



中国医药设备工程协会团体标准

T/CPAPE 01—2022

采用吹灌封（BFS）技术生产无菌产品 通用技术要求

The Manufacture of Sterile Products Using Blow-Fill-Seal Technology

中国医药设备工程协会

2022 - 05 - 06 发布

2022 - 06 - 01 实施

目 次

前 言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	2
5 BFS 设备分类及应用	2
5.1 分类	2
5.2 开放式型坯 BFS 设备	2
5.3 封闭式型坯 BFS 设备	2
5.4 产品应用	4
6 设计要求	4
6.1 产品设计	4
6.2 设备设计	6
6.3 设施设计	7
7 确认与验证	8
7.1 总则	8
7.2 BFS 设备关键运行参数开发与确认	8
7.3 设备验证	8
7.4 设施验证	10
7.5 无菌工艺模拟试验	10
7.6 工艺验证	11
8 运行	11
8.1 总则	11
8.2 生产前准备	11
8.3 工艺过程控制	12
8.4 干预	12
8.5 设备	12
8.6 环境监测	13
8.7 塑料粒料	14
8.8 人员	14
9 质量风险评估	14
9.1 总体要求	14
9.2 产品设计开发阶段	14
9.3 BFS 设备设计阶段	15
9.4 BFS 设备确认、运行、维护以及持续改进活动阶段	15
9.5 验证过程阶段	15
9.6 生产过程	15
附录 A (资料性) 质量风险评估示例	17
参 考 文 献	20

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件依据《药品生产质量管理规范》（2010年修订）中附录一无菌药品中第17条和第18条的要求，并参考了“美国注射剂协会（PDA）第77号技术报告《运用吹灌封技术制造无菌药品》、国际吹灌封操作者协会《利用吹灌封技术进行无菌药品和输液产品生产的考虑点》2012版以及“USP 43/44 第1116章节中关于先进无菌技术”“无菌生产工艺环境的洁净级别”的内容。

本文件由中国医药设备工程协会提出并归口。

本文件起草单位：广东洛斯特制药有限公司、沈阳兴齐眼药股份有限公司、罗姆来格贸易（上海）有限公司、湖北科伦药业有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、中国大冢制药有限公司、华润双鹤药业股份有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司、华熙生物科技股份有限公司、山东新华医疗器械股份有限公司、上海位山科技有限公司、楚天科技股份有限公司、华熙生物科技股份有限公司、上海东富龙科技股份有限公司。

本文件主要起草人：李建德、饶明勇、张坤、张开宇、王欢、王昕、高登银、万鹏、苗岩、高春丽、李其德、金磊、周利军、徐绪平、陈衡山、王启明。

CPAPE

中国医药设备工程协会

采用吹灌封（BFS）技术生产无菌产品 通用技术要求

1 范围

本文件规定了采用吹灌封（BFS）技术生产无菌产品 通用技术要求的术语和定义、缩略语、吹灌封（BFS）设备分类及应用、设计要求、确认与验证、运行、质量风险评估。

本文件适用于采用吹灌封（BFS）技术生产无菌产品。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

《中国药典》

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录：无菌药品

《除菌过滤技术及应用指南》2018-10-01实施

《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》2018-10-01实施

《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》2020年10月21日

美国注射剂协会（PDA）第77号技术报告：运用吹灌封技术制造无菌药品

国际吹灌封操作者协会《利用吹灌封技术进行无菌药品和输液产品生产的考虑点》2012版

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吹灌封技术（简称 BFS 技术）

BFS技术是通过一体化设备将热塑性材料加热挤出，在同一模具内形成容器、灌装和密封，全过程为连续性且全自动化操作的灌装技术。

3.2

吹灌封设备（简称 BFS 设备）

将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动机器，可连续进行吹塑、灌装、密封（简称吹灌封）操作。

3.3

风淋

安装在BFS设备上的装置，至少为灌装针头与灌装点上持续提供A级空气质量的送风。

3.4

关键工艺区域

位于无菌工艺区域内的产品以及产品接触表面暴露到环境的位置。关键工艺区域取决于机械设计，包括但不限于：型坯挤出与切割区域、模具转移区域、风淋以及灌装点。

3.5

芯轴

BFS设备中一种特殊的灌装针头，有时也作用于容器成型。

3.6

型坯

由BFS设备挤出的用于形成容器的管状塑料物。

3.7

动态（操作中）

BFS设备正常运行与灌装，允许存在一定数量的人员。

3.8

静态（待机中）

在非生产状态下，空气净化系统正常运行，BFS设备输送带停止，风淋开启，挤出机加热但不运行，模具处于待机，房间无操作人员的状态。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

BFS	Blow-Fill-Seal	吹灌封
CIP	Clean in place	在线清洗
SIP	Sterilization in place	在线灭菌
HDPE	High Density polyethylene	高密度聚乙烯
LDPE	Low Density polyethylene	低密度聚乙烯
PP	Polypropylene	聚丙烯
CQA	Critical Quality Attributes	关键质量属性
CPP	Critical Process Parameter	关键工艺参数

5 BFS 设备分类及应用

5.1 分类

BFS技术是先进无菌技术之一，即在生产操作过程中不依赖于人为直接干预的技术。BFS设备可分为开放式型坯以及封闭式型坯两种类型。

5.2 开放式型坯 BFS 设备

5.2.1 开放式型坯工艺中，挤出机持续挤出型坯，除菌过滤气体（支撑气体）通过挤出头向下吹过熔融的塑料型坯内部以避免塌陷，型坯长度合适时，主模具合模并夹持型坯，开始通过模具真空成型容器主体，同时切刀切断型坯，模具快速移动至灌装工位。芯轴向下进入容器，需要时，除菌过滤的气体将吹入容器内完成成型，然后定量的产品被灌入容器。之后芯轴向上离开模具，模具的上部（头模/密封模具）合模成型，最后整套模具打开，完成成型，灌装及封口的容器脱模，见图1所示。

5.2.2 根据设备设计和产品需要，BFS产品可以单个容器、容器块或容器条的形式脱模，脱模后需进行冲切（去除废料）和分离。基于粒料的类型和用户的要求，冲切可设计为连接在模具后的装置或下游的独立设备。如将冲切设备放置在洁净室外的包装区域，以尽量减少洁净室中产生颗粒污染的可能性。

5.2.3 BFS应是一个连续性工艺，一个完整循环大约10s~20s，循环时间取决于设备设计和容器设计。

5.2.4 开放式型坯BFS设备可设计为容器吹塑、灌装在相邻的不同工位，具备多套模具在同一水平面上旋转的形式。

5.3 封闭式型坯 BFS 设备

5.3.1 封闭式型坯BFS设备在容器吹制-灌装-密封的步骤上与开放式型坯BFS设备相同，只是在每个BFS循环之间无型坯切割。产品以连续的带状形式出料，并在之后冲切并分离。芯轴直接穿过挤出头在封闭的型坯内灌装，模具在封闭型坯外合模。在封闭式型坯工艺中，已最大程度降低了人为干预和环境污染的风险。常见封闭式型坯BFS设备原理如图2所示。



