

团 体 标 准

T/CBPIA 0013—2025

药用蛇毒生产质量管理指南

2025 - 08 - 22 发布

2025 - 09 - 22 实施

中国生化制药工业协会 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 一般要求.....	2
5 质量管理.....	3
6 药用蛇养殖.....	4
7 蛇毒采集与加工.....	5
8 质量控制.....	5
9 包装运输.....	6
10 顾客管理和售后服务.....	8
附录 A(资料性) 药用蛇养殖技术质量管理规范.....	9
附录 B(资料性) 药用蛇毒采集与加工技术质量管理规范.....	27
附录 C(资料性) 药用蛇毒质量检测系统及风险控制策略.....	32
附录 C1(资料性) 药用蛇毒种属鉴别推荐方法.....	40
附录 C2(资料性) 药用蛇毒质量控制标准示例.....	42

前 言

本指南按照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。

本指南适用于药用蛇毒的生产管理、质量控制及保证、追溯管理等活动。药用蛇毒生产质量管理应当遵循药品GMP、ICH Q系列及《中国药典》等规范、标准和指南。在实施本指南时，如本指南未涉及的，可参照WHO、FDA、EMA等国际标准执行，确保来源可溯、工艺可控、质量可靠。

值得注意的是，如涉及药用蛇毒生产及质量相关变更的，应当按照现行法规和变更相关技术指导原则执行，不得依据本标准改变已经批准的注册生产工艺及质控规程。

本指南由中国生化制药工业协会提出并归口管理。

本指南起草单位：北京赛升药业股份有限公司、北京康辰药业股份有限公司、舒泰神（北京）生物制药股份有限公司、锦州奥鸿药业有限责任公司、云南南诏药业有限公司、兆科药业（合肥）有限公司、沈阳光大制药有限公司、康普药业股份有限公司、湖南永州异蛇生物制药有限公司、昆明龙津药业股份有限公司、湖北工业大学、湖北省药品监督检验研究院、辽宁省药品检验检测院、山东省食品药品检验研究院、沈阳药科大学、黑龙江大学、安徽省药品审评查验中心。

本指南主要起草人（按拼音姓氏排序）：曹丽华、陈琪、段英桐、杜宏明、郭德志、耿丽华、贺莲、胡文言、胡士高、黄慤、靳美霞、金燕京、孔双泉、廖川、李金艳、李玲丽、李泽京、聂丽、朴晋华、石峰、束仲、谭群英、王成飞、吴丹、魏晶、王强、徐小玲、薛百忠、杨宏伟、周斌、张洪波、张嵘、邹积宏。

药用蛇毒生产质量管理指南

1 范围

本指南规定了眼镜蛇、白眉蝮蛇、尖吻蝮蛇、矛头蝮蛇、圆斑蝮蛇等药用蛇毒的生产过程、质量管理与控制、起始物料追溯管理的一般要求。

相关蛇毒制剂及其起始物料生产应当执行药品生产质量管理规范。有关蛇毒采集、工艺中间体生产等工艺链质量控制可以参照本指南执行。药用蛇养殖应当参照中药材生产质量管理规范。

如涉及药用蛇毒生产过程变更的，应当按照现行法规和变更技术指南要求执行，不得依据本指南改变已批准的注册或登记的生产工艺。本指南附录所描述的具体方法和数值系规范药用蛇毒生产质量的指导值，企业应结合药用蛇种类、养殖方式、蛇毒制剂质量控制等因素确定合理的可接受标准。

2 规范性引用文件

下列文件对于本指南的应用是必不可少的。凡是标注日期的引用文件，仅标注日期的版本适用于本指南。凡是不标注日期的引用文件，其最新版本适用于本指南。

- 《中国药典》
- 中国《药品生产质量管理规范》（2010 版）及其生化药品附录
- 中药材生产质量管理规范（2022 版）
- 《中华人民共和国野生动物保护法》
- 《国家重点保护野生动物驯养繁殖许可证管理办法》
- 欧盟 GMP 附录 2 人用生物原料药与药品的生产
- ICH Q5E 生物技术产品生物制品在工艺变更时的可比性评估
- ICH Q5A(R1)：人或动物细胞来源生物产品病毒安全评估
- ICH Q7 原料药 GMP 指南

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1 药用蛇毒

本指南药用蛇毒是通过规范化采集、加工处理蛇的的毒腺分泌物，需符合药用原料的生物学活性、安全性和一致性要求，含有多种天然蛋白质、多肽、酶类和其他小分子物质。

3.2 起始物料

本指南是指从眼镜蛇、白眉蝮蛇、尖吻蝮蛇、矛头蝮蛇、圆斑蝮蛇等毒蛇的毒腺中所获取的新鲜毒液，经工艺链质量控制作为相关蛇毒制剂使用的药用蛇毒。

3.3 多份蛇毒

又称混合毒液。即汇集混合的用于批药用蛇毒采集的多份毒液。采集方式应当将不同采收地、采收期、采收季分别汇集或根据工艺需要将不同来源毒液进行混合以适用于生产不同制剂产品或其起始物料。

3.4 工艺中间体

依照混合原则将多份药用蛇毒进行混合的产品或经过离心待干燥的产品，也包括蛇毒干燥品。这些产品本指南总称为工艺中间体。

3.5 蛇毒干燥品

本指南是指将蛇毒毒液经真空干燥、冷冻干燥等干燥工艺制成的蛇毒干燥品。

3.6 过程控制

本指南指药用蛇养殖、毒液采集以及蛇毒制备过程中，需要进行必要的过程控制，以符合预定的可接受标准或规范而进行的检查、检验或控制措施。

3.7 批

本指南指同一养殖环境，具有预期均一质量和特性的一定数量的药用蛇毒，经工艺链质量控制而制备的工艺中间体。可由固定量或固定时间间隔来确定。

3.8 批号

用于识别一个特定批的具有唯一性的数字和（或）字母的组合。

4 一般要求

4.1 由于药用蛇毒（以下简称蛇毒）供应链的复杂性及其动物来源的高风险性，蛇毒生产企业（以下简称企业）及其供应链参与企业应当基于风险建立和维护质量管理体系并使其文件化，以保证蛇毒的安全性、有效性和质量可控性，并确保药用蛇养殖、毒液采集以及蛇毒生产全过程的可追溯性。

4.2 蛇毒生产企业应当自觉接受 MAH 或下游生产企业的质量审核。MAH 或下游生产企业应当与蛇毒生产企业签订质量协议或作为商业合同的一部分，并明确各自的质量管理职责。

MAH 或下游生产企业应当根据药品法律法规的规定及质量协议，对蛇毒供应商质量管理体系进行定期审核。

4.3 起始物料的生产并非所有生产步骤或生产场地都必须完全遵守《药品生产质量管理规范》

(GMP)。但 MAH 应采取适当的 GMP 措施确保当蛇毒来源于不同供应商时满足相同的质量标准，并确保可追溯性。

4.4 企业（包括上游企业或养殖户）参照《中药材生产质量管理规范》（GAP）进行药用蛇养殖是蛇毒质量保证的基础。企业应充分考虑动物种属对药用蛇毒质量的影响，种属来源相对固定，避免混用。

4.5 企业可根据签订的质量协议要求对药用蛇养殖场地进行登记管理，以保证对相应工艺链涉及的关键生产步骤或生产场地进行必要的质量控制。

5 质量管理

5.1 企业应配备与生产规模相适应的人员及厂房、设施和设备，以确保蛇毒生产和质量管理的有效实施。鼓励企业自建药用蛇养殖场地，并参照中药材生产质量管理规范（以下简称 GAP）进行药用蛇养殖。

5.2 企业应设立质量部门或指定质量管理人员负责履行质量保证和质量控制职责，组织企业人员参与所有与质量有关的活动。

5.3 蛇毒生产企业应当建立药用蛇毒生产质量追溯体系，保证从种蛇繁殖、药用蛇养殖、蛇毒采集、加工保存、包装、储运到发运全过程关键环节可追溯；鼓励采用信息化手段建设追溯体系。

5.4 由于蛇毒的成分组成随蛇类品种的不同而变化，并可能因体态大小、性别、食物和季节的不同而发生改变，每种蛇毒均具有理化特征或药理特征谱，企业应当明确蛇毒批次划分原则，保证每批蛇毒质量的一致性和可追溯。

5.5 质量风险管理

5.5.1 蛇毒生产企业质量风险管理（QRM）应作为质量管理体系的一部分。有效的质量风险管理可参考质量管理、质量控制、适宜的风险管理工具等综合性方法识别和控制潜在的风险，例如种蛇繁殖、毒蛇养殖、药用蛇毒采集和加工保存处理等控制的风险，并保证不同阶段信息可追溯。

5.5.2 在蛇毒产品全生命周期内，应当符合满足其预定用途所要求的质量标准，企业应基于风险利益平衡防止由于安全性、有效性、质量可控性等方面给蛇毒使用机构造成的风险。例如：

- 基于风险确定蛇毒的关键质量属性（CQA）和关键工艺参数（CPP），制定相应的毒蛇养殖规范和蛇毒加工工艺，确保蛇毒质量能满足 MAH 或下游企业工艺控制的需要。

- 从人、机、料、环、法等方面评估相应步骤可能出现的风险并制定过程控制措施，减

少采集加工过程中的污染和交叉污染，防止由于蛇毒采集种属混杂，或采集方法不当导致药用蛇毒减效或失效。

- 应当有防止混淆和差错的措施，保证不同种属、不同产地来源药用蛇毒不发生混淆。

5.5.3 对养殖、采集、加工等基于科学知识和生产经验等进行风险评估，采取的风险控制措施应文件化，基于风险对蛇毒完整工艺链进行过程控制，并保证工艺中间体可持续供应。

5.6 质量保证

质量保证系统应当充分文件化并可指导产品工艺链涉及的生产场地和岗位，以确保生产过程可控和产品质量稳定。

5.7 质量管理文件

蛇毒生产企业应制订满足产品质量保证及质量控制的文件，包括药用蛇养殖、种蛇来源、采集以及加工储存工艺规程、操作规程以及记录等文件，所有与质量有关的文件应归档保存。

5.7.1 与本指南有关的关键活动均应当有记录，以保证产品生产、质量控制、质量保证等活动可追溯。记录应当及时填写，内容真实，字迹清晰、易读，不易去除。如存在电子数据的情况下，应当遵循相应法律法规的要求。

5.7.2 记录应当保持清洁，不得撕毁和涂改。记录填写的任何更改都应当签注姓名和日期，并使原有信息仍清晰可辨。记录如需重新誊写，原有记录不得销毁，应当作为重新誊写记录的附件保存。

5.7.3 每批蛇毒应保存批采集记录、批加工记录等与本批蛇毒有关的记录。

5.7.4 蛇毒批记录应当由专人负责管理，至少保存至蛇毒效期后 3 年。质量标准、工艺规程、操作规程、变更等其他重要文件应当长期保存。

6 药用蛇养殖

6.1 药用蛇养殖原则上遵循《中药材生产质量管理规范》（GAP）要求。具体参见附录 A《药用蛇养殖质量管理技术规范》。

6.2 企业自行养殖药用蛇应符合以下要求：

6.2.1 养蛇基地选址应当符合国家和地方生态环境保护要求。

6.2.2 人工繁育药用蛇应按相关法规要求取得人工繁育许可证。采用野外种源的，应当遵守《中华人民共和国野生动物保护法》有关捕获野生动物的规定。

6.2.3 药用蛇的蛇种品系应有相应的标准以及追溯体系。企业应明确所养殖药用蛇的种属，并建立相应档案，档案内容包含种属鉴定报告等。

6.2.4 应建立选种、配种、孵化、养殖等技术规程及记录要求，规范相关养殖的管理及操作。

6.2.5 应当按照国家相关规定处理养殖及加工过程中的废弃物。

6.3 企业如委托养殖药用蛇，应在签订委托养殖合同及质量协议前，对受托养殖场地进行质量审核，并符合 6.1 和 6.2 相关要求。

受托养殖场地应当配合委托方，履行相关养殖管理、质量控制职责，以保证药用蛇符合预定质量控制标准。

7 蛇毒采集与加工

7.1 药用蛇毒采集和加工原则上遵循《药品生产质量管理规范》及生化药品附录有关要求，保证蛇毒质量符合蛇毒制剂产品工艺控制要求。

具体详见本指南附录 B《药用蛇毒采集与加工质量管理技术规范》。

7.2 企业如委托养殖药用蛇场地进行蛇毒采集，应在签订委托养殖采集合同及质量协议前，对受托养殖场地进行质量审核，并符合本节上述要求。

受托养殖采集场地应当配合委托方，履行相关养殖采集和加工管理、质量控制职责，以保证采集的蛇毒符合预定质量控制标准。

8 质量控制

8.1 蛇毒生产企业应当建立质量控制系统，包括相应的组织机构、人员、检测设施设备，以及取样、留样、检验等文件系统，确保蛇毒质量符合要求。

8.2 蛇毒检验可以自行检验，也可委托第三方或蛇毒使用单位检验，并签订委托检验合同和质量协议。

8.3 应当根据蛇毒关键质量属性、对蛇毒加工生产经验、蛇毒制剂及起始物料控制要求，基

于风险原则制订相应的质量控制策略和技术标准，以确保工艺中间体批间一致性和稳定性。

具体可参见附录 C《药用蛇毒质量检测系统与风险控制策略》。本指南附录 C 有关蛇毒质量控制要求仅为示例，并不代表全部技术要求。

8.3.1 蛇毒安全性研究应至少包括：

- 半数致死量（LD₅₀，按 WHO 指南）；
- 全血凝固时间（WBCT）；
- 出血性/坏死性试验（皮内注射法）。

8.3.2 有效性检测应包括活性成分含量（如酶活性、免疫学鉴别）。

8.4 质量检测实验室人员、设施、设备应当与工艺中间体质量控制要求相适应；用于质量检验的主要设备、仪器，应当按规定要求进行性能确认和校验。

8.5 应当制定质量检验操作规程，并保证检测数据真实性、可靠性。

8.6 对蛇毒按批取样、检验、留样。用于检验的蛇毒应保证取样和留样的代表性。蛇毒留样包装和保存条件应当与贮存条件一致，并基于稳定性的数据确定保存期。

8.7 检验记录应当保留至该批药用蛇毒保质期届满后 3 年。

8.8 药用蛇毒质量控制应当涵盖整个工艺链，从种蛇繁殖、毒蛇养殖、蛇毒采集、加工等生产关键控制点均应制定相应的控制策略。例如：保证药用蛇毒的可追溯性，收集合格药用蛇毒，制订措施防止来源于不同种属、产地的蛇毒混杂。

8.9 采用适宜技术对蛇毒进行加工保存，并保证蛇毒不被破坏、污染。

9 包装运输

9.1 包装

9.1.1 蛇毒生产企业应当制定蛇毒工艺中间体包装管理要求，明确包装方式、包装容器、包装规格、密封要求，按规定进行包装。

9.1.2 选用的包装容器材质不得对蛇毒质量造成影响。

9.1.3 包装前确保工作场所和包装材料已处于清洁或者待用状态，无其他异物。

9.1.4 包装应当有清晰标签，不易脱落或者损坏；标示内容包括品名、种属、批号、规格、数量或重量、采集日期、包装日期、保质期、企业名称等信息。

9.1.5 应确保包装操作环境不影响蛇毒质量，防止混淆和差错。

9.1.6 包装时，需按批进行包装，不同批次的蛇毒不得放在同一包装容器内。

9.2 储存

9.2.1 蛇毒保存应专人上锁管理，并建立相应管理记录。

9.2.2 储存设备应符合贮存条件要求，根据需要配置温度控制、避光等设施。蛇毒宜低温保存，储存运输条件与时限应结合稳定性考察结果制定。

9.2.3 采用低温冰箱或其他低温设施保存蛇毒，应定期监测温度并进行记录；应有应急措施处理停电、设备故障等异常情况。

9.2.4 不同种属、不同批次的蛇毒需分批存放。

9.3 运输

9.3.1 蛇毒生产企业应当根据蛇毒工艺中间体特性确认运输方式及条件，一般采用冷链运输，运输过程不得对蛇毒质量造成影响并记录过程温度。

9.3.2 蛇毒生产企业应当建立蛇毒发运管理规程及发运记录，运输过程应确保包装完好，防止发运过程中的破损、混淆和差错等。

发运记录内容应当包括：产品名称、批号、数量、收货单位和地址、联系方式、发货日期、运输方式等。发运记录应当至少保存至产品有效期后 1 年。

9.3.3 冷链运输温度应当 $\leq -10^{\circ}\text{C}$ （冷冻）或 $2-8^{\circ}\text{C}$ （冷藏），全程进行温度监测并记录。鼓励企业建立运输报告和在线温度监测记录。

10 顾客管理和售后服务

10.1 蛇毒生产企业应当建立产品追溯管理制度，管理记录应当能够追溯至每批产品的销售情况。

10.2 应当建立顾客投诉规程，规定投诉登记、评价、调查和处理程序。所有投诉都应当登记与审核。

与产品质量缺陷有关的投诉，应当详细记录投诉的日期、时间、产品批号、数量、投诉内容、投诉调查和处理等，并定期回顾分析。

10.3 应当建立顾客满意度评价系统，收集和分析来自顾客对产品与服务的信息反馈，致力于顾客关心的合理需求，共同持续提高蛇毒质量及其质量控制方法。

10.4 建立与顾客变更管理及沟通管理规程。对企业经营资质变更、关键人员变更等管理性变更，关键养殖技术变更、蛇毒采集和加工生产场地变更等可能影响蛇毒的安全性、有效性、质量可控性时，应当提前告知顾客并经企业质量管理部门批准后实施。

附录 A

(资料性)

药用蛇养殖技术质量管理规范

A.1 范围

本规范适用于药用蛇场选择、药用蛇繁育、饲养及设施设备、饲料管理、安全管理、蛇病防治等技术质量管理活动。

A.2 术语和定义

A.2.1 种蛇

指经过挑选、培育后专用于繁殖后代且能有效避免种群退化的药用毒蛇。

A.2.2 成蛇

指孵化后经过生长发育达到性成熟可自然繁殖的阶段的药用蛇。

A.2.3 隔离场

为了减少蛇源性疾病及病原微生物传播,保障养殖场药用蛇健康而建立的用于药用蛇生病或病原微生物引入的隔离观察、治疗等用途的饲养区域。

A.2.4 养殖投入品

药用蛇养殖过程中所使用的养殖物资,包括种蛇及其繁殖材料、蛇场、兽药、饲料和饲料添加剂等。

A.2.5 综合防治

指蛇源性病原微生物的科学管理体系,是从药用蛇养殖生态系统的总体出发,根据蛇源性病原微生物和环境之间的关系,充分发挥自然控制因素的作用,因地制宜、协调应用各种必要措施,将蛇源性病原微生物控制在经济允许及下游药用蛇毒制剂相关外源因子负荷水平以下,以获得最佳的经济、生态和社会效益以及病毒控制需要。

A.2.6 放行

对一批养殖投入品或工艺中间体进行质量评价后，做出批准使用、上市销售或养殖使用等其他决定的操作。

A. 2. 7 储运

包括药用蛇及蛇毒的贮存、运输等。

A. 2. 8 发运

指企业或个人将种蛇养殖、投入品、蛇毒等工艺中间体发送到经销商或者用户的一系列操作，包括配货、运输等。

A. 2. 9 标准操作规程

本规范也称标准作业程序，是依据技术规程将某一操作的步骤和标准，以统一的格式描述出来，用以指导药用蛇日常养殖、蛇毒采集及储运、发运工作。

A. 2. 10 养殖单元

药用蛇养殖组织相对独立的基本单位，如一个养殖基地或一家养殖户等。

A. 2. 11 技术规程

指为实现药用蛇养殖顺利、有序开展，保证药用蛇质量，对药用蛇养殖基地选址，种蛇及其繁殖材料、养殖，蛇毒采集与加工，包装、放行与储运等所做的技术规定和要求。

A. 3 引用文件

除本指南引用文件外，下列文件对于本技术规范的应用是必不可少的。企业应用时应注意引用文件的最新版本。

- GB 3095 环境空气质量标准
- GB 5749 生活饮用水卫生标准
- GB 13078 饲料卫生标准
- GB 14554 恶臭污染物排放标准

- GB 16548 病害动物和病害动物产品生物安全处理规程
- GB 18406.3 农产品安全质量 无公害畜禽肉安全要求
- GB/T 18407.3 农产品安全质量 无公害畜禽肉产地环境要求
- GB 18596 畜禽养殖业污染物排放标准
- LY/T 1565 陆生野生动物(两栖爬行类)饲养场通用技术条件
- NY/T 388 畜禽场环境质量标准
- NY/T 1168 畜禽粪便无害化处理技术规范
- NY 5030 无公害食品 畜禽饲养兽药使用准则
- NY 5032 无公害食品 畜禽饲料和饲料添加剂使用准则饲料药物添加剂使用规范(中

华人民共和国农业部第 168 号公告)

A. 4 质量管理要求

A. 4.1 机构和人员管理

A. 4.1.1 企业可采取公司+农户或者合作社等组织方式建设药用蛇生产基地。

A. 4.1.2 企业应当建立相应的生产、质量管理部门，并配备能够行使质量保证和控制职能的资源。

A. 4.1.3 企业负责人对药用蛇质量负责；企业应当配备足够数量并具有和岗位职责相对应资质的生产和质量管理人员；生产、质量的管理负责人应当有中药学、药学或者农学等相关专业大专及以上学历并有药用蛇生产、质量管理三年以上实践经验，或者有药用蛇生产、质量管理五年以上的实践经验，且均须经过本指南的培训。

A. 4.1.4 生产管理负责人负责种蛇或其它繁殖材料繁育或者药用动物饲养、养殖投入品使用、包装与贮存等生产活动；质量管理负责人负责蛇毒质量标准与技术规程制定及监督执行、检验和产品放行。

A. 4. 1. 5 企业应当开展人员培训工作，制定培训计划、建立培训档案；对直接从事药用蛇养殖活动的人员应当培训至基本掌握药用蛇繁育或者药用动物饲养、养殖投入品使用、对环境条件的要求。

A. 4. 1. 6 企业应当对管理和生产人员的健康进行管理；患有可能影响药用蛇养殖疾病的人员不得直接从事养殖、运输等工作；无关人员不得进入药用蛇养殖控制区域，如确需进入，应当确认个人健康状况无污染风险。

A. 4. 2 质量管理

A. 4. 2. 1 企业应当根据药用蛇养殖特点，明确影响药用蛇质量的关键环节，开展质量风险评估，制定有效的养殖管理与质量控制、预防措施。

A. 4. 2. 2 企业对药用蛇养殖基地应当建立有效的监督管理机制，实现关键环节的现场指导、监督和记录；统一规划养殖基地，统一供应种蛇或其他繁殖材料，统一饲料、兽药等养殖投入品管理措施，统一养殖技术规程，统一蛇毒采集与产地加工技术规程，统一包装与贮存及运输技术规程。

A. 4. 1. 3 企业应当明确蛇毒批次，保证每批蛇毒质量的一致性和可追溯。

A. 4. 1. 4 企业应当建立药用蛇质量追溯体系，保证从种蛇或其它繁殖材料、药用蛇养殖、储运到发运全过程关键环节可追溯；鼓励企业运用现代信息技术建设追溯体系。

A. 4. 3 文件管理

企业应当按照本指南及技术规范要求，结合药用蛇养殖实践和科学研究情况，制定如下主要环节的养殖技术规程：

A. 4. 3. 1 养殖基地选址；

A. 4. 3. 2 种蛇或其它繁殖材料要求；

A. 4. 3. 3 养殖（含野生抚育和仿野生养殖）技术规程；

A. 4. 3. 4 蛇毒采集与加工操作规程；

A. 4. 3. 5 种蛇或其它繁殖材料的标准；

A. 4. 3. 6 蛇毒质量标准，标准不能低于现行法定标准。必要时，可制定蛇毒采集、加工、收购等中间环节质量标准；

A. 4. 3. 7 药用蛇养殖等设备清洁、维护规程；

A. 4. 3. 8 放行与储运管理规程。

A. 5 养殖技术要求

A. 5. 1 蛇场场址选择

蛇场选址应当符合国家和地方生态环境保护要求，结合蛇种特性选择适宜的地理位置。并根据人工养殖毒蛇方式、毒蛇生长发育习性和对环境条件的要求，制定养殖场所的选址标准。至少包括以下内容：

