

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.XX—20XX

无菌医疗器械包装试验方法
第 XX 部分：染色液穿透法测定非透气包装
和软性屏障材料的泄漏

Test methods for sterile medical device package—Part XX: Detecting leaks in
nonporous packaging and flexible barrier materials by dye penetration

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(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。

20XX – XX – XX 发布

20XX – XX – XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前 言 II

引 言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 仪器 1

5 试验样品 1

6 样品数量 1

7 状态调节 2

8 试验步骤 2

 8.1 方法 A 密封处通道或泄漏测试 2

 8.2 方法 B 平整表面针孔或泄漏测试 2

9 报告 2

附 录 A （资料性） 试验方法的精密度和偏倚 3

 A.1 方法 A 3

 A.2 方法 B 3

参 考 文 献 4

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。

本文件是YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》的第XX部分。YY/T 0681已发布了以下部分：

- 第1部分：加速老化试验指南；
- 第2部分：软性屏障材料的密封强度；
- 第3部分：无约束包装抗内压破坏；
- 第4部分：染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏；
- 第5部分：内压法检测粗大泄漏(气泡法)；
- 第6部分：软包装材料上印墨和涂层抗化学性评价；
- 第7部分：用胶带评价软包装材料上墨迹或涂层附着性；
- 第8部分：涂胶层重量的测定；
- 第9部分：约束板内部气压法软包装密封胀破试验；
- 第10部分：透气包装材料微生物屏障分等试验；
- 第11部分：目力检测医用包装密封完整性；
- 第12部分：软性屏障膜抗揉搓性；
- 第13部分：软性屏障膜和复合膜抗慢速戳穿性；
- 第14部分：透气包装材料湿性和干性微生物屏障试验；
- 第15部分：运输容器和系统的性能试验；
- 第16部分：包装系统气候应变能力试验；
- 第17部分：透气包装材料气溶胶过滤法微生物屏障试验；
- 第18部分：用真空衰减法无损检验包装泄漏；
- 第XX部分：染色液穿透法测定非透气包装和软性屏障材料的泄漏。

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这些专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由医疗器械包装标准化技术归口单位(SMD/TU 011)归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、

本文件主要起草人：

引 言

有害的生物或颗粒物可能通过无菌屏障系统的泄漏进入包装内部，泄漏通常出现在相同或不同材料包装的密封处。气体或潮气通过泄漏进入包装也可能导致敏感的内容物降解。对于特定包装及其内容物而言，所允许的最大泄漏孔径/通道目前尚未达成共识。

染色液穿透法是考察无菌屏障系统密封完整性的常用测试方法之一。YY/T 0681. 4给出了透气包装密封泄漏的测试方法，对于非透气包装，参考用本文件染色液穿透法进行评价。本文件中给出的试验方法用来检测非透气包装密封处及材料本身的泄漏，适用于判定并定位泄漏，但不是定量的方法，通常不用来测定泄漏孔径的大小。因此，本方法用合格/不合格来作为测试结果。

YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》拟由20个部分构成。

- 第1部分：加速老化试验指南。目的在于给出快速确定无菌屏障系统无菌完整性和其包装材料组件物理特性受所经历时间影响的试验指南。
- 第2部分：软性屏障材料的密封强度。目的在于给出评价包装密封剥离力和包装完整性，以及测量包装过程形成稳定密封能力的方法。
- 第3部分：无约束包装抗内压破坏。目的在于确立评价包装是否会因受到压差作用而导致破坏的方法。
- 第4部分：染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏。目的在于确立通过染色液穿透法测定透气包装密封泄漏的方法。
- 第5部分：内压法检测粗大泄漏(气泡法)。目的在于确立通过包装内部加压检查包装上粗大泄漏的方法。
- 第6部分：软包装材料上印墨和涂层抗化学性评价。目的在于确立评价包装材料上印墨、表层覆盖漆或涂层化学接触承受能力的方法。
- 第7部分：用胶带评价软包装材料上墨迹或涂层附着性。目的在于确立软包装材料上墨迹或涂层牢固性的评价方法。
- 第8部分：涂胶层重量的测定。目的在于确立测定施加于包装基材上涂胶量的方法。
- 第9部分：约束板内部气压法软包装密封胀破试验。目的在于确立软包装被置于约束板内进行内部加压来检测其周边密封处最小胀破强度的方法。
- 第10部分：透气包装材料微生物屏障分等试验。目的在于确立测定空气传播细菌对于无菌医疗器械包装的透气材料的穿透性的方法。
- 第11部分：目力检测医用包装密封完整性。目的在于确立评价未开启包装的边缘密封处完整性的方法。
- 第12部分：软性屏障膜抗揉搓性。目的在于确立包装材料抗揉搓性的试验条件和评价方法。
- 第13部分：软性屏障膜和复合膜抗慢速戳穿性。目的在于确立测定软性屏障膜和复合膜抗驱动测头的戳穿性试验方法。
- 第14部分：透气包装材料湿性和干性微生物屏障试验。目的在于确立湿性和干性条件下评价最终灭菌医疗器械的包装材料微生物屏障试验的方法。
- 第15部分：运输容器和系统的性能试验。目的在于确立实验室内评价无菌医疗器械运输单元承受运输环境能力的统一方法。
- 第16部分：包装系统气候应变能力试验。目的在于确立了实验室内评价无菌医疗器械包装系统在流通周期内可能承受的气候应变作用下仍能为产品提供保护不受损坏或变化的统一基准。
- 第17部分：透气包装材料气溶胶过滤法微生物屏障试验。目的在于确立通过产生直径1.0 μm 粒子的气溶胶来测定透气包装材料的气溶胶过滤性能，使用两台粒子计数器对材料的过滤效率进行评价的方法。
- 第18部分：用真空衰减法无损检验包装泄漏。目的在于确立用真空衰减法无损检验无菌医疗器械包装系统泄漏的方法。

- 第 XX 部分：用高压放电法检验包装泄漏。目的在于确立用高压放电法检测无菌医疗器械包装系统泄漏的试验方法。
- 第 XX 部分：染色液穿透法测定非透气包装和软性屏障材料的泄漏。目的在于确立通过染色液穿透法测定非透气包装和软性屏障材料泄漏的试验方法。

征求意见稿

无菌医疗器械包装试验方法
第 XX 部分：染色液穿透法测定非透气包装和软性屏障材料的泄漏

1 范围

本文件描述了通过染色液穿透法测定非透气包装和软性屏障材料泄漏的试验方法。
本文件适用于透明或不透明的非透气包装和软性屏障材料。本文件的方法A适用于检测非透气包装密封处大于或等于50 μm的通道，方法B适用于检测非透气平面片材大于或等于10 μm直径的通道。
本文件不适用于染色液与试验材料/吸水纸表面之间反差不大的情况。

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。
YY/T 0681.4 无菌医疗器械包装试验方法 第4部分：染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏

3 术语和定义

YY/T 0681.4界定的术语和定义适用于本文件。

4 仪器

- 4.1 破坏包装材料的工具，例如小刀。
- 4.2 染色液分配器，例如滴管或能用于注入染色液的注射器，对于方法 B，是将染色液置于片材试样表面的工具。
- 4.3 显微镜或能放大 5 倍~20 倍的光学放大镜（必要时）。
- 4.4 吸水纸，如白色滤纸、白色纸巾或白色复印纸。方法 B 优先选用白色复印纸。
注：吸水纸表面的凹凸不平和不均匀会阻碍样品底部表面与吸水纸表面之间的接触，不利于泄漏的检出。
- 4.5 滚筒或其他能够确保样品与吸水纸密切接触的工具（仅限方法 B）。
- 4.6 吸水海绵，浸透染色液后用于擦拭材料表面，也可用于吸干材料表面多余的染色液（仅限方法 B）。
- 4.7 染色液，组成见表 1，按质量分数进行配制。

表1 染色液组成

表面活性剂	Triton X-100	1 %~3 %
指示剂	甲苯胺蓝	0.05 %
溶剂	水	96.95 %~98.95 %

如果使用了本条款中规定的表面活性剂和/或指示剂的替代物，其精密度和偏倚必须通过实验来确定。

由于表面活性剂具有黏性，制备染色液时宜先称量约所需量10 %的水，将相应量的表面活性剂加入水中，搅动或振动使之混合。表面活性剂分散均匀后加入其余的水，最后加入甲苯胺蓝。

5 试验样品

试验样品可以是包含产品的包装（如果能够证明不影响测试结果，也可使用瑕疵品、不合格品或仿真产品的包装，但需要予以记录），也可以是空包装或片材。

6 样品数量

测试样品数量宜满足试验要求。取样规则可参考GB/T 2828.1。

7 状态调节

试验前应在温度 $(23\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $(50\pm 5)\%$ 的环境下状态调节至少24 h。

8 试验步骤

8.1 方法A 密封处通道或泄漏测试

8.1.1 将染色液注入包装，确保沿密封边缘每25 mm密封长度至少0.25 mL染色液。刺穿包装袋注入染色液时，需注意不能刺穿或者损伤到包装的其他表面。

注：用注射器和注射针向包装内注射染色液的操作可能会导致实验人员被注射针头刺伤。通常采用适宜的剪切工具在包装上开一个口，然后将染色液通过连接注射器的软管注入此开口。

