



杨春文 著

实用BFS技术 与 无菌制造工艺

中国商业出版社

实用BFS技术与 无菌制造工艺

杨春文 著

中国商业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实用BFS技术与无菌制造工艺 / 杨春文著. —北京 :
中国商业出版社, 2016. 10
ISBN 978-7-5044-9581-5

I . ①实… II . ①杨… III . ①无菌罐藏—生产工艺
IV . ①TS205.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 225256 号

责任编辑: 王彦

中国商业出版社出版发行
010-63033100 www.c-cbook.com
(100053 北京广安门内报国寺1号)
新华书店总店北京发行所经销
北京京华虎彩印刷有限公司印刷

* * * * *

710 毫米 × 1000 毫米 1/16 开 14.5 印张 159 千字
2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷

定价: 39.80 元

* * * * *

(如有印装质量问题可更换)

前 言

BFS技术在上个世纪六十年代出现，到目前为止，该技术已成熟，但仍在不断创新。国内外多家制造厂商瞄准了这项技术，进行不同程度的仿制。目前，制造技术成熟的厂家还是国际上的3家，其总部分别位于德国、美国、意大利。

上个世纪八十年代，中国制药企业就开始应用BFS技术。到目前为止，已经几起几落了。目前部分生产运行较稳定，部分断断续续生产，部分未生产。以上三种情形约各占1/3份额，其中，未生产部分的BFS设备，有的停在生产车间，有的存入仓库，有的转卖到药机厂，有的卖到中东地区。

需要一提的是，近几年来，BFS装备制造开始在中国升温，国内已有7家药机厂在制造。但要到达国际水准，还要在BFS技术理解与设计上下功夫。国产BFS的特点之一是：完全仿造或几乎全部仿造某个机型的产品，其无菌保证性能相对可靠；而进行了一些所谓的“改造与创新”的BFS设备，其性能令人担忧。

BFS技术及其运用不理想的原因有：法规的更新与理解问题；对BFS技术的掌握问题；以及BFS技术制造与应用标准问题等。但目前，中国还没有一本系统介绍BFS技术与应用的专业书籍。因为没有彻底搞懂BFS技术的原理及其功能，不能将先进的技术与相应的法规、产品工艺、生产管理结合，没有真正意义的BFS技术及其应用标准，所以，在应用中就出现了许多问题。如，设备选型、车间设计、相关验证等常常偏离具体BFS机型，偏离具体产品剂型及包装形式，偏离相应法规，偏离BFS装备的使用需求等，最终造成应用上的困难。

业界的朋友都在抱怨BFS技术的相关信息很少，国内国际均没有一本系统介绍BFS技术及其应用的书籍。一些朋友也希望本人能够写一本关于

BFS技术及其应用的书籍，这也为我写此书增添了动力。此书写作之初，我即为自己制定了两个标准：其一，要具有很强的专业性与实用性，力争做到对BFS装备用户、无菌制剂制造者、BFS装备制造者、无菌工艺设计者、相关的现场检查人员、相关专业的研修人员等，都有很好的指导或参考意义；其二，在确保系统性的前提下，尽可能地把其他书籍（或资料）中缺少的内容写清楚。文中会有不足之处，敬请指正与谅解。

杨春文
2016.8.18

目 录

上篇 实用 BFS 技术

第一章 BFS 技术简介

1. 1. BFS 技术的共同点介绍	1
1.1.1. 欧盟 GMP 对 BFS 技术的定义	1
1.1.2. 普通型 BFS 装备的主要组成部分	1
1.1.3. BFS 技术具备的性能	1
1. 2. BFS 装备的不同结构形式	2
1.2.1. 模具往复式	2
1.2.2. 模具旋转式的 BFS	2
1. 3. 包材与包装形式	3
1. 4. 其他	3
1. 5. 中国制造的 BFS 装备现状	3
1. 6. BFS 技术的无菌保证原理	4
1.6.1. 大容量产品的无菌灌装过程	4
1.6.2. 小容量产品的无菌灌装过程	5
1.6.3. 模具旋转式的无菌灌装过程	6

第二章 BFS 技术的优势与应用简介

2. 1. BFS 技术的优势	7
2.1.1. BFS ioa (国际吹灌封操作者协会) 的表述	7

2.1.2. PDA 相关调研	7
2.1.3. BFS 技术应用优势的深入解读	8
2.2. BFS 技术应用的关注点	9
2.2.1. 良好的 BFS 装备	9
2.2.2. 准确的选型	9
2.2.3. 良好的工艺设计	9
2.2.4. 可靠的验证	10
2.2.5. 良好的运行维修管理	10

