

国家市场监督管理总局 保健食品产品技术要求

国食健注G20070187

乐儿牌铁锌钙咀嚼片（儿童型）

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 8. 生产工艺 8. 1生产工艺简图 配料 混合 溶解 粉碎 过筛 搅拌 制粒 干燥 整粒 少量细粉 混合 压片 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处方组成柠檬酸钙 10300g 葡萄糖酸亚铁 300g 葡萄糖酸锌 250g 甘露醇 1750g 乳糖 2000g 聚维酮K30 300g 柠檬黄 1g 硬脂酸镁 100g 制成10000片（1. 5g/片） 8. 2. 1. 2前处理 柠檬酸钙：应符合GB17203-1998《食品添加剂 柠檬酸钙》的规定。葡萄糖酸亚铁：应符合YY003 5-91《食品添加剂 葡萄糖酸亚铁》的规定。葡萄糖酸锌：应符合GB8820-1988《食品添加剂 葡萄糖酸锌》的规定。甘露醇、乳糖、聚维酮K30、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相应规定。柠檬黄：应符合GB 4481. 1-1999《食品添加剂 柠檬黄》的规定。 8. 2. 1. 3详细生产工艺过程 1. 配料混合：按方称取葡萄糖酸亚铁、葡萄糖酸锌、柠檬酸钙、甘露醇、乳糖，放入混合机（HD-600A型）中，混合10分钟，取出。 2. 粉碎过筛：取混合好的原辅料逐渐加入粉碎机（30B-VI型）中粉碎，细粉过100目筛。得细粉14310g，得粉率为98%。 3. 制备粘合剂：取柠檬黄1g, 加水10ml（蒸馏水或去离子水）溶解，再补加水至3000ml稀释，搅拌均匀（总用水量为聚维酮K30的10倍），然后将柠檬黄水溶液逐渐加入聚维酮K30中，充分搅拌，使聚维酮K30充分膨胀溶解，制成均匀的液体3000ml, 放置6小时备用。 4. 湿法制粒：取原辅料混合细粉，放入混合机（HD-600A）中，开机搅拌5分钟后，慢慢加入含有柠檬黄、聚维酮K30的液体，继续搅拌至混合物颜色均匀，干湿度一致为止，约需15分钟。将混合好的湿物料用颗粒机（YK160 A）制粒，颗粒通过20目筛，分放于药盘中（药盘中颗粒厚度2-3cm），待干燥。 5. 干燥：将盛有湿颗粒的药盘平放于热风循环干燥箱中（CT-C-II型）烘干，控制热风温度在70-80℃之间，当颗粒中含水率达5%以下时取出，自然凉至室温。 6. 整粒：将烘干的颗粒用摇摆式颗粒机（YK160A型）整粒，使颗粒通过18目筛网。得干颗粒14330g，为所加入原料的96. 2%。 7. 压片：取上述颗粒用60目筛筛取少量细粉（约为硬脂酸镁量的2倍）其余均放入混合机（HD-600A型）中，另取硬脂酸镁过80目筛，与从颗粒中筛取的细粉混合均匀，加入混合机中，搅拌混合5分钟，取出压片（GZP-23型压片机），调整压片机的装量及压力，压制出片面光滑，硬度适宜，颜色均匀一致的

三角形片剂，每片重1.5g。共得合格品重13887g, 应出片9258片，成品率为92.6%。 8. 灭菌或消毒 生产场地符合《食品卫生法》和《保健食品管理办法》的有关规定。生产厂房达到三十万级净化，以控制产品卫生条件。具体按GB 17405-1998《保健食品良好生产规范》的有关规定执行。

从“粉碎”到“内包装”工序（虚线框部分）均为三十万级洁净区。原、辅料等生产所需物料应符合相关卫生学要求，并先在外清区脱去外皮，在缓冲间进行消毒处理后进入洁净区。 本品在上述控制条件下生产，卫生学检测应合格，不需再灭菌。 9. 包装：分内包装与外包装，内包装用数片板将药片装入容量为150ml的高密度聚乙烯塑料瓶中，每瓶装40片。外包装用瓦楞纸盒及箱。每盒装12瓶，每箱装8盒。 10. 检验入库：成品按照企业标准的各项要求经质检部门检验合格后入库。

