

# CNPPA

## 中国医药包装协会标准

T/CNPPA 3001—2017

---

### 吹灌封一体化（BFS）输液技术指南

Technical Guideline of Infusion Production of Blow Fill Seal (BFS)

2017-01-18 发布

2017-01-18 实施

---

中国医药包装协会 发布

## 目 录

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 吹灌封一体化 (BFS) 输液技术特点	2
4.1 基于输液安全性设计的无菌灌装系统	2
4.2 在线清洗与在线灭菌 (CIP/SIP)	2
4.3 BFS 输液技术密封性能	2
4.4 BFS 技术生产的内封式容器自排空性能	3
5 吹灌封一体化 (BFS) 输液生产技术	3
5.1 工作原理	3
5.2 洁净厂房及空气净化系统	4
5.3 生产工艺流程	5
5.4 验证与确认	7
6 吹灌封一体化 (BFS) 输液包装用原料粒料与密封系统组件	9
6.1 塑料粒料	9
6.2 BFS 输液容器	10
6.3 外盖	11
7 BFS 输液的质量特点	11
7.1 不溶性微粒	11
7.2 细菌内毒素	11
《吹灌封一体化 (BFS) 输液技术指南》编制说明	12

## 前 言

本指南规定了输液生产企业采用吹灌封一体化（BFS）技术生产最终灭菌的输液产品的技术内容和要求。

本指南由中国医药包装协会提出。

本指南起草单位：华润双鹤药业股份有限公司、浙江省药品化妆品审评中心、贝朗医疗（苏州）有限公司、罗姆来格贸易（上海）有限公司、四川科伦药业股份有限公司、石家庄四药有限公司。

本指南主要起草人：祝丽敏、金宏、齐晶、杨树涛、王昕、王玉波、侯俊杰、俞嘉羚、黄志晖。

本标准编制所依据的起草规则为 GB/T 1.1。



# 《吹灌封一体化（BFS）输液技术指南》

## 1 范围

本指南用于指导采用吹灌封一体化（BFS）技术，生产最终灭菌的输液产品。

## 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

YBB00012003-2015 细胞毒性检查法第四法测定

YBB00052003-2015 皮肤致敏检查法

YBB00062003-2015 皮内刺激检查法

YBB00042003-2015 急性全身毒性检查法

YBB00032003-2015 溶血检查法

《中国药典》

## 3 术语和定义

以下术语仅限于本指南使用。

### 3.1

吹灌封一体化（BFS）（以下简称 BFS）输液技术是指输液容器吹塑成型、药液灌装、封口在同一设备的同一工位完成的输液生产技术，该项技术通过设备密闭吹灌封系统及气流控制系统，有效防止污染<sup>[1]</sup>。

### 3.2

#### BFS 输液

采用吹灌封一体化（BFS）技术生产的输液。

### 3.3

#### 吹塑成型

适宜的塑料粒子经高温熔融，形成管胚挤入容器模具，吹制成型。

### 3.4

#### 微生物污染水平

在规定生产条件下，测试输液灭菌前微生物数量，评价输液生产过程微生物污染程度。

### 3.5

#### 可见异物

在规定条件下，目视可以观测到的不溶性物质，其粒径通常为大于 50 $\mu\text{m}$  的有害粒子。

### 3.6

#### 不溶性微粒

药物在生产过程中各种途径产生的微小颗粒杂质，其粒径在 1 $\mu\text{m}$  ~50 $\mu\text{m}$  之间，是肉眼不可见、易动性的非代谢性的有害粒子。

### 3.7

#### 内封式盖

采用 BFS 技术生产输液，容器封口形成与袋身一体的密封部位。

### 3.8

#### 在线清洗（CIP）

所有和产品直接接触的管道、过滤部件在密闭状态下，按工艺条件使用注射用水进行连续、自动控制的清洗。

### 3.9

#### 在线灭菌（SIP）

所有和产品直接接触的管道、过滤部件在密闭状态下，经饱和纯蒸汽进行连续、自动控制的灭菌。

### 3.10

#### 自排空

输液使用过程中，包装系统在不通入空气的情况下，药品通过输液装置自动排出。

### 3.11

#### 塑料粒料

用于生产 BFS 输液容器的原材料，包括聚丙烯粒料和聚乙烯粒料。

### 3.12

#### 组件

BFS 输液组件是指容纳和保护药品的所有密封系统包装的总和，包括直接接触药品的包装容器和组合盖等。

## 4 BFS 输液技术特点

BFS 技术把容器的成型、溶液的灌装、容器的封口在同一台设备上完成。从微生物学角度来说，容器从成型到封口不间断工作，极少地暴露在环境中，从而获得无菌效果<sup>[2]</sup>。依据其设计原理，BFS 输液技术可避免生产过程中微生物、可见异物、不溶性微粒等影响药品质量的物质的增加。

