

委托加工协议书

委托方： 中国中医科学院西苑医院 （以下简称甲方）

受托方： 神威药业集团有限公司 （以下简称乙方）

签定地点：北京市海淀区

甲、乙双方在平等、自愿基础上，针对双参芎连颗粒的委托加工一事达成如下一致意见：

一、产品名称及数量

甲方委托乙方加工的产品名称为“双参芎连颗粒”，制备双参芎连颗粒1批（2.52万袋）及其模拟剂1批（3.36万袋），生产过程包括饮片的提取、提取、浓缩、喷雾干燥、制粒、包装；工艺见附件1。

二、质量标准

乙方按照《中国药典》一部标准检验丹参、川芎、人参、黄连、泽泻、山楂饮片，按照云南省中药材标准（2005年版）（第一册）检验红曲饮片；乙方按照《中国药典》四部标准检验糊精、三氯蔗糖、硬脂酸镁、乳糖；乙方按照甲方提供标准检验双参芎连颗粒、模拟剂的半成品及成品，具体检验项目见附件2。

三、费用及支付

甲方应按照以下标准向乙方支付费用，甲方支付费用后乙方开始进行生产。费用支付方式：银行电汇

单位：元

序号	费用产生事项	含税金额	备注
1	饮片、辅料、包装材料费用	104200	饮片、辅料、乙醇、包材及标签
2	检验费用	54000	饮片、辅料、包材、半成品、成品检验，双参芎连颗粒微生物方法学验证。（以上不含对照品）
3	制造成本	135000	包括人工、水、电、汽、管理费用等
4	成品运输费用	1800	成品运输给甲方的费用
合计		295000	甲方按税后金额进行支付，乙方开具增值税发票
合计金额大写		贰拾玖万伍仟元整	

四、甲方权利及义务

1. 甲方应当为乙方提供产品加工的处方及详细的工艺参数。
2. 甲方负责检验用对照品的采购并邮寄至乙方。

五、乙方的权利及义务

1. 乙方严格按甲方提供的工艺进行双参芎连颗粒及模拟剂加工。
2. 乙方负责饮片（除红曲，模拟剂中色素等外）、辅料、乙醇、包装材料(复合膜)的采购，同时提供供应商合法资质、出厂报告单复印件。
3. 由于双参芎连颗粒为乙方首次生产，在乙方严格执行甲方提供工艺的

前提下，若出现生产异常或产品质量不符合要求等情况，双方协商解决，共同处理；出现生产异常或产品质量不符合要求等情况需重新生产加工的，甲乙双方及时确认并签订补充协议。

4. 乙方在生产结束后 30 日内提供甲方 1 份生产记录并盖章，后续如需要进行现场核查，乙方需要给予协助配合。

5. 乙方对甲方提供的处方、工艺负有保密责任，未经甲方书面同意，不得向任何单位和个人泄漏。

6. 甲方提供的处方、工艺只限于甲方委托的双参芎连颗粒及其模拟剂的加工，不得用于其他。加工完成后，乙方应按照甲方要求处置相关处方等资料。

7. 加工过程及加工产品的知识产权归甲方所有，乙方不得使用及向第三方泄密。

8. 乙方应于甲方付全款后 90 个工作日内向甲方交付全部货物。此时间为乙方根据甲方提供工艺估算的理论完成时间，加工过程中若遇到生产异常、加工产品质量不符合要求、甲方修改工艺等需重新加工处理或延长生产周期的，经甲乙双方商定后，规定完成时间往后顺延。交货地点为：北京市海淀区西苑操场 1 号。

六、违约责任：双方应严格按照合同执行，一旦违约，按照合同法执行。

1. 甲方应依本合同的约定按时支付费用，因未及时付费而导致的利益损失由甲方负全部责任；

2. 乙方违反本协议约定时间完成工作或其他约定的，应每次按照合同金额的 20% 向甲方支付违约金，除按照上述约定支付违约金外，甲方有权单

方解除本协议，并要求乙方退还全部已付费用。

七、合同的变更和终止

合同履行期间，如对合同内容进行变更，双方应签订书面补充协议。

任何一方不得擅自终止合同，否则承担合同全部费用 20%的违约金

八、争议处理

本协议有关的争议应本着友好协商的原则解决；如果双方通过协商不能达成一致，则由本合同签订地人民法院管辖。

九、其他

未经对方同意，不得将本合同权利义务转让给第三方。

本协议一式十份，甲方持七份，乙方持三份，自双方签字盖章之日起生效。本协议未尽事宜，双方可以补充规定，补充协议与本协议有同等效力。

甲方：（签章）

住所地：

法定代表人或代理人：

电话：

传真：

签定时间：2020 年 10 月 20 日

乙方：（签章）

住所地：

法定代表人或代理人：李菲

电话：

传真：

签定时间：2020 年 10 月 20 日



附件 1 生产工艺

1.1 产品处方

丹参 429g (3) 川芎 286g (2) 人参 143g (1) 黄连 143g (1) 泽泻 286g (2) 山楂 429g (3) 红曲 143g (1) 注: 括号内为比例 (合计 13)
硬脂酸镁 5g 三氯蔗糖 1g 加乳糖至 1000g, 制成颗粒 1000g

1.2 制法

以上七味除红曲外, 加 7、6 倍量 60%乙醇回流提取 2 次, 每次 1 小时, 滤过, 滤液减压回收乙醇, 温度不超过 70℃, 浓缩至相对密度 1.05-1.10 (50℃) 的清膏, 加糊精 300g, 混匀, 喷雾干燥, 得到干浸膏粉, 干膏粉过 80 目筛; 红曲粉碎过 100 目筛, 加入上述干浸膏粉, 加硬脂酸镁 5g, 加三氯蔗糖 1g, 加乳糖至 1000g, 混合 20 分钟至均匀, 干压制成颗粒, 即得。颗粒包装规格 7g/袋。包装材料材质为全铝复合膜。

1.3 产品规格

规格: 1.859g 生药/g

包装规格: 7g/袋

1.4 提取批量 3.41 万袋

饮片	产品 kg	模拟剂 kg	合计 kg
丹参	96.10	6.31	102.40
川芎	64.06	4.20	68.27
人参	32.03	2.10	34.13
黄连	32.03	2.10	34.13
泽泻	64.06	4.20	68.27
山楂	96.10	6.31	102.40
红曲	32.03	2.10	34.13
糊精	67.2	4.41	71.61
批量	3.2 万袋	4.2 万袋	理论 3.41 万袋

1.5 制剂批量

1.5.1 双参芎连颗粒（3.2 万袋）

双参芎连膏粉	3.2 万袋膏粉量
红曲	32.03kg
硬脂酸镁	1.12kg
三氯蔗糖	0.224kg
乳糖加至	224kg（乳糖用量约 145kg）

1.5.2 模拟剂（4.2 万袋）（以下为暂定处方，具体处方西苑医院小试后确定）

双参芎连膏粉	0.21 万袋膏粉量
红曲	2.10kg
硬脂酸镁	1.47kg
三氯蔗糖	0.294kg
糊精	83.79kg
乳糖加至	294kg（乳糖用量约 200kg）

要求：双参芎连颗粒至少出 2.52 万袋（成品率 79%），模拟剂至少出 3.36 万袋（成品率 80%）。

附件 2 检验项目

半成品 及成品	检验项目	检验依据	限度
双参芎 连膏粉	性状	——	黄色至棕黄色的粉状物
	水分	通则 0832 第二法	不超过 5%
	微生物	非无菌产品微生物 限度检查：通则 1105、通则 1106、 通则 1107	需氧菌总数 $\leq 10^3$ cfu/g；霉菌和酵母 菌总数 $\leq 10^2$ cfu/g；大肠埃希菌每 1g 不得检出
	丹酚酸 B 含量	甲方提供	——
	丹参酮 II _A 含量	甲方提供	——
	盐酸小檗 碱含量	甲方提供	——
颗粒半 成品	性状	——	棕褐色均匀颗粒
	水分	通则 0832 第二法	不超过 6.0%
	微生物	非无菌产品微生物 限度检查：通则 1105、通则 1106、 通则 1107	需氧菌总数 $\leq 10^5$ cfu/g；霉菌和酵母 菌总数 $\leq 5 \times 10^2$ cfu/g；大肠埃希菌每 1g 不得检出；沙门菌每 10g 不得检 出；耐胆盐革兰阴性菌应小于 10^2 cfu/g
	粒度	通则 0982 第二法双 筛分法	不能通过一号筛与能通过五号筛的 总和不得超过 10%
	丹酚酸 B 含量	甲方提供	——
	丹参酮 II _A 含量	甲方提供	——
	盐酸小檗 碱含量	甲方提供	——

