

农药产品生产的交叉污染预防 指南与最佳实践



封面图片

对某一种“高活性的”谷物除草剂的用量反应研究显示，当该除草剂的用量达到谷物安全施用率量的千分之一时，该化合物会对油菜（Canola™）造成严重的伤害。当该除草剂的生产装置切换生产另一种选择性除草剂时，需要对设备进行彻底的清洗，以达到很低的清洁水平（见第6章）。

©植保国际协会2014版权所有

此文件中的内容及数据版权受植保国际协会保护。

农药产品生产的交叉污染预防 指南与最佳实践

免责声明

本手册所包含的信息是由植保国际协会事务委员会根据其掌握的最新知识编写而成的，但植保国际协会，及其成员公司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，均为事务委员会所推荐的最佳实践经验。在与加工工厂合作时，确保预防交叉污染预防措施的执行是植保国际协会各个成员公司的职责。

本手册为 2014 年发布的<Contamination Prevention in the Manufacture of Crop Protection Products, Guidelines and Best Practices>的中文译本。如有不一致，请以英文版本为准。

致谢

植保国际协会事务委员会对参与中文版翻译和校对的李名嘉和王庆（巴斯夫公司）以及陈斌（杜邦植物保护公司）表示感谢。

亲爱的读者

众所周知，我们整个作物保护行业致力于责任关怀®。因此，显然我们看到对交叉污染预防的资料进行更新的必要，与大家分享关于交叉污染预防的最新的最佳实践经验。我们希望您已经熟悉了我们的《实施交叉污染预防》手册。该手册于2004年首次发行，并于2008年更新至第二版，使得交叉污染预防的标准在整个行业得以提升。该手册是植保国际协会会员公司的交叉污染预防程序提升和发展重要的信息来源，也适用于这些成员公司的外部生产商（承包商）。

该手册在全球已经被翻译成法语，西班牙语，葡萄牙语，德语，俄语，韩语及汉语这7种语言版本，这一点充分体现了手册在全球的重要性。手册的第3版由植保国际协会的成员公司组成的专家团队编写。我们决定将手册名改成《农药产品生产的交叉污染预防指南与最佳实践》，因为这样更强调了我们为农药行业提供指导以帮助实施最佳交叉污染预防的使命。一次交叉污染事故可能会造成深远的影响：生产成本的增加，产品召回，产品处理可能给环境带来负担，以及声誉损害。此种信心的削弱可能不仅仅会影响发生交叉污染事故的企业，甚至会对整个行业产生影响。我知道我们的使命是提供高品质的农药产品，产品能达到符合标签上承诺的内容并没有任何副作用（如：非靶标生物或植物损害）且符合所有法规标准。换言之，我们传递的是可以信赖的产品。而惟有我们的行业的交叉污染预防管理到位，才能实现这一使命。那么是否有预防交叉污染事故的黄金法则呢？请允许我给你们提几点建议（你们可以从本手册中发现许多这样的建议）

- 对于生产工厂的任何组织，每个人首先要相信交叉污染预防的理念源自高层管理。
- 通过定期的培训，我们不断地被提醒交叉污染预防的重要性，避免产生自满的心理。
- 无论订单的交付多么紧急，也不要再在流程上找捷径，如：清洗程序进行“仅这一次”的减免。
- 有清晰的检查清单。
- 如果你恰好正在建设一套新的装置或者升级已有装置，请把“交叉污染预防”理念一直放在心上，否则你将错失一次重要的机遇。

我们已经要求专家们确保高度重视交叉污染的各个方面，并对工艺流程的各个方面进行指导，包括：生产、质量保证、计划（生产调度），清洗水平的确定以及采购。我相信你一定会发现本手册有很全面的信息，我也相信你们会对手册做一个全面的研究，并促使你们经常使用这些“指南”作为参考。同时编写小组还发起了一个主题与此相关的另一出版物《水剂农药微生物生长预防与控制》。如果你们生产水剂农药，我们建议你考虑采用该指南中描述的最佳实践用来优化预防微生物生长的方案。

George L. Poe
植保国际协会事务委员会主席

目录

致谢	4
前言	5
1. 介绍	11
2. 目的及使用范围	11
3. 案例和可借鉴的经验	12
3.1 案例1：不当的清洗过程	12
3.2 案例2：不当正确的清洁清洗标准	13
3.3 案例3：不当的清洗方法	14
3.4 案例4：对于生态毒理学风险的认识不足	14
3.5 案例5：没有报告转料失误	15
3.6 案例6：未能准确鉴别原料	16
3.7 案例7：不当使用或标识可互换的部件	17
3.8 案例8：共享的公用管线或公用工程	18
3.9 案例9：未能有效隔离两个制剂生产装置	18
3.10 案例10：受污染的实验室设备	19
3.11 案例11：不当的样品回收	20
3.12 案例12：原药包装桶没有标签	20
3.13 案例13：不当的标识	21
3.14 案例14：第三方采购原药	22
3.15 案例15：不正确的回收物料	22
4. 交叉污染预防要求	23
4.1 交叉污染预防政策	23
4.2 总体要求	24
4.3 管理责任	24
4.4 原药和制剂的委托生产	24
4.4.1 信息交换	24
4.4.2 外部生产商的最低要求	25
4.5 原药的采购	26
5. 交叉污染风险评估要素	27
5.1 生产装置的分隔	27
5.2 交叉污染风险评估中的关键因素	29
5.3 评估清洗能力	29

6. 清洗标准限值的确定	31
6.1 原则	31
6.2 除草剂清洗水平	33
6.2.1 除草剂的NOEL数据	33
6.2.2 安全系数	34
6.2.3 施用量	34
6.2.4 外部生产商的生产	34
6.2.5 除草剂清洗水平的计算方程	35
6.2.6 除草剂清洗水平的计算	35
6.2.7 建立除草剂装置清洗矩阵的例子	36
6.2.8 清洗矩阵对生产日程/顺序安排的影响	39
6.2.9 需要注意的额外的因素	40
6.3 杀虫剂清洗水平	40
6.3.1 清洗水平计算.....叶面喷雾使用	41
6.3.2 清洗水平计算.....种子处理使用	42
6.4 杀菌剂清洗水平	43
6.4.1 叶面喷雾杀菌剂清洗水平	43
6.4.2 用于种子处理的杀菌剂的清洗水平	44
6.5 在后产品中的清洗水平	44
7. 生产实践	44
7.1 鉴别进入生产现场的物料	44
7.2 产品转换与放行记录	44
7.3 确保物料交付正确的控制	45
7.4 便携式、可更换设备的共用	45
7.4.1 与活性成分的直接接触	45
7.4.2 与活性成分的非直接接触	45
7.4.3 工具	46
7.5 可移动和再利用的容器	46
7.5.1 可再利用的专用容器	46
7.5.2 可再利用的非专用容器	46
7.5.3 可再利用容器的标识	47
7.6 储存	47
7.6.1 储罐	47
7.6.2 化学品原材料存储	48
7.7 返工，混批与回收利用	48
7.8 标识	49
7.9 物料追溯性	49
7.10 生产装置/设备的整改	49
7.11 自我评估	49

8. 生产装置的清洗	50
8.1 生产计划	50
8.2 一般清洗程序	50
8.3 目视检查	50
8.4 湿洗	54
8.5 使用固体或惰性物质干洗	56
8.6 清洗能力的证明	56
8.7 回收清洗介质	57
9 残留杂质的微量分析	58
9.1 产品中与清洗液中残留杂质的对比分析	58
9.2 取样	58
9.3 残留杂质的微量分析方法的建立	59
10. 术语	60
附录A -设备设计	68
A.1 为改善清洗效率的设备设计	68
A.2 生产装置图解	68
A.2.1 液体制剂	70
A.2.1.1 SL和EC制剂	70
A.2.1.2 湿（液体）研磨，SC制剂	72
A.2.1.3 液体产品包装，重包装，再包装	74
A.2.1.4 产品贴签	76
A.2.2 干（固体）制剂	77
A.2.2.1 干研磨——WP制剂，颗粒制剂	77
A.2.2.2 挤压制粒法	78
A.2.2.3 流化床制粒法	79
A.2.2.4 喷雾干燥——颗粒制剂	80
A.2.2.5 固体产品灌装/包装	81
附录B——检查表/自我评估	83
附录C——农药监管通告 96-8	97

1.介绍

作物保护工业使用多功能装置进行产品的合成，制剂加工及产品包装。如果没有严格的控制，残留杂质，如：之前生产残留在设备的活性物质，就可能会发生交叉污染，因而发生对敏感作物，施药作物以及非靶标作物的毒害作用，甚至可能会引发法规方面的问题，即不合规。

客户希望生产商可以提供保护作物免受病虫害的产品，而交叉污染事故不但会造成不利的生物效果（如：植物毒性），甚至可能会对整个行业的名誉造成损害。

本手册适用于所有的作物保护产品生产商，通过交叉污染预防的最佳实践的案例提供操作标准和工具，可以有效地帮助他们管理交叉污染的风险。

2.目的及使用范围

本手册的目的是为所有的作物保护产品生产商在管理和最小化交叉污染这两个方面提供指导。它适用于活性物质合成，制剂配制以及农化产品包装及再包装的各个方面。

这些指南使用于全球的植保国际协会成员公司，以及这些成员公司现有的以及未来的委托加工工厂。本手册将提供关于合同加工协议/合同中给委托工厂的最低交叉污染预防的标准，以确保可以实现产品的高质量。

本手册中的如下词语的特定含义：文中使用“必须”，表示必须执行的要求；文中使用其他限定词，如：“应该”“可以”，表示以及植保国际协会的成员企业实践经验基础上的推荐和最佳实践。

本手册涵盖以下作物保护化学品：活性物质，制剂以及用于产品合成的中间体。

- 除草剂（用于作物或非作物用途，与使用方法无关）。
- 安全剂
- 杀菌剂、植物生长调节剂、植物催化剂、杀虫剂、杀螨剂、灭螺剂、杀线虫剂、熏剂以及硝化抑制剂。这些产品可以用于叶面喷洒、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（如喷洒罐的清洗）。
- 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转基因生物和非转基因生物体的交叉污染。
- 批发商和经销商环节成品的运输和储藏。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：
 - a. 在人类可能会接触交叉污染物的地方，控制非作物虫害的公共卫生产品（如：蚊帐处理）。
 - b. 在动物可能接触交叉污染物的地方，专用于控制外寄生虫的、在制药操作规范下生产制造的动物卫生产品。

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”主要是建立在真实的案例的基础上，而不仅是建立在理论基础上的。我们希望读者能够研究一下这些真实的案例，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，可以介绍这些真实案例，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。

3.1 案例1 不当的清洗过程

- 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（很明显，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SC土壤除草悬浮剂之前，该生产线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无可见作用剂量（NOEL）。

事故原因调查显示：

- 两个生产班组对生产装置进行清洗。正常情况下是一个生产班组对装置进行清洗。并且工人没有按照清洗操作规程操作，清洗时的顺序不正确。
- 工人们没有按照操作规程先将料斗进行清洗，第一班组工人先清洗了制剂配制釜和颗粒研磨机。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。
- 第二个班组不得不清洗料斗。在干法清洗之后，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SC产品的配浆。配浆釜中的清洗液未按清洗程序要求排空。
- 下一班的工人没有被告知配浆釜内含有被污染的水。下一个品种的制剂生产就这样开始了。

这起事故导致7起来自玫瑰花农的高额索赔，外加长时间的大返工。

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检查清单，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实验证明有效。
- 确保完成每一步骤都在批次卡上有记录，并且要有操作工人姓名及日期。缺少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，确认清洗的有效性。

3.2 案例2：不当正确的清洁清洗标准

几千公顷的大豆不发芽，而所有的大豆种子都由一种防止枯萎病种子处理杀菌剂处理过。同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）。当痕量的染色剂未被完全从设备上清理掉，就可能给几乎全白色的叶面杀菌剂染上颜色，由此而产生质量问题。因此，叶面杀菌剂的生产应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EPA批准的1000ppm。

事故原因调查显示：

- 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。
- 后续温室研究表明，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。

用该杀菌剂处理过的大豆均未发芽，导致了一连串的高额索赔。

从这个案例我们学习到什么？

- 无论业务压力多大，永远不要缩短清洗程序。交叉污染风险可以很容易导致更多的业务损失。
- 即使清洗标准在2000ppm是安全的，永远不要高于1000ppm的清洗标准。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C），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洗标准是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）。

3.3案例3：不当的清洗方法

在一家制剂工厂，他们生产一种除草剂乳油为明黄色，而一般来说这种产品为金浅棕色，因此该产品被判定为不合格。化学分析显示该产品受到另外一种活性成分交叉污染，该产品为亮黄色，5周之前在这条线上配制制剂。

事故原因调查显示：

- 在常温下，这两种活性成分都是固态，在配制乳油之前也都需要熔化。
- 熔化了活性成分在制剂配制釜中加热至70-80℃。而这只配制釜也用于配制其他液体制剂。
- 只有加热过的制剂配制产品在放料进入灌装线的高位槽之前必须通过热交换器。而其他不加热的产品就直接进入高位槽，而不需要经过带有热交换器的回路。
- 在配制生产黄色制剂以后，通往回路的阀门就关闭了，只清洗了直接通往高位槽的管路。
- 5周后，在生产含高熔点活性成分的制剂时，打开了热交换器的回路。
- 因为热交换器没有清洗，就在回路内形成了一层残留膜，在内壁形成黄色的沉淀。在后面配制的制剂通过时，它们就慢慢溶解。

生产的第一批（20000L）产品就不得不全部废弃了。

从这个案例我们学习到什么？

- 应该在生产一结束就进行生产线的清洗，并且要将生产线上使用到的全部装置进行清洗。这一程序需要在清洗操作规程中进行清晰地描述。
- 不要让粘附在管道内壁的膜干透，形成可能污染下一个产品的沉淀物。

3.4 案例4：因对生态毒理学认识不足而引发的事故

在温室实验中，寄生蜂被成功用于控制黄瓜上面的蚜虫。然而，人们使用一种控制霉菌的杀菌剂以后，这些寄生蜂被大范围地杀死。这一点颇为出乎意料，因为从理论上讲，这种杀菌剂对非靶标的节肢动物没有毒害作用。

人们从种植户那里收集了很多的样品，所有这些样品都表明一种强力杀虫剂的残留。种植户库存的产品全部被召回，使用替代产品直到事故的原因被调查清楚以

及新的替换的产品生产出来。

事故原因调查显示：

- 在包装该杀菌剂之前这条生产线是用来包装在产品中检测到的那个杀虫剂的，该杀虫剂在杀菌剂中检测到的含量为600ppm.
- 关于清洗标准的规定，人们一般是以美国环保署的农药法规96-8为指南的，其规定的数值如下：从杀虫剂切换到杀菌剂生产，清洗的标准是<1000ppm.
- 一份管理细致、存档完好的清洗操作规程已经执行。

从这个案例我们学习到什么？

- 尽管生产商已经按照法规要求进行装置清洗，在有些情况下，剩余的杀虫剂的残留可以造成毒害作用，比如对寄生蜂的大范围杀伤。
- 美国环保署的农药法规96-8规定的是法律允许的最大限值；然而，生产商可以自行决定和规定更低的浓度要求。
- 当由杀虫剂向杀菌剂，杀螨剂，杀线虫剂切换，以及向其他杀虫剂切换时，需采用十分谨慎的方案（见第6.3章）。
- 建立在生物特性基础上的清洗指标应该要通过计算得到，而不是仅仅依赖于法规96-8给出的标准。

3.5案例5：没有报告转料失误

如今，为了确保温室里的红辣椒，茄子，土豆，胡椒等能够完全授粉，种植户给温室引入了大黄蜂以及其他益虫（称为综合虫害管理）。然而在使用了一种研究显示对蜜蜂低毒的杀虫剂以后，却出现了大黄蜂和其他节肢类益虫大量死亡的现象。鉴于此前该杀虫剂与授粉昆虫和谐相处的经验，这一现象使得种植户大为吃惊。政府顾问部门被要求调查事故背后的原因。

与造成事故同批次的库存产品被找出来，从未开封的包装中取样。样品的检测结果均显示产品被一种对蜜蜂高毒的杀虫剂污染；结果蜜蜂等益虫就被杀死了。而该污染的杀虫剂没有在以上任何一种作物上登记过。

该调查报告被提交至事故发生的相关国家及周边国家负责食品安全的政府部门。这引发了政府部门的思考与讨论：应该采用什么样的体系来预防交叉污染事故发生？

事故原因调查显示：

- 在生产的过程中，一名工人误将装有污染物的制剂的釜与装满毛虫杀虫剂的釜联通，并转了很少量的一部分物料进去。（交叉污染检测在内的质量控制已经完成。也就是在交叉污染发生之前产品已经放行，并且准备包装。）
- 操作工人并没有汇报他的失误的操作，心想着没人会注意到他的这个失误。

此次事故造成的损失相当之大。几千升的制剂产品报废，废物处置成本高昂。已经发货的产品被召回焚烧。

农业减产及品质下降的损失也需要进行补偿，对农户的补偿要比重新生产产品及处置作废产品的成本高上20倍。

从这个案例我们学习到什么？

- 制剂釜的阀门要保持关紧的状态。当釜与釜之间要建立连接的时候，在产品转料之前需要再次确认及授权。
- 在现场生产区域，只放置于当前生产相关的物料是很重要的。这将大大降低弄混物料的风险。
- 尽管汇报自己的工作失误会让人觉得尴尬，我们还是需要立即汇报。因此要创造一个让员工觉得报告工作失误很自然的工作环境。这样被污染的物料才能够及时被隔离，将错误控制在生产区域，由此大大降低交叉污染造成的经济损失。
- 事故会吸引到政府部门以及新闻媒体的出乎意料的关注，这不仅会对事故发生的工厂，而且会对整个行业造成名誉上的损害。

3.6 案例6：未能准确鉴别原料

一个除草剂的活性成分是由它相应的酸与正己醇经过酯化反应合成生成正己酯。在配制制剂之前，工厂对原药进行取样检测。气相色谱检测的谱图显示在正己酯峰的旁边出现了一个未知峰，通过对未知峰的进一步确认发现它是对应于除草剂活性成分的正丙酯。

事故原因调查显示：

- 正己醇由外部生产厂提供，由公路槽车运送。
- 外购原料质量检控制（QC）放行了这批原料，原料被打进40000升的专用储罐，储罐内原本还有约20000升的正己醇剩余。
- 正己醇又由专用的管道打至合成生产车间。
- 从正己醇专用储罐里取样分析结果表明，储罐里是正己醇和正丙醇的混合。
- 在这家工厂，根据原材料验收程序，散货原料的质量检测就是检查每批发货厂家随附的分析单（CoA）。因为分析单上的数据符合要求，此批正己醇即可放行。

因为在全球只有正己酯的产品作为除草剂有登记，所以含有正丙酯的活性成分是不合法规的，就不得不进行焚烧处理。

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，直到原料使用后会发现同样的错误。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。
- 可以采用简单的实验室检查，如折率、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。

3.7 案例7：不当使用或标识可互换的部件

一家种植大户外得到了一个种植10公顷特殊的高附加值的花卉球茎订单。他紧急订购了一种特殊的“球茎处理”杀菌剂，要求生产厂家一周不到的时间交货，因此赶在栽种期之前。花卉球茎种植完全失败。

事故原因调查显示：

- 产品是在一个杀菌剂专用釜中配制。一根软管将原料转移至杀菌剂配制生产线的高位槽，使用的也是杀菌剂专用泵。由于操作工人没有找到他经常使用的软管，于是就使用了在隔壁房间（除草剂专用配制区）里找到的另一根软管。
- 该软管当日被用来转移一个除草剂乳油产品，第二天还会是同样的用途。使用之前并没有对软管进行清洗，因此软管内壁有残留的除草剂。软管上没有标签显示它的清洗状态。
- 残留的除草剂污染了杀菌剂，因此花蕾作物就完全没有发芽。

索赔的法律程序漫长而昂贵，而种植户为其所有的作物保护产品都找了另一家供应商。

从这个案例我们学习到什么？

- 尽可能避免使用可互换的部件，如：软管等。固定的专用的管道是最安全的。
- 最佳实践经验表明：可互换的部件在整个生产年度应该由某个产品或者某条生产线专用，并且要标识清楚是哪个产品或者生产线专用的。如果某个可以互换的部件从生产线上撤下，应该彻底排空并立即彻底清洗，不论它会被用于其他产品还是会被存放起来。
- 确保可互换的部件通过适当的标识可以追踪其使用历史记录，即便他们是用于同一类产品。如：它最后是用于什么产品？清洗程序如何，清洗的程度怎么样？

3.8 案例8：共享的公用管线或公用工程

某液体玉米除草剂的制剂产品，在分析化验之后，由质量控制实验室放行包装。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。

事故原因调查显示：

- 后续的分析结果表明产品中有其它活性成分，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，有人将另一个产品输送到另外的生产装置上去。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。工人的快速反应阻止了更多的产品受到交叉污染。在产品离开工厂之前及时发现错误，有效地控制了成本损失以及可能造成的负面公共影响。

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。
- 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、一致性等）。

3.9 案例9：未能有效隔离两个制剂生产装置

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。

事故原因调查显示：

- 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。

这个事故使得人们更加重视发货给客户之前对产品质量的确认，隔离成品，重新取样，以及重新检测。而在以上程序完成之前不能发货。

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、增加门窗等等。
- 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 杀虫剂 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，需要在各自独立的建筑内生产。