A. 5. 1. 1 场址选择应符合环境空气质量标准（GB 3095）、陆生野生动物（两栖爬行类）饲养场通用技术条件（LY/T1565）和畜禽场环境质量标准（NY/T388）的相关规定。

选址时根据蛇场周围污染源的情况，确定空气是否需要检测。如不检测则需提供评估资料。

A. 5. 1. 2 场区周围与大型化工厂、矿场主干线公路、学校、医院、居民点等保持适当距离，尤其是与同类和畜禽饲养场、屠宰场和肉类加工厂、畜牧和水产品市场等。

A. 5. 1. 3 场区宜建在地势较高、平坦、干燥、采光充分、易排水、易隔离的地方，位于居民区及公共建筑群的下风头。

A. 5. 1. 4 水源水质应符合 GB 5749 和 NY 5027 的相关规定，水量充足，便于取用，易于净化和消毒。

蛇场选址应当水源充足、干净、无污染，并根据水源情况确定水质是否需要检测评估。

A. 5. 1. 5 养殖场应将废弃物进行无害化处理。必要时自行设置无害化处理设施。养殖场排水设施应良好，周围不宜有农田，以免农药污染水源。

A. 5. 2 蛇场设计及建造

A. 5. 2. 1 基本要求

人工养殖毒蛇方式主要有露天蛇园、半露天蛇园、平面蛇以及室内立体化养殖等。蛇场布局和功能分区应当与人工养殖毒蛇方式相适应，至少包括以下内容：

（1）蛇场布局和功能分区应符合 LY/T 1565 的要求，一般包括养殖管理区、养殖生产区及辅助生产区等。

（2）养殖管理区主要包括行政管理、技术管理、员工生活和废弃物无害化处理等。

（3）饲养生产区为人工饲养管理区域，由饲养蛇舍构成。

（4）辅助生产区主要包括饲料仓库、饲料加工间、隔离间和工具间等。

（5）蛇场应有防止药用蛇逃逸的设施。经营管理区、员工生活区和废弃物无害化处理区应与饲养生产区和辅助生产区保持适当距离。

（6）蛇场应当规模化，鼓励集约化养殖。养殖场所可在蛇场选址范围内更换、扩大或者缩小规模。

A. 5. 2. 2 蛇房

如设置蛇房，蛇房面积应与养殖规模相适应。蛇房墙体需牢固，完整、无缝隙。蛇房设置有门窗及通风设施，并可防止毒蛇逃逸。

（1）蛇房采用单层民房或多层楼房形式的房屋建筑结构，可有效通风，蛇房之间保持适当间隔。

（2）蛇房应设有养殖人员及管理人员消毒设施。

（3）应结合当地气候条件及药用蛇生长习性进行蛇房设置，蛇房地面模拟野生蛇种的

居住环境建造。蛇房应有通风排风设施，并保持舍内空气中有毒、有害气体含量应符合 NY/T 388 要求。

(4) 蛇房模拟野生蛇种的居住环境并保持通风。必要时配备有温湿度控制设施设备，例如暖气、空调或红外线灯等设施。

(5) 蛇房内外应根据需要设置排水和排污管道（沟），房内排水、排污出口处安置铁丝网。

(6) 蛇房房内外设置有照明设施和监控设备。

A. 5. 2. 3 蛇柜与蛇窝

(1) 蛇房内设置的蛇柜与蛇窝应当布局合理，预防常见蛇类传染病的交叉传染。

(2) 蛇房应配备蛇种栖息相应的温湿度条件且具备相应防逃逸措施。

(3) 蛇房内蛇柜与蛇窝间宜留有饲养管理通道。

A. 5. 2. 4 动物房

如毒蛇养殖需采用活体动物，蛇场需设置动物房并配备与规模相适应的人员及配套设施，并制定相关活体动物饲养及管理措施，保证活体饲料的安全性。

A. 5. 2. 5 隔离场

隔离场应远离养殖区域，以防止疫病传播。隔离场应有明确的区域划分，包括隔离室、消毒设施、饲养区域、洗浴区等；不同种类动物应有独立的区域。

隔离场应当配置适宜的饲养设施、防护设备、暖房设备等，以为被隔离饲养的动物提供良好生活环境，并保证隔离动物的健康。

A. 5. 3 设施设备

A. 5. 3. 1 蛇场应具备必要的设施，包括养殖设施、清洁消毒蛇毒采集加工设施设备、蛇毒贮存、包装设施及废弃物无害化处理设施等。设备应有明显的状态标识，建立维护保养制度。

A. 5. 3. 2 存放饲料和饲料添加剂等养殖投入品的设施，能够保持存放物品质量稳定和安全。

A. 5. 3. 3 蛇房内应在固定位置设置专用的饮水器具。例如采用塑料或不锈钢或玻璃的盆或盘或皿，并定点存放。

A. 5. 3. 4 蛇场蛇毒分散或集中采集、干燥及特殊加工等的设备，均应卫生、无污染，不得对药用蛇毒质量产生不利影响。

A. 5. 3. 5 贮存药用蛇毒的设备应满足贮存条件。有控温、避光、通风、防潮和防虫、防鼠禽畜等设施。

A. 5. 3. 6 质量检验室功能布局应当满足蛇毒检验条件要求，应当设置检验、仪器、标本、留样等工作室（柜）。

A. 5. 4 种蛇或其它繁殖材料要求

A. 5. 4. 1 企业应当明确使用种蛇或其它繁殖材料的基原，包括种、亚种、变种等；使用养殖物种的基原应当符合相关标准、法规。

A. 5. 4. 2 种蛇或其它繁殖材料应当符合国家、行业或者地方标准；没有标准的，鼓励企业制定标准，明确养殖基地使用种蛇或其它繁殖材料的等级，并建立相应检测方法。

A. 5. 4. 3 企业应当建立种蛇或其它繁殖材料繁育技术规程，按照药用蛇生长发育习性进行药用动物繁殖材料引进，保证繁殖的种蛇或其它繁殖材料符合质量标准。

A. 5. 4. 4 企业应当鉴定种蛇或其它繁殖材料的基原，确保与种蛇或其它繁殖材料的要求相一致。鼓励企业建设种蛇良种繁育基地并有相应的隔离措施。

A. 5. 4. 5 种蛇或其它繁殖材料基地规模应当与药用蛇养殖基地规模相匹配；种蛇或其它繁殖材料应当由供应商或者企业检测达到质量标准后，方可使用。禁止使用基原不合格的种蛇或其它繁殖材料。

A. 5. 4. 6 企业应当确定种蛇或其它繁殖材料运输、长期或者短期保存的适宜条件，保证种蛇

或其它繁殖材料的质量可控。

捕捉和运输时应当遵循国家相关技术规定，减药用蛇机体损伤和应激反应。

A.5.4.7 运输种蛇及其制品出县境的，应持有野生动物合法来源证明或官方兽医出具的检疫证明。

A.5.5 药用蛇养殖

A.5.5.1 基本要求

- (1) 应当保持养殖场所及设施清洁卫生，定期清理和消毒，防止外来污染。
- (2) 应当及时建设、更新和维护药用蛇生长、繁殖的养殖场所，及时调整养殖分区，并确保符合生物安全要求。
- (3) 定时定点定量饲喂药用蛇，未食用的饲料应当及时清理，包括饲喂、饮水用具清洁消毒。
- (4) 强化安全管理措施，避免药用动物逃逸，防止其它禽畜的影响。
- (5) 突发疫病时，根据预案及时、迅速采取措施并做好记录。发现患病药用蛇应当及时隔离。及时处理患传染病药用蛇；病蛇尸体按相关要求进行无害化处理。
- (6) 应当按照国家相关规定处理养殖及加工过程中的废弃物。

A.5.5.2 企业应当根据药用蛇发育习性、疾病发生、对环境条件的要求，以及实施的养殖措施等制定养殖技术规程，主要包括以下环节：

- (1) 种群管理要求：根据养殖计划和育种周期进行种群繁育，及时调整养殖种群的结构和数量，适时周转等；
- (2) 养殖场地设施要求：养殖功能区划分，饲料、饮用水设施，防疫设施，无害化处理设施，其它安全防护设施等；
- (3) 繁育方法要求：选种、配种等；

- (4) 养殖管理要求：饲料、饲喂、饮水、安全和卫生管理等；
- (5) 疾病防控要求：主要疾病预防、诊断、治疗等；
- (6) 药物使用技术规程。

A.5.5.3 饲养环境控制

(1) 温度管理是药用蛇养殖的关键，适宜的温度有利于毒蛇的生长及疾病预防，特别是幼蛇，温度急剧变化容易导致肺炎的暴发。企业根据药用蛇养殖生长习性 & 经验确定生长期、冬眠期、出蛰期等温度控制范围，包括进食后的温度控制要求。

(2) 湿度偏低会导致药用蛇无法蜕皮而死亡，湿度过高会导致病原生物滋生，引发肺炎、皮肤霉斑等病。生长期、冬眠期湿度保持在合适的范围内，建议参考湿度范围为 50%~90%。

(3) 药用蛇野外有晨昏活动习性，养殖场所宜昏暗，尽量避免噪音和振动。

(4) 饲养人员每天巡查蛇房至少 1 次，发现排泄物应及时清理干净。

A.5.5.4 蛇用饲料

(1) 蛇用饲料分为人工饲料与活体饲料（包括冻存活体）；人工饲料及活体饲料养殖所使用的饲料内禁止使用国务院农业农村行政主管部门公布禁用的物质以及对人体具有直接或潜在危害的其它物质；不得使用未经登记的饲料和饲料添加剂。

(2) 禁止在饲料和药用蛇饮用水中添加激素类药品和国务院畜牧兽医行政管理部门规定的其它禁用药品；经批准可以在饲料中添加的兽药，严格按照兽药使用规定及法定兽药质量标准、标签和说明书使用，兽用处方药必须凭执业兽医处方购买使用；禁止将原料药直接添加到饲料及药用蛇饮用水中或者直接饲喂药用蛇。

(3) 饲料加工储藏及卫生管理

- 饲料加工前，对加工设备和器具彻底清洗和消毒。

- 如制作肠料，应按配方配制肠料；对所需的肠料原料进行清洗和粉（绞）碎处理；灌肠时，首先须将加工好的肠料原料和添加剂按比例混合并搅拌均匀，然后灌肠制作肠料；对不同肠料应当分类包装，标识明确；肠料及其原料等应保藏于冷冻或冷藏设施中。

- 饲料卫生需符合 GB 13078 的规定。饲料品质应当新鲜，无寄生虫；严禁使用腐败变质的饲料；加工前需对饲料进行清洗，剔除胃肠道等内脏。

- 饲料严禁添加激素等违禁药品；严禁在疫区采购饲料。

（4）兽药和添加剂管理

- 有关药用蛇养殖使用的兽药或生物制品、饲料和饲料添加剂等，需按批进行接收、验收，并符合相应的接收、验收标准。企业应当向供应商索取相关产品合格证或质量检验报告。

- 对兽药和添加剂需做到定点保存，专人管理，并建立购入、保存和使用记录。

- 兽药的使用应符合无公害食品 畜禽饲养兽药使用准则（NY 5030）的相关规定。严禁使用“三无”、过期、变质的兽药和添加剂等产品。

A.5.5.5 饲养管理

（1）引种

- 应从具有种源繁育能力和资质的养殖场引种，引种前应在国家野生动物主管部门办理相应的审批手续或证明；需要从国外或野外引进种源时，应在国家主管部门办理审批手续。

- 引种包括引进种蛇、幼蛇，要求谱系清晰。不进行种源选育的养殖场宜以幼蛇引进。

- 引种前应在林业主管部门办理相应的手续或证明；如必须从野外引进野生种源，应按照国家林业主管部门的要求办理相应的审批手续。

（2）种蛇饲养

- 选择谱系清楚、体格健壮、健康无病、外部形态特征典型的药用蛇进行选育和饲养。

- 应根据药用蛇生物学特性控制饲养环境温度和相对湿度。

- 按规定养殖技术规程投喂饲料及用量。

(3) 人工繁殖

- 在种蛇发情期，宜根据药用蛇的特性将雌、雄种蛇按照恰当的雌雄比例合笼饲养。
- 合笼后应减少人为干扰，保持养殖环境安静，并控制适宜的温度和相对湿度。
- 定时观察交配和生产情况。发现仔蛇后，及时将仔蛇移入独立蛇笼。

(4) 幼蛇饲养

- 将幼蛇移入笼箱群养，控制饲养适宜密度、适宜温度和相对湿度。
- 第一次蜕皮后，一般应按技术规程开始饲喂适配饲料，并控制投喂频次及投喂量。
- 定期按大小拣选分笼饲养。
- 每天更换饮水一次，并保持清洁。
- 每天早晚清理笼箱 1 次，定期消毒笼箱。

(5) 亚成蛇饲养

- 饲养密度根据药用蛇大小及生物学习性而定，直至成蛇。
- 按照亚成蛇饲养技术规程规定进行投喂饲料、频次及投喂量等。
- 笼箱的清洁消毒同幼蛇饲养技术规程。

(6) 成蛇饲养

- 成蛇一般采取单笼饲养，或根据所养殖蛇的生物学习性按照适宜的密度分圈饲养。
- 其他要求一般按照亚成蛇饲养技术规程执行。

A. 5. 5. 6 饲养密度

根据药用蛇种类，饲养密度一般根据蛇种生物学习性而定；孕蛇或待产期雌蛇最好单独饲养或密度减半。不同蛇种、同种蛇不同生产期尽量分开饲养，防止大蛇吃小蛇，不同蛇种互相残杀或吞食。

A. 5. 5. 7 饲养记录管理

应当按照药用蛇养殖技术规程建立饲养生产记录、

A. 6 养殖安全管理

A. 6. 1 安全管理要求

A. 6. 1. 1 制定蛇场安全养殖管理规章制度，包括蛇种引进、调整饲养管理、加工处理和运输装卸等环节，定期检查饲养生产区房门、窗、防护网、笼箱等安全设施。

A. 6. 1. 2 制定饲养员饲养、兽药和添加剂使用、卫生等方面的安全管理工作细则，并将管理职责落实到人。

A. 6. 1. 3 蛇场和饲养生产区应有醒目的安全警示标志，外来人员和非饲养管理人员未经许可不得进入养殖场和饲养生产区。

A. 6. 1. 4 外来人员和非饲养管理人员进入饲养生产区时，应有饲养技术人员或饲养员陪同。未经许可，外来人员或非饲养管理人员不得接触药用蛇。

A. 6. 1. 5 对新引进的药用蛇应经规定时间的隔离饲养和观察，经观察 5-7 天后方可放入饲养生产区内饲养。定时观察药用蛇活动状态，发现病蛇及时隔离和处理，出现异常情况及时上报饲养技术质量人员进行处理。

A. 6. 1. 6 加强养殖场基础设施的检查和维修，提高自然灾害抵抗能力，严防涝灾引起的场舍倒塌致使逃出场外。

A. 6. 1. 7 如发生逃逸应及时上报并组织围捕，调查逃逸原因，采取有效预防纠正措施杜绝此类问题再次发生。

A. 6. 2 卫生防疫管理

A. 6. 2. 1 养殖卫生管理

(1) 定期对蛇场进行清洁卫生，安放灭鼠器具，清除杂草和虫蝇。对垃圾、废弃物和

粪便等及时进行无公害处理。

(2) 饲养生产区及其基础设施、设备和用具应定期清洁、消毒。饲养生产区、饲料加工间和工艺中间体加工间不应囤放杂物。不同区域的用具不得交叉使用，做到专物专用。

(3) 严禁饲料、兽药和添加剂、蛇毒冻冰品或制品混放。

A. 6. 2. 2 消毒管理

(1) 养殖区应定期采用喷雾、浸泡、熏蒸或紫外线等方法进行消毒。例如：蛇房进行喷洒消毒，笼箱和饮水盆等浸泡消毒，新的笼箱和饮水盆或闲置后重新使用需消毒后方可使用。

(2) 在饲养生产区及蛇房、饲料加工间等生产场所设置有消毒设施，如喷洒消毒、消毒池等。对进入养殖场的人员和车辆等设备进行消毒。

(3) 在病蛇诊疗期间，应每天对诊疗场所、笼箱和用具进行消毒;诊疗结束后，应对诊疗场所、笼箱和用具进行全面清理和消毒。

(4) 在传染病发生时，应对场区进行全面消毒，对发病的房舍、笼箱及其他用具进行重点消毒，并暂停使用。

A. 6. 2. 3 防疫管理

(1) 动物感染或疑似感染动物疫病，应立即采取控制措施，防止动物疫病扩散，并立即向当地兽医管理部门和野生动物疫源疫病监测部门报告，配合官方兽医调查评估动物疫病和疫情。

(2) 引进或调出的动物应实施隔离观察。隔离期间应采取措施防止交叉污染。不得从疫区引进动物，不得引进染病或疑似染病的动物。

(3) 未经兽医安全评估，不得解剖或利用病死动物尸体或其附属物。

A. 6. 2. 4 人员卫生管理

(1) 蛇场工作人员应定期体检，传染病患者在痊愈前不得担任饲料加工和饲养工作。

(2) 工作人员上班应穿工作服，佩戴工作胸卡。工作服应经常清洗消毒，保持整洁。

不同工种人员的工作服应标识明确，严禁交叉使用。

(3) 工作人员上班期间应注意个人卫生，接触饲料和药用蛇前应清洁消毒。

(4) 工作场所严禁吸烟喝酒、乱丢废物、随地吐痰和大声喧哗。

A.7 药用蛇蛇病防治

(1) 药用蛇常见病害包括口腔炎、霉斑病、腐皮病、肠炎、肺炎、寄生虫感染等，应定期检查养殖区毒蛇健康状况是否良好，包括但不限于体态、体色正常，无皮损、口腔、泄殖孔无炎症等。

(2) 药用蛇疾病防治应当以预防为主、治疗为辅，科学使用兽药及生物制品；应当制定各种突发性疫病发生的防治预案。

(3) 按国家相关规定、标准和规范制定预防和治疗药物的使用技术规程。

(4) 制定患病药用蛇处理技术规程，禁止对感染疾病的药用蛇进行采毒加工。及时处理患传染病药用蛇；病蛇尸体需无害化处理。

(5) 发现药用蛇生病时，应及时移出饲养生产区进行观察和诊疗。并按照疾病诊疗流程和要求，对病蛇进行观察，必要时进行血液化验和检查。

(6) 根据病蛇初步诊断结果，针对发病原因对发病的房舍和笼箱进行相应的处理。详细记录病情、诊治过程和治疗结果。

A.8 养殖人员知识管理

A.8.1 养殖场应配备与药用蛇饲养管理相关的兽医、饲养技术员和饲养员等。蛇场工作人员必须具备相应的药用蛇养殖知识，掌握药用蛇病虫害防治方法。

A.8.2 应当熟悉药用蛇在场内的活动情况，如冬眠时的温度、湿度，孕卵期产卵产仔日期、

过程、孵化，孵出后仔蛇食性、活动规律，仔蛇成熟规律、脱皮次数、捕食特征、食性、饮水、活动规律等。定期查看药用蛇场安全管理情况。养殖场应当储备一定数量的抗蛇毒血清用于安全防护。

A. 8.3 养殖场兽医负责药用蛇生长发育和健康状况检查、疾病诊断和治疗等工作，应具备一定的实践经验或经过相关蛇病诊疗技术培训。

A. 8.4 养殖场饲养技术人员负责药用蛇饲养繁殖技术与管理，应具备中专以上或同等学历的文化程度，并具有一定的药用毒蛇饲养管理实践经验。从业 5 年以上、具有丰富实践经验的饲养技术人员可不受此条限制。

A. 8.5 饲养员负责药用蛇日常饲养和巡查工作，应具备一定养殖经验或经过药用蛇饲养技术培训。

A. 8.6 其他饲养管理人员包括来场接受培训的学员、进出饲养生产区的饲养辅助人员等，在饲养技术人员或者饲养员的培训指导下掌握相关知识方可开展相关工作。

A. 9 蛇卵人工孵化或自然孵化管理

A. 9.1 如企业自行进行蛇卵孵化，应具备种源繁育设施设备、技术能力和相关资质，并根据源繁繁殖技术能力采取集中孵化或自然孵化等方式。

A. 9.2 应当制定蛇卵孵化管理技术规范及操作规程，内容至少包括：

A. 9.2.1 筛选与预处理。制定卵选择标准，包括收集新鲜无损的蛇卵，优选卵壳硬而饱满、弹性佳、壳色白中透青的受精卵。剔除畸形、破损、过小或壳过软的劣卵，避免影响整体孵化率。

A. 9.2.2 消毒与清洁。使用阳光暴晒或高温烘烤法对沙土、苔藓等垫料消毒，防止霉菌滋生。若卵表出现霉斑，用细布蘸灰黄霉素等轻拭，忌用抗菌素软膏堵塞气孔。

A. 9.2.3 孵化环境构建。选择适宜的孵化容器，可采取用缸孵法、箱孵法及坑孵法等，并有

温度、湿度控制及监测系统，保证蛇卵孵化温度控制范围在 20-30℃（最佳 25-27℃），湿度范围在 50-70%（早期可提升至 90%），并使用黄沙土、珍珠岩或蛭石作为保湿基质。

A. 9. 2. 4 孵化过程管理，根据蛇卵孵化管理技术规范制定翻蛋操作、通风与防害、验卵与淘汰等操作规程。

A. 9. 2. 5 仔蛇出壳与初期管理。建立破壳过程监护和操作规程，加强分养与护理，按体型分群转移至幼蛇池，防止互食，并提供藏身环境（如沙土、瓦片）等。

A. 9. 3 异常处理与监测。制定防霉与防害措施，发现霉斑时用细布擦拭，定期检查并剔除未受精卵或死胎，保持环境阴凉通风，缸脚置水隔断蚂蚁、老鼠等害虫侵扰。

A. 9. 4 记录与调整。建立蛇卵孵化选卵结果、孵化周期及孵化时间、温度、湿度、出壳管理过程及异常情况，及时调整环境参数等批记录。

A. 10 蛇毒采集和加工

蛇毒采集和加工有关名词术语、质量管理、机构人员、设施设备和文件管理等要求，按照本规范执行。有关蛇毒采集和加工过程控制具体参见附录 B《药用蛇毒采集与加工质量管理技术规范》。

A. 11 饲养档案信息管理

A. 11. 1 蛇场应建立饲养档案信息管理体系，档案主要包括生产计划、饲养管理档案、引进调出档案、疾病诊疗档案等。

A. 11. 2 生产计划包括种源引进计划、繁殖计划、饲料计划、商品蛇生产计划和种源培育计划等。

A. 11. 3 建立饲养管理档案涉及的登记表和记录表。

A. 11. 4 建立疾病诊疗档案涉及的记录表。

A. 11. 5 鼓励使用计算机信息化管理系统，并及时录入上述档案资料。

A. 11. 6 所有资料至少保存 5 年，以备饲养技术总结和主管管理部门查验。



附录 B

(资料性)

药用蛇毒采集与加工技术质量管理规范

B.1 范围

本规范适用于药用蛇毒及其工艺中间体采集和加工生产质量管理活动。

B.2 术语和定义

B.2.1 单份毒液

单条药用蛇在规定时间内按本规范要求采集的毒液。

B.2.2 多份毒液

多条药用蛇包括多个养殖栏药用蛇毒液混合的毒液,或不同采收期内的多条药用蛇毒液混合的毒液。

B.2.3 毒液冷冻/速冻物

在规定时间内采集的毒液经适宜温度速冻或冷冻的物质。

B.2.4 储运

药用蛇毒的贮存、运输等。

B.2.5 发运

指企业或个人将蛇毒等工艺中间体发送到经销商或者用户的一系列操作,包括配货、运输等。

B.2.6 技术规程

指药用蛇毒采集与加工,包装、放行与储运等所做的技术规定和要求。

B.3 质量管理要求

B.3.1 企业应按照本指南要求配备与生产规模相适应的人员及厂房、设施和设备,以确保蛇毒采集、加工和质量管理的实施。

B. 3. 2 企业应建立蛇毒采集技术规范，明确采毒方法、药用蛇的采毒年龄、采毒期间疾病防治、采毒季节或周期、采毒时间的间隔等。尽可能减少对所取毒蛇的伤害，降低伤亡率。

B. 3. 3 企业应建立蛇毒采集操作规程，内容包括：采毒前蛇种的确认、采集工器具的准备、采集人员要求、采集场地要求、防护准备及异常情况（如：毒牙脱落、口腔黏液在毒液中）的处理方式等，蛇毒采集区域应与毒蛇养殖区域分开。

B. 3. 4 蛇毒采集、加工应建立相应的记录，如毒蛇的种属、年龄，蛇毒重量、采集日期等，确保过程可追溯。

B. 3. 5 企业应根据下游制药企业需求制定适当的蛇毒储存、包装运输要求。并依据蛇毒特性需要进行干燥保存的，选择合适的干燥方式，如低温冷冻干燥、真空干燥等。

B. 3. 6 企业应制定患病毒蛇处理规程，禁止采集中毒、感染疾病的蛇毒。并按照国家相关规定处理采毒过程中产生的废弃物。

B. 3. 7 蛇毒采集属于高危工作，应由经过专门培训的人员进行操作并配备相应的个人安全防护措施。

B. 3. 8 采集人员应进行岗前培训和定期岗位培训，每年体检一次，体检合格方可从事采集工作。

B. 3. 9 如蛇毒采集系委托活动，委托方与受托方应签订采集质量协议。委托企业承担主体的质量责任，受托企业承担相应质量责任。

B. 4 蛇毒采集管理

B. 4. 1 采毒时间及周期

应依据蛇类生活习性及生长周期，结合实践确定药用蛇可供采毒的生长年龄及每年采毒时间和间隔周期。应确保采毒环境温度控制适宜，尽可能缩短加工时间，以保证毒液的新鲜度。

B.4.2 采集用容器具要求

蛇毒采集容器具应专用（带低温保护），不得混用或者交叉使用，包括蛇毒在采集、干燥、包装等过程中直接或间接使用的所有器皿、器具、辅助工具、包装容器及器具等，材质至少符合食品包装材料要求。应制定相应的清洁规程，使用后按规定清洗干净，并定期消毒。