- 1—型坯挤出工位
- 2—转移至吹-灌-封工位
- 3—芯轴插入/产品灌装
- 4—封口
- 5—释放容器

图1

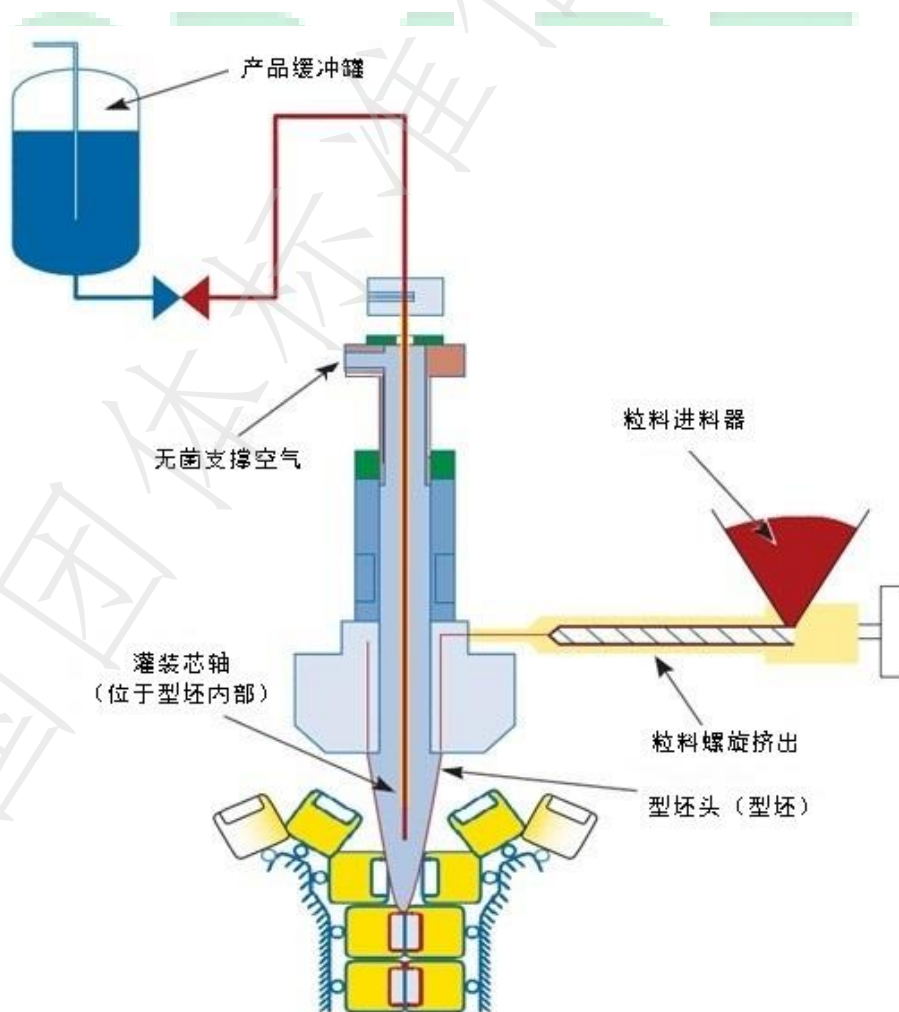


图2

5.3.2 封闭式型坯 BFS 设备挤出机挤出单个椭圆向下管状型坯的速度与模具成型速度同步，不断形成容器-灌装-封口的 BFS 循环，输出带状产品。常见封闭式型坯 BFS 设备工艺流程细节如图 3 所示。

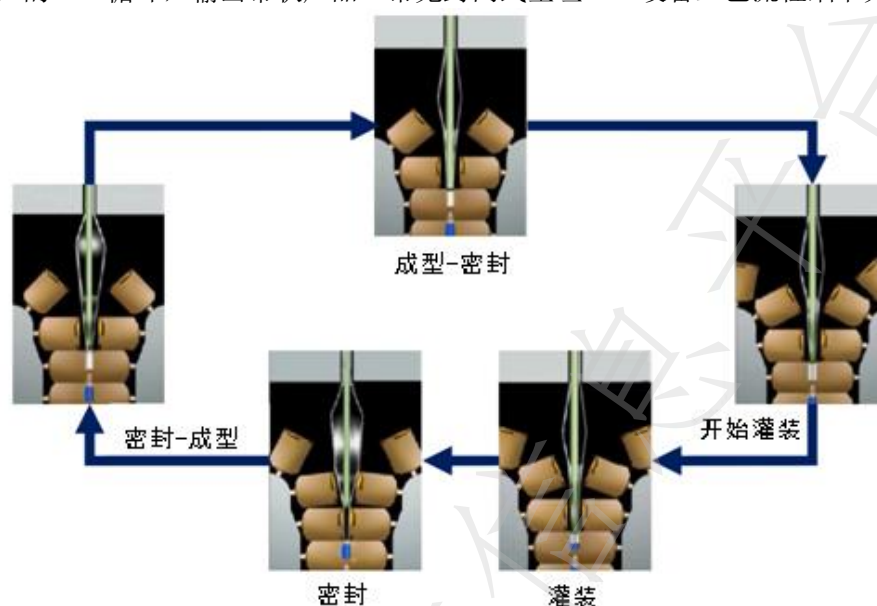


图 3

5.3.3 封闭式型坯 BFS 设备可根据需求设计为不同模具数量的机型。

5.3.4 为了保护产品免受挤出头热量的影响，芯轴应设计冷却夹套。

5.3.5 一个完整的封闭式型坯 BFS 设备循环时间大约为 2s~10s，取决于设备设计和容器设计。

5.3.6 通常将冲切设备设置在灌装室外的区域对带状产品进行分离。

5.4 产品应用

5.4.1 BFS 设备应用于眼用制剂、吸入剂、冲洗剂、注射剂等有无菌要求的液体类制剂的生产，使用者应据产品特性做 BFS 设备的选型，提出设备设计要求。

5.4.2 历史批数据表明，BFS 技术产品与玻璃容器中灌装的产品相比较(如玻璃碎片、灌装前的开口容器等)，粒子污染的影响更小。但仍应考虑对 BFS 工艺中的粒子进行控制。

5.4.3 可在产品灌装后、容器密封前加入针、胶塞、液滴控制装置等嵌入件，嵌入件应提前通过经验证的方法进行灭菌并无菌转移至设备相应工位。装载嵌入件的容器应通过经验证的方法进行净化。

5.4.4 一些 BFS 设备还具有多层共挤能力，其可以生产多层结构塑料容器以提供特殊的阻隔性能(如减少蒸汽损失或防止气体进入)满足应用要求。

5.4.5 BFS 容器在高温下成型。在设计工艺时需关注产品的温度敏感性。可通过工艺参数与设备设计降低高温对产品影响。BFS 设备也可用于蛋白质、疫苗、生物制品等热敏产品的生产。

6 设计要求

6.1 产品设计

6.1.1 非终端灭菌工艺与终端灭菌工艺设计要求

采用 BFS 技术生产无菌产品，应遵循产品注册和监管法规，选择适当的无菌工艺路线，如，注射剂可参照《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则（试行）》。

