



# 团 体 标 准

T/CAMD1 134.1—XXXX

## 医疗器械用高分子材料和包装材料老化试 验指南

### 第 1 部分：老化试验方案设计

Aging test guidance on polymer materials and packaging materials for medical  
devices—Part 1: Design of aging test plan

（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。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

## 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 总则 .....	2
5 老化试验类型 .....	2
6 老化试验方案要素 .....	2
7 老化试验设计 .....	3
7.1 试验目的 .....	3
7.2 明确试验条件 .....	3
7.3 确定老化试验时间及观察时间点 .....	3
7.4 明确测试项目及接受准则 .....	4
7.5 准备试验仪器及设备 .....	4
7.6 准备试验样品及确定样本量 .....	5
7.7 实施老化试验 .....	5
7.8 记录试验数据 .....	5
7.9 老化结果评价 .....	5
7.10 迭代加速老化模型 .....	6
附录 A（资料性）加速老化因子 .....	7
附录 B（资料性）基于风险计算样本量的一种方法 .....	9
附录 C（资料性）老化试验示例 .....	11
附录 D（资料性）迭代加速老化因子示例 .....	14
参考文献 .....	17

## 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。

本文件为 T/CAMDI 134《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南》的第 1 部分。T/CAMDI 134 已发布了以下部分：

——第 1 部分：老化试验方案设计；

——第 4 部分：加速老化温度选择方法。

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。

本文件由中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会提出。

本文件由中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

## 引 言

T/CAMDI 134《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南》提供了医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验方案的设计、实时老化条件的确定、加速老化试验方法的适用性及老化因子  $Q_{10}$  的选择、加速老化温度的选择方法、加速老化湿度的选择方法，拟由五个部分组成：

- 第1部分：老化试验方案设计。目的在于为医疗器械用高分子材料和包装材料提供老化试验方案设计的指南。
- 第2部分：实时老化条件确定。目的在于为医疗器械用高分子材料和包装材料确定实时老化的试验条件。
- 第3部分：加速老化试验方法适用性及  $Q_{10}$  选择。目的在于为医疗器械用高分子材料和包装材料的老化提供选择  $Q_{10}$  的方法。
- 第4部分：加速老化温度选择方法。目的在于为医疗器械用高分子材料和包装材料提供加速老化温度选择的方法。
- 第5部分：加速老化湿度选择方法。目的在于为医疗器械用高分子材料和包装材料提供加速老化湿度选择的方法。

本文件是 T/CAMDI 134 的第1部分。老化试验包括实时老化试验和加速老化试验。实时老化试验是在实际环境条件下或模拟实际环境条件下进行的老化试验。加速老化试验是在某一较高的温度环境条件下进行的老化试验，以缩短老化时间。在进行加速老化试验设计时，加速老化时间由加速老化温度、预设的实际贮存温度、 $Q_{10}$ 、预期使用期限等确定。在设定加速老化环境条件时，除了老化温度外，分析材料的实际使用环境要求也很重要，考虑影响加速老化结果的环境因素，在加速老化时设置合适的试验条件。采用加速老化试验时，还要进行实时老化试验，以确认材料的有效期。

# 医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南

## 第1部分：老化试验方案设计

### 1 范围

本文件提供了医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验方案的设计指南。

本文件适用于医疗器械用高分子材料和包装材料。

注：由高分子材料构成的医疗器械可参照本文件。

### 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

### 3 术语和定义

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。

[来源：YY/T 0681.1—2018, 3.1]

#### 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材料性能达到同等水平的物理性能变化的时间比率。

[来源：YY/T 0681.1—2018, 3.2, 有修改]

#### 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。

[来源：YY/T 0681.1—2018, 3.3]

#### 3.4

**加速老化时间 accelerated aging time**

进行加速老化试验的时长。

[来源：YY/T 0681.1—2018, 3.4]

#### 3.5

**迭代加速老化因子 iterative acceleration aging factor**

加速老化试验后，使用完整的加速老化数据和已获得的实时老化数据计算加速老化因子，以对设定的加速老化因子进行评估和修正。在实时老化数据有更新时重新评估和修正加速老化因子，直至实时老化结束。

注：本文件的迭代加速老化因子方法可用于材料或产品升级时高分子材料种类相同、化学组分未发生改变且工艺无实质性变化的情况。

### 3.6

#### 实时老化 real-time aging

将样品贮存在环境条件下的老化过程。

[来源：YY/T 0681.1—2018，3.7，有修改]

### 3.7

#### 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。

[来源：YY/T 0681.1—2018，3.8]

### 3.8

#### 零时刻 zero time

老化研究的开始时间。

[来源：YY/T 0681.1—2018，3.9]

## 4 总则

医疗器械用高分子材料和包装材料的老化试验宜基于材料全生命周期所经历的条件进行设计。

材料的全生命周期包括但不限于：生产、运输、贮存、使用过程。所经历的条件包括但不限于：温度、湿度、光照、空气、压力、辐射、堆码、振动、冲击。

## 5 老化试验类型

医疗器械用高分子材料和包装材料的老化试验通常宜有两种类型：

- a) 在实际环境条件或模拟实际环境条件下进行的实时老化试验；
- b) 为了缩短试验时间，在加严条件下进行的加速老化试验。

如果进行加速老化，除非有其他理由，宜在实时老化的三个月内开始，且实时老化在商业化之前开始。

实时老化试验是材料有效期确认的直接证据，当加速老化试验与实时老化试验结果不一致时，宜以实时老化试验结果为准。

## 6 老化试验方案要素

### 6.1 老化试验方案宜考虑以下几个方面：

- a) 试验目的：明确老化试验的目的，例如评估材料的耐久性、稳定性。
- b) 试验条件：确定试验的老化条件，例如温度、湿度等。
- c) 试验观察点：计划试验过程中的观察点，包含观察点数量和时间间隔。
- d) 试验时间：根据材料的预期使用期限、 $Q_{10}$ 、加速老化温度、预设的实际贮存温度等，确定老化试验的时间。
- e) 测试项目及接受准则：明确测试项目，设定试验的接受准则。
- f) 试验样品：确定老化试验样品的型号和数量，样本量宜足够进行有效的统计分析。
- g) 试验仪器和设备：配备可模拟实际环境条件或加严试验条件的仪器或设备。
- h) 实施老化试验：在设定的试验环境条件下按计划对试验样品进行老化。
- i) 数据记录：记录老化过程中监测的参数及测试的数据，例如温度、湿度、性能参数等。
- j) 结果评价：制定数据分析方法，以评估老化试验结果。

6.2 如需要，可迭代加速老化因子，通过比较实时老化和加速老化数据，宜将加速老化因子估计值迭代至更接近真实值。

注：有足够的加速老化和实时老化数据的材料或产品，适用时，可使用本文件中的迭代加速老化因子的方法重新确定加速老化因子。其他情况下加速老化因子确定的方法见 T/CAMDI 134 系列标准第 3 部分。

## 7 老化试验设计

### 7.1 试验目的

试验前宜明确老化试验目的。试验目的是具体和明确的、可衡量和评估的、科学合理的。

### 7.2 明确试验条件

#### 7.2.1 实时老化试验条件

实时老化试验可以在实际的自然环境条件下进行，也可以在人工模拟实际环境条件下进行。当材料的实际使用环境条件和实际的自然贮存环境条件有差异，且实际使用环境条件更有利于材料老化时，宜采用人工模拟实际环境条件进行试验，这可能包括两种情况，一种是模拟实际自然环境试验条件，另一种是模拟特定的使用环境试验条件。

人工模拟实际环境条件宜考虑以下几个方面：

- a) 温度和湿度：根据材料的贮存和使用环境，设置适当的温度和湿度范围。例如，如果材料在高温或潮湿的环境中使用，老化试验宜包括相应的温度和湿度条件。
- b) 光照：如果材料会受到阳光或其他光源的照射，宜考虑设置适当的光照强度和光谱分布。
- c) 振动和冲击：如果材料在使用过程中会受到振动或冲击，宜设计相应的振动和冲击试验条件。
- d) 空气质量：考虑材料所处环境中的空气质量因素，例如腐蚀性气体、灰尘等，适当引入相应的试验条件。
- e) 使用频率和时间：根据材料的实际使用情况，确定老化试验的循环次数和时间间隔，以模拟长期使用的情况。
- f) 渐变条件：如材料在使用过程中可能会经历逐渐变化的环境条件，例如温度的逐渐升高或降低。在老化试验中，可以设计渐变的条件来模拟这种情况。
- g) 多因素综合：实际使用环境往往是多种因素的综合作用，因此可以考虑设计多因素老化试验，同时施加多种条件。

