

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.17—20XX

代替 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

（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 5

2 规范性引用文件 5

3 术语和定义 5

4 试验方法概述 5

5 仪器 5

5.1 仪器示意图 5

5.2 持样器 7

5.3 气溶胶发生器 7

5.4 粒子计数器 7

5.5 压差计 7

5.6 压力调节器 7

5.7 取样器 7

6 材料 8

7 试验准备 8

7.1 粒子悬液准备 8

7.2 样品制备 8

7.3 仪器偏倚检查 8

8 试验程序 8

8.1 使用单粒子计数器的试验程序 8

8.2 使用双粒子计数器的试验程序 9

9 数据分析 9

9.1 各压差下穿透率计算 9

9.2 各压差下单位面积流量计算 10

9.3 确定最大穿透率 and 对应单位面积流量 10

10 报告 11

参 考 文 献 12

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17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。

本文件为YY/T 0681的第17部分。

本文件代替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》，与YY/T 0681.17—2019相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 删除了范围中对材料透气度范围的限制性表述（见2019年版的第1章）；
- 增加了3.1低流量范围和3.2高流量范围的术语和定义（见3.1和3.2）；
- 更改了试验方法概述（见第4章）；
- 删除了意义和应用（见2019年版的第6章）；
- 增加了单粒子计数器仪器配置（见第5章）；
- 删除了对粒子计数器适用型号的举例（见2019版的7.3）；
- 增加了样品状态调整的要求（见7.2）；
- 增加了使用单粒子计数器的试验程序（见8.1）；
- 修改了试验程序（见第8章）。

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：

本文件所代替文件的历次版本发布情况：

- 本文件于2019年首次发布；
- 本次为第一次修订。

引 言

透气包装材料的微生物屏障特性是其关键性能指标之一。GB/T 19633.1—2024中5.2.3规定,“透气性材料应能提供适宜的微生物屏障”,并在其注中进一步说明,“经确认的物理试验方法,只要与经过确认的微生物挑战试验有对应关系,其所得的数据用于确定微生物屏障特性被认为是可接受的”。基于此,本文件提供了一种经确认的定量物理试验方法。相较于传统的微生物学方法,本方法具有操作快速、结果及时,且不需涉及生物安全问题的显著优势。

颗粒物的穿透率受惯性碰撞、拦截、扩散等捕获机制的共同影响,并受颗粒物粒径、气流流速及材料自身结构(如纤维直径、孔隙率)等因素影响。对于特定透气材料,当使用规定粒径的颗粒物进行挑战时,其穿透率随气流流速变化。一般而言,高流速下惯性碰撞效应占主导,低流速下扩散效应占主导,而在某一特定流速下,多种机制的综合作用最弱,从而出现最大穿透率。材料两侧的压差不同,导致穿过材料的气流流速不同,穿透率亦不同。为使不同材料的测试结果具有可比性,本文件要求以最大穿透率来报告材料的微生物屏障性能。

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:软包装材料上油墨和涂层抗化学性评价。目的在于确立评价包装材料上油墨、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用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 $1.0\ \mu\text{m}$ 粒子的气溶胶来测定透气包装材料的气溶胶过滤性能的试验方法。

——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19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20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。

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

本文件描述了使用聚苯乙烯乳胶粒子气溶胶测定透气包装材料微生物屏障性能的试验方法。
本文件适用于无菌医疗器械透气包装材料。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

