

ICS

点击此处添加中国标准文献分类号

T/CVDA

团 体 标 准

T/CVDA ××××—2021

猪场兽药质量评价标准

Quality evaluation standard of veterinary drugs in pig farms

(征求意见稿)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

中国兽药协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 实验室检测评价	1
4.1 感观评价	1
4.2 兽药溶解度评价	1
4.3 兽药溶出度评价	1
4.4 兽药稳定性评价	2
4.5 储存效果	2
4.6 休药期考察	2
4.7 安全性评价	3
5 猪场兽药临床评价	4
5.1 治愈率评价	4
5.2 有效率评价	4
6 猪场兽药生产环节质量评价	4
附录 A（规范性附录）兽药临床操作规程	5

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由青岛农业大学提出。

本文件由中国兽药协会归口。

本文件起草单位：青岛农业大学（后面继续增加）。

本文件主要起草人：单虎、吕晓芹（后面继续增加）。

本文件为首次发布

《猪场兽药质量评价标准》

1 范围

本文件适用于一般猪场兽药质量评价标准。

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。

凡《兽药质量标准》（2017年版）品种项下未收载的制剂规格（已明令废止的除外），其质量标准按《兽药质量标准》（2017年版）同品种相关要求执行，规格项按原批准证明文件执行。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

4 实验室检测评价

4.1 感观评价

4.1.1 片剂外观应完整光洁、色泽均匀、适宜的硬度，无黑点花斑、无破碎、发黏、变色，无异臭味。

4.1.2 粉针剂主要观察有无粘瓶、变色、结块、变质等。

4.1.3 水针剂药液必须澄清，无混浊、变色、结晶、长菌等现象。

4.1.4 中药材看其有无吸潮霉变、虫蛀、鼠咬等

4.2 兽药溶解度评价

溶解度主要是测定药物在生理条件下的平衡溶解度。猪体温为38~39.5℃，若为猪场高溶解性兽药，在39℃（参考动物体温度）时，药物在体积小于250 mL、pH值在4~8范围（参考猪的胃肠道PH值）内的水性介质中完全溶解。

4.3 兽药溶出度评价

溶出度系指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。溶出度的测定目前主要使用溶出度仪进行测定。篮法和浆法是各国药典最常用的法定溶出方法，具有装置简单、耐用、标准化和易自动化的特点，在全球范围内被广泛使用。FDA的药物评估与研究中心(CDER)建议体外溶出度试验应该遵循以下条件：①试验方法应该为美国药典（USP）规定的转篮法或浆板法；②试验所使用的溶出介质体积应为900 mL；③溶出介质包括：0.1 mol/L HCl或不含酶的USP模拟胃液、pH4.5的缓冲液、pH6.8的缓冲液或不含酶的USP模拟肠液。④每一种制剂，必须测定至少12个剂量单位的溶出度，绘制溶

T/CVDA ××××—××××

出曲线。若2个溶出曲线的相似因子(f_2)值大于50,则认为这两种制剂具有相似的溶出过程。原理溶出度测定条件的选择主要依据胃肠道环境的模拟结果。通常需考虑机体胃内的pH值和酶,表面张力,胃液体积,温度及肠道内的pH值、压力等因素。在体外溶出试验中,通过选择不同的溶出装置和溶出介质,实现对胃肠道环境的模拟。

4.4 兽药稳定性(光稳定性等)评价

稳定性实验的目的是考察原料药或药物制剂在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律,为药品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据,同时通过试验建立药品的有效期。药物稳定性试验方法基本分为两种:留样观察法和加速实验法(温度加速试验,湿度加速试验,光加速试验)。一、室温留样考察。按市售包装,在温度(25 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度(60 ± 10)%的条件下放置12个月,每3个月取样一次并记录检测有效成分变化情况等,6个月的数据用于新药申报临床研究,12个月的数据用于申报生产,12个月后继续考察,以确定药品的有效期。二、加速实验法。(1)温度加速试验(a)预试验:供试品开口置容器中,60 $^{\circ}\text{C}$ 放置10天,第5、10天取样,检测稳定性重点考察项目,同时考察风化失重情况。(b)正式试验:常规试验(固体制剂),恒温:40 $^{\circ}\text{C}$,恒湿:RH75%,每月取样分析检测有效成分变化情况,3个月的数据用于新药申报临床试验,6个月的数据用于申报生产。其中经典恒温法(液体制剂),以一级反应为例,①不同温度下定时取样测定含量, $C-t$ 。② $\lg C-t$ 回归得直线方程,斜率 $m=-k/2.303$,得该温度下的反应速度常数 k 。③根据Arrhenius公式: $\lg k = -E/(2.303RT) + \lg A$; $\lg k-1/T$ 回归得直线方程,求得 E 、 $\lg A$ 。④将上述直线外推,求得室温下的反应速度常数 k_{25} ;计算有效期 $t_{0.9} = 0.1054/k_{25}$ (为暂定有效期)(二)湿度加速实验。将样品去包装,并放于环境温度为25 $^{\circ}\text{C}$,湿度为75%或90%两种湿度,放置时间为10天。第5、10天检查吸湿量。(恒湿条件:25 $^{\circ}\text{C}$;NaCl饱和溶液(相对湿度75%), KNO_3 饱和溶液(相对湿度92.5%))。(三)光加速实验。供试品开口放置在光照仪器内,于照度为(4500 ± 500)lx的条件下,放置10天,于第5、10天取样检测有效成分变化情况,并观察外观变化。

