



# 中华人民共和国国家标准

GB/T 36036—2018

---

## 制药机械(设备)清洗、灭菌验证导则

Verify guidance of cleaning and sterilization for pharmaceutical machinery

2018-03-15 发布

2018-10-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局  
中国国家标准化管理委员会 发布



目 次

前言 ..... III

1 范围 ..... 1

2 规范性引用文件 ..... 1

3 术语和定义 ..... 1

4 清洗与灭菌验证 ..... 1

    4.1 验证目的 ..... 1

    4.2 验证原则 ..... 2

    4.3 验证范围 ..... 2

    4.4 验证程序 ..... 2

    4.5 验证文件 ..... 2

附录 A（资料性附录） 清洗系统结构验证方案示例 ..... 5

附录 B（资料性附录） 制药机械（设备）清洗与灭菌验证方案示例 ..... 13

附录 C（资料性附录） 塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证实例 ..... 26

## 前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由全国制药装备标准化技术委员会(SAC/TC 356)提出并归口。

本标准起草单位：济南西斯普换热系统有限公司、湖南千山制药机械股份有限公司、费森尤斯卡比(武汉)制药有限公司、山东新华医疗器械股份有限公司。

本标准主要起草人：宋有星、孙金莲、辛巨祥、孙岩、杨洪周。



# 制药机械(设备)清洗、灭菌验证导则

## 1 范围

本标准规定了制药机械(设备)清洗与灭菌验证的术语和定义、验证目的、验证原则、验证范围、验证程序、验证方案和验证文件。

本标准适用于制药机械(设备)清洗与灭菌验证。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

GB/T 36030—2018 制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求

药品生产质量管理规范(2010年修订)(中华人民共和国卫生部)

中华人民共和国药典(2015年版)(国家药典委员会)

## 3 术语和定义

GB/T 36030—2018 界定的以及下列术语和定义适应于本文件。

### 3.1

**验证文件 validation document**

验证总计划、验证计划、验证方案、验证报告和验证总结及验证过程中形成的其他相关文档或资料。

[GB/T 28671—2012,定义 3.8]

### 3.2

**验证报告 validation report**

对验证方案及已完成验证试验的结果、漏项及发生的偏差等进行回顾、审核并作出评估的文件。

[GB/T 28671—2012,定义 3.9]

### 3.3

**挑战性试验 challenge test**

旨在确定某一个工艺过程或一个系统的某一组件(如一个设备或一个设施)在设定的苛刻条件下能否达到预定质量要求的试验。

[GB/T 28671—2012,定义 3.10]

## 4 清洗与灭菌验证

### 4.1 验证目的

4.1.1 验证制药机械(设备)清洗与灭菌符合《药品生产质量管理规范(2010年修订)》、GB/T 36030—2018 和用户需求标准,达到规定的清洗与灭菌效果。

4.1.2 验证制药机械(设备)清洗与灭菌系统结构符合药品生产工艺要求。

4.1.3 验证制药机械(设备)清洗与灭菌规程,清洗、灭菌介质及运行参数正确有效。

4.1.4 验证制药机械(设备)清洗与灭菌有效性、稳定性、重现性、可追溯性。

## 4.2 验证原则

4.2.1 制药机械(设备)清洗与灭菌验证方案应根据《药品生产质量管理规范(2010年修订)》、GB/T 36030—2018和药品生产工艺要求制定。验证的每个阶段应有验证方案。

4.2.2 验证方案应明确验证目的、参与实施验证部门、人员职责。验证内容应包括清洗和灭菌方法,风险分析,残留限度计算过程、试验方法、合格标准、偏差处理等。验证方案应经过质量管理部门审核、批准。

4.2.3 验证应按预先确定和批准的方案实施,并有记录。

4.2.4 验证工作完成后,应有验证报告、验证结果和评价、建议等结论,并经审核、批准;应有记录并存档。

## 4.3 验证范围

验证范围应根据《药品生产质量管理规范(2010年修订)》和制药工艺对制药机械(设备)清洗、灭菌要求确定。

## 4.4 验证程序

4.4.1 验证程序应包括验证计划、清洗系统结构、制药机械(设备)清洗和灭菌验证。

4.4.2 各验证阶段均应形成阶段性验证报告,出现盲管、死角,或影响产品质量的关键性偏差时,不应进行下阶段验证。

4.4.3 各阶段验证数据、过程资料及最终报告的归档应符合《药品生产质量管理规范(2010年修订)》存档规定。

## 4.5 验证文件

### 4.5.1 验证计划

#### 4.5.1.1 计划内容

计划包括下列内容:

