ICS 11.080.040
C 31

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.1—2009

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

(ASTM F 1980:02,MOD)

2009-06-16 发布　　2010-12-01 实施

国家食品药品监督管理局　发布

前　言

YY/T 0681 的本部分修改采用 ASTM F 1980-02《无菌医疗器械包装加速老化试验标准指南》。本部分与 ASTM F 1980-02 在技术内容方面等同，主要存在编辑性差异和引用标准之差的差异。

本部分附录 A 是规范性附录，附录 B 是资料性附录。

YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》的其他部分将陆续制定[1)]。

本部分由全国医用输液器具标准化技术委员会归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、广东省医疗器械监督检验所。

本部分主要起草人：吴平、洪良通、胡相华、何晓帆。

1) 其他部分将转化 ASTM F 中有关医用包装的试验方法标准。

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

1.1 YY/T 0681 的本部分为编制加速老化方案提供了信息,以便快速确定包装的无菌完整性和包装材料的物理特性受所经历的时间和环境的影响。

1.2 用本部分获得的信息可用以支持产品包装给出的有效日期。

1.3 加速老化指南涉及初包装整体,不涉及包装与产品间的相互作用或相容性等这些在新产品的开发中可能需要涉及的方面。在包装设计之前的材料分析过程中宜涉及包装与产品的相容性和相互作用。

1.4 本部分不涉及实际时间的老化方案,但进行实际时间的老化研究能用来证实用同样评价方法的加速老化试验的结果。

1.5 用于包装过程确认的方法,包括机械过程、灭菌过程、运输、贮存的影响也不在本部分的范围内。

1.6 本部分不涉及其使用所有安全方面的考虑,在本部分使用之前建立起相应的安全与健康规程并确定其符合法规规定是本部分使用者的责任。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY/T 0681 本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 4857.2 包装 运输包装件基本试验 第2部分:温湿度调节处理(GB/T 4857.2—2005,ISO 2233:2000,MOD)

GB/T 11605—2005 湿度测量方法

GB/T 15171 软包装件密封性能试验方法

GB/T 19633 最终灭菌医疗器械的包装(GB/T 19633—2005,ISO 11607:2003,IDT)

ASTM D 4169 运输容器和系统的性能试验规范

ASTM F 88 软屏障材料密封强度的试验方法

ASTM F 1140 医用软包装无约束抗内压破坏试验方法

ASTM F 1585 透气性屏障医用包装完整性试验指南

ASTM F 1608 医用包装透气性包装材料的微生物屏障等级试验方法

ASTM F 1929 用染色液穿透的方法测定多孔材料医用包装中密封泄漏的试验方法

3 术语和定义

3.1 通用术语

GB/T 19633 确立的术语和定义适用于 YY/T 0681 的本部分。

3.2 专用术语

3.2.1

加速老化 AA accelerated aging AA

将样品贮存在某一较高的温度(T_{AA}),以缩短时间来模拟实际时间的老化。

3.2.2

加速老化因子 AAF　accelerated aging factor AAF

一个估计的或计算出的与实际时间(RT)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。

3.2.3

加速老化温度 T_{AA}　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。

3.2.4

加速老化时间 AAT　accelerated aging time AAT

进行加速老化试验的时间长度。

3.2.5

环境温度 T_{RT}　ambient temperature T_{RT}

代表贮存条件的实际老化时间(RT)样品的贮存温度。

3.2.6

包装货架寿命　package shelf life *n*

包装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间长度。

3.2.7

实际老化时间 RT　real-time aging RT

样品在环境条件下的贮存时间。

3.2.8

实际等同时间 RTE　real-time equivalent RTE

对给定的加速老化条件估计与实际时间的老化时间等同。

3.2.9

零时刻 t_0　zero time t_0

老化研究的开始时间。

3.3　**符号**

Q_{10}:温度增加或降低 10 ℃的老化因子

T_m:材料的熔化温度

T_g:玻璃转化温度

T_a:阿尔法温度;热变形温度

4　意义和应用

4.1　材料的物理性能、粘接剂可能随时间而发生降解,在贮运中发生的动态事件,可能会导致包装失去完整性。

4.2　GB/T 19633 中描述到,“制造商应证实最终包装至少在医疗器械声称的货架寿命内,在严酷的销售、贮存、运输和老化的情况下、在制造商规定的贮存条件下保持其完整性,且包装不受损坏或不被打开。”

4.3　实际时间的老化程序为确保包装材料和包装完整性不随时间而降解提供了最佳数据。但在产品更新日新月异的市场条件下,新产品需要在尽可能短地时间内投入市场,实际时间的老化研究就不能满足这一需求。加速老化研究为我们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际时间效应,实际时间的老化研究必须与加速研究同步进行。实际时间研究必须进行至产品的货架寿命。

