

# 团 体 标 准

T/XXXX XXXX—2023

## 吹灌封（BFS）无菌产品生产操作技术规范

Technical specification of sterile products using blow-fill-seal (BFS)

（征求意见稿）

2023 - XX - XX 发布

2023 - XX - XX 实施

中国国际经济技术合作促进会 发 布

目 次

前言 ..... 1

1 范围 ..... 2

2 规范性引用文件 ..... 2

3 术语和定义 ..... 2

4 缩略语 ..... 3

5 分类 ..... 3

6 质量管理体系建立 ..... 3

7 工艺设计要求 ..... 4

8 包装容器材料要求 ..... 4

9 设施设备要求 ..... 4

10 环境要求 ..... 6

11 操作人员要求 ..... 7

12 包装加工要求 ..... 7

13 包装质量要求 ..... 9

附录 A（规范性） 空气洁净度级别划分 ..... 10

附录 B（资料性） 生产工艺流程图举例 ..... 11

## 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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由××××提出。

本文件由XXXX归口。

本文件起草单位：XXX、XXX。

本文件主要起草人：XXX、XXX、XXX。

# 吹灌封（BFS）无菌产品生产操作技术规范

## 1 范围

本文件规定了吹灌封（BFS）无菌产品的术语和定义、缩略语、分类、质量管理体系建立、工艺设计要求、包装容器材料要求、设施设备要求、环境要求、操作人员要求、包装加工要求、包装质量要求。

本文件适用于采用吹灌封（BFS）技术实现无菌灌装工艺的化妆品类无菌产品。

## 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。

GB/T 16292 医药工业洁净室（区）悬浮粒子的测试方法

GB/T 19001 质量管理体系 要求

YY/T 0567.1—2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求

JJF 1070 定量包装商品净含量计量检验规则

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**吹灌封（BFS）无菌产品** sterile products using blow-fill-seal (BFS)

通过吹灌封（BFS）技术，实现无菌灌装工艺的化妆品类无菌产品，包括溶液、乳液、悬浮液以及低粘度和高粘度产品，如凝胶、霜剂、软膏等。

### 3.2

**吹灌封（BFS）技术** blow-fill-seal (BFS) technology

结合常规灌装操作中通常实施的三个操作（吹塑、灌装与密封），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，全过程自动化操作，实现在无菌环境下，将灭菌后的产品完成灌装和封口的技术。

### 3.3

**关键工艺区域** critical processing zone

无菌生产区域内，产品和关键表面暴露在环境中的位置，包括但不限于型坯挤出与切割区域、模具转移区域、风淋及灌装点。

[来源：YY/T 0567.1—2013，3.12，有修改]

### 3.4

**高效空气微粒过滤器（HEPA 过滤器）** high efficiency particulate air filter; HEPA filter

微粒截获效率至少达 99.97%（即 0.3  $\mu\text{m}$  的微粒的最高穿透率为 0.03%）的截留过滤器。

[来源：YY/T 0567.1—2013，3.23]

### 3.5

**原位清洗** cleaning in place; CIP

不拆卸设备或元件,在密闭的条件下,用一定温度和浓度的清洗液对被清洗表面进行强力作用,使与物料接触的表面洗净的方法。

注:原位清洗也称为“就地清洗”、“在位清洗”。

### 3.6

**原位杀菌** sterilization in place; SIP

不拆卸设备或元件,在密闭的条件下,用一定温度和浓度的杀菌介质,或用蒸汽、热水、过热水对与物料接触的表面进行杀菌,达到预定的杀菌要求。

### 3.7

**空气洁净度** air cleanliness

以单位体积空气中某种粒径的粒子数量和微生物的数量来区分的空气洁净程度。

注:空气洁净度级别划分应符合附录 A 的规定。

## 4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

GMP: 药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice of Medical Products)

HDPE: 高密度聚乙烯 (High Density Polyethylene)

LDPE: 低密度聚乙烯 (Low Density Polyethylene)

PP: 聚丙烯 (Polypropylene)

SOP: 标准作业程序 (Standard Operation Procedure)