### 4.1 基于输液安全性设计的无菌灌装系统

#### 4.1.1 “吹、灌、封”无菌生产系统设计

BFS 设备根据不同生产工艺应安装在 C 级或者 D 级的洁净区内，人员需采用 A/B 级样式洁净服。动态下，环境应满足微生物标准；静态下，环境应同时满足微生物和悬浮粒子标准。设备如选择“黑白分区”技术设计可进一步减少洁净区面积和人员干预。

#### 4.1.2 A 级空气风淋系统

BFS 输液设备自带 A 级风淋装置为吹塑、灌装、封口区域提供 A 级洁净空气保护，确保输液生产过程在无菌条件下生产，杜绝微生物污染。

#### 4.1.3 自动控制 无人员干扰

BFS 技术采用模块化设计，由计算机控制运行，使生产过程最有可能暴露于周围环境的工序：吹塑、灌装、封口在密闭的同一模块内完成，无需人为干预。

### 4.2 在线清洗与在线灭菌（CIP/SIP）

BFS 技术带有在线清洗与在线灭菌（CIP/SIP）设计，对所有和产品直接接触的管道、过滤部件在密闭状态下进行连续的在线清洗与在线灭菌，可实现全过程参数控制，保证管道与相关设施的无菌状态，控制生产过程污染与交叉污染。

### 4.3 BFS 输液技术密封性能

密封性是保证输液产品在生产与储存过程免受外界微生物及其它影响，保证产品稳定的基本条件。BFS 输液技术，可提高塑料包装输液的密封性，降低风险。

采用 BFS 技术生产输液，在密闭条件下一次完成吹、灌、封三个工序，形成袋身、内封式盖、挂环一体结构，呈密封状态移出。

#### 4.4 BFS 技术生产的内封式容器自排空性能

采用 BFS 技术生产的输液容器，可通过对容器外观及生产过程参数控制，使其具有在静脉输注过程中，达到自排空的功能，避免临床注射过程污染。

### 5 BFS 输液生产技术

BFS 输液生产技术，是在输液生产过程中运用 BFS 技术，在同一密封模具内完成输液袋吹塑成型、灌装、封口的全自动工艺<sup>[3]</sup>。与传统输液技术相比较，该项技术运用于输液生产，需关注设备与厂房设计，验证与确认及工艺控制等关键控制点。

#### 5.1 工作原理

##### 5.1.1 挤出

由塑料粒子生成的管胚进入打开的吹塑模具，管胚头部在挤出机头下面被切断。



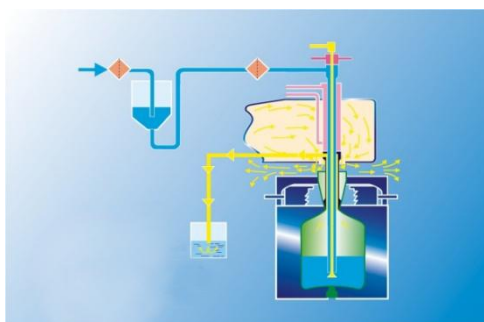
##### 5.1.2 成型

主模具合拢，同时将容器底部密封；特制的芯轴单元下降到容器颈部位置，使用压缩空气将管胚吹制成容器。



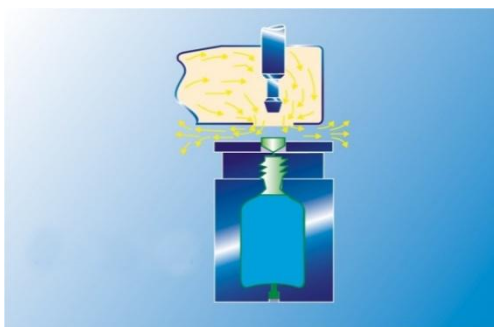
##### 5.1.3 灌装

通过特制的芯轴单元，经计量单元精确计量的药液被灌入容器。



#### 5.1.4 封口

当特制的芯轴单元回撤后，头模合拢，用真空抽取完成封口。



#### 5.1.5 模具打开

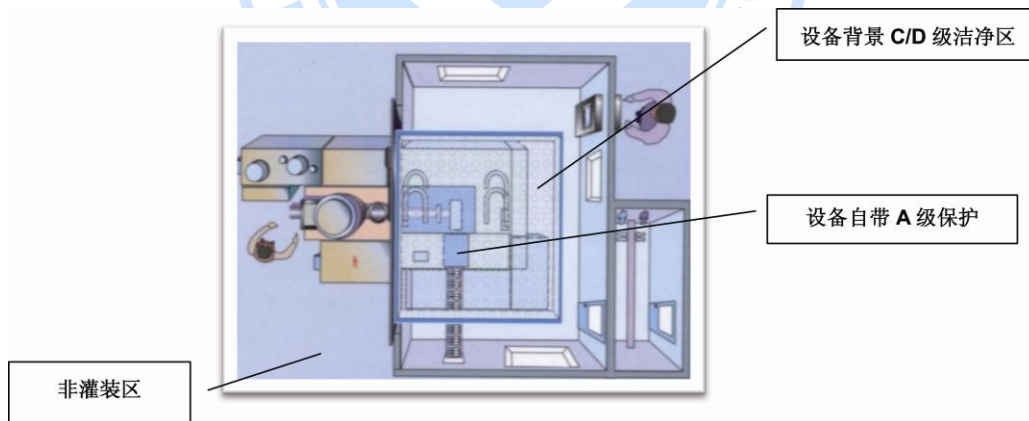
模具打开后，容器被输送出设备，设备开始进行下一个生产周期。通过传输系统，容器被送至下一工序。