8.2.2关键工艺为保证成品质量，在生产中应特别注意以下几个重要环节： 1. 原辅料称量要准确，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辅料如柠檬黄应用天平称量，硬脂酸镁可用盘称称量，减少称量误差，保证产品的质量。 2. 为保证产品颜色均匀一致，柠檬黄一定要用水溶解均匀，制备的柠檬黄及聚维酮K30的液体，在制湿颗粒时一定要全部用完，不得剩余及不足。 3. 干燥时药盘中的湿颗粒一定要薄厚均匀，必要时烘箱中的药盘上下内外更换位置，以保证颗粒含水量均匀一致，经常查看干燥箱的温度表，控制温度70~80℃之间。 4. 加入润滑剂硬脂酸镁时一定要过80目筛，并与2倍量的干颗粒中的细粉混合均匀后再加入颗粒中，避免压片时出现白点。 5. 压片时要熟悉压片机的性能，认真调好压片机的装量及压力，以保证每片的重量及片剂的硬度，在压片操作中要做到随时检查及时调整。 6. 包装：内包装用的高密度聚乙烯塑料瓶应符合YBB00122002《口服固体药用高密度聚乙烯瓶》（试行）规定，用前无需清洗。 8.2.3中间体质量控制 8.2.3.1粉碎度的检查：本品原辅料混合粉碎时，要求粒度在100目以上，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6号筛中，轻轻振荡，细粉均能通过，无剩余物为合格。 8.2.3.2细粉均匀度检查：共同粉碎的原辅料细粉，在制颗粒加入粘合剂之前放入混合机中搅拌5分钟，是为了将粉碎中先后不同时间筛出的细粉进一步混合均匀，均匀度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。

8.2.3.3水分检查：湿颗粒在烘干后要做含水率检查，达5%以下方可终止干燥。 8.2.3.4片重、硬度及崩解度检查：在压片操作时，操作人员要随时对片重、硬度及崩解时限进行检查，及时调整

压片机的装量、压力，检查方法按药典法进行。 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 1、粉碎方式：对原料的粉碎曾作了分别粉碎及混合粉碎的比较实验，分别粉碎时柠檬酸钙有吸湿性不易操作，损失也较多，如与其它原辅料一同粉碎，则无吸湿现象，各种原料又都易粉碎基本无残渣剩余，保证了各种原料的用量，粉碎中又起到了混合的作用，所以本工艺采取混合粉碎法。 2、粉碎粒度：将粉碎的细粉分别用80目筛、100目筛、120目筛筛取，分别用10%聚维酮液制粒压片，观察片剂外观，结果是80目的细粉手拈微有粒状感，制出的颗粒松散，压制的片剂硬度差，片面光泽差，而用100目和120目细粉制成的片剂无明显区别，所以本品粉碎粒度规定在100目以上。 3、粘合剂品种及用量的确定：多数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，本品由于无机元素含量较多，粘性较差，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1.5g、2g、2.5g，分别用20ml水溶解，分别加入100g原辅料细粉中搅拌均匀，用20目筛制粒，干颗粒用单

冲压片机压片，结果以2g聚维酮为粘合剂制出的颗粒，易压制成片，片面细赋，颜色均匀，片剂硬度好，粘合剂多于2g，则压出的片面有麻点，少于2g则压制的片剂硬度差，通过实验比较本品聚维酮的加入量为原料的五十分之一为宜。

4、干燥温度的确定：水在100℃沸腾，水分子在100℃时蒸发的最快，而本品原料均含有结晶水，100℃逐渐失去大部分结晶水，120℃会失去全部结晶水，固而本品不易用较高温度烘烤，避免失去结晶水而变性，而烘烤温度太低又影响工作效率，所以本品湿颗粒的干燥温度定在70～80℃之间为宜。

