
设备清洁验证方案

1 主题内容与适用范围

本方案主要描述了超声波洗瓶机、隧道烘箱、螺杆分装机清洁再验证的内容与方法。

本方案主要适用于超声波洗瓶机、隧道烘箱、螺杆分装机的清洁再验证。

2 验证目的

设备清洁再验证的目的是通过采用化学和微生物试验等手段来证明设备按规定的清洁程序清洁后，设备上残留的产品、微生物等残留能始终达到可接受标准，批准的清洁规程可以始终有效清洁设备，防止可能发生的污染和交叉污染，持续满足生产要求。

3 术语

验证：证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期结果的有文证明的一系列活动。

验证方案：阐述如何进行验证并确定验证合格标准的书面计划。

4 概述

根据GMP要求，每次更换品种、规格、批号时或生产工序完成后，要认真按清洁规程，对所有设备、容器、生产场地进行清洁或消毒。生产设备清洁是指从设备表面（尤其是直接接触药品的内表面及部件）除去可见及不可见物质的过程。这些物质包括活性成分及其衍生物、清洁剂、润滑剂、微生物及环境污染物质、冲洗水残留异物及设备运行过程中释放出的异物。

为正确评价清洁程序的效果，需定期对直接接触药品的设备进行清洁再验证。

5 引用标准

《验证管理程序》 LK股C - YZ - 01 (4)

《清洗验证管理规定》 LK股G - YZ - 05 (2)

《中国药典》 2010 版

《药品生产验证指南》 (2003)

6 职责及分工 (见表一)

7 验证项目和时间安排

车间计划于 2012 年 10-12 月对设备的清洁进行再验证，内容是严格按照本验证方案，

对车间主要设备按清洁规程清洁后，其微生物限度（内毒素）、活性成份残留、可见异物等能够达到规定的标准要求。

8 验证内容和方法

8.2 人员培训

验证方案批准后，在开始验证前，质量主任负责培训所有参加验证的人员，并将培训结果填入验证测试评价签字表。

8.2 风险评价

8.2.1 评估范围

评估包括生产系统需要清洁所涉及的工艺设备及管道、物料、控制系统、关键设施、环境控制和人员操作。据此，范围主要是：

8.2.1.1 生产系统需要清洁的所有工艺设备及管道。

8.2.1.2 物料：包括活性成分、中间体、试剂、辅料、清洁剂等。

8.2.1.3 清洁操作时相关的控制系统、关键设施、环境控制：其它辅助设备、公用工程系统（如空调、制水、压缩空气、纯蒸汽系统）等。

8.2.1.4 该岗位操作人员的规范操作及培训。

8.2.2 评估方法

进行风险评估所用的方法遵循因果关系图（鱼骨图）以及 FMEA 技术（失效模式与影响分析），其中 FMEA 技术包括以下几点。

- 风险确认：可能影响产品质量、产量、工艺操作或数据完整性的风险。
- 风险判定：包括评估先前确认风险的后果，其基础建立在严重程度、可能性及可探测性上。
- 判定标准：根据医药生产的特点和便于确切的评定等级，本次评估将严重程度、发生的可能性和可探测性的评定等级均分为五级。

严重程度的评定等级表（S）

严重程度（S）的评定等级表（表一）

等级	严重程度
1	由于清洁不彻底导致发生轻微污染及交叉污染，但对产品质量影响不明显，可以忽略。
2	由于清洁不彻底导致发生轻微污染及交叉污染，但可能导致成品的一般缺陷，对产品质量影响不太明显。
3	由于清洁不彻底导致发生轻微污染及交叉污染，但可能使产品质量受到一定影响，导致患者由

	于成品质量缺陷或药品不良反应以及副作用而感到不满意。
4	由于清洁不彻底导致发生污染及交叉污染，影响药品质量问题而使患者处于一定危害之中。
5	由于清洁不彻底导致发生严重污染及交叉污染，影响药品质量问题而使患者健康有很大损害，甚至可能导致死亡。

