

ICS  
CCS

# DB 4117

驻 马 店 市 地 方 标 准

DB 4117/T XXXX—XXXX

## 片剂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、确山县产品质量检验检测中心、西平县畜牧综合服务中心、修武县农业综合行政执法大队、汝南县农机技术推广站、新蔡县市场监督管理局、确山县农业综合行政执法大队、商水县农业试验示范中心、上蔡县农业综合行政执法大队、平舆县农业综合行政执法大队、滑县农业综合行政执法大队、济源产城融合示范区检验检测中心、汝南县畜牧兽医技术服务中心、泌阳县农业行政综合执法大队、商丘市梁园区农业综合行政执法大队。

本文件主要起草人：马宁、李建立、冯艳丽、侯亚伟、郑海鹏、李云慧、张振华、马辉、付艳峰、冯倩倩、李紫尘、王全振、班新坦、谷良、宋振平、卢苗蕊、张琳静、刘华、霍冉、陈文。

本文件为首次发布。

# 片剂兽药生产企业标准化建设指南

## 1 范围

本文件规定了片剂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。

本文件适用于片剂兽药生产企业的标准化建设。

## 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

#### 片剂

为圆片状或异形片状固体制剂，以内服普通片为主，另有咀嚼片、泡腾片、缓释片及肠溶片等。

### 3.2

#### 内服溶液剂

指原料药溶解于适宜溶剂中制成供内服的澄清液体制剂。

### 3.3

#### 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。

### 3.4

#### 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 应具备与所生产片剂相适应的设备、设施，确保生产厂房、环境、设备、卫生符合要求。
- 4.1.2 应保证产品按照批准的生产工艺、质量标准进行生产和控制。
- 4.1.3 片剂生产加工应按批准的工艺规程进行，并证明严格按照质量要求和规格标准生产产品。
- 4.1.4 企业应使用符合规定要求的原辅料、包装容器和标签，并具有合适的贮存和运输设备。
- 4.1.5 企业应对全生产过程进行严密且有效的控制和管理。
- 4.1.6 应对生产加工的关键步骤和加工产生的重要变化进行验证。
- 4.1.7 片剂制剂暴露工序的生产环境，应当按照D级洁净区的要求设置。
- 4.1.8 质量标准有微生物限度检查等要求或对生产环境有温湿度要求的产品，应有与其要求相适应的生产环境和设施。

### 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 片剂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 接触药物的设备材质不得与药物发生反应、吸附药物或向药物中释放有影响物质，一般多采用不锈钢材质。
- 5.3.3 生产设备应使用密闭管路连接，以减少污染风险。
- 5.3.4 生产设备及管路应易于清洁，化药与中药产品的主要生产设备宜分开。
- 5.3.5 应尽可能采用全密闭的设备进行生产，对易产生粉尘的工序及设备应安装捕尘吸尘装置。
- 5.3.6 主要设备包一般包括粉碎机、电动筛、混合机、干燥机、整粒机，片剂还须配置压片机、筛片机、数片机(片重自动称量装置)、铝塑包装机、二维码扫描设备等。
- 5.3.6.1 制粒机：将药粉制备成颗粒，可采用高剪切和低剪切湿法制粒(以水或有机溶剂制备黏合剂)、软材挤压制粒、干法制粒(干挤等)等方式，所用设备一般应为密闭操作。
- 5.3.6.2 干燥机：多使用沸腾干燥机，主要用于颗粒及粉体物料的干燥。沸腾干燥机一般由上桶、中桶、料桶、底桶、布袋除尘、辅助设备系统构成。通过PLC系统对沸腾干燥机进行控制，按工艺规程设定程序和参数，空气经空气处理系统过滤、加热后进入主机，物料经热空气流化，水分迅速蒸发，物料被快速干燥。
- 5.3.2.5 混合机：将药粉或颗粒混合均匀，一般有夹壁式提升混合机、单臂式提升混合机等。提升混合机一般由基座、回转架、回转系统、升降系统、控制系统等部分组成。将物料方锥料仓推入回转架内，启动控制系统，将料仓定位夹紧，按设定的时间及转速进行自动混合。
- 5.3.2.6 压片机：宜选择旋转式压片机，可根据产能需要选用多冲头压片机，压片机应配有除尘器，在压片中吸除产生的粉尘和压片机上积累的药粉，同时应配备筛片机对压出的药片进行筛分，清除药片表面及掺杂的药粉。
- 5.3.2.7 铝塑泡罩包装机：对片剂进行包装的设备，其通过PVC加热装置对PVC进行加热至设定温度，通过泡罩成型模具将软化的PVC吹成泡罩，通过自动上片装置进行填片，再经热封装置将铝箔与PVC热封，经批号打印及冲裁装置裁切后进行包装。

## 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，应确认无上批遗留物。
- 6.1.2 工艺用水符合产品工艺要求。
- 6.1.3 配料按生产工艺规程进行，应执行双人复核，防止出现投料偏差。
- 6.1.4 压片或包装精度应达到产品片重或装量要求。
- 6.1.5 片剂应表面光滑、无色斑花斑。
- 6.1.6 生产结束后及时进行清场，防止发生交叉污染和混淆。

6.1.7 做好物料平衡检查，超出标准规定范围必须进行偏差调查，制定纠正和预防措施。

## 6.2 预处理、称量和配料

6.2.1 进入备料室的原辅料或中间产品，必须除去外包装并经净化处理，并附上产品标识，标明品名、批号、数量。

6.2.2 需要预处理的原辅料，使用前按工艺要求进行粉碎过筛。液体原料必要时应过滤、除去异物。筛网和滤网每次使用前后，应检查其是否完好。

6.2.3 过筛前核对物料品名、规格、批号和重量等。过筛后的原辅料应在盛器内外附上标签，写明品名、规格、重量、代号、批号、日期和操作者等，做好相关记录。

6.2.4 称量人核对原辅料的品名、批号、合格证等，确认无误后，按规定的方法和生产指令的定量称量、记录、签名。称量操作执行双人复核，复核人核对称量后的原辅料的品名、数量，确认无误后记录、签名。

6.2.5 需计算后称量的原辅料，计算结果先经复核无误后再称量。

6.2.6 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。

6.2.7 称量设备每班使用前应进行校准，并记录，定期由有资质的机构进行检定。

6.2.8 称量通常应在专门设计的称量室(一般为层流罩设计)内进行，有相应的除尘设施。

6.2.9 配好的物料装在清洁的容器里，容器内、外都应有标签，写明物料品名、规格、批号、重量、日期和操作者姓名。

## 6.3 制粒

6.3.1 按操作规程进行制粒操作，制粒工艺条件符合工艺规程要求。

6.3.2 制粒时，必须按规定将原辅料混合均匀，加入黏合剂，对主药含量小或有剧毒药物的品种，应按药物的性质用适宜的方法使药物均匀度符合规定，一个批号分几次制粒时，颗粒的松紧要一致。

6.3.3 进行黏合剂制浆时，不断搅动不得糊锅，待温度降到室温才可使用

6.3.4 采用先制软材，再用制粒机制成湿颗粒时，要控制软材质量，软硬适中。筛网材质应选用不锈钢或尼龙材质，选择适合目数的筛网，制粒前后检查筛网是否完好。

6.3.5 采用高速湿法颗粒机制粒时，按工艺要求设定干混、湿混时间、搅拌桨和制粒刀的速度与加入黏合剂的量。当混合制粒结束时，彻底将混合器的内壁、搅拌桨和盖子上的物料擦刮干净，以减少损失，消除交叉污染的风险。

6.3.6 对黏合剂的品种、温度、浓度、数量、流化喷雾法制粒的喷雾、颗粒翻腾状态以及干压制粒的压力等技术条件，必须按品种特点制订必要的技术参数，严格控制操作。

6.3.7 流化床法制粒、乙醇法制粒时应注意防爆。

## 6.4 干燥

6.4.1 按品种通过验证制订的干燥参数，控制干燥盘中的湿粒厚度、数量，干燥过程中应按规定翻料，并记录。

6.4.2 严格控制干燥温度，防止颗粒熔融、变质，并定时记录温度。

6.4.3 采用流化床干燥时所用的空气应净化除尘，排出的气体要有防止交叉污染的措施。操作中随时注意流化室温度，颗粒流动情况，应不断检查有无结料现象。更换品种时必须洗净或更换滤袋。

6.4.4 应定期检查干燥温度的均匀性。

6.4.5 乙醇法制颗粒干燥时应注意防爆，干燥温度应控制在50~60℃。

6.4.6 烘干后的颗粒必须进行水分检测，符合标准规定才可放行。

## 6.5 整粒与总混

6.5.1 整粒及总混岗位必须装有除尘装置。

6.5.2 整粒机的落料漏斗应装有金属探测器，除去意外进入颗粒中的金属屑。

6.5.3 整粒时应选择适合目数的筛网，整粒前后检查筛网是否完好。

6.5.4 宜采用二维或三维混合机进行总混，每一混合罐次为一个批号。

6.5.5 混合机内的装量一般不宜超过该机总容积的2/3,最大及最小混合量应经过验证确认。

6.5.6 混合好的颗粒料装在洁净的容器内，附上标识，写明品名、规格、批号、重量、日期和操作者等，及时送中车间贮存。

6.5.7 配制好的颗粒需进行含量检测，并出具检验报告。

## 6.6 压片

6.6.1 压片室与外室保持相对负压，装有除尘装置。室内应根据工艺要求控制温度和湿度。

6.6.2 压片机应装有除尘装置。

6.6.3 压片前核对颗粒品名、规格、批号和重量等信息，做好相关记录。

6.6.4 压片工段应设冲模室，由专人负责冲模的核对、检测、维修、保管和发放。建立冲模使用档案和冲模清洁保养管理制度，保证冲模质量，提高冲模使用率。

6.6.5 追查原因并及时更换。为防止片重和厚度差异，必须控制冲头长度。

6.6.6 使用前必须核对品名、规格，冲头应字迹清晰、表面光洁。

6.6.7 根据颗粒含量计算标准片重。压片前应试压，并检查片重、硬度、厚度、崩解度、脆碎度和外观，必要时可根据品种要求增测含量、溶出度或均匀度，符合要求后才能开车。

6.6.8 压片机的加料宜采用密闭加料装置，减少粉尘飞扬。

6.6.9 压制好的半成品放在清洁干燥的容器中，附上标识，写明品名、规格、批号、重量、操作者姓名、生产日期等信息，置中车间贮存。

6.6.10 压片过程中取出的用于测试或其他目的药片不应放回成品中。

6.6.11 生产过程中应定时(一般不超过30min) 抽样检查片重，并及时进行装量和压力调整。随时检查药片外观，不得有裂片、毛边、花片、残片等。

## 6.7 包装

6.7.1 内包装和外包装分别在D级洁净区和一般生产区分开进行，可通过轨道连接，但轨道不应互相穿越。

6.7.2 内包装材料在使用前应经预处理：包装瓶用饮用水洗干净，最后用纯化水冲洗并经干燥灭菌，清洁贮存，贮存时间不得超过3天,超过规定时间应重洗。直接接触兽药的内包装材料不应与兽药起化学反应，采取适当方法清洁消毒 后干燥密闭保存。如采用免清洁内包装材料，供应商应有免清洁包材的资质证明。

