

T/SHBX ×—××××

ICS

CCS

T/SHBX

团体标准

生物制药一次性灌装袋

Single-use Filling Bags for Biopharmaceutics

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上

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《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。

本标准由上海市包装技术协会提出。

本标准由上海市包装技术协会标准化委员会归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

本标准文本可登录上海市包装网（<http://www.shanghaipack.org.cn>）“SHBX 标准工作平台”下载。

本标准版权归上海市包装技术协会所有。未经事先书面许可，本标准的任何部分不得以任何形式或任何手段进行复制、发行、改编、翻译、汇编或将本标准用于其他任何商业目的。

生物制药一次性灌装袋

1. 范围

本文件规定了生物制药一次性灌装袋的生产、技术要求和检验方法要求，适用于抗体、疫苗、细胞与基因治疗等生物制药行业中制剂灌装阶段使用的聚合物材质的一次性灌装袋及灌装过程中的一次性工艺组件。

本文件适用于生物制药中的一次性灌装袋的生产及质量控制。

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，仅该日期或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》2025年版四部通则 0862 元素杂质

《中国药典》2025年版四部通则 0904 可见异物检查法

《中国药典》2025年版四部通则 1143 细胞内毒素检查法

《中国药典》2025年版四部通则 4002 药包材红外光谱测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4007 药包材气体透过量测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4008 药包材热合强度测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4010 药包材水蒸气透过量测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4012 药包材密度测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4204 药包材溶出物测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4206 药包材不溶性微粒测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4207 药包材溶剂残留量测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4209 药包材环氧乙烷测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4214 药包材元素杂质测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4411 药包材细胞毒性试验方法

《中国药典》2025年版四部通则 4412 药包材皮肤致敏试验方法

《中国药典》2025年版四部通则 4413 溶出度与释放度测定法

《中国药典》2025年版四部通则 4414 药包材溶血试验方法

《中国药典》2025 年版四部通则 4415 药包材急性全身毒性试验方法

GB/T 18279 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》

GB/T 18280.1-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》

NMPA 《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）》

ISO15106-2 Plastics - Film and sheeting - Determination of water vapour transmission rate - Part 2: Infrared detection sensor method 《塑料——薄膜和薄片——水蒸气透过率的测定——第 2 部分：红外探测传感器法》

ASTM D1434 Standard Test Method for Determining Gas Transmission Rate through Plastic Film and Sheeting Using a Gas Chromatograph to Analyze the Transmitted Gas 《测定塑料薄膜和薄片的透气性的标准测试方法》

USP <87> Biological Reactivity Tests, In Vitro 《体外生物反应性试验》

USP<88> Biological Reactivity Tests, In Vivo 《体内生物反应性试验》

USP<665> Polymeric Components and Systems Used in the Manufacturing of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Drug Products

USP<1665> Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 生物制药一次性灌装袋：

生物制药工艺中使用的一次性灌装袋，是一种工艺耗材组合系统，通常由灌装针、袋体、呼吸器、进液管路、泵前管路、泵管、泵后管路等材料组件装配而成，形成一个系统或操作单元。

3.2 可提取物：

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），使用浸提溶液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 生物安全性：

生物制药过程中用到的一次性使用系统在细胞毒性、致敏性、致癌性、刺激性、遗传毒性、全身毒性方面的测试和评价。

3.4 不溶性微粒：

药物制剂生产或使用过程中非故意引入的微小异物颗粒。常见于注射剂（溶液型注射液、注射用无

菌粉末、注射用浓溶液)及注射用无菌原料药中,粒径在 1 μ m-50 μ m 之间的微粒。

3.5 完整性:

包装处于未受损的状态,在封口和包装主体上不存在任何影响包装质量的泄露。

3.6 封边:

将接触表面连续的连接在一起,中间没有断开。常用的连接方法有胶水粘接,或者热力熔合。

3.7 完整性测试:

用于确认一次性系统能够满足其预期的屏障要求的测试。

4. 生产和质量要求

4.1 生产要求

制剂灌装是制药工艺环节里最后一步,也是非常关键的一个步骤;而一次性灌装袋则是这个环节里保证药品安全的核心材料,其广泛应用于抗体、疫苗、细胞与基因治疗、重组蛋白等生物制品的生产过程。一次性灌装袋产品完整性、不溶性微粒、可见异物、细菌内毒素、无菌性等理化指标及各种合规性、物理性要求十分重要,是保证药品质量的关键耗材之一。

4.2 人员要求

企业应当配备具有生物工艺中一次性使用系统相应专业知识的生产、质量、管理人员和技术人员,其中生产管理负责人、质量管理负责人及质量授权人应符合 ISO9001《质量管理体系要求》或 ISO13485《医疗器械质量管理体系》对于生产和质量负责人的要求。

4.3 厂房与设施

4.3.1 生物制药一次性灌装袋应在不低于 C 级的洁净环境下生产,可依据风险评估的结果在关键工序增加 A 级送风的额外保护。洁净环境应进行定期监控以确保达到要求。

4.3.2 洁净区的内表面(墙壁、天棚、地面和门窗)应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落,避免积尘,便于有效清洁,必要时应当进行消毒。

4.3.3 生产人员和物料出入生产车间,应有防止交叉污染的措施。进入 D 级或 D 级以上洁净区的更衣室和物料缓冲间应按气锁间设计。洁净区与非洁净区之间、不同洁净级别之间应有压差梯度,保持正压。必要时,相同洁净度级别的不同区域(操作间)之间也应当保持适当的压差梯度。

4.3.4 应设立符合要求的实验室,配备与国家规定自检项目相适应的检测、实验仪器设备。实验室的设计应当确保其适用于预定的用途,并能够避免混淆和交叉污染,应当用

足够的区域用于样品的处理、留样和稳定性考察样品的存放以及记录的保存。

4.4 物料控制

一次性灌装袋生产商应对所选材料的质量以及供应商充分评估，避免使用有毒有害的添加剂，做到从源头控制风险。生产用物料应按照风险等级分级控制，所有接触药液的物料均经过生物性评价，符合 USP VI 级，不使用动物源性的原材料，并且所有原材料都能溯源。一次性灌装袋的洁净程度与物料的洁净程度直接相关，需要严格控制其不溶性微粒、可见异物、细菌内毒素等相关指标，建议相关指标的控制要求不低于生物制药一次性灌装袋的控制标准。

一次性灌装袋应对所选材料的关键指标进行识别并进行质量控制，如生产过程中的有机溶剂残留、材料的阻隔性能等。

4.5 文件管理

4.5.1 工艺规程

大部分一次性灌装袋为定制化设计，各种一次性灌装袋的设计、生产工艺均应建立相应的控制规程，其基本内容应包含工艺流程、关键设备操作要求、中间控制方法、合格标准以及物料平衡计算方法和限度，应有相关程序规定工艺规程的制定/修改、审核和批准流程。

4.5.2 批生产记录

每批产品均应有相应的批生产记录，以记录关键生产信息和所用原料信息，用以追溯该批产品生产历史及产品质量指标控制情况。

建议根据生产情况进行一次性灌装袋的批生产检测，如以额外生产灌装袋的形式或其他可行方式。

4.6 过程控制

4.6.1 批次划分和批号编制

应建立划分产品批次的操作规程，生产批次的划分应能够确保同一批次产品质量和特性的均一性和一致性。

应建立编制生物制药一次性灌装袋批号和生产日期的操作规程，每批产品应编制批号，并确保其唯一性，在确保批产品均一性和一致性的情况下，提供给客户的商业批可以由多个生产批组成，但必须明确批号的制定原则以及可追溯性。

4.6.2 标识和可追溯性

使用的物料、中间产品或待包装产品的容器、主要设备及必要的生产车间均应贴签标识或以其他方式标明生产中的物料名称、规格和批号，应能追溯产品实现的全过

程。

4.6.3 洁净生产管理

一次性灌装袋生产商应当在工艺规程中明确，不合格的中间产品不得流入下道工序。应当加强对生产过程中影响产品质量的各个因素的控制，可以采用中间检验或者生产过程工艺参数控制的方法，确保产品质量满足标准要求。

4.6.4 产品灭菌

无菌产品应使用经过验证的灭菌工艺灭菌，以确保达到 10^{-6} 无菌保障水平，灭菌过程可根据产品特性选择辐照或其他合适的工艺。

4.7 变更管理

生产企业应建立有效的变更管理规程和相关内控文件，对变更的物料、工艺流程进行风险评估，确保变更不会对产品质量带来不利影响。

4.8 验证管理

4.8.1 验证内容

生物制药一次性灌装袋应经过完整有效的验证，证明其保护性、相容性、安全性和功能性，验证内容包括但不限于：生产工艺验证、生物相容性验证、可提取物验证、灭菌验证、完整性验证。

4.8.2 生产工艺验证

生物制药一次性灌装袋直接和灌装药品接触，且后续无其他过滤措施，因此需要验证一次性灌装袋生产工艺对颗粒物污染控制措施的有效性。内容包括但不限于关键工艺步骤中对产品可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素的控制效果和最终产品可见异物、不溶性微粒、细菌内毒素的控制效果的确认。

宜使用高洁净原材料或使用清洗、吹扫等方式控制生物制药一次性灌装袋的颗粒物水平。

4.8.3 鉴别

一般参照《中国药典》2025 年版四部通则 4002 或者通则 4012 进行材质鉴定。

4.8.4 生物相容性验证

生物制药生产工艺中一次性使用系统中所有与物料接触的材料需进行生物相容性验证，应符合生物安全相关标准的要求。按照《中国药典》2025 年版四部 通则 4411、通则 4412、通则 4413、通则 4414、通则 4415 或 USP<87>、USP<88>进行产品生物相容性等级验证试验。

4.8.5 理化性能

4.8.6 溶出物试验

溶出物试验用于评估药品包装用塑料材料的总可提取物和特定可提取物的评价。参考《中国药典》2025 版四部通则 4204 和或 USP<665>、USP<1665>和 NMPA 《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）》等相关指南和法规进行可提取物研究，并对提取方式、模型溶剂、提取比例、温度、时间等进行合理选择和设计，对可能释放的化合物和元素进行定向定量分析。需注意选择适当的分析方法，设置合理的报告限度，关注提取物的全面分析。

4.8.7 元素杂质研究

应根据其材质和生产工艺，验证已知和潜在转移的元素杂质的量。参照《中国药典》2025 年版四部通则 0862、通则 4214 和给药情况进行评估和测定，或依据 USP<665>、USP<1665>在可提取物测试中一并测试。

4.8.8 溶剂残留量测定

生物制药一次性灌装需要按照《中国药典》2025 年版四部通则 4207 的要求进行溶剂残留测定，或依据 USP<665>、USP<1665>在可提取物测试中一并测试。

4.8.9 灭菌验证

辐照灭菌的产品应按照 GB/T18280 进行灭菌验证。环氧乙烷灭菌的产品应按照 GB/T 18279 中相关要求对产品相关质量进行确认，同时参照《中国药典》2025 年版四部通则 4209 中相关方法对于环氧乙烷的残留进行测定。

4.8.10 完整性验证

一次性灌装袋完整性应经过验证，并在生产过程中进行 100%的完整性测试。

由于一次性灌装袋工作压力通常为常压，且包含有灌装针等非密闭组件，在进行完整性测试时，应在一次性灌装袋与灌装管路相连接的状态下进行，以确保整体系统的完整性。

4.9 供应商管理

应根据一次性灌装袋系统特点，建立对供应商的选择标准、流程以及管理（包括审计）规范。

5. 技术要求

5.1 外观和材质要求

5.1.1 袋体外观

按照附录 A.1.1 测定，袋体表面应光洁平整、无破损、无明显可见异物；袋体的热封部位应平整、无虚封。

- 5.1.2 管路外观
按照附录 A.1.2 测定，材质颜色均一，无杂质，无破损，无毛刺，内外表面平整无凹槽和凸起及气泡，无连续气泡带。
- 5.1.3 连接件外观
按照附录 A.1.3 测定，袋口应无破损，与膜热合部位完全封闭、牢固、平整，焊接圈不可偏出袋口边缘；连接器及其它塑料配件无破损，无毛刺，无明显可见异物。
- 5.1.4 鉴别
按照附录 A.1.4 测定，生物制药一次性灌装袋所用复合膜，其单层或各层红外光谱图应分别与对照图谱基本一致。
- 5.2 物理性能
- 5.2.1 截流夹性能
按照附录 A.2.1 测定，经辐照后完全打开无裂纹出现，关闭后应不能自行弹开。
- 5.2.2 完整性
按照附录 A.2.2 完整性测定，一定压力条件下，保持特定压力，在一定时间内压力衰减不得超出经过验证的限值。也可使用精度更高的测试方法如稀有气体示踪法等。
- 5.2.3 连接牢固度
按照附录 A.2.3 测定，各连接件之间应能承受 10N 的静态轴向拉力持续 15s，不脱落或断裂。
- 5.2.4 不溶性微粒
按照附录 A.2.4 测定，每毫升供试品中粒子直径 $>5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 的微粒数分别不应超过 50、10、1 个。
- 5.2.5 可见异物
按照附录 A.2.5 测定，每 50 毫升供试品中不应出现 $>2\text{mm}$ 的可见异物， $\leq 2\text{mm}$ 的可见异物数量不应超过 0.2 个。
- 5.2.6 热合强度
按照附录 A.2.6 测定，每个热合部位的强度应不低于 30N/15mm。
- 5.2.7 颜色变化
按照附录 A.2.7 测定。
- 5.3 生物性能
- 5.3.1 细菌内毒素
按照附录 A.3.1 测定，供试液细菌内毒素应小于 0.125EU/mL。

5.4 应用要求

5.4.1 为避免过多颗粒物，一次性灌装袋生产车间级别应至少达到 C 级条件下 A 级送风水平。

5.4.2 灌装袋与终端过滤/配液连接需使用无菌连接器进行对接，不可使用热塑管接管方式，避免不明物质析出。

5.4.3 对不同目标装量，推荐灌装针内径如下：

目标装量 (mL)	<0.5	0.5-1	1.0-1.7	1.7-7.0	7.0-12.0	12.0-22.0	22.0-35.0	>35
灌装针内径 (mm)	0.5	0.8	1.0	1.5	3.0	5.0	6.0	>8.0

备注：针对特殊物料（如粘度>20cp），灌装针内径选择时应经过测试。

备注：可采用灌装袋通过无菌连接器连接灌装管路的方式。

5.4.4 灌装管路设计需最好保证泵前管及泵管尺寸相同，管路有硬度需大于等于 50 邵氏 A，灌装泵管壁厚需与灌装泵要求匹配。

5.4.5 为避免灌装过程中滴液、气泡、装量误差等情况出现，灌装针与泵后管之间平均拉脱力不得低于 18N（含）。

5.4.6 正常一次性灌装袋不需要增加气体滤器保证内外气压平衡，若为减少灌装损失而在袋体上增加气体滤器，使用后滤器需要做完整性检查，且完整性检测结果必须通过方可放行产品。

5.4.7 阻隔性能

参照《中国药典》2025 年版四部通则 4010 或者 ISO15106-2 中的相关方法测定水蒸气透过量。参照《中国药典》2025 年版四部通则 4007 或者 ASTM D1434 中的相关方法测定气体透过量。

附录 A
(规范性)
检验方法

A.1 材料要求

A.1.1 袋体外观

将袋体置于自然光线处目测。

A.1.2 管路外观

将管路置于自然光线处目测。

A.1.3 连接件外观

将连接件置于自然光线处目测。

A.1.4 材质鉴别

取薄膜适量，用切片器切成厚度、大小适宜(小于 50mm)的薄片，置于显微红外仪上观察样品横截面，按照《中国药典》2025 年版四部通则 4002 第二法测定。

A.2 物理性能

A.2.1 截流夹

经>25kGy 剂量辐照后将管夹向开启的方向完全打开后再关闭，重复 20 次，检查是否出现断裂的情况。

A.2.2 完整性

采用压力衰减法，将产品充气至规定的压力，例如 4.5kPa，保持一段时间，例如 15min，并测试该时间内压力衰减值，压力衰减值不得超出已经过验证的限值，例如 10%。

A.2.3 连接牢固度

将生物制药一次性灌装袋连接部分一端固定，对连接部分进行静态轴向拉力拉伸测试，检查连接部分是否脱落和断裂。

A.2.4 不溶性微粒

取生物制药一次性灌装袋加入微粒检查用水，加水比例应根据应用和风险制定，应不大于产品的标识装量。

加液后，摇晃润湿袋子的每一个角落，保证注射用水浸润供试品，翻转 20 次后开启取样，按照《中国药典》2025 年版四部通则 4206 测定。

A.2.5 可见异物

取一次性使灌装袋加入注射用水，加液体积应用和风险科学制定。应不大于产品的标识

装量。加液后，摇晃润湿袋子的每一个角落，保证注射用水浸润供试品，翻转 20 次后开启取样。按照《中国药典》2025 年版四部通则 0904 可见异物检查法，在黑白背景下目视检查可见异物。

A.2.6 热合强度

按照《中国药典》2025 年版四部通则 4008 进行取样测定。

A.2.7 颜色变化

目视检查，允许有轻微黄变，不得出现其他颜色的迁移变化等。

A.3 生物性能

A.3.1 细菌内毒素

A.3.1.1 供试液制备

取一次性使用系统用袋加入注射用水，加液体积按照应用和风险科学制定，应不大于产品的标识装量。

加液后，摇晃润湿袋子的每一个角落，保证注射用水浸润供试品。37℃ 孵育 1 小时后收集浸提液测试。

A.3.1.2 细菌内毒素检测

取供试液，按细菌内毒素检查法方法 1 凝胶法测定，见《中国药典》2025 年版四部通则 1143。

T/SHBX ×—××××

参考文献

- [1] GB/T 1.1 标准化工作指导原则
 - [2] BZ/T ×—×××× ××××××××××××
 - [3] T/SHBX×—×××× ××××××××××××
-