

YY/T0681.18 《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》行业标准编制说明

一、任务来源

1 任务来源

根据相关工作安排,由全国医用输液器具标准化技术委员会负责归口制定 YY/T0681.18 《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》。

2 标准体系

YY/T 0681的总标题为《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：用真空衰减法非破坏性检验包装泄漏。

本部分作为 YY/T 0681 第 18 部分。

3 工作过程

接到标准制定任务后,标准起草工作组参考了ASTM F2338-09等文件,2018年4月经过

标准起草工作组会议讨论，随后开展了相关调研和验证工作，并于7月召开了第二次工作组会议。起草工作组于7月底完成了征求意见稿及相关附件，并于2018年8月发出征求意见稿（为期两个月），向各有关单位征求意见。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

YY/T 0681的本部分依据GB/T 1.1-2009给出的规则起草，在制定中参考了ASTM F2338-09《利用真空衰减法进行包装无损泄漏检测的标准试验法》。

ISO11607-1将ASTM 2338列入无菌屏障系统完整性检测方法中，其他完整性检测方法还包括YY/T0681.4、YY/T0681.5和YY/T0681.11中规定的方法。

1 真空衰减法简介

为方便理解，在此对该方法的使用进行简单介绍。

将包装放入指定的测试腔体，对测试腔体抽真空，包装内气体通过漏孔漏出进入到测试腔体内，或包装内液体通过漏孔漏出进入测试腔体后被汽化，然后产生的压力改变通过设备内的压力传感器获得。将压力改变数据与无泄漏包装数据对比，以判断包装是否泄漏及泄漏程度。对于带透气盖材的托盘，需要将透气盖材罩堵住方可进行试验。

2 真空衰减法接收准则

目前国内外对使用该方法所采用的接收准则尚无一致的规定，本部分也未给出统一的规定。企业需要根据实际情况进行确认。即使包装材料、工艺、检测设备等相同，不同企业采用的接收准则也可能是不一样的。

3 标准内容说明

以下条文编号与标准中的条文对应，但可能是不连续的。

引言

1) 仪器的灵敏度并不是用有人造泄漏的产品包装验证的，而是用完好的包装，再使用体积流量计向系统内施加一微小气流以模拟泄漏，以仪器能测出的“最小气流”作为仪器的灵敏度。仪器能检验出的“最小气流”越小，表明仪器越灵敏。在检验中，当包装泄漏“孔”处释出的气流大于上述的“最小气流”时，才能被仪器检测出来，否则仪器就不能检验出来。

2) 常见透气材料有连续涂胶和网状涂胶两种，它们与托盘热合形成密封后形成本标准中所描述连续粘接和点阵式胶合。

3) “体积流量计”是仪器的重要组成，英文为 volumetric airflow meter。同时还以 airflow meter, flow meter 等形式出现，均统一作“体积流量计”。体积流量计能向系统内释放一定体积的微小气流，用作人为模拟泄漏，以确定测试系统灵敏度。

下图给出了一体积空气流量计图片。



4) $\text{Pa} \cdot \text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ 是泄漏率单位。泄漏率计算公式（出自 ISO 89369-20）如下：

$$L = \frac{sp}{tp} \times v \times \frac{\Delta p}{\Delta t}$$

式中： L 是泄漏率， $\text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{s}$ ；

sp 是参考真空度， Pa ；

tp 是试验开始时（红线的起始点）的试验真空度， Pa ；

v 是系统的内腔体积， m^3 ；

Δp 是试验过程中压力的变化， Pa ；

Δt 是试验期， s 。

5) 零海拔的标准大气压(绝压，即绝对压力)是101.3kPa(1020mbar，1kPa=10.67mbar)。方便起见，本部分中用1kPa=10mbar表示两者的关系；

6) 用负号表示的压力是表压(相对压力)，即把标准大气压视为“零”压力。方便起见，本部分中用100 kPa 作大气压。-75kPa 对应的绝压约为+25kPa，即+250mbar（绝压）；

7) 检验结果的接收准则的建立，需要建立在以下验证工作的基础之上：

——用无泄漏的产品包装建立测试系统的基线真空衰减；

——用经校准的体积气流计引入一系列模拟泄漏气流的方法验证测试系统的灵敏度(即仪器的最低检出限)；

——用有一系列不同孔径的泄漏的包装验证测试系统对缺陷的检出能力。

1 范围

适用范围：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。

而内装粘性液体、混悬液、乳状液、高浓度蛋白质溶液的包装及真空包装等是否适用本试验方法需要经试验验证确认。

3术语和定义

3.1 基线真空衰减 baseline vacuum decay

基线真空衰减是指无泄漏对照包装所产生的真空衰减压力值，见下图。而参考真空衰减是指接受限值，该数据通常要显著高于基线真空衰减数据。例如基线真空衰减数据是20 Pa，那么参考真空衰减数据要设定到>20 Pa，比如40 Pa。