有关实时老化试验条件确定的更多信息见 T/CAMDI 134 系列标准第 2 部分。

#### 7.2.2 加速老化试验条件

加速老化试验条件宜根据材料的实际使用和贮存环境、实际使用情况及相关标准规范的要求设定，有条件时，也可参考以往的经验 and 类似的测试数据。

选定加速老化温度宜先了解材料的表征情况，分析可能影响加速老化试验结果的材料特性。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。加速老化温度不能高于材料的热转化温度。有关加速老化温度更详细的选择方法见 T/CAMDI 134 系列标准第 4 部分。

湿度是环境条件之一，材料长期贮存及使用可能会受其影响，在加速老化试验中宜考虑其对材料的影响。加速老化过程中控制湿度的目的是平衡因升温导致的低相对湿度，这对加速老化试验是至关重要的，可避免高温试验下材料（主要是聚合物）因干燥而低于长期贮存使用条件下的典型湿度水平。在加速老化过程控制湿度时，除非有使用其他湿度条件的特定要求（基于材料知识，或国家和地区的要求），湿度宜控制在 45 %RH~55 %RH 范围内，设定的湿度可接受的变化范围为 $\pm 5$  %，如果使用其他条件，宜记录说明理由。选择加速老化湿度更详细的信息见 T/CAMDI 134 系列标准第 5 部分。

本文件 7.2.1 中列出的其他宜考虑的实际环境条件，如适用，在加速老化试验条件中明确。

### 7.3 确定老化试验时间及观察时间点

#### 7.3.1 实时老化试验时间

实时老化试验时间取决于材料的预期使用期限。必要时，如需观察材料的实际老化现象，宜设定足够长的试验时间。

#### 7.3.2 加速老化试验时间

加速老化试验时间取决于多个因素，包括材料的特性、预期使用期限、实际贮存或使用的环境温度等。

加速老化时间一般是基于温度的增加，宜根据阿列纽斯化学反应速率函数建立的加速老化公式计算获得。

$$AAT = RT / Q_{10}^{\frac{T_{AA}-T_{RT}}{10}} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

- AAT——加速老化时间，单位为天；
- RT ——期望或要求的实际时间，单位为天；
- Q<sub>10</sub> ——阿列纽斯化学反应速度方程系数；
- T<sub>AA</sub> ——加速老化温度，单位为摄氏度（℃）；
- T<sub>RT</sub> ——预设的实际贮存温度，单位为摄氏度（℃）。

如果没有其他经确认的合适数据，一般宜将 Q<sub>10</sub> 设定为 2 或 1.8，其中设定为 1.8 是更为保守的选择。如需在老化试验中设定 Q<sub>10</sub> 大于 2，提供详细的相关研究资料是非常有必要的。关于 Q<sub>10</sub> 选择的更详细信息见 T/CAMDI 134 系列文件第 3 部分。7.10 条给出了一种根据老化试验历史数据迭代加速老化因子获得更契合实际 Q<sub>10</sub> 值的方法。

注：使用 Q<sub>10</sub>=2 或 1.8 固定加速老化因子获得的是一个固定的加速老化模型。通常情况下，材料在给定高温的加速老化时间内，确认有效期的老化时间可能是会缩短或延长，在收集到足够实时老化和加速老化数据后，基于对数据的分析可将加速老化因子估计值迭代到更接近真实值，使加速老化模型更接近实时老化。关于加速老化因子更详细的信息见附录 A。

加速老化温度的设定见 7.2.2 条。

加速老化试验预设的实际贮存温度一般宜选择材料实际贮存或使用温度范围的上限值，选择该上限温度是被普遍认同的较保守的温度参数。实际贮存或使用是室温环境条件时，一般情况下其温度范围为 20℃~25℃，通常选择上限温度 25℃ 作为其预设的实际贮存温度。对于标记了特定长期贮存温湿范围的材料，同样宜将该温度范围的上限值作为预设的实际贮存温度。

必要时，如需观察到材料老化现象的发生，加速老化试验时间宜要足够长，或见 T/CAMDI 134 系列标准第 3 部分。

### 7.3.3 试验观察时间点

老化试验过程中宜设定不同的观察时间点，一般宜至少包含三个观察时间点，即零时刻点、中间点和有效期试验终点。

因实时老化时间较长，可根据样品特性考虑增加适当的观察时间点，可能不是全性能测试，而是针对某些特定项目进行测试。

注：有效期试验终点宜设定为比预期使用期限时间长，如将预期使用期限时间基础上增加 3 个月的时间作为有效期试验终点。如材料的预期使用期限无可参考的经验数据，除了零时刻点、中间点、有效期试验终点外，宜将预期使用期限时间也设定为一个观察时间点。

## 7.4 明确测试项目及接受准则

宜根据预期用途、材料特性及风险评价设定测试项目。用于评价的测试项目宜至少能对材料最关键的功能或最易因老化而失效的功能进行挑战。

确定各个观察点的测试项目，及其测试方法和判定标准。判定标准宜参照相关标准、行业经验或材料供应商的建议。

注：当没有判定标准时，可采用零时刻点性能数据作为老化试验测试项目的参照指标。

在老化试验前制定接受准则，宜使用以下几种不同的评价方法：

- a) 用零时刻性能数据与有效期试验终点最终性能数据对比；
- b) 分析所有评价时段的数据走势；
- c) 评估最后时段性能试验结果。

宜定期审查和更新接受准则，以适应新的材料和使用要求的变化。

## 7.5 准备试验仪器及设备

老化试验使用模拟环境条件时，宜配备可模拟实际环境条件或加严环境条件的仪器和设备。试验使用的仪器和设备定期检查和维修，保证其可靠性，确保其性能和校准符合试验要求。常用的仪器及要求宜包括但不限于：

- a) 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。
- b) 控制仪器：能使房间（或箱）在极限偏差内保持所需大气条件。
- c) 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。
- d) 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。

## 7.6 准备试验样品及确定样本量

### 7.6.1 准备试验样品

宜根据相关标准，或者遵从材料生产商的推荐及有关各方的约定制备试验样品。如适用，宜选择最坏情况规格的试验样品。在某些情况下，可能有多个最坏情况，此时采用如“四角法”或“括号法”的方式选择试验样品可能是合适的。

注：“四角法”是指有两个规格变量（例如长度和直径）因素时，选取各因素的最大规格和最小规格组合试样的方法；“括号法”是指有一个规格变量（例如长度）因素时，选取该因素的最大规格和最小规格试样的方法。

试验样品宜全面考虑其在有效期内所处的不同状态，且所有这些状态均被验证。例如，对于需要用户在使用前进行灭菌的材料或产品，分别针对灭菌前和灭菌后的试验样品展开考量；若存在不同的灭菌方式，每种灭菌方式对应的试验样品都单独进行考量。

必要时，考虑模拟运输的试验样品。

### 7.6.2 确定样本量

试验或测试项目对试验样品数量有明确标准规定的，宜参照相应标准确定样本量。若无相关标准，宜基于风险确定每个测试项目的样本量，且样本量要有统计学意义。一种基于风险确定样本量的方法见附录 B。

## 7.7 实施老化试验

宜在设定的试验环境条件下实施老化试验。宜控制和定期监测试验环境条件，确保其稳定性和一致性。并在各观察点按计划对试验样品进行测试。

如老化试验过程中出现偏差，宜立即停止试验，制定纠正措施，评审通过后方能继续试验，所有记录宜保存至试验报告中。

## 7.8 记录试验数据

试验数据记录要求宜包括：

- a) 记录试验环境参数；
- b) 记录老化试验各观察点的时间；
- c) 记录试验过程测试数据；
- d) 记录试验过程中的任何变化；
- e) 记录的试验数据准确、完整。

## 7.9 老化结果评价

### 7.9.1 加速老化结果评价

宜制定数据分析方法，对加速老化后测试的数据进行统计分析，以评估测试结果是否满足要求。

如果加速老化结果满足可接受准则，代表产品的有效期被有条件确认，但还需要用实时老化研究的结果进行最终确认。

如果加速老化结果不满足可接受准则，要么对材料生产过程进行调查后改进，要么尝试确认较短的有效期，或是等待实时老化确认结果。如果实时老化确认结果可以接受，则产品的有效期宜被确认。出现这种情况是由于加速老化程序比实时老化程序严苛所致，此时宜参照 7.10 条迭代加速老化模型至更接近实时老化。