	碱含量		
成品	性状	——	棕褐色均匀颗粒
	水分	通则 0832 第二法	不超过 8.0%
	微生物	非无菌产品微生物 限度检查：通则 1105、通则 1106、 通则 1107	需氧菌总数 $\leq 10^5$ cfu/g；霉菌和酵母 菌总数 $\leq 5 \times 10^2$ cfu/g；大肠埃希菌每 1g 不得检出；沙门菌每 10g 不得检 出；耐胆盐革兰阴性菌应小于 10^2 cfu/g
	装量差异	通则 0104 【装量差 异】	$\pm 5\%$
	粒度	通则 0982 第二法双 筛分法	不能通过一号筛与能通过五号筛的 总和不得超过 15%
	丹酚酸 B 含量	甲方提供	——
	丹参酮 II _A 含量	甲方提供	——
	盐酸小檗 碱含量	甲方提供	——
模拟剂 颗粒半 成品	性状	——	棕褐色均匀颗粒
	水分	通则 0832 第二法	不超过 6.0%
	微生物	非无菌产品微生物 限度检查：通则 1105、通则 1106、 通则 1107	需氧菌总数 $\leq 10^5$ cfu/g；霉菌和酵母 菌总数 $\leq 5 \times 10^2$ cfu/g；大肠埃希菌每 1g 不得检出；沙门菌每 10g 不得检 出；耐胆盐革兰阴性菌应小于 10^2 cfu/g
	粒度	通则 0982 第二法双 筛分法	不能通过一号筛与能通过五号筛的 总和不得超过 10%
模拟剂 成品	性状	——	棕褐色均匀颗粒
	水分	通则 0832 第二法	不超过 8.0%

	微生物	非无菌产品微生物 限度检查：通则 1105、通则 1106、 通则 1107	需氧菌总数 $\leq 10^5$ cfu/g；霉菌和酵母 菌总数 $\leq 5 \times 10^2$ cfu/g；大肠埃希菌每 1g 不得检出；沙门菌每 10g 不得检 出；耐胆盐革兰阴性菌应小于 10^2 cfu/g
	装量差异	通则 0104【装量差 异】	$\pm 5\%$
	粒度	通则 0982 第二法双 筛分法	不能通过一号筛与能通过五号筛的 总和不得超过 15%

丹酚酸 B

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-
[甲酸-水（1:59）]（33:67）为流动相，流速 $1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ，检测波长，286nm。理
论板数按丹酚酸 B 峰计算应不低于 2000。

对照品溶液的制备 取丹酚酸 B 对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml
约含 0.2mg 的溶液，摇匀，即得。

供试品溶液的制备 取装量差异项下的本品，研细，混匀，取约 0.5g，精密
称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%甲醇 25ml，密塞，称定重量，超声处理
（功率 250W，频率 33kHz）20min，取出，放冷，再称定重量，用 75%甲醇补足
减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液 $5\mu\text{l}$ 与供试品溶液 $10\mu\text{l}$ ，注入液相色谱仪，
测定，即得。

本品每袋含丹参以丹酚酸 B（ $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$ ）计，不得少于 20mg。

丹参酮 II_A

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以甲醇-
水（72:28）为流动相，流速 $1\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ，检测波长，270nm。理论板数按丹参酮
II_A 峰计算就不低于 2000。

对照品溶液的制备 取丹参酮 II_A 对照品适量，精密称定，置棕色量瓶中，
加甲醇制成每 1ml 约含 0.01mg 的溶液，摇匀，即得。

供试品溶液的制备 取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取约 0.5g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 75%甲醇 25ml，称定重量，超声处理（功率 250W，频率 33kHz）20min，取出，放冷，再称定重量，用 75%甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液 10 μ l 与供试品溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，测定，即得。

本品每袋含丹参以丹参酮 II_A (C₁₉H₁₈O₃) 计，不得少于 0.7mg。

盐酸小檗碱

色谱条件与系统适用性试验 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以乙腈-0.05mol/L 磷酸二氢钾溶液(50:50)（每 100ml 中加十二烷基硫酸钠 0.4g，再以磷酸调节 pH 值为 4.0）为流动相，流速 1ml·min⁻¹，检测波长，345nm。理论板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 5000。

对照品溶液的制备 取盐酸小檗碱对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1ml 约含 0.07mg 的溶液，摇匀，即得。

供试品溶液的制备 取装量差异项下的本品，混匀，取适量，研细，取约 0.5g，精密称定，置锥形瓶中，精密加入甲醇 25ml，称定重量，超声处理 20min，再称定重量，用甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10 μ l，注入液相色谱仪，测定。

本品每袋含黄连以盐酸小檗碱 (C₂₀H₁₈ClNO₄) 计，含小檗碱 (C₂₀H₁₇NO₄) 不得少于 12.5mg。