5、色素的加入：本品处方中的葡萄糖酸亚铁浅黄灰色或微带灰绿的黄色粉末，加入处方其它白色原辅料中，成品颜色不正，为易于区分和辨认，处方中加入了柠檬黄色素，色素与原辅料比例为1:15000，加入少量柠檬黄后，成品呈淡黄色。色素加入时必须用水充分溶解均匀，再用水稀释，稀释总量与湿法制颗粒时所需湿润剂相当。不得剩余或不足，否则影响成品的颜色。

8.3.1.2剂型的优选及依据：本处方所选的原料均为固体粉末或颗粒，固体物料易于制成固体剂型。原料中的柠檬酸钙有吸湿性，制成固体剂型中的片剂经过压缩，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，类似糖果的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。因本品适宜人群为儿童，根据儿童的口味及进食习惯，选择接近糖果形式的咀嚼片更易于儿童接受。

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。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；提取车间生产用水应符合GB5749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，为法规所要求；从“粉碎”到“内包装”工序（虚线框部分）均为三十万级洁净区，卫生学检测应合格。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”。提供相关的数据以说明产品质量的稳定性本品经稳定学试验，各类成分检测数据及卫生学检测结果见机构检测报告及自检报告，不同时间的检测结果数据相近或一致，说明本品质量稳定性良好。

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，提供自检报告本品在实验室通过用单冲压片机摸索了配方、原辅料比例、粉碎方式、粘合剂、色素加入方法，干燥温度等工艺条件及参数，总结出了本配方制造片剂的适宜条件，然后在北京广大制药厂进行中试，厂方基本按照我们制定的工艺条件进行，唯有粘合剂比实验室的用量稍少些，加水量略作调整。中试制出的片剂比实验室制的片剂更美观，误差更小，硬度更好，一直在留样观察中，定期检查有关指标。三批中试生产记录见下表：

生产记录	生产记录	生产记录	生产记录	批号
20041009	20041010	20041011	投料量 15000g 15000g 15000g 配料混合 槽型混合机HD-600A 混合10分钟 槽型混合机HD-600A 混合10分钟 槽型混合机HD-600A 混合10分钟 粉碎过筛 30B-VI型粉碎	20041009

机粉碎细粉过100目筛得粉14310克细粉得率98% 30B-VI型粉碎机粉碎细粉过100目筛得粉14340克细粉得率98.2% 30B-VI型粉碎机粉碎细粉过100目筛得粉14345克细粉得率98.2% 混合制粒 用HD-600A型混合机混合，用YK160A型颗粒机制粒，10%聚维酮粘合剂用3000ml 用HD-600A型混合机混合，用YK160A型颗粒机制粒，10%聚维酮粘合剂用3000ml 用HD-600A型混合机混合，用YK160A型颗粒机制粒，10%聚维酮粘合剂用3000ml 干燥 热风循环干燥机（CT-C-II型）干燥6小时，颗粒含水3.8% 热风循环干燥机（CT-C-II型）干燥6小时，颗粒含水3.6% 热风循环干燥机（CT-C-II型）干燥6小时，颗粒含水3.6% 整粒 用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过18目筛得合格颗粒14330g 合格品率96.2% 用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过18目筛得合格颗粒14080g 合格品率96.2% 用YK160A型颗粒机整粒，颗粒过18目筛得合格颗粒14125g 合格品率96.4% 压片 加硬脂酸镁100g 用（GZP-23）型压片机压片，异形三角片，淡黄色合格片重13887g 应出片9258粒成品率为92.6% 加硬脂酸镁100g 用（GZP-23）型压片机压片，异形三角片，淡黄色合格片重13825g 应出片9216粒成品率为92.2% 加硬脂酸镁100g 用（GZP-23）型压片机压片，异形三角片，淡黄色合格片重13975g 应出片9316粒成品率为93.2% 成品自检报告附后。

【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