ICS 55.040

CCS A82

T/SHBX 0xx—2025

生物制药一次性使用冻存袋

Single-Use Biopharmaceutical Freeze-Thaw Bag

（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

2025-xx-xx发布 2025-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。

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。

本文件起草单位：x。

本文件主要起草人：x。

本文件版权归上海市包装技术协会所有。未经事先书面许可，本文件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、汇编或将本文件用于其他任何商业目的。

生物制药一次性冻存袋

1. 范围

本文件给出了生物制药工艺中一次性冻存袋的术语和定义、分类、要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输和贮存等。

本文件适用于生物制药工艺中温度范围为 -196 ℃~60 ℃，在液氮环境或低温冷冻存储的以聚合物复合膜为原料制成的一次性冻存袋。

1. 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）适用于本文件。

GB/T 1.1-2025

GB/T 191 包装储运图示标志(eqvISO 780:1997)

GB/T 6543 运输包装用单瓦楞纸箱和双瓦楞纸箱

GB/T 1037塑料薄膜和片材透水蒸气试验方法杯式法(neq ASTM F1249-20)

GB/T 2918塑料试样状态调节和试验的标准环境(idt ISO 291:1997)

GB/T 6672-2001 塑料薄膜和薄片厚度测定 机械测量法(idt ISO 4593:1993)

GB/T 6673塑料薄膜和薄片长度和宽度的测定(idt ISO 4593:1992)

GB/T 2410-1980透明塑料透光率及雾度试验方法(eqv ASTMD1003:1977)

GB/T 1040.3-2006塑料拉伸性能的测定 第3部分:薄膜和薄片的试验条件(ASTM D882-18,IDT)

GB/T 8808软质复合塑料材料剥离试验方法

GB/T 9639.1 塑料薄膜和薄片抗冲击性能试验方法自由落镖法第1部分:梯级法

GB 9685食品容器、包装材料用添加剂使用卫生标准（ASTM D1709-2016a IDT）

GB/T 5009.60食品包装用聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯成型品卫生标准的分析方法

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

GB 9687食品包装用聚乙烯成型品卫生标准

GB 9688食品包装用聚丙烯成型品卫生标准

GB 12904-2003商品条码(ISO/IEC15420:2000，NEQ)

GB/T 14257-2002商品条码符号位置

GB/T 14258-2003信息技术自动识别与数据采集技术条码符号印制质量的检验(ISO/IEC15416:2000.MOD)

GB/T 16886-2022 医疗器械生物学评价

YBB00342002-2015 多层共挤输液用膜、袋通则

ISO 11137 卫生管理制品的灭菌.批准和常规控制的要求.辐射灭菌

ISO 10993 医疗器械生物学评价

ISO 9001 质量管理体系要求

ISO 15747:2018 静脉注射用塑料容器

USP<161> 医疗器械-细菌内毒素和热原检查法 （GB/14233.2-2005医用输液、输血、注射器具检验方法第2部分:生物学试验方法 EQV）

USP<87> 体外生物反应性测试

USP<88> 体内生物反应性测试

USP<661> 塑料包装系统与其组成材料

EP<3.2.2.1> 塑料容器测定聚合物材料

RoHS.Directive（EU)2015/863 有害物质限制指令

BPOG生物制药生产过程中一次性使用系统可提取物测试的标准方案

ASTM F1306-16 柔性阻挡膜和层压材料缓速渗透阻力的标准试验方法

ASTM D3985-17 用库仑传感器测量透过塑料薄膜和薄片的氧气传输速率的标准试验方法(neq GB/T1038)

ASTM D4169-16 运输集装箱和系统性能试验的标准实施规程

ASTM D1434-82 测定塑料薄膜和涂层透气性的标准试验方法

T/CNPPA 3005-2019 药包材生产质量管理指南

T/SHBX 003-2023 <制药工艺一次性聚合物组件可提取物技术规程>

<中华人民共和国药典>（2025年版）

1. 术语和定义

**3.1 一次性冻存袋**

用于生物医药中过程产物的冷冻保存，具有良好的生物相容性和特定的物理化学性能的存储袋。

**3.2 生物相容性**

经过一次性冻存袋保存后的生物产品在使用过程中与人体组织接触时，不引起不良反应的特性。

1. 分类

按照袋体适用温度将生物制药一次性冻存袋分为冷冻冻存袋和液氮冻存袋，见表1。

表1 生物制药一次性冻存袋使用温度

|  |  |
| --- | --- |
| 项目 | 使用温度 |
| 冷冻冻存袋 | -80 ℃~60 ℃ |
| 液氮冻存袋 | -196 ℃~60 ℃ |

