

目 录

1. 适用范围
2. 定义
3. 术语
 - 3.1 BFS 输液
 - 3.2 吹塑成型
 - 3.3 微生物污染水平
 - 3.4 可见异物
 - 3.5 不溶性微粒
 - 3.6 内封式盖
 - 3.7 在线清洗
 - 3.8 在线灭菌
 - 3.9 自排空
 - 3.10 塑料粒子
 - 3.11 组件
4. 吹灌封一体化（BFS）输液技术特点
 - 4.1 基于输液安全性设计的无菌灌装系统
 - 4.2 在线清洗与在线灭菌（CIP/SIP）
 - 4.3 BFS 输液密封性
 - 4.4 BFS 输液自排空性
5. 吹灌封一体化（BFS）输液生产技术
 - 5.1 工作原理
 - 5.2 洁净厂房及空气净化系统
 - 5.3 工艺流程
6. BFS 输液包装的原料粒子与密封系统组件

- 6.1 塑料粒子
- 6.2 BFS 输液容器
- 6.3 弹性体聚丙烯/聚乙烯组合盖（易撕型）
- 7. BFS 输液的质量特点
 - 7.1 不溶性微粒
 - 7.2 细菌内毒素
- 8. 参考文献

《吹灌封一体化(BFS) 输液技术指南》

1. 适用范围

本指南用于指导采用 BFS 技术生产的最终灭菌的输液产品。

2. 定义

吹灌封一体化（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，采用该技术确保 BFS 输液成品在进入 BFS 设备前的药液保持相同的生物载荷。

3. 术语

以下术语仅限于本指南使用。

3.1 BFS 输液

采用吹灌封一体化（BFS）技术生产的输液。

3.2 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。

3.3 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。

3.4 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 μm 的有害粒子。

3.5 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 μm ~50 μm 之间，是肉眼不可见、易动性的非代谢性的有害粒子。

3.6 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。

3.7 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。

3.8 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。

3.9 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。

3.10 塑料粒子

用于生产 BFS 输液容器的原材料，包括聚丙烯粒子和聚乙烯粒子。

3.11 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. 吹灌封一体化（BFS）输液技术特点

吹灌封一体化（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^[1]。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 BFS 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. 吹灌封一体化（BFS）输液生产技术

BFS 输液技术是塑料包装无菌生产技术。与传统输液生产设备相比，该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，从而实现无菌生产。

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。



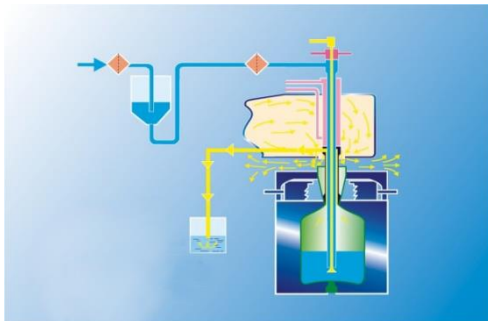
5.1.2 成型

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。



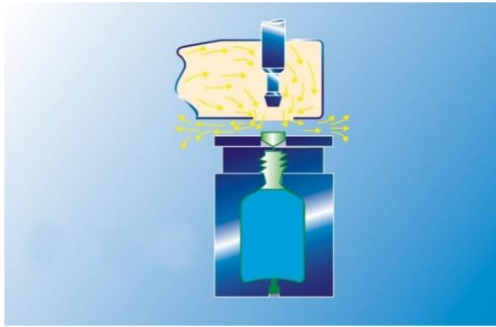
5.1.3 灌装

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

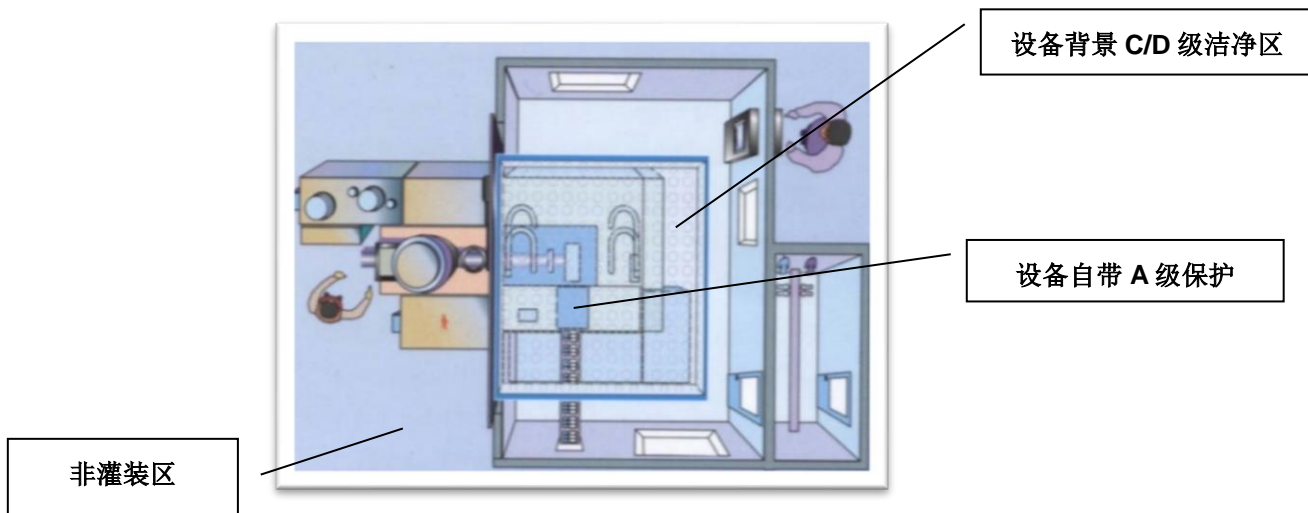
模具打开后，容器被输送出设备，设备开始进行下一个生产周期。通过传输系统，容器被送至下一工序。

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 级背景下的局部 A 级。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。

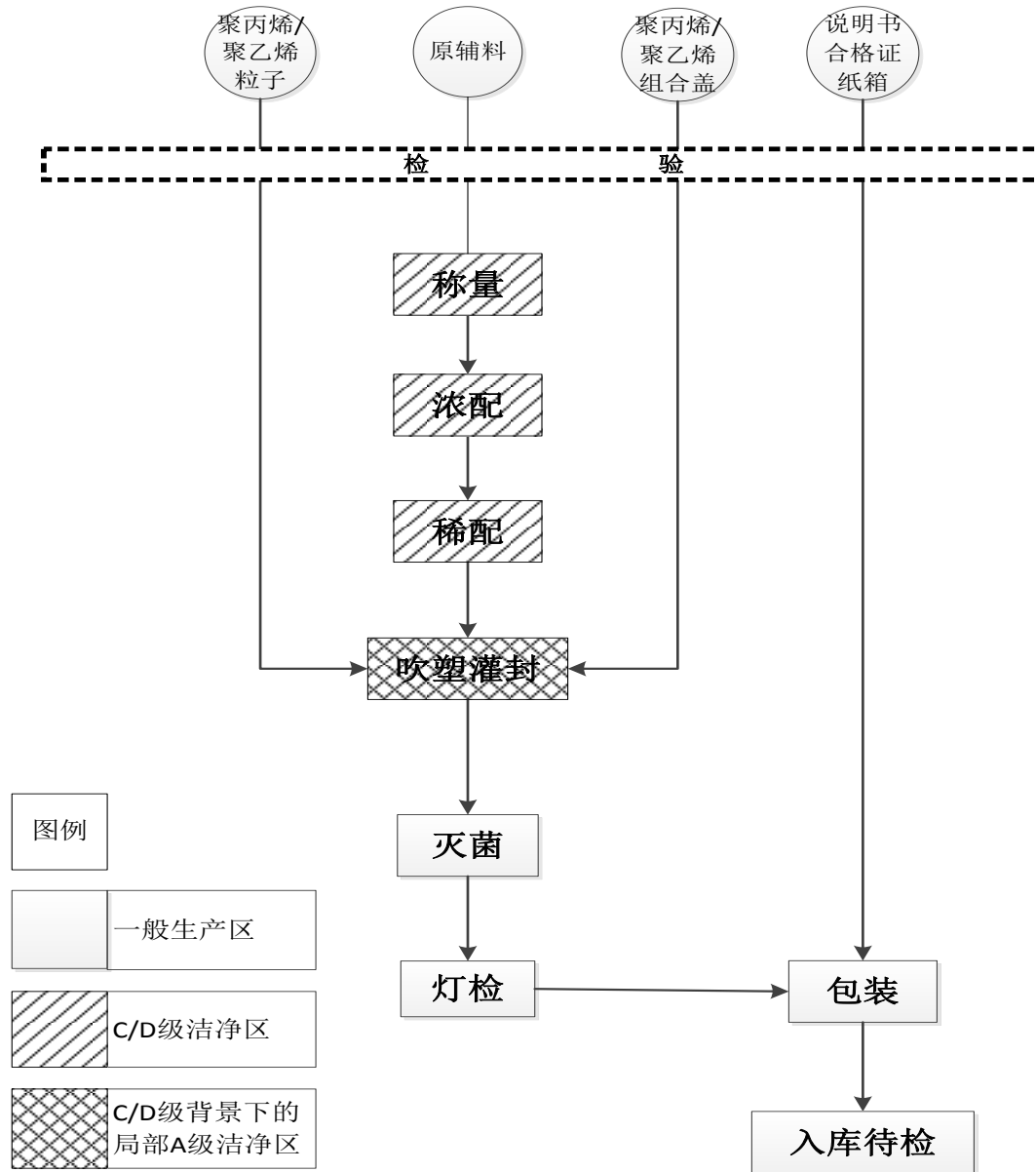
5.2.3 洁净厂房环境监控计划

位置	方法	要求
设备自带 A 级区域	风速	需确定/必须是过压
	空气传播微生物 (不能用沉降盘)	< 1 cfu/cbm
	悬浮粒子	max 3500/cbm 动态
	接触/抹拭盘	< 1 cfu/25 cm ²

位置	方法	要求
设备背景 C/D 级 别洁净区	风速	需确定/必须是过压
	空气传播微生物	< 100 cfu/立方米或者 50cfu/90 毫米盘/4 小时
	悬浮粒子	动态无要求, C 级背景静 态下要求 3500 每立方
	接触/抹拭盘	需定义 4-30cfu/cm ²

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

5.3 生产工艺流程



5.3.1 吹、灌、封工序生产前的准备

确认真空冷却水、冷冻水、压缩空气的供应情况；完成在线清洗、在线灭菌；确认塑料粒子在适当的区域存放，并符合生产条件。

5.3.2 制袋灌封操作

设备经清洗、灭菌备用；真空吸入塑料粒子；将聚丙烯/聚乙烯组合盖转移至灌装间，并加入震荡设备，选择预置产品操作程序，开机。

5.3.3 生产过程控制

验证与确认 需在产品设计以及生产前进行洁净厂房、设备自备A级空气净化系统、洁净压缩空气的确认与验证，确保符合设计要求；生产验证包括：塑料包装成型与完整性、灭菌效果、培养基灌装、药液与包装容器的相容性和装量的变化等。

A级风淋系统 为吹、灌、封过程中提供洁净空气，保护BFS输液生产环境空气洁净度处于A级。生产过程需定期监控尘埃粒子与微生物。

洁净压缩空气 由辅助洁净压缩空气系统提供，由于该压缩空气直接用于吹、灌、封过程的管胚支持、容器吹制、空气保护等，需定期在设备终端进行完整性及洁净度监测。

批监测和控制 对不同的中间控制参数，如：壁厚、容器成型失败或接口的缺陷、密封性、重量差异、装量、漏液（耐压）等进行监控。

6. BFS 输液包装的原料粒子与密封系统组件

6.1 塑料粒子

BFS 输液采用的塑料粒子通常有聚丙烯粒子和聚乙烯粒子。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，选择适宜的塑料粒子。

塑料粒子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

塑料粒子的密度，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子。

BFS输液所用聚丙烯（PP）粒子的密度为0.86-0.91 g/cm³，低密度聚乙烯（LDPE）粒子的密度为0.91-0.937 g/cm³。

6.1.2 抗氧剂

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^[2]。

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 塑料粒子的生物指标

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。

6.3 弹性体聚丙烯/聚乙烯组合盖（易撕型）

弹性体聚丙烯/聚乙烯组合盖（易撕型）为BFS输液袋的外盖，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。

组合盖生产厂家无法对其密封性进行批检验，因此，输液企业应特别重视供应商的质量评估与产品的工艺验证，确保产品的质量。

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。

8. 参考文献

[1]: 美国药典（34版），1116。

[2]: 欧洲药典（8.0版），3.1.6。