



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0681.1—2018
代替 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

2018-12-20 发布

2020-01-01 实施

国家药品监督管理局 发布

前 言

YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》分为 16 个部分：

- 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。

本部分为 YY/T 0681 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 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》，与 YY/T 0681.1—2009 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 对于无菌包装，用术语“无菌屏障系统”代替术语“包装”；
- “实际时间老化”统一修改为“实时老化”；
- 在“意义和应用”中条款 4.2 修改为“包装系统应……”；
- 在“意义和应用”中增加条款 4.5；
- 在“仪器”5.4 中要求温度计“能记录”；
- 在“加速老化理论”中增加条款 6.5；
- 在“加速老化计划”条款 7.2.3 中删除“比如，选择的温度宜至少比材料的 T_g 低 10 °C”；
- 在“加速老化计划”条款 7.2.3 下增加了注 3、注 4；
- 在“加速老化计划”中增加条款 7.4.5；
- 在“加速老化计划”中删除了条款 7.5；
- 对“8 老化后试验指南”进行了整体修订；
- 附录 B 删除了图 B.1；
- 附录 B.5 删除“适当时，可按 ASTM D 4169 规范进行……”；
- 附录 B.6 的注修改为“湿度的影响可作为包装系统设计……”；
- 增加附录 C(资料性附录)“老化方案中使用的相对湿度”。

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这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

YY/T 0681.1—2018

本部分由全国医用输液器具标准化技术委员会(SAC/TC 106)归口。

本部分起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心、杜邦(中国)研发管理有限公司、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、美迪科(上海)包装材料有限公司。

本部分主要起草人:张静、钱军、于海超、龚耀仁。

本部分代替了 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

1 范围

YY/T 0681 的本部分规定了设计加速老化方案的指南。

本部分适用于快速确定 GB/T 19633.1—2015 中所规定的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的影响。

注 1：用 YY/T 0681 的本部分获得的信息用以支持医疗器械无菌屏障系统的有效期限(即货架寿命)。

本部分不适用于实时老化方案。

注 2：加速老化试验中涉及含或不含器械的无菌屏障系统整体,本部分不涉及在新产品开发中或评价时要求的无菌屏障系统材料与器械相互作用的相容性。

注 3：实时老化试验是用来确定加速老化试验结果的一项基本老化研究。

注 4：本部分不涉及无菌屏障系统确认的方法,包括其受机械加工、灭菌过程、流通、搬运和运输等事件的影响。无菌屏障系统的抗运输挑战的能力见 YY/T 0681.15。

注 5：本部分不涉及模拟运输环境中可能经受的极限气候条件的影响。无菌屏障系统的气候应变能力试验见 YY/T 0681.16。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 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 19633.1—2015 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—2015 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

加速老化 accelerated aging

将样品贮存在某一较高的温度,以缩短时间来模拟实时老化。

3.2

加速老化因子 accelerated aging factor

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。

注：温度增加或降低 10 ℃ 的老化因子(Q_{10})是一个保守估计的加速老化因子。

3.3

加速老化温度 accelerated aging temperature

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。

3.4

加速老化时间 accelerated aging time

进行加速老化试验的时长。

3.5

环境温度 ambient temperature

代表贮存条件的实际老化时间样品的贮存温度。

3.6

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”是我国法规文件中经常使用的术语，在 GB/T 19633.1—2015 中称为“有效期限”。

3.7

实时老化 real-time aging

将样品贮存在环境条件下的老化过程。

注：术语“实时老化”在 GB/T 19633.1—2015 中又称“实际时间老化”。

3.8

实时等同 real-time equivalent

对给定的加速老化条件估计的与实时老化等同的时长。

3.9

零时刻 zero time

老化研究的开始时间。

4 意义和应用

4.1 材料物理性能随时间的降低和粘接或热合处的材料随时间的降解以及在随后的运输和搬运中的动态事件，可能会导致无菌屏障系统完整性的丧失。

4.2 包装系统应提供物理保护并保持无菌屏障系统的完整性。无菌屏障系统应在使用前或有效期限内保持其无菌状态。稳定性试验应证实无菌屏障系统始终保持其完整性。采用加速老化方案的稳定性试验，在实际老化研究的数据出具之前应被视为标称有效期限的充分证据。

4.3 实时老化程序为确保无菌屏障系统材料和无菌屏障系统完整性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，实时老化研究就不能满足这一目的。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，实时老化研究应与加速老化研究同步进行。实时老化研究应进行至产品标称的货架寿命，并直至完成。

4.4 如果对被评价的无菌屏障系统材料缺乏了解，应使用保守的加速老化因子。可以使用更切合实际的加速老化因子，但要用形成文件的证据表明实时老化和加速老化之间的关系。

4.5 当为建立标称的货架寿命而进行加速老化程序时，应认识到研究得到的数据是基于对材料老化效果的模拟。建立的有效期限或货架寿命是基于采用保守估计的老化因子（如 Q_{10} ）形成的，在无菌屏障系统实时老化研究完成之前只是暂时的。

注：加速老化因子的确定不在本指南的范围内。

5 仪器

5.1 房间（或箱），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。

5.2 控制仪器,能使房间(箱)在极限偏差内保持所需大气条件。

5.3 湿度计,用于指示相对湿度的设备,其相对湿度精度宜为 $\pm 2\%$ 。

注:干湿球温度计既可直接测量相对湿度,也可用其核查湿度计。

5.4 温度计,可使用任何精度为 $0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的能记录和显示温度的测量装置。

注:干湿球温度计的干球温度计可直接测量温度,也可用其核查温度显示装置。

6 加速老化理论

6.1 材料的加速老化是指与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加速变化。

6.2 在老化研究中,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。

6.3 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或降低 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$,大约会使其化学反应的速率加倍或减半。

6.4 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 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 各材料间反应速率的差异。建立材料退化的动力学模型十分复杂和困难,不在本部分范围内。

6.5 加速老化方案中的加速老化时间计算用不到湿度因子,但与实际条件不相符合的极端温度和湿度条件可能会对整个无菌屏障系统的性能研究带来影响。这应另行开展研究,与材料的老化并无关系。

7 加速老化计划

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:

- a) 组成;
- b) 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);
- c) 热转化温度(T_m 、 T_g 、 T_a);

注: T_m :材料的熔化温度; T_g :玻璃化转变温度; T_a :阿尔法温度,热变形温度。

- 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。

7.2 加速老化计划设计指南

7.2.1 应在医疗器械和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室温或环境温度。

注:该温度通常在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ~ $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度被认为是保守值。

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,不能无节制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 A)。按下列指南选择老化温度:

- a) 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;
- b) 加速老化温度不超过 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$,除非证实更高的温度适宜;

注1:不推荐使用高于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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。

- 注 2: 如果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。
- 注 3: 可接受试验温度的极限偏差为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$,相对湿度的极限偏差为 $\pm 5\%$ 。由于加速老化方案中无菌屏障系统成品的货架寿命是基于 2.0 的保守老化因子,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意图失效。
- 注 4: 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的影响,和/或为达到期望的货架寿命估计对试验期所需的调整。
- c) 当材料表征表明提高老化温度不可行时,只能选择实时老化。

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的和保守的方法。

注: 如果所研究包装系统在文献中有充分表征,可以采用较为积极的反应速率系数,如 $Q_{10} = 2.2 \sim 2.5$ 。系统损坏的水平 and 性质应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适宜的限度内。这是制造商的责任。详见参考文献[6],[7]。

7.3.2 按式(1)计算加速老化因子的估计值:

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

式中:

- AAF —— 加速老化因子;
- T_{AA} —— 加速老化温度,单位为摄氏度($^{\circ}\text{C}$);
- T_{RT} —— 环境温度,单位为摄氏度($^{\circ}\text{C}$)。

7.3.3 用式(2)确定加速老化时间:

$$AAT = RT/AAF \dots\dots\dots (2)$$

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。使用式(1)和式(2)计算示例的试验计划举例参见附录 B。

7.3.4 对研究中的无菌屏障系统信息缺乏了解时,以上为其提供了选择适当的保守老化因子。保守的方案可能会预测出不利于制造商的相对较短的货架寿命,当得不到必要信息来更准确和积极地预测货架寿命时,应从病人安全最大化的角度考虑问题。

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、产品需求等情况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 决定老化研究中是否采用湿度条件。如采用,确定相对湿度(RH)目标值及允许偏差。

注: 与老化试验采用的相对湿度对应的实际绝对湿度条件参见附录 C。

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

7.4.7 定义无菌屏障系统的材料特性、密封强度和密封完整性试验、样本量和接受准则。

7.4.8 在加速老化温度下对样品进行加速老化。与此同时,在实时老化条件(环境温度)下对样品进行实时老化。

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,例如,包装密封强度、包装完整性。

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。

注：前期的加速老化因子法，是一个评价老化对材料和密封造成长期影响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，老化试验所估计的货架寿命还要由实时老化数据来加以确定。

8 老化后试验指南

- 8.1 对经受老化(如,加速老化和实时老化)后的无菌屏障系统评价其物理特性和完整性。
- 8.2 选择用于评价的试验宜能对材料或包装的最关键功能或最易因老化而失败的功能进行挑战。
- 8.3 宜对经受老化的不含器械的无菌屏障系统各组成材料及所有密封或闭合进行评价,评价其强度特性和维持完整性能力的各种降低情况。
- 8.4 老化试验或稳定性试验和性能试验是两个不同的试验。性能试验评价生产、灭菌过程以及搬运、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。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。
- 8.5 如果包装系统已有形成文件的并满足预期包装系统要求的诸如密封强度、戳穿性或抗冲击性等性能的合格判定极限值,那么所规定的物理试验数据宜完整。
- 8.6 有时,包装性能试验可在老化后的包装系统上进行,以评价老化后包装系统在模拟的流通、搬运和贮存过程中的性能,并同时收集器械组件老化特性的证据。出于此目的,所有老化样品应包含器械或模拟器械和所有构成包装系统的包装材料。
- 8.7 在所有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;最后一种是只使用最后时段的试验结果。

9 报告

加速老化试验报告应有以下信息:

- a) 试验前制定的书面试验方案,规定加速老化条件(试验温度、湿度、周期、环境温度)、时间框架、样本大小、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;
- b) 所用老化试验箱温度和相对湿度,以及经校准的、用于测量和监视老化条件仪器;
- c) 评价无菌屏障系统所用的试验方法标准;
- d) 物理和微生物试验所用设备清单,包括校准日期;
- e) 老化后试验结果,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。

附录 A
(规范性附录)
聚合物的加速老化

无菌屏障系统在选定温度(°C)下的热老化相当于 1 年的室温老化的时间(图 A.1)。

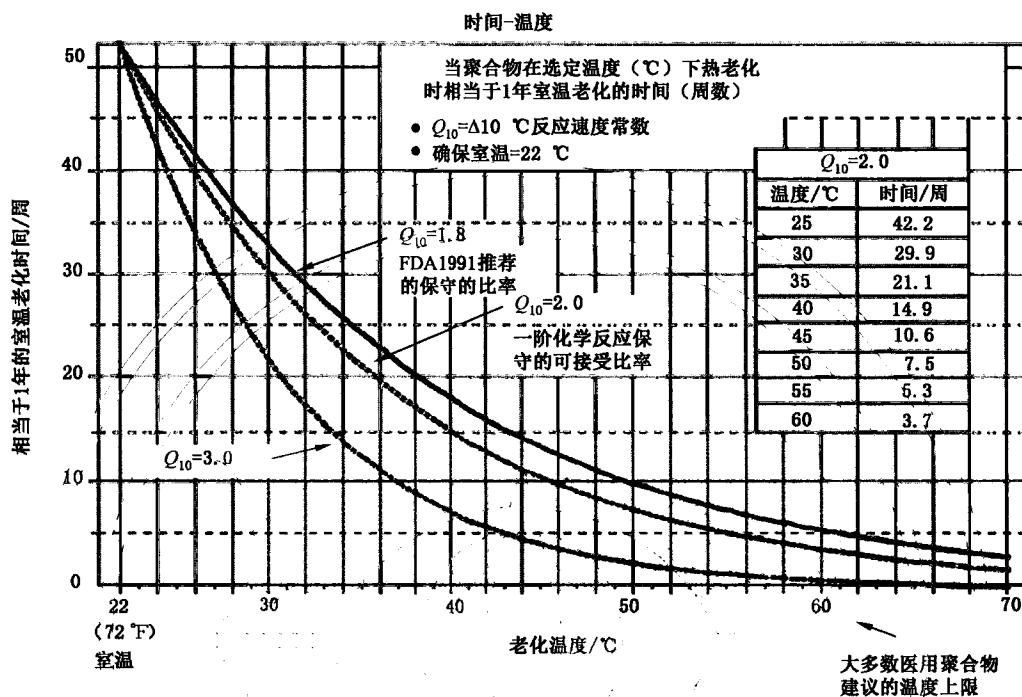


图 A.1 聚合物的加速老化

附录 B (资料性附录)

无菌屏障系统货架寿命试验计划举例

B.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 A.1)。

B.2 确定时间间隔

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,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三个时间点。

B.3 样品准备

按确认过的生产过程准备试验样品。

注:用于零时刻、灭菌和加速老化的无菌屏障系统,可以不包装产品或包装模拟产品。

B.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。

B.5 状态调节

按 GB/T 4857.2 对样品进行状态调节。

注:当器械有保护性包装时,可将无菌屏障系统性能试验作为老化方案的一部分来进行,以确定运输、搬运和贮存对无菌屏障系统的长期影响。是在老化前还是老化后进行性能试验,将取决于该研究是模拟先运输然后再在医院货架贮存,还是模拟先在制造商货架贮存然后再运输。但也可能有不必要进行性能试验的情况。如果包装系统已有形成文件的并满足预期包装系统要求的诸如密封强度、戳穿性或抗冲击性等性能的合格判定极限值,那么所规定的物理试验数据宜完整。

B.6 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。样品在升高的温度箱内放置的时间长度可用 7.3.2 中式(1)和 7.3.3 中式(2)来计算。

例如, $Q_{10}=2$, 环境温度 = 23 °C, 试验温度 = 55 °C,

$$AAF=2.0^{(55-23)/10}=2.0^{3.2}=9.19;$$

$$AAT=365 \text{ d}/9.19=39.7 \text{ d};$$

AAT≡加速老化条件下 39.7 d,对应于货架寿命 12 个月(实时等同)

注: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。关于老化方案中湿度应用的更多信息参见附录 C。

B.7 加速老化结果评价

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,还要用实时老化研究的结果进行最终确认。

B.7.2 如果加速老化结果不满足可接受性准则,要么调查生产过程,对失败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,要么等待实时老化结果。如果实时老化结果可以接受,则货架寿命被确认。出现这种情况是由于加速老化程序比实时程序严苛所致。

B.8 实时老化结果评价

B.8.1 如果实时老化结果满足可接受准则,无菌屏障系统的货架寿命即得到确认。

B.8.2 如果实时老化结果不能足可接受准则,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放到市场,宜进行认真评审,形成文件,并采取相应措施。

附录 C

(资料性附录)

老化方案中使用的相对湿度

C.1 相对湿度

相对湿度水平的高或低可能会加剧许多材料的老化损伤。因而宜注意当所使用的湿度水平与温度相结合时,所产生的水汽水平可能不代表预期的环境贮存的水汽条件,并可能导致材料的非自然性物理变化(例如,多层共挤膜在水的作用下引起分层)。

C.2 温度

加速老化时间的计算是基于温度而不是基于湿度的增加。如果为了保护材料免受破坏而有必要使用或控制湿度,宜在目标温度下建立相对湿度水平的范围,该范围的建立基于对材料的了解、材料供应商的建议和历史信息。用于控制湿度的设备或操作过程的局限性也宜予以考虑。如果不使用湿度或不需要控制湿度,目标温度一经确定,本文件可为温度范围和偏移提供指南并用来计算老化时间。

注:表 C.1 提供了不同温度下对应于一个恒定水汽含量的相对湿度的关系的示例。

表 C.1 相对湿度与恒定水蒸汽含量和温度之间的对应关系

温度/℃	相对湿度/%	水含量
23	50.0	$13\ 750 \times 10^{-6}$
40	19.1	$13\ 750 \times 10^{-6}$
50	11.4	$13\ 750 \times 10^{-6}$
55	9.0	$13\ 750 \times 10^{-6}$
60	7.1	$13\ 750 \times 10^{-6}$

注:可从互联网下载用于计算不同温度和相对湿度条件下水蒸气含量的计算器。

C.3 温度和湿度的关系

在考虑 C.1 和 C.2 中提及的材料和过程的局限性的前提下,用图 C.1 来确定应用中不同温度下相应的空气中水汽浓度。

C.4 湿度对材料的影响需在老化方案以外单独评价

老化方案中包含相对湿度并不预期用来评定湿度对包装材料的影响,如果需要这种评定,宜在一个事先确定的湿度极限下在老化方案外单独进行。

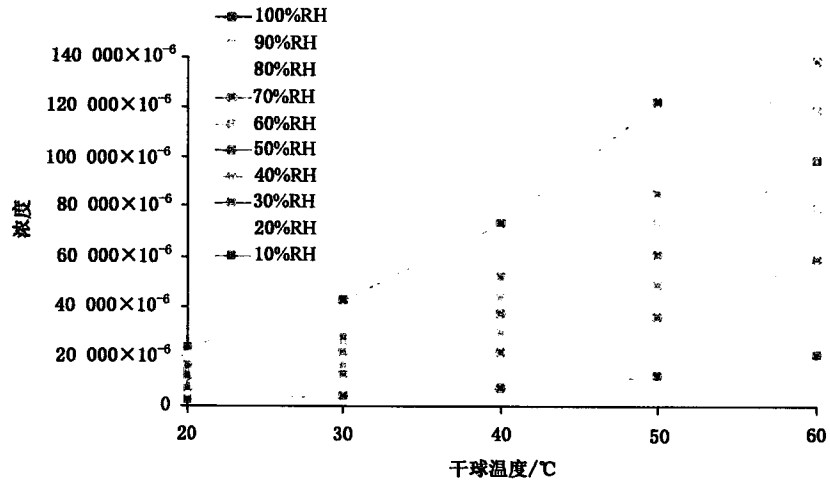


图 C.1 作为温度和相对湿度函数的空气中的水浓度

参 考 文 献

- [1] GB/T 6999 环境试验用相对湿度查算表
 - [2] GB/T 11605—2005 湿度测量方法
 - [3] GB/T 15171 软包装件密封性能试验方法
 - [4] YY/T 0681(所有部分) 无菌医疗器械包装试验方法
 - [5] YY/T 0698(所有部分) 最终灭菌医疗器械包装材料
 - [6] ISO/TS 16775 Packaging for terminally sterilized medical devices—Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2
 - [7] AAMI TIR 22 ANSI/AAMI/ISO 11607 最终灭菌医疗器械的包装的指南
 - [8] ASTM F 2097 Standard guide for design and evaluation of primary flexible packaging for medical products
 - [9] Hemmerich, K. J., “General Aging Theory and Simplified Protocol for Accelerated Aging of Medical Devices,” *Medical Plastics and Biomaterials*, July/August 1998, pp. 16-23
 - [10] Nelson, W., “Accelerated Testing Statistical Models, Test Plans, and Data Analyses,” John Wiley and Sons, New York, 1999.
 - [11] ASTM F 1980 Standard guide for accelerated aging of sterile barrier systems for medical devices
-