## 5 分类

### 5.1 吹灌封 (BFS) 无菌产品的生产工艺可分为:

- a) 终端灭菌工艺;
- b) 非终端灭菌工艺。

### 5.2 吹灌封 (BFS) 无菌产品的生产设备可分为:

- a) 开放式型胚 BFS 设备;
- b) 封闭式型胚 BFS 设备。

## 6 质量管理体系建立

### 6.1 概述

6.1.1 吹灌封 (BFS) 无菌产品的生产企业应执行适合于操作运行特性的质量管理体系,确保影响无菌处理的所有活动得到控制。质量管理体系的建立应符合 GB/T 19001 的要求。

6.1.2 应制定并实施吹灌封 (BFS) 无菌产品生产过程中的开发、确认、常规监测和控制的各个阶段的文件化程序。

6.1.3 所有文件应由指定人员进行审核和批准,并应保存开发、确认、常规监测和控制各个阶段的记录。

### 6.2 职责分配

6.2.1 吹灌封 (BFS) 无菌产品的生产企业应确保有足够数量的有资格的工作人员执行所要求的工作,而且有相应的管理层负责监督执行情况。为了评估任何需要改进的方面,管理层应定期审查质量管理体系

系的执行情况。

6.2.2 如果是由具有独立质量管理体系的组织来保证本部分要求，应规定每一方的职责和权限。

## 7 工艺设计要求

### 7.1 终端灭菌工艺

7.1.1 吹灌封（BFS）无菌产品应首选终端灭菌工艺。

7.1.2 采用终端灭菌工艺，应在产品开发研究和验证阶段，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。

### 7.2 非终端灭菌工艺

具备以下条件时，吹灌封（BFS）无菌产品可选择非终端灭菌工艺：

- a) 产品本身不适宜终端灭菌工艺；
- b) 经产品研发证明，产品不适宜使用热不稳定性容器。

## 8 包装容器材料要求

8.1 吹灌封（BFS）无菌产品的包装容器材料应无毒、无害并适用于 BFS 设备，宜使用 LDPE、HDPE 或 PP。

8.2 应根据包装容器的特性（如功能性、保护性等）、产品稳定性等因素选择合适的材料，参考因素包括且不限于：

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

## 9 设施设备要求

### 9.1 关键工艺区域的防护要求

#### 9.1.1 关键工艺区域控制

关键工艺区域控制应符合以下要求：

- a) 无菌灌装点应维持 A 级环境中；
- b) 开放式型坯 BFS 设备在往复区域宜配备适当的保护措施。

#### 9.1.2 风淋系统要求

开放式型坯 BFS 设备风淋系统应符合以下特殊要素：

- a) BFS 设备自身应装有 A 级空气风淋装置，可采用 HEPA 过滤器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) 风淋装置应有尘埃粒子的在线动态监测，监测数据应能显示记录、存储和打印。监测点数量及其布置应符合 GB/T 16292 的规定。

### 9.1.3 气体过滤系统要求

气体过滤系统应符合以下特殊要素：

- a) BFS 设备自身应有型坯支撑气体、乳液缓冲罐气体、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。

### 9.2 产品通道要求

9.2.1 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。

9.2.2 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 CIP 和 SIP，并有在线记录和监控系统。

9.2.3 如工艺要求产品需进行除菌过滤，应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。

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

9.2.5 BFS 设备与供液系统宜有交互系统，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。

9.2.6 灌装芯轴应避免冷却水泄漏带来的污染。

9.2.7 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，应特别关注特殊剂型产品灌装定量的特殊控制要求。

### 9.3 模具要求

BFS 设备模具应满足可生产合格容器的要求，应考虑以下要点：

- 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。

### 9.4 真空系统要求

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

9.4.2 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。

### 9.5 挤出机加工要求

9.5.1 根据包装容器所用的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。

9.5.2 挤出机应具备适当的保温、安全防护措施。

### 9.6 排放系统要求

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

9.6.2 如需要，应关注灌装过程中从容器中排除气体的设计。

### 9.7 冲切系统要求

冲切系统(冲压、塑料边角料的处理)应采用自动化,以预防冲切时对产品完整性的破坏,确保产品的完整性。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。

