

中华人民共和国农业农村部公告

第 292 号

根据《兽药生产质量管理规范(2020年修订)》第二百八十五条规定,现发布无菌兽药、非无菌兽药、兽用生物制品、原料药、中药制剂等5类兽药生产质量管理的特殊要求,作为《兽药生产质量管理规范(2020年修订)》配套文件,自2020年6月1日起施行。

特此公告。

- 附件:1. 无菌兽药生产质量管理的特殊要求
2. 非无菌兽药生产质量管理的特殊要求
3. 兽用生物制品生产质量管理的特殊要求
4. 原料药生产质量管理的特殊要求
5. 中药制剂生产质量管理的特殊要求

农业农村部
2020年4月30日

无菌兽药生产质量管理的特殊要求

第一章 范 围

第一条 无菌兽药是指法定兽药标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药,包括无菌制剂和无菌原料药。

第二条 本要求适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程。

第二章 原 则

第三条 无菌兽药的生产须满足其质量要求,应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染。生产人员的技能、所接受的培训及其工作态度是达到上述目标的关键因素,无菌兽药的生产应当严格按照设计并经验证的方法及规程进行,产品的无菌或其他质量特性绝不能只依赖于任何形式的最终处理或成品检验(包括无菌检查)。

第四条 无菌兽药按生产工艺可分为两类:采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品;部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。

第五条 无菌兽药生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区,采用机械连续传输物料的,应当用正压气流保护并监测压差。

第六条 物料准备、产品配制和灌装(灌封)或分装等操作应当在洁净区内分区域(室)进行。

第七条 应当根据产品特性、工艺和设备等因素,确定无菌兽药生产用洁净区的级别。每一步生产操作的环境都应当达到适当的动态洁净度标准,尽可能降低产品或所处理的物料被微粒或微生物污染的风险。

第三章 洁净度级别与监测

第八条 洁净区的设计应当符合相应的洁净度要求,包括达到“静态”和“动态”的标准。

第九条 无菌兽药生产所需的洁净区可分为以下4个级别:

A级:高风险操作区,如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域,应当用单向流操作台(罩)维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域应当均匀送风,风速为0.45 m/s,不均匀度不超过±20%(指导值)。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内,可使用较低的风速。

B级:指无菌配制和灌装等高风险操作A级洁净区所处的背

景区域。

C级和D级：指无菌兽药生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

以上各级别空气悬浮粒子的标准规定如下表：

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 ⁽³⁾	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}^{(2)}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A级 ⁽¹⁾	3520	不作规定	3520	不作规定
B级	3520	不作规定	352000	2900
C级	352000	2900	3520000	29000
D级	3520000	29000	不作规定	不作规定

注：

(1) A级洁净区(静态和动态)、B级洁净区(静态)空气悬浮粒子的级别为ISO 5,以 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的悬浮粒子为限度标准。B级洁净区(动态)的空气悬浮粒子的级别为ISO 7。对于C级洁净区(静态和动态)而言,空气悬浮粒子的级别分别为ISO 7和ISO 8。对于D级洁净区(静态)空气悬浮粒子的级别为ISO 8。测试方法可参照ISO 14644-1。

(2)在确认级别时,应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器,避免 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 悬浮粒子在远程采样系统的长采样管中沉降。在单向流系统中,应当采用等动力学的取样头。

(3)动态测试可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行,证

明达到动态的洁净度级别,但培养基模拟灌装试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

第十条 应当按以下要求对洁净区的悬浮粒子进行动态监测:

(一)根据洁净度级别和空气净化系统确认的结果及风险评估,确定取样点的位置并进行日常动态监控。

(二)在关键操作的全过程中,包括设备组装操作,应当对 A 级洁净区进行悬浮粒子监测。生产过程中的污染(如活生物)可能损坏尘埃粒子计数器时,应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。A 级洁净区监测的频率及取样量,应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。灌装或分装时,由于产品本身产生粒子或液滴,允许灌装点 $\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子出现不符合标准的情况。

(三)在 B 级洁净区可采用与 A 级洁净区相似的监测系统。可根据 B 级洁净区对相邻 A 级洁净区的影响程度,调整采样频率和采样量。

(四)悬浮粒子的监测系统应当考虑采样管的长度和弯管的半径对测试结果的影响。

(五)日常监测的采样量可与洁净度级别和空气净化系统确认时的空气采样量不同。

(六)在 A 级洁净区和 B 级洁净区,连续或有规律地出现少量

$\geq 5.0\mu\text{m}$ 的悬浮粒子时,应当进行调查。

(七)生产操作全部结束、操作人员撤出生产现场并经 15 ~ 20 分钟(指导值)自净后,洁净区的悬浮粒子应当达到表中的“静态”标准。

(八)应当按照质量风险管理的原则对 C 级洁净区和 D 级洁净区(必要时)进行动态监测。监控要求、警戒限度和纠偏限度可根据操作的性质确定,但自净时间应当达到规定要求。

(九)应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数,这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。

第十一条 应当对微生物进行动态监测,评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法(如棉签擦拭法和接触碟法)等。动态取样应当避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应当包括环境监测的结果。

对表面和操作人员的监测,应当在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外,可在系统验证、清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准⁽¹⁾如下:

洁净度级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (Φ90mm) cfu /4 小时 ⁽²⁾	表面微生物	
			接触 (Φ55mm) cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	-
D 级	200	100	50	-

注：

(1)表中各数值均为平均值。

(2)单个沉降碟的暴露时间可以少于4小时,同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

第十二条 应当制定适当的悬浮粒子与微生物监测警戒限度和纠偏限度。操作规程中应当详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

第十三条 无菌兽药的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	大容量(≥50 毫升)静脉注射剂(含非 PVC 多层共挤膜)的灌装;容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封的高污染风险产品的灌装(或灌装)
C 级	大容量非静脉注射剂、小容量注射剂、注入剂和眼用制剂等产品的稀配、过滤、灌装(或灌装);容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制的高污染风险产品的配制和过滤;直接接触兽药的包装材料最终处理后的暴露环境
D 级	轧盖;灌装前物料的准备;大容量非静脉注射剂、小容量注射剂、乳房注入剂、子宫注入剂和眼用制剂等产品的配制(指浓配或采用密闭系统的稀配)和过滤;直接接触兽药的包装材料和器具的最后一次精洗

洁净度级别	非最终灭菌产品生产操作示例
B级背景下的A级	注射剂、注入剂等产品处于未完全密封 ⁽¹⁾ 状态下的操作和转运,如产品灌装(或灌封)、分装、压塞、轧盖 ⁽²⁾ 等;注射剂、注入剂等药液或产品灌装前无法除菌过滤的配制;直接接触兽药的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放;无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装
B级	注射剂、注入剂等产品处于未完全密封 ⁽¹⁾ 状态下置于完全密封容器内的转运
C级	注射剂、注入剂等药液或产品灌装前可除菌过滤的配制、过滤;直接接触兽药的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放
D级	直接接触兽药的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

注:

(1) 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。

(2) 根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素,轧盖操作可选择在C级或D级背景下的A级送风环境中进行。A级送风环境应当至少符合A级区的静态要求。

第四章 隔离操作技术

第十四条 高污染风险的操作宜在隔离操作器中完成。隔离操作器及其所处环境的设计,应当能够保证相应区域空气的质量达到设定标准。传输装置可设计成单门或双门,也可是同灭菌设备相连的全密封系统。

物品进出隔离操作器应当特别注意防止污染。

隔离操作器所处环境取决于其设计及应用,无菌生产的隔离操作器所处的环境至少应为D级洁净区。

第十五条 隔离操作器只有经过适当的确认后方可投入使

用。确认时应当考虑隔离技术的所有关键因素,如隔离系统内部和外部所处环境的空气质量、隔离操作器的消毒、传递操作以及隔离系统的完整性。

第十六条 隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应当进行常规监测,包括经常进行必要的检漏试验。

第五章 吹灌封技术

第十七条 用于生产非最终灭菌产品的吹灌封设备至少应当安装在 C 级洁净区环境中,设备自身应当装有 A 级空气风淋装置,操作人员着装应当符合 A/B 级洁净区的式样。在静态条件下,此环境的悬浮粒子和微生物均应当达到标准,在动态条件下,此环境的微生物应当达到标准。

用于生产最终灭菌产品的吹灌封设备至少应当安装在 D 级洁净区环境中。

第十八条 因吹灌封技术的特殊性,应当特别注意设备的设计和确认、在线清洁和在线灭菌的验证及结果的重现性、设备所处的洁净区环境、操作人员的培训和着装,以及设备关键区域内的操作,包括灌装开始前设备的无菌装配。

第六章 人 员

第十九条 洁净区内的人数应当严加控制,检查和监督应当

尽可能在无菌生产的洁净区外进行。

第二十条 凡在洁净区工作的人员(包括清洁工和设备维修工)应当定期培训,使无菌兽药的操作符合要求。培训的内容应当包括卫生和微生物方面的基础知识。未受培训的外部人员(如外部施工人员或维修人员)在生产期间需进入洁净区时,应当对其进行特别详细的指导和监督。

第二十一条 从事动物组织加工处理的人员或者从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员通常不得进入无菌兽药生产区,不可避免时,应当严格执行相关的人员净化操作规程。

第二十二条 从事无菌兽药生产的员工应当随时报告任何可能导致污染的异常情况,包括污染的类型和程度。当员工由于健康状况可能导致微生物污染风险增大时,应当由指定的人员采取适当的措施。

第二十三条 应当按照操作规程更衣和洗手,尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区。

第二十四条 工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下:

D级洁净区:应当将头发、胡须等相关部位遮盖;穿合适的工作服和鞋子或鞋套;采取适当措施,以避免带入洁净区外的污染物。

C级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖，戴口罩；穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B级洁净区：应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩塞进衣领内；戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜；戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿塞进脚套内，袖口塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

第二十五条 个人外衣不得带入通向B级或C级洁净区的更衣室。每位员工每次进入A/B级洁净区，应当更换无菌工作服；或每班至少更换一次，但应当用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

第二十六条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带有污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。

第七章 厂 房

第二十七条 兽药生产应有专用的厂房。洁净厂房的设计，应当尽可能避免管理或监控人员不必要的进入。B级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外部观察到内部的操作。

第二十八条 为减少尘埃积聚并便于清洁,洁净区内货架、柜子、设备等不得有难清洁的部位。门的设计应当便于清洁。

第二十九条 无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其他洁净区内,水池或地漏应当有适当的设计、布局和维护,并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。

第三十条 应当按照气锁方式设计更衣室,使更衣的不同阶段分开,尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应当有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应当与其相应洁净区的级别相同。必要时,可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下,洗手设施只能安装在更衣的第一阶段。

第三十一条 气锁间两侧的门不得同时打开。可采用连锁系统或光学或(和)声学的报警系统防止两侧的门同时打开。

第三十二条 在任何运行状态下,洁净区通过适当的送风应当能够确保对周围低级别区域的正压,维持良好的气流方向,保证有效的净化能力。

应当特别保护已清洁的与产品直接接触的包装材料、器具,以及产品直接暴露的操作区域。

当使用或生产某些有致病性、剧毒或活病毒、活细菌的物料与产品时,空气净化系统的送风和压差应当适当调整,防止有害物质外溢。必要时,生产操作的设备及该区域的排风应当作去污染处

理(如排风口安装过滤器)。

第三十三条 应当能够证明所用气流方式不会导致污染风险并有记录(如烟雾试验的录像)。

第三十四条 应设送风机组故障的报警系统。应当在压差十分重要的相邻级别区之间安装压差表。压差数据应当定期记录或者归入有关文档中。

第三十五条 轧盖会产生大量微粒,原则上应当设置单独的轧盖区域和适当的抽风装置。不单独设置轧盖区域的,应当能够证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。

第八章 设 备

第三十六条 除传送带本身能连续灭菌(如隧道式灭菌设备)外,传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

第三十七条 生产设备及辅助装置的设计和安装,应当尽可能便于在洁净区外进行操作、保养和维修。需灭菌的设备应当尽可能在完全装配后进行灭菌。

第三十八条 无菌兽药生产的洁净区空气净化系统应当保持连续运行,维持相应的洁净度级别。因故停机再次开启空气净化系统,应当进行必要的测试以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

第三十九条 在洁净区内进行设备维修时,如洁净度或无菌

状态遭到破坏,应当对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌,待监测合格方可重新开始生产操作。

第四十条 关键设备(如灭菌柜、空气净化系统和工艺用水系统等)应当经过确认并进行计划性维护,经批准方可使用。

第四十一条 过滤器应当尽可能不脱落纤维。严禁使用含石棉的过滤器。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量造成不利影响。

第四十二条 进入无菌生产区的生产用气体(如压缩空气、氮气,但不包括可燃性气体)均应经过除菌过滤,应当定期检查除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性。

第九章 消 毒

第四十三条 应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下,所采用消毒剂的种类应当多于一种。不得用紫外线消毒替代化学消毒。应当定期进行环境监测,及时发现耐受菌株及污染情况。

第四十四条 应当监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况,配制后的消毒剂和清洁剂应当存放在清洁容器内,存放期不得超过规定时限。A/B级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。

第四十五条 必要时,可采用熏蒸或其他方法降低洁净区内

卫生死角的微生物污染,应当验证熏蒸剂的残留水平。

第十章 生产管理

第四十六条 生产的每个阶段(包括灭菌前的各阶段)应当采取措施降低污染。

第四十七条 无菌生产工艺的验证应当包括培养基模拟灌装试验。

应当根据产品的剂型、培养基的选择性、澄清度、浓度和灭菌的适用性选择培养基。应当尽可能模拟常规的无菌生产工艺,包括所有对无菌结果有影响的关键操作,以及生产中可能出现的各种干预和最差条件。

培养基模拟灌装试验的首次验证,每班次应当连续进行3次合格试验。空气净化系统、设备、生产工艺及人员重大变更后,应当重复进行培养基模拟灌装试验。通常应当每班次半年进行1次培养基模拟灌装试验,每次至少一批。

培养基灌装容器的数量应当足以保证评价的有效性。批量较小的产品,培养基灌装的数量应当至少等于产品的批量。培养基模拟灌装试验的目标是零污染,应当遵循以下要求:

(一) 灌装数量少于5000支时,不得检出污染品。

(二) 灌装数量在5000至10000支时:

1. 有1支污染,需调查,可考虑重复试验;

2. 有 2 支污染,需调查后进行再验证。

(三)灌装数量超过 10000 支时:

1. 有 1 支污染,需调查;

2. 有 2 支污染,需调查后进行再验证。

(四)发生任何微生物污染时,均应当进行调查。

第四十八条 应当采取措施确保验证不会对生产造成不良影响。

第四十九条 无菌原料药精制、无菌兽药配制、直接接触兽药的包装材料和器具等最终清洗、A/B 级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应当符合注射用水的质量标准。

第五十条 必要时,应当定期监测制药用水的细菌内毒素,保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

第五十一条 当无菌生产正在进行时,应当特别注意减少洁净区内的各种活动。应当减少人员走动,避免剧烈活动散发过多的微粒和微生物。由于所穿工作服的特性,环境的温湿度应当保证操作人员的舒适性。

第五十二条 应当尽可能减少物料的微生物污染程度。必要时,物料的质量标准中应当包括微生物限度、细菌内毒素或热原检查项目。

第五十三条 洁净区内应当避免使用易脱落纤维的容器和物料;在无菌生产的过程中,不得使用此类容器和物料。

第五十四条 应当采取各种措施减少最终产品的微粒污染。

第五十五条 最终清洗后,包装材料、容器和设备的处理应当避免被再次污染。

第五十六条 应当尽可能缩短包装材料、容器和设备的清洗、干燥和灭菌的间隔时间,以及灭菌至使用的间隔时间。应当建立规定贮存条件下的间隔时间控制标准。

第五十七条 应当尽可能缩短药液从开始配制到灭菌(或除菌过滤)的间隔时间。应当根据产品的特性及贮存条件建立相应的间隔时间控制标准。

第五十八条 应当根据所用灭菌方法的效果确定灭菌前产品微生物污染水平的监控标准,并定期监控。必要时,还应当监控热原或细菌内毒素。

第五十九条 无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其他物品都应当灭菌,并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区,或以其他方式进入无菌生产区,但应当避免引入污染。

第六十条 除另有规定外,无菌兽药批次划分的原则如下:

(一)大(小)容量注射剂以同一配液罐、最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批;同一批产品如用不同的灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的,应当可以追溯;

(二)粉针剂以一批无菌原料药、在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批;

(三)冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备、在同一生产周期内生产的均质产品为一批；

(四)眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂等以同一配制罐、最终一次配制所生产的均质产品为一批。

第十一章 灭菌工艺

第六十一条 无菌兽药应当尽可能采用加热方式进行最终灭菌,最终灭菌产品中的微生物存活概率(即无菌保证水平,SAL)不得高于 10^{-6} 。采用湿热灭菌方法进行最终灭菌的,通常标准灭菌时间 F_0 值应当大于8分钟,流通蒸汽处理不属于最终灭菌。

对热不稳定的产品,可采用无菌生产操作或过滤除菌的替代方法。

第六十二条 可采用湿热、干热、离子辐射、环氧乙烷或过滤除菌的方式进行灭菌。每一种灭菌方式都有其特定的适用范围,灭菌工艺应当与注册批准的要求相一致,且应当经过验证。

第六十三条 任何灭菌工艺在投入使用前,应当采用物理检测手段和生物指示剂,验证其对产品或物品的适用性及所有部位达到了灭菌效果。

第六十四条 应当定期对灭菌工艺的有效性进行再验证(每年至少一次)。设备重大变更后,须进行再验证。应当保存再验证记录。

第六十五条 所有的待灭菌物品均须按规定要求处理,以获得良好的灭菌效果,灭菌工艺的设计应当保证符合灭菌要求。

第六十六条 应当通过验证确认灭菌设备腔室内待灭菌产品和物品的装载方式。

第六十七条 应当按照供应商的要求保存和使用生物指示剂,并通过阳性对照试验确认其质量。

使用生物指示剂时,应当采取严格管理措施,防止由此所致的微生物污染。

第六十八条 应当有明确区分已灭菌产品和待灭菌产品的方法。每一车(盘或其他装载设备)产品或物料均应贴签,清晰地注明品名、批号并标明是否已经灭菌。必要时,可用湿热灭菌指示带加以区分。

第六十九条 每一次灭菌操作应当有灭菌记录,并作为产品放行的依据之一。

第十二章 灭菌方法

第七十条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌,应当符合以下要求:

(一)在验证和生产过程中,用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应当分别设置,设置的位置应当通过验证确定。每次灭菌均应记录灭菌过程的时间-温度曲线。

采用自控和监测系统的,应当经过验证,保证符合关键工艺的要求。自控和监测系统应当能够记录系统以及工艺运行过程中出现的故障,并有操作人员监控。应当定期将独立的温度显示器的读数与灭菌过程中记录获得的图谱进行对照。

(二)可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺,但不得替代物理测试。

(三)应当监测每种装载方式所需升温时间,且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

(四)应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品,任何与产品或物品相接触的冷却用介质(液体或气体)应当经过灭菌或除菌处理。

第七十一条 湿热灭菌应当符合以下要求:

(一)湿热灭菌工艺监测的参数应当包括灭菌时间、温度或压力。

腔室底部装有排水口的灭菌柜,必要时应当测定并记录该点在灭菌全过程中的温度数据。灭菌工艺中包括抽真空操作的,应当定期对腔室作检漏测试。

(二)除已密封的产品外,被灭菌物品应当用合适的材料适当包扎,所用材料及包扎方式应当有利于空气排放、蒸汽穿透并在灭菌后能防止污染。在规定的温度和时间,被灭菌物品所有部位

均应与灭菌介质充分接触。

第七十二条 干热灭菌符合以下要求：

(一)干热灭菌时,灭菌柜腔室内的空气应当循环并保持正压,阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应当经过高效过滤器过滤,高效过滤器应当经过完整性测试。

(二)干热灭菌用于去除热原时,验证应当包括细菌内毒素挑战试验。

(三)干热灭菌过程中的温度、时间和腔室内、外压差应当有记录。

第七十三条 辐射灭菌应当符合以下要求：

(一)经证明对产品质量没有不利影响的,方可采用辐射灭菌。辐射灭菌应当符合《中华人民共和国兽药典》和注册批准的相关要求。

(二)辐射灭菌工艺应当经过验证。验证方案应当包括辐射剂量、辐射时间、包装材质、装载方式,并考察包装密度变化对灭菌效果的影响。

(三)辐射灭菌过程中,应当采用剂量指示剂测定辐射剂量。

(四)生物指示剂可作为一种附加的监控手段。

(五)应当有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。

(六)应当在规定的时间内达到总辐射剂量标准。

(七) 辐射灭菌应当有记录。

第七十四条 环氧乙烷灭菌应当符合以下要求：

(一) 环氧乙烷灭菌应当符合《中华人民共和国兽药典》和注册批准的相关要求。

(二) 灭菌工艺验证应当能够证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响,且针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间,能够保证所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。

(三) 应当采取措施避免微生物被包藏在晶体或干燥的蛋白质内,保证灭菌气体与微生物直接接触。应当确认被灭菌物品的包装材料的性质和数量对灭菌效果的影响。

(四) 被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后,应当尽快通入灭菌气体,保证灭菌效果。

(五) 每次灭菌时,应当将适当的、一定数量的生物指示剂放置在被灭菌物品的不同部位,监测灭菌效果,监测结果应当纳入相应的批记录。

(六) 每次灭菌记录的内容应当包括完成整个灭菌过程的时间、灭菌过程中腔室的压力、温度和湿度、环氧乙烷的浓度及总消耗量。应当记录整个灭菌过程的压力和温度,灭菌曲线应当纳入相应的批记录。

(七) 灭菌后的物品应当存放在受控的通风环境中,以便将残留的气体及反应产物降至规定的限度内。

第七十五条 非最终灭菌产品的过滤除菌应当符合以下要求：

(一)可最终灭菌的产品不得以过滤除菌工艺替代最终灭菌工艺。如果兽药不能在其最终包装容器中灭菌,可用 $0.22\mu\text{m}$ (更小或相同过滤效力)的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除,可采用热处理方法来弥补除菌过滤的不足。

(二)应当采取措施降低过滤除菌的风险。宜安装第二台已灭菌的除菌过滤器再次过滤药液,最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。

(三)除菌过滤器使用后,应当采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

(四)过滤除菌工艺应当经过验证,验证中应当确定过滤一定量药液所需时间及过滤器两侧的压力。任何明显偏离正常时间或压力的情况应当有记录并进行调查,调查结果应当归入批记录。

(五)同一规格和型号的除菌过滤器使用时限应当经过验证,一般不得超过一个工作日。

第十三章 无菌兽药的最终处理

第七十六条 小瓶压塞后应当尽快完成轧盖,轧盖前离开无

菌操作区或房间的,应当采取适当措施防止产品受到污染。

第七十七条 无菌兽药包装容器的密封性应当经过验证,避免产品遭受污染。

熔封的产品(如玻璃安瓿或塑料安瓿)应当作 100% 的检漏试验,其他包装容器的密封性应当根据操作规程进行抽样检查。

第七十八条 在抽真空状态下密封的产品包装容器,应当在预先确定的适当时间后,检查其真空度。

第七十九条 应当逐一对无菌兽药的外部污染或其他缺陷进行检查。如采用灯检法,应当在符合要求的条件下进行检查,灯检人员连续灯检时间不宜过长。应当定期检查灯检人员的视力。如果采用其他检查方法,该方法应当经过验证,定期检查设备的性能并记录。

第十四章 质量控制

第八十条 无菌检查的取样计划应当根据风险评估结果制定,样品应当包括微生物污染风险最大的产品。无菌检查样品的取样至少应当符合以下要求:

(一) 无菌灌装产品的样品应当包括最初、最终灌装的产品以及灌装过程中发生较大偏差后的产品;

(二) 最终灭菌产品应当从可能的灭菌冷点处取样;

(三) 同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌

的,样品应当从各个/次灭菌设备中抽取。

第十五章 术 语

第八十一条 下列用语的含义是:

(一)吹灌封设备,是指将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动机器,可连续进行吹塑、灌装、密封(简称吹灌封)操作。

(二)动态,是指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

(三)单向流,是指空气朝着同一个方向,以稳定均匀的方式和足够的速率流动。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。

(四)隔离操作器,是指配备 B 级(ISO 5 级)或更高洁净度级别的空气净化装置,并能使其内部环境始终与外界环境(如其所在洁净室和操作人员)完全隔离的装置或系统。

(五)静态,是指所有生产设备均已安装就绪,但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

(六)密封,是指将容器或器具用适宜的方式封闭,以防止外部微生物侵入。

非无菌兽药生产质量管理的特殊要求

第一章 范 围

第一条 非无菌兽药是指法定兽药标准中未列有无菌检查项目的制剂。

第二条 本要求适用于非无菌制剂生产全过程。其中,第四章粉剂、散剂、预混剂的生产要求仅适用于符合原农业部公告第 1708 号第二项第(一)(四)款规定的新建及在原批准范围内的复验、改扩建、重建生产线。

第二章 原 则

第三条 兽药生产应有专用的厂房。非无菌兽药的生产环境要求可分为三类:

第一类:片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、口服溶液剂、酏剂、软膏剂、滴耳剂、栓剂、中药浸膏剂与流浸膏剂、兽医手术器械消毒制剂等暴露工序的生产环境,应当按照附件 1 中 D 级洁净区的要求设置。

第二类:粉剂、预混剂(含发酵类预混剂)、散剂、蚕用溶液剂、蚕用胶囊剂、搽剂等及第一类非无菌兽药产品一般生产工序的生

产环境,需符合一般生产区要求,门窗应能密闭,并有除尘净化设施或除尘、排湿、排风、降温等设施,人员、物料进出及生产操作和各项卫生管理措施应参照洁净区管理。

第三类:杀虫剂、消毒剂等的生产环境,需符合一般生产区要求,门窗一般不宜密闭,并有排风、降温等设施,人员、物料进出及生产操作和各项卫生管理措施应参照洁净区管理。

第四条 非无菌兽药的生产须满足其质量和预定用途的要求。

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。

第五条 非无菌兽药批次划分原则:

(一)固体制剂:在成型或分装前使用同一台混合设备一次混合量所生产的均质产品为一批。

(二)液体制剂:以灌装(封)前经最后混合的药液所生产的均质产品为一批。

第三章 非无菌兽药的通用要求

第六条 非无菌兽药所使用的原料,应当符合兽药标准、药品标准或其他有关标准。

第七条 非无菌兽药所使用的辅料(杀虫剂、消毒剂等除外),应当符合兽药标准、药品标准或其他有关标准。

第八条 非无菌兽药所使用的与兽药直接接触的包装材料应

与产品的预期用途相适应,并以风险评估为基础进行确定,不得对兽药质量产生不良影响。

第九条 产品上直接印字所用油墨应当符合食用标准要求,可能会与产品接触的润滑油也应采用食用级。

第十条 直接接触兽药的包装材料最终处理的暴露工序洁净度级别应与其兽药生产环境相同。

第十一条 非无菌兽药生产、仓储区应避免啮齿动物、鸟类、昆虫和其他害虫的侵害,并建立虫害控制程序。

第十二条 产尘操作间(如干燥物料或产品的取样、称量、混合、包装等操作间)应当保持相对负压或采取专门的措施,防止粉尘扩散、避免交叉污染并便于清洁。

第十三条 产尘量大的洁净室(区)经捕尘处理仍不能避免交叉污染时,其空气净化系统不得利用回风。

第十四条 干燥设备的进风应当有空气过滤器,进风的洁净度应与兽药生产要求相同,排风应当有防止空气倒流装置。

第十五条 软膏剂、栓剂等剂型的生产配制和灌装生产设备、管道应方便清洗和消毒。

第十六条 有微生物限度检查要求的产品,其生产配料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。

第十七条 无微生物限度检查要求的产品,其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饮

用水质量标准。

第十八条 生产过程中应避免使用易碎、易脱屑、易长霉的器具、洁具；使用筛网时应有防止因筛网断裂而造成污染的措施。

第十九条 液体制剂的配制、滤过、灌封、灭菌等过程应在规定时间内完成。

第二十条 非无菌兽药生产过程中的中间产品应规定储存期和储存条件。

第四章 粉剂、预混剂、散剂的生产要求

第二十一条 粉剂、预混剂、散剂生产线从投料到分装应采用密闭式生产工艺，尽可能实现生产过程自动化控制。

第二十二条 散剂车间生产工序应从中药材拣选、清洗、干燥、粉碎等前处理开始，并根据中药材炮制、提取的需要，设置相应的功能区，配置相应设备。

第二十三条 粉剂、预混剂可共用车间，但应与散剂车间分开。

第二十四条 生产车间应当按照生产工序及设备、工艺进行合理布局，干湿功能区相对分离，以减少污染。中药材仓库应独立设置，并配置相应的防潮、通风、防霉等设施。

第二十五条 粉剂、预混剂、散剂车间应设置独立的中央除尘系统，在粉尘产生点配备有效除尘装置，称量、投料等操作应在单独除尘控制间中进行。中药粉碎应设置独立除尘及捕尘设施。

第二十六条 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、预混剂一般不小于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。

第二十七条 分装工序应根据产品特性,配置符合各类制剂装量控制要求的自动上料、分装、密封等自动化联动设备,并配置适宜的装量监控装置。

第二十八条 应根据设备、设施等不同情况,配置相适应的清洗系统(设施),应能保证清洗后的药物残留对下批产品无影响。

第五章 全发酵制剂的生产要求

第二十九条 本要求适用于采用传统发酵工艺生产的兽药制剂,从生产用菌种取得开始,到发酵产品收获、干燥、混合和分装的生产过程。在发酵生产结束前的生产过程中,应当采取措施防止微生物污染。

第三十条 发酵工艺控制应当重点考虑以下内容:

- (一)工作菌种的维护;
- (二)接种和扩增培养的控制;
- (三)发酵过程中关键工艺参数的监控;
- (四)菌体生长、产率的监控;
- (五)收集和纯化工艺过程需保护兽药不受污染;

(六)在适当的生产阶段进行微生物污染监控。

第三十一条 菌种维护和记录保存：

(一)只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所；

(二)菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平,并防止污染；

(三)菌种的使用和贮存条件应当有记录；

(四)应当对菌种定期监控,以确定其适用性；

(五)必要时应当进行菌种鉴别。

第三十二条 菌种培养或发酵：

(一)在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体,应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料(培养基、缓冲液)使用敞口容器操作的,应当有控制措施避免污染；

(二)当微生物污染对兽药质量有影响时,敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行；

(三)操作人员应当穿着适宜的工作服,并在处理培养基时采取特殊的防护措施；

(四)应当对关键工艺参数(如温度、pH值、搅拌速度、通气量、压力)进行监控,保证与规定的工艺一致。必要时,还应当对菌体生长、产率进行监控；

(五)必要时,发酵设备应当清洁、消毒或灭菌；

(六)菌种培养基使用前应当灭菌；

(七)应当制定监测各工序微生物污染的操作规程,并规定所

采取的措施,包括评估微生物污染对产品质量的影响,确定消除污染使设备恢复到正常的生产条件。处理被污染的生产物料时,应当对发酵过程中检出的外源微生物进行鉴别,必要时评估其对产品质量的影响;

(八)应当保存所有微生物污染和处理的记录;

(九)更换品种生产时,应当对清洁后的共用设备进行必要的检测,将交叉污染的风险降到最低程度。

第三十三条 收获、干燥、混合和分装:

(一)收获工序应当通过厂房、设施和设备等的设计,将污染风险降到最低程度;

(二)收获步骤应当制定相应的操作规程,采取措施减少产品的降解和污染,保证所得产品具有持续稳定的质量;

(三)收获、干燥、混合和分装工序应尽可能采用生产过程自动化控制,并采用相对密闭式生产工艺;

(四)干燥、混合和分装工序应设置除尘系统,在粉尘产生点配备有效除尘装置。

第六章 杀虫剂、消毒剂的生产要求

第三十四条 杀虫剂、消毒剂车间在选址上应注意远离其他兽药制剂生产线,并处于常年下风口位置。

第三十五条 杀虫剂、消毒剂车间的厂房建筑和设施,可采用耐腐蚀材料建设。

第三十六条 应根据产品特性,配置良好的通风条件以及避免环境污染的设施。

第三十七条 杀虫剂、消毒剂的生产设备应耐腐蚀,不与兽药发生化学变化。

第三十八条 杀虫剂可与消毒剂共用生产车间,但生产设备原则上不能共用。生产固体含氯消毒剂等易燃易爆产品,生产车间应设置为独立建筑物,可为开放式。

第三十九条 杀虫剂、消毒剂生产所使用的原辅料应优先选用兽药标准、药品标准收录的品种。如兽药标准、药品标准未收录的,可选用化工级及其他标准,但不得对兽药质量产生不良影响。

第四十条 杀虫剂、消毒剂生产所使用的与兽药直接接触的包装材料,应注意不能与产品发生化学反应,不得对兽药质量产生不良影响。

第四十一条 杀虫剂、消毒剂原辅料及成品的贮存,应符合相关物料管理的要求,并注意在避光、通风条件下存放。

第四十二条 本附件所称传统发酵,是指利用自然界存在的微生物或用传统方法(如辐照或化学诱变)改良的微生物来生产兽药的工艺。

兽用生物制品生产质量管理的特殊要求

第一章 范 围

第一条 兽用生物制品(以下简称制品)系指以天然或人工改造的微生物、寄生虫、生物毒素或生物组织及代谢产物等为材料,采用生物学、分子生物学或生物化学、生物工程等相应技术制成,用于预防、治疗、诊断动物疫病或改变动物生产性能的制品。

第二条 本要求适用于除动物疫病体外诊断或免疫监测制品外的其他制品。

第三条 制品的生产和质量控制应当符合本要求和国家相关规定。

第二章 原 则

第四条 兽药生产应有专用的厂房。制品生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区,采用机械连续传输物料的,应当用正压气流保护并监测压差。

第五条 制品生产中物料准备、产品配制和灌装(灌封)或分装等操作应在洁净区内分区域(室)进行。

第六条 制品生产中应对原辅材料、包装材料、生产过程和中间产品等进行控制。生产中涉及活的微生物时,应采取有效的防护措施,确保生物安全。

第三章 人 员

第七条 从事制品生产、质量保证、质量控制及相关岗位的人员(包括清洁、维修人员),均应根据其生产的制品和所从事的生产操作进行专业知识和安全防护要求的培训和考核。

第八条 应当根据生产和检验所涉及病原微生物安全风险评估的结果,对从事生产、维修、检验、动物饲养的操作和管理等相关人员采取有效的生物安全防护措施,并定期进行专项体检,必要时,接种相应的疫苗。

第九条 生产期间,未采用规定的去污染措施,生产人员不得由操作活微生物或动物的区域进入到操作其他制品或微生物的区域。

第十条 从事生产操作的人员与动物饲养人员不得兼任。

第四章 厂房与设备

第十一条 制品生产环境的空气洁净度级别应当与产品和生产操作相适应,厂房与设施不应应对原料、中间产品和成品造成污染。

第十二条 生产过程中涉及高危因子的操作,其空气净化系统等设施还应当符合特殊要求。

第十三条 制品的生产操作应当在符合下表中规定的相应级别的洁净区内进行,未列出的操作可参照下表在适当级别的洁净区内进行:

洁净度级别 ⁽¹⁾	制品生产操作示例
B级背景下的局部A级	有开口暴露操作的细胞的制备、半成品制备中的接种、收获;灌装前不经除菌过滤制品的混合、配制;分装(灌封)、冻干、加塞;在暴露情况下添加稳定剂、佐剂、灭活剂等
C级背景下的局部A级	胚苗的半成品制备;组织苗的半成品制备(含脏器组织的采集)
C级	半成品制备中的培养过程,包括细胞的培养、接种后鸡胚的孵化、细菌的培养;灌装前需经除菌过滤制品的配制、精制、除菌过滤、超滤等
D级	采用生物反应器密闭系统;可通过密闭管道对接添加且可在线灭菌、无暴露环节的生产操作;鸡胚的前孵化、溶液或稳定剂的配制与灭菌;血清等的提取、合并、非低温提取和分装前的巴氏消毒;卵黄抗体生产中的蛋黄分离过程;球虫苗的制备、配制、分装过程;口服制剂的制备、分装、冻干等过程;轧盖 ⁽²⁾ ;制品最终容器的精洗、消毒等

注:

(1) A、B、C、D 4 个级别相关标准见附件 1。

(2) 指轧盖前产品处于较好密封状态下。如处于非完全密封状态,则轧盖活动需设置在与分装或灌装活动相同的洁净度级别下。

第十四条 操作高致病性病原微生物、牛分支杆菌以及特定微生物(如高致病性禽流感灭活疫苗生产用毒株)应在专用的厂房内进行,其生产设备须专用,并有符合相应规定的防护措施和消毒灭菌、防散毒设施。生产操作结束后的污染物品应在原位消毒、

灭菌后,方可移出生产区。

第十五条 布氏菌病活疫苗生产操作区(含细菌培养、疫苗配制、分装、冻干、轧盖)应使用专用设备和功能区,生产操作区应设为负压,空气排放应经高效过滤,回风不得循环使用,培养应使用密闭系统,通气培养、冻干、高压灭菌过程中产生的废气应经除菌过滤或经验证确认有效的方式处理后排放。疫苗瓶在进入贴签间前,应有对疫苗瓶外表面进行消毒的设施设备。

第十六条 芽孢菌类微生物制剂、干粉制品应当使用专用的车间,产尘量大的工序应经捕尘处理。

第十七条 生产炭疽芽孢疫苗应当使用专用设施设备。致病性芽孢菌(如肉毒梭状芽孢杆菌、破伤风梭状芽孢杆菌)操作直至灭活过程完成前应当使用专用设施设备。

第十八条 涉及芽孢菌生产操作结束后的污染物品应在原位消毒、灭菌后,方可移出生产区。

第十九条 除有其他规定外,灭活疫苗(包括重组 DNA 产品)、类毒素及细胞提取物的半成品的生产可以交替使用同一生产区,在其灭活或消毒后可以交替使用同一灌装间和灌装、冻干设施设备,但应当在一种制品生产、分装或冻干后进行有效的清洁和消毒,清洁消毒效果应定期验证。

第二十条 除有其他规定外,活疫苗可以交替使用同一生产区、同一灌装间或灌装、冻干设施设备,但应当在一种制品生产、分

装或冻干完成后进行有效的清洁和消毒,清洁和消毒的效果应定期验证。

第二十一条 以动物血、血清或脏器、组织为原料生产的制品的特有生产阶段应当使用专用区域和设施设备,与其他制品的生产严格分开。

第二十二条 如设备专用于生产孢子形成体,当加工处理一种制品时应集中生产。在某一设施或一套设施中分期轮换生产芽胞菌制品时,在规定时间内只能生产一种制品。

第二十三条 使用密闭系统生物反应器生产同一类别的制品可以在同一区域同时生产。

第二十四条 操作一、二、三类动物病原微生物应在专门的区域内进行,并保持绝对负压,空气应通过高效过滤后排放,滤器的性能应定期检查。生产操作结束后的污染物品应在原位消毒、灭菌后,方可移出生产区。

第二十五条 有菌(毒)操作区与无菌(毒)操作区应有各自独立的空气净化系统且人流、物流应分开设置。来自一、二、三类动物病原微生物操作区的空气不得再循环或仅在同一区内再循环。

第二十六条 用于加工处理活生物体的生产操作区和设备应当便于清洁和去污染,清洁和去污染的有效性应当经过验证。

第二十七条 应具有对制品生产、检验过程中产生的污水、废

弃物等进行无害化处理的设施设备。产生的含活微生物的废水应收集在密闭的罐体内进行无害化处理。

第二十八条 密闭容器(如发酵罐)、管道系统、阀门和呼吸过滤器应便于清洁和灭菌,宜采用在线清洁、在线灭菌系统。

第二十九条 生产过程中被污染的物品和设备应当与未使用过的灭菌物品和设备分开,并有明显标志。

第三十条 洁净区内设置的冷库和温室,应当采取有效的隔离和防止污染的措施,避免对生产区造成污染。

第三十一条 制品生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其他洁净区内设置的水池或地漏,应当有适当的设计、布局和维护,安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。

第三十二条 生产设备跨越两个洁净级别不同的区域时应采取密封的隔离装置。除传送带本身能连续灭菌(如隧道式灭菌设备)外,传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

第三十三条 质量管理部门应根据需要设置检验、留样观察以及其他各类实验室,能根据需要对实验室洁净度、温湿度进行控制。检验中涉及病原微生物操作的,应在符合生物安全要求的实验室内进行。

第三十四条 分子生物学的检验操作应在单独的区域内进行,其设计和功能间的设置应符合相关规定,并有防止气溶胶等造

成交叉污染的设施设备。

第三十五条 布氏菌病活疫苗涉及活菌的实验室检验操作应在检验实验室的生物安全柜中进行;不能在生物安全柜中进行的,应对检验实验室采取防扩散措施。

第五章 动物房及相关事项

第三十六条 制品的检验用动物实验室和生产车间应当分开设置,且不在同一建筑物内。检验用动物实验室应根据检验需要设置安全检验、免疫接种和强毒攻击区。动物房的设计、建造等,应当符合国家标准和实验动物管理的相关规定。

第三十七条 布氏菌病活疫苗安全检验应在带有负压独立通风笼具(IVC)的负压动物实验室内进行。

第三十八条 应当对生产及检验用动物的健康状况进行监控并有相应详细记录,内容至少包括动物来源、动物繁殖和饲养条件、动物健康情况等。动物饲养管理等应当符合国家相关规定。

第三十九条 生产和检验用动物应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第六章 物 料

第四十条 物料应符合《中华人民共和国兽药典》和制品规程标准、包装材料标准和其他有关标准,不对制品质量产生不良

影响。

第四十一条 生产用菌(毒、虫)种应当建立完善的种子批系统(基础种子批和生产种子批)。菌(毒、虫)种种子批系统的建立、维护、保存和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第四十二条 生产用细胞需建立完善的细胞库系统(基础细胞库和生产细胞库)。细胞库系统的建立、维护和检定应当符合《中华人民共和国兽药典》的要求。

第四十三条 应当通过连续批次产品的一致性确认种子批、细胞库的适用性。种子批和细胞库建立、保存和使用的方式,应当能够避免污染或变异的风险。

第四十四条 种子批或细胞库和成品之间的传代数目(倍增次数、传代次数)应当与已批准注册资料中的规定一致,不得随生产规模变化而改变。

第四十五条 应当在适当受控环境下建立种子批和细胞库,以保护种子批、细胞库以及操作人员。在建立种子批和细胞库的过程中,操作人员不得在同一区域同时处理不同活性或具有传染性的物料(如病毒、细菌、细胞)。

第四十六条 种子批与细胞库的来源、制备、贮存、领用及其稳定性和复苏情况应当有记录。储藏容器应当在适当温度下保存,并有明确的标签。冷藏库的温度应当有连续记录,液氮贮存条件应当有适当的监测。任何偏离贮存条件的情况及纠正措施都应

记录。库存台账应当长期保存。

第四十七条 不同种子批或细胞库的贮存方式应当能够防止差错、混淆或交叉污染。

第四十八条 在贮存期间,基础种子批贮存条件应不低于生产种子批贮存条件;基础细胞库贮存条件应不低于生产细胞库贮存条件。一旦取出使用,不得再返回库内贮存。

第四十九条 应按规定对菌(毒、虫)种、种细胞、标准物质进行使用和销毁。

第五十条 生产用动物源性原材料的来源应有详细记录。

第五十一条 用于禽类活疫苗生产的鸡和鸡胚应符合 SPF 级标准。

第七章 生产管理

第五十二条 应按照农业农村部批准的制品生产工艺制定企业的生产工艺规程和标准操作规程,并在生产过程中严格执行。生产工艺不得随意更改,如需更改,应按有关规定办理相关手续。

第五十三条 应有防止物料及制品所产生的气体、蒸汽、喷雾物或生物体等引起交叉污染的措施。

第五十四条 当中间产品的检验周期较长时,除灭活检验外,允许其他检验完成前投入使用,但只有全部检验结果均符合要求时,成品才能放行。

第五十五条 应当按照《中华人民共和国兽药典》中的“兽用生物制品的组批与分装规定”进行分批并编制批号。

第五十六条 向生物反应器或其他容器中加料或从中取样时,应当检查并确保管路连接正确,并在严格控制的条件下进行,确保不发生污染和差错。

第五十七条 应当对制品生产中的离心或混合操作采取隔离措施,防止操作过程中产生的悬浮微粒导致的活性微生物扩散。

第五十八条 向发酵罐或反应罐中通气以及添加培养基、酸、碱、消泡剂等成分所使用的过滤器宜在线灭菌。

第五十九条 应当采用经过验证的工艺进行病毒去除或灭活处理,操作过程中应当采取措施防止已处理的产品被污染。

第六十条 应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。所用消毒剂品种应定期更换,防止产生耐药菌株。应当定期进行环境监测,及时发现耐受菌株及污染情况。

第八章 质量管理

第六十一条 应当按照《中华人民共和国兽药典》《兽用生物制品规程》或农业农村部批准的质量标准对制品原辅料、中间产品和成品进行检验,并对生产过程进行质量控制。

第六十二条 必要时,中间产品应当留样,以满足复试或对中间控制确认的需要,留样数量应当充足,并在适宜条件下贮存。

第六十三条 应当对生产过程中某些工艺(如发酵工艺)的相关参数进行连续监控,连续监控数据应当纳入批记录。

第六十四条 采用连续培养工艺(如微载体培养)生产的,应当根据工艺特点制定相应的质量控制要求。

第六十五条 应对疫苗产品质量进行趋势分析,及时处置并全面分析工艺偏差及质量差异,对发生的偏差应如实记录并定期回顾。

原料药生产质量管理的特殊要求

第一章 范 围

第一条 本要求适用于非无菌原料药生产及无菌原料药生产中非无菌生产工序的操作。原料药生产的起点及工序应当从起始物料开始,并覆盖生产的全过程。

第二章 厂房与设施

第二条 兽药生产应有专用的厂房。非无菌原料药精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境应当按照 D 级洁净区的要求设置。

仅用于生产杀虫剂、消毒剂等制剂的原料药,其精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境可按照一般生产区的要求设置。

法定兽药质量标准规定可在商品饲料和养殖过程中使用的兽药制剂的原料药,其精制、干燥、粉碎、包装等生产操作的暴露环境可按照一般生产区的要求设置。

第三条 质量标准中有热原或细菌内毒素等检验项目的,厂房的设计应当特别注意防止微生物污染,根据产品的预定用途、工

艺要求采取相应的控制措施。

第四条 质量控制实验室通常应当与生产区分开。当生产操作不影响检验结果的准确性,且检验操作对生产也无不利影响时,中间控制实验室可设在生产区内。

第三章 设 备

第五条 设备所需的润滑剂、加热或冷却介质等,应当避免与中间产品或原料药直接接触,以免影响中间产品或原料药的质量。当任何偏离上述要求的情况发生时,应当进行评估和恰当处理,保证对产品的质量和用途无不良影响。

第六条 生产宜使用密闭设备;密闭设备、管道可以安置于室外。使用敞口设备或打开设备操作时,应当有避免污染的措施。

第七条 使用同一设备生产多种中间体或原料药品种的,应当说明设备可以共用的合理性,并有防止交叉污染的措施。

第八条 难以清洁的设备或部件应当专用。

第九条 设备的清洁应当符合以下要求:

(一)同一设备连续生产同一原料药或阶段性生产连续数个批次时,宜间隔适当的时间对设备进行清洁,防止污染物(如降解产物、微生物)的累积。如有影响原料药质量的残留物,更换批次时,应当对设备进行彻底的清洁。

(二)非专用设备更换品种生产前,应当对设备(特别是从粗

品精制开始的非专用设备)进行彻底的清洁,防止交叉污染。

(三)对残留物的可接受标准、清洁操作规程和清洁剂的选择,应当有明确规定并说明理由。

第十条 非无菌原料药精制工艺用水至少应当符合纯化水的质量标准。

用于杀虫剂、消毒剂以及法定兽药质量标准规定可在商品饲料和养殖过程中使用的兽药制剂的原料药精制工艺用水至少应符合饮用水的质量标准。

第四章 物 料

第十一条 进厂物料应当有正确清晰的标识。经取样(或检验合格)后,可与现有的库存(如储槽中的溶剂或物料)混合。经放行后,混合物料方可使用。应当有防止将物料错放到现有库存中的操作规程。

第十二条 采用非专用槽车运送的大宗物料,应当采取适当措施避免槽车造成的交叉污染。

第十三条 大的贮存容器及其所附配件、进料管路和出料管路都应当有适当的标识。

第十四条 应当对每批物料至少做一项鉴别试验。如原料药生产企业有供应商审计系统时,供应商的检验报告可以用来替代其他试验项目的测试。

第十五条 工艺助剂、有害或有剧毒的原料、其他特殊物料或来自于本企业另一生产场地的物料可以免检,但应当取得供应商的检验报告,且检验报告显示这些物料符合规定的质量标准,还应当对其容器、标签和批号进行目检予以确认。免检应当说明理由并有正式记录。

第十六条 应当对首次采购的最初三批物料全检合格后,方可对后续批次进行部分项目的检验,但应当定期进行全检,并与供应商的检验报告比较。应当定期评估供应商检验报告的可靠性、准确性。

第十七条 对易燃易爆、强氧化性等特殊物料,应当建立专用的独立库房。可在室外存放的物料,应当存放在适当容器和环境中,根据物料特性有清晰的标识,在开启和使用前应当进行适当清洁。

第十八条 必要时(如长期存放或贮存在热或潮湿的环境中),应当根据情况重新评估物料的质量,确定其适用性。

第五章 验 证

第十九条 应当在工艺验证前,根据研发阶段或历史资料和数据确定产品的关键质量属性、影响产品关键质量属性的关键工艺参数、工艺控制及范围,通过验证证明工艺操作的重现性。

第二十条 验证应当包括对原料药质量(尤其是纯度和杂质

等)有重要影响的关键操作。

第二十一条 验证的方式:

(一)原料药生产工艺的验证方法一般应为前验证。因原料药不经常生产、批数不多或生产工艺已有变更等原因,难以从原料药的重复性生产获得现成的数据时,可进行同步验证。

(二)如没有发生因原料、设备、系统、设施或生产工艺改变而对原料药质量有影响的重大变更时,可例外进行回顾性验证。该验证方法适用于下列情况:

1. 关键质量属性和关键工艺参数均已确定;
2. 已设定合适的中间控制项目和合格标准;
3. 除操作人员失误或设备故障外,从未出现较大的工艺或产品不合格的问题;
4. 已明确原料药的杂质情况。

第二十二条 验证计划:

(一)应当根据生产工艺的复杂性和工艺变更的类别决定工艺验证的运行次数。前验证和同步验证通常采用连续的三个合格批次,但在某些情况下(如复杂的或周期很长的原料药生产工艺),需要更多的批次才能保证工艺的一致性。

(二)工艺验证期间,应当对关键工艺参数进行监控。与质量无关的参数(如与节能或设备使用相关控制的参数),无需列入工艺验证中。

(三) 工艺验证应当证明每种原料药中的关键质量属性均符合预定要求, 杂质均在规定的限度内, 并与工艺研发阶段或者关键的临床和毒理研究批次确定的质量属性或杂质限度的数据相当。

第二十三条 清洁验证:

(一) 清洁操作规程通常应当进行验证。清洁验证一般应当针对污染物、所用物料对原料药质量有最大风险的状况及工艺步骤。

(二) 清洁操作规程的验证应当反映设备实际的使用情况。如果多个原料药或中间产品共用同一设备生产, 且采用同一操作规程进行清洁的, 可选择有代表性的中间产品或原料药作为清洁验证的参照物。应当根据溶解度、难以清洁的程度以及残留物的限度来选择清洁参照物, 残留物的限度需根据活性、毒性和稳定性确定。

(三) 清洁验证方案应当详细描述需清洁的对象、清洁操作规程、选用的清洁剂、可接受限度、需监控的参数以及检验方法。该方案还应当说明样品类型(化学或微生物)、取样位置、取样方法和样品标识。使用专用生产设备且产品质量稳定的, 可采用目检法确定可接受限度。

(四) 取样方法包括擦拭法、淋洗法或其他方法(如直接萃取法), 以对不溶性和可溶性残留物进行检验。

(五) 应当采用经验证的灵敏度高的分析方法检测残留物或

污染物。每种分析方法的检测限应当足够灵敏,能达到检测残留物或污染物的限度标准。应当确定分析方法可达到的回收率。残留物的限度标准应当切实可行,并根据最有害的残留物来确定,可根据原料药的药理、毒理或生理活性来确定,也可根据原料药生产中最有害的组分来确定。

(六)对需控制热原或细菌内毒素污染水平的生产工艺,应当在设备清洁验证中进行效果确认。

(七)清洁操作规程经验证后应当按验证中设定的检验方法定期进行监测,保证日常生产中操作规程的有效性。

第二十四条 应当根据工艺及清洁工艺的运行变化评估情况,定期进行再验证。

第六章 文 件

第二十五条 企业应当根据生产工艺要求、对产品质量的影响程度、物料的特性以及对供应商的质量评估情况,确定合理的物料质量标准。

第二十六条 中间产品或原料药生产中使用的某些材料,如工艺助剂、垫圈或其他材料,可能对质量有重要影响时,也应当制定相应材料的质量标准。

第二十七条 原料药的生产工艺规程应当包括:

(一)所生产的中间产品或原料药名称。

(二) 标有名称和代码的原料和中间产品的完整清单。

(三) 准确陈述每种原料或中间产品的投料量或投料比,包括计量单位。如果投料量不固定,应当注明每种批量或产率的计算方法。如有正当理由,可制定投料量合理变动的范围。

(四) 生产地点、主要设备(型号及材质等)。

(五) 生产操作的详细说明,包括:

1. 操作顺序;
2. 所用工艺参数的范围;
3. 取样方法说明,所用原料、中间产品及成品的质量标准;
4. 完成单个步骤或整个工艺过程的时限(如适用);
5. 按生产阶段或时限计算的预期收率范围;
6. 必要时,需遵循的特殊预防措施、注意事项或有关参照内容;
7. 可保证中间产品或原料药适用性的贮存要求,包括标签、包装材料 and 特殊贮存条件以及期限。

第七章 生产管理

第二十八条 生产操作:

(一) 原料应当在适宜的条件下称量,以免影响其适用性。称量的装置应当具有与使用目的相适应的精度。

(二) 如将物料分装后用于生产的,应当使用适当的分装容

器。分装容器应当有标识并标明以下内容：

1. 物料的名称或代码；
2. 接收批号或流水号；
3. 分装容器中物料的重量或数量；
4. 必要时，标明复验或重新评估日期。

(三) 关键的称量或分装操作应当有复核或有类似的控制手段。使用前，生产人员应当核实所用物料正确无误。

(四) 应当将生产过程中指定步骤的实际收率与预期收率比较。预期收率的范围应当根据以前的实验室、中试或生产的数据来确定。应当对关键工艺步骤收率的偏差进行调查，确定偏差对相关批次产品质量的影响或潜在影响。

(五) 应当遵循工艺规程中有关时限控制的规定。发生偏差时，应当作记录并进行评价。如反应终点或加工步骤的完成是根据中间控制的取样和检验来确定的，则不适用时限控制。

(六) 需进一步加工的中间产品应当在适宜的条件下存放，确保其适用性。

第二十九条 生产的中间控制和取样：

(一) 应当综合考虑所生产原料药的特性、反应类型、工艺步骤对产品质量影响的大小等因素来确定控制标准、检验类型和范围。前期生产的中间控制严格程度可较低，越接近最终工序(如分离和纯化)中间控制越严格。

(二)有资质的生产部门人员可进行中间控制,并可在质量管理部门事先批准的范围内对生产操作进行必要的调整。在调整过程中发生的中间控制检验结果超标通常不需要进行调查。

(三)应当制定操作规程,详细规定中间产品和原料药的取样方法。

(四)应当按照操作规程进行取样,取样后样品密封完好,防止所取的中间产品和原料药样品被污染。

第三十条 病毒的去除或灭活:

(一)应当按照经验证的操作规程进行病毒去除和灭活。

(二)应当采取必要的措施,防止病毒去除和灭活操作后可能的病毒污染。敞口操作区应当与其他操作区分开,并设独立的空气净化系统。

(三)同一设备通常不得用于不同产品或同一产品不同阶段的纯化操作。如果使用同一设备,应当采取适当的清洁和消毒措施,防止病毒通过设备或环境由前次纯化操作带入后续纯化操作。

第三十一条 原料药或中间产品的混合:

(一)本条中的混合指将符合同一质量标准的原料药或中间产品合并,以得到均一产品的工艺过程。将来自同一批次的各部分产品(如同一结晶批号的中间产品分数次离心)在生产中进行合并,或将几个批次的中间产品合并在一起作进一步加工,可作为生产工艺的组成部分,不视为混合。

(二)不得将不合格批次与其他合格批次混合。

(三)拟混合的每批产品均应当按照规定的工艺生产、单独检验,并符合相应质量标准。

(四)混合操作可包括:

1. 将数个小批次混合以增加批量;
2. 将同一原料药的多批零头产品混合成为一个批次。

(五)混合过程应当加以控制并有完整记录,混合后的批次应当进行检验,确认其符合质量标准。

(六)混合的批记录应当能够追溯到参与混合的每个单独批次。

(七)物理性质至关重要的原料药(如用于口服固体制剂或混悬剂的原料药),其混合工艺应当进行验证,验证包括证明混合批次的质量均一性及对关键特性(如粒径分布、松密度和堆密度)的检测。

(八)混合可能对产品的稳定性产生不利影响的,应当对最终混合的批次进行稳定性考察。

(九)混合批次的有效期应当根据参与混合的最早批次产品的生产日期确定。

第三十二条 生产批次的划分原则:

(一)连续生产的原料药,在一定时间间隔内生产的在规定限度内的均质产品为一批。

(二) 间歇生产的原料药, 可由一定数量的产品经最后混合所得的在规定限度内的均质产品为一批。

第三十三条 污染的控制:

(一) 同一中间产品或原料药的残留物带入后续数个批次中的, 应当严格控制。带入的残留物不得引入降解物或微生物污染, 也不得对原料药的杂质分布产生不利影响。

(二) 生产操作应当能够防止中间产品或原料药被其他物料污染。

(三) 原料药精制后的操作, 应当特别注意防止污染。

(四) 精制用的溶剂应当过滤。

第三十四条 原料药或中间产品的包装:

(一) 容器应当能够保护中间产品和原料药, 使其在运输和规定的贮存条件下不变质、不受污染。容器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而影响中间产品或原料药的质量。

(二) 应当对容器进行清洁, 如中间产品或原料药的性质有要求时, 还应当进行消毒, 确保其适用性。

(三) 应当按照操作规程对可以重复使用的容器进行清洁, 并去除或涂毁容器上原有的标签。

(四) 应当对需外运的中间产品或原料药的容器采取适当的封装措施, 便于发现封装状态的变化。

第八章 不合格中间品或原料药的处理

第三十五条 不合格的中间产品和原料药可按第三十六条、第三十七条的要求进行返工或重新加工。不合格物料的最终处理情况应当有记录。

第三十六条 返工：

(一)不符合质量标准的中间产品或原料药可重复既定生产工艺中的步骤,进行重结晶等其他物理、化学处理,如蒸馏、过滤、层析、粉碎方法。

(二)多数批次都要进行的返工,应当作为一个工艺步骤列入常规的生产工艺中。

(三)除已列入常规生产工艺的返工外,应当对将未反应的物料返回至某一工艺步骤并重复进行化学反应的返工进行评估,确保中间产品或原料药的质量未受到生成副产物和过度反应物的不利影响。

(四)经中间控制检测表明某一工艺步骤尚未完成,仍可按正常工艺继续操作,不属于返工。

第三十七条 重新加工：

(一)应当对重新加工的批次进行评估、检验及必要的稳定性考察,并有完整的文件和记录,证明重新加工后的产品与原工艺生产的产品质量相同。可采用同步验证的方式确定重新加工的操作

规程和预期结果。

(二)应当按照经验证的操作规程进行重新加工,将重新加工的每个批次的杂质分布与正常工艺生产的批次进行比较。常规检验方法不足以说明重新加工批次特性的,还应当采用其他的方法。

第三十八条 物料和溶剂的回收:

(一)回收反应物、中间产品或原料药(如从母液或滤液中回收),应当有经批准的回收操作规程,且回收的物料或产品符合与预定用途相适应的质量标准。

(二)溶剂可以回收。回收的溶剂在同品种相同或不同的工艺步骤中重新使用的,应当对回收过程进行控制和监测,确保回收的溶剂符合适当的质量标准。回收的溶剂用于其他品种的,应当证明不会对产品质量有不利影响。

(三)未使用过和回收的溶剂混合时,应当有足够的证据表明其对生产工艺的适用性。

(四)回收的母液和溶剂以及其他回收物料的回收与使用,应当有完整、可追溯的记录,并定期检测杂质。

第九章 质量管理

第三十九条 原料药质量标准应当包括对杂质的控制(如有机杂质、无机杂质、残留溶剂)。原料药有微生物或细菌内毒素控制要求的,还应当制定相应的限度标准。

第四十条 接受控的常规生产工艺生产的每种原料药应当有杂质档案。杂质档案应当描述产品中存在的已知和未知的杂质情况,注明观察到的每一杂质的鉴别或定性分析指标(如保留时间)、杂质含量范围,以及已确认杂质的类别(如有机杂质、无机杂质、溶剂)。杂质分布一般与原料药的生产工艺和所用起始原料有关,从植物或动物组织制得的原料药、发酵生产的原料药的杂质档案通常不一定有杂质分布图。

第四十一条 应当定期将产品的杂质分析资料与注册申报资料中的杂质档案,或与以往的杂质数据相比较,查明原料、设备运行参数和生产工艺的变更所致原料药质量的变化。

第四十二条 原料药的持续稳定性考察:

(一)稳定性考察样品的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

(二)正常批量生产的最初三批产品应当列入持续稳定性考察计划,以进一步确认有效期。

(三)有效期短的原料药,在进行持续稳定性考察时应适当增加检验频次。

第四十三条 产品质量审核:

原料药的定期质量审核应当以证实工艺的一致性为目的来实施。此种审核通常应每年进行一次并记录,其内容至少应当包括:

(一)对关键中间过程控制及关键原料药检验结果的审核;

- (二)所有不符合已经确定的质量标准批次的审核；
- (三)所有关键偏差或违规行为,以及相关调查的审核；
- (四)任何对工艺或分析方法实施的变更的审核；
- (五)稳定性监测的审核；
- (六)所有与质量相关的退货、投诉和召回的审核；
- (七)整改措施适当性的审核和对上一年度整改措施的回顾确认。

第十章 采用传统发酵工艺生产原料药的特殊要求

第四十四条 采用传统发酵工艺生产原料药的,应当在生产过程中采取防止微生物污染的措施。

第四十五条 工艺控制应当重点考虑以下内容:

- (一)工作菌种的维护。
- (二)接种和扩增培养的控制。
- (三)发酵过程中关键工艺参数的确定和监控。
- (四)菌体生长、产率的监控。
- (五)收集和纯化工艺过程需保护中间产品和原料药不受污染。
- (六)在适当的生产阶段进行微生物污染水平监控,必要时进行细菌内毒素监测。

第四十六条 必要时,应当验证培养基、宿主蛋白、其他与工

艺、产品有关的杂质和污染物的去除效果。

第四十七条 菌种的维护和记录的保存：

(一) 只有经授权的人员方能进入菌种存放的场所。

(二) 菌种的贮存条件应当能够保持菌种生长能力达到要求水平,并防止污染。

(三) 菌种的使用和贮存条件应当有记录。

(四) 应当对菌种定期监控,以确定其适用性。

(五) 必要时应当进行菌种鉴别。

第四十八条 菌种培养或发酵：

(一) 在无菌操作条件下添加细胞基质、培养基、缓冲液和气体,应当采用密闭或封闭系统。初始容器接种、转种或加料(培养基、缓冲液)使用敞口容器操作的,应当有控制措施避免污染。

(二) 当微生物污染对原料药质量有影响时,敞口容器的操作应当在适当的控制环境下进行。

(三) 操作人员应当穿着适宜的工作服,并在处理培养基时采取特殊的防护措施。

(四) 应当对工艺参数(如温度、pH值、搅拌速度、通气量、压力)进行监控,保证与规定的工艺一致。必要时,还应当对菌体生长、产率进行监控。

(五) 必要时,发酵设备应当清洁、消毒或灭菌。

(六) 菌种培养基使用前应当灭菌。

(七)应当制定监测各工序微生物污染的操作规程,并规定所采取的措施,包括评估微生物污染对产品质量的影响,确定消除污染使工艺恢复到正常的生产条件。

(八)应当保存所有微生物污染和处理的记录。

(九)更换品种生产时,应当对清洁后的共用设备进行必要的检测,将交叉污染的风险降到最低程度。

第四十九条 收获、分离和纯化:

(一)收获步骤中的破碎后除去菌体或菌体碎片、收集菌体组分的操作区和所用设备的设计,应当能够将污染风险降到最低程度。

(二)包括菌体灭活、菌体碎片或培养基组分去除在内的收获及纯化,应当制定相应的操作规程,采取措施减少产品的降解和污染,保证所得产品具有持续稳定的质量。

(三)分离和纯化采用敞口操作的,其环境应当能够保证产品质量。

(四)设备用于多个产品的收获、分离、纯化时,应进行清洁,并增加相应的控制措施,如使用专用的层析介质或进行额外的检验。

第十一章 术 语

第五十条 本附件中下列用语的含义是:

(一)传统发酵,是指利用自然界存在的微生物或用传统方法(如辐照或化学诱变)改良的微生物来生产原料药的工艺。用“传统发酵”生产的原料药通常是小分子产品,如抗生素、氨基酸、维生素和糖类。

(二)非无菌原料药,是指法定兽药标准中未列有无菌检查项目的原料药。

(三)关键质量属性,是指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质,应当有适当限度、范围或分布,保证预期的产品质量。

(四)工艺助剂,是指在原料药或中间产品生产起辅助作用、本身不参与化学或生物学反应的物料(如助滤剂、活性炭,但不包括溶剂)。

(五)母液,是指结晶或分离后剩下的残留液。

(六)起始物料,是指用在原料药生产中,以主要结构单元被并入该原料药的原料、中间体或原料药。原料药的起始物料通常有特定的化学特性和结构。

中药制剂生产质量管理的特殊要求

第一章 范 围

第一条 本要求适用于中药材前处理、中药提取和中药制剂的生产、质量控制、贮存、发放和运输。

第二章 原 则

第二条 中药制剂的质量与中药材和中药饮片的质量、中药材前处理和中药提取工艺密切相关。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。

第三条 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。

第三章 机构与人员

第四条 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。

第五条 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：

(一)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;

(二)具备鉴别中药材和中药饮片真伪优劣的能力;

(三)具备中药材和中药饮片质量控制的实际能力;

(四)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。

第六条 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：

(一)中药材和中药饮片的取样;

(二)中药材和中药饮片的鉴别、质量评价与放行;

(三)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;

(四)中药材和中药饮片标本的收集、制作和管理。

第四章 厂房与设施

第七条 兽药生产应有专用的厂房。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。

第八条 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。

第九条 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、粉碎机和独立的除尘系统等。

第十条 中药提取、浓缩等厂房应当与其生产工艺要求相适应,有良好的排风、防止污染和交叉污染等设施;含有机溶剂提取工艺的,厂房应有防爆设施及有机溶剂监测报警系统。

第十一条 中药提取、浓缩、收膏工序宜采用密闭系统进行操作,并在线进行清洁,以防止污染和交叉污染;对生产两种以上(含两种)剂型的中药制剂或生产有国家标准的中药提取物的,应在中药提取车间内设置独立的、功能完备的收膏间,其洁净度级别应不低于其制剂配制操作区的洁净度级别。

第十二条 中药提取设备应与其产品生产工艺要求相适应,提取单体罐容积不得小于3立方米。

第十三条 中药提取后的废渣如需暂存、处理时,应当有专用区域。

第十四条 浸膏的配料、粉碎、过筛、混合等操作,其洁净度级别应当与其制剂配制操作区的洁净度级别一致。中药饮片经粉

碎、过筛、混合后直接入药的,上述操作的厂房应当能够密闭,有良好的通风、除尘等设施,人员、物料进出及生产操作应当参照洁净区管理。

第十五条 中药标本室应当与生产区分开。

第五章 物 料

第十六条 对每次接收的中药材均应当按产地、采收时间、采集部位、药材等级、药材外形(如全株或切断)、包装形式等进行分类,分别编制批号并管理。

第十七条 接收中药材、中药饮片和中药提取物时,应当核对外包装上的标识内容。中药材外包装上至少应当标明品名、规格、产地、采收(加工)时间、调出单位、质量合格标志;中药饮片外包装上至少应当标明品名、规格、产地、产品批号、生产日期、生产企业名称、质量合格标志;中药提取物外包装上至少应当标明品名、规格、批号、生产日期、贮存条件、生产企业名称、质量合格标志。

第十八条 中药材、中药饮片和提取物应当贮存在单独设置的库房中;贮存鲜活中药材应当有适当的设施(如冷藏设施)。

第十九条 毒性和易串味的中药材和中药饮片应当分别设置专库(柜)存放。

第二十条 仓库内应当配备适当的设施,并采取有效措施,保证中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂按照法定标准的

规定贮存,符合其温、湿度或照度的特殊要求,并进行监控。

第二十一条 贮存的中药材和中药饮片应当定期养护管理,仓库应当保持空气流通,应当配备相应的设施或采取安全有效的养护方法,防止昆虫、鸟类或啮齿类动物等进入,防止任何动物随中药材和中药饮片带入仓储区而造成污染和交叉污染。

第二十二条 在运输过程中,应当采取有效可靠的措施,防止中药材和中药饮片、中药提取物以及中药制剂发生变质。

第六章 文件管理

第二十三条 应当制定控制产品质量的生产工艺规程和其他标准文件:

(一)制定中药材和中药饮片养护制度,并分类制定养护操作规程;

(二)制定每种中药材前处理、中药提取、中药制剂的生产工艺和工序操作规程,各关键工序的技术参数应当明确,如:标准投料量、提取、浓缩、精制、干燥、过筛、混合、贮存等要求,并明确相应的贮存条件及期限;

(三)根据中药材和中药饮片质量、投料量等因素,制定每种中药提取物的收率限度范围;

(四)制定每种经过前处理后的中药材、中药提取物、中间产品、中药制剂的质量标准和检验方法。

第二十四条 应当对从中药材的前处理到中药提取物整个生产过程中的生产、卫生和质量管理工作情况进行记录,并符合下列要求:

(一)当几个批号的中药材和中药饮片混合投料时,应当记录本次投料所用每批中药材和中药饮片的批号和数量。

(二)中药提取各生产工序的操作至少应当有以下记录:

1. 中药材和中药饮片名称、批号、投料量及监督投料记录;
2. 提取工艺的设备编号、相关溶剂、浸泡时间、升温时间、提取时间、提取温度、提取次数、溶剂回收等记录;
3. 浓缩和干燥工艺的设备编号、温度、浸膏干燥时间、浸膏数量记录;
4. 精制工艺的设备编号、溶剂使用情况、精制条件、收率等记录;
5. 其他工序的生产操作记录;
6. 中药材和中药饮片废渣处理的记录。

第七章 生产管理

第二十五条 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。

第二十六条 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。

第二十七条 在生产过程中应当采取以下措施防止微生物污染:

(一)处理后的中药材不得直接接触地面,不得露天干燥;

(二)应当使用流动的工艺用水洗涤拣选后的中药材,用过的水不得用于洗涤其他药材,不同的中药材不得同时在同一容器中洗涤。

第二十八条 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。

第二十九条 中药材洗涤、浸润、提取用水的质量标准不得低于饮用水标准,无菌制剂的提取用水应当采用纯化水。

第三十条 中药提取用溶剂需回收使用的,应当制定回收操作规程。回收后溶剂的再使用不得对产品造成交叉污染,不得对产品的质量和安全性有不利影响。

第八章 质量管理

第三十一条 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。

第三十二条 中药材和中药饮片的质量控制项目应当至少包括：

(一) 鉴别；

(二) 中药材和中药饮片中所含有关成分的定性或定量指标；

(三) 外购的中药饮片可增加相应原药材的检验项目；

(四) 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。

第三十三条 中药提取、精制过程中使用有机溶剂的,如溶剂对产品质量和安全性有不利影响时,应当在中药提取物和中药制剂的质量标准中增加残留溶剂限度。

第三十四条 应当制定与回收溶剂预定用途相适应的质量标准。

第三十五条 应当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。

第三十六条 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。

第三十七条 应当根据中药材、中药饮片、中药提取物、中间产品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。

第三十八条 每批中药材或中药饮片应当留样,留样量至少

能满足鉴别的需要,留样时间应当有规定;用于中药注射剂的中药材或中药饮片的留样,应当保存至使用该批中药材或中药饮片生产的最后一批制剂产品放行后一年。

第三十九条 中药材和中药饮片贮存期间各种养护操作应当有记录。