### 7.9.2 实时老化结果评价

宜制定数据分析方法，对实时老化后测试的数据进行统计分析，以评估测试结果是否满足要求。

如果实时老化结果满足可接受准则，代表产品的有效期宜得到确认。

如果实时老化结果不满足可接受准则，产品有效期必须减少到实时老化试验获得成功的最长的有效期，或是对材料进行改进后重新试验。如果产品已经根据加速老化结果投放到市场，宜进行认真评审，形成文件，并采取相应措施。

注：详细的老化试验示例见附录 C。

### 7.10 迭代加速老化模型

通过迭代加速老化因子的方法，可获得更接近实时老化的加速老化模型。采用这种方法时，需收集实时老化和加速老化试验后的数据，且这些数据是计量型数据，能够反映材料性能随老化时间退化的关系。

注1：在加速老化试验结果不符合预期的情况下，可考虑采用迭代加速老化因子的方法重新计算加速老化因子，且用于迭代加速老化因子分析的初期实时老化数据，能观察到材料性能随时间的显著变化是非常有必要的。

注2：具有完整实时老化和加速老化数据时，可考虑使用这些数据重新计算加速老化因子。

迭代加速老化因子的一般步骤宜包括：

- a) 明确适用于迭代老化因子分析的性能，并在加速老化试验后收集加速老化和实时老化下的性能测试数据，至少各收集三个观察点的测试数据。
- b) 比较实时老化和实时等同老化数据下材料性能退化的快慢。如果实时等同老化数据下材料性能的退化比实时老化数据下的材料性能退化快，说明加速老化程序比实时老化程序严苛，宜增大加速老化因子。反之，宜减小加速老化因子。

注1：实时等同老化即为对给定的加速老化条件估计的与实时老化等同时长的老化。

注2：若材料性能和老化时间存在线性相关关系，确认性能变化曲线的回归方程是有意义的。

- c) 重新选择  $Q_{10}$  值，计算加速老化因子，获得迭代后的加速老化模型。迭代后实时等同老化数据下材料性能退化速率宜接近但不低于实时老化下材料性能退化速率。
- d) 如需要，按照迭代后的加速老化模型再次在高温下进行加速老化试验。评价迭代后的加速老化结果。
- e) 实时老化持续进行。当实时老化数据有更新时，可考虑重新计算加速老化因子，直至实时老化结束。

注：迭代加速老化因子示例见附录 D。

附录 A  
(资料性)  
加速老化因子

在医疗器械的整个有效期内，确认其性能安全有效的最可靠方法是在有效期内实时老化并测试其功能。但该方法的时间周期长，可能会阻碍救生技术快速推向市场。对于大多数高分子材料，存在安全且可靠的替代方案，比如基于温度的加速老化方法。

在医疗器械加速老化中，温度是最常用的老化条件，为确保基于温度的加速老化模型应用得当，需对医疗器械材料进行充分表征。在接近器械材料熔点的温度下老化器械会导致严重变形，这种情况不可取。除非有明确必要性，应避免极端升高温度进行老化。若缺乏支持更高温度的资料，老化温度宜保持在 60 °C 以下。

在基于温度的加速老化方法应用中，关键的一点是确定加速老化因子，用于关联货架寿命条件下与高温条件下的老化速率。其中， $Q_{10}=2$  时的加速老化因子常见且保守，这个加速老化因子定义了高于货架寿命条件 10 °C 的温度下，老化速率是货架寿命条件下的两倍。可表述如下：

$$AAT = \frac{RT}{AAF_0} = \frac{RT}{2} \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：

$AAT$  ——加速老化时间；

$RT$  ——期望或要求的实际时间；

$AAF_0$  ——原始加速老化因子（在本例中， $AAF_0=Q_{10}=2$ ）。

除了上述特定温度差下的加速老化情况，对于其他不同的老化温度，加速老化因子 AAF 的计算公式如下：

$$AAF = Q_{10}^{\frac{T_{AA}-T_{RT}}{10}} \dots\dots\dots (A.2)$$

式中：

$AAF$  ——加速老化因子；

$T_{AA}$  ——加速老化温度；

$T_{RT}$  ——预设的实际贮存温度。

假设器械在高于货架寿命温度条件 20 °C 下老化（例如： $T_{RT}=25$  °C 和  $T_{AA}=45$  °C），仍使用  $Q_{10}=2$ ，根据公式 (A.2)，计算  $AAF=4$ 。

根据公式 (A.1)：

$$AAT = \frac{RT}{4}$$

因此，45 °C 高温下老化所需时间是实时老化时间的四分之一。

若使用文献中比  $Q_{10}=2$  时更激进的加速老化因子，必须对材料进行表征，同时要了解器械材料与文献中报道材料在化学成分、分子量、添加剂含量和加工过程方面的异同，以判断文献信息是否适用。并且，和所有加速老化程序一样，基于温度的加速老化模型需用实时老化数据来确认，制造商应证实器械在实时老化和加速老化后功能正常。

使用  $Q_{10}=2$  固定加速老化因子的方法通常较为保守，材料老化或许可以更激进，通过选择更高的  $Q_{10}$  值来缩短加速老化时间，确认更激进的加速老化因子是制造商的责任。迭代加速老化因子方法需同时收集实时老化数据和加速老化数据，对其进行相关性分析以获取老化的速率。若  $Q_{10}=2$  过于保守，可利用该方法将加速老化因子估计值迭代到更接近真实值。

制造商若投入更多资源，可采用在多个高温下老化器械的方法，此方法能获得更可靠和更激进的加速老化因子，有利于加速器械上市、延长有效期，或达成两者目的。

若材料的老化过程还与紫外线、臭氧或其他气体等环境因素相关，可利用这些环境因素来验证材料的有效期。在存在多重影响因素的老化过程时，老化速度可能会加快。因此，在制定针对多重影响因素

的老化过程确认方案时，需仔细界定加速老化的综合效应。例如，当老化过程对臭氧浓度的敏感度为一级时，若臭氧浓度增加一倍且温度升高 10 °C，组合加速老化因子可达到 4。

征求意见稿

**附录 B**  
(资料性)  
基于风险计算样本量的一种方法

**B.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，因此在测试时宜选择具有统计学意义的样本量，以确保测试结果能够真实反映风险水平。本附录描述了一种基于风险计算样本量的方法。

**B.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见 GB/T 42062。

根据风险等级确定置信度和可靠度水平。通常情况下，与设计输入要求失效相关的风险等级越高，所需的置信度和可靠度水平就越高。制造商应根据材料应用的风险，设定风险等级与置信度和可靠度水平的关系。

在确定的置信度和可靠度水平下计算样本量。

**B.3 计算样本量****B.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度和可靠度水平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 ( $n$ ) 和允许的不合格次数 ( $a$ )。当  $a=0$  时，测试所需的样本量可使用公式 (B.1) 计算：

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

式中：

$n$  —— 样本量；  
 $C$  —— 置信度水平；  
 $R$  —— 可靠度水平。

**B.3.2 计量型数据**

**B.3.2.1 使用容忍限和假设正态性评估计量型数据时，使用以下公式确定样本量。**

a) 单侧规格限：

$$UTL = Avg + k_1 \cdot s \leq USL \quad \text{..... (B.2)}$$

或

$$LTL = Avg - k_1 \cdot s \geq LSL \quad \text{..... (B.3)}$$

b) 双侧规格限：

$$UTL = Avg + k_2 \cdot s \leq USL \text{ 和 } LTL = Avg - k_2 \cdot s \geq LSL \quad \text{..... (B.4)}$$

式中：

$Avg$  —— 样本均值；  
 $s$  —— 标准偏差；  
 $USL$  和  $LSL$  —— 上规格限和下规格限；  
 $UTL$  和  $LTL$  —— 上容忍限和下容忍限；  
 $k_1$  —— 单侧统计容忍限系数；  
 $k_2$  —— 双侧统计容忍限系数。

**B.3.2.2** 如果有历史测试数据，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 (B.2) 或 (B.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 (B.4) 计算双侧统计容忍限系数值。根据确定的置信度和可靠度水平，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。因此，查表时选取的样本量所对应的统计容忍限系数值要小于等于计算的统计容忍限系数值。

注：统计容忍限系数表见 GB/T 3359-2009 附录 B~附录 E。当总体标准偏差未知，通过样本数据估算时，查询方差未知的统计容忍限系数表。

**B.3.2.3** 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 B.3.2.2 计算并选取合适的样本量。

注：如果数据不符合正态分布，选择使用传统的转换工具（例如 Box-Cox 或 Johnson 转换）对数据进行归一化处理。然后使用归一化数据计算容忍限值，并与使用相同归一化函数转换后的规格限值进行比较。

附录 C  
(资料性)  
老化试验示例

### C.1 试验目的

评估一种含有涂层材料的器械在 3 年预期使用期限内，材料的涂层完整性不低于 85 %。

### C.2 明确试验条件

实时老化试验环境条件：

- a) 贮存环境温度：20 °C ~ 25 °C；
- b) 贮存环境相对湿度：≤80 %RH。

加速老化试验环境条件：

- a) 加速老化温度：58 °C ± 2 °C；
- b) 加速老化相对湿度：48 %RH ~ 52 %RH。

### C.3 确定老化试验时间及观察点

#### C.3.1 实时老化试验时间及观察点

实时老化试验时间和观察点见表C.1。

表 C.1 实时老化试验时间和观察点

试验观察点	实时老化时间	测试编码
零时刻点	0 年	RT0
中间点	1.5 年 (548 天)	RT1
有效期试验终点	3.25 年 (1187 天)	RT2

#### C.3.2 加速老化试验时间及观察点

根据阿列纽斯等式分别计算实时老化时间 1.5 年和 3.25 年等效的加速老化时间。

$AAT_1 = RT_1 / Q_{10}^{(T_{AA} - T_{RT})/10} = 548 / 2.0^{(58-25)/10} = 55.6$ ，将其取整后为 56 天，相当于实际时间 1.5 年。

$AAT_2 = RT_2 / Q_{10}^{(T_{AA} - T_{RT})/10} = 1187 / 2.0^{(58-25)/10} = 120.5$ ，将其取整后为 121 天，相当于实际时间 3.25 年。

注：实时老化时间和加速老化时间之间的换算以实时老化时间为基准，换算后的加速老化时间在取整时不小于实时老化时间。时间单位在天和年之间换算时，以年为基准，换算后以天为单位的时间取整时不小于以年为单位的时间。

加速老化试验时间和观察点见表C.2。

表 C.2 加速老化试验时间和观察点

试验观察点	期望或要求的实际时间 (相当于实际时间)	加速老化时间	测试编码
零时刻点	0 年	0 年	AT0
中间点	1.5 年 (548 天)	56 天	AT1
有效期试验终点	3.25 年 (1187 天)	121 天	AT2

### C.4 明确测试项目及接受准则

本次老化试验通过的接受准则为试验过程中各观察点的所有测试项目均合格。测试项目见表 C.3。

表 C.3 测试项目

测试项目	测试顺序	测试方法	可接受准则	适用情况
外观	1-1	目视	表面涂层无起泡、脱落等现象	实时老化: RT0, RT1, RT2 加速老化: AT0, AT1, AT2
涂层完整性	2-1	方法 A	涂层完整性不低于 85 %	实时老化: RT0, RT1, RT2 加速老化: AT0, AT1, AT2

### C.5 准备试验仪器

恒温老化箱;  
湿度计, 精度要求:  $\pm 2\%$ ;  
温度计, 精度要求:  $\pm 0.1\text{ }^\circ\text{C}$ 。

### C.6 准备试验样品及确定样本量

#### C.6.1 准备试验样品

待评估的含涂层材料器械仅有一种规格, 选择该规格作为试验样品。  
按确认过的生产过程准备试验样品。

#### C.6.2 确定样本量

##### C.6.2.1 风险分析

通过风险分析, 确定材料外观和涂层完整性都属于低风险等级。根据低风险等级确定置信度水平为 95 %, 可靠度水平为 90 %。

##### C.6.2.2 计算外观测试样本量

外观测试数据为计数型数据, 依据公式 (4) 计算样本量。  $n = \frac{\ln(1-C)}{\ln R} = \frac{\ln(1-0.95)}{\ln 0.9} = 28.4$ , 取整为 29。

##### C.6.2.3 计算涂层完整性测试样本量

涂层完整性测试数据为单侧规格限量型数据, 该性能指标下规格限  $LSL = 85\%$ , 可根据历史测试数据计算样本量。样本平均值  $Avg = 99.5\%$ , 样本标准偏差  $s = 0.035$ , 依据公式 (6) 计算样本量。

$LTL = Avg - k_1 \cdot s \geq LSL$ , 计算可得  $k_1 \leq 5.571$ , 总体标准偏差未知, 查方差未知时单侧统计容忍限系数表, 样本量取 4。

##### C.6.2.4 样本量说明

外观测试每个观察点样本量为 29, 涂层完整性测试每个观察点样本量为 4。  
外观测试后的试验样品用于涂层完整性测试。

### C.7 实施老化试验

按照 C.2 的要求设置试验环境温度和湿度。在设定的环境条件下开始实时老化和加速老化试验。控制并定期监测试验过程中的实际环境温度和湿度。

如老化试验过程中产生了偏差, 应立即停止测试, 制定好纠正措施, 通过评审后方能继续试验, 所有记录应保存在试验报告中。

### C.8 记录试验数据

记录试验环境的温度和湿度值, 以及老化试验开始时间和各观察点结束的时间。  
在各观察点对试验样品进行测试, 并记录测试结果。

所有记录的数据应准确，完整。试验过程中任何变化也应被记录。

## C.9 老化结果评价

### C.9.1 加速老化结果评价

加速老化后，材料外观和涂层完整性测试结果见表 C.4。

表 C.4 加速老化测试结果

加速老化时间	期望或要求的实际时间	测试项目	测试结果	判定
0 年	0 年	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	99.4%、99.6%、99.6%、99.5%	合格
0.153 年（56 天）	1.5 年（548 天）	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	93.2 %、93.4 %、93.1 %、93.6 %	合格
0.331 年（121 天）	3.25 年（1187 天）	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	86.7 %、85.8 %、86.6 %、86.4 %	合格

加速老化各观察点的测试结果都合格，表明含有涂层材料的器械具有 3 年有效期被有条件确认。

### C.9.2 实时老化结果评价

实时老化后，材料外观和涂层完整性测试结果见表 C.5。

表 C.5 实时老化测试结果

实时老化时间	测试项目	测试结果	判定
0 年	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	99.4%、99.6%、99.6%、99.5%	合格
1.5 年（548 天）	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	95.6%、95.9 %、95.8 %、96.1 %	合格
3.25 年（1187 天）	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	90.6 %、90.2 %、90.3 %、90.7 %	合格

实时老化各观察点的测试结果都合格，表明涂层材料在 3 年内性能都满足要求，含有涂层材料的器械具有 3 年有效期被确认。

## 附录 D (资料性) 迭代加速老化因子示例

医疗器械制造商一般使用相对低的固定加速老化因子(AAF)方法来确认产品老化后的性能,使产品上市。这个固定的加速老化因子(AAF)是使用保守且可靠的 $Q_{10}=2$ 来计算的。

一种含有涂层材料的器械,使用老化温度( $T_{AA}$ )为 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,室温( $T_{RT}$ )为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,以及由此获得的加速老化因子 $AAF=9.85$ 确认3年有效期(老化试验时有效期试验终点时间设定为3.25年,制造商将器械老化121天,以获得3.25年有效期),实时老化同步进行。经确认,器械中的材料涂层性能在其有效期内是安全有效的。

为满足患者需求,一种新涂层材料将应用于该器械。按照要求,在器械的有效期内,涂层完整性需保持在85%以上。新涂层材料的器械在 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境条件下进行了121天老化后的性能测试结果未能通过。依据先前涂层材料器械有效期的测试结果,制造商判定,用于评估该新涂层的模拟实验具备临床相关性,且各项测试指标的设定是合理的。

鉴于加速老化测试结果未通过,制造商可选择以下应对策略:缩短有效期;降低加速老化温度( $T_{AA}$ ),从而延长加速老化(AA)研究所需的时间;重新设计涂层;或者延迟新涂层的引入,直至获取新涂层实时老化数据。

然而,制造商不仅获取了新涂层在 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下的加速老化数据,还得到了新涂层初始阶段的实时老化数据(三个观察点的测试数据)。基于加速老化数据与实时老化数据,分别绘制了涂层性能随时间变化的曲线图。观察结果显示,涂层完整性的实时老化退化速率比加速老化(AA)模型所预测的更为缓慢。为此,制造商决定确定涂层实际的加速老化因子(AAF),具体方式为采用迭代加速老化因子(AAF)方法对“ $Q_{10}=2$ ”这一假设进行挑战。