B.4.3 采集过程要求

采集人员进行蛇毒采集前应对毒蛇健康状况及收集容器进行检查，确认是否符合要求，否则停止蛇毒采集。

（1）采毒时每次只能取单一品种，蛇毒采集时如发现毒液有污染（血液、口腔粘液、脓汁或泥沙等）应立即停止采集，将有异常情况的毒液分开存放，不得用于后续加工。

（2）蛇毒采集过程应制定有效措施，避免蛇毒受到污染或质量受到影响，包括环境控制、温湿度控制等。

（3）采集人员应穿戴手套和防护措施，尤其注意采集人员眼睛的保护。

B.4.4 采毒方法

应根据待采毒蛇种类的排毒方式及排毒量确定合理的采毒方法，如咬皿采毒法、挤压采毒法、咬膜采毒法等。采毒方法应有效避免对毒蛇的损伤，降低毒蛇染病率及伤亡率。

B.4.5 蛇毒干燥

新鲜采集的毒液应当及时进行干燥处理，毒液处理一般分离心取上清液法（适用于需分离杂质的制剂）和直接冻干法（适用于无需分离杂质的制剂）；干燥方法包括常温真空干燥法、冷冻真空干燥法、低温真空冷冻干燥法等。

（1）离心。将鲜毒转移至离心管内，按规定技术规程设置离心机参数进行离心。

（2）预冻。离心结束后将上清转移至冷冻容器，或采用毒液直接冻干法时，按照冻干工艺及参数进行冻干生产。

(3) 冻干结束后应立即进行容器密封操作。

(4) 蛇毒干燥工艺应当验证。例如冷冻干燥： -40°C 预冻，真空度 $\leq 0.1\text{mbar}$ ；真空干燥：温度 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ，时间 ≤ 48 小时；干燥设备温度分布图等数据。

B.4.6 蛇毒加工

B.4.6.1 由于药用蛇毒起始物料来源于不同场地的工艺中间体，下游药品蛇毒制剂企业应当考虑在使用不同来源的起始物料时，证明药用蛇毒相似性而进行的必要研究，其内容可以考虑以下因素：

(1) 根据毒液、毒液冻干工艺的复杂性及下游产品的质量需求，确定工艺中间体质量控制标准。

(2) 对比不同生产工艺链生产的工艺中间体质量。如果无法确定处于工艺中间体阶段物料的关键质量属性，可以在生产工艺后续阶段或制剂产品对其质量属性进行检测。

(3) 对于不同工艺中间体质量差别，企业应当对额外的纯化或者提取步骤、工艺条件、中间体、物料和设备等内容进行研究或验证。

(4) 不同生产工艺链获得的工艺中间体质量，包括安全性和有效性是否可以接受，应当根据 MAH 或其下游生产企业研究或验证数据制定可接受标准。

B.4.6.2 蛇毒加工应当按照《药品生产质量管理规范》及其生化药品附录进行，按照批准的工艺规程和操作规程进行生产和记录，以确保蛇毒产品达到预期的质量标准。

MAH 或其下游生产企业可根据质量协议要求蛇毒加工企业提供批生产记录，并保证批生产记录真实性、可追溯性。

B.4.6.3 药用蛇毒制剂生产过程中涉及病毒去除 / 灭活工艺，应当结合药用蛇养殖及蛇毒加工过程外源因子控制、病毒去除 / 灭活工艺监控等策略综合控制。

B.4.6.4 蛇毒加工应当采取有效措施避免蛇毒加工过程中混淆、差错、污染，包括采集、混

合、转运、接收及储存等。

用于不同工艺步骤分离纯化的设施设备应当专用。同一装置不得应用于生产的不同阶段。

B.4.6.5 禁止向毒液、工艺中间体中加入防腐剂等外来化学物质。

B.4.6.6 应当根据稳定性试验数据确定工艺中间体储存期。

B.5 标识、包装、运输和贮存

B.5.1 标识

标识信息应清晰，至少包括蛇毒名称，企业名称和地址、采集批号/编号、采集日期、贮存条件等标志信息。

对于不同类别的蛇毒新鲜毒液，应采用不同颜色或者不同规格的收集容器进行区分，避免在收集、转运及存放过程中的混淆、差错、污染和交叉污染。

B.5.2 包装

接触蛇毒的包装材料应至少符合国家食品级要求。

B.5.3 运输

蛇毒采集及运输过程应防止太阳光直射，采用冷链运输等措施保证蛇毒在运输过程中质量不发生变质。

B.5.4 贮存

企业应制定蛇毒及其干燥品等工艺中间体的贮存温度与储存期时限。

附录 C

(资料性)

药用蛇毒质量检测系统及风险控制策略

C.1 概述

C.1.1 企业可根据不同来源或不同加工工艺,蛇毒制剂及起始物料质量控制要求,基于风险管理增减药用蛇毒质量检测系统评价标准中相关项目。例如:

C.1.1.1 活性成分含量;

C.1.1.2 鉴别;例如采用专属性的方法,如用标准的抗蛇毒血清与相应蛇毒进行免疫试验,产生特异沉淀线,或采用 Elisa 方法等。

C.1.1.3 根据下游制剂企业最终产品质量控制要求,参考世界卫生组织(WHO)发布的《蛇毒(包括 WHO 国际参考蛇毒)的简单标准方法》有关标准化的蛇毒检测方法,基于风险评估蛇毒特性,以便于蛇毒安全性控制、实验室检测方法校准和蛇毒变异性监测。例如:

- 致命性:通过半数致死量(LD50)和最小致死剂量(MDD)测定,评估蛇毒的毒性强度。

- 抗凝血性与促凝血性:采用全血凝固法(WBCT)和纤维蛋白原水平直接估计法,检测蛇毒对血液凝固系统的影响。

- 出血性与坏死性:通过局部皮肤注射法观察出血斑直径和皮肤坏死程度,评估蛇毒的组织损伤潜力。

- 抗纤维蛋白原活性:直接检测蛇毒对纤维蛋白原的降解能力,其临床意义需结合 MDD 与 LD50 综合判断。

C.1.2 蛇源病毒防控及流行病学管理。涉及病毒监测、防护、检测、治疗、宣传和应急处理等。

C.1.2.1 对可能携带病毒的蛇类栖息地进行流行病学监测,了解蛇类的活动情况以及可能存

在的病毒传播风险。

C.1.2.2 药用蛇养殖场地接触蛇类或其栖息地时，必须加强个人防护，穿戴好防护装备，如手套、防护服等，避免直接接触蛇体和可能被污染的环境。

严格控制人员进出，做好登记和消毒工作，定期对药用蛇生活区域进行全面消毒。

C.1.2.3 一旦发现病毒，立即采取隔离措施，防止病毒扩散，必要时，对药用蛇生活环境进行病毒采样和检测。

C.1.2.4 对于可能感染病毒的药用蛇及时进行治疗和隔离观察。在治疗过程中严格遵循专业医疗操作规范，确保治疗效果和防止病毒传播。

C.1.2.5 制定蛇源病毒防控应急预案。一旦发生病毒传播事件应当迅速启动应急响应，采取有效的控制措施，如封锁感染区域、对接触人员进行隔离观察和检测等。

C.1.2.6 根据蛇毒制剂病毒等外源因子控制、病毒灭活工艺验证及其工艺监控数据，建立MAH与企业质量沟通交流机制，并基于风险制定相应的蛇源病毒防控策略。

C.1.2.7 病毒检测应符合 ICH Q5A(R1)，至少包括：

- 核酸筛查（PCR 法）；
- 体外病毒试验（如细胞培养法）；
- 灭活工艺验证（如巴氏消毒法）。

C.1.3 蛇毒可以作为抗蛇毒血清，例如抗银环蛇毒血清、抗金环蛇毒血清、抗眼镜蛇毒原血浆、抗蝰蛇毒血清、抗尖吻蝮蛇毒血清等，以及药用蛇毒提取药品，例如巴曲酶、血凝酶、降纤酶、纤溶酶、科博肽等的起始物料。根据蛇毒来源，加工工艺不同、质量控制可变性等特点，在制订药用蛇毒质量检测系统评价标准时考虑以下因素：

C.1.3.1 蛇毒可能来源于不同养殖地、不同种属、采用不同的加工工艺制备，下游药用蛇毒制剂及起始物料生产企业应当对不同生产工艺的药用蛇毒进行质量评估，制定关键质量属性

和关键工艺参数等相关要求。

C.1.3.2 蛇毒质量可接受标准的判定需要结合理化检测方法进行控制。

C.1.4 药用蛇毒质量检测系统文件应该包括以下信息

C.1.4.1 检测体系质量控制指标、质控品、设备和试剂试液描述；

C.1.4.2 实验原理描述。如采用新技术应用与现检测系统检测结果对比研究或验证，以保证检测系统准确和稳定；

C.1.4.3 质量标准的描述和检测规程；

C.1.4.4 取样计划、程序、样品处理及检测程序；

C.1.4.5 检测结果和（或）结果转化的解释；

C.1.4.6 蛇毒工艺中间体放行要求。在其质量未经判定并符合相关质量控制技术要求之前，不得放行。

C.2 术语

C.2.1 风险控制策略

本规范是指企业为识别、评估、监测和管理潜在风险，以风险最小化行动、质量期望目标实现而制定的一系列系统性质量控制方法和措施。其核心目标是在风险与收益之间取得平衡，确保下游蛇毒制剂产品质量。

C.2.2 质量检测系统

本规范是指通过一系列质量检测技术手段、流程和工具，对产品特性进行测量、分析和评估，以确保其符合预设质量标准或下游蛇毒产品客户要求的系统性方法。其核心目标是识别缺陷、预防不合格品放行、优化生产工艺流程，并保障最终制剂产品质量。

C.3 风险控制策略

C.3.1 起始物料溯源与种属特异性控制

C.3.1.1 药用蛇种属与养殖规范是蛇毒源头追溯管理基础。建立蛇毒可追溯的标准化养殖基

地及采集加工报告是主要控制手段。蛇毒及来源追溯信息如下：

药用蛇毒名称	采集来源
矛头蝮蛇蛇毒	从矛头蝮蛇（ <i>Bothrops Atrox</i> ）腮腺中,以挤压刺激的方法采集蛇毒毒液，并经适宜的干燥方法制得的蛇毒
眼镜蛇蛇毒	从眼镜蛇（ <i>Naja</i> ）腮腺中,以挤压刺激的方法采集蛇毒毒液，并经适宜的干燥方法制得的蛇毒
白眉蝮蛇蛇毒	从长白山白眉蝮蛇[<i>Agkistrodon halys (pallas)</i>]腮腺中，以挤压刺激的方法采集的蛇毒毒液，经适宜的干燥方法制得的蛇毒
尖吻蝮蛇蛇毒	从尖吻蝮蛇[<i>Agkistrodon acutus (Guenther)</i>]的腮腺中，以挤压刺激的方法采集经适宜的干燥方法制得的蛇毒
圆斑蝰蛇蛇毒	从圆斑蝰蛇(<i>Viper Venomround spot</i>)腮腺中，以挤压刺激的方法或其他方法采集蛇毒毒液，并经适宜的干燥方法制得的蛇毒

C.3.1.2 种属鉴定需通过特征多肽（如 WDDYTYSWK 序列）或质谱技术验证，避免交叉污染。药用蛇毒种属鉴别需满足：

- 电泳条带匹配率≥90%（与标准品对比）；
- PCR 扩增产物需经测序验证，同源性≥95%。

药用蛇毒种属鉴别推荐示例方法见附件 1。

C.3.1.3 蛇毒制剂原料分级控制：

（1）根据蛇毒原料的种属要求，明确不同蛇种（如尖吻蝮、圆斑蝰）的毒液采集标准（包括采集频率、毒液活性保存条件）、蛇毒主要成分及性状、鉴别方法等。不同蛇毒性状及鉴别方法见附件 2。

（2）杂质控制策略

●杂蛋白分类：蛇毒杂质多为生物活性物质（如其他酶类），需建立专属阳性对照品库，而非沿用化学药品的杂质限度。例如，矛头蝮蛇血凝酶通过蛋白质库解析杂蛋白结构，针对性优化纯化工艺。

●外源性污染物检测：蛇毒需增设蛇饲养环境污染物质（如兽药、蛇源病毒等外源因子）检测项目，可根据本规范概述 1.2 控制策略并结合风险等级动态调整限度。

- 蛇毒关键质量属性与制剂蛇毒制剂质量风险控制策略，见本规范概述 1.1、1.3、1.4。

C.3.1.4 动态风险评估：

药用蛇毒质量检测系统评价标准更新可基于蛇毒制剂持续工艺验证、蛇毒质量控制回顾数据等实施风险控制策略。企业应当每年进行一次蛇毒质量回顾分析并文件化，通过质量趋势分析数据确认蛇毒制剂产品现有工艺的稳定性和质量标准的适用性。蛇毒质量控制风险回顾内容至少包括以下内容：

- 药用蛇养殖管理记录、健康监测回顾分析；
- 蛇毒采集和加工工艺控制回顾分析；
- 蛇毒质量控制和质量监测数据/结果回顾分析；
- 养殖、采集、加工等影响关键质量属性(CQA)的所有变更回顾分析；
- 养殖、采集、加工等设备确认/验证的回顾分析；
- 养殖、采集、加工等质量协议和委托合同的回顾分析；
- 所有显著偏差、非一致性以及执行的纠正预防措施(CAPA)回顾分析；
- 质量审核和外部检查结果及纠正预防措施回顾(CAPA)分析；
- 质量投诉及产品召回的回顾分析。

适用时，应对药用蛇来源、蛇源病毒外源因子控制等质量信息进行回顾分析。

C.4 质量检测系统及控制标准示例

质量检测系统及控制标准有关检测方法应基于蛇毒制剂安全性、有效性、质量可控性分层建立标准体系。

C.4.1 药用蛇毒安全性标准化测试方法示例

C.4.1.1 全血凝固法：用于评估蛇毒的促凝或抗凝活性，通过监测血液凝固时间变化量化其作用。

C.4.1.2 纤维蛋白原水平测定：直接检测蛇毒对纤维蛋白原的消耗，提供更精确的抗凝血性数据。

C.4.1.3 局部皮肤注射法：通过皮内注射观察出血斑和坏死区域，验证蛇毒的出血性与坏死性。

C.4.1.4 神经肌肉麻痹活性：通过离体神经-肌肉标本评估蛇毒对神经传导的阻断作用。

具体参考世界卫生组织（WHO）发布的《蛇毒（包括 WHO 国际参考蛇毒）的简单标准方法》。

C.4.2 不同药用蛇毒质量控制标准示例

具体见附件 2。

C.5 检验规则

C.5.1 组批

应为同一产地且养殖地的生态环境条件、其它养殖饲料来源、生产周期、生产管理措施、采集和加工方法基本一致，质量基本均一的药用蛇毒。

C.5.2 抽样

参照药品抽样检验管理要求每批随机抽取样品适量，分成二份，其中一份留样备查。

C.5.3 检验

按批进行抽样检验，产品经检验合格后方可放行出厂，并附有检验合格报告书。

C.5.4 判定规则

检验结果中如存在不符合本标准要求的检验项目，应重新加倍抽样进行复检，复检结果如仍不符合标准规定，则判定该批产品为不合格品。

C.6 标志、包装、运输和贮存

C.6.1 标志

产品或包装物品上应有产品名称、种属、批号、重量、保质期、贮存条件等标志，并附上产品质量检验合格证明。

C.6.2 包装

产品一般采用遮光密封包装，包装至少应符合国家食品包装的要求。特殊包装应符合合同要求。

C.6.3 运输

运输条件应符合产品贮存条件要求。

C.6.4 贮存及时限

遮光，冷藏或冷冻保存，应制定药用蛇毒的贮存时限。

C.7 参考文献

- [1] 中国药典 2025 年版二部矛头蝮蛇蛇毒标准 P410-411。
- [2] 人尿源蛋白粗品生产质量管理指南，中国生化制药工业协会标准 T/CBPIA 0006-2023
- [3] 《中国毒蛇学》覃公平主编，1998.12；
- [4] 世界卫生组织（WHO）发布的《蛇毒（包括 WHO 国际参考蛇毒）的简单标准方法》
- [5] 凌志勇，毒蛇养殖与药用蛇毒采集，农村养殖技术，2003 年 1 期
- [6] 一种提高药用蛇毒产量的毒蛇灌喂饲料，CN201410203902.5
- [7] 赵同庆，毒蛇的养殖，养殖技术，2001 年 7 月
- [8] 中华人民共和国农业农村部 国家林业和草原局公告 第 656 号（野生动物检疫办法）
- [9] WHO Technical Report Series, No. 964 (2011);
- [10] ICH Q5D: Derivation of Cell Substrates.

C.8 附件

C.8.1 附录 C1 药用蛇毒种属鉴别推荐方法

C.8.2 附录 C2 药用蛇毒质量控制标准示例



附录 C1

(资料性)

药用蛇毒种属鉴别推荐方法

C1.1 药用蛇毒蛋白谱鉴别法

A 原理

尖吻蝮蛇药用蛇毒和白眉蝮蛇药用蛇毒蛋白谱存在显著差异。

B 鉴别方法

取尖吻蝮蛇药用蛇毒和白眉蝮蛇药用蛇毒冻干粉适量，加水溶解制成每 1ml 中含 1mg 蛇毒的样品溶液，照 2025 年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》) 通则 0541 第五法，还原型聚丙烯酰胺凝胶电泳法测定。分离胶浓度为 12%，上样量每孔 15 μ l，电泳结束后考马斯亮蓝染色，观察样品条带。

C 结果判定

应与各类标准蛇毒特征蛋白谱条带基本一致。

C1.2 聚合酶链反应法 (PCR)

A 原理

根据药用蛇毒种属特异性基因，设计鉴别引物，通过 PCR 反应体系并验证样品浓度、检测灵敏度，比较供试品和对照药用蛇毒凝胶电泳图谱。

B 鉴别方法

●模板 DNA 提取

取本品适量，置乳钵中，充分研成至粉末，取 0.1g，置 1.5ml 离心管中，加入消化液 275 μ l[细胞液裂解液 200 μ l, 0.5mol/L 乙二胺四醋酸二钠溶液 50 μ l, 蛋白酶 K (20mg/ml) 20 μ l, RNA 酶溶液 5 μ l]，在 55℃水浴保温 1 小时，加入裂解缓冲液 250 μ l (将 DNA 溶解出)，混匀，加到 DNA 纯化柱中，离心 (转速为每分钟 10000 转) 3 分钟；弃去过滤液，加入洗脱

液 800 μ l[5mol/L 醋酸钾溶液 26 μ l, 1mol/L Tris-盐酸溶液 (pH7.5) 18 μ l, 0.5mol/L 乙二醇四醋酸二钠溶液 (pH8.0) 3 μ l、无水乙醇 480 μ l, 灭菌双蒸水 273 μ l], 离心 (转速为每分钟 10000 转) 1 分钟; 弃去过滤液, 用上述洗脱液反复洗脱 3 次, 每次离心 (转速为每分钟 10000 转) 1 分钟; 弃去过滤液, 再离心 2 分钟, 将 DNA 纯化柱转入另一离心管中, 加入无菌双蒸水 100 μ l, 室温放置 2 分钟后, 离心 (转速为每分钟 10000 转) 2 分钟, 取上清液, 作为供试品溶液, 置零下 20 $^{\circ}$ C 保存备用。

另取相应药用蛇毒对照品 0.1g, 同法制成对照 DNA 溶液。

● PCR 反应体系

在 200 μ l 离心管中进行, 反应总体积为 25 μ l, 反应体系包括 10 $\times$ PCR 缓冲液 2.5 μ l, dNTP (2.5mol/L) 2 μ l, 鉴别引物 (10 μ mol/L) 各 0.5 μ l, 高保真 Taq DNA 聚合酶 (5U/ μ l) 0.2 μ l, 模板 0.5 μ l, 无菌双蒸水 18.8 μ l。将离心管置 PCR 仪, PCR 反应参数: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 分钟, 循环反复 30 次 (95 $^{\circ}$ C 30 秒, 63 $^{\circ}$ C 45 秒), 延伸 (72 $^{\circ}$ C) 5 分钟。

● 电泳检测

按照《中国药典》现行版四部琼脂糖凝胶电泳法 (通则 0541 第三法), 胶浓度为 1%, 胶中加入核酸凝胶染色剂 GelRed; 供试品与对照药用蛇毒 PCR 反应溶液上的上样量分别为 8 μ l, DNA 分子量标记上样量为 2 μ l (0.5 μ g/ μ l)。

C 结果判定

电泳结束后, 取凝胶片在凝胶成像仪上或紫外透射仪上检视。供试品凝胶电泳图谱中, 在与对照药用蛇毒凝胶电泳图谱相应的位置上, 在相应位置应有单一 DNA 条带。

附录 C2

(资料性)

药用蛇毒质量控制标准示例

C2.1 性状

蛇毒名称	主要成分	性状
矛头蝮蛇蛇毒	主要活性成分为蛋白水解酶	本品应为类白色至黄色结晶或粉末
眼镜蛇蛇毒	主要活性成分为磷脂酶 A2，神经毒素、蛋白水解酶。	本品应为类白色或淡黄色的结晶或粉末。
白眉蝮蛇蛇毒	主要活性成分为蛋白水解酶。	本品为类白色至金黄色的结晶或粉末。
尖吻蝮蛇蛇毒	主要活性成分为蛋白水解酶。	本品应为(类)白色至浅黄色的结晶或粉末。
圆斑蝰蛇蛇毒	主要活性成分为凝血毒素、神经毒素、蛋白水解酶等	本品应为类白色至黄色结晶或粉末。

C2.2 鉴别

C2.2.1 促凝血活性鉴别法

示例：取本品适量，加水溶解并稀释制成 2mg/mL 的供试品溶液；取小试管，加入血浆（例如：市售人标准血浆、自制兔-枸橼酸血浆、市售凝血质控血浆）0.2 mL，置 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 水浴 2 分钟，依次加入供试品溶液 0.2mL 和 0.025mol/L 氯化钙溶液 0.2mL，混匀置 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 水浴并计时，观察，应在 60 秒内出现白色絮团。如采用血凝分析仪，可等比例调整反应体系。

C2.2.2 蛋白谱鉴别法（高效液相色谱法）

示例：取圆斑蝰蛇蛇毒干粉适量，用水稀释至 10 mg/ml，照 2025 年版《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）通则 0512，高效液相色谱法测定。主要色谱条件为：C4，214nm，多级线性梯度，观察高效液相色谱峰图。应与圆斑蝰蛇蛇毒对照品的色谱图保持一致。

C2.2.3 酶联免疫吸附测定法（ELISA 法）

示例：将目标蛋白的小鼠单克隆与固相载体结合，形成固相抗体，洗涤除去未结合的抗体及杂质，加入空白对照（即 Blank）、阴性对照（神经生长因子原液）、阳性对照（目标蛋白的原液）及待鉴别蛇毒溶液与固相抗体结合，形成固相抗原抗体复合物；洗涤除去未结合的抗原及杂质，加入目标蛋白的兔多克隆抗体，形成抗体-抗原-抗体复合物；洗涤除去未结合的抗体及杂质，加入辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG（H+L），固相免疫复合物上的抗体与酶标抗体结合，加底物显色，固相上的酶催化底物成为有色产物。通过比色，计算阳性对照及待鉴别蛇毒样品的信噪比。Cut-off 值为 3，待测样品的 S/N 值应大于 Cut-off 值即判定为阳性，否则为阴性。

C2.2.4 免疫扩散法

示例：取本品 10mg，加水 1ml 使溶解，作为供试品溶液，另取血清白蛋白（牛）和蝮蛇毒各 10mg，分别加水 1ml 使溶解，作为对照品溶液。取琼脂糖 1.5g，加磷酸盐缓冲液（50mol/L，pH6.0）100ml，置沸水浴中使溶化，倾入直径 8-9cm 的玻璃平皿中，制成约 3mm 厚的琼脂糖平板，在平板中央和外周分别打直径 3-4mm 孔。中央孔与外周孔间距离 20mm。中央孔置抗眼镜蛇毒原血浆 10 μ l，外周孔分别置眼镜蛇毒，蝮蛇毒及血清白蛋白（牛）试液各 10 μ l，将平板置湿盒内，于 37℃恒温箱中孵育 24-48 小时后，用生理盐水反复冲洗，用考马斯亮蓝 R-250 染色液染色 15-30 分钟，7%乙酸脱色，观察免疫沉淀现象。抗眼镜蛇毒原血浆与眼镜蛇毒间应出现沉淀线，与蝮蛇毒及牛血清白蛋白间无沉淀线生成。

C2.3 干燥失重

示例：取本品约 0.50g，精密称定，以五氧化二磷为干燥剂，在 60℃减压干燥 4 小时（《中国药典》四部通则 0831），减失重量不得过 10%。

C2.4 蛋白质含量

按中国药典四部通则 0731 蛋白质含量测定法进行测定，按干燥品计算，含蛋白质含量

应不低于 70%。不同品种应针对自身蛋白质特性选择适宜的测定方法并做相应方法学验证，同时应尽可能选用与待测定品种蛋白质结构相同或相近的蛋白质作对照品。

C2.4.1 福林酚法（Lowry 法）示例

示例：取本品约 50mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 5ml，置 50ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液，照蛋白质含量测定法（中国药典四部通则 0731 第二法）测定，计算，即得。

C2.4.2 双缩脲法示例

牛血清白蛋白标准品溶液的制备 取经减压干燥半小时，并在干燥器内放置 24 小时的牛血清白蛋白约 100mg，精密称定，置 10ml 量瓶中，加水适量使溶解，并稀释至刻度，摇匀，临用前配制。

标准曲线的制备 精密取标准品溶液 0.0ml、0.2ml、0.4ml、0.6ml、0.8ml、1.0ml，分别置试管中，均用水稀释成 1.0ml，分别加双缩脲试液 4.0ml，置 37℃水浴中 20 分钟。照紫外-可见分光光度法（中国药典四部通则 0401），在 540nm 的波长处测定吸收度，以吸收度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线。

供试品溶液的制备 精密称定本品 100mg，置 10ml 量瓶中，加水溶解，并稀释至刻度，摇匀，临用前配制。

测定法 精密量取供试品溶液 0.6ml，加水 0.4ml，照标准曲线的制备项下的方法自“加双缩脲试液 4.0ml”起，依法测定吸收度，从标准曲线上求出供试液中蛋白质含量。

C2.5 活性成分含量

C2.5.1 凝血酶样酶活性检测（示例）

供试品溶液 取本品约 50mg，精密称定，置 50ml 量瓶中，加水溶解至刻度，混匀，精密量取 1ml，置 5ml 量瓶中，用水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

测定法 精密量取凝血质控血浆混悬液[凝血质控血浆（MDC Hemostasis）放至室温，每支加水 1.0ml，放置 15 分钟，期间间或轻摇，每次使用前轻轻摇匀]0.2ml，置试管中， $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 水浴中保温 2 分钟，依次加入供试品 0.2ml 和 0.025mol/L 氯化钙溶液 0.2ml，混匀，立即计时，于 37°C 水浴中观察血浆凝固时间。如采用血凝分析仪，可等比例调整反应体系。

备注：由于不同种属蛇毒的活性不一样，能使 0.2ml 血浆在 60 秒内出现白色絮团所需的蛇毒（干燥品）重量不同。如矛头蝮蛇蛇毒按干燥品计算， $4\mu\text{g}$ 蛇毒应能使 0.2ml 血浆在 60 秒内出现白色絮团；白眉蝮蛇蛇毒按干燥品计算， $60\mu\text{g}$ 蛇毒应能使 0.2ml 血浆在 60 秒内出现白色絮团。

C2.5.2 类凝血酶样酶活性检测（示例）

标准品溶液的制备 取降纤酶标准品，加三羟甲基氨基甲烷缓冲液（pH7.4）制成每 1ml 中含 20、10、5、2.5 单位的溶液。

供试品溶液的制备 取本品适量，用三羟甲基氨基甲烷缓冲液（pH7.4）（取三羟甲基氨基甲烷 2.42g 与氯化钠 0.585g，加水适量使溶解，用 1mol/L 盐酸溶液调节 pH 值至 7.4，加水稀释至 500ml）制成标准曲线范围内浓度的溶液。

测定法 取试管（ $1\text{cm} \times 10\text{cm}$ ）4 支，各精密加入 0.4% 纤维蛋白原溶液 [取纤维蛋白原，用上述三羟甲基氨基甲烷缓冲液（pH7.4）制成 0.4% 可凝蛋白溶液] 0.2ml，置 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 水浴中保温 2 分钟，依次精密量取 4 种浓度的标准品溶液各 0.2ml，迅速加入上述各试管中，立即摇匀，同时计时，于 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 水浴中观察纤维蛋白原的初凝时间，每种浓度测 5 次，求平均值（5 次测定最大与最小值之差不得超过平均值的 10%，否则重测）。在双对数坐标纸上，以标准品单位数（U）为横坐标，初凝时间为纵坐标计算回归方程（相关系数应大于 0.99）。

取供试品溶液按上法测定，用直线回归方程求得每 1mg 的单位数。



药用蛇毒生产质量管理指南

T/CBPIA 0013—2025

*

中国生化制药工业协会秘书处

地址：北京市西城区广内大街广义街 5 号广益大厦 B 座 806

电话：010-67046276 传真：010-67046276

邮箱：chinabpia@163.com

网址：<http://www.cbpia.org.cn>