8.1.2 使染色液与密封边保持接触约5 s。

8.1.3 如果包装有透明面，可通过此面目视检查密封。必要时，可用显微镜或5倍~20倍的光学放大镜进行细致的检查。如果包装不透明或需要进一步验证，宜将所测密封边外侧放置于吸水纸上进行测试。小心提起包装，检查吸水纸的接触面。出现着色点表明存在通道或泄漏。如果所测包装在密封外边缘与包装外边缘之间有未密封的部分（即“裙边”），那么将密封边放置于吸水纸上时应剪掉裙边，确保密封外边缘与吸水纸接触。

8.1.4 旋转包装，使各边接触染色液，重复8.1.2和8.1.3中的检查。如需要，补充染色液，以确保完整覆盖包装边缘。

8.2 方法B 平整表面针孔或泄漏测试

8.2.1 测试包装时，小心切下要检验的表面，保证包装材料平整。

8.2.2 将待检查的试样、片材或裁切好的包装置于吸水纸上，确保其表面无褶皱。可以使用胶带或其他重物将片材试样固定在吸水纸上。

8.2.3 将染色液浸透的吸水海绵放置于试样表面，在轻压作用下来回擦拭；或用染色液分配器将染色液作用于试样表面，每25 cm²区域覆盖至少0.2 mL染色液，用手指轻压表面来回擦拭。擦拭时应确保试样底面与吸水纸表面充分接触，擦拭一个来回计为2次，擦拭次数至少为20次。染色液宜接触所有可能存在表面异常的区域，注意不要使染色液溢出样品边缘。如有必要，用滚筒或其他工具向样品施加压力，以确保吸水纸表面和试样充分接触。用干净的吸水海绵吸干样品上多余的染色液，小心提起样品。

8.2.4 检查吸水纸的接触表面，必要时，可用显微镜或5倍~20倍的光学放大镜进行细致的检查，圈出任何着色点。着色点的出现指示存在泄漏。

9 报告

报告应包含如下信息：

- 样品信息：试验材料信息，包括但不限于材料的批号、来源、测试日期、时间、地点和操作人员；
- 状态调节信息；
- 测试的方法：方法A、方法B或二者均有；
- 检查结果的方法：目视观察或通过设备观察；
- 结果：
 - 染色液通过确定的通道穿透到密封区域的另一侧的迹象，应作为泄漏点存在的判定依据，
 - 染色液穿透至吸水纸表面的迹象，应作为泄漏点存在的判定依据，
 - 泄漏点的定性描述或图示，
 - 其他偏离标准的信息。

注：附录A给出了试验方法的精密度和偏倚的相关信息。

附录 A

(资料性)

试验方法的精密度和偏倚

A.1 方法 A

美国材料试验协会于2012年对本试验方法进行了实验室间协同研究。10家实验室参与了该项研究。通道缺陷的样品由50 μm 直径的钨丝置于9.5 mm宽的密封中制得。试验样品无裙边。每50个样品为一组，其中包含随机分布的20个~30个缺陷样品，与无缺陷样品保持等同。每个参与的实验室分析200个随机编号的样品（4组，每组50个）。每个分析者报告的结果都要指示通道是否出现。结果汇总见表A.1。

试验材料为：

- a) 透明材料：PET/LDPE 复合膜和 OPP/密封胶；
- b) 非透明材料：PET/AL/LDPE 复合膜和 PA/AL/EAA。

表A.1 结果汇总

测试总样品数	假阳性	假阴性	出错率 (%)
2000	2	4	0.3

A.2 方法 B

美国材料试验协会于2013/2014年对本试验方法进行了实验室间协同研究。8家实验室参与了该项研究。针孔缺陷的样品通过用激光在平整片材上打孔制得。每组18个样品中包含了3个对照样品（没有针孔），以及10 μm 、20 μm 、30 μm 、40 μm 和50 μm 随机分布的各3个样品。测试四套样品，首批四个实验室测试完成后将样品送回研究牵头单位。在送到第二批四个实验室前，这些样品的孔径经过了验证。每个分析者报告的结果都要指示针孔是否出现。结果汇总见表A.2。

用于实验室间研究的材料为聚酯/铝/聚乙烯（PET/Al/PE）复合材料。

表A.2 结果汇总

孔径 μm	样品量 ^a	正确结果	不正确结果	正确率
0	25	24	1	0.960
10	26	20	6	0.769
20	23	21	2	0.913
30	23	22	1	0.957
40	24	24	0	1.000
50	23	23	0	1.000

^a 样品量不同是因为某些样品在孔径验证时发现孔径被堵塞或变小，因此重新进行归类。

参 考 文 献

- [1]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
- [2]ASTM F 3039 Standard Test Method for Detecting Leaks in Nonporous Packaging or Flexible Barrier Materials by Dye Penetration

征求意见稿