- a) 验证的制药机械(设备)名称;
- b) 验证项目:如清洗与灭菌系统结构验证,清洗、灭菌效果验证;
- c) 验证所需的时间及进程、人力和物力方面的配置;
- d) 验证文件变更规定:从质量主管部门或项目部变更的文件直接下发执行;从下反馈文件修改意见应有实践数据证明和经办人签字确认,从下往上层层审核,经质量主管部门或项目部批准后执行。

#### 4.5.1.2 验证计划实施

4.5.1.2.1 审查验证过程中验证程序、步骤、测试项目、测试方法、测试结果是否符合验证文件和相关标准规定。

4.5.1.2.2 审查验证方案、过程记录,测试数据是否有相关人员签字,批准人签字生效。

4.5.1.2.3 审查验证报告文件是否有审核、批准人签字确认。

#### 4.5.1.3 文件登记表

验证过程形成的文件按表1登记。

表 1 文件登记表

序号	文件编号	文件名称	存档日期

注：无签署文件不准存档。



#### 4.5.2 验证方案

4.5.2.1 验证方案应根据制药机械(设备)清洗系统结构、生产药品性质、成分、黏度、流动性、附着力、耐热性、制药工艺流程等特性制定。

4.5.2.2 清洗验证方案应明确被清洗对象、清洗规程、清洗介质名称、配制方法、需监控的运行参数、取样位置、方法和样品标识、残留物和微生物限度标准和检验方法。对于专用生产设备且产品质量稳定的,可采用目检法确定残留可接受限度标准。

4.5.2.3 灭菌验证方案应明确被灭菌对象、灭菌规程、冷点位置、生物指示剂、灭菌介质名称及质量要求、温度探头及指示剂摆放位置、需监控的运行参数、取样位置、方法和样品标识、灭菌质量标准和检验方法。

4.5.2.4 验证方案应经使用方质量主管部门批准后实施。

4.5.2.5 验证方案应包括下列基本信息：

- 验证方案封面应包括验证项目名称、文件编号、版本号/修订版本号等内容；
- 页眉与页脚信息：文件编号、版本号/修订版本号、文件标题、页码；
- 起草人、审核人和批准人姓名、所属部门、职务、职称等信息，以及签署和日期；
- 验证方案修订记录，包括修订日期、修订版本号、修订内容、修订人签名、审核人签名等；
- 验证小组人员登记表，包括姓名、部门、职务、分工等。

4.5.2.6 验证方案应包括下列内容：

- 制药机械(设备)清洗与灭菌符合《药品生产质量管理规范(2010年修订)》、GB/T 36030—2018，满足药品生产工艺要求；
- 清洗与灭菌制药机械(设备)基本情况，包括型号、名称、编号、设备 P-ID 结构简图、用途、结构和特性、功能、控制装置、主要技术参数等；
- 执行标准和规范；
- 使用仪器仪表和辅助设施登记表；
- 试验记录，包括试验内容、要求、合格标准、试验方法、试验步骤、试验结果等；
- 偏离说明与结论，并经验证人、审核人签名；
- 验证结论；
- 验证负责人或相关负责人签名及签署日期。

4.5.2.7 验证项目负责人职责如下：

- 组织制定和批准项目验证计划。
- 提供与验证相关的法规支持，如 GMP 规范等标准。
- 审核、批准清洗、灭菌规程等验证文件。

- d) 分析方法验证。
- e) 监管验证过程按批准计划实施。

4.5.2.8 实施验证方案负责人职责如下：

- a) 确认设备清洗、灭菌规程。
- b) 验证目标活性成分计算和选择。
- c) 确保按清洗、灭菌规程的步骤依次进行。
- d) 评估引入新设备对验证的影响。

4.5.2.9 其他验证人员职责如下：

- a) 实验室化验员应准备相关分析方法的验证草案和报告，实施样品检测。
- b) 技术支持人员应评估引入新药品对清洗、灭菌验证的影响。确定目标活性成分(残留物)的计算和选择理由。
- c) 验证人员应按批准文件和程序工作。

4.5.3 清洗与灭菌系统结构验证(参见附录 A)

4.5.3.1 结构验证应包括下列内容：

- a) 在位清洗系统结构和材质对清洗与灭菌介质和清洗与灭菌过程的适应性；可拆卸擦洗的制药机械(设备)结构和材质对清洗与灭菌介质和清洗与灭菌过程的适应性；
- b) 结构安全保护功能；
- c) 制药机械(设备)安装环境、位置和空间是否符合清洗与灭菌要求；
- d) 工艺管道是否满足清洗与灭菌工艺要求；
- e) 清洗与灭菌介质接口和排液口设置合理性；
- f) 取样位置或取样点设置合理性，有否图示或列表标识；
- g) 清洗装置符合性；
- h) 在位清洗与灭菌控制程序。拆洗部件的拆卸、装配可行性。

