无菌医疗器械包装质量控制要点（下）

曹旭

江苏艾苏莱生物科技有限公司

摘要：无菌医疗器械包装是保护医疗器械、预防感染的最后一道防线，包装失效会对病人和护士人员的健康和生命带来威胁。无菌医疗器械包装也称为无菌包装屏障系统，不同于食品行业的无菌包装，医疗器械无菌包装不仅需要有阻隔微生物的屏障能力，还要确保灭菌后能在一定期限内维持器械的无菌状态，并能够经受如环氧乙烷、伽马辐照、等离子过氧化氢、蒸汽等方式的灭菌。因此无菌医疗器械包装也被认为是医疗器械组成的一部分。

关键词：无菌医疗器械包装；无菌包装屏障系统；质量控制

无菌医疗器械包装质量控制要点这篇文章的上篇已刊登于《流程工业》2024年05期，介绍了无菌医疗器械包装材料分类、无菌医疗器械国内外标准、无菌包装质量控制方面的内容，在下篇中，将继续围绕无菌包装质量控制涉及的包装研发设计验证阶段的流程进行探讨。

3 无菌包装质量控制

3.3 无菌医疗器械包装设计的验证阶段

设计验证是对设计输出项目进行的检查，确定输出活动满足了规定的要求。设计验证包含了原材料的评价、老化验证、运输模拟验证；工艺上要对设备验收、工艺验证、过程确认、批量的验证、软件确认。

3.3.1 原材料的评价、老化验证、运输模拟验证

根据无菌包装材料的不同，评价项目也不一样，通用的一些项目如下：

- 微生物屏障能力：评价微生物屏障特性的方法分两类：①适用于非透性材料的方法（ISO5636.5:2003中规定的葛尔莱Gurley法、GB/T 458:2008肖波尔法）。②适用于透气性材料的方法（YY/T 0681.10透气包装材料微生物屏障试验、ISO 11607.1中5.2.3[1]试验方法、以0.45 μm为参考值进行孔径评价法，一般认为对微生物过滤的最大孔径为0.45 μm）；微生物屏障还有YY/T 0681.14-2018《无菌医疗器械包装试验方法第14部分：透气包装材料湿性和干性微生物屏障试验》（等同DIN 58953-6:2010）。
- 生物相容性和毒理学特性：生物相容性的要求参考GB/T 16886.1，一般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可以接受的选择。通常比较常规的生物三项为：致敏、皮肤刺激、细胞毒。包装材料在进行生物相容性评价前应经过更严苛的灭菌工艺灭菌。当无菌医疗器械包装中有液体时，还需要对包材溶出物质进行评价。
- 物理性能：物理性能包括抗张强度、厚度差异、抗撕裂性、透气性和耐破度、微粒污染水平、初始污染菌等。这些物理测试项目可以是供应商提供资料，使用方选择性进行验证评价，有条件的工厂实验室进行收货检验，不具备测试条件的企业也可以委托有资质的第三方进行测试评价。其中材料的微粒污染水平、初始污染菌是风险项目，应重点检测评价。
- 化学性能：结合无菌包装材料特性，测试溶出物、pH、氯化物、重金属、易氧化物、硫酸盐含量，以满足包装系统或灭菌过程的要求[3]。
- 涂胶材料的要求：涂胶材料的涂层应是连续的；涂胶量要符合标称要求；密封后应满足最小密封强度规格；材料的基本重量（每单位面积质量）应与规定值一致[9]。

老化验证分为实时老化和加速老化两部分[4]。加速老化参考的标准是ASTM F1980或YYT 0681.1。由于产品储存期（有的产品8年）比较长，如果按实际环境储存条件进行检测需要很长的时间才能获得结果，在实时有效期结果获得以前，有必要进行加速老化实验提供确定有效期的实验数据。加速老化试验的同时也要进行实时老化[4]。

加速老化试验的核心理论是：材料退化过程中的化学反应遵循阿列纽斯（阿伦尼乌斯）反应速率函数，均相过程的温度每增加或降低10℃，其化学反应的速率加倍或减半[4]。

基于该理论，可通过下列公式估计加速老化因子。

$$AAF=Q10^{[(TAA-TRT)/10]}$$

公式中，AAF 指加速老化因子，*TAA* 指加速老化温度，*TRT* 指环境温度。*Q*10 指老化因子，一般通过在各种温度下对材料进行试验来确定该值。通常，取 *Q*10 等于 2，是计算加速老化因子的通用和保守方法 [4]。获得 AAF 估计值后，可以使用公式确定加速老化时间。即加速老化时间（AAT）= 实际存储时间 RT/ 加速老化因子 AAF。

除了加速老化温度外，相对湿度也是重要影响因素，虽然该因素没有列入计算公式，但是相对湿度水平的高低会直接影响材料的老化损伤。大家应该基于对材料的了解，选择目标温度下适宜的相对湿度水平，避免材料受损。比如有些复合膜，在高温高湿（55℃，65%RH）的条件下，材料会分层，导致加速老化失败。截止目前，YYT0681.1-2018 无菌医疗器械包装试验方法 加速老化试验指南 [4] 里，没有明确推荐加速时使用的湿度要求，国内依据该标准，可以不控制湿度。新版 ASTM F1980-21 则有推荐，在加速老化研究中控制湿度时，应以 (45~55)% RH 为目标，除非有使用其他湿度条件的特殊要求（根据材料相关知识）。如果使用的包装材料不能使用该湿度，可能需要考虑将包装验证测试 (环境相对湿度) 与产品老化 (较高相对湿度) 分开进行。

无菌包装材料的加速老化后测试点一般是 0 时刻、中间点和结束 3 个时间点，每个时间点的测试项目和目标材料相关，通常是测试包装的目力试验 [5]（YY/T 0681.11 或 ASTM F1886/1886M）、密封强度（YY/T 0681.2 或 ASTM F88/F88M）、密封完整性（YY/T 0681.4 或 ASTM F1929）、内压法检测粗大泄露（气泡法 YY/T 0681.5 或 ASTM F2096）。在结束时间点增加无菌，微生物阻隔性能，生物试验基础三项（致敏、皮肤刺激、细胞毒）。

加速老化试验后，还应进行运输模拟试验。包装由生产厂家、灭菌加工商、经销商到最终终端用户使用过程时，在这期间的运输过程也可能会对最终灭菌医疗器械包装的外箱、无菌包装带来影响，为了保证无菌医疗器械包装和产品在运输过程中不被破坏，企业可以通过模拟运输过程来验证包装和器械性能是否还能满足出厂时的预期性能要求，ASTM D4169 DC13[2] 是无菌医疗器械包装模拟运输测试的国际通用标准，也最为常用。

运输模拟包含以下测试项目：

- 温度和湿度测试：测试包装在不同温度和湿度条件下的耐受能力，以模拟不同地区和季节的气候条件。标准中推荐条件有：(23±2)℃，(50±2)%RH，放置 72 h[2]。有些材料产品运输过程没有控温措施，运往目的地有寒冷地区和高温地区，这时要考虑高低温对运输的影响。可以设置低温（如 -40℃）、高温（45℃）、高湿等存储温湿度。
- 人工搬运测试：模拟运输过程中样品搬运转移过程的跌落状况，考察包装的耐受能力。
- 振动测试：模拟运输过程中的震动，测试包装在不同频率、幅度和方向的振动下的耐受能力。根据样品实际运输状态进行选择（DC13 推荐 60 min 卡车测试加 120 min 的空运测试，测试参数按照标准进行即可。）
- 压缩测试：测试包装在运输过程中承受的压力和重量，以检查包装的耐受能力。该测试需要确认产品运输过程中堆码情况（例如，是相同的运输单元组成的运输环境还是混合货物组成的零担或小包装运输环境）[2] 和确认最大运输堆码高度 H 的值，以及确认综合堆码系数 F 的值。
- 低气压测试：测试包装在高海拔或航空运输中的耐受能力，以检查包装的密封性能和耐受能力。适用于对低气压环境敏感的产品和包装，如密封的不透气软包装、液体容器，或因其包装形式而使低气压环境会对它产生不利影响的透气性包装。当运输单元中有含透气性材料的初包装时，可取消本试验。
- 冲击测试：模拟运输过程中的冲击，测试包装在不同强度、方向和角度的冲击下的耐受能力。该测试只适用于单壁包装材料和塑料薄膜材料，如果样品不是这种包装，则无需进行冲击测试（如双层瓦楞纸箱）。

运输模拟的测试严酷等级分为 3 种，分别是 I：高水平试验强度；II：中水平试验强度；III：低水平试验强度 [2]。在没有其他限定的条件下，建议采用保证水平 II。

3.3.2 设备验收、工艺验证、过程确认、批量的验证、软件确认

设备验收包含 IQ、OQ、PQ 部分。IQ 通常是确认设备：名称、编码、型号、数量、生产厂家、生产日期、供货商、合同号等信息；确认设备部件：对设备主机及辅助设备、零部件、备品备件，仪器仪表进行确认；设备材质确认；润滑剂、机械密封液的确认；安装过程的确认：安装位置、安装的环境、各部分的连接方式等是否符合设计的技术标准要求和使用要求；公用系统确认：水、电、压缩空气等；确认控制系统的安装；确认文件：包括设备随机文件，如厂家测试报告、合格证、设备使用说明书、设备操作手册、维修手册、设备清单、图纸等。OQ 确认可采用空机运行，必要时封口包材运行。对于一些关键性部件，除常规功能测试外，也考虑最差条件测试和临界测试（确定的参数的上限值、下限值的测试）。PQ 部分则是确认关键控制系统，如温度控制、压力控制；确认影响产品质量的关键工艺参数，如温度、压力；工艺参数：包括参数介绍、测试条件及方法、测试的频率、验证接受标准等。

工艺验证、过程确认也可以和设备 PQ 作为同步验证，同时验证从工艺实际运行中获得的数据可作为确定质量

文件的依据，以证明工艺达到预定要求。

在验证确认过程中，实验设计DOE（DESIGN OF EXPERIMENT）在质量控制的整个过程非常重要。首先筛选主要显著的因子（如温度、压力、时间、冷却时间），找出较优的参数组合，并通过对实验结果进行分析和比较，确认最优化方案。有些无菌包装材料和封口设备的供应商是同一家企业，供应商也会提供一些适合的参数。对于供应商提供的极限参数或根据经验推知的极限参数，可直接进行参数验证。对于极限参数封合的产品，确定以下检验项目：

● 外观目视：YY/T 0681.11-2014 无菌医疗器械包装试验方法 第 11 部分 目力检测医用包装密封完整性[5]（ASTM F1886/1886M）。

● 常见的可能出现的密封外观特征：未密封区，当包装未形成热封或已形成密封但随后又分离时就形成未密封区；欠封区，尽管形成了密封但没有规定的强度时或由于密封参数的变化引起的密封出现斑点或斑纹；过封区，由于密封参数过大引起过度密封，使包装发生熔化或变形，导致容易开裂；窄封，包装在密封条中的位置不正，两个材料偏移发生的情况产生窄封；通道，当一个未密封路径穿过密封宽度时便形成了通道；撕裂 / 针孔，一般发生在基质材料上。外观目视检验标准，应生成文件，将这些可目视的缺陷量化，比如欠封区要达到 10% 以下的密度，可作为接受条件。窄封要达到 6 mm 以上，也是可接受条件。定义这些接受条件时，应有来源或法规标准。这些量化的缺陷可作为后续量产时质量监控的有效依据。

● 密封强度试验：YY/T 0681.2-2010 无菌医疗器械包装试验方法 第 2 部分：软性屏障材料的密封强度[6]（ASTM F88/F88M）。该试验通过拉伸测试一段密封部分来测量包装密封的强度。该方法不能用来测量密封口的连续性或完整的密封性能，只能测量材料间密封的撕开力。密封强度的拉伸力用牛顿 / 原始试样宽度（mm）表示，可接受标准为测试结果大于 1.5N/15 mm。大于 1.5 N/15 mm 是最低要求，在定质量限的时候，可以根据材料的性能和包装的产品类型，适当提高质量接受线。

● 胀破 / 蠕变试验：YY/T 0681.3-2010 无菌医疗器械包装试验方法 第 3 部分：无约束包装抗内压破坏[8]；YY/T 0681.9-2011 无菌医疗器械包装试验方法 第 9 部分：约束板内部气压法软包装密封胀破试验。胀破试验是对包装内部逐渐加压，直至包装破坏；蠕变试验是施加一个规定的压力并保持规定的时间或直至包装破坏。

● 染色渗透试验标准：YY/T 0681.4-2021 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[7]（ASTM F1929）。使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。如果有缺陷，染色液会被吸入密封区域，因此缺陷区会有染色通道。测试吸水性材料密封性能时应加倍小心，须确认是由密封部位渗入而不是由纸的毛细作用透过，如有疑问，应撕开包装，检查密封条内甲苯胺蓝溶液渗入的痕迹。

● 染色渗透注入法：从包装中间开口，使用注射器向包装内注入足够的甲苯胺蓝溶液，使得染料可以在包装最长边形成大约 5 mm 的深度，并且注入量应确保包装的四个密封带都能测试到。使各边充分接触染色液最低 5 s，最多 20 s。通过包装的透明面目力检验密封区，查看是否有染色液从包装内部穿透到外部的痕迹[7]。

● 染色渗透边缘浸入法：选择一个比被测包装袋最长边还长的容器。往容器内注入染料，使得染料可以覆盖容器的底部，深度约为 3 ~ 6 mm。如果被测包装袋的封口外边缘还有多余的材料（如裙边和一些易撕口结构），必须将这些材料去除。使用剪切设备，沿着封合区域的外边缘约 3 mm 的距离将多余的材料剪切去除。将包装的整个封边垂直向下放入到容器内，与染料接触。垂直向上取出包装，确认整个封口边都和染料接触。观察染料在封口宽度方向的侵入情况。对于四边封的包装，每个封边最多为 5 s，总时间小于或等于 20 s[7]。

确定好测试方法，检验样本量也要具有代表性。常见的样本量计算方法包括经验法、公式法和模拟法。考虑因素包括总体大小、预期效应大小、显著性水平、统计检验的类型以及效应大小的可信区间。

封口外观采用目测，是非破坏性的测试，所以封口外观目测后的样品可以用于无菌测试或染料渗透测试。封口外观测试和染料渗透测试的结果同属于离散数据，并服从二项分布（通过或失败），样本量 n 可以通过下列公式计算：

$$n=\frac{\log_{10}P_0}{\log_{10}q}$$

P_0 － 未被发现的风险

C － 置信水平 =（1–P_0）

q － 质量接受水平（1–p）

p － 错误率（% 缺陷）

将未发现概率设为 5%（即 95% 的置信水平）以及 95% 的质量接受水平，通过计算：

$$n=\frac{\log10^{(0.050)}}{\log10^{(0.950)}}=\frac{-1.301}{-0.022}=59.14\cong 60\text{个样品}$$

确认过程中，除了使用极限参数生产样品进行验证，还要验证不同模具、不同封条对包装的影响。灭菌过程也是影响封口质量的一个因素，灭菌前和灭菌后的封口质量对比也要充分考虑到。还要考虑批量的验证，包括不同人员在不同时间段，生产不同批次的包装产生的差异性。

验证确认过程中监控的仪器、传感器、显示器等，应通过校准。

灭菌验证，EO 具有极强的穿透性，可用于各种难通透部位的灭菌，如有些

较细、较长的导管用其他低温灭菌方法很难达到灭菌效果，而只能选择 EO 或者辐照。由于环氧乙烷灭菌不存在通用的灭菌参数，影响灭菌效果的因素多且相互关联，灭菌过程控制复杂，所以为了保证灭菌效果，对其灭菌过程进行严格的验证是必要的。此外，若灭菌设备、被灭菌物品和装载方式任何一个因素改变时，都需要重新进行验证。验证灭菌设备有能力在指定的允差范围内提供特定的过程，如温度分布试验、湿度分布试验、泄漏试验、真空速率试验、空气循环试验等。证明过程的重现性，并且符合所有指定的可接受参数。这些过程包括预处理、处理、灭菌和通风阶段等，操作重现性确认一般至少需要 3 次连续运行，适当时进行微生物挑战试验。环氧乙烷是致癌物，通风次数和解析放置的温度与时长对环氧乙烷的残留的影响，也需要做出相应的评价。微生物学性能验证，目的是证明在灭菌过程后，产品的无菌性能已经达到特定的要求 (SAL=10^{-6})。微生物性能验证的方法有：生物负载法和过度灭菌法。

辐照灭菌需要对辐射源、传送系统、附属设施 (包括相关的软件)、计量装置的计量状态、工作环境的符合性进行验证，如安全要求等。针对每个传送系统，通过测量不同位置的吸收剂量验证不同的辐照容器的计量分布，不同辐照容器以及容器内的不同位置的吸收剂量都在规定的范围内。一般在加源后、源的位置及形态改变、传送系统变化、辐照容器改变时都需要进行操作确认。灭菌验证包括物理性能确认和微生物性能确认。物理性能确认包括确认产品装载模式，包括日常产品的包装方式 (尺寸、密度等)；剂量分布，包括最大和最小吸收剂量及位置，产品的最大可吸收剂量 (评价灭菌剂量对产品的影响)。微生物学性能验证，目的是证明在灭菌过程后，产品的无菌性能已经达到特定的要求 (SAL=10^{-6})。

软件确认：如果不涉及复杂的软件系统，不可配置软件一般性的确认就是进行各种各样的活动来证明对该软件的正常使用 (能够满足用户需求) 产生信任的过程。操作软件，功能参数符合输出要求和安全要求。

再验证：为证明设备经历过一段使用时间后，封口的质量仍能满足设计要求，设备仍然具备有效性和可靠性，再验证就很有必要。要根据设备使用频率、日常监控结果，制定合理的再验证期限，一般半年到一年的时间会进行再验证。

4 总结

无菌包装生产技术已经成熟。随着法规和检测技术的不断完善，使用企业对质量要求在逐步提高。法规和质量标准的推出将进一步规范无菌包装产品的质量和性能，从而更好地保障无菌医疗器械的安全性和有效性。

参考文献：

[1] ISO 11607-1 Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems

[2] ASTM D 4169 运输容器和系统的性能试验规范

[3] GB/T 19633.2-2015《最终灭菌医疗器械包装》－第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求

[4] YY/T 0681.1 无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南

[5] YY/T 0681.11 无菌医疗器械包装试验方法 第 11 部分：目力检测医用包装密封完整性

[6] YY/T 0681.2 无菌医疗器械包装试验方法 第 2 部分：软性屏障材料的密封强度

[7] YY/T 0681.4 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

[8] YY/T 0681.3 无菌医疗器械包装试验方法 第 3 部分 无约束包装抗内压破坏

[9] YY/T 0681.8 无菌医疗器械包装试验方法 第 8 部分：涂胶层重量的测定

医药包材，量“材”适用

ASSURE PHARMA

艾苏莱包材检测服务优势

- 技术团队专业高效、经验丰富，包材与模拟运输测试具备 CNAS 资质。
- 为医药及器械包装提供一站式高效服务，涵盖药品内包材理化检测、器械包装性能检测以及包装箱运输模拟等多项测试。
- 提供个性化定制包材检测服务，为药企筛选优质包材，缩短放行周期。

艾苏莱包材检测服务能力

医药包材检测

铝箔袋 中硼硅玻璃西林瓶 抗生素瓶用铝塑组合盖 聚氯乙烯 / 聚乙烯 / 聚偏二氯乙烯固体药用硬片 注射液用卤化丁基橡胶塞 / 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞	满足 YBB、ChP 等检测标准

医疗器械包材检测

检测项目	分类
平面袋类	透气袋、PET 袋、多层共挤复核膜袋、纸等
顶头袋类	涂胶 / 免涂胶顶头袋、中封袋、窗口袋等
硬质托盘	PETG、PET、涂胶 / 无涂胶盖材

加速老化验证项目检测

检测项目	国内标准	国际标准
目力试验	YY/T 0681.11	ASTM F1886/1886M
热合（密封）强度	YY/T 0681.2	ASTM F88/F88M
加速老化（稳定性试验）	YY/T 0681.1	ASTM F1980
内压法检测粗大泄露（气泡法）	YY/T 0681.5	ASTM F2096
密封完整性（染料渗漏）	YY/T 0681.4	ASTM F1929
运输模拟	YY/T 0681.15	ASTM D4169/ISTA
微生物屏障	YY/T 0681.10	DIN 58953

艾苏莱相关检测仪器

包材撕拉力测试仪 | 包材万能试验机 | 稳定性试验箱 | 包材振动试验台 | 包材跌落试验机 | 包材抗压试验机 | 低气压箱

江苏艾苏莱生物科技有限公司

Add：中国（江苏）自由贸易试验区苏州工业园区长阳街 259 号

Tel：18021606253　E-mail：information@assurepharma.cn

www.assure-pharma.com

广告