

医疗器械加速老化实验确定有效期的基本原理和方法

王春仁¹ 许伟²

¹ 中国药品生物制品检定所 (北京 100050)

² 国家食品药品监督管理局医疗器械评审中心 (北京 100044)

内容摘要: 加速老化简化试验方案是医疗器械生产企业获得新产品的关键性能和有效期数据的重要手段。该方法获得的结果具有保守性,加速老化试验的有效期和实时老化获得的结果相比要短。这一方案是假设所有材料按照零级和一级反应速率关系确定的,在整个研究的时间框架内反应物质的提供是保持恒定的。为了获得更加可靠的结果,应充分了解降解反应化学,选择中等的老化温度可以使误差因素降到最小,要充分了解一些对升高温度敏感的反应物质。采用任何加速老化试验方法,在没有获得实时/大气环境试验结果前都是有风险的。如论如何,设计的试验方法提供的数据最终应满足产品的标准要求。

关键词: 医疗器械 加速老化 原理 方案

General Aging Theory and Method for Accelerated Aging of Medical Devices

WANG Chunren¹ XU Wei²

¹ National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products (Beijing 100050)

² Center of Medical Devices Evaluation, State Food and Drug Administration (Beijing 100044)

Abstract: Use of the simplified protocol for accelerated aging can represent a valuable means for device manufacturers to obtain critical performance and shelf-life data on new products. Results will generally be conservative that is, lesser shelf life will be obtained compared with that obtained via real-time aging. It is important to remember that the protocol is based on the assumption that all materials in the study follow a zero- and first-order reaction-rate function, and that the supply of reactants remains constant over the study time frame. The process works best when the chemistry of the degradation reactions is well understood, and when moderate aging temperatures are selected to minimize error factors and premature consumption of some reactants that may be sensitive to elevated temperatures. As with any accelerated-aging method, there is a degree of risk until the study is validated with real-time/ambient testing. Finally, the testing regimen should be designed to provide data that are appropriate to whatever criteria the product must ultimately satisfy.

Key words: Medical Devices, Accelerated Aging, Theory, Protocol

文章编号: 1006-6586(2008)05-0067-04 中图分类号: R197.39 文献标识码: A

前言

新研究的医疗器械在上市前应确保在储存期(通常1到5年)内产品的质量不应发生任何影响安全性和有效性的变化,新产品一般没有实时和储存周围环境条件下确定有效期的技术资料。如果按实际储存时间和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,为了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。

医疗器械设计人员能够准确地预计聚合物性能的变化对于医疗器械产业化是非常重要的。建立聚合物材料退化性变的动态模型是非常困难和复杂的,事实上材料短期产生的变化或变性的单速率表达形式可能不能充分反映研究的产品或材料在较长有效期的真实情况。为了设计试验方案能准确模拟医疗器械时间相关的退化性变,有必要对材料的组成、结构、成品的用途、组装和灭菌过程的影响、失效模型机制和储存

收稿日期: 2008-02-21

作者简介: 王春仁, 医学博士, 研究员, 中国药品生物制品检定所医疗器械检测中心副主任; 许伟, 医学硕士, 国家食品药品监督管理局医疗器械评审中心五处处长

条件有深入的了解。

一个给定的聚合物具有以各种方式(晶体、玻璃、不定形等)组成的许多化学功能基团,并含有添加剂如抗氧化剂、无机充填剂、色素和加工助剂。所有这些变量的总和结合产品使用和储存条件变量决定了材料的化学性能的退化性变。值得庆幸的是,生产医疗器械的大部分都是采用常用的几种高分子材料,这些材料已经广泛使用并且都进行了良好的表征。根据以碰撞理论为基础的阿列纽斯(Arrhenius)模型建立的加速老化简化实验方案(Simplified Protocol for Accelerated Aging),也称“10度原则”(10-degree rule),可在中度温度范围内适用于良好表征的聚合物,试验结果可以在要求的准确度范围内。

医疗器械或材料的老化是指随着时间的延长它们性能的变化,特别是与安全性和有效性有关的性能。加速老化是指将产品放置在比正常储存或使用环境更严格或恶劣的条件下,在较短的时间内测定器械或材料在正常使用条件下的发生变化的方法。

采用加速老化实验合格测试的主要原因是可以将医疗器械产品尽早上市。主要目标是可以给病人和企业带来利益,病人可以尽早使用这些最新的医疗器械,挽救病人的生命;企业可以增加销售获得效益,而又不会带来任何风险。尽管加速老化试验技术在学术领域已经比较成熟,但是这些技术在医疗器械产品的应用还是有限的。美国FDA发布了一些关于接触眼镜、药物和生物制品等关于加速老化实验的指导性文件,还没有加速老化试验的标准。在我国尚无关于医疗器械有效期确定的加速老化的实验指导原则。国外许多医疗器械生产企业根据这些指导原则和文献建立自己的加速老化实验方法。

