

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.1—20XX

代替 YY/T 0681.1—2018

无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南

Test methods for sterile medical device package—
Part 1: Test guide for accelerated aging

（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 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 加速老化理论 2

5 仪器 2

6 试验样品 2

7 加速老化方案 2

 7.1 材料表征 2

 7.2 加速老化计划设计指南 2

 7.3 加速老化因子的确定 3

8 老化前后试验指南 4

9 报告 4

附录 A （资料性） 基于风险确定样本量的方法示例 5

 A.1 概述 5

 A.2 风险和样本量 5

 A.3 计算样本量 5

附录 B （资料性） 聚合物的加速老化 7

附录 C （资料性） 无菌屏障系统货架寿命试验方案举例 8

 C.1 选择 Q_{10} 值 8

 C.2 确定老化时间点 8

 C.3 样品准备 8

 C.4 灭菌 8

 C.5 实施老化 8

 C.6 加速老化结果评价 8

 C.7 实时老化结果评价 8

附录 D （资料性） 老化方案中的相对湿度 9

参考文献 10

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。

YY/T 0681的总标题为《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。

本文件为YY/T 0681的第1部分。

本文件代替YY/T 0681.1—2018《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》，与YY/T 0681.1—2018相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 修改了范围（见第1章，2018年版的第1章）；
- 删除了“意义和应用”章节（见2018年版的第4章）；
- 修改了试验仪器的名称（见第5章，2018年版的5.1）；
- 增加了“试验样品”章节（见第6章）；
- 增加了加速老化理论中关于湿度的说明（见4.6）；
- 增加了明确标示温度范围的产品的加速老化温度选取要求（见7.2.2）；
- 修改了加速老化方案中相对湿度的要求（见7.4.5，2018年版的7.4.5）；
- 第8章修改为老化前后试验指南（见第8章，2018年版的第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：

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2009年首次发布，2018年第一次修订；
- 本次为第二次修订。

引 言

包装材料及包装粘接或热合处的材料可能会随时间降解,进而导致其相关性能的改变。在随后的运输和搬运过程中,这也可能会导致无菌屏障系统完整性的丧失。包装系统为内容物提供了物理保护并保持无菌屏障系统的完整性,无菌屏障系统及其保护性包装(如适用)设计成在使用前或有效期内保持其无菌状态。其完整性的保持通过稳定性试验来证实。GB/T 19633.1中指出,采用加速老化方案的稳定性试验,在实时老化研究的数据出具之前,被视为是标称有效期限的充分证据。

实时老化研究为确保无菌屏障系统及材料不随时间而降解提供了最佳数据。但在产品更新较快的市场条件下,新产品需要在尽可能短的时间内投入市场,实时老化研究不能满足这一目的。加速老化研究提供了另一个可供选择的方法。为了确保加速老化研究真实地代表实时老化效应,实时老化研究需要与加速研究同步开展。在无菌屏障系统实时老化研究完成之前,采用加速老化所建立的有效期限或货架寿命只是暂时的。

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,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:软包装材料上印墨和涂层抗化学性评价。目的在于确立评价包装材料上印墨、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,使用两台粒子计数器对材料的过滤效率进行评价的方法。

——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非透气无菌医疗器械包装泄漏的试验方法。

——第20部分：染色液穿透法测定非透气包装或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1部分：加速老化试验指南

1 范围

本文件提供了设计加速老化方案的指南。

本文件适用于快速确定GB/T 19633.1中规定的无菌屏障系统无菌完整性及其包装材料组件物理特性随时间的推移而发生的变化。当医疗器械的材料/组件的老化符合阿列纽斯反应速率函数的热力学老化特性时，可参考本文件给出的原理开展加速老化试验。

本文件不适用于冷藏或冷冻保存的无菌医疗器械包装的加速老化。

本文件不适用于实时老化试验。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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