3.10 案例10 受污染的实验室设备

某杀虫剂制剂中发现了高活性的除草剂残留。后续重复取样的分析显示每一个检测的样品中都有除草剂残留，并且所有样品都是微量（ < 5 ppm），而该杀虫剂的该除草剂的ARIL（可接受残留杂质水平）为1ppm。该杀虫剂不能放行使用，因为基本可以断定此残留量的除草剂会对杀虫剂的登记作物产生药害。

事故原因调查显示：

- 杀虫剂的活性成分和高活性的除草剂是在间距3Km远的独立的车间内合成的。
- 在工厂，除草剂制剂和非除草剂制剂一直是在完全独立的装置上配制的。
- 用以分析该杀虫剂中除草剂残留的液谱/质谱仪器曾被用以中控分析导致问题的除草剂的杂质。

最后一项的发现要求对该液相色谱/质谱仪器进行严格的清洗，并将该仪器中的关键部件进行替换。这样的话这台仪器一周不能使用。

这就意味着有很多批次的产品直到数据能被证明有效方可放行。而怀疑受到污染的杀虫剂其实是合格的。

从这个案例我们学习到什么？

- 当进行事故原因分析的时候，不要将分析实验室自动排除在外。
- 分析结果表示有交叉污染发生，有时候是“假阳性”。

3.11案例11：不当的样品回收

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。

事故原因调查显示：

- 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。在这批杀虫剂的留样中，未发现除草剂污染。
- 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并返回生产线。
- 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。杀虫剂厂商须对小柑橘种植户的损失进行赔偿，更为严重的是，此次事故对该厂商的名誉造成了严重的损害。

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。
- 实验室分析后的样品不要回到生产线上。
- 一般来说，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理量。
- 评估（风险评估）现有的回收程序，保证回收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）

3.12案例12：原药包装桶没有标签

某合同工厂要同时配制一种杀虫剂和一种除草剂乳油制剂。在工厂，杀虫剂和除草剂是几乎完全隔离的。这两种产品的原药常温下都是固态的，使用之前需要在热水浴中融化。该水浴池可以一次性容纳10个200L的桶。这也是这个厂区唯一除草剂与非除草剂公用的区域。

事故原因调查显示：

- 除草剂和杀虫剂各5桶原药放在水浴池中过夜等待第二天配制制剂。
- 叉车工发现桶身的标签脱落，但是他认为他已经记住除草剂和杀虫剂放置的位置。

- 原药桶被运送到备料台上并立即倒入制剂配制釜。
- 分析实验室发现杀虫剂被除草剂污染了，反之亦然。
返工是不可能了，这两种制剂的废弃造成了原药的损失，额外劳动力的损失以及焚烧产品的额外成本。

从这个案例我们学习到什么？

- 如果厂区只有一个水浴池（或蒸汽房）的话，要确保每次只熔化一种原药产品，并且在这个产品的整个生产周期专用。
- 在将产品放入之前要确保每个产品包装桶上都有去不掉的标记。
- 如果桶身的标签脱落，产品变得不可识别，立刻将该桶货物隔离，取样，直到QC人员确定成分以后再将产品放行。
- 决不要将没有标签的产品送到备料区。
- 包装桶及袋子上标签没有验证之前，千万不要投料。

3.13 案例13：不当的标识

某包装车间需要将同一种除草剂的两种不同含量的乳油分别罐装到1L的瓶中，一种是90g/L，一种是360g/L。白班的工人负责罐装90g/L的乳油，晚班的工人负责罐装360g/L的乳油。瓶子的颜色和形状都是一模一样的。一个经销商发现瓶身的标签和外箱的标签不一致，立即通知了就近的销售公司。

事故原因调查显示：

- 晚班的一名工人生病了。为了让晚班的工作进行的快一些，白班的工人提前从仓库里将一卷360g/L的标签领出来，放在贴标机的旁边。
- 但是这卷标签被错放到贴标机上，因此500个90g/L的产品就错误地贴上了活性成分浓度是其4倍的产品标签。
- 这个错误在现场并没有被发现。因为无论瓶子，商标还是标签的颜色都是一样的。
- 贴好标签的产品被放入事先印刷好的标识正确的纸箱里（90g/L）然后运输到国外的经销商那里。

全国范围的召回立即启动；几乎所有的贴错标签的产品都被成功召回，并运回到生产工厂，将产品倒出，重新分析，张贴标签。这种性质的事故总是引起市场的动荡不安。

从这个案例我们学习到什么？

- 只有正在生产包装的产品的标签和纸箱才可以出现在生产现场。
- 对施药作物进行更广泛的残留研究，残留浓度高于许可的作物都必须处理。对于销售不合规产品的生产厂家要进行处罚。

3.14案例14：第三方采购原药

某制剂生产厂家拥有某种杀虫剂制剂的知识产权，但是其用于生产的原药是从第三方采购的，该原药供应商拥有该产品的登记。该第三方原药供应商给其提供了授权书以支持制剂厂家的登记，然而双方却没有就原药的规格达成一致意见。一名政府的食品安全稽查员取了一个用第三方采购原药配制的制剂处理过的产品样，残留分析发现了一种没有在该作物上登记过的杀虫剂。

事故原因调查发现：

- 第三方的原药供应商生产该原药的生产线上生产另一种化学性质极为接近的另一种杀虫剂产品，但是这一情况，该生产商并没有通知他们的客户。
- 在一些市场，生产的第二种杀虫剂原药并没有在其客户产品登记的作物上进行登记。政府作物部门的随机抽检发现在许多情况下，这种没有登记的杀虫剂的残留量都超过了最低限度。
- 于是对施药作物进行了更广泛的残留研究，所有残留浓度超过限值的作物都必须销毁。制剂生产厂家因销售不合规产品而被罚款。
- 对采购的原药的留样进行分析后发现未登记的原药的残留量明显高于规定值。好几个批次的原药都不合规。

从这个案例我们学到什么？

- 从法律的角度来说，所有的原药都有包括副产品含量限值在内的登记规格。
- 供应商应当提供一个可能出现的杂质的清单，以让制剂厂家进行分析验证。如果供应商只提供一个授权书，那么他就要单方面对规格中的所有参数负责。
- 当制定原药采购合同的时候，应当将要采购产品的残留杂质的法规参数规定清楚，并确保这些规格参数符合法规要求，并且与配制制剂的原药登记规格一致。
- 供应商必须同意符合以上的要求。
- 为了便于进行风险评估，需要供应商提供正在执行的交叉污染预防体系。

3.15案例15：不正确的回收物料

某农药化学公司外购一种新型颗粒剂杀菌剂的制剂，该制剂采用250g的水溶袋包装。该颗粒制剂是稻草色。第一天包装到一半的时候，其外购工厂的一名工人发现制剂产品里居然有奇怪的深棕色颗粒。包装立刻暂停。

事故原因调查显示：

- 全封闭的包装装置是非除草剂产品包装专用，生产记录也可以证明这一点。
- 在该新型颗粒杀菌剂开始生产之前，该制剂装置已按照切换产品清洗指南进行过清洗。制剂装置的清洗标准是前一个生产的原药值（25ppm）。
- 对棕色颗粒的分析表明其含有生产该新型杀菌剂之前在该装置上生产的杀虫剂制剂的活性成分。
- 对杀菌剂制剂的取样分析结果是造成交叉污染的杀虫剂原药的含量从25ppm到1200ppm不等。

- 包装装置是无尘的，一旦发现有散落的产品颗粒，如：水溶袋破裂导致产品散落，会立即进行负压吸附。
- 用以吸附颗粒的真空清洗机是该包装间专用的，不会受到外来灰尘的污染。
- 当真空吸尘器机的储罐满了以后，会收集起来的颗粒返回至料斗中去，而不是作为工业废料处理掉。
- 该回收操作程序得到了该制剂加工厂上一个杀虫剂制剂产品的客户的认可。而上一个产品的生产持续了2个月的时间，因此工人们就认为这样的操作方法是一个普遍的惯例。

在获得客户的书面同意之后，制剂加工厂进行了一次费时持久的成功的大返工。但是这一批产品以及后面的产品的交货时间却被延迟了。因该起事故在运输前就在工厂内部被发现，从而导致的财务损失有限。

从这个案例我们学到什么？

- 回收物料有着固有的风险。
- 在合同/协议中，客户与制剂加工厂需要就是否允许回收物料以及应采用怎样的操作程序作书面的约定。
- 后续的客户须被告之在生产上一个产品的时候是否进行物料回收，以及采用什么样的回收程序。
- 在产品转换生产操作规程中，必须要规定真空吸附机在被用以下一个产品生产之前要确保完全无粉尘颗粒（包括机器内部）。

4.交叉污染预防要求

农药在多个产品生产单元中同时生产是例行做法，但这会带来交叉污染风险。本章节的目的是提供适合行业的要求，降低多个产品生产单元中生产产品的交叉污染风险。

本章中，所有植保国际协会成员企业和它们的外部生产商将遵守相关政策和要求。

4.1 交叉污染预防政策

- 他们将确保其上市产品不包含未在产品标准中列明的残留杂质。该杂质含量危害作物安全或使用效果，甚至不符合法规要求。各成员公司根据风险评估要求，各自制定限值标准。
- 法规要求例如美国环保署农药法规通告96-8（见附录C）和任何当地法规必须遵守。
- 使用外部生产商的企业应尽可能提供有效信息，帮助外部生产商的下家客户进行恰当的风险评估和制定残留限量标准。该外部生产商将通过提供数据或至少客户联系信息的方式，确保相关信息顺畅交流。

4.2 总体要求

- 交叉污染预防风险评估必须形成文件。
- 必须定义清洗水平。
- 非除草剂不可以与除草剂共线，也就是说必须确保生产单元独立存在。这一点适用于所有合成、制剂、包装和分包。唯一的例外的情况是，已经执行了严格的清洗措施，并有高级管理层的同意的许可文件。
- 为降低除草剂和非除草剂通用原料共用的风险，必须对原料使用进行评估。
- 移动，便携设备（真空吸尘器、软管、泵、工具等）必须划分专用于除草剂或非除草剂区域（见案例3.7）。
- 重复使用的容器（IBCs、ISOs、吨袋、轨道货车等等）必须与接触产品的化学设备采取相同的处理方式。
- 回收使用和返工必须控制在尽可能减小交叉污染风险范围内。
- 所有物料必须清晰明确地标记，这包括但不限于：原料、中间体、散装制剂、成品、返工、反复利用和废弃物（详见案例3.12）。
- 必须制定有效的清洗程序和经过验证的分析方法，以适用于废液（清洗液）中残留物的分析，和/或后续产品的分析。
- 生产停止后必须尽快执行清洗操作，这不只针对从一个产品转换到另一个产品，还针对设备的闲置（详见案例3.1和3.3）。这项要求适用于所有合成、制剂、包装和分包设备。

4.3 管理职责

所有的植保国际协会成员企业以及他们的外部生产商将确保包含以下职责和要求及执行：

- 任命一个能代表公司就交叉污染防治所有方面进行权威性交流的公司联系人。
- 对交流的信息保密。
- 为交叉污染防治的各个环节提供充足的资源。
- 使用本指南中展示的要求和最佳实践。
- 持续培训和认知。
- 良好的内务管理。

对于所有常规要求的例外情况必须由高级管理者书面审批。

4.4 原药和制剂的委托生产

4.4.1 信息交流

外部生产商必须及时向后续客户提供以下信息：

- 全部生产工段和仓库里所有活性组份的信息。如果该信息受保密协议约束，需提供客户端负责这些产品相关人员的联系方式。
- 产品合成、制剂和/或包装的各个生产单元的产品生产配置情况。确保这些使用的生产单元能够达到要求的清洗水平（见案例3.3）。

- 可能影响交叉污染防治设施的物理布局（见案例3.9）。
- 并行生产操作信息，重点在分隔的程度和通用设备(包括辅助设备，如工具、真空吸尘器)和人员。
- 生产设施的精确位置（例如 GPS坐标）。

先前客户*应后续客户要求，在可能情况下必须提供下列信息：

- 确认产品的活性组分。
- 至少提供后续产品在登记作物上的NOELs(无可见作用剂量)，ED₅和/或ED₁₀。
- 如果缺少在相关作物上的NOEL信息，可以提供相类似的信息。
- 基于最坏情况，根据美国环保署农药法规第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，就表明这是一种低用量除草剂。
- 提供产品的样品用于测试以获得缺失的NOEL数据。

*先前客户和后续客户代表在委托生产时的生产顺序。

先前客户应外部生产商要求，在可能情况下必须提供下列信息：

- 分析标准样品。
- 测定后续客户要求清洗水平的分析方法。如果可以提供这些分析方法，外部生产商要证实这些方法在他们的实验室能使用。
- 清洗方法。如果可以提供这些方法，外部生产商要证实这些清洗方法在他们的工厂、设备和产品生产配置里有效。

4.4.2 外部生产商的最低要求

除了上述指导方针，我们期望下面的条款也能包含在客户与外部生产商之间的协议/合同中。个别客户可能有附加要求。

客户的职责：

- 指明清洗水平是否在后续产品或清洗物料中达到，无论如何，最终产品必须达到经双方同意的清洗水平。
- 进行详尽的工厂审核和其他积极的活动（包括清理过程和结果），并且适当支持外部生产商。
- 使用从先前客户处获取的信息并仅用于交叉污染预防。
- 通知外部生产商与委托其生产的产品相关的特殊风险（如高活性除草剂）。
- 检查并在必要时更新与外部生产商的合同和/或协议，并将最佳实践概述于文中。
- 提供后续客户将要在相同设备中生产产品的合理要求的信息。

外部生产商的职责：

- 配合开展交叉污染的全面技术审核。
- 追溯物料，保留客户明确规定的所有相关记录并确保其可追溯性。
- 任命人员负责外部生产商工厂的交叉污染预防方针的执行。

- 根据客户风险评估结果来分离同时进行的生产操作。
- 确保充足的分析能力以满足客户对清洗水平的要求。分析设施既可外部生产商厂内，也可在双方同意且客户批准的地点（合同实验室或客户的分析实验室）。如果在合同实验室分析，分析数据至少应该被保存在外部生产商的设施内。
- 需要产品切换书面程序，包括清洗程序和后续检查清单。
- 确保对现有操作人员和新聘人员进行周期性交叉污染预防的培训（在被允许参与生产操作前），并永久保存培训记录。
- 确保所有设备（包括辅助设备）、原材料、待分装制剂产品和最终成品的容器和废弃物的容器的固定标识。
- 任何可能影响交叉污染风险的改动，需首先获取客户的许可。
- 确保留样不做回收处理，例如在没有得到客户认可，样品不能返回生产过程。
- 确保任何返工（混合、回收）得到客户的许可（见案例3.15）。
- 维持整洁的现场管理。
- 确保留样的存储状态和保留时间，遵守客户的特别规定。

4.5 原药采购

原药供应商也需要遵从法规和交叉污染预防管理。

如果一个原药采购自供应商，这个供应商需拥有原药登记，且必须有授权信，以便能够允许制剂生产商递交相应制剂登记。然而仅凭一份授权信，不足以提供足够信息保证产品的合规性，也不能确保它一定符合客户的交叉污染预防标准（见案例3.14）。

对于原药采购自供应商的情形，“交叉污染预防指南”中提及的所有原则均适用，例如设备中以前产品的信息交换等，COA必须按要求的技术指标强制执行，并且能够提供足够的信息保证在客户的分析设备上能进行质量控制。

保护供应商的知识产权也很重要。因此我们建议签署一份保密协议。供需双方需要严格按照手册中的要求签署保密协议。

作为最低要求标准，以下方面必须涵盖在供货合同中：

- 交叉污染和污染防治的定义（见词汇表）
- 产品必须符合所有法规文件要求。
- 协议要求

- a.任何没有出现在供应商产品目录上的活性成分必须低于1000ppm,以防其对作物、施药者或者环境造成副作用。

或

- b.同一条生产线或者包装线上生产其他活性成分产品的信息交换，并且有客户提供的清洗矩阵和供应商能达到的清洗限值。
- 详细的采购指标包含合法的产品标准。
 - 化学分析（包括分析方法）和双方同意的化学成分列表，必须在COA上体现。
 - 工艺变更必须告知。
- 建议在审计前进行交叉污染预防的自评。

5. 交叉污染风险评估要素

交叉污染风险评估包括对生产装置和在装置内所生产的产品进行评估。评估内容包括所有产品、制造工厂及其生产单元设计布局、生产单元的分隔、清洗要求和清洗能力、生产和分析实践。上述方面的任何改变都需要重新进行交叉污染风险评估。

需要考虑风险评估清洗水平的计算，主要有五个方面（详见第六章）

1. 产品目录（高活性除草剂，除草剂，杀虫剂，其他）和隔离；
2. 地区（法律要求，例如“US EPA PRN 96-8”）；
3. 对非靶标生物的毒性；
4. 使用量；
5. 安全系数

设计和规划生产单元（见附录A）

设计和布局生产单元能显著影响清洗的容易程度。所有清洗方面都需进行交叉污染风险评估。

5.1 生产单元的分隔

生产单元分隔是预防交叉污染的关键因素。一个“生产单元”是指用于生产某产品的所有设备总和。它也可依次用于多个产品的生产。一个制造工厂可能拥有多个生产单元。“隔离”是指生产单元之间没有任何共用设备（如通风管道和通风横管）而导致产品意外地从一个生产单元送到另一生产单元装置。而且反应釜之间的阀门也会成为一个隔离安全隐患，因为尽管阀门关闭，微小的渗漏还是会发生的。采取如下有效措施可以达到隔离的目的：如生产单元安排在不同的建筑内、将关键产品的生产转移到别的生产单元或在同建筑内的专用生产线。

一些公用设施可能必须共享，例如真空管路、蒸汽、压缩空气和氮气。特别是真空管路，需要安装单向阀门，防止回流（见案例3.8）。

植保国际协会成员企业要求：作为交叉污染预防的关键第一步，共享生产设备必须进行如下分隔规则来将交叉污染风险降到最低（同时也减少清洗成本和停车时间）。

• 除草剂与非除草剂隔离

这种分隔是把除草剂生产单元和非除草剂单元隔离开（见4.2章）。

植保国际协会成员企业对非除草剂的定义是遵循美国环保署农药法规通告96-8中的定义，植物生长调节剂除例外（PGRS）。

- 除草剂包括：所有除草剂（作物及非作物，不考虑使用方法）、脱叶剂、干燥剂。
- 非除草剂包括：所有杀菌剂和杀虫剂，杀螨剂、杀螺剂，杀线虫剂，味诱激素，植物抗病激活剂，除草剂安全剂，杀鼠剂，作物油和助剂，喷雾器清洗剂，化肥和熏蒸剂，植物生长调节剂和硝化抑制剂。
- 除了责任关怀考虑，如果一个生产装置有如下产品组生产，必须实施生产分隔：
 - a. 人用或兽用的口服或者局部注射药剂；
 - b. 个人护理和其他健康护理产品；
 - c. 食品和饲料（包括维生素）。

不同的要求基于良好生产指南和每一个产品组的特殊法规要求。在进行任何生产和决定分隔程度前，应认真学习这些具体的要求。

以下几点可以进一步降低交叉污染风险：

- 将登记在不同作物上的“高活性除草剂”与“常规及低效除草剂”分开。考虑到常规除草剂与高活性除草剂的用量不同，常规用量除草剂可能对非靶标作物造成不利影响。将登记在同一类作物上的除草剂综合考虑使用同一个生产单元，例如所有的水田除草剂或者所有的谷类除草剂可以降低交叉污染风险，尽管如此，仍建议计算清洗水平（见第6章）
- 在杀虫剂生产线上生产植物生长调节剂（PGRS）。美国环保署法规96-8视植物生长调节剂为常规用量除草剂（见附录C），但我们建议在专用的非除草剂设备上进行植物生长调节剂的生产/配制剂，而不是与除草剂共用设备。许多植保国际协会成员企业已经采纳该方法，并表示在杀虫设备上生产植物生长调节剂的交叉污染风险已被大大降低。

- 目前没有已知的植物生长调节剂在登记使用量上表现除草活性。这就意味着如果生长调节剂的残留杂质 < 1000ppm，就不会对后续产品的生产造成药害。目前，由于低药害以及没有NOEL数据，植物生长调节剂有效剂量(ED)的评估是不现实的。

当一个生产计划表现出的交叉污染风险增加时，建议进行额外风险评估，获得高层许可并进行市场管理。这些情况应做例外考虑，并给出明确时间节点。

5.2 交叉污染风险评估中的关键因素

生产单元需进行以下方面的交叉污染风险评估：

- 生产单元的设计（容易清洗和拆除，充分隔开等）
- 在制造工厂某一个生产单元是如何处理某些其它活性成分或产品
- 好的生产计划能够避免要求低的清洗水平（见6.2.8章）
- 及时更新清洗水平（见案例3.2）
- 验证清洗方法
- 返工/回收和混样实践（见案例3.15）
- 能证明生产进度表中前一个残留杂质在随后生产的产品中被清洗到较低程度。
- 公司内部或被认可的合同实验室，有恰当的设备 and 设施对残留杂质的痕量水平进行理化分析。
- 经过培训的熟练操作人员，培训记录。
- 同一生产装置或者同一区域相邻建筑物之间的空气污染。这是高活性除草剂在相邻生产单元生产时极为重要的一点。考虑的因素有风向、进气口的位置、通风设备、窗的位置和粉尘过滤器。特别要注意在同一建筑物隔离的生产单元必须保证其分隔墙壁的密封性，其它人员生产过程中不能随意进出生产区域。（见案例3.9）
- 避免通过鞋子、衣服和便携式移动设备所导致的相邻生产单元间的相互污染，这一点对生产高活性除草剂的生产厂家尤为重要。
- 充分理解和坚持执行工艺变更管理流程、清洗方法和产品放行。
- 对所有生产厂家进行全球统一的风险评估。

