

ICS
CCS

DB 4117

驻 马 店 市 地 方 标 准

DB 4117/T XXXX—XXXX

口服液兽药生产企业标准化建设指南

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

驻马店市市场监督管理局 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由驻马店市农业农村局提出。

本文件由驻马店市畜牧兽医标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：驻马店市产品质量检验检测中心、信阳市畜牧兽医技术服务中心、新蔡县畜牧技术推广站、遂平县动物卫生监督所、汝南县农机技术推广站、汝南县农业综合行政执法大队、西平县畜牧综合服务中心、西平县农业综合行政执法大队、正阳县畜牧技术服务中心、上蔡县兽药饲料（动物产品）质量检验监测中心、汝南县动物疫病预防控制中心、滑县农业综合行政执法大队、泌阳县动物疫病预防控制中心、济源产城融合示范区检验检测中心、确山县畜牧技术服务中心、牧野区农业农村局。

本文件主要起草人：马宁、孙何云、孙华伟、魏艳艳、马辉、杜萍、王满红、王晓飞、吴娜、邱玉娥、刘娜、李记蕾、刘芳、冯笑丽、宋振平、李爽、张琳静、卢苗蕊、孙妍秋、翟永杰。

本文件为首次发布。

口服液兽药生产企业标准化建设指南

1 范围

本文件规定了口服液兽药生产企业规范化管理相关的术语和定义、基本要求、厂区建设、工艺要求、管理要求、确认与验证等技术。

本文件适用于包括内服溶液剂、内服乳剂、合剂等剂型口服液兽药生产企业的标准化建设，不适用于混悬剂口服液的生产。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《中华人民共和国兽药典》

《兽药生产质量管理规范》（农业农村部公告 第292号）

《农业部公告 第1708号》

DB4117_T 370-2023 粉剂兽药生产企业标准化建设指南

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

口服液

包括内服溶液剂、内服混悬剂、内服乳剂、合剂等。

3.2

内服溶液剂

指原料药物溶解于适宜溶剂中制成供内服的澄清液体制剂。

3.3

内服混悬剂

指难溶性固体原料药物，分散在液体介质中，制成的供内服的混悬液体制剂，也包括干混悬剂或浓混悬液。

3.4

内服乳剂

指两种互不相溶的液体制成的供内服的水包油型液体制剂。

3.5

合剂

指饮片用水或其他溶剂，采用适宜方法提取制成的口服液体制剂，又称口服液。

3.6

验证

指证明任何操作规程（方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列活动。

3.7

洁净区

指需要对环境中尘粒及微生物数量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其使用应当能够减少该区域内污染物的引入、产生和滞留。

4 基本要求

4.1 资质

4.1.1 口服液体制剂需进行合理的工艺布局，确保人、物流操作顺畅、合规，各工序应有独立的生产操作间，并配备适宜的辅助间。

4.1.2 口服液体制剂生产须具备与其生产相适应的洁净厂房和设施，包括空气净化系统、工艺用水系统、照明、清洁、卫生清洁设施等。

4.1.3 对于口服液体制剂的称量、配液、过滤、灌装以及直接接触兽药的包装材料最终处理后的暴露环境要求为D级。

4.1.4 中药口服液体制剂应根据生产工艺的要求配置相应的灭菌设施。

4.2 机构与人员

4.2.1 企业应当建立与兽药生产相适应的管理机构。

4.2.2 企业应当设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。质量管理部门可以分别设立质量保证部门和质量控制部门。

4.2.3 质量管理部门应当参与所有与质量有关的活动，负责审核所有与本规范有关的文件。

4.2.4 关键人员应为企业的全职人员，至少包括企业负责人、生产管理负责人和质量管理负责人。质量管理负责人和生产管理负责人不应互相兼任。

4.2.5 生产管理负责人应当至少具有药学、兽医学、生物学、化学等相关专业本科学历（中级专业技术职称），具有至少三年从事兽药（药品）生产或质量管理的实践经验，其中至少有一年的兽药（药品）生产管理经验。

4.2.6 质量管理负责人应至少具有药学、兽医学、生物学、化学等相关专业本科学历或中级专业技术职称，具有至少五年从事兽药（药品）生产或质量管理的实践经验，其中至少一年的兽药（药品）质量管理经验。

5 厂区建设

5.1 选址与布局

- 5.1.1 厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护应符合兽药生产要求。
- 5.1.2 企业生产环境整洁，生产、行政、生活和辅助区的总体布局应合理，厂区内的人流、物流走向应合理；厂区的地面、路面等设施及厂内运输等活动不应兽药的生产造成污染。
- 5.1.3 厂房应有适当的照明、温度、湿度和通风。
- 5.1.4 厂房、设施的设计和安装应能够有效防止昆虫或其他动物进入。
- 5.1.5 厂房、生产设施和设备应根据所生产兽药的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用。

5.2 分区

参见《粉剂兽药生产企业标准化建设指南》中相关要求。

5.3 设备

- 5.3.1 口服液兽药企业根据生产实际需求采购与生产品种相适应的设备，设备选型应充分考虑产能需求，结合环境控制要求，尽可能配置自动化生产设备，实现生产过程密闭控制减少污染风险。
- 5.3.2 接触药液的设备材质不得与药液发生反应、吸附药液或向药液中释放有影响物质，一般多采用不锈钢材质。
- 5.3.3 中药与化药口服溶液剂生产过程中接触药液的生产设备及管路不宜共用，以减少交叉污染。
- 5.3.4 生产设备、容器应有明显的状态标记，标明所加工产品名称、批号等。
- 5.3.5 生产设备应使用密闭管路连接，以减少污染风险。
- 5.3.6 主要设备应包括配液罐、过滤设备、灌装机、轧盖(塞)机、旋盖机、铝箔封口机、贴标机、二维码扫描设备，根据使用物料及生产工艺的不同，还应有洗瓶机、干燥灭菌设备、湿热灭菌柜等。生产内服乳剂还需要有乳化机、均质机等。
 - 5.3.6.1 配液罐：多采用316L不锈钢，根据工艺要求应设置适当的保温、夹套等辅助设施，用于工艺要求的升降温和保温。搅拌形式可根据产品性质、需要的搅拌力度等选型，主要分为桨式、锚式、框式等。根据分布位置主要包括上机械式搅拌和底搅拌，搅拌应采用轴封或机械密封以防止灭菌加压等情况脱落异物。药液配置罐要配置喷淋球，用于配液罐的清洁。
 - 5.3.6.2 灌装机：主体材质应为不锈钢材质，接触药液的部分多采用316L不锈钢。常用的口服液灌装机可分为以下几个工位：理瓶→排整→灌装。
 - 5.3.6.3 理瓶机：将无序的瓶子投入到转盘中，通过输送带传递到理瓶部位，将瓶子整理成正立的位置，并将瓶子输送到灌装机。
 - 5.3.6.4 理盖机：将无序的瓶盖按正向或反向整理排序，并将瓶盖盖在包装容器瓶口。多采用振动理盖、勾取式供盖设计，将瓶盖套在瓶口上，具有倒盖自动剔除回到上盖的功能。
 - 5.3.6.5 旋盖机：采用有回旋式旋盖、直列式旋盖等方式，多与理盖机配套使用。通过选配不同旋盖装置，可实现塑料螺纹盖、铝盖、压入式盖子等多种形式封盖。
 - 5.3.6.6 电磁感应铝箔封口机：通过磁热转化原理，将瓶盖内铝箔垫片与包装瓶密封。当包装瓶经过封口机的磁感应区时，盖内铝箔垫片会被感应识别，附着在垫片上的金属铝瞬间发生炽热将垫片上的黏合层融化到瓶口处实现密封。

5.4 制药用水

- 5.4.1 制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国兽药典》的质量标准及相关要求。
- 5.4.2 无菌制剂的提取用水应当采用纯化水，纯化水应符合《中国兽药典》纯化水质量标准。
- 5.4.3 检查水机是否运行正常、分配系统回水流量、水温等是否正常，并完成相关记录。
- 5.4.4 检查工艺用水系统是否在灭菌效期内，贮罐、水机空气滤芯是否在灭菌、完整性测试效期内。

5.4.5 生产的工艺用水及直接接触兽药的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水应符合《中国兽药典》纯化水质量标准。生产用水应使用新制备的纯化水，其贮存时间应经过验证确认。

6 工艺要求

6.1 技术要点

- 6.1.1 生产前对生产场所和设备进行检查，应清洁，无上批产品遗留物。
- 6.1.2 工艺用水符合产品工艺要求，口服液体制剂生产配液工艺用水及直接接触兽药的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水应符合纯化水质量标准。
- 6.1.3 配液按生产工艺规程进行，执行双人复核，防止出现投料偏差。
- 6.1.4 按工艺要求选用相应滤径的过滤滤芯，应考虑其材质不与药液发生反应，使用前后应检测滤芯完好性。
- 6.1.5 灌装机的灌装精度应达到产品装量要求。
- 6.1.6 盖塞、轧盖/旋盖或封口应严密，不漏液。
- 6.1.7 灭菌(必要时)后的产品微生物限度符合标准要求。
- 6.1.8 生产结束后及时进行清场，防止发生交叉污染和混淆。
- 6.1.9 进行物料平衡检查，超出标准规定范围必须进行偏差调查，制定纠正预防措施。

6.2 称量投料

- 6.2.1 进入备料室的原辅料或中间产品，必须除去外包装或经净化处理，并附上物料标识，标明品名、批号、数量。
- 6.2.2 生产混悬液的原料，其不溶性药物的颗粒度应达到规定要求。
- 6.2.3 称量人核对原辅料、中间产品的品名、批号、合格证等，确认无误后，按规定的方法和生产指令的定额量称量、记录、签名。
- 6.2.4 称量操作执行双人复核，复核人核对称量后的原辅料、中间产品的品名、数量，确认无误后记录、签名。
- 6.2.5 需折计含量投料的原辅料、中间产品，计算结果先经复核无误后再称量。
- 6.2.6 配好的原辅料装入洁净密闭容器中，附上标识，标明品名、批号、规格、数量、称量人、日期等。
- 6.2.7 剩余原辅料、中间产品按原包装密封保存，附上标识，标明剩余数量，放备料间保存并记录、签名。
- 6.2.8 称量设备应定期进行校准或检定。
- 6.2.9 称量通常应在专门设计的称量室内进行，有相应的除尘设施。称量间相对于其他房间应当相对负压，并有压差指示装置。

6.3 配制

- 6.3.1 口服液配制使用的纯化水，应符合纯化水质量标准要求。
- 6.3.2 配料人员按操作规程进行配制操作，配制工艺条件符合工艺规程要求，配制过程执行双人复核，并及时记录。
- 6.3.3 配制好的药液应按中间产品质量标准规定进行性状、pH 值、相对密度、含量等质量检验。调整含量后需经复核检验合格，方可放行。
- 6.3.4 口服液中若加附加剂，其品种与用量应符合国家标准的有关规定，不得影响产品的质量和稳定性。
- 6.3.5 混悬剂中的混悬物应分散均匀，不应很快下沉并不得结块。混悬液的沉降体积比应符合规定。

6.3.6 合剂若加蔗糖作为附加剂，除另有规定外，其含蔗糖量不得高于20% (g/mL)。

6.3.7 配制中添加防腐剂、抑菌剂的品种和用量应当无害、不影响疗效和降低制剂的生物利用度，对质量标准规定的检验方法无干扰。

6.4 过滤

6.4.1 按工艺要求选用适宜材质和孔径的滤材及过滤方法。根据产品和工艺特点，可采用适当的预过滤方法。

6.4.2 滤材按品种专用，每天清洗消毒。必要时，过滤器使用前要进行完整性检查。

6.4.3 过滤效果应经验证确认。

6.4.4 药液自配制至灌装、灭菌(必要时)时间间隔，应经过验证。

6.5 洗瓶、干燥

6.5.1 根据瓶子的规格、形状，选用适宜的清洁及清洗方法。粗洗时应洗净瓶子内外壁，清洗效果经验证确认。

6.5.2 瓶子以纯化水精洗后及时干燥，干燥后的瓶子应有防止再污染的措施，瓶子存放时间应经验证确定。

6.5.3 直接接触药液的内塞，用清洁剂，饮用水洗净后，用纯化水精洗，以适宜消毒方法消毒或以酒精浸泡后使用。

6.5.4 使用免洗洁净瓶和洁净瓶盖，应经净化处理后传到洁净区。洁净瓶及洁净瓶盖应密闭包装，经微生物限度检测合格，才可使用。

6.5.5 免洗洁净瓶和洁净瓶盖供应商应有相应资质证明。

6.6 灌装、轧盖/旋盖

6.6.1 灌装机上的容器、管件、针头、软管等使用前用纯化水清洗干净并经消毒。应选用不脱落微粒的材质，特殊品种的设备及器具应专用。

6.6.2 灌装初期应检查装量，调整至灌装量符合要求后，正式开始灌装操作。

6.6.3 灌装过程中应定时进行装量检查，装量出现偏差时，应及时进行调整。

6.6.4 配制好的药液应在规定时间内灌装完毕。

6.6.5 轧盖/旋盖紧密度应随时检查，剔除不合格品，出现异常时，及时调整。

6.6.6 拧盖、热封应随时检查拧盖质量及热封口质量，剔除不合格品，出现异常时，及时调整。

6.6.7 装有中间产品的容器应有标识，注明品名、规格、批号、日期、班次、操作者等。

6.7 灭菌

6.7.1 灭菌采用湿热灭菌或其他适宜的灭菌方式，不得影响产品质量及产品稳定性。

6.7.2 湿热灭菌宜选用双扉式灭菌柜，如采用单扉式灭菌柜，应有防止灭菌前后中间产品混淆的措施。

6.7.3 药液从过滤到灭菌，其间隔不得超过工艺规定的时间。

6.7.4 灭菌工艺方法应经验证确认，验证后的灭菌程序不得随意更改。定期对灭菌柜及灭菌方法进行再验证。

6.7.5 每批产品灭菌前应核对品名、批号、数量，严格按灭菌标准操作规程操作，并做好记录。

6.7.6 灭菌过程中密切关注灭菌参数，有异常及时进行处理。

6.7.7 灭菌时应及时做好记录，打印灭菌数据或曲线图谱放入批生产记录中。

6.7.8 灭菌后中间产品按灭菌柜编号分开存放，应逐柜取样，分别进行微生物限度检查。

6.8 包装、物料平衡检查、清场、生产记录管理

参见《粉剂兽药生产企业标准化建设指南》中相关要求。

7 管理要求

7.1 质量控制

7.1.1 配料：称量环节应对原辅料标识、检验报告单、数量等项目进行质量控制。

7.1.2 配制

7.1.2.1 配液环节应每批次对药液性状、pH值、含量、相对密度进行进行监测。

7.1.2.2 过滤环节应每批次对药液澄清度、过滤器完整性进行监测。

7.1.3 洗瓶、盖

7.1.3.1 洗涤环节应定时对清洁度进行质量控制。

7.1.3.2 干燥（灭菌）过程应定时对温度、微生物限度进行进行监测。

7.1.4 灌装

7.1.4.1 灌装过程中应随时对装量进行监测。

7.1.4.2 轧盖/旋盖过程中应随时对严密度、外观等指标进行监测。

7.1.4.3 封口环节应随时对严密度进行监测。

7.1.5 灭菌

灭菌产品应对性状、微生物限度进行质量控制。

7.1.6 包装

7.1.6.1 贴签环节应对牢固、位正、外壁清洁、批号、二维码等文字信息进行质量控制。

7.1.6.2 装盒环节应对数量、批号、说明书、标签进行质量控制。

7.1.6.3 装箱环节应对数量、箱签、批号、二维码等文字信息、封箱牢固进行质量控制。

7.2 其他管理

物料与产品、产品销售与召回、自检、文件管理参照《粉剂兽药生产企业标准化建设指南》中相关要求执行。

8 确认与验证

8.1 确认、验证要点

8.1.1 厂房及辅助设施

生产厂房：布局合理，符合兽药GMP要求；

8.1.2 主要生产设备

8.1.2.1 配液罐：对搅拌速度、温度及热分布、定量准确度、含量均匀度、批量确认等参数进行验证。

8.1.2.2 过滤器：对过滤器完整性、过滤效果等参数进行验证。

8.1.2.3 洗瓶机：对洗瓶速度、瓶子破损率、瓶子可见异物、残留水量等参数进行验证。

8.1.2.4 烘箱：对空载热分布、满载热分布、满载热穿透、干燥效果等参数进行验证。

8.1.2.5 灌装机：对速度、装量等参数进行验证。

8.1.2.6 轧盖/旋盖（拧盖、热封机）：对速度、拧盖效果、封口严密度等参数进行验证。

8.1.2.7 灭菌柜：开展空载热分布、满载热分布、满载热穿透、生物指示剂挑战试验。

8.1.2.8 设备清洁:对表面清洗效果、活性成分残留(淋洗水和棉签擦拭)、不溶性微粒、微生物限度等参数进行验证。

8.1.3 工艺

对各工序生产系统要素、各工序工艺变量开展必要的验证。

8.2 其他要求

还应满足《粉剂兽药生产企业标准化建设指南》中的相关要求。