稳定性试验的基本要求是:(1)稳定性试验包括影响因素试验、加速试验与长期试验。影响因素试验用1批原料药进行。加速试验与长期试验要求用3批供试品进行。(2)原料药供试品应是一定规模生产的。供试品量相当于制剂稳定性实验所要求的批量,原料药合成工艺路线、方法、步骤应与大生产一致。药物制剂的供试品应是放大试验的产品其处方与生产工艺应与大生产一致。药物制剂如片剂、胶囊剂,每批放大试验的规模,片剂至少应为10000片,胶囊剂至少应为10000粒。大体积包装的制剂如静脉输液等,每批放大规模的数量至少应为各项试验所需总量的10倍。特殊剂型、特殊品种所需数量,根据具体情况另定。(3)供试品的质量标准应与临床前研究及临床试验和规模生产所使用的供试品质量标准一致。(4)加速试验与长期试验所用供试品的包装应与上市产品一致。(5)研究药物稳定性,要采用专属性强、准确、精密、灵敏的药物分析方法与有关物质(含降解产物及其他变化所生成的产物)的检查方法,并对方法进行验证,以保证药物稳定性试验结果的可靠性。在稳定性试验中,应重视降解产物的检查。(6)由于放大试验比规模生产的数量要小,故申报者应承诺在获得批准后,从放大试验转入规模生产时,对最初通过生产验证的3批规模生产的产品仍需进行加速试验与长期稳定性试验。

4.5 储存效果(溶水拌料方法不同稳定性不同、药物种类不同稳定性不同)

不同药品稳定性不同,实验室一般采用分光光度计法对样品储存效果进行检测。具体检测评价方法与上述药品稳定性检测一致。

4.6 休药期考察

休药期是指从最后一次给药时起,到出栏屠宰时止,药物经排泄后,在体内各组织中的残留量不超过食品卫生标准所需要的时间。不同类药物休药期不同。一般通过HPLC残留检测方法对药物作用对象

的动物体内肌肉、肝脏、肾脏组织等每隔一段时间进行检测，最终统计得出药物对于该动物的休药期。

4.7 安全性评价（毒副作用、药物残留）

4.7.1 安全性评价的内容

4.7.1.1 单剂量毒性试验也称急性毒性试验。主要评价新兽药在一次给药情况下，通过不同途径接触后对生物体的毒性作用，包括全身毒性作用和局部毒性作用。

经口 LD₅₀ 的测定：主要是考察单剂量口服途径给药情况下产生的全身毒性作用，一般来说，所有的原料药必须进行该试验。

注射途径LD₅₀的测定：主要是考察新兽药通过各种注射途径(包括肌注、皮下注射、腹腔注射)单剂量给药情况下产生的全身毒性作用，一般要结合药物的理化性质来选择将来临床给药的途径，根据决定的临床给药途径来选择相应的注射途径染毒。注射用原料药必须进行该试验，其它原料药可根据临床给药途径来决定。

经皮LD₅₀ 的测定：主要是为了考察新兽药通过皮肤给药途径(涂擦、透皮等)单剂量染毒情况下产生的全身毒性作用。

皮肤刺激试验：考察新兽药通过皮肤注射或透皮给药对局部皮肤产生的刺激反应，如红、肿、热、痛等，一般供注射和透皮吸收的制剂必须进行该试验。

肌肉刺激试验：考察新兽药通过肌内注射给药对局部肌肉产生的刺激性反应，一般供肌内注射的制剂必须进行该试验。

眼结膜刺激试验：考察新兽药通过眼结膜给药对眼结膜产生的局部刺激性反应，进而了解对兽药生产者、使用者需进行的防护。一般眼科直接用药、喷雾和易挥发的制剂必须进行该试验。

黏膜刺激试验：考察新兽药通过阴道、子宫注入给药对阴道、子宫黏膜产生的局部刺激性反应，一般只有子宫注入剂必须进行该试验。

溶血试验：考察新兽药通过静脉注射给药后对血液细胞产生的毒性作用。一般静脉注射用制剂必须进行该试验，同时对此类制剂的溶媒有严格的选择规定。

4.7.1.2 亚慢性毒性试验。30/90 天亚慢性毒性试验：考察新兽药多剂量给药情况下对实验动物的全身毒性作用，一般用大鼠经灌服途径给药，所有原料药必须进行该试验。

蓄积毒性测定：多次给药的制剂必须进行该试验。

4.7.1.3 致突变试验。Ames试验，又称鼠伤寒沙门氏菌恢复突变试验，用于检测新兽药是否产生基因突变。据统计，该试验检出致基因突变化合物的符合率可达75%，甚至更高，如果药品具有致突变性，不能作为兽药使用，不得进行研发。

除此之外还要进行小鼠骨髓细胞微核试验、小鼠精子畸形试验或睾丸精原细胞染色体畸变分析试验、小鼠骨髓细胞染色体畸变分析试验及显性致死试验。

需要注意的是原料药必做此阶段试验，各种制剂可不做。

4.7.1.4 繁殖与发育毒性(致畸胎)试验。传统致畸胎试验：所有原料药必须进行；繁殖毒性试验：选做，如果做此项试验，可不做传统致畸胎试验，值得注意的是原料药必做此阶段试验，各种制剂可不做。

在致畸试验中，对一般兽药来说，传统致畸试验为必做试验；对饲料药物添加剂还应增加喂养致畸试验，喂养繁殖毒性试验。喂养繁殖毒性试验一般只做一代繁殖毒性，一代为阳性时应再做第二代繁殖毒性。

4.7.1.5 慢性毒性试验(包括致癌试验)。慢性毒性试验：作药物饲料添加剂使用的原料药必须进行该试验。

致癌试验：根据90天毒性试验和致突变试验结果而定，一般不需要进行。但是致突变试验有阳性结果、可疑有致癌作用、激素或类激素、作免疫调节剂使用的原料药必须进行该试验。

4.7.2 安全性评价结果的评价

经过安全性评价研究，决定一个化合物是否可以作为兽药使用，一般依据下面的结果作出选择。

急性毒理学试验结果：如果经口LD50小于10毫克/千克体重的原料药，或小于靶动物可能摄入量10倍的药物饲料添加剂，一般放弃作兽药使用，不再继续其他毒理学试验。

亚慢性毒性试验结果：中毒剂量小于推荐剂量2~3倍的各种原料药，一般不能作为兽药使用，蓄积系数小于3的原料药一般不能作为药物饲料添加剂使用。

致突变试验结果：三项试验中有一项是阳性结果的原料药，一般不能用于食品动物，如果此原料药特别重要必须补做1~2项其它毒理学试验，并要通过致癌试验进行确证。

生殖毒性试验结果：最小致畸剂量小于推荐剂量3倍的药物不能用于怀孕动物；有明显繁殖毒性的药物一般不能用于种畜。

慢性毒性结果：致癌试验结果阳性或可疑的原料药一般不能用于食品动物。

5 猪场兽药临床评价

临床药效评价主要考察兽药的疗效和毒副反应（毒副反应评价参考上述药品安全性评价方法），与原药品对照组进行对比验证。

5.1 治愈率评价

治愈率试验就是在自然生产条件下，在指定的区域进行靶动物随机对照试验（包括空白对照组和给药处理组），同时根据临床使用剂量，进行靶动物的安全试验，计算受试动物经药物治疗后，治愈的比例。包括考察加大临床使用剂量的毒副反应。具体兽药临床实验操作规程参照附录A

5.2 有效率评价

总有效率=治愈率+显效率+有效率。有效率指症状有所缓解但未能治愈的受试动物比例。具体实验操作方法与治愈率评价一致。均是在自然生产条件下，在指定的区域进行靶动物随机对照试验（包括空白对照组和给药处理组），同时根据临床使用剂量，进行靶动物的安全试验。具体兽药临床实验操作规程参照附录A。

6 猪场兽药生产环节质量评价

对猪场兽药生产环节质量进行评价时，应依据《兽药生产质量管理规范（试行）》、《兽药生产质量管理规范实施细则（试行）》、《兽药生物制品质量标准》以及《兽药质量标准》（2017版），组织进行实地考察，考察企业的生产或经营场所、技术人员状况、储存场所、质量管理体系、检验设备及能力、质量管理制度等，并重点考察其质量管理体系是否满足兽药质量的要求等。另外需记录兽药质量评估记录表（如下表），填写关于信息，如外包装是否完好，有没有投料，批准文号是否合格，生产批号是否清晰完整，规格如何，是否有说明书、合格证，保质期范围等。

评估日期	商品名	通用名	规格	生产商	有问题（×），没问题（√）							评估结果	经手人	
					外包装	批号	生产日期	有效期	标签	说明书	合格证			投料

附 录 A
(规范性附录)
兽药临床操作规程

为确保猪场正常生产，更有效地降低猪群的发病率，死亡率，减少疾病造成的损失，不断促进猪场疫病防治工作规范化、科学化，逐步提高饲养人员，兽医技术人员的兽医临床操作技术水平，特制定本规程细则，请各生产线员工参照执行。

- A. 1 认真做好防疫工作，参考《猪场卫生防疫制度》。
- A. 2 认真做好消毒工作，制定严格的《消毒制度》。
- A. 3 严格按《猪场免疫程序》进行免疫接种。
- A. 4. 做好驱虫工作，参考《驱虫程序》。
- A. 5 加强饲养管理，严格按《技术操作规程细则》进行日常工作。提高猪的抗病能力。
- A. 6 注意了解、调查本地区疫情，掌握流行病的发生发展等有关信息，及时提出合理化建议并提出相应综合防治措施。
- A. 7 定期检疫，定期进行抗体检测工作。
- A. 8 一旦发生疫情或受到周围疫情威胁，猪场要及时采取紧急封锁等自卫措施，全体职工要绝对服从猪场发布的封锁令。
- A. 9 建立健康猪群，引入种猪要检疫并隔离饲养观察至少40 天。
- A. 10 及时隔离病猪、处理死猪，污染过的栏舍、场地彻底消毒。各舍要设1~2 个病猪专用栏。
- A. 11 病死猪用专车运到腐尸池处理；解剖病猪在腐尸池解剖台进行，操作人员要消毒后才能进入生产线；每次剖检写出报告存档，临床检查、剖检不能确诊要采取病料化验。
- A. 12 及时将猪群疫病情况反映给生产技术部，以便有计划地进行药物添加剂预防。
- A. 13 对病猪必须做必要的临床检查如体温、食欲、精神、粪便、呼吸、心率等全身症状的检查，然后做出正确的诊断。
- A. 14 诊断后及时对症用药，有并发症、继发症的要采取综合措施。
- A. 15 残次、淘汰、病猪要经兽医鉴定后才能决定是否出售。
- A. 16 预防中毒、应激等急性病，发现时及时治疗。
- A. 17 及时治疗僵猪，配方采用肌苷+VB1，连用7 天，治疗前驱虫、健胃。
- A. 18 对仔猪黄白痢等常见病要有目的地进行对照治疗，定期做药敏试验。有计划地进行药物预防。
- A. 19 久治不愈或无治疗价值的病猪及时淘汰。
- A. 20 饲养员要熟练掌握肌注、静注、腹腔补液、去势手术、难产等简单的兽医操作技术。大猪治疗时采取相应保定措施。
- A. 21 勤观察猪群健康情况，及时发现病猪，及时采取治疗措施，严重疫情，及时上报。
- A. 22 做好病猪病志、剖检记录、死亡记录，经常总结临床经验、教训。
- A. 23 兽医技术人员要根据猪群情况科学地提出防治方案，并监督执行。
- A. 24 按时提出药品、疫苗的采购计划，并注意了解新药品，新技术。
- A. 25 正确保管和使用疫苗、兽药，有质量问题或过期失效的一律禁用。
- A. 26 药房要专人管理，备齐常用药。库存无货要提前1 周提出采购计划。注意疫苗、药品的保管要求、条件，避免损失浪费。接近失效的药品要先用或及时调剂使用，各舍取药量不得超过1 周用量。
- A. 27 注射疫苗时，小猪一栏换一个针头，种猪一针筒疫苗换一个针头。病猪不能注射，病愈后及时补注。
- A. 28 接种活菌苗前后1 周停用各种抗菌素。
- A. 29 严格按说明书或遵兽医嘱托用药，给药途径、剂量、用法要准确无误。
- A. 30 用药后，观察猪群反应，出现异常不良反应时要及时采取补救措施。

T/CVDA ××××—××××

- A. 31 有毒副作用的药品要慎用，注意配伍禁忌。
 - A. 32 免疫和治疗器械用后消毒，不同猪舍不得使用同一注射器。
 - A. 33 对猪场有关疫情、防治新措施等技术性资料、信息，严格保密，不准外泄。
-