许多用于高分子材料医疗器械的加速老化实验技术是根据阿列纽斯反应速率函数的零级、一级和假一级化学反应估算的。这一函数是依据大量化学反应的研究结果,化学反应产生变化的反应速率的增加或降低按照以下公式:

$$r = dq/dt = Ae^{-\phi/kT}$$

式中: r 反应进行的速率; A 材料的常数(频率因子); ϕ 表观活化能(eV); k 波次曼常数($0.8617 \times 10^{-4} \text{ eV/K}$); T 绝对温度。公式经简化可以用10度原则表示如下:

$$r = dq/dt = C2^{(T2-T1)/10}$$

应该指出的是10度原则提供了室温活化能小于0.7eV时一个保守的加速因子,由于指数效应,在量级上应该有一定的保守性。在某些情况下,通过采用其他5°到20°温度差改良的10度原则可以使老化模型和室温试验数据之间很好的吻合。

10度原则在医疗器械有效期的确定时虽然具有一定的保守性,然而,加速老化试验确定的有效期必须通过产品正常储存和使用条件下实时试验结果进一步验证。产品上市前在进行加速老化试验的同时应进行连续“室温”条件下的老化试验,并且室温老化试验时间要比产品实际使用时间要长,这一点是非常重要的,特别是对于重要的医疗器械或器械部件的合格试验。

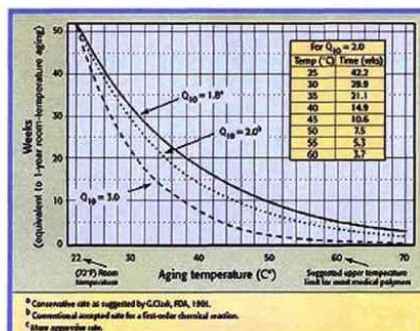


图1 当聚合物在选择的温度(°C)条件下(假定室温22°C, $Q_{10} = \Delta 10^\circ \text{C}$ 反应速率常数),相当于室温老化1年时间(周)的聚合物加速老化时间与温度关系

医疗器械产品的功能特性依赖于原材料的特性,由于这些材料大部分是高分子材料,他们的性能和随时间变化引起的固有结构和构象的降解速率有关。这种降解主要是化学性的,有氧化链断裂、氧化水解、结晶度变化和受环境影响的其他因子的综合效应。在加速老化时都应该包括任何随时间变化影响产品功能特性的因素。进行实验时的应急水平比通常要高,无论是温度、湿度、辐射、温度周期变化、化学环境还是其他因素。应用这种物理学上适度的统计模型如10度原则加速老化条件下的结果和正常工作或储存条件的结果有很好的相关性。

1 老化试验方案的一般原则

不管采用何种加速老化试验方案,在进行加速老化试验研究时必须考虑各种影响因素:

- (1) 在确立加速老化试验方案时,选择的环境条件应代表在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品失效的条件。
- (2) 验证试验可以作为破坏试验的补充替代,验证试验要求在规定的终点结束时进行试验,然后返回到老化环境中继续试验,然而这种方法只适用于当验证试验值的选择不会削弱检测的产品性能时。
- (3) 当使用的加速老化试验模型产生非线性关系时,表明在某些温度,而不是所有试验温度发生了多发性化学反应,二级或三级复合反应或自动催化反应。在这种情况下,增加温度会不利于恶化在工作或储存条件下的材料性能。在这样的情况下,应考虑在储存条件或正常使用条件下进行老化试验。
- (4) 如果可能,采用的加速老化试验,应在高应急条件较短的时间内进行,以便推导主要的失效模式。根据产品或产品部件主要的降解机理和应急知识,可以明显提高试验计划的效果,这些应急条件可以采用加强的环境应急条件如温度、氧、化学物质或辐射。通常辐射是最好采用的应急条件,因为降解途径通常和加热或氧诱导的降解非常类似。在开始正式实验前用100kGy(10Mrad)或更高剂量辐射产品,可以发现产品老化的根本,并且有目标的进行试验设计。对于上市的产品,了解产品可能老化失效的模式,可以通过调查研究顾客的抱怨文件中取得线索。
- (5) 所有试验单位应包括构成产品的相同成分和部件,采用常规生产相同的过程、方法和程序生产的产品。另外,最终包装产品应进行一个标准的消毒周期,需要附加的消毒周期或几种不同的消毒方法结合使用可以代表更恶劣的常规生产情况。

2 简化试验方案(10度原则)

对于已经表征的高分子材料,加速老化试验的简化试验方法是基于进行试验时在单一加速温度,并且采用的原则是化学反应速率每增加10°C随Q10因子的增大而加速。对于常用的医用高分子所选择的典型