发生的可能性的评定等级表（P）

发生的可能性的评定等级表（P）（表二）

等级	发生的可能性
1	发生可能性极低，如：标准设备进行的自动化操作失败。
2	很少发生，如：需要初始配置或调整的自动化操作失败。
3	偶尔发生，如：简单手工操作中因习惯造成的人为失误。
4	极易发生，如：复杂手工操作中的人为失误。
5	肯定会发生，如：复杂手工操作中的未经培训人员的人为失误。

可探测性的评定等级表（D）

可探测性的评定等级表（D）（表三）

等级	发生的可能性
1	潜在的缺陷在抵达下一个过程前肯定可以被发现或被防止
2	潜在缺陷在抵达下一个过程前可能由过程控制发现或防止
3	潜在缺陷在抵达下一个过程前不大可能由过程控制发现或防止
4	潜在缺陷在抵达下一个过程前被发现的可能性非常小
5	目前的控制方法无法检测不出潜在的缺陷

RPN 是事件发生的可能性、严重程度和可探测性三者乘积，用来衡量可能的工艺缺陷，以便采取可能的预防措施。

$$RPN = \text{Severity(严重程度)} \times \text{Possibility(发生的可能性)} \times \text{Detection(可探测性)}$$

风险优先数量等级判定

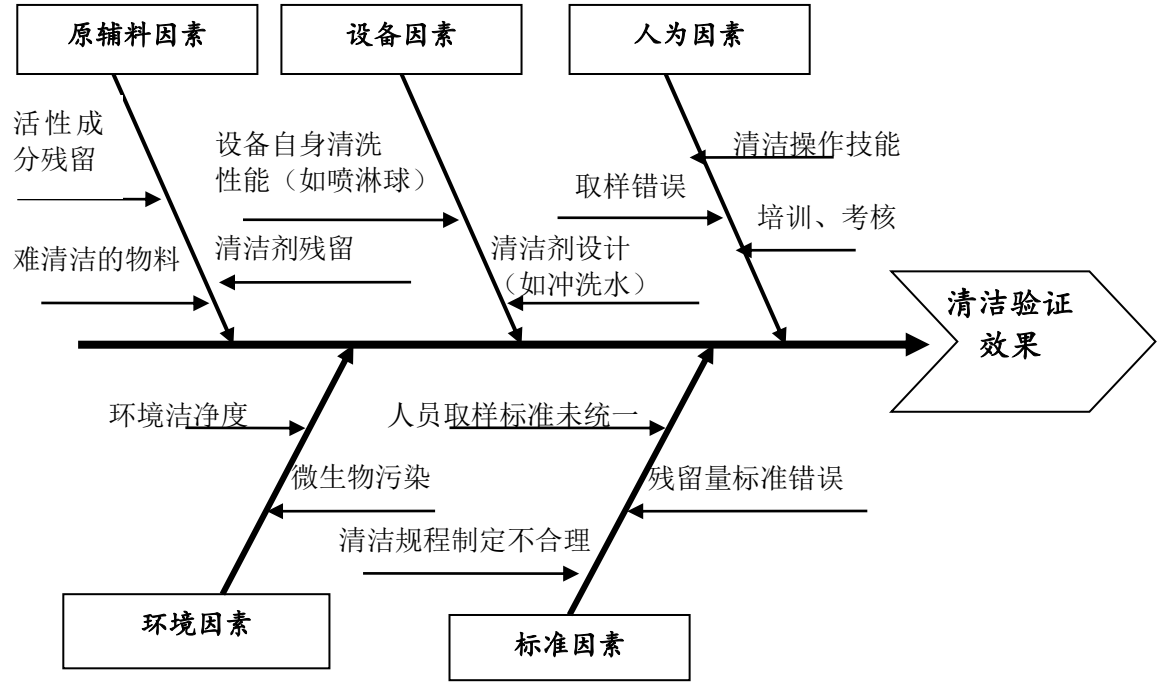
风险优先数量等级评定表（表四）

测量范围	RPN：风险优先数量等级判定	
严重性× 发生的可能性× 可探测性	<9	低
	9-36	中
	>37	高

8.2.3 通过因果关系图（鱼骨图）找出影响清洁验证效果的因素

- 8.2.3.1 清洁验证的要求：目测标准、活性成分残留量、清洁剂残留量、微生物污染水平。
- 8.2.3.2 现在执行的相关质量控制点参数
- 8.2.3.3 相关设备及管道系统
- 8.2.3.4 相关控制系统及环境设施
- 8.2.3.5 人员操作及培训
- 8.2.3.6 相关取样标准及残留量测定等检验标准
- 8.2.3.7 清洁验证效果影响鱼骨图见下图

清洁验证效果影响鱼骨图（图一）



8.2.4 对影响清洁验证效果的工艺参数 FMEA 分析评估，结果见下表（表五）

序号	风险项目	潜在失效影响	严重程度 (S)	潜在失效原因	发生的可能性 (P)	可探测性 (D)	RPN	现在的控制措施
1	设备	难清洁部位微生物和残留限度超标	4	难清洁部位卫生清理不彻底	3	3	36	清洁 SOP 中规定难清洁部位的清洁步骤