4.5.3.2 结构验证实施。观察、记录和分析检验，收集检验原始记录和检验报告书，并作出结构设计验证结论。

4.5.4 清洗与灭菌验证(参见附录 B)

4.5.4.1 验证应包括下列内容：

- a) 清洗与灭菌验证是在结构验证合格后进行；
- b) 用替代药物或实际生产药品按制药工艺流程运行后，再按清洗与灭菌方案在实际使用条件下运行；
- c) 清洗与灭菌规程的可行性，包括清洗灭菌介质名称、种类符合性，运行参数可行性；清洗与灭菌质量符合性；
- d) 必要时应进行挑战性试验；
- e) 控制精度的准确性和安全保护功能；
- f) 清洗与灭菌方案的有效性、重现性；
- g) 测试仪器仪表的校验合格文件。

4.5.4.2 清洗与灭菌验证实施。通过试验观察、记录、取样检测等手段，搜集试验数据及数据分析，证明制药机械(设备)清洗与灭菌操作规程的可行性和稳定性。判断清洗、灭菌结果的有效性、重现性。

4.5.5 塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证实例

参见附录 C。

附 录 A

(资料性附录)

清洗系统结构验证方案示例

(封面)

清洗系统结构验证

文件编号	
版本号/修订版号	

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

## A.1 文件编制、审核与批准(见表 A.1)

表 A.1 验证方案签字人基本信息

	所属部门	职务	签名	日期
方案起草人				
方案审核人				
方案批准人				

## A.2 文件修改记录(见表 A.2)

表 A.2 验证方案修改记录信息

验证文件编号/版本号	修订内容	修订人签名/日期	审核人签名/日期

## A.3 验证相关部门及人员职责(见表 A.3)

表 A.3 验证小组人员基本信息

姓名	所属部门	职务	分工

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

#### A.4 目的

旨在审查清洗系统结构设计是否符合《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》及 GB/T 36030—2018, 以及制药机械(设备)产品标准。

#### A.5 基本情况(见表 A.4)

表 A.4 待验证设备基本情况

设备型号		名称	
制造商		使用方	
设备 P-ID 结构简图			
用途:			
主要技术参数:			
清洗系统的结构与特性:			
清洗装置的符合性:			
清洗、灭菌控制程序、控制原理:			
备注:			

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

## A.6 执行标准和规范

A.6.1 《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(中华人民共和国卫生部)。

A.6.2 《中华人民共和国药典(2015 版)》(国家药典委员会)。

A.6.3 GB/T 36030—2018《制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求》。

A.6.4 GB 5226.1—2008《机械电气安全 机械电气设备 第 1 部分:通用技术条件》。

A.6.5 JB/T 20158—2013《制药设备在位清洗装置》。

A.6.6 在位清洗与灭菌制药机械(设备)产品标准,应注明标准编号及标准名称。

## A.7 仪器仪表及辅助设施登记表(见表 A.5)

表 A.5 仪器仪表及辅助设施基本情况

序号	仪器、仪表及辅助设施名称	型号	规格	有效期
1				
2				
.....				

## A.8 清洗系统结构验证

### A.8.1 结构验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)实现清洗和灭菌的设计、制造和安装等按照 GB/T 36030—2018 或用户要求运行的可行性,验证内容如下(见表 A.6)。

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

表 A.6 清洗系统结构设计确认内容

序号	项目与要求	验证依据	验证方法	结果	
				是	否
1	实现在位清洗与灭菌的零部件结构应无清洗盲区,无死角。 拆卸擦洗零部件的拆装可操作性	用户需求标准 《药品生产质量管理规范 (2010年修订)》 GB/T 36036—2018 产品标准	查验设备 P-ID 图,制药机械(设备)设计确认文件,清洗工艺流程平面布置图,管路倾斜度检查单等		
2	清洗液接口和排液口设置合理性				
3	工艺管道选型和布局合理性				
4	取样位置或取样点符合性				
5	被清洗零部件材质正确性		查验药品接触材料清单及材质证明,管路检漏试验		
6	与药物直接接触的密封件质量				
7	与药物直接接触的零部件表面粗糙度		用粗糙度仪对实物检测		
8	制药机械(设备)安装环境、位置和空间的符合性				
9	润滑油质	一般是清洗液自润滑	查验润滑油质量证明		
.....		.....	.....		
偏离说明:如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成			
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:			
附件清单:					

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

### A.8.2 功能验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)实现清洗和灭菌的设计功能按照 GB/T 36030—2018 或用户要求运行的可行性,验证内容如下(见表 A.7)。