6.7.3 旋转式分装机和铝塑包装机应有除尘装置。

6.7.4 数片用具应专人检查、管理。

6.7.5 操作前应核对待包装品的名称、规格、批号、数量是否与领用的包装材料、标签、说明书一致；是否与产品工艺规程要求相符。

6.7.6 检查标签上的二维码信息是否与待包装品及标签的信息一致。

6.7.7 包装岗位或生产线应有明显的生产状态标识，标明产品名称、批号、规格和批量。

6.7.8 包装岗位有多条生产线包装时，需要对各生产线进行有效隔离。

- 6.7.9 包装全过程应随时检查PVP泡罩和铝箔热压熔合均匀、密封严密性，批号应清晰正确。
- 6.7.10 贴签、包装、装箱过程中随时检查品名、规格、批号及包装质量和数量。扫描每个瓶签、箱签二维码，完成一级码和二级码关联，并及时上传。
- 6.7.11 标签领用、打印、发放、退回应由专人负责，并按品种专柜上锁保管，做好领用、发放、退回记录。
- 6.7.12 包装结束后，应准确统计标签的数量，进行物料平衡计算并及时记录。标签领用数应等于实用数、残损数、剩余数之和。印有批号的标签和包装材料退回后，专人负责登记销毁，并做好销毁记录。
- 6.7.13 包装好的成品待检，摆放待检标识，检验合格后入库，更换合格标识。
- 6.7.14 需要返工重新包装的产品应经过风险分析，由风险分析小组评价风险等级，经质量管理负责人批准后方可返工处理。返工批号应与原批号不同，返工记录纳入批生产记录。

## 6.8 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 粉碎

7.1.1.1 原辅料：每批次对原辅料标识、检验报告单、异物、干湿度、性状等环节进行监测和控制。

7.1.1.2 粉碎过筛：每批次对细度、异物等指标进行监测和控制。

#### 7.1.2 配料

在称量过程中以每批一次的频次对产品的品种、规格、数量等指标进行监测和控制。

#### 7.1.3 制粒

以每批一次的频次对颗粒制备过程中的黏合剂浓度、温度、加入量、纯化水、筛网、粒度等关键指标进行监测和控制。

#### 7.1.5 烘干

7.1.5.1 烘箱：随时对烘箱的温度、时间、清洁度等指标进行监测和控制。

7.1.5.2 沸腾床：随时对沸腾床的温度、滤袋完好、清洁度等关键指标进行监测和控制。

7.1.5.3 颗粒：每批次对于筛网进行监测和控制。

#### 7.1.6 总混

每批次对于颗粒的总混时间和粒度、水分、含量等关键指标进行监测和控制。

#### 7.1.7 颗粒分装

随时对半成品的装量、平均装量、装量差异等关键指标进行监测和控制。

#### 7.1.8 压片

7.1.8.1 每批次定时对平均片重进行监测和控制。

7.1.8.2 每次3-4次对片重差异进行监测和控制。

7.1.8.3 每批1次对硬度、崩解时限、脆碎度、含量、均匀度、溶出度进行监测和控制，随时对压片外观进行监测和控制。

#### 7.1.9 洗瓶

##### 7.1.9.1 纯化水

按照《中国兽药典》每月1次对纯化水进行全项监测，随时对纯化水的洁净度进行监测。

##### 7.1.9.2 瓶子



随时监测瓶子的干燥效果。

#### 7.1.10 包装

7.1.10.1 贴签：随时监测贴签的牢固、位正、外壁清洁、批号、二维码等文字信息。

7.1.10.2 装盒：每批次监测装盒的数量、批号、说明书、标签。

7.1.10.3 装箱：每箱监测包装箱的数量、箱签、批号、二维码等文字信息、封箱牢固程度。

#### 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

8.1.1.1 生产厂房：布局合理，符合兽药GMP要求。

8.1.1.2 空气净化系统：风速、风量、换气次数、压差、温湿度、悬浮粒子、沉降菌、浮游菌、高效过滤器过滤效率。

8.1.1.3 纯化水系统：供水能力达设计标准，水质符合《中国兽药典》标准。

##### 8.1.2 主要生产设备

8.1.2.1 高速混合制粒机：对搅拌桨、制粒刀转速，粒度分布调整等参数进行验证。

8.1.2.2 沸腾干燥器：对送风温度、风量调整、袋滤器效果、干燥均匀性、干燥效率等参数进行验证。

8.1.2.3 干燥箱：等温度、空载热分布、满载热分布、满载热穿透，风量及送排风等参数进行验证。

8.1.2.4 V型混合器：对转速、装载量确认、混合均匀性等参数进行验证。

8.1.2.5 高速压片机：对压力、转速、压片速度、充填量及压力调整、片重及片重差变化、硬度、厚度、脆碎度等参数进行检查和验证。

8.1.2.6 铝塑泡罩包装机：对吸泡及热封温度、热材压力、运行速度、泡罩密封性、切割比例等参数进行验证。

8.1.2.7 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。

---