1. 要求

5.1外观质量

取膜材适量，除去标签，将供试品置遮光板边缘处，在明视距离(指供试品至人眼的清晰观测距离，通常为25 cm)，光照度应为2000~3000 lx，应透明、光洁、无肉眼可见异物，符合生产商质量放行标准；由膜材制作的袋体，也应符合生产公司生产验收合格标准。

5.2 灭菌

按照ISO 11137的方法进行辐照灭菌处理，根据原材料的辐照耐受水平确认最高辐照剂量，剂量分布测试确认产品辐照时最高和最低剂量点位，指导日常辐照剂量监测，确保产品灭菌剂量和过程持续有效。

5.3 耐低温

选取高剂量辐照后的一次性冻存袋,装入标识体积推荐比例的纯水，观察 24 h 无漏液后放置在对应温度环境中（产品之间保持一定间距），在 7天后放置室温进行解冻，检查外观是否破损，袋子是否发生漏液。若未发生漏液，则将上述步骤循环2次。并进行对一次性冻存袋的完整性、连接牢固度、热合强度、跌落实验进行测试。

5.4 袋跌落性能

袋的跌落性能应符合表2的规定。

表2袋的跌落性能

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 包装件重量lb/g | 跌落高度/mm | 要求 |
| 0-20(0-9.1) | 381 | 无破损/无泄漏 |
| 20-40(9.1-18.1) | 330 | 无破损/无泄漏 |
| 40-60(18.1-27.2) | 305 | 无破损/无泄漏 |
| 60-80(27.2-36.3) | 254 | 无破损/无泄漏 |
| 80-100(36.3-45.5) | 229 | 无破损/无泄漏 |
| 100-200(45.5-90.7) | 178 | 无破损/无泄漏 |

5.5 机械强度

5.5.1 拉伸强度（膜） 取产品适量，按照测试方法，纵向、横向拉伸强度都需要满足13 MPa。

5.5.2 热合强度（袋） 接口通过软管和上下游管路连接，评价产品经低温冷冻后用扎带紧固软管和接头的完整性和强度。热合部位要求受到外力时不易脱落，冷冻前后连接牢固度未明显变化，热合部位的平均值不得低于30.842 N/15mm，接头连接处沿垂直方向施加20 N的拉力15s无脱落。

5.5.3 透光率（膜） 取本品平整部位，切成5个0.9 cmx4 cm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，在450 nm 处测定透光率，均不得低于75 %。

5.6 阻隔性能（膜）

阻隔性能应符合表3的规定。

表3 阻隔性能

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 冷冻冻存袋 | | 液氮冻存袋 | |
| 辐照前 | 辐照后 | 辐照前 | 辐照后 |
| 水蒸气透过率/（g/m2·24h） | ≤0.2 | ≤0.2 | ≤30 | ≤30 |
| 氧气透过率（cm3/m2·24h·0.1MPa） | ≤0.1 | ≤0.1 | ≤1600 | ≤1600 |
| 二氧化碳透过率（cm3/m2·24h·0.1MPa） | ≤0.6 | ≤0.5 | ≤3000 | ≤3000 |

5.7 物理化学性能

5.7.1 炽灼残渣 取本品适量，剪碎，精密称定 5.0 g，置于已恒重的坩埚。加热至100 ℃干燥1小时后缓缓炽灼至完全炭化，放冷，在550 ℃±50 ℃炽灼使完全灰化，移至干燥器内，放冷，精密称定后，再在550 ℃±50 ℃炽灼至恒重，遗留残渣不得过 0.05 %。

5.7.2 重金属 精密量取供试液 20 ml，加醋酸盐缓冲液(pH 3.5)2 ml，依法检查(<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则 0821第一法)，含重金属不得过百万分之一。

5.8 不溶性微粒

袋体根据<中华人民共和国药典>（2025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，不溶性微粒的检出上限见表4：

表4 不溶性微粒检测上限

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 颗粒物大小（μm） | 最大颗粒物数 （个） / 测试样品 （ml） | 注释 |
| ≥5 | 100 | 供参考 |
| ≥10 | 25 | 需满足 |
| ≥25 | 3 | 需满足 |

5.9 袋体连接牢固度测试

一次性袋子产品用扎带紧固的管路与接头的完整性完好，受到外力时不易脱落，冷冻前后连接牢固度未发生变化。

5.10 细菌内毒素

每 1 ml 在水性溶液中浸提制成袋体供试品溶液中含内毒素≤ 0.25 EU。

5.11 生物相容性

生物相容性应符合表5的规定。

表5 生物相容性

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 检测项 | 类比 | 要求 |
| 体外生物相容性 | USP<87> | 在 24 h、48 h的时间点，未表现出细胞毒反应 |
| IS010993-3 | 存在或不存在 S9 代谢激活的情况下，测试样品的提取物都不会导致每个平板的测试菌株平均回复突变数显著增加。 |
| IS010993-4 | 与血液直接接触的一次性袋子提取物均为非溶血性 |
| IS010993-5 | 在24 h、48 h和72 h 的时间点没有表现细胞毒性 |
| 体内生物相容性 | USP<88>class Ⅵ | 注射部分反应的测试分数分别为:0(生理盐水)、0(油脂)、0(生理盐水+5%乙醇)和0(聚乙二醇);体重正常且未出现除皮肤反应外的临床症状。 |
| ISO10993-6 | 三组兔子第一天至第八天的临床症状和体重均无明显变化。 |
| ISO10993-10 | 对豚鼠(48 h)和兔子(4天)进行测试未对皮肤产生局部刺激作用。 |
| ISO10993-11 | (1)3 h 内的测试免子均未出现超过或等于0.5 ℃的体温升高;  (2)未见异常临床观察，给药后各组动物体重变化均在标准要求范围内。 |

注1：医疗器械生物学评价是否检测根据生产商实际生产为准

5.13 袋体的完整性

每个一次性冻存袋产品，出厂前应100%接受完整性检测。完整性测试的方法需经过验证，以确定检测方法的灵敏度。

5.14 袋体对微生物抗渗性

一次性冷冻袋在使用过程中，应不渗透微生物。

1. 试验方法

6.1 试样状态调节和试验的环境

按GB/T 2918中规定的标准环境（温度23 ℃±2 ℃，相对湿度50 %±10 %）进行，并在此条件下进行试验。状态调节时间应不小于4 h。

6.2 外观

在自然光下，通过目视观察，需要符合生产放行标准,按可见异物检查法<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则0904)的规定进行。

6.3 灭菌

一次性系统根据IS011137/GB18280标准进行辐照验证，使用产品定义中代表产品进行过程定义，确定一次性系统达到无菌保证水平(SAL)达到10-6所需灭菌剂量，根据原材料的辐照耐受水平确认最高辐照剂量，剂量分布测试确认产品辐照时最高和最低剂量点位，指导日常辐照剂量监测，确保产品灭菌剂量和过程持续有效。

6.4 耐低温

选取3个高剂量辐照后的一次性袋体装入标识体积的纯水，观察 24 h 无漏液后放置于-80 ℃的冰箱内(产品之间保持一定间距)。在7天后放置室温进行解冻，检查外观是否破损，袋子是否发生漏液。若未发生漏液，则将上述步骤循环2次。同理，按照一次性冻存袋检测步骤选取3个高剂量辐照后的一次性液氮冻存袋，温度-196 ℃，检测一次性液氮冻存袋耐低温性能

6.5 跌落性能

袋体按ASTM D4169-16 Ⅱ级跌落的规定进行。

6.6 拉伸强度（膜）

按GB/T 1040.3的规定进行。试样采用长条形，长度为150 mm,宽度为15 mm,标距为100 mm+1 mm，试样拉伸速度(空载)为250 mm/min+25 mm/min。

6.7 热合强度（袋）

按药包材热合强度测定法<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则4008)的规定进行。

6.8 透光率（膜）

按照紫外-可见分光光度法<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则0401)的规定进行。

6.9 阻隔性能（膜）

阻隔性能按照表 6 检测参考标准进行检测。

表6 阻隔性能

|  |  |
| --- | --- |
| 项目 | 测试标准 |
| 水蒸气透过率 | 按 GB/T 1037的规定进行。试样条件温度38℃±0.6 ℃,相对湿度90%±2%。试验时将热封面朝向湿度低的一侧 |
| 氧气透过率 | ASTM D-3985 |
| 二氧化碳透过率 | ASTM D1434-1982 |

6.10 炽灼残渣 检测

按照<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则0841炽灼残渣检查法检测

6.11 重金属 检测

供试液的制备:取本品平整部分内表面积600 cm2，切成5 cm x 0.5 cm的小片，置具塞锥形瓶中，加水适量，振摇洗涤，弃去水，重复操作两次后，加水200 ml，密封，置高压蒸汽灭菌器中，121 ℃加热30 min，放冷至室温，作为供试液:另取水同法操作，作为空白液，进行试验。精密量取供试液20 ml，加醋酸盐缓冲液(pH3.5)2 ml，依照<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则 0821第一法检查。

6.12 不溶性微粒 检测

根据<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则 0903,不溶性微粒检查法。将膜材制成不小于60 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。

若是监测范围≥5μm，参考<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则 4206药包材不溶性微粒测定法进行测试。

6.13 袋体连接牢固度检测

将产品放入超低温环境中(产品之间保持间距)，冷冻7天后，在室温下，进行解冻，观察产品是否发生漏液。若未发生漏液，将袋子连接部分一端固定，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或断裂，记录脱落或断裂时承受的最大受力值，并与冷冻前数据进行对比。对比结果需要符合生产放行标准。

6.14 袋体细菌内毒素检测

按照<中华人民共和国药典>（2025年版）四部通则1143规定进行测试。

袋体供试品溶液的制备 在水性溶液中浸提制成袋体供试品溶液。通过鲎试剂与内毒素产生凝集反应的原理进行限度检测或半定量检测内毒素的方法，当测定结果有争议时，除另有规定外，以凝胶限度试验结果为准

6.15 生物相容性检测

按GB/T 16886或者USP<87>、USP<88>的规定进行。

6.16 袋体的完整性

采用压力衰减法检测。每种规格的一次性冻存袋独立测试根据产品的气体保压性能制定保压测试的起始压力。保压时间、压降判读阈值等关键参数，需经过方法开发和验证。

6.17 袋体对微生物抗渗性

按照ISO 15747:2018 annex c.2规定步骤进行检验。

1. 检验规则

7.17.1产品检验分为型式检验和出厂检验。

7.2有下列情况之一时，应按标准的要求进行全项检验。

(1)产品注册。

(2)产品出现重大质量事故后重新生产。

7.3有下列情况之一时，应按标准的要求进行除生物相容性项目检验。

(1)监督抽验。

(2)产品停产后重新恢复生产。

7.4产品批准注册后，药包材生产、使用企业在原料产地、添加剂、生产工艺等没有变更的情形下，可按标准的要求，进行除生物相容性外项目检验。

7.5产品的取样原则按《计数抽样检验程序第1部分:按接收质量限(AOL)检索的逐批检验抽样计划》(GBT2828.1-2012)的规定进行。

7.6 检验类型

出厂检验的项目及要求应符合表7的规定。

表7 出厂检验项目

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 检验项目 | 放行要求 | 检测办法 |
| 外观质量 | 5.1 | 6.2 |
| 不溶性微粒 | 5.8 | 6.12 |
| 袋体连接牢固度 | 5.9 | 6.13 |
| 细菌内毒素 | 5.10 | 6.14 |
| 袋体完整性 | 5.12 | 6.16 |

1. 标志、标签、包装、随行文件、运输和贮存

**8.1 标志和标签**

**8.1.1 内包装上应有下列标志：**

a) 制造厂商名称及商标；

b) 产品名称和规格型号；

c) 数量；

d) 生产批号和有效期；

e) 灭菌产品需标明灭菌方式。

**8.1.2 包装储运图示标志应符合GB/T 191 包装储运图示标志 的规定。**

**8.2 包装**

产品采用塑料袋密封包装，一次性使用的最小包装形式为密封包装，应保证产品无菌直至开封。包装箱应符合 GB/T 6543 要求。

**8.3 随行文件**

随行文件的一次性冻存袋完整的分析证明书信息表。

**8.4 运输**

运输工具应清洁、卫生， 产品不得与有毒、有害、有腐蚀性、易挥发或有异味的物品混装混运。搬运时应轻拿轻放， 不得扔摔、撞击、挤压。运输过程中不得曝晒、雨淋、受潮。

**8.5 贮存**

产品按包装箱上的标志堆放， 并采取固定措施。产品应放于干燥、通风、无有害气体的地方，温度宜0 ℃-30 ℃，湿度宜35 %-75 %、且无剧烈变化，严禁露天堆放。