏,(真空度:0.07~0.09Mpa,温度75~85℃),稠膏得率约药材的1/3,相对密度1.30~1.35(60℃),待干燥。

4.真空干燥:将浓缩的稠膏分放入不锈钢盘中,厚度约2公分,将不锈钢盘放入真空干燥箱(FZG-15型)中。进行真空干燥,真空度:0.08~0.1Mpa、温度80℃以下,当含水量达5%以下,取出不锈钢盘,收膏。

5.粉碎:干浸膏用30B-VI型粉碎机粉碎成细粉,过80目筛,备用。干浸膏粉得率约为药材总量的18~20%。

8.2.1.3.2 成品的制备工艺

1.调配、混合:取吡啶甲酸铬放入容器中,加入等量苦瓜提取粉,搅拌混合,过60目筛,再加入相当于混合物总重量的苦瓜提取粉,搅拌混合,过60目筛,如此等量递增法将吡啶甲酸铬与苦瓜提取粉混合完毕,过60目筛,将混合粉放入多向运动混合机(HD-600A型)中加入葛根、银杏叶、丹参的混合提取浸膏粉、淀粉、硬脂酸镁,共同混合10分钟,使粉末色泽均匀一致即得。

2.装胶囊、抛光:取上述混合均匀的物料粉,用全自动胶囊灌装机(NJP-1200型)装胶囊,每粒胶囊净重0.4g。用PG-7000型抛光机抛光,除净胶囊表面的粘附细粉,即得。

8.2.1.3.3灭菌 本胶囊不需再灭菌,可直接进行装瓶、装盒、装箱。因本品成型时所用原料葛根、银杏叶、丹参药材已经过提取,提取物在提取、干燥过程中均经过高温处理,卫生学合格;苦瓜提取物、吡啶甲酸铬质量标准应符合申报资料9中附录B的规定,卫生学合格;淀粉、硬脂酸镁应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部该品种项下的有关规定,卫生学均合格;本品所用的内包装材料“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)规定,卫生学符合要求;本产品生产均在GMP认证车间进行,生产操作严格按GB 17405~1998《保健食品良好生产规范》的有关规定执行。从配料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三友牌泌一胶囊,卫生学检查符合规定,本品中试样品没经灭菌,做卫生学检查均符合规定,所以本品不需再灭菌,可直接包装。

8.2.1.3.4包装

1内包装:装瓶,将胶囊装入“口服固体药用高密度聚乙烯瓶”中,每瓶装60粒。

2.外包装:装盒、装箱:

8.2.1.3.5检验入库 成品按本品规定的各项质量指标分别逐项进行检验,经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.葛根、银杏叶的乙醇提取液用100目筛网过滤后,放置2小时以上,取上清液浓缩,以分离除去溶液中的细微沉淀,因这些提取液回收乙醇后,直接浓缩成稠膏,稠膏经干燥后而入成品,之后再没有分离除杂质的过程,所以对乙醇提取液一定要静置2小时以上。

2.丹参水提取液经减压浓缩至1:1(药材与浓缩膏的重量比)左右,加乙醇沉淀,除去醇不溶物。浓缩浸膏的量应控制得准确些,浸膏得量过多,则醇沉时用乙醇量多,造成浪费;浸膏得量太少,则浸膏粘稠度大,醇沉时难以用乙醇稀释搅拌均匀,影响有效物质的提出率。

3.浸膏用真空干燥法干燥,控制温度在80℃以下,这样得到的干浸膏膨松易碎,质量好,成分保存率高。干燥过程中要经常查看干燥箱上的温度及真空度(0.08~0.1Mpa)及时调整干燥参数,也是加快干燥速度的有利措施。

4.干燥浸膏的水分要控制在5%以下,这样,在以后的粉碎、总混或装胶囊工艺过程中,即使有微量的吸湿,也不至于使成品的含水率超过9%。

5.吡啶甲酸铬用量较少,先用等量递增法与苦瓜提取物混合均匀,再与其它原辅料用多向运动混合机(HD-600A型)混合,确保少量的物料均匀分散在其中。

6.混合粉均匀度检查方法:用不锈钢小勺,将混

合粉轻轻压平,至少取3-5个点,仔细观察压面的颜色,颜色应均匀一致,混合可往下进行,否则再混合,再检查。

7. 本品易吸潮,装有物料的胶囊,要及时装入瓶中,密封放置。

8.2.3 中间体及半成品质量控制

1. 稠膏:葛根、银杏叶、丹参提取的终端产物为稠膏,稠膏应为深棕色质地均匀的粘稠流体,重量约为药材的1/3,相对密度1.30~1.35(60℃),如稠膏得量太多必定是含水较多,影响下步的真空干燥。
2. 干浸膏粉:葛根、银杏叶、丹参提取的干浸膏粉,应为颜色均匀的棕色粉末,细粉粒度在80目以上,含水率<5%,得率约为药材总量的18~20%。
3. 总混合粉:总混合粉(预装胶囊的混合物料)应为颜色均匀的棕色细粉,粒度在80目以上,含水率<9%,流动性好,无吸潮、结块现象,无肉眼可见的杂质。
4. 载物胶囊:载物胶囊,每粒净重0.4g,胶囊外面应洁净、光滑,无粘附细粉。

8.3 生产工艺相关研究资料

8.3.1 生产工艺的优选过程,剂型的优选过程及依据

本品是由丹参、葛根、银杏叶经提取后得到的干浸膏粉,加入苦瓜提取物、吡啶甲酸铬和辅料,经混合,装入胶囊而制成的具有辅助降血糖功能的保健食品。其生产工艺分为提取工艺和成型工艺两部分。

1. 提取工艺的选择依据

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,丹参的主要有效成分包括脂溶性和水溶性两大部分,前者是以丹参酮IIA为代表的醌类化合物,具有明显的抗炎作用;后者为酚酸类成分,是治疗心血管系统疾病的主要成分。其水溶性部分在药理作用方面被广泛研究,已表明具有抗血小板聚集、抗凝血和抗血栓形成、抑制细胞内源性胆固醇合成以及防止脂质沉积及动脉粥样硬化、斑块的形成等作用。根据目前的研究结果,其降糖机制被认为是多方面的,原因在于它能清除自由基、减少组织细胞损伤、改善血流变性、提高抗氧化能力、增加血糖运转、保护胰岛 β 等细胞、提高胰岛素活性或者增加组织细胞对胰岛素的敏感性、减少红细胞的非酶糖基化等。有关丹参的提取工艺有多篇研究资料,我们在进行工艺设计时参考了张氏(1)的丹参水提醇沉的工艺条件的筛选资料,他选用L934正交表进行了实验,以丹参素含量为考察指标,正交试验结果用极差R值直观分析表明:主要影响因素为提取时间,其他各因素影响较小。最佳提取参数为加水量12倍,提取一遍,提取时间为1.5 h,浓缩比为1:1.5,醇沉时使含醇量达50%。我们参考本论文优选出的提取参数,再结合工厂的常规生产情况,确定丹参的提取工艺参数为提取2次,每次加水10倍,提取2小时,提取液浓缩至相对密度1.05-1.10时加乙醇使含醇量达50%进行醇沉。

葛根为豆科植物野葛 *Pueraria Lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根。葛根是中国一种古老的药用植物,现在,它被认为是药食两用植物。随着人们生活水平的提高和健康意识的增强,它的价值日益受到重视。葛根中除含有人体必需氨基酸:赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸等和微量元素(硒、锌、锰、锗等)外,还含有黄酮类物质,主要活性成分为黄豆甾元(Daidzein)、黄豆甾(Daidzin)、葛根素(Puerarin)、葛根素-7-木糖甙(Puerarin-7-xyloside)等。研究表明,葛根异黄酮具有抗氧化功能,能有效增强Vc、VE的作用;可以增加脑及冠状动脉的血流量;改善高压血管张力;降低缺血心肌的耗氧量,保护心脏免受缺血再灌注所致的超微结构损伤;抑制血小板聚集,防止心绞痛和心肌梗塞;降血糖;解热等。有关葛根总黄酮的提取工艺有文献报道(2)经正交试验安排,筛选出葛根总黄酮的最佳提取条件是用7倍量的70%乙醇作提取溶剂,提取3次,每次提取2h。

银杏叶为银杏科植物银杏 *Ginkgo biloba* L. 的叶,银杏叶主要成分为黄酮和内酯。研究表明银杏叶提取物(主要成分:黄酮和内酯)通过增加胰岛细胞分泌胰岛素,调节血脂代谢以及改善自由基代谢等途径,对糖尿病发挥治疗作用。另有实验证明,银杏叶提取物对四氯喹啉诱导的糖尿病小鼠胰岛 β 细胞具有