### 5.2 洁净厂房及空气净化系统

#### 5.2.1 洁净厂房设计

洁净厂房的设计根据输液产品生产工艺要求分为两大类。即：最终灭菌产品与非最终灭菌产品。本指南适用于最终灭菌的BFS输液，所以环境要求采用C级和D级背景下的BFS生产工艺。吹灌封设备自带独立A级风淋系统，为设备核心控制区提供洁净空气。企业需进行厂房空气净化系统验证，同时，在设备验证、产品工艺验证以及质量监控过程中，对设备供应商提供的A级风淋系统进行验证、再验证。

吹灌封设备洁净厂房示意图：



#### 5.2.2 洁净压缩空气

洁净压缩空气系统为辅助系统，为主设备提供A级洁净压缩空气，用于管胚支持、容器吹制、空气保护等。

洁净压缩空气的制备需经过干燥和除菌过滤。经主设备终端过滤器的空气洁净度应符合A级洁净空气要求。

#### 5.2.3 洁净厂房环境监测计划



位置	方法	要求
设备自带 A 级区域	风速	参照药品生产质量管理规范（2010 版）附录 1 无菌药品第三章第九条 A 级要求
	浮游菌	
	悬浮粒子	
	接触/抹拭盘	< 1 cfu/Φ55mm

位置	方法	要求
设备背景 C/D 级别 洁净区	风速	参照药品生产质量管理规范（2010 版）附录 1 无菌药品第三章第九条 C 级和 D 级要求
	浮游菌	
	悬浮粒子	
	接触/抹拭盘	25CFU/Φ55mm

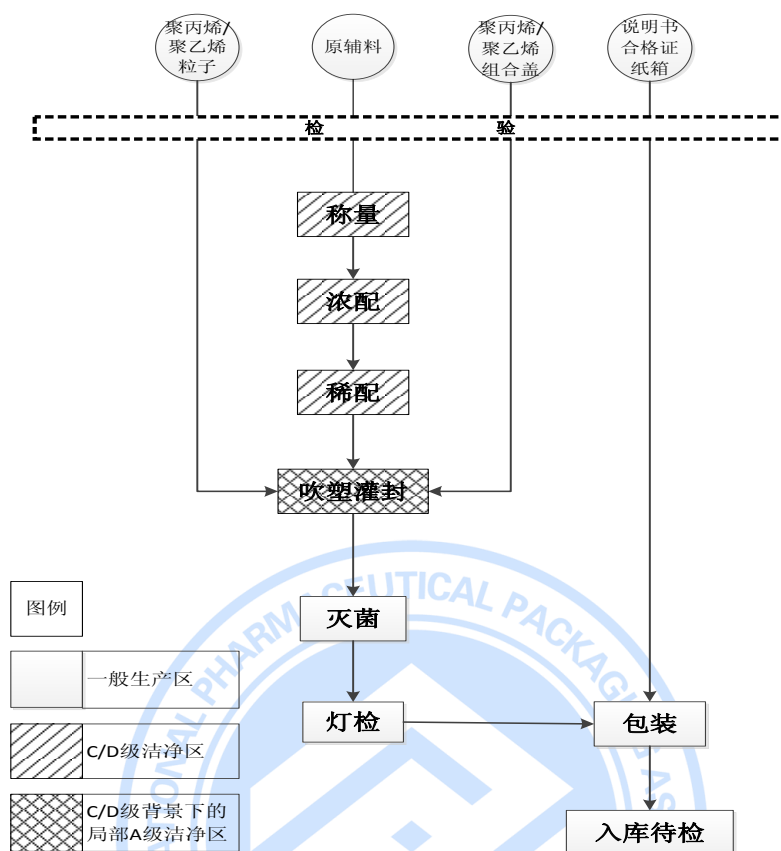
位置	方法	要求
人员	接触盘/手套	最大值：10 cfu/25 cm <sup>2</sup>
	全面接触盘	最大值：40 cfu/25 cm <sup>2</sup>