第三章 BFS 装备的设计

3.1. BFS 装备应满足产品工艺与药品包装的需求	11
3.1.1. 产品工艺的要求	11
3.1.2. 包装容器的要求	12
3.1.2.1. 包装材料选择需要考虑的内容	12
3.1.2.2. 容器开发设计遵循的内容	12
3.1.2.2.1. 一般要求	12
3.1.2.2.2. 常见的包装形式参考	13
3.1.3. 结合产品选包材	14
3.1.3.1. 一般特性要求	14
3.1.3.2. 阻隔性能要求	14
3.1.3.3. 灭菌特性要求	14
3.1.3.4. 加工特性要求	14
3.1.3.5. 组合盖部分	15
3.1.3.6. 输液包装容器出厂检测举例	15
3.1.4. 国内外法规现状与执行状况	15
3.1.4.1. 相关信息分享	15
3.1.4.2. BFS 技术涉及的相关法规与探讨	16

3.2. BFS 装备的设计	20
3.2.1. 产品因素	20
3.2.2. 风淋系统	20
3.2.3. 灌装系统	21
3.2.4. 产品路径	21
3.2.5. 挤出机部分	22
3.2.6. 模具部分	22
3.2.7. 装备的监控	23
3.2.8. 容器切边与传输	23
3.2.9. 综合考虑	24

第四章 BFS 灌装车间工艺设计简介

4.1. 相关生产设备设施的考虑	25
4.1.1. 配液系统	25
4.1.2. 产品过滤	25
4.1.3. 加盖（焊盖、旋盖）	25
4.1.4. 灭菌（热处理）	25
4.1.5. 灯检	26
4.1.6. 检漏	26
4.1.7. 贴签	26
4.2. 辅助系统的考虑	26
4.2.1. 环境设施设计	26
4.2.1.1. 无菌加工区域	26
4.2.1.2. BFS 技术涉及的两个环境概念	26
4.2.1.3. 关于 BFS 设备上方设置“保护区”的探讨	27
4.2.2. 着装与入退	27
4.2.3. 辅助区域	28

4.2.4. 塑料颗粒的储存、输送、使用	28
4.2.5. 公用工程	28

第五章 确认与验证

5.1. BFS 灌装工艺验证的关注内容	29
5.2. BFS 装备的几个关键验证项目	30
5.2.1. 挤出机	30
5.2.2. 灌装系统确认的部分项目	30
5.2.3. 介质灌装	30
5.2.3.1. 与传统培养基灌装相同部分	30
5.2.3.2. 特别说明部分	30
5.2.4. 清洗验证	31

第六章 生产运行

6.1. 生产操作	32
6.1.1. 组合盖部分	32
6.1.1.1. 组合盖生产前的准备	32
6.1.1.2. 确认领入批号、数量，按规程实施供给	32
6.1.1.3. 生产结束后总计，注明异常情况	32
6.1.2. 塑料颗粒部分	32
6.1.2.1. 生产前的塑料颗粒准备	32
6.1.2.2. 确认领入批号、数量，按规程进行供给	32
6.1.2.3. 生产结束后总计，注明异常情况	32
6.1.3. 产品灌装部分	33
6.1.3.1. 生产前准备	33
6.1.3.2. 灌装前的操作与确认	33
6.1.3.3. 灌装过程中的确认	33

6.1.4. 生产运行过程中的干预	33
6.1.4.1. 根据 BFS ioa 的意见, BFS 技术有 3 个干预内容	33
6.1.4.2. 干预可能发生的情况	34
6.1.4.3. 举例描述	34
6.2. 装备的维修保养	35
6.3. 培训	35

第七章 风险评估

7.1. 造成 BFS 工艺产品污染的可能因素	36
7.2. 风险对策	37

第八章 相关要点

8.1. BFS 装备制造的技术要点参考	38
8.2. 用户对 BFS 装备的验收要点参考	39
8.3. BFS 灌装车间设计的技术要点参考	40
8.4. BFS 灌装工艺现场检查的技术要点参考	41

下篇 实用无菌制造工艺

第一章 BFS 技术在中国的制造与应用状况简介

1.1. 应用历程的几个阶段	44
1.2. 中国的 BFS 制造技术	45
1.3. 提升中国 BFS 技术的制造与应用水平	45
1.3.1. 对 BFS 技术及其应用的科学的、系统的认识	46
1.3.2. 提升 BFS 装备本身的基本功能	46

1.3.3. 提升 BFS 技术应用水平的方法探讨	47
1.3.3.1. 共同推进 BFS 技术	47
1.3.3.2. 从 BFS 工艺线的稳定入手	48
1.3.3.3. 迈向车间整体自动化	48