5.3 评估清洗能力

要评估一个生产单元是否适合某特定生产序列，应该对以下两个因素进行考查：

- 生产单元的设计
对生产单元来说最高的交叉污染风险点是死角，这对于固体和液体产品（包括活性成分和制剂）都适用，死角会因原料留存而导致污染，这种污染不仅来源于目前的生产活动，甚至有很早以前积累下来的。这种原料有可能突然释放，同时对后来生产的一批甚至几批产品造成影响。因此，对生产单元的设计进行

潜在死角的交叉污染风险评估是非常重要的并且首要考虑的问题。

- 成功的清洗程序。共有下列四个关键要素：
 - a. 正确的清洗标准（见第6章）
 - b. 清洗方法（见第8章）
 - c. 分析能力（见第9章）
 - d. 文件（记录存档、留样）（见第4章和第7章）

回顾清洗能力历史数据有助于确定一个生产单元是否能成功实现产品转换。一贯展示的清洗结果和下列清洗水平类似：

- 合成活性组分：经过溶剂清洗、泵和管道的部分拆洗，通常达到< 50ppm的水平（见表5）。
- 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5)。
- 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6）。

6、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，即清洗标准限值越小，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。为了优化生产顺序，建立在残留杂质水平的基础上开发清洗矩阵是很明智的。章节6.2会展示一个除草剂包装设备的案例。杀虫和杀菌活性组分作为污染物对后续叶面喷雾和种子处理产品的清洗标准要求将在6.3章和6.4章提到。

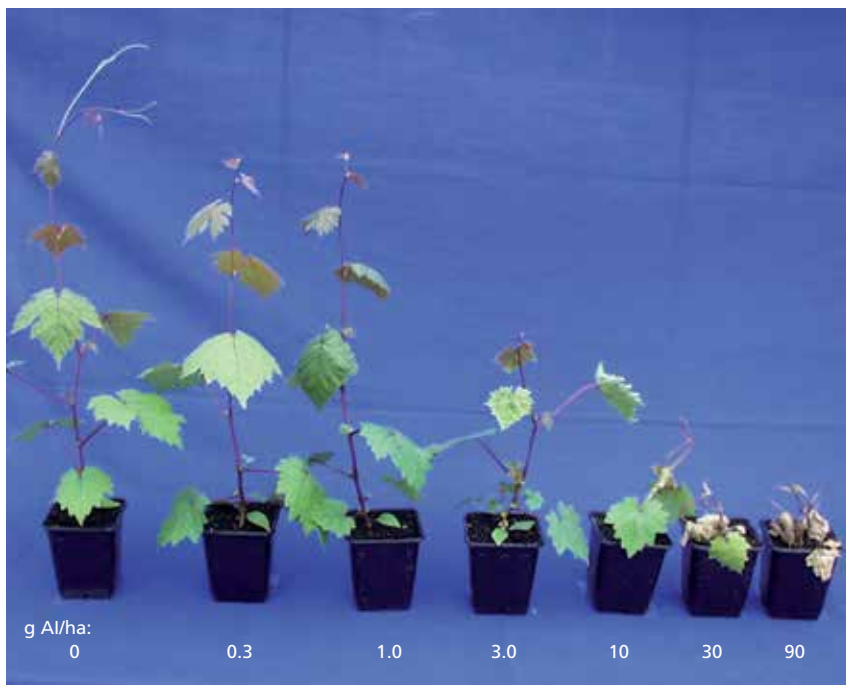


图1: 一种葡萄杀菌剂被一种谷类作物除草剂污染，用于非靶标作物上，即使在很低的施用量下，也会对作物造成损害。葡萄藤上施用了登记施用量的杀菌剂和浓度逐渐增加的除草剂（白色的数字）。该除草剂在葡萄上无可见作用剂量（NOEL）是 0.3 克活性成分/公顷，这个值相当于谷类植物上的登记施用率的1.7%。

6.1 原则

在多功能生产设备中设定清洗标准限值目的就是保证如下要求：清洗操作后更换产品时，后续产品可以安全地使用在登记的作物上，不会受到前面产品任何残留杂质的影响。后续产品的安全使用仅限于标签上说明的情况，标签上未说明的使用情况不包括在内。所有清洗标准限值的计算方法都需要以文档的形式保存至该产品整个生命周期为止。清洗标准限值可能会持续更新，生效的版本必须是最新的版本（版本更新管控）。

清洗标准限值的计算需要知道以下几点：

- 对于低使用剂量除草剂，活性成分的无可见作用剂量（NOELs）；
- 后续产品在所有登记农作物上的施药剂量以及每个种植季节的施药次数；
- 1996年10月31日美国环保署颁布的农药法规通告96-8的分类方法¹；
- 对于杀虫剂，蜜蜂半数致死量（LD₅₀）及该产品按照法律规定的使用区域；

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作物的(NOEL)，不管后续产品是否大面积用在该作物（低敏感性）上。

美国环保署（EPA）1996年10月31日在农药法规通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，这是在计算清洗标准限值时必须参考的。该文件全文请见附录A。农药法规通告96-8适用于在美国的农药产品生产、进口和/或使用。也就是说，将美国作为最终目的地的农化产品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“生物安全界限”，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水平低于法规限值，必须使用生物学标准。

美国之外的其它国家，**只要不违反相关作物保护法规，政府部门通常允许植保行业自行规定清洗标准限值**。然而，美国环保署（EPA）的PRN96-8条款应用在加拿大也是可以理解的，目前也应用在墨西哥。

¹最高TSLCs（污染的毒性显著水平）定为1000ppm的农药法规被EPA 40CFR在2004年8月取代见第I章，159部分。这样，未列外来杂质的限量（如残留杂质）的指标被设定为< 1000 ppm，这个值正好和“FAO and WHO发展和使用手册中规定的农药值一致”，FAO植物产品和保护论文第173条，2002年第一版（其法规对未列外来杂质的限定为不超过0.1% w/w或<1,000ppm）。

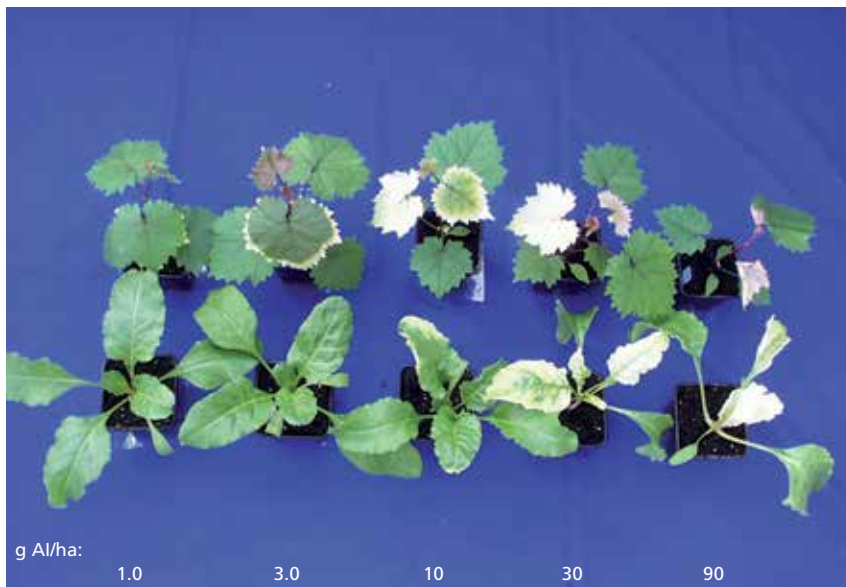


图2：异恶草酮（广灭灵）在葡萄秧苗（图上部）及甜菜（图下部）上的剂量反应实验。计算清洗标准限值时，要使用上一产品活性组分残留对最敏感作物的NOEL（无可见作用剂量）。葡萄秧苗明显比甜菜敏感得多。异恶草酮（广灭灵）在甜菜上的NOEL（无可见作用剂量）是3.0克活性成分/公顷，在葡萄秧苗上小于1.0克活性成分/公顷

6.2 除草剂清洗标准限值

如果依据生物学基础来计算清洗标准限值，有必要建立一个无可见作用剂量（NOEL）数据库。生物学基础的清洗标准限值让我们可以判定是否超过或低于EPA默认值。完成这些需要建立在污染物分类的基础上。大多数情况下，前一产品包含一到多个专有活性成分，这些成分的无可见作用剂量（NOEL）值在该公司自己的数据库中是可获得的。建议每个公司指定一个专家（例如生物学家或农学家）联络负责生产和法规的同事来负责计算所有清洗标准限值。

6.2.1 除草剂的无可见作用剂量

除草剂的无可见作用剂量（NOEL）值在科技文献中没有，这些数据主要是由该活性成分的原研公司在温室中获得的。这意味着NOEL值仅应用在专利农药上，一般不用在仿制农药上。

无可见作用剂量是在温室中通过使用“剂量/反应”的研究方法，通过观察作物上是否有可视的损伤获得的。临界值设置在ED₀（产生0%负面影响的有效剂量）和ED₁₀（产生10%负面影响的有效剂量）之间，取决于公司的风险管理政策。然后，

这个ED值被作为无可见作用剂量计算清洗标准限值。ED₅和ED₁₀值经常被当做清洗标准限值的起始点。一些公司喜欢只用ED₀来计算清洗标准限值。当活性成分在低剂量下就产生显著可视症状（如褪绿黄斑）时（<ED₁₀），以较低的ED值作为NOEL值则比较明智。

对于“高活性除草剂”而言，计算清洗标准限值时需要额外注意。“高活性除草剂”的使用剂量往往低于50克活性成分/公顷，而在非靶标作物上NOEL值低于10毫克活性成分/公顷的情况很普遍。

6.2.2 安全系数

在清洗标准限值的计算中使用安全系数（SFs）进一步减少可能的交叉污染事件。每一个成员企业根据自己公司风险管理政策来决定安全系数的级别，通常在2-10之间。

使用安全系数的原因：

- 剂量/反应”的研究方法是在温室中（白天和黑夜）恒定的温度、湿度和光照管理条件下进行的。
- 在田间情况下使用植保药剂时，部分重复经常无法避免的，这会导致部分试田的使用剂量翻一倍。
- 温室条件下植物的排列都是最理想状态，而田间的湿度、温度和光照强度不是均匀的。
- 温室中的供试植物一般比田间供试的植物小，每个植物上喷到的药量会较少。
- 现代农场中的施药量经常比在温室中的施药量显著降低，这样一来温室中的喷药剂量较高会导致喷洒溶液中潜在污染物浓度也较高的风险。

6.2.3 施用量

施用量是清洗标准限值计算中的重要部分。知晓制剂在每个作物上的施用量是必不可少的，并且需要考虑到很多产品在每个作物季节中的多次使用。在计算清洗标准限值时，根据公司特定的风险评估方法，需使用登记作物上后续产品最高单次施用量和最高单季施用量的数值。

6.2.4 在外部生产商加工

后续客户联系前面客户索取尽可能多作物上的无可见作用剂量（NOEL）值的做法是比较普遍的。后续客户会用这些数据计算清洗标准限值并在产品加工之前提供给外部工厂。外部工厂不负责为后续客户计算清洗标准限值（CL₂）；这个计算最好由后续客户组织中的“残留杂质专家”来完成。产品完整性的最终责任在

后续客户；而外部工厂必须完全依照收到的生产准则进行生产，以保证客户对质量的要求。

² 不同植保国际协会会员企业对清洗标准限值的叫法不同，如ACL,ARIL,RIL或TCAL等，然而，它们都可以按照本章中的计算方法来计算

6.2.5 计算除草剂清洗水平的方程：

以生物学为基础的清洗水平用下面的公式计算：

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

其中：

AR: 后续制剂产品最大施用量，用克制剂/公顷或者毫升制剂/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作用剂量，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。

参见附录C美国环保署清洗标准限值

6.2.6 先前产品包含两个或多个活性成分，除草剂清洗水平的计算

如果先前除草剂制剂包含两个或多个活性成分，所有残留活性组分的清洗水平都应计算。

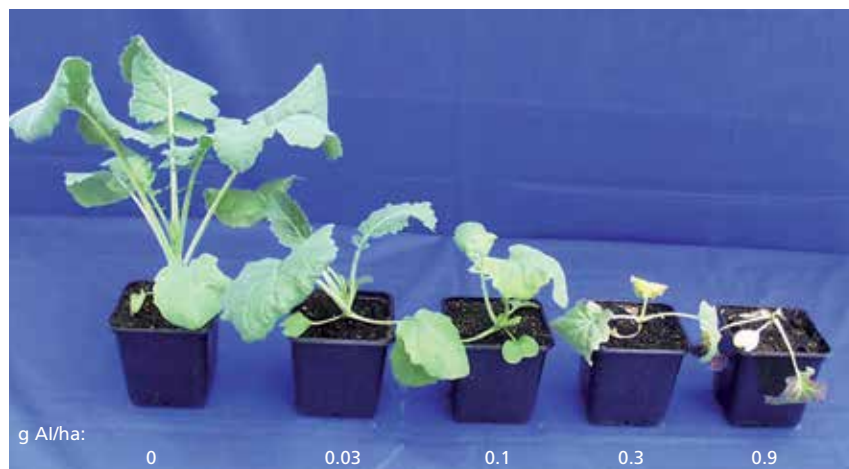


图3：高效谷物除草剂（用于控制阔叶类杂草）在油菜上的剂量反应实验。油菜上的无可见作用剂量（NOEL）小于0.03克活性成分/公顷。在这种除草剂之后生产在油菜上用的农药，清洗标准中的该除草剂残留允许值非常低，通常小于2ppm或ppb数量级。

产品转换时，为了确保所有残留杂质达到清洗标准，需进行分析确认。如果一种活性组分达到清洗标准，并不能认为所有活性组分的清洗水平都已达到。不同化学物质的溶解度不同，也就是说它们不能以同样的比率被清洗液洗掉。这意味着当一种化学物质可能被清洗得小于清洗标准时，其他活性组分只有部分被洗掉。

假如有一种以上污染物，必须为污染物分别计算和分析它们的清洗标准。应该考虑到污染物可能在非靶标作物上有协同效应。这些活性组分的联合清洗水平不能比最低清洗标准的除草剂高。

6.2.7 建立除草剂装置清洗矩阵的例子

这个例子说明了如何给专用除草剂生产单元建立清洗矩阵。三种除草剂的生产交替进行。为合成，制剂和分包建立清洗矩阵的方法是一样的。

	除草剂A	除草剂B		除草剂C
	磺草唑胺	米斯通	精异丙甲草胺	氟吡甲禾灵
	根据美国环保署EPA农药法规通告96-8分级			
	低施用量除草剂	低施用量除草剂	一般施用量除草剂	低施用量除草剂
作物	无可见作用剂量 (NOEL) [克活性组分/公顷]			
玉米	50 (登记作物)	500 (登记作物)	2500 (登记作物)	0.015
油菜	0.005	1.70	800	>200 (登记作物)
甘蔗	0.005	1.70	500	>200 (登记作物)
西红柿	0.2	0.40	5	>200 (登记作物)
草皮 (高尔夫球场)	25 (登记作物)	280	1500	0.01

表1：依据美国环保署EPA农药法规通告96-8，建立除草剂清洗矩阵的上述例子中的四种除草剂活性成分生物和分级信息

这些活性成分在不同作物上的无可见作用剂量 (NOELs)，体现在相应的活性成分列中。无可见作用剂量 (NOELs) 中红色数值用于计算残留杂质水平 (RIL)。

声明：所有无可见作用剂量 (NOELs) 数值和施用剂量都是虚构的，只用于阐述建立清洗矩阵的原则，不可用于任何其它目的。植保国际协会会员及其公司对这些数据的不正确使用不承担任何的责任。

		后续除草剂（潜在被污染的除草剂）		
		除草剂A	除草剂B	除草剂C
		施用作物		
		玉米，草皮	玉米	油菜，甜菜，西红柿
		最大施用量【克，制剂/公顷】		
		200	5000	500
先前除草剂	除草剂先前活性组分			
生物学的可接受残留杂质浓度（ppm） ⁴				
除草剂A	磺草唑胺	N/A	5000 <1000	5.0
除草剂B	咪斯通	700000	N/A	400
		<1000		5000
	精异丙甲草胺	15000000		<1000
除草剂C	氟吡甲禾灵	25	1	N/A
美国环保署农药法规通告96-8规定的可接受残留杂质浓度（ppm） ⁵				
除草剂A	磺草唑胺	N/A	20	100 5
除草剂B	咪斯通	100	N/A	100
	精异丙甲草胺	250		250
除草剂C	氟吡甲禾灵	100 25	20 1	N/A

表2：除草剂生产装置清洗矩阵的例子。表1列出了用这些ARIL计算的无可见作用剂量（NOELs），本例子中SF数值为2。

⁴如果清洗标准限制值高于法定接受值，这个数值必须不超过1000ppm

⁵美国环保署规定的清洗标准限值，当生物学确定的清洗标准限值较低时，不要应用前者，以保证阻止污染意外事故的发生

6.2.8清洗矩阵对生产日程/顺序的影响

对表3中生产日程的分析表明有明确的最优选择。因此仔细选择生产顺序不仅能降低交叉污染风险，而且节省[清洗]时间（小于检修时间）还可以减少三废负担（< 环境负担和< 处理费用）。

生产日程（生物学的可接受残留杂质浓度）							
顺序 1	除草剂 A磺草 唑胺	<1000	除草剂B 咪斯通+ 精异丙 甲草胺	400 <1000	除草剂 C 氟吡甲 禾灵	25	除草 剂A磺 草唑 胺
顺序 2	除草剂 A磺草 唑胺	5	除草剂C 氟吡甲 禾灵	1	除草剂 B咪斯 通+精 异丙甲 草胺	< 1000 < 1000	除草 剂A磺 草唑 胺
顺序 3	除草剂 C 氟吡甲 禾灵	25	除草剂 A磺草 唑胺	<1000	除草剂 B咪斯 通+精 异丙甲 草胺	< 1000 < 1000	除草 剂A磺 草唑 胺
生产日程-美国环保署农药法规通告96-8 规定的ARILs							
顺序 1	除草剂 A磺草 唑胺	20	除草剂B 咪斯通+ 精异丙 甲草胺	100 250	除草剂 C 氟吡甲 禾灵	25	除草 剂A磺 草唑 胺
顺序 2	除草剂 A磺草 唑胺	5	除草剂C 氟吡甲 禾灵	1	除草剂 B咪斯 通+精 异丙甲 草胺	100 250	除草 剂A磺 草唑 胺
顺序 3	除草剂 C 氟吡甲 禾灵	25	除草剂 A磺草 唑胺	20	除草剂 B咪斯 通+精 异丙甲 草胺	100 250	除草 剂A磺 草唑 胺

表3：在此清洗矩阵基础上，可能的生产日程例子（并非所有的生产日程都包括在上述例子中）。

对于三个产品的循环生产顺序：顺序1（A→B→C→A），避免了转换C→B所要求的非常低的清洗标准限值。在执行美国环保署标准的国家，顺序1和3所有三个产品转换清洗水平的要求不高。

顺序2（A→C→B→A）中A→C转换的清洗标准限值要求非常低，是5ppm，C→B产品转换的清洗标准限值为1ppm（这两个清洗标准依照美国环保署农药法规通告96-8可接受残留杂质浓度标准，见注释4）。

6.2.9 安排生产顺序时需要注意的事项

在安排生产日程时，下述特别关键的生产顺序要考虑：

- 深度染色的活性成分，如二硝基化合物，或带颜色的制剂如种子处理剂，为满足后续生产的外观颜色标准，通常要求清洗到比生物学确定的清洗标准限值低得多的程度。
- 从水性制剂转为生产含有机溶剂的制剂，或相反，需要彻底除去先前的溶剂残留。另外用一种既易溶于水又溶于有机溶剂的溶剂额外清洗设备是一种好办法。为避免这种情况发生，安排生产日程时要尽量将乳油生产安排在一起，以减少清洗的时间，避免清洗溶剂的浪费。
- 当一些吡咯类杀菌剂污染种子处理杀菌剂/杀虫剂（见案例3.2）时，会对刚出芽的幼苗有毒性的或者直接导致其不能出芽，通常是发生在清洗水平要求比美国环保署农药法规通告96-8规定的限值低得多的情况下发生的。

6.3 杀虫剂清洗水平

本章内容为计算清洗标准，特别关注污染其他产品的杀虫剂生态毒性风险。杀虫剂的清洗限制标准的目的在于，不仅对下茬作物安全，如无药害损害，保证对非靶标生物如蜜蜂在处理过的作物采蜜时安全。

当残留在生产装置中的杀虫剂活性组分在以下产品中出现（美国EPA杀虫法规（PR）notice 96-8，见附录C），美国EPA将 < 1000ppm 作为它的清洗标准限值。作物保护产品法规1107/2009/EC对未确定的杂质建议使用同样的标准。

如果对其应用类型并无副作用发生，杀虫剂活性成分 < 1000ppm 的清洗水平，用做控制非作物领域的节肢动物，灭螺剂，杀线虫剂，土壤熏蒸剂，落叶剂或者干燥剂，都是可接受的。

尽管如此，当接下来安排生产的产品是杀菌剂，杀螨剂，其它杀虫剂和叶面喷雾使用的植物生长调节剂，用 < 1000ppm 作为杀虫剂活性的默认清洗水平可能导致非靶标生物出现意外的副作用。（见案例3.4）