关系是 $Q_{10}=2$,也就是说在高于使用或储存温度时每增加10°C反应速度加倍。加速老化试验确定有效期的简化试验方案不能替代复杂的加速老化试验方案。但是简化试验方案是和零级、一级阿列纽斯行为一致的。这种保守的关系对于已经表征的大部分医用高分子材料是适用的。

以下是采用简化10度原则设计加速老化试验的步骤:

- (1) 确定高分子配方中的成分,特别是确认这些成分的质量和量,所有的添加剂(例如,抗氧化剂)、填充剂和加工助剂。将这些成分的材料分别和综合分析,以确定降解的基本原理,选择试验方法准确评价降解的程度和对产品性能的影响。
- (2) 如果在以前的试验中没有测定其他的反应速率系数,选择反应速率系数 $Q_{10}=2$ 。
- (3) 选择产品在正常使用和储存条件的环境温度(通常在20~25°C)。尽管可以选择其他合理的温度,对于大部分一次性使用医疗器械首选22°C。
- (4) 为了在最大程度上缩短试验时间,选择加速老化试验的温度尽可能高,但应该考虑以下限制条件:1) 老化试验的温度不能超过材料的玻璃化温度(T_g),熔融温度(T_m),结晶形成温度(T_c),或低于10°C热变形温度($T_{HD}-10^\circ\text{C}$)。这个适用于上述温度高于大气温度的所有材料。2) 选择的加速老化试验的温度应不超过60°C,根据本方法估计的准确性随着和大气环境温度偏差的增大而降低。3) 如果不涉及特殊的温度敏感性材料(如聚氯乙烯),最适合的首选试验温度是50~60°C。在60°C,加速老化的时间关系是3.7周相当于1年在大气环境22°C(室温)的老化。
- (5) 对于所选择的加速老化和大气环境温度,试验时间和有效期的关系如下:

$$\text{TIME}_{T_1} = \text{TIME}_{T_R} / Q_{10}^{(T_1 - T_R)/10}$$

这里 T_1 =加速老化温度, T_R =室温(大气环境/使用/储存), Q_{10} =反应速率系数。以下是对这一公式应用的示例,如果试验温度是50°C,要求产品在22°C(即 $T_1=50^\circ\text{C}$, $T_R=22^\circ\text{C}$, $Q_{10}=2$)大气环境的有效期相当于5年,则正确的计算如下:

$$\text{TIME}_{T_1} = 260\text{weeks} / 2^{(50-22)/10} =$$

$$260/2^{2.8} = 260/6.96 = 37.5 \text{ weeks}$$

也就是说,在 50°C 进行 37.5 周的加速老化时间相当于在大气环境温度 22°C 有效期 5 年(即 7.5 年/年)。

(6) 在某些情况下产品的匹配部件的膨胀系数不同时会产生明显的应力和部件失效,温度需要进行高温(加速老化)和低温的周期变化,高温(加速老化)按以上第 4 步的描述选择温度,低温小于 5°C。在低温条件下,试验时间不累计到产品的最终有效期。

(7) 对某些高分子结构,极端的湿度效应影响长期的性能。如果在试验设计中包括湿度,对于高湿度条件应采用相对湿度应大于 85%,低湿度条件小于 20%。

(8) 在试验过程中应在一定的间隔时间取样品进行检测以测定产品开始出现失效的时间,但是对于样品来源有困难的,可以不频繁取样检查。

(9) 选择特殊的性能进行评价,试验应能准确评价这些性能的任何变化。

(10) 选择足够数量的样品进行试验,以便在每个试验间隔获得的结果进行有效的统计学分析。试验样品通常是终产品,在某些特殊情况下产品组件和特殊制备的试验样品也能满足要求。

(11) 采用和加速老化试验相同批次的产品/材料进行大气环境(实时)老化试验,老化试验采用相同的方式和时间间隔分组。另外,为了控制风险,大气环境老化产品应在试验过程中选择一定的间隔时间和在产品的最终有效期后进行测试。

(12) 按照以上列出的步骤,提出书面试验方案,规定加速老化条件(温度、湿度、温度周期、时间),时间框架,样品大小,每个时间间隔规定的试验项目。应该注意的是,由于多个试验组(加速老化、大气环境和对照组)和多个试验时间间隔,以及试验样品较多,应对资源进行合理计划,以保证老化试验箱有足够的老化空间、大气环境储存、人员和测试设备。

(13) 在适当的时间,从老化和对照组选择样品,对规定的项目进行检测。

(14) 采用适当的统计学方法对产品的试验结果进行统计分析,计算均值、标准偏差、比较 t-检验和 F-检验,以确定产品达到设计规定的要求或在每个试验间隔和对照相比符合要求。