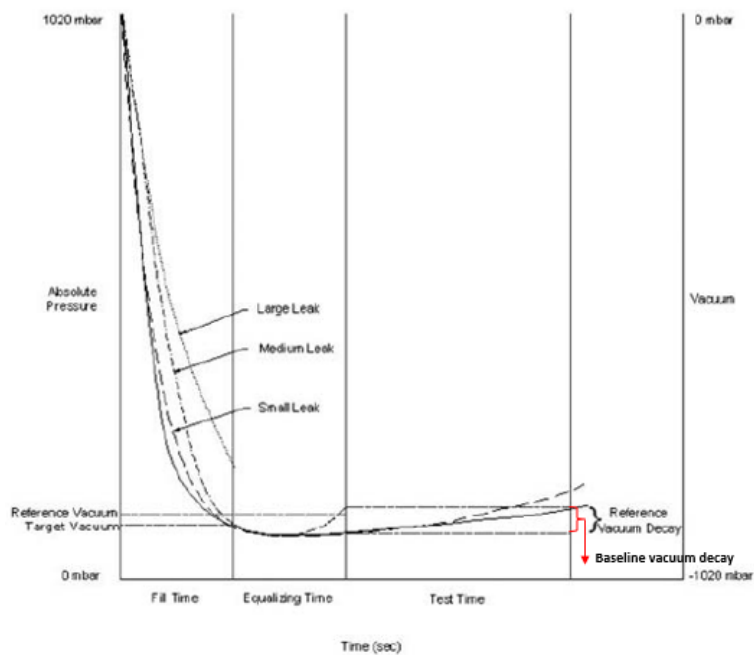


FIG. A1.1 Vacuum Decay Leak Rate Profiles

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

即实物样品中的无泄漏包装。绝对不泄露的包装是不存在的，此处无泄漏是指小于某一泄漏量的包装即为无泄漏包装。该允许泄漏量由制造商根据实际情况确定。

硬质包装的无泄漏对照包装的筛选办法通常是将硬质包装和实心对照样品（master）的真空衰减值做比较，数据接近的即可认为“无泄漏”不漏。软包装的无泄漏对照包装筛选办法通常是将软包装放入软膜腔体后检测出的真空衰减压力值和空腔的真空衰减压力值做对比，数据非常接近的软包装可以认为是无泄漏对照包装。



实心对照样品 Master（预灌封注射器）

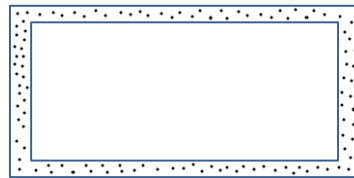
通常，行业内还会提到阴性对照包装和阳性对照包装。阴性对照包装是完全不漏的包装，该包装可以是实心的硬质容器（master）或不漏的实物包装。阳性对照包装是人为地在不漏的实物包装上制造缺陷，如在硬质容器上激光打孔所产生的有泄漏的包装。

3.3 非透气软包装 flexible, nonporous packages

组合袋（pouche）是用两个不同材料的面热合而成的包装，如一面是铝铂或透气材料，一面是复合膜；袋（bag）指两面材料相同的包装袋。

3.8 点阵式密封 spotty or mottled seals

托盘或杯子和透气盖材之间的网状粘合密封，将盖材去掉后，可以在托盘密封表面可见斑点或阴影，见下图：



3.9 体积空气流量计 volumetric airflow meter

是用来人为引入已知空气流量到测试腔体中，用作模拟泄漏，来验证设备灵敏度。

4 概述

4.1

1) 检测设备通常至少包括 1 个传感器，即绝对压力传感器。2 个传感器包括绝对压力传感器和差压传感器，这时的设备灵敏度通常要高于 1 个传感器的设备。

典型的绝压传感器的量程为：0-1000Torr，显示单位为 mbar。差压传感器的量程为：0-10Torr，显示单位为 Pa。

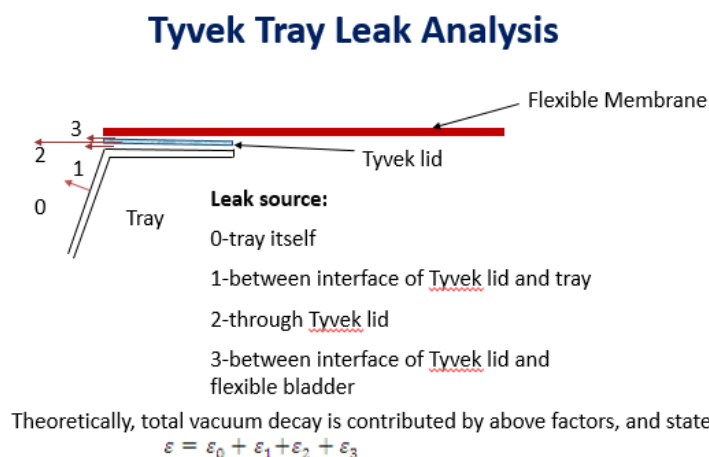
2) 汽化压力又称为饱和蒸汽压，水的沸点即是水的汽化点。众所周知，在标准大气压下水沸腾的温度是 100℃，而在高原低气压环境下可能达到 70℃水就会沸腾。这说明水的沸点除了与温度有关外，还与环境压力有关。低温冻干技术就是利用这一原理，使液体在低环境压力下汽化的实例。

在常温环境，当环境压力低到能使某液体沸腾的压力以下，就是标准中所说的“汽化压”。如果所施加的真空度没有达到汽化压，泄漏出来的不是气体，而是液体（其体积远小于气体体积），这会大大降低系统的灵敏度。

不同的液体有不同的汽化压，可能需要很高的真空度（如+1mbar绝压）。常见液体水的饱和蒸汽压是32mbar（25℃），乙醇的饱和蒸汽压是80mbar左右（26℃）。

4.2

真空衰减法可以检出托盘自身的泄漏和位于托盘与盖材之间封口处的泄漏，穿过透气盖材的气体，以及罩堵用的软膜与透气盖材之间的气体会产生一定的噪音。见下图。



4.3

1) 基于真空衰减法原理，受背景噪声、包装内容物、包装性质等影响，某一特定的设备和参数是不适合所有包装的。不同包装所需的设备和测试程序参数可能是不同的。

对于小顶空的软袋，因为里面气体太少常规的真空衰减很难检测，需要配置真空衰减+应力传感器设备或专门的软膜腔体。而对于硬包装，只需配置硬质腔体即可。

对于含液体的包装，需要配置高真空检测的真空衰减法设备。因为需要在高真空下将液体汽化后检测，否则无法检测。

对于透气盖材，需要配置含罩体的特殊腔体，且需要采用专门的真空衰减检测系统。否则透气盖材本身的透气会影响检测。

2) 压力传感器精度高，可以分辨到更小的漏孔。腔体的死体积最小，可以最大限度地降低本底噪音，从而提高设备的灵敏度。

延长测试时间，可以提高检测的信噪比，从而改善灵敏度，进而可以检测到更小的漏孔。

3) 减少背景噪音（可以采用吹扫、腔体结构优化等方法），可以提高设备的数据稳定性，这样可以分辨到更小的压力改变。从而提高测试的灵敏度。

如果不用罩堵技术，透气盖材自身透过的气体进入腔体，使得压力变化，即使得背景噪音很大。

4) 软包装由于膨胀后形状不太规则，如果采用软膜腔体，在抽真空时，软膜腔体和软包装将会紧密贴合，使得腔体的死体积最小，从而降低了背景噪音。如果采用硬质腔体，腔体

的死体积大，使得背景噪音大。

5) 测试系统中或供试包装组件间残留的气体或水汽（如环境中留有的水蒸气）释放后会产生压力（水汽在高真空下汽化后会产生压力），使得增大背景噪音。所以，实验室温度、湿度是需要控制的。

6) 延长到达初始真空度的时间，也就是延长抽真空时间，或延长平衡时间，都可以把上述残留气体或捕捉水汽释放的气体提前在抽真空阶段和保压阶段释放出来，进而在测试阶段只测试从包装中产生的实际泄漏。从而将这些噪音和包装的实际泄漏有效区分开来。