表 A.7 清洗系统结构功能验证内容

序号	项目与要求	验证依据	验证方法	结果	
				是	否
1	清洗系统的自排水功能	GB/T 36030—2018	实际供水运行,查验管道安装倾斜度、阀门安装无死角		
2	清洗装置喷淋功能		查验冲洗液是否布满清洗面		
3	清洗、灭菌控制模式	用户需求标准 GB 5226.1—2008 产品标准 外接清洗装置产品标准 GB/T 36030—2018	查验制药设备设计确认文件 实际操作验证		
3.1	手动控制				
3.2	自动控制程序				
3.3	运行参数采样和显示				
3.4	运行故障显示				
3.5	数据输出正确性				
4	保护功能	产品标准 外接清洗装置产品标准	故障模拟试验		
4.1	清洗液压力、温度达不到设定值应停止清洗程序,达到后继续运行				
4.2	未按清洗顺序进行应停止清洗,调正后继续运行				
4.3	压力、温度仪表出现故障时,应停止运行,更换后继续运行				
4.4	遇到意外应能紧急停机				
4.5	数据上传和清洗数据打印				
.....					
偏离说明:如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成			
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:			
附件清单:					

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

### A.8.3 清洗装置验证

验证的主要目的是确认制药机械(设备)实现清洗和灭菌的清洗装置功能按照 GB/T 36030—2018 或用户要求运行的可行性,验证内容如下(见表 A.8)。

表 A.8 清洗装置验证内容

序号	项目与要求	验证依据	验证方法	结果	
				是	否
1	外接清洗装置应符合 JB/T 20158—2013 标准的要求	用户需求标准 JB/T 20158—2013 标准	制药机械(设备)设计验证文件及外购件说明		
	清洗装置自身能在位清洗与灭菌				
	.....				
2	设备固有的清洗装置应符合 GB/T 36030—2018 中的有关规定	用户需求标准 GB/T 36030—2018 产品标准 制药设备设计文件	查验制药机械(设备)设计确认文件		
	.....				
偏离说明:如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理,对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成			
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:			
附件清单:					

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	清洗系统结构验证				

## A.8.4 结论(见表 A.9)

表 A.9 清洗系统结构验证结论

评价内容		结 论	
结构对《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的符合性			
结构对 GB/T 36030—2018 的符合性			
结构对制药机械(设备)产品标准的符合性			
结构对用户需求标准的符合性			
.....			
验证小组成员 签名/日期:	1.	验证负责人签 名/日期:	
	2.		
	3.		
	4.		
	.....		

## 附 录 B

(资料性附录)

## 制药机械(设备)清洗与灭菌验证方案示例

(封面)



## 制药机械(设备)清洗与灭菌验证

文件编号	
版本号/修订版号	

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.1 文件编制、审核与批准(见表 B.1)

表 B.1 验证方案签字人基本信息

	所属部门	职务	签名	日期
方案起草人				
方案审核人				
方案批准人				

## B.2 文件修改记录(见表 B.2)

表 B.2 验证文件修改记录信息

验证文件编号	修订内容	修订人签名/日期	审核人签名

## B.3 验证相关部门及人员职责(见表 B.3)

表 B.3 验证小组人员基本信息

姓名	所属部门	职务	分工


文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

#### B.4 目的

旨在证明所采用的清洗与灭菌规程符合《药品生产质量管理规范(2010年修订)》、GB/T 36030—2018和药品生产工艺要求。确能避免药物污染与交叉污染,清洗、灭菌后符合质量标准。证明制药机械(设备)清洗、灭菌的有效性、稳定性、重现性、可追溯性。

#### B.5 基本情况(见表 B.4)

表 B.4 待验证设备基本情况

设备型号		名称	
制造商		使用方	
设备 P-ID 结构简图			
用途:			
主要技术参数:			
清洗系统的结构与特性:			
			
清洗装置的符合性:			
清洗与灭菌控制程序,控制原理:			
备注:			

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.6 执行标准和规范

B.6.1 《药品生产质量管理规范(2010年修订)》(中华人民共和国卫生部)。

B.6.2 《中华人民共和国药典(2015版)》(国家药典委员会)。

B.6.3 GB/T 36030—2018《制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求》。

B.6.4 GB 5226.1—2008《机械电气安全 机械电气设备 第1部分:通用技术条件》。

B.6.5 JB/T 20158—2013《制药设备在位清洗装置》。

B.6.6 制药机械(设备)产品标准,应注明标准编号及标准名称。

## B.7 仪器仪表及辅助设施登记表(见表 B.5)

表 B.5 仪器仪表及辅助设施基本情况

序号	仪器、仪表及辅助设施名称	型号	规格	有效期
1				
2				
.....				