第二章 无菌产品工艺与法规

2.1. 无菌制剂的注册	49
2.1.1. 产品注册	49
2.1.2. 目前国内 BFS 技术灌装的产品	49
2.1.3. 应用 BFS 技术的三个关键法规介绍	49
2.1.3.1. 国家对注射剂的规定	49
2.1.3.2. 水溶液产品灭菌选择决策树	50
2.1.3.3. 包材的相容性“决策树”	52
2.1.4. 药企在注册中曾经的困惑	52
2.1.4.1. 法规理解不足	52
2.1.4.2. 客观因素	52
2.1.5. 注册课题解决的可能性探讨	52
2.1.5.1. 法规层面	52
2.1.5.2. 制药企业与药机企业可采取的措施	52
2.2. 无菌工艺的制造要求	53
2.2.1. 无菌制剂的种类	53
2.2.2. 应用 BFS 技术的几种产品工艺流程	53

第三章 车间工艺设计

3.1. 目前国内 BFS 制药车间的设计状况	59
3.2. 满足基本的运行条件	62
3.3. BFS 灌装线设计的特殊考虑	62

3.4. 公用工程参数计算	65
3.5. BFS 装备与配液系统的衔接	68
3.6. 生产与出勤安排	68
3.7. BFS 灌装工艺的布局	70
3.7.1. BFS 灌装工艺布局与基本要求	70
3.7.2. 黑白分区布局注意点	70
3.7.3. 生产设备空间（立体黑白分区）布局	70
3.7.4. 公用工程空间布局	71
3.8. 过滤器	71
3.9. 国外 BFS 制药车间设计简介	72
3.9.1. 理念与目标	72
3.9.2. 设计涵盖的基本内容	73
3.9.3. 国外 BFS 灌装线的特点	74
3.9.4. 概念设计内容举例	74

第四章 BFS 灌装系统

4.1. BFS 装备的用户要求（URS）	79
4.1.1. BFS 装备的 URS 作用	79
4.1.2. BFS 技术 URS 编写的基本要点参考	79
4.1.2.1. BFS 的验收标准	80
4.1.2.2. 其他重要信息	81
4.1.2.3. BFS 综合信息调研一览表	82
4.1.2.4. 当前中国药企在 BFS 装备 URS 制定方面的缺陷	85
4.1.2.4.1. URS 制定的缺陷	85
4.1.2.4.2. 不合格 URS 的风险	85
4.1.2.4.3. 影响 BFS 线稳定、高效运行的因素	85

4.1.2.5. BFS 装备订购的最终评价	86
4.2. 包材的选择	89
4.2.1. 塑料颗粒的初选	89
4.2.2. 塑料颗粒与包装容器的要求	89
4.2.2.1. 塑料颗粒的要求	89
4.2.2.2. 容器要求	90
4.2.3. 相容性决策树	90
4.2.4. BFS 技术常用塑料颗粒的品牌与性能对照	93
4.2.5. 组合盖的样式与性能要求	94
4.2.6. 包材的注册申请	95
4.2.6.1. 咨询	95
4.2.6.2. 目前申报的具体要求	95
4.3. FAT 与 SAT	97
4.3.1. FAT, 即在供应商工厂内试运行、验收	97
4.3.1.1. 验收	97
4.3.1.2. 培训	97
4.3.2. SAT	98
4.3.2.1. 拆箱验收	98
4.3.2.2. 安装调试	98
4.3.2.3. 注意系统联动运行	98
4.3.2.4. 培训的深化	98
4.4. 确认与验证	98
4.4.1. 法规解读与实施关注点	98
4.4.1.1. 制药工艺的确认与验证规定	98
4.4.1.2. 法规的解读	99
4.4.1.3. BFS 技术工艺验证的关注点	99

4.4.1.3.1. 目标明确	99
4.4.1.3.2. 验证实施的总体要求	100
4.4.2.BFS 工艺验证技巧	100
4.4.2.1. 向用户要求 (URS) 要依据	100
4.4.2.2. 根据工艺与技术的特点, 确定验证方案	101
4.4.2.2.1. 不同类型无菌工艺对照	101
4.4.2.2.2. 不同灌装技术的输液工艺对照	102
4.4.2.2.3. 不同产品工艺、制造技术的设计与验证关注点	102
4.4.2.3. 按系统拆分后进行确认	104
4.4.2.3.1. 按功能拆分后再确认	104
4.4.2.3.2. 按专业性进行拆分后确认	105
4.4.2.4. 整个装备的确认与验证	107
4.4.2.5.BFS 工艺线部分验证项目	107
4.4.2.6. 成本与质量统一考虑	108
4.4.2.7. OQ、PQ 及整条工艺线的同步进行	109
4.4.2.8. 数据的再利用	109
4.4.2.9. 批记录的准备	109
4.4.3. 具体验证内容与案例	109
4.4.3.1. IQ 确认的主要内容	109
4.4.3.2. OQ 确认的主要内容	110
4.4.3.3. PQ 的实施	110
4.4.3.3.1. 要点	110
4.4.3.3.2. 主要考察项目	110
4.4.3.3.3. 相关标准设定与确认	111
4.4.3.3.4. 主要仪器	111
4.4.3.3.5. BFS 工艺线 PQ 的现场记录与分析	112
4.4.3.4. 培养基灌装实施要点参考	113