4.4　如果对被评价的包装材料缺乏了解,必须使用保守的加速老化因子,并用形成文件的证明来说明

实际时间的老化和加速老化之间的关系。

注：AAF 的确定不在本指南的范围内。

5 仪器

5.1 室(或箱)，其大小可以使样品容器或包装可独立地暴露于选定的温度和相对湿度的循环空气中。

5.1.1 控制仪器，能保持室温在所需的大气条件的公差限度内。

5.2 湿度计，用于指示相对湿度，精度为±2%相对湿度。可用干湿球湿度计直接测量相对湿度或用于检查湿度计(试验方法见 GB/T 11605)。

5.3 温度计，可使用任何能提供温度指示、精度为 1 ℃的测量温度的仪器。干湿球湿度计的干球温度计可用作直接测量温度或检查温度指示仪器。

6 加速老化理论

6.1 材料的加速老化是指性能随时间而加速变化，这里所讲的性能是指那些与材料或包装的安全和功能有关的性能。

6.2 在一项老化研究中，在一个相对短的时间内使材料或包装的外部经受一个比正常环境更严酷或更频繁的应力。

6.3 加速老化技术是基于这样的假定，即材料在退化中所包含的化学反应遵循阿列纽斯反应速率函数。这一函数表述了相同过程的温度每增加或降低 10 ℃，大约会使其化学反应的速率加倍或减半(Q_{10})[2]。

6.4 Q_{10}的确定包括了供试产品在各种温度下进行试验并确定温度每改变 10 ℃反应速率的差异。要模拟动态条件下的材料退化十分复杂和困难，因此不在本指南范围内[3]。

7 加速老化方案

7.1 材料表征

加速老化(AA)理论及其应用与包装材料的组成直接相关。要考虑的方面有：

7.1.1 组成

7.1.2 形态学(玻璃态、非结晶质、半晶体、高晶体，%晶体等)

7.1.3 热转化点(T_m、T_g、T_a)

7.1.4 添加剂、过程助剂、催化剂、润滑剂、残留溶剂和填料。

7.2 加速老化方案——设计指南

7.2.1 必须在器械和包装材料表征的基础上考虑温度限，以确保选择适宜的保守老化因子。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要素，温度选择宜避免材料发生任何物理转化。

7.2.2 室温或环境温度(T_{RT})——选择能代表实际产品贮存和使用条件的温度。

注：该温度通常在 20 ℃～25 ℃，25 ℃的温度被认为是保守值。

7.2.3 加速老化温度(T_{AA})——结合考虑研究中的材料的表征，选择一个加速老化试验的温度。加速温度越高，AAF 就越大，从而加速老化的时间就越短。必须注意，不能是只靠提高加速老化温度来缩短加速老化的时间。温度过高材料可能会发生反应，而这在实际时间温度或室温下是不会发生的(见附录 A)。按下列指南选择老化温度：

7.2.3.1 选择 T_{AA}要考虑研究材料的热转化温度，宜选择低于材料的任何转化温度或低于使材料发生扭曲的温度。比如，选择的温度宜至少比材料的 T_g 低 10 ℃(更多的信息详见 AAMITIR 17—1997)。

7.2.3.2 将 T_{AA}保持在或低于 60 ℃，除非证实更高的温度适宜。不推荐使用高于 60 ℃的温度，因为在许多聚合系统中，发生像百分结晶度、自由基形成、和过氧化物降解之类的非线性变化的概率较高。

(更多的信息详见 AAMI TIR 17—1997)

注 3：如果包装中含有液体或其他不稳定成分，出于安全的考虑可能需要选择较低的温度。

7.2.3.3 由于材料表征表明提高老化温度不可行时，只能选择实际时间的老化试验。

7.3 加速老化因子的确定

7.3.1 用阿列纽斯公式，通常取 Q_{10} 等于 2 是计算老化因子的保守方法。

注 4：在文献中对研究中的系统有充分表征的包装，可以用较为积极反应速率系数，如 $Q=2.2\sim2.5$。损坏的水平和性质必须与文献中报道的相似，以确保反应速率系数和加速老化温度保持在相应的限度内。这是制造商的责任。更多的信息详见 AAMI TIR 17—1997。