低流量范围 low flow range

挑战流量小于粒子计数器采样流量时，设定的挑战流量范围。

3.2

高流量范围 high flow range

挑战流量大于粒子计数器采样流量时，设定的挑战流量范围。

3.3

滤过气溶胶 filtrate aerosol

穿过试验样品的气溶胶化的粒子。

3.4

挑战气溶胶 challenge aerosol

能对滤过气溶胶粒子有效计数的足够数量的气溶胶化的 $1.0\ \mu\text{m}$ 的粒子。

3.5

最大穿透率 maximum penetration

在一定压差或空气流量范围内对样品进行试验时，滤过气溶胶粒子数与挑战气溶胶粒子数的最大百分比。

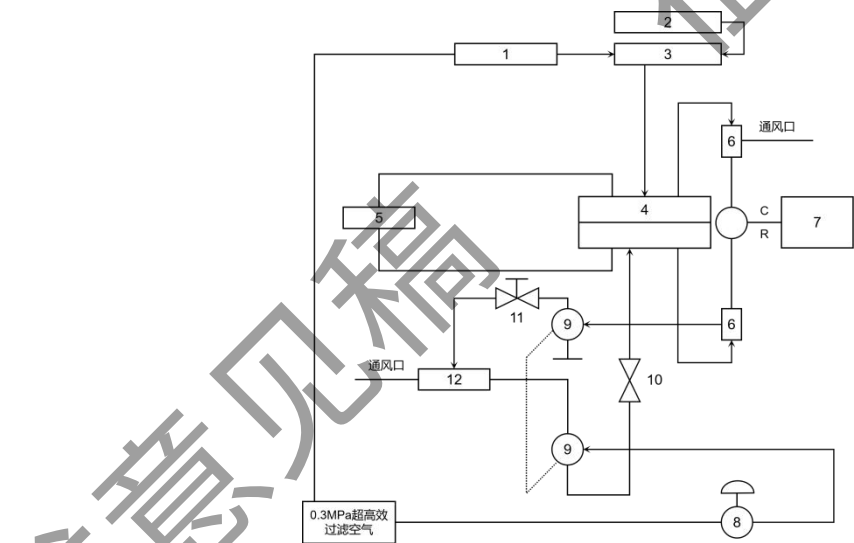
4 试验方法概述

将透气包装材料置于持样器中，使用几何平均粒径为 $1.0\ \mu\text{m}$ 的聚苯乙烯乳胶（PSL）粒子气溶胶进行挑战，在 $0\ \text{kPa}\sim 3\ \text{kPa}$ 压差范围内改变样品两侧压差，利用激光粒子计数器监测挑战侧与滤过侧的粒子数，以计算不同压差下的粒子穿透率。通过数据处理得到典型的穿透率曲线，以最大穿透率作为评价材料微生物屏障性能的依据。

5 仪器

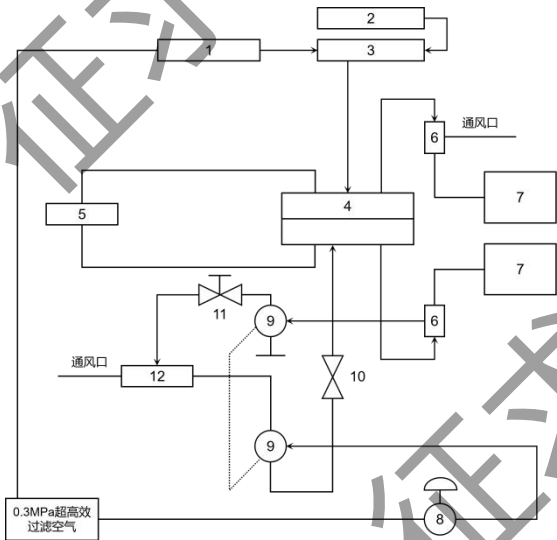
5.1 仪器示意图

仪器示意图如图1、图2所示。



- 标引序号说明：
- 1——空气干燥器；
 - 2——气溶胶发生器；
 - 3——气溶胶干燥器；
 - 4——持样器；
 - 5——压差计；
 - 6——取样器；
 - 7——粒子计数器；
 - 8——压力调节器；
 - 9——高低流量范围调节阀；
 - 10——节流孔；
 - 11——针式阀；
 - 12——真空文丘里管。

图1 单粒子计数器仪器配置



- 标引序号说明：
- 1——空气干燥器；
 - 2——气溶胶发生器；
 - 3——气溶胶干燥器；
 - 4——持样器；
 - 5——压差计；
 - 6——取样器；