6.1.1.1 非终端灭菌工艺

无菌产品尤其是注射类产品首选工艺应为终端灭菌工艺，通过产品开发研究证明，具备下列条件，可使用 BFS 技术的非终端灭菌工艺：

- a) 产品制剂本身不适宜终端灭菌方法；

- b) 经产品研发证明,即使制剂本身是热稳定的,使用热不稳定性容器可获得患者易用性或功能效用(例如,易于给药方式的滴眼剂、人用非肠外多剂量无防腐剂药品等),但产品注册申报时应提供科学的解释、证明和研发数据记录。

6.1.1.2 终端灭菌工艺

采用BFS技术生产无菌产品,如采用终端灭菌工艺,在产品开发研究和验证阶段,应根据产品类型、塑料特性和容器设计,选择合适的灭菌方式和灭菌参数,并在灭菌完成后进行缺陷检查。

6.1.2 塑料粒料选择

6.1.2.1 用于 BFS 技术的塑料粒料应无毒、无害并适用于 BFS 设备挤出加工,目前常用的有 LDPE、HDPE 或 PP。

6.1.2.2 应选择合格的塑料粒料供应商。

6.1.2.3 选择塑料粒料应基于产品包装容器的特征(如几何学、功能性、保护性)、产品稳定性和最终用户的需求评估以下方面要素,包括但不限于:

- a) 与产品的相容性;
- b) 容器的机械特性;
- c) 加工工艺特性
- d) 阻隔性能;
- e) 灭菌耐受性。

6.1.3 包装容器设计

包装容器的设计开发过程中应关注表1所列项目。

6.1.4 初级包装和次级包装

6.1.4.1 应评估初级包装贴签的粘合剂、印刷使用的油墨迁移到产品中的可能性以及危害程度,应符合产品质量标准要求。

表1 包装容器设计参数项目表

容器参数	考虑因素	容器参数	考虑因素
形状	剂型 便于使用	热传导性	灌装体积比 塑料粒料物理特性
刚性	功能性 可使用性	产品的剂量要求	体积 给药要求 嵌入件的应用
韧性	抗裂性 密封强度	密闭特征	完整性 二次盖的使用 自排空 性能(自变形挤压式设计)
耐热性(如需要)	耐受最终灭菌方法的能力	嵌入件	产品兼容性 完整性 功能性
壁厚 ^a	气体渗透特征 水蒸汽透过率	贴签	模压、打印、激光 标签
透光性	不透明性 半透明性	次级包装的需求	气体渗透 不透明性
^a 壁厚参数与热传导性也有相关			

6.1.4.2 可使用阻隔袋(如铝箔袋)进行产品次级包装来降低产品失水、挥发性组分的损失或空气进入容器中的风险。

6.1.4.3 使用次级包装需评估次级包装与塑料容器的粘连、以及由于使用次级包装而增加的化合物(粘合剂、油墨等成分)迁移带来的风险。

6.1.4.4 产品研发阶段除应对初级包装产品的稳定性（如光照和氧敏感性）进行研究外，还应对最终完整包装的产品进行稳定性考察。

6.2 设备设计

6.2.1 关键区域的产品防护设计

6.2.1.1 关键区域控制

关键区域控制评估的特殊要素为：

- a) 无菌灌装点应维持 A 级空气质量；
- b) 开放式型坯 BFS 设备在往复区域应配备适当的保护措施。

6.2.1.2 风淋系统设计(开放式型坯 BFS 设备)

风淋系统设计(开放式型坯BFS设备)评估的特殊要素为：

- a) BFS 设备自身应装有 A 级空气风淋装置，可采用高效空气过滤器（HEPA）或筒式过滤器的方式向灌装芯轴与灌装点提供持续的 A 级洁净空气；
- b) 风淋系统过滤器下游的表面应可进行消毒或灭菌，应考虑风淋系统中微生物和悬浮粒子的监测方法；
- c) 应设计有持续监测风淋系统有效运行的措施。

6.2.1.3 气体过滤系统的设计

气体过滤系统的设计的特殊要素为：

- a) BFS 设备应设计有型坯支撑气体、药液缓冲罐气体、容器吹瓶气体（如需要）的无菌过滤装置；
- b) 生产前气体除菌过滤器及其后段管路应可进行 SIP。

6.2.2 产品通道的设计

6.2.2.1 生产运行中，液体产品应通过无菌产品通道供应给 BFS 设备的灌装系统。

6.2.2.2 所有与产品接触表面，包含缓冲罐、软管、灌装系统、过滤器壳体内表面与过滤器（根据产品特性提供）在生产开始前均应可进行 CIP 和 SIP，并设计有在线记录和监控系统。

6.2.2.3 如工艺要求产品需进行除菌过滤，应设计有正确的阀门顺序和监控，确保待灌装的产品通过除菌过滤器。

6.2.2.4 产品除菌过滤器的蒸汽冷凝水排放应设计为低点，空气应设置在高点排放。

6.2.2.5 BFS 设备与供液系统宜设计有交互系统，提供 CIP/SIP 及产品供液等交互信号，可实现产品管线 CIP/SIP 无盲管段的自动控制。

6.2.2.6 灌装芯轴的设计应避免冷却水泄漏带来的污染。

6.2.2.7 灌装定量装置最常见的为时间压力法。其他可替代的定量系统包含泵或主动替代系统，设计时需要特别关注特殊剂型产品灌装定量的特殊控制要求。

6.2.3 模具的设计

BFS设备模具应满足可生产合格容器的要求，在设计上应关注以下要点：

- a) 模具材料的耐用性和强度、热传递性、对腐蚀的敏感性；
- b) 易于加工和维护；
- c) 公用工程连接的安全性；
- d) 公用工程故障模式的监控；
- e) 有效清洁真空管道能力；
- f) 容器的完整性。

6.2.4 真空系统

6.2.4.1 除大容量容器另需要无菌气体吹入型坯内协助完成容器成型外，模具均应设计有合理的真空通道以帮助容器成型。

6.2.4.2 设计时应关注真空系统成为微生物污染源的可能性，应防止系统在关闭、清洁和灭菌时的回流现象。

6.2.5 挤出机加工

6.2.5.1 根据塑料粒料特性和产能需求，设备供应商应选择合适加工性能的挤出机。

6.2.5.2 挤出机应具备适当的保温、安全防护措施。

6.2.6 排放系统

6.2.6.1 开放式型坯 BFS 设备应设计有适当的排气系统以排除型坯切割过程产生的粒子。

6.2.6.2 如需要，应关注灌装过程中从容器中排除气体的设计。

6.2.7 冲切系统

应设计自动化的冲切系统（冲压、塑料边角料的处理），以预防冲切时对产品完整性的破坏，确保产品的完整性。设计冲切装置应关注以下因素：

- a) 容器设计；
- b) 塑料类型（可影响去边角的能力）；
- c) 灌装间环境；
- d) 接近灌装机组；
- e) 运行过程中的操作注意事项。

6.2.8 设备监控

BFS设备工艺的监控参数至少应包括：

- a) 温度：产品和气体管路的灭菌、挤出机、冷却水、液压系统；
- b) 压力：缓冲罐、产品和气体管路、挤出机；
- c) 速度：挤出机、循环时间；
- d) 风淋室压差和型坯支撑气体压力。
- e) BFS 设备应设计有操作报警日志记录，报警应分等级，涉及到设备安全性和严重影响产品无菌保障的参数报警应可自动停机。