7.3.2 按式(1)计算加速老化因子(AAF)的估计值：

$$AAF \equiv Q_{10}^{[(T_{AA}-T_{RT})/10]} \qquad \cdots\cdots (1)$$

式中：

T_{AA}——加速老化温度，单位为度(℃)；

T_{RT}——环境温度，单位为度(℃)。

7.3.3 需建立的等同于实际老化时间的加速老化时间(AAT)，要用预期的(或要求的)实际时间除以 AAF 来建立。按式(2)计算：

$$AAT \equiv RT_Y/AAF \qquad \cdots\cdots (2)$$

式中：

AAT——加速老化时间；

RT_Y——预期的老化时间；

AAF——加速老化因子。

时间对应于温度的图示见附录 A。

7.3.4 当对研究中包装的信息缺乏了解时，以上指南为其提供了选择相对保守的老化因子。这对制造商可能风险很大，因为该方法可能会不适当地预测出较短的货架寿命。但必须以病人提供最大的安全为重，因为要靠获取必要的信息来得出精确并令人放心的货架寿命是不太容易的。

7.4 加速老化方案步骤

7.4.1 选择 Q_{10} 值。

7.4.2 根据市场需求、产品需求等确定所期望的包装货架寿命。

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(T_{RT})和加速老化温度(T_{AA})。

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

7.4.6 确定包装材料的特性、密封强度和完整性试验、样品规格和可接受准则。

7.4.7 在 T_{AA} 下对样品进行加速老化，另外，同时在环境温度(T_{RT})下对样品进行实际时间的老化。

7.4.8 加速老化后评价相对于初始包装要求的包装性能，如包装密封强度、包装的完整性。

7.4.9 在实际时间的老化后，评价相对于初始包装要求的包装和/或包装性能。估计的 AAF 法，是一个评价包装长期性能的简单而又保守的技术；然而，如同所有的加速老化技术一样，都必须由实际时间的老化数据来加以证实。

7.5 附录 B 给出了包装货架寿命试验方案的举例。

8 老化后试验指南

8.1 必须对已经历过老化(包括加速和实际时间)的包装和材料评价其物理性能和完整性。

8.2 所选择的试验宜能对材料或包装的最关键或最容易因老化应力而导致失败的性能进行挑战。F1585 可用作多孔屏障医用包装的试验指南。

8.3 需要考虑选择的物理强度性能有抗弯曲、抗穿孔、抗拉伸和伸长、抗撕裂、抗冲击、耐磨性，变黄指

数、微生物屏障(试验方法 F1608)、密封强度(试验方法 F88)和胀破强度(试验方法 F1140)。

8.4 可使包装经受一个确认过的包装完整性试验,如示踪气体检测、染色液泄漏(试验方法 F1929)、气泡泄漏(试验方法 GB/T 15171)或微生物方法(对整个包装进行微生物挑战试验)。这些方法必须经过确认并形成文件。

8.5 必须在任何包装货架寿命试验开始前先建立可接受准则。零时刻的性能数据可用于在货架寿命试验末期与包装性能数据进行比较。

9 文件形成

9.1 加速老化

9.1.1 必须在试验前以书面的形式制定出试验方案,规定加速老化条件(试验温度、湿度、周期、环境温度)、时间、样品规格、包装描述、包装抽样的时间间隔、各时间间隔内所规定的试验。

9.1.2 所用箱体温度和用于测量和监视老化条件经校准的仪器应形成文件。

9.1.3 评价包装所用的试验标准和方法应形成文件。

9.1.4 列出物理和微生物试验(包括校准数据)所用设备一览表。

9.1.5 老化后试验结果(包括用于确定包装是否满足性能规范准则的统计学方法)应形成文件。

附 录 A
（规范性附录）
聚合物的加速老化

A.1 包装在选择温度(℃)下热老化相当于一年的室温老化的加速老化。

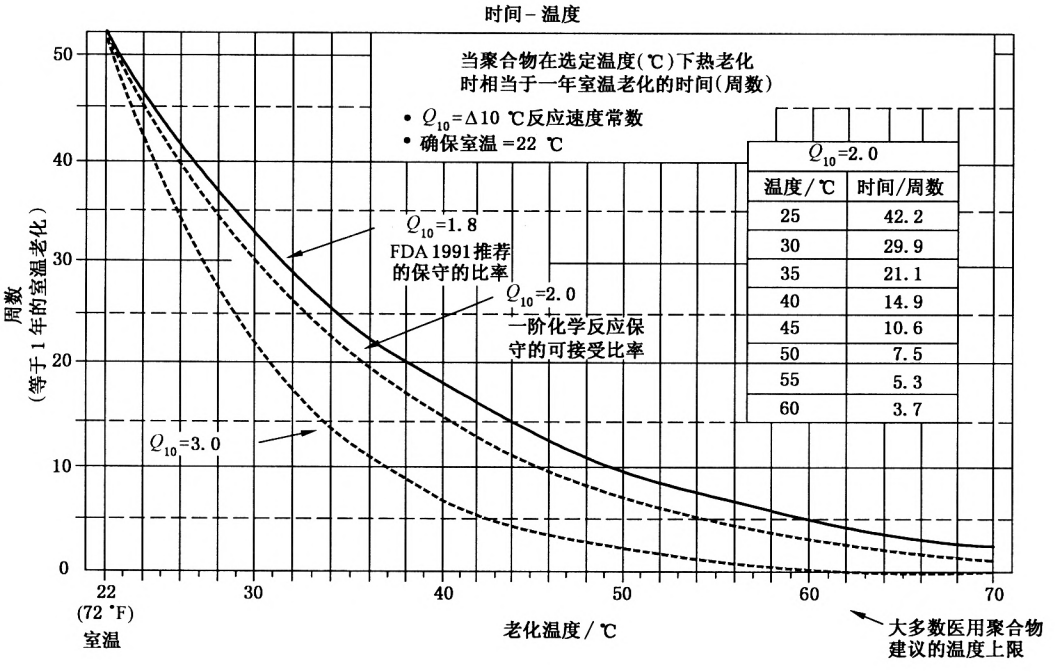
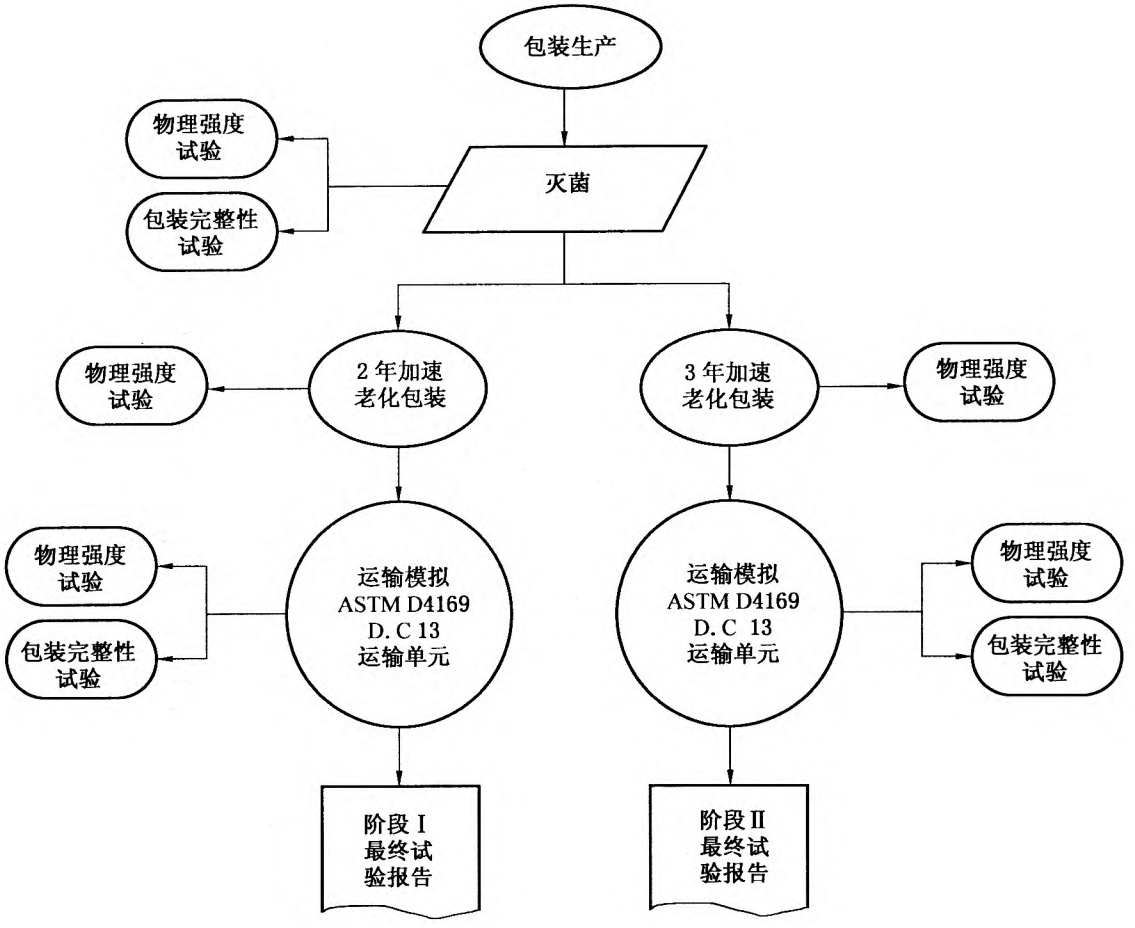


图 A.1 聚合物的加速老化

附 录 B
（资料性附录）
包装货架寿命试验方案举例

B.1 选择保守的 AAF 估计值，例如 $Q_{10}=2$。（见图 B.1）。



注：实际时间老化包装试验与加速老化包装试验相同。

图 B.1 包装货架寿命试验方案

B.2 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。

注：常常采用走势分析来表征老化对材料和包装特性的影响。加速老化时间点的数量最少设一个，但必须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，即不能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三个时间点。

B.3 按确认过的生产程序准备试验样品。

注：用于零时刻、灭菌和加速老化的包装，可以不包装产品或包装模拟产品。

B.4 用确认过的灭菌过程对包装进行灭菌。灭菌过程可能影响材料或包装的稳定性。老化研究前，材料和包装宜经受最大的灭菌过程条件或预期使用的循环次数。

B.5 如需要，按 GB/T 4857.2 对样品进行状态调节；适当时，可按 ASTM D 4169 规范进行模拟运输。

这一试验中所用的包装必须含有真实产品。

注：确定运输、贮存对包装的长期影响的包装性能试验，一般都包括在老化方案之中。老化前或老化后是否进行性能试验，将取决于该研究是否要模拟医院货架或制造商货架上的贮存和随后的运输。也可能有不必要的情况。如果已知包装不合格或已知性能极限（如密封强度、穿透、抗冲击等）对所包装的具体产品有文件证明是适宜的，并满足预期产品，那么有物理实验数据就足够了。

B.6 开始进行实际时间的老化和加速老化。在相应的时间段内采用规定的加速老化温度。样品在升高的温度箱内放置的时间长度可用 7.3.2 和 7.3.3 中式(1)和式(2)来计算，式中 AAF 是加速老化因子，AAT 是加速老化时间。

例如，$Q_{10}=2$，环境温度＝23 ℃，试验温度＝55 ℃，

$AAF=2.0^{(5.5-23)/10}$；

$AAF=2.0^{3.2}=9.19$；

AAT＝365 d/9.19；

AAT≡39.7 d≡12 个月（等效的实际时间）

注：湿度的影响可能需要与温度一起考虑，这要将高湿期和低湿期结合到试验周期中。可以将老化周期设计成考虑湿度的影响。

B.7 加速老化后，评价包装性能是否符合要求。

B.7.1 如果加速老化结果满足可接受准则，只代表产品的货架寿命被有条件确认，还取决于实际时间的老化研究的结果。

B.7.2 如果加速老化结果不满足可接受性准则，需调查生产过程，或重新设计失败的医疗器械或包装，或尝试确认较短的货架寿命，或等待实际时间的老化结果。如果实际时间的老化结果可以接受，则货架寿命被确认。出现这种情况是由于加速老化程序比实际程序严所致。

B.8 实际时间的老化后，评价包装性能是否符合要求。

B.8.1 如果实际时间的老化结果满足可接受准则，产品的货架寿命即被确认。

B.8.2 如果实际时间的老化结果不能满足可接受准则，货架寿命必须减少到实际时间试验获得成功的最长的货架寿命。如果产品已经根据加速老化数据投入市场，必须进行认真评审，形成文件，并采取相应的措施。

参 考 文 献

[1] AAMI TIR 17—1997 辐射灭菌 材料鉴定.

[2] Hemmerich,Karl. J,一般老化理论和医疗器械加速老化的简化方案,*Medical Plastics and Biomaterial*,July/August 1998,pp. 16-23.

[3] Nelson,Wayne,加速试验统计学模型,试验方案和数据分析,John Wiley,New York,1999.

中华人民共和国医药
行业标准
无菌医疗器械包装试验方法
第1部分:加速老化试验指南
YY/T 0681.1—2009
*
中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045
网址 www.spc.net.cn
电话:68523946 68517548
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 17 千字
2009年12月第一版 2009年12月第一次印刷
*
书号:155066·2-20022 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68533533

YY/T 0681.1-2009