

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G20080287

东方黄龙牌灵芝参口服液

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 II、红颜五千年牌红颜青春口服液生产工艺说明一、原料与辅料：西洋参1980g 酸枣仁1980g 灵芝1350g 覆盆子2550g 黑芝麻2550g 女贞子2550g 金银花2850g 益母草3000g 茯苓1950g 蔗糖1500g 山梨酸钾30g 加纯化水至配方量 共制1000支（30ml/支）二、原、辅料的质量要求按《中华人民共和国药典》2005版一部：西洋参、酸枣仁、灵芝、覆盆子、黑芝麻、女贞子、金银花、益母草、茯苓项下有关要求对饮片质量验收均符合相关要求。纯化水符合《中华人民共和国药典》2005年版二部纯化水项下的要求。盐酸：符合GB1897—1995的要求。三、药材的提取 1、取配方量的西洋参、酸枣仁、灵芝、覆盆子、黑芝麻、女贞子、茯苓、金银花、益母草合格饮片置多功能提取罐，加热提取2次，第一次加入10倍量的水，加热提取2小时，80目不锈钢筛过滤，收集提取液；第二次加10倍量的水，加热提取2小时，80目不锈钢筛过滤，收集提取液；合并两次水提取液，备用。 2、浓缩：将上述水提取液过120目不锈钢筛后置双效节能浓缩器中进行真空浓缩（真空度为0.08Mpa，温度80℃），并浓缩至相对密度为1.05—1.10（60℃测）后，将浓缩液冷却至室温，备用。 3、分离纯化：将上述浓缩液用尼龙滤布进行预滤处理，去除大粒径杂质后，置管式离心机高速离心除杂（转速12000r/min），收集离心液，然后冷藏静置24小时，冷藏温度为4—5℃，取澄清液得A液。四、配液 1、取配方量的山梨酸钾、蔗糖，加适量纯化水溶解，煮沸30min，过滤（尼龙布），得B液； 2、将上述A液和B液置入配液罐混合搅拌，加纯化水至配方量搅拌均匀，加入用稀盐酸调pH值为5.0±0.5，得料液； 3、将料液于4—5℃冷藏静置24h，用滤材为0.8μm微孔滤膜的板框压滤机精滤，得口服液原液。 五、洗瓶、干燥灭菌 1、玻璃瓶用自动洗瓶机依次用饮用水、纯化水洗净，瓶盖依次用饮用水、纯化水洗净，得净瓶、瓶盖（塞）； 2、洗净后玻璃瓶进行250℃干燥灭菌，得灭菌瓶；瓶盖（塞）用75%乙醇浸泡消毒，时间30min，控干，备用。六、灌装、压盖将上述口服液置自动灌扎机上进行灌装，调灌装量为30ml/瓶，压（塞）盖，并检查压盖的密封性。七、灭菌将灌装好的口服液置入灭菌器进行湿热法灭菌，工艺指标为，温度115.5℃（68KPa），时间30 min。八、灯检剔除装量不足，密封不严，破损，有玻璃屑、纤维及其他异物的不合格品。不合格品用专门容器存放，容器上贴有不合格标

识。九、包装，每盒装10瓶、成品检验、合格入库十、产环境卫生洁净级要求：生产环境及管理应符合GMP要求，生产过程中原料的纯水溶解、配液、灌装、压盖，容器的清洗及干燥灭菌过程均在符合GB17405—1998要求的生产洁净区条件下操作。

III、红颜五千年牌红颜青春口服液工艺研究资料

1、提取工艺路线的设计根据本方中中药的功效成分性质，皂苷、多糖、生物碱等可溶于水，三萜类、黄酮类等醇溶性成分，则可利用皂苷的增溶作用而使其在水中溶解度增加，另外考虑到节约能源和降低生产成本，本产品提取路线定为水煎煮提取。

2、水煎煮提取工艺的研究为确定该产品的最佳水提取工艺，通过文献和系列试验考察，对提取溶剂用量(A)，提取次数(B)，提取时间(C)等因素(表1)进行考察，按L₉(3⁴)正交表进行实验，以总皂苷收率作为考察指标，测定提取物干膏粉中总皂苷的含量(以人参皂苷Re计)，因素水平见表1。

因素	提取溶剂用量(A)	提取次数(B)	提取时间(C)
1	6倍	1	1.0h
2	8倍	2	1.5h
3	10倍	3	2.0h

实验安排与结果，见表2。

实验序号	因素A	因素B	因素C	因素D	总皂苷含量(以人参皂苷Re计)%
1	1	1	1	1	0.40
2	1	2	2	2	0.46
3	1	3	3	3	0.47
4	2	1	2	3	0.51
5	2	2	3	1	0.60
6	2	3	1	2	0.56
7	3	1	3	2	0.67
8	3	2	1	3	0.61
9	3	3	2	1	0.63