保护和修复作用，另外，银杏叶提取物可显著降低TC、TG和LDL含量，同时使HDL水平升高，表明银杏叶提取物有较强的调整脂代谢作用，因此，银杏叶提取物对糖尿病血管方面的并发症有防治作用。据文献（3）报道，经正交试验筛选出的银杏叶提取工艺各因素最优水平组合为：5倍量70%的乙醇，提取3次，每次1h。鉴于葛根和银杏叶的主要有效成分都是黄酮类化合物，采用乙醇提取比较适宜。综合葛根和银杏叶优选出的最佳提取条件，我们确定葛根、银杏叶共同提取的提取参数定为加70%的乙醇10倍量，回流提取2次，每次2h。中试认为该提取方法简单、可行，也比较经济。

2. 剂型的优选过程及依据 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。从原料的性质方面分析，原料中的苦瓜、丹参、葛根、银杏叶的提取物均较苦，不适合制成直接接触口舌的剂型，如冲剂、粉剂及片剂等。如将提取物装入胶囊服用，不用加糖等矫味剂，就解决了味苦难耐的弊端，也为糖尿病患者提供了最适宜的剂型，胶囊剂有定型的生产设备，也适用于工业化生产。经小试及中试验证，本品也易于制成胶囊剂，所以本品剂型定为胶囊剂。

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要求更衣、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，洁净区要定期消毒；提取车间生产用水应符合《中华人民共和国药典》2005版二部附录X V I项下饮用水的标准的规定，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，在外清间脱去外包装后，在缓冲区经紫外照射灭菌后方可进入洁净区；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。

8.3.2.2 影响产品质量的关键环节及质量控制措施影响产品质量的关键环节及质量控制措施见“8.2.2关键技术细节说明”及“8.2.3 中间体及半成品质量控制”。

8.3.2.3提供相关的数据以说明产品质量的稳定性。严格用制定的提取工艺及成型工艺操作，认真控制好关键技术细节，生产出的成品均能达到质量标准中的要求，中试制备三批样品，成品得率均在94%以上，三批样品质量检验结果均符合规定，经稳定性试验证明，本品稳定性良好，不同时间测得的各项数据接近，符合申报要求，详细内容及数据见三批样品的产品稳定性试验、功效成分检测、毒理学试验及功能动物试验报告。

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

8.3.3.1提取为适应药厂设备的生产能力及试验样品的需要，第一批按本品配方的70倍量投料提取，进行中试生产，得提取浸膏供成型时配伍应用，第一批提取投料量如下：第一批提取投料处方名称 处方量 70倍处方提取投料量 葛根 350 g 24.5 kg 丹参 500 g 35 kg 银杏叶 500 g 35 kg 提取物供制成70000粒胶囊用

1. 醇提：取葛根24.5kg、银杏叶35 kg于多功能提取罐（TQ- M1000型）中，加70%乙醇595L，回流提取，保持微沸2小时，放出提取液，用100目筛过滤，药渣再加70%的乙醇595L，回流提取，保持微沸2小时，放出提取液，用100目筛过滤，药渣弃去。合并以上滤液，静置3小时，吸取上清液待回收乙醇。

2. 水提醇沉：取丹参35kg，于多功能提取罐（TQ- M1000型）中，加水350L，提取2小时，放出提取液，用100目筛过

滤，药渣再加水350L，提取2小时，放出提取液，药渣弃掉，提取液用100目筛过滤，合并滤液。静置3小时，取上清液于多功能浓缩器（DNNS-500型）中，减压浓缩（真空度：0.06~0.09Mpa，温度75~85℃），浓缩至1:1（药材：浸膏），放出，相对密度1.08（60℃），将浸膏放入不锈钢筒内，室温放置，待温度降至40℃以下，进行醇沉，在不断搅拌下加95%乙醇至含醇量达50%，静置24小时，吸取上清液待回收乙醇，沉淀用100目筛及尼龙网过滤，滤液合并于上清液中，待回收乙醇。

