

国家市场监督管理总局 保健食品产品技术要求

国食健注G20080496

乐迪奇力牌醋酸钙VD颗粒

【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 粉碎 粉碎 粉碎 过80目筛 过80目筛 过80目筛 加乙醇溶解 混合 加水稀释 制粒 干燥 整粒 取少量细粉 总混 分装 装盒 装箱 注：虚框内为三十万级洁净区 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 醋酸钙 500 g 维生素D2 1. 7 mg 辅 料 乳糖 1495 g 蔗糖 3000 g 奶油香精 5 g 助 剂 乙醇 约30 ml 水 约300 ml 制成1000袋（5g/袋，每日三次，每次1袋） 8. 2. 1. 2 对原料的要求 醋酸钙：应符合国家药品标准WS-10001-(HD-0094)-2002 醋酸钙的规定。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。 8. 2. 1. 3 对辅料的要求蔗糖应符合GB 317-1998《食品添加剂（白砂糖）》的规定；乳糖：应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部的相应规定；奶油香精：应符合QB1505-1992《食品用香精》的规定。助剂：水：应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部附录XVI制药用水中“纯化水”的规定。乙醇：应符合GB10343-2000《食用酒精标准（普通级）》的规定。 8. 2. 1. 4 颗粒剂的制备工艺 1 原辅料的前处理（粉碎、过筛）取醋酸钙、乳糖、蔗糖分别用30B-V1型粉碎机粉碎，过80目筛，备用。 2湿润剂的制备取维生素D2，用95%乙醇30ml溶解，加水300ml稀释，混匀，备用。 3制颗粒（混合、制粒、干燥、整粒）取醋酸钙粉、乳糖粉、蔗糖粉共同放入槽型混合机（CH-15）中，混合15分钟，加入湿润剂溶液，搅拌20分钟，制成均匀的软材，取软材用YK160型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛，将湿颗粒平摊于盘中，送入烘箱（CT-C-II型）内干燥，控制热风温度在40~50℃之间，当颗粒含水率达5%以下，取出，用YK160型颗粒机整粒，颗粒通过16目筛及60目筛，除去大颗粒及细粉，即得。 4加入香料，分装取颗粒，用40目筛从颗粒中筛取少量细粉（约为奶油香精重量的5倍），其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取奶油香精与从颗粒中筛取的细粉混匀后，放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用DXD-80型颗粒包装机，将颗粒装入用“药品包装用复合膜”制成的包装袋中，每袋装5g，成品得率92~95%。 5灭菌用本工艺生产出的颗粒剂，可直接装袋，不需再灭菌。其理由：生产本品所用的原料“醋酸钙质量标准应符合国家药品标准WS-10001-(HD-0094)-2002 醋酸钙的规定，卫生学合格；维生素D2应符合GB 1475

5-1993《食品添加剂 维生素D2（麦角钙化醇）》的规定，卫生学合格；本品所用的辅料“蔗糖应符合GB 317-1998《食品添加剂（白砂糖）》的规定，卫生学合格；乳糖应符合《中华人民共和国药典》2005年版二部的相应规定，卫生学合格；奶油香精符合QB1505-1992《食品用香精》的规定，卫生学合格；分装本品的内包装材料，符合YBB00132002《药品包装用复合膜通则》的规定，卫生学也符合要求；生产本品的生产环境、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，在缓冲间进行紫外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。在此条件下生产出的颗粒剂，没经灭菌工序，送本厂质检部，做卫生学检查，结果符合规定，中试生产的三批样品，未经灭菌操作送疾控中心做卫生学检查，结果卫生学也符合规定，所以决定，在此条件下生产出的金金丐牌复方醋酸钙颗粒不需再灭菌。

6 包装 1 装袋：取颗粒用DXD-80型颗粒包装机，将颗粒装入用“药品包装用复合膜”制成的包装袋中，每袋装5g。 2 装盒 3 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 各原辅料在混合前分别粉碎，过80目筛，以细粉的形式称量入方，确保每种原辅料用量准确，从源头保证产品质量。 2 各原辅料细粉在加入湿润剂制粒前，要混合均匀，应为颜色均匀一致的细粉，方可加湿润剂制粒，确保产品的均匀性。 3 维生素D2加入量很少，如以干粉形式，用等量递增法与其它物料混合，需反复多次的加料、搅拌混合、过筛，操作繁琐，所以采用溶解形式，与湿润剂一同加入群料中，这样可使少量的维生素D2均匀的混合在群料中。 4 奶油香精先与颗粒中的细粉混合后，再加入颗粒中，用V型混合机混合5分钟，这样使少量香精在大量颗粒中混合更均匀。

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，检查时用小勺将细粉轻轻压平，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 装量检查：操作员要熟悉颗粒包装机的性能，调整好装量，每袋装5g，装量差异控制在±4.5%范围之内。