		设备长时间使用后清洁不等效	5	清洁效果达不到要求	2	2	20	周期性验证
2	人员	人员清洁及检验操作失败	5	未按 SOP 操作。	3	2	30	加强员工培训，实行随时监控。
		人员取样失败	5	未在最难清洁部位取样。	1	2	10	加强员工培训和检查
		不能确保清洁效果	3	清洁部位拆卸不规范	2	1	6	SOP 规定拆卸要求；加强培训和监督
3	原辅料	产品活性成分残留量超标	5	(1) 清洁工具选择不合适；(2) 人员操作失败	2	1	10	(1) 事先做好清洁剂选择准备工作； (2) 加强员工培训，规范 SOP 操作。
4	环境	环境洁净度超标导致清洁验证可能失败	4	HVAC、水或者压缩空气、纯蒸汽系统失效导致清洁验证失败。	3	4	48	加强 HVAC、水或者压缩空气、纯蒸汽系统的维护保养工作，验证前予以确认，确保清洁验证的顺利进行。
		微生物污染导致清洁验证可能失败	4		3	4	48	
		在设备最后一次使用、清洁之前污染情况过于严重导致无法使用	4	在设备最后一次使用与清洁之前的时间间隔（待清洁放置时间）太长。	3	4	48	通过清洁验证确认待清洁放置时间的参数，并写入操作 SOP。
		在清洁后放置过程中设备被污染	4	连续生产间歇时，已清洁设备在清洁后到下一次使用的时间间隔过长，再次被污染。	3	4	48	通过清洁验证确认清洁后放置时间的参数，并写入操作 SOP。
5	标准	取样标准不具有代表性	5	取样标准未统一。	2	1	10	取样标准统一并加强员工培训。
		残留量检验标准错误	5	(1) 残留量标准制定不合理；	3	2	30	(1) 残留量标准按无菌药品指南制定；

				(2) 残留量标准检验方法错误。				(2) 残留量检验方法需验证。
		残留物和微生物限度超标	5	清洁剂、温度、用量、清洗方法、清洗次数、清洗顺序不合适	3	3	45	(1) 清洁 SOP 详细规定各参数并进行验证； (2) 清洁 SOP 进行培训和考核

8.2.5 将参与清洁验证风险评估的人员列入记录-01 中。

8.2.6 风险控制结果

对中/高风险项目,改进措施实施后进行重新评估, 将风险控制结果列入记录-11 中。

8.3 文件及验证仪器确认

8.3.1 检查所需的文件是否存在并填入文件确认记录 (见—04);