4.4.3.4.1. 灌装前准备	114
4.4.3.4.2. 灌装过程中	114
4.4.3.4.3. 灌装后	114
4.4.3.5. BFS 灌装线清洗验证	115
4.4.3.5.1. 清洗验证的目的	115
4.4.3.5.2. 清洗验证的工作内容	115
4.4.3.5.3. 清洗方法确认	115
4.4.3.5.4. 验证实施标准	115
4.4.3.5.5. 取样范围与时限的考虑	116
4.4.3.5.6. 取样与检测	117
4.4.3.5.7. 相关文件	117
4.4.4. 国内外 BFS 灌装线验证情况简介	117
4.4.4.1. 内资企业验证情况	117
4.4.4.2. 外资药企的验证与生产运行情况	118
4.4.4.3. 应用好 BFS 技术的关键因素探讨	118
4.5. BFS 灌装工序操作流程	119

第五章 BFS 工艺线上的相关生产的设备

5.1. 配制系统	120
5.1.1. 配液系统的 URS	120
5.1.2. 配液系统的设计	121
5.1.2.1. 固定配制系统	123
5.1.2.2. 移动送液罐系统	123
5.1.2.3. 移动投料罐系统（图略）	125
5.1.2.4. 混悬液配制系统	125
5.1.3. 配液系统的验证	125
5.1.3.1. 配液系统的 OQ	126

5.1.3.2. 配液系统的 PQ	127
5.1.4. 配制工序生产操作流程	128
5.2. 灭菌系统	128
5.2.1. 灭菌柜的选型 (URS)	128
5.2.1.1. 无菌制造工艺常用灭菌 (杀菌) 技术比较	128
5.2.1.2. 混合蒸汽灭菌柜与水浴灭菌性能比较	128
5.2.2. 灭菌工艺验证	132
5.2.2.1. 灭菌工艺验证简要描述	132
5.2.2.2. BFS 灌装品灭菌验证的注意点	132
5.2.2.3. 灭菌工艺验证项目与案例	133
5.2.2.3.1. 灭菌柜的 OQ 项目 (混合蒸汽灭菌)	133
5.2.2.3.2. 产品灭菌 PQ 项目	133
5.2.2.4. 灭菌验证的案例	133
5.2.3. 产品灭菌工艺流程	134
5.3. 灯检	135
5.3.1. 灯检方式	135
5.3.2. 人工灯检的要点	135
5.3.3. 关于不合格品	136
5.3.4. 灯检工序的工艺验证	138
5.4. 检漏	138
5.4.1. 几种在线的检漏方式	138
5.4.2. BFS 技术灌装品最常用的两种在线检测方式	140
5.4.3. 检漏装备选型与应用的关注点	140
5.4.4. 检漏机验证实施要点	141
5.4.4.1. 真空检漏装备验证实施要点	141
5.4.4.2. 高压发电检漏装备验证实施要点	141

5.5. 产品包装工序.....	142
------------------	-----

第六章 无菌制剂的生产运行维护管理

6.1. 工艺制造的运行管理	144
6.1.1. 现场的质量控制简介	144
6.1.1.1. 影响产品质量的因素	144
6.1.1.2. 企业内部标准设定	144
6.1.1.3. 制定相应记录.....	144
6.1.1.4. 制定相应标识.....	144
6.1.2. 生产运行管理.....	145
6.1.2.1. 计划的制定.....	145
6.1.2.2. 无菌工艺线的可靠运行	146
6.1.2.2.1. 运行不稳定的后果	146
6.1.2.2.2. 保证生产稳定运行的条件	146
6.1.2.2.3. 运行状态的监控	146
6.1.2.2.4. 不同工艺环节的控制点归纳	146
6.1.2.3. 造成 BFS 灌装工艺产品污染可能因素的汇总	150
6.1.2.4. 车间环境控制.....	151
6.1.2.5. 无菌制剂车间防止差错的措施	152
6.2. 药企装备的运行维护管理.....	152
6.2.1. 运行维护的分工探讨	152
6.2.1.1. 分工依据探讨.....	152
6.2.1.2. 岗位责任制	153
6.2.1.3. 职责的表达方式	153
6.2.2. 运行维护的内容与相应标准	153
6.2.2.1. 运行维护的基本内容	153