



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.4—2011/ISO 13408-4:2005

医疗保健产品的无菌加工 第4部分:在线清洗技术

Aseptic processing of health care products—
Part 4: Clean-in-place technologies

(ISO 13408-4:2005, IDT)

2011-12-31 发布

2013-06-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

中 华 人 民 共 和 国 医 药

行 业 标 准

医疗保健产品的无菌加工

第 4 部分:在线清洗技术

YY/T 0567.4—2011/ISO 13408-4:2005

*

中国标准出版社出版发行

北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100013)

北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字

2013 年 2 月第一版 2013 年 2 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-24297 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)68510107

前 言

YY/T 0567《医疗保健产品的无菌加工》分为以下几部分：

- 第 1 部分：通用要求；
- 第 2 部分：过滤；
- 第 3 部分：冻干法；
- 第 4 部分：在线清洗技术；
- 第 5 部分：在线灭菌；
- 第 6 部分：隔离器系统。

本部分为 YY/T 0567 的第 4 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 13408-4:2005《医疗保健产品的无菌加工 第 4 部分：在线清洗技术》，与 ISO 13408-4:2005 相比，主要编辑性修改如下：

——对于本部分中引用的其他国际标准，若已转化为我国标准，本部分将引用的国际标准号替换为相应的国家标准号，并在第 2 章中注明一致性程度。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会归口。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会负责解释。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、张家港华菱医疗设备制造有限公司、山东新华医疗器械股份有限公司。

本部分主要起草人：胡相华、黄秀莲、黄鸿新、叶晓燕、周建芳、王洪敏。

引 言

在制定 YY/T 0567.1 的过程中,发现某些项目,如过滤、冻干及在线灭菌技术等需要补充大量信息,若在相应附录中说明则内容过多。

YY/T 0567 的本部分包含了在线清洗过程中需注意的要求和指南。YY/T 0567 的本部分旨在使医疗保健产品生产用在线清洗过程的确认和常规控制领域达到标准化。

在线清洗过程可在无需拆卸的情况下清洗设备的部分或整个过程系统,从而减少洁净条件下的拆卸和连接。例如,可对罐体、容器、冻干管路和其他生产加工设备进行在线清洗。

在线清洗过程后通常进行在线灭菌过程(如 YY/T 0567.5 所述)。在线清洗与在线灭菌方法在技术上有显著区别,但在线处理的概念相似。

对整个系统的设计考虑是确保在线清洗技术成功应用于清洗生产设备以达到理想洁净水平的关键。

医疗保健产品的无菌加工

第4部分:在线清洗技术

1 范围

YY/T 0567 的本部分规定了对按无菌过程生产医疗保健产品的设备产品接触表面进行在线清洗(CIP)过程的基本要求,并提供了鉴定、确认、操作和控制的指南。

本部分适用于在设计为与 CIP 兼容、可能与产品接触的设备内表面使用清洁剂的过程。

本部分不适用于拆卸设备并在清洗机中清洗的过程。

本部分不代替或取代国家法规要求,如归属于特定国家或地区的生产管理规范(GMP)和/或药典要求等。

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 19003 软件工程 GB/T 19001—2000 应用于计算机软件的指南(GB/T 19003—2008, ISO/IEC 90003:2004, Software engineering—Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software, IDT)

YY/T 0567.1 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求(YY/T 0567.1—2005, ISO 13408-1:1998, IDT)

3 术语和定义

YY/T 0567.1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

清洁剂 cleaning agent

有机或无机化学物,包括水、去污剂或其混合物,在清洗设备的清洗过程中起辅助作用。

3.2

在线清洗(CIP) clean-in-place

在无需拆卸或极少拆卸的情况下对设备的部分或整个过程系统内表面进行清洗的方法。

注: CIP 还包括去除残留的清洁剂使其达到基于产品性质和过程允差而规定的可接受水平的过程。

3.3

盲区 dead leg

设计中清洁剂无法充分接触的区域。

3.4

设计鉴定 design qualification

所提出的设施、设备或系统的设计符合预期用途的文件化的验证。

3.5

材料安全性数据 material safety data sheet

规定了物质的属性、对人类和环境的潜在危害、安全处理和废弃的必要预防措施的文件。

3.6

最难清洗 worst-to-clean

最困难的清洗条件。

示例：需去除的物质、需清洗的表面类型、需满足的过程参数或需接触的位置。

4 质量体系要素

4.1 总则

4.1.1 YY/T 0567.1 的要求适用。

4.1.2 应制定并实施 CIP 过程的开发、确认、常规监控各个阶段的文件化程序。

4.1.3 应由指定人员对本部分所要求的文件进行审核和批准。

4.1.4 应保存开发、确认、常规监控的记录作为符合本部分要求的依据。

4.2 管理职责

4.2.1 应规定实施和执行本部分所述程序的职责和权限。

4.2.2 若本部分的要求由几个具有独立质量管理体系的组织承担,应规定各方的职责和权限。

4.3 设计控制

应按照书面计划对清洁剂、清洗方法、CIP 的实施设备及 CIP 的相关设备进行特性设计。应在规定的阶段计划、执行设计审核并形成文件。

4.4 测量仪器和测量系统

4.4.1 所有测量仪器或测量系统的校准应由文件体系规定。

4.4.2 应证明测量仪器有符合被测过程的精度和允差。

5 过程和设备特性

5.1 基本概念

5.1.1 CIP 过程的规范应包括但不限于：

- a) 需去除物质的理化性质及其对所附表面的吸附强度；
- b) 清洁剂的理化性质及其作用机制；
- c) 设备与清洁剂及加工条件的兼容性；
- d) 清洗前的预清洗时间和条件；
- e) 清洗循环数量(单循环清洗和/或多循环清洗)；
- f) 清洁剂的注入及浸泡时间；
- g) 清洁剂的搅拌或喷洒；
- h) 清洁剂残留的清除；
- i) 清洗后干燥；
- j) 清洗后设备洁净度的保持；
- k) 清洗后保持清洁状态的最长时间和条件。

5.1.2 清洁剂应以有效的剂量和浓度可重现地输送至系统的所有部分。

5.1.3 为确保 CIP 的有效性,应制定和记录控制清洗条件的所有必需参数。应在规定范围内保持并监控该条件。

5.1.4 当将大系统分解成几个部分进行 CIP 时,各个部分宜相互有所重叠,以确保该系统的各部分均得到充分有效的清洗。

注:尽管整个加工系统在 CIP 中可作为单个整体进行清洗,但将系统划分为几个部分从而简化清洗程序会更加有利。

5.1.5 系统管道阀门的开启和关闭可能需要复杂的顺序。若该操作为手动控制,应制定各个步骤的详细说明文件。若使用自动化控制,宜谨慎设计并确认电子自动化系统。

5.2 CIP 的有效性

5.2.1 应规定洁净度的必要水平并形成文件。该文件应包含过程参数及残留成分允许水平的论证。不应存在对患者安全有显著风险的残留物。

注:残留成分可包括之前的产品或其分解产品和/或清洁剂。

5.2.2 各部分的洁净度相互独立,取决于需清洗设备的前处理产品特性,应考虑非专用设备的效力、毒性、生物相容性、致癌性、诱变性、潜在的致敏性等。若无法达到充分的清洁效果,可能有必要使用专用设备。

5.3 设备

5.3.1 CIP 所清洗的设备

5.3.1.1 设备的设计和制造应根据需处理产品的特性考虑使设备易于清洗,从而确保设备的可清洁性。应采用光滑、无渗透、无凹槽、连续和抛光的表面尽可能减少最难清洗位置。

注:盲区、管路中有不流动液体的位置、罐体的肩部、错综复杂的不规则内表面,如垫圈接口和泵内部件,通常可认为是最难清洗位置。

5.3.1.2 设计的考虑应包括但不限于:

- a) 设备内表面的光滑程度;
- b) 清洁剂在所有相关表面(如:阀门、接头、过滤器组件)的分布;
- c) 使用专用设备(如:喷洒装置及其数量、位置和覆盖范围)的必要性;
- d) 管道系统中无盲区;
- e) 系统的排放能力(如:管道倾斜度,以确保系统中残留液体的完全排出);
- f) 构件(如:管道、罐体、阀门、喷头、过滤器、垫圈、传感器)材料与清洁剂及所选择过程条件的兼容性;
- g) 允许在适当的位置监测清洗条件的接口;
- h) 保护已清洗设备以避免重新污染。

5.3.1.3 设备的规范应包括但不限于:

- a) 设备及必要辅助物品(包括构件材料和竣工图)的物理描述;
- b) 清洁剂的规范及其提供的方式,包括输送所必须的添加剂或前体;
- c) 对清洗过程监控仪表的描述,包括传感器的特性及其位置,以及指示和记录仪器;
- d) 安全特性的描述,包括对人员及环境的保护;
- e) 安装要求的描述(如适用);
- f) 证明用于控制和/或监测过程的软件按照质量体系拟定并符合其设计目的的文件化证据。
- g) 列出需清洗的加工设备的布局(包括阀门顺序)的工艺流程图。

5.3.2 CIP 的实施设备

5.3.2.1 设备的设计及制造应对需清洗设备进行有效的 CIP 并加以控制。设备在鉴定中需验证的基本功能应包括但不限于：

- a) 清洁剂的制备和储存；
- b) 清洁剂以安全可控的方式进入需清洗设备；
- c) 清洁剂在需清洗设备内的分布；
- d) 整个需清洗设备的有效清洗条件的保持(如：传送压力和传送温度)。

5.3.2.2 设备的规范应包括但不限于：

- a) 设备及所有必需辅助物品(包括构件材料和竣工图)的物理描述；
- b) 清洁剂的规范及其提供的方式,包括输送所必须的添加剂或前期形式；
- c) 监测、控制和记录清洗过程的仪表描述,包括传感器的特性及其位置,以及指示和记录仪器；
- d) 安全特性的描述,包括对人员及环境的保护；
- e) 安装要求的描述(如适用)；

注：例如可包括设备的安装位置及环境,以及进行 CIP 及 CIP 系统的安装区域所要求的服务。

- f) 用于过程控制和/或监测的软件符合质量体系且符合其设计目的的文件化证据。

5.3.3 故障检测

应提供适当的方法确保当控制功能发生故障时不会导致过程参数记录失效,如将无效过程显示为有效。

6 清洁剂特性

6.1 清洁剂的选择

6.1.1 应仅使用已证明适用于预期用途的清洁剂。为选择最适宜的清洁剂,至少应考虑以下各项：

- a) 需去除残留物的理化特性；
- b) 可选清洁剂的特性；
- c) 与生产设备的兼容性；
- d) 去除残留清洁剂的能力,包括检测清洁剂残留的方法。

6.1.2 必要时可采用辅助清洁剂,如适当时使用纯净水或注射用水,来清除原残留清洁剂。

注：清洁剂示例包括水、热水、去污剂、碱溶液、热碱溶液、有机溶剂或酸。

6.2 清洁剂的质量

应制定、证明清洁剂的质量规范并形成文件。制定这一规范时,至少应考虑以下各项：

- a) 清洁剂的特性；
- b) 化学成分和生物负载；
- c) 效力或浓度的保证；
- d) 有效期。

6.3 安全性与环境

6.3.1 应有清洁剂的材料安全性数据或类似的安全性信息。

6.3.2 应有清洁剂对环境的潜在影响评价。

7 CIP 过程

7.1 过程参数

7.1.1 清洗方法应根据需清洗设备的结构特点及表面残留物的理化特性来确定。

7.1.2 应规定已按 5.2 证明的过程参数(包括最低和最高限值)并形成文件。过程参数应足以确保设备清洗后达到预先确定的可接受水平。

如适用,这些参数应包括:

- a) 流动速率和压力;
- b) 清洁剂的类型和浓度;
- c) 清洁剂的温度;
- d) 系统准备、进行 CIP 过程、清洁剂接触被清洗表面后失活/漂洗产品接触表面及产品接触表面排水/干燥的时间;
- e) 清洗的总时间,包括漂洗和干燥(如适用);
- f) 搅拌器运作;
- g) 清洁剂及漂洗水的用量。

7.1.3 当同一台设备生产多种产品时,应实施最难情况评价并形成文件。该评价目的在于识别最难去除的残留产品及需去除的最大毒性残留物。

注:通常使用指示产品作为最难情况的代表,CIP 确认可基于指示产品,以替代对各种单一物质或产品的分别确认。

7.2 过程控制

7.2.1 总则

应规定监控过程参数的方法并形成文件。

7.2.2 采样方法的选择

根据设备结构特点及产品理化特性的原理建立采样方法。采样方法参见附录 A。

注 1:通常使用目检法、药签法和漂洗法的组合。

注 2:确定残留物总量的分析方法示例:HPLC(高效液相色谱)、TLC(薄层色谱)、TOC(总有机碳)、UV(紫外)吸收法、pH(酸碱度)、离子强度、电导率、渗透压、颜色、气味和/或目检。

7.2.3 分析及采样方法的确认

应决定并确认分析方法的特异性、灵敏度及使用采样方法的回收率。当其他物质(如:清洁剂)存在时该方法应保持有效。各采样方法回收率的结果均应作为测试结果的影响因素。

7.2.4 接受标准

接受标准应基于带入下一批次的理论残留值进行计算。应编制书面原理文件规定清洗的接受标准。计算进入下一批次的转移值时,需考虑整个漂洗过程或初循环清洗中残留物的潜在分布。

注:接受标准也可基于 CIP 过程的毒性、分析可检出性和过程能力规定。

7.2.5 目检

应由经培训的操作人员使用经批准的程序进行目检,查找可见污染。此程序应包括照明或视觉辅

助物的要求。

7.2.6 化学检查

应建立确定化学残留物的方法。应确定 CIP 程序的有效性。

化学残留物应通过以下任一方式确定：

- a) 直接法，量化设备表面或漂洗中的残留物总量；
- b) 间接法，测量与残留物相关的参数，如电导率或 TOC。

产品对接受标准进行的评估和适当的证据应在确认方案中加以规定。计算示例参见附录 B。

7.2.7 微生物检查

7.2.7.1 CIP 过程去除微生物污染的能力可包含在 CIP 确认中，使用表面药签取样法或漂洗样本法。

7.2.7.2 接受标准应基于后续加工(灭菌)的效率规定。

7.2.7.3 确认宜提供证据证明常规 CIP 和设备的储存能防止微生物繁殖。

7.2.8 内毒素

7.2.8.1 对于有内毒素规定的产品，设备上的内毒素水平评估应作为 CIP 确认的一部分。

7.2.8.2 对于有内毒素规定的产品，设备上的内毒素水平应符合药典的规定。

7.2.9 微粒

CIP 应去除所有微粒及异物以达到规定的、与预期在设备中制造的产品要求相一致的水平。

注：目检是检查有无毛刺、纤维等的基本方法。对于更细微的(肉眼不可见的)污染，可用漂洗样本对过程达到可接受和可重现性结果的能力进行确认。

7.3 清洁剂的残留

CIP 过程完成后，应去除系统中的所有清洁剂。应规定并证明残留物的允许水平。

8 确认

8.1 确认方案

应建立书面方案规定如何进行鉴定和确认。该方案应通过审核和批准，并规定关键步骤和接受标准。应按照经批准的方案进行设备的设计鉴定、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定。应记录、调查和解决任何对方案的偏离。

8.2 CIP 过程的评估

CIP 确认的接受标准应以洁净度评估和去除清洁剂残留的能力(见第 7 章)为基础建立。

8.3 设计鉴定

CIP 系统应根据其预期用途设计。应在确认的第一阶段确定系统设计、过程设计和所有设施、设备及所用材料的设计的适当性，以符合预期用途的要求。

8.4 安装鉴定

8.4.1 总则

应进行安装鉴定，以证明已按照规范要求提供并安装了用于实施 CIP 和传送清洁剂的设备、CIP 所

清洗的设备及辅助项目。

8.4.2 安装

8.4.2.1 应验证：

- a) 设备的位置符合规范；
- b) 设备按安装说明进行安装；
- c) 设备的服务符合规范。

8.4.2.2 应确认所有对过程关键作用的监测、控制、指示或记录测量仪器(包括任何测试仪器)的校准。

注：也可选择在开始运行鉴定时进行校准确认。

8.4.2.3 计算机控制系统及关联软件应在安装时验证以证明其符合 GB/T 19003 或其他制造产品的相关指引。

8.5 运行鉴定

8.5.1 运行鉴定应证明所安装的设备能够在规定参数范围内在设备上进行规定的 CIP 过程。

8.5.2 应验证设备的操作程序满足所制定的要求。这些操作程序应包括但不限于：

- a) 分步骤的操作说明；
- b) 获取运行周期参数失败时的识别方法,及随后应采取的措施；
- c) 整理、校准和维护说明；
- d) 控制、指示和记录的测量结果出错时的识别方法；
- e) 技术支持的具体联系方式。

8.5.3 应针对 CIP 系统的重要部件,确定装在 CIP 系统上的测量仪器(控制、指示和记录)故障所导致的结果。

8.6 性能鉴定

8.6.1 应在性能鉴定开始前批准在安装鉴定和运行鉴定过程中所产生数据的有效性。

8.6.2 成功的 CIP 运行应取决于在指定的运行参数内操作,以及达到通过目检法、药签法和/或漂洗法所确定的接受标准。应收集数据以证明该 CIP 过程达到了预定的残留限制。

8.6.3 性能鉴定应包含一系列至少 3 个连续且成功的 CIP 运行过程,以证明过程的重现性和有效性。

若失败可归结于与所确认的 CIP 过程有效性无关的因素,该测试可记录为与 CIP 过程性能无关,无需再进行 3 个连续且成功的运行过程。

注：此类不合格示例包括但不限于电源故障、服务缺失或外部监测设备故障。

8.6.4 性能鉴定研究应在周期参数设定为最不理想限值的情况下进行(确保在“最难清洗”条件和位置也可达到可接受的 CIP 有效性)。该研究的结果应预测通过 CIP 过程的应用可达到规定的洁净度要求。

8.6.5 应在设备使用后至清洗前的最长时期间隔进行 CIP 过程鉴定。

8.6.6 应规定用于确定洁净度的采样数量和位置。应提供文件化的证据,以显示所用的数量和位置足以证明满足 CIP 系统的洁净度要求。取样位置应位于最难清洗位置。

8.7 确认的审核和批准

8.7.1 应记录和审核在设计鉴定、安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定中收集或产生的信息的可接受性。该审核结果应形成文件。

8.7.2 应确定完整的工艺规范,包括过程参数及公差。该工艺规范还应包括指定一个独立的 CIP 过

程作为符合或接受标准的准则。

8.7.3 应生成确认报告。报告应由负责编制、审核和认可此报告的人员按确认方案中的接受标准进行签署。

8.7.4 确认报告应包括验证性能鉴定时所用仪表、记录仪等均在校准有效期内。

8.8 重新鉴定

8.8.1 应在规定的间隔和 CIP 过程失效时对规定设备的过程进行重新鉴定。

8.8.2 应按照文件化过程,按规定的接受标准对 CIP 过程数据进行定期审核。应保留重新鉴定数据的审核记录及不符合规定的接受标准时所采取的纠正措施的记录。

8.8.3 重新鉴定报告应形成文件并保留。

9 常规监控

9.1 CIP 过程控制

每个 CIP 过程都应进行常规监控。应记录数据,以证明所确认和规定的 CIP 过程参数已在系统中实现。

9.2 程序

书面程序应与确认研究程序相一致。此过程应包括但不限于:

- a) 分步的操作说明;
- b) 责任和职责;
- c) 运行周期参数的接受标准,及未达到准则时应采取的措施;
- d) 整理、校准和维护说明;
- e) CIP 过程的详细描述。

9.3 CIP 过程记录

9.3.1 CIP 过程记录应包括但不限于:

- a) 操作日期;
- b) 过程名称和 CIP 之前所生产的批(批次)号;
- c) 操作人员姓名;
- d) CIP 过程参数及其确定。

记录可包括设备打印输出的影响清洗效能的接触时间、温度、在预定位置测得的压力、警报或其他参数,如清洁剂的种类和浓度。

9.3.2 应在下一批次生产之前审核及认可 CIP 过程记录。

9.4 变更控制

9.4.1 设备、清洁剂、过程参数或在该设备上加工的产品发生变更时,应对其产生的 CIP 过程有效性潜在影响及重新鉴定的必要性进行评价。

9.4.2 宜考虑变更的程度,决定进行安装鉴定、运行鉴定和性能鉴定的范围。

9.4.3 评价结果应形成文件,包括作出决定的理由和鉴定范围。

9.5 维护和校准

应按照文件化的程序计划、实施并记录预防性维护,包括仪器的校准。

10 人员培训

10.1 应根据制定的程序对人员进行培训。

10.2 应制定、实施特定的人员培训程序并形成文件。培训应确保人员：

- a) 对 CIP 过程的原理和操作的理解决，包括结构特性；
- b) 具备进行常规操作、维护或适时进行测试的能力；
- c) 对若过程或过程任一部分失效时应采取措施的理解决；
- d) 对清洁剂和 CIP 系统安全性的理解决。

附 录 A
(资料性附录)
采样方法描述

A.1 药签样本

药签用于从清洗后的选定位置表面回收残留物。模拟表面(如:载体、试样)可用于需采样的辅助表面。应确定残留物的回收并作为试验结果的影响因素。整个产品接触表面的污染水平基于残留物药签样本的污染水平确定。前提假设为样本的污染程度与设备总表面的污染程度相同或比其更严重。

A.2 漂洗样本

对清洗后最终漂洗进行采样,从而确定漂洗中残留物数量,可用于计算设备表面可能迁移到下一批次的潜在残留物数量。应确定残留物的回收百分率并作为试验结果的影响因素。

A.3 对照样本

经过清洗,采用与加工产品相同的运行参数生产对照批次,可进行对照批次的残留污染采样。因难以保证污染物均匀分布,该法宜仅与药签法和/或漂洗采样法结合使用。

附 录 B
(资料性附录)
接受标准的计算示例

B.1 示例 1——3-log 减少法

可接受限值是根据计算每种需清洗物质的最低残留量(或药理学有效浓度),并验证其小于下一批物质最大日常剂量的 1/1 000。计算过程如下:

- a) 确定下一可能产品的最大日常数量。
- b) 确定下一可能产品的最小批量。
- c) 计算下一批次的最大总量。
- d) 确定需清洗的活性物质的最低残留水平,并将该数值除以 1 000。
- e) 将 c) 所得的数量与 d) 所得的活性物质最低水平的千分之一相乘,计算残留总量。
- f) 总量 e) 应考虑采样方法回收率的影响且基于采样方法进行计算。

B.2 示例 2——类推法

此法基于对已知毒性的允许杂质的类推,并按药典设定接受标准。应用该方法需要:

- a) 将所有材料按风险等级分类,例如:
 - 低风险:惰性材料(如:非活性成分);
 - 中风险:低活性材料[如:非处方(OTC)活性物];
 - 高风险:显著的药理学活性(如:处方类药)。
- b) 针对不同的类型选择毒物/毒性类推。例如:
 - 低风险:药典规定的重金属限值;
 - 中风险:药典规定的砷含量水平(对于某些产品);
 - 高风险:药典规定的砷含量水平(对于某些产品)。
- c) 根据药典对类似材料的限定,为每个级别制定残留限值。
- d) 证明所涉及的需清洗材料属于上述风险级别之一。
- e) 根据所确定的方法和材料回收值,调整所有分析结果。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19000—2008 质量管理体系 基础和术语(ISO 9000:2005, IDT)
- [2] GB/T 19974—2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求(ISO 14937:2000, IDT)
- [3] SEIBERLING, DALE A. Clean-In-Place and Sterilise-In-Place Applications in the Parenteral solutions Process. *Pharmaceutical Engineering*, 6(6), NoV/Dec 1986, pp. 30-35
- [4] MARGARETA HOEGGSTOEM. New Development in Aseptic Design Relating to CIP and SIP. *Biotech Forum Europe*, Dr. Alfred Huthig Verlag GmbH, heidelberg, 3/92, pp. 164-167
- [5] DAVID M., MARKS, P. E. An Intergration Approach to CIP/SIP Design for Bioprocess Equipment, *Pharmaceutical Engineering*, March/April 1999, pp. 34-45
- [6] EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Annex 11, EEC Commission Document III/2244/87 Rev
- [7] 21 CFR Part 11, Electronic records, electronic signature
- [8] McCORMICK, P. Y. and CULLEN, L. F., in *Pharmaceutical. Process Validation*, 2nd Ed., edited by I. R. Berry and R. A. Nash, 1993, pp. 319-349
- [9] FDA, Guide to inspection of Validation of Cleaning Processes (Division of Field Investigations, Office of Regional Operations, Office of Regulatory Affairs, July 1993)



YY/T 0567.4-2011

版权专有 侵权必究

*

书号:155066·2-24297

定价: 24.00 元