8.3.2 验证所需要的仪器均应校准并在有效期内, 将检查情况填入记录—05 中。

8.4 概述

8.4.1 车间目前有生产批文的产品有注射用XXX、等 7 个品种规格的产品, 主要生产设备有超声波洗瓶机、隧道烘箱、螺杆分装机等, 设备均为通用设备, 但与药品接触的设备只有螺杆分装机, 其余两设备均不与药品直接接触, 所以, 原料药残留的验证只进行螺杆分装机即可。验证设备情况填入记录—03 中。

8.4.2 验证设备一览表 (表六) :

项目	型号	数量	药粉接触总表面积	与药品接触面材质	安装位置	备注
超声波洗瓶机	JCXP-III	2	——	无接触	D 级区	
隧道烘箱	SD-900-7A	2	——	无接触	D-B 级区	
螺杆分装机	XFL 型	6	2.75 m ²	316L 不锈钢	A 级区	

8.4.3 生产产品概况 (表七) :

8.4.4 清洁方法:

8.4.4.1 由于产品均为易溶性产品, 故选择纯化水 (B 级区生产设备及器具选择注射用水) 为清洁剂。

8.4.4.2 洗瓶机、隧道烘箱的清洁方法:

清洁内容	清洁方法	清洁标准
超声波槽	用浸纯化水的包绸布的半干丝光毛巾擦拭内外壁	清洁无污迹
贮水槽	用浸纯化水的包绸布的半干丝光毛巾擦拭内外壁	清洁无污迹
各水、空气管道及阀门、压力表	用浸过纯化水的半湿丝光毛巾包住管道上下或左右擦拭, 管道、阀门、压力表接口应着重擦拭	清洁无污迹
传送带	用浸纯化水的包绸布的半干丝光毛巾擦拭	清洁无污迹
推瓶器	用浸纯化水的包绸布的半干丝光毛巾擦拭台面及侧面	清洁无污迹
烘箱内	隧道升温前, 打开隧道烘箱侧门, 先用专用不锈钢 “T” 形架将掉入烘箱内瓶子等杂物清理出, 然后开启吸尘器开关, 用吸尘器将杂物吸干净; 然后用浸 75%酒精的半干绸布丝光毛巾将箱体内部擦拭干净, 关闭所有侧门	无污迹、无杂物

烘箱网带	网带开启后，用浸注射用水的半干绸布丝光毛巾在烘箱入口处擦拭	清洁无污迹
烘箱外壁	浸纯化水（内烘一侧用 75%酒精）的半干丝光毛巾，必要时绕在 T 型架前端，紧贴在设备壁上，沿固定方向移动擦拭	清洁无污迹，见本色

8.4.3.3 分装机的清洁：

频次		清洁方法	清洁标准
分装机台（不可拆洗部位）	每班生产后或换品种后	拆下可拆卸部位后，用绸布清理分装机内的落粉、胶塞、玻璃片，倒入各自的废品桶里，用绸布浸注射用水刷洗三遍，再用浸 75%酒精的半干绸布丝光毛巾擦拭一遍，然后用绸布擦干	洁净无粉迹、水迹、设备见本色
分装机零部件（可拆卸部件）	每班生产后或换品种后	将可拆卸的螺旋送粉器、视粉罩、搅拌器、螺杆、粉嘴、分量盘等拆下，放入盛有 75%酒精的塑料盆中，用绸布逐个擦洗干净，目视无残留，取出用浸 75%酒精的半湿丝光毛巾擦拭一遍放入专用不锈钢桶中，通过传递柜传至工器具清洗间，轻放入盛有 70-80℃注射用水的塑料盆中浸泡 10 分钟，再放入另一盆注射用水中漂洗一遍，然后取出用包绸布的丝光毛巾擦拭干净，耐热的零部件放入热风循环干燥箱 $255\pm5^{\circ}\text{C}$ 灭菌 45 分钟，供分装使用，不可进行干热灭菌的零部件清洁后装入呼吸袋于 $121-125^{\circ}\text{C}$ 湿热灭菌 30 分钟，备用。不可拆卸的零部件及设备表面用浸 75%酒精的半湿丝光毛巾自上而下擦拭一遍。	洁净无粉迹、无异物

