

吹灌封（BFS）技术的无菌药品包装系统质量控制指导原则

本指导原则用于指导以塑料粒料为主要原料，采用吹灌封技术（简称 BFS 技术）生产的无菌药品包装系统的质量控制。

BFS 技术是指通过一体化设备将塑料粒料加热挤出，在同一设备内完成药品包装容器的吹塑成型、药品灌装及容器封口，且能提供无菌保障的自动化生产技术。

吹灌封设备（简称 BFS 设备）是将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动生产设备，可连续进行吹塑、灌装、密封的操作。BFS 设备有开放式型坯及封闭式型坯两种形式。

关键工艺区域是指从型坯挤出开始到容器封口结束，与无菌保障相关的工艺区域。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。

BFS 技术适用于液体灌装，包括但不限于：注射剂、吸入制剂、滴眼剂、滴鼻剂、冲洗剂等。BFS 技术生产的包装容器从成型到封口不间断工作，极少暴露在环境中，从而获得无菌保障效果。BFS 技术的关键工艺分为 5 部分：（1）挤出：塑料粒料经加热挤出，生成管坯，进入打开的吹塑模具中；（2）成型：主模具合拢，同时将容器底部密封，使用无菌压缩空气或（与）真空系统将管坯制成容器；（3）灌装：经计量单元精确计量的药品，通过特制的芯轴单元被灌入容器；（4）封口：完成药品灌装后，头模合拢，完成封口；（5）模具打开：模具打开后，容器被输送出设备，设备开始进行下一个生产周期。通过传输系统，容器被送至下一工序。

一、技术要求

BFS 技术的生产过程应按照《药品生产质量管理规范》中对无菌药品的要求开展生产，须满足对应生产药品的质量和预期用途的要求。

1.环境要求

生产最终灭菌药品时，BFS 设备至少应当安装在 D 级洁净区环境中。灌装点应至少在 C 级环境中进行。当污染控制策略确定环境对药品污染的风险比较大时，例如灌装速度慢、容器宽口径或须暴露数秒后方可灌装时，则该设备至少应安装在 C 级洁净环境，灌装点应符合 A 级条件。

30 生产非最终灭菌药品时，该设备至少应安装在 C 级洁净环境。对于开放式
31 型坯 BFS 设备，型坯在环境内敞口，因此进行型坯挤出、吹塑和密封的关键区
32 域应符合 A 级条件。灌装环境应通过合理的设计和保持，以达到动态和静态下
33 的 A 级洁净度要求。对于封闭式型坯 BFS 设备，灌装芯轴完全密闭于型坯内，
34 型坯内的灌装环境应通过合理的设计和保持，以达到动态和静态下的 A 级洁净
35 度要求。人员着装应当符合 A/B 级洁净区的式样，进入灌装间的操作人员的行
36 为应符合无菌生产操作人员的行为准则。

37 上述要求如与后续发布的药品生产质量管理规范要求不符，以最新发布的规
38 范要求为准。

39 2. 塑料粒料的要求

40 用于 BFS 技术的塑料粒料应无毒、无害，与药品包装容器的种类和给药途
41 径相匹配，并适用于 BFS 设备的挤出加工。BFS 技术的无菌药品包装系统采用
42 的塑料粒料通常有聚乙烯和聚丙烯两种。选择塑料粒料时应评价粒料及添加剂的
43 安全风险，同时应基于药品包装容器的特性、产品稳定性和最终用户的需求评估
44 以下要素，包括但不限于：（1）与药物的相容性；（2）包装容器的机械特性；
45 （3）加工工艺特性；（4）使用性能；（5）灭菌耐受性等。

46 3. 药品包装容器的设计与生产要求

47 药品包装容器的设计应考虑形状、刚性、韧性、壁厚、阻隔性能、遮光性（透
48 光性）、耐热性（如需要）等方面，以满足预期用途。

49 对于非最终灭菌生产工艺，使用经无菌预处理的组件，组件的添加应在 A
50 级洁净条件下进行，以确保关键接触表面的无菌性。

51 4. 确认与验证

52 BFS 技术确认与验证应基于质量风险管理的原则并结合 BFS 技术特点来确
53 定，落实生命周期方法，在过程中整体持续改进的基础上，达到污染控制的目标。

54 BFS 参数确认包括但不限于：（1）确定关键工艺区域的边界；（2）挤出参
55 数及模具温度的设置、维护和监控；（3）药品管道和灌装芯轴的在线清洗和在
56 线灭菌；（4）塑料粒料的控制；（5）向成型容器添加组件的无菌预处理（如相
57 关）。

58 BFS 工艺验证需结合容器和药品特性，考虑的方面包括但不限于：（1）壁

59 厚；（2）灌装量；（3）容器外观；（4）可见异物；（5）容器密封性；（6）
60 灌装工艺持续时间；（7）容器的使用性能。

61 二、质量控制

62 BFS 技术生产的药品包装系统应符合药品包装用塑料容器及组件通则（通则
63 5300）的规定。根据药品包装系统用途不同，确定质量控制项目，包括但不限于
64 以下项目，并应满足对应通则或指导原则（如通则 5301、通则 5302 和指导原则
65 9654）的要求，以保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全。

66 1.外观及尺寸

67 药品包装系统外观、规格尺寸、壁厚应符合设计及药品使用要求。

68 2.可见异物

69 按可见异物检查法（通则 0904）检查，结果应符合对应通则或指导原则的
70 相关要求。

71 3.不溶性微粒

72 按药包材不溶性微粒测定法（通则 4206）进行测试，结果应符合对应通则
73 或指导原则的相关要求。

74 4.物理性能

75 应关注透光率、水蒸气透过量、气体透过量（适用时）、机械性能项目，按
76 相应方法进行试验，应符合对应通则或指导原则的相关要求。

77 5.密封性

78 使用 BFS 技术生产的包装系统，应进行密封性考察，以确保包装系统具有
79 防止内容物损失、微生物侵入或其他物质进入的能力。应参照药品包装系统密封
80 性研究指导原则（通则 9650）进行，结果应符合对应通则或指导原则的相关要
81 求。

82 6.细菌内毒素

83 按细菌内毒素检查法应用指导原则（指导原则 9251）进行细菌内毒素测试，
84 应符合对应通则或指导原则的相关要求。

85 7.微生物控制

86 按药包材微生物检测指导原则（指导原则 9653）进行相应控制，应符合对
87 应通则或指导原则的相关要求。

88 三、包装与贮藏

89 BFS 技术生产的无菌药品包装系统的包装应符合药用要求，保存于干燥、清
90 洁处。

起草单位：中国食品药品检定研究院

联系电话：010-67095110

参与单位：中国医药设备工程协会、中国医药包装协会、华润双鹤药业股份有限公司、武汉滨湖双鹤药业有限责任公司、湖北远大天天明制药有限公司、广东洛斯特制药有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、沈阳兴齐眼药股份有限公司、瑞士罗姆来格股份有限公司、利安德巴赛尔公司

吹灌封（BFS）技术的无菌药品包装系统质量控制指导原则起草说明

一、制修订的总体思路

吹灌封技术在药品无菌保障方面具有一定优势。本次遵循国家药包材标准体系的架构思路，制定《吹灌封（BFS）技术的药品包装系统质量控制指导原则》，在参考欧美日相关法规及技术报告、《药品生产质量管理规范》有关内容的基础上，对 BFS 技术的关键工艺和生产无菌药品包装系统的质量控制提出了要求。

二、需重点说明的内容

本指导原则列出了与吹灌封直接相关的三个术语，吹灌封技术、吹灌封设备和关键工艺区域。其中吹灌封技术的定义参考了国内外标准中的相关定义。

本指导原则是在《药品生产质量管理规范》的基础上，对 BFS 技术生产的无菌药品包装系统的质量控制提出要求。因此，对于 BFS 技术的生产过程，应首先按照 GMP 中对无菌药品的要求开展生产，须满足对应生产药品的质量和预期用途的要求。本指导原则把关注点落在“无菌保障”上，参考 2022 年版欧盟 GMP 附录 1 中 8.105-8.120 的内容，规定了与无菌保障相关的环境、塑料粒料的选择、药品包装容器的设计与生产要求、工艺参数的确认和验证应满足的要求。

本指导原则列出 BFS 技术应首先满足药品包装用塑料组件及容器通则的生产和使用要求，进而根据用途不同，确定质量控制项目，应满足对应品类通则的要求，保证药品质量可控、满足临床需求和使用安全。