

ICS

团体标准

T/SHBX

生物工艺用高阻隔耐穿刺塑料多层膜

High barrier multi-layer plastic film with puncture resistant for bioprocess

(征求意见稿)

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

上海市包装技术协会 发布

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020 给出的规则起草。

本文件由上海市包装技术协会提出。

本文件由上海市包装技术协会标准化委员会归口。

生物工艺用高阻隔耐穿刺塑料多层膜

1 范围

本文件给出了生物工艺中一次性使用系统（包括一次性储存系统、一次性配液系统、一次性无菌取样系统及一次性制剂灌装系统等）所使用的膜材的生产及技术要求。

本文件适用于生物工艺中一次性使用系统的膜材的生产及质量控制，适用范围不包含软袋输液包装等行业应用。

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。

《国外一次性技术及法规汇编》

《中华人民共和国药典》2020 年版四部（通则0904，可见异物检查法第一法（灯检法）；通则0401，紫外-可见分光光度法；通则0903，不溶性微粒检查法；通则1143，细菌内毒素检查法）

YBB00112003-2015 拉伸性能测定法

YBB00122003-2015 热合强度测定法

ASTM D-882 薄膜拉伸性能测试方法（Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting）

ASTM D-5026 塑料动态机械性能测试方法（Standard Test Method for Plastics: Dynamic Mechanical Properties: In Tension）

YBB00092003-2015 水蒸气透过量测定法

YBB00082003-2015 气体透过量测定法（检测氧气透过量、二氧化碳透过量）

ASTM F-1306 柔性阻隔薄膜和层合膜抗低速穿透测试方法（Standard Test Method for Slow Rate Penetration Resistance of Flexible Barrier Films and Laminates）

ASTM F-392 挠性阻挡层材料耐挠曲度的测试方法（Standard Practice for Conditioning Flexible Barrier Materials for Flex Durability）

USP<88> VI级医用塑料生物学测试

USP<87> 细胞毒性测试

USP<661> 塑料制品物理化学测试

ISO 10993-4 溶血性测试

BPOG Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk in Biopharmaceutical Single-Use Systems

BioPhorum Best Practices Guide for Extractables Testing of Single-Use Components

《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）》

T/CNPPA 3005-2019 药包材生产质量管理指南

ISO 9001 质量管理体系要求

GB/T 2828.1《计数抽样检验程序第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

一次性使用系统 Single-Use System (SUS)

一种工艺设备解决方案，通常由聚合材料组件装配而成，形成一个系统或单元操作，用于单次或一个阶段性生产活动。

3.2

可提取物 Extractables

在极端条件下（例如有机溶剂、极端高温、离子强度、pH、接触时间等），可以从组件材料的工艺介质接触表面提取出的化学物质。可提取物能够表征大部分（但并非全部）在工艺介质中可能见到的潜在浸出物。

3.3

BPOG

BioPhorum Operations Group (BPOG) 创建于 2014 年，前身是 2008 年成立的一个终端用户组织。BPOG 旨在为全球生物制药工业创造合作和加速效率的环境，成员涵盖超过 90 家制造商和供应商。2020 年，BPOG 出版了《生物制药工艺用一次性聚合物组件可提取物测试》最佳规范指南，成为生物制药行业对工艺中接触料液的一次性聚合物组件可提取物研究的重要参考。

4 技术要求

4.1 物理结构

膜材应为多层共挤膜或复合膜。其中，接触料液层为生物相容性良好的材料，例如超低密度聚乙烯（ULDPE）或低密度聚乙烯（LDPE）等，外侧材质包括但不限于阻隔层、抗摩擦层等。平均厚度不低于0.30mm，厚度公差不得超过±0.02mm。

膜材幅宽不低于1.0m，幅宽公差不得超过±1cm。

4.2 外观要求

膜材为单层卷膜，以自然光线明亮处正视目测，无肉眼可见的划伤、烫伤、穿孔、分层、气泡、色差等。杂质斑点数量应符合以下要求：

表 1：杂质斑点接受范围

斑点直径	接受范围
色点杂质（包括黑色、黄色等）：	
>1.0mm	不允许
0.5~1.0mm	≤4 个/m ²
0.2~0.5mm	≤6 个/m ²
无色点杂质：	
>2.0mm	不允许
1.0~2.0mm	≤10 个/m ²

产品无可见异物，如毛发、纤维、塑料碎屑等。

4.3 耐辐照性能

膜材应能够耐受 40kGr 及以下剂量的伽玛或贝塔射线辐照。在接受最大剂量（40kGr）辐照后，膜材的主要物理性能无显著变化（或变化≤±10%）。

4.4 物理性能

4.4.1 透明度

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后，膜材的透明度大于75%，以便观察一次性容器内料液的情况（《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则0401）。

4.4.2 延伸率

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后，膜材的断裂延伸率不小于250%（ASTM D-882测试标准）；

4.4.3 玻璃化温度

应标明膜材的玻璃化温度，以便评估溶液冻存应用（ASTM D-5026测试标准）。

4.5 高阻隔性

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后的膜材具有高阻隔性，其中：

4.5.1 水蒸气透过率

在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $85\% \pm 2\%$ 环境下，膜材内侧向外侧的水蒸气透过率不超过 $1.2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$ （YBB00092003-2015，第二法试验条件 A 测定）；

4.5.2 氧气透过率

在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 环境下，膜材外侧向内侧的氧气透过率不超过 $2 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ （YBB00082003-2015，第一法或第二法测定）；

4.5.3 二氧化碳透过率

在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 环境下，膜材外侧向内侧的二氧化碳透过率不超过 $40 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$ （YBB00082003-2015，第一法测定）。

4.6 耐穿刺性

4.6.1 拉伸强度

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后，膜材的纵向、横向拉伸强度平均值均不小于13MPa（YBB00112003-2015）；

4.6.2 热合强度

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后，膜材的纵向、横向10个试样热合强度平均值不小于30N/15mm（YBB00122003-2015）；

4.6.3 耐穿刺实验

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后的膜材具有良好的耐穿刺性能，其中：

抗低速穿透能力不小于18kg（ASTM F-1306 测试标准）

耐挠曲度能力在900转旋转后泄漏率小于50%（ASTM F-392 测试标准）

4.7 洁净度要求

4.7.1 不溶性微粒

根据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则 0903，不溶性微粒检查法。按照“供注射用无菌原料药”的检查法进行检测。每 1ml 润洗液中含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得超过 25 粒；含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得超过 3 粒。

4.7.2 细菌内毒素

根据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1143，细菌内毒素检查法。每 1ml 供试液中含内毒素不得过 0.25EU。

4.8 生物相容性

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后的膜材，可以通过：

USP<88> VI 级医用塑料生物学测试

USP<87>细胞毒性测试

USP<661>塑料制品物理化学测试

ISO 10993-4 溶血性测试

4.9 可提取物验证

接受最大剂量（40kGr）伽玛辐照后的膜材，按照BPOG及《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）》提出的风险评估原则和试验方法，提供单位面积膜材在规定模拟溶剂和提取条件下的可提取物数据。

可提取物报告应包含纯水、酸性提取液、碱性提取液、50%乙醇四种模拟溶剂在40度条件下提取最长不短于70天的提取条件下，所得到的提取物的定性定量结果。

4.10 生产场地

膜材生产场地现场管理，应满足药包材生产质量管理指南和ISO 9001质量管理体系的要求。

5 试验方法

5.1 试样试验的标准环境

试验方法如无特殊规定，按《中华人民共和国药典》规定的标准环境下进行，空气温度 $(23\pm 2)^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $(50\pm 10)\%$ 。

5.2 尺寸测量

对于膜材的幅宽、测试样品的膜片尺寸测量，应在自然光线目测，并用精度不低于0.5mm的有MC标识的钢板尺测量。

5.3 厚度测量

使用计量的塑料测厚仪测量。

5.4 外观检查

参考《中华人民共和国药典》2020年版四部通则0904，可见异物检查法第一法（灯检法）对检查装置、检查人员条件、检查方法的规定，对膜材产品做外观检查。结果判定参照4.2所提的外观要求。

5.5 透明度测量

根据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则0401，取产品平整部位，切成5个0.9cm×4cm的切片，分别沿入射光垂直方向放入吸收池中，加满水，并以水作为空白，按照紫外-可见分光光度法，在450nm处测定。

5.6 延伸率测量

按照ASTM D-882测试标准，测量膜材的断裂延伸率。

5.7 玻璃化温度测量

按照ASTM D-5026测试标准，测量膜材的玻璃化温度。

5.8 阻隔性评价

按照YBB00092003-2015，在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $85\% \pm 2\%$ 环境下，用第二法试验条件A测定水蒸气透过率。测试时，膜材的内表面朝向饱和盐溶液，外表面朝向电极。

按照YBB00082003-2015，在温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $50\% \pm 5\%$ 环境下，第一法或第二法测定氧气和二氧化碳透过率。测试时，膜材的外表面朝向压差法的高压室或电量分析法的被测气体一端。

5.9 拉伸强度测量

按照YBB00112003-2015，试样选择II型，试验速度（空载）选择 i. $500\text{mm}/\text{min} \pm 50\text{mm}/\text{min}$ ，测量膜材的纵向、横向拉伸强度平均值。

5.10 热合强度测量

按照YBB00122003-2015，试样制备为四面热合袋，试验速度为 $300\text{mm}/\text{min} \pm 20\text{mm}/\text{min}$ ，测量膜材的纵向、横向热合强度平均值。

5.11 耐穿刺性评价

按照ASTM F-1306测试标准测定抗低速穿透能力；按照ASTM F-392测试标准测定耐挠曲度能力

5.12 不溶性微粒检测

根据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则0903，不溶性微粒检查法。将膜材制成不小于1000 cm²内表面积的袋体，用10 ml无不溶性微粒的纯水进行润洗（润洗的比表面积>100 cm²/ml）。按照“供注射用无菌原料药”的检查法进行检测。

5.13 细菌内毒素检测

根据《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1143，细菌内毒素检查法。膜材剪成5cm×0.5cm小条，按内表面积（cm²）与水（ml）（6:1）混合，置于高压蒸汽灭菌器中，121℃±2℃保持 30 分钟，冷却后，作为供试液。

6 检验规则

6.1 抽样

膜材产品应有合理的批次定义。产品的取样原则参考GB/T 2828.1《计数抽样检验程序第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划》的要求计算取样。抽样样品做出厂检测。

6.2 检验类型

出厂检验的项目及要求应符合下表的规定。

表2 出厂检验项目及要求的

项目	要求	试验方法
外观质量	4.1、4.2	5.2、5.3、5.4
透明度	4.4.1	5.5
阻隔性	4.5	5.8
拉伸强度	4.6.1	5.9
热合强度	4.6.2	5.10
细菌内毒素	4.7.2	5.13

6.3 判定规则

各项检测的合格标准按制造商内控质量标准执行，应不低于“4 技术要求”所规定的具体指标。

出厂检验项目中，如有1项以上指标（含1项指标）不合格时，需加倍取样进行复检。

复检后，如所有项目指标都合格时，则判定该批产品为合格，如仍有1项以上指标（含1项指标）不合格时，则判定该批产品为不合格。

7 包装、贮运和标志

7.1 包装

卷膜由滚轴缠绕，滚轴直径不小于 10cm。每卷膜材由双层密封包装。每托膜材各层的卷膜由隔板隔开，隔板设有防滑设计。每托膜材的托板为塑料材质或经过无害化处理的木质材质。

7.2 运输

运输时应防止机械碰撞或接触锐利物件， 同时应避免日晒雨淋， 保证包装完好及产品不受污染。

7.3 储存

常温（10-30℃）、避光保存，保持于清洁、通风处（相对湿度20-80%）。

7.4 标志

需标明产品名称、规格、数量、货号、批号、生产厂名称、生产日期、质检签章等信息。

7.5 有效期

产品有效期不低于2年。有效期内，产品的出厂检验项目的检测结果无显著差异（或变化 $\leq \pm 10\%$ ）。

上海市包装技术协会

团体标准

生物工艺用高阻隔耐穿刺塑料多层膜

T/SHBX ×××—20××

※

上海市包装技术协会标准化委员会编印

上海市南昌路 47 号 3319 室 (200020)

电话: 021-53828605

网址: <http://www.shanghaipack.org.cn/>

邮箱: shanghaibaoxie@126.com

版权专有 侵权必究