8.4.3.4 清洁的常规检测要求

清洁程序投入使用后，在后续生产中，对清洁效果进行日常监控并每年度对监控效果进行汇总评估。对于某一设备，在验证过程及验证后的清洁效果测试中，如果结果偶有异常，经重新取样检测后达到标准，则仍可认为清洁有效。

8.4.3.5 清洁间隔

设备可连续运行的最长时间为 18 小时；产品每日生产结束或换产品时必须立即清洁，最迟不得超过 30 分钟；清洁灭菌后至使用前的时间间隔为 24 小时，超过有效期应按 SOP 规定进行清洁。

8.4.4 参照产品的选择：

由于生产的所有产品均为青霉素系列产品，其化学性质相似，并且均由统一的分装设备进行分装，清洁方法也一致，故这些产品可以划分为一组产品进行验证。选择要验证的产品，主要考虑以下几个标准：

8.4.4.1 清洁难易程度，即已知的清洁问题，因为物料粘性、溶解度、颜色等方面不同，表现为不同的难易程度；

8.4.4.2 溶解性，API 在清洗溶剂中的溶解性大小；

8.4.4.3 颜色和味道，一般深色物料及带味道物料较浅色无味物料难于清洁；

8.4.4.4 适当考虑生产量，即生产频次和清洁次数等。

8.4.4.5 对以上前三个标准分别打分，分值分别为 1 分-3 分，三个标准的的分相乘获得的最大数值的产品即为要验证产品。

表八、 溶解性、清洁难易程度及颜色和味道的分值标准

分值	溶解度	清洁难易程度	颜色和味道
1 分	极易溶解	易清洁	无
2 分	易溶	较难清洁	较浅
3 分	溶解	难清洁	较深

表九、各产品清洁情况表

上述溶解度数据来自中国药典（2010 年版）

表十、各产品活性成分溶解度及分值一览表

表十一、各产品清洁难易程度及分值一览表

表十二、各产品颜色及味道及分值一览表

表十三、产品清洁难易程度的综合评价

综上所述，验证产品选择 0.5g注射用美洛西林钠。

8.4.5 最难清洗部位及检验项目（表十四）

序号	设备名称	最难清洗部位	检测项目
1	螺杆分装机	螺旋送粉器、搅拌器、分量盘、视粉罩	目检、残留量检查、微生物及内毒素检查
2	超声波洗瓶机	螺旋轨道，发生器内腔	目检、微生物检查
3	隧道烘箱	内腔、网带	目检、微生物检查

8.4.6 验证内容

超声波洗瓶机和隧道烘箱不接触原料粉，清洁效果以清洁水目检可见异物合格、微生物限度检查合格即可。

分装机的清洁效果除目检可见异物合格、微生物限度和内毒素检查合格外，还应验证药物残留含量来确定。

8.5 验证标准

8.5.1 同一品种换批清场：目检无可见异物。

8.5.2 换品种清场或同一品种连续生产一个工作日

8.5.2.1 目检：不得有可见的残留物，不得有残留气味。

8.5.2.2 超声波洗瓶机、隧道烘箱可见异物检查

a.超声波洗瓶机：向擦拭干净的水槽中注入纯化水，启动超声波 5 分钟后关掉电源，用移液管取 20ml 纯化水至 3 只洁净西林瓶中，盖上洁净胶塞，到伞棚灯下检查可见异物。

标准：金属屑、玻璃屑、最大粒径超过 2mm 纤毛和块状物等不得检出，其他可见异物 ≤ 1 个/只。

b.隧道烘箱：取一洁净无菌且盛有约 20ml 注射用水、无可见异物的盖盖的培养碟至内烘岗位，打开隧道烘箱冷却段侧门，将碟盖打开放在冷却段进风口下，20 分钟后盖上盖收起，检查可见异物。