- 7——粒子计数器；
- 8——压力调节器；
- 9——高低流量范围调节阀；
- 10——节流孔；
- 11——针式阀；
- 12——真空文丘里管。

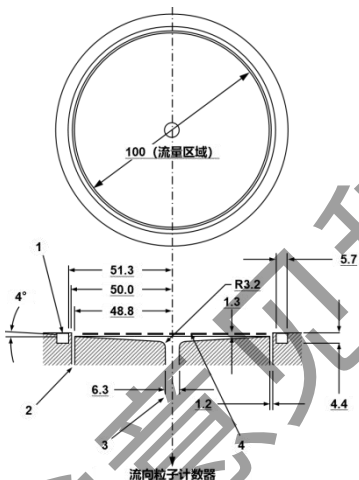
图 2 双粒子计数器仪器配置

5.2 持样器

持样器由两个部件构成，形成上下相同的歧管和样品腔，样品腔尺寸如图3所示。

如需要，可在样品下方放置一个支撑网，防止样品在测试压力下产生物理损伤或塑性变形。为在试验挑战侧和滤过侧间形成密封，在样品上下方使用丁腈橡胶O形圈。

单位为毫米



- 标引序号说明：
- 1——O形圈槽；
 - 2——气溶胶/空气进口；
 - 3——气溶胶/空气出口；
 - 4——样品平面。
- 注：上下腔结构相同

图 3 样品腔尺寸

5.3 气溶胶发生器

能够输出稳定气溶胶的立式医用喷雾器或其他气溶胶发生器。

5.4 粒子计数器

若粒子计数器具备粒径分辨功能（即多通道计数），则应在测试前确定PSL粒子标称粒径所归属的粒径通道区间。计数器的采样流量宜与待测材料达到最大穿透率时的流量尽可能接近。

5.5 压差计

精密压差计，用于监测样品两侧压差，最小范围为0 kPa~0.5 kPa，准确度为0.0005 kPa。

5.6 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。

5.7 取样器

用于测试微生物屏障性能时，降低粒子计数器重合误差的装置。该装置为内嵌式容器，具备经确定的足够容积，以抽取具有代表性的气溶胶样本。测试时，通过引入洁净空气稀释所取样本，将其粒子浓度降低至粒子计数器的有效计数范围之内。

6 材料

- 6.1 洁净的干燥压缩空气。
- 6.2 吐温 20 或十二烷基硫酸钠 (SDS) 或等同物。
- 6.3 $1.0\ \mu\text{m}$ PSL 粒子浓缩悬液, 粒子标准差小于 $0.05\ \mu\text{m}$ 。
- 6.4 纯化水。
- 6.5 供试透气包装材料。

7 试验准备

7.1 粒子悬液准备

- 7.1.1 用纯化水制备 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。
- 7.1.2 将表面活性剂溶液雾化, 对其气溶胶进行 1 min 的监测。粒径为 $1.0\ \mu\text{m}$ 通道的粒子数和粒径最接近且小于 $1.0\ \mu\text{m}$ 的通道的粒子数宜检测不到, 且在任一 6 s 时间段内, 这些通道的粒子计数均不超过 2 个。
- 7.1.3 使用上述表面活性剂溶液制备 $1.0\ \mu\text{m}$ 的 PSL 粒子悬液。当用高浓度原液制备悬液时, 某些粒子可能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, 应将盛溶液的试剂瓶置于超声波水浴中不少于 15 s, 使粒子分散。
- 7.1.4 将 PSL 粒子悬液雾化, 对其气溶胶进行 1 min 的监测。挑战气溶胶的粒子浓度应处于 $200\ \text{个}/\text{cm}^3 \sim 8000\ \text{个}/\text{cm}^3$ 范围内。对于单分散 $1.0\ \mu\text{m}$ 粒径的 PSL 粒子, 由于仪器粒径通道间的响应重叠, 两个相邻通道 ($1.0\ \mu\text{m}$ 及最接近且小于 $1.0\ \mu\text{m}$ 的通道) 均会产生计数。计算 $1.0\ \mu\text{m}$ 粒子浓度时, 应取两通道计数之和。

7.2 样品制备

裁切一块透气包装材料样品, 其各边尺寸均应不小于 120 mm (有效测试区域直径为 100 mm), 以确保样品能完全覆盖持样器下游的 O 形圈。

如适用, 应采用温度 $(23.0 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50.0 \pm 2.0)\%$ 的标准大气条件进行状态调节, 调节时间应不少于 24 h。

