ICS 11.080.40
C 31

1159

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.17—2019

无菌医疗器械包装试验方法 第17部分：透气包装材料气溶胶过滤法微生物屏障试验

Test methods for sterile medical device package—Part 17: Testing the microbial barrier performance of porous package materials using aerosol filtration method

2019-10-23 发布　　2020-10-01 实施

国家药品监督管理局　发布

刮涂层查真伪

前　言

YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》由以下部分组成：

——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。

本部分为YY/T 0681的第17部分。

本部分按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、杜邦(中国)研发管理有限公司。

本部分主要起草人：王文庆、徐志洲、钱军、栾同青、张佩娜、张萌萌、郝建新、黄森。

引　言

GB/T 19633.1—2015 中 5.2.3 规定“透气性材料应能提供适宜的微生物屏障，以提供无菌屏障系统的完整性和产品的安全性”。YY/T 0681.10 和 YY/T 0681.14 分别提供了定量和定性微生物试验方法，用于确定透气包装材料的微生物屏障特性。

GB/T 19633.1—2015 中 5.2.3 还提及“经确认的物理试验方法，只要与经确认过的微生物挑战法有对应关系，其所得的数据也可用于确定微生物屏障特性”。YY/T 0681 的本部分给出的方法即是一种经确认的定量物理试验方法。

在一定压差下用规定粒径的胶乳粒子气溶胶对透气包装材料进行挑战，用双粒子计数器同时分别对挑战腔和滤过腔进行气体采样并进行粒子计数，以穿透率来确定微生物屏障特性。试验表明，相同透气包装材料两侧（挑战腔与滤过腔）的压差不同，气溶胶穿透率也有所不同。为使材料间具有可比性，要求以最大穿透率报告试验结果。

无菌医疗器械包装试验方法 第17部分：透气包装材料气溶胶过滤法微生物屏障试验

1 范围

YY/T 0681的本部分规定了通过产生直径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。

YY/T 0681的本部分适用于最终灭菌医疗器械包装用的透气材料。

YY/T 0681的本部分不适用于本特生透气度[1]超过4 000 mL/min的材料。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

GB/T 19633.1—2015 最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求(ISO 11607-1:2006，IDT)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

挑战气溶胶 challenge aerosol

能对滤过气溶胶有效粒子计数的足够数量的气溶胶化的1.0 μm的粒子。

3.2

滤过气溶胶 filtrate aerosol

穿过试验样品后的气溶胶化的粒子。

3.3

最大穿透率 maximum penetration

在一定压差或空气流量范围对试样进行试验时，滤过气溶胶粒子浓度的最大百分比。

4 符号

下列符号适用于本文件。

C_F：滤过气溶胶的平均粒子计数。

C_C：挑战气溶胶的平均粒子计数。

R：滤过气溶胶粒子数占挑战气溶胶粒子的百分数。

R_M：R的最大计算值。

1) GB/T 458—2008《纸和纸板 透气度的测定》给出了本特生透气度的测试方法和信息。

P_1：粒子计数器所需通过试样的经校准的空气流量在试样前后形成的压差。

P：试样前后的压差。

F：通过试样的空气流量。

F_1：测量滤过气溶胶时粒子计数器所需通过试样的经校准的空气流量。

F_M：发生最大穿透时的空气流量。

5 试验方法概述

5.1 将透气包装材料试样置于持样器中，使挑战气溶胶和滤过气溶胶间形成一个滤器。在持样器的挑战侧，粒子气溶胶处于试样表面。使气流通过试样。用激光粒子计数器监测挑战气溶胶和滤过气溶胶的粒子浓度。在一定流量范围内测量粒子浓度，以确定该流量范围内的穿透百分比，数据处理后得出最大穿透点。

5.2 本试验用几何平均粒径为 1.0 μm，标准差小于 0.05 μm 聚苯乙烯胶乳(PSL)粒子气溶胶。用两台粒子计数器同时分别对挑战气溶胶和滤过气溶胶进行连续计数。每次流量改变不少于 1 min 后，用不少于 45 s 时间段内的平均浓度报告挑战气溶胶浓度和滤过气溶胶浓度。