3. 回收乙醇、浓缩：合并葛根、银杏叶、丹参的乙醇溶液，于多功能浓缩器（DNNS-500型）中，常压回收乙醇，保持微沸，温度75~85℃，待大部分乙醇被回收后，减压浓缩成稠膏，（真空度：0.07~0.09 Mpa，温度75~85℃），得稠膏31.92kg，相对密度1.33（61℃），待干燥。

4. 真空干燥：将浓缩的稠膏分别放入不锈钢盘中，厚度约2公分，将不锈钢盘放入真空干燥箱（FZG15型）中进行真空干燥，真空度：0.08~0.1Mpa、温度80℃以下，测浸膏含水量3.8%时，取出不锈钢盘，收膏。得干浸膏块18.62kg。

5. 粉碎：干浸膏用30B-VI型粉碎机粉碎成细粉，过80目筛，得干浸膏粉18.06kg，备用。干浸膏粉得率为药材的19.1%，密封放置。同样方法提取第二批、第三批药材，第二批、第三批药材投料量为配方的30倍量，则三批浸膏提取参数列表总结如下：

批号	项目	20060110	20060111	20060112
投料量 (kg)	葛根24.5 丹参35 银杏叶35 葛根10.5 丹参 15 银杏叶15 葛根10.5 丹参 15 银杏叶15			
提取稠膏重量 (kg)	3	1.92	13.7	14.1
稠膏相对密度	1.33（61℃）	1.34（61℃）	1.32（60℃）	
干浸膏重量 (kg)	1	8.62	8.28	8.43
浸膏含水率 (%)	3.8	3.1	2.7	
浸膏粉重量 (kg)	18.06	7.92	7.97	
浸膏粉得率 (与药材比) (%)	19.1	19.5	19.7	

将提取的干浸膏粉装袋密封，供胶囊车间成型时取用。

8.3.3.2成型 1. 前处理：苦瓜提取物、吡啶甲酸铬、淀粉、硬脂酸镁，用前分别过80目筛。 2. 成型处方：为了适应工厂的生产设备及申报对样品的需求量，第一批成型设计为处方的70倍。第二批、第三批成型设计为处方的30倍，三批样品成型处方列表如下：

批号	20060110	20060111	20060112
苦瓜提取物 kg	2.1	0.9	0.9
干浸膏粉 kg	18.06	7.92	7.9
吡啶甲酸铬 g	9.38	4.02	4.02
硬脂酸镁 g	140	60	60
淀粉 kg	7.7	3.2	3.07
总重量 kg	28	12	12

3. 成型操作：第一批取吡啶甲酸铬9.38g，放入不锈钢盘中，加苦瓜提取粉约9g，搅拌混合，过60目筛，得混合物再加入苦瓜提取粉约18g，搅拌混合，过60目筛，如此用等量递增法反复操作，直至将吡啶甲酸铬与苦瓜提取粉混合完毕，过60目筛，将混合粉放入多向运动混合机（HD-600A）中，再加入葛根、银杏叶、丹参的混合提取浸膏粉18.06kg、淀粉7.7kg、硬脂酸镁140g，共同混合10分钟，取出，用NJP-1200型胶囊充填机装胶囊，每粒0.4g。用 PG-7000型抛光机抛光，除净胶囊表面的粘附细粉，即得。

4. 包装装瓶：用胶囊数粒板将胶囊装入“口服固体药用高密度聚乙烯瓶”中，每瓶装60粒。同样方法制备第二、三批样品，三批样品生产数据汇总如下

批号	20060110	20060111	20060112
总重量 kg	28	12	12
应出胶囊数 (粒)	70000	30000	30000
应装瓶数 瓶 (60粒/瓶)	1166	500	500
载物胶囊重 kg	33.4	6	14.46
装瓶, 60粒/瓶 (瓶)	1110	478	483
实际胶囊数 (粒)	66612	28680	28980
成品得率 %	95.2	95.6	96.6

5. 检验三批样品制备完毕，通知本厂质检部门抽样检验，各项指标合格后，方可供申报所需的各项试验等应用。三批样品自检报告附后。

参考文献 1. 张荣泉，王德仁，张蓉，丹参水溶性成分提取工艺研究，中药材，2001，24（11）：818 2. 王美东，李常行，孙钦美，葛根提取工艺的正交设计试验，齐鲁药事，2005，24（1）：45 3. 欧少英，钟兆健，正

交试验优选银杏叶总黄酮提取工艺研究，广东药学2004，14（3）：30

【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】