对实际使用过程中经受污染的一面进行挑战试验。

7.3 仪器偏倚检查

将样品放置在持样器上, 对挑战粒子进行计数。然后取下样品, 测量滤过的粒子数。两次计数的相对偏差应不超过 3%。

8 试验程序

8.1 使用单粒子计数器的试验程序

- 8.1.1 打开持样器, 依次放入支撑网 (如适用) 和样品, 闭合持样器。
- 8.1.2 将设备切换至低流量范围。
注: 在低流量范围内, 通过样品的挑战流量小于粒子计数器的额定采样流量, 因此通过调节压力调节器来控制补充气流量。通过改变补充气流量的大小, 即可在样品两侧产生一系列不同的压差。
- 8.1.3 打开气溶胶发生器气源, 使挑战计数稳定。
- 8.1.4 从低到高设置挑战压差。
- 8.1.5 在每个设定的挑战压差下, 按照以下循环顺序进行测量并记录:
 - a) 调整挑战压差后, 稳定至少 1 min, 使用粒子计数器对挑战粒子进行第一次计数, 每隔 6 s 记录粒子数。记录时间为 45 s ~ 60 s, 取该时段内所有记录数据的算术平均值作为第一次挑战粒子计数结果;

- b) 使用粒子计数器对滤过粒子进行计数, 稳定至少 2 min 后, 每隔 6 s 同时记录粒子数和样品两侧压差, 记录时间为 45 s~60 s, 取该时段内所有记录数据的算术平均值作为修正前的滤过气溶胶的平均粒子计数和样品两侧平均压差;
 - c) 使用粒子计数器对挑战粒子进行第二次计数, 稳定至少 1 min, 每隔 6 s 记录粒子数, 记录时间为 45 s~60 s, 取该时段内所有记录数据的算术平均值作为第二次挑战粒子计数结果;
 - d) 取第一次和第二次挑战粒子计数结果的平均值, 作为该挑战压差下的挑战气溶胶的平均粒子计数, 同时第二次挑战粒子计数可作为下一个挑战压差下的第一次挑战粒子计数。
- 8.1.6 继续提高挑战压差, 重复 8.1.5, 直至检测到最大穿透率, 或达到该流量范围下的最大挑战压差。
- 8.1.7 如未检测到最大穿透率, 将设备切换至高流量范围。
注: 在高流量范围内, 通过样品的挑战流量大于粒子计数器的额定采样流量, 因此通过调节针式阀来控制排出气流量。通过改变排出气流量的大小, 即可在样品两侧产生一系列不同的压差。
- 8.1.8 关闭针式阀 (或文丘里管/吹扫气压力为零), 每隔 6 s 记录样品两侧压差, 记录时间为 45 s~60 s, 取该时段内所有记录数据的算术平均值, 作为由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的空气流量在样品两侧产生的平均压差。
注: 使用由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的空气流量在样品两侧产生的平均压差, 对低流量范围的滤过粒子计数结果进行修正, 以消除补充气流量带来的稀释影响。
- 8.1.9 由低到高设置挑战压差。在每个设定的挑战压差下, 重复 8.1.5 所述的测试循环 (挑战-滤过-挑战), 直至检测到最大穿透率。
- 8.1.10 通过使挑战压差在一定范围内变化, 宜至少在高于和低于最大穿透率对应挑战压差下各进行两次测量。

8.2 使用双粒子计数器的试验程序

- 8.2.1 打开持样器, 依次放入支撑网 (如适用) 和样品, 闭合持样器。
- 8.2.2 将设备切换至低流量范围。
- 8.2.3 打开气溶胶发生器气源, 使挑战计数稳定。
- 8.2.4 由低到高设置挑战压差。
- 8.2.5 在每个设定的挑战压差下, 应至少稳定 1 min, 记录时间为 45 s~60 s (或待检测到 50 个滤过粒子时开始对挑战粒子和滤过粒子进行计数), 每隔 6 s 记录样品两侧的压差、挑战粒子数和滤过粒子数, 取该时段内所有记录数据的算术平均值, 作为此次挑战压差下的挑战气溶胶的平均粒子计数、修正前的滤过气溶胶的平均粒子计数及样品两侧平均压差。
- 8.2.6 继续提高挑战压差, 重复 8.2.5, 直至检测到最大穿透率, 或达到该流量范围下的最大挑战压差。
- 8.2.7 如未检测到最大穿透率, 将设备切换至高流量范围。
- 8.2.8 关闭针式阀 (或文丘里管/吹扫气压力为零), 每隔 6 s 记录样品两侧压差, 记录时间为 45 s~60 s, 取该时段内所有记录数据的算术平均值, 作为由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的空气流量在样品两侧产生的平均压差。
- 8.2.9 由低到高设置挑战压差。在每个设定的压差下, 重复 8.2.5, 直至检测到最大穿透率。
- 8.2.10 通过使挑战压差在一定范围内变化, 宜至少在高于和低于最大穿透率对应挑战压差下各进行两次测量。