5.3 在本试验所用一系列压差下，样品两侧的压差与通过材料的流量成正比。通过使压力在一定范围内变化，宜至少在高于和低于最大穿透流量下各进行两次测量。

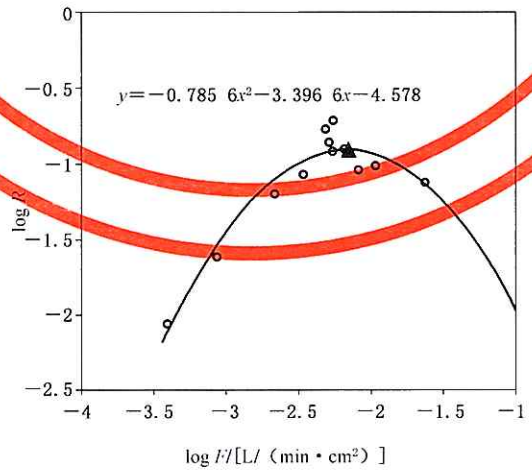
5.4 报告的结果是最大穿透率及产生最大穿透时的流量。

6 意义和应用

6.1 使用微生物测试透气包装材料的屏障特性与测量材料的过滤效率具有相关性。

6.2 本试验方法不需要使用微生物学方法；另外，本试验方法操作快速及时。

6.3 当测定透气包装材料的过滤效率时，可得到一条典型的过滤效率曲线(见图 1)。特定材料曲线的弧度取决于材料本身。最大穿透率可以作为评判材料屏障性能优劣的重要依据。



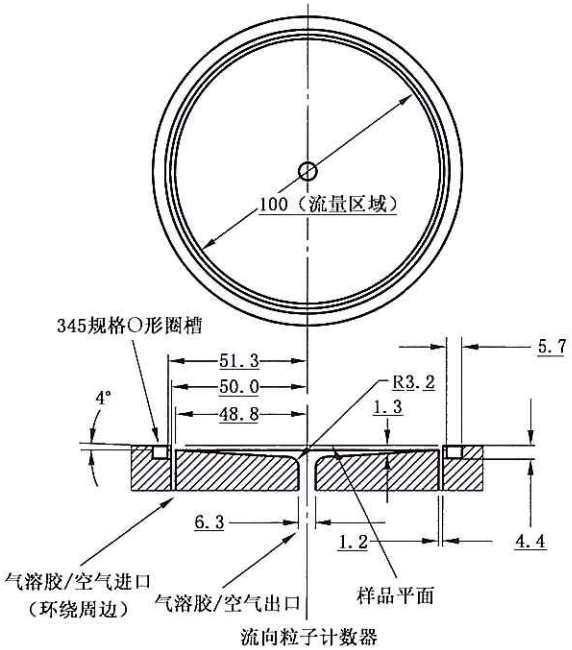
注：用向上的三角形标出最大穿透点。

图 1 典型穿透-流量曲线

6.4 粒子过滤法是在 0 hPa～30 hPa 压差范围内，用 1.0 μm 的挑战粒子测定材料的微生物屏障特性的一个定量方法。本试验方法是使用物理试验方法来快速测定材料的微生物屏障特性。

7 仪器

7.1 试验固定装置：包括试验所需的基座以及相关的阀门、管路、持样器和试验夹。持样器由两个部件构成，这两个部件形成上下相同的歧管和样品腔，输送均匀的气溶胶或清扫空气气流到达试样边缘并可将其从样品腔中心抽出。持样器尺寸如图 2 所示，双粒子计数器设计示意图如图 3 所示。