3 结论

采用加速老化试验的简化试验方案可以为医疗器械生产企业获得新产品的关键性能和有效期数据的重要手段。该方法获得的结果具有保守性,也就是说,加速老化试验的有效期和实时老化获得的结果相比要短。另外,由于热降解非实际发生的负面结果也会发生。应该注意的是,这一方案是假设所有材料按照零级和一级反应速率关系确定的,在整个研究的时间框架内反应物质的提供是保持恒定的。

当对降解反应化学充分了解可以获得更加可靠的结果,选择中等的老化温度可以使误差因素降到最小,充分了解一些对升高温度敏感的反应物质(如,抗氧化剂、自由基)。值得注意的是在整个试验时间框架内反应速率是变化的,在一些情况下,建议采用多个试验温度或其他加速老化试验方法。当产品采用以前没有进行表征的材料时,建议也应该采用其他的方法。采用任何加速老化试验方法,在没有获得实时/大气环境试验结果前都是有风险的。如论如何,设计的试验方法提供的数据最终应满足产品的标准要求。

参考文献

- [1] Clark GS, Shelf Life of Medical Devices, FDA (DSMA) report, April 1991.
- [2] Donohue J, and Apostolou S, "Shelf-Life Prediction for Radiation-Sterilized Plastic Devices," Med Dev Diag Indus, 12(1):124-129, 1990.
- [3] Meeker and Hahn, How to Plan an Accelerated Life Test—Some Practical Guidelines, vol 10, Milwaukee, WI, American Society for Quality Control, 1985.
- [4] Reich RR, Sharpe DC, and Anderson HD, "Accelerated Aging of Packaging: Consideration, Suggestions, and Use in Expiration Date Verification," Med Dev Diag Indus, 10(3):34-39, 1988.
- [5] Shelton WS, and Bright DG, "Using the Arrhenius Equation and Rate Expressions to Predict the Long-Term Behavior of Geosynthetic Polymers," Geosynthetics '93 (Vancouver, Canada), Roseville, MN, North America Geosynthetics Society, 1993.
- [6] "Standard Practice for Heat Aging of Plastics without Load," ASTM Report D3045, West Conshohocken, PA, ASTM.

医疗器械加速老化实验确定有效期的基本原理和方法



作者: 王春仁, 许伟
作者单位: 王春仁(中国药品生物制品检定所, 北京, 100050), 许伟(国家食品药品监督管理局医疗器械评审中心, 北京, 100044)
刊名: 中国医疗器械信息
英文刊名: CHINA MEDICAL DEVICE INFORMATION
年, 卷(期): 2008, 14(5)
被引用次数: 2次

参考文献(6条)

1. Standard Practice for Heat Aging of Plastics without Load, [ASTM Report D3045]
2. Shelton WS;Bright DG Using the Arrhenius Equation and Rate Expressions to Predict the Long-Term Behavior of Geosynthetic Polymers 1993
3. Reich RR;Sharpe DC;Anderson HI Accelerated Aging of Packaging:Consideration,Suggestions,and Use in Expiration Date Verification 1988(03)
4. Meeker;Hahn How to Plan an Accelerated Life Test-Some Practical Guidelines 1985
5. Donohue J;Apostolou S Shelf-Life Prediction for Radiation-Sterilized Plastic Devices 1990(01)
6. Clark GS Shelf Life of Medical Devices,FDA (DSMA) report 1991

本文读者也读过(10条)

1. 研究人员发现生物钟影响植物抗冻能力[期刊论文]-农家致富顾问2011(8)
2. 张水龙 浦东城乡一体化发展的思考[期刊论文]-上海农村经济2011(2)
3. 朱政文 浅谈雷诺式调压器的故障处理[期刊论文]-科协论坛(下半月)2008(5)
4. 刘玉红, LIU Yu-hong 燃气调压装置设计的安全措施[期刊论文]-煤气与热力2007, 27(5)
5. 吴醒龙, 王春海, 马瑛超 调压柜在城市管网中的应用[期刊论文]-中国高新技术企业2009(4)
6. 徐伟, 陈浮, 张永 燃气调压系统自动选路装置的实现[期刊论文]-城市公用事业2006, 20(6)
7. 陶睿 浅析调压供气系统不间断性设计[期刊论文]-城市燃气2009(10)
8. 吴宇锋 工业用户燃气调压器的选择[期刊论文]-科技创业家2011(3)
9. 骆红宇, LUO Hong-yu 进口医疗器械注册标准中化学性能要求如何确定[期刊论文]-中国医疗器械信息2003, 9(6)
10. 薛丹 聚氯乙烯在医疗用品领域中的应用[会议论文]-2007

引证文献(2条)

1. 贾健雄 浅谈无源植入性医疗器械货架寿命的验证[期刊论文]-中国医疗器械信息 2011(11)
2. 周静, 王林 天然乳胶避孕套在老化温度下爆破性能的研究[期刊论文]-中国计划生育学杂志 2010(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgylqxxx200805021.aspx



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE