

实施交叉污染预防



免责声明

本手册所包含的信息是由欧洲作物保护协会 (ECPA) 下设的制造及供应链指导小组 (MSCSG) 根据其掌握的最新知识，精心编写而成的。但该指导小组、欧洲作物保护协会、国际农作物组织，以及这些机构的成员公司均无义务承担因使用本手册所载信息或建议而产生的任何责任。本手册内容以及其中的指南，均为制造及供应链指导小组所推荐的最佳实践经验。实施预防交叉污染的各项措施是欧洲作物保护协会和国际农作物组织各个成员公司，以及他们的定制生产厂的职责。每个公司均可根据情况，在合同中采用本公司的标准，各个公司的标准可能不尽相同。

实施交叉污染预防

致谢

制造及供应链指导小组向以下作者表示感谢：

Dr. Marten Snel, 博士 马丁 斯奈尔
Mr. John K. Olsen, 先生 约翰.K.奥尔森
Dipl.-Ing. Heiko Wolf, 先生 (工程硕士)
Dr. Börrries Kübel, 博士 博列斯.库贝
Mr. Jim Stoval I, 先生 吉米.斯托弗

Dr. Urs Stutz, 博士 尤斯 斯图兹
Dr. Wolfgang Schaefer 博士 沃尔夫冈.沙佛
Ir. Hendrik Mestdagh, 亨德里克.麦斯唐
Ing. Hans-Martin Hottinger, 汉斯.马丁 霍廷格

翻译者: Mr. Godfrey Wang 王国奎先生, 环境管理硕士
同时也感谢 Ms. Beth Xu 徐艳 和 Mr. Jeffrey Shen 沈军杰的文字校对

前言

亲爱的读者

我们整个作物保护行业致力于责任关怀™。这表示我们要安全地生产和分销我们的产品，并帮助客户正确地使用我们的产品，不对人类和动物及环境造成危害。那么，为什么发行这本手册？那就是要为在整个供应链推动责任关怀而作出贡献。

“定制生产的预防交叉污染标准指南”是由欧洲作物保护协会的专家组编写的。这些专家的日常工作就是处理在防止交叉污染过程中遇到的各种问题。这个手册的首要目的是要告诉定制生产商如何在他们自己的工厂防止交叉污染。这将有助于提高整个行业防止交叉污染的总体水平。我们的努力得到了本书的共同发起人，国际作物组织的大力支持。

对于任何一家从事作物保护产品的活性物质的合成、制剂或分装的公司，一起交叉污染事故会产生非常深远的负面影响，这种影响不仅涉及到该公司本身，而且也涉及到它的客户，而且也可能严重损坏整个行业的信誉。

本手册第一版于2004年出版，被定制生产厂广泛使用，用以建立有效防止交叉污染的管理体系，这些管理体系甚至与欧洲植保协会成员公司的内部标准相媲美。另外，该手册被越来越多地用作成员公司的防止交叉污染培训工具。

防止交叉污染的重要性再怎么强调也不过份，可以得出下面的结论：

“有人可能认为最近几个星期、最近一个月甚至过去两年都没有发生交叉污染事故，没有必要时时刻刻都注意防止交叉污染。这是错误的思想！交叉污染事故随时都可能发生。和安全生产一样，防止交叉污染最大的敌人就是自我满足！”

我希望你们在日常工作中经常使用这本手册，从中获取最大收益。我也希望成员公司中负责生产、计划和采购的人员能经常使用这本手册，不仅加强和定制生产商之间讨论，也加强各成员公司之间的对话。

Wolfgang Welter 博士 沃尔夫冈·威尔特

制造与供应链指导小组主席欧洲作物保护协会 (ECPA)

目 录

致谢

前言

1. 绪论	4
2. 目的及使用范围	4
3. 案例和可借鉴的经验	6
4. 交叉污染风险评估	13
4.1 生产装置交叉污染风险评估中的关键因素	13
4.2 指导原则：如何分隔生产装置	14
4.3 评估清洗能力	14
5. 清洗标准限值的确定	16
5.1 原则	16
5.2 清洁标准值的计算	17
5.2.1 公式	17
5.2.2 建立除草剂包装装置清洁矩阵的例子	18
5.2.3 清洁矩阵对生产日程/顺序安排的影响	20
5.2.4 安排生产顺序时要特别注意的事项	20
5.2.5 责任	20
6. 生产装置的清洗	21
6.1 清洗程序	21
6.1.1 一般清洗程序	21
6.1.2 视觉检查	21
6.1.3 湿洗	24
6.1.4 干洗	27
6.1.5 使用固体或惰性物质清洗（冲洗）	27
6.1.6 清洗确认过程	27
6.1.7 应用验证过的清洗程序	28
6.1.8 回收清洗介质	28
6.2 提高清洗效率的设备设计	28
6.3 生产装置关键部件的清洁技巧说明	29
6.3.1 液体制剂	30
6.3.2 干性（固体）制剂	34
6.4 产品转换以及已清洗设备放行使用的文档记录	39

7. 残留杂质的微量分析	40
7.1 产品中与清洗液中残留杂质的分析	40
7.2 取样	40
7.3 残留杂质的微量分析方法的建立	41
8. 生产操作	42
8.1 鉴别进入生产现场的货物	42
8.2 采取措施保证传输到生产现场的物料正确无误	42
8.3 可追溯性	42
8.4 标识	42
8.5 返工	43
8.6 多用便携式/可互换的设备	43
8.7 留样	43
8.8 临时贮存罐	43
8.9 清洁度的视觉检查	44
8.10 生产装置/设备及工厂设计的修改	44
8.11 自我评估	44
9. 定制加工厂交叉污染预防自我评估检查清单	45
术语和索引	59
附录A	64
定制生产的预防交叉污染标准指南	
附录B	
美国环保署农药法规第96-8号，	72

1. 前言

残留杂质污染产品是一个潜在的问题，任何一个多功能化学合成、制剂加工和包装生产装置都需要关注这个问题。交叉污染会对敏感作物、施药作物或非靶向作物产生毒害作用，还可能会引发诉讼。交叉污染事故也会对整个农化行业的名誉和形象产生负面影响。

2. 目的及使用范围

本手册的目的是帮助合同生产厂成功地应用《合同生产过程中防止交叉污染标准实施指南》（《指南》见附录A）。

本手册：

- 是专为生产一线工作人员编写，他们在日常工作中要处理防止交叉污染的各种问题。
- 提供提高防止交叉污染操作标准和工具的“最佳方案”。
- 适用于在作物保护化学品的合成、制剂、包装（再包装）等环节防止交叉污染。

手册涵盖以下作物保护化学品，他们可以是活性成分，也可以是制剂产品：

- 除草剂（用于作物或非作物，与使用方法无关）。
- 安全剂。
- 杀菌剂、作物生长调剂、植物促进剂、杀虫剂、杀螨剂、灭螺剂、杀线虫剂、熏蒸剂。这些产品可以用于叶面喷雾、颗粒制剂、种子处理或任何形式的土壤处理。
- 灭鼠剂（作为毒饵）。
- 农用辅剂、喷洒罐清洗剂、作物油脂和叶面肥。

本手册不涵盖以下内容：

- 农场的防止交叉污染（如容器的清洗）。
- 与生物技术和种子相关的交叉污染预防，例如在种子生产过程中GMO和非GMO的交叉污染。
- 批发商和经销商环节成品的大宗运输和储藏。涉及大宗成品的防止交叉污染方案是每个会员公司以及地区作物保护组织的责任
- 以下两个方面的交叉污染预防：
 - * 控制非作物害虫的公共卫生产品（如：蚊帐处理），人体可能与污染物接触。
 - * 用于皮外寄生虫的动物健康产品，在医药标准下生产制造，动物可能暴露于药物污染。

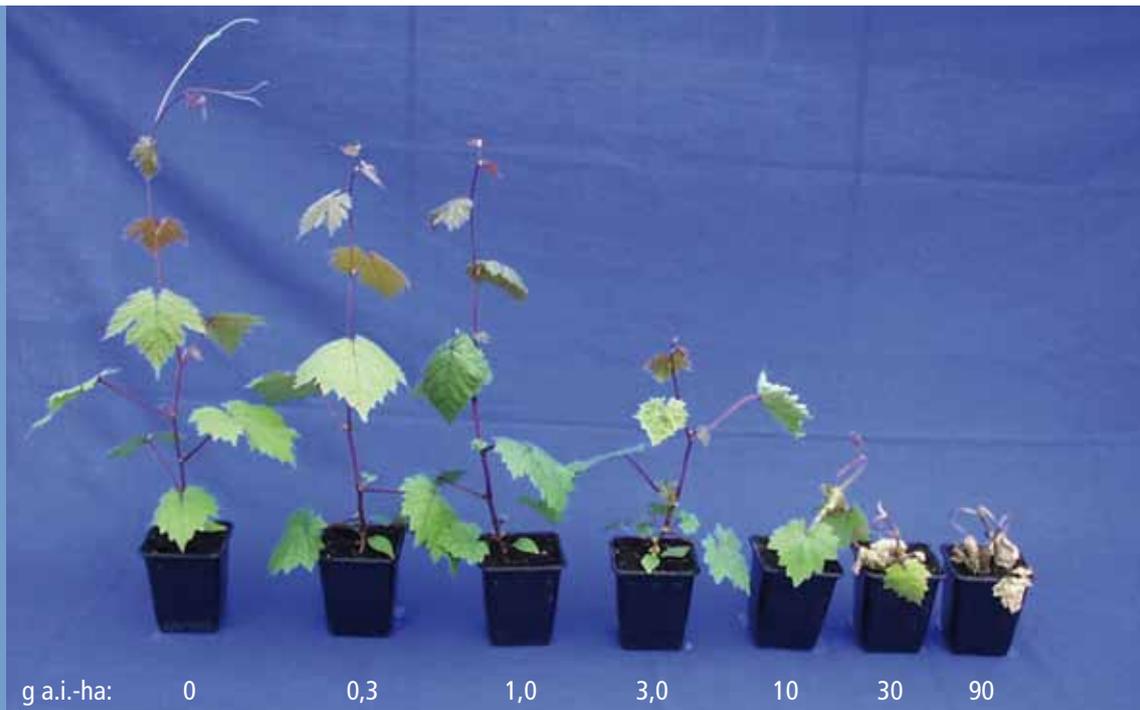


图1. 在一种葡萄杀菌剂被一种谷类作物生长激素类除草剂污染，剂量反应实验显示活性组分如果施用于非靶标作物上，即使在很低的施用率下，也会对作物造成损害。葡萄藤上施用了登记施用量的杀菌剂和浓度逐渐增加的除草剂（白色的数字）。该除草剂在葡萄上无可见作用剂量（NOEL）是 0.3 克有效成分/公顷，这个值相当于谷类植物上的登记施用率的1.7%。

3. 案例和可借鉴的经验

成功预防交叉污染的基础是有效的风险管理。作为风险管理的基础，《指南》主要是建立在实际案例的基础上，而不是建立在理论基础上的。我们希望读者能够研究一下这些实际案例，这有助于更加容易理解这些“指南”。同样，在给员工进行预防交叉污染培训时，可以引用这些实际案例，这样会提高员工兴趣，因为案例远比干巴巴的理论更容易让我们联想到发生在工作中的实际情况。

案例1

不正确的清洁工艺引发的事故

- 有些花农投诉说，他们培育的盆栽玫瑰在施用控制杂草的土壤除草剂后，叶子上出现了严重的褪色斑（醒目的白色）。这大大降低了这些盆栽植物的市场价值，并需要额外的人工去修剪枝叶以改善外观。
- 在生产该土壤除草剂悬浮剂之前，生产过一种谷物除草剂，这种产品含有高活性的阔叶杂草除草剂成分，在杂草上最初表现的症状就是褪色。
- 对土壤除草剂中所含的谷物除草剂的高活性有效成分含量进行分析，结果表明其含量达87ppm，这个值远远高于它在玫瑰上的残留限值 (NOEL)。
- 生产设备是由两班工作人员清洗的。
- 第一个生产班组以正确的顺序清洗制剂釜和球磨机。对最后一次清洗液进行取样和分析，结果表明残留成分浓度低于所要求的限值。
- 第二个班组应该清洗料斗。在干法清洁之后，料斗用软管冲水清洗并晾干。料斗的清洗液收集在第一个釜内，也就是在这个釜里进行下一个产品的配浆。配浆釜中的清洗液未按清洗程序要求排干，也没有告知下班人员该釜内含有被污染的水。
- 这起事故导致7起来自玫瑰花农的高额索赔，外加三年时间的大返工。

从这个案例我们学习到什么？

- 建立一个书面的设备清洗程序，并且要包含设备清洗的核查清单，该清洗程序要列出每一个清洗步骤和每个步骤的顺序。这个书面程序必须经确认，并且证明是有效的。
- 确保完成每一步骤，并记录在批次卡上，注明清洁完成的时间，并且操作员要签字，跳过的步骤必须要调查清楚。
- 对清洗液和/或下一个生产产品要取足够数量的样品进行分析，确认清洁的有效性。

案例2

因清洗不彻底而导致事故

- 一个合同加工厂必须加工制剂和包装植物生长调节 (PGR) 悬浮剂，该产品登记用于盆栽装饰植物，如菊花、秋海棠、百合、猩猩木等。
- 在生产植物生长调节剂之前，该制剂包装设备用于生产高浓度低施用量的乳油除草剂产品。
- 该植物生长调节剂给盆栽装饰植物树叶造成严重损害，损害是由于前面生产的除草剂污染了植物生长调节剂。
- 后来，化学分析证明在植物生长调节剂和受损植物中均发现除草剂残留。
- 在销售渠道中的受污染植物生长调节剂从市场上召回，以免这些产品施用面扩大以及进

一步的索赔。

• 更本原因调查发现了什么？

- › 除草剂制剂装置没有和平常一样在生产结束后立即清洗，而是在几天以后清洗。清洗方法包括用40°C 的温水冲洗装置。
- › 一个警觉的操作工发现在清洗液中出现结晶并汇报了这一情况，但是管理层并没有进行进一步调查。
- › 在该工厂，通常分析清洗液中的残留杂质而不是分析后续的产品来确认清洗效果。化学分析确认清洗液中的除草剂活性成分低于清洁限值。
- › 当设备干了后，除草剂活性成分在设备壁上形成结晶。这些结晶不易被温水冲洗掉。

从这个案例我们学习到什么？

- 设备使用完毕，要立即清洗。以防前面生产的产品干燥后在设备壁上留下一层难于清洗的薄膜。这一点对于悬浮剂产品尤其重要，而对于高活性的液体剂来说甚至更加重要。
- 审核确认是否建立了有效的清洗方法，例如清洗介质、冲洗次数、每次使用清洗介质的量。
- 对当班操作员工汇报的所有异常情况要进行调查。
- 选择的清洗介质必须能充分溶解潜在的污染物，即前批产品的活性组分。典型操作是用前批产品所使用的溶剂进行清洗。在本案例中，除草剂活性组分水中溶解度很低，所以结晶没有被清洗介质溶解。相反，如果使用除草剂乳油的溶剂来清洗，保证足够长的循环时间，结晶将会被清洗干净。
- 仅仅检测清洗介质并不总是充分有效，因为清洗介质中前产品活性组分含量符合要求并不意味着后续产品中前产品活性组分的残留量符合要求。

案例3

因不正确的清洗标准而导致的事故

- 一家杀菌剂制剂工厂接到生产两个大豆杀菌剂的紧急订单：一个是属于吡咯系的叶面杀菌剂，另一个是种子处理杀菌剂。
- 种子处理杀菌剂含有粘性很强的染色剂，使得清洗过程非常困难，耗时很长（这种染色剂容易黏附在设备壁上）。即使痕量的染色剂未被完全清理掉，就可能给几乎白色的页面杀菌剂染上颜色，由此而产生质量纠纷。因此，叶面杀菌剂的生产安排在种子处理杀菌剂之前。
- 这样做的假定前提是：一个杀菌剂产品后紧接着生产另一个杀菌剂产品，适用的清洗标准应该是美国环保署批准的1000ppm。
- 叶面杀菌剂生产结束后，设备进行了清洗。由于分析设备故障，残留杂质含量（即叶面杀菌剂的活性组分含量）未能测定。但是种子处理杀菌剂的生产立刻开始，并没有等分析设备修复。
- 因为这些产品属于紧急订单，两种产品又都用于大豆，所以决定不经过管理层批准，自行减少了清洗次数，
- 分析结果显示前面产品的活性组分在种子处理杀菌剂中含量超过6000ppm，所有在库种子处理杀菌剂产品被隔离。
- 在当地田间试验站进行的快速试验显示这个叶面杀菌剂在大豆种子处理中安全限值是2000ppm。
- 基于市场压力，产品返工（与其它未污染的产品混合）降低叶面杀菌剂的含量到2000ppm以下。
- 用该查菌剂处理过的大豆播种在几千公顷土地上，均未发芽，导致了一连串的高额索赔。

- 后续暖房研究表明，实际上该叶面杀菌剂在大豆种子处理杀菌剂中的安全标准是低于200ppm.

从这个案例我们学习到什么？

- 无论业务压力多大，永远不要在缩短清洗程序。交叉污染风险可以很容易导致更多的业务损失。
- 即使清洁标准在2000ppm是安全的，永远不要高于1000ppm的清洁标准。这不但违背了美国环保署容许的标准（参照美国环保署农药法规96-8，附录B），而且不符合未列明杂质含量不得大于0.1%(1000ppm)的规定。
- 美国环保署默认的从一个杀菌剂生产转到另一个杀菌剂生产的清洁标准是1000ppm，但并不是任何时候都适用于从叶面杀菌剂转换到种子处理杀菌剂或杀虫剂。尤其在前一个产品的活性组分属于吡咯类的时候，因为吡咯类能在一定的含量下表现出生长调节剂的作用（如阻止发芽）。

案例4

两个制剂生产装置的未能有效隔离而导致的事故

- 两个固体制剂生产装置在不同的房间里同时生产，中间由实体墙隔开。一个在生产杀虫剂，另一个在生产除草剂。
- 消费者投诉在使用杀虫剂后作物受到了损害。分析检测结果显示杀虫剂中有低含量的除草剂污染。
- 两个生产装置所在房间的中间隔墙没有被完全封严，墙上有几个小洞。这些小洞是最初为安装管道而留下的。
- 为了改善员工的保护条件，免受杀虫剂粉尘伤害，在杀虫剂生产车间安装了超大的排风设备。这样，杀虫剂车间处空气压力低于除草剂车间，除草剂的粉尘就通过小洞进入了杀虫剂车间的粉尘收集器。回收利用收集器上的粉尘就将除草剂带进了杀虫剂产品。

从这个案例我们学习到什么？

- 当两个产品同时生产时，即使生产设施由实体墙隔开，交叉污染也可能会发生。
- 在不了解所有内在关联影响（包括交叉污染风险）的情况下，不要改变设计，不要加设管道、增强排风设备、加门窗等等。
- 不要认为墙是万无一失的隔断，很难封严墙上所有的洞。
- 对那些彼此都非常敏感的产品，产品之间隔离就要更彻底，甚至需要放在不同的建筑内生产。比如杀菌剂和常规活性的除草剂，至少需要由密封墙体分隔的独立生产车间和独立空气处理系统。如果是杀虫剂和高效除草剂，至少需要在各自独立的建筑内生产。

案例5

因不正确使用可互换零部件引发的事故

- 一个大型种植商意外地接到一个大订单：种植一种特殊的高价花卉鳞茎，面积十公顷。他紧急订购了一批专用于鳞茎处理的杀菌剂，生产厂只有离种植日期不到一周的时间。
- 产品是在一个杀菌剂专用的配制釜内生产的。
- 一根软管和专用泵，将原料输送到杀菌剂分装线的储罐内。
- 操作工在原来放管子的地方没找到杀菌剂专用的软管，他到隔壁房间（除草剂专用分包区域）找了一根软管。
- 这根软管在上次生产中用来输送一种苯氧基类的乳油除草剂，因为第二天早晨它还要输

送该产品，所以没有清洗。内壁上由这种除草剂的残留，现在，污染了杀菌剂。

- 花卉鳞茎种植完全失败，最后只好通过法庭来处理漫长而高额的索赔。

从这个案例我们学习到什么？

- 避免使用可互换零部件，如软管。固定的、专用的管道系统是最安全可靠的解决方式。
- 最好的办法是，可互换设备部件在整个产季中应该专用于某一个产品和某一条生产线，并有清晰的标识。从生产线上拆卸下后，不论它要用于其它产品还是存放起来，都应立即清洗。
- 确保可以追溯互换零部件的使用记录历史，即使它只用于某类产品。最后一次使用在哪个产品的生产、如何进行清洗、清洗到何种程度？

案例6

不同装置公用管线或共享公用工程而引起的事故

- 某液体玉米除草剂产品的制剂产品，在分析化验之后，由质量控制实验室放行。
- 工厂开始包装该产品。在包装了两万升产品后，有一个工人发现产品的颜色异常。他们停止包装，对罐内产品重新抽样。
- 分析结果表明产品中有其它有效成分，含量超过了残留标准。
- 检查发现最初的一万五千升产品均符合质量要求。
- 这条制剂包装生产线与另一套生产装置共用一条氮气吹扫管线。在包装过程中，有人将另一个产品运输送到那个生产装置上去。氮气吹扫管线是打开的，因此将另一种产品虹吸到玉米除草剂储罐里。

从这个案例我们学习到什么？

- 不要把独立生产装置上的气体吹扫管线、通风管线或公用工程管线（蒸汽、压缩空气等）的管线相互连接起来，这样分开的装置就互相连通。
- 公用管线和装置必须有回流保护。
- 对员工进行培训，保持警觉，是预防事故发生的主要方法。
- 随时报告任何异常情况（颜色、气味、粘度等）。

案例7

因使用未贴标签的瓶子而引发的事故

- 一个定制加工厂要将两种不相容的产品进行制剂生产和包装：一个是非选择性的除草剂乳油，用于铁路道旁除草；另一个是高毒的杀线虫剂乳油，与其它的产品一起在甜菜地混合施用。
- 杀线虫剂和除草剂的制剂生产和包装是分别在专用生产线上进行的。
- 除草剂是用1升的灰色的塑料瓶包装。
- 杀线虫剂是用1升的黑色塑料瓶包装。
- 为了确保公司能迅速应对市场需求，所有的瓶子上都没有贴上标签。如果有了确定的订单，才会将适用于不同国家的标签分别贴上。
- 由于计划出错，灰色瓶供应不足，定制加工厂在没有和客户联系的情况下，决定用多余的黑色瓶装除草剂以完成生产任务。同样的，此事在工厂内部也没有进行沟通。
- 下一班负责将包装好的成品运送到仓库的人员将没有标签的、装了除草剂的瓶子放到了同是黑色瓶子的杀线虫剂的货架上。

- 突然有一个紧急的杀线虫剂定单，大量的黑色瓶子（有的装了除草剂）被贴上了杀线虫剂的标签。
- 超过250公顷的甜菜被除草剂杀死。在施用了药剂的甜菜上可以用化学分析方法找到残留的除草剂，同时生物测定也进一步证明了这些黑色瓶子里装的是错误的产品。
- 这导致了一系列的诉讼，所有判定结果都是对农场有利的。一英亩甜菜的价值很高，因为除草剂有延续性，法庭坚持宣判赔偿农庄主之后连续两个生长季的收成损失。

从这个案例我们学习到什么？

- 不光残留杂质能导致严重的事故，在制造过程中，未贴标签的不相容产品产生混淆是非常有害的。
- 不要储存未贴标签的包装容器，不管里面装的是中间体、浓缩制剂、还是成品。
- 使用临时标签时，要确保此产品能完全被确认。建议标签至少应包含如下信息：产品名称（和代码）、生产批号和生产日期。
- 使用临时标签的产品要与可以销售的成品分开存放，比如，可以把它和需要进一步加工的原料和活性成份一起存放。（但是在仓库里，杀虫剂和杀菌剂原料需要和除草剂原料分区存放）。
- 任何偏差，无论这个偏差有多小，都要经过客户的同意，并记录在案，而且在定制加工厂内部要进行充分沟通。

案例8

陈旧返工物料标签不完整和记录不全而引发的事故

- 一家公司在自己的工厂生产除草剂制剂已有数年，后来决定把这个制剂外包给定制加工厂生产，自己的生产厂则用来生产其它产品。
- 定制加工合同签订完之后，这家公司就把原来自己生产厂里的原药、剩余的包装材料和许多返工产品运到了定制加工厂。
- 在定制加工厂开始加工该除草剂的第一个种植季节里，他们收到了大量的投诉：作物受到了不同程度的伤害，程度从中等到严重。调查发现这些伤害是源于除草剂污染。
- 检测留样发现，许多批次的产品都被另一种除草剂污染了，这个除草剂不是定制加工厂生产的，而是该公司自己生产的。
- 究竟哪里出错了？调查显示许多返工产品都是很老，标签已经损坏或者丢失了。此外，送到定制加工厂的返工记录也不完。
- 结果，定制加工厂用被污染的返工产品生产出了被污染的产品。但是有错误在于公司本身，因为它自己标签不全和记录缺失。

从这个案例我们学习到什么？

- 改善生产工艺，防止返工。
- 尽快用完返工产品，保证标签和记录尚完整。
- 保证所有返记录的都要准确性无误。
- 内容物没有分析放行之前，永远不要使用标签不全容器中的物料。

案例9

因样品返工不当而引发的事故

- 8000多棵小柑桔树在施用杀虫剂后死亡。

- 在一桶杀虫剂中发现含有高含量的高活性除草剂。对其它桶装杀虫剂进行了分析检测，没有发现除草剂。
- 在这批杀虫剂的留样中，未发现除草剂污染。
- 除草剂生产和杀虫剂/杀菌剂生产是在完全隔离的不同建筑内进行的。
- 作为标准操作，不论哪条生产线，所有产品都取2-3公斤样品，装在白色小桶里，标识清楚后送到实验室。经过分析后，所有样品返回到生产线上，重新利用。
- 白色小桶的标识不准确、不完整的情况屡有发生。经过分析，实验室把除草剂和杀虫剂样品桶均放在同一区域，等待生产人员来收集返回生产线。
- 一桶高活性除草剂样品被错误地返回到杀虫剂的灌装线，倒到一桶杀虫剂产品中。

从这个案例我们学习到什么？

- 装有产品的容器必须标识清楚完整。
- 工厂必须规定标签制度，并且要让全体人员理解、执行。
- 没有客户明确（书面）的批准，不要回收利用实验室分析后的样品。
- 避免回收利用实验室样品和留样。减少取样量，也就减少了废弃物处置量。
- 评估（风险评估）现有的返工程序，保证返工程序的适用性并且整个过程的可控性。
- 鼓励工厂操作工在往釜中或罐中加料时保持警觉，加料之前检查标签。使用不同的容器（大小，颜色）盛装不同类产品（除草剂、杀菌剂/杀虫剂）

案例10

因不能鉴定一个原料而引发的事故

- 一个除草剂原药合成是通过它的酸和正己醇酯化形成它的正己酯。
- 正己醇由外部生产厂提供，由公路槽车运送。质量控制(QC)对这批原料进行了检验放行，它被泵入专用的40000L的储罐中，该储罐中已存有20000L正己醇。
- 正己醇从储罐经专用管线泵入到合成车间。
- 酯化反应结束后，取样送到实验室分析。气相色谱显示一个未知峰，对应于除草剂活性组分的正丙酯。
- 调查发现专用正己醇储罐中是正己醇和正丙醇的混合物。
- 在这家工厂，原料接受程序中的标准质量控制是复核供应商每次送货时提供的检验单(COA)。因为检验单上的信息符合要求，因此这批原料放行投入使用。
- 所生产的这批原药是两种酯混合物。因为全球范围内，只有这个除草剂活性成分的正己酯登记过，这批原药不符合法规要求，所以必须被销毁。（焚烧）

从这个案例我们学习到什么？

- 虽然检查进厂原料的检验单可以不用做进一步的化学分析，这样可以节省费用，但是这种做法很大程度上要依赖供应商的质量保证系统，如果供应商在装料时有误的话，原料使用后会发现这样的错误。强烈建议对供应商进行评估，重点评估预防交叉污染和装运程序。
- 可以采用简单实验室测定，如折射率、颜色、pH值、黏度或其它的快速测试方法作为对进厂原料的检测。
- 合成过程中，原料中混有其它物料不仅是污染问题，而且是安全问题。因此必须对进厂原料进行检测。

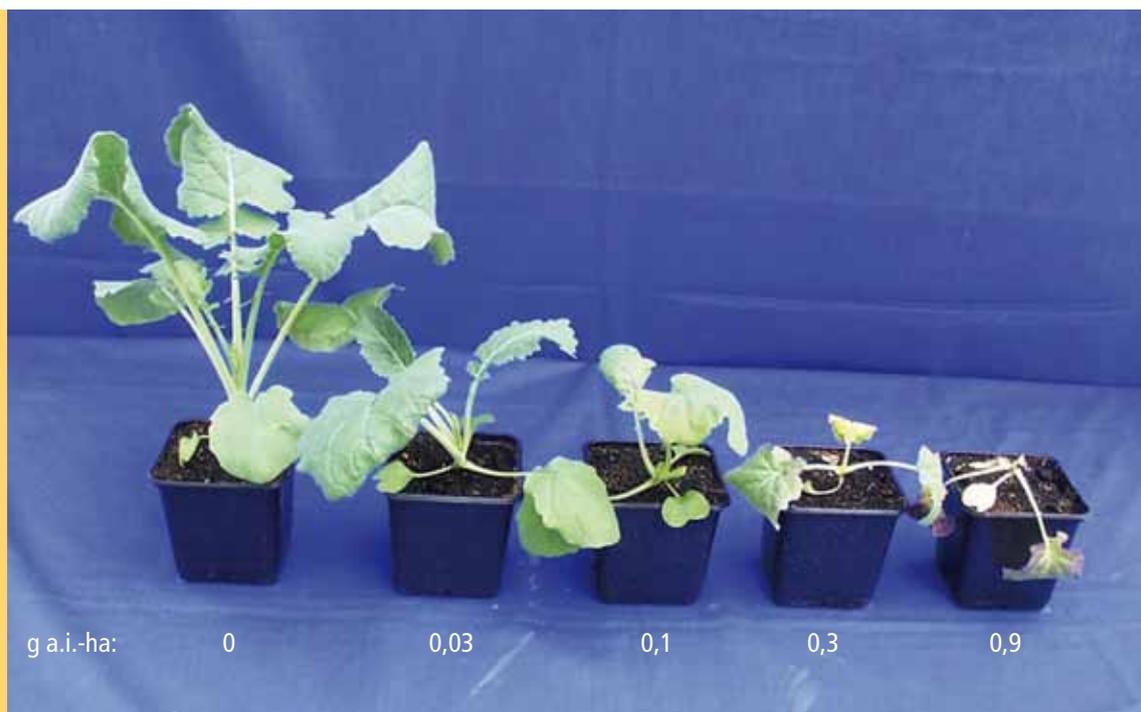


图 2. 高效谷物除草剂在油菜上的剂量反应实验。油菜上的无可见作用剂量(NOEL) 是小于0.03克有效成分/公顷。在这种除草剂之后生产在油菜上用的农药产品，清洁标准中的这种除草剂残留允许值非常低，通常小于2ppm或是ppb数量级。

4. 交叉污染风险评估

交叉污染风险评估包括生产装置和在装置内所生产的产品。这包括所有的产品、清洗要求和清洗能力，生产装置的布局、隔离，和生产操作。上述方面的任何改变都需要重新进行交叉污染风险评估。

一套“生产装置”是指在任何时间用于生产某产品的所有设备的总和。它也可依次用于多个产品的生产。一个生产基地可能拥有多个生产装置。**生产装置之间的隔离是防止交叉污染的关键。**“隔离”是指装置之间没有任何共用设备（如通风管道）允许产品意外地从一个生产装置送到另一生产装置。采取如下措施可以达到隔离的目的：如生产装置安装在不同的建筑内、将关键产品生产转移到别的装置去、或同建筑内的不同生产线之间建隔离墙。生产装置的设计、布局对它的清洁程度有很大影响，在风险评估时要对装置的设计和布局进行评估。

4.1. 生产装置交叉污染风险评估中的关键因素

- **该生产基地还有哪些其它的活性组分？这些活性成分在哪个生产装置生产？**客户可评估定制加工厂的产品系列中是否有某种产品，一旦在其它产品中出现一定残留量，会产生交叉污染风险，定制加工厂通知与其共用一个生产装置的非农化产品生产商，这些非农化产品有被农化产品污染的可能性。
- **与现有客户达成协议**允许公布前一产品名称、或同意公布前一客户预防交叉污染重点。
- **生产装置的设计和布局**（易于清洗和拆除，充分隔离）。
- **证明其清洁能力**，在现有产品切换时能清洗到很低的残留量。
- **充分理解 and 一贯执行**，书面的产品转换步骤、清洗方法和产品放行程序。
- **在自有实验室有进行微量残留杂质分析的设备和具有专业技能的分析人员**，或者委托知名第三方的实验室进行分析
- **要评估空气中的颗粒污染风险**，这些颗粒污染来自同一生产基地生产的其它产品，特别是生产基地还生产高活性的除草剂产品的情况下。主风向、窗户朝向和粉尘过滤器的设置都要考虑。

4.2. 指导原则：如何分隔生产装置

欧洲作物保护协会和国际作物生命组织成员公司推荐下列的隔离原则以减少在共用制造设施的交叉污染风险，同时降低清洁成本。这是预防交叉污染关键的第一步。

• 除草剂与杀虫剂隔离

除草剂产品和杀虫剂产品各自在专用的生产装置上生产，实现隔离。

除草剂包括所有的除草剂（用于作物的和不用于作物的）、植物生长调节剂、脱叶剂和干燥剂。杀虫剂包括所有杀虫剂、杀螨剂、杀螺剂、杀线虫剂、杀菌剂、作物促进剂、除草剂的安全剂、杀鼠剂、植物油和辅剂、喷雾器清洗剂、熏蒸剂和化肥。

• 登记在不同作物上使用的低用量除草剂（特别是高活性除草剂）与一般除草剂隔离

可行的方法是将施用在同一作物上的几种除草剂，例如所有的水稻除草剂或所有的谷类除草剂，登记在同一个生产装置上生产。这样，潜在的交叉污染风险就局限于产品完整性和质量方面问题。登记在同一作物上使用的除草剂之间切换时的清洗要求会很低。

• 考虑在杀虫剂生产线上生产植物生长调节剂

美国环保署农药法规96-8(附录B)将植物生长调节剂划分为“一般施用量的除草剂”。依据交叉污染风险评估，许多欧洲植保协会成员公司更愿意在杀虫剂生产线上，而不是在除草剂生产线上¹，生产植物生长调节剂。

• 作物保护化工产品的合成、制剂、包装和储存应该与下列产品完全分开：

- › 食品和饲料（包括维生素）
- › 口服、局部使用、或注射用医药产品
- › 口服、局部使用、或注射用兽药产品
- › 人用的化妆及其它健康保护产品
- › 洗衣粉剂以及其它家用清洁产品如清洗粉、漂白剂
- › 工业用化学产品，如：食品工业用的清洗剂

如果在同一生产基地内同时生产以上各类中的任何产品，最低分隔要求是在不同的建筑物内生产。

¹ 植物生长调节剂，和杀虫剂及杀菌剂一样，广泛注册使用在分类学上没有亲缘关系的各种作物以及观赏性植物。这表明实际上我们不可能覆盖全面的NOEL数据库，可以用来计算一个可靠的清洁水平。

目前已知的植物生长调节剂中，还没有哪一种在注册使用剂量上表现保护除草剂活性，在不同科属植物间也没有表现出高度的选择性

4.3 评估清洗能力

要评估一个生产装置是否适合某特定生产序列，应该对以下两个因素进行考查：

- 生产装置的设计和布置。
- 成功的清洗程序。共有下列四个关键要素：
 - › 正确的清洗标准（见第五章）
 - › 清洗方法（见第六章）
 - › 分析能力（见第七章）
 - › 文件（记录存档、留样、见第八章）

回顾清洁能力历史数据有助于确定一个生产装置是否能成功实现产品转换。定制加工厂展示的日常清洁水平应当和下列清洗水平类似：

- › 合成活性组分：经过溶剂清洗、部分泵和管道的拆洗，通常达到< 50ppm的水平（见表1, 28页）。
- › 液体产品的制剂生产和包装：设备用清洗介质最多冲洗三遍，通常达到<100ppm水平（见表1, 28页）。
- › 固体产品的制剂生产和包装：经过干洗之后湿洗或冲洗，一般可达到<200ppm（见表2, 29页）。

固体产品（活性组分和制剂）生产装置中最大的交叉污染风险之一是先前的产品在“死空间”内积存。这些产品突然释放会造成一批甚至几批产品的污染。

5. 清洗标准限值的确定

产品转换所要求的清洗标准限值是产品转换风险的主要指标。清洗标准限值越小，如果清洗过程失败，造成交叉污染的风险越大，另外，清洗标准限值越低，清洗所需的人力、时间、成本越高。

5.1. 原则

在计算清洗标准限值时，必须首要考虑前一个活性组分在后一个产品登记的所有作物上的无可见作用剂量(NOEL)，必须使用最低的无可见作用剂量(NOEL)，(也就是对前一个活性组分最敏感的作物的(NOEL))。

另外，美国环保署 (EPA)1996年10月31日在农药法规公告上发行了关于前一产品对下一产品污染的毒性显著水平(TSLCs)指南。文件全文请见附录B。

农药法规公告96-8适用于在美国的农药产品生产、进口和/或使用。这也就是说，将美国作为最终目的地的农化产品的清洗标准限值不能高于毒性显著水平(TSLCs)所列各类产品的的限定值。有必要再次提醒：仅仅执行美国环保署指南而不考虑生物效应仍然可能导致严重的交叉污染事故，因为TSLCs标准可能太高，不能覆盖所有必需的“生物安全水平”，以致不能防止所有交叉污染事故的发生。如果依据生物学确定的清洗标准值低于法规的值，必须使用生物学标准。

在美国之外的其它国家，政府部门通常允许由植保行业自行规定清洗标准限值，只要不违反相关作物保护法规。有些公司更愿意在有业务活动的国家都执行美国环保署农药法规公告96-8（只要它比生物学确定的清洗标准限值低），这样有助于保持其供应链的灵活性。另外有些公司只在美国的生产或是出口到美国的一些产品上执行美国环保署农药法规公告96-8。在美国之外，这些公司则执行依据生物学确定的清洗标准限值，只要残留量不超过法规规定的未列明外来组分含量不超过0.1% w/w或1,000ppm。²

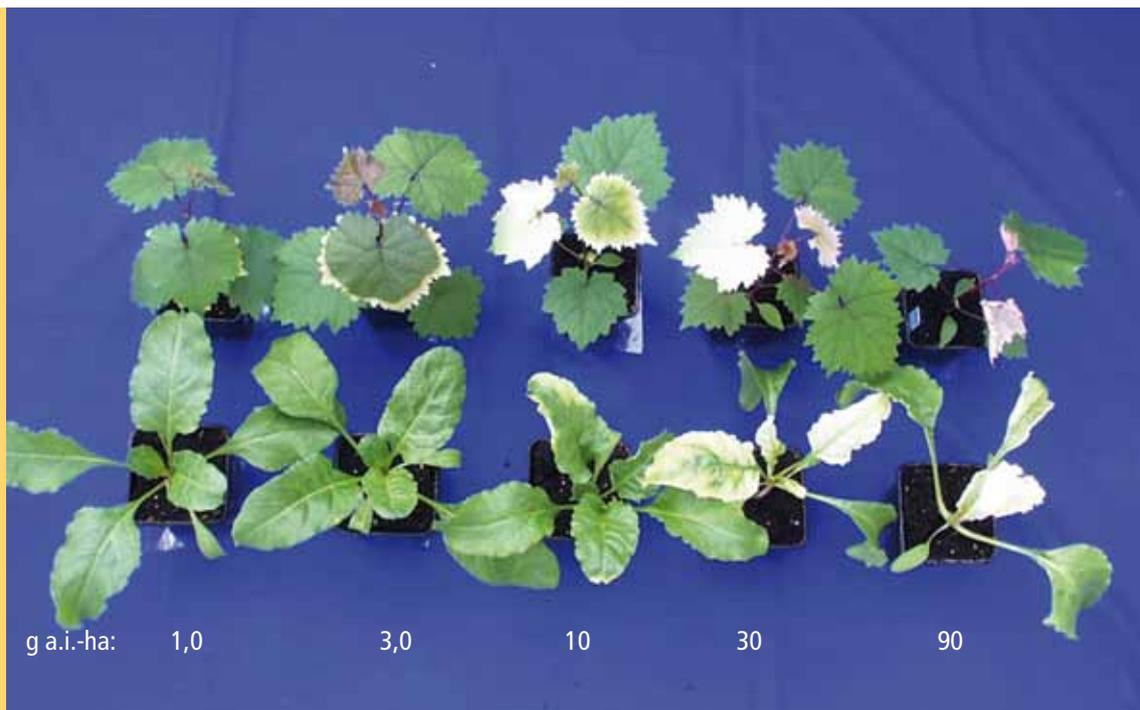


图3. 异恶草酮 (广灭灵) 在葡萄秧苗 (顶) 及甜菜 (根) 上的剂量反应实验。计算清洁标准限值时, 要用对上一产品活性组分最敏感的作物的NOEL (无可见影响作用剂量)。葡萄秧苗明显的要比甜菜敏感得多。异恶草酮 (广灭灵) 在甜菜上的NOEL (无可见影响剂量) 是3.0克有效成分/公顷, 在葡萄秧苗上是小于1.0克有效成分/公顷。

² 联合国粮农组织和世界卫生组织农药标准制订和使用手册 (“Manual on the development and use of FAO and WHO specifications for pesticides”), 联合国粮农组织植物生产和保护文件第173号 (FAO Plant Production and Protection Paper No. 173), 第一版 (2002), 未列外来成分限定标准是小于1克/千克 (<0.1%w/w 或 <1,000ppm)。为了与EPA PR96-8通知中 “污染物毒性显著水平” 相协调, 本手册中未列明外来成份, 如RIs, 规定的标准是最大不超过0.1%w/w (max. 1,000 ppm)

5.2. 清洁标准值的计算

5.2.1 公式

生物学清洁标准限值用下面的公式计算：

$$\text{清洁标准限值 (ppm)} = (10^6 \times \text{NOEL}) / (\text{SF} \times \text{AR})$$

其中：

AR: 后续制剂产品最大施用量, 用克制剂/公顷或者ml制剂/公顷来表示

NOEL: 在后续产品登记的所有作物中, 对前一个产品活性组分最敏感的作物上无可见影响剂量, 用克活性组分/公顷表示。

SF: 安全系数, 从2 到10不等。每一个后续客户根据自己公司风险管理政策, 定义SF的值 (见5.2.2清洗矩阵案例)。

参见指南 (附录A-VII) 和附录B-V美国环保署的清洁标准限值。

为提高交叉污染预防风险评估, 除了美国环保署农药法规公告96-8中提到的低施用量除草剂和常规施用量除草剂, 决定增加第三类除草剂 “高活性除草剂”。高活性除草剂的施用量不超过每公顷 50g 活性组分。这种低施用量意味这些活性组分在很低浓度下对杂草和后续产品施用的非标作物起作用, 后者对交叉污染预防甚至更重要。无可见影响剂量(NOEL) 低于10 mg a.i./公顷并不少见。因此当计算高活性除草剂清洁标准值时要特别注意。

5.2.2 建立除草剂包装装置清洁矩阵的例子

这个例子说明了如何给专用除草剂生产车间内的液体除草剂包装线建立清洁矩阵。三种除草剂包装交替进行。为合成、制剂和包装建立清洁矩阵的方法是一样的。

产品A: 高活性的谷类作物除草剂

- 在所有的谷类作物、高粱 (玉米) 和观赏草坪上登记
- 用于防治苗后阔叶杂草
- 悬浮剂含量为50克有效成分/升
- 最高的使用量为 : 0.25升制剂/公顷 = 12.5克有效成分/公顷
- 测试最敏感的阔叶作物----甜菜上的无可见影响剂量(NOEL)是0.03克有效成分/公顷
- 美国环保署(EPA)分类 : 低用量除草剂

产品B: 传统的谷类作物除草剂

- 在所有的谷类作物、和高粱 (玉米) 上登记。对观赏草坪无选择性也未登记
- 用于防治苗后阔叶杂草
- 乳油制剂有效成分含量为250g/升
- 最高的使用量为 : 3.0升制剂/公顷 = 750克有效成分/公顷
- 测试最敏感的阔叶作物----棉花上无可见影响剂量(NOEL)是16克有效成分/公顷
- 美国环保署(EPA)分类 : 一般用量除草剂

产品C: 阔叶作物杂草除草剂

- 对下列阔叶作物具有高度选择性 : 棉花、大豆、甜菜、油菜(Canola™)、所有芸苔蔬菜、莴苣、黄瓜、和其它的葫芦类作物, 并做了注册登记。
- 在阔叶作物出苗后施药, 用于防治一年生或多年生的禾本科杂草
- 乳油制剂含量为150克有效成分/升
- 最高的使用量为 : 2.0升制剂/公顷 = 300克有效成分/公顷
- 在最敏感的禾本科 (草坪) 杂草---多花黑麦草上测得的无可见影响剂量是1.6克有效成分/公顷 ; 在最敏感谷类作物----燕麦上测得的无可见影响剂量(NOEL)是9.0克有效成分/公顷

- 美国环保署 (EPA) 分类：低施用量除草剂

计算清洁标准限值的公式参见5.2.1, 在本例中产品转换的安全系数为10。安全系数取值是由下一客户个别自行决定的, 通常范围是从2到10。安全系数取值应考虑所测试作物的不同反应, 这些不同反应可出现在温室试验条件和农田实际情况之间, 由于土壤、植物种类、施用时的生长阶段、气候、季节等都有所不同。对于取样和分析的不一致, 安全系数也可以取其它制。

清洁矩阵 (示例)

		下一产品		
		高效谷类作物 除草剂 (产品A)	传统谷类作物 除草剂 (产品B)	阔叶作物杂草 除草剂 (产品C)
制剂类型		悬浮剂	乳油	乳油
含量	克有效成分/升 制剂	50	250	150
使用量	升制剂/公顷 克有效成分/公顷	0.25 12.5	3.0 750	2.0 300
前一产品		清洁标准限值* (ppm)	清洁标准限值* (ppm)	清洁标准限值* (ppm)
产品A	根据生物学实验 根据EPA法规 (EPA分类) ⁵⁾	不用 不用	1,000 ^{2), 3), 4)} 20 ³⁾ (第八类 8)	1.5 ³⁾ 100 ^{1), 3)} (第七类 7)
产品B	根据生物学实验 根据EPA法规 (EPA分类) ⁵⁾	1,000 ^{2), 3), 4)} 250 ³⁾ (第四类 4)	不用 不用	800 ²⁾ 250 (第四类 4)
产品C	根据生物学实验 根据EPA法规 (EPA分类) ⁵⁾	640 ^{2), 3)} 100 ³⁾ (第七类 7)	300 ²⁾ 20 (第八类 8)	不用 不用

*清洁标准限值是从前一个产品换到后一种产品。

- ¹⁾ 根据生物学确定的清洁标准限值小于美国环保署 (EPA) 给定的值, 在美国也应用。
 - ²⁾ 在美国, 如果美国环保署 (EPA) 给定的清洁标准限值小于生物学确定的清洁标准值, 清洁标准限值需要遵守美国环保署 (EPA) 农药法规公告96-8
 - ³⁾ 从水溶性的制剂转为有机溶剂的制剂, 反之亦然。
 - ⁴⁾ 为满足法规要求, 未列明的外来活性组分 (如, 来源于前一个产品) 可能永远不能超过1000ppm。
 - ⁵⁾ 美国环保署分类见附录A
- 不用: 不适用----同一个有效成分, 不需要清洁标准限值

5.2.3 清洁矩阵对生产日程/顺序安排的影响

这个清洁矩阵对产品 A, B, C 的生产日程安排的影响结果:

可能的生产顺序安排							
	产品	清洁标准限值 (ppm)	产品	清洁标准限值 (ppm)	产品	清洁标准限值 (ppm)	产品
顺序1	A	1,000 ^{1) 4)} 或20 ²⁾	B	800 ¹⁾ 或250 ²⁾	C	640 ¹⁾ 或100 ²⁾	A
顺序2	A	1.5 ³⁾	C	300 ¹⁾ 或20 ²⁾	B	1,000 ^{1) 4)} 或250 ²⁾	A

- 1) 生物学确定的清洁标准限值。
- 2) 美国环保署规定的清洁标准限值。当生物学确定的清洁标准限值较低，不要应用前者。
- 3) 从产品A转换到产品C，依据生物学确定的清洁标准限值低于环保署规定的值100ppm，因而必须使用1.5ppm的清洁标准限值。
- 4) 为了遵照法规要求，未列名的外来活性组分（即前一个产品的残留）必须不超过1000ppm。

对于三个产品的循环生产顺序：顺序1（A→B→C→A）避免了A→C转换所要求的非常低的清洁标准限值，在美国，依照美国环保署标准，顺序1所有三个产品转换清洁水准限值都较低。

顺序2（A→C→B→A）中A→C转换的清洁标准限值要求非常低，是1.5ppm；C→B产品转换，美国以外要求的清洁标准值为300ppm，而在美国要求的清洁标准值为20ppm。

这说明仔细的选择安排生产顺序不仅能节省时间，减少浪费（金钱），还能降低污染风险。

5.2.4 安排生产顺序时要特别注意的事项

- 避免在生产阔叶作物苗后除草剂前安排生产阔叶杂草的高活性除草剂，因为这样安排的清洁标准限值非常低，会增加交叉污染风险，加大清洁投入、增加费用。
- 深度染色的有效成分，如二硝基化合物，或带颜色的制剂，如种子处理剂，通常要求清洁到比生物学确定的清洁标准限值低得多的程度，以保证达到下一产品颜色标准。
- 从水性制剂转为生产有机溶剂的制剂，或相反，需要彻底除去先前的溶剂。另外多用一种既易溶于水又溶于有机溶剂的溶剂来清洗设备是一种好办法。为避免这种情况的发生，安排生产日程时要尽量将乳油制剂的生产安排在一起，以减少清洁的时间、避免清洁溶剂的浪费。
- 一些吡咯类杀菌剂（见案例3）如果污染种子处理杀菌剂/杀虫剂会使种子中毒，这种中毒会发生在清洁标准值比美国环保署农药法规公告96-8默认值1,000ppm低很多情况下。

5.2.5 责任

见《指南》（附录 I-AV）。

6. 生产装置的清洗

如果要求达到很低的清洁标准值，生产装置的清洁工作就是一个昂贵且耗时的工作。因此，寻找一个可减少清洁工作量的生产顺序在经济上更具吸引力，同时又并不牺牲交叉污染预防管理的主要原则。

应考虑的选择方案是：

将一个高活性产品转移到一个更有利产品组合的生产装置进行生产（如使用专用生产线，或在同一个生产装置上集中生产可使用在共同的作物上的高活性产品）。这样可降低交叉污染风险、减少高额的清洁费用。

调整产品的生产顺序，详见5.2.3.。这样虽然避免了转换产品生产的高风险，但是降低了计划的灵活性。

6.1 清洗程序

一个清洗程序必须考虑何种生产运营（合成、制剂或液体包装或固体包装），生产装置的结构和特殊的生产顺序，以保证残留杂质的浓度低于下一客户合同要求的清洁标准值。推荐的一些最好的操作案例将在本章节中讨论。

6.1.1 一般清洗程序

合成、制剂和液体产品包装的一般清洗程序列在表1中（22页），固体产品制剂和包装一般清洗程序列在表2中（23页）。清洗程序必须一直保持有效（见6.1.6）并文件化（见6.4）

6.1.2 视觉检查

视觉检查是基本的、便宜的、既快又有效的评估清洗步骤的有效性。任何在设备中发现残留物质（灰尘、锈和/或表面着色）都足以说明要重复清洗。镜子和光纤相机是很有价值的工具，它可以检查死角，如设备中法兰、管道的内面。



图4视觉检查反应器内壁，发现一些不希望的原料仍然存在，因此需要进一步清理

表1

推荐的转换产品清洗程序的最佳操作案例, 用于原药合成、液体产品制剂和包装			
蓝色 必须有的清洗步骤, 绿色=可选择的清洗步骤			
清洗步骤	合成	前面和后续的产品包含相同活性组分	清洁标准值 ≥ 100 ppm ^{1) 2)}
放空装置		液体制剂和包装	
湿洗包括拆卸和手动清洗设备的关键部件 (见6.1.3)	使用前面产品的溶剂或其它合适的溶剂清洗 用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)	不用	用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)
以清洗剂清洗使残留杂质化学分解	清除与后续产品不相容的溶剂 用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)	不用	不用
以后续产品的溶剂或任何其它合适的溶剂清洗 (见6.1.3)	清除与后续产品不相容的溶剂 用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)	清除与后续产品不相容的溶剂 用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)	清除与后续产品不相容的溶剂 用过的清洗介质应处理或回收 (见6.1.8)
视觉检查 (见6.1.2)			
残留物分析 (见7.1)			
清洗的设备放行 (见6.4)			
清洗费用 (停车时间, 人工时)			
高			
中等			
小			
废物产生量			
高	使用过的清洗介质		
中			使用过的清洗介质
低或没有		使用过的清洗介质	使用过的清洗介质

注释: ¹⁾ 列出的清洁标准值只是作为指导。具体清洗程序应该验证以评估能达到的清洁标准值 (见6.1.6)

²⁾ 对于清洁标准值<100ppm情况, 应用多重水洗循环。

不用 不适用。

表2 推荐的转换产品清洗程序的最佳操作案例, 应用于固体产品制剂和包装

推荐的转换产品清洗程序的最佳操作案例, 应用于固体产品制剂和包装					
蓝色 = 必须有的清洗步骤, 绿色 = 可选择的清洗步骤					
前后产品合同—活性组分	清洗标准值 >200 ppm ¹⁾	清洗标准值 <200 ppm ^{1) 2)}	清洗标准值 <200 ppm ^{1) 2)}	清洗标准值 <20 ppm ¹⁾	回收物料处理
清洗步骤					
完全放空装置					
干洗包括拆卸设备手动清洗关键部件 (见6.1.4)	回收的物料重新返回到前面产品中	回收的物料重新返回到前面产品中	回收的物料重新返回到前面产品中	回收的物料重新返回到前面产品中	回收的物料重新返回到前面产品中
湿洗 (见6.1.3)	不用	不用	用过的清洗介质应处理	不用	用过的清洗介质应处理
冲洗 (见6.1.5)	不用	不用	不用	不用	冲洗后的材料部分继续用于冲洗, 部分处理掉
干洗包括拆卸设备手动清洗关键部件 (见6.1.4)	不用	不用	不用	不用	回收的材料继续用于冲洗
视觉检查 (见6.1.2)	不用				
残留物分析 (见7.1)	不用				
清洗的设备放行 (6.4)					
清洗费用 (停车时间, 人工时)					
高					
中等					
小					
废物产生量					
高					用过的清洗介质冲洗材料
中			使用过的清洗介质	使用过的清洗介质	用过的冲洗介质
低或没有					

注释: ¹⁾ 列出的清洗标准值只是作为指导。具体清洗程序应该验证以评估能达到的清洗标准值 (见6.1.6)

²⁾ 两个中的任何一个都可以应用。选择哪一个取决于设备构造、干燥可行性、和废弃物处理。

6.1.3 湿洗

湿洗（也叫液体清洗）通常应用于液体产品的生产装置，但在很多情况下，也会成为固体产品生产线清洗的一个清洗步骤。

湿洗不适用于设备如果其清洗液难于或根本不可能收集（如片剂机、硫化床）。

书面的湿洗程序必须详细（如果可能的话）：

使用的清洗介质（如溶剂、水、清洗剂、漂白剂、烧碱）。

清洗介质必须以大于1%的质量/质量比溶解、

乳化或分散在残留杂质上。应该在实验室中先进行清洗介质有效性的预先测试。

生产线上每个部件的清洗顺序。

清洗介质加入设备的方式，如，使用旋转喷头。

清洗介质应该在预先设定温度下搅拌和/或循环足够长

以去除污染物。如果可能，推荐在一定比例回流下蒸馏清洗介质。

清洗次数和每次清洗要求的最小量。

设备（部分）拆卸，用溶剂手工清洗单个的部件。

冲洗设备的内表面，例如用高压水喷射。

清洗液取样位置的描述（见7.2）

必须强调确定清洗液（使用后的液体清洗介质）中残留杂质的含量并不总是能保证后续产品中的残留杂质低于认同的清洁标准值，哪怕是在清洗液中已经实现这个清洁标准值。

通过加热或氮气或压缩空气吹扫干燥内表面。

使用过的污染的清洗介质的处理或回收程序（见6.1.8）。

任何非水的清洗介质（如有机溶剂）的潜在安全、健康和环保问题（易燃），对操作人员佩戴劳动安全用品的建议。



图5：混合器的内表面。清洗前的照片和经过转动喷头水洗干燥后的图片

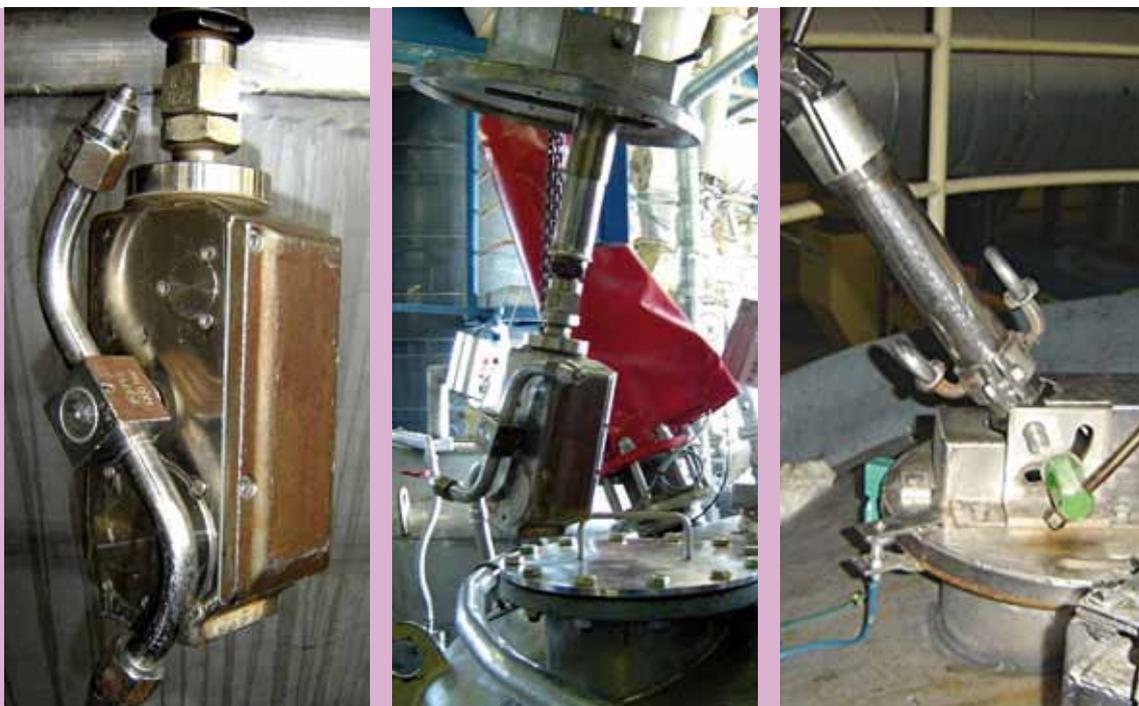


图6 用于反应器和储罐清洗的移动喷头。安装在空余的法兰上，连接于高压水供应。喷头绕管轴水平和垂直方向转动



图7 用于机械或手工清洗（刷）拆下的小设备部件的工作台



图8: 高压清洗器用热水清洗反应器，管道清洗喷嘴向前喷洒（一个喷射）和向后喷洒(三个喷射)，拖动软管通过管道，甚至垂直向上。注意操作人员的个体保护用品以保护其不被高压热水喷溅

6.1.4 干洗

打开或部分拆卸设备，然后用刷子清扫和/或真空吸来清除生产线上沉积的固体（粉，颗粒）。



图9: 从部分拆除的包装设备上用特殊的配备高效过滤器的工业吸尘器真空清除颗粒剂

6.1.5 使用固体或惰性物质清洗（冲洗）

固体冲洗材料包括固体、不含活性组分的惰性材料，或者是纯的载体（如斑脱石、高岭石、糖、云母），或者是载体和表面活性剂的混合物（制剂辅料），具体用什么材料要根据前面产品的组成决定。

在冲洗后必须要有额外的干洗和湿洗以去除留在设备中的少量的冲洗材料。

必须强调在固体制剂加工生产线上，经过干洗和水洗后，冲洗液或冲洗材料的分析不能保证在后续产品中的残留杂质含量一定会比认同的清洁标准值低，即使在清洗液或固体冲洗剂中的杂质残留量达到该清洁标准值。前面产品可能结块存留于设备的死角中而污染后续产品，使得后续产品的杂质含量超过清洁标准值。这就是为什么要持续地对制剂生产线进行彻底的视觉检查以保证没有隐藏的物料留在生产线中。

6.1.6 清洗确认过程

清洗确认过程是用来证明只要应用书面程序，所要求的清洁标准值总是能达到。如果残留杂质分析是从使用过的清洗介质（清洗液或固体冲洗材料）中取样的，而不是从后续产品中取样的，确认过程就更加重要。

- 选择清洁标准值要求低于100ppm（液体）和200ppm（固体）的一个产品转换。或者，选择一个前面产品难于清洗的产品转换（如，粘的活性组分、粘的制剂、产品中含有强烈着色的活性组分或染料）。
- 根据书面清洗程序清洗生产线。严格遵守清洗程序以保证过程重复性。
- 检测用过的清洗介质中的残存杂质，如需要重复几次清洗，分析每次使用过的清洗介质。以此确认达到所要求的清洁标准值的清洗循环的正确次数。
- 分析后续产品中的来源于前面产品的残留杂质，并与使用过的清洗液中的残留杂质含量比较。如果清洗过程总是保持一致，当使用过的清洗液中的残留杂质含量比清洁标准值低，后续产品中的残留杂质含量也低于清洁标准值。建立残存杂质含量分析方法见7.3.
- 清洗确认过程应该根据至少3次不同的产品转换上使用完全相同的清洗程序取得的数据，并且应该定期重复。

6.1.7 应用验证过的清洗程序

必须完全遵守验证过的程序中列出的所有的步骤和条件，以保证每次清洗的结果是相同的，只要生产计划中出现相同的产品转换。

这也意味着设备的结构应该与验证过的程序所描述的一致，即，如果使用更大的制剂釜，要么清洗介质的使用量增大，或者增加循环时间以达到清洁标准值。在这些情况下，清洗程序必须重新验证以确认所要求的清洁标准值在新的改变的环境下可以实现。

培训操作人员严格遵守清洗程序。例如改变清洗介质、降低或增加清洗介质的量，增加或降低清洗时间，或者使用低浓度的洗涤剂，这些都可能会影响残留杂质分析的结果。省略手工清洗步骤可能会造成原料残留在设备中。

6.1.8 回收清洗介质

使用过的清洗介质的循环使用必须是平衡后的决定，是客户同意的，要建立在风险/收益评估的基础上，包括如下几方面：

- 贮存使用过的清洗介质由于标签不当或与其它产品混合而导致的污染风险
- 贮存使用过的清洗介质因（化学的或细菌的/真菌的）退化引起的质量风险
- 贮存使用过的清洗介质的再利用所节约的成本
- 减少废弃物的生态效益

6.2. 提高清洗效率的设备设计

在设计新的生产装置或改造现行的生产装置时，必须要考虑交叉污染的防治。下列的旨在提高清洗效率的设计应该考虑。

- 拥有一流的技术以减少潜在的交叉污染：内置清洗技术，即釜中内设旋转喷头，在线分析等。
- 考虑在配备工艺控制系统的生产线上将清洗过程自动化。
- 清洗的方式应该在设计时就要包括。如果是湿洗，设备必须是不漏的，设备的内表面必须是耐腐蚀的和光滑的以防表面存留些产品。
- 某些塑料（用于管线）可能吸收些活性组分或溶剂而且不能有效清洗。推荐选择非吸收材料。
- 设计足够的清洗进入通道，以便更好检查设备内表面的和清洗设备进入。
- 在管道最低点设置阀门以便放空。
- 设计生产装置时，充分考虑设备周边的空间和合理的拆卸点以方便清洗。考虑设备上使用快速

连接件 以便快速拆卸和检查。

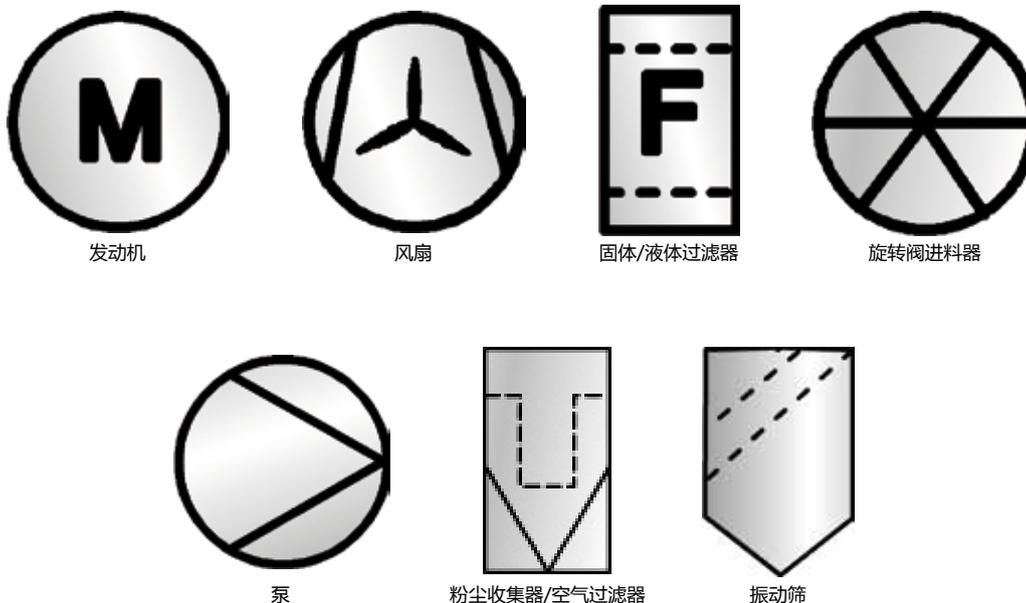
- 倾斜管道优化排空。管道弯曲（特别是小半径的可能会出现残留）尽量减少。避免U型管线出现。
- 选择没有死角的技术设备（反应器、阀门等）（罐中没有成直角的拐角处、没有存有死角的弯头）。
- 在工艺装置中安装取样器帮助分析和必要时查询故障。设置取样器也需要考虑方便清洗。
- 对于使用独立的预过滤器，考虑封闭的加料和包装系统。
- 为生产装置提供清洗间或清洗台（如图7所示）以清洗拆卸下来的小设备部件。
- 生产场所不推荐格栅地板。泄漏物在实地面上更容易收集。
- 墙壁能清洗，墙角防漏或密封没有裂缝。

6.3. 生产装置关键部件的清洁技巧说明

在有效的交叉污染预防管理工作中，主要成功的因素之一就是保证生产装置的清洁程度达到协议规定的清洁标准值以下。在本章中，重点关注各种制剂和包装生产装置中重要的、难于清洗的部位。尽管对生产中间体和有效成分的装置进行有效的清洁工作同样是必要的，但将不提供图示来说明合成装置的清洁工作，因为各种合成过程需要的生产设备的结构类型等远比制剂加工和包装的类型多的多。合成生产装置的关键区域是离心机、过滤器、干燥器和运送最终的产品（如中间体或最终的有效成分）到散装罐或桶等容器中的设备。

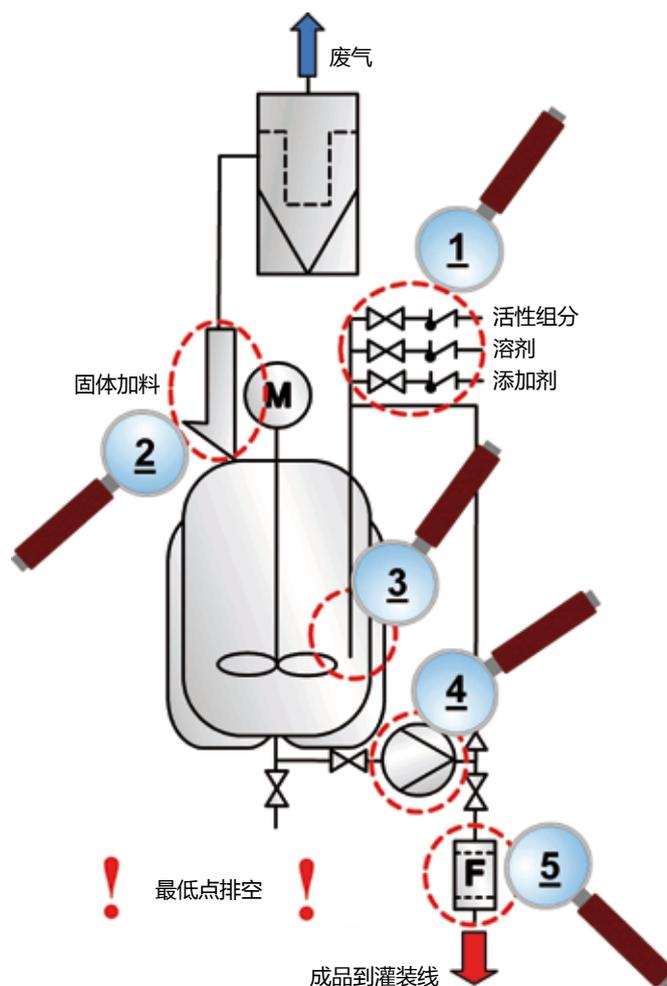
不同制剂加工装置图只是示意性的，在不同的生产装置中会有所变化。然而，在每个生产装置中，类似的关键区域都是存在的。这些部分都用红色的圆圈标出。第一次，图例显示一部分关键区域，然后用放大镜将注意力集中到该区域，相关的注释会列在旁边。如果该关键区域在另一生产装置图例中又显示出来，虽在图示中也有突出的标记，但同样的注释不会再重复列上去。

图例



6.3.1 液体制剂

6.3.1.1 可溶性液体制剂和乳油



注释:

从散装罐而来的管线必须有可靠的回流保护装置。

这很关键，特别是从散装罐抽出的溶剂和助剂（如表面活性剂）同时注入其它生产装置时候。

当制剂釜或灌装流水线能从多个储罐进料，这些储罐又贮存着不同的活性组分、制剂产品或原料，那些不用的管线必须封掉或断开，以确保不会错误的加料。

对于固体加料，以下两点是需要特别注意的：

生产中只加入正确的固体加料。

粉尘产生时要特别小心，不只在生产过程中（交叉污染预防和工业卫生），而且也在转换生产下一产品的过程中也要小心。在这方面要特别关注房间清洁打扫。

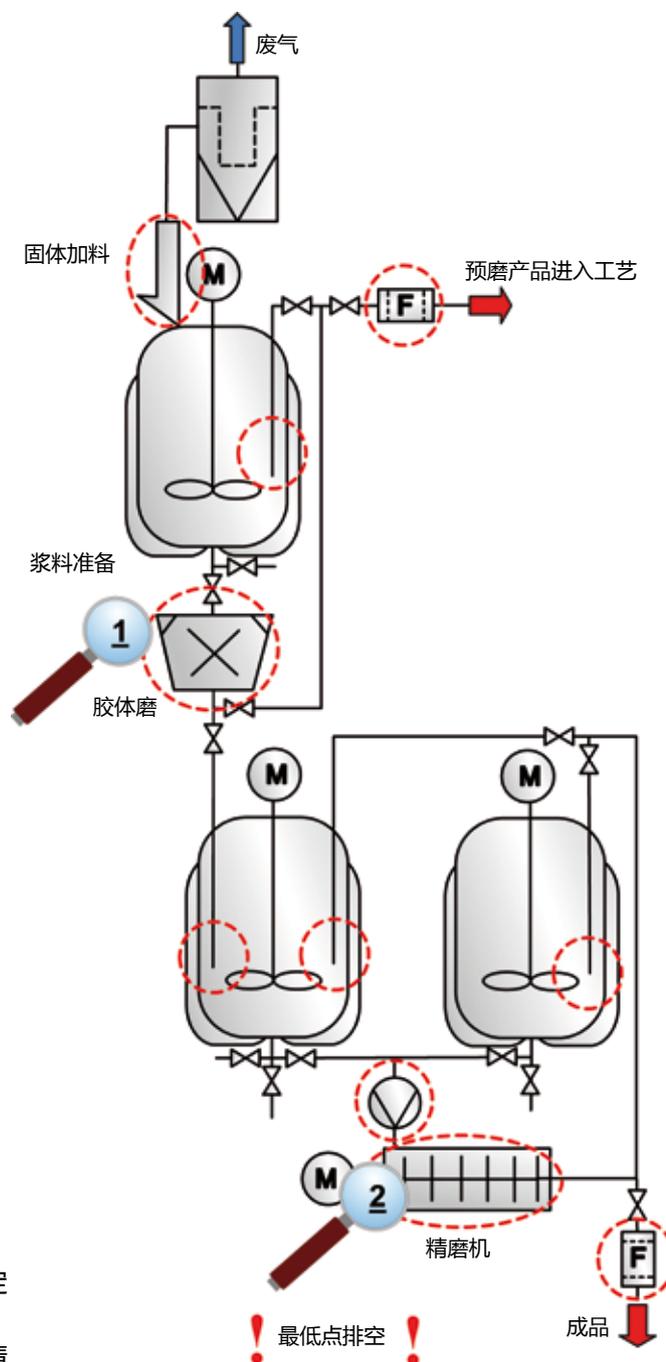
由过滤器/除尘器所收集的粉尘应首先考虑处理掉。

如果正视回收粉尘问题，程序（经过客户同意）必须严格遵守，详尽的措施避免在储存和回用过程中混淆收集的粉尘。永远不要回用从墙壁和地板上收集的粉尘。

插入液面下的管中会形成沉淀物，清洗它花费的时间比清洗混合釜的其它部分花费的时间要长。特别是进行定点清洗，浸入管的清洁度要检查，最好是进行视觉检查。

泵通常是很难清洗的，需要单独清洗。

6.3.1.2 湿（液体）研磨，悬浮剂加工



注释:

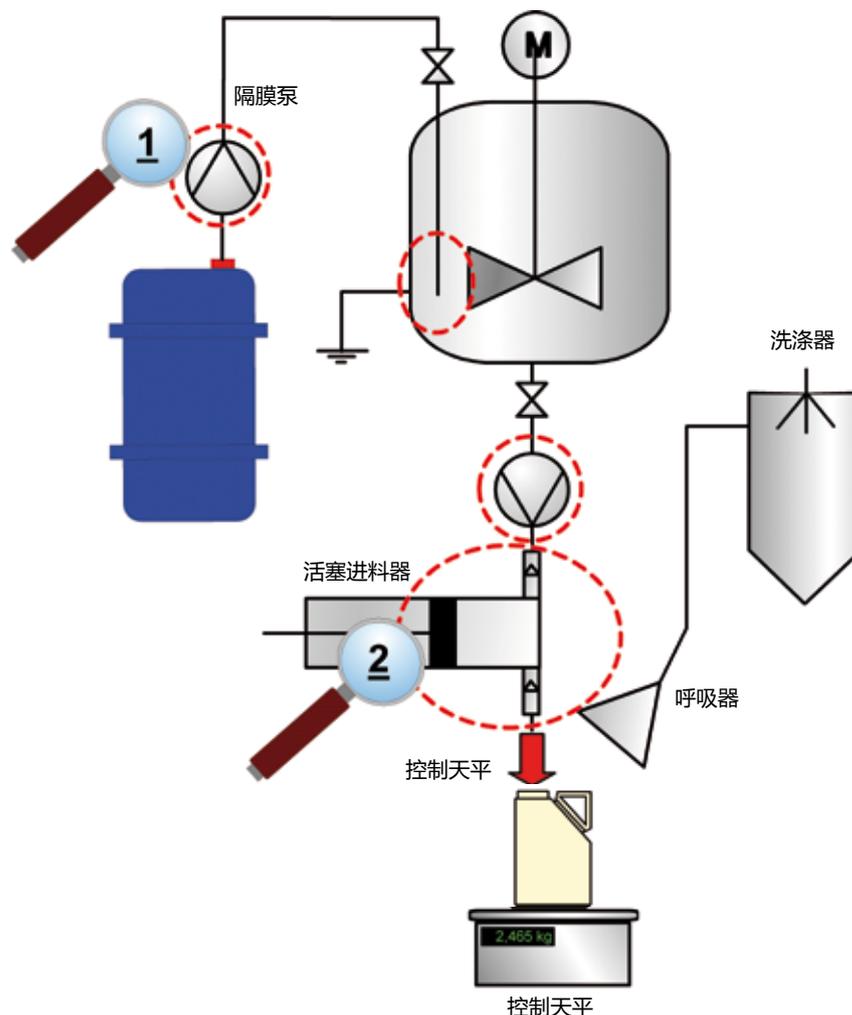
生产结束后立即进行清洗是良好的操作方式，强烈建议这样做，甚至生产顺序中尚未确定下一个产品是什么时也应这样做。在生产流质剂型时，生产结束后立即进行清洗就更加重要，流质剂型薄膜里含有效成分、增稠剂等固体微粒，干后很难清除。如果这层膜在清洗过程中未被彻底清除掉，它将会溶解在后续的产品中从而造成交叉污染。（见历史案例2）。

胶体研磨机的清洗要须特别注意，因其内部设计和高剪切速率，某些地方形成的固体薄膜是很难清洗的。拆开进行清洗和清洁度的视觉检查是必要的。

在生产中，对不同的有效成分使用专用的精磨机珠子是合理的操作。这些珠子使用后应彻底清洗并且贴上标签分类贮藏，标签上注明是何种有效成分专用的。

对于袋式过滤器，在开始生产下一产品前必须要更换滤袋。

6.3.1.3 液体产品的分装/灌装



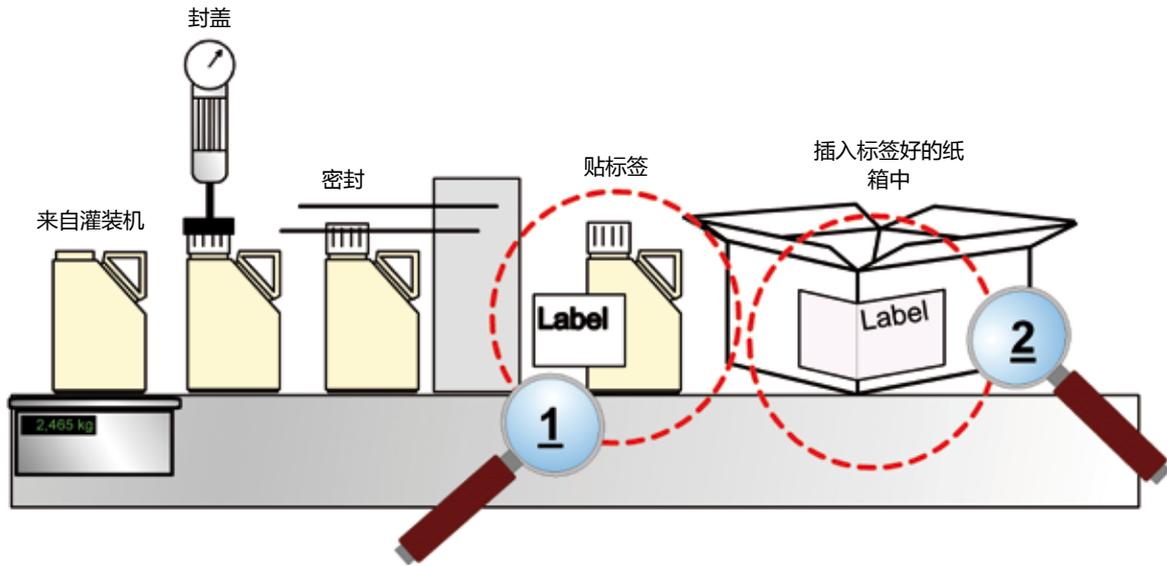
注释:

该图示是将散装容器内（圆桶、散装罐、ISO容器、集装桶）的液体产品（液体有效成分或制剂）包装成最终使用的小包装。

有必要检查确定散装容器内产品与最终使用的小包装标签上所注明产品是一致的。这些要求也同样适用于液体有效成分包装成圆桶或类似的包装。

1. 移动泵、软管或硬管道，以及为散装产品进行灌装的灌装装置的中间罐的清洁历史记录和达到的清洁水平必须都了解。在设备使用前，放程序是必要的。对除草剂和杀虫剂/杀菌剂，分别使用专用的泵和软管是重要的。泵通常是很难清洗的，最好单独清洗。
2. 因为某些塑料会吸收有效成分、不能完全的清洗，含有此类塑料的设备应是专用的。非专用部分应用不吸收有效成分的材料制成，如不锈钢材料。

6.3.1.4 液体产品的包装流水线



注释:

在加工生产过程的最后阶段出现一个失误，客户对产品的看法会受到类似与残留杂质污染产品一样的影响，即负面的社会影响，降低消费者对产品的信心。

1. 包装上贴了不正确的标签可能导致作物受损和/或使用者的安全风险。另外也违反了植物保护法规并会导致相当数额的罚款。
2. 外包装的硬纸箱、托盘贴上不正确的标签会导致同样的后果。这类事故常会导致产品被退回，重新对包装箱和/或包装桶贴标签。

这些注释对于固体制剂的包装也是适用的。

6.3.2. 干性（固体）制剂

6.3.2.1. 干燥粉碎 — 可湿性粉剂加工或颗粒剂的预混

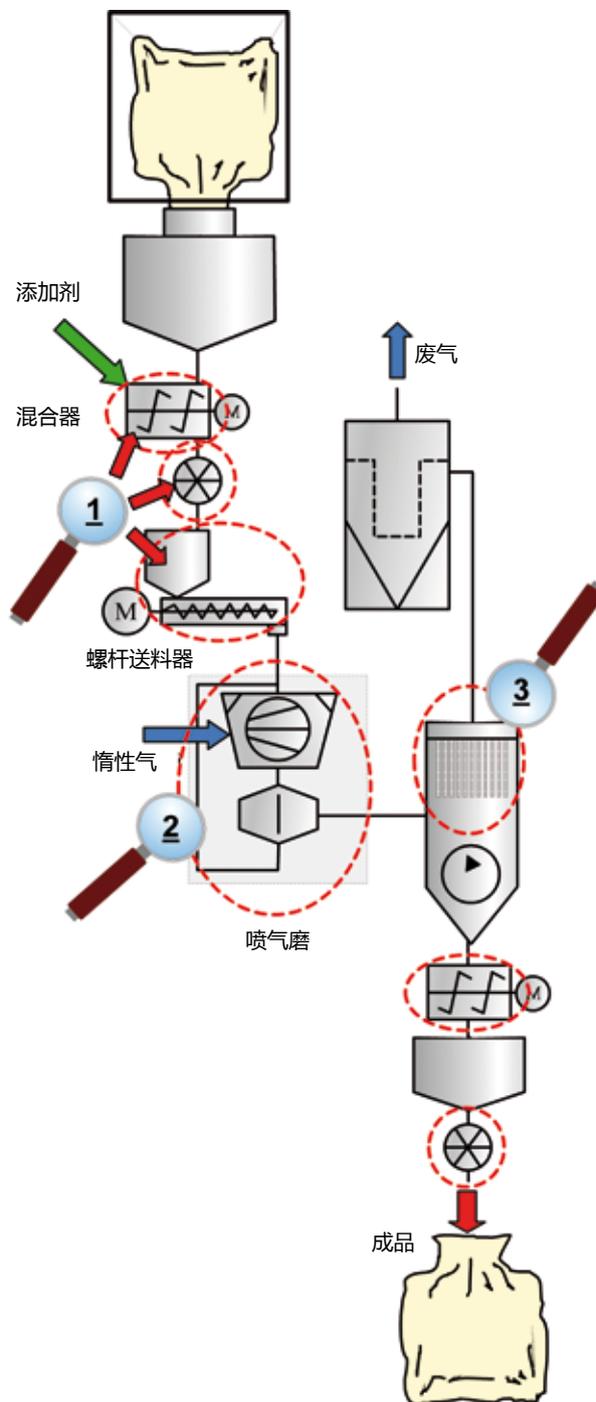
固体制剂的生产过程中，一个普遍问题是粉尘会在生产设备的很多部位溢出。良好的室内清洁在任何一种作物保护产品生产过程中都是关键的，在生产固体制剂的过程中，它显得尤为重

注释：

1. 固体原料粘结在螺杆传送器、旋转阀（进料器）和混合器的壁上或运转部分，这是很难避免的。这通常与固体原料的物理性质有关。最有效的清洁办法是（部分）通过拆开传送器、旋转阀（进料器）和混合器，先用机械的方法除去上面的固体沉积物。然后只有用高压水流来清洗。

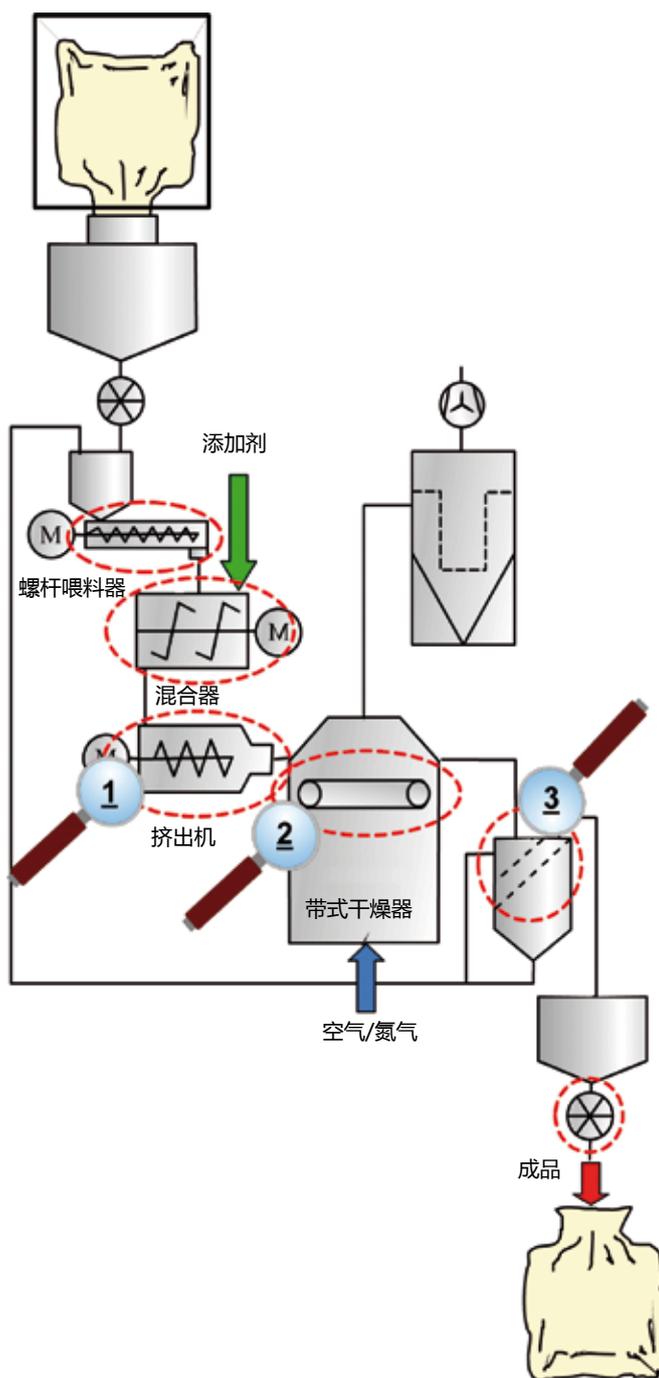
2. 喷气磨（或机械粉碎机）需要拆开，先用机械的方法清洁，然后用湿的方法来清洗。擦拭试验是很好的测定潜在残留的方法，用于测定前一产品有效成分粘附在设备壁上的残留。有时这些残留是看不见的，但是如果前一产品是高效的，那么它仍就会对下一产品造成污染。

3. 因为过滤器和旋风分离器中所集的粉尘能形成团块，进入到下一产品中去，所以这些部件需要特别彻底的清洗。建议使用产品专用的过滤管或过滤袋，而不是重复使用过滤袋，仔细标识、包装和储存专用的过滤袋，避免不经意地在未来生产中用于错误的产品。



要。

6.3.2.2 挤压造粒



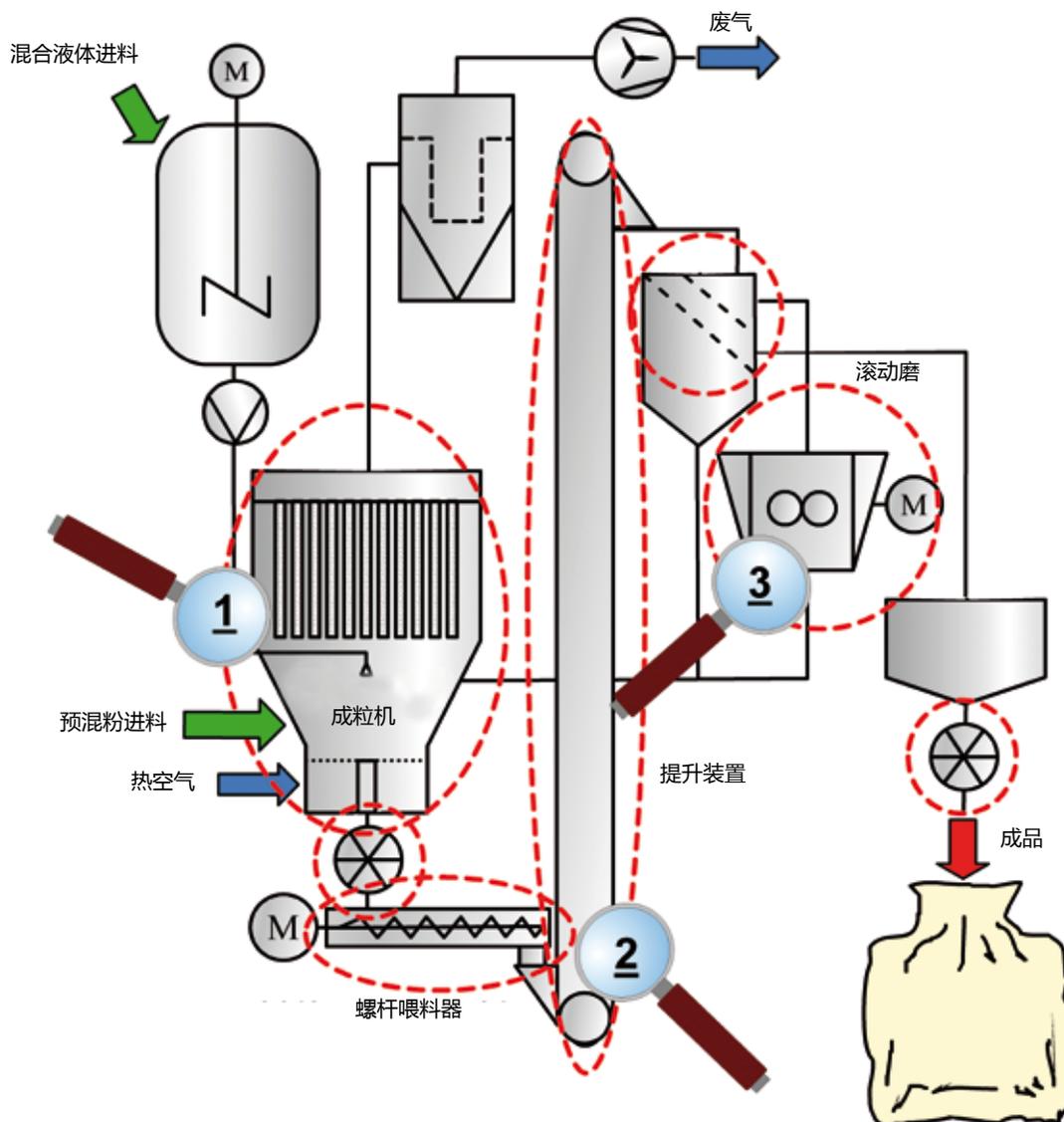
注释：

挤压造粒机（挤出机）的筛网需要拆下来用适宜的清洁剂在水浴中清洗，另外建议某一筛网为某种有效成分专用。造粒机的其它部分象螺杆传送设备一样需要特别的清洗。

无论何种干燥器设计，产品经常会不同程度的附着在部分内壁上，在清洗过程中需要特别的注意。对流化床干燥器，空气进口盘需要特殊的清洗程序。

筛子中的筛网需要拆开后进行人工清洗，接着进行视觉检查。

6.3.2.3 流化床造粒



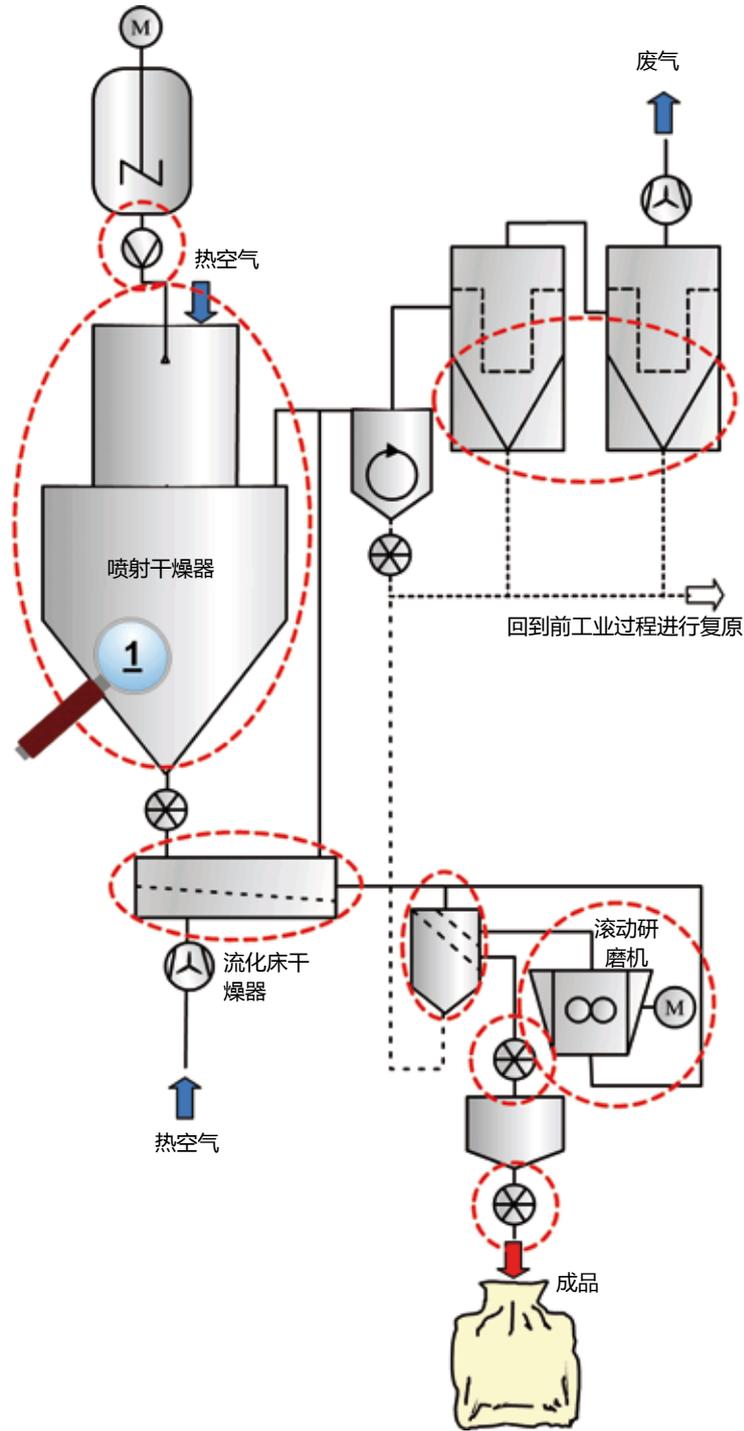
注释：

整个造粒生产设备都易于造成固体物料积累，特别是在过滤器中。在产品转换过程中，强烈建议拆开装置和更换/使用此设备中的专用过滤袋。再次强调，对流化床干燥器，需要对空气进口盘特别注意。

一般不推荐使用升降吊斗（提升装置），因为它们非常难于清洗。升降吊斗通常都有死角，从清洁的角度说这就需要特别严格清洗。在允许进行下一个生产前，必须进行视觉检查、擦拭测试，可能有助于确定清洁水平。

旋转粉碎机（滚动磨）需要拆开进行人工清洗，并要进行视觉检查。

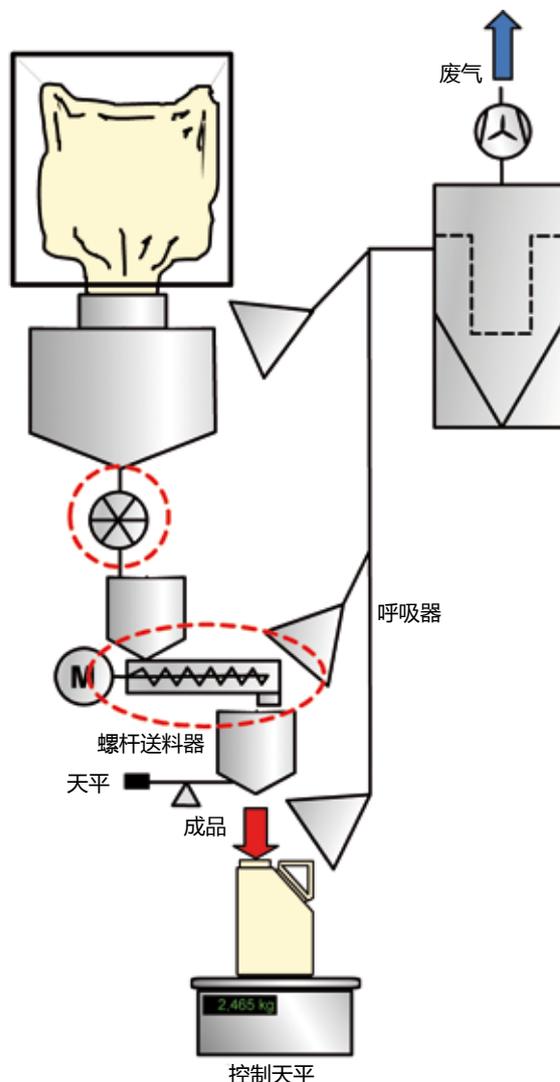
6.3.2.4. 颗粒制剂喷雾干燥



注释：

在喷雾干燥的过程中，会在喷雾干燥塔的内壁上形成一层固体薄膜层。清洗时要用机械方法来清除表面的膜层。

6.3.2.5. 固体产品的灌装/包装



注释：

尽管同样的原理也适用于液体产品的灌装/包装生产，还有几条注意事项需要提出：

1. 最佳实践是每一个分装线应该有自己单独的过滤器和排气系统。
2. 如果排气系统与其他分装线或制剂装置公用，那么
 - a. 任何不在用的分装线或生产装置应该从公用的排气系统处隔离（硬管连接）或拆开（软管连接）。
 - b. 应该在排气系统中某些具有大量粉尘产生量的点位（如装桶）安装预过滤器以便在源头捕捉粉尘。在那些生产或分装低用量除草剂产品的生产装置或分装线，安装预过滤器是必须的。潜在的粉尘通过共用的排气系统在生产装置或分装线中迁移是交叉污染的高风险。
3. 如果粉尘是要循环使用的，必须：

在每条包装线上配备专用的过滤系统，并且

在每次产品转换时要更换过滤袋。标识要求与互换零件的标识类似，如果过滤袋再回用，必须遵守合适的储存制度。

6.4. 产品转换以及已清洗设备放行使用的文档记录

生产装置每次转换产品的记录都必须保存一定期限，该期限由客户和当地的法律法规确定，应记录下列详细内容：

上次生产的日期和清洁的日期。

清洁过程的每个步骤（详细信息见6.1.1）和任务完成的确认信息（日期和操作者签名）。

分析确认杂质残留量在合同要求达到的清洁标准值之下（第七章）。

完整的检查清洁记录，包括由一个独立的人（如领班）对清洁结果进行视觉检查和签字确认。

正式的书面的放行文件，允许使用干净的生产设备生产下一个产品。

7. 残留杂质的微量分析

由下一客户向定制加工厂提出清洁标准值和分析要求。定制加工厂和下一客户一起来设计微量分析方法和取样办法。

7.1. 产品中与清洗液中残留杂质的分析

清洁标准值是后续产品中残留杂质（指上一产品的有效成分）的浓度(ppm)，低于这一浓度，不会造成不良影响。

清洁标准值是指残留杂质在下一产品中的浓度，而不是清洗液内的浓度。无论何时，如果技术上可行，残留杂质的含量应在下一产品中分析测定，因为这给出唯一直接的证据说明后续产品中残留杂质含量低于要求的清洁标准值。在分析技术达不到的情况下，应该建立一种微量分析方法来测定残留杂质在最后一次清洗液中的含量。鉴于分析上的原因，清洁水平通常是由最后一次清洗液中的残留杂质的浓度来确定，因为这样才是其含量的准确值。

如果通常只分析清洗液，清洗有效性核准是必须的（见6.1.6&脚注3）。

在分析残留杂质在最后一次清洗液里的含量与在下一产品中的含量的相关性时，一定要谨慎：通常这对于溶液类产品（如乳油、水乳剂等剂型使用相应的溶剂清洗）来说不是问题。但是可湿性粉剂、水分散粒剂和悬浮剂这些剂型易于结成硬壳，会形成污染多批产品的源头。如果不能用清洁用品将其彻底地清除掉，在清洗液中的残留量水平和下一产品中的污染水平就不具有相关性了。

7.2. 取样

定制加工厂应制定出书面的取样计划并与客户交流并得到认可，详细内容有：
如何取样，如适宜的取样工具，盛放样品的容器类型：

污染的样品存在很大的交叉污染问题。必须保证取样方法本身不会造成交叉污染（比如，使用污染的铲子、污染的取样瓶等）。

操作人员必须培训正确的取样方法。

取什么样品，例如

冲洗完设备中的清洁剂后，最后一次清洗液里取样。

对制剂釜或合成釜内的产品进行取样。

当分析下一个产品中的残留杂质含量，在生产线上第一瓶包装好的产品中进行取样。

在哪里取样

在技术设备里的杂质可积累的关键点等地方，进行取样；

在特殊标记的取样点如阀、最终包装罐装点。

取样量

样品须具有代表性，但取样量也应该尽可能少，因为取的样不能再回到生产过程中去（除非是客户允许的）

7.3. 残留杂质的微量分析方法的建立

应该建立微量分析的方法，用于测定残留杂质在最后一次清洗液中和/或在下一产品内的含量。应尽可能地向上—客户咨询，看他们是否能提供有关前一个活性组分的残留杂质的微量分析方法。然而，应该认识到分析方法是针对特定的分析仪器的。

实际操作过程中，质量控制或残留分析方法常常适用于残留杂质的痕量分析：

薄层色谱是一种简单、便宜、半定量分析方法，适用于后续产品中残留杂质的含量分析，但是，它的适用范围通常局限于转换产品允许前面产品活性组分残存量高于100ppm，残存杂质吸收紫外线被检测出。

如果清洁标准值低，气相色谱或液相色谱适用于分析后续产品中或清洗液中的残留杂质含量。气相色谱-质谱联用方法、或液相色谱-质谱联用方法或其它质谱和色谱联用方法适合于非常低的清洁标准值的测定 (<<50ppm)。

气相色谱和液相色谱痕量分析方法应该在目标清洁标准值范围内验证线性关系和回收率：

一个合适的经确认的清洗程序应给出清晰结果X，它低于或等于目标清洁标准值。目标清洁标准值等于清洁标准值乘以安全系数已考虑可能的分析误差。（图10显示清洁标准值为100ppm和安全系数为0.66的例子）

建议量化的极限应该等于清洁标准值40%。该限值不应该与分析方法的检测低限值相混淆。

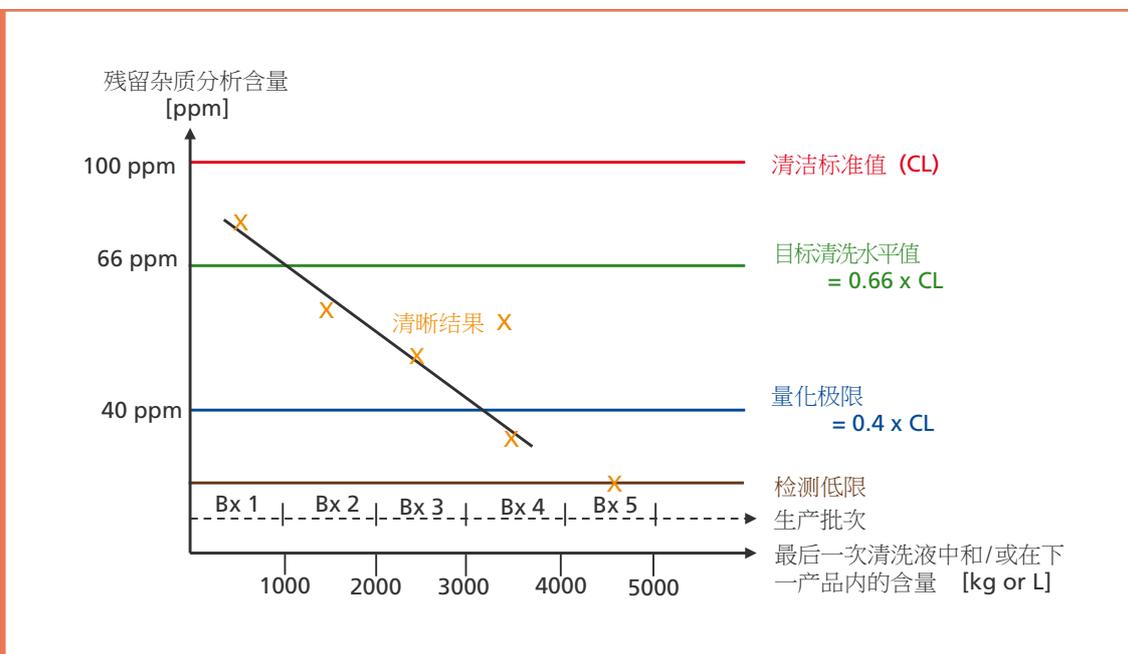


图10清洁标准值为100ppm的例子。在本例中，目标清洗水平值等于0.66×清洗标准值（列在清洁矩阵中）。生产批次（包括批次1）可以安全放行，但是清洗应该在下一次进行提高，使之低于目标清洗水平值。

8. 生产操作

“有效的工作场所清洁”是成功的交叉污染预防管理的基础。

8.1. 鉴别进入生产现场的货物

检查装货单和分析证书，确保有安全技术说明书。

如果客户要求对进场的材料进行鉴别或质量控制（如化学的和物理的分析、视觉检查），就必须对其进行隔离放置。只有检查过质量控制的数据后，才能放行用于生产。

8.2. 采取措施保证传输到生产现场的物料正确无误

分开贮存区。例如，除草剂的有效成分和原料要与杀菌剂的有效成分和原料隔离贮存。

仓库管理人员提货前，核查原料名称和批号。

生产人员在生产地点收到仓库送来的货物时要对原料的产品名称，和在生产批次卡上的产品名称进行比较。

客户可能会要求执行此项任务的人员签字确认。

应用条形码（如果已安装了此系统）

8.3. 可追溯性

每一批次生产的产品记录（批次卡）应包括：

所使用的原料/有效成分，包括供应商使用的生产批号和数量；

操作条件；

生产批次的批号和数量；

负责加料和材料确认的操作人员的名字和签名；

客户可能规定产品记录保存的时间。

8.4. 标识

对于所有的包装好的货物的标签最低要求是：

- 产品名称；
- 产品代码；
- 生产批号；
- 数量。

除此之外，用于销售的包装产品标签必须符合法规要求。

临时标签（假如最终的标签不能使用）可以使用，但每个包装单位上面的信息至少包括产品名称、和/或产品代码、和产品批号。

客户可以决定他们是否接受包含上述信息条形码，用可进行自动检测的条形码代替人工辨识的标签。

8.5. 返工

没有书面的程序，不允许对以前生产的不合格的或过期的产品进行返工（包括混合/循环使用）。在任何情况下，只有在客户完全同意的情况下才可进行返工。

对于循环利用清洁介质，见6.1.8.

8.6. 多用便携式/可互换的设备

建立使用公用设备（软管、泵、工具、清洗设备像吸尘器等）的明确书面程序。下列几点应该列入考虑范围：

限制移动：在固体剂型生产厂，强烈建议在每个独立的生产装置使用专用的吸尘器；

给生产设备贴上标签；

公用设备的可追溯性（上一个产品及其清洁水平）；

某产品或某族（系列）产品专用的软管和泵。

8.7. 留样

与客户说明并在客户同意情况下，用书面程序写明什么样品需要保存，保存时间和贮藏条件。冲洗材料或清洗液样品的保存不是常见的操作，然而，保存这些物质分析结果的记录是非常重要的，如在协议记录保存期内的保留色谱图。

8.8. 临时贮存罐

至少在整个生产过程中，临时贮存容器（集装箱（IBC），ISO容器，散装罐）必须专用于某一产品。

在没有经过充分的、确认的清洁，永远不要使用已经盛放过其它植保产品的集装箱，ISO容器。必须要有临时贮藏容器的书面清洁程序。如果清洁是由别的公司（如ISO容器的清洗站）完成，必须描述如何检查确定容器的清洁程度，清洁公司必须出示清洁证明。

临时贮藏容器应贴上适当的标签，内容包括：

原料、过程中间体或成品的名称；

- 产品代码
- 生产批号
- 生产日期
- 产品量

或者当储存容器是空置时清洁状态（清洁的/未清洁的）上一次清洗的日期。

8.9. 清洁度的视觉检查

确保在新的生产活动开始前，对生产设备的所有部件进行视觉检查，并做相应的记录。这也适用于临时存储容器在罐装下一产品。使用检查表并让操作人员签字。

8.10. 生产装置/设备及工厂设计的修改

无论何时，如需对生产设备进行修改或更新，要确保：

更改管理程序就位，其中必须包括交叉污染预防方面；

设计的改变有助于生产装置清洁能力的改进，如，无小半径的管道弯曲，正确选择表面光滑的管道、槽（罐）材料，易于拆卸。

在更改完成后，清洁程序要确认。

8.11. 自我评估

强烈建议定制加工厂用下面所附的调查表——“定制加工厂污染预防自我评估清单”——进行“自我评估”。

调查表完成后，应与所有客户进行讨论，因为它代表了定制加工厂在任何指定的生产装置上的最新的污染预防管理操作水平的情况，有助于客户在形成一个准确的印象基础上进行风险评估。

此清单同时也是一个判定污染预防管理工作方面应该进行哪些改进的工具，建立行动方案和确立有限次序以保证实现改进的目标。

在改变实施后，定制加工厂应对此清单进行更新。

9. 定制加工厂交叉污染预防自我评估检查清单

该自我评估系统将帮助定制加工厂评估其加工工艺和技术设备与交叉污染预防标准是否相符，员工是否胜任。对检查表中的任何问题的否定回答应该有相应的改进行动计划，或者解释为什么不需要改进。

该检查表可以作为客户对定制加工厂审核检查表中的交叉污染部分。

自我评估/定制加工厂审核频率由每个客户和定制加工厂根据其交叉污染预防风险评估的结果来确定，必须调整覆盖对交叉污染预防产生影响的事件。

当出现下列情况时，需要进行频繁的审核

多功能装置的产品混合发生了改变，新的活性组分被引入到定制加工厂的产品目录中。

改正与交叉污染标准相左的不合格项的行动计划完成后。

经过证实的可靠的交叉污染预防表现已经充分展示，也没有设备和产品目录发生改变，对定制加工厂审核频率可降低。

在交叉污染预防的自我评估或审核中，主审人员应该是外来的专家（如，同一公司不同工厂的质量经理，或者是独立的交叉污染预防咨询师）。

内容：

- 管理责任
- 信息交流
- 产品混合和操作类型
- 不同类产品分开
- 产品转换
- 建立文档
- 材料确定和可追溯性
- 提高清洁效率的设备设计
- 其它污染预防方法

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
1.	管理责任			
1.1	<p>标准</p> <p>是否有企业标准/指南/政策覆盖交叉污染预防方面的工作？</p> <p>是否贯彻执行根据欧洲作物保护协会（ECPPA）“定制加工厂实施交叉污染预防标准指南”？</p> <p>如果是其它的，请描述？</p>			
1.2	<p>负责人</p> <p>组织结构中是否有指定的人负责交叉污染预防的贯彻执行？如果有：名字：</p> <p>自何时担任此职务？</p>			
1.3	<p>培训和意识</p> <p>是否定期提供交叉污染预防培训给已有员工？</p> <p>新进员工，包括临时季节性工人？</p> <p>多久进行一次？</p> <p>是否长期保留培训记录？</p> <p>是否有正式的污染预防培训模式？</p> <p>描述任何一项旨在提高污染预防意识的活动。</p>			
2.	信息交流			
2.1	<p>联系人</p> <p>与您的客户进行信息交流方面的任何讨论，谁是关键人物？</p> <p>该人的姓名？</p>			
2.2	<p>客户信息的保密</p> <p>与上一客户的合同是否允许将上一产品的名称和具有有效成分告知下一客户？</p> <p>如果基于现有的保密协议不允许：你的前面客户是否允许你将他们的公司名称和交叉污染预防的联系告知你的下一客户？</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
2.3	<p>有效成分 你是否给你的客户提供了一份按生产装置分类的、生产基地所生产的所有产品的有效成分的清单？ 当有新的有效成分加入你的产品目录时，你是否向你的客户提供更新的有效成分清单？ 如果是的，多长时间一次？</p>			
2.4	<p>工厂结构 当你第一次为某客户生产产品时，你是否与其讨论过生产设备的构造？ 如果生产装置可由其不同的部分组成，你是否会通知客户留存于这些组成部分上的所有有效成分？ 例：制剂釜在生产前产品时用过，将要用的投料漏斗却存有不同的有效成分。</p>			
3.	产品组合与操作类型			
3.1	<p>操作类型 生产厂是从事： 原药合成？ 制剂生产？ 固体制剂 液体制剂 包装生产？ 固体产品 液体产品</p>			
3.2	<p>产品包含农业化学品 生产基地是合成、制剂还是包装： 低剂量除草剂？（美国环保署规定：≤560克有效成分/公顷） 高活性除草剂？（≤50克有效成分/公顷） 正常剂量的除草剂？</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>植物生长调节剂？</p> <p>叶面喷洒或土壤处理用杀虫剂/杀菌剂？</p> <p>种子处理用杀虫剂/杀菌剂？</p> <p>杀鼠剂？</p> <p>非作物害虫控制用品</p>			
3.3	<p>产品包含非农用化学品</p> <p>生产基地是合成、制剂还是包装</p> <p>食品含饲料（包括维生素）</p> <p>人类医药产品，口服或注射</p> <p>兽用产品口服或注射</p> <p>人类化妆品和其它健康产品？</p> <p>家庭用或工业用洗涤剂？</p>			
3.4	<p>请提供生产基地所有生产装置涉及的所有活性组分的清单。</p>			
4.	<p>不同类产品分开</p> <p>如果生产厂生产不止一类产品，如3.2所提到的，请回答第四章中所有的问题。</p>			
4.1	<p>除草剂和杀虫剂/杀菌剂</p> <p>生产装置是否被完全分开（除蒸汽、氮气和压缩气体管线）？</p> <p>在不同的建筑物内？</p> <p>在同一建筑物内，但是单独隔间与外界完全隔离，并且没有公用的通风系统或其它潜在的交叉流动；</p> <p>辅助设备（如吸尘器、空气过滤器、工具、使用过的备用部件），指定是除草剂专用或非除草剂专用；</p> <p>当生产操作人员从除草剂生产间进入杀虫剂生产间时，是否要求更换工作鞋和工作服？</p>			
4.2	<p>高活性除草剂</p> <p>生产装置是否与其它类产品（包括其它除草剂）完全隔离（除蒸汽、氮气和</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>压缩气体管线外) ? 在不同的建筑物内 ? ; 在同一建筑物内, 但是单独隔间与外界完全隔离, 并且没有公用的通风系统或其它潜在的交叉流动 ; 辅助设备 (如吸尘器、空气过滤工具、使用过的备用部件) 是高效除草剂专用或其它产品生产组专用, 并贴上标签 ; 是否操作人员、设备维护人员和参观者在从高活性除草剂生产区域进入其它生产区域时, 要求更换工作鞋、个人防护用具和防护服/防护服 ? 是否有措施确保未过滤的空气吹到室外, 如不开窗、门封锁等 ? 房间是否处于负压状态并定期监测 ;</p>			
4.3	<p>植物生长调节剂 生产植物生长调节剂是否与生产下列产品共用同一生产线 除草剂 杀虫剂/杀菌剂</p>			
4.4	<p>杀鼠剂和非作物害虫控制产品 这些制剂的生产装置是否与其它类产品完全隔离 (除蒸汽、氮气和压缩气体管线外) ? 在不同的建筑物内 ? 在同一建筑物内, 但是单独隔间与外界完全隔开 ;</p>			
4.5	<p>农化产品和非农化产品(3.3) 在不同的建筑物内 ?</p>			
4.6	<p>不完全隔离</p>			
4.6.1	<p>除草剂与杀虫剂生产装置间 (如没有进行彻底的隔离)是否使用公用设备, 如: 固定设备 储罐区散装物料储罐</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	原料、中间体 成品 容器加料和卸料站； 物料转移管线 公用通风系统 移动设备 中间体/产品容器 软管； 过滤器； 制剂槽； 加料装置，如料斗、吸料管？ 真空吸尘器 工具，如：铲子、勺子、取样器？ 其它，请列出			
4.7	固定设备			
4.7.1	储存活性组分的普通散装储罐（储罐区）： 是否是单向阀或设置其它回流保护？ 这些普通散装储罐会不会同时向除草剂和杀虫剂装置同时加料？			
4.7.2	如果使用多向接头连接输送管线： 当产品转换连接输送管线，如何鉴别正确的接头？ 你会在生产进行过程中改变连接吗？ 你是如何清洗输送管线和接头的？请描述。			
4.8	移动设备			
4.8.1	是不是所有提到的移动设备（如泵、软管、真空吸尘器、工具包等） 专用于除草剂或杀虫剂、杀菌剂？ 或者专用于特定产品，从不在生产过程中移走，并不作为产品转换的一部分清洗？			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
4.8.2	是否有书面的清洗移动设备的程序？			
4.8.3	移动设备是否合适地标识或颜色记号来说明其专门用途？ 对于互换设备，是否有记录或标签系统？ 这些记录是否包括如下内容： 该设备最后一次用于生产何种产品； 该设备最后一次使用日期； 该设备清洗的日期； 该设备所用的清洁方法；			
4.8.4	可移动散装产品容器 在整个制造过程中，移动散装产品容器（如：集装桶、标准桶、大包装、公路/铁路槽车）是否专用于某一产品？ 这些设备是否暂时专用于？ 惰性组分？ 活性组分包含材料（预混合物、最终产品、即在包装前的产品） 废弃物（如使用过的清洗液应回收） 这些容器在这次生产结束后继续专用于同样产品？			
4.8.5	所有这些散装容器都合适贴上的具有清晰产品身份的标志吗？ 标签的粘贴是否牢固？ 这些容器的历史是否可以追溯？如果，最后盛装的产品？ 清洁状态是否显示？			
4.8.6	所有这些散装容器的清洗都是公司自己完成的吗？ 如果不是，请列出哪些不是？ 如果是，是否有书面的和确认的清洗程序？ 散装容器清洗业务是否外包？如果是： 承包商必须达到何种标准？ 如何确认散装容器的清洁度？			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
4.9	<p>桶内熔化产品</p> <p>为了使有效成分熔化或降低其粘性，如果贮藏桶必须放到热水浴中或热空气烘箱中加热</p> <p>是否采取措施来防止标签被破坏、失去了可追溯性，如在桶顶用持久性、防水漆写上产品名称？</p> <p>在同一时间内，该热水浴或热空气烘箱是否是某生产运行专用的，如其它产品的某些原料或有效成分不会同时使用该水浴或热空气箱？</p>			
4.10	<p>装卸/储存通用原料除草剂和杀虫剂/杀菌剂</p>			
4.10.1	<p>装卸</p> <p>是否有一些除草剂和杀虫剂/杀菌剂通用的原料，如：溶剂、表面活性剂等？</p> <p>是否能保证在除草剂区域打开的并部分使用的桶装通用原料永远不会转移到杀虫剂/杀菌剂区域？</p> <p>这些容器是否贴上“只用于除草剂”并与除草剂活性组分存储在一起？</p>			
4.10.2	<p>仓储</p> <p>除草剂和杀虫剂/杀菌剂或者进一步加工的原料是否分开储存</p> <p>分开的建筑？</p> <p>不同的隔间或同一建筑内专用的明确标识的区域，如：在地面上或墙上划线、标记或颜色符号？</p> <p>同一储存空间没有可见的标记？</p>			
5.	产品转换			
5.1	产品转换管理和清洁水平			
5.1.1	<p>产品转换的管理</p> <p>定制加工的组织结构中是否有指定负责人，批准清洗设备为下一个生产任务使用，包括签字确认？</p>			
5.1.2	清洁标准值			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>在每一生产装置，每一生产顺序是否都有最新的清洁标准值（在本手册5.2.2中强烈推荐的矩阵）？</p> <p>在一个共用的生产装置里，是否有程序确保，无论何时当产品组合或生产顺序改变时，都有更新的清洁标准？</p> <p>清洁标准值是否包括该生产装置中所生产的所有有效成分？</p> <p>客户是否提供了所要求的清洁标准值？如果没有，这些清洁标准值是如何确定的？</p>			
5.2	清洁标准值（残留杂质）的分析			
5.2.1	<p>是否有足够的分析能力来测定残留杂质质量是低于客户要求的清洁标准值？</p> <p>针对清洗液的残留杂质的分析？</p> <p>针对后续产品中残留杂质的分析？</p>			
5.2.2	<p>残留杂质的分析是在哪里进行？</p> <p>在现场的分析实验室？</p> <p>在一个外部的、签约的实验室？</p> <p>哪个公司？请给出名称：</p> <p>在客户的分析实验室？</p>			
5.2.3	<p>残留杂质分析方法是目标清洁标准值范围内确认：</p> <p>线性回归？</p> <p>回收率？</p>			
5.2.4	<p>残留杂质的测定是在：</p> <p>后续产品中？如果是：</p> <p>通常多少批次被分析？</p> <p>从制剂釜内取样？</p> <p>从第一个产品包装内取样</p> <p>最后一次清洗液/冲洗物质中取样？</p> <p>在后一种情况下应用的是什么清洁标准？</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>是否在每次产品转换时都要对清洁水平进行分析？如果不是，请说明原因：</p>			
5.2.5	<p>分析样、实验室样和/或留样（储存期结束）是返回到工艺中？还是处理掉？</p>			
5.3	<p>清洁程序</p>			
5.3.1	<p>是否有书面的、经验证的清洁程序？清洁确认是如何完成的？请描述</p>			
5.3.2	<p>清洁程序是否详细说明了如下内容： 使用的清洁剂？ 生产线中每个部分被清洗的顺序？ 如何将清洁剂加入到设备中？ 清洁循环的次数，每个清洁循环所用的时间和使用的清洗液或冲洗物的量 在什么地方需要拆开进行手工清洗？ 取样位置？</p>			
5.4	<p>清洗液或冲洗物的循环使用 清洗液或冲洗物是否能重新使用或回收？如果是，详细说明在协议中，客户是否同意清洗液或冲洗物回收到产品中？ 如果进行清洗液或冲洗物回收，清洁程序完成后，是否立刻给盛放清洗液或冲洗物的容器贴了标签？ 盛放清洗液或冲洗物的容器是否清洗过？</p>			
5.5	<p>生产装置中被清洗过的设备的放行程序</p>			
5.5.1	<p>在下一生产活动开始前，是否有关于放行清洗过的设备的正式程序？ 该程序是否包括下列内容： 视觉确认足够清洁度？</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>检查清洁记录的完整性以确保其的可追溯性？</p> <p>检查是否装置和公用设备（泵、软管等）都贴上了正确的标签，包括前一有效成分的名字和所达到的清洁水平？</p> <p>确认残留杂质含量分析的结果达到特定的清洁限值（确认清洁有效）？</p>			
5.5.2	<p>完成情况检查</p> <p>参加下一产品生产准备工作的操作员工在清洁记录上签字，并注明每个清洗工作已完成？</p> <p>如果设备清洗工作中某一步骤没有完成，是否在清洁记录上注明，并解释原因？</p> <p>是否能保证除非负责设备放行的人员检查清洗的设备并在适当的文件上签字，下一个生产不能进行？</p>			
5.6	<p>产品转换后生产的产品的放行</p>			
5.6.1	<p>产品放行程序是否包括以下部分</p> <p>谁授权放行产品？</p> <p>放行不符合产品，那些步骤要得到客户同意？</p> <p>隔离转换产品后生产的产品直至第一批产品正式放行？</p> <p>放行决定是根据残留杂质分析结果（见5.2.3）确认其达到清洁标准值？</p>			
6.	文件			
6.1	<p>记录的保存</p> <p>下列文件保留多长时间？</p> <p>清洁记录？保存 年。</p> <p>批次卡？保存 年。</p> <p>残留杂质水平的分析结果，包括色谱图？保存 年。</p>			
6.2	<p>成品样品的保存</p> <p>是否保存样品？</p> <p>如果是，要保存多久？</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	<p>保存样品的贮藏条件是什么？ 样品是封锁保存吗？ 是否有样品登记记录？ 在留样储存期结束后 是返回到工艺中？ 还是处理掉？</p>			
7	原料确认和可追溯性			
7.1	原料确认			
7.1.1	<p>如何对进货进行确认？ 原料代码（“身份证号”）和装货单上批次号？ 物理的或化学的分析来确认身份？ 是否记录交货到达的时间？ 如果是，请指明使用什么系统，如SAP，或其它计算机系统， 书面记录系统等</p>			
7.1.2	<p>用什么控制措施来确保从仓库运送到生产装置用于生产的原料是正确的？ 请详细说明：</p>			
7.2	<p>原料的可追溯性 每批产品的生产记录/批次卡是否是完整的并且被保存？ 记录是否详细说明了下列信息： 批号和加入生产工序的原料的确切数量？ 批号和每批次生产产品的数量？ 操作人员的名字和每个步骤完成时的签名？</p>			
7.3	<p>标签 是否有程序确保只有正确的标签才会贴到产品上？（这也包括临时标签）请 在下面的注释栏里解释所有的办法。 如果在用最终的标签前要贴临时标签，临时标签是否至少含有下列信息：</p>			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
	产品名称和产品代码？ 批号和生产日期？ 数量（仅对散装桶）			
8	提高清洁效率的设备设计			
8.1	管道 设计时是否将工艺设备按照工艺顺序从顶楼到底楼进行安排，没有U型管道 安装以致使原料在其中滞留？ 管道是否有倾斜有利于排空？ 管道在最低点是否安装阀门有利于排空？ 管道安装是否避免小半径弯头（特别是固体或流体生产装置）降低物料滞留？ 管道是否提供足够的清洗通道易于清洗设备接近易于视觉检查？			
8.2	技术设备 在制剂和包装流水线上是否有现场清洁（CIP）装置？ 是否应用由工艺控制系统控制的自动清洗？ 卸料站和包装站是否封闭（如在独立的隔间内），如果是粉状产品，是否安装专用的预过滤设备？ 技术设备（反应器、研磨机、干燥器）是否有 提供足够的清洗通道易于清洗设备接近、易于视觉检查清洁度？ 内表面是否防腐蚀且光滑以防集存产品？ 周边有足够的空间和配备快捷的合理的拆卸点以便快速拆卸和检查？			
8.3	改变设备构造 假如生产装置的构造发生改变（如：新的设备、不同的釜（变大或变小）、管线的几何形状、罐装线等），是否采取以下措施？ 书面通知客户关于设备构造的改变？ 清洗程序是否重新核准并在必要的情况下调整？			

		是	否	评论 / 拟议的行动计划
9.	其它的交叉污染预防方面			
9.1	泄漏物是否会返回生产过程中？			
9.2	当原料不符合产品规格而返工（混合，循环）可能是解决方案时，是否通知了客户？			
9.3	不符合产品规格的原料进行返工时，是否执行了客户批准的程序，而且每次都得到客户的书面批准？			

术语和索引

术语	解释	页码
a.i.	活性成份	18, A-VIII
ACL	可接受的残留杂质浓度，同义于“残留杂质清洁标准值”，见第七章和检查表第5.2 jie节	A-II
分析能力	能有效分析杂质含量的分析设备，方法和专门技能的组合。	14
ARIL	可接受的残留杂质浓度，同义于“清洁标准值”	A-II
批次卡	载有单批产品信息的生产记录，比较8.3	42
珠子	用于球磨机中玻璃或者锆氧化物的小球	31
分析证书	一批产品的分析结果报告，确认产品符合标准	42
CIP	不用拆卸而用内置喷头清洗生产单元的技术	57
清洁能力	能可靠达到特定清洁水平的设施，程序和专门技能的组合	13
清洁标准值	前一产品的活性成份或任何其他物质在后一产品中的浓度（ppm）如低于该值时，产品就不会发生造成环境或生物或法律上的不良后果，有多种缩写针对此同一概念被使用（比较“指导方针”）	16-22, 27, 41
清洁矩阵	显示转换产品时要求的清洁标准值（ppm）的表格，其行和列的标题显示所有在前面和后面生产的产品，表格中列出的是相应清洁标准值	41
清洗方法	清洁生产装置的方法，包括每个单独清洁步骤的顺序，例如，用洗涤剂和水从上到下清洗每个部分；拆卸和手工清洗；更换专用配件，如泵和研磨机珠子，和视觉检查。	13-14
清洁程序	清洁方法调整到要求的清洁水平，以及后续的分析控制，生产装置放行的组织以及各步骤的文件记录。见第6.1章；和检查表第5.3节	21, 43
客户	与来料加工服务商就某产品加工鉴定合同的公司	
构造	在一个生产单元中：装置的构造决定了生产装置的哪一部分用于特定生产工艺。 看核对清单2.4和8.3	47, 57
产品交叉污染	一个产品规格中所没有的成分，其浓度达到将损害安全和功效或者不符合法规的要求水平（比较“指导方针”）	A-III

术语	解释	页码
交叉污染预防	防止污染事件发生的任何组织或者技术的措施	21, 29, 30 42, A-II
死角	在一个生产单元内部的空间滞留物料的部分, 里面的物料 (产品和/或清洗物料) 通过常规冲洗不易除去, 应在设计或建设过程里避免。	21, 29
设计	在一个生产单元中, 不同的部分或设备布置和联结起来, 也参见清单第8段。	57
文件化	保存书面的信息 (如程序, 清洗记录, 批次卡, 分析结果) 以及保留的样品, 见6.4 章和检查表第6节。	21
干燥制剂	固体制剂的同义词	34
干燥磨碎	示意性的生产单元	34
EC	乳化浓缩剂型 (以溶剂为基料的制剂剂型)	
ECPA	欧洲农作物保护协会	16, 19, B-I
EPA	环境保护署 (美国)	26
软管	在没有安装硬管的情况下, 软管用来传送物料, 在交叉污染预防管理中要特别注意	23
冲洗	固体的惰性物质, 用于从生产单元除去残留的产品	35, 36
流化床	一种生产颗粒制剂和/或干燥颗粒剂的方法	9, 15-19, 21, A-II
制剂	1、为了活性组分应用, 必须将活性组分和非活性添加物进行配制 2、一种剂型的生产	17, 19, A-II
制剂装置	生产制剂产品的生产装置	
HEPA	高效过滤器 空气传播颗粒的高效过滤器的通用名词	
高活性除草剂	施用率通常在50g a.i./ha 以下 除草剂磺酰脲类, triazolopyrimidine sulphonanilides, 咪唑啉酮 这绝非是一张全面的列表, 还有一些其它除草剂属于此范畴	11, 14, 20
IBC	中间散装容器: 盛装液体或固体的可移动容器, 容积在200 L和 5,000 L之间	43, A-VI

术语	解释	页码
信息交换	在客户和代工厂之间交换污染有关信息 (例如:危害植物的毒性,无可见影响水平,分析法等) 在不同的顾客和/或者来料加工服务商之间的交换	A-VI
ISO 容器	5和25立方米之间的液体的ISO标准容器,可用于道路, 轨道或者船运输产品	32, 43, A-VI
检测极限	确定能被检测到的最低的残留杂质浓度, 被监测到的信号是残留杂质产生的,而不是其它如仪 器噪声引起的。	41
量化极限	在可接受精度情况下,可重复检测到的最低的残留杂质浓度 (信号与噪音比为10)	41
低施用量除草剂	美国环保署分类:活性组分的施用量小于等于 0.5lb/acre相当于小于等于560g/ha	18-19
制造	合成和/或制剂,和/或包装(灌装,标签等), 和/或重包装	A-III
生产基地	在相同或不同的建筑内,可能包括多个生产装置	
MSCSG	制造和供应链管理委员会,欧洲植保协会中的一个团体, 可能会影响行业制造物流政策	
NOEL	无可见影响剂量或无可见作用剂量, 活性组分对特定测试物种不产生任何可见影响的最大施用量	5, 6, 12, 16-18, A-VII
非作物害虫控制	在工业区,铁路,公共地区,家庭,运动和娱乐场所,建材原料 (如木材)的昆虫,杂草和菌等非作物害虫的控制	49
正常施用量除草剂	美国环保署分类:活性组分的施用量大于0.5lb/英亩, 相当于大于560g/公顷	18
包装/分装	在本手册中,分装和包装可以互换使用, 都是指将产品封闭和保护起来以便于储存,分送,销售和使用	
包装装置	用于包装的生产单元	
杀虫剂规范通告96-8	1996年10月31号签发的美国环保署文件, 对于在美国生产销售的产品,规定了转换产品生产 种类时的清洁标准,如从杀虫剂转到植物生长调节剂	B
前/后客户	表明这些客户的产品在相同的生产装置上生产的顺序 (适用合成、制剂、包装和重新包装)	附录A
产品	中间体、活性成分、原药浓缩液、活性成分的预混合、 制剂产品(散装、临时的或者最后销售包装)	附录A-III
生产安排	计划不同的产品的生产顺序; 不同的顺序可以导致相当不同的清洁水平	

术语	解释	页码
生产装置	定义见4.1节 隔离见4.2节 清理见第6节，尤其是6.3节	
泵	作为共用的设备清理	11, 30, 32, 43
回收	粉尘，见6.3节 返工 清洗或冲洗的材料，见清单第6.1.8节 检查清单5.4节 样品，见清单第10节	11, 29
放行标准	清洁标准值的同意词	
放行程序	对于一个工厂/生产装置： 在产品或装置结构改变的情况下，生产单元能正式的被允许生产下一种产品前，必须遵守的组织程序，见清单5.5节；对于转换产品，见清单5.6。	13
残留杂质(RI)	痕量的在同一生产线生产的前一种产品（特别是活性组分）出现在后一产品中	10, 22, 24, 27 41, A-III
留样	生产批次取样储存以便以后确认其质量，见8.7	54
RI	残留杂质的简写-主要是前一个产品的活性组分	
RIL	残留杂质水平值，清洁标准值的同义词	附录A-II
清洗液	液体(水或者溶剂)从一个生产单元中洗涤残余产品	
灭鼠剂	控制啮齿动物老鼠等的产品	4
安全剂	一种加在农药制剂产品中的化学物品，旨在减少或消除农药对特定植物的毒害作用。典型的例子是安全剂	4
安全技术说明书	政府部门要求的数据，保证工人保护和治疗的数据。	42
安全系数	被用来在计算清洁水平中提高安全边际。每一公司负责自己设计其安全系数。安全因素通常在2到10之间变化。	10, 18, 19, 41
取样	取样应该遵循一个已经经过协议的计划（如何，怎么样，什么时候，在何处，样品量大小，如何存储样品，以及多长时间应该储存）	6, 19, 27

术语	解释	页码
SC	悬浮浓缩剂（一种水基的制剂类型）设计为流动型。	
种子处理	处理种子保护他们以免受到昆虫或者疾病的危害。 发芽种子可能比长成植物对农化产品更敏感。	7, 20
物料隔离	原材料和产品的单独存储等等 除草剂/非除草剂的使用	
固体冲洗材料	固体惰性材料用于将生产装置中的残留杂质去除， 如斑脱石、高龄土、沙子、硅石、糖、滑石。	27
磺酰胺	高活性的除草剂的类别	附录B
临时标签	在最终的产品标签的运用之前， 使用一个包装产品的识别标签	43
定制加工厂	某一公司在合同的基础为顾客制造产品，与承包商， 合同制造商是同义词	13, 15, 附录A-III
使用过的清洗材料	“清洗液”和“使用过的冲洗材料”的通用语	
吸尘器	被用作便携式设备	43
擦拭检验	一种测试表面清洁的方法，用滤纸或者布擦拭表面， 然后分析其活性组分含量，以此确定表面清洁的方法	34
WP	可湿性粉剂（剂型）	

定制生产的预防交叉污染标准指南

目录	页码
1. 介绍	附录 A-II 65
2. 目的	附录 A-II 65
3. 范围	附录 A-II 65
4. 政策发布	附录 A-II 65
5. 缩写/定义/术语	附录 A-II 65
6. 职责	附录 A-III 66
7. 信息的交流	附录 A-IV 67
8. 设立无可见影响水平和计算清洁标准值	附录 A-V 68
9. 对加工制造商的最低要求	附录 A-VI 69
10. 对客户的最低要求(成员公司)	附录 A-VI 69
11. 合同加工操作的建议	附录 A-VI 69
清洁标准值计算的例 1	附录 A-VII 70
清洁标准值计算的例 2	附录 A-VIII 71

1. 介绍

残留杂质污染产品是任何多用途化学合成、制剂、包装设施共同面临的问题。污染能导致敏感目标作物或非目标作物的不良反应，并可能引致法律问题。也会影响整个工业的声誉和形象。

2. 目的

这些指导方针的目的是保证农业化学品的质量，预防在合同加工过程中发生交叉污染。这将需通过以下措施来完成：

- 在客户和制造商间设定交叉污染预防的最低标准。
- 客户和定制加工厂之间信息交流，客户之间直接交流便于进行合适的风险评估。

所有成员公司和潜在的现存的和加工商均可获得这些指导。贯彻这些指导方针对客户和加工商是互利的。贯彻执行交叉污染预防是每个公司和加工制造商的职责。

3. 范围

- 提供交叉污染预防的最低标准应写入委托加工的合同/协议中；
- 在成员公司之间，成员公司与定制加工厂之间进行交叉污染预防的相关信息交流；
- 在合成、制剂、包装和分包装中遵循交叉污染预防标准；
- 为定制加工厂的交叉污染预防设置最低标准；
- 不包括在此文件范围中的有：
 - 农场方面的交叉污染预防（例如储罐的清理）；
 - 生物科技和种子方面的问题，种子生产过程中转基因或非转基因污染；
 - 在批发商和经销商运输和存储散装成品，贯彻针对散装成品交叉污染预防措施的指导方针，是每个成员公司和地区作物保护组织的职责。

4. 政策发布

成员公司承诺以下几条：

- 他们将保证他们的上市产品不包含残留的未在产品标准中列明的活性组分。该杂质的含量危害作物安全或使用效果、甚至不符合法规标准。各成员公司根据风险评估要求，各自制订限制标准。
- 指定专门口径代表公司对交叉污染预防发布权威信息。
- 一个委托加工生产的公司需提供足够信息帮助该加工企业的下家客户进行适当的风险评估以及设置残留限量标准。

5. 缩写/定义/术语

- **A/F/H/I/N/PGR/R:**
杀螨剂/杀菌剂/除草剂/杀虫剂/杀线虫剂/植物生长调节剂/灭鼠剂

- **ARIL,ACL,RIL和放行限制：**
这些术语被不同成员公司使用，并形成了关于清洁标准值的交流基础。

- **ACL:**可接受的浓度值
- **ARIL:**可接受的残留杂质的浓度值
- **RIL:**残留杂质的浓度值

- **清洁标准值**

前一产品的活性成份或任何其它外来物质在后续产品中的含量如果低于某一标准值，将不会导致任何不利的生物学的或毒理学或生态学影响或法律问题。该标准值为清洁标准值。

- **客户**

委托加工商为其加工生产产品的公司。

- **产品交叉污染**

不在产品规格里列明一个组成部分，其存在的浓度已对产品安全性或产品效用有不良影响，或不满足法规的要求。

- **制造**

合成、和/或制剂、和/或包装（灌装、标签等）和/或重新包装。

- **NOEL:**

无可见影响剂量：以克/英亩为单位的活性成份的最高水平，在此剂量下对目标作物无可见不良影响。

- **上家/下家 客户**

表明这些客户的产品在相同的设备里生产的前后顺序（合成、制剂、包装和重新包装）

- **产品**

中间体、活性成分、技术浓缩物、有效成分的预混合物、制剂终产品（散装或者最后的销售包装）

- **残留杂质**

存在于后续产品中的，在同一台设备上生产的前一产品的原药的残留含量。

- **定制加工厂**

一家公司在合同的基础上为其客户制造产品。

6. 职责

后续客户的职责：

- 定义自己产品中前面客户产品的活性成份的清洁标准值。
- 指明清洁标准值是否在后续产品中或清洗物料中达到，无论如何，最终产品必须达到被同意的清洁标准值。
- 建立并且同意任何其他要求，例如：产品隔离、标签和仓库存储。
- 进行详细的现场检查和其他尽职活动（包括清理过程和结果），并且适当支持合同加工商。
- 在与合同加工商签定的合同中要包括以上这些内容。
- 从先前的客户那里获得的信息只用于交叉污染预防。
- 通知合同加工商任何运送到其现场的产品的相关的特殊风险（如高活性除草剂）。
- 检查并必要时更新与合同加工商的合同、协议。

合同加工商的职责：

- 按第9章规定的交叉污染预防要求，达到客户的最低标准。
- 告诉下家客户与上一家客户谁联系。
- 清洗设备达到标准并且保存达到标准的文件记录。
- 满足后续客户的任何其他要求，例如分离、标签、同时生产、现场其它产品的信息、和仓库的信息。

前家客户的职责：

- 根据第7部分要求，为将使用同一设备进行加工生产的下家客户提供任何可得到的信息。
- 根据第7部分要求为合同加工商提供任何可得到的信息。

免责声明

不管提供怎样的信息，决定清洁标准值是下家客户全部的责任。
进行清洗过程和证明清洁取得的结果，是合同加工商的责任。

先前客户提供相关信息供后续客户做风险评估之用，在任何情况下不对其产品的活性成份在后续客户的产品中引起的任何问题负责；这样的责任仅仅属于后续的客户。如果当地立法比这些指导方针严格，以法规为准。

7. 信息的交流

定制加工厂必须把下列信息提供给后续的客户：

- 在生产线的任何部分的先前产品的有效成分的名字。如果保密协议限制，跟上家客户谁联系可以获得产品名称？若定制加工厂加工过高效除草剂产品，下家客户可能要求知道此产品什么时间在该设备里生产，以及在高效除草剂和下家客户的产品之间还生产了些什么产品？
- 用于后续产品进行合成/制剂或包装的生产装置的结构，确定此结构是否与用来生产两种先前的产品的那个装置相同。
- 可能对交叉污染预防有影响的设施实际布置的信息。
- 并行操作的信息，重点在分隔的程度和通用设备(包括像辅助设备，如工具、真空吸尘器、铲车卡车一样的辅助设备)和人员。
- 与交叉污染预防相关的生产顺序的改变的信息。

先前客户应后续客户要求可能在可能情况下必须提供下列信息：

- 确认存在于它的产品中的有效成分。
- 这种先前的产品登记适用的庄稼和害虫范围。
- 应用的方法：发芽时施用，处理种子等。
- 无可见影响水平：在后续产品登记施用作物上无可见影响水平的计算和确定（如作物施用时生长阶段，施用方法，施用量）。
- 若缺乏相关作物无可见影响水平值信息，提供有关作物的类似信息。
- 标识的最小和最大用量。
- 基于最坏情况，根据美国环保署 杀虫剂规章第96-8 通知的产品的分类，也就是产品(不管剂型)应用如果按正常施用量同时也按低施用量使用，就应该表明这是一种低施用量除草剂。
- 取样做实验以建立缺失的产品无可见影响水平值。
- 如果产品还未商业化，信息交流协议根据个案决定。如果被请求，后续的客户必须把下列信息

提供给先前的客户：

- 已登记的农作物。
- 应用的方法，如发芽后施用、种子处理等。

如果定制加工厂要求，前客户必须给定制加工厂提供下列信息：

- 分析的标准。
- 测定后续客户要求的清洁水平的分析方法。如果可以提供这些分析方法，定制加工厂要证实这些方法在他们的实验室能实施。
- 清洁方法。如果可以提供这些清洗方法，定制加工厂要证实这些清洁方法在他们的工厂、设备和装置中有效。

与前家客户提供的信息有关的免责声明

先前客户提供的全部信息，包括关于生物学的特性、确定微量物质的分析方法、它的有效成分的清洁方法都应该是准确的；但是先前的客户不对信息的充分性以及使用该信息的评价结果负责。提供该信息不包含任何明示或暗示的保证。分析方法是与特定设备和具体实验室有关的，而清洗方法是针对特定场所、装置构型和具体设备的。因此，这些方法只被认为是指导方针。

在前家客户、加工商以及后家客户之间的信息交流是保密的。每个合作伙伴根据具体情况决定是否签署保密协议。

8. 设立无可见影响水平和计算清洁标准值

- 参考美国环保署 杀虫剂规范通知96-8(看见第1附录)。在美国出售的产品必须与在这个通知内列举的值相符。这些值可以据公司的意愿作为在其他地区的指导规范。如果生物学的数据表明清洁水平应该比美国环保署 规定的值更低，则采用生物学的数据（见附录A-V 例1）。如果生物学数据明显高于美国环保署 通知中列出的数据，以美国环保署 通知中的数据为准（见附录A-V 例2）。
- 清洁标准值的计算：

$$(\text{以ppm表示}) \text{的清洁水平} = (10^6 \times \text{NOEL}) / (\text{SF} \times \text{AR})$$

定义：

AR=后续产品最大施用量（克或毫升制剂产品/ha）

NOEL= 无可见影响水平（克活性成份 /ha）

SF=安全系数

- 用于计算清洁水平的NOEL是基于前一产品活性成份对后续产品所登记的最敏感作物的生物效果。在确定NOEL时，所有有关的信息应该被评估，如有可能，现有的田间试验和玻璃房试验数据应该被使用。当公司交换他们有效成分的相关信息时，他们需要关于NOEL怎样被确定的细节。
- 安全因素由单个（下家）公司决定的，通常从2到10的范围内。

9. 对加工制造商的最低要求：

这些项目将被包含在客户和定制加工厂之间签订的合同或协议里。

个别的客户可能增加细节和附加要求

- 定制加工厂必须配合交叉污染预防的全面技术审核；
- 定制加工厂必须遵循在第7部分中的“信息交换”要求；
- 定制加工厂必须能跟踪物料，并且必须保留客户要求的全部相关记录以确保可追溯性。
- 必须有足够的分析的能力可满足客户关于清洁标准值的要求。分析设施或者在定制加工厂现场，或者在经过同意或批准的地方（委托实验室或客户的分析实验室）。如果委托其他实验室分析，定制加工厂需自行保存相关数据。

- 书面化的产品转换程序，包括清洗程序和一个经过客户同意的检查清单。
- 现有的人员和新招募的人员(在被允许参加生产过程之前)的交叉污染预防训练，以及培训的永久记录。
- 基于客户的风险估计的结果，分开两个同时进行的生产操作。
- 根据客户要求，完整和永久地标识全部设施和设备(包括辅助设备)、原料、在线产品和产成品容器和废弃物容器。
- 根据共用设备(软管、泵、工具、铲板等)使用的风险评估结果，建立良好的程序、例如限制移动、标识、以及设备可追溯的使用历史。
- 未经书面通知后续客户，对设备构造不能进行改变。
- 未经书面通知后续客户，不能改变生产顺序。
- 未经客户许可，样品不能回收，如不能返回生产过程中去。
- 未经客户许可，不得返工(混合、再循环)，客户可以坚决要求书面化的返工程序。
- 万一没有最后标签(如：国家/产品标签、运输标签)的产品，要求至少有标识(批/批号、产品名称)明确区分产品。
- 一贯维持良好的工作场所清洁工作。
- 除非客户特别指明，生产过程中，以前用于其他产品的容器(IBCs, ISOs, 大袋子)的重新使用被禁止。
- 遵循客户要求的样品保留时间和保存条件。
- 定制加工厂必须在其场所任命一个对实施交叉污染预防指导方针负责的人。

10. 对客户的最低要求 (成员公司)

- 欧洲植保协会 成员公司，即客户，将提供能够权威性地代表公司在交叉污染预防的各方面发言的人员。
- 欧洲植保协会 成员公司将把这些指导方针融合进与定制加工厂们签定的生产合同中。

11. 合同加工操作的建议

- 欧洲植保协会 成员公司建议，除草剂特别是高活性除草剂在并行操作中与非除草剂分隔开(A/F // N / R杀虫剂，杀菌剂，杀鼠剂等)。要求的分隔开操作的数量由两个公司基于有关产品和它自己的风险估计确定。
- 欧洲植保协会 成员公司不赞成在相同的设备里依次生产除草剂(特别是高活性的除草剂和非除草剂)和非除草剂产品(A/F//N/R)
- 无论何时高活性除草剂依次或同时与普通除草剂安排生产，建议欧洲植保协会 成员公司要做充分的风险评估。