GB/T 19633.1界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

环境温度 ambient temperature, T_{RT}

代表贮存条件的实际老化时间样品的贮存温度。也是计算加速老化时间用到的温度。

3.2

加速老化 accelerated aging, AA

将样品贮存在某一较高的温度，以缩短时间来模拟实时的老化。

3.3

加速老化时间 accelerated aging time, AAT

进行加速老化试验的时长。

3.4

加速老化温度 accelerated aging temperature, T_{AA}

进入老化研究的某一较高温度，它是基于估计的贮存温度、估计的使用温度，或两者来推算出的。

3.5

加速老化因子 accelerated aging factor, AAF

一个估计的或计算出的与实时条件贮存的包装达到同样水平的物理性能变化的时间比率。

3.6

零时刻 zero time

老化研究的开始时间。

3.7

实时老化 real-time aging, RT

将样品贮存在环境条件下的老化过程。

3.8

无菌屏障系统货架寿命 sterile barrier system shelf life

无菌屏障系统在环境条件下或规定的贮存条件下保持其关键性能参数的预期贮存的时长。

注：“货架寿命”在GB/T 19633.1—2024中被称为“有效期限”。

4 加速老化理论

- 4.1 材料的老化是指材料或无菌屏障系统的安全性和功能性有关材料特性随时间变化。
- 4.2 加速老化研究，是在一段相对短的时间内使材料或无菌屏障系统经受比通常环境更严酷或更频繁的外部应变。
- 4.3 加速老化技术是基于这样的假定，即材料退化中的化学反应遵循阿列纽斯反应速率函数。这一函数表述了均相过程的温度每增加 10℃，大约会使其化学反应的速率加倍。
- 4.4 老化因子 Q_{10} 的确定方法，是在各种温度下对各材料进行试验，并定义温度每改变 10℃ 各材料间反应速率的差异。建立材料退化的动力学模型不在本文件范围内。
- 4.5 贮存无菌屏障系统的环境湿度不断变化，且某些材料的性能取决于其吸湿水平（如聚酰胺材料从环境中吸湿且可能因此产生降解，而聚烯烃则不会产生这种情况），因此，加速老化不仅要考虑老化温度，还宜考虑环境相对湿度。

注：大多数用作无菌屏障系统的软性包装材料，其降解机制不涉及水解。然而，医疗器械中使用的材料种类更为多样，水解降解可能是其中部分材料的降解因素之一。了解无菌屏障系统或医疗器械中使用的材料及其相关降解机制，对于合理设计加速老化方案是至关重要的。

- 4.6 有必要将湿度作为长期贮存条件的一部分进行考虑。加速老化过程中的湿度控制旨在补偿因温度升高而导致的低相对湿度，以避免将材料（主要是聚合物）干燥到低于长期贮存条件下的典型湿度水平。低湿度的加速老化条件可能会导致本文件的使用者忽略长期贮存时可能发生的水分导致的降解。对于湿度敏感的材料，在加速老化过程中适当控制相对湿度，可确保捕捉到其潜在的湿度导致的降解机制。

5 仪器

恒温恒湿室（或恒温恒湿箱），其大小可以使样品独立地暴露于选定的温度和相对湿度的循环空气中。其温度和相对湿度的偏差应分别不低于 $\pm 2^\circ\text{C}$ 和 $\pm 5\%$ 。

6 试验样品

- 6.1 试验前，宜明确被测样品的组成，以及样品是否包括内装医疗器械和/或保护性包装。
- 6.2 当老化试验前后的评价项目对试验样品数量有明确标准规定时，宜参考相应标准确定样本量。若无明确规定，可基于风险确定每个评价项目的样本量，且样本量应具有统计学意义。附录 A 给出了基于风险确定样本量的方法示例。

7 加速老化方案

7.1 材料表征

加速老化理论及其应用与包装材料的组成直接相关。可能影响加速老化研究结果的材料特性包括：

- 组成（含层压黏合剂、底漆或涂层等）；
- 形态学（玻璃态、非结晶态、半晶质态、高度结晶态，百分结晶度等）；
- 热转化温度[材料的熔化温度 (T_m)、玻璃化转变温度 (T_g)、阿尔法温度（热变形温度， T_d ）]；
- 添加剂、过程助剂、催化剂、润滑剂、残留溶剂、腐蚀气体和填料；
- 吸湿特性；
- 已知降解机制，例如水解、金属离子氧化、光解、环境应力开裂、腐蚀和氧化。

7.2 加速老化计划设计指南

7.2.1 宜在无菌屏障系统材料表征的基础上考虑温度限，以确保初始的保守老化因子适宜。宜根据包装材料的表征和预期的贮存条件来确定试验所用温度。材料表征和组成是建立加速老化温度限的因素。温度选择宜避免材料发生任何物理转变。

7.2.2 选择能代表实际产品贮存和使用条件的环境温度。该温度通常在 $20^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ ， 25°C 的温度被认

为是保守值。选择较高的环境温度会导致加速老化时间的增加，生成的加速老化数据可验证产品贮存温度范围的符合性。当所包装医疗器械标有明确的长期贮存温度范围时，宜采用其上限作为加速老化时间计算时使用的环境温度。

7.2.3 在材料表征基础上选择加速老化温度。加速老化温度越高，加速老化因子就越大，从而加速老化的时间就越短。应注意，不能无限地靠提高加速老化温度来缩短加速老化的时间。过高的温度可能会对材料产生实时温度或室温下不可能发生的影响（见附录B）。按下列指南选择老化温度。

- 在考虑材料的热转化温度的基础上，加速老化温度宜低于材料的任何转化温度或低于无菌屏障系统的形变温度。
- 除非证实更高的温度适宜，加速老化温度设定值不宜超过 60℃。
- 对含有液体或其他易挥发成分的无菌屏障系统试验，出于安全的考虑可能需要选择较低的温度。
- 由于加速老化方案中货架寿命一般基于 2.0 的保守老化因子（ Q_{10} ）计算，低于方案中规定温度的任何长时间偏离都可通过增加总的试验持续时间来进行补偿，以免造成老化方案的失效。当试验温度发生长时间偏离时，需要评定该温度对包装材料影响，和/或为达到期望的货架寿命估计所需试验持续时间的调整。
- 当材料表征表明提高老化温度不可行时，宜选择实时老化。

7.3 加速老化因子的确定

7.3.1 用阿列纽斯公式，取 Q_{10} 等于 2，是计算老化因子的通用且保守的方法。如果所研究包装系统在文献中有充分表征，可以采用更为积极的加速老化因子，如 $Q_{10}=2.2\sim 2.5$ 。系统损坏的水平和性质宜与文献中报道的相似，以确保加速老化因子和加速老化温度保持在适宜的限度内。

7.3.2 按式（1）计算加速老化因子的估计值。

$$AAF = Q_{10}^{(T_{AA}-T_{RT})/10} \quad (1)$$

式中：

AAF——加速老化因子；

T_{AA} ——加速老化温度，单位为摄氏度（℃）；

T_{RT} ——环境温度，单位为摄氏度（℃）。

7.3.3 按式（2）确定加速老化时间。

$$AAT = \frac{RT}{AAF} \quad (2)$$

式中：

AAT——加速老化时间；

RT ——期望或要求的实际时间；

AAF——加速老化因子。

注：时间—温度关系的图示见附录A。应用公式（1）和公式（2）计算示例的试验方案举例见附录B。

7.4 加速老化方案步骤

7.4.1 选择 Q_{10} 值。

7.4.2 确定所期望的无菌屏障系统货架寿命。

7.4.3 确定老化试验的时间间隔，包括零时刻。

7.4.4 确定试验条件，环境温度和加速老化温度。

7.4.5 确定加速老化研究中的湿度条件。如需控制，确定相对湿度（RH）目标值及允许偏差，宜选择适宜的相对湿度以避免材料产生非自然的变化。如不需控制相对湿度，宜以文件的形式给出理由。

注：老化方案中相对湿度的说明参见附录D。

7.4.6 用 Q_{10} 、 T_{RT} 和 T_{AA} 计算试验持续时间。

7.4.7 确定需要研究的无菌屏障系统和/或材料特性（如密封强度和密封完整性试验）、样本量和接受准则。

7.4.8 在 T_{AA} 下对样品进行加速老化。与此同时，在实际老化条件下对样品进行实时老化。实时老化的温度条件可能与计算加速老化时间时用到的环境温度（ T_{RT} ）不同，对于标有明确的长期贮存温度范围的产品，宜将用于计算加速老化时间的环境温度（ T_{RT} ）与贮存范围的上限保持一致。

7.4.9 评价加速老化后无菌屏障系统与最初无菌屏障系统要求相应的性能。

7.4.10 对实时老化后无菌屏障系统是否满足其最初设计要求进行评价。

8 老化前后试验指南

8.1 宜对老化（包含加速老化和实时老化）前后的无菌屏障系统的组成材料及所有密封和闭合处进行试验，评价其物理特性和维持完整性的能力。选择的试验项目宜能评价材料或包装的最关键功能或最易因老化而失效的功能。试验方法的选择可参考 YY/T 1759。

8.2 老化试验和性能试验是两个不同的试验。性能试验评价生产、灭菌过程、搬运、贮存和运输环境所施加应力导致的包装系统和产品间的相互作用。如果一个特定的无菌屏障系统的老化不受其物理结构或内装物的影响，只要无菌屏障系统经受相同灭菌过程，无论其物理结构和内装物如何，材料和密封预期所经受的老化就相同。

注：具有相似密封技术的新密封设备和/或新参数不需要进行新的老化研究，因为短时间暴露于密封过程不会使材料老化。

8.3 包装性能试验宜在老化前和/或老化后的包装系统上进行，以评价包装系统在模拟的流通、搬运和贮存过程中的性能变化，可同时对医疗器械组件老化特性进行评价。GB/T 19633.1 中并未要求将老化与性能试验合并。如果需要进行包装性能试验，所有老化样品宜包含医疗器械（或模拟医疗器械）以及所有构成包装系统的包装材料。

8.4 宜在老化试验前建立接受准则。可以使用几种不同的评价方法。一种是用零时刻性能数据与货架寿命试验终点最终性能数据对比；一种是分析所有评价时段的数据走势；最后一种是仅使用最后时段的试验结果。

9 报告

加速老化试验报告宜包含以下信息：

- a) 本文件编号；
- b) 样品信息：包括但不限于样品的规格型号、批号和来源；
- c) 测试日期、地点和操作人员；
- d) 试验前制定的书面的试验方案，包括但不限于加速老化条件（试验温度、湿度、周期、环境温度）、时间框架、样品组成、样本量、无菌屏障系统描述、抽样时间间隔、各时间间隔内所规定的试验；
- e) 所用老化试验箱温度和相对湿度，以及经校准用于测量和监视老化条件的仪器；
- f) 用于评价无菌屏障系统的依据；
- g) 物理和微生物试验所用设备清单，包括校准日期；
- h) 老化前后试验结果，包括用于确定无菌屏障系统是否满足性能规范准则的统计学方法；
- i) 试验过程中观察到的异常现象。

附录 A (资料性)

基于风险确定样本量的方法示例

A.1 概述

测试的目的是验证风险是否已被降低至可接受水平,因此宜选择具有统计学意义的样本量。本附录给出了基于风险计算样本量的方法示例。

A.2 风险和样本量

根据性能失效导致的伤害评估其风险等级。有关如何评估风险等级的更多信息参见 GB/T 42062。根据风险等级确定置信水平和可靠度。通常情况下,与设计输入要求失效相关的风险等级越高,所需的置信水平和可靠度就越高。制造商宜根据材料应用的风险,设定适宜的置信水平和可靠度,并在确定的置信水平和可靠度下计算样本量。

A.3 计算样本量

A.3.1 计数型数据

对于计数型数据,选择样本量以证明在所需的置信水平和可靠度下通过了设定的标准。计数型数据抽样计划的验收标准包括样本量(n)和允许的不合格品数(a)。当 $a=0$ 时,测试所需的样本量可使用公式(A.1)计算。

$$n = \frac{\ln(1-c)}{\ln R} \quad (\text{A.1})$$

式中:

n ——样本量;
 c ——置信水平;
 R ——可靠度。

A.3.2 计量型数据

A.3.2.1 单侧规格限

使用统计容忍限且样本总体服从正态分布时,使用公式(A.2)确定有上规格限(USL)的样品量。上容忍限小于等于USL。

$$UTL = Avg + k_1 \times s \quad (\text{A.2})$$

式中:

UTL——上容忍限;
Avg——样本均值;
 k_1 ——单侧统计容忍限系数;
 s ——标准偏差。

使用公式(A.3)确定有下规格限(LSL)的样本量。下容忍限大于等于LSL。

$$LTL = Avg - k_1 \times s \quad (\text{A.3})$$

式中:

LTL——下容忍限;
Avg——样本均值;
 k_1 ——单侧统计容忍限系数;
 s ——标准偏差。

A.3.2.2 双侧规格限:

使用统计容忍限且样本总体服从正态分布时，使用公式（A.4）和公式（A.5）确定有上规格限（USL）和下规格限（LSL）的样品量。上容忍限小于等于USL，下容忍限大于等于LSL。

$$UTL = Avg + k_2 \times s \quad \text{..... (A.4)}$$

式中：

UTL——上容忍限；

Avg——样本均值；

k_2 ——双侧统计容忍限系数；

s ——标准偏差。

$$LTL = Avg - k_2 \times s \quad \text{..... (A.5)}$$

式中：

LTL——下容忍限；

Avg——样本均值；

k_2 ——双侧统计容忍限系数；

s ——标准偏差。

A.3.2.3 基于历史数据的样本量确定

如果有历史测试数据，可根据历史测试数据计算样本量，历史测试数据宜选择大于等于30个。历史数据为单侧规格限时，依据公式（A.2）或公式（A.3）计算单侧统计容忍限系数值。历史数据为双侧规格限时，依据公式（A.4）和公式（A.5）计算双侧统计容忍限系数值。根据确定的置信水平和可靠度，以及容忍限系数值，通过查询统计容忍限系数表，选取合适的样本量。一般统计容忍限系数值越大，需要的样本量越少。统计容忍限系数表见GB/T 3359—2009 附录B～附录E。在产品生命周期的设计验证阶段，通常总体标准偏差未知，故宜查询方差未知的统计容忍限系数表。

A.3.2.4 无历史数据的样本量验证与补充

如果没有历史测试数据，可选取一定样本量（例如30）测试，计算UTL和/或LTL。如果 $UTL \leq USL$ 和/或 $LTL \geq LSL$ ，可判定选取的样本量是足够的。反之，说明选取的样本量是不够的，需要补充样本量。如果选取测试的样本量大于等于30，可将获得的测试数据作为历史数据，按照A.3.2.3计算并选取合适的样本量。

A.3.2.5 非正态分布数据的转换处理

如果数据不符合正态分布，可通过非线性变换将数据转化为服从正态分布的数据，再按正态总体进行容忍区间的计算，与变换后的容忍限值进行比较，确认样本量。

附录 B
(资料性)
聚合物的加速老化

聚合物加速老化的时间—温度曲线见图B.1

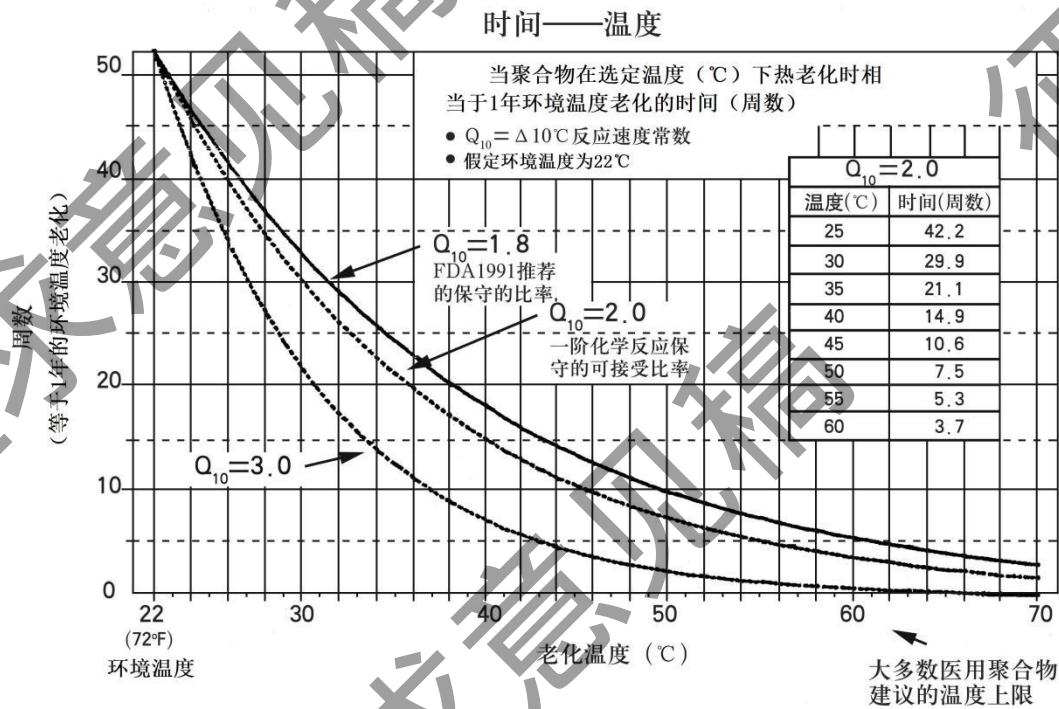


图 B.1 聚合物加速老化的时间—温度曲线图

附录 C (资料性)

无菌屏障系统货架寿命试验方案举例

C.1 选择 Q_{10} 值

选择保守的加速老化因子估计值，例如 $Q_{10}=2$ （见图B.1）。

C.2 确定老化时间点

确定与期望的货架寿命对应的老化时间点，例如2年和3年两个时间点。

常采用走势分析来表征老化对材料和无菌屏障系统特性的影响。加速老化时间点的数量最少设一个，并有与期望的货架寿命相对应的时间点（期望的货架寿命除以老化因子）；然而，只使用一个加速时间点，会有这样的风险，即无法从前面的加速老化时间点得出预警，从而导致试验失败。走势分析宜考虑至少有两个时间点。

C.3 样品准备

按确认过的生产过程准备试验样品。

C.4 灭菌

用确认过的灭菌过程对无菌屏障系统进行灭菌。灭菌过程可能影响材料或无菌屏障系统的稳定性。老化研究前，材料和无菌屏障系统宜经受最严苛的灭菌过程条件或预期使用的循环次数。

C.5 实施老化

开始进行实时老化和加速老化。在相应的时间段内采用规定的加速老化温度和相对湿度（如采用）。样品在升高的温度箱内放置的时间长度可用公式（1）和公式（2）来计算。

示例： $Q_{10}=2$ ，环境温度=23℃，试验温度=55℃， $AAF=2.0^{(55-23)/10}=2.0^{3.2}=9.19$ 。则 $AAT=365\text{ d}/9.19=39.7\text{ d}$ 。加速老化条件下 39.7 d，对应于货架寿命 12 个月（实时等同）。

湿度的影响可作为包装系统设计性能鉴定试验的一部分进行评价。包装设计的性能测试通常包括极端湿度暴露，但这些通常是短期/瞬间暴露（<72h），可能不会引发在储存条件下持续时间较长的湿度驱动故障模式。老化方案中湿度应用的更多指南参见附录D。

C.6 加速老化结果评价

C.6.1 如果加速老化结果满足可接受准则，则代表产品的货架寿命被有条件确认，还宜用实时老化研究的结果进行最终确认。

C.6.2 如果加速老化结果不满足可接受性准则，则宜调查生产过程，对失效的医疗器械或无菌屏障系统进行重新设计，尝试确认较短的货架寿命，或等待实时老化结果。如果实时老化结果可以接受，则货架寿命被确认。

C.7 实时老化结果评价

C.7.1 如果实时老化结果满足可接受准则，则无菌屏障系统的货架寿命得到确认。

C.7.2 如果实时老化结果不能满足可接受准则，则货架寿命宜减少到实际时间试验所确认的最长的货架寿命。如果产品已经根据加速老化数据投入市场，则宜进行认真评审，形成文件，并采取相应的措施。

附录 D

(资料性)

老化方案中的相对湿度

D.1 湿度可以是产品的贮存使用条件之一，因此可能与确定无菌屏障系统和医疗器械的货架稳定性相关。了解产品整个生命周期中的所有使用条件非常重要，包括贮存和流通周期（例如，识别空运、陆运、海运等运输方式，以及仓库和医院贮存等已知的贮存方式）。了解产品的贮存条件以及这些条件能够导致的失效机制，可以作为加速老化方案选择温度和湿度的基本输入。水分的存在可能会加剧某些材料的老化损伤，特别是当特定材料在常见老化条件下存在水分引起的降解（如水解或腐蚀）时。宜考虑材料相关信息、材料供应商的建议和历史信息以确定在加速老化试验中是否有必要控制湿度。

D.2 估算加速老化时间的计算仅基于温度，因为阿列纽斯公式的一个基本假设是，在一定的温度范围内，对于给定的化学反应，反应物浓度基本上是保持恒定的。例如，热氧化降解（至少）需要氧气的存在，而水解降解（至少）需要水的存在。长期暴露于潮湿环境可能导致老化损伤，例如聚合物水解和金属腐蚀，其反应为： $aA+bB \rightarrow cC+dD$ 。在产品储存过程中因环境湿度引起水解的情况下，将物质 A 视为材料（聚合物），物质 B 视为水，物质 C 和 D 视为聚合物的降解产物。

根据阿列纽斯公式，虽然降解的反应速率常数可能随温度升高而增加（如图 B.1 所示），但水解反应的降解速率还取决于聚合物基质中水浓度的反应级数，见公式 (D.1)。为了充分利用阿列纽斯公式预测温度域内反应速率的变化，对于水解反应而言，聚合物基质中的水浓度必须保持恒定。

$$v = k_{eff} \times C_{H_2O}^{\beta} \quad (D.1)$$

式中：

v ——水解反应的降解速率；

k_{eff} ——反应速率常数；

C_{H_2O} ——聚合物基质中水的浓度；

β ——聚合物基质中水浓度的反应级数。

D.3 当加速老化研究需要控制湿度时，宜将目标湿度设置为 45% RH~55% RH。如使用其他湿度条件，宜以文件形式给出理由。

D.4 在较高的温度（与环境温度相比）下达到材料中的等效水分浓度，必须保持相对湿度条件，而不是绝对湿度条件。在较高的温度下使用空气的绝对湿度（相对于等效相对湿度）会导致材料中吸收的湿度比环境温度下更低，并且有可能严重偏离实时行为（也就是说，人为降低降解速率）。在较高的老化温度下（例如，50℃~60℃），较低的相对湿度水平（例如，30% RH）通常会导致材料中的水分含量较低，这可能会延缓实时系统固有的水解降解。相反，温度在 50℃ 以上时，超过 55% RH 的相对湿度可能会导致材料发生非自然的物理变化（例如，含水性或水溶性底漆或黏合剂的复合膜和共挤膜的分层），特别是吸湿聚合物。因此，在选择湿度（高或低）时宜注意，当与温度结合时，其高低可能会导致这些非自然的物理变化。

参 考 文 献

- [1]GB/T 3359-2009 数据的统计处理 and 解释 统计容忍区间的确定
- [2]GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- [3]YY/T 1759 医疗器械软性初包装设计与评价指南
- [4]ASTM F1980 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
- [5]ASTM F3172 Standard Guide for Design Verification Device Size and Sample Size Selection for Endovascular Devices
- [6]ISO/TS 16775 Packaging for terminally sterilized medical devices—Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2
- [7]Hemmerich, Karl, J, General Aging Theory and Simplified Protocol for Accelerated Aging of Medical Devices, Medical Plastics and Biomaterial, July/August 1998, pp.16-23
- [8]Nelson, Wayne, Accelerated Testing Statistical Models, Test Plans, and Data Analyses, John Wiley, New York, 1999
- [9]Thor, P., Humidity as Use Condition for Accelerated Aging of Polymers, MDDI Online, 2021
-