### 5.3 生产工艺流程

吹灌封技术已较广泛用于滴眼剂、小溶液注射剂、吸入剂、清洗剂、输液等制剂的生产。与传统输液生产工艺比较，吹灌封设备在同一模块内连续完成容器的吹塑、药品灌装及容器封口三个工序，同时，采用独立空气净化系统，保证产品暴露区域无菌，从而达到有效控制污染与人为干扰，提高输液生产安全性。本章节介绍采用BFS技术生产输液吹灌封工序，其它注射剂生产工艺流程参照《药品生产质量管理规范》，符合无菌药品-最终灭菌药品技术要求。



BFS输液工艺流程示意图



### 5.3.1 生产前的准备

模具是设备完成塑袋吹制、成型，药品灌装及封口的重要部分，生产前需检测模具闭合单元的运行状况，确认模具闭合单元是否在稳定的线性导轨上精确、平稳的运行；保证塑袋在模具单元一次完成吹制、灌装和封口，顺利完成脱模。

真空系统是吹灌封设备重要的公共系统，保持真空泵运行平稳，提供稳定的真空度，可使塑袋吹制、成型良好，确保对塑袋密封性能。在生产开始前和生产过程中，应将塑袋头部、颈部、袋身、底部和拉环等列为中间控制重要参数，作为确认真空系统运行状况。

吹灌封设备的终端过滤装包括：A级送风系统、压缩空气终端过滤器、药液管路终端过滤器。设备自带A级送风系统，用于吹灌封过程环境保护，在设备验证与确认过程中，应对独立送风系统进行验证，并定期监测密过滤器，保证灌装区环境符合工艺要求；压缩空气终端过滤器、药液管路终端过滤器进行完整性检测。

吹灌封设备设置自动在线清洗、灭菌系统，能根据对所有产品管路和排放管路进行CIP/SIP。在线灭菌过程中，要求所有温度探头达到灭菌温度，开始灭菌计时，达到设定时间自动进行过滤器的干燥备用。

除上述要求外，还需定期对液压系统，气动系统，冷却水系统，润滑系统等按设备要求进行确认。

### 5.3.2 吹、灌、封操作

塑料粒料通过自动吸料装置经真空系统吸入，调整真空吸入挤出机螺杆的温度与设定值一致，精度控制在 $2^{\circ}\text{C}$ 以内，保证挤出的管胚连续、均匀且长度一致，并能自动剔除废胚。设备具有缺料时报警装置，保证设备连续运行。

模具在截取袋胚后、闭合呈密闭状况，由设备吹灌封芯轴系统完成吹制、灌装，封口；头模闭合，完成封口。生产过程需检测产品外形光滑无毛刺、无突出，无破损，无气泡、字迹刻度线清晰。

根据设计要求，吹灌封设备可增加外盖焊盖工序，以满足用户临床加药及持针需要，外盖加入震荡设备，以便及时准确的将盖输送到焊盖机导条上，确保无卡盖。

### 5.3.3 检漏

检漏在塑料容器输液中为容器密封完整性检验。BFS 输液密封完整性问题通常发生在容器制作过程中，对于设计外盖的 BFS 输液，在焊接外盖的过程中也存在使用过程中漏液的风险性。因此，在药品的生命周期注重容器密封完整性研究，在设计过程，需进行密封完整性验证和最苛刻灭菌条件、微生物侵入、真空状态挑战性等验证；生产过程需在完成吹灌封工序后进行密封完整性检测。

BFS 输液密封完整性检测通常在吹灌封工序进行，采用在线和非在线检测，在线检测是最理想且直接的检测方法，常用的方法为通过高压电原理或压力测试，检测容器是否存在缺陷。非在线检测可采用称重法和真空检查法。

### 5.3.4 生产过程控制

BFS 输液生产过程控制应按照《药品生产质量管理规范》要求对全工序进行控制。同时，还应应对不同的中间控制参数，如：容器成型或接口的缺陷、密封性、重量差异、装量、漏液（耐压）等进行监控。

## 5.4 验证与确认

BFS技术用于输液生产，其优势是通过控制生产过程污染与人员干扰，使输液生产过程的安全性得到保证。在产品整体规划、产品研究、工艺设计、设备选型、工程控制各环节中，验证与确认及运行过程再验证，才能使上述优势得以实现。

厂房空气净化系统、工艺用水、洁净压缩空气、灭菌、产品工艺、清洁等公用系统的验证与确认，按照直接接触药品包装材料和药品的相关法规/指南进行验证。

吹灌封设备验证内容包括：设计确认（DQ）、安装确认（IQ）、运行确认（OQ）与性能验证（PQ）。

### 5.4.1 设计确认

设计确认是企业审查设计的合理性，设备设定的技术参数、所选择的原材料、材质、控制系统及工艺系统衔接的逻辑性等方面是否符合GMP要求。

#### 5.4.1.1 输液袋

输液袋的设计要求除外观、外形尺寸符合设计要求外，主要关注袋壁的厚度，同一袋壁厚薄比，袋外表面光滑，容积刻度精准，并在设定灭菌条件下，经灭菌袋型变化符合设计要求，易于贴标签。

#### 5.4.1.2 材质要求

吹灌封设备所用材料需关注模具选材、接触药液的管路选材。模具材质为高导热的铜、合金钢制成，理化性质稳定，不脱落，不污染热合面，保证输液袋成型好，输液袋表面光滑无毛刺，精确度高；接触药液的无菌管路的材质均为316L不锈钢，内表面电抛光，内部表面光洁度 $<0.7\mu\text{mRa}$ 。其它材料如软管、密封垫等无毒，理化性质稳定，不与药液发生化学反应，不释放微粒，能耐受CIP/SIP纯蒸汽灭菌温度，耐磨损，抗老化，不易变形。道、阀门、管件等均能耐灭菌消毒处理，应无死角、盲管，管道和阀门装配有快接卡箍，易于拆卸和清洗，保证内容物排放无残留。

#### 5.4.1.3 控制要求

设备控制系统是吹灌封设备实现工序与参数控制的重要部分。通常采用全程 PLC控制。对控制系统的设计确认，一方面根据URS要求，确认设计已达到要求，另一方面，确认控制系统执行安全可靠，能保护所有电气与机械元件，电气和机械的自锁与互锁系统应控制设备的所有操作，不得有任何遗漏。

#### 5.4.1.4 挤出机系统

挤出机系统包括：自动上料装置、挤出机、管坯壁厚控制系统。自动上料装置，能自动将塑料粒子加入挤出机，缺少粒子时报警，保证连续、安全、平稳的加料。挤出机根据不同塑料粒子设定熔融

温度，设备要求精确控温的冷却水系统，保证加热区温度稳定，波动小；管坯壁厚应可通过控制挤出头间隙，使挤出的管坯不同部位厚度不同，保证输液袋成型均匀。

#### 5.4.1.5 制袋灌装

设备一次完成吹塑成型、灌装、封口，是实现三合一制袋灌装的核心，通常吹灌装系统包括：芯轴单元、时间—压力计量控制。芯轴单元设计为芯轴管内，能通入压缩空气进行吹制，同时真空启动帮助输液袋成型，药液通过芯轴灌装，灌装精准。时间—压力计量仪，根据恒定灌装时间和恒定的灌装压力来精确灌装，能够随时对每一个芯轴的灌装时间进行设置，还能对缓冲罐的灌装压力进行设置，以便随时调整装量。

#### 5.4.1.6 CIP/SIP

能自动对所有管路和排放管路进行清洗与灭菌,在线灭菌过程由温度和时间控制，在线灭菌时，系统中的24个温度检测点的温度需同时达到灭菌温度才能开始计时，若其中任意一个检测点温度未到，则灭菌失败，需重新进行此过程。

#### 5.4.1.7 终端过滤装置

局部A级的无菌送风：采集设备所在区环境空气，经过精密过滤器后送往芯轴灌装区，保证灌装时的洁净级别要求。

#### 5.4.1.8 焊盖单元

根据输液袋外观设计分为焊盖输液袋和非焊盖输液袋。焊盖输液袋配备盖子输送，料斗震荡器，焊盖机能满足最大生产速度的焊接要求，焊接准确，严密无渗漏。

#### 5.4.2 安装确认

确认供应商对主机安装、连接部分、电路、仪器仪表等符合设计要求,适合企业产品、生产工艺、设备维修保养、清洗、消毒方面的要求。同时安装确认也将提供一些有用的信息和必要的建议，以便设备或系统的运行确认。

安装确认应关注下列项目：

##### 5.4.2.1 主机安装

对设备进行主要设计性能指标进行验收，同时，通过试运行，对设备完成设计要求进行确认，通常企业选择在设备验收过程进行，因此，在企业组织进行的安装确认，主要是确认安装好的整机部分已经调整水平，整条生产线的轨道中心线在一条直线上，达到稳定运行状态。

##### 5.4.2.2 整机连接及公用系统安装

确认所有部件连接坚固可靠、无松动；所有管路连接牢固无松动、无渗漏，主要运动部件防护罩安装到位，设备外围安全门安装正确、牢固，地脚无松动；整机轨道连接平整，安装连接无死角，有利于清洁和消毒。

##### 5.4.2.3 水、电、气

检查电路的连接与设备的电路图一致，并符合要求，电路连接牢固，仪器仪表安装，绝缘保护，急停开关、报警系统完好。运行所需冷却用水、压缩空气已准备，用于管胚支撑、吹制、灌装的压缩空气经0.2um过滤器过滤，并且各项指标达到设计要求。

#### 5.4.3 运行确认

在安装确认符合要求的基础上对设备进行运行确认，将设备和系统调试至适当的工作状态，从而考察设备运行的各项参数稳定性，且生产出合格的产品，运行中安全性保证等，确保设备各系统运行稳定，运行参数符合其设计要求。

吹灌装设备运行确认项目：

##### 5.4.3.1 模具闭合单元

首先应确认模具闭合单元是在稳定的线性导轨上精确、平稳的运行，检查模具的闭合、打开动作达到理想状态，塑袋在模具单元一次完成吹制、灌装和封口，并能在模具打开后脱模过程顺利完成。

#### 5.4.3.2 液压系统

液压泵运行平稳，温度同设定值，液压系统与安全门的关联性有效；设备驱动部件运动准确、平稳（如：模具闭合单元）。

#### 5.4.3.3 真空系统

吹灌封设备真空系统除完成设备运行操作外，在容器的成型过程中，真空系统在输液袋头部、颈部、袋身、底部和拉环等与真空系统密切相关，通过运行确认，也是一个对设计参数与实际操作，以及塑料粒子性能等关联因素的一个综合评价过程。

#### 5.4.3.4 冷却水系统

吹灌封设备的冷却水系统通过流量分配系统将冷却水自动分配给各管路系统，在设备运行过程中，检查各冷却水用水点的温度是否在设定值范围内，是否有温度和流量报警。

用于模具降温的冷却水系统，是影响吹灌封操作中对于容器成型重要因素，如：输液袋头部、颈部、袋身、底部和拉环部位冷却成型等，应在设备运行中进行动态验证。确保参数设计合理，运行稳定。

#### 5.4.3.5 挤出机系统

挤出机系统应能控制塑料粒子热熔、胚管连续挤出、壁均匀、长度一致等，上述参数与挤出机螺杆的温度设定值及稳定性密切相关，在运行过程中需对指标的偏差值进行反复确认，同时，需确认自动吸料装置是否能及时为挤出料斗补充聚丙烯塑料粒子，缺料时是否报警。

#### 5.4.3.6 制袋灌封

吹灌封设备在运行过程中能否一次完成吹塑成型、灌装、封口，是BFS技术在输液生产中应用的关键，在运行确认中，检测设备连续运行时灌装装量调节、装量与泄漏；灌装的产品外形光滑无毛刺、无突出，无气泡、无破损，字迹刻度线是否清晰。

#### 5.4.3.7 CIP/SIP

吹灌封设备的在线清洗与在线灭菌（CIP/SIP），为自动控制单元，与主设备控制系统联动，运行确认动态检查设备对所有管路和排放管路进行CIP/SIP，在线清洗与在线灭菌时间达到设定值，并能自动进行下一步在线灭菌，所有温度探头达到灭菌温度时开始计时，并能达到设定时间；检查灭菌后能自动进行过滤器的干燥。

在运行确认过程中，还需对冲切单元，袋子转移，终端过滤装置，废气排出，焊盖单元，输出工位等进行运行确认。

吹灌封设备整机运行确认，连续运行四小时，观察运行期间各工位运行是否均达到上述的要求。

#### 5.4.4 性能确认

通过连续试生产，用注射用水灌装，连续运行4个小时，对A级区域悬浮粒子进行动态监测，并且分别在开机后5分钟、运行2小时、结束前5分钟，对制袋质量外形及尺寸、袋重、焊盖效果、跌落试验、可见异物等进行检查。连续运行结束后，进行在线清洗、灭菌，用注射用水灌装，取灌装样品，检测微生物限度。

## 6 BFS 输液包装的原料粒子与密封系统组件

### 6.1 塑料粒料

BFS 输液包装采用的塑料粒料通常有聚丙烯粒料和聚乙烯粒料。使用中，应根据药品的性质，基于科学的研究评估和验证确认，选择适宜的塑料粒料。

塑料粒料除应符合现行相关指导原则的规定外，特别注意对以下指标的要求。

#### 6.1.1 密度

塑料粒料的密度，直接影响输液容器的阻隔性能，企业根据技术要求，选择符合输液产品工艺条件的塑料粒料。



BFS输液包装所用聚丙烯（PP）粒料的密度为0.86-0.91g/cm<sup>3</sup>，低密度聚乙烯（LDPE）粒料的密度为0.91-0.937g/cm<sup>3</sup>。

#### 6.1.2 抗氧化剂

抗氧化剂是一类化学物质，当其在聚合物体系中仅少量存在时可延缓或抑制聚合物氧化过程的进行，从而阻止聚合物的老化并延长其使用寿命，因此，抗氧化剂是塑料包装加工过程中常用的一种添加剂。

BFS 输液包装的聚丙烯塑料粒子中添加的抗氧化剂应符合欧洲药典对抗氧化剂种类的要求，最多包含有三种抗氧化剂，总含量不超过 0.3%；聚乙烯粒子不得含有任何添加成分<sup>[4]</sup>。

生产企业可参照国家药品包装 YBB 相关标准以及欧洲药典对用于输液产品的聚烯烃类粒子抗氧化剂的检验方法与限度规定，结合所选用的塑料粒子，以及与产品的相容性研究数据，制定企业标准。

#### 6.1.3 熔融指数

熔融指数反映了塑料粒子的熔融性能，为保证制袋工艺的重复性，应对粒子的熔融指数进行控制。

#### 6.1.4 塑料粒料的生物指标

BFS 输液容器为免洗容器，要求用于生产的塑料粒子的生物指标——细胞毒性、皮肤致敏、皮内刺激、急性全身毒性、溶血等，应符合规定。

##### 6.1.4.1 细胞毒性

照细胞毒性检查法，（YBB00012003-2015）测定，第四法测定，应符合规定。

##### 6.1.4.2 皮肤致敏

照皮肤致敏检查法，（YBB00052003-2015）测定，致敏反应不得过 I 度。

##### 6.1.4.3 皮内刺激

照皮内刺激检查法，（YBB00062003-2015）测定，应无刺激反应。

##### 6.1.4.4 急性全身毒性

照急性全身毒性检查法，（YBB00042003-2015）测定，应无急性全身毒性反应。

##### 6.1.4.5 溶血

照溶血检查法，（YBB00032003-2015）测定，溶血率应符合规定。

### 6.2 BFS 输液容器

BFS 输液容器应适用于其所包装药品预期的临床用途，在产品开发时，应按照相关技术要求对其容器的保护作用、相容性、安全性与功能性等进行评价研究。

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋，是BFS输液包装系统重要的包装组件，由于采用BFS技术，在A级独立风淋保护条件下，在密闭模具内一次完成吹、灌、封工序，形成密封容器，有别于其它二步法生产的塑料包装，因此，命名为：内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋

#### 6.2.1 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋保护作用

包装容器通常通过研究容器密封完整性和温度适应性确认保护作用，是研究药物稳定性的基本内容，贯穿于药物工艺设计、商业化生产工艺研究、药品储存期稳定性研究等整个生命周期。对于大容量注射剂，包装材料除了满足产品工艺要求外，容器最大的挑战就是在输液生产过程及产品储存期内，包装材料的阻隔性能及无菌保护屏障功能，以满足其预期的安全性。

##### 6.2.1.1 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋密封完整性

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋密封性，通常采用亚甲蓝溶液渗透性和微生物侵入等试验，确认内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋在生产过程中密封完好性，判断该包装容器符合生产工艺要求。

##### 6.2.1.2 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋温度适应性

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋温度适应性主要考察包装容器在不同储存条件下的密封完整性，测试在不同温度条件下产品耐压性、抗跌落性、透明度等。

#### 6.2.2 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋相容性

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋相容性，是通过初步的稳定性试验、加速试验和长期稳定性试验

考察包装材料对药品稳定性的影响，考察包装容器所用材料以及添加剂成分迁移进入药品的程度、包装材料对制剂中活性成分与功能性辅料的吸附程度，证明包装材料与药品之间没有发生严重的相互作用，并导致药品有效性和稳定性发生改变，或者产生安全性风险的过程，确认包装材料可以保证药品质量稳定，并与药品相容性良好。

药品与包装材料相容性研究的内容主要包括三个方面：提取试验、相互作用研究（包括迁移试验和吸附试验）和安全性研究。技术要求见《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》。

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋迁移试验，根据《欧洲药典》第8版3.1.6（非肠道制剂及眼科制剂用容器用聚丙烯）规定，单个抗氧化剂含量不超过0.3%，总量不得过0.3%的限度要求。

吸附试验是考察内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋在使用过程中，对活性成分或辅料是否会被吸附或浸入包装材料，进而导致的制剂质量改变所进行的研究。

### 6.2.3 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋安全性

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋安全性考察，主要是依据提取试验获得的可提取物信息及迁移试验获得的浸出物信息，分析汇总可提取物及浸出物的种类及含量，进行必要的化合物归属或结构鉴定，并根据结构类型归属其安全性风险级别，通过细菌内毒素、细胞毒性、皮内刺激试验、急性全身毒性试验、溶血试验等，进行安全性评价。

### 6.2.4 内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋功能性

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋功能性，是输液产品在临床使用中，通过容器本身的功能，实现制剂导出与输注，确保药品安全、有效的能力。

内封式聚丙烯（聚乙烯）输液袋功能性，通常考察产品的穿刺力、穿刺部位不渗透性、排空试验、回血试验、悬挂力等。

## 6.3 外盖

输液包装可随企业不同的需求采用多种形式的产品设计。随着临床应用范围不断扩大，市场对输液袋外盖的设计与功能要求逐渐提高，弹性体聚丙烯/聚乙烯组合盖（易撕型）是目前国内外应用较广且安全的BFS输液外盖，在生产过程中，通过热熔与袋体融合，形成密封体系，用于保证药液导出时的密封性。

## 7 BFS 输液的质量特点

### 7.1 不溶性微粒

BFS 输液的不溶性微粒应至少符合中国药典的相关要求，其中基础输液的不溶性微粒应达到如下指标：

项目	BFS 基础输液	《中国药典》
$\geq 5 \mu\text{m}/\text{ml}$	不得过 10 粒/ml	—
$\geq 10 \mu\text{m}/\text{ml}$	不得过 5 粒/ml	不得过 25 粒/ml
$\geq 25 \mu\text{m}/\text{ml}$	不得过 1 粒/ml	不得过 3 粒/ml

### 7.2 细菌内毒素

按《中国药典》方法进行测试并符合其要求，对于采用 BFS 技术生产的基础输液细菌内毒素含量的限值规定为 0.25EU/ml。

## 《吹灌封一体化（BFS）输液技术指南》编制说明

### 一、概况

随着制药装备及智能化的水平提升，药品安全性与产品质量得到了有效的保证。2012 年国家工业和信息化部《医药工业“十二五”发展规划》中明确提出：“鼓励有助于提高生产质量水平的先进设备的应用，在注射剂领域，鼓励引进、使用、消化吸收‘吹瓶—灌封—封口’三位一体技术”；新颁布《药品生产质量管理规范》（2010 年版），将吹灌封技术列入“无菌药品”附录，第五章，并对其技术及生产过程的管理做了明确的规定。

在国内已有部分生产企业率先采用 BFS 技术生产输液产品，并经试验证实 BFS 技术有利于提高输液产品的安全性。为了推动和规范吹灌封技术在国内输液制造领域的应用，有效解决输液产品生产中存在的安全性隐患，切实提升输液的产品质量，2015 年 6 月，由中国医药包装协会和中国医药设备工程协会组织，成立《吹灌封一体化（BFS）输液技术指南》（以下简称“技术指南”）起草项目组，并召开项目启动会，会议确定在前期研究的基础上，结合我国多年以来在 BFS 技术应用中积累的经验，就 BFS 技术的特点、工作原理、对生产过程的要求、BFS 基础输液产品标准等制定技术指南。

### 二、关于技术指南项目设立及要求的说明

#### 1、名称

根据制定本“技术指南”的目的，结合目前已颁布的国际及国内关于吹灌封（BFS）技术的描述，名称定为《吹灌封一体化（BFS）输液技术指南》。

#### 2、适用范围

本“技术指南”作为《药品生产质量管理规范》等行业技术标准的补充，用于指导采用 BFS 技术生产的需终端灭菌的输液产品。

#### 3、术语和定义

根据《药品生产质量管理规范》2010 年版，参照美国药典、欧盟 GMP 关于吹、灌、封（BFS）技术的描述制定。

针对本“技术指南”中出现的需要定义的名称及需要区别于其它的专有词汇进行定义或解释说明。

#### 4、吹灌封一体化（BFS）输液技术特点

BFS 输液的质量优势主要通过吹灌封一体化设备实现，因此，本“技术指南”根据设备供应商提供的产品说明并参照欧盟标准，着重介绍设备的核心技术，以及保证设备运行的厂房设计等硬件系统，内容包括：基于大容量注射剂安全性设计的无菌灌装系统；在线清洗与在线灭菌（CIP/SIP）；BFS 输液技术密封性能；BFS 技术生产的内封式容器自排空性能等四个方面。

#### 5、吹灌封一体化（BFS）输液生产技术

根据吹灌封一体化设备设计要求，本部分主要介绍工作原理；洁净厂房及空气净化系统；工艺流程及主要操作等，特别强调生产过程控制与验证。

#### 6、BFS 输液包装的原料粒子与密封系统

根据《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则》，本“技术指南”对影响 BFS 输液产品质量的包装系统及常用的聚乙烯塑料粒子和聚丙烯塑料粒子进行规范。主要内容：塑料粒子、BFS 输液容器、外盖。

#### 7、BFS 输液的质量特点

根据对 BFS 技术输液产品的系统质量研究，将经实验研究确认的具有安全性优势的项目列入本“技术指南”，内容包括：不溶性微粒、细菌内毒素。



根据输液使用安全性的需要，依据多批次基础输液的检测数据，确定了高于现行版《中国药典》的不溶性微粒和细菌内毒素的限度要求。

#### 8、参考文献

[1]: Price, J.,”Blow-Fill-Seal Technology: Part I,A Design for Particulate Control,”Pharmaceutical Technology,February,1998.

[2]: 《无菌加工生产无菌药品》行业指南 2004.9 美国

[3]: 美国药典（34版），1116

[4]: 欧洲药典（8.0版），3.1.6

[5]: 《药品GMP指南》2011，中国医药科技出版社





吹灌封一体化（BFS）输液技术指南

T/CNPPA 3001—2017

\*

中国医药包装协会秘书处

地址：北京市海淀区文慧园南路甲2号

中国医药报社501室

邮编：100082

电话：010-62267180 传真：010-62267098

网址 [www.cnppa.org](http://www.cnppa.org)

开本：880×1230 1/16 印张：1 字数 28 千字

2017年1月第一版 2017年1月第一次印刷