6.2.9 液压与冷却系统

BFS设备配备的液压及冷却系统，用来驱动容器成型以及冷却，液压及冷却系统相对靠近灌装的关键区域，设备设计时应考虑设备的程序设计和适当的控制措施（如适当的预防性维护和功能确认），预防产生潜在粒子、泄漏或冷凝水对产品造成污染。

6.3 设施设计

6.3.1 洁净厂房及空气净化系统的设计

6.3.1.1 用于生产非最终灭菌产品的 BFS 设备至少应安装在 C 级洁净区，同时设备上应设置有对关键灌装区进行保护的风淋装置。用于生产最终灭菌产品的 BFS 设备至少应安装在 D 级洁净环境中。

6.3.1.2 在洁净区的环境控制条件下，BFS 设备冷却水的低温状态可能导致冷凝现象，车间通风的控制设计及设备控制，需特别关注露点，可通过覆盖保温材料或降低环境湿度，来避免冷凝物形成。

6.3.1.3 洁净室的设计应能有效去除开放式型坯 BFS 设备在管坯切割和设备运行中产生的非活性微粒，保证房间洁净度和压差维持在确认的范围内。

6.3.2 塑料粒料贮存、分配系统的设计

6.3.2.1 塑料粒料的贮存、上料应为受控区域（温度、湿度、安全性），避免因不恰当的背景环境带来的潜在污染。

6.3.2.2 塑料分配系统宜为可清洁的密闭管路输送系统，防止对塑料粒料造成二次污染和异物混入。

6.3.2.3 BFS 设备生产运行过程中产生大量的废边角料，在转运及再粉碎的过程中，应有防止交叉污染的设施设计。

6.3.3 公用工程的供应

- 6.3.3.1 BFS 设备为高度自动化设备，为保障正常运行，公用工程的参数应控制在可接受的范围内。
- 6.3.1.2 设备供应商在设备设计完成后，应提供公用工程供应需求参数，应明确说明 BFS 工艺过程中需要波动范围较窄的公用工程参数。
- 6.3.1.3 BFS 设备一般应关注以下外部公用工程的供应：
- 稳定的强电流电源（可考虑不间断电源的供应）；
 - 可为 BFS 设备提供稳定流速、压力和温度的冷却水，可满足挤出机、模具和液压系统的温度控制需求；
 - 稳定压力、流量的干燥无油压缩空气用于驱动设备控制阀；以及在除菌过滤后，作为大/小容器的吹瓶空气和型坯支撑空气；
 - 根据工艺需要，可配备惰性气体供应系统；
 - 真空和吹瓶气的协同使用，以确保模具腔内容器的正确成型和密封；
 - 清洗介质以及洁净蒸汽的供应，可满足 CIP/SIP 正常运行；
 - 设备运行产生一定的热负荷，通过空气净化系统合理的设计、控制和运行，应可维持洁净室系统必需的洁净度。

7 确认与验证

7.1 总则

BFS 设备的调试、确认和验证，原则上必须遵循行业监管规范的要求。确认和验证的范围及程度应基于风险并结合 BFS 技术特点来确定。

7.2 BFS 设备关键运行参数开发与确认

- 7.2.1 BFS 关键运行参数通常分为质量属性相关的运行参数和无菌保证相关的运行参数。
- 7.2.2 应在 BFS 工艺的开发阶段通过关键运行参数研究理解 BFS 设备运行参数对质量属性和无菌保证的影响，开发和区分关键运行参数和非关键运行参数，建立 BFS 设备关键运行参数的控制范围和报警限值，作为初始工艺验证和持续工艺验证的一部分进行测试和验证。
- 7.2.3 设备供应商应对涉及设备安全和稳定运行等的运行参数进行研究及测试，设定相关参数范围和报警限值。
- 7.2.4 设备供应商在随机设备文件中，至少应提供 BFS 设备的运行参数表，以及已完成测试的结果和最终结论，供使用者参照用于后续测试和验证。
- 7.2.5 设备使用者应基于关键运行参数研究结果，建立设备关键运行参数设置表，为每个参数建立合适的设定值、参数范围和报警限值，用于设备操作人员进行控制并记录，以确保设备关键运行参数维持在可接受范围内。

7.3 设备验证

7.3.1 关键区域气流

应对 BFS 设备采取烟雾试验的评价方式，证明其气流方式可以在最大程度上降低潜在微粒进入无菌产品的风险。

7.3.2 清洗

BFS 设备的清洗验证应遵循与其它传统无菌灌装系统相同的原理和程序。

7.3.3 灭菌

- 7.3.3.1 BFS 设备应可进行 SIP，并对灭菌程序进行定期验证，验证的结果应具有重现性。
- 7.3.3.2 在线蒸汽灭菌验证的注意事项内容应包括以下：
- 蒸汽疏水阀；
 - 系统温度分布；

- c) 温度传感器和生物指示剂数量和放置的位置；
- d) 周期性再确认；
- e) 风险评估；
- f) 程序运行确认。

7.3.4 过滤系统

7.3.4.1 BFS 设备的产品过滤系统和气体除菌过滤系统的验证和使用，应按照《除菌过滤技术及应用指南》的要求进行。

7.3.4.2 如使用高效过滤器（HEPA）为风淋室提供 A 级质量空气，应对 HEPA 进行完整性测试。

7.3.5 容器成型与灌装系统

BFS 设备的容器成型和灌装系统应有高度的一致性和重复性，设备验证时应至少对以下项目进行评估：

- a) 壁厚和瓶重；
- b) 灌装装量；
- c) 容器开口和容器功能性（方便开启、穿刺、加标识和鲁尔接头等）；
- d) 容器外观；
- e) 刻字、压花或图案（如有）；
- f) 嵌入件的检查和位置确认；
- g) 容器完整性；

7.3.6 特殊产品采用无菌配制工艺或其它灌装前产品灭菌方法

7.3.6.1 部分不适用于终端灭菌或过滤（如混悬液或高黏度溶液）的产品，应采用其它适当的无菌工艺保持或实现产品无菌，例如，无菌配制或者分装前灭菌（如：热灭菌）

7.3.6.2 分装前的灭菌工艺应按照灭菌工艺验证的要求进行验证。

7.3.6.3 BFS 使用者应通过培养基模拟试验严格评估无菌配制工艺的可接受性。

7.3.7 嵌入件

如使用嵌入件，其灭菌和无菌转移方式均应经验证。

7.3.8 挤出注意事项

7.3.8.1 BFS 设备挤出过程中，塑料粒料经过高温、高压以及把污染物包裹在塑料内的共同作用，降低了污染物（如：微粒和微生物、内毒素）与最终灌装产品接触的可能性。

7.3.8.2 使用者应评估挤出过程降低污染物的能力，为进厂物料微生物负荷水平提供依据。如采用挤出机挑战试验，需关注生产管道系统污染风险。

7.3.9 自动控制

BFS 设备的自动控制系统与其它设备的自动控制系统执行类似的确认和验证。

7.3.10 下游工艺

下游工艺对产品质量有一定的影响，应对下游工艺步骤进行确认，如：

- a) 冲切；
- b) 热印；
- c) 容器密封性检查；
- d) 外观检查；

- e) 可见异物检查¹⁾；
- f) 贴签、打印；
- g) 外包装。

7.4 设施验证

- 7.4.1 安装 BFS 设备的房间环境的验证，其程序应与其它灌装工艺设备的动态洁净环境要求类似。
- 7.4.2 辅助区域，如更衣室、生产车间和塑料粒料的贮存和上料区，都应进行适当地确认。