6.3.1 叶面喷雾用杀虫剂清洗水平的计算

杀虫剂清洗水平的计算基于蜜蜂的半数致死量 (LD₅₀)。蜜蜂经口和触杀的半数致死量数据对杀虫剂的所有活性组分都可获得。使用这些数据的优点是蜜蜂多数情况下都对杀虫剂敏感,而且数据获得快捷,基于良好实验室规范,且高度标准化(即根据OECD TG213/214产生)。如果蜜蜂经口和触杀的半数致死量都可用,建议使用最低的值计算清洗水平。这样可确保这两个暴露途径(通过接触和饲喂)都涵盖。

因此,叶面喷雾用杀虫剂的计算公式如下:

$$\text{清洗水平[ppm]} = \frac{10^6 \times \text{LD}_{50} \times \text{HQ}}{\text{SF} \times \text{AR} \times \text{MAF}}$$

定义:

LD₅₀ = 导致一半蜜蜂死亡的杀虫剂剂量,以微克活性成分/蜜蜂表示。

HQ= HQ触发值源自危险商数方法(Sanco, 2002),建议使用值为50,这是一个可以避免蜜蜂事故的有效值(EPPO 2010⁶, 2003⁷),(Thompson et al, 2009⁸),

10⁶= 转换系数

SF= 安全系数(默认值是1)。额外安全系数,假如使用IPM(病虫害综合防治),就是公司需自己决定,并对清洗水平的计算负责。比如, SF值以单剂对非靶标节肢动物(NTA)的数据为基础。

AR= 后续产品最大单次施用量,用克制剂/公顷或者毫升制剂/公顷表示。

$$\left[\frac{g \text{ FP}}{ha} \right] \text{ 或 } \left[\frac{ml \text{ FP}}{ha} \right]$$

MAF= 多个应用因素(默认值是1)。根据叶面半衰期,施用次数和喷洒间隔判断,它的值可能增加(根据Candolfi et al., 2001⁹)

⁶EPPO(2010)植物保护产品的环境危险评估计划,第11章:蜜蜂.EPPO期刊 40,323-331页

⁷OEPP/EPPO(2003)EPPO标准-植物保护产品的环境危险评估计划-PP 3/10(2)第10章:蜜蜂.期刊 OEPP/EPPO期刊33(1): 141-145

⁸Thompson HM和Thorbahn D(2009)欧洲蜜蜂中毒事件回顾-用于危险评估的危险商数方法评估。Julius-Kuhn-Archiv 423,第160页

⁹Candolfi MR, Barrett KL, Cambell P, Forster R, Grandy N, Huet MC, Lewis G, Oomen PA, Schmuck R and Vogt H (2001)作物保护产品在非靶标节肢动物上的监督检验和危险评估程序指南。- SETAC/ESCORT2研讨会报告.瓦赫宁恩,荷兰, SETAC欧洲,布鲁塞尔,比利时。

典型清洗水平的例子如表4所示：

后续产品的 用量[公斤 制剂/公顷]	污染物LD ₅₀ (微克 活性成分/蜜蜂)					
	0.001	0.003	0.01	0.03	0.10	1.0
0.10	500	<1000	<1000	<1000	<1000	<1000
0.25	200	600	<1000	<1000	<1000	<1000
0.50	100	300	<1000	<1000	<1000	<1000
1	50	150	500	<1000	<1000	<1000
2	25	75	250	750	<1000	<1000
4	13	37.5	125	375	<1000	<1000

表4：清洗水平（以ppm计）的计算根据上面公式使用默认MAF和SF值而得。如果计算值大于或者等于1000ppm，要求默认值 < 1000ppm的要求是合理的。

当紧随杀虫剂的产品用于害虫综合防治（IPM）时，应引起特殊关注，这里种植者可能使用寄生虫或者食肉节肢动物防治害虫。

杀虫剂对于寄生虫或者食肉节肢动物的毒性数据不像蜜蜂数据那样快速易得，但活性成分的数据既不易得也缺少标准化。因此使用蜜蜂的毒性数据更实用。

如果杀虫剂对蜜蜂的半数致死量 > 0.1微克 活性成分/蜜蜂，应查看使用蜜蜂毒性数据计算清洗水平的适用性，比如查看单剂非靶标节肢动物数据。与此类似，根据OECD TG 213/214，昆虫生长调节剂（IGRs）在蜜蜂上无毒性，就应该考察它对非靶标节肢动物数据。另一个例子是杀螨剂，这种产品对蜜蜂毒性很低但对螨有毒。如果肉食螨用于作物的病虫害综合防治，清洗水平应设置在一个不影响这些螨的水平。

6.3.2 用作种子处理的杀虫剂清洗水平计算

有时候，当杀虫剂作为种衣剂使用时，计算杀虫剂的清洗水平比使用美国EPA PRN 96-8默认值 < 1000ppm（类别1）更好些。尤其杀虫剂活性成分有内吸性的时候。作为潜在内吸效果的象征，logK可以用数值3作为触发值，对低于这个值之下的清洗水平计算起指导作用。

AR值以被处理种子的播种率和用于给100公斤种子做包衣的制剂产品的数量为基础（种子包衣应用率）：

$$AR = SWR \left[\frac{\text{kg seeds}}{\text{ha}} \right] \times SLAR \left[\frac{\text{g FP}}{100 \text{ kg seeds}} \right]$$

$$SWR = \text{Seeding rate} \left[\frac{\text{kg seeds}}{\text{ha}} \right]$$

$$SLAR = \text{Seed loading application rate} \left[\frac{\text{g FP}}{100 \text{ kg seeds}} \right]$$

因此，计算种衣剂产品中杀虫剂清洗水平的方程如下：

$$\text{Cleaning level [ppm]} = \frac{10^8 \times LD \times HQ}{SF \times SWR \times SLAR}$$

种衣剂清洗水平方程的转换因数是 10^8

MAF在方程中被省略因为种衣剂是典型的一次性应用。

安全系数的值只能由后续制剂产品的所有者基于上述杀虫剂的细节信息决定。SF的数量级可能比计算除草剂清洗水平的计算值大大增加。

6.4 杀菌剂清洗水平

本部分关于作为种子处理产品潜在污染物清洗水平的计算。

6.4.1 叶面喷雾杀菌剂的清洁水平

叶面杀菌剂是典型的登记在众多作物上的产品，作物种类范围广且属于不同植物属科。这也用于内吸性叶面杀菌剂，并能明确说明当使用登记用量时叶面杀菌剂具有高选择性。在大量的案例中，使用列于美国EPA PRN 96-8种类1默认的 < 1000ppm值可以认为是安全的。因为，依据制剂产品标签说明进行的叶面喷洒，反复应用产品后，叶面杀菌剂活性组分残留通常并未导致药害。尽管如此，人们知道许多杀菌剂（比如吡咯类杀菌剂）表现出植物生长调节的活性。因此，如果以前使用的杀菌剂属于这类化学结构，决定清洗水平前，建议在一些典型的作物上使用杀菌剂和杀虫剂检查它的选择性。那样，可能其它杀菌剂活性成分对非靶标作物也表现增长调节的活性。

6.4.2用于种子处理的杀菌剂的清洗水平

同样，用于种子处理（种衣剂）时，吡咯类杀菌剂也表现出植物生长调节的活性（见案例3.2）。因此，前面产品是种子处理剂时，确定这些杀菌剂的清洗水平需要小心谨慎。对于上述提及的杀菌剂先于种子处理产品生产时，建议的清洗水平是50ppm。

6.5 活性成分浓度低于1克活性成分/公斤的制剂产品清洗水平

许多诱饵产品和用于家用市场（比如家用和花园产品）的活性组分在许多情况下是<1克。美国EPA PRN 96-8并未特别涵盖这些产品。因此，理论上EPA PRN 96-8 TSLC值(前一产品对下一产品污染的毒性显著水平) 可被用于计算清洗标准限值（CLs），尽管如此，这将意味着残留杂质的含量可能高于活性成分。基于这个原因，建议可接受的残留杂质浓度不应超过活性成分含量的十分之一。这一建议被许多植保协会国际成员公司执行。

7. 生产实践

本章总结了生产操作中需要考虑的所有必要的生产实践，目的是为了能够成功地进行交叉污染预防管理。

对于取样的相关信息，请参考9.2章节。

7.1 鉴别进入生产现场的物料

- 根据采购订单，核对装料清单。
- 根据产品规格，检查分析证书。
- 只有对物料进行了鉴别，或进行了质量控制（如化学的和物理的分析、目视检查），才能放行用于生产。（参考案例3.6）

7.2 生产转换的文件记录和设备清洗放行记录

- 确保在生产启动前，生产设备已经过清洗，并且有相应的记录文件。
- **对于每一个生产转换，都需要有书面的记录文件**；这些书面文件需要保留一段时间。保留时间由生产商、客户或当地的法律法规规定。书面记录文件包括但不限于如下内容：
 - a. 前一个产品生产的时间以及设备清洗的时间；
 - b. 确保完成了清洗程序文件规定的每一步操作（详细内容参考9.1.1章节）（时间和操作者签名）；
 - c. 证明残留物的浓度已经低于允许的清洗水平的分析数据（参见第6章节）；

- d. 由独立职能人员(譬如主管)进行清洗记录的完整性检查, 包含清洗状态, 目视检查及放行。
- e. 正式书面化的放行通知, 允许使用对已经完全洁净的设备并生产后续的产品。

7.3 采取一些控制措施保证准确无误地将物料运输到备料点和生产地点

- 分开备料区。例如, 除草剂的活性成分及原料要与杀菌剂的活性成分和原料分开。
- 仓库管理人员提货前, 应核查物料名称和批号(参见案例3.12)。
- 生产人员在生产地点收到仓库送来的物料时, 必须核对物料的名称和其在生产批次卡上的产品名称是否一致。
- 对于执行这些任务的人员, 需要签字确认。
- 使用条形码(如果安装了该系统)。

7.4 公用的便携式/可互换的设备

生产多种活性成分时, 可能会用到一些便携式的设备, 比如泵、马达、软管、过滤器, 其它工具等。对于这些便携式的设备, 必须要进行精细管理, 确保这些便携设备从工厂的一个区域转移到另一个区域时, 没有交叉污染发生。建立使用共享设备的明确书面程序。

一旦便携式的设备和除草剂接触过, 只有经过的严格的清洗, 并且被确认后, 才能用到非除草剂的区域(参见案例3.7)。

7.4.1 直接和活性成分接触

在便携式设备和含有活性成分的物料直接接触时, 必须有证据证明该设备已经经过了适当的清洗。使用前必须验证其达到清洗水平。

便携式设备, 只要和任何活性成分直接接触后, 必须被当做是已被污染的化学设备, 必须按照设备清洗程序进行清洗。

对于有渗透性的、多孔的、难清洗的便携式设备(如滤布、橡胶管、密封垫), 必须针对特定的活性物质专用。

7.4.2 不直接和活性成分接触

对于不直接和活性成分接触的便携式设备(如机械防护装置、电动马达), 可以在生产不同活性成分的工厂间转移。转移时, 这些设备必须清洗, 并且目视检查保证没有化学物质残留或者粉尘存在。

如果上述设备要从生产除草剂的工厂移动到生产非除草剂的工厂，共享这些设备的风险需要得到评估，也需要有相应的程序确保设备没有和活性成分直接接触。

7.4.3 工具

公用的工具（如刷子、扳手、钻头、刀具、取样工具）允许在生产不同活性成分的工厂间使用，但它们必须保持清洗并且目视检查确保没有残留物或物料残存。工具一经使用，必须尽快彻底清洗。在生产固体产品的工厂，每个单独的生产单元都必须使用专用真空吸尘器。

7.5 移动式的可多次灌装的容器

对于可多次灌装的容器（如轨道车，ISO容器，罐式车，散装容器），在再次使用或用于多种产品时，存在着交叉污染的潜在风险。原则上，这些容器应该被视作和产品直接接触的化学器皿。

7.5.1 专用的可多次灌装的容器

应当有可记录的容器管理系统，并至少包括以下部分：

- 追踪容器的使用过程，状态，装载物，位置和使用历史：
 - a. 唯一的识别标识（如序列号）
 - b. 正确的标签
- 生产厂商需要有一个检查程序，用于在使用前检查回收的可重复灌装的容器。至少应该包括打开容器进行目视检查，确保在回收的容器中没有残留的物料。
- 专用的容器不需要在重新灌装前清洗，但必须保证有防止放料时倒吸的装置（比如使用单向阀，反虹吸装置，顶部加载等），以确保在放料操作时不会发生交叉污染。

7.5.2 非专用的可多次灌装的容器

应当有可记录的容器管理系统，并至少包括以下部分：

- 追踪容器的使用过程，状态，装载物，位置和使用历史：
 - a. 独一无二的识别标识（如序列号）
 - b. 正确的标签
 - c. 前一个产品的名称
 - d. 清洗的日期
- 可多次灌装的容器如果之前装罐了其它的作物保护产品，在没有得到恰当验证过的清洗之前，不能再次使用。必须有书面的清洗程序来规定在生产设施内进行多次灌装容器的清洗。
- 如果清洗是在其它工厂（如ISO容器的清洗厂）进行的，需要描述如何进行清洗能力验证，并且结果需要得到清洗厂商的确认，比如清洗厂商提供清洗证

书。这些工厂需要通过行业标准的审计计划（比如NTTC，SQAS等），或者与之相当的审计计划。

- 生产厂家需要有一个检查程序，用于在使用前检查回收的可多次灌装的容器。至少应该包括打开容器进行检查，确保在回收的容器中没有残留的物料。
- 之前灌装过除草剂的容器，在没有经过严格的清洁洗程度检测的情况下，不能用于灌装非除草剂。
- 用来鉴别一个空的、可多次灌装的容器和它的使用历史的最好的方法是检查以下信息：
 - a. 清洗的状态（已清洗/未清洗）
 - b. 上一次清洗的时间
 - c. 第一次灌装的时间以及灌装的次数

7.5.3 可多次灌装的容器的标签

所有的可多次灌装的容器都必须正确的标示。在法律要求的基础上，标签至少还必须包括以下内容：

- 物料名称
- 产品代码
- 批号
- 生产日期
- 数量

7.6 储存

虽然物料的储存不一定会被视作是风险的情况，但也需要采取预防措施以保证不会被污染。对于最终的成品，已有相应的工业标准，储存不同的成品不需要其它特殊的要求。但对于原材料，需要采取一些补充措施。

7.6.1 储存罐

从储罐进料时，可能会因为回流导致潜在的交叉污染风险。通过原料进料管，不同的设备都可能彼此直接连接。如果存在着这样的进样管，需要加设防止物料回流以及物料从一个容器进入另一个容器的交叉流动的装置。管路需要设计成在不同的流路间至少有两层隔离，可以接受的管路设计需要包括以下部件：

- 多组串联的隔离阀
- 多个压板/盲板法兰
- 隔离阀和盲板法兰
- 管路中有物理断开的隔离阀

另外，应当存在适当的操作程序以及设备与软件连锁的系统，以确保在投料时不会同时进料。可以接受的确认方法包括：

- 对于串联的多个隔离阀，需要安全开启/断开的程序与标签。
- 多个串联的隔离阀的位置，需要的两级签字确认。
- 多个隔离阀与软件实行连锁。

7.6.2 化学原材料的储存

满足以下要求后，用于生产除草剂和非除草剂的化学原料可以存储在共用的仓库里：

- 确保原材料外包装的清洁。
- 除草剂和非除草剂的活性成分之间必须有物理隔离。
- 非除草剂的惰性原料和除草剂的活性成分之间必须有物理隔离。
- 仓库的隔离点必须有明确的标识。
- 所有的物料必须有明确的标识。
- 部分使用剩余的物料归还至相应储存地点时，需采用封闭式防尘的容器或者热塑收缩缠绕膜包装。

对于装有电子监控系统的仓库，上述（2）和（3）要求不是必须的。

7.7 返工，混合和回收

以下的建议可以帮助将交叉污染风险降到最低

- 从设备外表面和操作区域收集的物料必须抛弃，不能用于返工，比如洒落的物料，真空吸尘器中的物料。
- 退货产品用于返工/回收前，必须经过检查确保原始的封口未被拆开。如果封口已经被拆开，物料需要废弃。否则必须执行详细的风险评估。
- 产品放行的样品不能返回到加工过程中，必须废弃。
- 用于返工的含有活性成分的物料需要与其它活性成分的物料隔离，这些不同的物料不能放在同一个托盘上。就其他含有活性成分的原材料，返工应遵循一样的控制程序进行管理。
- 来于固体加工（如碾磨、过筛等）中收集的粉尘、筛上或筛下的颗粒物，可以返回到加工过程中，但应采取一些预防措施避免与污染物的混淆。
- 非生产或萃取分离装置中的粉尘，必须废弃，不能回收。
- 清洗液可以被回收使用，它们应被视作其它活性成分或者原材料。需要适当的控制手段避免混淆。对于水溶液的清洗液，需要评估微生物污染的可能性。对于更多的细节信息，请参考独立的小册子“预防和控制水性的作物保护制剂的微生物生长”。
- 没有书面的程序，不允许对于不符合规格或之前生产过期的产品进行返工（包括混合）。对于外部的生产商，只有得到了客户的书面同意后，才能进行返工（参见案例3.15）。
- 所有不符合规格的物料都需要明确的标识。
- 清洗介质的循环使用参见章节8.8。

7.8 标签

对于包装物料的标签内容，最低的要求在章节7.5.3中进行了描述。临时性的标签（在永久性标签不可用时），在至少包含了产品名、产品代码、批号、每个包装单位的数量等信息的基础上，是允许使用的。可以采用附加的电子识别系统（比如条形码、无线射频识别）。需要使用标签控制来避免物料混淆（参见案例3.13）。

7.9 物料的可追溯性

无论是何种生产、灌装还是包装操作，物料（除包装材料外）都必须考虑可追溯性。对于生产的每批次产品，生产记录（批次卡）需要至少包含下列内容：

- 投入的物料信息，包含批号/生产号、使用量。
- 生产的条件。
- 产品的生产批号/生产号 and 对应数量；生产日期，负责投料人员和投料确认者的签名。

7.10 生产单元/设备及工厂等设计的变动

因为设备设计的变动，生产单元的改变会影响交叉污染风险。无论何时，如果需要对生产设备进行更新或变换，需确保：

- 及时变更相应管理程序，其中包括交叉污染预防方面。
- 设计的改变有助于生产装置清洗能力的改进（如避免小半径的管道弯曲，正确选择表面光滑的管道、槽、罐的材料，易于拆卸）。参考附录A。
- 设备变更完成后，需要验证清洗程序。
- 设备第一次使用前，确保设备已经进行了适当的清洗。

7.11 自我评估

采用所附的调查表“**交叉污染预防审计自评检查清单**”（附录B）进行“自我评估”。

“自我评估”清单的完成提供了对于生产地点的任何一个产品生产单元的交叉污染预防管理最新的实践信息。它应被视作风险评估和持续改进的第一步。

8.生产单元的清洁清洗

生产单元的清洗是最基本的污染预防有效措施。优化的生产顺序能够降低交叉污染的风险并减少废弃物的排放。

清洗程序必须考虑生产的类型（合成，生产制剂，液体和固体的包装），生产单元的结构，详细的生产顺序，以保证残留物的含量低于清洗水平。本章会推荐一些最佳的实践。

8.1 生产计划

章节6.2.8中举出了生产顺序安排的例子。

需要考虑下面所列出的生产的解决方案：

- 将一个高活性产品转移到一个更有利产品组合的生产单元进行生产。
- 使用专用的生产线。
- 同一个生产单元上集中生产高活性产品，用于可兼容的施用作物上的。

8.2 一般的清洗程序

原药合成、液体产品制剂和包装的一般清洗程序列在表5中，固体产品制剂和包装一般清洗程序列在表6中。清洗程序必须一直保持有效并文件化（见7.2）。

书面的清洗程序必须详尽：

- 所使用清洗介质（有机溶剂、水、清洗剂、漂白剂、氢氧化钠、膨润土、高岭土、沙、糖、滑石粉）。
- 对于生产线各个单独模块的清洗顺序。
- 往设备中加入清洗载体的方式（比如利用旋转喷雾头或者高压清洗器）。
- 冲洗（用液体或固体）的次数，以及每次冲洗的最小量。
- 拆除（或部分拆除）装置，用清洗载体人工清洗单独的模块（如果需要）。
- 对冲洗样品取样位置的描述（见章节7.2）。
- 内表面干燥程序(如果必要)，采用烘干或选择氮气与压缩空气进行吹扫。
- 清洗介质的废弃/回收程序。

8.3 目视检查

目测检查是评估一个清洗步骤是否有效的一个重要、低廉、快速且有效的方法。只要发现设备上有任何材料痕迹（灰尘、结块和/或表面染色），就可以要求重新清洗。检查设备法兰内缘、管道等死角的时候，镜子和纤维光学照相机是非常有用的工具。



图4：目测检查一个反应釜的内部，如果发现仍有残留物，还需要要求进一步清洗。

表5:

		推荐的产品转换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		
		前产品和后产品 包含相同活性组 分	清洗水平 ≥ 100 ppm ¹⁾²⁾	
清洗步骤		合成	液体制剂和包装	
放空装置				
湿洗, 包括拆卸和手 动清洗设备的关键部 件 (见8.4)	↑ 清洗 顺序 ↓	使用前产品的溶剂 或其它合适的溶剂 清洗, 用过的清洗 介质应处理或回收		用过的清洗介质 可废弃或回收
使用能使残留杂质发 生化学分解的清洗剂 清洗 (若可行)				
以后产品的溶剂或任 何其它合适的溶剂清 洗		清除与后续产品不 相容的溶剂。用过的 清洗介质可废弃 或回收	清除与后续产品 不相容的溶剂。 用过的清洗介质 可废弃或回收	清除与后续产品 不相容的溶剂。 用过的清洗介质 可废弃或回收
目视检查 (见8.3)				
残留物分析 (见 9.1)				
清洗后的设备放行 (见7.2)				
清洗费用 (停车时 间, 人工时)				
高				
中等				
小				
废物产生量				
高				
中等				
小				

¹⁾ 所列清洗水平仅供参考。清洗程序应该验证以评估能达到的清洗水平(见8.7)。

²⁾ 对于清洗水标准值低于100ppm的情况, 需进行多重循环湿洗。

N/A: 不适用

表6:

		推荐的产品转换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				
		前后产品 含同一活 性组分	清洗水 平>200ppm 及 1000ppm ¹⁾	清洗水平 <200ppm ¹⁾²⁾	清洗水平 <200ppm ¹⁾²⁾	清洗水平 <200ppm ¹⁾
清洗步骤						
放空装置	清洗 顺 序					
干洗, 包括拆卸 设备手动清洗关 键部件		回收的物 料重新返 回至前产 品中	回收的物料 重新返回 至前产品 中	回收的物料 重新返回 至前产品 中	回收的物料 重新返回 至前产品 中	回收的物料 重新返 回至前产 品中
湿洗 (见8.4)				用过的清洗 介质废弃		用过的清 洗介质废 弃
冲洗 (见8.5)					冲洗后的介 质部分继续 用于冲洗, 部分处理掉	冲洗后的 介质部分 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					回收的介质 继续用于冲 洗	回收的介 质继续用 于冲洗
目视检查 (见 8.3)						
残留物分析 (见 9.1)		N/A				
清洗后的设备放 行 (见7.2)						
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 洗和冲洗 介质	
中等				使用过的清 洗介质	用过的冲 洗介 质	
小						

¹⁾ 所列清洗水平仅供参考。清洗程序应该验证以评估能达到的清洗水平(见8.7)。

²⁾ 可以使用其中任何一个清洗程序。选择取决于设备构造、干燥可行性及废弃物处理。

N/A: 不适用

8.4 湿洗

湿洗一般用于液体产品生产单元，但很多情况下也应用于固体生产线清洗程序中的某一个清洗步骤。湿洗不适合那些难以收集甚至无法收集清洗液的设备（如压片机、流化床）。



图5：使用旋转式喷头湿洗混合器内表面，清洗干燥前后对比图。



图6：安装在空余的法兰上的反应釜或储罐的移动喷头，连接高压供水，喷头围绕管轴水平和垂直旋转。



图7：用于机械或手工清洗（“刷洗”）拆卸小设备部件的工作台。



图8：用含有热水的高压清洗器来清洗反应釜。管道清洗喷嘴向前喷洒（一个喷射口）和向后喷洒（3个喷射口）喷射，通过拖动软管，甚至可垂直向上喷射。操作过程注意个人防护，避免高压热水喷溅到操作员身上。

8.5 采用固体、惰性物质干洗

固体冲洗材料包括不含活性组分的惰性材料，纯载体或者是载体和表面活性剂的混合物，具体选用什么材料需要根据前后产品的组成来确定。

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



图9:用配备高效过滤器的特殊工业吸尘器来真空清除拆卸的包装设备部件上颗粒剂。

8.6 清洗能力验证

清洗能力验证是用来证明只要严格按照书面的清洗程序进行清洗，能够持续达到清洗水平。特别是残留物的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，而不是从后续产品中取样。证明清洗能力验证，可以考虑以下方面，

- 确定影响清洗水平的关键参数，如：
 - a. 设备设计，死角；
 - b. 理化性质（如：产品在清洗溶剂中的溶解性）；
 - c. 清洗过程操作条件（如：清洗介质的停留时间、温度、搅拌速度、流速等）
- 选择清洗水平低的产品转换（不同的产品组合）或选择一个前产品难于清洗的产品转换（如，强粘性的活性组分或制剂、具有强染色能力的活性成分或染料）。
- 清洗过程严格遵守制定的清洗程序以保证过程具有重复性。
- 检测清洗介质中的残留物，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洗水平的清洗循环的次数，以达到最佳清洗效率。

- 分析后产品中前产品的残留量，并与使用过的清洗液中的残留量进行对比。在产品转换时使用完全相同的清洗程序，重复合适的次数用于证明清洗程序的可重现性。
- 如果任何一个关键的参数（如上述）发生变化，清洗能力需要重新评估。
- 使用统计技术采取合适的样本量进行清洗能力和不良趋势的回顾。

必须严格执行验证过的清洗程序中所列出的步骤和条件，以确保生产计划中出现相同的产品转换时，每次清洗的结果具有重现性。这也就意味着设备的设定与清洗程序中所描述的保持一致。

培训操作人员严格遵守清洗程序，例如改变清洗介质或者是清洗介质的浓度，增加或减少清洗介质的数量，缩短或增长清洗周期的时长或者是省略人工清洗的步骤都将导致清洗的失败。

8.7 清洗介质的回收

使用过的清洗介质的循环使用必须建立在风险/收益评估基础上的一个折衷的决定。可以考虑以下几个方面：

- 贮存使用过的清洗介质由于标识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变质（化学的或细菌的/真菌的）引起的质量风险。
- 重复使用清洗介质节约了成本。
- 减少废弃物产生的生态效益。

9 残留杂质的分析

生产出来的产品不满足以下条件不得放行：其浓度应低于生物、毒理、生态或者法规规定的限度水平。除了针对每个产品转换需要特定的清洗水平外，还需要经验证的取样规程、分析方法和分析过程。

无论是自产还是外部生产商（EM）生产的产品，本章节讨论的采样方案和分析过程具有同等重要性。

对于外购产品的情况，委托商有责任提供清洗水平，分析方法和推荐最适当的分析设备。外部生产商以及后续的客户应共同设计痕量分析方法和适合特定设备的取样方法。

9.1 产品及清洗介质 (固体或液态)中残留物的分析

清洗水平指在后续产品中残留的前产品活性成分的浓度，而不是清洗介质中残留的浓度。因此清洗水平应该在后续产品中进行分析，但鉴于某些原因，此值可能在清洗介质中进行了分析。

需要强调的是，通过确定清洗介质中残留量并不能保证后续产品中残留量就能低于之前确定的清洗水平，即使该清洗水平是通过清洗介质来计算确定的。

9.2 取样

每个设备都必须有一个文件化的取样规程，保证能取到具有代表性的样品或取自从生产过程中合适的取样点，来确保所有的设备已清洗并且清洗水平低于残留杂质水平（RIL）。

取样点的实例如：

- 在包装前从制剂制备罐或原药合成釜内进行产品取样。
- 分析后续产品中前产品的残留量时，应从生产线上的第一瓶或第一批瓶产品中进行取样。
- 设备清洗完成后，最后一次清洗液进行取样。

不建议重复使用取样瓶（见案例3.11）。

确定哪个样品需要留样以及留样时间和存放条件。清洗介质的留样不是必须的要求。

对于最终产品和清洗介质，相关的分析原始数据必须要保留。

9.3 残留杂质的分析方法开发

需要建立合适的分析方法，用于测定最后一次清洗液和/或在后续产品中前产品的残留，同时还需要考虑的是分析室自身引入的交叉污染。因此需要有系统性的要求，例如：使用清洁的玻璃仪器，尽可能使用一次性容器、试管、吸液头等。正确清洗分析设备也是十分重要的，否则会导致结果的假阳性（见案例3.10）。

RI分析的原则实例如下：

- 分析TOC值（总有机碳）是一种有效的分析水性清洗介质的方法。清洗水平大于50ppm时通常使用标准方法（如GC-FID,HPLC和UPLC）。
- RILs低于50ppm时通常要求更具有专一性和灵敏度的分析手段，如HPLC-MS,GC-MS或者GC-ECD。

任何分析方法都需要进行验证；分析方法验证中必须包含下述内容

- 方法的专一性：分析方法能够将活性成分和其它杂质分开。
- 方法的回收率：分析方法能够准确地定量活性成分含量（例如加标）。
- 方法的重复性：对于同一样品，多次分析、不同的称量和不同的分析员都可以获得重现的结果。
- 线性：能够可靠定量的相关成分的浓度范围。

10 术语表

AI	活性成分。
ACL	可接受的残留杂质浓度，同义于“清洗水平”。
杀螨剂	用于控制螨虫的产品（杀螨剂通常指除螨药）。
分析能力	能有效分析残留物含量的分析设备，方法和专门技能的组合。
ARIL	可接受的残留杂质水平，清洗水平的同义词。
批次记录/批次卡/登记表	载有单批产品信息的生产记录，包括合规原辅料的使用，生产过程操作及过程和最终分析。批次记录需要操作者签字确认。
磨珠	用于球磨机中玻璃或者锆氧化物的小球。
产品转换	将一条生产线或者生产设备从一个产品转移至另一个产品的生产过程。
分析证书	一批产品的分析结果报告。
化学原料	制剂中除活性成分外的其它所有化合物。
在线清洗（CIP）	不用拆卸而用内置喷头清洗生产单元的技术。
清洗能力	能可靠达到特定清洗水平的设施，程序和专门技能的组合。
清洗水平（CL）	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（见“指导方针”）。

清洗矩阵	显示转换产品时要求的清洗水平（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洗水平。
清洗方法	清洗生产单元的组合作的方法，包括每个单独清洗步骤的顺序，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，如泵和研磨机磨珠和目视检查。
清洗程序	清洗方法达到要求的清洗水平，以及后续的分析控制，组织生产单元放行和各步骤的文件记录。
客户	与来料加工服务商就某产品加工鉴定合同的公司。
生产单元的配置	生产单元配置决定了生产单元的哪一部分用于特定生产工艺。
产品污染	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的水平（见“指导方针”）。
污染预防	防止污染事件发生的任何组织或者技术的措施。
污染风险评估	评估任何潜在的促进污染风险的因素。
植保国际	植保公司的全球性协会和他们的区域贸易组织。
交叉污染	见“产品污染”。
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/或清洗介质）通过常规冲洗不易除去，应在设计或建设过程里避免。
脱叶剂	能导致植物叶子在收获之前脱落的产品，比如用于棉花。
干燥剂	能人为地加速植物组织干燥的产品，比如土豆收获前使用。
设计	在一个生产单元中，不同的部分，设备，产品单元互连。
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。对于归档的文件的保存时间有一些指导性方针。
干制剂	固体制剂的同义词。

EC	乳油（以溶剂为基础的制剂剂型）。
ED ₁₀ (有效剂量,10%)	经过一段特别测试时间之后能导致10%的生物学效应的活性成分的量,比如施药后三周被试植物枝干缩短10%。
EPA	美国环境保护署。
外部生产商	为植保公司生产产品的外部生产商,其客户是登记持有者,其同义词为承包商、代工生产商、代工商。
挤压	一种制粒的制剂工艺,通过施压给湿润的制剂使其通过带有小孔的筛网成型,然后被干燥。
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。
可流动液体制剂	制剂类型,“SC”的同义词。
流化床	一种生产颗粒制剂和/或干燥颗粒剂的工艺方法。
制剂	一种活性成分及为其使用而添加的惰性化学品(助剂)根据配方制成的药品。
制剂装置	制剂的生产单元。
FS	水悬浮型种衣剂。
杀菌剂	任何用于控制致病菌的产品(控制植物病害)。
制粒	一种从液体变成成型粒料的工艺,应用各种各样的技术,比如挤压制粒、流化床制粒。
HEPA	高效微粒空气过滤器,一般称为高效过滤器,用于过滤空气中 $\geq 0.3 \mu\text{m}$ (微米)的颗粒物。基于颗粒总数,HEPA的过滤效率是99.97%。
除草剂	任何用于杀灭植物(尤其是杂草)或者控制其生长的产品。

高活性除草剂	施用率通常在50g a.i./ha 以下，如磺酰脲类，咪唑啉酮类，三唑并嘧啶磺酰苯胺类，还有一些其它除草剂属于此范畴。
IBC	中型散装容器：盛装液体或固体的可移动容器，容积在200 L 和 5,000 L之间。
信息交换	在植保国际会员公司和/或它们的外部生产商和/或它们的供应商（例如：植物毒性，无可见影响水平，分析方法等）有关交叉污染信息的交换。
杀虫剂	任何用于杀死有潜在破坏性或有害的昆虫的产品。
病虫害综合治理 (IPM)	一个综合应用了农药和生物学控制系统的病虫害控制管理系统，它以最小化或减少对人类健康和环境的风险为目标，病虫害综合治理致力于促进作物健康的生长，对生态系统最小破坏和促进天然病虫害控制机制。
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。
授权信函(LOA)	供应商提供给第三方的文件，用于证明其活性成分在第三方的合作营销产品中使用，供第三方登记时提交。
LD ₅₀ /LC ₅₀ (半数致死量;半数致死浓度)	依据测试指南，在特定测试时段能够杀死50%被试特定群体的植保化学品的活性成分或制剂的剂量/浓度。
检出限	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，而不是仪器噪声引起的。
定量限	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。
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.AI/acre, 相当于小于等于560g AI/ha 。
生产	生产操作的所有步骤,包括合成和/或制剂, 和/或包装（灌装，贴标签等），和/或分装。
生产基地	在相同或不同的建筑内，可能包括多个生产单元。

MSCSG	制造和供应链管理集团，之前植保国际事务委员会的缩写。
杀线虫剂	任何控制寄生于植物上的线虫的产品。
硝化抑制剂	一种用于抑制铵类化合物氧化成亚硝酸盐和硝酸盐的化学品。
NOEL	无可见作用剂量，克活性组分/每公顷，对特定测试物种不产生任何可见影响的最大施用量。
非作物虫害控制	在工业区、铁路、家庭、运动和休闲场所，建筑材料（如木材）等发生的昆虫，其它无脊椎动物，杂草和菌等非作物虫害控制。
事务委员会	参与影响工业的生产和供应链政策事务的植保国际委员会。
包装/分装	在本手册中，术语“分装”和“包装”可以互换使用，都是指将产品封闭和保护起来的生产过程，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。
农药监管通告96-8 (PRN 96-8)	1996年10月31日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洗标准，如从杀虫剂转到植物生长调节剂。
信息素	某些动物体表上分泌的一种生物物质，比如昆虫，通过这些物质影响同物种的其他动物的行为，这些物质很小的剂量就能产生影响。
植物毒性	任何无计划的或故意的伤害植物，比如：全部杀死，叶子焦化，萎黄病，抑制生长，不发芽或发芽延迟等。
前/后客户	表明这些客户的产品在相同的生产单元上生产的顺序（适用合成、制剂、包装和分装）。
产品	中间体、活性成分、原药浓缩液、活性成分预混物，制剂产品（散装、临时的或者最后销售包装）。
生产计划	计划不同产品的生产顺序。不同的顺序可以导致相当不同的清洗水平。
生产记录	单独批次的生产数据(比如批次卡)。

原料	任何用于合成中间体,活性成分和用于活性成分制剂生产化学物质,需要注意的是中间体一般不分类为原料。
放行限度	“清洗标准”的同义词。
放行程序	在产品或配置改变的情况下,生产单元能正式的被允许生产下一种产品前,必须遵守的程序。
残留杂质(RI)	在同一生产线生产的前一种产品的痕量(特别是活性组分)出现在后一产品中。
留样	生产批次取样储存以便以后确认其质量。
返工	化学或物理处理一个产品直到其符合规格要求。
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,清洗水平的同义词。
清洗液	使用液体清洗介质(水+洗涤剂)或溶剂,可以将生产单元中残留产品冲洗掉。
灭鼠剂	控制啮齿动物比如老鼠的产品。
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。典型的例子是用于消除谷物和玉米中杂草的制剂的安全剂以确保作物的安全。
安全数据表	物料安全数据表(MSDS):政府要求的为确保工人安全防护和暴露处置的数据。
安全系数	被用来在计算清洗水平中提高安全边际的系数,每个公司都有责任设定自身安全系数,除草剂的安全系数通常在2到10之间变化。
取样	取样应该遵循一个已经经过同意的计划(如何取样?怎么样取样?什么时候?在何处?样品量大小?如何存储样品?以及存放多久?)

SC(悬浮剂)	一种活性成分以固体颗粒的状态分散在水相中,通常被称为水悬浮剂。
SE(悬乳剂)	一种活性成分以固体颗粒物和细小乳珠分散在连续水相中形成一种混合组成的液体。
种子处理	使用杀菌剂和/或杀虫剂对种子进行涂抹,以保护他们以免受到昆虫或者疾病危害的工艺,发芽种子可能比成熟的植物,对农化产品更敏感。
物料隔开	原材料和产品的单独存储,比如除草剂和非除草剂的使用。
固体制剂	干制剂的共用名,典型的固体制剂中,其活性成分熔点较高且被研磨成特定粒径。例子有:可湿性粉剂,颗粒剂,粉剂。
固体冲洗材料	固体惰性材料用于将生产单元中的残留杂质去除,如陶土、高岭土、沙子、二氧化硅、糖、滑石。
磺酰胺	高活性的除草剂的类别。
活性成分或制剂产品供应商	销售活性成分和/或制剂产品,并以其名字给合作营销产品的公司作登记的公司,产品要是其直接产品,要么是包含其产品目录中一种或多种活性成分的制剂。
内吸性	任何影响整个有机组织或身体系统的化合物,比如一种影响昆虫神经系统的毒素。
内吸性农药	一些农药吸收进植物体组织并在机体内转运,对植物成长有保护作用。
TCAL	痕量成分作用水平,“清洗标准”的同义词。
TSLC	污染物重要毒理学标准-美国环境保护署认定为重要毒理学污染物的标准,见US EPA PRN 98-8 (Appendix C)。
临时标签	在最终的产品标签的使用之前,使用一个包装产品的识别标签。
承包商,代工生产商	见外部生产商。
使用过的清洗介质	“清洗液”和使用过的“固体冲洗材料”的通用语。

真空吸尘器	从仪器、地板、墙面等移除灰尘的便携式设备，一些真空吸尘器专门设计用来收集液体溢出。
WP可湿性粉剂	一种粉剂，其分散在水中能够悬浮。

附录A-设备设计

设备设计在任何生产单元的清洗便利性方面都起着决定性的重要作用。在易清洗设备和避免任意种类潜在交叉污染物附着方面进行投入，有助于优化整个清洗过程并降低停工成本。掌握现有生产单元中关键部件的知识，执行充分的风险评估和清洗程序。

A.1 为改进清洗效率的设备设计

污染预防要求构成了新生产单元设计或现有生产单元改造设计中的一个重要考虑事项。应考虑下列改进清洗效率的设计理念：

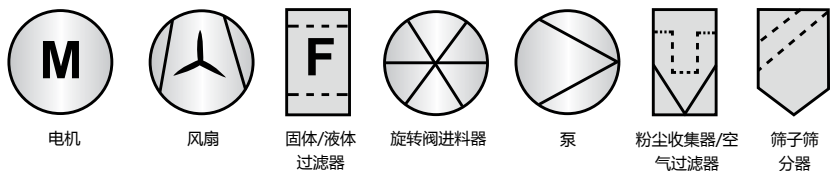
- 采用先进的技术减少潜在污染：在线清洗（CIP）技术，如釜内旋转喷头、在线分析仪等。
- 在配备过程控制系统的生产线上，考虑清洗程序自动化。
- 设计应包含清洗类型。如采用湿式清洗，技术设备必须不漏液，设备内表面必须耐腐蚀且光滑，从而避免附着产品。某些塑料（如用于管路的塑料材料）可能吸附活性成分和溶剂，且无法实施适当清洗。建议使用非吸附性材料。
- 设计数量足够多的清洗检查窗，以便实现良好的设备内部检查及便利的清洗中设备检查。
- 在管路的最低点设置阀门，以便排液。
- 在生产单元中设计足够的周边空间和合理的拆卸点，以便清洗。考虑在设备上设置快速接头，从而实现快速拆卸和检查。
- 加大管路的坡度，从而最大限度地促进排液。管路弯头（尤其是半径小的弯头，可能成为积液点）应尽可能地避免。避免采用U型管路。
- 选择“无死体积”（容器无90度转角且无死角）的技术设备（反应釜、阀门等），从而最大限度地降低物料附着风险，同时促进排液。
- 安装取样装置应覆盖整个工艺过程，帮助满足清洗后的分析和问题查找需求。设计取样装置时始终关注清洗便利性。
- 对于使用专用预过滤器过滤的粉末，考虑采用封闭式卸料和包装设施。
- 在生产单元中设置“洗涤室/工作站”（见图7），用于拆卸下来的较小设备的清洗。
- 生产区域内不建议采用格栅地板。实心地板容纳泄漏物的能力远优于前者。
- 采用可清洗、防泄漏或边缘密封无裂缝的建筑墙。

A.2 对于关键部件清洗操作建议的生产单元示意图

污染预防得以成功的关键因素之一就是采用低于认可清洗水平的生产单元。在本章节中，将特别关注不同类型的制剂和包装单元中难以清洗的各个关键区域。虽然中间体或活性成分生产单元的有效清洗在污染预防管理中具有相当的重要性，由于不同的合成工艺需要比制剂或包装单元多得多的设备配置范围，这里将不提供任何示意图。在合成单元中，关键的区域为离心机、过滤器、干燥设备和将最后一步合成产品转移至储罐、物料桶等中所用的设备。

不同的制剂单元的图纸均属于流程图，且随生产单元的不同而有所不同。但在每个生产单元中，将存在相似的关键区域。这些区域用外围红圈标出。当某个特定的特殊区域第一次出现在示意图中时，将给予该区域特别关注并作出相关备注。如该关键区域在不同的生产单元中再次出现，则不会给出相同的备注，尽管图纸中的相应关键区域会再次被标记。

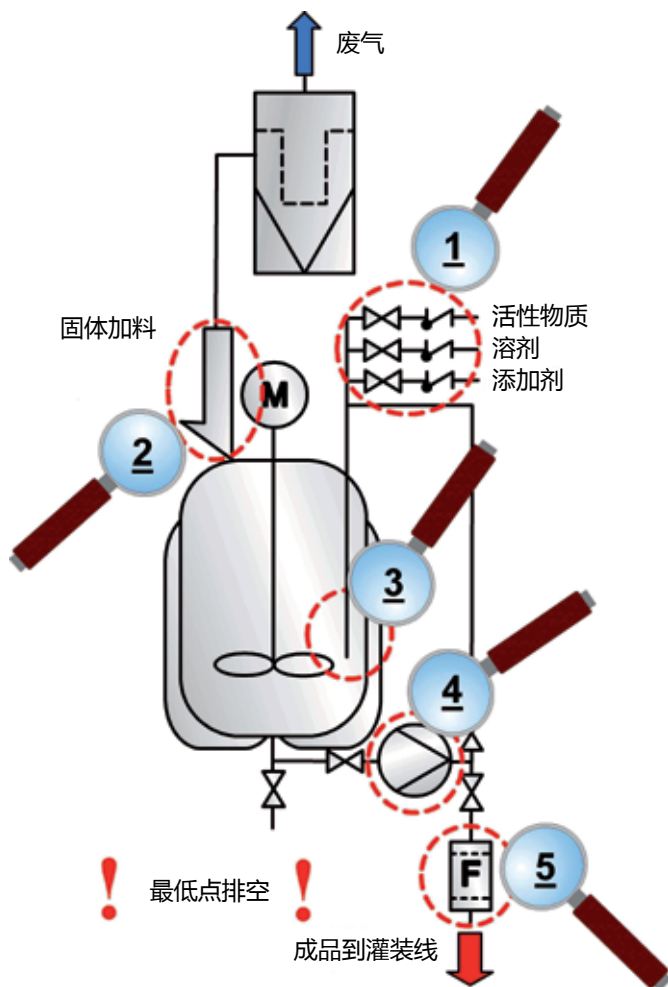
图例



A.2.1 液体制剂

A.2.1.1 SL和EC制剂

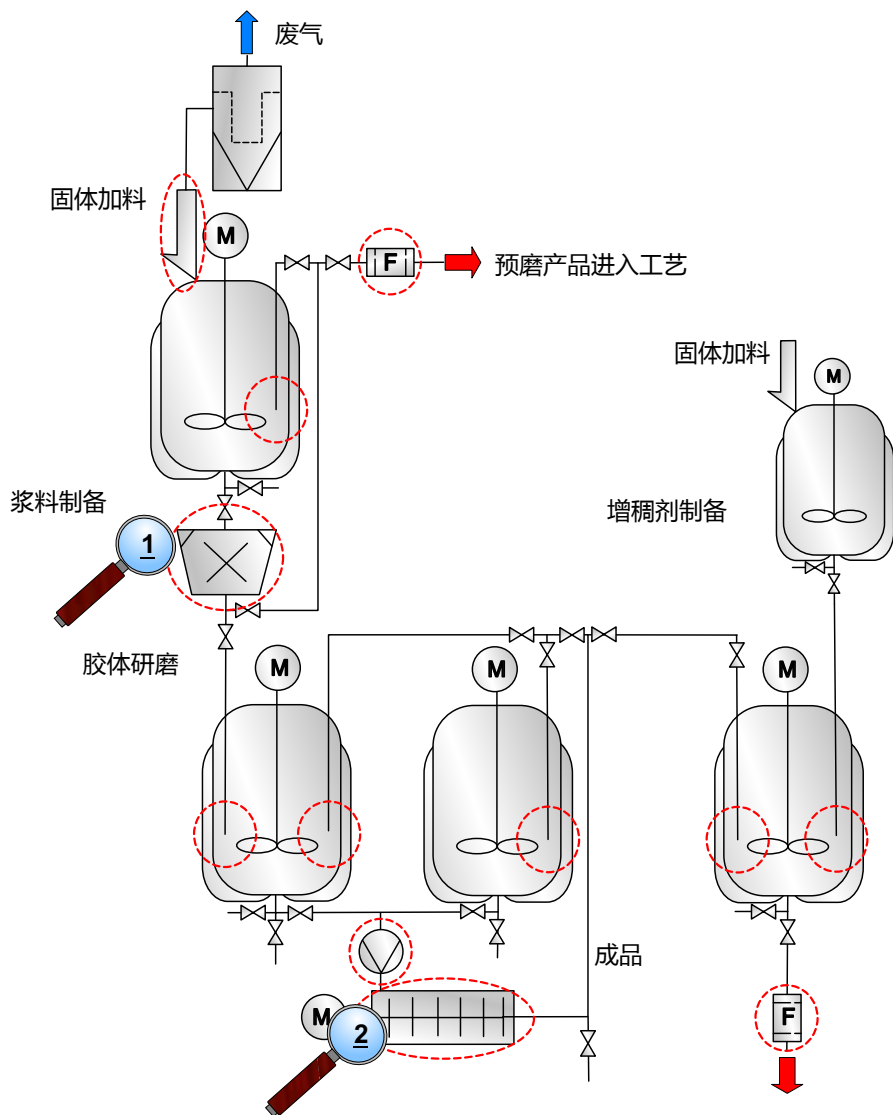
(设备解释见下一页)



备注：

1. 来自储罐的管线必须配备可靠的预防返流措施并定期对这些措施进行检查。如储罐中的溶剂和添加剂（如表面活性剂）还被用于其他生产单元投料，则这类措施尤为关键。如容器或灌装线可接受来自多个不同活性成分、配制或原料储罐的物料时，未使用的管线应排空或关闭断开，以确保不会因错误或机械故障而加入错误的物料
2. 在固体投料区域，有两点需要非常的慎重的管理：
 - 工艺中使用正确的固体物料。
 - 不仅在工艺过程中（污染预防和工业卫生），而且在更换至后续产品时，均需要特别关注对一些产生粉尘的部位的清洁管理。
 - 过滤器中收集的粉尘应优先选择进行处置。如预期循环利用粉尘，必须严格按照已批准程序中的内容采取具体措施避免储存及后续产品中循环利用时产生混淆。收集自地面或墙面的粉尘不得循环利用于工艺！
3. 滴加管可能产生沉淀，且与配制容器的其他部位相比需要更长的清洗时间。尤其是采用在线清洗时，对滴加管线的清洗需要进行检查，理想的方案是实施目视检查。
4. 泵总是难以清洗，理想的方案是泵单独清洗。
5. 后续产品制剂生产开始前，“必须”更换滤袋。

A.2.1.2湿（液体）研磨，SC制剂 (设备解释见下一页)

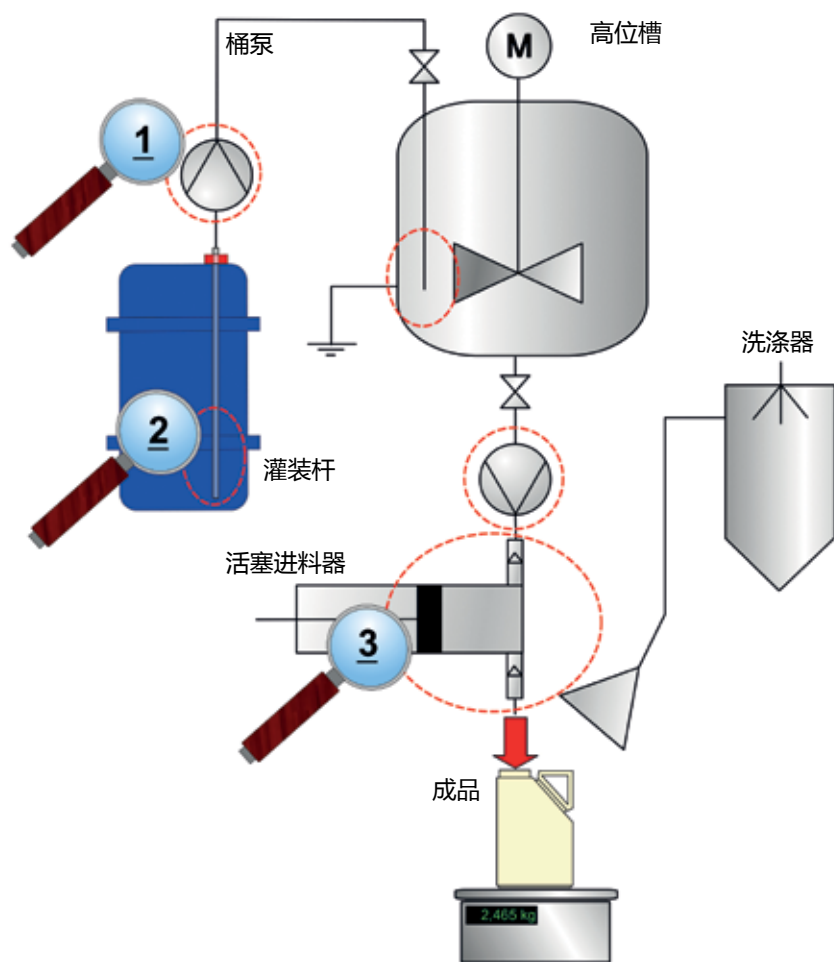


备注：

强烈建议阶段性生产完成后立即进行清洗，即使尚未决定之后生产哪个产品。如生产单元生产悬浮剂，由于悬浮剂可形成含一旦变干极难去除的固体活性成分颗粒、增稠剂等的液膜，立即清洗甚至更为重要。如果清洗过程未能完全去除上述液膜，其可能溶于后续产品并导致污染（见案例3.3）。

1. 胶体研磨机在清洗过程中需要给予特别关注，由于单元的固有设计和高剪切速度，在难以清洗的位置必将产生固体膜。清洗及清洁程度检查过程中，可能有必要打开设备。
2. 针对每种在球磨机中生产的活性成分，建议使用专用磨珠。磨珠应进行清洗，并在阶段性生产间隔妥善储存-清楚标注对应活性成分的名称。

A.2.1.3液体产品包装，重包装，再包装 (设备解释见下一页)

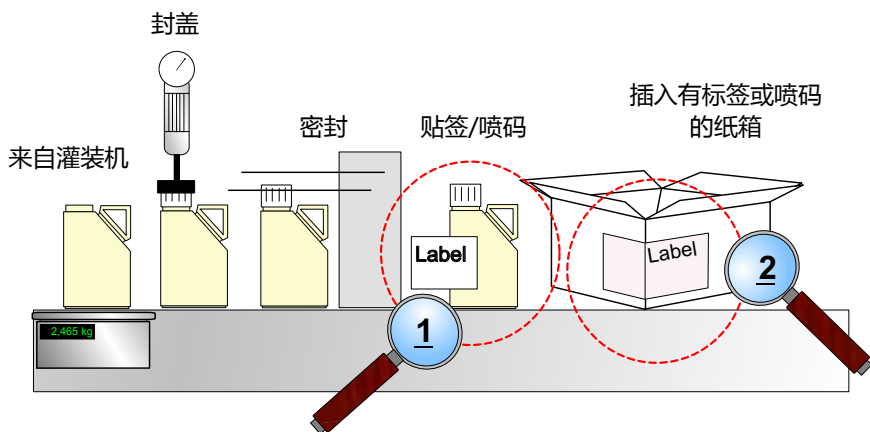


备注：

这一示意图显示的是将液体产品（原药或制剂产品）从容器（圆桶、储罐、集装箱、散装容器）中装入较小的终端用户包装。非常有必要确认容器中的物料与终端用户容器上的标签相符。这些备注同样适用于将液体活性成分装成圆桶或类似的包装的过程。

- 1.对于移动和固定的桶泵，以及通过软管或者固定管线（将散装容器连接至高位投料槽），必须清楚的了解清洗历史，并且满足清洗水平。设备使用前，需要完成一个放行程序。重要的是为除草剂和非除草剂配备专用泵和专用软管。泵总是难以清洗，理想的方案是泵单独清洗。
- 2.包装运行结束后灌装杆内外部均需要尽快进行清洗，以避免之前产品的残留变干。
- 3.由于某些塑料（如用于管路的塑料材料）可能吸附活性成分，因此无法实施适当清洗。含这些塑料的设备应专用。非专用部件必须用非吸附性材料制作（如不锈钢）。

A.2.1.4 产品贴标



备注：

1. 容器标签错误可能导致作物伤害和/或使用安全风险。另外，这种情况还违反了关于作物保护的法律法规，可引起数额可观的罚款。
 2. 外箱和货盘的标签错误可引起相似的问题。这类情况常造成产品召回，以便给外箱和/或容器重新贴标。
- 上述备注当然也适用于固体制剂的包装。

A.2.2 干（固体）制剂

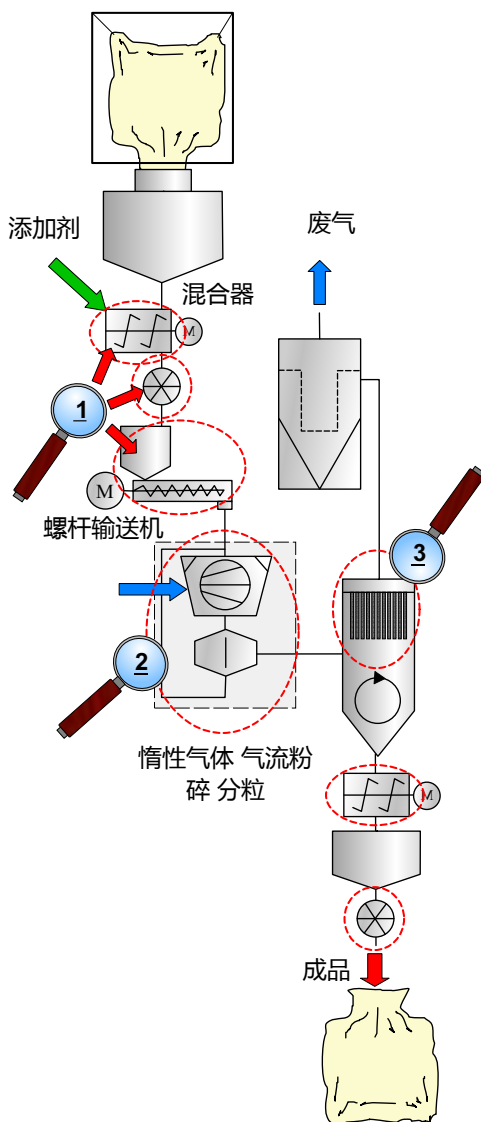
A.2.2.1 干研磨-WP配制, 颗粒配制

（设备解释见下一页）

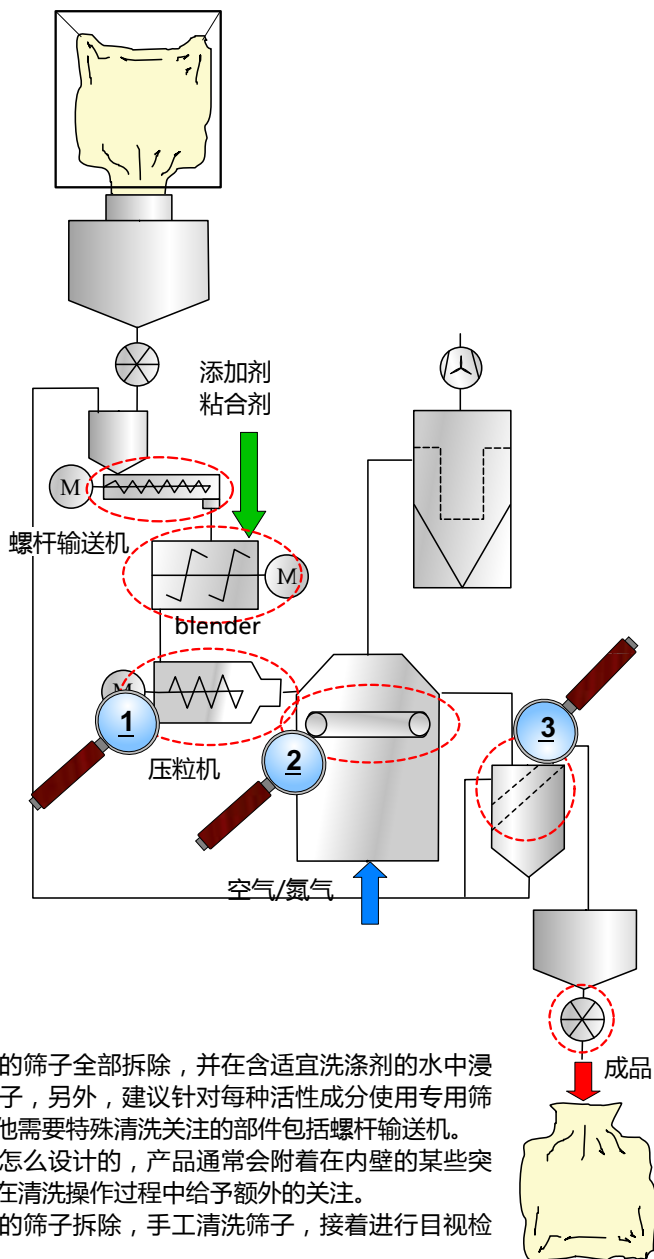
固体制剂生产中一般需要考虑的问题是来自设备各处散发出的粉尘。在任何类型的作物保护产品生产中，最为重要的始终是维持良好的内务管理；对于固体产品的生产而言，这一点更为关键。

备注：

- 固体物料在设备内壁和螺杆输送机移动部件、回转阀、进料器和混合器上的“结块”难以避免，这常与所使用的固体物料的物理特性相关。最为有效的清洗方法是先通过（或部分通过）机械清洗除去所有固体沉积物，再拆下螺杆输送机、回转阀和混合器。随后，才开始用加压水清洗。
- 应将气流粉碎机（或机械粉碎机）打开，首先机械清洗，随后实施湿式清洗。擦拭试验是一种确定设备内壁上前个活性成分的潜在残留的非常好的方法。有时，这些残留物可能是不可见的，但对于活性高的产品，这样的残留水平仍然可能污染后续产品。
- 过滤器和旋风分离器所收集的“粉尘”可以形成“团块”，而这些团块可能进入后续产品，因此这两个部件需要进行额外的彻底清洗。建议使用产品专用过滤器管路/滤袋。仔细管理专用滤袋的包装、贴签和储存，以避免在下一阶段性生产中被意外的用于错误的产品。



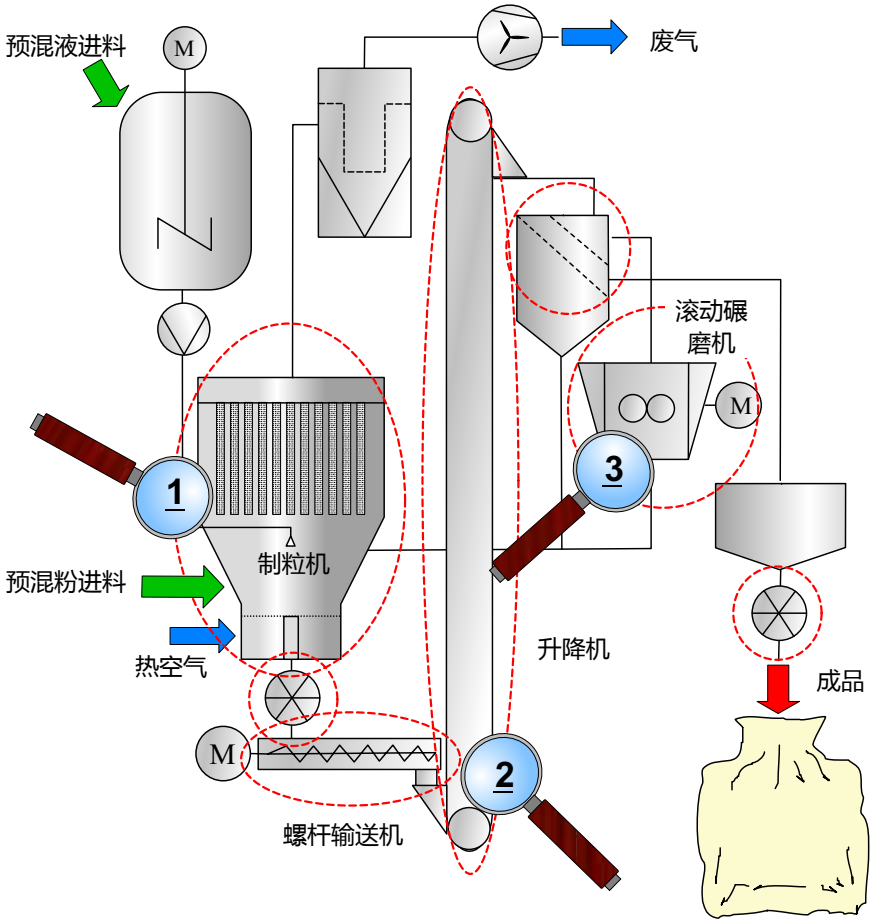
A.2.2.2 挤压制粒



备注：

1. 需要将压粒机中的筛子全部拆除，并在含适宜洗涤剂的水中浸泡和清洗这些筛子，另外，建议针对每种活性成分使用专用筛子。压粒机的其他需要特殊清洗关注的部件包括螺杆输送机。
2. 不管干燥设备是怎么设计的，产品通常会附着在内壁的某些突出部分，且需要在清洗操作过程中给予额外的关注。
3. 需要将筛分机中的筛子拆除，手工清洗筛子，接着进行目视检查。

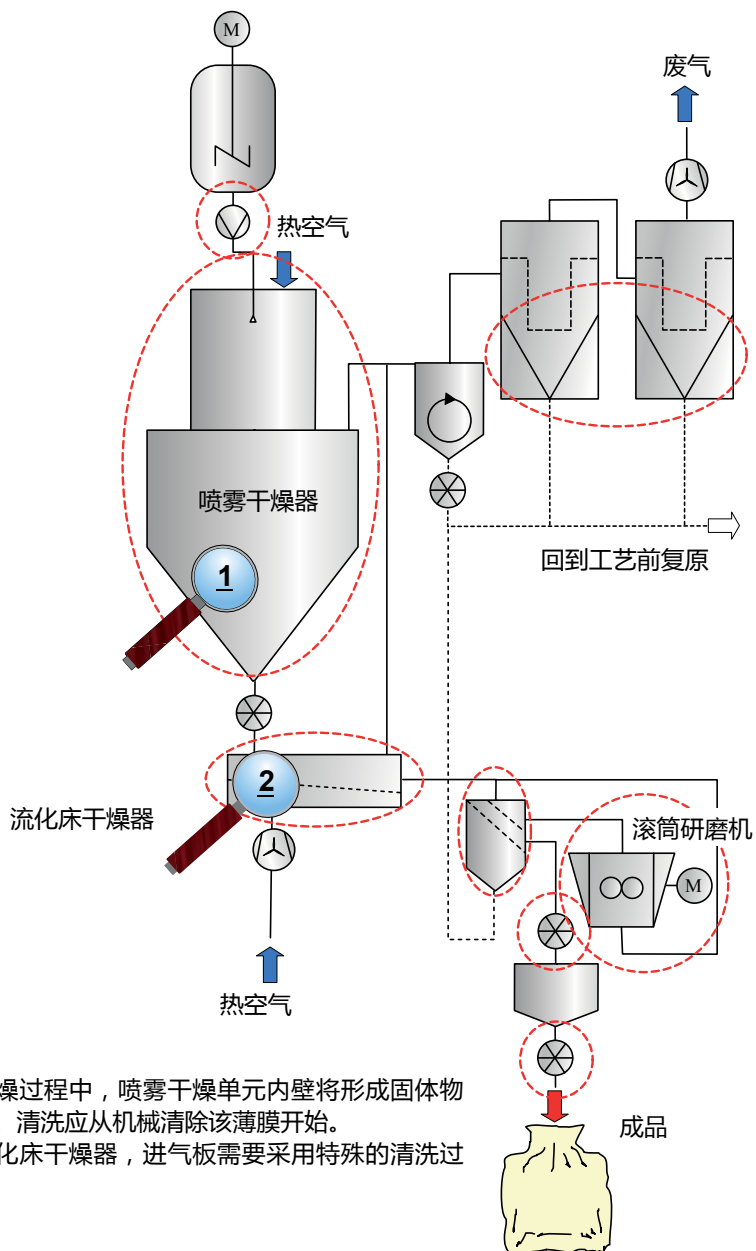
A.2.2.3 流化床制粒



备注：

1. 整个制粒单元均易于积聚固体物料，尤其是在过滤器中。生产变换时，强烈建议拆除该单元并使用/更换专用过滤管路。和流化床干燥器中一样，空气进气板也需要特殊的关注。
2. 完全不建议采用升降机，原因是其难以清洗。升降机中通常存在死体积，因此从清洗的角度看，这点需要特别关注。在放行设备用于生产后续产品之前，必须实施目视检查，而擦拭试验可能有助于确认清洁洗程度。
3. 需要将滚筒碾磨机拆除并对其进行手工清洗，随后再实施目视检查。

A.2.2.4 喷雾干燥-颗粒制剂

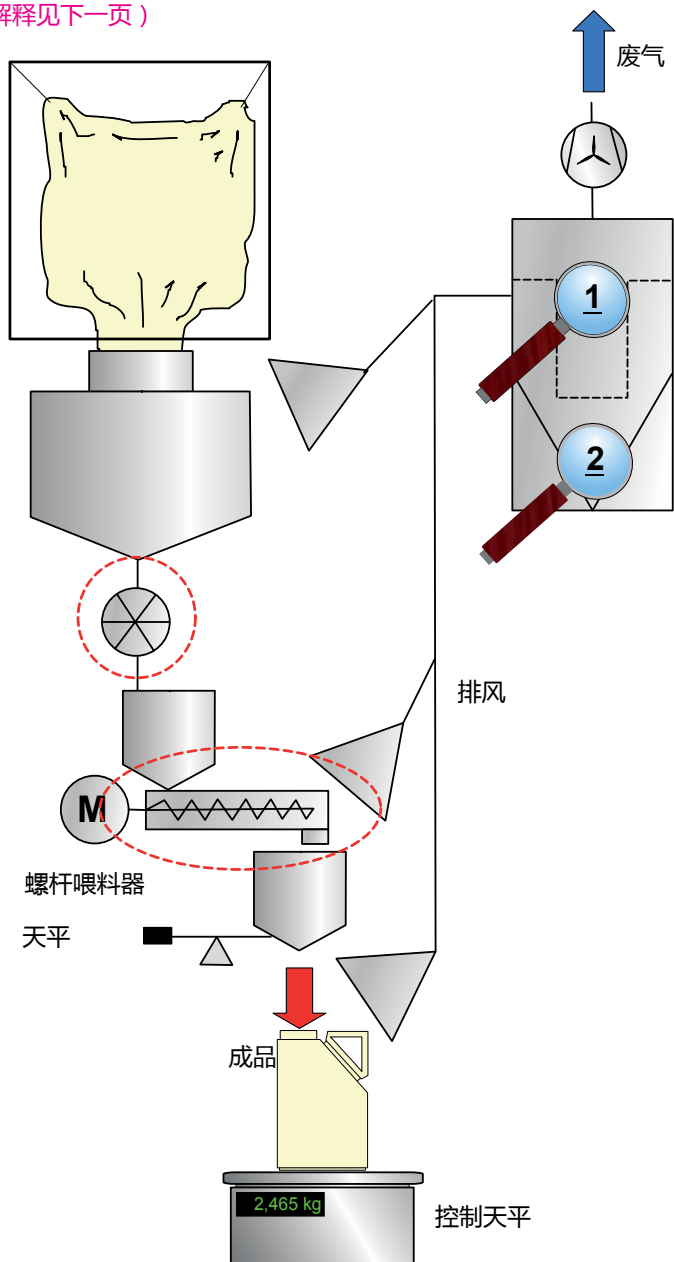


备注：

1. 喷雾干燥过程中，喷雾干燥单元内壁将形成固体物料薄膜。清洗应从机械清除该薄膜开始。
2. 对于流化床干燥器，进气板需要采用特殊的清洗过程。

A.2.2.5 固体产品重新灌装/分装

(设备解释见下一页)



备注：

虽然针对液体产品的重新灌装和分装的原则同样适用于固体产品，有几处不同点还是值得注意的：

1. 作为最佳实践，每条灌装线应配备独立的过滤器和排风系统。如与其他灌装线或制剂单元共用排风系统，则未使用中的灌装线或单元应相对于共用排风系统处于封闭状态（固定管线）或断开状态（软管管线）。预滤器（同样适用于移动式预滤器）应安装在排风系统的各高粉尘负荷点（如粉末物料装桶），用以从源头捕集粉尘。如在灌装线/单元处理预滤器中处理低用量除草剂，预滤器是必不可少的，粉尘通过共用排风系统进入其他灌装线/单元会导致高污染风险。
2. 如果粉尘被循环使用，
 - a. 每条包装线都有必要配备专用的过滤系统，并且
 - b. 每次换产品时均更换滤袋。贴签要求与可更换的部件相似，如滤袋不允许重复使用，则应制定适宜储存规则用于这类滤袋。

附录B-检查表/自我评估

本自我评估将帮助外部生产商评估其生产工艺和技术设备是否符合关键污染预防标准以及其人员是否胜任。检查表中的任意一项问题的否定回复均应制订相应的行动计划来实施改进，或解释为什么不需要改进。

本检查表还被用作客户外部生产商审计检查表的预防污染的一部分。

自我评估/外部生产商审计的频率应基于每个客户和相应的外部生产商具体情况独立确定，基于其自身的污染预防风险评估。如发生影响污染预防风险的事件，则必须相应调整审计频率。

如出现以下情况中的一种，应进行提高审计的频率。

- 在多功能设施中的生产的产品品种发生变化，以及一种新的活性成分被添加到外部生产商的产品目录。
- 完成旨在纠正关于污染预防标准的不符合项的行动计划之后。

如经过验证且可靠的污染预防绩效已得到证实，且设备或产品目录未发生变化，对外部生产商设施的审计频率可以予以降低。

对于污染预防自我评估和外部生产商审计，应首选外部专家担任主审核员（如来自同一公司不同工作地点的QC经理，或一名独立的污染预防顾问）

内容

- 1.管理职责
- 2.信息交流
- 3.操作类型
- 4.产品组别的分离
- 5.产品更换
- 6.文件
- 7.物料识别和可追溯性
- 8.旨在改善清洗效率的设备设计
- 9.关于进一步污染预防方面

1.	管理职责	是	否	备注/建议的行动计划
1.1 标准	<p>您所在的工作地点是否有关于污染预防的公司标准/指南/方针？</p> <p>作物保护国际协会的“污染预防指南”目前是否得到实施？</p> <p>如有其他标准，请具体描述。</p>			
1.2 责任人	<p>您的组织中是否有指定人员负责污染预防程序的实施和维持？</p> <p>姓名：</p> <p>上任日期：</p>			
1.3 培训	<p>是否定期给予以下对象污染预防意识方面的培训：</p> <p>在职人员？</p> <p>新进人员，包括临时工？</p> <p>哪些职能？</p> <p>多少频率？</p> <p>是否有正式的污染预防培训模块？</p> <p>是否保留培训记录？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 只针对正式员工？ ● 覆盖正式员工和临时工？ <p>记录保留期限？</p>			
1.4 提高意识	<p>请描述其他任何关于提高意识的活动：</p>			

2.	信息交流	是	否	备注/建议的行动计划
2.1 联系人	<p>如您的客户在信息交流方面有任何需要讨论的内容时，公司的主要联系人是谁？</p> <p>姓名：</p>			
2.2 客户信息保密	<p>您的客户与您签订的合同是否允许您向新客户透露以往产品的名称及其活性成分？</p> <p>如不允许，基于现有的保密协议：您以往的客户是否允许您向新客户透露其公司名称及其污染预防联系人的姓名？</p>			
2.3 活性成分	<p>您是否向您的客户提供您所在生产地点处理的所有活性成分的清单（按生产单元分类）？</p> <p>如您的产品组合中有新的活性成分加入时，您是否向您的客户提供更新过的活性成分清单？</p> <p>如是，频率如何？</p> <p>您是否立即报告此类变更？</p>			
2.4 工厂配置	<p>当您第一次生产某个产品时，是否与客户讨论设备配置？</p> <p>如该单元由不同部件结合构成，您是否告知客户哪些活性成分残留这些部件中？</p> <p>例：制剂容器被用于之前的产品，但料斗曾用于一种不同活性成分。</p>			

3.	操作类型和产品结构	是	否	备注/建议的行动计划
3.1 操作类型	生产地点是否涉及： <ul style="list-style-type: none"> ● 合成？ ● 制剂： <ul style="list-style-type: none"> ○ 固体？ ○ 液体？ ● 包装： <ul style="list-style-type: none"> ○ 固体？ ○ 液体？ 			
3.2 产品结构 农用化学品	生产地点是否生产、制剂或包装： <ul style="list-style-type: none"> ● 低用量除草剂（EPA定义；$\leq 560\text{g}$ 活性成分/公顷）？ ● 高活性除草剂（$\leq 50\text{g}$ 活性成分/公顷）？ ● 正常使用率除草剂？ ● 植物生长调节剂？ ● 用于叶面或土壤的杀虫/杀菌剂？ ● 用于种子处理的杀虫/杀菌剂？ ● 用于叶面的杀虫剂？ ● 烟碱类杀虫剂？ ● 灭鼠剂？ ● 非作物虫害控制？ 			
3.3 产品结构 非农用化学品	生产地点是否生产、配制或包装： <ul style="list-style-type: none"> ● 食品和饲料（包括维生素类）？ ● 口服、局部施用或注射的人用药品？ ● 口服、局部施用或注射的兽用药品？ ● 人用化妆品和其他医疗保健产品？ 			
3.4	请提供所在生产地点的每个生产单元中处理的所有活性成分清单。			

4.	产品组别的分离	是	否	备注/建议的行动计划
如生产地点处理的产品组别超过一种（见3.2），请回答章节4中的所有问题				
4.1 除草剂和杀虫剂/杀菌剂	<p>不同生产单元是否通过以下方式完全隔开（除蒸汽、氮气和压缩空气管线）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 位于不同的建筑物中？ ● 位于相同的建筑物中，但采取以下措施完全分开： <ul style="list-style-type: none"> ■ 不共用通风系统或其他潜在交叉气流， ■ 辅助设备（如真空吸尘器、空气过滤器、工具、使用过的备件）专用于除草剂或非除草剂，并有相应标记？ ● 当操作人员从除草剂区域进入杀虫/杀菌剂区域时是否被要求更换鞋子和工作服？ 			
4.2 高活性除草剂	<p>各生产单元是否通过以下方式与其他组别（包括其他除草剂）完全隔开（除蒸汽、氮气和压缩空气管线）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 位于不同的建筑物中？ ● 位于相同的建筑物中，但采取以下措施完全分开： <ul style="list-style-type: none"> ■ 不共用通风系统或其他潜在交叉气流， ■ 辅助设备（如真空吸尘器、空气过滤器、工具、使用过的备件）专用于高活性除草剂或其他产品，并有相应标记？ ● 当操作人员、维护人员和访问者从高活性除草剂区域进入其他区域时是否被要求更换鞋子、防护设备和工作服？ ● 是否采取措施避免未经过滤的空气逸出，如保持关闭的窗户、被锁上的门等？ ● 房间是否处于负压，并处于日常监视之下？ 			
4.3 植物生长调节剂（PGR）	<p>您是否采用与以下产品共用的生产线生产植物生长调节剂：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 除草剂？ ● 杀虫剂/杀菌剂？ 			

4.	产品组别的分离	是	否	备注/建议的行动计划
4.4 灭鼠剂和非作物虫害控制产品:	生产单元是否通过以下方式与其他产品组别完全隔开（除蒸汽、氮气和压缩空气管线）： <ul style="list-style-type: none"> ● 位于不同的建筑物中？ ● 位于相同的建筑物中，但完全分开？ 			
4.5 农用化学品和非农用化学品（见3.3）	生产单元是否通过以下方式完全隔开（除蒸汽、氮气和压缩空气管线）： <ul style="list-style-type: none"> ● 位于不同的建筑物中？ 			
4.6 不完全隔离	如除草剂和杀虫/杀菌剂未完全隔开，是否共用以下设备： 固定设备： <ul style="list-style-type: none"> ● 罐区中的储罐 <ul style="list-style-type: none"> ■ 用于原料/中间体？ ■ 成品？ ■ 装料/卸料站？ ■ 带多向接头的传输管线？ ■ 公用通风系统？ ■ 移动设备： <ul style="list-style-type: none"> ■ 用于成品/中间体？ ■ 泵？ ■ 软管？过滤器？ ■ 加料装置，如漏斗、抽料管？ ■ 真空吸尘器？ ■ 工具，如铲子、勺子、取样装置？ ■ 其他？请具体列出。 			
4.7	固定设备			
4.7.1 公用储罐（“罐区”）	是否安装单向阀或其他逆流保护装置？ 这些公用储罐是否能同时向除草剂和杀虫/杀菌剂生产线加入原料？			
4.7.2 通过多向接头连接的传输管线，如适用	在您安装传输管线时您是如何识别出正确的接头的 在您运行一阶段性生产过程中，是否改变多向接头连接？ 您是如何清洗传输管线和多向接头的？请具体描述。			

4.	产品组别的分离	是	否	备注/建议的行动计划
4.8	移动设备			
4.8.1	<p>是否提及所有移动设备（如泵、软管、真空吸尘器、工具套装、周转容器等）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 除草剂或杀虫/杀菌剂生产单元专用？ <p>或：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 分配至某特定产品，至少在整个阶段性生产期间不会从生产线上移除，并作为切换工艺的一部分进行清洗？ 			
4.8.2	是否有书面的移动设备清洗程序？			
4.8.3	<p>移动设备是否有适宜的标识或色标以显示其专用性？</p> <p>每个可交换设备是否有台账或标签系统？</p> <p>记录是否包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 设备最后被用于哪个产品？ ● 最后一次使用的日期？ ● 设备清洗日期？ ● 清洗方法？ ● 清洗状态？ 			
4.8.4 移动容器	<p>整个阶段性生产期间是否将移动容器（如散装容器、集装箱、吨袋、公路/铁路槽罐、废弃物容器）分配至某单一产品的生产？</p> <p>是否专用，临时储存以下物料：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 惰性成分？ ● 含多种物料（预混料、成品（如包装前））？ ● 废弃物（如待循环利用的已使用过的清洗介质） <p>阶段性生产结束后上述容器是否仍然专用于相同的产品？</p>			
4.8.5	<p>容器是否有适宜的标识，明确识别产品信息？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 标签是否具有足够的粘附性？ ● 容器使用记录是否可追溯，即是否能查到前一次用于哪个产品？ ● 是否显示清洗状态？ 			

4.	产品组别的分离	是	否	备注/建议的行动计划
4.8.6	<p>所有类型的容器是否均在公司内部完成清洗？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 如否，请列出例外情况 <p>如是，是否有书面清洗程序，该程序是否经过验证？</p> <p>容器清洗过程是否外包？</p> <p>如是：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外包方必须遵循哪个清洗标准？ ● 您如何确认容器的清洁程度？ 			
4.9 在包装桶中熔解产品	<p>是否必须将包装桶放入热水浴或热风烘箱中，如：用以熔解活性成分或降低某一表面活性剂的粘度：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 是否采取措施预防标签丢失/损坏及可追溯性中断，如用永久性防水漆将产品名称标注在桶的顶部？ ● 热水浴或热风烘箱是否专用于单一产品的阶段性生产，即不会有其他产品的任何原料或活性成分在此期间共用热水浴或热风烘箱？ 			
4.10	用于除草剂和非除草剂生产的常用原料的处理/储存			
4.10.1 处理	<p>是否有除草剂和非除草剂共用的原料，如溶剂、表面活性剂等？</p> <p>是否确保在除草剂区域开封的共用物料如未用完，不会再次被转至非除草剂区域？</p> <p>这样的容器是否标注“只用于除草剂”，并与除草剂配料一同储存？</p>			

4.10.2 储存	<p>除草剂配料和非除草剂配料或用于进一步加工的物料被分开存放:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 不同的建筑物? ● 相同建筑物中的不同房间或有明确标识的专用区域, 如在地面、墙面上明确标识和/或使用标志和/或色标? ● 不同的储存间是否有明确的标识? 			
5.	产品更换	是	否	备注/建议的行动计划
5.1	更换的管理和清洗水平			
5.1.1 换产管理	是否指定人员负责已清洗设备的放行, 用于下一个阶段性生产), 包括签署批准?			
5.1.2 清洗水平	<p>是否有系统确保设备在生产结束后立即得到清洗?</p> <p>每个单元的每个生产序列是否均有现行清洗水平 (见章节 6.2.7) ?</p> <p>清洗水平是否包括在生产单元中处理的所有活性成分?</p> <p>是否有程序确保, 如共用生产单元中的产品构成或生产序列发生变更, 清洗水平将得到更新?</p> <p>是否立即告知客户?</p> <p>客户是否提供清洗水平要求? 如否, 清洗水平是如何确定的?</p>			
5.2	清洗水平分析 (残留杂质)			
5.2.1	<p>是否具有根据客户要求测定低于清洗水平的残留杂质的分析能力?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● “淋洗液中的污染物”分析? ● “后续产品中的污染物”分析? 			
5.2.2	<p>残留杂质的痕量分析是在哪里实施的?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 生产地点的分析实验室? ● 外部合同实验室? ● 公司名称: ● 客户的分析实验室? 			

5.2.3	<p>残留杂质分析方法是否在目标清洗水平范围内得到验证：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 线性？ ● 回收率？ 			
5.2.4	<p>是否在以下样品内测定残留杂质：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 后续产品？ <p>如是：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常分析多少个批次？ ● 是否从容器中取样？ ● 是否从第一个包装中取样？ <p>或：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最终淋洗液？ <p>是否每次换产均对清洗水平进行分析？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 如否，请解释原因： 			
5.2.5	<p>分析样品、实验室样品和/或留样（达到储存期限时）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 如何防止在工艺中被循环利用？ ● 如何处置？ 			
5.3	清洗程序			
5.3.1	<p>是否有书面清洗程序，该清洗程序是否经过验证？</p> <p>清洗验证是如何实施的？</p> <p>请具体描述。</p>			
5.3.2	<p>清洗程序是否明确：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用的清洗介质？ ● 使用的清洗设备？ ● 使用的清洗条件（如温度、时间）？ ● 生产线的各个部件以何种顺序进行清洗？ ● 清洗介质是如何被加入设备的？ ● 清洗次数、每次清洗的时间和每次淋洗时的最低清洗介质用量？ ● 何处需要进行拆卸和人工清洗？ ● 取样位置？ 			

5.4 清洗介质循环利用	<p>使用过的清洗介质是否在工艺中循环利用？ 如是，请提供更多细节。</p> <p>客户是否同意在其产品中循环利用已使用过的清洗介质？ 如已使用过的清洗介质被循环利用，收集已使用过的清洗介质的容器是否在清洗结束后立即贴签？</p> <p>该收集桶是否在用于收集前经过清洗？</p>			
5.5	生产单元已清洗设备的放行程序			
5.5.1 放行程序	<p>是否有关于在开始下一个阶段性生产前放行已清洗设备的程序？ 该程序是否包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 清洁程度的目视确认？ ● 确认清洗记录也完成填写，从而确保可追溯性？ ● 确认设施和共用设备（泵、软管等）是否有适宜的标识，包括之前用于哪个活性成分（名称）及所达到的清洗水平？ ● 确认RI分析的结果符合特定的清洗限度（清洗有效性确认）？ 			
5.5.2 已清洗设备的清洗完成情况检查	<p>参与准备设备下次生产的操作者是否在清洗记录上签字并填写每个清洗步骤完成的时间？</p> <p>如设备清洗的某个步骤没有被执行，是否会在清洗记录上注明，并给出简单解释？</p> <p>是否确保在设备放行负责人检查已清洗设施并签署适宜文件前相关设备不会被用于下一次阶段性生产？</p>			

5.6	产品更换后生产产品的放行程序			
5.6.1	<p>产品放行程序是否包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 被授权放行产品的人员是谁？ ● 针对不合格产品放行，需要与客户达成共识的步骤。 ● 换产后生产的产品是否进行隔离，直至首批或头几批被正式放行？ ● 放行决定是否基于残留杂质分析结果，从而确认已达到经过认可的清洗水平？ 			
6.	文件	是	否	备注/建议的行动计划
6.1 记录保留	<p>是否保留记录？ 以下记录的保留期限分别是多长？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 清洗记录： __年 ● 批次卡： __年 ● 残留杂质水平的分析结果，包括色谱图： __年 			
6.2 成品留样	<p>您是否保留留样？</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 如是，保留期限多长？ <p>是否规定留样的保存条件？</p> <p>留样是否加锁保存？</p>			
7.	物料识别和可追溯性	是	否	备注/建议的行动计划
7.1 原料识别	<p>进厂物料是否有以下识别信息：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 名称，物料代码（“识别编号”）。和入库单上标注的批号？ ● 旨在鉴别物料的化学/物理分析？ ● 旨在确认质量的化学/物理分析？ 			

7.2 生产准备/中转	<p>是否有控制措施确保从仓库送至生产单元并加入生产线的物料是正确且已得到放行的？</p> <p>请描述具体措施：</p>			
7.3 物料可追溯性	<p>对于每个生产批次，生产记录/批记录已完成填写并予以保留？</p> <p>记录是否包含以下内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 加入生产线的原料的批号和确切数量？ ● 每个生产批次的批号和数量？ ● 每个步骤是否填写操作者姓名并由其签名？ ● RI分析结果？ ● QC结果？ 			
7.4 标签	<p>是否有程序确保产品上是正确的标签（包括临时标签）？</p> <p>请描述方法。</p> <p>如在贴最终标签前需要贴临时标签，标签是否（至少）包括以下内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 产品名称和产品代码？ ● 批号和生产日期？ ● 数量（只针对散装容器）？ 			
8.	旨在改善清洗效率的设备设计	是	否	备注/建议的行动计划
8.1 管道系统	<p>技术设备从顶层跨越至底层时，是否不存在可能积聚物料的U型管道？</p> <p>管道坡度是否便于排液？</p> <p>管道系统最低点是否设置阀门以便排液？</p> <p>管路系统是否避免设置小半径弯头（尤其在固体和可流动产品生产单元中），以最大限度降低物料积聚风险？</p> <p>是否设置数量足够多的清洗检查窗以便观察清洗设备并进行目视检查？</p>			

8.2 技术设备	<p>制剂和包装线是否配备“在线清洗（CIP）设施？</p> <p>您是否采用工艺控制系统控制的自动清洗工艺？</p> <p>对于配备专用预滤器的粉末产品，卸料和包装站是否是封闭的（即处于各自的操作间中）？</p> <p>技术设备（反应釜、研磨机、干燥器等）是否具备：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 数量足够多的清洗检查窗以便观察清洗设备并进行目视检查？ ● 内表面是否防腐蚀，是否光滑、防止产品集聚？ ● 配备快速接头的足够的周边空间和合理的拆卸点，以便实现快速拆卸和检查？ 			
8.3 设备配置变更	<p>如生产单元配置发生变更（如增加新设备、更换容器[如体积更大或更小的容器]、更换灌装线、改变管道系统的几何特性），是否实施以下步骤：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 是否将配置变更书面通知客户？ ● 清洗程序是否重新验证并按需要进行必要的调整？ 			
9.	关于进一步污染预防的因素	是	否	备注/建议的行动计划
9.1	泄漏物料是否返回工艺？			
9.2	如物料不符合成品标准，是否通知客户，是否能选择重新加工或将该物料与其他批次混合？			
9.3	不合格物料重新加工时是否遵循由客户批准的程序，且每次获得客户的书面授权？			

附录C-农药监管 (PR) 通告96-8

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，植保国际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。



EPA农药计划办公室

农药管制 (PR) 通告96-8

1996年10月31日

农药管制 (PR) 通告96-8
致农药生产商、制剂商、制造商和注册方
收件人：农药产品注册负责人
主题：农药活性成分毒理学显著水平

本通告表达了美国环境保护署 (EPA) 对术语“毒理学显著性”的解释，该解释适用于农药产品中的同为农药活性成分的污染物。本通告提供了此类污染物通常被认为达到毒理学显著时的风险浓度水平。根据被污染的农药的类型和污染物所属的农药类别制订上述浓度。根据相关法规，注册方必须向EPA报告超过毒理学显著水平的污染。本通告描述了此类污染的报告程序。

本通告不适用于以下污染情景：

- (1) 污染物和/或被污染的产品为灭鼠剂；
- (2) 在发酵罐中生产的及被活性微生物农药成分污染的微生物农药和生化农药；
- (3) 被其他活性植物农药成分污染的植物农药。

EPA希望澄清，该局以往对同为活性成分的杂质的毒理学显著水平的观点也适用于被排除在本通告范围之外的农药。换言之，EPA认为上述三种非适用类别产品中的任何污染物水平均具有潜在毒理学显著性，且必须向EPA报告。

I. 背景

EPA要求报告所有具有毒理学显著性的杂质，并将相关报告作为产品注册的一个部分（40 CFR 158.167）。EPA还要求注册方针对由集成系统生产的原药级活性成分或产品中具有毒理学显著性的杂质，拟定认证上限（40 CFR 158.175），而且还可能要求拟定其他杂质的认证上限。

EPA颁布相关法规时并没有制订用以确定某个杂质是否具有毒理学显著性的定量标准，而是采纳以下观点，如某一活性成分是另一产品中的杂质或污染物，则其可能具有毒理学显著性，且必须向EPA报告，否则就是违反FIFRA章节12（a）（1）（C）（产品组成与在EPA注册的成分不同）。

EPA在颁布现行的关于报告的法规时已经明确声明，假定EPA获得的关于杂质的新信息，其关于术语“毒理学显著性”的解释可以进行进一步完善和扩展。基于本通告草拟过程中所进行的分析，EPA目前已经确认，对于某些特定的农药（见后文章节IV），可以建立普遍适用的定量标准，以确认同为活性成分的污染物的毒理学显著性。因此，目前EPA正在对其关于术语“毒理学显著性”的解释进行进一步完善。

在本通告的章节IV中，EPA正在制定了基于风险的标准；基于这个标准，作为污染物的活性成分的，通常被认为具有“毒理学显著性”的风险水平。基于本通告的颁布目的，污染物被定义为产品配方保密声明中未精确列明的活性成分或被列入杂质讨论的活性成分。本通告只适用于活性成分范畴的杂质；EPA关于其他杂质的观点并未改变。

另外，本通告不改变1977年7月11日版关于散装农药的强制方针（散装方针）及其1991年3月4日修订版中列出的相关条件。散装方针是执行关于分装/重新灌装散装农药的40 CFR 第158部分标准的重要组成部分。有一点已经明确，EPA针对双方（注册方和分装方）的观点是不变的，即双方应对散装方针中所描述的产品的完整性负责。

II. 目的

EPA认为，这一关于交叉污染的解释应：

- 认识到交叉污染是客观存在的，并非所有交叉污染都会产生问题；
- 制订一个明确的、便于EPA/国家以及受监管行业执行的标准；
- 确保可允许的交叉污染不会带来不合理的负面影响；

- 将EPA和注册方的文件工作负担降至最低；
- 维持注册方对从产品到最终使用者的过程中的责任；
- 不排除由市场/个人提出的解决方案来解决问题。

III. 方法

EPA已认定采用基于风险的方法最有可能达到上述目的。EPA考虑了数个终点风险，包括人类健康、食品掺杂、地下水污染和生态影响，以此确定哪个终点最易受到交叉污染的风险、以及可允许且可维持对人类健康和环境的整体保护的交叉污染水平。每个方面均进行了分析，以评价合理的最差情景或一系列潜在情景，从而确认是否能够确定一个通用的总体性污染物防护浓度。EPA将污染物和农药分为不同的类别（见章节IV中的表格），以此确定关于毒理学显著性浓度的方案。大部分情况下，对目标植物的植物毒性是最为敏感的终点，故而亦是确定毒理学显著性的限制因素。

人类健康影响：由于特定活性成分导致的交叉污染大多都是间歇性事件，最有可能发生的是短期暴露。因此，EPA将潜在风险主要集中在可能处理受污染产品的人。对这些人员的健康风险分析可以知道，基于上述解释的可允许交叉污染水平下，对人的急性风险可无略不计。虽然间歇性污染大部分属于交叉污染，也可能发生特定农药产品中长期存在相同的活性成分污染物。EPA的分析结果显示，交叉污染的慢性暴露不太可能产生过度的人类健康风险。EPA还考虑了人用杀虫剂的污染情况（如驱虫剂），得出的结论是根据本通告中规定的水平，来自这些农药交叉污染的风险可忽略不计。

食品掺杂：理论上，污染物可能导致目前尚未制订相关允许残留限度的食品和饲料，或残留量超过已制订的相应允许限度的食品残留或饲料残留。这种情况下，根据联邦食品、药品和化妆品法案，这样的食品或饲料将被判定为掺杂。EPA的分析结果显示，这种情况基本上不会发生。而且，由于特定活性成分带来交叉污染是间歇出现的，且处于低污染水平，EPA相信，对于根据本通告的规定不必报告的污染物残留，其潜在暴露和摄入带来的风险可忽略不计。

地下水：在沙质土壤地区和土壤透水性良好的区域，可能发生的地下水污染已成为一个潜在问题。佛罗里达农业和消费者服务部（DACs）实施了一项初步地下水模型演练，演练采用了多个保守假设，设计可浸出性、农药半衰期和产品施用率。EPA接受了佛罗里达DACs的结论，即当可能发生地下水污染时，由于在本通告允许的水平下，同为农药活性成分的污染物进入地下水的浓度不太可能给人类健康带来显著风险。

生态学影响/植物毒性：基于对交叉污染潜在生态影响的初步评价（如与鸟类、水生生物和植物相关的风险），EPA相信，在考虑相对较低的污染物浓度时，植

物毒性是最为敏感的终点。EPA相信植物毒性损害将带来的最为严重的潜在生态学损害。EPA的植物毒性分析关注的是对陆生植物直接施用受污染的产品，原因是这一情景代表着比其他暴露途径（如径流和偏离目标的漂移）更高的暴露水平。

EPA实施了数项基于将植物毒性作为考虑终点的风险分析，以确定适宜的毒理学显著性水平。这些分析被收录于一份技术支持性文件中（见章节VII，关于如何获得更多信息）。

不包含某些特定微生物农药、生化农药和植物农药的合理性：很多微生物农药和某些特定生化农药是在发酵罐中生产的。如发酵罐还用于生产不同的微生物农药活性成分，这些农药产品很可能会受到污染。定量标准不适用于确定活性微生物农药成分是否具有“毒理学显著性”的污染物。其原因是微生物能够在环境中增殖，尤其是有目标害虫宿主存在时。20ppm至1000ppm的“毒理学显著性水平”标准（章节IV）如用于某种微生物农药活性成分时，可允许数千至数百万微生物污染物存在于1克或1毫升的农药产品中，无法假定这样的污染水平不具有显著毒性，尤其是对于非目标性有机体。

EPA正在制订关于植物农药监管的方针，包括定义监管范围。因此，一旦该植物农药规则定稿后，就应确定毒理学显著性定量标准是否适用于植物农药。如申请方/注册方自愿请EPA对其植物农药进行管制，除法规有相关变更外，本通告章节V中讨论的报告要求将始终适用。

IV. 污染的毒理学显著性水平

下表明确了EPA认为通常具有毒理学显著性的污染物水平。尤其当存在超过表中所列浓度的污染物时，一般均认为具有毒理学显著性。每种污染物应分开考虑。毒理学显著性水平适用于所有销售或分销的注册产品，无论其容器是否是可重新灌装的（即“包装产品”）或可重新灌装的（即“散装产品。”）毒理学显著性水平不适用于非销售或非分销产品，如在最终使用者的施用设施中配制的桶混物。

污染物的毒理学显著性水平（1、2）

类别	污染物类型	受污染的农药类型	毒理学显著性水平 (3) (ppm) (4)
1	杀虫剂(5)、杀菌剂、杀螺剂或杀线虫剂	任何杀虫剂、杀菌剂、杀螺剂、杀线虫剂、除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	1000
2	除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	任何农药(6), 如污染物被允许用于所有产品标签上标注的用途	1000
3	任何非低用量除草剂(7)的农药(6)	抗微生物农药	1000
4	常规除草剂(8)、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	任何除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	250
5	任何农药	人用杀虫剂	100
6	常规除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	任何杀虫剂、杀真菌剂、杀螺剂或杀线虫剂	100
7	低用量除草剂	低用量除草剂	定量水平(9)或100ppm, 两者取其高者
8	低用量除草剂	常规除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂	定量水平(9)或20ppm, 两者取其高者
9	低用量除草剂	非除草剂、植物生长调节剂、脱叶剂或干燥剂的其他农药	定量水平(9)或1ppm, 两者取其高者

注：

- (1) 基于本通告的颁布目的，污染物被定义为产品配方保密声明中未精确列明的活性成分或被列入杂质讨论的活性成分。
- (2) 本通告不适用于以下污染情况：
 - (a) 污染物和/或被污染的产品为灭鼠剂；
 - (b) 在发酵罐中生产的及被活性微生物农药成分污染的微生物农药和生化农药；
 - (c) 被其他活性植物农药成分污染的植物农药。EPA希望澄清，该署以往对同为活性成分的杂质的毒理学显著水平的观点也适用于被排除在本通告范围之外的农药。换言之，EPA认为上述三种非适用类别产品中的任何污染物水平均具有潜在毒理学显著性，且必须向EPA报告。
- (3) 本栏列出了毒理学显著性水平，即达到或超过该浓度，EPA将认为相关污染物具有毒理学显著性。
- (4) 浓度为污染物重量与制剂产品重量间的比值，用ppm表示。
- (5) FIFRA对虫的定义包括螨虫和其他按科学命名法不属于“昆虫”的节肢动物。见FIFRA第2章节。
- (6) “任何农药”和“农药”不包括注(2)中已被排除的农药。
- (7) 基于本通告的颁布目的，低用量除草剂的定义为活性成分标示最高使用率低于或等于0.5磅活性成分/英亩。该定义旨在包含以氨基酸抑制剂或ALS抑制剂为活性成分的产品，包括但不限于磺酰脲类、咪唑啉酮类和三唑并嘧啶类除草剂。
- (8) 基于本通告的颁布目的，常规除草剂的定义为活性成分标示最高使用率高于0.5磅活性成分/英亩。
- (9) 基于本通告的颁布目的，定量水平指EPA及其制定代表(州管理机构)使用适合当时管理目的的分析方法时能够达到的定量水平。

对于类别7、8和9，表格中包含了定量水平，原因是EPA目前还没有在其他产品中检测和量化浓度低至100ppm的上述活性成分的分析方法（对于类别8和9，则更低）。EPA不想制订一个自身无法管理的标准。反过来，EPA也不想由于分析方法持续改进而不断的变更的标准。因此，类别7的标准为定量水平，直至其量化水平降低至低于100ppm。此时，标准将确定为根据毒理学显著性制订的100ppm。基于本通告的颁布目的，定量水平指EPA及其制定代表（州管理机构）使用适合当时管理目的的分析方法时能够达到的量化水平。

在选择上表中的相关水平时，EPA试图在提高保护性的同时兼顾成本/负担，从而在两者间达到一个合理的平衡点。如将来的经验显示，这些数值提供的保护性不够，EPA可能会修改上述毒理学显著性水平。

EPA相信上表中的数值在大部分污染物/产品组合中通常是具有保护性的。要考虑每一种潜在污染物/产品的排列是不现实的，但当污染物浓度低于上表中所列的水平时，也可能出现不良影响。

EPA认识到上述标准不能防止所有可能出现的不良影响；并不存在零风险标准。例如，EPA知道当杀虫剂受常规除草剂污染且污染水平低于100ppm（针对类别6的规定）时，曾发现过植物损害。正对这种情况，EPA将继续使用其他法规工具，包括FIFRA的第6（a）（2）章节应对这类情况。

相应的，本通告不免除申请方或注册方按FIFRA第6（a）（2）章节和EPA法规40 CFR 152.50（f）（3）递交与不合理的不良影响相关的真实信息的责任。如之前申请方和注册方未报告EPA的关于产品中污染物在浓度低于上表规定水平时可能给人类健康或环境带来风险的真实信息，这些信息必须被递交至EPA。如未及时递交，则被判定为违反FIFRA第12（a）（2）（B）（ii）和第12（a）（2）（N）章节。另外，如分销或销售任何含超过本通告列出水平的未报告污染物的任何产品，则被判定为违反FIFRA第12（a）（1）（C）（组分差异）。

V. 注册方必须完成

A. 污染物水平等于或超过其毒理学显著性水平

如申请方或注册方知道或有理由相信可能存在EPA认为具有毒理学显著性（即活性成分等于或超过上表中的适宜水平）的污染物时，其注册资料必须包括按40 CFR 158.167（c）进行的关于杂质可能形成途径及数量的扩展讨论。EPA随后将作出法规决定，明确是否批准注册或修订，从而允许产品按FIFRA销售及分销。在EPA批准注册或修订前，销售或分销等于或超过毒理学显著性水平的农药将被判定为违法。无论污染预期会发生在生产还是分销过程中，均需要进行报告。根据40 CFR 158.167法规的序言，不要求使用已注册物料的制剂商搜寻关于其采购的已注册原药产品中杂质种类或水平的信息。EPA意识到制剂商可能无法获知这样的信息。

为了按40 CFR 158.167（c）递交扩展讨论内容，申请方或注册方必须向EPA提供

- (1) 污染物种类
- (2) 可能的浓度范围。

信息可以采用以下方式递交至EPA。

美国邮寄递交：

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

快递：

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

B. 污染物浓度低于毒理学显著性水平

如申请方或注册方知道或有理由相信可能存在浓度低于毒理学显著性的污染物时，其不需要将此信息报告给EPA。请注意如产品分销或销售时污染物水平等于或超过毒理学显著性水平，产品违反FIFRA，这与注册方的知识无关。

但当污染物浓度低于本通告中所列的水平时，仍可能出现不良影响。注册方应牢记他们有责任按FIFRA第6（a）（2）章节报告任何不良影响。尤其是如申请方和注册方掌握之前未报告EPA的关于产品中污染物在浓度低于上表规定水平时可能给人类健康或环境带来风险的真实信息，这些信息必须被递交至EPA。如未及时递交，则被判定为违反FIFRA第12（a）（2）（B）（ii）和第12（a）（2）（N）章节。

本通告不免除注册方按州法律应履行的由污染物导致的损害所引起的赔偿责任。

如上所述，本通告旨在告知注册方EPA在执行40 CFR第158部分的规定时想要采用的关于术语“毒理学显著性”的解释。本通告即不想也不能带来任何因美国国内诉讼任意一方的强迫而产生的权利。如情况显示存在浓度与本通告规定的不符且具有毒理学显著性的污染物，EPA官员可采取与指导意见不同的行动。EPA将实施任何必要的法规措施以确保产品中的污染水平不会导致人类健康或环境方面不合理的不良影响。

VI. 生效日期

本通告立即生效。

VII. 更多信息

关于本通告的提议的阐述、评论总结和反馈文件、技术支持文件的公众意见见公共摘要（文件编号：OPP-00424）。公共摘要的保存位置：Public Docket and Freedom of Information Section, Field Operations Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency (7506C), Room 1132, Crystal Mall #2, 1921 Jefferson Davis Highway, Arlington, Virginia, 22202。

Graphic design:



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

CropLife International A.I.S.B.L.

326 Avenue Louise, box 35
1050 Brussels, Belgium

Tel. + 32 2 542 04 10
Fax + 32 2 542 04 19
E-mail: croplife@croplife.org