附录2

**非无菌兽药**

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**  非无菌兽药必须遵守兽药生产质量管理规范中主体部分的全部要求，本附录对适用于非无菌制剂生产过程中需要特殊强调的部分进行明确。

第二章　原则

**第三条**  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、酊剂、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“无菌兽药”附录中D级洁净区的要求设置。

第二类 粉剂、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 外用杀虫剂、环境用消毒剂等的生产环境，需符合一般生产区要求，门窗不宜密闭，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、半固体制剂：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（外用杀虫剂、环境用消毒剂等除外），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**  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。单个生产车间使用面积不少于500平方米。中药材仓库应独立设置，其有效使用面积不少于500平方米，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，其他散剂不小于2立方米，预混剂不小于3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低到最低程度。

**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，将污染风险降低到最低程度；

（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　外用杀虫剂、环境用消毒剂的生产要求

**第三十四条**  外用杀虫剂、环境用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** 外用杀虫剂、环境用消毒剂车间的厂房建筑、设施需符合本规范要求，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**  外用杀虫剂、环境用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** 水产用、蚕用及蜂用相关杀虫剂、环境用消毒剂的生产条件原则上应遵循本章的要求，相关产品杀虫剂、环境用消毒剂的生产设备原则上不能共用。

**第三十九条** 外用杀虫剂、环境用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**  外用杀虫剂、环境用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**  外用杀虫剂、环境用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**  下列术语含义是：

传统发酵

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。