

ICS
CCS

DB 4117

驻 马 店 市 地 方 标 准

DB 4117/T XXXX—XXXX

散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、西平县农业综合行政执法大队、确山县产品质量检验检测中心、正阳县农业综合行政执法大队、上蔡县动物疫病防疫检疫中心、泌阳县农业综合行政执法大队、确山县农业综合行政执法大队、遂平县农业综合行政执法大队、滑县农业综合行政执法大队、驿城区畜牧技术服务和动物疫病预防控制中心、平舆县农业综合行政执法大队、开封市农业综合行政执法支队一大队。

本文件主要起草人：马宁、丁琳琳、李云慧、李洪涛、刘喜恒、刘春霞、王晓飞、王永刚、冯艳丽、李紫尘、朱永华、刘芳、李记蕾、徐红科、宋振平、李芳果、李彦、费东红、付颜群、单嘉男。

本文件为首次发布。

散剂兽药生产企业标准化建设指南

1 范围

本文件规定了散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。

本文件适用于散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

散剂

散剂指饮片或提取物经粉碎均匀混合制成的干燥粉末状制剂，分为内服散剂和外用散剂。本节中的散剂要求只适用于内服散剂。

3.2

饮片

药材经净制、切制或炮炙等炮制后，均称为“饮片”。

3.3

确认

指证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。

3.4

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。

3.5

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。

3.6

炮制

指用中草药原料制成药物的过程。有火制、水制或水火共制等加工方法。目的主要是加强药物效用，减除毒性或副作用，便于贮藏和便于服用等

4 基本要求

4.1 资质

- 4.1.1 应具备与所生产散剂相适应的设备、设施，确保生产厂房、环境、设备、卫生符合要求。
- 4.1.2 散剂生产线从投料到分装宜采用密闭式生产工艺，尽可能实现生产过程自动化控制。
- 4.1.3 应当对中药材和中药饮片的质量以及中药材前处理、中药提取工艺严格控制。在中药材前处理以及中药提取、贮存和运输过程中，应当采取措施控制微生物污染，防止变质。
- 4.1.4 中药材来源应当相对稳定，尽可能采用规范化生产的中药材。

4.2 机构与人员

- 4.2.1 企业应当建立与散剂兽药生产相适应的管理机构，并设立独立的质量管理部门。
- 4.2.2 企业的质量管理部门应当有专人负责中药材和中药饮片的质量管理。
- 4.2.3 专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员应当至少具备以下条件：
 - 具有中药学、生药学或相关专业大专以上学历，并至少有三年从事中药生产、质量管理的实际工作经验；或具有专职从事中药材和中药饮片鉴别工作五年以上的实际工作经验；
 - 具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力；
 - 具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力；
 - 根据所生产品种的需要，熟悉相关毒性中药材和中药饮片的管理与处理要求。
- 4.2.4 专职负责中药材和中药饮片质量管理的人员主要从事以下工作：
 - 中药材和中药饮片的取样；
 - 中药材和中药饮片的鉴别、质量评价与放行；
 - 负责中药材、中药饮片(包括毒性中药材和中药饮片)专业知识的培训；
 - 中药材和中药饮片标本的收集、制作和管理。

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、改造和维护应符合散剂兽药生产要求。
- 5.1.2 符合《粉剂兽药生产企业标准化建设指南》中的相关要求。
- 5.1.3 中药材和中药饮片的取样、筛选、称重等操作易产生粉尘的，应当采取有效措施，以控制粉尘扩散，避免污染和交叉污染，如安装捕尘设备、排风设施等。
- 5.1.4 直接入药的中药材和中药饮片的粉碎，应设置专用厂房(车间)，其门窗应能密闭，并有捕尘、除湿、排风、降温等设施，且应与中药制剂生产线完全分开。
- 5.1.9 中药标本室应当与生产区分开。

5.2 分区

5.2.1 生产区

- 5.2.1.1 散剂各工序的生产环境需符合一般生产区要求，门窗应能密闭，人员、物料进出及生产操作和各项卫生管理措施参照洁净区管理。
- 5.2.1.2 车间的布局应符合工艺流程的要求，各工序有独立的生产操作间，设置相对分离的功能区以减少污染和交叉污染，有合理的人流和物流设计，有足够的空间便于物料的存放和转运，对贮藏有特殊要求的、质量不稳定的兽药要有防潮等相应措施。
- 5.2.1.3 散剂生产车间应配备独立的中央除尘系统，以防止车间内生产时扬尘引起产品的交叉污染和对员工健康造成损害，以及粉尘外泄对环境产生影响。生产区粉尘产生点应配备有效的除尘设施，称量、投料等操作应在除尘控制间中进行。
- 5.2.1.4 中药材的前处理和粉碎，应在专用的厂房或车间内进行，一般应设置中药材拣选、清洗、切制、干燥、粉碎等前处理功能区，并有捕尘、除湿、排风、降温等设施，且与中药制剂生产线完全分开。
- 5.2.1.5 中药材前处理的厂房内应当设拣选工作台，工作台表面应当平整、易清洁，不产生脱落物；根据生产品种所用中药材前处理工艺流程的需要，还应配备洗药池或洗药机、切药机、干燥机、粗碎机、粉碎机 and 独立的除尘系统等。

5.2.2 仓储区、质量控制区、辅助区

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 散剂兽药生产的主要设备包括粉碎机、过筛机、烘干机和防止粉尘扩散设施。主要包括称量设备、粉碎机、过筛机、负压投料站(真空上料装置)、混合机、分装机以及在线清洗设备等。
- 5.3.2 应配备与中药材前处理工艺流程相适应的生产设备，如配置表面平整、易清洁、不产生脱落物的拣选工作台，洗药池或洗药机，切药机，干燥机，炮炙设备，粗碎机，粉碎机，电动筛等，并配置独立的除尘系统。
- 5.3.3 最终混合设备容积：粉剂、中药提取物制成的散剂不小于1立方米，其他散剂一般不小于2立方米。混合设备应具备良好的混合性能，混合、干燥、粉碎、暂存、主要输送管道等与物料直接接触的设施设备内表层，均应使用具有较强抗腐蚀性能的材质，并在设备确认时进行检查。
- 5.3.4 设备的设计、选型、安装、改造和维护应符合预定用途，尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，便于操作、清洁、维护以及必要时进行的消毒或灭菌。

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 中药材洗涤、浸润、提取用水的质量标准不应低于饮用水标准。
- 5.4.3 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。

6 工艺要求

6.1 技术要点

- 6.1.1 散剂生产车间应由具有医药工业设计资质的单位设计。
- 6.1.2 中药材应当按照规定进行拣选、整理、剪切、洗涤、浸润或其他炮制加工。未经处理的中药材不得直接用于提取加工。

6.1.3 鲜用中药材采收后应当在规定的期限内投料，可存放的鲜用中药材应当采取适当的措施贮存，贮存的条件和期限应当有规定并经验证，不得对产品质量和预定用途有不利影响。

6.1.4 在生产过程中应当采取以下措施防止微生物污染：

—— 处理后的中药材不得直接接触地面，不得露天干燥；

—— 应使用流动的工艺用水洗涤拣选后的中药材，用过的水不应用于洗涤其他药材，不同的中药材不应同时在同一容器中洗涤。

6.1.5 毒性中药材和中药饮片的操作应当有防止污染和交叉污染的措施。

6.2. 中药材前处理

6.2.1 净制

6.2.1.1 净选：检查需净选的中药材，并称量、记录。可根据工艺要求的具体情况，分别使用挑选、筛选、风选、水选、剪、切、刮、削、剔除、酶法、剥离、挤压、焊、刷、擦、火燎、烫、撞、碾串等方法。风选、筛选等粉尘较大的操作间应安装捕尘、吸尘设施。净选后药材装于合适容器中，经检查合格后交下工序或入库存放。

6.2.1.2 清洗：清洗厂房内应有良好的排水系统，地面不积水，易清洗，耐腐蚀。洗涤药材的设备或设施内表面应平整、光洁、易清洗、耐腐蚀，不与药材发生化学变化或吸附药材组分。药材洗涤应使用流动水，用过的水不得用于洗涤其他药材，不同的药材不宜在一起洗涤。按工艺要求对不同药材分别采用淘洗、漂洗、喷淋或抢水洗等洗涤方法。

6.2.1.3 干燥：洗涤后的药材应及时干燥。

6.2.2 切制

6.2.2.1 浸润：药材切制时，宜进行软化处理。需浸润的药材按其大小、粗细、软硬程度，分别采用喷淋、抢水洗、浸泡、润、漂、蒸、煮等方法，并根据操作时的季节、气候条件，严格掌握在工艺参数范围内。控制浸润的温度、用水量和时间等条件，做到药透水尽，不应出现药材伤水腐败、霉变、产生异味等变质现象。浸润药材符合切制要求后应及时切制。采用回转式减压浸润罐、气相置换式润药箱等软化设备，其工艺技术参数应经验证确认。

6.2.2.2 切制：根据不同药材和特性分别采用切、镑、刨、锉、劈等切制方法。按工艺要求将药材切成片、段、块、丝等，并符合炮制品标准。切制后药材装于合适容器中，经检查合格后及时交下工序或入库存存。

6.2.2.3 干燥：切制后应及时干燥。

6.2.3 炮制

6.2.3.1 将净制、切制后的药材进行火制、水制或水火共制等，包括炒、炙、制炭、煨、蒸、煮、炖、煨等炮炙方法，以及焊、制霜、水飞等其他方法。

6.2.3.2 按工艺要求严格控制加入辅料的数量、方法、时间以及炮炙时间、温度等。

6.2.3.3 炮炙方法应符合国家标准或医药部门制定的炮制规范。炮炙品应存放在洁净、耐热的容器内冷却，或适宜条件下冷却。炮炙后的药材应符合炮炙品标准要求，经检验合格后交下工序或入库存存。

6.2.4 干燥

6.2.4.1 根据药材性质和工艺要求选用不同的干燥方法和干燥设备，不宜露天干燥。

6.2.4.2 除另有规定外，干燥温度一般不超过80℃，含挥发性物质的不超过60℃。

6.2.4.3 干燥设备进风口应有适宜的过滤装置，出风口应有防止空气倒流装置。

6.2.4.4干燥后的药材应装入洁净容器中，每件容器均应附有标识，注明药材名称、编号、炮制批号、数量、规格、日期、操作者等。净药材经检验合格后交下道工序或入库保存。

6.2.5 粉碎

6.2.5.1 将药材加工成一定粒度的粉粒，其粒度的大小应根据制剂生产需求确定。

6.2.5.2 对于质地坚硬、不易切制的药材，应粉碎后提取；一些贵重药材常粉碎成细粉直接入药；另有一些药材粉碎成细粉后参与制剂成型，兼具赋形剂的作用。经粉碎的药材应说明粉碎粒度与依据，并注意出粉率。

6.2.5.3 含挥发性成分的药材应注意粉碎温度；含糖或胶质较高且柔软的药材应注意粉碎方法；毒性药材应单独粉碎。

6.2.5.4 粉碎车间内应安装捕尘、吸尘等设施，与净制、切制等共用生产车间时要有防潮、防止交叉污染的有效措施。粉碎后的物料应存放于洁净容器中，经检验合格后入库保存。

6.3 称量投料

6.3.1 粉碎好的粉末一般需脱去外包装(或外清)后进入暂存、称量室。

6.3.2 中药材粉末粒度、水分应达到规定要求。

6.3.3 称量人核对中药粉末的品名、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。

6.3.4 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。

6.3.5 剩余中药材粉末按原包装密封保存，附上标识，标明剩余数量，放备料间保存并记录、签名。

6.3.6 称量设备需定期进行校准和检定。

6.3.7 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。

6.3.8 投料宜采用负压投料站，有相应的除尘设施。可通过真空上料装置或利用重力传输物料至混合料仓，传输过程尽可能实现全密闭。

6.4 混合

6.4.1 混合机性能应经过验证，每一产品的投料方法、加料顺序、混合时间，应经过验证，以防止发生混合不均或过混等问题。

6.4.2 混合机的装载系数应与设备说明书标注内容一致并经验证，一般不超过混合机容量的2/3。

6.4.3 经过最后一次混合具有均一性的物料为一个批量，编为一个批号。

6.4.4 配料人员按操作规程进行混合操作，混合工艺条件符合工艺规程要求，混合过程执行双人复核，并及时记录。

6.4.5 混合好的物料应贮存在密闭容器中，多采用不锈钢混合料仓或中转料仓，标明品名、规格、批号、数量、配制人、配制日期等信息。

6.4.6 混合好的物料按中间产品质量标准规定进行性状、含量(如涉及)等项目检测，检测合格者方可进行包装。

6.4.7 混合好的物料若不立即分装，则其最长贮存时间需经过验证确认。

6.5 分装

6.5.1 根据批包装指令和半成品检验单，核对物料的品名、批号、数量、规格等按包装岗位SOP进行操作。

6.5.2 分装初期应检查装量，调整至装量符合要求后，正式开始分装操作。

6.5.3 分装过程中应启动装量在线检查，对不合格的产品自动剔除，如果装量频繁出现偏差时，应及时进行调整。

6.5.4 分装过程中随时检查包装袋打印批号质量和封口严密性。

6.5.5 分装后剩余物料半成品密封保存，做好物料标识，标明品名、规格、批号数量、日期等信息，贮存期限应经风险评估和验证确认。

6.6 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 中药材和中药饮片的质量应当符合兽药国家标准或药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范，并在现有技术条件下，根据对中药制剂质量的影响程度，在相关的质量标准中增加必要的质量控制项目。

7.1.2 中药材和中药饮片的质量控制项目应当至少包括：

- 鉴别；
- 中药材和中药饮片中所含有关成分的定性或定量指标；
- 外购的中药饮片宜增加相应原药材的检验项目；
- 兽药国家标准或药品标准及省（自治区、直辖市）中药材标准和中药炮制规范中包含的其他检验项目。

7.1.3 应建立生产所用中药材和中药饮片的标本，如原植（动、矿）物、中药材使用部位、经批准的替代品、伪品等标本。

7.1.4 对使用的每种中药材和中药饮片应当根据其特性和贮存条件，规定贮存期限和复验期。

7.1.5 应根据中药材、中药饮片的特性和包装方式以及稳定性考察结果，确定其贮存条件和贮存期限。

7.1.6 每批中药材或中药饮片应留样，留样量至少能满足鉴别的需要，留样时间应当有规定。

7.1.7 中药材和中药饮片贮存期间各种养护操作应当有记录。

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

生产厂房应布局合理，符合兽药GMP要求；

8.1.2 主要生产设备

8.1.2.1 应对在线称量设备的静态称量准确性、动态称量确认、剔除准确性进行确认。

8.1.2.2 应对粉碎机的粉碎速度、粉碎粒度进行确认。

8.1.2.3 应对混合机的搅拌速度、均匀度、批量进行确认。

8.1.2.4 应对分装机的速度、装量、封口严密度进行确认。

8.1.2.5 应对设备清洁的表面清洗效果、活性成分残留(如涉及)进行确认。

8.1.3 工艺

应对产品生产工艺中各工序生产系统要素、各工序工艺变量进行验证。

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。