



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.18—2020

无菌医疗器械包装试验方法 第 18 部分：用真空衰减法无损检验包装泄漏

Test methods for sterile medical device package—Part 18: Nondestructive
detection of leaks in packages by vacuum decay method

2020-03-31 发布

2021-04-01 实施

国家药品监督管理局 发布



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 18 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：上海众林机电设备有限公司、山东省医疗器械产品质量检验中心、上海微创医疗器械(集团)有限公司。

本部分主要起草人：盛洪辉、张鹏、孙海鹏、钱承玉、王冬伟、李然。

引 言

0.1 概述

本部分所给出的真空衰减法不仅适用于范围中所给出的“包装”，还可以推广到有密封要求的腔形“医疗器械(如注射器)”和“组件”密封性检验。制定本部分的目的是期望将这一检验技术应用于医疗器械包装、器械或组件的检验中，从而为产品质量提供更高的保证。

0.2 本测试技术所检出的泄漏

本测试方法通过测量内含供试包装的闭合真空测试腔中的压升(真空损失)检测包装泄漏。真空损失是供试包装的顶空气体泄漏所致，和/或处于所泄漏的或附近的液体内部挥发所致。当对包装中的内装液可能部分或全部侵入泄漏处的包装测试时，测试腔被抽真空至一个低于该液体的汽化压的压力。测试方法需要一个含有供试包装的测试腔和一个由一只或多只压力传感器设计而成的泄漏检测系统。

附录 A 给出了测试技术的原理和测试周期和临界参数术语和定义。

0.3 本测试技术的灵敏度

附录 B 给出了测试方法的灵敏度。在一定的灵敏度条件下，对所选产品包装系统开展的精密度和偏倚研究所得到的精密度参见附录 C 中表 C.1。

注：表 C.1 还列出了可用真空衰减泄漏测试的其他相关产品包装系统举例。

——托盘或托杯(无盖)(空气泄漏)

能检出托盘或托杯壁上直径至少是 $50\ \mu\text{m}$ 的孔或裂缝缺陷。无盖托盘在 $-4\times 10^4\ \text{Pa}$ ($-400\ \text{mbar}$) 目标真空中下检验。

——用透气屏障盖材密封的托盘(顶空气体泄漏)

能检出托盘或托杯壁上直径至少是 $100\ \mu\text{m}$ 的孔或裂缝缺陷。密封区中的通道缺陷(用直径 $125\ \mu\text{m}$ 的丝线制得)可被检出。连续粘接和点阵式胶合包装系统中的严重密封胶合缺陷能被检出。明显的不完整点阵式胶合缺陷也能被检出。所有的透气屏障盖材包装均在 $-4\times 10^4\ \text{Pa}$ ($-400\ \text{mbar}$) 目标真空中下检验。使用一台经校准的体积空气流量计，对透气盖材包装的测试灵敏度显示约为 $10^{-2}\ \text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ 。

——非透气硬包装(顶空气体泄漏)

能检出直径至少为 $5\ \mu\text{m}$ 的孔缺陷。带螺纹盖的塑料瓶在 $-5\times 10^4\ \text{Pa}$ ($-500\ \text{mbar}$) 目标真空中下测试，用一台经校准的体积气流计测得其灵敏度约为 $4\times 10^{-4}\ \text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ ；充入空气的玻璃注射器在 $-7.5\times 10^4\ \text{Pa}$ ($-750\ \text{mbar}$) 和 $+1\ \text{mbar}$ 绝压的目标真空中下测试，用一台经校准的体积气流计测得两者的测试灵敏度约为 $8\times 10^{-5}\ \text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ 。

——非透气硬包装(液体泄漏)

能检出直径至少为 $5\ \mu\text{m}$ 的孔缺陷。该检测限是用多只充入水的玻璃注射器在约 $100\ \text{Pa}$ ($1\ \text{mbar}$) 绝压的目标真空中下验证得出的。

——非透气软包装(气体或液体泄漏)

这种包装也可用真空衰减法测试，尽管用真空衰减法对软包装测试较为成熟，但在精密度和偏倚的研究中未包括软包装的灵敏度数据。

0.4 本测试技术的测试结果

测试结果是定性的(接收/拒绝)。接收准则是将无泄漏对照包装测得的基线真空衰减的定量测量数据，与泄漏包装的测量数据以及用一台经校准的体积气流计引入模拟泄漏的测量数据相比较后建立的。

无菌医疗器械包装试验方法

第 18 部分：用真空衰减法无损检验包装泄漏

1 范围

YY/T 0681 的本部分规定了用真空衰减法无损检验无菌医疗器械包装系统泄漏的测试方法。

本部分适用于硬质和半硬质无盖托盘、有透气屏障盖材的托盘或托杯、非透气硬包装、非透气软包装。

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 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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

基线真空衰减 **baseline vacuum decay**

用无泄漏对照包装证实的在测试腔内随着时间的推移真空变化的程度。

3.2

无泄漏对照包装 **control, non-leaking packages**

按照制造商规范正确密封或闭合的无缺陷包装。

3.3

非透气软包装 **flexible, nonporous packages**

由可拉伸非透气材料制成的在真空下会明显变形的包装。例如：由聚合材料、箔或复合膜制成的组合袋(pouches)或袋。GB/T 19633.1 给出了非透气材料的试验方法。

3.4

气体泄漏 **gas leaks**

气体从供试包装流出的泄漏通道。

3.5

液体泄漏 **liquid leaks**

被液体部分或全部充入的泄漏通道。

3.6

非透气硬包装 **rigid, nonporous packages**

由固化的非透气材料制成的在真空下无明显变形的包装。例如：有螺纹口或瓶口塞的塑料瓶、带弹性塞的玻璃或塑料管瓶以及玻璃或塑料注射器。

3.7

半硬质托盘或托杯 semi rigid tray or cups

由挠曲下仍保持其形状的材料制成的托盘或托杯。如,使用聚对苯二甲酸二乙醇酯-1,4-环己烷二甲醇酯(PETG)经热成型制成的托盘被视为是半硬质托盘。

3.8

点阵式密封 spotty or mottled seals

托盘或托杯与透气盖材以一种不完整的热合方式连接,去除盖材料后,托盘的密封面上能明显看到可辨别的点阵状图形。

3.9

体积气流计 volumetric airflow meter

一种校准工具,能用来向测试腔内提供已知体积气流速率的人为泄漏,用以验证仪器灵敏度。气流计宜按适宜的标准校准。该气流计的工作范围宜能得到预期的泄漏测试所需的灵敏度限值。

4 概述

4.1 将测试包装放置在测试腔内施加真空。测试腔与真空源隔离,压力传感器(绝压或表压)单独使用或与另一个压差传感器组合使用,以监测测试腔内的真空度以及真空随时间的变化。真空衰减或测试腔内的压力上升,是由于包装顶空的气体通过任何泄漏从包装内抽出以及背景噪声所造成的。真空衰减亦会是包装内部分或完全进入泄漏通道的液体的挥发所致。对于这种情况,真空衰减只能在测试腔内测试压力低于该液体的汽化压力时发生。

4.2 对于透气屏障盖材的托盘或托杯,可以测试位于托盘或托杯体上和盖材与托盘的接合处的泄漏。透气盖材自身的泄漏无法被检测到。当测试这类包装时,采取物理罩住或堵住透气屏障材料表面这一措施来防止包装气体通过透气盖透出。这可能需要视所需罩堵的方法制备一些样品,但必须以非破坏性和非侵入性为前提。有透气屏障盖材包装的真空衰减可能包括来自封盖材料和屏蔽表面之间气体的背景噪声,或来自通过透气屏障材料本身在盖子/托盘密封接合处的横向气流。

4.3 测试的灵敏度取决于供试包装的设计、传感器灵敏度、测试腔设计、测试系统的设计以及时间和压力的临界测试参数。为任意给定的产品包装系统选择测试系统和泄漏测试参数,必须建立在包装的内装物(具有较大/很小的顶空气体的液体/固体)以及包装的性质(软或硬、透气或非透气)基础之上。仪器在拥有较灵敏的压力传感器、测试腔内空隙体积最小的情况下,测试系统就拥有能检测最小泄漏的潜力。延长测试时间能检测到更小的气体泄漏。将背景噪声压力变动降到最低,也能提高测试的灵敏度。对于有透气屏障盖材料的包装,罩堵技术能将背景噪声降到最小。对于软包装或半硬质包装,通过合理设计测试腔可以限制包装膨胀来降低噪声。测试系统中或供试包装组件间的残留气体或捕捉的水蒸气的释放也有可能产生背景噪声。这种噪声可以通过延长测试时间使真空恢复到初始水平,或延长平衡时间将其与实际泄漏区分开来。

注:更多的“泄漏测试理论”信息详见附录 A。用于获取精密度和偏倚数据的实验方法和测试仪器举例参见附录 C 并汇总在表 C.1 中。

5 意义和应用

5.1 医疗器械包装中的泄漏可能导致不必要的气体(最通常的是氧气)、有害的微生物或颗粒污染物侵入。包装泄漏可能表现为存在于包装组件自身或包装组件间的密封接合处所存在的缺陷。确保包装的一致性和完整性是泄漏检测所必需具有的能力。

5.2 在初始设置和校准之后,一个测试操作可以为半自动、全自动或手工操作。该测试方法能无损测

出不明显的泄漏。测试方法无需引进任何外来材料或物质,例如染液或气体。然而需要注意的是,所有透气材料的表面在测试过程中是需要被物理罩堵的,以防止气体透过透气表面而导致测试腔内的真空快速降低。因为这种测试方法仅仅是基于对测试腔内压力发生变化进行检测,该压力改变是受来源于挑战包装的气体或蒸汽外泄影响的。

5.3 本测试对于优化包装密封参数、比较性评价各种包装及材料来说是一个有用的研究工具。因其快速、非侵害性和无损性,本测试方法还适合于安装在生产线上,或用于产品 100% 在线测试,或用于统计学抽样测试。

5.4 真空衰减测试超过允许限值的泄漏测试结果,可通过声或光信号响应(或两者)给予指示。

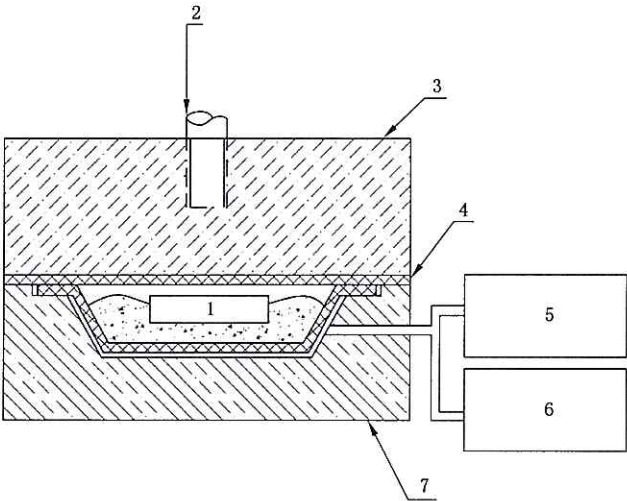
6 仪器

6.1 真空衰减泄漏检测仪器

真空衰减泄漏测试仪器包括一个连接到真空衰减测试系统的测试腔和一个体积气流计。

6.2 测试腔

测试腔有一个用于容纳供试包装的下腔体和用于关闭测试腔的上腔体。图 1 示出了专门用于测试有透气屏障盖材包装的测试腔。测试夹具上盖有一个弹性囊,用来在测试过程中覆盖包装的透气屏障。图 2 和图 3 示出了用于测试非透气硬包装的测试腔。后两种测试腔没有弹性囊。



- 说明:
- 1——供试包装;
 - 2——闭合气缸;
 - 3——上腔体;
 - 4——用来罩住透气屏障的弹性囊;
 - 5——真空衰减测试系统;
 - 6——经校准的体积气流计;
 - 7——下腔体。

图 1 有透气屏障盖材包装的测试腔图示

6.2.1 托盘槽或下腔体

测试腔的下半部分其尺寸设计成紧密贴合供试包装的外形,同时也要使气体易于环绕供试包装流动。如果气流不能环绕包装流动,泄漏点会被堵塞。相反,测试腔和测试包装之间的间隙越大,检漏灵敏度越差,因为在较大的测试腔体中,来自包装泄漏的真空衰减将会减小。

6.2.2 上盖或上腔体

被设计成能严实地密封闭合后的测试腔。

6.3 真空衰减测试系统

真空衰减测试系统由一个真空源和压力传感器组成。真空源用于在测试周期开始时在测试腔内建立所需的真空,而一只压力传感器(绝压或表压)或与另一只压差传感器结合,前者用来监测真空度,后者用来监测在测试周期内压力随时间的变化。预期使用较高目标真空度(如+1 mbar 或不到+1 mbar,)的测试系统,宜设计成较高的目标压力测量精度和最小的系统泄漏,气体外泄可能影响测试中测量信噪比。

注:不同的泄漏测试仪器,基于包装类型(如,硬性或非硬性、透气或非透气)和测试所需的真空度,可能使用不同类型的压力传感器或其组合。

6.3.1 绝压传感器与表压传感器对比

所有仪器都包括一只用来监测在整个测试周期中测试压力的传感器。当需要精密而真实的压力读数时(即不受因气候或海拔导致大气压变化的影响),绝压传感器优于表压传感器。当进行高真空度下液体泄漏测试时,采用绝压传感器。

6.3.2 压差传感器

作为第二只传感器可用于测量硬/半硬非透气包装上最小可检测的泄漏。

6.3.3 真空源

基于目标真空度选择适宜的真空泵,应能在给定的测试仪器系统顶空空间条件下在分配的时间内达到该真空度。

6.4 罩体或堵体

在测试期间,透气屏障封盖包装必须被罩住或堵住,以尽量减少包装中的空气通过盖子溢出。可以使用各种罩堵技术,包括在测试腔的上测试腔配有一弹性囊(参见图 1)。

6.5 体积气流计

一只可调节的体积气流计置于测试腔管路中,用来引入不同速率的人为泄漏。推荐使用气流计来验证泄漏测试的灵敏度。

7 危险(源)

测试腔闭合时可能存在夹手的危险(源)。

8 仪器准备

测试仪器应按制造商的规范开机、预热和准备。对于采用自带空气驱动真空泵的仪器,其仪器运行

所需配置包括符合制造商规范的电源和一个干燥的无润滑剂的压缩空气源。对于采用外配真空泵的仪器,其仪器运行所需配置包括符合仪器和真空泵制造商规范的电源。

9 校准和标准化

9.1 仪器在投入测试前应经校准。压力传感器、所有可用的真空源压力表以及可调体积流量计都应按制造商推荐的程序和保养进程进行校准。

9.2 宜对仪器测试系统进行泄漏测试,以验证其具有稳定的基线泄漏率。一般情况下,按仪器制造商推荐的系统鉴定测试程序对测试参数进行鉴定。

9.3 应为每个包装/测试夹具组合设置临界测试参数。参数会有差异,取决于测试包装几何形状和任何透气材料表面所固有的透气性。应使用少量无泄漏对照包装或一个仿无泄漏包装来选择临界参数的设置。

注:临界测试参数见第4章和附录A。

9.4 应使用较大数量的无泄漏对照包装样品优化临界测试参数。对照包装是用与测试单元相同设计的材料制造的。

9.5 用无泄漏对照测试包装和一台经校准的体积流量计测定优化后的泄漏测试的灵敏度。

9.6 鉴定优化后的测试能可靠区别已知无泄漏和缺陷包装的能力。

9.7 要定期进行测试系统基线鉴定(见9.2)和测试灵敏度验证(见9.5),至少每日一次或多次,最好是在每班次开工前进行。

10 程序

10.1 选择并安装适合于被测包装大小的测试腔。对测试腔进行任何必要的调整,以确保当测试腔处于闭合位时测试腔的盖(上腔体)足以对下包装腔(下腔体)形成气密。

10.2 验证气源处可达到的压力水平。检查真空源的性能。

10.3 用所有必要的测试参数和接受/拒绝准则为测试仪器进行编程。

10.4 对于那些需要对每一样品进行泄漏测试之前进行真空进程的测试方法,关闭空的测试腔,进行所需的定时真空进程。

10.5 把装配后的包装放至下测试腔内并闭合测试腔。采用适当方法来罩住或堵住包装的透气屏障表面。

注:按仪器制造商推荐的程序定期常规检验和清洁罩堵表面,以确保能有效罩住透气包装表面。

10.6 开机测试。

10.7 观察通过或不通过的指示或其他检验真空衰减的方式,并对结果形成文件。标识并隔离未通过的包装以供进一步评价。

10.8 若对未通过测试的结果有怀疑,在继续测试前,按泄漏测试仪器制造商的说明书验证测试腔和系统的性能。

10.9 在泄漏测试期间,如果不通过的测试包装内的产品可能已经对测试腔造成了污染,在继续测试前,按泄漏测试仪器制造商的说明书对测试腔或系统进行去污步骤。

10.10 选择其他包装并重复上述测试过程。

11 报告

对于每一个被测试包装,报告下列临界测试参数和包装测试结果:

- a) 预测试真空,用秒为单位;
- b) 储备真空以 mbar 或 Pa 为单位,可用正的绝压单位,也可用相对于大气压力的负压单位(真空);
- c) 目标真空以 mbar 或 Pa 为单位,可用正的绝压单位,也可用相对于大气压力的负压单位(真空);
- d) 参考真空以 mbar 或 Pa 为单位,可用正的绝压单位,也可用相对于大气压力的负压单位(真空);
- e) 参考抽真空时间,以秒为单位;
- f) 平衡时间,以秒为单位;
- g) 测试时间,以秒为单位;
- h) 参考真空衰减接受/拒收限值,以 Pa/s 或 Pa 为单位,可用正绝压单位来描述允许的压力增加,也可以用负压为单位(真空)来描述允许的真空损失;
- i) 以接受/拒绝作为测试结果。

注:临界测试参数的定义见附录 A。用于描述测试参数的术语可能各设备制造商之间有所不同,但基本定义保持一致。

附录 A
(规范性附录)
真空衰减泄漏测试理论

A.1 真空衰减泄漏测试是将供试包装暴露于外部真空来进行的。施加到包装的压力差使气体通过包装上的泄漏通道释出。如果包装内含有液体,真空度低于液体的汽化压,也将使泄漏通道中或其附近的液体挥发。在一个测试周期中,由一只或多只压力传感器监视测试腔中的压力升高,是由于包装内顶空气体和/或挥发液体通过包装上的泄漏向外迁移加背景噪声的结果所致。泄漏检测需要真空衰减超过背景噪声。背景噪声衰减可能是因包装暴露于真空下发生膨胀或测试腔内或测试系统管路中存有微量气体或水蒸气所致。通过对测试腔的设计改进、调节压力或时间参数,或在供试样品装入测试腔前将测试腔暴露于真空中一段时间可使背景噪声至最少。

A.2 含透气屏障盖材的包装可物理罩住或堵住包装的透气屏障表面,使得气体通过透气屏障材料释出的量为最小后进行测试。透气屏障盖材上的缺陷不能被检测,但密封区或托盘自身上的缺陷能被检测。从透气屏障盖材包装产生的真空衰减,可能包括来自盖材与罩堵表面之间的气体所形成的背景噪声,或盖材与托盘密封结合处所通过的横向气流。

A.3 典型的测试循环是,先将供试包装放入测试腔并罩住或堵住任何透气屏障包装表面。对闭合后的测试腔抽真空。在事先确定的时间段终点,使其达到初始目标真空,将测试腔与真空源隔离。经历一个短暂的平衡期后,在一个预先确定的测试时间内监测测试腔内的真空度。对于许多包装,从测试腔闭合到完成测试周期可能只需要几秒钟的时间。以下描述了测试周期的时间、压力以及泄漏测试接受准则等各种临界测试参数。图 A.1 示出了预期的有各种泄漏测试不通过模式的典型测试周期。

注:以下条文中所用的临界试验参数的术语可能与泄漏制造商用的术语不同,但定义保持一致。

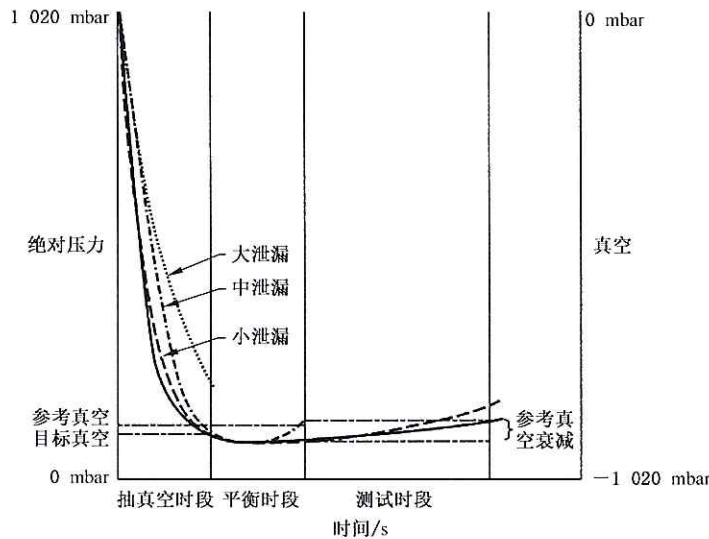


图 A.1 真空衰减泄漏率图示

A.3.1 储备真空(reserve vacuum)

储备真空以压力单位 mbar 或 Pa 表示。有些设备用绝压描述储备真空,而有些设备用相对大气压的真空(负压)描述储备真空。如用真空术语,储备真空宜稍微大于目标真空;如用绝压术语,储备真空宜稍小于目标真空。

A.3.2 测试前真空吹扫(flush)

测试前真空吹扫是将空的测试腔和测试系统保持在储备真空条件下,马上要开始对一供试样品进

行泄漏测试前的一个时间段。测试前真空吹扫不需要进行泄漏测试,但可使背景噪声最小化从而可使泄漏测试方法的灵敏度最大化。

A.3.3 目标真空

目标真空是测试周期第一阶段中仪器程序所要达到的真空度,一旦达到目标真空度,真空源自动与测试腔和测试周期进程隔离。目标真空以压力单位 mbar 或 Pa 表示。

A.3.4 测试真空

测试真空是在整个测试周期中测得的测试腔的真空度。测试真空以压力单位 mbar 或 Pa 表示。有些设备用真空(负压)表示测试真空,有些设备则用绝压表示测试真空。两者见图 A.1。

A.3.5 抽真空时间和参考抽真空时间

参考抽真空时间是达到目标真空的分配的时间,达到目标真空所必须的实际时间是抽真空时间。抽真空时间和参考抽真空时间都用时间单位秒表示。如果编程的测试周期是监测这一时段中真空上升(或绝压下降),那就要用参考真空设置和参考抽真空时间的规范。

A.3.6 平衡时间

平衡时间紧接在抽真空时间之后,平衡时间(用 s 表示)是为了使测试腔中压力波动趋于稳定并兼顾到包装周围间隙中气体的逸出(如,从螺盖周围)。典型的平衡时间是几秒钟,但当需要检验液体从泄漏空间中的挥发时的快速压升(即失去真空)时,平衡时间可以很短(<1 s)。

A.3.7 测试时间

测试时间(用 s 表示)紧接在平衡时间之后,在测试时间内持续监测测试真空,以发现包装泄漏的证据。在抽真空时间、平衡时间和测试时间使用同一压力传感器测量。在测试时间内也可用另一只有较大灵敏度的压差传感器检测最小泄漏引起的压力改变。

A.3.8 参考真空

参考真空定义为达到目标真空后并在整个平衡时间和测试时间内测试腔内必须保持的真空度。参考真空是一个稍微低于目标真空或测试真空的真空度,用压力单位 mbar 或 Pa 表示,使用绝压时参考真空是稍微高于目标真空或测试真空。

A.3.9 参考真空衰减

参考真空衰减定义为在测试时间内最大允许真空降(绝压则为上升)。参考真空衰减可以用压力单位 Pa 或用压力变化单位(Pa/s)表示。

A.4 下列情况之一发生时,供试包装识别为拒收(“不通过”):

- a) 在分配的参考抽真空时间内未达到目标真空;
- b) 在平衡时间或测试时间内,测试真空降至参考真空以下(或,测试真空绝压升至参考真空绝压以上);
- c) 在测试时间内,测试腔的真空衰减(或压升)超过了参考真空衰减(或允许的压升)。

A.5 下列准则均满足时,包装被识别为接收(通过):

- a) 在设定的参考抽真空时间内达到目标真空;
- b) 在平衡时间和测试时间内,测试腔真空满足或超过参考真空(或测试腔绝压保持在等于或低于参考真空绝压);
- c) 测试时间过程中,测试腔真空衰减保持小于或等于参考真空衰减(或测试腔压升保持等于或低于参考真空压升)。

附录 B

(规范性附录)

临界测试参数的确定和测试灵敏度的验证

B.1 临界测试参数的确定程序

B.1.1 总则

各周期时间的临界测试参数(测试前真空吹扫、抽真空时间、平衡时间和测试时间)、各压力(储备真空、目标真空和参考真空)和真空衰减(参考真空衰减)的建立,需要能供试包装方面的知识和经验的支持。建议仪器的使用者查看仪器操作手册以得到更详细的信息。B.1.2~B.1.6 描述了可用以建立泄漏测试临界参数的方法。

B.1.2 目标真空和(参考)抽真空时间的确定

为了确定测试真空(为了能检测明显的包装泄漏,该测试真空足够大,但又不引起包装密封受到破坏)和达到这一典型真空度所需的时间段(抽真空时间),将一组无泄漏对照包装暴露于各种真空度保持 1 s 或几秒的较长的抽真空时间。一旦选定了目标真空,为了确保使该目标真空能持续作用于这些对照无缺陷包装,选择一个稍高于目标真空的储备真空。当测试有顶空气体的包装的泄漏时,目标真空可从 $+2.5 \times 10^4$ Pa(+250 mbar)到 $+5 \times 10^4$ Pa(+500 mbar)的压力(绝压)范围内设置;当泄漏处部分或全部被液体堵塞时,为确保液体挥发,需要 0 Pa(0 mbar)到 $+100$ Pa(+1 mbar)的这样一个更高的目标真空条件。

B.1.3 平衡时间的确定

当对对照无泄漏包装测试时,通过观察测试真空需要多长时间达到稳定来选择平衡时间。当测试泄漏时,平衡时间应非常短(一般 <1 s),这样能在系统顶空达到饱和和局部压(达到该点,不再发生压升)之前测量出液体挥发引起的压力快速升高。

B.1.4 测试时间的确定

当测试缺陷包装时,或当测试无泄漏对照包装并向测试腔中引入一个小的经校准的气流速率时,通过观察发生测试腔压力明显升高所用的时间来选择测试时间。

B.1.5 参考真空和参考真空衰减临界参数的确定

通过一组对照包装观察测试真空,选择各真空衰减临界参数。用这些基线真空衰减数据选择参考真空和参考真空衰减的临界参数。

B.1.6 测试前真空吹扫时间的确定

当测试对照无泄漏包装同时与带有最小缺陷的包装进行比对,通过不断改变真空吹扫时间并观察随后获得的真空衰减数据选择测试前真空吹扫时间。优化测试前真空吹扫时间会确保对照包装真空衰减的结果始终明显低于缺陷包装真空衰减的结果。

B.1.7 测试鉴定

识别出各临界测试参数后,重要的是验证测试能成功识别缺陷包装的能力。成功的缺陷检测与临

界测试参数以及测试腔的结构有关。成功的测试还与包装上缺陷的位置和类型有关。例如,当闭合在测试腔里面时,泄漏可能被产品堵住或被夹住或罩住(详见第4章和第6章)。

B.2 灵敏度验证

B.2.1 测试灵敏度是在测试周期中通过向含有无泄漏包装的测试系统内引入一个已知体积的气流速率的方法来验证。灵敏度被定义为触发“拒绝”或“不通过”结果的最小气流速率。为不同型式的包装/测试腔组合所选择的临界测试参数,其灵敏度各不相同。

B.2.2 另一种方法,即按能可靠检测出包装缺陷的性质和大小来确定灵敏度,可能是理想的确定灵敏度的方法。这一方法的可靠性取决于缺陷样品的制备质量,而通常难以制备和保持准确的缺陷。测试充入液体的有缺陷和无缺陷包装,需要验证泄漏测试识别液体泄漏的能力。

附 录 C
(资料性附录)
精密度和偏倚

C.1 精密度

C.1.1 概述

各类产品包装系统的真空衰减测试应用精密度研究总体情况见表 C.1。

表 C.1 各种产品包装系统的真空衰减测试应用的概述

包装举例 ^a	包装内装物举例	精密度 数据表编号	目标真空 ^b
气体泄漏测试包装应用和精密度研究			
有透气屏障盖材的托盘 ^c	空	表 C.3、表 C.4、表 C.5	—400 mbar
	固体(药片、胶囊、粉剂、器械)		
无盖材的托盘 ^c 或托杯	空	表 C.2	—400 mbar
螺盖塑料瓶 ^c	固体(药片、胶囊、粉剂) 液体(有明显的顶空气体)	表 C.6	—500 mbar
玻璃注射器 ^c	固体(冻干粉)	表 C.7、表 C.8	+250 mbar
其他气体泄漏测试包装应用 ^a			
有盖材(非透气)的托盘或托杯	内装固体材料(如药片、胶囊、粉剂、器械)		
有弹性塞的玻璃或塑料管瓶	内装固体材料(如粉剂)		
有弹性塞的玻璃或塑料管瓶	内装液体材料,但有明显的顶空气体		
软包装(如组合袋或袋)	内装固体材料(如粉、器械)		
液体泄漏测试(有或无顶空气体)包装应用和精密度研究			
玻璃注射器 ^c	液体	表 C.9、表 C.10	+1 mbar
其他液体泄漏测试包装应用 ^a			
滴眼瓶	内装液体材料		
玻璃和塑料安瓿	内装液体材料		
有弹性塞的塑料管瓶	内装液体材料		
带盖(非透气)托盘或托杯	内装液体材料		
软包装(如组合袋或袋)	内装液体材料		
注 1: 表 C.1 汇总了用于得出各种测试设备、测试方法和包装的现有精密度和偏倚的数据。 注 2: 所有测试结果用定性术语(接受/拒收)表述。精密度和偏倚研究用满足测试准则包装的百分比表示。 注 3: 被考虑用于本应用的仪器应按第 6 章要求检查其适合性。			
^a 列出了与有关的特定泄漏测试方法相适应的包装类型举例。未包括所有类型。 ^b 用负的 mbar 数(如—400 mbar)表述的目标真空是指相对于大气压测得的测试腔压力(真空),用正的 mbar 数(如+1 mbar)表述的目标真空是指测试腔的绝压。 ^c 进行了精密度和偏倚研究的包装。			

C.1.2 气体泄漏检测

C.1.2.1 无盖和透气屏障盖材的托盘

三个实验室分别使用各自的单一绝压传感器(计)真空衰减测试设备参与了实验室间研究。各实验室对各供试样品进行了三次重复测试。实验样品含有无盖半硬性热成形托盘和用各种透气屏障盖材密封的托盘。各实验室测试相同的供试样品。测试结果是定性的(通过或不通过)。操作人员为各样品组选择了临界参数;因此,测试结果反映了操作人员、实验室和仪器的变异性。另一个实验室将泄漏引入到含有带各种透气屏障盖材包装的测试腔,开展了相同真空衰减仪检测气体泄漏能力的研究。

C.1.2.1.1 无盖托盘

该测试方法在 -4×10^4 Pa(-400 mbar)目标真空下,能识别含有 $\geq50\text{ }\mu\text{m}$ 孔的缺陷托盘。如表 C.2 所汇总,测试了两个供试规格的两组无盖托盘。缺陷样品的托盘壁上含有一个直径为 $50\text{ }\mu\text{m}$ 或 $100\text{ }\mu\text{m}$ 的孔。五个有 $50\text{ }\mu\text{m}$ 孔的托盘中的两个,在多个测试地点的重复检验中未成功检出,而其他三个托盘一致被识别为泄漏。该研究完成后,对两个有疑问的托盘专门针对其孔的存在和大小进行了复检。确定这些孔已不再存在,猜测是已被堵塞了。这两个托盘从精密度数据中被剔除。

表 C.2 气体泄漏检测结果——无盖托盘

托盘大约规格 ($L\times W\times H$) cm	托盘描述	测试单位 数量/个	重复测试 的总数量/个	不通过数量 (检出泄漏)/个	通过的数量 (未检出泄漏)/个	成功率/%
14×7×2	无缺陷	5	45	0	45	100
	100 μm 孔	4	36	36	0	100
17×13×2	无缺陷	5	45	0	45	100
	50 μm 孔	5	45	35	10 ^a	78(100) ^a
	100 μm 孔	5	45	45	0	100
^a 两个供试包装得出了共 10 个通过的观察结果,后来由一个独立实验室验证了这些包装上的孔,发现都已不再存在,可能是被堵塞了。这种情况下成功率按 5 个供试托盘得出的话是 78%,而只考虑 3 个已知缺陷的托盘则是 100%。						

C.1.2.1.2 透气屏障盖材的托盘

该测试方法使用 -4×10^4 Pa(-400 mbar)目标真空,能识别出有 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上孔的托盘和用 $125\text{ }\mu\text{m}$ 丝线制成的通道缺陷。如表 C.3 所汇总,供测试的两组代表了两种包装规格的透气屏障盖材的托盘。所有样品都是由一种类型的涂胶透气性盖材密封的。缺陷样品的托盘壁上含有一个孔($50\text{ }\mu\text{m}$ 或 $100\text{ }\mu\text{m}$)。包装分别用一根 $75\text{ }\mu\text{m}$ 、 $100\text{ }\mu\text{m}$ 或 $125\text{ }\mu\text{m}$ 的丝线制成密封通道缺陷。一个独立的实验室用显微镜验证托盘上的孔径,但通道大小不能被可靠验证。

表 C.3 气体泄漏检测结果——有透气屏障盖材的托盘

包装规格 ($L \times W \times H$) cm	透气屏障 盖材	包装描述	测试包 装单位 数量/个	重复测 试的总 数量/个	不通过 数量 (检出泄漏)/个	通过数量 (未检出泄漏)/个	成功率 %
14×7×2 16.5×13×2.5	A	无缺陷	5	45	2	43	96
		50 μm 孔	5	45	36	9	80
		100 μm 孔	5	45	45	0	100
		75 μm 丝线制成的通道	5	45	15	30	33
		100 μm 丝线制成的通道	5	45	45	0	100
	A	125 μm 丝线制成的通道	5	45	45	0	100
		无缺陷	5	45	0	45	100
		50 μm 孔	5	45	16	29	36
		100 μm 孔	5	45	45	0	100
		75 μm 丝线制成的通道	5	45	1	44	2
		100 μm 丝线制成的通道	5	45	40	5	89
		125 μm 丝线制成的通道	5	45	45	0	100

C.1.2.1.3 有各种涂胶层的透气屏障盖材的托盘

该测试方法在 -4×10^4 Pa (-400 mbar)目标真空下,能检测点阵热合系统中的非最佳胶合和连续粘接系统中严重的不完整接合。表 C.4 给出了分别代表两个不同热合系统的两组带有透气屏障盖材的托盘包装的测试结果。所有盖材都是同样的透气屏障盖材。粘接包括点阵(C)系统和连续(D)系统。缺陷样品含有不完整的密封热合。对于点阵式粘接密封,缺陷严重程度是在独立的实验室中以目力在密封后的包装上评判的。连续粘接密封不能用目力验证其精确性,因此只能使用密封状况对包装分类。

表 C.4 气体泄漏测试结果——有透气屏障密封缺陷的托盘

包装规格 ($L \times W \times H$)	透气屏障 盖材	粘接 ^a	包装描述	测试包 装单位 数量/个	重复测 试的总 数量/个	不通过数量 (检出泄漏)/个	通过数量 (未检出泄漏)/个	成功率 %
536 cm^3 (16.5×13×2.5)	A	C	无缺陷	5	45	0	45	100
			轻微不完整粘接	5	45	45	0	100
	A	D	严重不完整粘接	5	45	45	0	100
536 cm^3 (16.5×13×2.5)			无缺陷	5	45	0	45	100
			轻微不完整粘接	5	45	32	13	71
			严重不完整粘接	5	45	45	0	100

^a 粘接分连续粘接(D)系统或点阵粘接(C)系统。

C.1.2.1.4 有各种透气屏障盖材的托盘

本测试方法能对用各类透气屏障盖材密封的包装进行测试,且在 $-4\times 10^4\text{ Pa}$ (-400 mbar)目标真空下,灵敏度都相似(约为 $10^{-2}\text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$)。表 C.5 汇总了单个实验室用带一个压力传感器(计)的真空衰减仪进行测试的研究结果,该研究验证了该方法用来评价用各种类型的透气屏障盖材密封的半硬质热成形托盘包装的可行性,并得到了测试灵敏度的估计值。研究为各包装组识别了临界测试参数。通过用一个校准过的体积气流计向含有供试包装的仪器测试腔内引入一气体泄漏的方法确定了各测试的灵敏度。测试的灵敏度被定义为第一次触发“不通过”测试结果。

表 C.5 气体泄漏测试结果——有各种透气包装盖材的无缺陷对照包装

包装规格 ($L\times W\times H$)	透气 材料 盖材	粘接	引入的 泄漏率 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$	引入的 泄漏率 $\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$	测试 数量 个	不通过 (检出泄漏) 个	通过 (未检出泄漏) 个	成功率 %
536 cm^3 (16.5×13×2.5)	A	C	0	0	15	0	15	100
			26	4×10^{-2}	4	1	3	25
			29~52	$(5\sim 9)\times 10^{-2}$	16	16	0	100
536 cm^3 (16.5×13×2.5)	A	D	0	0	15	0	15	100
			17	3×10^{-2}	5	2	3	40
			19~35	$(3\sim 6)\times 10^{-2}$	15	15	0	100
536 cm^3 (16.5×13×2.5)	B	E	0	0	4	0	4	100
			13~21	$(2\sim 3)\times 10^{-2}$	6	3	3	50
			22~34	$(4\sim 6)\times 10^{-2}$	6	6	0	100

^a 该模拟泄漏流量计是显示单位是 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$, 还给出了转化的体积流量单位 $\text{Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ 。

C.1.2.2 非透气硬包装

C.1.2.2.1 概述

用两个检测硬质非透气包装的不同的气体泄漏仪器进行了两项研究。一项评价螺盖密封的硬HDPE瓶,另一项评价带针玻璃注射器。研究描述如下:

C.1.2.2.2 HDPE 瓶

在 $-5\times 10^4\text{ Pa}$ (-500 mbar)目标真空下,本测试方法能识别出带直径 $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上孔的缺陷包装,即使对直径小于 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的缺陷,也有高检出概率。

对照包装无假拒绝情况发生。该测试方法能检测出一个校准的在 $0.25\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}\sim 0.27\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ 之间的气流率(等同于在 $4\times 10^{-4}\text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}\sim 5\times 10^{-4}\text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ 的目标真空下的流量)。表 C.6 汇总了一个实验室用三台同种真空衰减仪器(带一个压力传感器和一个差压传感器)验证本方法评价硬质非透气包装的能力,并得到测试灵敏度的估计值。供试包装包括两种。缺陷包装是在感应密封面由激光打孔制得(包括直径 $\leq 5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、 $25\text{ }\mu\text{m}$ 和 $50\text{ }\mu\text{m}$)。小于 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的孔在显微镜下不能被可靠测量。缺陷制得后,盖旋到瓶上。每个样品用各测试仪器重复进行三次测试。所有三个测试单元采用相同的测试参数。通过用校准过的体积流量计向测试腔引入气流,并定义第一次触发“不通过”为测试方法的灵敏度。

表 C.6 气体泄漏测试结果——有感应密封和螺纹盖的非透气硬 HDPE 瓶

包装	缺陷描述	供试包装单元数量/个	重复测试的总数量/个	不通过数量(检出泄漏)/个	通过数量(未检出泄漏)/个	成功率/%
30 mL 感应密封,非防儿童开启瓶盖	无缺陷	35	315	0	315	100
	<5 μm 孔	3	27	25	2	93
	5 μm 孔	3	27	27	0	100
	10 μm 孔	3	27	27	0	100
	25 μm 孔	3	27	27	0	100
	50 μm 孔	3	27	27	0	100
75 mL 感应密封,推拧式防儿童开启瓶盖	无缺陷	35	315	0	315	100
	<5 μm 孔	3	27	26	1	96
	5 μm 孔	3	27	27	0	100
	10 μm 孔	3	27	27	0	100
	25 μm 孔	3	27	27	0	100
	50 μm 孔	3	27	27	0	100

C.1.2.2.3 玻璃注射器

在 $+2.5\times10^4$ Pa(+250 mbar 绝压)下,该测试方法能识别至少 5.0 μm 直径的孔的缺陷包装。对照包装没有假拒收情况。当测试最小孔径(4.7 μm)缺陷的包装时,发生了一个阴性测试结果。该测试方法能识别出 $0.05\text{ cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ 体积气流率(等同于在目标真空 $8\times10^{-5}\text{ Pa}\cdot\text{m}^3\cdot\text{s}^{-1}$ 下)。表 C.7 汇总了三个参加实验室开展的实验室间的研究,使用带一个压力传感器(绝压)和一个压差传感器的真空衰减仪验证该测试方法评价硬质非透气包装的可行性,并评估在注射器中人为引入的泄漏是否能完全被检验出。缺陷包装在玻璃注射器套筒上被引入了一个激光打的孔(孔径约为 5 μm、10 μm 和 15 μm 的公称直径)。对照(无缺陷)和缺陷注射器都模拟包装中含有诸如冻干粉之类的干态产品或在泄漏位有顶空气体进行测试。各实验室用各测试仪器对每个对照(无缺陷)样品进行了三次重复测试。缺陷组(打过孔的注射器)在各实验室以最小堵孔风险进行了三次重复测试。三个实验室对所有测试样品使用了相同的临界测试参数。用校准过的体积流量计将一个气流泄漏引入到仪器上含有一系列对照测试包装的测试腔中,用测定的第一次触发“不通过”的测试结果来确定该测试方法的灵敏度。其结果在表 C.8 中汇总。

表 C.7 气体泄漏测试结果——非透气硬质玻璃注射器(1 mL,充入空气)

缺陷描述	供试包装单元数量/个	重复测试总数量个	不通过数量(检出泄漏)/个	通过数量(未检出泄漏)/个	成功率/%
无缺陷	15	135	0	135	100
5 μm 孔	15	45	44	1 ^a	98
10 μm 孔	15	45	45	0	100
15 μm 孔	15	45	45	0	100
^a 该假阴性测试结果样品的孔径是 4.7 μm。					

表 C.8 气体泄漏测试结果——对照无缺陷玻璃注射器(1 mL, 充入空气)

引入的汇漏率 $\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$	引入的汇漏率 $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	进行测试的数量 个	不通过 (检出泄漏)/个	通过 (未检出泄漏)/个	成功率 %
0	0	135	0	135	100
0.050	8×10^{-5}	45	43	2	96
0.100	1.6×10^{-4}	45	45	0	100

注：该模拟泄漏流量计显示单位为 $\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ，也给出了转化成体积流率单位 $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 。

C.1.2.3 非透气软包装

众所周知这类包装能用真空衰减泄漏测试，但尚未开展该测试方法的精密度和偏倚研究。

C.1.3 液体泄漏检测

C.1.3.1 概述

对充入水后的带针玻璃注射器进行充水非透气硬包装泄漏研究，描述如下。

C.1.3.2 玻璃注射器

该测试方法在+1 mbar 绝压下测试时，不管泄漏路径中是否有液体，均能识别有直径至少为 $5.0 \mu\text{m}$ 孔的缺陷包装。液体的存在会引起较大的真空衰减，提高了泄漏测试方法的灵敏度。所有阴性对照包装结果是正确的。该测试方法能检测出经校准的 $0.05 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ 气体流量（等同于在目标真空下 $8 \times 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 的体积流率）。表 C.9 汇总了由三个参加实验室用三台真空衰减仪（带一个压力传感器与一个压差传感器）验证该测试方法对评价非透气硬包装的有效性，并得到对检测注射器中人为引入泄漏的检测能力的估计。供试包装是 1 mL 带针玻璃注射器。没有缺陷的对照注射器充入水，缺陷包装在玻璃注射器套筒上被引入了一个激光打孔（孔径约为 $5 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 和 $15 \mu\text{m}$ 的公称直径）。缺陷包装充入空气和水。这样做是为了证实该泄漏测试方法检测位于顶空区的气体泄漏或液体产品的能力。用各测试仪器对各对照样品、缺陷供试样品重复三次测试。分开的一个缺陷组（打孔后的注射器）在每个测试点以最小堵孔风险重复测试三次。三个实验室对所有测试样品使用相同的临界测试参数。用校准过的体积气流计将一个空气泄漏引入到仪器上含有一系列对照测试包装的测试腔中，用测定的第一次触发“不通过”的测试结果来确定该测试方法的灵敏度。结果在表 C.10 中汇总。

表 C.9 液体泄漏测试结果——非透气硬质玻璃注射器(1 mL, 充入空气和水)

包装	检测描述	测试包装 单位数量/个	重复测试 的数量/个	不通过数量 (检出泄漏)/个	通过的数量 (未检出泄漏)/个	成功率 %
1 mL 玻璃注射器， 带针，充水	无缺陷(充水)	15	134	0	134	100
	5 μm 孔	15	45	45	0	100
	10 μm 孔	15	45	45	0	100
	15 μm 孔	15	45	45	0	100
1 mL 玻璃注射器， 带针，充空气	无缺陷(充水)	15	135	0	134	100
	5 μm 孔	15	45	45	0	100
	10 μm 孔	15	45	45	0	100
	15 μm 孔	15	45	45	0	100

注：所有无缺陷注射器都充水。充空气缺陷模拟充入液体的包装的顶空区发现的气体泄漏。

表 C.10 液体泄漏测试结果——对照无缺陷玻璃注射器(1 mL, 充入水)

引入的泄漏率 $\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$	引入的泄漏率 $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	进行测试的数量 个	不通过 (检出泄漏)/个	通过 (未检出泄漏)/个	成功率 %
0	0	135	0	135	100
0.050	8×10^{-5}	45	45	0	100
0.100	1.6×10^{-4}	45	45	0	100
注：该模拟泄漏流量计显示单位为 $\text{cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ ，也给出了转化成体积流率单位 $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 。					

C.2 偏倚

由于 C.1 中所述的研究没有可接受的用以比较测试结果的参考数值，无法计算偏倚。

参 考 文 献

- [1] ASTM F 2338-09 利用真空衰减法进行包装无损泄漏检测的标准测试法
-

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 18 部 分：用 真 空 衰 减 法 无 损 检 验 包 装 泄 漏
YY/T 0681.18—2020

*

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

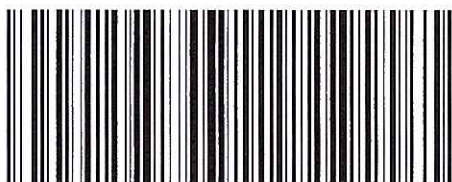
*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1.5 字 数 42 千 字
2020 年 4 月 第 一 版 2020 年 4 月 第 一 次 印 刷

*

书 号：155066·2-34533 定 价 29.00 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 0681.18-2020