5 意义和应用

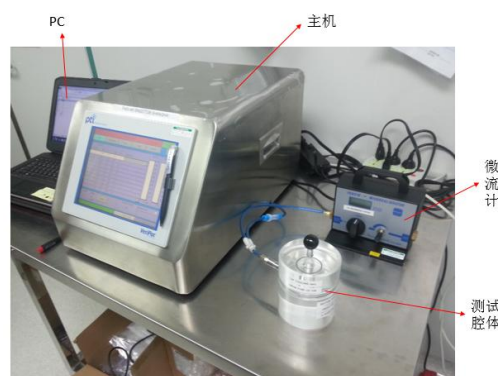
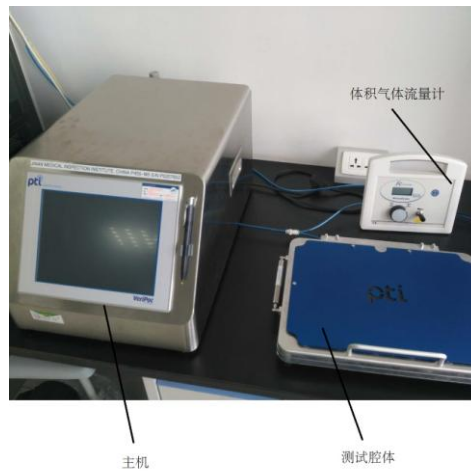
5.3

生产在线 100%全检是将离线设备通过大型机械装置集成到生产线中，以实现产品的 100%全检，示例见下图。统计抽样检测是将离线设备并联到生产线中，实现定时定量抓取样品进行自动化检测。



6 仪器

1) 一般组成分别见以下两图。不同器械包装形式可能需要选用不同的腔体。

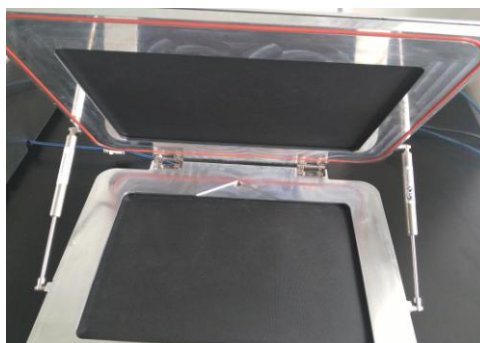


2) 与前一版 ASTM 标准相比，现版 ASTM 标准增加了图 3 预灌封注射器，常用于包装采用无菌灌装技术的药物或材料（如透明质酸、医用生物胶等），灌封后不再灭菌，因此视为无菌包装。在生产线上采用该检验技术能有效提高这类产品包装的无菌证水平。这种装入产品的预灌封后注射器分带针或不带针两种情况。无论哪种情况，包装系统都要有其包装完整性要求。

10 程序

10.5

罩住或堵住包装的透气屏障表面的方法：通常在测试腔体的壁上加上专门的软膜，实现罩住或堵住包装的透气屏障表面。一种测试腔体和相应软膜如下图。



10.9

污染相关情况说明：当包装有大漏时，包装内的液体或粉体会进入到测试腔体或管路中，导致过滤器被堵塞。当粉体进入到系统时，在系统自检时，将微型流量计打开某个特定的泄漏率，测试腔体中放入 master，测试结果会出现异常的 pass。当液体进入到系统时，在系统自检时，将微型流量计关闭，测试腔体中放入 master，测试结果会出现异常的 fail。

去污方法：通常需要更换过滤器，还可以伴随真空吹扫。

附录 A 真空衰减泄漏测试理论

A. 2

透气屏障盖材上的缺陷不能被检测是指透气盖材自身是透气的，没有办法检测它是否泄漏，透气盖材被罩堵后才可以测试不透气的部分的泄漏情况。从透气屏障盖材包装产生的真空衰减是指整个透气带盖托盘包装的真空衰减会受到背景噪音的影响，这些背景噪音包括盖材和罩堵表面捕捉的气体，以及盖/托盘封口接合处穿过透气材料的横向气流。

A. 3

A. 3.1 储备真空 (Reserve Vacuum)

是指仪器只要处在开机状态，真空泵或真空发生器就一直在工作，使得系统一直保持在预设的真空度（即处于“待命”状态）。这样在测试样品时，可以防止因系统内部气体抽不干净，内部残余气体的缓释对测试的干扰。可以降低假阳性的发生率，降低背景噪音，提高系统的稳定性。

A. 3.2 测试前真空吹扫 (flush)

吹扫 (flush) 是对包括测试腔体在内的整套测试系统进行真空吹扫，目的是降低背景噪音，提高测试灵敏度，提高系统稳定性。同时可以对传感器进行充分预热。当测试之间间隔时间过长，测试腔体内积聚大量气体，需要多次或长时间吹扫才能彻底清空腔体及仪器内部死角的残余气体。