附录A-V 清洁水平计算的例子

例1，从唑草磺胺到吡氟氯禾灵的产品转换表明，根据美国环保署的指导方针的清洁水平不能自动保证一个足够高的避免交叉污染事故的安全边际。

唑草磺胺

- 高活性的三唑嘧啶磺酰胺类产品
- 登记于谷类和玉米用于宽叶杂草的控制
- 登记最高的施用量是25克活性组分/每公顷

吡氟氯禾灵

- 剂型中含108 克活性组分/升的制剂产品
- 施用范围很宽，登记用于控制已长出的多种宽叶杂草，包括很多蔬菜。
- 施用最大剂量2.0公升制剂产品/公顷

从美国环保署指导方针引申的清洁标准值

- 7 类：低施用率除草剂
- 100 ppm的清洁水平值被允许。
- 在吡氟氯禾灵除草剂的最高施用量情况下，此清洁标准值可导致每公顷应用了唑草磺胺 200毫克。

基于叶子的无可见影响水平数据的清洁水平

- 登记施用吡氟氯禾灵的作物中对唑草磺胺最敏感的是油菜。
- 唑草磺胺在油菜叶子上的NOEL是每公顷0.002 克 活性组分唑草磺胺。
- 因此：清洁水平是 $(10^6 \times 0.002) / (10 \times 2,000) = 0.1 \text{ mg/litre (0.1 ppm or 100 ppb)}$

结论：

- ✗ 基于美国环保署 指导方针的清洁水平允许唑草磺胺含量高于其在最敏感作物的NOEL值 100倍，明显不足的生物安全边际。
- ✓ 基于唑草磺胺叶子的无可见影响的清洁水平不存在这个问题

例2，从生产氟氟草酯 转化为生产氟吡甲禾灵，说明基于生物学决定的清洁标准值有时候比美国环保署允许清洁标准值高得多。这与美国的情况无关，在那里美国环保署农药规章第96-8 通知必须被执行。然而在其他地区这点是重要的，制造商可能倾向使用基于生物学清洁标准值，它能在不显著影响安全边际的情况下减少清理时间和废物数量。

氟氟草酯

- 200 克活性组分/升
- 在阔叶作物中具有高选择性
- 登记用于水稻田已生长杂草控制
- 最高登记施用率是200 克活性组分/公顷。

氟吡甲禾灵

- 剂型中含108 克活性组分/升调制产品
- 施用范围很宽，登记用于控制已长出的多种宽叶杂草，包括很多蔬菜。
- 最大量剂量2.0公升制剂产品/公顷

从美国环保署指导方针得到的清洁标准值:

- 7 类：低施用率除草剂
- 100 ppm的清洁水平值被允许。
- 在氟吡甲禾灵除草剂的最高施用率情况下，此清洁水平导致应用氟氟草酯200毫克/公顷 (0.2 g a.i./ha)

基于叶子的无可见影响数据的清洁标准值：

- 登记施用氟吡甲禾灵的作物中对氟氟草酯最敏感的是大豆。
- 氟氟草酯在大豆叶子上的无可见影响水平大于400 克活性组分/公顷
- 因此：清洁水平是 $(10^6 \times 400) / (10 \times 2,000) = 20,000 \text{ mg (20,000 ppm)}$
- **由于法规原因，清洁水平不能超过 1,000 ppm**

结论：

- ✘ 基于美国环保署指导方针的清洁标准值能使氟氟草酯在氟吡甲禾灵制剂产品中的含量低于最敏感庄稼作物NOEL 200倍。
- ✓ 考虑法规因素，基于叶子的无可见影响水平的清洁标准值仍然比基于美国环保署 指导方针的清洁标准值高10倍。

美国环保署农药法规第96-8号

免责声明

发布于1996年10月31日的美国环保署农药法规公告96-8号，其中文翻译文件未经美国环保署农药办公室的核实和批准。该手册的编者认为翻译文件是正确的并忠实于原文，但是，作者即欧洲作物保护协会的制造和供应链指导委员会、国际植保协会及其成员公司没有给出任何明确的和隐含的担保。使用该中文翻译文件的读者应该根据自己独立的判断来评估提供的信息及其相关风险



农药规章第96-8 通知

10月31日, 1996年

注意：农药产品注册的负责人

科目：农药有效成分的显著毒性水平

此通告提出了环境保护组织（环保署）的对于术语“严重毒害水平”的阐述：它适用于农药产品中有效活性成分的污染物。通知提出了基于风险的存在严重毒害的污染物浓度。这些浓度依照被污染的农药的种类和农药的污染物类别来进行定义。按照此规章，登记者必须就超过严重毒害水平的污染向环保署报告。本通告还提出了此类污染的汇报程序。

以下污染情况是被本通告排除在外的：

- (1) 作为污染物或被污染产品的灭鼠剂；
- (2) 在发酵罐中制造的以及被活性微生物农药成分污染的微生物及生化农药。
- (3) 被其他植物农药的活性成分所污染的植物农药。

环保署意欲阐明本组织对于显著毒性的杂质水平的早先的立场，这一定义也适用与其它农药活性组分污染那些被此公告排除在外的农药的情况。换句话说，这三种被排除在外的农药中的如果任何浓度污染物都被认为具有潜在的显著毒性，都必须向环保署提出报告。

I. 背景

环保署要求所有显著毒性的杂质都需要作出报告并作为产品注册的一部分来接受。环保署同时也要求了登记者在活性成分的技术等级和完整系统生产的产品上限定出显著毒性杂质的上限。同时也需要对其他的杂质作出上限的标准。

在环保署发布这些规章的同时，它并没有对如何确定一种杂质是否是显著毒性水平作出定量的标准。但环保署规定，产品中任何浓度的其它活性组分作为杂质和污染物，具有潜在的显著毒性水平，必须向环保署做出书面的报告。没有报告这样的杂质违反FIFRA 的12部分(a)(1)(c)

(产品组成与环保署登记的组成不同)。

环保署曾在其颁布汇报规定时明确指出，当获得更多关于杂质的新资料时，术语显著毒性一词可作进一步详细解释。根据在公告的建立过程中所做的系列分析，环保署决定对某些农药（见下IV节）建立了能够用来判定其活性成分显著毒性的通用的定量数据。因此，环保署今天对“显著毒性”条款的定义做出了更加深入的解释。

在通告的第IV节中，环保署为一般意义上认为是“显著毒性”的污染物都做出了基本危险等级的设定。根据通告的目的，污染物定义为任何一种没有在产品列入产品的保密配方中或者列入讨论的杂质名单中。本通告只涉及作为活性成分的杂质；环保署对于其他类型杂质的定位不变。

再者，对于在1977年7月11日制定并在1991年3月4日修改主要农药的强制政策中的条款，本通告并没有作出修改。Bulk Policy政策是适用于对于主要农药重新分装的40CFR部分158标准的重要组成部分。特别是，环保署认为，注册者与分装者双方都为产品的完整性负责，这与在Bulk Policy 政策中的条款一致。

II. 目的

环保署决定的交叉污染的阐述如下：

1. 确认交叉污染是一个事实，并不是所有的交叉污染都是有问题的；
2. 制定出一个明确的标准，可供环保署/政府及其他相关受控行业使用；
3. 确保所允许的交叉污染不要造成过度的不利影响；
4. 将环保署和注册者的文件工作负担减低到最小；
5. 始终对产品负责维护，从注册者到最终用户；
6. 不排除市场和个人的解决方法来纠正已经出现的问题。

III. 方法

环保署认为一个以风险为基础的方法最可能符合目标要求。

环保署把风险划分出几个端点，包括人体的健康，混入食品，地表水污染及生态影响，以此来决定哪一端点对于交叉污染最为敏感，什么污染水平可以容忍，人体和环境不会受影响。对于每一个端点，他们都做了一个分析来评估可能出现的最坏情况或一系列类似最坏的情况，总体来看，是否可决定保护性的污染浓度。环保署把污染物和农药分为几个类别（见第四部分表）来制作出一张有关于显著毒性浓度的表格。

下面的端点都经过考虑。在大多数情况下毒性对于目标植物来说都是最敏感的端点，另外就是决定毒理学重要性的有限因素。

人体健康影响。因为由一种特定的活性组分引起的交叉感染是断断续续发生的事件，短期接触是最有可能的。因此环保署把注意力集中在那些可能接触受污染产品的个体上。对于人体健康风险的分析表明，交叉污染对人体的急性毒害风险是可以忽略的。虽然断断续续的污染是最有可能造成交叉污染的原因，但是在某一种类的农药中相同活性组分的污染可能在很长一段时期

内才出现。环保署的分析结果说明长时期暴露于交叉污染中，对人体健康造成的风险不大。

环保署也考虑了应用于人体的杀虫药对人体的污染（如驱虫剂），计算出在通知规定的浓度下，得出了交叉污染对人体健康造成影响的风险几乎可以忽略不计的结论。

混入食品。理论上讲，污染可以造成食物和饲料中存在农药残留，残留允许值未确定或已超过建立的允许值。在这种情况下，食物或饲料在食品联合会、药品监督委员会和化妆品联合会的标准下被掺杂。环保署的分析表明这是一种极不可能发生的事件。另外，由于具有特殊定的活性组分的交叉污染是断断续续地低水平发生的，环保署相信由于未知名的污染物质的潜在暴露或由于农药残留造成的饮食风险是可以忽略的。

地表水。当地沙质土壤和水层较薄加大了地表水受污染的可能性。佛罗里达州农业部和消费者协会(DACS)利用一系列的关于渗透性，农药半衰期和产品使用率的保守假设，建立了一套初步的地表水污染模型。环保署接受了DACs的结论：虽然当地地表水污染的可能性存在，但不用担心，因为污染物浓度在允许的范围下，转移到地表水中的浓度不会对人体健康造成严重的危险。

生态影响/危害植物的毒性。在对从交叉污染的潜在生态危害（如，对鸟，水生物，植物）的初步调查的基础上，环保署认为植物毒性或者危害植物的毒性对于相对低浓度的污染物来说是最敏感的部分。环保署认为危害植物的毒性最大的潜在危害性是对生态环境的危害。环保署的毒性分析集中在交叉污染农药直接使用于陆地植物，因为这个情况相对于其它接触路径如流失农药接触和偏离目标作物接触，更能代表了最高的接触水平。

环保署以植物毒害性为关注端点进行了数个风险分析来决定合适的显著毒性水平。这些分析在技术支持文件中被提出来（见章节VII中关于如何获得更多信息）。

不包括某些微生物和生物化学农药和植物农药。很多微生物和某些生物化学农药是在发酵桶中制作出来的。当这个发酵桶也生产另一种不同的微生物农药的活性成分的时候，造成污染的可能性将大大增加。定量标准是不适合确定微生物农药的活性成分是否为“显著毒性”的污染物。这是因为微生物可以在环境中大量繁殖，特别是在目标害虫宿主存在的情况下。20PPM到1000PPM作为显著毒性水平的衡量标准当应用到微生物农药的活性成分，可以允许每克或每毫升农药中有成百万的污染的微生物的存在。这也不能被假设成这种水平的污染是显著毒性的，特别是没有目标生物体的情况下。

环保署正处于为监管植物农药制定方针政策的过程中，包括决定监管的范围。因此，一旦农药的准则定型了，是否把定量标准作为显著毒性水平应用到植物农药的决定就会做出。申请者或者登记者自愿把植物农药提交给环保署监控，在本文章节V中讨论过的报告将依然有效，除非立法改变。

IV. 污染物的显著毒性水平

下面表格定义了环保署普遍认为是显著毒性的污染物水平。污染物存在的浓度高于表中所列出的浓度值，通常被认为是显著毒性。每一个污染物都应该单独考虑。

污染物的显著毒性的等级

这种显著毒性指标被广泛应用到已经销售或者分销的已经登记过的产品中，不管容器是不能分装的（即包装产品）或者是可以分装的（即散货）。显著毒性指标并不应用到不被销售或者分销的产品中，比如在最终用户的应用设备上的混合罐。

种类	污染物类型	被污染的农药类型	显著毒性水平(3) (ppm)(4)
1	杀虫剂(5), 杀真菌剂, 灭螺剂, 及杀线虫剂	任何杀虫剂, 杀真菌剂, 灭螺剂, 杀线虫剂, 除草剂, 植物生长调节剂, 落叶剂, 及干燥剂	1,000
2	除草剂, 植物生长调节剂, 落叶剂及干燥剂	所有农药 (6) 在污染物被接受使用的产品标注的地点	1,000
3	除了低施用量除草剂 (7) 以外的所有农药 (6)	杀微生物农药	1,000
4	一般施用量的除草剂(8) 植物生长调节剂 落叶剂, 及干燥剂	所有除草剂, 植物生长调节剂, 落叶剂, 干燥剂	250
5	所有农药 (6)	适用于人类身体的杀虫药(6)	100
6	一般施用量的除草剂、植物生长调节剂、落叶剂、及干燥剂	所有的杀虫剂, 杀真菌剂, 杀螺剂, 及杀线虫剂	100
7	低施用量的除草剂	低施用率的除草剂	定量水平(9)或 100ppm, 数值大的
8	低施用率的除草剂	普通施用量的除草剂, 植物生长调节剂, 落叶剂, 及干燥剂	定量水平(9)或 20ppm, 数值大的
9	低施用率的除草剂	非除草剂/植物生长调节剂/落叶剂/及干燥剂的农药(6)	定量水平(9)或 1ppm, 数值大的

注解：

- (1) 依据本通告，污染物是没有列在产品配方中的保密声明部分的一种活性组分或列在杂质讨论部分的活性成分的污染物。
- (2) 以下污染情况是被本通告排除在外的：

- a) 作为污染物或被污染产品的灭鼠剂；
- b) 在发酵罐中制造的以及被活性微生物农药成分污染的微生物及生化农药；
- c) 被其他植物农药的活性成分所污染的植物农药。

环保署意欲阐明本组织对于显著毒性的杂质水平的早先的立场，这一定义也适用于其它农药活性组分污染那些被此公告排除在外的农药的情况。换句话说，这三种被排除在外农药中的任何浓度污染物都被认为具有潜在的显著毒性，都必须向环保署提出报告。

- (3) 此专栏介绍了显著毒性的水平，也就是，浓度在环保署规定的浓度的或在此规定浓度之上的都被认为是显著毒性的污染物。
- (4) 浓度被定义为以ppm为单位，根据污染物质量含量与制剂产品质量之比。
- (5) FIFRA对于昆虫包括微生物及未被科学分类法分类的节肢动物均定义为昆虫。
(见FIFRA第2部分的(o))
- (6) 短语“所有农药”和“某种农药”不包括在(2)中被特别去除的农药种类。
- (7) 依据本通告，低施用率的除草剂被定义为标出的最大的活性成分施用量低于或等于每英亩0.5磅除草剂活性成分。
- (8) 依据本通告，普通施用率的除草剂被定义为标出的最大的活性成分施用量大于每英亩0.5磅活性成分。
- (9) 依据本通告，量化水平是指环保署或者其代表可完成的量化水平，使用了适用于当时便于规章执行的一种分析方法。

对于第7, 8, 9类来说，定量的标准已经包含在表格中。因为环保署目前还没有分析方法来检测和定量这些活性组分在其它产品中的含量低于第七类的100ppm。(或者低于第八、九类的标准)。环保署无意去设立一个无法实施的标准。相反地，环保署也不想设立一个不断变动的标准，因为分析方法会持续不断地改进。因此，在定量限值降到100ppm之前，第七类的量化标准将作为合格水平。这个标准将是100ppm，而这个限值是基于一显著毒性而定的。依据本通告，量化水平是指环保署或者其代表可完成的量化水平，使用了适用于当时便于规章执行的一种分析方法。

在选择表格中的标准时，环保署试图在更好的保护与花费/负担之间达到合理的平衡。如果未来的经验表明这些数值没有充分地给予保护，那么机构也许会认为修改显著毒性标准是合情合理的。

环保署相信表格中的这些数值对于大多数的污染物/污染产品通常是给予保护的。因为考虑每一种污染物/污染产品的排列顺序是不可行的，而且，污染物浓度低于表格中的浓度，有时也可能出现不良影响。

环保署意识到这些标准不会阻止所有可能的不良影响事件的发生，它不是零风险的标准。比如说，环保署发现这样一种情况，正常施用率的除草剂污染了杀虫剂程度小于100ppm(如第6类别所示)，而植物会受到伤害。环保署会继续用其它法规工具处理这种情况包括FIFRA的第6部分的(a)(2)。

因此这篇说明并没有向申请人或登记者从要求上解释环保署关于在FIFRA的第6部分(a)(2)和环保署所控制的40CFR 152.50(f)(3)的事实上的材料。如果申请人或者登记者所掌握的实际材料并不是之前报告给环保署所说明的那样，产品中的污染物给人和环境带来风险，虽然其含量低于上述表格中定义的含量，这种材料必须上报给环保署。没有适时地将此类材料上报环保署，将是一种对FIFRA的第12部分(a)(2)(b)(ii)和(a)(2)(N)的违背。进一步说，销售和分销任何产品含

有未报告的污染物的浓度超过通知中规定的值是对FIFRA第12部分(a)(1)(c)的违背。

V. 登记者所应该做的

污染物水平等同或超过显著毒性水平

如果申请人或者登记者知道或者有理由相信环保署所认定的显著毒性某种污染物（如；活性组分含量等同于或者超过表格中的相应的标准）是存在的，那么他/她就必须展开关于杂质可能形成原因和数量大小的讨论研究，其出现和40CFR 158.167(c)是相一致的。环保署接着就将依法做出决定，是否批准登记或补充材料，在FIFRA监控小分销和销售产品。污染物浓度等同或超过显著毒性水平，而在获得环保署的登记改进许可之前分销或销售农药也是一种违法行为。无论预期到污染将在生产和销售过程中的何处发生，报告都是很必需的。将40CFR158.167的规章序言作为指示公式化利用的已登记的材料并不要求寻找同样的材料或者达到他们购买的已登记的杂质标准的技术产品。制剂生产商使用登记的材料不需要了解购买的登记的原药的来源和杂质水平。环保署意识到这样的材料不可能被制剂生产商所掌握。

根据40CFR158.1679(c)为了递交展开的讨论研究，申请者或登记者必须提供给环保署以下材料:

(1) 污染物成份

(2) 存在着的浓度含量

上述材料应该按照下列地址送达给环保署

For US Postal Service submissions:

Document Processing Desk (PM Team #)
Office of Pesticide Programs (7504c)
U.S. Environment Protection Agency
401 M Street, S.W.
Washington, D.C. 20460-0001.

For courier deliveries

Document Processing Desk (PM Team #)
Office of Pesticide Programs (7504c)
U.S. Environment Protection Agency
Room 266A, Crystal Mall 2
1921 Jefferson Davis Highway
Arlington, VA 22202-4501

污染物浓度低于显著毒性水平

如果申请人或者登记者知道或者有理由相信某种污染物存在含量低于显著毒性标准，他/她就无需向环保署作出报告。不过要注意，如果生产或销售一种产品，其污染物浓度等同或超过显著毒性标准，该产品就违背了FIFRA，不论登记者是否了解。

不过，在这篇说明中提到的显著毒性标准之下，不利影响仍然有可能发生。提醒登记者有责任

必须依据FIFRA第6部分(a)(2)的要求，报告一切不利影响。尤其是，如果申请人或者登记者所掌握的实际材料并不是之前报告给环保署所说明的那样，产品中的污染物给人和环境带来风险，虽然其含量低于上述表格中定义的含量，这种材料必须上报给环保署。没有适时地将此类材料上报环保署，将是一种对FIFRA的第12部分(a)(2)(b)(ii)和(a)(1)(N)的违背。

该通知无意于免除登记人在州法律下需要承担的为污染物造成的损害所负的责任。

如以上所述，本通知的目的是为了告知登记人本署在适用40CFR第158部分的规定时将如何解释“显著毒性”这一术语。本通知无意于设立，任何当事方也不能依靠本规定获得任何可以通过诉讼执行的权利。当情况表明一种污染物的显著毒性污染水平与本通知设定的标准不同，环保署的官员可以采取与指导不同的行动。

环保署会采取必要的管制行动以确保一种产品的污染程度不会造成对人体健康或环境不合理的负面影响。

VI. 生效日期

本通知立即生效。

VII. 补充信息

公众对这一术语解释的评论、评论小结、反馈文件以及支持本通知的技术文件可以通过查阅文件号为“OPP-00424”的公众备案文件表而得到。公众文件表在: Public Docket and Freedom of Information Section, Field Operations Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency(7506C),Room1132, Crystal Mall #2,1921 Jefferson Davis Highway, Arlington, Virginia,22202.

版权保留。在未得到发行人事先书面允许的情况下，不允许对本手册的任何部分进行复制、在数据库或检索系统中的存储，或以任何形式如电子、机械、印刷，影印、胶片或其他方式予以出版。

© 版权 欧洲植保协会 2008, 布鲁塞尔, 比利时

Graphic design:



Keigoed^[e] graphic design, www.keigoede.nl, Almen, The Netherlands

ECPA

Avenue E. Van Nieuwenhuyse 6
B-1160 Brussels, Belgium

Tel. + 32 2 663 15 50
Fax + 32 2 663 15 60

E-mail: ecpa@ecpa.be
Internet: www.ecpa.be

CropLife International

Avenue Louise 1443
B-1050 Brussels, Belgium

Tel. + 32 2 542 04 10
Fax + 32 2 542 04 19

E-mail: croplife@croplife.org
Internet: www.croplife.org