7.5 无菌工艺模拟试验

7.5.1 总体要求

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录1及《无菌工艺模拟试验指南》（无菌制剂）等为无菌产品的模拟灌装试验提供通用的指导，BFS设备使用者应参考以上文件。

7.5.2 模拟范围

无菌工艺模拟试验应从无菌工艺起点开始，直至无菌产品完全密封结束。所有可能对最终产品无菌性造成影响的工艺步骤都需考虑在模拟试验中，如产品制备阶段的无菌工艺步骤；可能影响容器密封完整性的处理和检测步骤（如冲切/分切、泄漏检测等）。BFS设备使用者应通过风险评估并结合产品剂型、生产工艺等因素确定无菌工艺模拟试验的起止范围。

7.5.3 无菌工艺模拟试验设计

7.5.3.1 模拟试验方法

7.5.3.1.1 BFS 设备使用者应综合考虑 BFS 技术自动化程度、设备无菌保障原理、生产管理方式、生产批量、灌装持续时间等，基于风险选择合适的模拟方法。模拟方法的设计应确保所有的模拟和干预都能够实现，以充分评估这些活动有可能引入的污染风险。

7.5.3.1.2 BFS 无菌工艺已被证明可实现超长时间运行。用于支持长时间运行的工艺模拟（培养基灌装）研究，可采用间歇方式模拟，并不需要连续灌装培养基。

7.5.3.1.3 BFS 设备使用者应基于风险并结合自身工艺及管理要求制定适宜的模拟方法，可选择以下常用的方法：

- a) 整个过程灌装培养基；
- b) 交替式：培养基与无菌注射用水切换；
- c) 间歇式：培养基灌装及灌装针不进行灌装（A级洁净气体保护需持续保持）；
- d) 产品批生产结束后，不进行拆除、清洗和灭菌，进行培养基灌装（对于可能产生抑菌性影响的情况，不推荐使用本方法）。

7.5.3.2 BFS 设备使用者应通过风险评估并结合无菌生产工艺、BFS 无菌技术、人员及干预等因素来设计无菌模拟试验的最差条件，至少包括：

- a) 最长灌装持续时间（包括干预、休息、换班等）；
- b) 容器的开口尺寸；
- c) 最长的容器敞开暴露时间；
- d) 附属嵌入件的无菌操作。

7.5.3.3 如在同一 BFS 生产线生产不同剂型、不同容器规格的产品，应采用风险评估的方式综合考虑该生产线生产产品的剂型、生产工艺、容器类型、规格大小、容器开口暴露时间、灌装速度、过程中断等环节，模拟“最差条件”工艺，进行试验方案的设计。

7.5.3.4 应注意培养基的易发泡特性，确保模具头模的密封不受影响，避免造成容器泄漏。

1) 由于 BFS 工艺所使用的塑料粒料性质可能为半透明，因此不容易进行产品的可见异物检查。粒料的选择和产品特性可能对产品和培养基灌装样品的目检带来挑战（例如，树脂透光度与颜色、混悬剂产品），特别是对注射剂产品的目检。需要根据产品剂型及相关指标进行综合考虑。

7.5.3.5 BFS 工艺的干预包括进入灌装间、灌装设备及关键区域。干预可发生于设备运行中或设备处于静态时。

7.5.3.6 BFS 设备使用者应结合自身工艺、日常生产操作等，定义干预的类型，并对干预的影响进行评估，基于干预的类型、性质和程度确定其发生时需采取的措施。固有干预包括但不限于设备灭菌后的安装、组件的供给、环境监测、灭菌后使用前的完整性测试等；纠正性干预包括但不限于调整管坯、清洁模口、排除组件堵塞等。

7.5.3.7 应定期回顾日常生产操作中干预的类型及频次，无菌工艺模拟试验须模拟“正常”生产过程中受到的不同干预，并且干预的处理及频次应能代表生产的实际情况，以考察正常生产过程无菌保证措施的有效性。

7.5.3.8 培养结束后，应对所有模拟灌装产品的结果进行检查确认。对于半透明或不透明的 BFS 容器，可采用适当的方法，如调整检查照度、使用污染前后会改变颜色的培养基、采用相同参数的透明容器替代、转移至透明容器进行观察等。无论采用何种方法，均应确保阳性容器的发现。

7.6 工艺验证

BFS的产品工艺验证原则上与其它灌装工艺类似，需结合产品质量特性可选择下列项目进行参数确认：

- a) 壁厚和瓶重：建立最大和最小参数，与空容器(未灌装)重量的相关性等；
- b) 灌装装量；
- c) 产品性能(方便开启/穿刺、分发/给药剂量)；
- d) 容器外观；
- e) 产品内可见异物；
- f) 干预/停机处理（如：重新启动是否需剔除一定数量的产品）；
- g) 容器密封性；
- h) 灌装工艺持续时间；
- i) 中控取样。

7.6.1 容器密封性测试

企业应使用最差条件挑战检漏设备的工艺参数，确认生产检漏的有效性，确保检漏方法有效且符合《化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指南（试行）》的要求。

7.6.2 灌装工艺持续时间

BFS技术支持超长时间的持续灌装（如，长达240 Hr），工艺持续时间和灌装时间的验证应纳入验证策略。

7.6.3 中控取样

BFS设备使用者应制订合理的中控取样计划，通过取样检测评价生产过程中产品质量特性。

8 运行

8.1 总则

BFS设备的运行要求应与其它工艺设备一样，以文件化的标准操作程序（SOP）确定，在开发和编制标准操作程序时，应考虑工艺、设备和设施的特性。

8.2 生产前准备

生产前准备SOP程序应至少包含以下：

- a) 无菌产品管道的准备和连接（如适用）；
- b) 设备关键部件完成清洁；
- c) 设备按已验证的程序完成 CIP/SIP；
- d) 过滤器系统按已验证的程序进行完整性测试；

- e) 设备清洁和灭菌后，防止二次污染；
- f) 在批次开始时剔除一定数量的灌装产品，以去除 SIP 后系统有可能残留的冷凝水和空气。

8.3 工艺过程控制

BFS设备生产运行过程中，应至少对以下项目进行检查、控制和记录：

- a) 装量；
- b) 壁厚；
- c) 容器重量；
- d) 容器功能；
- e) 容器外观；
- f) 设备的参数设置(设备循环时间、挤出速度、温度和压力等)；
- g) 机器操作（如：公用工程供应、风淋、灌装芯轴和模具的动作对应）
- h) 容器密封性检查；
- i) 剔除的不合格产品的数量和分类。

8.4 干预

BFS设备使用者应对所有的干预进行控制、监测和记录。

8.5 设备

8.5.1 设备关键区域表面

- 8.5.1.1 设备运行前，应对设备关键区域内（非产品直接接触，如风淋箱）的表面进行消毒或灭菌。
- 8.5.1.2 应对消毒步骤建立并维持消毒操作规程，规程应包括对消毒剂、接触时长、设备表面材质的识别和确定，以及对清洁消毒操作方式的说明，且消毒效果应经过验证。