标准：金属屑、玻璃屑、最大粒径超过 2mm 纤毛和块状物等不得检出，其他可见异物 ≤ 2 个。

C.洗瓶机、隧道烘箱验证结果分别填入记录—06、—07 中。

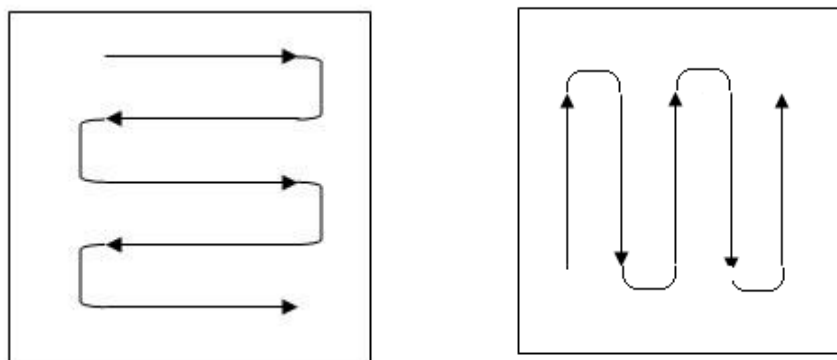
8.5.2.3 棉签擦拭取样检测残留和微生物限度

取样工具及溶剂：无菌药签、镊子、无菌取样瓶；无菌生理盐水、注射用水。

a. 取样及最难清洗部位的确定：按照 8.4.3.3 对设备进行彻底清洁，对接触药粉的不易清洁的部位采用棉签擦拭法取样。事先对镊子、棉签进行灭菌。用无菌生理盐水润湿无菌药签，用镊子将药签靠在溶剂瓶上挤压至无液滴。用镊子取棉签在取样部位擦拭，每个棉签取样面积为 25cm^2 。

b. 擦拭取样

用镊子将药签头按在取样表面上，用力使其稍弯曲，平稳而缓慢地擦拭取样表面。在向前移动的同时，将其从一边移到另一边。擦拭过程应覆盖整个表面。翻转药签，让药签的另一面也进行擦拭，但与前次擦拭移动方向垂直。如下图（图二）所示：



c. 擦拭完成后，将药签放入无菌取样瓶中，并用盖旋紧密封，标识。按a步骤所规定的方法润湿棉签，并将药签直接放入试管中并旋紧密封，以此作为对照品与其他样一起检测。

d. 在无菌取样瓶中注入灭菌注射用水，用超声波洗涤 2 分钟。然后把洗涤水过滤，取滤液分别进行含量测定和微生物、内毒素检测。

e. 检查标准：

残留物含量检查：应低于规定的残留物限度标准；

微生物限度及内毒素检查：

洗瓶机、隧道烘箱（D 级区部分） $\leq 20\text{cfu/皿}$ 为合格；

螺杆分装机及其触粉部位 0cfu 为合格；

分装机触粉部位内毒素应 $<0.25\text{EU/ml}$ 。

分装机清洁及微生物限度检查结果分别填入记录—09、—08 中。

8.5.3 取样方法验证：

a. 准备平整光滑的 316L 不锈钢板；

b. 在钢板上画出 1 号、2 号、3 号、4 号、5 号五个 $10\text{cm} \times 10\text{cm}$ 的区域；

c. 取 21.0mg 注射用美洛西林钠溶于适量注射用水，配成溶液，装入校验的微量注射器；

d. 将溶液均匀涂布在五个 $10\text{cm} \times 10\text{cm}$ 区域内；

e. 利用洁净区空调风或用电吹风温和地使钢板吹干；

f. 用水湿润擦拭棉签，按 8.5.2.3 的取样方法进行擦拭取样；

g. 将擦拭棉签分别放入 1、2、3、4、5 号棉签管中，送质监中心用经验证的检验方法检验，并计算回收率 α 及其RSD；

h. 回收率 $\alpha = \text{检出量} / \text{加入量} \times 100\% = \text{检出量} / 1.05\text{mg} \times 100$ ；回收率的检测结果填入记录—10 中。