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 本品是由醋酸钙、维生素D2加入赋形剂，经粉碎、混合、制粒、干燥、分装等工艺过程而制成的颗粒剂，其生产工艺就是颗粒剂的制备工艺，有关颗粒剂的制备工艺优选有如下几点。

1、 维生素D2加入方法的选择 a 等量递增法混合：维生素D2用量很少，为在大量物料中混合均匀，首先采用近似等量递增法先将维生素D2与醋酸钙混合，混合操作中，曾反复多次加料、搅拌混合、过筛，操作繁琐，不适于工业化生产。 b 溶解法混合：维生素D2不溶于水，将维生素D2用95%乙醇溶解，将乙醇溶解液用水稀释，此稀释液作为湿润剂加入到混合粉中制软材，这样维生素D2能均匀的混合在原辅料中，操作也简单方便。

2、制粒时湿润剂加入量的摸索：为使制出的颗粒整齐，有一定的硬度，在水中

又能迅速溶解，在制粒时对湿润剂的加入量进行了比较研究，本处方中含有多量的蔗糖、乳糖，遇水溶化，产生一定的粘性，所以水可作为制软材的湿润剂，本品湿润剂用量比较研究列表如下：

湿润剂加入量比较表	序号	混合粉量 (g)	湿润剂加入量 (ml)	合格颗粒得率 (%)	试验结果
1	150	8	73	能制粒	颗粒干后硬度差，易碎，颗粒中细粉多
2	150	10	96	易制粒	颗粒干后硬度较好，不易碎，颗粒中细粉较少，溶解性好，遇水即溶化
3	150	12	84	较易制粒	湿颗粒易结团，干后结块多，成品得率少，少数颗粒在水中溶化较慢

通过以上的比较研究，确定混合粉与湿润剂的比例为15:1为宜。

8.3.1.2 剂型的优选及依据：本品选择的剂型为颗粒剂。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。本处方所选的原料为固体物料，固体物料适于制成固体剂型，颗粒剂为固体剂型。又因本品适宜人群为儿童，根据儿童的口味及进食习惯，制成颗粒剂，用水冲化饮用，类似各种甜味饮料，更使儿童乐意接受。经小样试验，本配方也易于制成颗粒剂，颗粒剂也便于工业化生产、便于食用、运输、保存，所以本产品剂型定为颗粒剂。

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颗粒剂，卫生学检测均合格。

8.3.2.2 影响产品质量的关键环节及质量控制措施，提供相关数据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“关键技术细节说明”及8.2.3“中间体及半成品的质量控。本品用制定的制备工艺，多次制备小样，结果各环节的参数接近，成品得率稳定。对各样品的质量进行检测，结果表明各项指标均符合质量标准要求，证明制定的颗粒剂制备工艺可行性好，可以放大生产。通过中试放大生产，结果三批样品得率相近，均在93%以上，量质均符合要求，经稳定性试验，证明稳定性良好，不同时间测得的各项数据接近，详细内容品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：

项 目	名 称	用 量
原 料	醋酸钙	5.0 kg
	维生素D2	17 mg
辅 料	乳糖	14.95 kg
	蔗糖	30 kg
	奶油香精	50 g
助 剂	乙醇	约0.3 L
	水	约3 L

制成10000袋（5g/袋，每日三次，每次1袋）

制备工艺：

- 1 原辅料的前处理（粉碎、过筛）取醋酸钙、乳糖、蔗糖分别用30B-V1型粉碎机粉碎，过80目筛，备用。
- 2 湿润剂的制备取维生素D2 17mg加95%乙醇0.3L溶解，加水3L，混匀，备用。
- 3 制颗粒（混合、制粒、干燥、整粒）取醋酸钙粉5.0kg、乳糖粉14.95kg、蔗糖粉30kg共同放入槽型混合机中，混合15分钟，加入湿润剂溶液3.3L搅拌20分钟，制成均

匀的软材，取软材用YK160型颗粒机制粒，颗粒通过18目筛，将湿颗粒平摊于盘中，送入烤箱内干燥，控制热风温度在40～50℃之间，当颗粒含水率达3.8%，取出，用YK160型颗粒机整粒，颗粒通过16目筛及60目筛，得合格颗粒47.35kg。 4加入香料，分装取颗粒，用40目筛从颗粒中筛取少量细粉（约为250g），其余放入V型混合机（GHJ型）中，另取奶油香精50g与从颗粒中筛取的细粉混匀后，放入V型混合机中，与颗粒共同混合5分钟，取出，用DXD-80型颗粒包装机，将颗粒装入用“药品包装用复合膜”制成的包装袋中，每袋装5g，共装9300袋，成品得率93.0%。 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 20060828 20060829 20060830 总投料量 50kg 50kg 50kg 应出袋数 10000袋 10000袋 10000袋合格颗粒重量 47.35kg 47.61kg 47.90kg 装袋（5g/袋） 9300袋 9360袋 9410袋得率 93.0% 93.6% 94.1% 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作全面检测，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】