## B.8 制药机械(设备)清洗与灭菌验证

### B.8.1 清洗规程确认

验证主要目的是确认制药机械(设备)清洗规程的可行性。验证内容如下(见表 B.6)。

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

表 B.6 清洗规程确认内容

序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	设备生产药品名称、工艺流程	查验生产工艺记录文件		
2	清洗前连续生产批次、生产量	查验生产工艺记录文件		
3	活性或非活性残留物名称	查验化学分析试验报告		
4	残留物确定依据			
5	残留物限度计算	查验残留限度已按照要求计算,报告已批准		
6	与药物接触的设备 and 表面	查验凡与药物接触的设备已列入验证方案		
7	验证方法代号与验证情况	查看验证方法是否已验证合格		
8	取样位置、取样方法、样品标识	查验制药机械(设备)设计确认文件和现场考察		
9	清洗剂的种类、名称、浓度和数量及配制溶液的方法	查验 GB/T 36030—2018,验证方案,生产工艺记录文件,化学分析试验报告,清洗剂选择和运行参数确定的理由说明		
10	最不利于清洗条件的参数确定			
11	清洗运行参数,测量及控制			
12	生产结束至开始清洗的时间间隔			
13	清洗装置、控制程序			
14	清洗后的干燥储存条件			
15	清洗后有效期			
.....				
偏离说明: 如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:		
附件清单:				

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.8.2 清洗介质验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)清洗介质的可行性。验证内容如下(见表 B.7)。

表 B.7 清洗介质验证内容


序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	清洗剂名称:	查验工艺文件和清洗剂种类、配比、用途、功效确认依据说明,去除率试验数据,称量仪器校验证明书		
	1)			
	2)			
	.....			
2	清洗剂配方及各成分质量要求			
3	配制方法,环境、容器、称量仪器			
4	清洗剂去污能力			
5	功效确认			
.....				
偏离说明: 如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:		
附件清单:				

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

### B.8.3 清洗运行参数验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)清洗运行参数的可行性。验证内容如下(见表 B.8)。

表 B.8 清洗运行参数验证内容

序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	清洗液浓度	查验工艺文件和参数确认依据说明,实际运行中观察或测量		
2	清洗液温度			
3	清洗时间			
4	清洗液流速			
5	清洗液压力			
.....				
偏离说明: 如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		 结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:		
附件清单:				

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.8.4 灭菌规程确认

验证主要目的是确认制药机械(设备)灭菌规程的可行性。验证内容如下(见表 B.9)。

表 B.9 灭菌规程确认内容


序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	风险分析	查验风险分析报告或在验证方案中进行		
2	灭菌方式	查验 GB/T 36030—2018 和灭菌方式、灭菌程序确定理由说明。 试验现场查验温度探头及指示剂摆放位置和温度时间曲线及灭菌参数显示的正确性		
3	最冷点位置			
4	灭菌介质质量要求			
5	生物指示剂要求			
6	温度探头及指示剂分布图及理由			
7	灭菌程序及参数			
8	采样频率和记录			
9	监控仪器仪表精度及校验	查验监控仪器仪表精度和校验合格证 查验验证方案 查验工艺记录文件 查验 GB/T 36030—2018 查验已批准的操作规程 查验实际操作记录文件		
10	操作步骤及注意事项			
11	取样方法、取样位置、样品保存方法			
12	灭菌质量标准			
13	灭菌后的储存条件			
14	清洗、灭菌后有效期			
15	灭菌操作规程			
.....				
偏离说明： 如确认执行过程中出现任何偏差之处，需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论：应对比三次灭菌试验加热时间、温度趋势、保温阶段温度差异、最冷点温度等进行评估，给出灭菌验证结论，确认灭菌结果的重现性。 根据灭菌温度、时间曲线，或冷点 $F_0$ 值，或生物指示剂灭菌值确认灭菌结果的有效性		
验证人签名/日期：		审核人签名/日期：		
附件清单：				

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

### B.8.5 灭菌介质验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)灭菌介质的可行性。验证内容如下(见表 B.10)。

表 B.10 灭菌介质验证内容

序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	灭菌介质名称:	 验证方法 查验验证方案 查验工艺文件 查验灭菌介质功效确认依据说明		
	1)			
	2)			
	.....			
2	灭菌介质质量要求			
3	灭菌能力			
4	功效确认			
.....				
偏离说明: 如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:		

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

### B.8.6 灭菌运行参数验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)灭菌运行参数的可行性。验证内容如下(见表 B.11)。

表 B.11 灭菌运行参数验证内容

序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	灭菌温度	查验工艺文件和参数确认依据说明		
2	灭菌时间			
3	选定芽孢作为挑战性试验的灭菌试验品			
.....				
偏离说明： 如确认执行过程中出现任何偏差之处，需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论：实施结束后将生成一份最终报告，报告对验证结果进行总结，并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期：		审核人签名/日期：		

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

### B.8.7 清洗、灭菌效果验证

验证主要目的是确认制药机械(设备)清洗和灭菌后是否达到清洗、灭菌的质量标准。验证内容如下(见表 B.12)。

表 B.12 清洗与灭菌效果验证内容

序号	项目与要求	验证方法	结果	
			是	否
1	验证方案	查验被批准的验证文件资料		
2	结构验证;清洗规程验证;灭菌规程验证;清洗灭菌运行参数验证文件	查验被批准的各阶段验证方案资料		
3	安装仪器仪表及辅助设施	查验制药机械(设备)安装确认文件及仪器、仪表校验合格证书		
4	设定运行参数和清洗灭菌控制程序	现场查验		
5	按清洗规程、灭菌规程操作运行	现场查验		
6	按规定取样方法在规定取样点(位置)取样并按规定保存送检	现场查验		
	计算残留限度标准	按 GB/T 36030—2018 规定的残留限度计算公式计算		
7	检测清洗、灭菌质量	样品送化验室按《中国药典》规定方法检验		
8	清洗、灭菌验证至少进行三次	三次试验结果均与 GB/T 36030—2018 规定的可接受限度标准对照		
9	判定	三次检测均合格。若出现个别化验结果超标,应详细查明原因,如因取样、化验失误造成,可将不合格数据剔除;否则判断验证失败,应根据化验不合格依据修改清洗、灭菌规程,重新再验证		
.....				
偏离说明:如确认执行过程中出现任何偏差之处,需按照《偏差管理规程》处理。对确认中出现每个偏差都要给予一个唯一的编号并记录在偏差报告中		结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。 报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成		
验证人签名/日期:		审核人签名/日期:		

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.8.8 结论(见表 B.13)


表 B.13 清洗与灭菌验证结论

评价内容		结 论	
清洗与灭菌规程,清洗与灭菌介质及运行参数和清洗与灭菌效果对制药工艺要求的符合性			
清洗与灭菌规程,清洗与灭菌介质及运行参数和清洗与灭菌效果对《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的符合性			
清洗与灭菌规程,清洗与灭菌介质及运行参数和清洗与灭菌效果对 GB/T 36036—2018 的符合性			
清洗与灭菌效果对《中华人民共和国药典(2015 年版)》规定的检测方法的符合性			
清洗与灭菌规程,清洗与灭菌介质及运行参数和清洗与灭菌效果对制药机械(设备)产品标准的符合性			
.....			
验证小组成员 签名/日期:	1.	验证负责人签名/日期:	
	2.		
	3.		
	.....		

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	制药机械(设备)清洗与灭菌验证				

## B.8.9 挑战性试验(必要时)(见表 B.14)

表 B.14 挑战性试验内容

挑战内容
<p>清洗系统结构设计:</p> <p>制造材料: </p> <p>清洗装置配置:</p> <p>清洗与灭菌介质:</p> <p>清洗与灭菌参数:</p> <p>清洗与灭菌控制程序:</p> <p>清洗与灭菌的</p> <p>有效性:</p> <p>重现性:</p> <p>可追溯性:</p>
风险分析:
预防性措施:
<p>结论:实施结束后将生成一份最终报告,报告对验证结果进行总结,并得出结论。</p> <p>报告由签批页、测试结果总结、偏差处理、变更控制、验证结论和建议、测试记录、附件清单和支持性附录清单组成</p>

确认人: 年 月 日

审核人: 年 月 日

附 录 C

(资料性附录)

塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证实例

(封面)

塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证

文件编号	
版本号/修订版号	

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

### C.1 文件编制、审核与批准(见表 C.1)

表 C.1 验证方案签字人基本信息

	所属部门	职务	签名	日期
方案起草人				
方案审核人				
方案批准人				

### C.2 文件修改记录(见表 C.2)

表 C.2 验证方案修改记录信息

验证文件编号	修订内容	修订人签名/日期	审核人签名

### C.3 验证相关部门及人员职责(见表 C.3)

表 C.3 验证小组人员基本信息

姓名	所属部门	职务	分工

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

#### C.4 目的

通过本验证,证明本厂 ASY2 型无菌药品生产设备按《塑料安瓿制瓶灌装封口一体机(以下简称一体机)在位清洗与灭菌验证标准操作规程》(见 JB/T 20151—2013 中 5.3.4 规定)清洗、灭菌后,其效果能稳定达到 GB/T 36030—2018 的质量规定。

#### C.5 基本情况(见表 C.4)

表 C.4 验证设备基本情况

设备型号	ASY2 型	名称	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机
制造商		使用方	
设备 P-ID 简图: 略			
用途:在无菌条件下,一体机将医用的塑料粒子熔融吹型制瓶、灌装、封口多工序连续地在一台机器上完成,生产出无菌药品。适应的药品种类:塑料安瓿小容量注射液,眼、耳、鼻滴剂,口服液剂等			
主要技术参数: 略			
在位清洗系统结构与特性: 见本机设计确认文件			
清洗装置: 采用符合 JB/T 20158—2013 的外接清洗装置			
清洗、灭菌控制程序: 外接清洗装置有固定的清洗与灭菌程序、分级权限管理,清洗与灭菌工艺参数能设定、修改、控制、记录和打印。清洗与灭菌过程能自动完成			
备注:			

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

## C.6 执行标准和规范

C.6.1 《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》(中华人民共和国卫生部)。

C.6.2 《中华人民共和国药典(2015 版)》(国家药典委员会)。

C.6.3 GB/T 36030—2018《制药机械(设备)在位清洗、灭菌通用技术要求》。

C.6.4 GB 5226.1—2008《机械电气安全 机械电气设备 第1 部分:通用技术条件》。

C.6.5 JB/T 20151—2013《塑料安瓿制瓶灌装封口一体机》。

C.6.6 JB/T 20158—2013《制药设备在位清洗装置》。

## C.7 仪器仪表及辅助设施登记表(见表 C.5)

表 C.5 仪器仪表及辅助设施基本情况

序号	仪器、仪表及辅助设施名称	型号	规格	有效期
1	温度传感器			
2	压力传感器			
3	紫外分光光度计			
4	制药机械(设备)在位清洗装置			
.....				

## C.8 清洗与灭菌介质质量标准

清洗剂:注射用水符合《中华人民共和国药典(2015 版)》制药用水的规定,使用前经  $0.22\ \mu\text{m}$  精度的过滤器过滤,压力不小于  $0.25\ \text{MPa}$ ,温度为  $70\ ^\circ\text{C}\sim 80\ ^\circ\text{C}$ 。

灭菌介质:纯蒸汽的冷凝水符合《中华人民共和国药典(2015 版)》制药用水的规定,压力不小于  $0.25\ \text{MPa}$ ,温度为  $122\ ^\circ\text{C}$ ,使用前经  $0.22\ \mu\text{m}$  精度的过滤器过滤。

## C.9 一体机在位清洗与灭菌操作程序

按 JB/T 20151—2013 中 5.3.4.2 的规定或用户自定的标准操作规程进行。

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

#### C.10 一体机所生产的一组药品与规格(见表 C.6)

表 C.6 一体机生产药品信息

药品名称	水中溶解度 g/100 mL	残留物中活性成分最小值 (每 60 kg 体重最小有效剂量) μg/60 kg 体重	批量 ×10 <sup>6</sup> mg	日注射量 mL/日
A				
B				
C				
.....				

#### C.11 参照药品

选择表 C.6 中标明在水中溶解度最小的药品。一体机生产该药品结束后,立即进行在位清洗、灭菌验证。

#### C.12 最难清洗部位

一体机最难清洗部位见 JB/T 20151—2013 的 5.3.4.3 中表 2 的规定。

#### C.13 最不利清洗条件

选择表 C.6 中溶解度最小、残留物中活性成分最小、批量最小的药品;根据不同的一体机类型确认被清洗的内表面积;每个棉签取样面积为 25 cm<sup>2</sup>;去除率不小于 50%。

#### C.14 残留限度计算公式

##### C.14.1 残留限度按最低日治疗量(MTDD)的 1/1 000 标准计算法

允许 A 产品带入 B 产品中总残留量换算为单位面积的残留限度按式(C.1)计算:

$$AC = \left[ \left( \frac{1}{1\,000} \times MTDD_A \times \frac{B_R}{MDD_R} \right) \times C_R \right] \div S \quad \text{.....(C.1)}$$

式中:

AC ——单位面积的残留限度,单位为毫克每平方厘米(mg/cm<sup>2</sup>);

MTDD<sub>A</sub> ——A 产品最小日治疗剂量,单位为毫克(mg);

B<sub>R</sub> ——B 产品的最小批量,单位为千克(kg);

MDD<sub>R</sub> ——产品最大日使用量,单位为片或毫升(片或 mL);

C<sub>R</sub> ——B 产品单位制剂质量,单位为克(g);

