



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.4—2021
代替 YY/T 0681.4—2010

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

Test methods for sterile medical device package—
Part 4: Detecting seal leaks in porous packages by dye penetration

2021-03-09 发布

2022-04-01 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》，将由以下部分组成：

- 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 4 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0681.4—2010《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》，与 YY/T 0681.4—2010 相比，主要技术性变化如下：

- 修改了“范围”中内容（见第1章，2010年版的第1章）；
- 修改了“通道”的定义（见2.3，2010年版的2.3）；
- 删除了数据可比性、穿刺注意的内容（见2010年版的3.4、3.6）；
- 增加了试验用仪器的内容（见4.3、4.4、4.5）；
- 增加了抽样（见第7章）；
- 增加了边缘浸入法和滴注法（见9.2、9.3）；
- 增加了方法B和方法C的精密度和偏倚内容（见附录A）；
- 增加了假阳性指南（见附录B）。

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、明尼苏达矿业制造医用器材（上海）有限公司、河南亚都实业有限公司、山东百多安医疗器械股份有限公司、山东康力医疗器械科技有限公司。

本部分主要起草人：王冬伟、郑阳、张祥龙、段书霞、张静、张海军、熊巍、刘壮。

本部分于2010年12月首次发布，本次为第一次修订。

引 言

有害的生物或颗粒物可能通过泄漏进入到包装内部。这些泄漏通常出现在相同或不同材料包装的密封处。本方法是用染色液来检测包装密封边缘的泄漏,当染色液和包装密封位置接触一段时间后,目测检查染色液穿透情况。该测试方法可用于判断和定位泄漏位置,但不是定量的方法,不能测出孔径的大小。因此该方法通常用合格/不合格来作为测试结果。

本方法包含三种检测方式:注射法、边缘浸入法和滴注法。滴注法需要包装在密封边之外有未密封区域。附录 A 给出了三种试验方法的精密度和偏倚的相关信息。

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

1 范围

YY/T 0681 的本部分规定了通过染色液穿透法测定透气包装密封泄漏的试验方法。

本部分适用于检测透明材料和透气材料组成的包装密封处大于或等于 50 μm 的通道。

本部分不适用于 5 s 内因毛细作用出现染色的透气材料,也不适用于染色液同不透明材料反差不大的情况。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

毛细作用 wicking

液体向纤维材料内移动。

2.2

染色液 dye penetrant

一种染色剂和一种表面活性剂的混合水溶液,设计成在发生毛细作用(会掩盖缺陷的存在)前的时段内用以指示缺陷的部位。

2.3

通道 channel

穿过预期密封区域整个宽度的任何未受损的路径。

3 意义和应用

3.1 有害的微生物或颗粒污染可能通过泄漏进入器械。这些泄漏经常出现在相同或不同材料间形成的密封处。这些泄漏还有可能是材料本身的孔引起的。

3.2 染色液穿透的方法只能用来检测包装密封处的独立泄漏,而不适用透气性包装材料中发现的多个小泄漏,这需要用其他技术来检测。

3.3 对于特定包装而言,什么样的泄漏程度才被认为有害,目前尚未达成共识。然而,因为本试验是用来检测封口处泄漏的,任何泄漏迹象通常都判定为不合格。

3.4 染色液将在毛细作用下随时间渗入到透气材料,但这一般不会在建议的最长时间内发生(一般不超过 20 s)。发生毛细作用前染料将不会使材料的表面变色。附录 B 介绍了毛细作用和识别假阳性指南。

4 仪器

4.1 把包装材料破坏掉的工具,例如剪刀(9.1 方法 A)。

4.2 染色液分配器,例如吸管或能用于注入染色液的注射器(9.1 方法 A)。

4.3 盛装染色液的容器(9.2 方法 B)。

4.4 剪刀或其他剪切工具(9.2 方法 B)。

4.5 滴眼器或移液管(9.3 方法 C)。

4.6 显微镜或能放大 5~20 倍的光学放大镜。

4.7 染色液水溶液包括,按质量分数:

毛细作用剂:TRITON X-100	0.5%
指示剂:甲苯胺蓝	0.05%
载体:水	99.45%

注:溶液是均一的。如果发现沉淀,这个溶液需被替换掉。

其他着色剂或荧光剂也可替代甲苯胺蓝,但他们的精密度和偏倚必须通过实验来确定。

由于毛细作用剂具有黏性,该溶液的制备最好是先称量内装约所需量 10%的水溶液的容器,将相应量的毛细作用剂加入水中,搅动或振动使之混合。毛细作用剂散开后加入其余的水,最后加入甲苯胺蓝。

5 安全措施

用皮下注射针和注射器向包装内注射染色液是本试验常用的方法,这可能会导致用污染的针头刺伤皮肤,因此不予推荐。由于有这一危害,建议用一个软管与注射器连接,通过用剪切工具剪切的开口向里送入染色液。

6 试验样品

试验样品可以是包含产品的包装、空包装或者只有热封边的包装。如果测试前能够证明不影响测试结果,也可使用瑕疵的、仿真产品的包装或不合格产品的包装,但需要试验前予以记录。

7 抽样

测试样品数量宜满足试验要求。当排除缺陷样品时需要非常谨慎,因为这可能导致结果偏倚。

注:可参考 GB/T 2828.1。

8 状态调节

包装应无冷凝或无其他来源的液态水。密封缺陷中如果有水,会影响染色液的可检测性。如果有任何迹象表明包装已接触过任何液体,试验前应在其典型的贮存温度下充分干燥。

如果需要状态调节,建议在温度是 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ 和相对湿度是 $(50 \pm 2)\%$ 的标准环境下进行状态调节,试验前至少状态调节 24 h。

9 程序

9.1 方法 A(注射法)

9.1.1 将足量的染色液注入包装内,使得染色液可以在包装最长边形成大约 5 mm 的深度。当刺穿包装袋注入染色液时,需要特别注意不能刺穿或者损伤到包装的其他表面。在包装内的虚拟样品旁边位置比较容易刺入。样品会起到隆起的作用进而将包装袋的两个面分离开,减少意外刺穿两个面的风险。

9.1.2 通过包装的透明面目测检查封口区域。观察染色液流过的密封区域,可以直接观察到通道。对

于四面封口的包装每个边最多 5 s,总时间小于或等于 20 s。染色液长时间的停留会使得封口区域因为多孔材料的毛细作用而发生染色,使得观察困难。如果需要,可以使用 5~20 倍的光学放大镜进行细致的检验。

9.1.3 必须旋转包装袋,使得每个边都接触到染色液。如果需要可以再加注染色液以保证每个边都能接触到染色液。

9.2 方法 B(边缘浸入法)

9.2.1 选择一个长度足够长的容器,至少容纳被测包装最长密封边。

9.2.2 往容器内注入足够的染色液,使得染色液可以覆盖容器的底部,最小深度约 3 mm~6 mm。如果被测包装袋的封口外边缘还有多余的材料,如开口用的裙边,必须对包装做些修改。使用一个剪切工具,沿着密封区域的外边缘 3 mm 的距离从裙边处将多余的材料剪掉,注意不要剪到密封区域。将多余的材料剪掉会使染色液接近密封区域。

9.2.3 将包装的一个密封边向下浸入到染色液内,使得密封区域的整个密封边和染色液短暂接触。这个浸入操作是短暂的,但又刚好足够来完全浸湿密封边。

9.2.4 沿浸入方向移除包装,确认整个密封边都和染色液接触。从包装的透明面观察包装密封区域染色液在密封宽度方向的穿透情况。对于四边封的包装每个边最多 5 s,总时间小于或等于 20 s。

9.2.5 如果需要,可以使用 5~20 倍的光学放大镜进行细致的检验。

9.2.6 对其他密封边重复以上边缘浸入操作。

9.3 方法 C(滴注法)

9.3.1 将染色液倒入到一个敞口容器内。

9.3.2 用手指或者回形针,小心地将透明材料的裙边和透气材料分开。

9.3.3 将滴眼器或移液管插入到染色液内。

9.3.4 将包装的透明面朝向操作者,在透明材料和透气材料之间,沿着封口边在上方滴入染色液。确保整个边都被染色液浸湿。

9.3.5 对于小型的包装袋缓慢旋转包装,同时不断地滴入染色液直到整个包装的密封边都与染色液接触。如果不方便操作,可以每次只对一个边进行滴注。

9.3.6 观察包装密封区域染色液穿透整个宽度情况。对于四边封的包装每个边最多 5 s,总时间小于或等于 20 s。

10 报告

报告应包含如下信息:

- a) 样品信息:完整确认试验材料信息,包括但不限于材料的批号、来源、测试的日期、时间、地点和操作人员;
- b) 状态调节信息;
- c) 测试的方法:方法 A、方法 B 或者方法 C;
- d) 需要识别染色液,如果所用染色液和 4.7 规定的不同;
- e) 检查结果的方法:裸眼观察或通过设备观察;
- f) 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;
 - 染色液通过表面的毛细作用透过透气材料的迹象,不应作为泄漏点存在的判定依据;
 - 泄漏点的定性描述或用图示描述;
 - 其他偏离标准的信息。

附 录 A
(资料性附录)
试验方法的精密度和偏倚

A.1 注射法

A.1.1 试验举例

从 1997 年 6 月到 1998 年 3 月,三家独立的实验室用本方法对四个制造商的包装进行了试验。用在密封区内放置直径为 50 μm 丝线的方式人为制造包装密封区的缺陷。丝线被抽出后便形成了一个与该丝线直径相当的通道。对每个样品组制备 50 个包装,其中 25 个带有丝线制备的缺陷,25 个作为对照,无人造缺陷。表 A.1 中以(正确识别缺陷的数量)/(试验包装的数量)示出了其结果。

表 A.1 用 50 μm 丝线生成的通道对密封试验的结果

试验地	1	2	3	
样品 1:透气组合袋;涂胶 44# 纸				
有缺陷	25/25	24/25	22/24	
无缺陷	24/24	24/24	25/25	
样品 2:盘与透气盖;未涂胶的 TYVEK				
有缺陷	25/25	25/25	24/25	
无缺陷	25/25	25/25	25/25	
样品 3:透气组合袋;涂胶的 TYVEK				
有缺陷	25/25	25/25	24/24	
无缺陷	23/25	25/25	25/25	
样品 4:透气组合袋;无涂胶的 TYVEK				
有缺陷	24/25	25/25	25/25	25/25 ^a
无缺陷	25/25	25/25	25/25	25/25 ^a
总结				
	有缺陷	无缺陷		
正确识别数量	318	321		
总试验数量	323	323		
正确识别百分率	98%	99%		
^a 在制造地试验。				

A.1.2 试验结果

试验结果表明,用本方法规定的染色剂对一面是透气材料的包装进行检验时,对直径为 50 μm 丝线构建的通道的测出置信度大于 95%。在此试验系列中观察到,用甲苯胺蓝以外的指示剂染液对两面都由塑料膜组成的袋子试验时,试验性能显著降低(检出一个缺陷的概率 $\leq 60\%$)。早期开展的试验表明,用其他毛细作用试剂时,检验能力明显较差,基于这些试验结果,规定了本试验方法中染色剂和毛细作用剂的配方。

A.2 边缘浸入法和滴注法

A.2.1 试验举例

对标准中边缘浸入法和滴注法的实验室研究都是在 2012 年进行的。一共有 12 个实验室参与,其中 7 个测试边缘浸入法,5 个测试滴注法。缺陷是通过在密封区域人为放置 50 μm 的金属丝线制造出来的,丝线被抽出后便形成了一个与该丝线直径相当的通道。对于 5 种材料,每个实验室测试了 50 个样品(25 个有通道,25 个没有通道)。每一个实验室都报告了通道存在或不存在。所有的结果都放入表格,有正确识别、假阳性和假阴性的结果。

A.2.2 边缘浸入法试验结果

A.2.2.1 当将所有实验室的边缘浸入的数据合并时,结果显示这两个方法对于 50 μm 的通道也有 95% 的正确率。95% 的置信区间从 93.8% 到 96%。表 A.2~表 A.4 显示了正确识别、假阳性和假阴性的结果。

A.2.2.2 当使用方差分析比较边缘浸入法实验室时,6520 和 6521 实验室的测试结果和其他 5 个实验室有显著差异。这可能含有其他原因造成较大的错误率。如果不将这两个实验室结果记入,那么正确率可以提高到 98%。

A.2.2.3 实验室 6521 的备注内描述了观察到有些样品存在被染色液突出显示的独特路径,但是只部分穿过包装的封口区域。这些样品不能被记录为有通道缺陷。因为通道的定义是染色液能通过整个封口区域的完整通道。这个实验室中所有的部分通道与缺陷样品比较时,都被认为是通道。对于实验室 6521,这些样品有助于显著增加假阴性反应。

A.2.3 滴注法试验结果

当将不同实验室的滴注的数据一块进行分析时,结果显示这两个方法对于密封区域 50 μm 丝线的通道也有 99% 的正确率。95% 的置信度从 97.7% 到 99.1%。表 A.5~表 A.7 显示了正确识别、假阳性和假阴性的结果。

A.2.4 偏倚:通过/不通过没有偏倚。

A.2.5 被测的材料分别是:

- a) 材料 1:涂层 TYVEK,热熔胶,硬包装材料;
- b) 材料 2:无涂层 TYVEK,没有胶,软包装材料;
- c) 材料 3:涂层 TYVEK,热熔胶,软包装材料;
- d) 材料 4:涂层 TYVEK,水基胶,软包装材料;
- e) 材料 5:涂层纸,水基胶,软包装材料。

表 A.2 边缘浸入法——正确识别

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6512	100%	100%	100%	100%	100%	100.0%	0.00
6518	92%	100%	94%	100%	100%	97.2%	3.90
6520	84%	94%	78%	94%	86%	87.2%	6.87
6521	94%	86%	78%	94%	92%	88.8%	6.87
6522	96%	100%	90%	94%	98%	95.6%	3.85
8490	98%	100%	96%	98%	98%	98.0%	1.41
8491	98%	98%	100%	96%	98%	98.0%	1.41
平均值	94.6%	96.9%	90.9%	96.6%	96.0%	—	
标准偏差/%	5.38	5.27	9.44	2.76	5.16		

表 A.3 边缘浸入法——假阳性(没有通道)

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6512	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
6518	2%	0%	0%	0%	0%	0.4%	0.89
6520	4%	0%	0%	0%	2%	1.2%	1.79
6521	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
6522	2%	0%	0%	2%	2%	1.2%	1.10
8490	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
8491	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
平均值	1.1%	0%	0%	0.3%	0.6%	—	
标准偏差/%	1.57	0.00	0.00	0.76	0.98		

表 A.4 边缘浸入法——假阴性(有一个通道但是没有被识别出来)

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6512	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
6518	6%	0%	6%	0%	0%	2.4%	3.29
6520	12%	6%	22%	6%	12%	11.6%	6.54
6521	6%	14%	22%	6%	8%	11.2%	6.87
6522	2%	0%	10%	4%	0%	3.2%	4.15
8490	2%	0%	4%	2%	2%	2.0%	1.41
8491	2%	2%	0%	4%	2%	2.0%	1.41
平均值	4.3%	3.1%	9.1%	3.1%	3.4%	—	
标准偏差/%	4.07	5.27	9.44	2.54	4.72		

表 A.5 滴注法——正确识别

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6510	100%	100%	96%	100%	100%	99.2%	1.79
6511	98%	100%	98%	98%	100%	98.8%	1.10
6513	100%	100%	98%	96%	98%	98.4%	1.67
6514	100%	100%	94%	94%	100%	97.6%	3.29
6516	98%	100%	96%	100%	100%	98.8%	1.79
平均值	99.2%	100.0%	98.4%	97.6%	99.6%	—	
标准偏差/%	1.10	0.00	1.67	2.61	0.89		

表 A.6 滴注法——假阳性(没有通道)

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6510	0%	0%	2%	0%	0%	0.4%	0.89
6511	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
6513	0%	0%	0%	0%	0%	0.0%	0.00
6514	0%	0%	2%	2%	0%	0.8%	1.10
6516	2%	0%	0%	0%	0%	0.4%	0.89
平均值	0.4%	0.0%	0.8%	0.4%	0.0%	—	
标准偏差/%	0.89	0.00	1.10	0.89	0.00		

表 A.7 滴注法——假阴性(有一个通道但是没有被识别出来)

实验室	样品					平均值	标准偏差 /%
	材料 1	材料 2	材料 3	材料 4	材料 5		
6510	0%	0%	2%	0%	0%	0.4%	0.89
6511	2%	0%	2%	2%	0%	1.2%	1.10
6513	0%	0%	2%	4%	2%	1.6%	1.67
6514	0%	0%	4%	4%	0%	1.6%	2.19
6516	0%	0%	4%	0%	0%	0.8%	1.79
平均值	0.4%	0.0%	2.8%	2.0%	0.4%	—	
标准偏差/%	0.89	0.00	1.10	2.00	0.89		

附 录 B
(资料性附录)
假阳性指南

B.1 毛细作用

本标准使用的染色液具有很强的活性,会很快地通过 TYVEK 或其他透气性材料发生毛细作用。它会部分穿透密封区域,导致误判为测试失败。不同的是,密封区的通道缺陷提供了能通过整个密封区域内的路径,当暴露于染色液时会立即发现。测试时间显得非常重要,因为它可以区分毛细作用和通道泄漏。测试时间是 5 s,因为通道内的穿透在前几秒就会被明显注意到,如果染色液穿透时间是 20 s,毛细作用会更加严重。对于整个包装来说,20 s 是最大暴露时间,即 $5\text{ s} \times 4 = 20\text{ s}$ 。

B.2 氧化灭菌

氧化灭菌过程能改变透气材料的静水压。由于过度的毛细作用,这种表面张力的改变能引起假阳性结果。在进行基于液体的密封完整性测试之前,评价灭菌对材料静水压的影响非常重要。

B.3 弯曲/折叠

当易折透气材料是弯曲的、折叠的或褶皱的,可能会导致假阳性的测试结果。折叠会导致内部密封区与透气面分离。当需要把袋子折叠来与一个容器匹配或者在压力测试过程中需要折叠或弯曲袋子时这种情况就会发生。不推荐折叠透气材料但大多数情况很难避免。在所有的透气板式材料中都能观察到板材分离。透气材料很容易分离因为透气材料的外表面的灵活性低于内表面。弯曲会使内部纤维材料与板材紧紧结合在一起。弯曲越紧,力值越大,直到负载超负荷,材料固定在一起的纤维结构将在弯曲一侧分离和压缩,在另一侧膨胀,在弯曲处内部纤维之间形成间隙或通道。当材料变直或再次变平时,在材料内部仍然会有低强度区域或者是间隙。对于透气材料,柔软的内表面和坚硬的外表面之间会形成这样的通道。透气材料最初的质量不变,只是密度降低。在染色液测试过程中,染色液会通过材料表面穿透到材料的另一面。在那个过程中,染色液发现这个阻力较低的路径并快速通过材料边缘穿过去产生了类似于泄漏的通道。发表在相关文章中的研究能帮助读者识别这样的假阳性现象。

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
-