首先对涂层性能在室温下的退化速率与 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加速老化(AA)温度下的退化速率进行比较,绘制了室温和 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加速老化(AA)条件下,新涂层性能随实际时间变化的曲线对比图,具体见图D.1。

接下来,对固定加速老化因子(AAF)的方法(基于 $Q_{10}=2$ 的假设)进行评估。图D.2显示了室温下新涂层性能随实际时间变化曲线与 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加速老化(AA)条件下新涂层性能随实时等同老化时间( $AAF=9.85$ )变化曲线的对比。数据显示:基于 $Q_{10}=2$ 假设的固定加速老化因子(AAF)模型较实时老化数据呈现出更保守的预测趋势。这一结果表明,采用迭代加速老化因子(AAF)方法重新计算加速老化因子(AAF)是可行的。鉴于实时老化数据最能反映临床实际情况,通过实时老化数据对老化模型进行修正是适宜的。

下一步是选择一个契合实时老化数据的加速老化因子(AAF)。对实时老化和加速老化数据下的回归曲线不确定度进行统计分析,评估回归曲线的可靠性,以确保可以在合理的置信区间获得 $Q_{10}$ 估计值,如果回归曲线不确定度太大,宜降低加速老化因子(AAF)估计值,或收集更多的实时数据继续迭代加速老化因子(AAF)。迭代加速老化因子(AAF)后的结果如图D.3所示, $Q_{10}$ 值为2.3的加速老化模型似乎更契合实时老化。

最后,使用迭代后的加速老化因子(AAF)重新计算了新涂层完整性退化的实时等同老化时间(RTE)。再次使用 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的老化温度( $T_{AA}$ )和 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的室温( $T_{RT}$ ),得出的加速老化因子(AAF)是15.62(即76天的加速老化时间等同于3.25年)。在 $58\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下76天的新涂层退化测试数据仍然满足规格限值要求(涂层完整性 $\geq 85\%$ )。因此,结论是新涂层初步被确认能符合3年的有效期。新涂层的实时老化试验持续进行,实际加速老化因子(AAF)的估计将继续确认和更新。

迭代加速老化因子的具体过程如下:

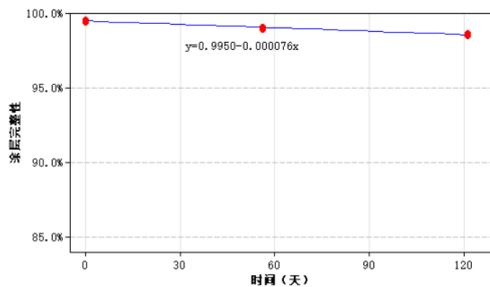
- a) 完成加速老化后,收集加速老化各观察点和初期的三个实时老化观察点(实时老化还在进行中)的新涂层完整性测试数据,数据见表D.1和表D.2,进行相关性分析,比较两者涂层完整性随时间的退化速率。图D.1是实时老化和加速老化数据下材料新涂层完整性随实际时间变化的曲线图。

表 D.1 加速老化测试结果

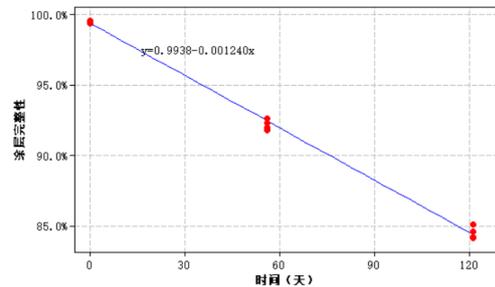
加速老化时间	期望或要求的实际时间	测试项目	测试结果	判定
0 年	0 年	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	99.4%、99.6%、99.6%、99.5%	合格
0.153 年 (56 天)	1.5 年 (548 天)	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	92.6 %、91.8 %、92.3 %、92.0 %	合格
0.331 年 (121 天)	3.25 年 (1187 天)	外观	符合要求	合格
		涂层完整性	84.1 %、85.1 %、84.6 %、84.2 %	不合格

表 D.2 初期实时老化测试结果

实时老化时间	测试项目	测试结果	判定
0 年	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	99.4%、99.6%、99.6%、99.5%	合格
0.153 年 (56 天)	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	99.0 %、99.1 %、99.1 %、98.9 %	合格
0.331 年 (121 天)	外观	符合要求	合格
	涂层完整性	98.6 %、98.7 %、98.6 %、98.5 %	合格



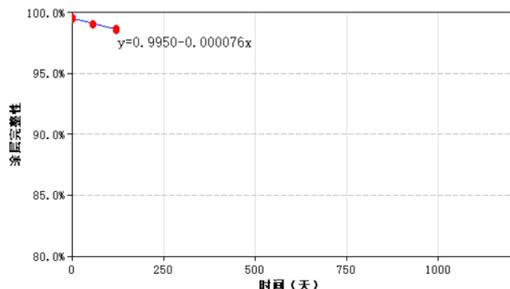
实时老化数据-涂层完整性与实际老化时间曲线图



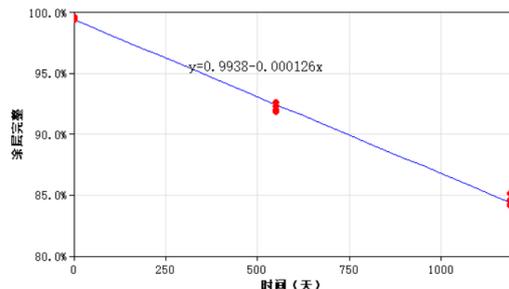
加速老化数据-涂层完整性与实际老化时间曲线图

图 D.1 实时老化和加速老化数据下涂层完整性退化曲线图

- b) 在固定加速老化因子  $AAF=9.85$  (基于  $Q_{10}=2$ ) 条件下, 比较实时老化和实时等同老化数据下材料涂层完整性退化速率, 从图 D.2 可看出实时等同老化数据下的材料涂层完整性退化曲线要比实时老化数据下的曲线陡, 说明涂层完整性退化速率在实时等同老化数据下要比实时老化数据下快, 加速老化过程比实时老化过程要严苛, 可增大加速老化因子。



实时老化数据-涂层完整性与老化时间曲线图



实时等同老化数据-涂层完整性与老化时间曲线图

图 D.2 实时老化和实时等同老化 ( $Q_{10}=2$ ) 数据下涂层完整性退化曲线图

- c) 根据实时老化数据拟合曲线回归方程（即  $y=0.995-0.000076x$ ）和实时等同老化数据拟合曲线回归方程（即  $y=0.9938-0.000126x$ ），计算实时等同老化曲线斜率迭代到实时老化曲线斜率时的  $Q_{10}$  为 2.326，取  $Q_{10}=2.3$ ，计算迭代加速老化因子为 15.62，比固定加速老化因子（ $AAF=9.85$ ）大，迭代后加速老化模型缩短了加速老化时间。迭代后实时等同老化数据下的材料涂层完整性退化曲线见图 D.3，曲线斜率为  $-0.00079$ ，其绝对值接近且略大于实时老化数据下材料涂层完整性曲线斜率（ $-0.000076$ ）的绝对值，说明迭代后的加速老化模型已经很接近实时老化。

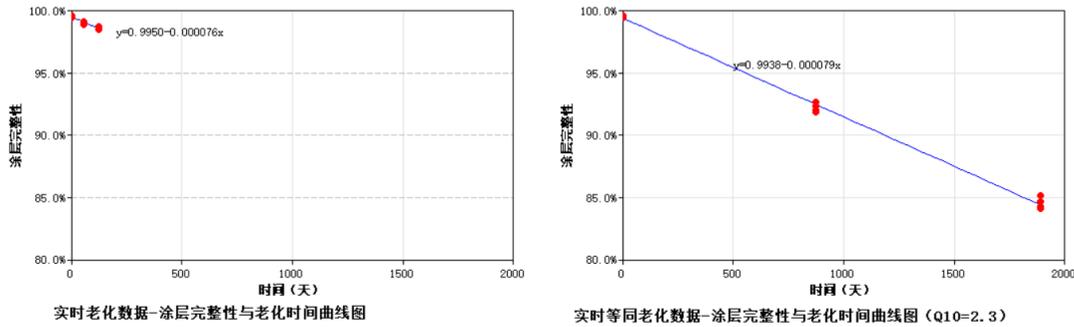


图 D.3 实时老化和实时等同老化（ $Q_{10}=2.3$ ）数据下涂层完整性退化曲线图

- d) 根据迭代后的加速老化因子  $AAF=15.62$ （ $Q_{10}=2.3$  时），重新计算加速老化时间，加速老化和期望或要求的实际时间关系见表 D.3。不改变加速老化试验环境条件，迭代后加速老化模型的加速老化时间 76 天等同于期望或要求的有效期试验终点时间 3.25 年（1187 天），在该时间点根据迭代后的回归曲线计算的新涂层完整性为 90%，满足规格限值要求（涂层完整性  $\geq 85\%$ ），说明在期望或要求的实际时间 3.25 年内，材料涂层完整性是符合要求的。