9 数据分析

9.1 各压差下穿透率计算

按公式 (1) 计算低流量范围内各压差下的滤过气溶胶的平均粒子计数。

$$C_F(n) = \frac{C_{LR}(n) \times P_0}{P(n)} \dots \dots \dots (1)$$

式中:

$C_F(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 滤过气溶胶的平均粒子计数, 单位为个;

$C_{LR}(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 低流量范围测试时, 修正前的滤过气溶胶的平均粒子计数, 单位为个;

P_0 ——由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的空气流量在样品两侧产生的平均压差, 单位为帕斯卡 (Pa);

$P(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 两侧的平均压差, 单位为帕斯卡 (Pa)。

按公式(2)计算各压差下的穿透率。

$$R(n) = \frac{C_F(n)}{C_c(n)} \times 100\% \quad (2)$$

式中:

$R(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 滤过气溶胶粒子数占挑战气溶胶粒子数的百分比;

$C_F(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 滤过气溶胶的平均粒子计数, 单位为个;

$C_c(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 挑战气溶胶的平均粒子计数, 单位为个。

9.2 各压差下单位面积流量计算

按公式(3)根据 F_0 和 P_0 计算各压差下的流量。

$$F(n) = \frac{F_0 \times P(n)}{P_0} \quad (3)$$

式中:

$F(n)$ ——通过第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 样品的单位面积流量, 单位为升每分钟每平方厘米 [$L/(\min \cdot \text{cm}^2)$];

F_0 ——测量滤过气溶胶时, 由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的单位面积流量, 单位为升每分钟每平方厘米 [$L/(\min \cdot \text{cm}^2)$];

$P(n)$ ——第 n 个样品 ($n=1, 2, 3, \dots$) 样品两侧的平均压差, 单位为帕斯卡 (Pa);

P_0 ——由粒子计数器抽取并流经样品的经校准的空气流量在样品两侧产生的平均压差, 单位为帕斯卡 (Pa)。

9.3 确定最大穿透率 and 对应单位面积流量

9.3.1 以 $x=\lg F$ 为横坐标, $y=\lg R$ 为纵坐标作图, 通过二次回归拟合曲线, 见公式(4)。

$$\lg R = A \times (\lg F)^2 + B \times \lg F + C \quad (4)$$

式中:

R ——滤过气溶胶粒子数占挑战气溶胶粒子数的百分比;

A 、 B 、 C ——通过二次回归得到的拟合曲线系数;

F ——通过样品的单位面积流量, 单位为升每分钟每平方厘米 [$L/(\min \cdot \text{cm}^2)$]。

9.3.2 用图或公式确定最佳拟合曲线的峰值(最大穿透率)和该点对应的单位面积流量。最大穿透率对应单位面积流量按公式(5)或公式(6)计算。

$$\lg F_M = \frac{-B}{2A} \quad (5)$$

式中:

F_M ——发生最大穿透时的单位面积流量, 单位为升每分钟每平方厘米 [$L/(\min \cdot \text{cm}^2)$];

A 、 B ——通过二次回归得到的拟合曲线系数。

$$F_M = 10^{-B/(2A)} \quad (6)$$

式中:

F_M ——发生最大穿透时的单位面积流量, 单位为升每分钟每平方厘米 [$L/(\min \cdot \text{cm}^2)$];

A 、 B ——通过二次回归得到的拟合曲线系数。

9.3.3 最大穿透率按公式(7)计算。

$$\lg R_M = A \times (\lg F_M)^2 + B \times \lg F_M + C \quad (7)$$

式中:

R_M —— R 的最大计算值；

A、B、C——通过二次回归得到的拟合曲线系数；

F_M ——发生最大穿透时的单位面积流量，单位为升每分钟每平方厘米[L/(min·cm²)]。

10 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/m²)；
- b) 最大穿透率；
- c) 最大穿透率对应单位面积流量和/或样品两侧的平均压差；
- d) 粒子计数器额定单位面积采样流量和该流量下样品两侧的平均压差。

参 考 文 献

- [1] GB/T 19633.1—2024 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
- [2] ASTM F2638—22 Standard Test Method for Using Aerosol Filtration for Measuring the Performance of Porous Packaging Materials as a Surrogate Microbial Barrier
-