8.5.2 产品通道的 CIP

- 8.5.2.1 应按经验证的 CIP 程序和操作 SOP，对直接接触产品的管路系统进行 CIP。
- 8.5.2.2 CIP 程序应依据产品性质和操作流程等，进行系统的评估，开发，使用合适的 CIP 程序和清洗介质、清洗周期，制定相应的 SOP 文件。
- 8.5.2.3 BFS 设备应对清洗过程中的压力、时间等关键参数进行监控和记录，
- 8.5.2.4 清洗结束后应通入经过滤的气体彻底去除管道内残留水分。

8.5.3 产品通道 SIP

生产前，应对产品管路和无菌空气管路按经验证的方法进行灭菌，并对灭菌记录进行保存。

8.5.4 挤出控制

生产过程中需对下列挤出机重要参数进行监控，以确保可生产出合格产品：

- a) 转速；
- b) 挤出机加热温度设定；
- c) 挤出机型坯头温度。

8.5.5 设备维护

- 8.5.5.1 为使设备持续正常运行，设备使用者应根据使用经验和设备供应商提供的设备维护操作手册，建立合适的设备维护计划和维护方案并有效执行。
- 8.5.5.2 应至少对以下 BFS 设备的关键系统进行有效合理的维护：
 - a) 挤出机；
 - b) 灌装芯轴（吹气、排气、灌装、冷却）；
 - c) 模具冷却系统；
 - d) 真空和排气系统；
 - e) 液压系统；

- f) 模具磨损修复；
- g) 型坯头；
- h) 密封件和隔膜片的更换。

8.6 环境监测

8.6.1 BFS 设备房间环境

8.6.1.1 BFS 设备的安装环境应符合 6.3.1 的要求，环境监测应结合 BFS 工艺进行风险评估，识别取样点并制定适宜的取样计划。

8.6.1.2 应关注可能的干预、冷却液体泄漏、生产线冷凝物产生等潜在的污染源。

8.6.2 开放式型坯 BFS 设备

8.6.2.1 BFS 设备使用者应对无菌灌装点所处的 A 级风淋的悬浮粒子和微生物进行监测，以获取悬浮粒子和微生物的总数，可采用在线连续监测或预先设定的时间间隔检测。

8.6.2.2 应对风淋装置悬浮粒子建立警戒限和行动限。

8.6.2.3 应对风淋装置的取样设计和操作进行风险评估，避免取样操作对设备运行和产品带来的潜在污染风险。

8.6.2.4 BFS 设备在生产运行过程中，会产生大量微粒，特别是开放式型坯 BFS 设备的模具运动及型坯切割时，悬浮粒子数可能介于 ISO4.8 和 ISO9 参数值之间，相对于测得的微粒数绝对值，能将微粒吹离产品的气流方式更为关键。

8.6.2.5 最关键的取样点通常为风淋装置内部或灌装点附近，在不影响环境气流的条件下，取样点尽可能的靠近灌装点。

8.6.2.6 应有持续监测空气风淋装置是否有效运行的措施，如在线压差监测报警系统

8.6.2.7 日常环境监测，表 2 为开放式型坯 BFS 设备洁净环境日常监控项目示例，如不适用，应基于风险评估对 A 级气流影响和环境影响的因素，设备使用者应自行制订取样方式和频次。

表2 开放式型坯 BFS 设备洁净环境日常监控项目（示例）

位置	方法	要求	
设备自带A级风淋	与设备安装环境的压差	≥ 10 Pa	
	浮游菌	< 1 cfu/m ³	
	悬浮粒子	≥ 0.5 μ m	3520
		≥ 5 μ m	20
表面微生物（接触 Φ 55mm） （生产结束时）		< 1 cfu/碟	
设备背景C级洁净区	悬浮粒子	参照药品生产质量管理规范（2010版）附录1无菌药品C级和D级要求	
	微生物		
	压差		
^b 仅适用于风淋装置需手动消毒的机型			

8.6.3 封闭式型坯 BFS 设备

8.6.3.1 封闭式型坯 BFS 设备没有配备传统的风淋系统，在产品的生产过程中，灌装芯轴完全密闭在型坯内，无法持续监测型坯内空气的悬浮粒子和微生物，所以，与开放式型坯 BFS 设备不同，封闭式型坯 BFS 设备没有设定传统的 A 级风淋。如果在生产过程对型坯内部空气进行取样监测，取样仪器会干扰到无菌空气的流速、压力和流向。封闭式型坯 BFS 设备如受到取样监测等此类的干预后，型坯会塌陷吸附在芯轴表面，将会导致灌装工序中断，无菌环境也不复存在。因此，如果不是在型坯内部抽取的空气样品，得到的数据是没有意义的。也可以认为，灌装过程中灌装芯轴所在的无菌环境等同于灌装密封后产品内部的空气环境。

8.6.3.2 根据封闭式型坯 BFS 设备的特性，需对产品/工艺的无菌保证措施进行系统性考虑，以证明设备的灌装环境符合要求。如：监测关键参数/报警情况，并按照经验证的方法对无菌空气过滤器的完整性进行测试。

8.7 塑料粒料

8.7.1 BFS设备使用的塑料粒料的贮存、开包、输送和分配应关注以下因素：

- a) 异物、生物负荷的污染；
- b) 温度/湿度的控制；
- c) 在线金属检测；
- d) 防止不同类型的塑料粒料的混淆。

8.7.2 设备使用者应对塑料粒料的装卸、贮存、搬运、开包、输送和分配等操作过程，制订相应的SOP操作规程。

8.7.3 设备使用者应对进厂塑料粒料微生物负荷水平进行监测(据产品剂型需要可增加内毒素监测)。

8.8 人员

8.8.1 使用BFS技术生产非最终灭菌的无菌产品时，进入BFS设备安装环境的操作人员着装应符合A/B级洁净区的式样。

8.8.2 操作人员的培训应包括GMP、卫生学和微生物学的知识，以满足从事生产或无菌产品操作的要求。

8.8.3 操作人员的培训应包括设备设置、启动和关闭等程序的设备操作说明，应了解设备产生警报的条件及处理警报所需采取的操作步骤。

8.8.4 操作人员应对设备过程风险评估中发现的风险有全面的理解。

8.8.5 操作人员需通过无菌模拟灌装试验以证实其具备按照要求完成所有干预操作的能力，取得合格操作员资格。

9 质量风险评估

9.1 总体要求

采用BFS技术生产无菌产品，风险评估应从产品设计开发阶段即开始，贯穿整个工艺设计，随产品推进到临床与商业生产。实施风险评估团队应包括BFS制造工艺领域专家。

9.2 产品设计开发阶段

9.2.1 产品关键质量属性(CQA)的确定

采用BFS技术的产品，在工艺的设计开发阶段应针对产品稳定性、包装形式、给药途径、特定的治疗目的等，确定产品的关键质量属性(CQA)。

9.2.2 产品包装容器的开发

9.2.2.1 对于采用BFS技术的产品，应基于产品剂型及预期临床使用方式，评估包装容器的功能性(如：液滴成型、易于打开、产品易于挤出等)、密封性、保护性(如对光照及氧气的防护)、相容性、渗透性等，符合国家药品监督管理局颁布的相关法规和技术指南的要求。