注：由于加速老化试验结果中性能合格的最老化时间为 56 天，尚无试验数据支持 76 天加速老化试验的合格性，因此需按照迭代后的加速老化模型再次在同等试验环境条件下进行加速老化试验，评价迭代后加速老化的结果。

表 D.3  $Q_{10}=2.3$  时加速老化时间和期望或要求的实际时间关系

期望或要求的实际时间	加速老化时间
0 年	0 年
1.5 年（548 天）	36 天
2.394 年（874 天）	56 天
3.25 年（1187 天）	76 天
5.178 年（1890 天）	121 天

## 参 考 文 献

- [1] GB/T 3359—2009 数据的统计处理和解释 统计容忍区间的确定
  - [2] GB/T 19633.1—2024 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] GB/T 42062—2022 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
  - [4] 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
  - [5] ASTM F1980—21 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
  - [6] ASTM F3172—15(2021) Standard Guide for Design Verification Device Size and Sample Size Selection for Endovascular Devices
  - [7] AMMI TIR17:2017/(R)2023 Compatibility of materials subject to sterilization
  - [8] 无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）
-

# 《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》 团体标准编制说明

## 一、工作简况

### 1. 任务来源

根据医械协医高字[2024] 001号的有关内容，团体标准《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》纳入标准制定计划，列入“2025年中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会团体标准制修订项目”。

### 2. 关于标准名称和标准体系的说明

本标准名称为《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》。

本标准是《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南》系列标准下的第1部分，该系列标准一共有5个部分，包含老化试验方案设计、实时老化条件确定、加速老化试验方法适用性及老化因子Q10的选择、加速老化温度选择方法以及加速老化湿度选择方法，本标准是该系列标准中的第一部分：老化试验方案设计。

本标准按照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。

### 3. 工作过程

在接到标准制定任务后，中国医疗器械行业协会医用高分子制品专业分会召集了安徽和美瑞医用包装材料有限公司、南微医学科技股份有限公司、上海建中医疗器械包装股份有限公司、杜邦（中国）研发管理有限公司、威海洁瑞医用制品有限公司、威海德生技术检测有限公司、河南省驼人医疗科技有限公司、中石化（北京）化工研究院有限公司、山东中保康医疗器具有限公司、上海正邦医疗科技有限公司、宁波汉科医疗器械有限公司、深圳市保安医疗用品有限公司、上海新上化高分子材料有限公司、厦门当盛新材料有限公司、斯坦德科创医药科技（青岛）有限公司、通标标准技术服务（上海）有限公司、宁波韦科医疗科技有限公司、黑龙江省药品检验研究院、江西省医疗器械检测中心、甘肃省医疗器械检验检测所、山东威高集团医用高分子制品股份有限公司、安徽天康医疗科技股份有限公司、南京双威生物医学科技有限公司、斯迪迈（苏州）医疗科技有限公司、四川省药品检验研究院（四川省医疗器械检测中心）、湖北省医疗器械质量监督检验研究院、湖南省药品检验检测研究院、上海市医疗器械化妆品审评核查中心、天津市医疗器械审评查验中心、福州绿帆包装材料有限公司、浙江润强医疗器械股份有限公司、谱尼测试集团股份有限公司参与起草。接受任务后，南微医学科技股份有限公司立即着手开始组织收集与高分子材料和包装材料老化试验相关的资料，起草了标准草案。

2024年7月4日在山西太原召开了2024年第一次团体标准工作组会议，讨论团体标准修订目的、编制依据、命名、适用范围、主要技术指标及工作开展进度时间节点安排。建立了标准起草小组工作微信群。同时对标准初稿的内容进行了讨论，会议讨论后的主要建议包括：调整标准的整体框架（包括应包含的章节、条款及其顺序）更符合标准文件的格式，参考AMMI TIR17在起草的标准中增加迭代加速老化因子的内容。

2024年11月3日在南京组织了工作组内的会议，对前一次会议后标准的修改内容进行了讨论，重点讨论了迭代加速老化因子的方法，明确了迭代加速老化因子内容在本标准中的体现方式。

2025年3月4日在南京再次组织了工作组内的会议，结合对 AMMI TIR17 标准中迭代加速老化因子内容的理解，提出了用于迭代加速老化因子分析的实时老化数据可以不是实时老化终点时的完整数据，只要加速老化结束，且同时有足够的实时老化数据用于比较分析，实时老化未结束也可以重新计算加速老化因子，对标准中的迭代加速老化因子的方法及示例按照会议讨论后的统一意见进行修改。

2025年3月6日在泉州市召开了2025年团体标准第一次工作组会议，会议上对标准草案进行了整体汇报，重点汇报了与2024年7月4日标准草案版本相比的主要变化点。专家组建议对标准的结构框架需再确认。

2025年7月9日在承德市召开了2025年团体标准第二次工作会议，会议上对与前一次工作组会议标准草案版有变化的内容进行了汇报。主要的变化内容包括：

- 1) 对术语“迭代加速老化因子”的定义进行了修改，增加了后半句“在实时老化数据有更新时重新评估和修正加速老化因子，直至实时老化结束。”。
- 2) 将原先分成两个条款的“确认老化试验时间”和“观察时间点”合并为一个条款“确定老化试验时间及观察时间点”。
- 3) 将条款“准备试验仪器及设备”和“准备试验样品及确定样本量”的顺序进行了调整，调整后条款“准备试验仪器及设备”在前面。
- 4) 条款10中增加了“e) 实时老化持续进行。当实时老化数据有更新时，可考虑重新计算加速老化因子，直至实时老化结束。”。
- 5) 对附录A和附录D中参考了AMMI TIR17标准中的内容进行了语句上的调整。
- 6) 在附录D的d)中增加了“注：由于加速老化试验结果中性能合格的最长老化时间为56天，尚无试验数据支持76天加速老化试验的合格性，因此需按照迭代后的加速老化模型再次在同等试验环境条件下进行加速老化试验，评价迭代后加速老化的结果。”。

同时会议上提出了本系列标准的术语和定义需要确认，确保系列标准中的术语和定义的协调一致性。

## 二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

### (一)关于标准名称的确定

《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》

### (二)产品介绍

本标准适用于医疗器械用高分子材料和包装材料。

### (三)国内现状

国内目前已有的相关标准 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》规定了设计加速老化方案的指南，但其仅适用于无菌屏障系统无菌完整性和其包装材料组件，标准中也未给出详细的老化试验设计的操作指导。对于高分子材料及包装材料的老化试验的设计，目前尚没有一个统一、详细且可操作的指南性标准。

### (四)标准内容说明

#### 1. 标准制订的背景和目的

在医疗器械产品上市前，产品有效期验证是必经环节，老化试验是常用的验证方法。医疗器械用的高分子材料及包装材料的老化试验涉及到多方面的因素，包含老化试验方案的设计、老化试验条件、老化试验温度和湿度的选择，老化试验方法的适应性及 Q10 的选择等。目前已有的标准 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》中规定了设计加速老化方案的指南，仅适用于无菌

屏障系统无菌完整性和其包装材料组件，且标准中未给出上述所提及的老化试验设计所需要考虑的多方面因素的详细信息，也未给出详细的老化试验设计的操作指导。对于当前高分子材料及包装材料的老化试验的设计缺乏统一、详细且可操作的指南性标准，企业还需要花费较多的时间再去研究老化试验方案设计，以及在设计方案时对应诸多影响因素的研究。由于各企业之间技术能力水平不一、理解不同，考虑到的因素也各不相同，老化试验过程可能存在较多差异，影响验证的结果，从而导致验证后的产品质量参差不齐。

当前，基于温度变化的加速老化试验在医疗器械行业已被广泛应用。高分子材料老化过程与环境温度变化存在特定关系，即环境温度每增加 10 °C，高分子材料老化的化学反应速率大约增加一倍，这为加速老化试验提供了理论依据。