K₁ 1.33000 1.58000 1.57000 1.63000 K₂ 1.67000 1.67000 1.60000 1.69000 K₃ 1.91000 1.66000 1.74000 1.59000

K'₁ 0.44333 0.52667 0.52333 0.54333 K'₂ 0.55667 0.55667 0.53333 0.56333 K'₃ 0.63667 0.55333 0.58000 0.53000

R 0.19334 0.03000 0.05667 0.0333

3 用直观分析法最佳优选提取工艺为A₃B₂C₃，其中提取溶剂水用量为显著性因素，提取时间为次要因素，提取次数非显著性因素，即A>C>B。因此确定该产品的最佳水提取工艺参数为：水加热提取2次，每次加水量为10倍药材量，每次提取时间2小时。

3、浓缩方法的确定在本制备工艺中，浓缩操作采取减压浓缩方法，温度低、速度快，使该产品的功效成分不易被破坏，确保该产品发挥最大功能作用。工艺参数为：压力为0.08MPa，温度为80℃。

4、分离纯化方法的确定西洋参、酸枣仁等九味中药原料的水提取液中，有皂苷和多糖等功效成分，还有黏液质、鞣质、淀粉、果胶、树脂等无效成分，为了提高该口服液的澄明度和防止产品在存放过程中产生沉淀，需要对水提取液进行分离纯化。传统的纯化工艺是水提醇沉法对水提液进行处理，但近年来文献报道，该法存在着功效成分流失、影响产品功效、制剂稳定性差、成本高、工艺流程长等诸多缺陷，况且本产品中存在有多糖成分，不适合用醇沉除杂工艺。本纯化工艺中采用高速离心的方法除去水不溶性杂质，经过试验，转速12000r/min可以保证该口服液的澄明度，使用前用尼龙滤布进行预滤处理，去除大粒径杂质，然后离心分离，可以提高分离效果和缩短分离的时间。确定管式高速离心除杂技术参数：转速为12000r/min。

5、中试研究按照实验室工艺初步确定的工艺参数，将符合要求的原、辅料进行3个批次，每个批20倍配方量的放大生产，比较小试与中试没有较大的偏差，因此最终确定该口服液生产工艺，具体生产工艺流程见工艺流程简图。中试产品用于功效成分的检测，安全性毒理试验，功能学试验，稳定性试验，卫生学检验等。

1. 试验材料与仪器试验用原、辅料同小试。中试设备：见表2。

设备名称	设备类型	生产厂家
提取	多功能提取罐	TQM-Va 北京同仁堂制药集团
浓缩	双效节能浓缩器	SGM-1000 B 温州南大制药机械公司
离心	管式超速离心机	GQ76 上海市离心机械研究所
过滤	板框过滤器	T-M-S3 温州市南大轻工机械有限公司
配液	配液灌	DBN-T 温州市南大轻工机械有限公司
灭菌	压力蒸气灭菌器	XGE:ODD-1.2D 山东新华医疗机械股份有限公司
灌装、压盖	灌装机	YD-10D 温州东亚

制药设备制造 2. 中试生产批次与结果中试生产批次与结果，见表3。表3 中试生产批次与结果批号 20050510 20050512 20050514 原辅料投料量(kg) 西洋参 39.6 39.6 39.6 酸枣仁 39.6 39.6 39.6 灵芝 27.0 27.0 27.0 覆盆子 51.0 51.0 51.0 黑芝麻 51.0 51.0 51.0 女贞子 51.0 51.0 51.0 金银花 57.0 57.0 57.0 益母草 60.0 60.0 60.0 茯苓 39.0 39.0 39.0 山梨酸钾 0.6 0.6 0.6 蔗糖 30.0 30.0 30.0 浓缩液量 (Kg) 203.04 220.02 207.22 配液纯化水用量 (Kg) 400.05 390.10 398.24 应配制量 (L) 600 600 600 理论成品产量 (支) 20000 20000 20000 实际成品产量 (支) 19300 19180 19220 成品率 (%) 96.5 95.9 96.1 每支口服液 总皂甙 (以人参皂甙Re计, mg) 24.6 24.0 23.7 粗多糖 (以葡聚糖计, mg) 2.27 2.22 2.22 由以上数据可见，各项数据接近，稳定性较好，上述生产工艺可以作为本产品大生产条件依据。

【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】