A. 3.3 目标真空

真空度达到目标真空即停止抽真空。

A. 3.5 抽真空时间和参考抽真空时间

标准附录A中术语reference, 译为参考。标准中凡冠以“参考”的参数，都是程序设定的临界参数。在某一测试周期内。一旦某一实测参数超过了“参考值”，便会被识别为“不通过”。

时间 (time) 容易误解为时间点。视情况有时理解为“时间段”或“时段”（见图A1）。“参

考抽真空时间”在标准的图A.1中没有显示出来，理解为允许抽真空最大“时间点”（时刻）。

在图A.1中，在抽真空时段内，如果在抽真空没有达到“目标真空”，则产品被识别为“大泄漏”；在平衡时段内，如果测试腔的真空度回到了“参考真空”以上，则产品被识别为“中泄漏”；在测试时段内如果测试腔内的真空衰减超过了“参考真空衰减”，则产品被识别为“小泄漏”。（三种泄漏都判为“不通过”）。

如果在参考抽真空时间前，测试腔已达到目标真空，仪器就会提前进入平衡时段。

附录 B 临界测试参数的确定和测试灵敏度的验证

为了使本附录更有条理性，起草小组增加了附录 B 各条的标题。

B. 1. 1 总则

使用较长的抽真空时间（1 秒以上），将阴性样品暴露在不同真空度下，以确定测试真空度足够大，使得具有显著的包装泄漏，不会引起包装密封失败。并确定必要的抽真空时间以达到该真空度。一旦选择了目标真空度，要选择比目标真空度更高的储备真空度，来确保测试阴性样品时目标真空可以一致取得。当测试顶空气漏的包装时，目标真空设置范围为 250-500mbar 绝压。当测试部分或完全被液体堵住的液漏时，需要 0-1mbar 绝压的更高目标真空度来确保液体汽化。

B. 1. 3 平衡时间的确定

平衡时间的确定是在测试阴性样品时，观察测试真空度多长时间到达稳定。当测试液体泄漏时，保压时间必须非常短（一般<1 秒），因此在测试系统死体积内饱和蒸汽压到达以前，可以测量出液体汽化导致的压力快速上升。

B. 1. 4 测试时间的确定

测试时间的确定是在测试缺陷包装时，或测试阴性样品且同时引入小的经校验的气体流量到测试腔体中，然后观察测试腔体里多长时间会出现显著的压力上升。通常测试时间越长精度越高。

B. 1. 5 参考真空和参考真空衰减临界参数的确定

真空衰减临界参数的选择是通过观察对照阴性包装的测试真空度，这些基线真空衰减数据用来选择参考真空度和参考真空衰减的临界参数。

B. 1. 7 测试确认

在临界参数已经被确定后，验证测试成功识别缺陷包装的能力很重要。成功的缺陷检测和临界测试参数以及测试腔体配置有关。成功的测试也与包装缺陷的位置和类型有关，例如，当密闭在测试腔体里时，漏孔可能被产品堵塞，或漏孔被挤压或掩盖。

B.2 灵敏度验证

灵敏度的验证是在测试循环过程中，通过引入已知体积的空气流量进入含有不漏包装的测试系统来实现。灵敏度定义为触发失败结果的最小流量。灵敏度对于给定的包装类型/测试腔体组合且对于所选择的临界测试参数是特定的。

用多个包装制备一系列不同大小孔径（如 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6mm 等等）的缺陷，以系统能检出最小孔径的泄漏来确定仪器的灵敏度。ASTM 称它是理想的方法。之所以称之为“理想”是因为它符合仪器的灵敏度的定义（即仪器能检出的最小孔径的泄漏），其结果和精密度（见附录 C）研究的结果具有可比性。但由于难以制备和保持标准孔径的“标准缺陷”，一般不具有可操作性。所以标准还是主推用气体流量计确定仪器的灵敏度的方法（仪器能检测的最小气流量），但用气流量确定的灵敏度与精密度研究结果没有直接的关系。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

具体验证结果及分析见验证报告。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

技术上修改采用 ASTM F2338-09《利用真空衰减法进行包装无损泄漏检测的标准试验法》。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

建议作为推荐性行业标准。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议

需要经培训的具有一定专业技能的技术人员通过仪器开展本项试验。秘书处挂靠单位-济南中心已配备相关试验仪器，可以应企业要求，接受企业的技术咨询及开展相应的检测。

标准发布后，秘书处挂靠单位-济南中心将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、在中心《标准化简报》上公布标准宣贯资料、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组

2018年7月30日

征求意见稿