8.5.4 标准限度值计算方法：

8.5.4.1 以生物活性限度标准计算的限度值

$$\begin{aligned} L_{\text{标准}} &= SF \times MTDD \times B_{\text{最小批产量}} \times 1/D_d \times 1/S_a \\ &= SF \times MTDD \times (1000000000 \times B) \times 1/D_d \times 1/S_a \quad (\text{ug/cm}^2) \end{aligned}$$

SF 为安全系数，注射剂的安全系数一般为 0.001-0.0001，但广泛采用的安全系数为 0.001，因为它综合考虑了调整质量效果剂量的 10，个体差异系数 10，以及清洁验证研究稳

健性系数 10 。本次验证取 0.001。

MTDD 为所生产产品最小日治疗剂量（g），各产品最小日治疗剂量见表三。

B 为最小生产批量原料数量。

D_d 为最大日治疗剂量，各产品最大日治疗剂量见表三。

S_a 为每台设备直接接触粉表面积：螺杆分装机：2602.88cm²（其中 S_{粉斗}=737.51 cm²；S_{螺旋推进器内表面}=771.1 cm²；S_{振松盘}=1050 cm²，S_{搅拌叶}=44.27 cm²）

则：注射用美洛西林钠转产注射用氨苄西林钠时单位面积残留物限度为（分装机）：

$$\begin{aligned} L_{\text{标准}} &= SF \times MTDD \times B_{\text{最小批原料量}} \times 1/D_d \times 1/S_a \\ &= 0.001 \times MTDD \times (1000000000 \times B) \times 1/D_d \times 1/S_a \text{ (}\mu\text{g/cm}^2\text{)} \\ &= 0.001 \times 2 \times (1000000000 \times 2.9) \times 1/14 \times 1/2602.88 \text{ (}\mu\text{g/cm}^2\text{)} = 159.16 \mu\text{g/cm}^2 \end{aligned}$$

同法可计算出各产品受另一产品污染单位面积的残留限度（见表十一）

残留限度 ug/cm ² 当前产品 下一产品	注射 XXX	注射用 XXX0.5 g	注射用 XXX0.5g	注射用 XXX0.5g	注射用 XXX1.0g	注射用 XXX	注射用 XXX
注射用美洛西林 钠 0.5 g	159.16	91.24	N/A	537.86	182.49	368.19	236.77

取上述数值的最小值，即 91.24 ug/cm²作为本法计算的单位面积的最大允许残留。

8.5.4.2 单个取样棉签所允许的美洛西林钠的限度值

单个取样棉签所允许的美洛西林钠的限度值 = 取样面积 × 单位面积表面残留物限度 = 25cm² × 91.24μg/cm² = 2281μg

8.5.4.3 检验方法验证

根据《中国药典》2010 版 609 页，美洛西林钠含量测定法测定。

色谱条件与系统适应性：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以磷酸盐缓冲液（磷酸二氢钠 4.9g 和磷酸氢二钾 0.45 克 g 加水溶解并稀释至 1000ml）-乙腈 80:20 为流动相，检测波长为 210nm。取注射用美洛西林钠适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中含 0.6mg 的溶液，在水浴加热 5-8 分钟，取 20μl 注入高效液相色谱仪，理论板数按美洛西林峰计算不得低于 1500，美洛西林峰与其相对保留时间 0.93 处杂质峰的分离度应符合要求。

测定法：取注射用美洛西林钠原料药适量，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每 ml 约含 0.15mg 的溶液，精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取对照品适量，同法测定，利用外标法以峰面积计算出供试品中含量。

8.5.5 取样点及取样方法（见表十二）

设备	取样点	取样方法	样品编号
东线 1 号分装机	视粉罩、螺旋送料器、搅拌器、分量盘	取样棉签擦拭	1-1,1-2,1-3,1-4
东线 2 号分装机	视粉罩、螺旋送料器、搅拌器、分量盘	取样棉签擦拭	2-1,2-2,2-3,2-4
东线 3 号分装机	视粉罩、螺旋送料器、搅拌器、分量盘	取样棉签擦拭	3-1,3-2,3-3,3-4

8.5.6 验证步骤：

8.5.6.1 在 0.5g 注射用美洛西林生产完毕后，按规定清洁办法进行洗涤，然后按照规定的取样和检验方法进行取样及检验，连续进行三次验证；

8.5.6.2 清洁有效期取样及检测：设备及器具清洁 16 小时后，再次按规定的取样和检验方法进行残留、微生物限度及内毒素取样及检验，连续进行三次验证；

8.5.6.3 设备连续运行最长时间的验证：在设备运行 16 小时后，再次按规定的取样和检验方法进行微生物限度及内毒素取样及检验，连续进行三次验证。

8.6 验证时间及验证项目安排

8.6.1 根据车间 0.5g 注射用美洛西林钠生产日期确定，每批生产结束立即对设备进行清洁，并做好设备清洁记录及清洁常规监测记录，并通知有关人员取样检验；

8.6.2 根据车间生产进度，合理安排对生产结束至开始生产最长时间的验证，安排对设备洁净保留时间的验证，以及连续生产的最长时间的验证，安排好清洁有效期内清洁效果的取样监测工作。

8.7 取样

8.7.1 按本方案中 8.5.2.3 条款规定的取样方法进行取样。

8.7.2 残留物含量检测取样：对于 0.5g 注射用美洛西林钠生产结束清场后需要检测表面残留物限度的设备，应将每个取样棉签放入具塞试管中，送质监中心做残留物含量检测。

8.7.3 微生物和内毒素检测取样：应将取样棉签放入装有 10ml 灭菌注射用水的试管中，用超声波洗涤 2 分钟，准备微生物限度和内毒素检测。

8.8 检验

8.8.1 目检标准：在日光灯下检查应无可见残留物。

8.8.2 残留量限度检测：取样棉签洗涤过滤液浓度限度计算（棉签取样最低效率设为 α ）

注射用 0.5g美洛西林钠残留限度值： $2281\mu\text{g}\times\alpha$

清洁结果的判定：根据质监中心的检测结果，如果过滤液的浓度小于相应的限度值,则清洁符合要求；如果过滤液的浓度大于相应的限度值,则清洁不符合要求，应继续进行清洁。

8.8.3 微生物限度检查：采用菌落计数法

8.8.3.1 培养基的准备：

采用营养琼脂细菌培养基。

8.8.3.2 接种培养：

取棉签洗涤液均匀涂布在培养基上（以注射用水为空白作对照），30-35℃培养 72 小时，观察记录菌落数。

8.8.3.3 结果判断：

计算单个棉签的菌落数，与微生物限度要求做比较来判断，不得超过限度要求。对使用接触碟检测的设备直接在指定区域选择适当平面取样，培养，与微生物限度要求做比较来判断，不得超过限度要求。

8.8.4 最终验证结果评价

当目检、残留物限度和微生物限度（细菌内毒素）检查均合格后，即可判定该设备清洁合格。如果检测不合格应采取新的清洁方法，并进行再验证。

8.9 变更控制

严格按照规定对变更进行控制。验证报告中应列出验证期间对本方案内容所作的任何变更，列出对此修改的主要内容，做好“验证期间变更主要说明”

8.10 再验证

已验证过的清洁程序通过变更管理进行控制。当发生下列情况时需进行再验证：

8.10.1 清洁规程修改（如清洁剂的配方发生变化，或引入新清洁剂，或清洁参数发生变化时）并可能影响清洁效果时；

8.10.2 设备更新升级；

8.10.3 品种改变或新增品种；

8.10.4 日常监测中发生超常结果时；

8.10.5 定期两年后再验证。

9 相关文件

10 记录



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE