

新版兽药GMP知识培训

(设备、物料、文件、非无菌兽药附录)

毕昊容

2020年7月 南京

一、概述

◆定义：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。

◆说明：

- 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。
- 新建粉散剂生产线除应符合1708号公告以外，还应符合本规范相关要求。

二、厂房与设施

◆1、兽药生产应有专用的厂房

➤ 厂区应独立

●讨论一：医药园区、原料药、非药品、饲料添加剂企业是否必须物理隔离？

➤ 2005年11月兽药GMP会议纪要

➤ 不得在兽药GMP车间内生产“非药品”

◆2、厂区选址与环境

- 厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合兽药生产要求，应当能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。

◆说明：

- 兽药厂址宜选择在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，自然环境好的区域。如：无明显异味；无空气、土壤和水的污染源、污染堆等。
- 兽药厂址应远离铁路、码头、机场、交通要道以及散发大量粉尘和有害气体的工厂、贮仓、堆场等严重空气污染，水质污染，振动或噪声干扰的区域。如不能远离严重空气污染区时，则应位于其最大频率风向上风侧，或全年最小频率风向下风侧。
- 洁净厂房新风口与市政交通干道近基地侧道路红线之间距离不宜小于50m。

◆企业应当有整洁的生产环境；厂区的地面、路面等设施及厂内运输等活动不得对兽药的生产造成污染；生产、行政、生活和辅助区的总体布局应当合理，不得互相妨碍；厂区和厂房内的人、物流走向应当合理。

◆说明：

- 厂区总体布局应符合国家有关工业企业总体设计原则外，应满足环境保护的要求，同时应防止交叉污染。
- 厂区按行政、生产、辅助和生活等划区布局。
- 洁净厂房应布置在厂区内环境清洁，人流货流不穿越或少穿越的地方，并应考虑产品工艺特点，合理布局，间距恰当。
- 兼有原料药和制剂生产的药厂，原料药生产区应位于制剂生产区全年最大频率风向的下风侧。三废化处理，锅炉房等有严重污染的区域应置于厂的最大频率下风侧。
- 青霉素类高致敏性药品生产厂房应位于厂区其他生产厂房全年最大频率风向的下风侧。
- 动物房的设置应符合国家医药管理局《实验动物环境和设施》GB/T14925的有关规定。
- 洁净厂房周围宜设置环形消防车道，如有困难时，可沿厂房的两个长边设置消防车道。
- 厂区主要道路应贯彻人流与货流分流的原则。洁净厂房周围道路面层应选用整体性好，发尘少的材料。
- 洁净厂房周围应绿化。宜减少露土面积，不应种植散发花粉或对药品生产产生不良影响的植物。

◆ 3、非无菌兽药的生产环境要求分为三类：

- **第一类**：片剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、口服溶液剂、酊剂、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。

◆ 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。

● 讨论二：

➤ 50%、80%阿莫西林可溶性粉（进口标准）：有微生物限度检查要求，是否环境要求D级、配置纯化水设施？

➤ 《中国兽药典》附录制剂通则“可溶性粉剂”也有相应规定。

➤ 聚维酮碘溶液：[作用与用途] 用于手术部位、皮肤黏膜消毒，按附录0114外用液体制剂相关规定应检查无菌或微生物限度？

0113 可溶性粉剂

可溶性粉剂系指原料药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的可溶于水的干燥粉末状制剂。专用于饮水给药。

在水中不溶或分散性差、水溶液不稳定、挥发性大等原料药物不宜制成可溶性粉剂。

可溶性粉剂在生产与贮藏期间应符合下列规定。

一、可溶性粉剂常用的辅料有葡萄糖、乳糖、蔗糖等。

二、供制备可溶性粉剂的各成分均应粉碎成细粉。

三、可溶性粉剂应干燥、松散、混合均匀、色泽一致。制备含有毒、剧药或药物浓度低的可溶性粉剂时，应采用适宜的方法使药物分散均匀。

四、可溶性粉剂必要时亦可加入适宜的防腐剂、助溶剂、分散剂等附加剂。

五、除另有规定外，可溶性粉剂应密闭贮存，含挥发性药物或易吸潮药物的可溶性粉剂应密封贮存，并进行微生物限度的控制。

除另有规定外，可溶性粉剂应进行以下相应检查。

【外观均匀度】 取供试品适量，置光滑纸上，平铺约5cm²，将其表面压平，在亮处观察，应色泽均匀，无花纹与色斑。

【干燥失重】 除另有规定外，取供试品，按干燥失重测定法（附录0831）测定，在105℃干燥至恒重，减失重量不得过10.0%。

【溶解性】 除另有规定外，取供试品适量，置纳氏比色管中，加水制成50ml的溶液（浓度为临床使用时高剂量浓度的2倍），在25℃±2℃上下翻转10次，供试品应全部溶解，静置30分钟，不得有浑浊或沉淀生成。

【装量】 照最低装量检查法（附录0942）检查，应符合规定。

【含量均匀度】 照含量均匀度检查法（附录0941）检查，应符合规定。
检查此项的药物，不再测定含量，可用此平均含量结果作为含量测定结果。复方制剂仅检查符合上述条件的组分。

◆4、厂房通用要求

- 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。
- 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。
- 讨论三：是否必须安装压差计？
- 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。



□ 厂房与设施检查重点：

- ◆ **区总平面图、总体布局图**：周边环境，布局合理，厂区环境；
- ◆ **厂房工艺布局图、生产工艺流程图**：车间设置及划分合理性（高致敏性、高生物活性兽药、吸入麻醉剂、含氯固体消毒剂、中药材前处理等），工艺设计及洁净级别设置合理性；
- ◆ **洁净区管理**：空气净化测试报告（资质单位出具）；温湿度、压差控制；洁净区监测(检验设备、监测周期、监测记录)；
- ◆ **车间内表面、管道、气体**(干燥用空气、压缩空气、惰性气体、燃气)、**照明、风口、排水设施**等是否符合要求；
- ◆ **除尘**（取样、称量、混合、包装）、**挡鼠、灭蚊、应急照明设施**；
- ◆ **消防安全、易燃易爆、有毒有害物质管理**；
- ◆ **仓库要求**：分库(标签库、阴凉库、液体库、危险品库需独立)、分区，面积，三色标识，照明，通风，温湿度控制等；
- ◆ **实验室**：各类功能检验室、仪器室、留样观察室、试剂室等，环境控制(天平防震动，红外防潮湿，标液室温湿度，无菌室等)；
- ◆ **委托动物实验**：委托合同、实验动物证明文件、检验报告。

三、设备

- ◆1、设备的设计、选型、安装、改造和维护必须符合预定用途，应当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。
- ◆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。
- ◆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。



← 自动配液系统

自动理瓶清洗系统



灌装轧盖设备

◆2、生产设备应当避免对兽药质量产生不利影响。与兽药直接接触的生产设备表面应当平整、光洁、易清洗或消毒、耐腐蚀，不得与兽药发生化学反应、吸附兽药或向兽药中释放物质而影响产品质量。

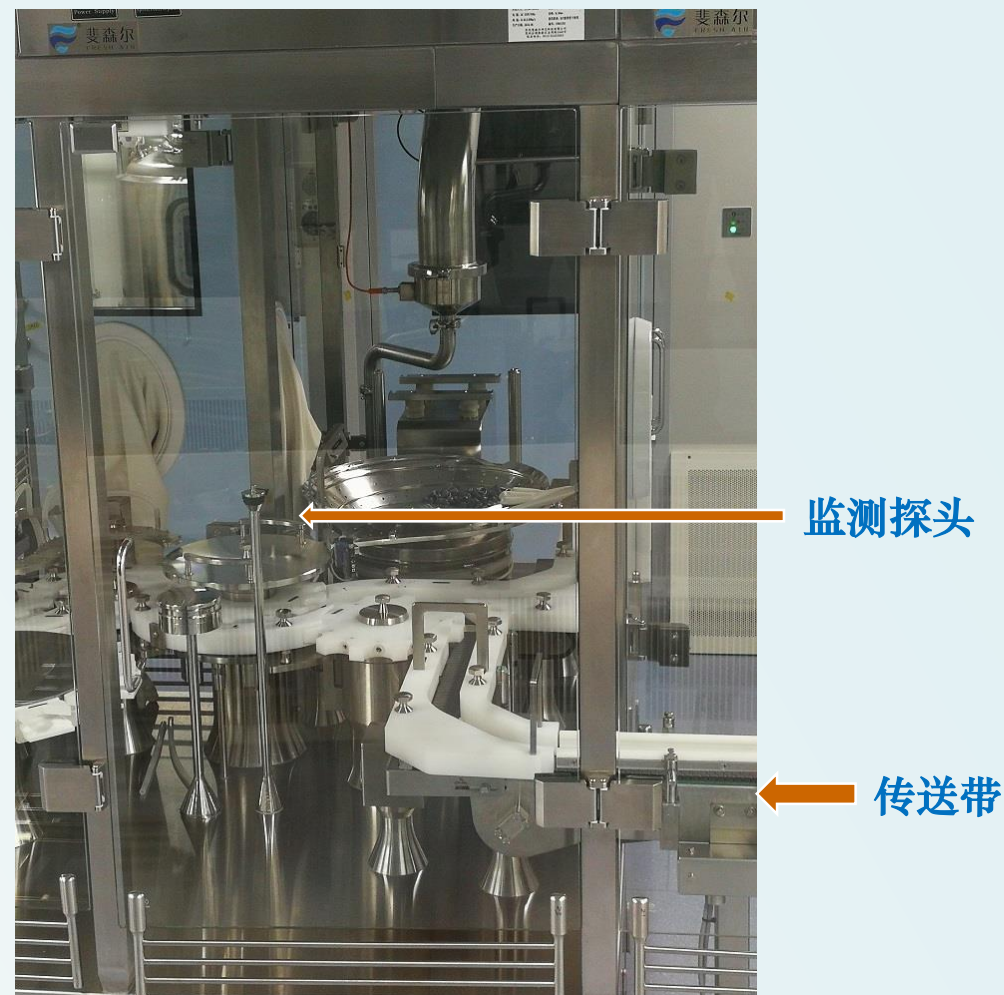
➤口服液：304、316L不锈钢；

➤含氯消毒剂：混合罐宜采用搪瓷内胆或其它耐腐蚀材料。

◆应避免清洗、清洁设备成为污染源；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。

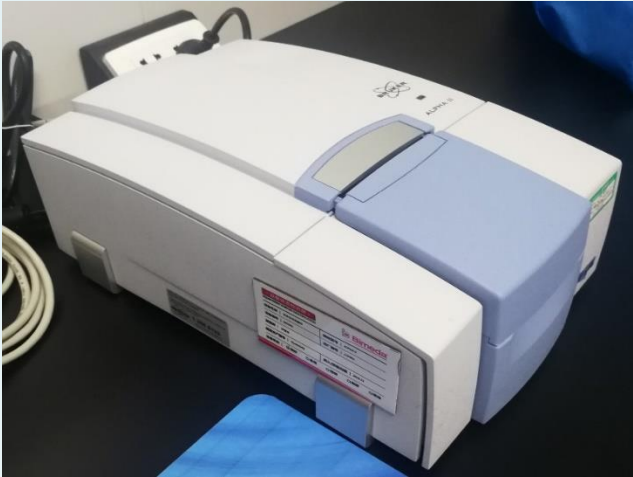
◆涉及无菌兽药时，还应符合《无菌兽药生产质量管理的特殊要求》第36、41条的要求。

- 《无菌兽药》**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**。
- 《无菌兽药》**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。



◆3、设备的性能、参数应能满足设计要求和实际生产需求，并应当配备有适当量程和精度的衡器、量具、仪器和仪表。

剂 型	主要设备（设备配置、设备容积/量程和精度）					
粉散剂	热风循环烘箱	粉碎机	振荡筛	电子秤/台秤	混合机	自动定量包装机
口服液	洗瓶(必要时)	电子秤/台秤	配液罐	液体灌装旋盖机	灭菌(中药)	自动贴签机
消毒剂	电子秤/台秤	混合罐	分装机			
化验室	电子天平	紫外分光光度计	红外分光光度计	液相色谱仪	熔点仪	旋光仪
	酸度计	电位滴定仪	水份测定仪	恒温干燥箱	真空干燥箱	高温电炉
	显微镜	培养箱	净化工作台	高压灭菌锅	尘埃粒子计数器	抑菌圈测量仪/游标卡尺



◆ 4、生产设备的状态标识

- 生产设备应当有明显的状态标识，标明设备编号、名称、运行状态等。
- 运行的设备应当标明内容物的信息，如名称、规格、批号等；
- 没有内容物的生产设备应当标明清洁状态。

◆ 设备状态标识至少包括：

- 设备标识卡；
- 运行状态：运行中、维修、待运行、停用；
- 清洁状态：待清洁、已清洁。

记录编号: SB.SOR.01.04.02

设备状态标识牌

设备名称	脉动真空灭菌柜
设备型号	YG-2.0
设备编号	ZJ1003-01
责任人	吴永旺

使用状态: ☒ 待用

性能状态: ☒ 完好

卫生状态: ☒ 已清洁 ☒ 已消毒

检查人: 02/

日期:

设备状态管理标识

运行
RUNNING

设备名称:

设备编号:

管理人员:

操作人员:

责任人:

非工作人员禁止转动

◆ 5、与设备连接的主要固定管道应当标明内容物名称和流向。

◆参考《医药工业设备及管路涂色的规定》、《工业管道的基本识别色、识别符号和安全标识》(GB 7231 - 2003)：

- 药液：黄色；水：绿色；冷冻水管道：白色字，黑保温；
- 蒸汽：红色；真空：白色；空压：蓝色；三废排气：黑色。
- 洁净室管道：不可涂色，但须注明内容物及流向，流向以箭头“→”表示。

◆6、设备清洁与卫生



← CIP在线清洗系统 →



CLEAN IN PLACE , 指原位清洗(在线清洗、就地清洗)

◆ 7、检定或校准

- 制定检定(校准)计划；
- 按计划进行检定或校准，并保存相关证书、报告或记录；
- 自校：制定自校规程，具备自校设施条件、校验人员具有相应资质；
- 检定标识。

● 讨论四：

- ▶ 检定费用；
- ▶ 检定效果；
- ▶ 哪些计量器具可以自校？



姓名
Name

性别 男
Sex

文化程度 大专
Educational Level

出生日期 1982年 12月 11日
Birth Date Year Month Day

身份证号 310105198212110011
ID Card No

工作单位 硕腾(苏州)动物保健品有限公司
Work Unit

证书编号 17092741
Certificate No

考核合格专业项目
Professional Project

容量计量校准员

JJG 20-2001 标准玻璃量器检定规程

JJG 196-2006 常用玻璃量器检定规程

JJG 646-2006 移液器检定规程

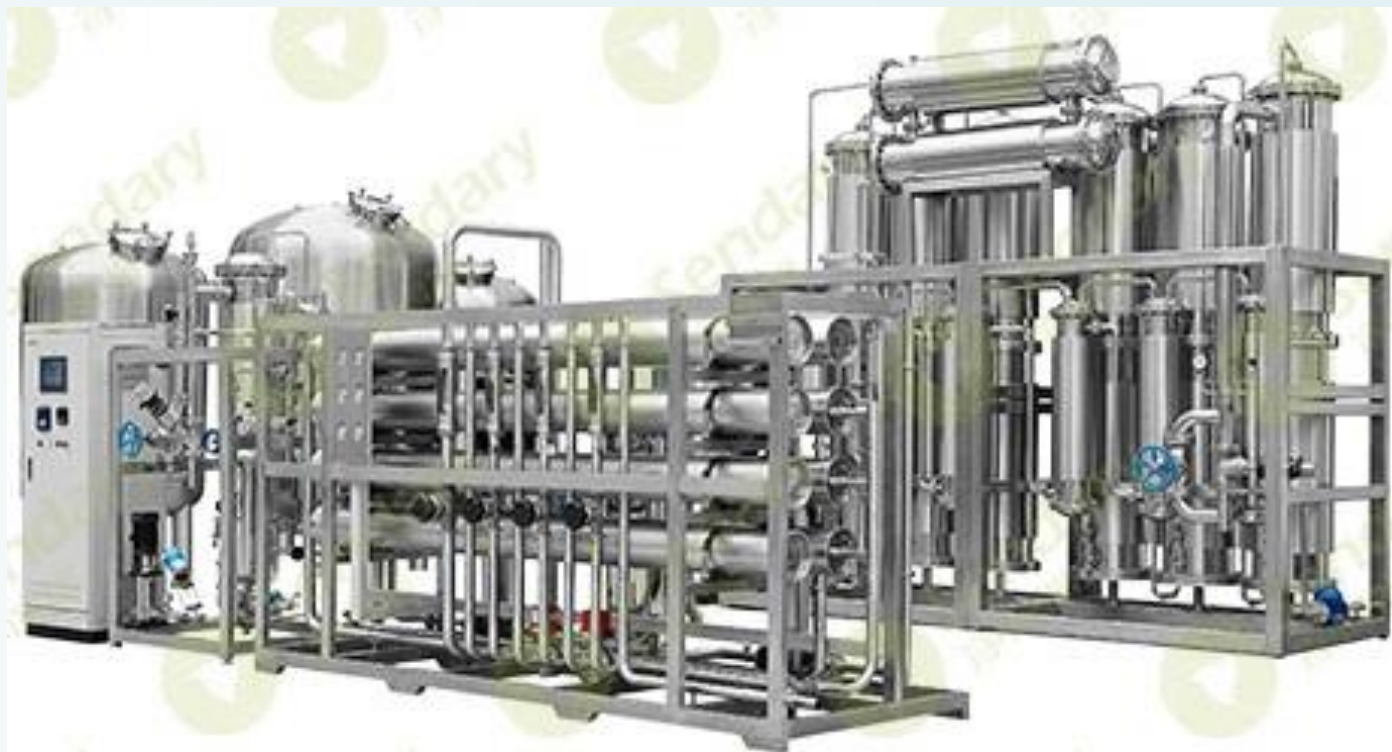
发证日期 2019年 10月 11日
Date of Issue Year Month Day

有效日期 2022年 10月 10日
Effective date Year Month Day

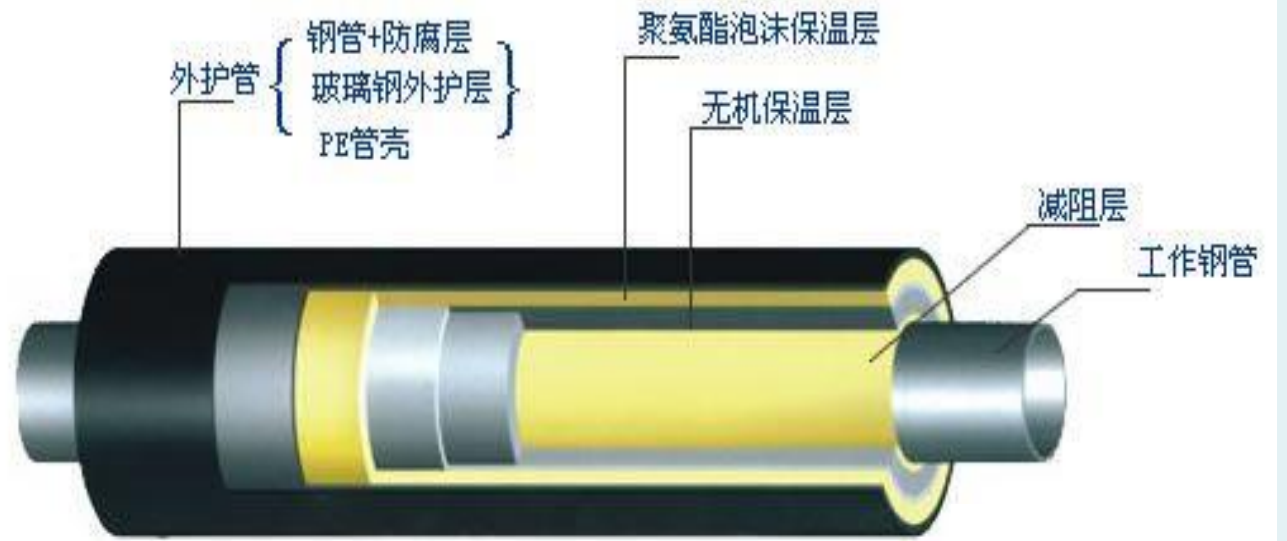
发证机关(印)
Issued by

8、制药用水

- ◆ 制药用水应当适合其用途，并符合《中华人民共和国兽药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应当采用饮用水。
- ◆ 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。
- ◆ 无菌原料药精制、无菌兽药配制、直接接触兽药的包装材料器具等最终清洗、A/B级洁净区内消毒剂和清洁剂配制的用水应符合注射用水的质量标准。



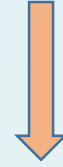
◆ 纯蒸汽发生装置 及保温蒸汽管道



内滑动复合保温蒸汽管



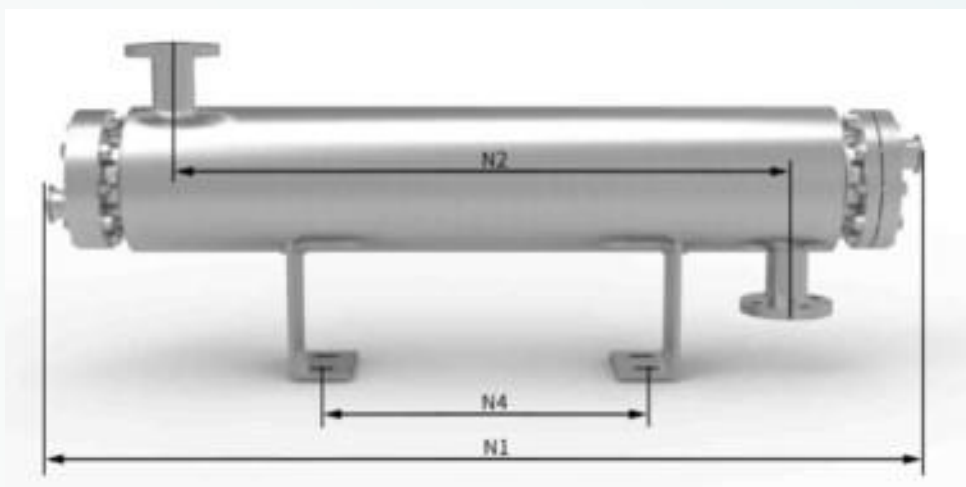
热压蒸馏水机（MVR技术）



多效蒸馏水机

◆纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。

◆纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应当能够防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。



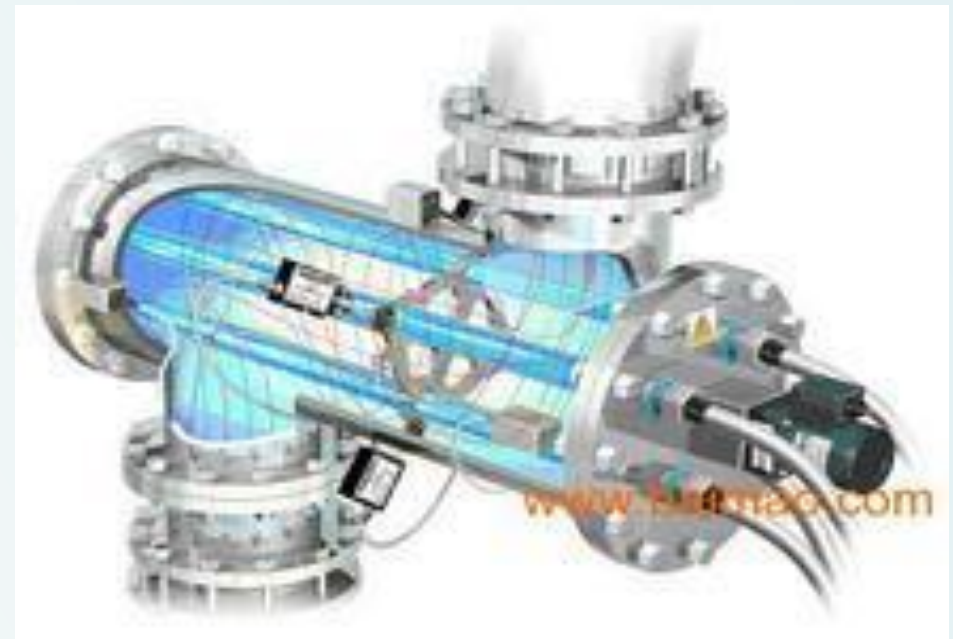
← 换热器



□ 纯化水防止微生物滋生的几个环节：

- 纯化水贮罐的液位指示器、取样口不应存在盲管现象；
- 纯化水贮罐应安装疏水性除菌滤器，检查定期清洁记录；
- 纯化水的总送水口应安装紫外灭菌器。

◆ 示例：过流式紫外线杀菌器(254-257nm波段，石英套管)



◆ 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

工艺用水监测项目及周期

类别	监测项目	监测周期
饮用水	《GB 5749-2006生活饮用水卫生标准》 《GB/T 5750-2006 生活饮用水标准检验方法》 按照生产工艺要求，选择部分检验项目和检验方法	每月检查一次部分项目； 每年一次全检
纯化水	酸碱度、硝酸盐、亚硝酸盐、氨、电导率、易氧化物、 不挥发物、重金属、微生物限度	每2h检查一次部分项目； 每周一次全检
注射用水	pH值、氨、硝酸盐、亚硝酸盐、电导率、易氧化物、 不挥发物、重金属、细菌内毒素、微生物限度	每2h检查一次部分项目； 每周一次全检

□ 设备检查重点：

- ◆ 生产、检验设备是否**齐全**；
- ◆ 设备的设计、选型、材质、安装是否合理；
- ◆ 设备跨越不同洁净区应采取措施：隔断装置，压差计，气流控制；
- ◆ 药液过滤器材、润滑剂、冷却剂等；
- ◆ **灭菌柜**的安装、性能及容量应与生产工艺相符，与批量相适应；
- ◆ **设备状态标志**：设备标识卡，运行状态，清洁状态；主要固定管道标识；
- ◆ **工艺用水处理设施**：饮用水，纯化水、注射用水制备、储存（70℃以上保温循环）与清洁消毒；
- ◆ **水质检测**：饮用水监测（卫生防疫部门出具检测报告或企业定期自检）、纯化水、注射用水在线监测与周期监测；
- ◆ **计量器具**：精密度；校验计划，校验证证书，合格标识；
- ◆ **设备档案**：生产厂家、型号、规格、技术参数、说明书、设备图纸、备件清单、安装位置及施工图，检修和维修保养内容及记录、验证报告、事故记录等。

四、物料

◆1、兽药生产所用的**原辅料**、与兽药直接接触的**包装材料**应当符合兽药标准、药品标准、包装材料标准或其他有关标准。

● 讨论五：

➤制剂企业所用的原料，必须选用兽药国家标准、药品国家标准收载的合法产品，如兽药国家标准、药品国家标准未收载的，可选用其他标准，但不得对兽药质量产生不良影响。

◆ 常见问题：

- 无批准文号、错误文号；
- 非处方用原料药；
- 低级别原料药。

● 讨论六：

- 制剂企业所用的辅料（消毒剂、外用杀虫剂等除外）必须选用药用辅料标准收载的产品。如兽药国家标准、药品国家标准未收载的，可选用食品级、饲料级标准，但不得对兽药质量产生不良影响。
- 口服葡萄糖、淀粉等辅料都已收载入《中国兽药典》，粉剂/预混剂生产中是否必须使用药用级的葡萄糖、淀粉等辅料？

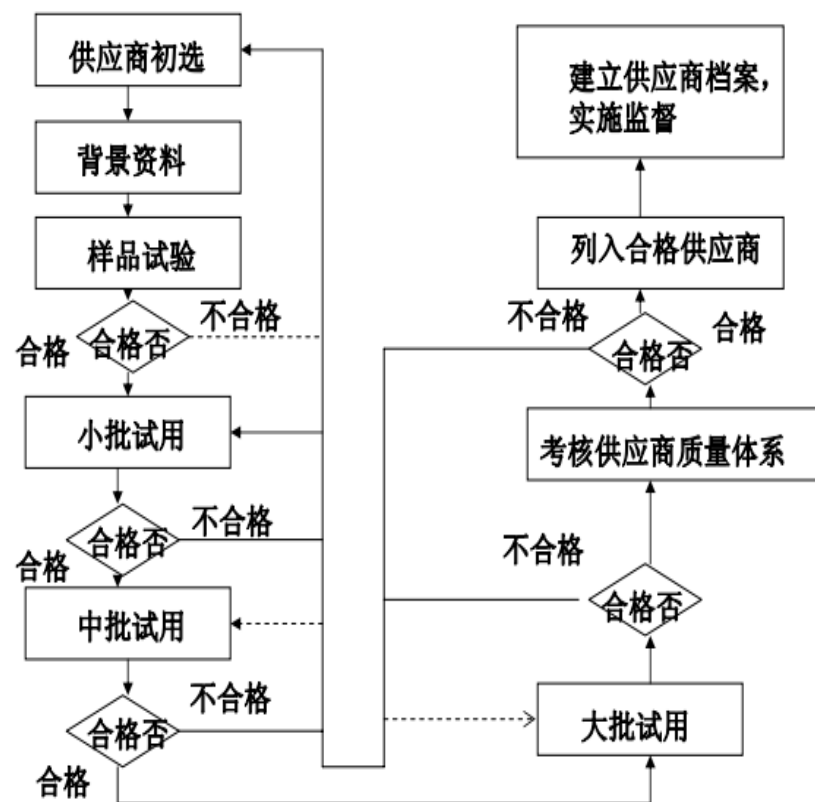


◆ 2、物料供应商质量评估

◆物料供应商的**确定及变更**应当进行**质量评估**，并经质量管理部门批准后方可采购。必要时对关键物料进行现场考查。

- 质量管理部门对物料供应商评估至少**应当包括**：供应商的资质证明文件、质量标准、检验报告、企业对物料样品的检验数据和报告。
- 如进行现场质量考查和样品小批量试生产的，还应当包括现场质量考查报告，以及小试产品的质量检验报告和稳定性考察报告。

供应商质量评价流程



◆ 3、物料接收

- ◆ 原辅料、与兽药直接接触的包装材料和印刷包装材料的接收应当有**操作规程**，所有到货物料均应当检查，确保与订单一致，并确认供应商已经质量管理部门批准。
- ◆ 物料的外包装应当有**标签**，并注明规定的信息。必要时应当进行清洁，发现外包装损坏或其他可能影响物料质量的问题，应当向质量管理部门报告并进行调查和记录。
- ◆ 每次接收均应当有**记录**。
- ◆ 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。

◆ 4、仓储区内的原辅料应当有适当的标识，并至少标明下述内容：

- （一）指定的物料名称或企业内部的物料代码；
- （二）企业接收时设定的批号；
- （三）物料质量状态（如待验、合格、不合格、已取样）；
- （四）有效期或复验期。

XX公司

待 检

Quarantine

注：黄底黑字

XX公司

不 合 格

Rejected

Batch No.
批号

Sig/Date
签验日期

注：红底黑字

XX公司

合 格

Released

Batch No.
批号

Sig/Date
签验日期

注：绿底黑字



• 库房货位状态显示 •

Bimeda

A	A-01-1	A-02-1	A-03-1	A-04-1	A-05-1	A-06-1	A-07-1	A-08-1	A-09-1	A-10-1	A-11-1	A-12-1	A-13-1	A
B	B-01-1	B-02-1	B-03-1	B-04-1	B-05-1	B-06-1	B-07-1	B-08-1	B-09-1	B-10-1	B-11-1	B-12-1	B-13-1	B
C	C-01-1	C-02-1	C-03-1	C-04-1	C-05-1	C-06-1	C-07-1	C-08-1	C-09-1	C-10-1	C-11-1	C-12-1	C-13-1	C
D	D-01-1	D-02-1	D-03-1	D-04-1	D-05-1	D-06-1	D-07-1	D-08-1	D-09-1	D-10-1	D-11-1	D-12-1	D-13-1	D
E	E-01-1	E-02-1	E-03-1	E-04-1	E-05-1	E-06-1	E-07-1	E-08-1	E-09-1	E-10-1	E-11-1	E-12-1	E-13-1	E
F	F-01-1	F-02-1	F-03-1	F-04-1	F-05-1	F-06-1	F-07-1	F-08-1	F-09-1	F-10-1	F-11-1	F-12-1	F-13-1	F
G	G-01-1	G-02-1	G-03-1	G-04-1	G-05-1	G-06-1	G-07-1	G-08-1	G-09-1	G-10-1	G-11-1	G-12-1	G-13-1	G
H	H-01-1	H-02-1	H-03-1	H-04-1	H-05-1	H-06-1	H-07-1	H-08-1	H-09-1	H-10-1	H-11-1	H-12-1	H-13-1	H

◆ 5、中间产品与成品

- 中间产品应当在适当的**条件**下贮存。
- 中间产品应当有明确的**标识**，并至少标明下述内容：
 - （一）产品名称或企业内部的产品代码；
 - （二）产品批号；
 - （三）数量或重量（如毛重、净重等）；
 - （四）生产工序（必要时）；
 - （五）产品质量状态（必要时，如待验、合格、不合格、已取样）。
- 成品放行前应当**待验**贮存。
- 成品的**贮存条件**应当符合兽药质量标准。

◆ 6、特殊管理的物料和产品

◆ 兽用麻醉药品、精神药品、毒性药品（包括药材）和放射类药品等特殊药品，易制毒化学品及易燃、易爆和其他危险品的验收、贮存、管理应当执行国家有关规定。

□说明：

- 1、应建立兽用麻醉药品、精神药品和毒性药品（包括药材）的验收、贮存、保管、发放、使用、销毁等规定，内容应与国家有关规定相符合。
- 2、应设**专库或专柜**贮存，相关设施设备应能够保证上述物料的贮存安全，应执行**双人双锁**管理。
- 3、应有**购入批件**，验收、入库、领用、发放、销毁等应符合规定，记录内容应齐全。

□ 物料检查重点：

- ◆**物料(原料、辅料、包材)：**应符合兽药标准、药品标准、包材标准或其他有关标准。
- ◆**供应商质量评估程序：**初步选择(营业执照、生产许可证、批准文号)→索样(3批)检验→质量审计→工艺验证→审计结论→建立供应商评估档案。
- ◆**物料购进程序：**初验→请验单→抽样(抽样证)→检验(合格证)→入库(分类存放)。
- ◆**分区管理：**待验、合格、不合格物料，三色标识。
- ◆**贮存条件与仓储管理：**温湿度控制；固液分库贮存；贵细、毒性药材专柜、专库贮存，毒麻品双人双锁管理，易燃易爆危险品管理；物料使用期限及复验。
- ◆**标签说明书管理：**内容与管理部批准的一致，印制前应经质量管理部门校对批准，专人专柜管理，领用、发放、使用、销毁均应计数管理(物料平衡100%)并有记录。

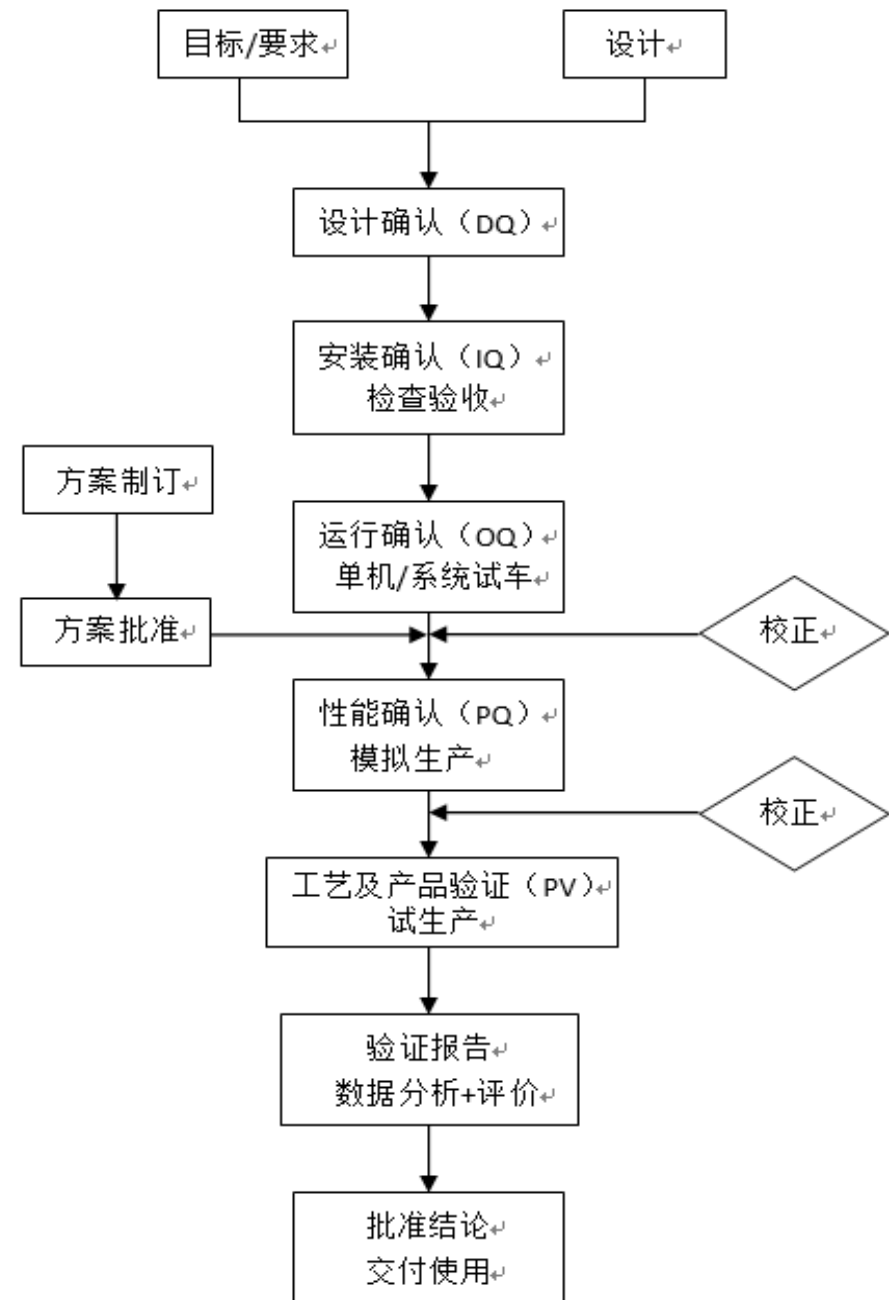
五、确认与验证

◆1、验证分类

- **按验证阶段分**：设计确认、安装确认，运行确认，性能验证，工艺验证/产品验证，清洁验证。
- **按验证项目分**：厂房及空气净化系统，工艺用水、工艺用气（惰性气体、压缩空气、纯蒸汽等），关键设备及无菌兽药生产设备(混合设备、灭菌设备、药液过滤及灌封/分装系统等)，生产工艺，设备清洗、消毒，检验与计量，计算机，主要原辅材料变更验证等。
- **按验证方式分**：前验证、同步验证、回顾性验证(工艺验证)；再验证(变更性再验证、周期性再验证)。

◆2、验证程序

- 建立验证小组
- 制订验证总计划
- 制定验证方案
- 验证的组织实施
- 验证报告及其审批
- 验证文件管理



3、
设备验证

程序	文件	确认内容
预确认	设备设计要求及各项技术指标	(1)审查技术指标的适用性及GMP要求 (2)收集供应商资料 (3)选择供应商
安装确认	(1)设备规程标准及使用说明书 (2)设备安装图及质量验收标准 (3)设备各部件及备件的清单 (4)设备安装相应公用工程和建筑设施 (5)安装、操作、清洁的SOP (6)记录格式	(1)检查及登记设备生产的厂商名称，设备名称、型号，生产厂商编号及生产日期、公司内部设备登记号 (2)安装地点及安装状况 (3)设备规格标准是否符合设计要求 (4)计量、仪表的准确性和精确度 (5)设备相应的公用工程和建筑设施的配套 (6)部件及备件的配套与清点 (7)制定清洗规程及记录表格式 (8)制定校正、维护保养及运行的SOP草案及记录表格式草案
运行确认	(1)安装确认记录及报告 (2)SOP草案 (3)运行确认项目、试验方法、标准参数及限度 (4)设备各部件用途说明 (5)工艺过程详细描述 (6)试验需用的检测仪器校验记录	(1)按SOP草案对设备的单机或系统进行空载试车 (2)考察设备运行参数的波动性 (3)对仪表在确认前后各进行一次校验，以确定其可靠性 (4)设备运行的稳定性 (5)SOP草案的适用性
性能确认	(1)使用设备SOP (2)产品生产工艺 (3)产品质量标准及检验方法	(1)空白料或代用品试生产 (2)产品实物试生产 (3)进一步考察运行确认中参数的稳定性 (4)产品质量检验 (5)提供产品的与该设备有关的SOP资料
结论	验证报告、审批、培训	
归档文件	验证方案，设备制造和设计标准，预确定，安装确认，运行确认，性能确认，标准操作规程，仪器、备件、润滑剂、部件清单，维护保养计划及程序，变更控制程序，工程图纸，试验和检查报告，清洁和使用记录，验证报告	

◆ 4、工艺验证/产品验证

- ◆ **工艺验证**是按照起草的验证方案，对相应产品的关键工序或关键数据进行验证，应设定不同的情况，类似于工艺摸索；
 - 工艺验证是局部的，是产品验证的基础和前提。
- ◆ **产品验证**是按照起草的工艺规程（已根据工艺验证进行了完善），按照规程的程序试生产至少3批产品，根据验证结果最终确定工艺规程。
 - 产品验证是对于一个产品全部工序的验证。

◆ 5、清洁验证

- ◆清洁验证一般可在试生产（产品验证）阶段进行，应检查：
 - 选择的清洁参照物及理由；
 - 取样点位置；
 - 清洁达到的标准；
 - 取样的方法；
 - 应只取最终淋洗水样（直接简单淋洗水样的代表性比较差，通常需要将用以最终清洁的水循环一段时间，或采用搅拌方法，使水样有较好的代表性），进行检验，证明达到清洁标准。

清洁验证取样方法及标准

取样方法	清洁标准
目检法	无可见的残留物或残留气味
棉签擦拭法取样	化学残留物 $\leq 10 \times 10^6$ ；或生物活性浓度 $\leq 1/1000$ ；微生物计数 $\leq 50\text{CFU/棉签}$
最终冲洗液取样法	化学残留物 $\leq 10 \times 10^6$ ；或生物活性浓度 $\leq 1/1000$ ；微生物计数 $\leq 25\text{CFU/棉签}$

◆ 6、再验证

◆ **变更性再验证**：主要原辅料变更、关键设备变更、生产工艺变更等。

◆ **周期性再验证**：

- **关键设备**（混合设备、灭菌设备、药液过滤及灌封/分装系统、无菌生产用的冻干设备）；
 - **关键工艺**（无菌操作的培养基模拟分装）；
 - **空调净化系统**；
 - **工艺用水用气系统**（注射用水、纯化水、纯蒸汽）等。
- ◆ **高效过滤器的检漏试验、无菌分装或无菌灌装线的培养基灌装试验通常1年再验证1次，其他再验证周期一般不宜超过2年。**

□ 验证检查重点：

- ◆ 是否制定验证总计划，计划是否合理；
- ◆ 验证范围：是否涵盖厂房与设施、设备、检验仪器、生产工艺、操作规程、清洁方法和检验方法等所有项目；
- ◆ 验证方案：内容是否合理，验证合格标准的设立及进度安排是否科学合理；
- ◆ 是否按照验证方案开展验证，并形成验证记录及验证报告；
- ◆ 是否根据验证的结果确定工艺规程和操作规程；工艺规程变更是否经过重新验证；
- ◆ 是否按规定组织再验证。

六、文件

◆在兽药生产过程中，要做到：

- 一切要有文字规定，
- 一切要按规定办事，
- 一切活动要记录在案，
- 一切要由数据说话，
- 一切工作要有人签字负责。

◆即：写我所做的，做我所写的，记我所做的。

◆ 实行文件管理的目的：6W+1H

- What 做什么
- Who 谁来做
- When 什么时间做
- Where 什么地方做
- Why 为什么要做
- Why not 为什么不能做
- How 怎么做

◆ 文件系统分类：

- 管理制度 SMP；
- 操作规程 SOP；
- 质量标准 STD：原料、辅料、半成品、成品、工艺用水、包装材料；
- 记录凭证 REC。

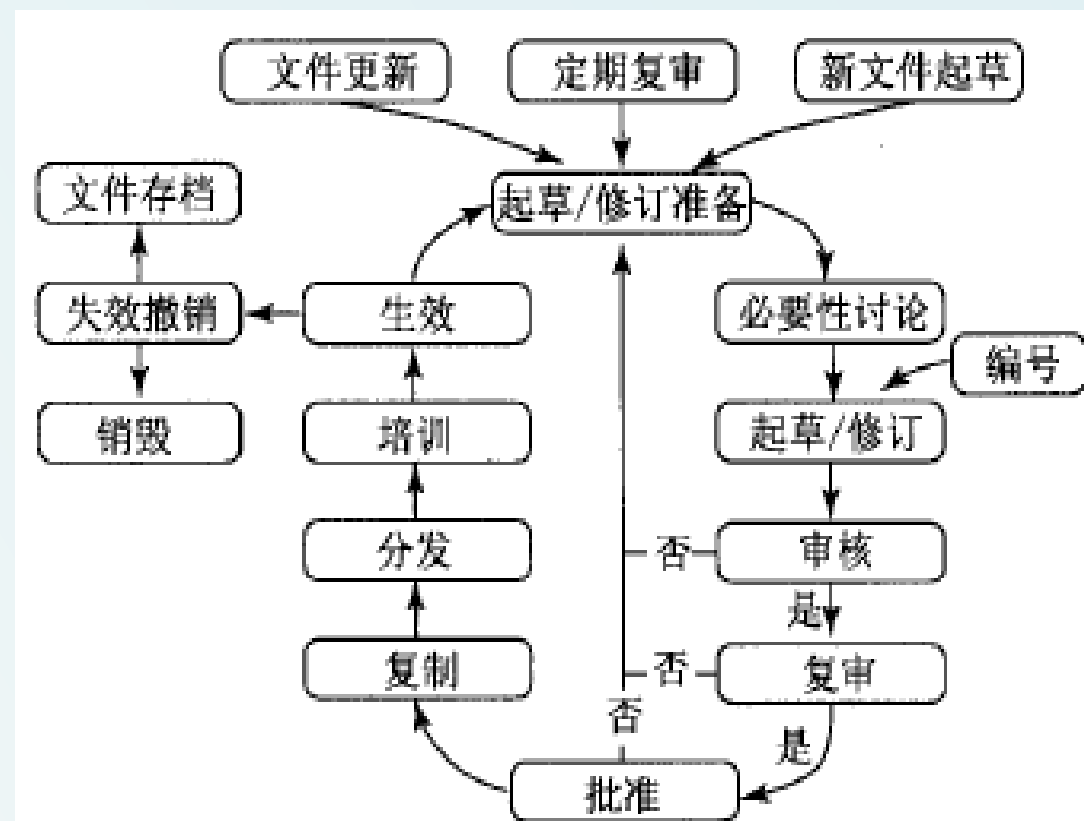


图2 文件管理流程

□ 文件检查重点：

- ◆ **质量管理文件应齐全**：文件的内容应当覆盖与兽药生产有关的所有方面，包括人员、设施设备、物料、验证、生产管理、质量管理、销售、召回和自检等，以及兽药产品赋电子追溯码（二维码）标识制度；
- ◆ **生产工艺规程、岗位操作法或标准操作规程和批生产记录样张等应涵盖全部批准文号的品种**；
- ◆ **批生产（包装）记录**：批生产指令、批包装指令，生产前确认，各工序生产记录，各工序清场记录（清场合格证），物料交接记录，物料平衡及偏差处理，产品标签说明书、工艺查证记录等；
- ◆ **批检验记录**：原辅材料、半产品、成品的请验单、取样记录、检验记录、检验报告等；
- ◆ **文件管理**：应建立文件管理的操作规程，系统地设计、制定、审核、批准、发放、收回和销毁文件；文件的标题、编码、审查、批准和数据填写等应符合要求；工作现场应为批准的现行文本。

七、生产管理检查重点

- ◆一、生产指令的下达；
- ◆二、生产前确认：人、机、料、法、环；
- ◆三、生产过程控制：防止污染和交叉污染；严格按照经批准的生产工艺规程生产，生产过程中时间间隔规定，生产状态、物料状态标志，中间产品贮存条件，中间质量检查，工艺查证；
- ◆四、批号管理：生产批次的划分；
- ◆五、包装管理：批包装指令，无菌包材管理（不得回收利用、使用时间间隔），合箱规定；
- ◆六、物料平衡的检查；
- ◆七、不合格品的管理；
- ◆八、偏差处理；
- ◆九、清场管理：清场记录（清场合格证）。

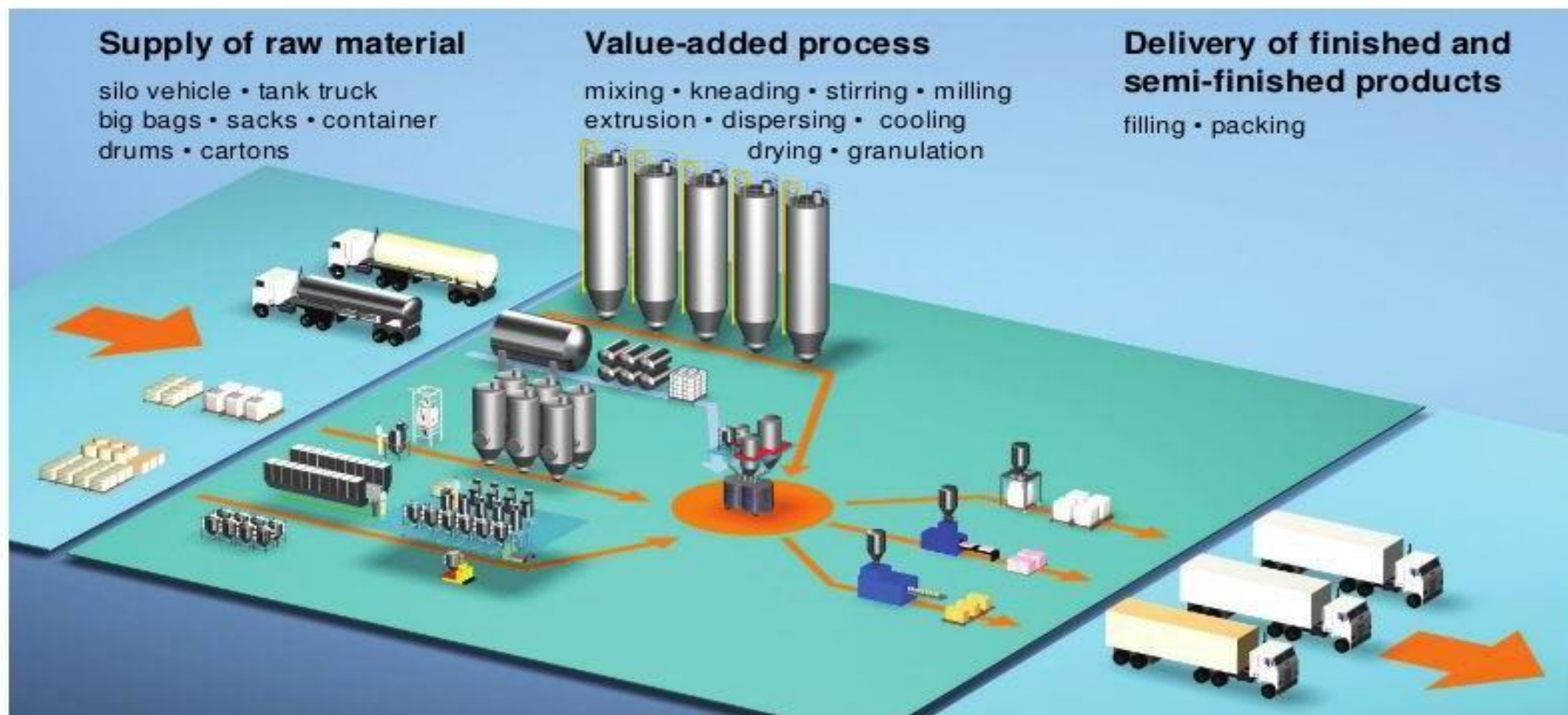
八、质量管理：主要职责

- 1.确保原辅料、包装材料、中间产品和成品符合**工艺规程**的要求和**质量标准**；
- 2.确保在产品**放行**前完成对批记录的**审核**；
- 3.确保完成所有必要的**检验**；
- 4.批准**质量标准、取样方法、检验方法**和其他质量管理的操作规程；
- 5.审核和批准所有与质量有关的变更；
- 6.确保所有重大**偏差**和检验结果超标已经过调查并得到及时处理；
- 7.监督厂房和设备的维护，以保持其良好的运行状态；
- 8.确保完成各种必要的**确认或验证**工作，审核和批准确认或验证方案和报告；
- 9.确保完成**自检**；
- 10.评估和批准**物料供应商**；
- 11.确保所有与产品质量有关的**投诉**已经过调查，并得到及时、正确的处理；
- 12.确保完成产品的持续**稳定性考察**计划，提供稳定性考察的数据；
- 13.确保完成产品**质量回顾分析**；
- 14.确保质量控制和质量保证人员都已经过必要的**上岗前培训**和**继续培训**，并根据实际需要调整培训内容。

九、自检

启动阶段	准备阶段	实施阶段	报告阶段	后续处理阶段
<ul style="list-style-type: none">■ 成立自检小组■ 确定自检目的■ 确定自检依据、自检范围■ 有关文件和信息的收集、审阅■ 与受检查部门的初步联系	<ul style="list-style-type: none">■ 编制自检计划■ 自检小组成员分工■ 检查表编制■ 准备自检所需资源	<ul style="list-style-type: none">■ 首次会议■ 现场检查与信息收集■ 检查发现与汇总■ 末次会议	<ul style="list-style-type: none">■ 自检报告编制■ 自检报告批准■ 自检报告分发与管理■ 自检结束	<ul style="list-style-type: none">■ 纠正措施的制定■ 纠正措施的执行■ 纠正措施的跟踪确认

十、粉剂、预混剂、散剂的生产要求



Storing
Discharging

Feeding
Screening

Conveying
Feeding

Dosing
Weighing

Operating
Controlling

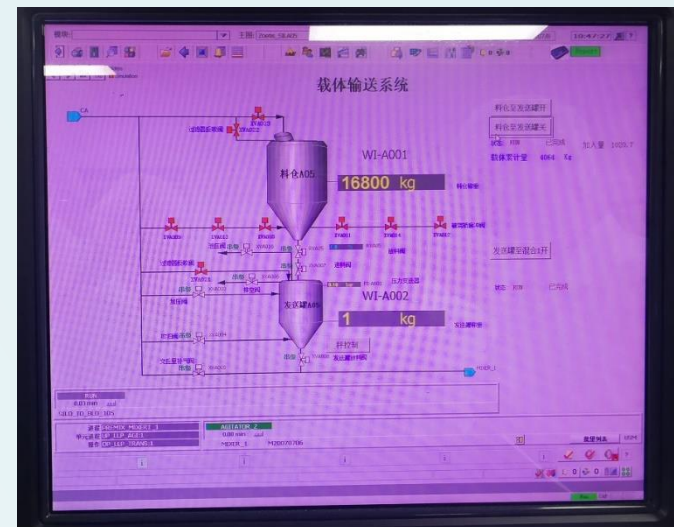
Monitoring
Documentation

◆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。

●说明-密闭式生产工艺：

- 称配室负压；
- 设备本体密闭式；
- 物料输送系统的密闭；
- 设备自带除尘装置；
- 设备与物料输送系统的隔离化对接(α - β 阀等)。

●讨论七：粉碎、过筛、干燥工序的密闭式生产有何要求？



电脑监控，手动称量小宗物料

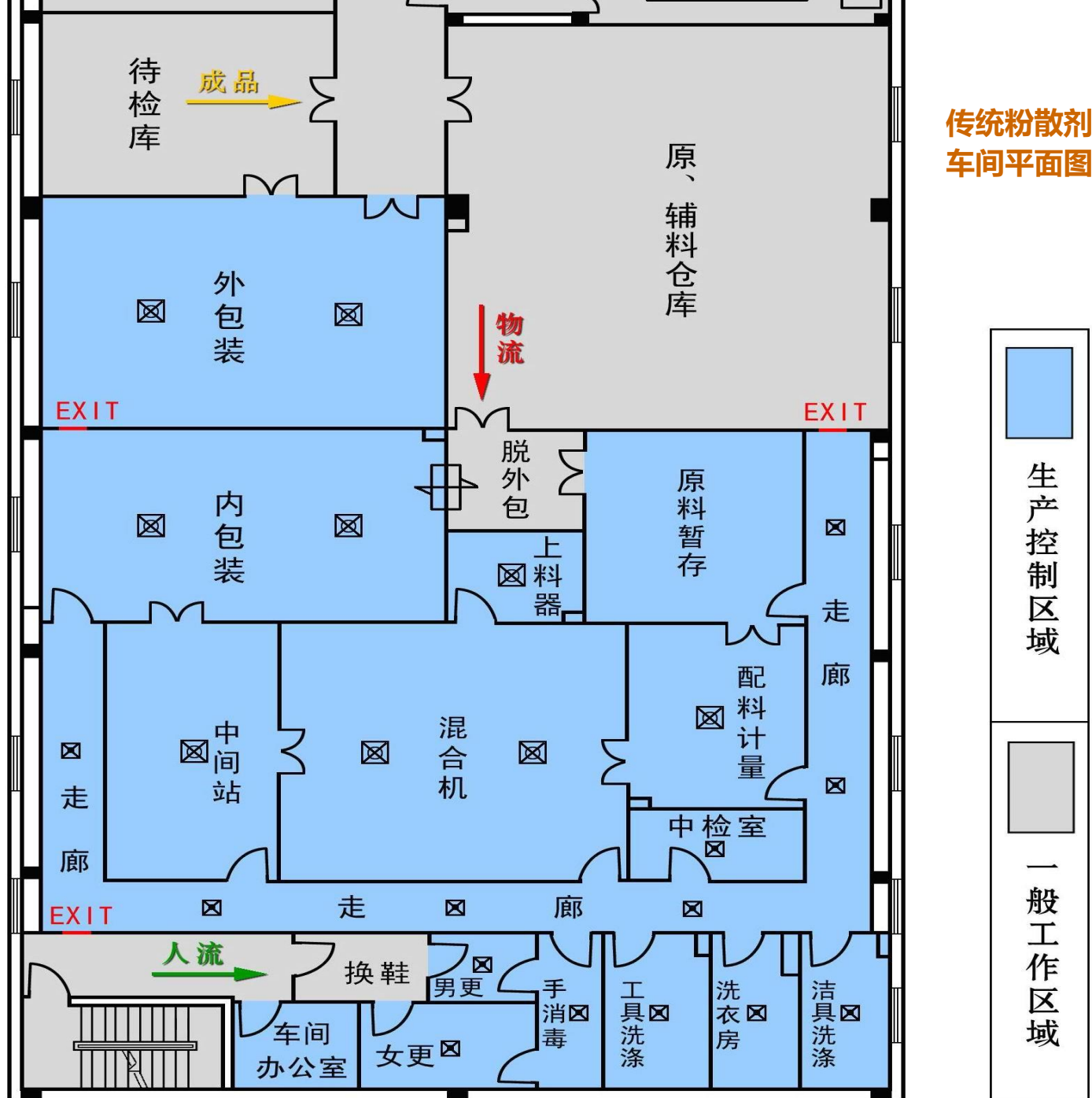
◆**第二十二条** 散剂车间生产工序应从中药材**拣选、清洗、干燥、粉碎**等前处理开始，并根据中药材炮制、提取的需要，设置相应的功能区，配置相应设备。

◆**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。

讨论八：是否要求车间必须分隔相应功能区？

注：经研究，车间面积、中药材仓库面积最低要求不在正文附录中体现，初步考虑在《培训指南》中表述。



◆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。

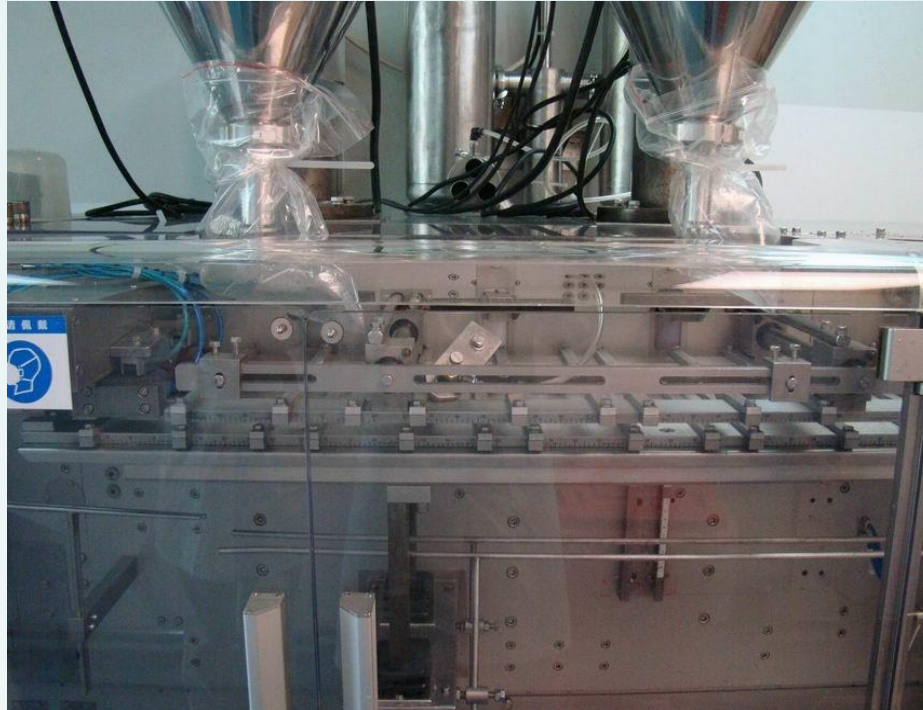
• 中药粉碎应设置独立除尘及捕尘设施。

●讨论九：称量、投料间（包括自动上料）是否必须单独设置？

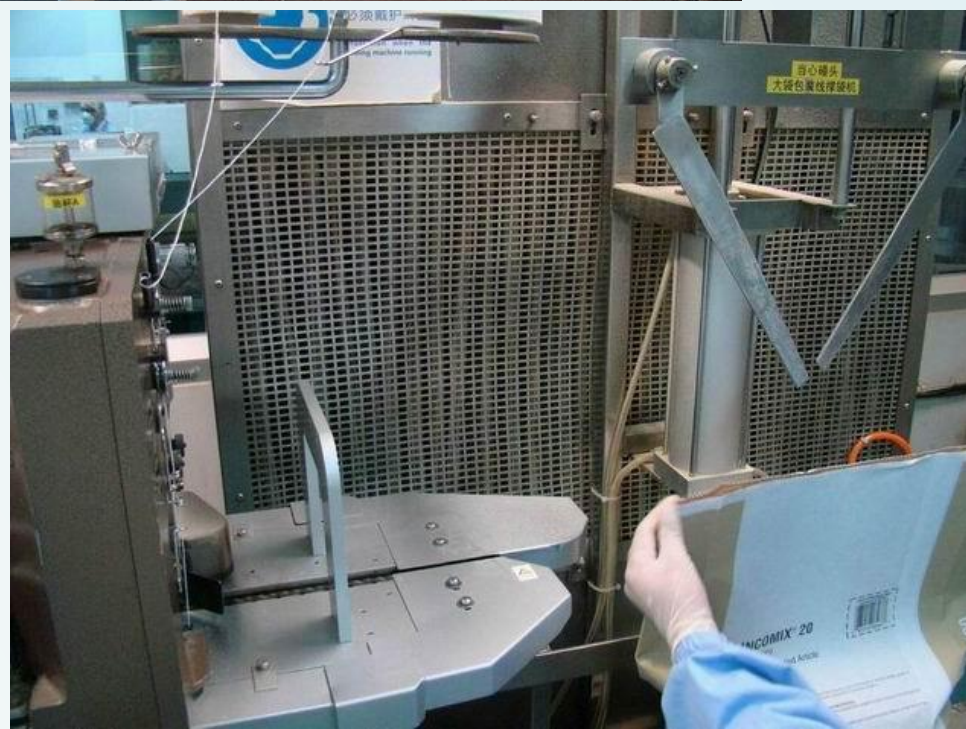




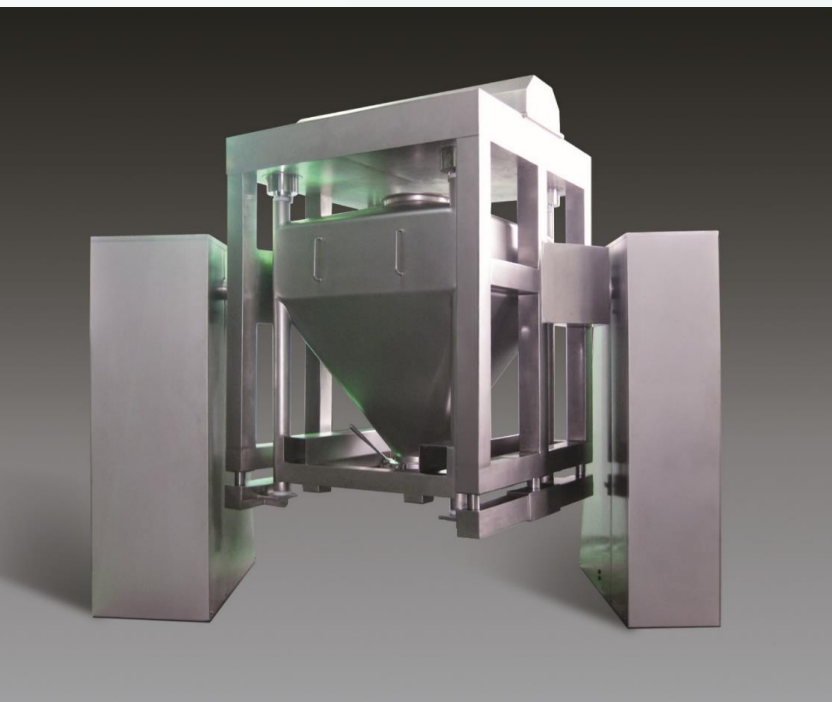
投料、粉碎、过筛、
物料管道的设计



分装过程 除尘设计



◆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。





塑料袋/瓶在
线装量监控识
别及剔除





**大包装分装线：有装
量监控、报警装置即
可，不要求必须配置
自动剔除功能。**

● 讨论十：粉剂、预混剂是否可以共用混合，分装设备？

◆ 个人理解：

- 设备分开的目的主要是考虑防止相互之间的交叉污染，因为非可饲添药物是不允许在饲料中检出的，如果共用生产设备则存在较大的风险。
- 如果采用对夹式之类的混合设备，可随时更换罐体，可以考虑共用混合机。
- 分装设备因为物料传输系统难以清洗到位，不支持共用设备。
- 如果坚持要共用，则应要求检查时在清洁现场抽样，检测药物残留是否符合规定限量。

◆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。

●讨论十一：采用固定不锈钢管道、辅助料仓（不易拆卸清洗）输送、贮存物料的，是否要求在线清洗？



十一、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。

●讨论十二：固体含氯消毒剂车间与其消毒剂原料、成品仓库能否共存于一个独立建筑物内？

- ◆**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、药品标准收载的品种。如兽药标准、药品标准未收载的，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。**

● **讨论十三：含氯消毒剂需要在阴凉处存放的如何要求？**

◆ **储运特性：库房通风，低温干燥。**

- **不可与氧化剂、还原剂、易被氯化、氧化物质混贮存；**
- **绝对禁止与液氨、氨水、碳铵、硫酸铵、氯化铵尿素等含有氨、铵、胺的无机盐和有机物混合和混放，否则易发生爆炸或燃烧；**
- **不可和非离子表面活性剂接触，否则易燃烧。**

全文结束，谢谢！