



人工晶状体、接触镜货架寿命 技术审评要求及常见问题分析



CFDA.CMDE 卢红

一

货架寿命简介以及相关法规、标准、指导原则要求

二

人工晶状体产品的货架寿命要求

三

接触镜产品的货架寿命要求

四

货架寿命技术审评的常见问题及分析

货架寿命 (Shelf Life)

- **是指医疗器械形成终产品后能够发挥拟定作用的时间段**
- 货架寿命的终点是产品有效期限。超过此期限后，医疗器械产品将可能不再具有预期的性能参数及功能



■ 其它名称

- 货架有效期
- 与无菌有效期、使用期限的区别

医疗器械货架寿命的重要性

- 是保证医疗器械产品安全、有效使用的重要技术指标。
- 目前，欧盟、美国、加拿大、澳大利亚等国家/地区的医疗器械监管部门均要求医疗器械在注册时提交产品稳定性/货架寿命的研究资料。



- **并不是所有的医疗器械都有货架寿命。**
- 如果随着时间的推移，医疗器械的功能不发生退化，则限定该器械的货架寿命就显得不再重要了，如压舌板、手术工具、非无菌骨科金属器械。
- 另一方面，如果当医疗器械的功能退化显著影响其安全性和有效性时，即使概率很小，也必需对其货架寿命进行研究，如心脏起搏器。



- 目前尚无一套适用于所有医疗器械的货架寿命评价标准。借鉴发达国家的经验，一般包括以下几点：
- ✓ 化学
- ✓ 物理
- ✓ 微生物学
- ✓ 疗效
- ✓ 毒理
- ✓ 生物相容性（医疗器械适用）

■ 《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014年第43号）

■ 附件4

■ 4.综述资料

■ 4.4包装说明

- » 有关产品包装的信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况
- » 对于无菌医疗器械，应当说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息

■ 附件4

■ 5.研究资料

■ 5.4灭菌和消毒工艺研究

■ 5.5有效期和包装研究

- » 1.有效期的确定：如适用，应当提供产品有效期的验证报告
- » 2.对于有限次重复使用的医疗器械，应当提供使用次数验证资料
- » 3.包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据

- 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》
- 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》
- 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》
- 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》

- YY/T 0681.5 《无菌医疗器械包装试验方法 第5部分：内压法检测粗大泄漏(气泡法)》
- ASTM D 4169 《运输集装箱和系统性能测试》
- ASTM F 1608 《透气包装材料阻微生物穿透等级试验》

- YY/T 0698.2-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第2部分：灭菌包裹材料 要求和试验方法》
- YY/T 0698.3-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第3部分：纸袋、组合袋和卷材生产用纸 要求和试验方法》
- YY/T 0698.4-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第4部分：纸袋 要求和试验方法》
- YY/T 0698.5-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第5部分：纸与塑料膜组合的热封和自封袋和卷材 要求和试验方法》

- YY/T 0698.6-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第6部分：用于低温灭菌过程或辐射灭菌的无菌屏障系统生产用纸 要求和试验方法》
- YY/T 0698.7-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第7部分：环氧乙烷或辐射灭菌的医用无菌屏障系统生产用可密封涂胶纸 要求和试验方法》
- YY/T 0698.8-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第8部分：蒸汽灭菌器用重复性使用灭菌容器 要求和试验方法》

- YY/T 0698.9-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第9部分：可密封组合袋、卷材和盖材生产用无涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法》
- YY/T 0698.10-2009 《最终灭菌医疗器械包装材料 第10部分：可密封组合袋、卷材和盖材生产用涂胶聚烯烃非织造布材料 要求和试验方法》

《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》

- 2009年12月发布
- 主要适用于无源植入性医疗器械货架寿命的研究及相关注册申报资料的准备

无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则

- 影响医疗器械货架寿命的因素主要包括外部因素和内部因素
- 部分与无源植入性医疗器械密切相关的影响因素，但不仅限于以下内容
 - 主要外部因素
 - 储存条件，例如温度、湿度、光照、通风情况、气压、污染等
 - 运输条件，例如运输过程中的震动、冲撞
 - 生产方式，采用不同方式生产的同一医疗器械产品可能具有不同的货架寿命

■ 主要外部因素

- 生产环境，如无菌医疗器械生产场所的洁净度、温度和湿度、微生物及悬浮粒子负荷等
- 包装，例如在不同尺寸容器中包装的产品可能具有不同的货架寿命
- 原辅材料来源改变的影响，如采购单位、采购批号改变
- 其他影响因素，如生产设备改变的影响及设备所用清洗剂、模具成型后不清洗的脱模剂的影响

■ 内部因素

- 医疗器械中各原材料/组件的自身性能，各原材料/组件随时间的推移而发生退化，导致其化学性能、物理性能或预期功能的改变，进而影响医疗器械整体性能，如某些高分子材料和组合产品中的药物、生物活性因子等
- 医疗器械中各原材料/组件之间可能发生的相互作用
- 医疗器械中各原材料/组件与包装材料（包括保存介质，如角膜接触镜的保存液等）之间可能发生的相互作用

■ 内部因素

- 生产工艺对医疗器械中各原材料/组件、包装材料造成的影响，如生产过程中采用的灭菌工艺等
- 医疗器械中含有的放射性物质和其放射衰变后的副产物对医疗器械中原材料/组件、包装材料的影响
- 无菌包装产品中微生物屏障的保持能力

无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则

- 内部因素和外部因素均可不同程度地影响医疗器械产品的技术性能指标，当超出允差后便可造成器械失效
- 由于影响因素很多，生产企业不可能将全部影响医疗器械货架寿命的因素进行规避，但应尽可能将各因素进行有效控制，使其对医疗器械技术性能指标造成的影响降至最低
- 并不是所有的医疗器械均需要有一个确定的货架寿命
- 当某一医疗器械的原材料性能和包装材料性能随时间推移而不会发生显著性改变时，则可能没有必要确定一个严格的货架寿命

- 当某一医疗器械的稳定性较差或临床使用风险过高时，其货架寿命则需要进行严格的验证
- 对于以无菌状态供应的无源植入性医疗器械，生产企业应指定一个经过验证的确定的货架寿命

■ 货架寿命验证过程

- 医疗器械货架寿命的验证贯穿该器械研发的整个过程
- 生产企业应在医疗器械研发的最初阶段考虑其货架寿命，并在产品的验证和改进过程中不断进行确认
- 生产企业要为医疗器械设定保证运输、储存和预期功效的货架寿命
- 生产企业需对用于生产和包装医疗器械的材料、组件和相关生产工艺，以及涉及到的参考资料进行全面评估
- 如必要，还需进行实验室验证和调整生产工艺

■ 货架寿命验证过程

- 生产企业根据评估结果设计医疗器械的货架寿命验证方案，并依据方案所获得的验证结果确定该医疗器械的货架寿命
- 如验证结果不能被生产企业所接受，则需对其进行改进，并于改进后重新进行验证
- 生产企业需要制定严格的质量体系文件以确保产品在货架寿命内进行储存、运输和销售
- 生产企业应认真保存医疗器械货架寿命验证过程中涉及的各种文件和试验数据，以便在申请注册时和对货架寿命进行重新评价时提供详细的支持性资料

- 货架寿命验证内容
 - 验证试验类型
 - 加速稳定性试验
 - 实时稳定性试验

■ 加速稳定性试验

- 加速稳定性试验是指将某一产品放置在外部应力状态下，通过考察应力状态下的材料退化情况，利用已知的加速因子与退化速率关系，推断产品在正常储存条件下的材料退化情况的试验
- 建立在假设材料退化所涉及的化学反应遵循阿列纽斯（Arrhenius）反应速率函数基础上的

- 该函数以碰撞理论为基础，确认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进行

$$r = dq/dt = Ae^{(-\phi/kt)}$$

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: 波尔兹曼常数（ $0.8617 \times 10^{-4} \text{eV/K}$ ）；t: 绝对温度

- 大量化学反应的研究结果表明温度升高或降低10℃会导致化学反应速率增加一倍或减半。
- 根据阿列纽斯反应速率函数建立加速老化简化公式

$$AAT = RT / Q_{10}^{((T_{AA} - T_{RT})/10)}$$

AAT：加速老化时间；RT：实时老化时间； Q_{10} ：温度升高或降低10℃的老化系数； T_{AA} ：加速老化温度； T_{RT} ：正常储存条件下温度

- 公式反映了加速稳定性试验中加速老化时间与对应的货架寿命的关系
- Q_{10} 一般设定为2
- 当生产企业对医疗器械和包装的材料评估资料不齐备时， Q_{10} 可保守设定为1.8
- 如生产企业在加速稳定性试验中设定的 Q_{10} 大于2，则应同时提供详细的相关研究资料
- 当医疗器械的原材料/组件在高温状态下易发生退化和损坏时，则不应采用加速稳定性试验验证其货架寿命

- 设定较高的加速老化温度可减少加速稳定性试验的时间。但是，由于较高的温度可能导致医疗器械原材料/组件和包装材料的性质发生改变或引发多级或多种化学反应，造成试验结果的偏差
- 加速老化温度一般不应超过60℃。如生产企业在加速稳定性试验中设定了更高的加速老化温度，亦应提供详细的相关研究资料

■ 实时稳定性试验

- 实时稳定性试验是指将某一产品在预定的储存条件下放置，直至监测到其性能指标不能符合规定要求为止
- 实时稳定性试验中，生产企业应根据产品的实际生产、运输和储存情况确定适当的温度、湿度、光照等条件，在设定的时间间隔内对产品进行检测
- 由于中国大部分地区为亚热带气候，推荐验证试验中设定的温度、湿度条件为： $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $60\%\text{RH} \pm 10\%\text{RH}$

- 无源植入性医疗器械的实时稳定性试验和加速稳定性试验应同时进行
- 实时稳定性试验结果是验证产品货架寿命的直接证据
- 当加速稳定性试验结果与其不一致时，应以实时稳定性试验结果为准

■ 验证试验检测/评价项目

- 无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，生产企业均需在试验方案中设定检测项目、检测方法及判定标准

■ 检测项目

■ 产品自身性能检测

- 选择与医疗器械货架寿命密切相关的物理、化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价
- 可采用包装封口完整性检测用于替代无菌检测

■ 检测项目

■ 包装系统性能检测

■ 包装完整性

» 包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等

■ 包装强度

» 包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等

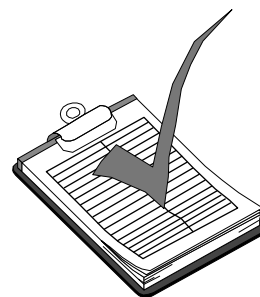
■ 微生物屏障性能

- 生产企业在试验过程中应设立多个检测时间点
 - 一般不少于3个
 - 可采用零点时间性能数据作为检测项目的参照指标

■ 进行验证试验的产品

- 医疗器械货架寿命验证试验应采用与常规生产相同的终产品进行
- 验证的医疗器械应至少包括三个代表性批次的产品，推荐采用连续三批
- 生产企业可对试验产品进行设计最差条件下的验证试验以保证试验产品可代表最恶劣的生产情况，如进行一个标准的灭菌周期后，附加一个或多个灭菌周期，或采用几种不同的灭菌方法

- 验证试验中采用的统计处理方法
 - 生产企业应在验证试验方案中设定每一检测项目的检测样品数量以确保检测结果具有统计学意义，并在试验报告中提供相关信息



- 生产企业在无源植入性医疗器械注册时需提供更详细的货架寿命验证资料，一般包括以下内容
 - 与申请注册产品货架寿命相关的基本信息
 - 包括该医疗器械原材料/组件、包装材料、生产工艺、灭菌方法（如涉及）、货架寿命、储存运输条件等
 - 生产企业在该医疗器械货架寿命验证过程中对相关影响因素的评估报告

- 实时稳定性试验的试验方案及试验报告，同时提供试验方案中检测项目、检测判定标准、检测时间点及检测样本量的确定依据和相关研究资料
- 如适用，可提供加速稳定性试验的试验方案和试验报告，同时提供加速稳定性试验的试验方案中检测项目、检测判定标准、加速老化参数、检测时间点及检测样本量的确定依据和相关研究资料
- 包装工艺验证报告及包装、密封设备的详述
- 生产企业认为应在注册时提交的其他相关支持性资料

- 生产企业可在申请注册产品的货架寿命技术文件中使用其生产的其他医疗器械产品的货架寿命研究资料及验证资料
- 同时提供二者在原材料、包装材料、生产工艺、灭菌方法（如涉及）等与货架寿命相关的信息对比资料和二者在货架寿命方面具有等同性的论证资料

- YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性
 - 等同采用ISO 11979-6:2007
 - 规定了确定**完整包装**下的无菌人工晶状体有效期的试验
 - 在不考虑晶体材料的情况下，可声明的最长有效期为5年。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 基本原则：

1. 试验前应给出研究方案
2. 在试验的结论中应表明，产品的性能、安全性和产品可接受性的评估参数在最初的制造参数要求之内
3. 初始投放市场时可以提交加速试验结果
4. 实时试验应该于产品投放市场之前开始
5. 实时试验结果优于加速试验
6. 如果制造商希望保持人工晶体成品批重新灭菌的可能性，在稳定性研究中的人工晶体成品批次应当经过最大数量的在制造商的程序许可下的灭菌循环。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 试验样本：

- 1.研究用人工晶体应为成品批次
- 2.对于实时试验和加速试验，一个人工晶状体有效期都应建立在至少三批成品人工晶状体（低、中和高光焦度范围，每个范围包括一个或多个光焦度）的数据基础。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 试验方法：

研究方案中的所有实验应选择适当的分析方法，具体实验项目参考下页

人工晶状体货架寿命的要求

附 录 B

(资料性附录)

有效期试验所需的试验项目

表 B.1 可用于有效期试验的试验项目

试验类型	标 准	试验项目
光学特性	YY 0290.2	光焦度
		成像质量
		光谱透过特性
机械特性	YY 0290.3	尺寸
		压缩力
		动态疲劳强度耐久性
		外科植入
		表面和体积均匀性
		模拟外科植入后特性恢复(折叠人工晶状体)
生物相容性	YY 0290.5	萃取实验
	GB/T 16886.5	体外细胞毒性实验
	GB/T 16886.12	样品制备和参考材料
表面特性	无:由制造商确认的实验方法和规范。	特殊表面特性实验(表面修饰人工晶状体)
包装完整性	ASTM F 1929-98	封条完整性
	GB/T 19633—2005 ^a	微生物阻断实验
	ASTM F 1585-95	全包装物理实验
	YY 0290-4	标签易辨别性
运输特性	GB/T 4857.5	跌落实验
	GB/T 4857.10	振动实验

^a 更多帮助可参见 AAMI TIR No. 22, 1998。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 实时有效期试验

1. 尺寸、光焦度、像质、外科植入、模拟外科植入后的特性恢复（针对可折叠人工晶状体）、表面和体积均匀性、光谱透过特性、压缩力（一个或多个光焦度批的样品）、动态疲劳实验（一个或多个光焦度批的样品）、萃取（一个或多个光焦度批的样品）、特殊表面测试（如有要求）

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 实时有效期试验

2.细胞毒性（如果在萃取物质中发现有增加和/或存在新的物质）：只需对一个光焦度批的IOL样本进行细胞毒性试验。除IOL本身试验之外，还需要对IOL进行水萃取试验；两个实验都应根据YY0290-5进行；对于水萃取，GB/T 16886.12中定义的萃取溶剂的体积的比率可按比例调整以适应IOL的小尺寸。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 实时有效期试验

3.人工晶状体和包装材料的相互作用而发生变化的实验也应该予以考虑，也应对表面处理的变化以及人工晶状体中添加剂或者晶体存贮溶液中添加剂的浓度变化进行试验。

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 实时有效期试验

试验程序特别关注内容：

1. 产品受控环境要求：

存贮 ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60 \pm 20\%$)

2. 如果发现研究中的某个参数通过试验确认为不合格，则所检人工晶状体的最大有效期由最后一次的符合测量点所决定。

- YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性
 - 加速有效期试验
 - $Q_{10}=2$
 - 试验参数、试验程序（温度和湿度除外）可参考实时有效期试验
 - 对于微生物阻断实验，加速条件应给出特定温度和至少40%相对湿度的贮存要求

- YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性
 - 包装完整性试验
 - 标签的易辨别性
 - 封条完整性
 - 微生物阻断或整体包装物理完整性

■ YY 0290.6-2009/ISO 11979-6:2007 眼科光学 人工晶状体 第6部分：有效期和运输稳定性

■ 运输稳定性

- 标签的易辨别性（可利用空包装）

- 人工晶体表面和体积均匀性（应利用密封包装）

- 封条完整性（可利用空包装）

- 微生物阻断或整体包装物理完整性（可利用空包装）

- 接触镜货架寿命的专用要求

- GB/T11417.8-2012 《眼科光学 接触镜 第8部分：有效期的确定要求》：

- 标准给出了接触镜经最终包装后，确定其贮运期间稳定性的试验方法。试验结果可用于确定镜片的包装失效日期。

接触镜货架寿命的要求

■ 接触镜货架寿命的专用要求

- GB/T11417.8-2012 《眼科光学 接触镜 第8部分：有效期的确定要求》：

原理：

在可控的贮存条件下，通过选择能代表接触镜稳定性的适用的试验方法，来确定接触镜的有效期。已知制作接触镜所用材料的特性和接触镜的贮存条件基础上，建立稳定性试验的设计方案。

注1：可萃取物质的定性和定量特性（见GB/T11417.7）有助于评价新的接触镜材料和提供确定稳定性试验中所需要的信息

注2：稳定性的研究结果尽可能反映在接触镜生产和有效期到期时所应有的特性，尤其是能反映出与接触镜有效性、安全性和可接收性有关的参数。

注3：在设计稳定性试验时，制造商应考虑无菌要求。无菌过程的验证和要求在其他标准中另有规定。此外，无菌试验在药典中也有规定。

测试样品要求：

- 1.受试镜片应为具有代表性的常规产品，其参数应能表征正常生产中的参数范围，尤其是高、低后顶焦度。若产品是以无菌方式提供的，则接触镜应经常规的灭菌过程。

注1：通过模压或离心浇铸方式制作的接触镜，在初始生产时其后顶焦度通常在0D到-5D范围内，稳定性研究试验应采用极端后顶焦度的接触镜。如果后顶焦度范围在此之后有所扩展，应继续对新的极端后顶焦度的接触镜进行稳定性研究。

注2：其他特性，如紫外光透过率，测量应根据接触镜的自身特性选择。

- 2.受试镜片应从不少于两个批次的接触镜材料中、最好有一定生产量的产品中随机抽取。

注：实际上，制造商会从小规模制造接触镜或材料批研究中得到稳定性的数据。对此数据分析表明，稳定性的研究宜选择两批以上的产品进行。

测试样品要求：

3.接触镜的包装要与正常销售时的包装一样。对于以无菌方式提供的接触镜，要求其在包装开封前或有效期满前能保持无菌状态。

注1：接触镜有效期常受包装材料的水蒸气渗透性、接触镜的水合程度和/或盐浓度对参数变化敏感度的影响。包装不当是有效期缩短的最主要原因，因此，要有足够数量的接触镜用于试验，以清楚地区分材料的不稳定性和包装不当。

注2：包装材料本身也可能会有游离物质被萃取到溶液中，而影响接触镜的性能和安全性。在制造商选择材料时，无论是选自经过验证的材料，还是符合相关国家或国际规定和国家药典规定的包装，要认识到这种可能性。

■测试项目：

- 除无菌性数据之外，稳定性测试还应当包括物理与光学参数和接触镜的物理外形
- 对于含有颜色添加剂、紫外线吸收剂或其他化学物质的接触镜，还应当在测试期间监测其他相关参数
- 包装完整性

■ 实时老化

- 对在室温条件下储存的货架寿命样品进行无菌性复查测试
- 从老化时间接近提议货架寿命的不同批次器械中选取样品

■ 加速老化

- 在高温状态下对产品进行测试
- 温度提升至高于室温20-25摄氏度(最高温度45摄氏度)
- 每升高10摄氏度的加速系数一般为1.8

接触镜货架寿命示例

- 老化时间为3个月的接触镜，始终储存在40摄氏度条件下。室温=25摄氏度， $Q_{10}=1.8$

- 加速系数(以15度温度差为基础): $(1.8)^{1.5}=2.41$

- 温度升高条件下的储存时间长度=3个月

- 货架寿命估算: $AAT = RT / Q_{10}^{((T_{AA}-T_{RT})/10)}$

- a. 老化时间X加速系数 = 加速老化时间
3个月 X 2.41 = 7.2个月

- b. 加速老化时间+实际老化时间 = 货架寿命

7.2 + 3 = 10.2个月

■ 货架寿命资料仅有报告可以吗？

■ 货架寿命验证方案设计的合规性？

- 延续注册时可以延长货架寿命吗？
- 变更注册时，什么情况可以交实时、什么情况可以交加速？
- 变更产品保存液配方、变包装，如何提交资料？

感谢聆听!



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