注：加速老化试验一般用于高分子材料，准确的说是用于符合化学反应动力学，符合阿列纽斯方程的所有化学物质。可以明确的是无机化合物、小分子有机化合物、金属材料、动物源材料等均不适合阿列纽斯方程，不能使用该方法模拟材料的老化进程。

《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第 1 部分：老化试验方案设计》正是基于这样的行业需求和科学原理制定的。其目的在于对老化试验方案设计的各个方面，包括老化目的、试验样品、试验条件、试验时间、过程监测、测试、数据分析及结果判定等进行统一规范，避免因试验标准不统一导致的结果偏差，这可以使企业有明确的老化试验方案设计的依据和操作指导内容，统一的标准不但可以更好的规范验证工作，从而保证交付产品的质量，同时可以降低企业的研发成本，避免考虑不全面的验证反复，缩短研发周期，加速新产品的研发上市。

## 2. 标准修订的主要内容

### 2.1 术语和定义

标准中给出了新的术语“迭代加速老化因子”的定义，有助于理解本标准。

### 2.2 标准结构说明

标准中包含了老化试验方案设计需要考虑的一些主要要素，包括试验目的、试验条件、试验时间及观察时间点、试验项目及接受准则、试验样品及样本量、试验仪器及设备、实施老化试验、试验数据记录、老化结果评价等，以及迭代加速老化因子方法。

### 2.3 关于老化试验设计的说明

#### 2.3.1 试验条件的考虑

老化试验需要考虑材料在全生命周期所经历的条件，这些条件包括但不限于运输、贮存、使用过程中的温度、湿度、光照、空气、压力、辐射、堆码、振动、冲击。无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022 年修订版）中提出影响医疗器械货架有效期的外部因素包含了贮存条件，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。这些外部影响因素也是本标准老化试验需要考虑的因素。

ASTM F1980—21 中指出选择不同温度下的湿度原则，发现为了在高温下（与环境温度相比）材料中实现等效的水分浓度，必须保持相当的相对湿度条件，而不是绝对湿度条件。在较高的温度下使用空气的绝对水分含量（与等效的相对湿度相反）会导致材料中吸收的水分比在实际环境温度下更低，并且可能会显著偏离实际储存湿度水平。在较高的老化温度（例如，50 °C - 60 °C）、较低的相对湿度水平（例如，<30 % RH）下，通常可能导致材料中的水分含量降低，这可能延缓实时老化系统中可能固有的材料降解/水解状况，导致加速老化有效期会比实时老化有效期长。相反，在高于 50 °C 的温度下如果使用超过 55% 的相对湿度则可能会导致材料发生不自然状态下的物理变化（例如，材料分层），尤其是吸湿性聚合物，这种情况又会导致加速老化有效期会比实时老化有效期短。因此在 21 版标准中，明确了湿度的范围，以 45 %RH~55 %RH 为目标，除非基于材料知识使用其他湿度条件的具体保证。如果使用其他条件，则应说明理由。另外，在考

考虑湿度时（更高或更低）应谨慎，应该与温度结合，避免使用会导致材料在不自然状态下起物理变化的湿度水平。但 45 % RH~55 % RH 的条件是否对所有材料都适合吗？答案是否定。

### 2.3.2 试验观察时间的考虑

在 ASTM F1980—21 标准 X2.2 中指出，常采用走势分析表征老化对材料和无菌屏障系统特性的影响，加速老化时间点数量最少设一个，但必须有与期望的对应的时间点（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。

采用走势分析来表征老化对材料的影响，需同时设定几个不同的时间观察点，基于 ASTM F1980—21 中的说法，考虑至少有三个观察点。如需要观察到材料老化现象的发生，老化试验时间要足够长，能够观察到材料的老化现象。在各个观察点设定测试项目，以验证材料老化的情况，测试项目宜基于产品的预期用途、材料特性以及风险评价考虑设计。

加速老化时间推算基于温度与化学反应速率的指数关系，末点余量可补偿因材料非线性老化带来的预测偏差。有效期试验终点宜设定为比预期使用期限时间长，如将预期使用期限时间基础上增加 3 个月的时间作为有效期试验终点。如材料的预期使用期限无可参考的经验数据，除了零时刻点、中间点、有效期试验终点外，宜将预期使用期限时间也设定为一个观察时间点。

### 2.3.3 老化时间的考虑

实时老化试验时间为材料的预期使用寿命。

目前大部分无菌医疗器械及包装的加速老化时间是根据阿列纽斯化学反应速率函数建立加速老化公式计算获得。

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

AAT：加速老化时间，要想获得 AAT 必须明确以下参数：

- 1)  $RT$ ：实时老化时间，实时老化时间要根据市场需求以及同类产品的有效期来确认，实时老化时间也就是产品期望的货架寿命。
- 2)  $Q_{10}$ ：温度升高或降低 10 °C 的老化系数，如果在没有其他经确认的合适数据，一般会将  $Q_{10}$  保守的选定为 2 或 1.8，如需要设定大于 2 的  $Q_{10}$  值，需要同时提供详细的相关研究资料，依据为《无菌植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022 年修订版）》。ASTM F1980—21 标准 7.3.1 中也提到使用  $Q_{10}$  等于 2 的阿列纽斯方程计算老化因子是一种常见而保守的方法。
- 3)  $T_{RT}$ ：预设的实际贮存温度，即选择能代表实际产品贮存和使用条件的温度。这个温度值也是加速老化试验零时刻温度，加速老化零时刻温度就是实时老化的环境温度，只有这两个温度一致，加速老化的结果才能表征实时老化的结果。在 ASTM F1980—21 标准 7.2.2（YY/T 068—2018 标准的 7.2.2）中指出， $T_{RT}$  预设的实际储存温度通常在 20 °C~25 °C 之间，其中 25 °C 是较为保守的温度参数。但这不是绝对的，此温度的确定应该考虑产品实际贮存环境下的温度，在一些低纬度地区，样品在没有空调的环境下保存，环境的年平均温度可能会高于 25 °C，如果按 25 °C 计算，加速老化试验有效期会缩短，其结果可能不被认可；反之，加速老化的条件要严格于实际老化的条件，结果是可以接受的。此外，此温度也可以结合同类产品和材料的历史研究数据确定。对于室温或环境温度，标准要求选择能代表实际产品贮存和使用条件的温度。ASTM F1980—21 标准 7.4.9 中指出，对于标有特定长期储存温度范围的产品，建议将用于计算加速老化持续时间的室温与该范围上限对齐。
- 4) 在 ASTM F1980—21 标准 7.2.3（YY/T 068—2018 标准的 7.2.3）中指出， $T_{AA}$  加速老化温度的选择要首先考虑医疗器械材料以及包装材料的表征情况，这里所述的材料表征是指可能影响加速老化研究结果的材料特性，加速老化方案需选择保守温度，宜根据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依据，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，温度选择宜限定在防止材料的任何物理转化，以确保材料（医疗器械和包装材料）不会因超出使用范围的极端条件而受损。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。加速老化温度可以对材料和无菌屏障系统产生现实世界不存在的极端挑战，从而对失败产生错误的解读。加速老化温度（ $T_{AA}$ ）的选择越高，AAF 就越大，从而加速老化的时间就越短。必须注意的是，不能是只靠提高加速老化温度来缩短加速老化的时间。温度过高材料就可能发生反应，而这在实时老化温度或室温下是不会发生的。在确定老化温度时需严格评估。 $T_{AA}$  通常不建议使用高于 60 °C，可接受试验温度的极限偏差为  $\pm 2$  °C。

### 2.3.4 测试项目及接受准则的考虑

老化试验方案中需制定测试数据分析方法以及接受准则。基于选择的老化试验接受准则，制定相应的数据统计分析方法。接受准则优先参考相关标准、行业经验的建议。常规的接受准则则是各观察点所有测试项目的测试结果都符合指标的接受标准值。但当某些指标在试验初期无法明确指标接受标准值时，则可考虑分析各阶段的数据走势，或用零时刻的性能数据与有效期试验终点性能数据进行比较的方法。

ASTM F1980—21 标准 8.7（YY/T 068—2018 标准的 8.7）中要求在老化试验前建立接受准则，并给出了几种不同的评价方法，这些评审方法同样适用于本标准所涉及的老化试验方案设计。

- a) 用零时刻性能数据与有效期试验终点最终性能数据对比；
- b) 分析所有评价时段的数据走势；
- c) 评估最后时段性能试验结果。

### 2.3.5 试验样品及样本量的考虑

老化试验样品应选择最坏情况的试验样品，当可能有多个最坏情况时，这多个最坏情况样品都应被包含，依据 FDA 指南 Recommended Content and Format of Non—Clinical Bench testing Information in Premarket Submissions（上市前申报材料中非临床台架试验信息的建议内容和格式），此时采用如“四角法”或“括号法”的方式选择试验样品可能是合适的。

试验样品应全面考虑其在有效期内所处的不同状态，且所有这些状态均应被验证。例如，有些产品需要用户在使用前进行灭菌，产品在其有效期内非灭菌和灭菌两种状态；有些产品会有不同的灭菌方式。

产品在使用前一般都会经历实际的运输过程，因此必要时，应考虑模拟运输的试验样品。

试验样品的数量优先参照试验方法标准中规定的要求，如标准中没有规定或是没有可参照的标准，那么试验数量需要依据风险确定，样本量应具有统计学意义。ASTM F3172—15(2021)标准中给出了试验样本量的确认方法。

- a) 测试结果数据是计数型数据的，样本量可通过零缺陷的二项分布公式转换，由公式  $n = \ln(1 - \text{置信度}) / \ln(\text{可靠度})$  计算获得，其中置信度和可靠度需根据风险等级确定。
- b) 测试结果数据是计量型数据的，样本量可以根据公差极限，通过假设检验进行确认。选取一定样本量的试验样品进行测试，对测试数据进行分析以确认选取的样本量是否足够。对于单边限值的数据，通过测试数据计算 UTL 或 LTL，与 USL 或 LSL 比较，若  $UTL = \text{Avg} + k_1 * s \leq USL$  或  $LTL = \text{Avg} + k_1 * s \geq LSL$ （其中  $k_1$  因子值可根据置信度、可靠度、试验样本量表（表见 GB/T 3359—2009 附录 B～附录 E）获得），则样本量是可接受的，反之说明样本量不够；对于双边限值的数据，通过测试数据计算 UTL 和 LTL，分别与 USL 和 LSL 比较，若  $UTL = \text{Avg} + k_2 * s \leq USL$  且  $LTL = \text{Avg} + k_2 * s \geq LSL$ （其中  $k_2$  因子值可根据置信度、可靠度、试验样本量表（表见 GB/T 3359—2009 附录 B～附录 E）），则样本量是可接受的，反之说明样本量不够（更多的信息详见 ASTM F3172—15(2021)）。若有历史测试数据（选择历史数据大于等于 30 个，参考《六西格玛绿带手册》（中国人民大学出版社）4.2.8 章节），则可以通过历史测试数据计算出  $K$  因子值，再反查表（表见 GB/T 3359—2009 附录 B～附录 E）获得试验样本量。

### 2.3.6 试验仪器及设备的考虑

老化试验过程中应配备可模拟实际环境条件或加严试验条件的仪器和设备。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》中对老化试验仪器及设备的要求同样适用于本标准，规定了房间（或箱）、控制仪器、温度计、湿度计的要求。

### 2.3.7 老化结果的评价

老化结果的评价包括加速老化结果评价（如有）和实时老化结果评价。YY/T 0681.1—2018 标准中对加速老化结果评价和实时老化结果评价的方法，本标准同样适用。

如果加速老化结果满足可接受准则，代表产品的有效期被有条件确认，但仍需要用实时老化研究的结果进行最终确认。如果加速老化结果不满足可接受准则，要么对材料生产过程进行调查后改进，要么尝试确认较短的有效期，或是等待实时老化确认结果。如果实时老化确认结果可以接受，则产品的有效期被确认。出现这种情况是由于加速老化程序比实时老化程序严苛所致。

如果实时老化结果满足可接受准则，代表产品的有效期得到确认。如果实时老化结果不满足可接受准则，产品有效期必须减少到实时老化试验获得成功的最长的有效期，或是对材料进行改进后重新试验。如果产品已经根据加速老化结果投放到市场，宜进行认真评审，形成文件，并采取相应措施。

### 2.3.8 迭代加速老化因子

传统的加速老化试验方法，采用固定的老化因子（基于  $Q_{10}$  等于 2），这虽能在一定程度上缩短测试时间，但难以精准模拟产品真实老化情况，在有些情况下，过于保守的加速老化因子可能是对产品的性能鉴定提出了更严格的挑战，如果产品性能鉴定在加速老化试验后不及预期，可能这不是产品真实的老化结果。

AAMI TIR17—2017/(R) 2023 指南附录 J 中提出的迭代加速老化因子方法，可以根据已有的实时老化数据与加速老化数据，不断评估并修正加速老化因子，能使加速老化更准确地反映产品实际老化进程。

通过迭代加速老化因子的方法，可获得更接近实时老化的加速老化模型。采用这种方法时，需收集实时老化和加速老化试验后的数据，这些数据应是计量型数据，且能够反映材料性能随老化时间退化的关系。

通过比较实时老化和实时等同老化数据下材料性能退化的快慢，以此来确认加速老化因子是否合适。如果实时等同老化数据下材料性能的退化比实时老化数据下的材料性能退化快，说明加速老化程序比实时老化程序严苛，宜增大加速老化因子。反之，宜减小加速老化因子。

根据实时老化和实时等同老化数据的比较结果，重新选择  $Q_{10}$  值，计算加速老化因子，获得迭代后的加速老化模型。迭代后实时等同老化数据下材料性能退化速度宜接近但不低于实时老化下材料性能退化速度，这主要是出于稳健性的考量，预留合理的安全裕度，用以弥补因老化数据线性相关度而产生的分析误差，确保模型在复杂实际工况下的可靠性。

完成加速老化因子迭代后，如需要，按照迭代后的加速老化模型再次在高温下进行加速老化试验。评价迭代后的加速老化结果。

## 三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》为医疗器械制造商和医疗器械包装制造商提供了老化试验方案设计的专业指导，能够借助科学的加速老化手段，全面且深入地评估医疗器械及其包装在不同环境因素影响下的性能变化，依据加速老化试验评估得出的医疗器械和医疗器械包装的有效期，能够最大程度地接近真实使用场景下的实际有效期。

拟制定的《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验指南 第1部分：老化试验方案设计》标准提供了统一的老化试验方案，企业无需自行摸索试验方法，减少了重复测试和研发投入，能够缩短产品开发周期。同时有助于提升行业整体产品质量，减少低质量产品的市场流通。高质量的医疗器械减少了因器械故障导致的医疗延误和重复治疗，提高了医疗体系的运行效率，降低了医疗成本。

标准的实施有助于确保医疗器械在有效期内的安全性和功能性，减少因材料老化导致的医疗事故，保

障患者的生命健康。标准化的老化试验方法推动了医疗器械行业向规范化、科学化方向发展，促进行业技术交流合作，提升了行业整体形象和公信力。

本标准为指导标准，不需要进行标准实验验证。

#### 四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

- a) ASTM F1980–21 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices  
拟制定标准采用了该标准中的加速老化湿度选择的原则、试验观察时间点的考虑、预设的实际储存温度的选择、加速老化温度的选择以及老化后的评价方法等内容，这些参考采用的内容与 ASTM F1980–21 中的内容是协调一致的。
- b) AAMI TIR17:2017/(R) 2023 Compatibility of materials subject to sterilization  
拟制定标准采用了该标准中的迭代加速老化因子的方法，其方法原理与 AAMI TIR17:2017/(R) 2023 中的方法是协调一致的，对于迭代加速老化因子的示例，未完全参照 AAMI TIR17:2017/(R) 2023，进行了修改。
- c) ASTM F3172–15(2021) Standard Guide for Design Verification Device Size and Sample Size Selection for Endovascular Devices  
拟制定标准采用了该标准中的试验样本量的确认方法，参考采用的部分与 ASTM F3172–15(2021) 标准中的方法是协调一致的。

#### 五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

#### 六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准的制订过程中，未出现重大分歧意见。

#### 七、其他应予说明的事项

无

标准起草工作组  
2025 年 07 月 16 日

## 参考文献

- [1] 无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）
- [2] GB/T 3359—2009 数据的统计处理和解释 统计容忍区间的确定
- [3] 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
- [4] ASTM F1980-21 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices（医疗器械无菌屏障系统加速老化试验指南）
- [5] ASTM F3172-15(2021) Standard Guide for Design Verification Device Size and Sample Size Selection for Endovascular Devices（血管器械用设计验证器械尺寸与样品尺寸选择的指南）
- [6] AAMI TIR17-2017/(R) 2023 Compatibility of materials subject to sterilization（灭菌材料的相容性）