9.2.2.2 采用BFS技术的产品的包装容器多为半渗透性包装，在产品的设计开发阶段应对次级包装设计、标签可读性、迁移物等因素的风险进行评估。

9.2.3 识别设备关键运行参数及关键物料属性

9.2.3.1 应采用风险评估的方式确定影响产品/包装容器关键质量属性的关键运行参数(如：对包装容器成型、产品无菌性、耐热性、装量控制等产生影响的设备运行参数)、关键物料属性(如：塑料粒料的材质、物理特性等)。

9.2.3.2 基于关键物料属性、关键运行参数评估结果，为商业化生产提供可接受的控制范围，作为BFS设备相关的运行参数范围依据。

9.2.4 供应商选择与资质确认

应基于关键物料属性进行塑料粒料、标签、次级包装材料等做供应商选择和资质确认，还应对塑料粒料的运输、贮存、搬运、开包、分配的过程进行污染控制。

9.2.5 设计开发阶段的风险评估结果

设计开发阶段的风险评估结果也可用于后续关键设备（如 BFS 设备、包装设备、外观检测及检漏设备等）的 URS 开发及供应商选择。

9.3 BFS 设备设计阶段

9.3.1 通过风险评估识别关键风险点，应优先通过 BFS 设备的设计进行控制，降低和消除风险；其次应建立 BFS 设备运行的标准操作规程、预防性维护程序等过程控制措施降低风险。

9.3.2 风险评估的结果可用于用户需求标准(URS)的开发、以及确定后续对 BFS 设备的验收和测试要求。

9.3.3 BFS 设备制造商应结合产品质量风险评估结果进行设备的设计开发，如下述质量控制点：

- a) 对热敏产品(蛋白质、疫苗、生物制品与其它大分子等)的防护设计；
- b) 对关键区域液压及冷却系统的防污染设计；
- c) 对灌装区域防止产生冷凝的环境控制设计；
- d) 对关键区域气流流型的防粒子污染设计；
- e) 环境监测系统设计；
- f) 预防性维护的设计。

9.4 BFS 设备确认、运行、维护以及持续改进活动阶段

9.4.1 应在执行 BFS 设备确认期间采用风险评估的方式协助区分测试项目的关键性，并通过消除冗余或无意义的项目来提高效率。

9.4.2 应在整个 BFS 设备的生命周期内实施风险评估并适时更新，尤其是在评价偏差、纠正预防措施、计划外维修活动以及变更等事件的影响时，如：BFS 设备的低风险变更几乎不要求测试与评估，而高风险变更则需要足够的测试，来确证变更的适宜性以及有效性。

9.4.3 风险评估也可以用于 BFS 设备仪器以及部件的关键性评估，以确定恰当的维护和/或校准频率。

9.4.4 BFS 设备正常使用时应对数据进行定期备份管理，当 BFS 设备停止使用，可应用风险评估来进行数据完整性的管理，如：数据迁移或系统产生的关键数据的长期保存等。

9.5 验证过程阶段

9.5.1 工艺验证中可以应用风险评估来确定“最差条件”（如，工艺持续时间、微生物控制、容器开口大小等）、测试项目、取样频率、更为严格的工艺接受标准等。

9.5.2 灭菌验证中风险评估应关注：蒸汽疏水阀、温度分布、温度传感器和生物指示剂的放置位置等。

9.5.3 清洁验证中使用风险评估的方式确定取样方案以及取样位置(如，设备中最难清洗与干燥点)。

9.5.4 无菌工艺模拟试验中使用风险评估来进行试验方案的设计、确定模拟的“最差条件”。

9.6 生产过程

9.6.1 生产前操作，应结合对产品质量可能的影响，确定生产前需进行的操作，如评估确定哪些区域为关键表面，以及对其的清洁与消毒要求。

9.6.2 人员干预，生产过程中任何干预均应进行评估，包括进入灌装区、灌装机或关键区域。对干预的风险评估应考虑产品或灌装体系受污染的风险，以及检测微生物或非活性微粒污染的可能性。应当明确规定哪些干预需要中断灌装过程，哪些干预需要将灌装机和产品路径重新灭菌。

9.6.3 中控取样，应基于产品的质量需求，评估确定取样位置、数量、检测项目等。

9.6.4 环境监测，不同类型的 BFS 设备之间有较大差异，应结合产品风险及设备性质确定对生产环境的具体控制措施，如：环境监测项目、监测位置、监测时间、取样频率等。

9.6.5 生产过程中污染危害

9.6.5.1 BFS 设备不同工艺步骤对产品产生污染危害类型如下：

- a) 挤出：微生物/内毒素污染型坏；

- b) 灌装：环境微生物污染产品、工艺过程化学残留/微生物/内毒素污染产品；
 - c) 型坯切割：切割产生的粒子(非活性)污染；
 - d) 清洁：清洁剂残留污染产品。
- 9.6.5.2 BFS 设备污染源如下：
- a) 设计失误：旁通阀、冷却剂通道、过滤器位置；
 - b) 固有污染：风淋覆盖、模具表面（若故障时与灌装针有接触）；
 - c) 机械故障：冷却剂泄漏、油泄漏等；
 - d) 消毒/灭菌不充分：复杂的 CIP/SIP、产品管路中存在盲管或坡度不足、工艺管道中气体残留、不能在整个系统中保持最低的灭菌温度；
 - e) 操作不当：设置和控制、操作者接触灌装针头、清洁和维护。
- 9.6.5.3 生产过程中污染风险评估的关键是评价微生物或其它污染的所有来源，只有识别可能影响产品质量的所有因素(严重程度)后，才能确定危险发生的可能性以及检测的可能性。
- 9.6.5.4 运用一个简单的风险优先矩阵和相关的风险决策矩阵，可决定采用何种风险控制决策(降低或接受)。若风险降低适用，则制定相应的措施计划，若接受风险，则根据情况进行合理说明，参见附录 A 质量风险评估示例。

CPAPE

中国医药设备工程协会

附录 A
(资料性)
质量风险评估示例

A.1 预先危险分析(PHA)是一种工具,该工具基于对一个危害或故障的先前经验或知识来识别未来的危害、危险情况,和/或可能造成伤害的事件,并且预估它们在一个给定的活动、设施、产品或系统中发生的概率。该工具包括:

A.1.1 对风险事件发生可能性的识别;

A.1.2 对健康可能造成的损害或伤害程度的定性评价;

A.1.3 结合严重性和发生可能性,将各个危险排定一个相对次序;

A.1.4 识别可能的风险降低措施。

A.2 评估风险严重性(Sev)、发生概率(Occ)和检测可能性(Det)的评分标准方法示例

A.2.1 严重性是衡量危害后果的一个指标,在此阶段需要对失效的后果进行评估,见表A.1严重性(S)评分标准。

表A.1 严重性(S)评分标准

评分	标准
低	风险结果可能导致与内在质量标准、操作规程或法要求轻微不符合,对产品质量没有影响。在监管部门检查时,可能产生轻微的缺陷项或建议项。
中	风险结果可能导致与内在质量标准,程序或监管要求的不符,对产品质量造成影响或主要监管缺陷项。
高	关键质量属性(CQA)不合格,可能导致产品召回。

A.2.2 发生的可能性是列出可能发生的原因及产生所描述的失效模式的可能性。现有或类似的设计/过程历史资料可用来评估可能性,见表A.2可能性(P)评分标准。

表A.2 可能性(P)评分标准

评分 ^a	标准
低	并非经常发生或不太可能发生
中	偶尔发生
高	经常发生
^a 发生概率的评分可根据具体的风险评估来设定。(比如,每50个批次发生一次为低,每10个批次为中,每2个批次为高)	

A.2.3 可检测性是基于确定的程序控制/检查将产生的原因在失效前预防或消除可能性,见表A.3可检测性(D)评分标准

表A.3 可检测性(D)评分标准

评分	标准
低	尚未建立在线检查、测试和监控。
中	具有部分在线检查、测试和监控,在连续步骤之间检测会延迟,并且信号故障可能无法检测出来。
高	具有在线检查、测试或监控。有很大概率在各步骤中检测出故障。

A.2.4 将把严重性和可能性合在一起评价风险级别,见表A.3 风险级别次序矩阵。

表A.4 风险级别次序矩阵：严重性（S）×可能性（P）

风险等级	可能性低	可能性中等	可能性高
严重性高	风险等级 2	风险等级 1	风险等级 1
严重性中	风险等级 3	风险等级 2	风险等级 1
严重性低	风险等级 3	风险等级 3	风险等级 2

A.2.5 将风险级别和可检测性合并到一起来确定整体的风险优先性，

表A.5 风险优先性次序矩阵：风险级别×可检测性

风险优先性	检测可能性低	检测可能性中等	检测可能性高
风险等级 1	风险优先性高	风险优先性高	风险优先性中
风险等级 2	风险优先性高	风险优先性中	风险优先性低
风险等级 3	风险优先性中	风险优先性低	风险优先性低

A.2.6 通过风险优先性评价，确定风险类别，即将每个潜在危害因素根据其所产生的影响而确定对产品产生污染的最高风险优先级别。通过风险决策矩阵进行风险决策见表A.6 风险决策矩阵

表A.6 风险决策矩阵

风险类别	风险可接受度
低	风险可接受，不需要采取进一步措施。
中	应进一步调查来决定风险是否可以被降低。如果无法降低该风险，风险可被接受，应适当记录风险接受的决策。
高	必需采取一定的措施降低风险。如果一个高风险无法被进一步降低，接受此风险则要求被正式记录。

A.3 以开放式型坯 BFS 设备为例，对 BFS 设备（无菌工艺）生产的产品微生物和不溶性微粒污染的潜在风险进行评价，见表 A.7。

表A. 7 开放式型坯 BFS 设备风险评估报告示例

工艺步骤	危险	危害	严重性	危险情况	预防/检测控制	发生概率	检测可能性	风险决策	缓解措施或风险接受的合理说明	状态/责任
挤出	塑料粒料的生物负荷超标	无菌保证损失	高	粒料容器被污染 粒料分配系统内有冷凝水	粒料容器检查 塑料粒料的生物负荷检测	低	中	降低	挤出前检查粒料容器 塑料粒料贮存和转运区域温湿度进行控制	进行中-截止日期
型坯切割	型坯切割过程中产生微粒	制剂微粒污染	高	型坯切刀不够锋利或损坏	每次阶段性生产后进行预防性维护，检查型坯切刀锋利度并根据需要进行研磨 使用超声波型坯切刀，将微粒产生降至最低 在吹-灌-封密闭区域设计排放点，位于热刀切割区已灌装容器进行可见异物目检 在吹-灌-封密闭区域内进行粒子监测。 当设备报警时，操作者停止操作，调查原因	低	低	接受	风险低	不适用
容器成型	形成微粒	制剂微粒污染	高	不当的洁净送风和气流模式	烟雾试验 灌装后容器可见异物灯检 C级背景环境 在吹-灌-封密闭区域内进行粒子监测。	低	低	接受		
灌装	关键灌装区的空气被污染	制剂的微生物污染	高	风淋室的高效空气过滤器（HEPA）或微生物过滤器故障	风淋室内间歇性的环境监测 对 A 级区域进行烟雾试验 在灌装步骤，限制或无操作人员干预 每 6 个月进行预防性维护，以检查气流正确性和高效空气过滤器完整性	低	中	接受	进行持续的微生物环境监测	不适用
密封	密封不完整	制剂的微生物污染	高	产品溶液溅到密封表面	灌装系统确认、灌装工艺验证 容器和密封区域的设计 对密封处表面的产品残留进行目检 验证已密封容器的密封性能 灌装后的容器进行 100%在线检漏 最终成品制剂的无菌检验	低	低	接受		
冲切	容器不完整	漏液和微生物污染	高	冲切机故障或未对准	对灌装后产品进行人工灯检 每年对修边机进行预防性维护确认其功能正常 修边设备经过验证	低	中	降低	更新 BFS 设备安装 SOP，增加生产前冲切机功能检查和修边后空容器目视检查	尚未开始-截止日期

参 考 文 献

- [1] Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced By Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. U.S. Food and Drug Administration. 2004.
- [2] Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 6 March 2019, EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015
- [3] Guidance on the Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products by Aseptic Processing. Japanese Pharmacopeia. 2011.
- [4] General Chapter <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments USP38/ NF33. U.S Pharmacopeia. 2015
- [5] Comparison of Particulate Contamination in Glass and Plastic Ampoules of Glycyrrhizin Injections after Ampoule Cutting. Yorioka, K, et al. 3, 2009, Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 17, pp. 225-228.
- [6] Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container. 6 March 2019, EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015
- [7] Technical Report No. 1 (Revised 2007): Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control. Parenteral Drug Association. 2007.
- [8] 《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南（试行）》 2020年10月21日
- [9] Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials. European Medicines Agency. 2005, CPMP/ QWP/4359/03.
- [10] Points to Consider for Aseptic Processing: Part 2. Parenteral Drug Association. May 2016.
- [11] Technical Report No. 60 Process Validation: A Lifecycle Approach. Parenteral Drug Association. 2013.
- [12] Technical Report No. 70: Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities. Parenteral Drug Association. 2015.
- [13] Technical Report No. 69: Bioburden and Biofilm Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations. Parenteral Drug Association. 2015.
- [14] Technical Report No. 61: Steam In Place. Parenteral Drug Association. 2013.
- [15] Technical Report No. 29 (Revised 2012): Points to Consider for Cleaning Validation. Parenteral Drug Association. 2012.
- [16] Evaluation of Blow/Fill/Seal Extrusion through Processing Polymer Contaminated with Bacterial Spores and Endotoxin. Leo, Frank, et al. 3, 2004, PDA J Pharm Sci Tech, Vol. 58, pp. 147-158.
- [17] Design, development and qualification of a microbiological challenge facility to assess the effectiveness of BFS aseptic processing. Leo, F, et al. 1, 2005, PDA J Pharm Sci Technol, Vol. 59, pp. 33-48.
- [18] Guidance for Industry and FDA Staff Biological Indicator (BI) Premarket Notification [510(k)] Submissions. U.S. Food and Drug Administration. 2007.
- [19] Current practice in the operation and validation of aseptic blow-fill-seal processes. Ljungqvist, B, et al. 4, 2006, PDA J Pharm Sci Technol, Vol. 60, pp. 254-258.