S ——设备的总表面积,单位为平方厘米(cm<sup>2</sup>)。

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

#### C.14.2 残留限度按 $10 \times 10^{-6}$ 标准计算法

残留限度按  $10 \times 10^{-6}$  标准计算单位面积残留允许限度。按式(C.2)计算:

$$AC = 10B / SA \quad \text{.....( C.2 )}$$

式中:

AC ——单位面积的残留限度,单位为毫克每平方厘米( $\text{mg}/\text{cm}^2$ );

B ——清洗后产品生产批量,单位为千克(kg);

SA ——设备物料接触表面积,单位为平方厘米( $\text{cm}^2$ )。

注:  $10B = 1\,000 \times 1\,000B \times 10 \times 10^{-6} = 10B(\text{mg})$  即计量单位换算而成。

#### C.14.3 残留限度按半数致死量( $\text{LD}_{50}$ )计算法

A 产品允许被带入 B 产品总残留量换算单位面积残留限度按式(C.3)计算:

$$AC = \left( \text{LD}_{50} \times \frac{BW}{\text{MF1} \times \text{MF2} \times \text{MDD}_B} \times B_B \right) \div S \quad \text{.....( C.3 )}$$

式中:

AC ——单位面积的残留限度,单位为毫克每平方厘米( $\text{mg}/\text{cm}^2$ );

$\text{LD}_{50}$  ——A 产品的半数致死量,单位为毫克每平方厘米( $\text{mg}/\text{cm}^2$ );

BW ——成人平均体重,单位为千克(kg),通常为 70 kg;

MF1、MF2 ——安全因子,通常为 1 000;

$\text{MDD}_B$  ——B 产品的最大日服用量,单位为毫克(mg);

$B_B$  ——B 产品最小批量,单位为千克(kg);

S ——设备总表面积,单位为平方厘米( $\text{cm}^2$ )。

通过以上三种方法计算出残留限度,选最小限度值作为擦拭取样单位面积残留合格标准。

#### C.15 取样位置

最终淋洗水的排放口和 C.12 规定。

#### C.16 取样工具

淋洗水取样:用纯化水或注射用水清洗干净的 2 个普通 500 mL 取样瓶,用纯化水或注射用水清洗干净的 2 个 500 mL 无菌取样瓶用于微生物和细菌内毒素取样。

擦拭取样:15 cm 普通药签,15 cm 无菌药签;带螺旋盖试管(15 cm),带螺旋盖无菌试管(15 cm)。

#### C.17 取样方法

按 JB/T 20151—2013 的 5.3.4.3 a) 的规定,棉签擦拭取样方法在选定的取样面积上先从上至下横向按 S 形路线擦拭一遍,然后在与首次 S 形垂直方向从左至右再按 S 形方向擦拭一遍。同时应防止取样污染,样品应及时密闭,贴上标签,注明药品名称、批号、取样位置、日期、取样目的,送化验室检测,及时填写取样记录表。

文件编号		版本号/修订版本号		页码	页/总页数
文件标题	塑料安瓿制瓶灌装封口一体机在位清洗与灭菌验证				

### C.18 取样溶剂

注射用水,无菌生理盐水。

### C.19 清洗、灭菌质量标准

清洗合格标准:最终淋洗水取样按《中华人民共和国药典(2015年版)》规定的注射用水的微生物限度标准 10CFU/100 mL,内毒素应小于 0.25 EU/mL。擦拭法取样,微生物限度应小于 1CFU/25 cm<sup>2</sup>。

灭菌合格标准:

温度 $\geq 121^{\circ}\text{C}$ 灭菌 15 min 或  $F_0 \geq 15$ 。

嗜热芽孢杆菌生物指示剂全部被灭活。

### C.20 检验方法

按 GB/T 36030—2018 规定的检验方法。

### C.21 判定规则

清洗、灭菌验证试验连续 3 次,3 次均合格。

### C.22 附件清单(见表 C.7)

表 C.7 一体机验证文件登记

序号	文件编号	文件名称	存档日期
1		一体机验证方案签字人基本信息表	
2		一体机验证方案修改记录信息表	
3		一体机验证小组人员基本信息表	
4		一体机基本情况表	
5		验证用仪器仪表及辅助设施基本情况表	
6		清洗灭菌介质名称及质量要求	
7		一体机清洗、灭菌操作规程	
8		一体机清洗前生产药品信息	
9		一体机最难清洗位置表	
10		一体机最不利清洗条件参数表	
11		残留物限度计算及限度值确定文件	
12		一体机取样位置表	
13		一体机清洗灭菌质量可接受限度标准	
14		一体机清洗验证结论报告	