

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610030515.1

[51] Int. Cl.

*A61K 31/661 (2006.01)*

*A61K 36/48 (2006.01)*

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61P 1/16 (2006.01)*

*A61P 31/14 (2006.01)*

*A61P 9/10 (2006.01)*

[43] 公开日 2008 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 101134039A

[22] 申请日 2006.8.29

[21] 申请号 200610030515.1

[71] 申请人 上海金伴药业有限公司

地址 201204 上海市浦东新区北蔡陈春路 200 号

[72] 发明人 方玉英

[74] 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司

代理人 王 斌

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

一种大豆磷脂散剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及药物及其制备方法技术领域，具体涉及一种大豆磷脂散剂及其制备方法。本发明提供的大豆磷脂散剂是以浓缩大豆磷脂为原料，经历丙酮萃取，真空干燥后得到粉末状的产品，其丙酮不溶物含量达 97% 以上。

1、一种大豆磷脂散剂，其特征在于所述的大豆磷脂散剂是以浓缩大豆磷脂为原料，经历丙酮萃取，真空干燥后得到粉末状的产品，其丙酮不溶物含量达 97%以上；其主要是通过下列方法精制而成：

（一）、第一次萃取

1.1 、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ ；物料与丙酮按重量比 1：10—20 比例进行萃取；

1.2 、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 1 小时；

（二）、一次分离

按《离心机的标准操作规程》操作设备；观察液相丙酮液中不夹带磷脂细粉，若液相浑浊则关小进料阀门；

（三）、第二次萃取

3.1 、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ 。物料与丙酮按重量比 1：15—20 比例进行萃取；

3.2、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 20 分钟；

（四）、二次分离

4.1、按《离心机的标准操作规程》操作设备；至没有丙酮液分离出来为止；

4.2 、机器完全停止后，进行出料；

（五）、筛选

5.1 、按《摇摆颗粒机的标准操作规程》操作设备，将下料按不同的细度进行分级；

5.2 、分级后进入干燥机内进行干燥；

（六）、干燥

6.1 按《干燥机的标准操作规程》操作设备，加热温度  $60^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ ，系统真空度 0.08Mpa 至 0.1Mpa 时进料；

6.2 、开启落料阀门将物料放至干燥器内关闭料门，开启回转按钮和真空系统阀门；

6.3、干燥 3—4 小时后，出料将物料放至塑料袋中，封口后再套上一层塑料袋，封口置于周转箱中，送至包装间；

（七）、包装

7.1 、粉碎：按《粉碎机的标准操作规程》将大豆磷脂粉粉碎；

7.2 、大豆磷脂粉包装操作：粉碎好的大豆磷脂，按要求称量装入包装袋内。

2、一种如权利要求1所述的大豆磷脂散剂的制备方法，其特征在于该制备方法保留了天然植物大豆中各组分磷脂，主要步骤如下：

(一)、第一次萃取

1.1、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ ；物料与丙酮按重量比 1：10—20 比例进行萃取；

1.2、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 1 小时；

(二)、一次分离

按《离心机的标准操作规程》操作设备；观察液相丙酮液中不夹带磷脂细粉，若液相浑浊则关小进料阀门；

(三)、第二次萃取

3.1、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ 。物料与丙酮按重量比 1：15—20 比例进行萃取；

3.2、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 20 分钟；

(四)、二次分离

4.1、按《离心机的标准操作规程》操作设备；至没有丙酮液分离出来为止；

4.2、机器完全停止后，进行出料；

(五)、筛选

5.1、按《摇摆颗粒机的标准操作规程》操作设备，将下料按不同的细度进行分级；

5.2、分级后进入干燥机内进行干燥；

(六)、干燥

6.1 按《干燥机的标准操作规程》操作设备，加热温度  $60^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ ，系统真空度 0.08Mpa 至 0.1Mpa 时进料；

6.2、开启落料阀门将物料放至干燥器内关闭料门，开启回转按钮和真空系统阀门；

6.3、干燥 3—4 小时后，出料将物料放至塑料袋中，封口后再套上一层塑料袋，封口置于周转箱中，送至包装间；

(七)、包装

7.1、粉碎：按《粉碎机的标准操作规程》将大豆磷脂粉粉碎；

7.2、大豆磷脂粉包装操作：粉碎好的大豆磷脂，按要求称量装入包装袋内。

## 一种大豆磷脂散剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及药物及其制备方法技术领域，具体涉及一种大豆磷脂散剂及其制备方法。

### 背景技术

磷脂是构成细胞生物膜（细胞膜、核膜、线粒体膜）脂双层的基本骨架，也是构成各种脂蛋白的主要组成成分，参与脂肪和胆固醇的运输。血浆中磷脂过低，则胆固醇/卵磷脂比值增大，易出现胆固醇沉积而引起动脉粥样硬化，故磷脂有抗高胆固醇血症的作用。目前的研究已经表明磷脂主要在小肠被吸收，大部分被磷脂酶分解，主要同肝脏的高密度脂蛋白结合，少量经粪便排除体外。因此，磷脂可用于肝炎、脂肪肝、中毒性肝炎、肝硬化、动脉粥样硬化以及神经衰弱等方面的治疗作用。

在国外，日本 1961 年批准允许使用大豆磷脂，将大豆磷脂制成健康食品的公司达 50~60 家。70 年代以来，美国把卵磷脂用于保健食品。澳大利亚已有大豆磷脂粉粒状制品及“卵磷脂丸”作为营养保健食品。美国生产有“天然卵磷脂丸”。国内，粮食储备局科学研究院研制开发“大豆磷脂咀嚼片”，清华紫光集团研制生产的“紫薇系列卵磷脂产品”（冲剂和胶囊型），以上皆为保健食品。在国内，上海油脂一厂早在六十年代就开始研制药用大豆磷脂，该厂在八、九十年代成功研制了静脉注射用大豆磷脂。综上所述，国内外大豆磷脂大多还是用于保健食品，药用大豆磷脂产品甚少。

### 发明内容

本发明的目的在于对现有的大豆磷脂产品进行改进，提供一种药用大豆磷脂散剂及其制备方法。

本发明提供的大豆磷脂散剂是以浓缩大豆磷脂为原料，经历丙酮萃取，真空干燥后得到粉末状的产品，其丙酮不溶物含量达 97%以上。

其中，本发明提供的大豆磷脂散剂是通过以下方法制得的：

#### 1、第一次萃取

1.1 、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq$

35℃；物料与丙酮按重量比 1：10—20 比例进行萃取。

1.2、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 1 小时；

## 2、一次分离

按《离心机的标准操作规程》操作设备；观察液相丙酮液中不夹带磷脂细粉，若液相浑浊则关小进料阀门。

## 3、第二次萃取

3.1、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ 。物料与丙酮按重量比 1：15—20 比例进行萃取；

3.2、进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程，一般处理时间约 20 分钟；

## 4、二次分离

4.1、按《离心机的标准操作规程》操作设备；至没有丙酮液分离出来为止；

4.2、机器完全停止后，进行出料；

## 5、筛选

5.1、按《摇摆颗粒机的标准操作规程》操作设备，将下料进行分级；

5.2、分级后进入干燥机内进行干燥；

## 6、干燥

6.1 按《干燥机的标准操作规程》操作设备，加热温度  $60^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ ，系统真空度 0.08Mpa 至 0.1Mpa 时进料；

6.2、开启落料阀门将物料放至干燥器内关闭料门，开启回转按钮和真空系统阀门；

6.3、干燥 3—4 小时后，出料将物料放至塑料袋中，封口后再套上一层塑料袋，封口置于周转箱中，送至包装间；

## 7、包装

7.1、粉碎：按《粉碎机的标准操作规程》将大豆磷脂粉粉碎；

7.2、大豆磷脂粉包装操作：粉碎好的大豆磷脂，按要求称量装入包装袋内。

本发明提供的大豆磷脂散于 2003 年向国家药品监督管理局提出申报，进行药品注册，2004 年获得国药准字批文并通过 GMP 认证，2003 年~2005 年实现销售 42.6 万盒，销售收入 221.5 万元，实现利润 39.87 万元。

本发明从产品设计依据的建立，药理、毒理、药代动力学的研究，药品标准的制订，药品说明书的编制，药品稳定性试验，保质期的确定等进行研究及资料准备。上述相关材料申报后，一次性通过了上海市药检所的样品检测分析和技术复核，以及通过了市药监局、国家药典会、国家药监局的批准。

长期以来,一般生产的大豆磷脂产品形式比较单一,产品附加值不高。而本发明提供的大豆磷脂散作为大豆磷脂系列药品中一个新型制剂产品,其产品附加值高。由于本发明的制备方法采用了循环高效混合萃取、物料连续分离、连续密闭生产、溶剂精馏回收、低温真空干燥等技术,因此该生产线成为了目前国内生产药用大豆磷脂散剂的创新模式,代表了国内先进水平,据上海药品检验所检验丙酮不溶物达 98.8~99.5%,产品质量大大超过国家标准。

下面,提供由上海市药品检验所提供的药品检验报告书  
报告书编号: 200500648

检品名称	大豆磷脂散		
批号	050302	规格	7g
生产单位或产地	上海金伴药业有限公司	包装	复合袋及塑袋
供样单位	上海金伴药业有限公司	有效期	20060313
检验目的	委托检验	检品数量	15 盒×6 袋/盒
检验项目	全项检验	收检日期	04-21-2005
检验依据	国家药品标准 WS-1001- (HD-1496) -2004		

检验项目	标准规定	检验结果
【性状】	本品为黄色粉粒	为棕黄色
粉粒		
酸值	不得大于 30	16
碘值	应为 50~80	72
【鉴别】		
(1) 化学反应	应呈正反应	呈正反应
(2) 薄层色谱	应与对照品主斑点相同	与对照品
主斑点相同		
【检查】		
干燥失重	不得超过 3.0%	2.3%
乙醚不溶物	不得过 0.5%	0.4%
丙酮不溶物	不得少于 90.0%	99.5%
炽灼残渣	不得过 10.0%	6.1%
外观均匀度	应符合规定	符合规定
装量差异	±3%	符合规定
微生物限度	应符合规定	符合规定

本发明提供的大豆磷脂散包含了天然植物大豆中各组分磷脂,是一种纯天然的药品。它对肝炎、脂肪肝、中毒性肝炎、肝硬化、动脉粥样硬化以及神经衰弱等方面均有治疗作用。我国是个肝病多发的国

家,据不完全统计,我国肝病患者有1.3亿人之多。而本发明作为具有自主知识产权的产品,属国内首创,独家生产。因此大豆磷脂散一经上市就得到了消费者得广泛好评,销售量可达14万盒/年之多。

下面,提供由广州市第八人民医院提供的本发明金伴大豆磷脂散剂治疗慢性乙型肝炎疗效观察报告:

[摘要]目的:观察金伴治疗慢性乙型肝炎疗效。方法:对20例临床确诊为慢性乙型肝炎患者,每天服用其2-10克,每天三次,其治疗4周,观察治疗前后患者症状的改善及肝功能的变化。结果:患者在服药后临床症状明显改善。总胆红素及ALT、AST均较治疗前明显下降( $P<0.01$ )。结论:金伴大豆磷脂散剂是治疗慢性乙型肝炎有效药物。

金伴大豆磷脂,别名必需磷脂,它可与肝细胞膜结合起到保护、修复及促进肝细胞再生的作用,从而发挥其各项治疗功效,下面是我院对金伴大豆磷脂治疗慢性乙型肝炎疗效观察。

### 1、 材料和方法

1.1 研究对象:20例慢性乙型肝炎患者均为2003年1月—6月在我院门诊或住院病人,诊断符合2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案,其中男12例,女8例,年龄中位数39.7岁,全部患者经血清免疫学检查确诊。

1.2 给药方法:每天用金伴大豆磷脂2—10克,共治疗4周,治疗前及治疗开始后每周详细记录患者症状、体征及肝功能情况。

1.3 统计学分析:所测值均以 $\bar{X}\pm S$ 表示,采用t检验, $P<0.01$ 表示差异有极显著意义。

### 2、 结果

2.1 慢性乙肝患者金伴治疗4周后与治疗前肝功能指标改善度有极显著差异( $P<0.01$ )。

表:金伴治疗4周与治疗前肝功能指标的变化( $\bar{X}\pm S$ )

时间	总胆红素	ALT	AST
治疗前	$41.6\pm 12.4$	$252.8\pm 86.6$	$172.5\pm 58.7$
治疗后	$19.5\pm 7.2$	$65.4\pm 22.7$	$46.5\pm 17.3$
P值	$P<0.01$	$<0.01$	0.01