## 9.8 设备监控要求

BFS 设备的监控功能包括且不限于:

- 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。

## 9.9 液压及冷却系统

9.9.1 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)应能预防产生潜在粒子、泄漏或冷凝水对产品造成污染。

9.9.2 冷却系统使用的冷却水应可循环使用,冷却水应符合下列规定:

- a) pH 值为 7~8;
- b) 总硬度(以  $\text{CaCO}_3$  计)低于 140 mg/L;
- c) 污染物颗粒尺寸应不大于 0.1 mm;
- d) 需加入适量的防冻防腐剂。

## 10 环境要求

### 10.1 洁净厂房及空气净化系统的要求

10.1.1 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。

10.1.2 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。

10.1.3 洁净室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。

### 10.2 塑料粒料贮存及分配系统的要求

10.2.1 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。

10.2.2 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。

10.2.3 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,应防止交叉污染。

### 10.3 公用工程的供应



10.3.1 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。

10.3.2 设备供应商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。

10.3.3 BFS 设备应关注以下外部公用工程的供应：

- a) 稳定的强电流电源（可考虑不间断电源的供应）；
- b) 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；
- c) 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；
- d) 根据工艺需要，可配备惰性气体供应系统；
- e) 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；
- f) 清洗介质以及洁净蒸汽的供应，可满足 CIP/SIP 正常运行；
- g) 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。

## 11 操作人员要求

11.1 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。

11.2 操作人员的培训应包括 GMP、卫生学和微生物学的知识，以满足从事生产的要求。

11.3 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。

11.4 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。

11.5 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。

## 12 包装加工要求

### 12.1 生产工艺流程

吹灌封（BFS）无菌产品生产工艺流程举例参见附录 B。

### 12.2 生产前的准备

生产前准备的 SOP 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。

### 12.3 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 (设置循环时间、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) 容量密封性检查;
- i) 剔除的不合格产品的数量和分类。

## 12.4 干预

BFS 设备使用者应对所有的干预进行控制、监测和记录。

## 12.5 设备

### 12.5.1 设备关键区域表面

- 12.5.1.1 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。
- 12.5.1.2 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。

### 12.5.2 产品通道的 CIP

- 12.5.2.1 应按经验证的 CIP 程序和 SOP 操作, 对直接接触产品的管路系统进行 CIP。
- 12.5.2.2 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。
- 12.5.2.3 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。
- 12.5.2.4 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。

### 12.5.3 产品通道的 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。

### 12.5.4 挤出控制

生产过程中需对下列挤出机的重要参数进行监控, 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。

### 12.5.5 设备维护

12.5.5.1 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。

12.5.5.2 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。

## 12.6 环境监测

12.6.1 BFS 设备的安装环境应符合 10.1 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。

12.6.2 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。

12.6.3 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。

## 12.7 包装材料用塑料粒料

12.7.1 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。

12.7.2 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)。

## 13 包装质量要求

### 13.1 成品外观要求

13.1.1 成品容器外观应符合设计文件的要求,表面应光洁、无变形、无明显划痕等现象。

13.1.2 成品容器应壁厚均匀,密封紧实。

13.1.3 容器的封口应无高盖、歪盖、破盖、盖表面无明显划痕和缺盖等现象。

13.1.4 盖膜(如有)热封时封痕应均匀一致,无灼化、毛边和明显歪斜现象。

### 13.2 灌装精度

无菌产品灌装的平均实际含量和检测方法应符合 JJF 1070 的规定。

### 13.3 成品合格率

无菌产品灌装的成品合格率应不低于 98%。

附录 A  
(规范性)  
空气洁净度级别划分

A.1 洁净区的空气洁净度级别划分应符合表 A.1 的规定。

表A.1 洁净区空气洁净度级别

| 洁净度级别 | 悬浮粒子最大允许数(个/m <sup>3</sup> ) |         |         |         |
|-------|------------------------------|---------|---------|---------|
|       | 静态                           |         | 动态      |         |
|       | ≥0.5 μm                      | ≥5.0 μm | ≥0.5 μm | ≥5.0 μm |
| A 级   | 3520                         | 20      | 3520    | 20      |
| B 级   | 3520                         | 29      | 352000  | 2900    |
| C 级   | 352000                       | 2900    | 3520000 | 29000   |
| D 级   | 3520000                      | 29000   | 不做规定    | 不做规定    |

A.2 洁净区环境微生物监测的动态标准应符合表 A.2 的规定。

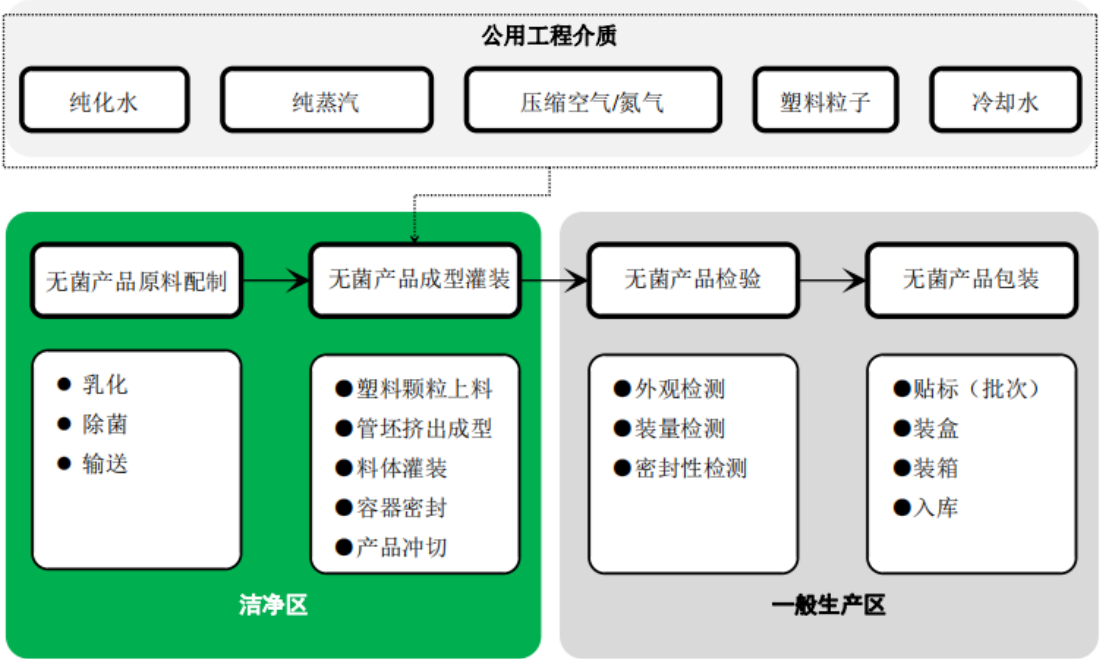
表A.2 洁净区环境微生物监测的动态标准

| 洁净度级别 | 浮游菌<br>cfu/m <sup>3</sup> | 沉降菌<br>(Φ90 mm)<br>cfu/4h | 表面微生物                |                |
|-------|---------------------------|---------------------------|----------------------|----------------|
|       |                           |                           | 接触 (Φ55 mm)<br>cfu/碟 | 5指手套<br>cfu/手套 |
| A 级   | <1                        | <1                        | <1                   | <1             |
| B 级   | 10                        | 5                         | 5                    | 5              |
| C 级   | 100                       | 50                        | 25                   | —              |
| D 级   | 200                       | 100                       | 50                   | —              |

附录 B  
(资料性)

生产工艺流程图举例

B.1 吹灌封（BFS）无菌产品生产工艺流程示例见图 B.1。无菌产品的原料配置和成型灌装在洁净区内完成。生产非最终灭菌产品的洁净区洁净度至少在 C 级，生产最终灭菌产品的洁净区洁净度至少在 D 级。一般生产区应保持干净、整洁。



图B.1 吹灌封（BFS）无菌产品生产工艺流程示例