注：样品腔尺寸单位：mm。上下腔结构相同。

图 2 样品腔尺寸

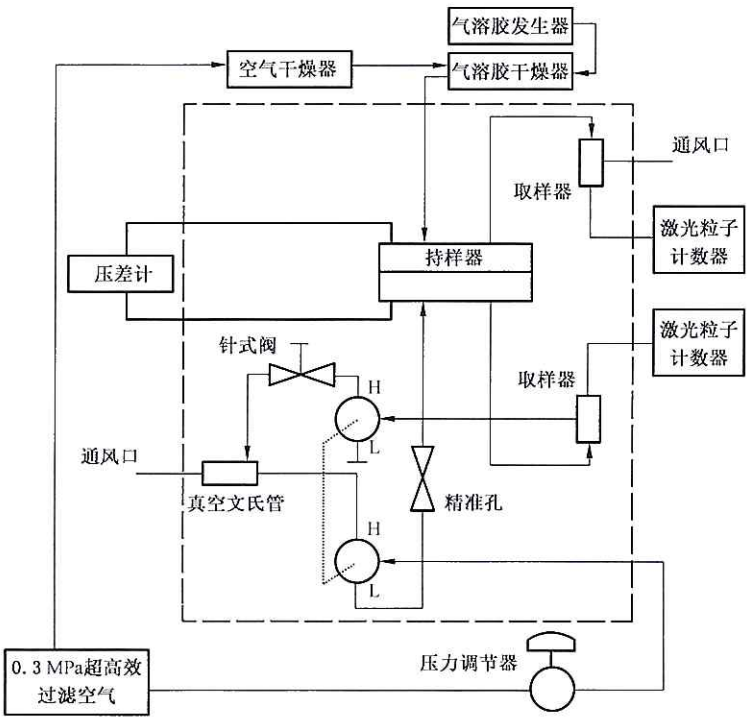


图 3 双粒子计数器仪器配置

7.2 气溶胶发生器：传统的立式医用喷雾器（如 particle measuring systems PG100 或等同）或喷瓶式喷雾器。

7.3 粒子计数器：本试验方法需要的粒子计数器（如 particle measuring systems Lasair 系列或等同）应能区分残留水滴和 PSL 粒子。粒子计数器宜能在发生最大穿透时的空气流量下实现测量。如果粒子计数器按大小对粒子进行分类，则必须确定 PSL 粒子所处的尺寸范围。

7.4 数据记录仪：应每隔 6 s 记录所用时间、压差、挑战粒子总数和滤过粒子总数。使用 Lasair 粒子计数器时，1.0 μm 粒子在 0.7 μm～1.0 μm 和 1.0 μm～2.0 μm 两个尺寸范围内都进行计数。因此，应记录两个范围的数值并相加。

7.5 压差计：精密压差计，最小范围为 0 hPa～5 hPa，准确度为 0.005 hPa，用来监测样品两侧压差。

7.6 压力调节器：精密压力调节器，在压力达到 0.3 MPa 时每分钟能提供 1.0 标准升气体。

7.7 超高效过滤器：用以去除环境空气中的粒子。

7.8 O 形圈：丁腈橡胶，在试验挑战侧和滤过侧间形成密封。

8 材料

8.1 无粒子的干燥压缩空气。

8.2 吐温 20 或十二烷基硫酸钠（SDS）。

8.3 1 μm PSL 粒子浓缩悬液（如 Duke Scientific 3K1000、5100A 和 G0100 都可）。

8.4 蒸馏水。

8.5 供试透气包装材料。

9 仪器准备

9.1 仪器

仪器组装如图 3 所示。

9.2 材料准备

9.2.1 表面活性剂溶液

9.2.1.1 用蒸馏水制备 0.02%（体积分数）的表面活性剂溶液（吐温 20、SDS 或等同物），当天制备。

9.2.1.2 将表面活性剂溶液气溶胶化，通过测量挑战气溶胶的方法测定该溶液的粒径分布，宜检测不到直径大于 0.7 μm 的粒子。目标是任何 6 s 时间段内检测到直径大于 0.7 μm 的粒子数不超过 2 个。对气溶胶化后的表面活性剂溶液进行时长 1 min 的监测。

9.2.1.3 表 1 举例说明了适宜使用的表面活性剂溶液的粒子尺寸分布，每行的计数时长为 6 s。

表 1 可接受洁净蒸馏水制备的 0.02%表面活性剂溶液的粒子计数示例

粒子尺寸 μm	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.7	1.0	2.0
第 1 次测试的粒子数	852	176	36	19	4	0	0	0

表 1（续）

粒子尺寸 μm	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.7	1.0	2.0
第 2 次测试的粒子数	879	179	45	15	2	1	0	0
第 3 次测试的粒子数	808	155	38	12	1	0	0	0
第 4 次测试的粒子数	802	176	37	14	2	0	0	0
第 5 次测试的粒子数	828	178	37	14	1	0	0	0

9.2.2 粒子悬液

9.2.2.1 在上述表面活性剂溶液中制备 1 μm 的 PSL 粒子悬液。

注：该悬液当天新鲜制备。当用高浓度原液（例如 Duke Scientific 5100A）制备悬液时，某些粒子将聚集成含多个粒子的聚集体。为确保气溶胶中每个 PSL 粒子都是单一的，将盛溶液的试剂瓶放于超声波水浴中 15 s，使粒子分散。

9.2.2.2 持样器上不放置样品，用粒子计数器监测 1 min 的计数来检查粒子浓度。产生的挑战气溶胶粒子浓度应处于 200 个/mL～8 000 个/mL 范围内。

注：如果粒子浓度超过 8 000 个/mL，由于粒子计数器探测器中粒子的重合（将两个粒子计为一个粒子），会产生较大误差。

9.2.2.3 通过在持样器上放置样品时对挑战粒子计数来检查仪器的偏倚。然后取下样品，测量滤过结果。计数差异不超过 3%。

10 样品制备

切下一块透气性屏障材料样品，任意尺寸不小于 120 mm（接触气溶胶的样品区域直径为 100 mm），使样品可以完全覆盖持样器下游的 O 形圈。样品必须完全覆盖密封 O 形圈。接触腔的尺寸如图 2 所示。

11 试验程序

11.1 使用双计数器可对挑战数据和滤过数据同时进行连续监测。可用同时测得的挑战数据和滤过数据评价材料的屏障性能。

图 4 给出在相继 3 个不同压差下的 3 次连续测量得到的双粒子计数器粒子计数的举例，$C_C(1)$用作 $C_F(1)$的挑战计数数据。

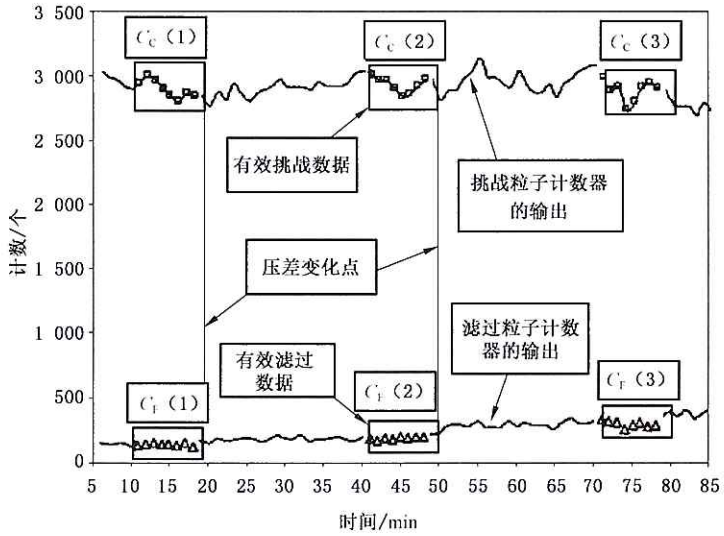


图 4　使用双粒子计数器得到的数据举例

11.2　设置粒子计数器，使用 0.7 μm 和 1.0 μm 通道数据，连续记录粒子数与压力数据。

11.3　对蒸馏水/表面活性剂进行测试，确保其洁净度符合 9.2.1。

11.4　制备适宜浓度的 PSL 悬液，证实粒子计数差异在 9.2.2.3 所述的 3%范围内。

11.5　切割样品，按 10 所述将样品放入持样器。

11.6　选择高流量范围。

11.7　打开气溶胶气流，使挑战计数值稳定。

11.8　关闭文氏管针阀，使进气压力达到 0.3 MPa。开启文氏管针阀直至穿过样品两侧压差达到 2 hPa，稳定 1 min，待检测到 50 个滤过粒子（或最少 45 s）时开始对挑战粒子和滤过粒子进行计数，记录压差、挑战粒子数和滤过粒子数。

11.9　调整文氏管针阀（或减小文氏管/吹扫压力为零）将样品两侧压差减小二分之一，稳定 2 min，待检测到 50 个滤过粒子（或最少 45 s）时开始对挑战粒子和滤过粒子进行计数，记录压差、挑战粒子数和滤过粒子数。继续将样品两侧压差减小二分之一直至检测到最大穿透值（或针阀关闭或文氏管/吹扫压力为零）。如果还未达到最大穿透率值，记录转换到低流量范围前，针式阀关闭（或文氏管/吹扫压力为零）时的压差（P_1）。

11.10　如果需要，将文氏管/吹扫压力设为零，选择低流量范围。

11.11　提高文氏管/吹扫气流压力，直至样品两侧压差达到下一试验点，稳定 2 min，待检测到 50 个滤过粒子（或最少 45 s）时开始对挑战粒子和滤过粒子进行计数，记录压差、挑战粒子数和滤过粒子数。继续将压差减小 1/2，并采集数据，直至 60 s 内的平均计数结果小于 25，或压差不再维持稳定。

11.12　采用累计至 100 个滤过计数的时间段内的挑战计数进行数据分析，并对低流量范围的试验结果进行修正。

11.13　给定压差下的透过率等于平均滤过粒子数除以对应的平均挑战粒子数。

12　数据分析

12.1　数据计录表

可使用电子表格应用程序进行数据分析。

12.2 穿透率计算

按式(1)计算各压差条件下的穿透率(%)。

$$R(n)=C_F(n)/C_C(n)\times 100 \quad \cdots\cdots(1)$$

12.3 各压差下数据的分析

12.3.1 按下式根据 F_1 和 P_1 确定各试验压差 $P(n)$下的流量 $F(n)$。

$$F(n)=F_1P(n)/P_1 \quad \cdots\cdots(2)$$

12.3.2 以 $x=\lg F$，$y=\lg R$ 作图，确定最佳拟合曲线。最佳拟合曲线为二次方程式：

$$\lg R=A\cdot(\lg F)^2+B\cdot\lg F+C \quad \cdots\cdots(3)$$

式中：

A、B、C——最佳拟合曲线系数。

12.3.3 用图或公式确定最佳拟合曲线的峰值(最大穿透)和该点对应的流量。

最大穿透点对应流量为：

$$\lg F_M=-B/(2A) \quad 或 \quad F_M=10^{-B/(2A)} \quad \cdots\cdots(4)$$

最大穿透百分率为：

$$\lg R_M=A\cdot(\lg F_M)^2+B\cdot\lg F_M+C \quad \cdots\cdots(5)$$

式中：

A、B、C——最佳拟合曲线系数。

13 报告

报告应包括：

a) 试验材料的描述/识别，包括单位面积质量(g/m^2)；

b) 最大穿透百分比；

c) 最大穿透点对应流量和/或压差；

d) 粒子计数器所要求的流量和该流量时的压差。

14 精密度和偏倚

本试验方法的精密度和偏倚参见附录 A。

附 录 A
（资料性附录）
精密度和偏倚

A.1 精密度

本试验方法的精密度是基于美国材料试验协会 2004 年进行的单计数器法（本部分不涉及）的实验室内研究、2006 年对本部分规定的双计数器法进行的实验室内的补充研究和 2012 年对单计数器法进行的实验室间研究。

在 2004 年的研究中，由 3 名操作者共进行了 27 个试验，这些试验包括每个操作者对 3 个不同的透气包装材料样品各进行 3 次平行试验。表 A.1 给出了这次研究试验数据的汇总。

表 A.1 最大穿透点

样品代码	平均最大百分穿透点	最大百分穿透点的标准差
P	0.32	0.029 0
R	0.01	0.005 8
T	1.77	0.216 0

2006 年的试验，将原有的试验系统进行了改进，增加了第二台粒子计数器（即本部分规定的方法），这样就可对挑战气溶胶和滤过气溶胶同时计数。由 1 名操作人员在 1 个月内的 7 d 每天对来自相同材料的样品进行试验。这些数据以 log 降低值形式在图 A.1 中给出。

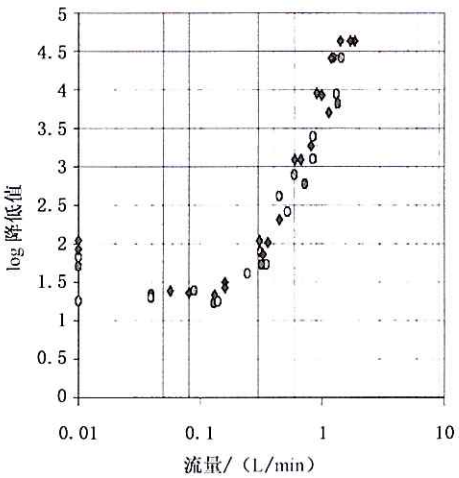


图 A.1 log 降低值-流量

两个独立的实验室内试验结果证实，无论是单计数器还是双计数器配置，方法均具有重复性。对 2004 年试验结果进行了方差分析（ANOVA），方差分析结果见图 A.2。

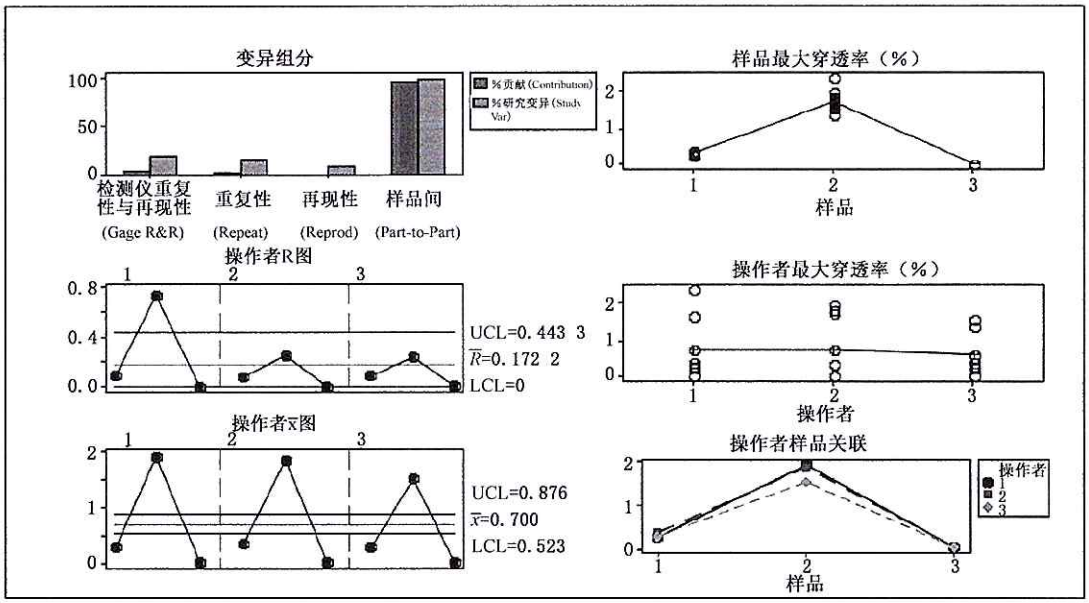


图 A.2　方差分析(ANOVA)结果

在 2012 年的研究中，2 个试验室在总共 6 个试验单元中分析了 4 种不同的透气包装材料。一个实验室进行了其中 1 个试验单元，另一个实验室进行其余 5 个试验单元。本研究采用 5 名具有不同水平和经验的操作者进行了试验方法的操作。每个试验结果代表了独立测定，每个实验室被要求对每种材料报告三个平行结果。

对于 2012 年的实验室间研究，测定了重复性限(r)和再现性限(R)。如果材料在同一实验室内两个试验结果相差超过了“r”值，应判定为不一致。“r”是在同一实验室内在同一天由同一个操作者使用同一设备对同一材料获得的两个试验结果的临界极差。再现性限“R”是在不同实验室内由不同的操作者使用不同的设备对同一材料获得的两个试验结果的临界极差。如果材料的两个试验结果相差超过了“R”值，应判定为不一致。重复性限和再现性限见表 A.2。

表 A.2　最大穿透　　%

材料代码	均值[a]	重复性标准差	再现性标准差	重复性限	再现性限
	$\bar{x}$	S_r	S_R	r	R
A	27.970	5.137	6.108	14.385	17.102
B	12.602	2.131	2.708	5.968	7.583
C	4.359	0.552	1.647	1.547	4.611
D	0.070	0.078	0.086	0.220	0.242
[a] 实验室计算均值的均值。					

A.2　偏倚

在研究当时，没有用于确定本试验方法偏倚的适宜的可接受的标准物质，因此不给出偏倚的描述。

中华人民共和国医药
行业标准
无菌医疗器械包装试验方法
第17部分：透气包装材料气溶胶过滤法
微生物屏障试验
YY/T 0681.17—2019
*
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室：(010)68533533 发行中心：(010)51780238
读者服务部：(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 22 千字
2019年12月第一版 2019年12月第一次印刷
*
书号：155066·2-34363 定价 24.00元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话：(010)68510107

YY/T 0681.17-2019