无菌医疗器械包装评价及审评要点

无菌医疗器械包装（最终灭菌器械包装）对于无菌医疗器械来说至关重要，它是无菌医疗器械安全性的基本保证，它与无菌器械组件本身共同构建了产品的安全性和有效性，保证无菌器械在使用者手中能有效使用。无菌医疗器械包装已被公认为“医疗器械组成的一部分”，世界上许多地方把销往医疗机构并用于机构内**灭菌的预成型无菌屏障系统**视为医疗器械进行管理。**无菌医疗器械包装有以下几个目的**：**①保护产品免受环境污染，维持在一个可以接受的小环境中，简而言之即：保护产品。此为包装的最基本功能。②允许并经受住灭菌过程，这也是一项基本要求。③使用前维持器械的无菌性和完整性。④无菌开启以便使用器械。⑤方便存贮运输。⑥便于识别产品，利于销售等**。基于此，本文对无菌医疗器械包装评价应考虑的基本要求、审评过程关于无菌医疗器械包装的关注点及常见问题进行介绍与汇总。

**01、关于无菌医疗器械包装几个重要术语**

参考我国现行最终灭菌医疗器械包装标准（GB/T19633.1:2015或ISO11607.1:2006），无菌医疗器械包装出现几个新的术语，这些术语（或叫法）与之前的标准或叫法有所区别。

①**无菌屏障系统（Sterile Barrier System）**，防止微生物进入并能使产品在使用地点无菌使用的最小包装，也是GB/T19633.1:2005中的“初包装”概念，如：PE袋、铝箔袋、贴纸PE袋、纸塑、特卫强、吸塑/泡罩等。**②保护性包装（Protective Packaging）**，是指防止无菌屏障系统和其内装物品从组装到最终使用过程中受到损坏的材料结构。保护性包装就是常见的中包装（如：铜版纸盒）、大包装（如：瓦楞纸箱）。**③包装系统（Package System）**无菌屏障系统和保护系统包装。包装系统就是传统意义上初包装、中包装、大包装的总称。④**微生物屏障（Microbial Barrier）**无菌屏障系统在规定条件下防止微生物进入的能力。⑤**预成型无菌屏障系统（Preformed Microbial Barrier System）**部分已经过装配供装入和最终闭合或密封的无菌屏障系统（如：组合袋、顶头袋、纸袋、医院用的包装卷材等）。

**2、无菌医疗器械包装材料评价一般应考虑的基本要求**

无菌医疗器械包装设计和开发是一项复杂而重要的系统性工作，无菌医疗器械包装材料的选择是重中之重。无菌医疗器械包装材料的选择应结合预期内包装物实际情况进行全面的评价，一般考虑如下要求。

**2.1微生物屏障能力**

无菌包装材料应具有屏障微生物的能力，应具有提供、维护产品无菌的基本功能。对于保障包装的完整性和产品的安全起到十分重要的作用。对于无菌医疗器械来说，**无菌性不能保障被认为是最严重的不合格事件**。

评价微生物屏障特性的方法分两类**：①**适用于不透性材料的方法（如：ISO5636.5:2003中规定的葛尔莱Gurley法、GB/T458:2008肖波尔法）。②适用于透气性材料的方法（如：YY/T0681.10透气包装材料微生物屏障试验、ISO11607.1中5.2.3试验方法、以0.45μm为参考值进行孔径测定评价法（国际上一般认为对微生物过滤的最大孔径一般为0.45μm）。

**2.2生物相容性和毒理学特性要求**

考虑到无菌包装材料与器械直接或间接接触，有关生物相容性的要求必须得到满足。参考GB/T16886.1的要求，**通常选择按照表面器械的生物学评价项目来进行包装材料的生物学评价是一个可以接受的选择**。包装材料在进行生物相容性评价前应经过与产品类似或更严的灭菌工艺灭菌。无菌医疗器械包装中存在液体时，应对**包材溶出物质**进行评价。

**2.3物理和化学性能要求**

**常见物理性能**，如：透气性能、抗张强度、厚度、撕裂度、微粒污染等；**常见化学性能**，如：溶出物、气味、pH、氯化物、重金属、易氧化物等。

**2.4成型与密封过程的适应性**

如：密封的宽度与强度、完整性，封口剥开时是否分层或残留撕屑的要求。

**2.5与预期灭菌过程的适应性**

必要时应验证在规定的灭菌器内装载形式下，包装材料/系统对空气和灭菌剂具有良好的透气性，以达到灭菌所需的条件；并在灭菌后容易释放出灭菌剂。同时要求不能存在由于灭菌原因而造成包装完整性的影响，如：材料的性能是否经受规定的灭菌过程（如：灭菌参数、灭菌次数、灭菌方式等）后仍在规定的限度范围之内。**通常该确认过程在灭菌确认时进行。**

**2.6灭菌前后的贮存寿命限度要求**

应考虑包装材料无菌性的维持能力。有效期内保持包装材料的机械性能和化学性能的稳定性，维护包装系统的完整性。

**2.7毒性物质要求**

在使用条件下，材料不论是在灭菌前、灭菌中或灭菌后，应不含有或释放出足以引起健康危害的毒性物质。

**2.8涂胶材料要求**

①涂层应连续；②涂胶量符合标称要求；③密封后应满足最小密封强度规格等等。

**2.9对医疗器械产生的副作用要求**

在规定的灭菌过程前、灭菌中和灭菌后，材料及其组成，如涂层、印墨或化学指示物等，不应与医疗器械发生反应、对其污染和/或向其迁移，从而不对医疗器械产生副作用。

**2.10便捷/洁净开启性要求**

无菌包装在保护产品维持无菌状态的前提下，还应便于开启取用，开启过程尽量避免产生撕屑，这就要求开启的部位密封强度要适中。

**2.11包装材料与标签印刷相适应的要求**

标签印墨不应在包装材料上渗透迁移或反应，使用前包装上印墨标签应完整清晰。

**2.12包装材料对外在条件的敏感度要求**

基于无菌医疗器械预期存贮和运输环境，应考虑包装材料对温度、水分、光线、氧、振动、压力等条件的敏感度。

**3、无菌医疗器械包装有效期验证和运输包装评价**

**3.1包装有效期验证**

验证方法一般为**实际储存寿命试验**（也叫**实时老化试验**）或**加速老化试验**（YY/T0681.1）方法。若加速老化与实时老化不一致时，建议以实时老化数据为准。

**包装有效期验证一般包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能**等检测项目。其中，包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验（YY/T0681.4）、目力检测（YY/T0681.11）和气泡法测定软性包装泄漏试验（YY/T0681.5）等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验（YY/T0681.2）、无约束包装抗内压破坏试验（YY/T0681.3）和模拟运输试验（GB/T4857.7包装运输包装件基本试验第7部分）等；微生物屏障性能检测项目参见本文2.1内容微生物屏障特性评价方法。

**3.2运输包装评价**

模拟产品在销售周期中可能遇到的一系列预期危害要素，以确保产品在销售前是安全有效的。通常试验评价方法包括：①**抗压试验**，用于评定运输包装在受到压力时的耐压强度及包装对内装物的保护能力。试验方法可参考GB/T4857.3、GB/T4857.4。②**振动试验**，模拟包装件在流通过程中可能遇到的振动情况，检测包装能够起到隔振作用，评定包装对内包物的保护能力。试验方法可参考GB/T4857.7。③**跌落实验**，模拟包装件在流通过程中可能遇到的跌落情况，检测包装在受到垂直冲击时的耐冲击强度，评定包装对内包装物的保护能力。试验方法可参考GB/T4857.5。

**4、审评关注点及常见问题**

根据国家食品药品监督管理总局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告（2014年第43号）医疗器械注册证核发，应提交“产品有效期和包装研究资料（如：无菌医疗器械包装确认报告）”。

**审评一般关注包装确认报告中如下几点**：①**无菌屏障系统（初包装）材料的评价**：理化性能、生物相容性、与器械的相互作用等。②**无菌屏障系统（初包装）性能评价**：密封连续性、封口宽度、封口强度、包装完整性、封口剥开无碎屑脱落等。灭菌前后均应进行评价。③**无菌屏障系统（初包装）过程确认报告**：包括设备和过程的IQ、OQ、PQ。应明确封口的工艺参数（如封口温度、压力、速度等）。④**无菌屏障系统（初包装）有效期验证**。⑤**运输包装评价**。⑥**包装与预期灭菌过程的适应性**，建议与灭菌确认同步进行。

**包装确认报告中常见问题**有如下：

**包装确认报告不完善**，如：①初包装、中包装、大包装交代不清楚；②无初包装性能测试（如封口强度、包装完整性、封口宽度、封口连续性）；③过程确认报告中无封口工艺参数；④初包装有效期验证报告中关于包装系统检测项目不全或者没有，一般至少应考虑包装完整性、包装强度和微生物屏障性能。⑤运输包装评价项目不全，一般至少应考虑运输、振动、跌落试验报告。

注册核查时发现**包装材料生产环境不符合规范要求**。根据《医疗器械生产质量管理规范》附录无菌医疗器械，2.2.6与无菌医疗器械的使用表面直接接触、不需清洁处理即使用的初包装材料，其生产环境洁净度级别的设置应当遵循与产品生产环境的洁净度级别相同的原则，使初包装材料的质量满足所包装无菌医疗器械的要求；若初包装材料不与无菌医疗器械使用表面直接接触，应当在不低于300000级洁净室（区）内生产。

**初包装材料的选择与灭菌适用性存在问题**。如：全铝箔密封包装、全密封厚PET包装（无透析纸），采用EO灭菌。

加速老化方法验证初包装有效期报告中，**关于环境温度的选择存在问题**，如：说明书中宣称产品存储环境为阴凉。按照《中华人民共和国药典》2015二部规定，阴凉处要求环境温度不超过20˚C。在企业提交的加速老化（按照YY/T0681.1）实验报告中，选取的环境温度（TRT）为25˚C。

**包装确认报告所用检测方法不合适**，不透性包装材料进行微生物屏障性能检测时，选择检测方法为多孔材料的检测方法YY/T0681.10。