2.2 所有病人治疗前均有不同程度的疲乏、食欲不振、腹胀、肝区疼痛、个别伴有恶心、尿黄及肝脾肿大、治疗后上述症状都有明显的改善。

### 3、 讨论

目前研究已表明,一般情况下,乙肝病毒导致肝细胞从操作到坏死的发生、发展过程可分为几个阶段,其中细胞膜完整性丧

失是导致肝细胞坏死的其中一个很重要的原因。

金伴大豆磷脂是从大豆中提取的高度纯化的磷脂酰胆碱，由于其含有大量多不饱和脂肪酸，其主要活性成分是1、2亚油酰磷脂酰胆碱，其在人体内不能合成，因此又称“必需磷脂”。必需磷脂是构成所有细胞膜和细胞器膜的重要组成部分。其在体内以完整的分子形式与受损的肝细胞膜合成，通过激活膜细胞酶的活性，改善细胞通航性及肝细胞代谢，促进解毒功能，从而修复受损肝细胞膜，促进肝细胞再生。

本文结果显示，金伴大豆磷脂治疗慢性乙型肝炎，治疗后，总胆红素、ALT、AST均较治疗前明显改善（ $P<0.01$ ），在各项指标好转的同时，病人症状也得到了明显的缓解。因此，我们认为金伴大豆磷脂是一种有效的治疗慢性乙型肝炎的药物。

另外，本发明再提供一份由上海仁济医院临床资料疗效观察报告，说明其具备较好地对神经衰弱、肝炎、肝硬化、动脉硬化的有益治疗效果：

大豆磷脂散（粉状）治疗神经衰弱、肝炎、肝硬化、动脉硬化的疗效观察。

#### 1、神经衰弱：

我院用上海金伴药业有限公司提供的大豆磷脂散治疗神经衰弱患者（每日3次，每次10~20g）3个月后，50例患者治愈率20.4%，好转率65%，无变化者14.6%，患者记忆力增强，注意力提高，头疼、疲倦感减轻，睡眠时间由5小时增至7小时，患者大多各项不适症有所改善。

#### 2、肝炎、肝硬化：

对35例肝炎、肝硬化病人，用磷脂（粉状）治疗2个月后，镜下检查见到肝组织显出再生和脂肪消失，同时不见磷脂转换率增加。大豆磷脂虽非肝炎的病原对抗药物，但其有增强组织结构和机能作用，并有抗脂肪肝作用。

#### 3、动脉粥样硬化：

一般动脉硬化患者有高血脂症，胆固醇含量也较高，且随年龄增高，患病的可能性加大。本院对50岁左右的患者83人用磷脂粉状进行防治试验，看到了明显的降血脂、脂质过氧化物和降低动脉硬化指数、细胞膜老化指数等方面的效果。

综上所述，本发明提供的大豆磷脂散剂是大豆磷脂系列产品中一种新型剂型产品，该制剂包含了天然植物大豆中各组分磷脂，且保留各组分磷脂的天然比例，该剂型服用方便，可根据病人的不同状况，含服、吞服、冲饮、与不同食品混合拌匀服用。本发明以浓缩大豆磷脂为原料，经历丙酮萃取，真空干燥后得到粉末状的产品，其丙酮不



溶物含量达 97%以上。

下面, 将结合实施例详细说明依据本发明提出的产品及方法的具体情况。

## 具体实施方式

本发明提供的大豆磷脂散剂是以浓缩大豆磷脂为原料, 经历丙酮萃取, 真空干燥后得到粉末状的产品, 其丙酮不溶物含量达 97%以上; 其主要通过下列步骤精制而成:

### 1、第一次萃取

1.1、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备; 萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ ; 物料与丙酮按重量比 1:10—20 比例进行萃取。

1.2、进料完毕后, 观察磷脂萃取情况, 待丙酮液相中磷脂分散均匀, 无颗粒现象即完成萃取过程, 一般处理时间约 1 小时;

### 2、一次分离

按《离心机的标准操作规程》操作设备; 观察液相丙酮液中不夹带磷脂细粉, 若液相浑浊则关小进料阀门。

### 3、第二次萃取

3.1、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备; 萃取温度  $10^{\circ}\text{C} \leq T \leq 35^{\circ}\text{C}$ 。物料与丙酮按重量比 1:15—20 比例进行萃取;

3.2、进料完毕后, 观察磷脂萃取情况, 待丙酮液相中磷脂分散均匀, 无颗粒现象即完成萃取过程, 一般处理时间约 20 分钟;

### 4、二次分离

4.1、按《离心机的标准操作规程》操作设备; 至没有丙酮液分离出来为止;

4.2、机器完全停止后, 进行出料;

### 5、筛选

5.1、按《摇摆颗粒机的标准操作规程》操作设备, 将下料按不同的细度进行分级;

5.2、分级后进入干燥机内进行干燥;

### 6、干燥

6.1 按《干燥机的标准操作规程》操作设备, 加热温度  $60^{\circ}\text{C} - 70^{\circ}\text{C}$ , 系统真空度 0.08Mpa 至 0.1Mpa 时进料;

6.2、开启落料阀门将物料放至干燥器内关闭料门, 开启回转按钮和真空系统阀门;

6.3、干燥 3—4 小时后, 出料将物料放至塑料袋中, 封口后再套上一层塑料袋, 封口置于周转箱中, 送至包装间;

### 7、包装

- 7.1 、粉碎：按《粉碎机的标准操作规程》将大豆磷脂粉粉碎；  
7.2 、大豆磷脂粉包装操作：粉碎好的大豆磷脂，按要求称量装入包装袋内。

本发明实施例提供的一种大豆磷脂散剂及其制备方法具体表述如下：

1. 剂型及产品概述

1.1 剂型：散剂

1.2 产品概述：大豆磷脂是以浓缩大豆磷脂为原料，经历丙酮萃取，真空干燥后得到粉末状的产品，丙酮不溶物含量 97%以上，本品为棕黄色粉粒，吸水性强，易溶于油脂，脂肪酸和乙醚，不溶于丙酮和水，部分溶于乙醇。

2. 原辅料和产品的质量标准

2.1 原料：浓缩磷脂，符合《浓缩磷脂标准》，由上海良友（集团）有限公司提供。

表 1 浓缩磷脂的质量标准

项目名称	单位	标准	标准依据	检验方法
性状		棕色或棕褐色粘稠液体	SB/T10206-1994	浓缩磷脂检验的标准操作规程
酸价	mgKOH/g	≤30		
水分及挥发物	%	≤2		
乙醚不溶物	%	≤0.5		
丙酮不溶物	%	≥60		

2.2 辅料：丙酮

表 2 丙酮的质量标准

项目名称	单位	标准	标准依据	检验方法
性状		无色透明液体	GB/T 6026—1998	其它辅料检验的标准操作规程
含量	%	≥99.0		
色度，Hazen 单位（铂-钴号）		≤10		
密度（20℃）	G/cm <sup>3</sup>	0.789~0.793		
沸程(101.3KPa)	℃	≤2		
蒸发残渣	%	≤0.005		
酸度(以乙酸计)	%	≤0.005		
高锰酸钾时间实验（25℃）	分钟	≥35		
水混合性		合格		

水分	%	$\leq 0.6$		
醇含量	%	$\leq 1.0$		
纯度	%	$\geq 98.5$		

### 3. 主要设备一览表

表3 设备一览表

序号	设备名称	规格、型号	数量
1	萃取罐	$\varnothing 1200 \times 1800$	4
2	卧式螺旋离心机	LW-220	2
3	三足式离心机	S800-N	2
4	摇摆式颗粒机	YK-160	3
5	真空干燥机	GHB-500	3
6	万能粉碎机	F-20B	1
7	蒸发器	$24 \text{ m}^2$ $16 \text{ m}^2$ , $10 \text{ m}^2$	3
8	冷凝器	100, 80, 24, $20 \text{ m}^2$	5
9	精制丙酮罐	$\varnothing 1800 \times 7000$	2
10	混合油罐	$\varnothing 1400 \times 2000$	2
11	萃取循环泵	2CY-4.2/25-1	4
12	热水罐	IS50-30.150	1
13	水喷射泵	W-700	3

### 4. 工艺设备参数、质量控制点和工艺控制点

#### 4.1 萃取（第一次萃取）

4.1.1 按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^\circ\text{C} \leq T \leq 35^\circ\text{C}$ ；物料与丙酮按重量比 1：10—20 比例进行萃取。

4.1.2 进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程。

#### 4.2 一次分离

按《离心机的标准操作规程》操作设备；观察液相丙酮液中不夹带磷脂细粉，若液相浑浊则关小进料阀门。

#### 4.3 萃取（第二次萃取）

4.3.1 、按《萃取罐的标准操作规程》操作设备；萃取温度  $10^\circ\text{C} \leq T \leq 35^\circ\text{C}$ 。物料与丙酮按重量比 1：15—20 比例进行萃取。

4.3.2 进料完毕后，观察磷脂萃取情况，待丙酮液相中磷脂分散均匀，无颗粒现象即完成萃取过程。

#### 4.4 二次分离

4.4.1 按《离心机的标准操作规程》操作设备；至没有丙酮液分离出来为止。

4.4.2 关闭进料阀门后继续分离直至没有丙酮液分离出来为止。

4.4.3 机器完全停止后，进行出料。

4.5、筛选

4.5.1 、按《摇摆颗粒机的标准操作规程》操作设备，将下料按不同的细度进行分级；

4.5.2 、分级后进入干燥机内进行干燥；

4.6 干燥

4.6.1 按《干燥机的标准操作规程》加热热水罐内水至 60℃~70℃，开启热水循环泵，系统真空度 0.08Mpa 以上至 0.1Mpa 时进料。

4.6.2 开启落料阀门将物料放至干燥器内关闭料门，开启回转按钮和真空系统阀门。

4.6.3 干燥 3~4 小时后，出料将物料放至塑料袋中，封口后再套上一层塑料袋，封口置于周转箱中，送至包装间。

4.6.4 做好生产操作时的干燥记录《大豆磷脂粉生产干燥操作记录》。

4.7 包装

4.7.1 粉碎：按《粉碎机的标准操作规程》将大豆磷脂粉粉碎。

4.7.2 大豆磷脂粉包装操作：粉碎好的大豆磷脂，按要求称量装入包装袋内。

4.8 生产质量控制点

表 4 生产质量控制点

工序	监控点	监控项目	频度
萃取	原料	理化指标	次/批
萃取	丙酮	性状、水混合性、酸度	次/批
包装	成品	全项目、标签、合格证	次/批

4.9 生产工艺控制点

表 5 生产工艺控制点

工序	监控点	监控项目
萃取	投料 混合	萃取比例 萃取时间
分离	离心机	粉
干燥	干燥机	干燥时间

6. 包装材料及包装规格

6.1 包装材料质量标准

## 6.2 包装规格:

1kg/袋, 10 袋/箱; 20kg/袋

## 6.3 包装材料规格:

## 6.3.1 1kg 复合铝箔袋

材质: PET/AL/PE。尺寸: 320×240×0.08mm

## 7. 原料和产品的质量标准

## 7.1 原料: 大豆磷脂粉(中间品)

表 6 大豆磷脂粉的质量标准

项目名称	单位	标准	内控标准	标准依据	检验方法
性 状		棕黄色粉粒	棕黄色粉粒	国家药品标准 WS-10001-(H D -1496)-2004	大豆磷脂粉 检验的标准 操作规程
鉴别(1)		产生黄白色 沉淀	产生黄白色 沉淀		
鉴别(2)		供试品溶液 所显示斑点的 颜色与位置 与相应的 参比溶液的 主斑点相同	供试品溶液 所显示斑点的 颜色与位置 与相应的 参比溶液的 主斑点相同		
酸 值	mgKOH/g	≤30	≤29		
碘 值	gI/100g	50~80	50~80		
干燥失重	%	≤3.0	≤2.9		
乙醚不溶物	%	≤0.5	≤0.5		
丙酮不溶物	%	≥90.0	≥97.0		
炽灼残渣	%	≤10.0	≤10.00		
含量(P)	%	≥2.7	≥2.7		

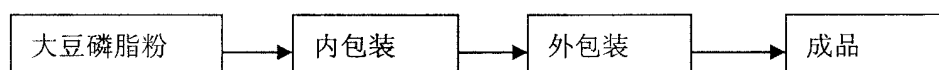
## 7.2 产品质量标准

表 7 大豆磷脂散的质量标准

项目名称	单位	标准	内控标准	标准依据	检验方法
性 状		棕黄色粉粒	棕黄色粉粒	国家药品标准 WS-10001-(H D	大豆磷脂散 检验的标准 操作规程
鉴别(1)		产生黄白色 沉淀	产生黄白色 沉淀		

鉴别 (2)		供试品溶液所显示斑点的颜色与位置与相应的参比溶液的主斑点相同	供试品溶液所显示斑点的颜色与位置与相应的参比溶液的主斑点相同	-1496)-2004	
酸 值	mgKOH/g	≤30	≤29		
碘 值	gI/100g	50~80	50~80		
干燥失重	%	≤3.0	≤2.9		
乙醚不溶物	%	≤0.5	≤0.5		
丙酮不溶物	%	≥90.0	≥97.0		
炽灼残渣	%	≤10.0	≤10.00		
含量 (P)	%	≥2.7	≥2.7		
细菌数	个/g	≤1000	≤1000	中华人民共和国药典 2000 年版	
霉菌、酵母菌数	个/g	≤100	≤100		
大肠杆菌	个/g	不得检出	不得检出		
装量差异	%	≤±3.0	≤±3.0		

## 8. 生产工艺流程图及环境区域划分



## 9. 主要设备一览表

表 8 设备一览表

序号	设备名称	规格、型号	数量
1	颗粒包装机	DXDK80	1
2	喷码机	LINX4800	2

## 10. 工艺设备参数、质量控制点和工艺控制点

10.1 内包装：将大豆磷脂粉加入颗粒包装机，按《DXDK80 颗粒包装机的标准操作规程》进行小包装，装入周转袋并挂上状态标志，通过传递窗至外包装间，装小盒（6 袋/小盒或 15 袋/小盒），打印产品批号、生产日期，有效期，外箱敲上产品批号等，并在右上角贴上合格证，装箱后封箱。按要求填写《大豆磷脂散内包装记录》和《大豆磷脂散外包装记录》。

## 10.2 生产质量控制点

表 9 生产质量控制点

工序	监控点	监控项目	频度	职责
内包装	原料	理化指标、微生物指标	次/批原料	质量部
内包装	成品	装量差异	随时	操作工
外包装	成品	全项目、合格证	次/批	质量部

## 11. 包装材料及包装规格

### 11.1 包装材料要求

表 10 包装材料要求

包装规格	代码	名称	材质	规格
	D0902	大豆磷脂散药品包装用复合膜	PET/AL/PE	宽 16.2cm
6 包/盒 200 盒/ 箱	D0104	大豆磷脂散说明书	60g 书写纸	9.5×13cm
	D0505	大豆磷脂散小盒	300g 白卡	7.5×3.5×9 cm
	D0706	大豆磷脂散纸箱	五层白纸黑字	47×39×29 cm
15 包/盒 30 盒/箱	D0105	大豆磷脂散说明书	60g 书写纸	9.5×13 cm
	D0506	大豆磷脂散小盒	300g 灰卡	10×7.2×8.3 cm
	D0707	大豆磷脂散纸箱	五层白纸蓝字	38×31×17.5 cm

### 12.2 包装规格:

7g/袋

6 袋/小盒, 200 盒/箱

15 袋/小盒, 30 盒/箱

### 12.3 包装材料质量标准

表 11 药品包装用复合膜袋的质量标准

项目	单位	技术指标	标准依据	检验方法
外观		不得有穿孔、异物、异味、粘连、复合层间分离及明显损伤、气泡、皱纹、脏污等缺陷; 复合袋的热封部位应平整、无虚封	YBB0013 2002	药品包装用复合膜袋检验的标准操作规程

厚度		mm	$\leq 0.25$		
鉴别			符合规定		
阻隔性能	水蒸气透过量	$\text{g/m}^2 \cdot 24\text{h}$	$\leq 0.5$		
	氧气透过量	$\text{g/m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1$ Mpa	$\leq 0.5$		
机械性能(内层与次内层剥离强度)		N/15mm	$\geq 2.5$		
复合袋的热合强度		N/15mm	$\geq 12$		
溶剂残留量		$\text{mg/m}^2$	$\leq 10$		
袋的耐压性能			600N 的负荷无渗漏、无破裂		
袋的跌落性能			300mm 跌落不破裂		
溶出物试验	重金属		ppm	$\leq 1$	
	易氧化物			两者消耗滴定之差 $\leq 1.5\text{mL}$	
	不挥发物 (溶剂浸出液与空白液之差)	水	$\text{mg}/100\text{mL}$	$\leq 30$	
		65%乙醇	$\text{mg}/100\text{mL}$	$\leq 30$	
		正己烷	$\text{mg}/100\text{mL}$	$\leq 30$	
微生物限度	细菌总数 $\leq$		个/100 $\text{cm}^2$	$\leq 1000$	
	霉菌、酵母菌 $\leq$		个/100 $\text{cm}^2$	$\leq 100$	
	大肠杆菌			不得检出	
异常毒性				无异常毒性	